THIEMEs
INNERE
MEDIZIN

TIM



Thieme

THIEMEs INNERE MEDIZIN
TIM

Herausgegeben von

Klaus Alexander	Angiologie
Werner G. Daniel	Kardiologie
Hans-Christoph Diener	Neurologie, Sucht
Mathias Freund	Hämatologie/internistische Onkologie
Hans Köhler	Nephrologie
Siegfried Matern	Hepatologie
Hans H. Maurer	Vergiftungen
Beat A. Michel	Rheumatologie
Dennis Nowak	Umweltmedizin
Teut Risler	Wasser- und Elektrolythaushalt
Andreas Schaffner	Infektionen
Werner A. Scherbaum	Endokrinologie
Gerhard W. Sybrecht	Pneumologie, Intensivmedizin
Günther Wolfram	Ernährung
Martin Zeitz	Gastroenterologie

unter Mitarbeit von Monika Flasnoecker

805 Abbildungen in über 1000 Einzeldarstellungen, 848 Tabellen

Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Projektleitung:
Dr. med. Monika Flasnoecker

Projektorganisation:
Gisela Ruscheweyh

Redaktion:
Dr. med. Monika Flasnoecker

Zeichnungen:
Karin Baum, Altrip

Umschlaggestaltung:
Cyclus DTP Loenicker, Stuttgart

Bildquellen der Zwischentitelseiten (sofern nicht aus den Beiträgen entnommen)

Anderson RH, Becker AE: Anatomie des Herzens. Thieme, Stuttgart 1982

Arning Ch: Farbcodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Thieme, Stuttgart 1996

Götz M-L, Rabast U: Diättherapie. Thieme, Stuttgart 1998

Gyr NE, Schoenenberger RA, Haefeli WE: Internistische Notfälle, Thieme, Stuttgart 1999

Riede U-N: Taschenatlas der allgemeinen Pathologie. Thieme Stuttgart 1998

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Thiemes Innere Medizin: TIM. – Stuttgart; New York: Thieme, 1999

(http://www.thieme.de)

Printed in Germany

Satz: Gulde-Druck; Tübingen

Druck: Staudigl-Druck; Donauwörth

Buchbinder: Großbuchbinderei Fikentscher, Darmstadt

ISBN 3-13-112361-3 1 2 3 4 5 6

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem **Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.
Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.
Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden *nicht* besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

Vorwort

Nicht nur während des Medizinstudiums, auch im ärztlichen Alltag ist die Innere Medizin die Disziplin, die im Mittelpunkt steht. Deshalb wünscht man sich bereits als Student ein ausführliches Werk zum Nachschlagen, das auch später den klinischen Alltag begleitet. Diesem Wunsch entsprechend hat der Verlag ein Lehr- und Nachschlagewerk entwickelt, das die Innere Medizin kompetent und aktuell, aber auch übersichtlich und verständlich präsentiert.

Für einen einzelnen Herausgeber ist das breit gefächerte Gebiet der Inneren Medizin kaum noch überschaubar. Das hat der Verlag bei der Konzeption des Werks berücksichtigt und für jedes Gebiet der Inneren Medizin einen Spezialisten als Herausgeber gewonnen. Gemeinsam haben diese Herausgeber mit über 180 Autoren das relevante Wissen des entsprechenden Fachbereichs sorgfältig zusammengestellt.
Für die inhaltliche Aufbereitung dieses Wissens hat der Verlag ein didaktisches Konzept entwickelt, das sicherstellt, daß die einzelnen Beiträge homogen aufgebaut und gestaltet sind. Das didaktische Konzept berücksichtigt vor allem die knappe Zeit des Lesers; weshalb übersichtliche Aufarbeitung, Trennung wissenschaftlicher Grundlagen von praxisgerechter Anwendung und optimaler Zugriff auf die Information im Vordergrund stehen.
Wir hoffen, daß uns das mit TIM gelungen ist und sind offen für konstruktive Kritik und Verbesserungsvorschläge.



Thieme-Verlagshaus

Danksagung

Ein Werk in diesen Dimensionen neu zu konzipieren und aufzulegen ist für jeden Verlag und jeden Verleger ein Wagnis. Deshalb möchte ich mich zuerst bei allen Herausgebern bedanken, die das Konzept des Werkes angenommen und für ihren Fachbereich umgesetzt haben. Weiterhin gilt mein Dank jedem einzelnen Autor; alle haben sich, trotz hinreichender Warnung, dem didaktischen Konzept unterworfen und damit – wenn auch manchmal murrend – auf ihre eigenen individuellen gestalterischen Vorstellungen verzichtet.

Ohne die umsichtige und immer engagierte Mitarbeit von Frau Gisela Ruscheweyh, die sich von Anfang an um einen reibungslosen organisatorischen Ablauf unseres ehrgeizigen Zeitplans eingesetzt hat, die vor allem immer verständnisvoll auf die Probleme der Autoren eingegangen ist, wäre das Werk nie in absehbarer Zeit zu einem Ganzen zusammengewachsen. Dafür möchte ich ihr meine höchste Anerkennung aussprechen.

Die dem Konzept entsprechende redaktionelle Bearbeitung der Einzelbeiträge war sehr aufwendig, zeit- und kraftraubend. Um die Einheitlichkeit zu gewährleisten, konnte diese Aufgabe nur auf wenige Schultern verteilt werden. Frau Waltraud Haberberger aus der Fachredaktion Medizin des Thieme Verlags ist es zu verdanken, daß ich nicht resigniert und auf dreiviertel der Wegstrecke haltgemacht habe. Ihre frische und unkomplizierte Art, ihr tatkräftiges Zupacken und ihr Optimismus haben mir geholfen, den Weg zu Ende zu gehen; die Phase der Herstellung des Buches wurde ausschließlich von ihr begleitet. Für die tatkräftige Unterstützung im redaktionellen Endspurt bedanke ich mich bei Frau Stephanie Engelhard.

Einer, der nie daran zweifelte, daß das Projekt in einem vertretbaren Zeitraum zu einem guten Abschluß kommt, war Herr Dr. Jürgen Lüthje, verantwortlich im Verlag für die Programmplanung medizinischer Lehrbücher. Bei ihm möchte ich mich für das rückhaltlose Vertrauen und für die immer unterstützende Haltung bei der Lösung welcher Probleme auch immer bedanken. Und damit auch beim Verlag, der mir über Herrn Dr. Bob die Realisierung dieses wichtigen Werks anvertraute.

Ein Buch entsteht im Team und deshalb möchte ich allen, die dabei geholfen haben, auch wenn Sie nicht namentlich genannt sind, danken: stellvertretend für die Herstellung Herrn Lehnert, unseren Korrektoren Herrn Müller und Herrn Kummer; Frau Ilchmann für die Übertragung der Korrekturen, Frau Leopold für die Aufarbeitung des Sachregisters.

Was wäre dieses Werk ohne Zeichnungen, die den oft schwierigen Sachverhalt erklären und ergänzen. Frau Karin Baum hat mit erstaunlichem Geschick diese Herausforderung gemeistert. Mein Dank gilt vor allem ihrem Einfühlungsvermögen und ihrer geduldigen Nachsicht, auch mit mir.

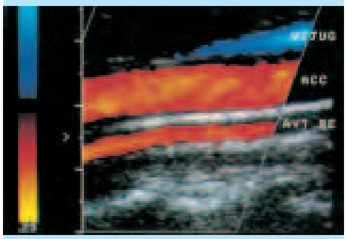
Projektleitung
Dr. med. Monika Flasnoecker — München, Sommer 1999

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999



Inhaltsübersicht

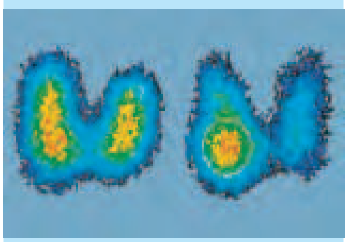
▶ Eine detaillierte Inhaltsübersicht finden Sie am jeweiligen Buchteilbeginn



1 Angiologie

Inhaltsübersicht ▶ 2

Grundlagen 5
Erkrankungen der Arterien 14
Hypotonie – Orthostase 89
Erkrankungen der Venen 95
Erkrankungen der Lymphgefäße 130



2 Endokrinologie

Inhaltsübersicht ▶ 138

Endokrine Erkrankungen 141
Stoffwechselstörungen 288
Metabolische Knochenerkrankungen 350
Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts 374



3 Gastroenterologie/Hepatologie

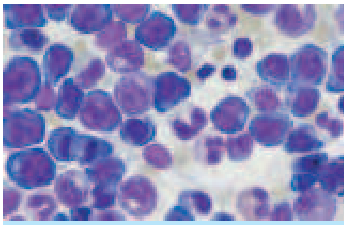
Inhaltsübersicht ▶ 432

Gastroenterologie

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (allgemein) 439
Infektionen des Gastrointestinaltrakts 491
Erkrankungen der Speiseröhre 515
Erkrankungen des Magens und des Zwölffingerdarms 532
Dünn- und Dickdarm 561
Polyposis-Syndrome 606
Vaskuläre Erkrankungen 612
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen 615
Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse 623
Gastrointestinale neuroendokrine Tumoren 640
Erkrankungen der Bauchhöhle und des Peritoneums 653

Hepatologie

Erkrankungen der Leber 659
Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege 791



4 Hämatologie/ Internistische Onkologie (Auswahl)

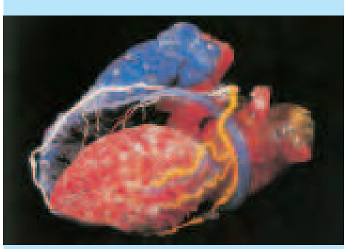
Inhaltsübersicht ▶ 810

Hämatologie

Hämatopoese ... 813
Hämatologische Diagnostik ... 817
Anämien ... 827
Aplastische Anämie ... 851
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie ... 856
Myelodysplastische Syndrome ... 859
Akute myeloische Leukämie ... 865
Akute lymphatische Leukämie ... 871
Myeloproliferative Erkrankungen ... 881
Non-Hodgkin-Lymphome ... 897
Chronische lymphatische Leukämie ... 920
Multiples Myelom ... 925
Morbus Hodgkin ... 932
Supportive Therapie in der Hämatologie ... 938
Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation ... 945
Kongenitale Thrombozytopathien ... 955
Idiopathische thrombozytopenische Purpura ... 958
Kongenitale plasmatische Gerinnungsdefekte und Gerinnungsdefekte durch erworbene Hemmkörper ... 960
Übergerinnbarkeit und thrombophile Diathesen ... 970
Fibrinolyse und fibrinolytische Therapie ... 977
Hämatologische Notfälle ... 982

Internistische Onkologie (Auswahl)

Mammakarzinom ... 990
Maligne Keimzelltumoren bei Männern ... 1000
Weichteilsarkome und osteogene Sarkome ... 1008
Malignes Melanom ... 1014
Nierenzellkarzinom ... 1019
Tumormetastasen bei unbekanntem Primärtumor ... 1022



5 Kardiologie

Inhaltsübersicht ▶ 1030

Kardiologische Diagnostik ... 1033
Herzinsuffizienz ... 1070
Herztransplantation ... 1089
Koronare Herzkrankheit ... 1096
Herzklappenfehler ... 1123
Herzklappenprothesen ... 1178
Entzündliche Herzerkrankungen ... 1182
Perikarderkrankungen ... 1196
Kardiomyopathien ... 1204
Herzrhythmusstörungen ... 1226
Kardiale Tumoren ... 1251

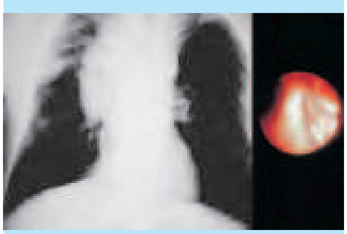
Kardiogene Embolie 1256
Funktionelle Herzerkrankungen 1263
Kardiologische Rehabilitation 1268
Operationsfähigkeit bei nichtkardialen Operationen 1274
Schwangerschaft und Herzerkrankungen 1278



6 Nephrologie

Inhaltsübersicht ▶ 1286

Grundlagen der Nierenfunktion 1289
Diagnostische Verfahren 1297
Glomerulonephritis 1306
Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung 1317
Diabetische Nephropathie 1331
Vaskuläre Nierenerkrankungen 1335
Bakterielle Harnwegsinfektionen 1342
Interstitielle Nephritis 1347
Nephrolithiasis 1353
Hereditäre Nierenerkrankungen 1359
Zystische Nierenerkrankungen 1369
Tumorerkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege 1374
Erkrankungen der Prostata 1382
Akute Niereninsuffizienz 1389
Hepatorenales Syndrom 1397
Chronische Niereninsuffizienz 1400
Eliminationsverfahren 1417
Nierentransplantation 1434
Nieren- und Hochdruckkrankheiten in der Schwangerschaft . 1441
Arterielle Hypertonie 1445



7 Pneumologie

Inhaltsübersicht ▶ 1458

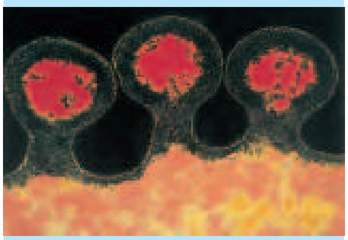
Physiologische Grundlagen 1461
Leitsymptome 1465
Diagnostische Verfahren 1467
Erkrankungen der Atemwege 1473
Erregerbedingte Erkrankungen des Respirationstrakts 1517
Tumoren der Lunge, der Pleura und des Mediastinums 1555
Schlafbezogene Atmungsstörungen 1578
Erkrankungen des Lungenkreislaufs 1581
Erkrankungen der Pleura und der Thoraxwand 1595
Lungentransplantation 1604



8 Rheumatologie

Inhaltsübersicht ▶ 1610

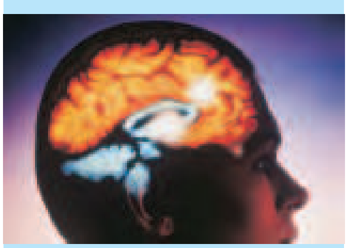
Zugang zu rheumatischen Erkrankungen 1611
Rheumatoide Arthritis 1622
Kollagenosen und Vaskulitiden 1632
Spondylarthropathien 1652
Degenerative Gelenkerkrankungen 1668
Kristallarthropathien 1679
Rückenschmerzen 1688
Weichteilrheumatismus 1702
Entzündliche Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen 1712



9 Infektionen

Inhaltsübersicht ▶ 1722

Infektionsprophylaxe 1725
Prinzipien der Infektionsdiagnostik 1739
Antimikrobielle Therapie 1750
Infektionen bei älteren Menschen 1775
Infektionen bei Immunschwäche (nicht HIV) 1779
Infektionen durch Implantate und Fremdkörper 1797
Systemische Infektionen 1807
Virale Infektionen 1830
Infektionen des Zentralnervensystems 1844
Haut- und Weichteilinfektionen 1854
Infektionen mit Exanthem 1863
Infektionen bei Reiserückkehrern 1868
Sexuell übertragbare Krankheiten 1881
HIV-Infektionen und AIDS 1888



10 Neurologie

Inhaltsübersicht ▶ 1916

Zerebrale Durchblutungsstörungen 1917
Kopf- und Gesichtsschmerzen 1928
Schwindel 1937
Neurologische Alkoholfolgekrankheiten 1941
Polyneuropathie und Polyneuritis 1945
Schmerztherapie 1949



11 Ernährung

Inhaltsübersicht ▶ 1958

Grundlagen 1961
Ernährungsmitbedingte Krankheiten und Krankheiten, die auf Ernährungstherapie ansprechen 1987



12 Umwelt

Inhaltsübersicht ▶ 2026

Aufgaben und Methoden der klinischen Umweltmedizin ... 2027
Erkrankungen und Beeinträchtigungen durch physikalische Einwirkungen 2032
Erkrankungen und Beeinträchtigungen durch natürliche und zivilisatorische Belastung der Umweltmedien 2043
Grenzen der Umweltmedizin heute 2060
Schadstoffgrenzwerte und -richtwerte 2063
Umweltepidemiologische Methodik 2066



13 Sucht

Inhaltsübersicht ▶ 2070



14 Vergiftungen

Inhaltsübersicht ▶ 2098



15 Intensivmedizin

Inhaltsübersicht ▶ 2140

Referenzwerte 2175

Sachverzeichnis 2181

Abkürzungsverzeichnis 2301

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. med. Klaus Alexander
Hauptstraße 19
30916 Isernhagen

Prof. Dr. med. Olaf Anders
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Universität Rostock
Ernst-Heydemann-Straße 6
18057 Rostock

Prof. Dr. med. Tilo Andus
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Klinikum der Universität Regensburg
93042 Regensburg

Prof. Dr. med. W.E. Aulitzky
Zentrum für Innere Medizin
Robert-Bosch-Krankenhaus
Postfach 50 11 20
70341 Stuttgart

Dr. med. Mark-Michael Barbey
Radiologische Gemeinschaftspraxis
Am Röpersberg 2
23909 Ratzeburg

Dr. med. Jürgen Barnert
III. Medizinische Klinik
Zentralklinikum
Stenglinstraße 2
86156 Augsburg

PD Dr. med. Manuel Battegay, stv.
Medizinische Universitäts-Poliklinik
Kantonsspital Basel
CH-4031 Basel

Dr. med. Maximilian Bittinger
III. Medizinische Klinik
Zentralklinikum
Stenglinstraße 2
86156 Augsburg

PD Dr. med. Carsten Bokemeyer
Medizinische Universitätsklinik II
E.-Karls-Universität Tübingen
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen

Dr. med. Valentin Borcea
Hauptstraße 8a
28857 Syke

PD Dr. med. Stefan Bornstein
National Institute of Child Health and Human Development (NIH)
Building 10, Room 10N 262
Bethesda, Maryland 20892
USA

Prof. Dr. med. Günter Brittinger
Abteilung für Hämatologie
Medizinische Universitätsklinik
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Dr. med. Pius Brühlmann
Rheumaklinik
Universitätsspital
Gloriastraße 25
CH-8091 Zürich

OA Dr. med. Arno Bruns
Innere Medizin I – Abteilung Kardiologie
Städtische Kliniken Oldenburg
Dr.-Eden-Straße 10
26133 Oldenburg

Prof. Dr. med. Thomas Büchner
Abteilung A
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik
Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster

PD Dr. med. Martin Burk
Onkologie und klinische Immunologie
Medizinische Klinik und Poliklinik
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Norbert Busch
Klinik Innere Medizin
Knappschaftskrankenhaus Bardenberg
52146 Würselen-Bardenberg

Prof. Dr. med. Milan Cachovan
Abteilung Angiologie
Herz-Kreislauf-Klinik Bevensen
Römstedter Straße 25
29549 Bad Bevensen

PD Dr. med. Ludwig Caspary
Internistische Praxis für Angiologie und Phlebologie
Luisenstraße 10/11
30623 Hannover

Prof. Dr. med. Andreas Creutzig
Internistische Praxis für Angiologie und Phlebologie
Luisenstraße 10/11
30159 Hannover

Prof. Dr. med. Werner G. Daniel
II. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Erlangen
Östliche Stadtmauerstraße 29
91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Volker Diehl
Klinik I für Innere Medizin
der Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Straße 9
50931 Köln

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universität Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Prof. Dr. med. Horst Dilling
Klinik für Psychiatrie
Medizinische Universität Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Dr. med. Katrin Drynda
Endokrinologische Praxisgemeinschaft
Eisenbahnstraße 27
04315 Leipzig

Dr. med. Thomas Eberl
III. Medizinische Klinik
Zentralklinikum
Stenglinstraße 2
86156 Augsburg

Prof. Dr. med. Alfred Eichmann
Dermatologisches Ambulatorium
des Stadtspitals Triemli Zürich
Herman-Greulich-Straße 70
CH-8004 Zürich

PD Dr. med. Christiane Erley
Abteilung III
Medizinischen Klinik
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen

Dr. med. Alexander Farber
Abteilung Diagnostische Radiologie II
Zentrum Radiologie der MHH
Podbielskistraße 380
30659 Hannover

Prof. Dr. med. Horst Lorenz Fehm
Medizinische Klinik I der Medizinischen
Klinik der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck

PD Dr. med. Joachim Fichter
Paraceliusklinik
Am Natruper Holz 69
49076 Osnabrück

Prof. Dr. med. Mathias Freund
Universität Rostock
Ernst-Heydemann-Straße 6
18055 Rostock

PD Dr. med. Norbert Frickhofen
Zentrum Innere Medizin – Abteilung
Hämatologie und Onkologie
Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken
Ludwig-Erhard-Straße 100
65199 Wiesbaden

Dr. med. Klaus Frommherz
Innere Medizin IV
Nephrologie
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Arnold Ganser
Abteilung Hämatologie und Onkologie Innere Medizin und Dermatologie
der MHH
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Dr. med. Carsten Gartung
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum der RWTH
Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Winfried Gassmann
Klinik für Hämatologie und Onkologie
St. Marienkrankenhaus
Kampenstraße 51
57072 Siegen

Prof. Dr. med. M. Gastpar
Klinik für Allgemeine Psychiatrie
Rhein. Landes- und Hochschulklinik Essen
Postfach 10 30 43
45030 Essen

Dr. med. Frank H. Gietzen
Medizinische Klinik II
Städtische Kliniken
Teutoburgstraße 50
33604 Bielefeld

Dr. med. Matthias Girndt
Innere Medizin IV
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Ekkehard Gmelin
Abteilung Diagnostische Radiologie II
Zentrum Radiologie der MHH
Podbielskistraße 380
30659 Hannover

Dr. med. Nicola Gökbuget
Medizinische Klinik III
Universitätsklinik
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Dr. med. Jacques Gubler
Medizinische Klinik – Stadtspital
Triemli
Birmensdorferstraße 497
CH-8063 Zürich

Dr. med. HansJörg Häuselmann
Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin
Universitätsspital Zürich
Gloriastraße 25
CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Hans Hauner
Klinische Abteilung Diabetes-Forschungsinstitut an
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Hausmann
Abteilung Kardiologie und Angiologie der MHH
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Rüdiger Hehlmann
III. Medizinische Universitätsklinik
Klinikum Mannheim, Universität Heidelberg
Wiesbadener Straße 7–11
68305 Mannheim

PD Dr. med. Günter Heinz
Abteilung Psychiatrie
Universitätsnervenklinik
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Rolf Henßge
Herz- und Kreislaufzentrum
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstraße 76
01307 Dresden

Prof. Dr. med. Erhard Hiller
Medizinische Klinik III der Universität
Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Prof. Dr. med. B. Hirschel
Division des Maladies Infectieuses
Hôspital Cantonal Universitaire
CH-1211 Genève 14

Dr. med. Andreas Hochhaus
III. Medizinische Universitätsklinik
Klinikum Mannheim, Universität Heidelberg
Wiesbadener Straße 7–11
68305 Mannheim

Prof. Dr. med. Dieter Hoelzer
Medizinische Klinik III
Klinikum der J.W.Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Univ.-Prof. Dr. med. Christoph Huber
III. Medizinische Klinik und Poliklinik Abteilung für
Hämatologie
Johannes-Gutenberg-Universität
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

Dr. med. Ulrich Humke
Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Dr. med. Janos Juhasz
Innere Medizin V
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. rer. nat. Horst Jung
Institut für Biophysik und Strahlenbiologie
Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med.vet. H. Kaemmerer
Klinik für Kinderkardiologie und Angeborene
Herzfehler
Deutsches Herzzentrum
Lazarettstraße 36
80636 München

Prof. Dr. med. Hans Carlo Kallfelz
Am Walde 6B
30946 Isernhagen

PD Dr. med. Ulrich Keilholz
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Universität Heidelberg
Hospitalstraße 3
69115 Heidelberg

Dr. med. Werner Kern
Medizinische Klinik I
der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Dr. med. Radovan Keul
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum der RWTH
Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

PD Dr. med. Reinhard Klingel
I. Medizinische Klinik und Poliklinik der
Universität Mainz
Apherese-Forschungsinstitut
Stadtwaldgürtel 77
50935 Köln

Dr. med. Andreas Klipstein
Rheumaklinik und Institut für physikalische Therapie
Universitätsspital
Gloriastraße 25
CH-8091 Zürich

PD Dr. med. Wolfgang Knauf
Innere Medizin
Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum B. Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Prof. Dr. med. Hans Köhler
Innere Medizin IV
Nephrologie
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Dr. med. Georg Köhne
Innere Medizin II
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

PD Dr. med. Thomas Krahe
Radiologische Abteilung
Malteser Krankenhaus
von Hompesch-Straße 1
53123 Bonn

PD Dr. med. Martin Krause
Medizinische Klinik
Kantonsspital Münsterlingen
CH-8596 Münsterlingen

Prof. Dr. med. Wilhelm Krone
Klinik II und Poliklinik für
Innere Medizin der Universität zu Köln
Lindenthal
50924 Köln

PD Dr. med. Joachim Kropp
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Dr. med. Martin K. Kuhlmann
Innere Medizin IV
Nephrologie
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Horst Kuhn
II. Medizinische Klinik
Städtische Kliniken Bielefeld
Teutoburgstraße 50
33604 Bielefeld

Dr. med. Frank Lammert
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum der RWTH
Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert
Klinik für Endokrinologie
Zentrum für Innere Medizin
der Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg

Dr. med. Eckhard Leifke
Abteilung Klinische Endokrinologie
der MHH
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Markus M. Lerch
Medizinische Klinik und Poliklinik B
Westfälische-Wilhelms-Universität
Albert-Schweitzer-Straße 33
48129 Münster

Dr. med. Michaela Leutz
Innere Medizin V
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Hartmut Link
Medizinische Klinik I
Westpfalz-Klinikum
Hellmut-Hartert-Straße 1
67653 Kaiserslautern

Prof. Dr. med. Georg Lohmöller
Medizinische Poliklinik
LMU München
Pettenkoferstraße 8a
80336 München

Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Lohr
Alpenblick 18
88718 Baisendorf

Prof. Dr. med. Dietrich Lubach
Ständehausstraße 2–3
30159 Hannover

PD Dr. med. Josef Ludwig
II. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Erlangen
Östliche Stadtmauerstraße 29
91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Bernhard Maisch
Abteilung Innere Medizin Kardiologie
Klinikum der Philipps-Universität
Marburg
Baldingerstraße
35033 Marburg

Dr. med. Stefan Mariacher-Gehler
Rheuma- und Rehabilitationsklinik
Zurzach
CH-5330 Zurzach

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Hanns-Ulrich Marschall
Department of Medicine Division of
Gastroenterology and Hepatology
Karolinska Institutet
Huddinge University Hospital
S-14186 Huddinge

PD Dr. med. Georg Maschmeyer
Robert-Rössle-Klinik
Virchow-Klinikum der Humboldt-Universität
Lindenberger Weg 80
13122 Berlin

Dr. med. Martin Marx
Medizinische Klinik I
Krankenhaus Köln-Merheim
Ostmerheimer Straße 200
51109 Köln

Prof. Dr. med. Dipl.-Biochem. Siegfried Matern
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum der RWTH
Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Prof. Dr. rer. nat. Hans H. Maurer
Abteilung klinische Toxikologie
Universität des Saarlandes / Gebäude 46
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Peter Meusers
Abteilung für Hämatologie
Medizinische Universitätsklinik
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Prof. Dr. med. Beat A. Michel
Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin
Universitätsspital
Gloriastraße 25
CH-8091 Zürich

PD Dr. med. Susanne Mohr-Kahaly
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Johannes-Gutenberg-Universität
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz

Dr. med. Cornelius Moser
Innere Medizin II
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Andreas Mügge
Abteilung Kardiologie St.-Josef Hospital
Universitätsklinikum der Ruhr-Universität
Gudrunstraße 56
44791 Bochum

Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland
Klinik II und Poliklinik für Innere
Medizin der Universität zu Köln
50924 Köln

Prof. Dr. med. Peter Nawroth
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
der Universität Tübingen
Gottfried-Müller-Straße 10
72072 Tübingen

Prof. Dr. med. Norbert Niederle
Medizinische Klinik III
Klinikum Leverkusen GmbH
Dhünnberg 60
51375 Leverkusen

PD Dr. med. Dietmar Neisius
Urologische Abteilung
KH der Barmherzigen Brüder
Nordallee 1
54292 Trier

Dr. med. Kai-Olaf Netzer
Medizinische Klinik I
Klinikum der Stadt Köln
Ostmerheimer Straße 200
51058 Köln

Dr. med. Huan Nam Nguyen
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum der RWTH
Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Dr. med. Jost Niedermeyer
Medizinische Klinik II
des Universitätsklinikums
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Prof. Dr. med. Eberhard Nieschlag,
Westfälische Wilhelms-Universität
Institut für Reproduktionsmedizin
Domagkstraße 11
48129 Münster

Prof. Dr. med. St. Niesert
Elisabeth-Krankenhaus
Moltkestraße
Essen

Prof. Dr. med. Dennis Nowak
Institut und Poliklinik für Arbeits- und
Umweltmedizin
Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Innenstadt
Ziemssenstraße 1
80336 München

Prof. Dr. med. Dietrich Peest
Abteilung Klinische Immunologie
der MHH
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Thomas Philipp
Abteilung für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Medizinische Klinik und Poliklinik
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Prof. Dr. med. Kurt Possinger
Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum Charité
Schumannstraße 20/21
10098 Berlin

Dr. med. Edmund Purucker
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum der RWTH
Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Friedhelm Raue
Endokrinologische Gemeinschaftspraxis
Birkenstraße 21
69129 Heidelberg

Prof. Dr. med. Gert-Hinrich Reil
Innere Medizin I
Abteilung Kardiologie
Städtische Kliniken Oldenburg
Dr.-Eden-Straße 10
26133 Oldenburg

Dr. med. Klaus Reynen
Herz- und Kreislaufzentrum
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstraße 76
01307 Dresden

Dr. med. Dipl.-Math. Heinz Christian Rieband
Innere Medizin II
Ev. Krankenhaus Bergisch Gladbach
Ferrenbergstraße 24
52465 Bergisch Gladbach

Prof. Dr. med. Werner Riegel
Innere Medizin IV
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Horst Rieger
Aggertalklinik für Gefäßkrankheiten
51766 Engelskirchen

PD Dr. med. F. Rinninger
I. Medizinische Klinik
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Marinistraße 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Teut Risler
Medizinische Universitätsklinik
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen

PD Dr. med. Elke Roeb
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum der RWTH
Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Winfried G. Rossmanith
Universitäts-Frauenklinik
Prittwitzstraße 43
89075 Ulm

PD Dr. med. Christian Ruef
Department für Innere Medizin
Infektionskrankheiten und Spitalhygiene HAL14C-
Universitätsspital
Rämistraße 100
CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Andreas Schaffner
Medizinische Klinik B
Universitätsspital Zürich
Rämistraße 100
CH-8091 Zürich

PD Dr. med. Carmen Scheibenbogen
Medizinische Klinik V
Hospitalstraße 3
69115 Heidelberg

PD Dr. med. Sebastian Schellong
Medizinische Klinik III
Universitätsklinik Carl-Gustav-Carus
Fetscherstraße 74
01309 Dresden

Prof. Dr. med. Wolfgang Schepp
II. Medizinische Abteilung
Städtisches Krankenhaus München- Bogenhausen
Englschalkinger Straße 77
81925 München

Prof. Dr. med. Werner A. Scherbaum
Abteilung für Endokrinologie
Medizinische Klinik und Poliklinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Norbert Scherbaum
Klinik für Allgemeine Psychiatrie
Rhein. Landes- und Hochschulklinik Essen
Virchowstraße 174
45147 Essen

PD Dr. med. Paul Schlimmer
Medizinische Klinik
Kreiskrankenhaus Merzig
Torstraße 28
66663 Merzig

Dr. med. Urs Schlumpf
Medizinische Klinik – Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll
Klinik und Poliklinik für Innere
Medizinische IV
Hämatologie/Onkologie
Martin-Luther-Universität Halle
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Schneider
Innere Medizin II
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Wolfgang Schneider
Klinik für Hämatologie
Onkologie und klinische Immunologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Klinikum der Universität Regensburg
93042 Regensburg

Dr. med. Thomas Schönfelder
Medizinische Klinik III
Universitätsklinikum der RWTH
Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

PD Dr. med. Gerhard H. Scholz
Medizinische Klinik und Poliklinik III
der Universität Leipzig
Philipp-Rosenthal-Straße 27
04103 Leipzig

Prof. Dr. med. Stephan Schüler
Herz- und Kreislaufzentrum
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstraße 76
01307 Dresden

PD Dr. med. H. Joachim Schütte
Innere Klinik und Poliklinik
(Tumorforschung)
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Prof. Dr. med. Petra Maria Schumm-Draeger
Medizinische Klinik I
Zentrum für Innere Medizin der Universität Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. Udo Sechtem
Zentrum für Innere Medizin
Abteilung für Kardiologie und Pulmologie
Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstraße 110
70376 Stuttgart

Prof. Dr. med. Siegfried Seeber
Innere Klinik und Poliklinik
Westdeutsches Tumorzentrum der GHS
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Prof. Dr. med. Andreas Stallmach
Innere Medizin II
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Dr. med. Kaspar Stelzer
Innere Medizin IV
Nephrologie
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Dr. med. Gerold Stucki, MS
Rheumaklinik und Institut für physikalische Therapie
Universitätsspital Zürich
Gloriastraße 25
CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Gerhard W. Sybrecht
Innere Medizin V
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Dieter Szadkowski
Ordinariat für Arbeitsmedizin
der Universität
Adolph-Schönfelder-Straße 5
22083 Hamburg

Prof. Dr. med. Eckhard Thiel
Innere Medizin-Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum B. Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Trappe
Medizinische Klinik II
Marienhospital
Ruhruniversität Bochum
Hölkeskampring 40
44625 Herne

Dr. med. Sems Malte Tugtekin
Herz- und Kreislaufzentrum
Universitätsklinikum Dresden
Fetscherstraße 76
01307 Dresden

Prof. Dr. med. Dieter Ukena
Innere Medizin V
Medizinische Universitätsklinik
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Egon van den Berg
Schwerpunkt Angiologie
Medizinische Klinik I
Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
47805 Krefeld

Prof. Dr. med. Peter Matthias Villiger
Rheumatologische Universitätsklinik
Inselspital Bern
CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. Dirk Berens v. Rautenfeld
In Luttmersen 9
31535 Neustadt

Prof. Dr. med. Manfred Weber
Medizinische Klinik I
Krankenhaus Köln-Merheim
Ostmerheimer Straße 200
51109 Köln

OA Dr. med. Uli Weber
Innere Medizin IV
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Dr. med. Susanne Weg-Remers
Innere Medizin II
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Dr. med. Ralf Wegner
Zentralinstitut für Arbeitsmedizin
Adolph-Schönfelder-Straße 5
22083 Hamburg

Dr. med. Bernd Weidmann
Rubensstraße 9
41539 Dormagen

Dr. med. Dierk Werner
Medizinische Klinik II
Friedrich-Alexander-Universität
Östliche Stadtmauerstraße 29
91054 Erlangen

Prof. Dr. Johannes Westendorf
Abteilung Allgemeine Toxikologie
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Grindelallee 117
20146 Hamburg

Prof. Dr. med. Bertram Wiedenmann
Abteilung Gastroenterologie/
Hepatologie
Charité Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Martin Wienbeck
III. Medizinische Klinik
Krankenhauszweckverband Augsburg
Stenglinstraße
86156 Augsburg

Dr. med. Heinrike Wilkens
Innere Medizin V
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Dr. med. Jürgen Wolf
Medizinische Klinik I Onkologische Ambulanz
Universität zu Köln
50924 Köln

Dr. med. Rüdiger Wolf
Herz-Kreislaufklinik
Römstedter Straße 25
29549 Bad Bevensen

Dr. med. Sabine Wolf
Innere Medizin
Abteilung III
Medizinische Universitätsklinik
Tübingen
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Günther Wolfram
Institut für Ernährungswissenschaft
TU München
85350 Freising-Weihenstephan

PD. Dr. med. Christian Wüster
Abteilung Innere Medizin I Universitätsklinik
Heidelberg
Luisenstraße 5, Geb. 8
69115 Heidelberg

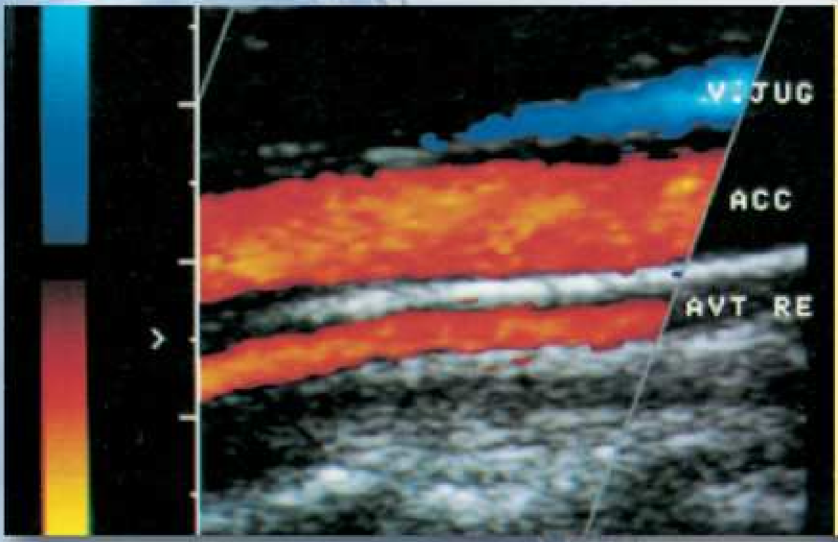
Prof. Dr. med. Martin Zeitz
Innere Medizin II
Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätskliniken des Saarlandes
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Reinhard Ziegler
Abteilung Innere Medizinische I (Endokrinologie und
Stoffwechsel)
Medizinische Universitätsklinik und
Poliklinik
Bergheimerstraße 58
69115 Heidelberg

Prof. Dr. med. Werner Zimmerli
Abteilung für Infektiologie
Kantonspital, Universitätskliniken
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

Prof. Dr. med. Thomas Zwergel
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätskliniken des Saarlandes
Gebäude 6
66421 Homburg/Saar

1 Angiologie



1.3 Hypotonie – Orthostase 89
Horst Rieger

Service: Hypotonie – Orthostase 94

1.4 Erkrankungen der Venen 95
Egon van den Berg

Zugang zu venösen Erkrankungen 95

Primäre Varikose 102

Thrombophlebitis 106

Phlebothrombose 109

Chronische venöse Insuffizienz 121

Service: Erkrankungen der Venen 129

1.5 Erkrankungen der Lymphgefäße 130
Dietrich Lubach und Dirk Berens von Rautenfeld

Primäres und sekundäres Lymphödem 130

Lymphangitis 134

Sklerosierende Lymphangitis des Penis 134

Chronische Infektionen 135

Lymphgefäßdysplasien 135

Benignes Lymphangioendotheliom 136

Service: Erkrankungen der Lymphgefäße 136

1.1 Grundlagen

Klaus Alexander

Struktur und Funktion des peripheren Kreislaufs

Das Kreislaufsystem hat zwei kardinale Aufgaben zu erfüllen: Es gewährleistet den Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben und hält die Körperkerntemperatur über thermoregulatorische Mechanismen in engen Grenzen konstant. Diese Aufgaben setzen eine subtile Regulation des Blutdrucks voraus. Im Dienste der Blutdruckregulation stehen vornehmlich die über das Vasomotorenzentrum gesteuerten Pressorezeptoren des Aortenbogens und die peripheren Widerstandsgefäße. Die Thermoregulation wird vor allem durch Vermittlung von Thermorezeptoren, das hypothalamische Wärmezentrum und sympathische Neurone über die Öffnung und Schließung arteriovenöser Shunts der Hautgefäße gewährleistet.

Physiologie

Der Aortenbogen als erster Abschnitt des peripheren Kreislaufs steht unter extremen physiologischen Belastungen, da er im Sekundentempo die Blutdruckwelle „glätten" muß; ein Vorgang, der sich täglich etwa 100000 mal wiederholt. Im Sekundenrhythmus müssen die gedehnten elastischen Gefäßstrukturen bei einem Belastungsdruck der Intima von etwa 50 kg/cm^2 ihre Ausgangslage wiedergewinnen. Dies führt im Laufe des Lebens zur Materialermüdung mit adaptiven und reparativen Umbauvorgängen, die schließlich als Aortensklerose die Regulationsbreite des Systems einschränken. Nachfolgende Funktionsstörungen, z.B. ein Hochdruck, kennzeichnen den Übergang von der Physio- zur Pathosklerose.
Neben den Druckbelastungen treten strömungsbedingte Belastungen, vornehmlich des Endothels, durch hohe Scherspannungen auf. Das Blut strömt in den zentralen Gefäßabschnitten der Aorta thoracalis und der Aorta abdominalis mit einer Geschwindigkeit von 60–80 cm/sec am Gefäßendothel vorbei. Strömungsmechanisch besonders ungünstig sind Gefäßkrümmer (Aortenbogen), - abgänge (Aa. renales, Viszeralarterien) und -aufzweigungen (Aorten-, Femoralisgabel). Kritisch belastet sind vor allem die sog. Ablösungspunkte der abgelenkten Blutsäule, wo durch Strömungsverlust Totwasserzonen oder Blutwirbel entstehen. Beides führt zu Störungen der Gefäßwandernährung, die in den elastischen Arterien zu zwei Dritteln durch Perfusion vom Gefäßlumen her erfolgt. Endothelschäden ihrerseits setzen über eine Beeinträchtigung der antithrombotischen Eigenschaften eine intravasale Thrombozytenaggregation und lokale Thrombenbildung in Gang, die in aller Regel durch körpereigene Reparaturvorgänge kompensiert wird. Ist aber zusätzlich das labile Gleichgewicht zwischen plasmatischer Gerinnung und Fibrinolyse gestört, kann es zu thrombotischen Arterienverschlüssen auf dem Boden degenerativer Gefäßwandschäden kommen.

Endothel

Das Endothel selbst rückt zunehmend in den Mittelpunkt der Kreislaufforschung, weil es sich mehr und mehr als hochaktives und hochdifferenziertes Stoffwechselorgan erweist. Aufgaben des intakten Endothels:
- die Endothelzellen gewährleisten eine antithrombogene Gefäßwandoberfläche
- sie stellen die regulative Barriere beim Austausch und beim aktiven Stofftransport durch die Gefäßwand dar
- sie regulieren den Gefäßwandtonus durch Freisetzung von NO, Prostazyklin (PGI_2) und Endothelin
- sie bilden und sezernieren wachstumsregulierende Faktoren und Zytokine
- sie unterhalten den Kollagen- und Proteoglykanstoffwechsel der Basalmembran
- sie wirken antiadhäsiv auf die Leukozyten
- sie modifizieren Lipoproteine bei ihrem Transport in die Gefäßwand

Das Endothel bildet mindestens 3 vasodilatierende Stoffe:
- Prostaglandin
- EDRF (endothelium derived relaxing factor) mit dem Wirkprinzip NO
- Adenosin

Prostaglandin und NO wirken auch antiaggregierend auf Thrombozyten, NO außerdem leukozytenadhäsionshemmend und in der Gefäßwand antiproliferativ. Die NO-Synthese wird durch den Shear-Streß des Blutflusses über Mechanorezeptoren an der luminalen Membran der Endothelzellen stimuliert (s. Abb. 1.1). Dabei handelt es sich um ein labiles biologisches Gleichgewicht.
Auch vasokonstriktorische endotheliale Stoffe wie das Polypeptid Endothelin und EDCF (endothelian derived constricting factor) wurden nachgewiesen.
Wahrscheinlich spielt eine Störung der endothelialen metabolischen Balance eine viel bedeutsamere Rolle bei der Atherogenese, als bisher vermutet wurde; besonders, wenn sie mit einer verminderten NO-Aktivität einhergeht.

Pathophysiologie

Die Unterteilung der Gefäßkrankheiten
- in funktionell und organisch sowie
- in Erkrankungen der Arterien, Kapillaren, Venen und Lymphgefäße

folgt eher einem didaktischen Bedürfnis als klinischer Wirklichkeit. Keine Erkrankung eines Gefäßabschnittes bleibt ohne Folgen für andere Gefäßregionen und ohne Rückwirkung auf den Gesamtorganismus.
Beispielhaft für die pathophysiologische Verknüpfung einzelner Kreislaufabschnitte ist die beeinträchtigte Mikrozirkulation bei der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit. Die Minderdurchblutung der Endstrombahn mündet in einen Circulus vitiosus, der mit einer reversiblen oder irrever-

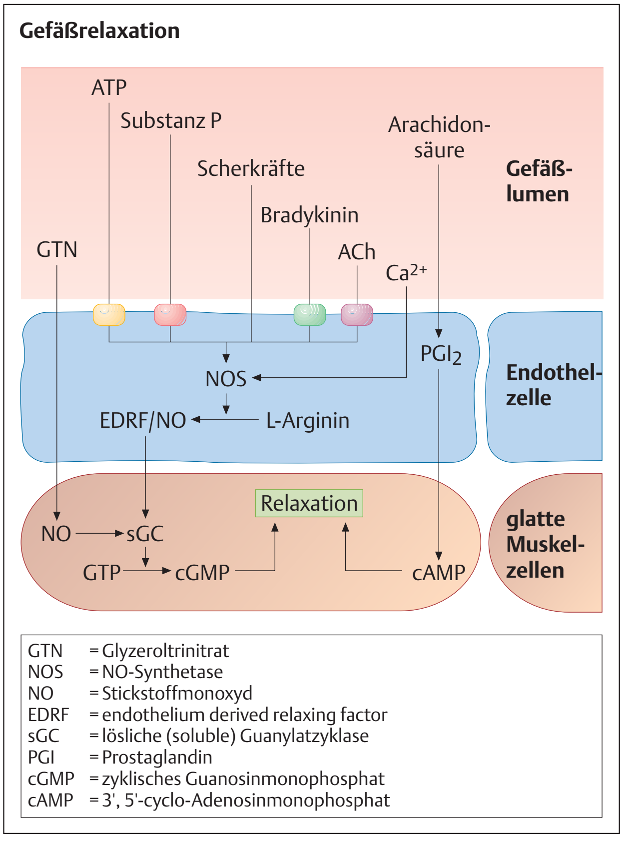


Abb. 1.1 Gefäßrelaxation durch EDRF/NO und Prostazyklin

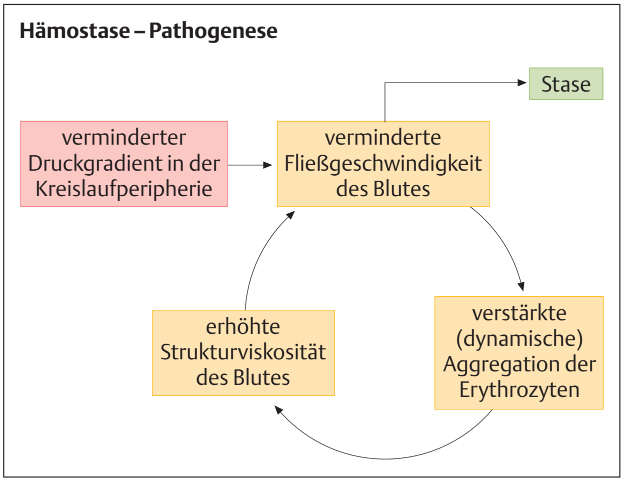


Abb. 1.2 Störung der Mikrozirkulation infolge eines vorgeschalteten Strombahnhindernisses

siblen Hämostase endet (s. Abb. 1.2). Besonders ungünstig sind extrem niedrige Druckgradienten in der Kreislaufperipherie. Sie können
- durch einen starken Druckabfall hinter einem vorgeschalteten Arterienverschluß und
- durch einen erhöhten venösen Abflußwiderstand bei zusätzlicher Phlebothrombose oder bei einer chronischen venösen Insuffizienz

bedingt sein. Ein Arterienverschluß erhöht die Thromboseneigung im abführenden venösen Kreislaufschenkel.
Die Verknüpfung von venösem und arteriellem Kreislaufschenkel wird auch eindrucksvoll am orthostatischen Kreislaufkollaps deutlich: Das venöse Niederdrucksystem ist als größter Blutspeicher für die Volumenregulation des Gesamtkreislaufs verantwortlich. Läßt das Blutangebot an das rechte Herz nach, kommt es zu einer Reduzierung des Herzschlagvolumens mit zerebraler Minderperfusion und nachfolgender Ohnmacht. Der Organismus erzwingt so eine Flachlagerung des Körpers, bei der die Blutspeicher entleert, der Blutfluß zum Herzen erhöht und damit eine sinnvolle körpereigene Gegenregulation wirksam werden.

Atherosklerose

Klaus Alexander

Synonym: Arteriosklerose
englisch: atherosclerosis

In der Klinik ist es sehr schwierig, primär degenerative von primär entzündlichen Arteriopathien abzugrenzen, besonders in ihren Spätstadien. Diese Unterteilung hat sich jedoch im Hinblick auf epidemiologische, ätiopathogenetische und therapeutische Besonderheiten bewährt.
Die Atherosklerose ist als proliferativer Prozeß der Gefäßwandzellen definiert, der über Zwischenstadien zur Plaquebildung mit der Gefahr des thrombotischen Arterienverschlusses führt. Die Abgrenzung der natürlichen Arterienalterung von einer „krankhaften" Atherosklerose ist schwierig.
Degenerative Arterienveränderungen gewinnen besonders dann an Krankheitswert, wenn die Regulationsbreite der Gewebs- und Organdurchblutung in Ruhe oder unter funktioneller Belastung eingeschränkt ist. Dies ist
- vor allen Dingen bei der primär obliterierenden degenerativen Arteriopathie mit Atherombildung
- aber auch bei ektatischen Formen der Atherosklerose, ggf. mit sekundärer Thrombosierung

der Fall. Ektatische und stenosierende Abschnitte der Atherosklerose können in allen Stromgebieten ineinander übergehen.
Eine wichtige Besonderheit der Atherosklerose ist
- einerseits ihr herdförmiges Auftreten
- andererseits die progrediente Generalisation, die sie zur organübergreifenden Systemkrankheit macht

Oft sind gleichzeitig koronare, zerebrale, viszerale und periphere Arterien betroffen.
Das herdförmige Auftreten atherosklerotischer Umbauvorgänge macht die Krankheit prognostisch unberechenbar. Sowohl
- die Lokalisation der Herde
- als auch ihr Ausmaß

sind verlaufsbestimmend: Eine kleine Plaque in der Nähe des Reizleitungssystems kann zum plötzlichen Herztod führen, ein flaches, exulzeriertes Atherom an der Karotisgabel zur Quelle eines emboligenen apoplektischen Insultes werden. Langstreckige Verschlüsse großer Transportarterien

(z.B. A. femoralis superficialis) können dagegen zeitlebens asymptomatisch bleiben.

Altern

Das „Alterungsprogramm“ jedes Individuums ist genetisch festgelegt, epigenetische und/oder Risikofaktoren beeinflussen die Expression jedoch drastisch. An den Arterien manifestiert sich die physiologische Alterung als Elastizitätsverlust: Mit steigendem Lebensalter nehmen die endothelgesteuerten relaxierenden Eigenschaften der Arterienwand zunehmend ab, unabhängig von der Existenz von Risikofaktoren. Man vermutet dabei pathogenetische Zusammenhänge zwischen einer altersabhängig gestörten Endothelfunktion und der Ausbildung der Atherosklerose.

Pathogenese

Endothelveränderungen sind eine von 5 Komponenten, die eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose spielen. Wichtig sind neben dem Endothel
- die glatten Muskelzellen der Arterienwand
- die Monozyten/Makrophagen
- die Blutplättchen und
- die Lipoproteine des Plasmas

Auf ihre Interaktion kommt es bei der Antwort auf eine initiale Gefäßschädigung, meist eine Endothelläsion, an. Eine Schädigung kann mit
- einer Heilung
- einer relativen Balance und
- einer Progression oder Regression der Läsion

beantwortet werden. Beim Progreß übersteigen proliferativ-hyperplastische Prozesse die regressiv-atrophischen.

Eine Vielzahl endogener und exogener Risikofaktoren ist am Krankheitsgeschehen beteiligt. Die wichtigsten sind:
- die arterielle Hypertonie
- der inhalative Zigarettenkonsum
- die Hyperlipidämie
- die Hyperfibrinogenämie
- der Diabetes mellitus
- das metabolische Syndrom

Das Morbiditätsrisiko steigt beim Zusammenwirken mehrerer Risikofaktoren exponentiell an, da sie in einer engen Wechselbeziehung stehen. Dies hat zum Begriff der „vernetzten Risikofaktoren“ geführt. Darüber hinaus gibt es eine gewisse Affinität der Risikofaktoren zu bestimmten Gefäßgebieten:
- starkes Rauchen begünstigt vor allem periphere Gefäßverschlüsse
- eine Hypertonie manifestiert sich an den Zerebralarterien stärker als an Koronarien und peripheren Arterien
- der Diabetes mellitus verfünffacht das Risiko, an einem Extremitätenarterienverschluß zu erkranken.

Pathogenetische Mechanismen

Eine einheitliche pathogenetische „Kaskade“ der Atherombildung gibt es wahrscheinlich nicht. Vielmehr wird sie durch eine Vielzahl von Mechanismen ausgelöst. Die pathogenetischen Prozesse sind komplex und greifen stark ineinander. Am besten fundiert für die Atheroskleroseentstehung ist die „response to injury hypothesis“ (s. Abb. 1.3), der drei wichtige experimentelle Beobachtungen zugrunde liegen:
- Endothelläsionen führen zur Proliferation glatter Muskelzellen und leiten die Bildung atheromähnlicher Plaques ein

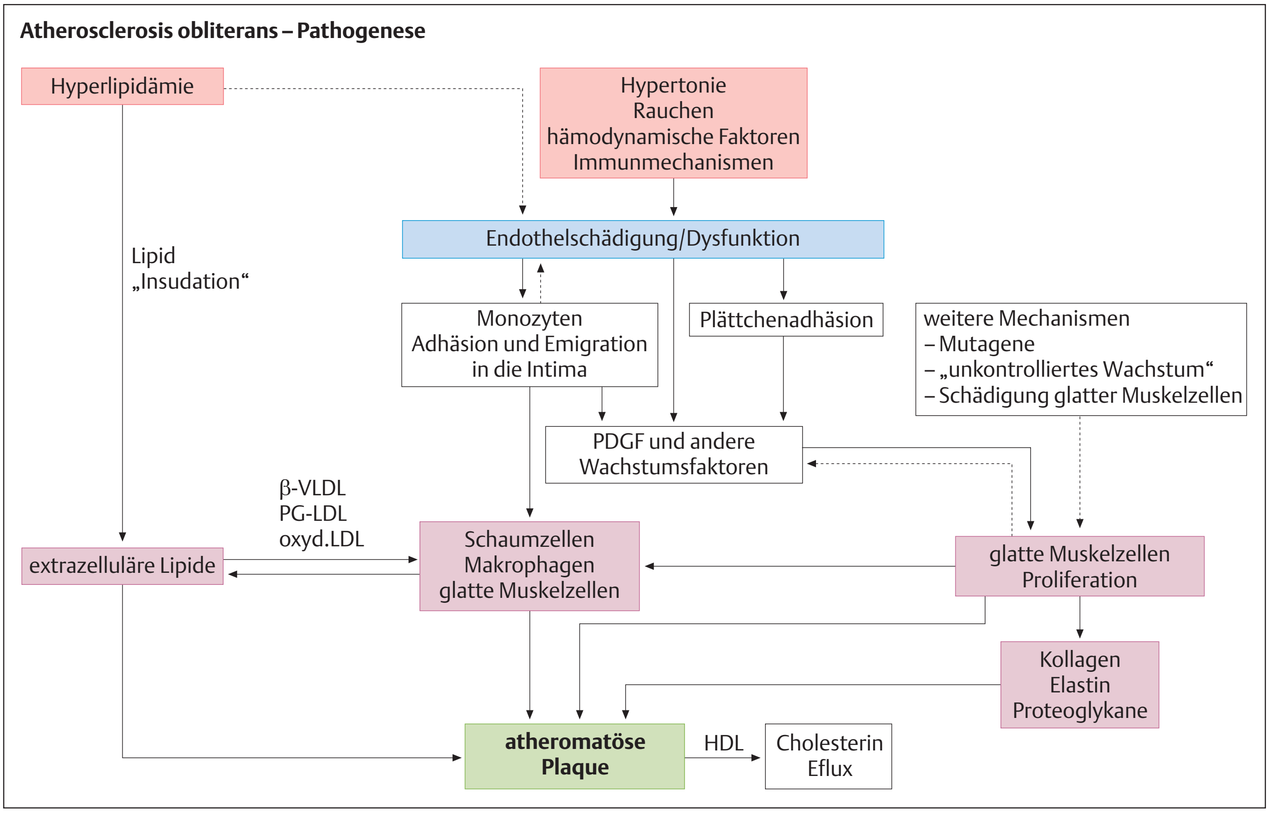


Abb. 1.3 Pathogenese der Atherosclerosis obliterans

- eine Hypercholesterinämie begünstigt diese Entwicklung
- Plättchenfaktor PDGF (platelet-derived growth factor) stimuliert das Wachstum glatter Muskelzellen

Die initiale Endothelschädigung kann durch chemische, mechanische, immunologische oder toxische Einflüsse eingeleitet werden, die dadurch ausgelösten Vorgänge zeigt Abbildung 1.3.
Die Progression der Atherosklerose und insbesondere ihrer thrombembolischen Komplikationen wird außerdem stark von einem gestörten Gleichgewicht zwischen den Arachidonsäurederivaten Prostazyklin und Thromboxan A dominiert. Herkunft und Funktion der beiden Stoffe siehe Abb. 1.4. Unter physiologischen Bedingungen reguliert ihr Antagonismus subtil die Interaktion zwischen Thrombozyten und Gefäßwand.
Da das Endothel atherosklerotischer Gefäße weniger Prostazyklin produziert und stimulierte Thrombozyten vermehrt Thromboxan A_2 freisetzen, wird das dynamische Gleichgewicht deutlich in Richtung einer erhöhten Thrombozytenaggregation verschoben. Durch eine atherosklerotische Plaque kommt so ein Circulus vitiosus in Gang, der schubweise in eine thrombotische Arterienokklusion einmünden kann.

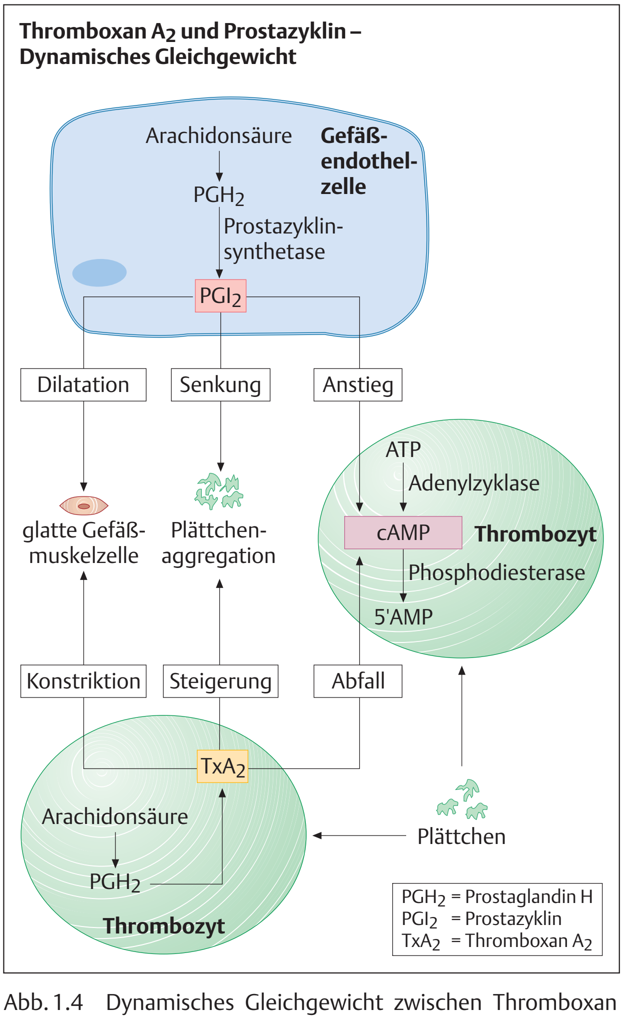


Abb. 1.4 Dynamisches Gleichgewicht zwischen Thromboxan A_2 (TxA_2) und Prostazyklin (PGI_2) im Blutkreislauf

Risikofaktoren

Arterielle Hypertonie

Veränderte Scherkräfte führen zur Endothelläsion mit konsekutiver Proliferation. Neben den Endothelzellen werden die Membraneigenschaften auch bei Erythrozyten, Lymphozyten, Thrombozyten und Makrophagen verändert. Ein veränderter Elektrolyttransport führt zur intrazellulären Kalziumerhöhung. Diese sorgt unter anderem für eine Expression von Wachstumsfaktoren und Vasokonstriktoren an der Arterienwand. Die glatten Muskelzellen der Gefäßwand reagieren beim arteriellen Hypertonus besonders sensibel auf Adrenalin, Serotonin und Endothelin. Die Veränderungen des Gefäßsystems verstärken und unterhalten sich selbst durch Verlust der Windkesselfunktion, hochdruckinduzierte Nierenarterienstenosen, eine Arteriolosklerose der Niere und eine Beeinträchtigung der Blutdruckautoregulation.

Inhalativer Zigarettenkonsum

Vermutet wird eine direkte Stimulation des Endothels durch Nikotin, die zu
- einer Aufhebung der Endothelbarrierenfunktion
- einer proaggregatorischen Wirkung auf die Thrombozyten
- einer intravaskulären Fibrinogenanreicherung und damit zum Anstieg der Blutviskosität

führt.

Hyperlipidämie

Wesentliche Risikofaktoren der Atherosklerose sind das LDL-Cholesterin und das Lipoprotein A, eine Variante des atherogenen LDL-Lipoproteins.
LDL-Cholesterin wirkt insbesondere in seiner modifizierten Form als ox-LDL endothelzytotoxisch und fördert
- die Aktivierung von Thrombozyten, Monozyten und glatten Muskelzellen
- die Inaktivierung von EDRF/NO
- die Induktion der Endothelinproduktion
- die Steigerung der Synthese und Freisetzung von PDGF

Makrophagen und Muskelzellen inkorporieren verstärkt ox-LDL und tragen damit zur Cholesterinspeicherung bei.

Hyperfibrinogenämie

Erhöhte Fibrinogenspiegel
- steigern die Thrombozyten- und Erythrozytenadhäsivität am Endothel
- erhöhen die Permeabilität des Endothels und
- fördern das Zellwachstum, die Zellmigration und die Kollagensynthese glatter Muskelzellen

Diabetes mellitus

Bei der atherogenen Wirkung des Diabetes mellitus spielen die Hyperglykämie und wahrscheinlich die Hyperinsulinämie eine dominierende Rolle.
Hyperglykämiewirkungen
- Schädigung und vermehrte Proliferation der Endothelzellen
- die endothelgesteuerte Vasorelaxation ist herabgesetzt
- Störung der Prostazyklinfreisetzung aus den Endothelzellen
- Erhöhung des Blutdrucks
- erhöhte Endothelinbildung (Vasokonstriktion!)
- eine Schrankenstörung am Endothel führt zur erhöhten Permeabilität und zur Ausschüttung von Adhäsionsmolekülen

Eine atherogene Wirkung der Hyperinsulinämie ist umstritten, jedoch
- die proliferative Wirkung auf Gefäßmuskelzellen
- die erhöhte Produktion von Matrix-Protein

sind belegt. Insulin fördert außerdem die LDL-Speicherung in der Gefäßwand.

Metabolisches Syndrom

Als metabolisches Syndrom wird die vermutlich anlagebedingte Koinzidenz von Hypertonie, Adipositas, Dyslipoproteinämie und gestörter Glukosetoleranz bzw. Insulinresistenz genannt. Die Malignität der Erkrankung liegt in der Potenzierung der einzelnen vaskulären Risikofaktoren.

Mikrozirkulationsstörungen und Mikroangiopathien

Ludwig Caspary

Auf einen Blick

englisch: microcirculation disorders, microangiopathy

Störungen der Mikrozirkulation können durch
- einen erniedrigten lokalen Perfusionsdruck
- einen vermehrten Abflußwiderstand
- Veränderungen der Blutzusammensetzung (Viskositäts- oder Zellzahlerhöhung)
- eine Verringerung der Regulationsbreite

bedingt sein.

- typische klinische Symptome sind Blässe, Zyanose, Livedo
- die Grunderkrankung ist meist bekannt und entscheidet über die Prognose
- abhängig vom Schweregrad kann sich aus einer Mikrozirkulationsstörung eine obliterierende Mikroangiopathie entwickeln

Obliterierende Mikroangiopathien sind als organische lokale Schädigungen primär der Endstrombahn definiert. Sie treten auf bei
- Mikroembolien
- intravasaler Gerinnung
- Vaskulitiden
- Kollagenose
- Diabetes mellitus
- venöser Hypertension

Funktionelle Mikrozirkulationsstörungen

Physiologie

Das Strombahngebiet der Mikrozirkulation umfaßt neben den Kapillaren die vorgeschalteten Arteriolen und nachgeschalteten Venolen. Diese sind meist zu Netzen verknüpft, die bei Mangelzuständen eine wirkungsvolle Kollateralisation auf engem Raum bieten.

Entscheidend für die Funktion der Mikrozirkulation sind
- die hämodynamischen Verhältnisse in den zugehörigen großen Arterien und Venen
- die Zusammensetzung des Blutes
- lokale Vasomotionsvorgänge
- lokale Interaktionen zwischen Blutbestandteilen und Endothel

Auch bei ungestörter Mikrozirkulation ist die Kapillarperfusion nicht homogen, sondern örtlich und zeitlich fluktuierend; dies ist an der Haut besonders ausgeprägt (s. Abb. 1.5).

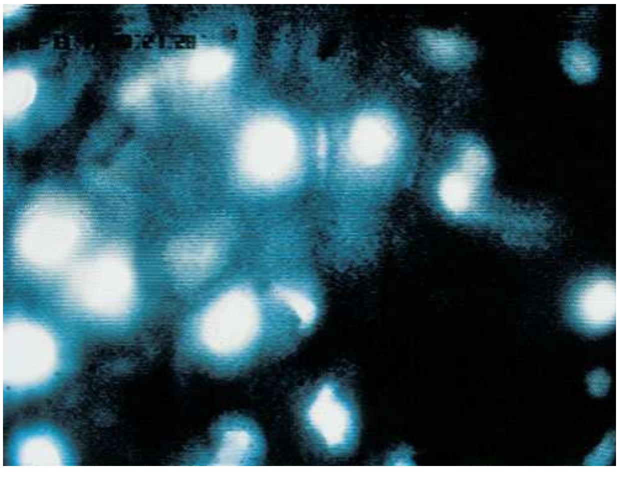


Abb. 1.5 Vitalfärbung von Hautkapillaren am Vorfuß nach femoralarterieller Injektion von Na-Fluoreszein. Infolge der inhomogenen Perfusion ist der Farbstoff erst in der Hälfte der Kapillaren sichtbar (Bildausschnitt: 1 mm^2)

Ätiopathogenese

Mikrozirkulationsstörungen haben in der Regel keine lokale Ursache, sondern beruhen auf einer Grundkrankheit. Wird sie ausreichend schnell gebessert, ist die Störung normalerweise voll reversibel. Hält sie dagegen an, können Funktionsverlust und Gewebsnekrosen resultieren. Neben Hypoperfusionszuständen haben Syndrome mit vermehrter Zirkulation (z. B. Erythromelalgie) klinische Bedeutung.

Diagnostisches Vorgehen

Da die zugrundeliegende Erkrankung in aller Regel bekannt ist, ergeben sich kaum differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Zur genaueren Beurteilung der Mikrozirkulation lassen sich verschiedene Verfahren einsetzen (s. Plus 1.1).

PLUS

1.1 Diagnostische Methoden bei Mikrozirkulationsstörungen

Anhand der epidermalen Hautkapillaren kann die Morphologie der Endstrombahn unmittelbar untersucht werden.
Unter schweren Perfusionseinschränkungen, z. B. im Randbereich von Nekrosen, nehmen Zahl und Darstellbarkeit der erythrozytenführenden Hautkapillaren ab. Geschwindigkeitsmessungen an den sichtbaren Erythrozyten erlauben eine Aussage über das Ausmaß, mit dem sich eine makroangiopathisch bedingte Perfusionseinschränkung in die Peripherie fortsetzt. Die unterschiedlichen Auswertungsverfahren sind jedoch sehr aufwendig und in ihrer Aussage letztlich beschränkt.
Spezifische strukturelle Veränderungen infolge einer verminderten Perfusion finden sich nicht.
Etabliert ist die **Xenon-Clearance-Messung** als Verfahren für quantitative Flußmessungen in der Haut im steady state.

Laser-Doppler-Fluxmetrie
Diese Methode erfaßt unter Ausnutzung des Doppler-Prinzips auf optischem Wege die lokale Gewebeperfusion und bietet damit eine hohe zeitliche Auflösung. Der gemessene Wert ist dabei weniger aussagefähig als seine Veränderungen über die Zeit. So eignet er sich zur Beurteilung der reaktiven Hyperämie in der Haut als Maß der arteriellen Perfusionsreserve. Auch in Ruhe ist das Fluxsignal nicht konstant, sondern oszilliert mit überwiegend langsamen Zyklen (2–5/min), die auf Vasomotionsvorgänge zurückgeführt werden. Bei erniedrigtem arteriolären Druck treten oft höherfrequente (16–24/min) Wellen auf, bei weiterer Reduktion erlöschen die Oszillationen vollständig.

Transkutane Messung des O_2-Partialdrucks
Der Sauerstoffpartialdruck, als wichtigster Parameter des Stoffwechsels, läßt sich intradermal und transkutan messen. Der transkutane Sauerstoffpartialdruck ($tcPO_2$) stellt eine Mischgröße dar, die aus dem in den Kapillaren angebotenen Sauerstoffpartialdruck, dem Kapillarfluß und dem O_2-Verbrauch im Gewebe auf dem Weg zur Hautoberfläche hervorgeht. Bei einer Elektrodenkerntemperatur von 44 °C wird die maximale Transportkapazität für O_2 bei lokaler Vasodilatation getestet.

Hypotone Mikrozirkulationsstörungen

Alle Faktoren, die zu einer Senkung des arteriolären Eingangsdrucks führen, erzeugen eine Störung der Mikrozirkulation, die noch über einen weiten Bereich kompensiert werden kann. Hierzu gehören
- obliterierende Arteriosklerose
- entzündliche Erkrankungen der großen und mittelgroßen Arterien
- sympathotone oder medikamentös bedingte Vasospastik
- schwere Herzinsuffizienz
- Schock

Bei Unterschreiten eines kritischen Perfusionsdruckes von 20–30 mmHg kommt es mit der Verlangsamung des Blutflusses zu einer erhöhten lokalen Plasmaviskosität und damit zu einer weiteren Strömungsbehinderung im Sinne eines Circulus vitiosus, der in einen kompletten Flußstillstand mündet.
Charakteristisch sind kühle und blasse oder livide Akren, weiter proximal evtl. eine retikuläre Livedo. Typisch ist das Irisblenden-Phänomen (stark verzögerte zentripetale Auffüllung der Hautgefäße nach „Wegdrücken" des Blutes). Die peripheren Pulse können erhalten sein.
Damit aus hypotonen Mikrozirkulationsstörungen keine Nekrosen entstehen, ist eine sorgfältige Lagerung erforderlich. Externe Erwärmung kann deletär sein, wenn die hierdurch induzierte Stoffwechselsteigerung über die erforderliche Transportkapazität für Substrate hinausgeht.

Rheologisch bedingte Mikrozirkulationsstörungen

Zelluläre und plasmatische Blutbestandteile können bei bestimmten Erkrankungen so vermehrt sein, daß die Viskositätssteigerung den mikrovaskulären Fluß erschwert. Ursächlich finden sich
- Polyglobulie (essentiell, bei respiratorischen Erkrankungen)
- extreme Leukozytose (z. B. CML)
- essentielle oder reaktive Thrombozytose
- Paraproteinämie (Morbus Waldenström, Plasmozytom), ggf. mit Kryoglobulincharakter (akrale Perfusionsstörungen, Raynaud-Syndrom)

Für die Vermehrung der zellulären Bestandteile bedeutsam ist die Verlangsamung des Blutflusses im venulären Bereich, da sich dort größere Aggregate bilden und zur erhöhten Inzidenz venöser Thrombosen führen können.
Wichtig ist vor allem die plasmatische Viskosität, die z. B. durch Paraproteine erhöht sein kann (> 100 g/l).
Symptome zeigen sich vorwiegend zerebral als Schwindel, Benommenheit, Konzentrations- und Sehstörungen.
Bei Sehstörungen ist die Indikation zur Absenkung des Proteinspiegels mit Hilfe der Plasmapherese besonders dringlich.

Venuläre Mikrozirkulationsstörungen

Zu einem erhöhten venösen Abflußwiderstand führen
- akute Venenthrombosen
- postthrombotisches Syndrom
- primäre chronische Veneninsuffizienz
- Rechtsherzinsuffizienz

Besonders häufig sind die Unterschenkel betroffen, am Fußrücken lassen sich die Zeichen dilatierter Kapillaren und einer verminderten Hyperämiereserve entdecken. Die Haut ist eher warm, plethorisch, livide, das Irisblenden-Phänomen beschleunigt (s. Erkrankungen der Venen).
Die stauungsbedingte Hypertension führt zur Hyperfiltration (Ödem).

Hyperämische Mikrozirkulationsstörungen

Periphere Neuropathien mit Verringerung des Sympathotonus (z. B. Shy-Drager-Syndrom) führen zu einer Hyperperfusion, besonders an den unteren Extremitäten. Der orthostatische Vasokonstriktoren-Reflex kann gestört bis aufgehoben sein, weshalb am herabhängenden Bein ein erhöhter kapillärer Druck herrscht. Klinisch treten neben Ödemen orthostatische Kollapszustände auf.
Die Erythromelalgie (Weir-Mitchell-Syndrom) ist durch anfallsweise auftretende Hyperperfusionszustände vorwiegend an den Füßen (und Unterschenkeln), gelegentlich auch an den Händen gekennzeichnet. Typisch ist die Anamnese:

Bei Überschreiten einer Schwellentemperatur (oft nachts im Bett) tritt eine sehr schmerzhafte Hautrötung auf; Linderung verschaffen kühlende Umschläge oder Eiswasserbäder. Die Erythromelalgie tritt sekundär als paraneoplastisches Syndrom, meist bei hämatologischen Erkrankungen, auf.

Reperfusionsschaden, Tourniquet-Syndrom

Ein variabel ausgeprägter Reperfusionsschaden tritt auf
- nach arteriellen Rekonstruktionen bei thrombotischen oder embolischen Gefäßverschlüssen oder bei Gefäßverletzungen im Rahmen von Traumata
- nach Lösen einer lange bestehenden arteriellen Sperre (Tourniquet bei Extremitäten-Operationen)

Eine Schrankenstörung der Kapillaren führt unter der eintretenden reaktiven Hyperämie zum interstitiellen Ödem. Gefürchtet ist an den Extremitäten eine Muskelschwellung mit intrafaszialem Druckanstieg und (Selbst-) Drosselung der Kapillarperfusion (Kompartment-Syndrom). Ein Reperfusionsödem kann auch epifaszial auftreten und beispielsweise die Heilungstendenz einer akralen Nekrose trotz erfolgreicher Gefäßoperation zunächst verschlechtern.
Besondere Bedeutung in diesem Zusammenhang hat die Freisetzung verschiedener Mediatoren (z. B. PAF, TNF) und Expression von Adhäsionsmolekülen, die eine Akkumulation von Leukozyten in der Endstrombahn bewirken. Diese scheinen den Kapillarschaden im wesentlichen zu vermitteln.

Obliterierende Mikroangiopathien

Bei dieser Gruppe handelt es sich um Verschlußsyndrome, die primär die präterminale Strombahn betreffen. Dabei werden die Kompensationsmöglichkeiten der Kollateralnetze häufig überschritten, und es kommt zu umschriebenen Nekrosen.
Für die Angiologie relevant sind Mikroangiopathien vor allem an der Haut, klinisch bedeutsam aber auch an anderen Organen (z. B. glomeruläre Nierenerkrankungen, die meisten Retinopathien, venous occlusive disease der Leber, zerebrale Vaskulitis).

Embolische Mikroangiopathien

Die Erkrankung liegt nicht in den kleinen Gefäßen selbst begründet, sondern in proximal gelegenen Plaques und Atheromen, von denen sich Thromben sehr geringen Kalibers lösen können. Dies tritt gelegentlich spontan, häufiger im Rahmen von arteriellen Kathetereingriffen (Ballondilatation, arterielle Lyse) auf.
Verschlüsse muskelversorgender Arteriolen verursachen muskelkaterartige Schmerzen. An der Haut zeigen sich akral kleinfleckige Verfärbungen bis Nekrosen, auch multipel („Trash-foot“, s. Abb. 1.6).

Cholesterinembolie

Besondere schwere Verläufe sind von Embolien durch Cholesterinkristalle bekannt. Diese sind manchmal atheromatösen Plaques, aber auch längeren Gefäßabschnitten (Aorta) aufgelagert, ohne daß ein abnormer Serum-Cholesterinspiegel vorliegen muß. Sie lösen sich vor allem bei Kathetereingriffen, können aber auch spontan die sog. Cholesterin-Schauer verursachen: die ca. 200 µm großen Kristalle führen zu einer disseminierten Verlegung von Arteriolen mit Thrombosierung des abhängigen Kapillarbettes.



Abb. 1.6 Disseminierte Mikroembolisierung nach Kathetereingriff

Die an der Haut sichtbaren Läsionen imponieren als punktförmige scharf begrenzte Effloreszenzen oder, dem Verlauf der Arteriolen folgend, als charakteristische razemöse Verfärbung. Häufig ist auch die Muskulatur betroffen. Je nach Ausmaß der Embolisation können Amputationen erforderlich werden. Cholesterin-Schauer in viszeralen Gefäßen verlaufen nicht selten letal.
Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Sekundärprophylaktisch wird die Senkung des Cholesterinspiegels empfohlen. Weitere Kathetereingriffe sind obsolet. Wenn keine komplette Nekrotisierung eingetreten ist, heilen die Schäden oft folgenlos aus, beim akuten Nierenversagen durch Verlegung der Glomeruli noch nach mehrmonatiger Dialysebehandlung.
Embolische Streuung von Endokarditiden des linken Herzens verursachen umschriebene, häufig eitrige Nekrosen.

Rheologisch verursachte Mikroangiopathien

Übergänge zwischen rheologisch bedingten Mikrozirkulationsstörungen und obliterierenden Mikroangiopathien finden sich vor allem bei Paraproteinämien mit hoher Konzentration von Kälteagglutininen (s. Abb. 1.7). Bei Leukämien mit Zellzahlen > 150 000/µl kann die sog. Leukostase auftreten, eine generalisierte Mikroangiopathie mit sehr ernster Prognose.

Disseminierte intravasale Gerinnung

Bei dieser Erkrankung kommt es zur Verlegung der Endstrombahn, an der innerhalb weniger Stunden strukturelle Gefäßwandschäden entstehen. Die sekundäre Fibrinolyse führt zur Extravasation von Blut, was das Nebeneinander von Blutung und Gerinnung erklärt.
Eine Sonderform dieser Störung ist die Cumarinnekrose, die meist bei einem vorbestehenden Mangel an Protein C zu Beginn einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten auftritt: Eine Gerinnungsimbalance mit Überwiegen der Prokoagulatoren verursacht umschriebene mikroangiopathische Verschlüsse in Kutis und Subkutis.



Abb. 1.7 Kryoglobulinämie bei Morbus Waldenström; durch Bettlägerigkeit begünstigte Fersennekrose

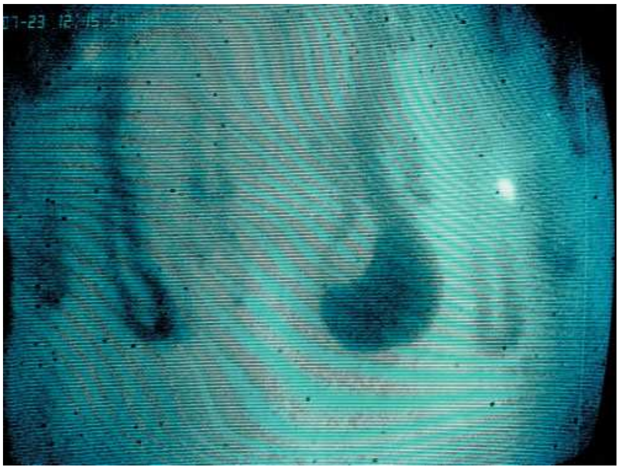


Abb. 1.8 Kapillarveränderung bei Sklerodermie – Riesenkapillare neben normal weiten Nagelfalzkapillaren

Phlegmasia coerulea

Vor allem bei Beckenvenenthrombosen kommt es gelegentlich (oft paraneoplastisch) zu einer vollständigen Stase in der Mikrozirkulation. Läßt sich der venöse Abfluß nicht durch baldige Desobliteration (Thrombektomie) herstellen, tritt eine irreversible Koagulation mit der Folge ausgedehnter Nekrosen ein.

Gefäßwandbedingte Mikroangiopathien

Bei bestimmten Vaskulitiden sind die Gefäßwandschäden primär in der Endstrombahn lokalisiert. Häufig sind Immunkomplexe beteiligt, deren Einlagerung in die Gefäßwand unter Komplementaktivierung eine Anlagerung und Aktivierung von Leukozyten nach sich zieht. Die Gefäßveränderungen betreffen unterschiedliche Organe und verursachen vielfältige Symptome (s. Abschnitt Rheumatologie).
Die typische Effloreszenz leukoklastischer Vaskulitiden an der Haut ist die palpable Purpura. Weitere mögliche Hautsymptome von Vaskulitiden sind primäre Ulzerationen, Urtikaria, Erytheme, subkutane Knötchen. Die Purpura findet sich überwiegend an den abhängigen Körperpartien, jedoch selten akral.
Vor allem bei den klassischen Kollagenosen können sekundäre Vaskulitiden die Akren, insbesondere der oberen Extremitäten betreffen und mit Raynaud-Anfällen verbunden sein. Hierbei zeigt die auflichtmikroskopische Untersuchung der Nagelfalzkapillaren häufig Anomalien, wie

- Anhäufung von Leukozyten mit Flußreduktion bis zur Stase (z. B. Lupus erythematodes)
- Kapillaraussprossungen oder Büschelkapillaren
- Riesenkapillaren bei Sklerodermie (s. Abb. 1.8) und Dermatomyositis
- extreme Kaliberschwankungen
- Mikroblutungen
- Auflösungen der Kapillararchitektur im Sinne nichtkapillarisierter Areale („avaskuläre Felder") von mehr als 1 mm Breite (Sklerodermie)

Thrombotische Mikroangiopathie Moschcowitz

Der primäre Schaden dieser Erkrankung betrifft das Endothel, das ohne Entzündungszeichen eine Anlagerung und überschießende Aktivierung von Thrombozyten mit subtotalem bis totalem Lumenverschluß induziert. Dabei kommt es auch zu einer Alteration von Erythrozyten sowie zur Thrombolyse und Hämolyse. Pathognomonisch ist der Nachweis von Fragmentozyten im Differentialblutbild. Ätiopathologisch wird eine Triggerung durch Infekte diskutiert.
Abzugrenzen davon sind sekundäre thrombotische Mikroangiopathien

- bei malignen, meist hämatologischen Erkrankungen
- nach Knochenmarktransplantation
- nach Interferontherapie
- bei HIV-Infektion

Alle Organe können betroffen sein; klinisch bedeutsam ist vor allem der zerebrale Befall, der von Konzentrations- und Sehstörungen bis hin zu apoplektiformen Bildern gekennzeichnet ist.
Therapie der Wahl ist die Plasmapheresebehandlung; die Dauer richtet sich nach der Thrombozytenzahl sowie dem Vorhandensein von Fragmentozyten. Der Einsatz von Kortikosteroiden ist umstritten. Die Erkrankung kann rezidivierend verlaufen.

Hämolytisch-urämisches Syndrom

Eine Variante der thrombotischen Mikroangiopathie, die fast ausschließlich die Niere befällt und besonders im Kindesalter auftritt. Auslöser ist häufig eine enterohämolytische Coli-Infektion.

Diabetische Mikroangiopathie

Siehe Abschnitt Angiologie, Beitrag Diabetische Mikroangiopathie und Abschnitt Endokrinologie, Beitrag Diabetes mellitus.

Venöse Mikroangiopathie

Infolge eines chronisch erhöhten venösen Abflußwiderstandes treten strukturelle Schäden auf:

- Elongation und Büschelbildung der oberflächlichen Hautkapillaren
- Thrombosierung von Kapillaren, avaskuläre Areale

- Hyperperfusion tieferliegender Gefäße („hypoxische Hyperämie")

Die Bedeutung derartiger Befunde für die Klinik (z. B. Auftretens- oder Abheilungswahrscheinlichkeit venöser Ulzera) ist noch nicht abzuschätzen.

Für die Entwicklung venöser Ulzera sind vermutlich vor allem transkapilläre Vorgänge bedeutsam (Filtration von Wasser und Proteinen, Verlängerung der Diffusionsstrecke, Ausfällen nichtlöslicher Proteine im Interstitium).

SERVICE Grundlagen Gefäßerkrankungen

Literatur

Anatomie und Physiologie

Alexander K (Hrsg): Gefäßkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, München 1994, ISBN 3-541-14913-0

Wick G, Schwarz S, Förster O, Peterlik M (Hrsg): Funktionelle Pathologie. Fischer, Stuttgart 1989

Atherosklerose

Böger RH et al.: Pathogenetische Bedeutung des L-Arginin-NO-Stoffwechsels bei Arteriosklerose und mögliche therapeutische Effekte. VASA 25 (1996) 305–315

Greten et al.: Arteriosklerose. In: Rieger H, Schoop W (Hrsg): Klinische Angiologie. Springer, Heidelberg 1998

Lechler T: Oxidierte LDL als Mediatoren der Atherogenese. Herz-Kreislauf 28 (1996) 276–281

Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990 s. Nature 362 (1993) 801–808

Schaefer HE: Ätiologie und Pathogenese arterieller Verschlußkrankheiten. In: Alexander K (Hrsg): Gefäßkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, München 1994, ISBN 3-541-14913-0

Mikrozirkulationsstörungen und Mikroangiopathien

Colt HG, Begg RJ, Saporito JJ, Cooper WM, Shapiro AP: Cholesterol emboli after cardiac catheterization. Eight cases and a review of the literature. Medicine 67 (1988) 389–400

Flynn MD, Tooke JE: Aetiology of diabetic foot ulceration: a role for the microcirculation? Diabet Med 9 (1992) 320–329

Leu AJ, Leu HJ, Franzeck UK, Bollinger A: Microvascular changes in chronic venous insufficiency – a review. Cardiovasc Surg 3 (1995) 237–245

Thompson CE, Damon LE, Ries CA, Linker CA: Thrombotic microangiopathies in the 1980 s: clinical features, response to treatment and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. Blood 80 (1992) 1890–1895

Zufferey P, Depairon M, Chamot AM, Monti M: Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities. A six-year follow-up study. Clin Rheumatol 11 (1992) 536–541

Keywords

Atherosklerose
arteriosclerosis, arteriolosclerosis, arteriolar sclerosis, atherosclerosis, arterial occlusive disease

Mikrozirkulationsstörungen und Mikroangiopathien
microcirculation, microangiopathy, terminal vessels, capillary stasis, vasculitis, capillary microscopy, diabetic/thrombotic microangiopathy

Ansprechpartner

Deutsche Liga zur Bekämpfung von Gefäßerkrankungen e.V., Guttmannstr.1, 76307 Karlsbad-Langensteinbach, Tel 07202/613511, Fax 07202/616167, Internet: http://www.geocities.com, E-Mail: Eric.Hsu@KKL.srh.de

Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V., Domagkstr.3, 48149 Münster, Tel 0251/8356176, Fax 0251/8356205

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V., Waldklausenweg 20, 81377 München. Tel 089/7191001, Fax 089/7142687, Internet: http://www.Lipid-Liga.de

Stiftung zur Prävention der Arteriosklerose, Karl-Bröger Str. 22, 90459 Nürnberg, Tel 0911/447378, Fax 0911/447378

Patientenliteratur

Mörl H, Menges HW: Gefäßkrankheiten in der Praxis. Edition Medizin 6. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-114656-7

Salzmann P: Erkrankungen der Blut- und Lymphgefäße. Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-196-2

Krampfadern, Thrombosen, Schlagadernverkalkungen (Raucherbein), Wasseransammlung (Ödeme).

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Ludwig MM: Angiologie in Praxis und Klinik. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-110191-1

1.2 Erkrankungen der Arterien

Diagnostische Verfahren

Klaus Alexander

Auf einen Blick

Ziele der Diagnostik arterieller Erkrankungen sind der Erkrankungsnachweis sowie Art, Schwere und Ausdehnung der Erkrankung. So gilt es,
- zwischen funktionellen und organischen
- entzündlichen und degenerativen Formen zu unterscheiden
- körpereigene Kompensationsmechanismen und Kreislaufreserven möglichst genau abzuschätzen
- einen Überblick über das gesamte Gefäßsystem zu erhalten

Da organische Arteriopathien meist als Systemkrankheit mit Befall zahlreicher Strombahnabschnitte auftreten, sollte immer eine möglichst nichtinvasive Untersuchung des gesamten arteriellen Systems durchgeführt werden, die auch die Untersuchung des Augenhintergrunds einschließt, um klinisch noch stumme Veränderungen nicht zu übersehen. Selten ist die Erstdiagnose einer Arterienerkrankung, mit Ausnahme des embolischen Arterienverschlusses, eine Frühdiagnose.
Zur Diagnostik von Arterienerkrankungen stehen neben der Anamneseerhebung die unmittelbare Patientenuntersuchung, nichtinvasive und invasive apparative Untersuchungs- und Meßverfahren zur Verfügung. Tabelle 1.1 gibt einen Überblick über die Hierarchie der diagnostischen Methoden.

Tab. 1.1 **Periphere arterielle Durchblutungsstörungen – Diagnostische Methoden**

Anamnese
- Risikofaktoren
- Art der Beschwerden, auslösende Faktoren
- Beschwerdedauer

körperliche Untersuchung
- Inspektion
- Hauttemperatur
- Pulstastung
- Gefäßauskultation (Belastung)
- Lagerungsproben
- standardisierter Gehtest

apparative Methoden
- mechanische Oszillographie (auch mit Belastung)
- akrale Volumenplethysmographie (auch mit Nitroglyzerin)
- Ultraschall-Doppler-Druckmessung, auch mit Belastung
- direktionale dopplersonographische Arterienpulsregistrierung
- Duplexsonographie, auch farbkodiert
- Venenverschlußplethysmographie
- Arteriographie (konventionell und DSA)
- Magnetresonanzangiographie
- Computertomographie einschließlich Spiral-CT
- Blutgas- und Substratmessungen, arteriell und venös
- Gefäßbiopsie
- Mikrozirkulationsmessungen
- Gewebs-$P0_2$, Laser-Doppler-Fluxmetrie,
- Kapillarmikroskopie

Vor dem Hintergrund der Anamnese erfolgt die körperliche Untersuchung, um arterielle Durchblutungsstörungen aufzudecken. Sie umfaßt in der Regel zahlreiche der in Tabelle 1.1 aufgeführten Maßnahmen. Die unmittelbare Patientenuntersuchung sollte am leicht bekleideten Patienten in angenehmer Umgebungstemperatur und bei guter Beleuchtung erfolgen.

Palpation: Hauttemperatur

Prinzip

Die Hauttemperatur wird, wenn man von einer passiven Aufwärmung oder Unterkühlung absieht, im wesentlichen von 3 Faktoren bestimmt:
- dem Bluteinstrom
- der Blutverteilung in der Mikrozirkulation und
- der Größe des Blutpools im venösen Schenkel

Der palpierende Handrücken kann Temperaturdifferenzen von 1 °C erkennen. Da die Hauttemperatur im Rahmen der Thermoregulation und vasospastischer Zustände starken Schwankungen unterliegt, sind Temperaturunterschiede an symmetrischen Körperstellen aussagekräftiger als Absolutwerte. Dies setzt klar definierte Untersuchungsbedingungen voraus.

Durchführung

Die Untersuchung erfolgt grundsätzlich seitenvergleichend, von proximal nach distal fortschreitend, wobei vasospastische Reaktionen durch eine angenehme Raumwärme zu vermeiden sind. Am besten wird bei Untersuchung der Extremitäten der Körperstamm durch Abdecken mit einer Wolldecke vor Wärmeverlust und reaktiver Vasospastik geschützt.

Bewertung

Die Hauttemperatur kann gemindert sein durch Behinderung des Bluteinstroms in die Hautkapillaren durch
- eine niedrige Herzleistung
- ein arterielles Strombahnhindernis oder
- einen hohen Arteriolentonus

Allein aus der herabgesetzten Hauttemperatur kann ohne zusätzliche Informationen deshalb eine funktionelle von einer organischen Ursache nicht unterschieden werden.
Die Herabsetzung der Hauttemperatur bei einer arteriellen Verschlußkrankheit signalisiert, daß der Gefäßprozeß in der Endstrombahn kompensatorisch nicht mehr voll ausgeglichen werden kann. Am markantesten ist der Umschlag der Hauttemperatur beim akuten Arterienverschluß; aus der Lokalisation kann auf die Höhe der Arterienokklusion rückgeschlossen werden.
cave: Bei entzündlichen Infiltrationen lokaler Nekrosen kann die Hauttemperatur normal sein, weil der verminderte Bluteinstrom und die lokale entzündliche Hyperämie interferieren.
Da jedoch einseitige funktionelle Durchblutungsstörungen auch bei Wirbelsäulenerkrankungen, Diskushernie (Wurzelreizsyndrom mit erhöhtem Sympathikotonus und konsekutiv erhöhtem Arteriolentonus), Zustand nach Poliomyelitis oder beim Skalenussyndrom beobachtet werden, dürfen selbst deutliche Seitendifferenzen der Hauttemperatur nur im Zusammenhang mit anderen angiologischen Befunden verwertet werden.

Inspektion: Hautfarbe

Prinzip

Die Hautfarbe ist ein vieldeutiges Phänomen, weil neben der Durchblutung nichtvaskuläre Faktoren wie
- Zahl und Sauerstoffsättigung der korpuskulären Blutelemente
- Fließeigenschaften des Blutes
- Gewebedruck durch Ödem
- Pumpleistung des Herzens

einen bestimmenden Einfluß gewinnen können. Abweichungen der Hautfarbe bei organischen Durchblutungsstörungen treten gehäuft auf, sie sind aber nicht krankheitsspezifisch. Die Veränderungen werden grob in
- blaß
- blaßlivide
- zyanotisch
- gerötet
- braunpigmentiert

unterteilt. Dabei kann es sich um
- zirkumskripte oder großflächige
- scharf oder unscharf begrenzte
- marmorierte oder homogen verfärbte

Veränderungen handeln.

Durchführung

Die Hautfarbe muß grundsätzlich unter standardisierten Bedingungen bezüglich Raumtemperatur und Luftbewegung sowie bei einer guten diffusen Ausleuchtung des Untersuchungsraums erfolgen. Voraussetzung ist eine Betrachtung des ganzen Körpers nach ausreichender Adaptation an die Umgebung. Der seitenvergleichenden Beobachtung symmetrischer Körperregionen kommt besondere Bedeutung zu.

Bewertung

- eine umschriebene Blässe, besonders an den Gliedmaßen, beobachtet man vor allem bei weit fortgeschrittener AVK mit Dekompensationsgefahr; die scharfe Abgrenzung nach proximal spricht für einen akuten Arterienverschluß, wobei auf die Höhe des Verschlusses geschlossen werden kann
- eine livide Hautfarbe spricht für eine Prästase im Kapillarbereich; am lateralen Unterschenkel spricht dies für einen schlecht kollateralisierten Verschluß der A. tibialis anterior
- umschriebene Nekrosen können von einem entzündungsbedingten hyperämischen Halo umgeben sein

Die Akrozyanose junger Frauen beruht auf einer Engstellung der Arteriolen bei gleichzeitiger Atonie der Venolen. Bei einem primären Raynaud-Phänomen gewinnt die Sequenz von Blässe, Zyanose und Rötung an differentialdiagnostischer Aussagekraft gegenüber organischen Arteriopathien (s. Beitrag Raynaud-Phänomen).
Nur durch eine ergänzende Untersuchung der Hauttemperatur und möglichst des Pulsstatus ist eine weitere angiologische Differenzierung von Hautverfärbungen möglich.

Inspektion: Ödem

Prinzip

Man unterscheidet zwischen
- generalisiertem Ödem als Ausdruck einer kardialen, renalen, hepatischen, hypoproteinämischen, hormonellen oder angioneurotischen Komponente und
- lokalen Ödemen wegen einer umschriebenen arteriellen, venösen oder lymphatischen Zirkulationsstörung

Außer beim Lymphödem liegt in der Regel eine Schrankenstörung im Kapillarbereich vor.
cave: Auch generalisierte Ödeme können eine topische Präferenz aufweisen.
Bei Arteriopathien findet sich ein Ödem erst im Spätstadium. Es handelt sich
- entweder um eine hypoxische Kapillarschädigung
- oder um ein entzündliches Begleitödem bei Infektion mit oder ohne Nekrosenbildung

Zuweilen kommt es bei schwersten arteriellen Durchblutungsstörungen aber auch zu einer Störung der venösen Hämodynamik mit lokaler Thrombose und Rückwirkung auf die Mikrozirkulation. Bei der fortgeschrittenen Thrombangiitis obliterans führen niedriger arterieller Bluteinstrom mit hypoxischer Kapillarschädigung, umschriebene Entzündung und venöse Abflußstörung zu einem verhängnisvollen ödemfördernden Circulus vitiosus.
Die Ödembildung an den Extremitäten sollte grundsätzlich durch Umfangsmessungen objektiviert werden, auch zur Verlaufsbeobachtung. Der Charakter des Ödems und seine Ausdehnung müssen definiert und möglichst durch eine Bilddokumentation festgehalten werden.

Inspektion: Nekrose und Gangrän

Prinzip

Störungen der Haut-, Muskel- oder Knochentrophik im Rahmen von Arteriopathien sind immer Ausdruck eines Mißverhältnisses von Sauerstoff- und Substratangebot und -bedarf

(Hypoxie, Ischämie). Besonders charakteristisch sind akrale Nekrosen bei Angiopathien im Rahmen von Konnektivitiden wie der systemischen Sklerose. Eine besondere Stellung nimmt die diabetische Gangrän ein, wo sich Angiopathie, Neuropathie und Osteopathie zu einem im Einzelfall pathogenetisch oft nur noch schwer abgrenzbaren Ursachenbündel vermengen.

Durchführung

Bei der Untersuchung müssen Ausdehnung, Tiefe und Keimbesiedlung von Gewebsdefekten initial und als Verlaufsbeobachtung regelmäßig notiert und möglichst mit Bildern dokumentiert werden. Bei trophischen Störungen des Integuments aufgrund einer arteriellen Durchblutungsstörung muß abgeklärt werden, ob auch eine ossäre Beteiligung vorliegt. In fortgeschrittenen Stadien der AVK finden sich Osteoporose oder Osteolysen auch ohne begleitende Hautläsionen. Insbesondere bei der diabetischen Angiopathie haben ossäre Beteiligungen eine Neigung zur raschen Progredienz, so daß hier engmaschige röntgenologische Kontrollen empfehlenswert sind.
Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind Nekrosen durch mechanische oder thermische Läsion, die wegen Einschränkung der Durchblutungsreserven nicht reversibel sind.

Pulstastung

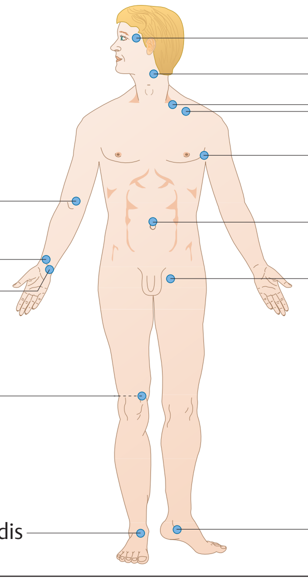


Abb. 1.9 Pulstastung

Pulstastung

Prinzip

Distal von Arterienstenosen oder Arterienverschlüssen sind die Pulse abgeschwächt oder nicht mehr tastbar. Aus der Qualität des Pulses kann aber auch auf die organische Beschaffenheit der Arterien und auf die allgemeine Kreislaufsituation geschlossen werden:
- Pulsus durus (z.B. Atherosklerose)
- Pulsus altus (z.B. arterielle Hypertonie)
- Pulsus mollis (z.B. arterielle Hypotonie)
- Pulsus regularis, Pulsus irregularis (Herzfrequenzstörung)
- Pulsdefizit (z.B. dekompensierte Herzinsuffizienz bei absoluter Arrhythmie)

Das Ausmaß einer Durchblutungsstörung kann durch die Palpation nicht erfaßt werden.

Durchführung

Abbildung 1.9 zeigt die typischen Palpationsorte, die in der angiologischen Routinediagnostik geprüft werden sollten.

Bewertung

Aus einseitiger Pulsabschwächung oder Pulsausfall kann bei gleichen Weichteilverhältnissen mit hoher Sicherheit auf ein vorgeschaltetes organisches Strombahnhindernis geschlossen werden. Der Geübte erkennt auch an einseitiger Verspätung der Pulswelle, die, über Kollateralen umgeleitet, die Peripherie erreicht, einen organischen Gefäßprozeß. Umgekehrt kann es bei guter Kollateralisation von Becken- und Oberschenkelarterienverschlüssen zu einer paradoxen Pulsdissoziation kommen, wobei die proximalen Pulse im Gegensatz zu den distalen nicht palpabel sind. Starkes Schwirren einer Arterie spricht für eine ausgeprägte Turbulenzbildung, wie man sie vor allem bei Aneurysmen oder über einer arteriovenösen Fistel findet.
Fehlinterpretationen einer Pulsabschwächung als Ausdruck einer Arteriopathie sind möglich bei
- Ödem
- Gewebsinduration
- stärkerer Weichteilüberlagerung (besonders in Leiste und Kniekehle bei Adipositas)
- niedrigem arteriellem Blutdruck
- Vasospastik bei längerer Kälteeinwirkung

Im Fußbereich können Gefäßanomalien einen Gefäßverschluß vortäuschen.

Gefäßauskultation

Prinzip

Die Gefäßauskultation ist als angiologische Untersuchung unverzichtbar, weil sie eine Frühdiagnose stenosierender Arterienprozesse ermöglicht, wenn der poststenotische Druck und damit die Pulsqualität noch nicht beeinträchtigt sind. Über gesunden Arterien auskultiert man keine pulssynchronen Strömungsgeräusche. Erst wenn vibrationsbedingte Turbulenzen einen bestimmten Grenzwert überschreiten, sind Geräusche auskultierbar. Eine hohe Blutflußgeschwindigkeit, ein großer Gefäßradius und eine niedrige Blutviskosität begünstigen ihr Entstehen.

Arterielle Gefäßgeräusche entstehen vor allem
- durch Wandunebenheiten
- durch plötzliche Veränderungen der Gefäßweite im Bereich von Arterienstenosen und poststenotischen Dilatationen

Diese werden ausschließlich nach distal fortgeleitet.

Durchführung

Abbildung 1.10 zeigt die zur Gefäßauskultation geeigneten Körperregionen. Zur Diagnostik gehören
- der Seitenvergleich
- der Klangcharakter
- die örtliche Verstärkung des Geräusches während einer induzierten postischämischen Arbeitshyperämie

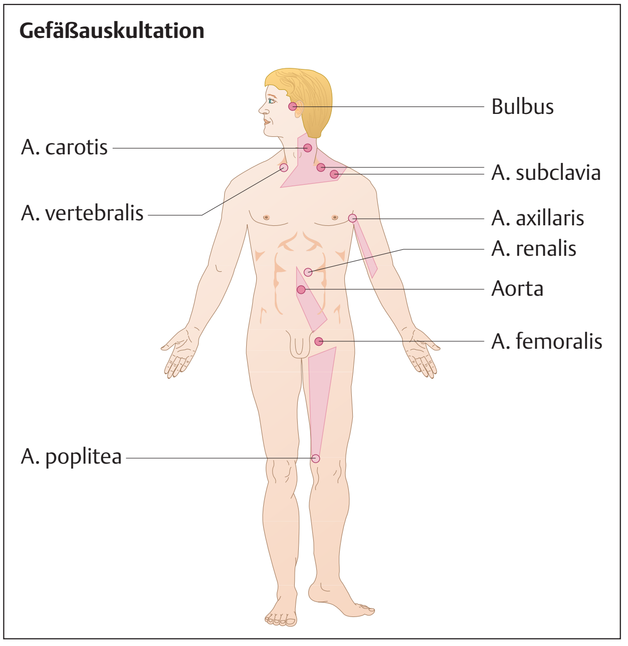


Abb. 1.10 Gefäßauskultation



Abb. 1.11 Lagerungsprobe nach Ratschow



Abb. 1.12 Faustschlußprobe bei Verschluß der A. brachialis

Durch letztgenannten Provokationstest können sogar unter Ruhebedingungen stumme Stenosen manifest werden.
Differentialdiagnostisch müssen Strömungsgeräusche bei Fieber, Anämie, Hyperthyreose sowie fortgeleitete Geräusche, z. B. bei Aortenvitien, von autochthonen Stenosegeräuschen abgegrenzt werden.

Belastungstests

Prinzip

Belastungstests sind fest etablierter Bestandteil jeder angiologischen Diagnostik. Ziel ist die Pointierung eines pathologischen Befundes durch funktionelle Belastung. Mit der Lagerungsprobe nach Ratschow und der Faustschlußprobe gelingt es, insbesondere im Seitenvergleich der Extremitäten, eine Durchblutungsstörung bezüglich ihrer Schwere und Ausdehnung sicher einzuordnen. Die Ergometrie objektiviert die Durchblutungsreserven, die durch eine Belastungsreaktion mobilisierbar sind.
Zur Verfügung stehen:
- der einfache Gehtest
- die Laufbandergometrie mit definierter Gehgeschwindigkeit und Steigungswinkel
- die Fuß- oder Pedalergometrie (Einzelheiten siehe Beitrag EKG)

Die Ergometrie hat sich auch zur Verlaufskontrolle und Bewertung therapeutischer Interventionen bewährt.

Durchführung

Lagerungsprobe nach Ratschow: Der liegende Patient vollführt mit erhobenen Beinen kreisende Fußbewegungen. Eine starke Abblassung, insbesondere einseitig, spricht für eine Behinderung des Bluteinstroms durch ein organisches Strombahnhindernis. Eine verzögerte reaktive Hyperämie und Venenfüllung in der Hängephase sind zusätzlich für die Bewertung einer Kompensation der Verschlußkrankheit aufschlußreich (s. Abb. 1.11). Eine tiefe Nachrötung zeigt die drohende oder bereits eingetretene Dekompensation der Durchblutung an.
Die Rötung sollte gleichmäßig nach 3–5 s, die Venenfüllung von distal aufsteigend nach 5–10 s einsetzen.

Faustschlußprobe: Der Patient hebt beide Arme senkrecht an und schließt die Fäuste im Sekundentempo etwa 20 mal sehr kräftig. Der Untersucher komprimiert beide Handgelenke. Bei Verlegung der zuführenden Arterien blaßt die Hand der erkrankten Seite stärker ab. Nach Lösen der Kompression und des Faustschlusses beobachtet man die reaktive Hyperämie, die beim Gesunden fast schlagartig und gleichmäßig erfolgt. An einer verzögerten Rötung kann die Obliteration von Unterarm-, Mittelhand- und Digitalarterien sicher erkannt werden (s. Abb. 1.12).

Dopplersonographie

Die Dopplersonographie hat die nichtinvasive Diagnostik der Gefäßerkrankungen revolutioniert, sie läßt arterielle Druck- und Flußmessungen sowie – als Duplexsonographie – eine Abbildung pathologischer Gefäßprozesse zu.

Systolische Druckmessung

Bei der systolischen Druckmessung handelt es sich um die einfachste dopplersonographische Untersuchung: sie hat heute mancherorts bereits die Stufenoszillographie teilweise aus der praktischen Anwendung verdrängt. Indiziert ist sie vor allem bei der Initialdiagnostik einer peripheren arteriellen Verschlußkrankheit.

Prinzip: Methodisch ist sie der auskultatorischen Messung des Blutdrucks nach Riva-Rocci vergleichbar; an Stelle des Stethoskops tritt eine Dopplersonde zur Detektion der Blutströmung distal der Manschette. Gemessen wird unidirektional im Frequenzbereich von 8–10 MHz.

Durchführung: Zur Messung des systolischen Drucks der A. radialis wird eine Blutdruckmanschette am Unterarm angelegt, zur Messung der Fingerarteriendrücke eine Spezialmanschette über dem Fingergrundglied. An den Beinarterien liegt die Manschette supramalleolär. Aus den Absolutwerten kann auf die Kompensation einer arteriellen Verschlußkrankheit rückgeschlossen werden. Werte:

- $>$ 80 mmHg zeigen eine gut kompensierte
- von 60 bis 80 mmHg eine mäßig kompensierte
- $<$ 60 mmHg eine dekompensierte AVK an

Die Meßwerte können durch eine Mediasklerose, insbesondere bei Diabetes mellitus oder durch Ödemeinlagerung, verfälscht werden.
Die Grenzwerte werden an den A. tibialis posterior bei Normotonie ermittelt.
Zur Einschätzung einer peripheren Durchblutungsstörung ist auch der sog. brachiopedale Druckquotient gebräuchlich, bei dem die systolischen Drücke in A. tibialis posterior und A. brachialis in Relation gesetzt werden. Normalerweise liegt der Druckquotient $>$ 1.

Bidirektionale Dopplerflußmessung

Mit dem bidirektionalen Doppler wird die Blutflußrichtung bestimmt. Dies ist für die Erkennung hämodynamisch effektiver Gefäßstenosen bedeutsam, da sich dann die physiologische Rückflußkomponente nicht mehr nachweisen läßt (s. Abb. 1.13). Besonders wichtig ist diese Untersuchung in der A. ophthalmica bei Verdacht auf eine relevante Stenose oder einen Verschluß der A. carotis interna. Normal ist die Flußrichtung vom Schädelinneren nach außen gerichtet.

Duplexsonographie

Die Duplexsonographie verbindet die Möglichkeit, Informationen über die Gefäßmorphologie und die Blutströmung im untersuchten Gefäßabschnitt zu gewinnen. Bei der farbkodierten Duplexsonographie wird das Gefäßlumen im B-Bild farbig abgebildet; daraus können Strömungsrichtung und -geschwindigkeit erkannt und berechnet werden. Besonders informativ ist die Erfassung von Strömungsbeschleunigungen in Gefäßstenosen und von Turbulenzen im poststenotischen Arterienabschnitt (s. Abb. 1.14).

Transkranielle Dopplersonographie: Sie beschallt die Arterien des Schädelinneren transossal, wobei insbesondere aus Strömungsbeschleunigungen auf eine Stenose geschlossen wird.

Frequenzspektrumanalyse: Sie ermöglicht vor allem über die systolische Maximalfrequenz die quantitative Abschätzung mittel- und höhergradiger Arterienstenosen. Turbulenzen führen zu einer Verbreiterung des Frequenzspektrums.

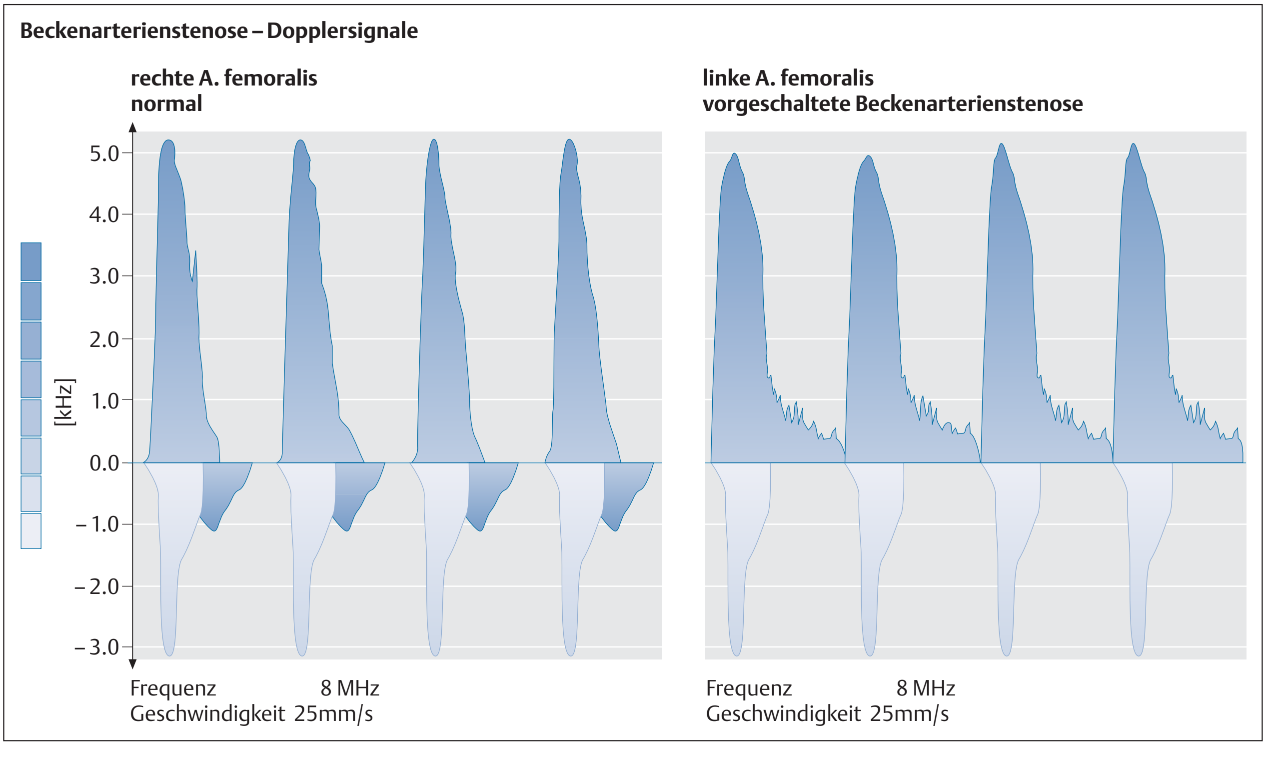


Abb. 1.13 Normale triphasische (links) und pathologische monophasische Dopplersignale bei Beckenarterienstenose (rechts)

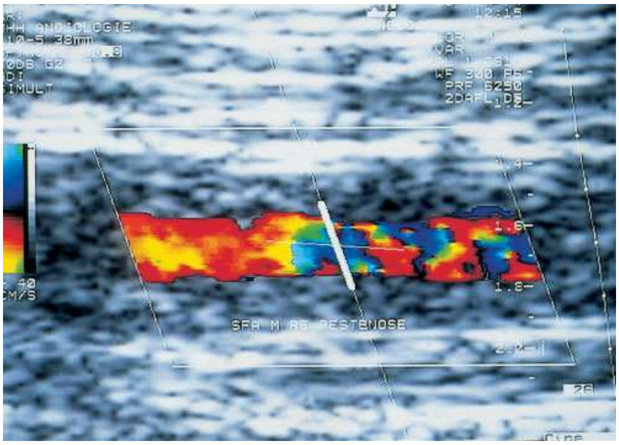


Abb. 1.14 Farbkodierte Duplexsonographie mit Turbulenzbildung bei langstreckiger Stenose der A. femoralis superficialis

Mechanische Oszillographie

Prinzip

Diese sphygmographische Methode registriert die pulssynchronen Volumenschwankungen eines von einer Manschette umschlossenen Gefäßabschnittes, der unter meist absteigende Kompressionsdrücke gesetzt wird. Kein Einzelgefäß, sondern der Querschnitt aller von der Meßmanschette umschlossenen Arterien wird dabei erfaßt. Häufigster Interpretationsfehler ist, daß aus den Volumenschwankungen direkt quantitativ auf den Blutfluß rückgeschlossen wird.

Durchführung

Zur Kurveninterpretation werden seitenvergleichend
- die Höhe der Oszillationen
- der sog. oszillometrische Index als druckbezogene Maximalausschläge
- die Form der Oszillationen

herangezogen (s. Tab. 1.2).

Die Maximalausschläge der Oszillationen (auch: „oszillometrischer Index") liegen an symmetrischen Extremitätenabschnitten in gleicher Höhe. Ein vorgeschaltetes Strombahnhindernis führt zu einer Verschiebung der Maximalausschläge zu niedrigeren Druckstufen, so daß eine sog. Indexverschiebung nach rechts resultiert (s. Abb. 1.15).

Tab. 1.2 **Mechanische Oszillographie – Bewertung**

Amplitudenabnahme und -deformierung mit sinusartiger Pulskurve (s. Abb. 1.16) – vorgeschaltete Arterienstenosen – vorgeschaltete Arterienverschlüsse
Amplitudenerhöhung – arteriovenöse Fisteln – arterielle Aneurysmen
fehlende Oszillationen – drohende/manifeste Dekompensation der AVK

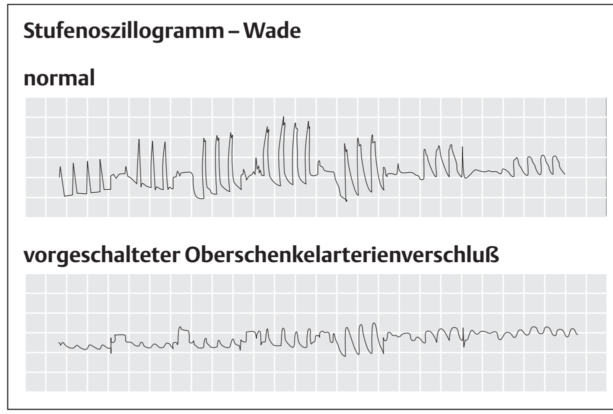


Abb. 1.15 Stufenoszillogramm der Waden – Indexverschiebung bei vorgeschaltetem Oberschenkelarterienverschluß

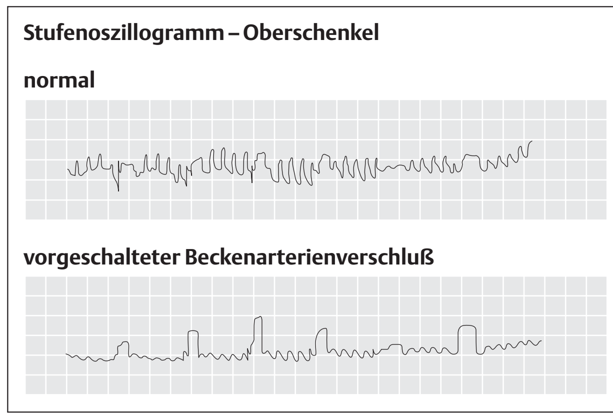


Abb. 1.16 Stufenoszillogramm der Oberschenkel – vorgeschalteter Beckenarterienverschluß

Lichtelektrische akrale Volumenplethysmographie

Prinzip

Das Prinzip der Methode besteht darin, daß Licht mit einer Wellenlänge von 805 nm von einer integrierten Lichtquelle in die Haut eingestrahlt und in Abhängigkeit vom Blutfarbstoff teilreflektiert wird. Das reflektierte Licht wird von einem Siliziumphotoelement aufgenommen. Intensitätsschwankungen der reflektierten Lichtwelle stehen in direkter Abhängigkeit von den pulssynchronen Kaliber- und damit Volumenschwankungen der subpapillären und subkutanen Gefäße. Die Sauerstoffsättigung des Blutes hat keinen Einfluß auf die Lichtreflexion.

Durchführung

Die Meßfühler werden meist an den Fingern und Zehenendgliedern angelegt. Es ist jedoch auch möglich, andere Hautareale auszuwählen, z. B. in Amputationsregionen. Die Untersuchung sollte in wohltemperierten Räumen stattfinden. Bei länger andauernden Messungen an allen Fingern und Zehen muß der Körperstamm vor Wärmeverlust geschützt werden.

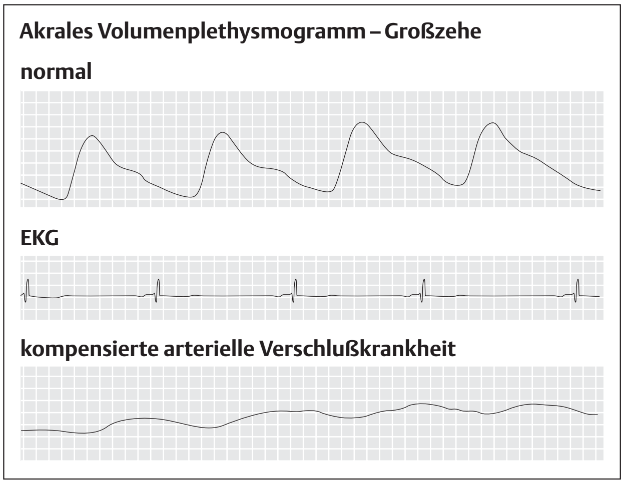


Abb. 1.17 Akrales Volumenplethysmogramm der Großzehen – gut kompensierte AVK mit Kollateralpulsen

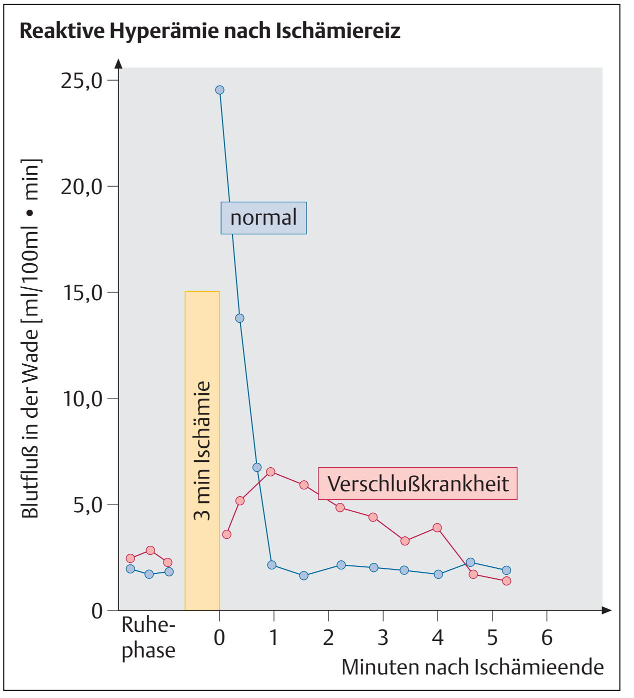


Abb. 1.18 Verlauf der reaktiven Hyperämie im Wadenbereich nach dreiminütigem Ischämiereiz beim Gefäßgesunden und bei der AVK vom Oberschenkeltyp Stadium IIb

Bewertung

Analysiert wird die Form der Pulskurve. Eine Pulswellenverspätung ist Zeichen eines vorgeschalteten Arterienverschlusses. Kollateralpulse weisen neben der Pulswellenverspätung eine Amplitudenreduktion und eine Gipfelabrundung bis zur sinusförmigen Deformierung auf (s. Abb. 1.17). Angiospastische Zustände können zu den gleichen Pulsdeformierungen wie vorgeschaltete organische Gefäßstenosen führen. Sie lassen sich durch bukkale Nitroglyzeringabe mit konsekutiver Spasmolyse abgrenzen.

Venenverschlußplethysmographie

Die am meisten verbreitete nichtinvasive Methode zur quantitativen Durchblutungsmessung an Extremitätensegmenten.

Prinzip

Gemessen wird der arterielle Bluteinstrom in ml/100 g Gewebe und Minute, indem
- der venöse Abfluß aus einem Extremitätensegment mit einer Meßmanschette gedrosselt und
- die Volumenzunahme dieses Segments registriert

wird. Zwischen Haut- und Muskeldurchblutung kann nicht unterschieden werden.
Von besonderer Bedeutung ist die Untersuchung der reaktiven Hyperämie nach 3–5 min Ischämiereiz, da sie bei organischen Durchblutungsstörungen viel früher als die Ruhedurchblutung herabgesetzt ist. Das Ausmaß und die Verzögerung der Maximaldurchblutung nach Freigabe der arteriellen Sperre eignen sich besonders zur Abschätzung des Schweregrades der Durchblutungsstörung (s. Abb. 1.18).
Cave! Stadium IV

Magnetresonanzangiographie

Prinzip

Die Magnetresonanzangiographie beruht auf Kontrastunterschieden zwischen den in Gefäßen fließenden und den umgebenden stationären Protonen in einem Magnetfeld. Es handelt sich um das aufwendigste nichtinvasive bildgebende Verfahren zur Arteriendarstellung. Kontrastmittel werden nicht benötigt.

Indikationen: Vor allem die Darstellung der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien.

Kontraindikationen: Herzschrittmacher und andere elektromechanische Implantate, Neurostimulatoren, Gefäßclips und Metallimplantate.

Bewertung

Deutlicher Vorteil gegenüber den sonographischen bildgebenden Verfahren ist die Untersucherunabhängigkeit. Nachteile:
- deutlich geringere räumliche Auflösung gegenüber Sonographie und konventioneller Angiographie
- erheblicher technischer und finanzieller Aufwand

Computertomographie

Prinzip

Die Computertomographie ist ein radiologisches Schichtuntersuchungsverfahren mit gesteuerter Bildauswertung. Dabei rotiert eine Röntgenröhre in einem stationären Detektorring um das Untersuchungsobjekt, wobei der Röntgenröhre ein Detektor gegenüberliegt. Die vom Untersuchungsobjekt durchgelassenen Röntgenstrahlen werden in verschiedenen Projektionen vom Detektorsystem gemessen und einem Computer zur Datenverarbeitung zugeführt. Dieser berechnet über Rückprojektion die höchste Verteilung der Dichtewerte. Das Verfahren wird in der Angiologie vor allem nach Kontrastmittelgabe angewandt. Eine technische Weiterent-

wicklung stellt die Spiralcomputertomographie dar, die eine dreidimensionale Gefäßdarstellung ermöglicht.

Indikationen

- Aortendissektion
- abdominelles Aortenaneurysma
- periphere Aneurysmen, z. B. der A. poplitea
- arteriovenöse Fisteln

Angiographie

Mark-Michael Barbey und Ekkehard Gmelin

Die Angiographie ist ein röntgenologisches Verfahren zur Darstellung von Arterien mit Hilfe einer intravenösen oder intraarteriellen Gabe von Röntgenkontrastmittel. Grundsätzlich sollte das Prinzip der Stufendiagnostik beachtet werden, in der invasive Verfahren wie die Arteriographie den nichtinvasiven Diagnoseverfahren folgen.

Prinzip

Zur Untersuchung wird heute die intraarterielle (i.a.) digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der intravenösen (i.v.) DSA wegen
- ihrer deutlich besseren Detailerkennbarkeit
- des geringeren Kontrastmittelverbrauchs

vorgezogen.

Meist werden Katheterangiographien nach Punktion der A. femoralis communis oder A. brachialis durchgeführt. Die Bilderstellung erfolgt heute überwiegend mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA). Dabei werden zunächst sog. Maskenbilder ohne Kontrastmittelfüllung erstellt und digital gespeichert. Von den anschließend gewonnenen digitalen Kontrastmittelbildern wird elektronisch eines der Maskenbilder subtrahiert. So entstehen Gefäßbilder frei von überlagernden Weichteil- und Knochenstrukturen und geringem Hintergrundrauschen (s. Abb. 1.19). Durch elektronische Bildnachverarbeitung lassen sich zusätzliche Untersuchungsserien einsparen und damit die notwendige Gesamtkontrastmittelmenge reduzieren.

Man verwendet meist nichtionische, niederosmolare Kontrastmittel. Vorteil der DSA ist, daß auch Kohlendioxid als negatives Kontrastmittel für die Darstellung infrarenaler Arterien eingesetzt werden kann (z. B. bei Kontraindikationen oder hohem Risiko für jodhaltige Kontrastmittel). Der Einsatz von Kohlendioxid als Kontrastmittel sollte allerdings bei bestehender respiratorischer Insuffizienz nicht erfolgen.

Indikation

Eine Angiographie sollte nur mit ersichtlicher therapeutischer Konsequenz durchgeführt werden, die die damit verbundenen Risiken rechtfertigt. Eine Ausnahme bilden gutachterliche Fragestellungen. Die Indikation wird am besten interdisziplinär gestellt.

Die Angiographie sollte erst nach genauer Lokalisation des pathologischen Gefäßprozesse durch nichtinvasive Methoden erfolgen. Indikationen sind
- meist chronisch obliterierende Gefäßerkrankungen der Becken- und Beingefäße, seltener der Schultergürtel-Armgefäße und der Viszeralarterien
- akute Arterienverschlüsse (Notfallindikation)
- entzündliche Gefäßerkrankungen (seltener)



Abb. 1.19 DSA – überlagerungsfreie Darstellung der Nierenarterien und der infrarenalen Bauchaorta mit intravasal liegendem Angiographiekatheter

- Gefäßmalformationen (seltener)
- funktionelle Durchblutungsstörungen (seltener)

Bewertung

Die Angiographie sollte grundsätzlich in Zusammenschau mit weiteren Diagnoseverfahren bewertet werden, da ein morphologischer Befund nicht immer mit dem klinischen Beschwerdebild korreliert.
- ein teilthrombosiertes Aneurysma läßt sich in seiner Ausdehnung nur in Ergänzung mit Sonographie oder Computertomographie erfassen
- das Übergreifen eines Aneurysmas auf Gefäßabgänge ist häufig besser in der Angiographie beurteilbar
- zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz morphologischer Gefäßstenosen ist gelegentlich eine blutige intravasale Druckmessung im Rahmen einer Angiographie notwendig

Durchführung

Vor einer Angiographie müssen
- relevante Begleiterkrankungen
- mögliche Kontraindikationen und Risiken sowie
- relevante Voruntersuchungen

ermittelt werden. Wichtig sind frühere Kontrastmittelgaben und Kontrastmittelzwischenfälle, allergische Leiden (Allergien, Asthma bronchiale, Neurodermitis), Nierenerkrankungen und -funktionsstörungen, Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus, Hyperurikämie und kardiale Begleiterkrankungen.

Aufklärungsgespräch: Wird bei elektiven Untersuchungen spätestens am Vortag, bei Notfallangiographien so früh wie möglich geführt. Es muß Informationen über
- den Untersuchungsablauf
- die Untersuchungsrisiken und
- ggf. alternative Untersuchungsmethoden

enthalten.

Laboruntersuchungen: Für elektive Angiographien muß
- die Thrombozytenzahl > 50000/µl
- die Thromboplastinzeit > 50%
- die partielle Thromboplastinzeit im Normbereich

sein.
Auf eine Proteinurie sowie Niereninsuffizienz ist zu achten, da hier mit einer erhöhten Kontrastmitteltoxizität zu rechnen ist. Bei erniedrigtem Serum-TSH oder einer manifesten Hyperthyreose ist eine Röntgenkontrastmittelgabe ohne thyreostatische Prämedikation kontraindiziert.

Patientenvorbereitung: Bei bekannter Kontrastmittelallergie muß eine Prämedikation mit H_1- und H_2-Blockern sowie einem Kortikosteroid erfolgen oder ggf. Kohlendioxid als Kontrastmittel verwendet werden.
Eine 6stündige Nahrungskarenz und eine mindestens 3stündige Flüssigkeitskarenz vor der Untersuchung sind obligat. Vor und nach Angiographie muß der Patient ausreichend hydriert werden. Grundsätzlich wird ein intravenöser Zugang gelegt.

Untersuchungsablauf

Die Gefäßpunktion wird in Seldinger-Technik durchgeführt, die unter Ultraschall- oder Durchleuchtungskontrolle auch bei schwachem oder nicht palpablem Puls meist erfolgreich ist.
Zunächst wird ein Führungsdraht intravasal plaziert und anschließend der gewünschte Katheter über den liegenden Draht eingeführt. Katheterschleusen mit hämostatischem Ventil sind bei geplanten Katheterwechseln oder Katheterinterventionen, bei Adipositas sowie schwierigem Katheterhandling indiziert.
Für eine Übersichtsangiographie aus der Aorta heraus werden Pigtailkatheter eingesetzt, für eine selektive oder superselektive Angiographie (Gefäße 1. bzw. 2. Ordnung) sind speziell vorgeformte Katheter notwendig. Die Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels muß dem Blutstrom angepaßt werden (z. B. mit druck- und volumenkontrollierten Hochdruckinjektoren), um eine optimale Gefäßkontrastierung zu erzielen.
Unklare Gefäßbefunde müssen in mehreren Projektionen oder, falls notwendig, selektiv dargestellt werden. Grundsätzlich ist hierbei der mögliche diagnostische Zugewinn gegen die Risiken einer längeren Untersuchungsdauer und einer höheren Kontrastmittelbelastung abzuwägen.
Nach Beendigung der Untersuchung wird zunächst manuell, dann durch Druckverband und Immobilisation für einen sicheren Verschluß der arteriellen Punktionsstelle gesorgt. Punktionsort und Pulsstatus müssen in abnehmender Frequenz kontrolliert werden. Auf mögliche Kontrastmittelspätreaktionen ist zu achten.

Komplikationen

Bei der Angiographie ist zwischen kontrastmittelbedingten und technisch bedingten Komplikationen zu unterscheiden (s. Tab. 1.3). Kontrastmittelunverträglichkeiten kommen in ca. 3% aller Untersuchungen vor. Letale Kontrastmittelzwischenfälle treten bei der Verwendung nichtionischer Kontrastmittel mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 80000–1 : 2000000 auf. Die Gesamtmortalität bei angiographischen Untersuchungen liegt bei 0,025%, variiert aber stark je nach Vorerkrankungen, Allgemeinzustand des Patienten sowie Untersuchungsverlauf.

Nierenfunktionseinschränkung: Das Risiko hängt von der Menge des verabreichten Kontrastmittels und der präangiographischen Nierenfunktion ab. Weitere Risikofaktoren sind ein Diabetes mellitus, eine Hyperurikämie, eine Dehydratation und eine Proteinurie oder Paraproteinämie. Ist die Angiographie trotz hohen Risikos unumgänglich, kann danach prophylaktisch eine Hämodialyse durchgeführt werden.

Schilddrüsenkomplikationen: Jodhaltige Kontrastmittel können den Schilddrüsenstoffwechsel erheblich beinflussen. Besonders gefährdet sind Patienten mit einem subklinischen autonomen Adenom bei peripher euthyreoter Stoffwechsellage, da die Funktionsstörung in der Regel nicht bekannt ist.

Untersuchungstechnische Komplikationen variieren sehr stark mit
- dem Punktionsort
- der Untersuchungsdauer
- den verwendeten Katheterstärken
- dem untersuchten Gefäßstromgebiet
- der Komprimierbarkeit des Gefäßes
- der Erfahrung des Untersuchers
- der Komplexität der Untersuchung

Tab. 1.3 **Angiographie – Komplikationen**

kontrastmittelbedingt
- allergische Reaktionen
  - Juckreiz, Urtikaria, Nausea, Erbrechen
  - Larynxödem, Astmaanfall
  - Hypotension
  - Herz-Kreislauf-Stillstand
- nephrotoxische Wirkung
  - Verschlechterung der Kreatininclearance
  - akutes/chronisches Nierenversagen
- Hyperthyreose/thyreotoxische Krise
- Lungenödem
- pyrogene Reaktion auf Kontrastmittel

untersuchungstechnisch bedingt
- Blutung / Hämatom an der Punktionsstelle
- Aneurysma spurium an der Punktionsstelle
- AV-Fistel
- arterielle Thrombose
- Thrombembolie
- Luftembolie
- Cholesterinkristallembolie
- Gefäßdissektion (selten)
- Gefäßspasmus
- Gefäßverschluß
- zerebrale Komplikationen
- lokale Infektion der Punktionsstelle (selten)
- Sepsis (selten)

SERVICE Diagnostische Verfahren

Literatur

Alexander K (Hrsg): Gefäßkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, München 1994, ISBN 3-541-14913-0

Kadir S: Diagnostische Angiographie. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-748201-1

Ludwig MM: Angiologie in Praxis und Klinik. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-110191-1

Rieger H, Schoop W (Hrsg): Klinische Angiologie. Springer, Heidelberg 1998
Detaillierte Monographie zu allen Aspekten der diagnostischen Angiographie.

Kerns SR, Hawkins IF: Carbon Dioxide Digital Subtraction Angiography: Expanding Applications And Technical Evolution. AJR 164 (1995) 735–741
Aktueller Übersichtsartikel zur Verwendung von Kohlendioxid als Röntgenkontrastmittel.

Mörl H, Menges HW: Gefäßkrankheiten in der Praxis. Edition Medizin 6. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-114656-7

Schild H: Angiographie - angiographische Interventionen. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-127801-3
Kurzgefaßtes praxisrelevantes Lehrbuch zur diagnostischen und interventionellen Angiographie.

Zeitler E (Hrsg): Arterien und Venen. Diagnostik mit bildgebenden Verfahren. Springer, Heidelberg 1997

Keywords

angiography, digital subtraction angiography, angiographic intervention, Doppler ultrasonography

Ansprechpartner

Deutsche Liga zur Bekämpfung von Gefäßerkrankungen e.V., Guttmannstr.1, 76307 Karlsbad-Langensteinbach, Tel 07202/613511, Fax 07202/616167, Internet: http://www.geocities.com, E-Mail: Eric.Hsu@KKL.srh.de

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Arning C: Farbkodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-102132-2

Büdingen HJ von, Reutern GM von: Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien. Dopplersonographie der extrakraniellen und intrakraniellen Arterien, Duplexsonographie. 2. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-731402-X

Krayenbühl H, Yasargil MG: Cerebral Angiography. 2 nd rev. ed. Thieme, Stuttgart 1982, ISBN 3-13-612502-9

Liermann, Kirchner: Angiografische Diagnostik und Therapie. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-108311-5

Neuerburg-Heusler D, Hennerici M: Gefäßdiagnostik mit Ultraschall. Doppler- und B-mode-Sonographie. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-707503-3

Reutern GM von, Walter-Meyer B, Kalckreuth W von: Dopplersonographie der hirnversorgenden Arterien. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-763401-6

Wallner B: MR-Angiographie. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-794401-5

Therapeutische Verfahren

Klaus Alexander

Eine rationale Therapie funktioneller und organischer Arteriopathien beruht auf der Kenntnis ihrer Pathogenese, ihrer Lokalisation und der Einschätzung des Schweregrades. Alter und Allgemeinzustand des Patienten, häufig aber auch Zweiterkrankungen engen den Rahmen der therapeutischen Möglichkeiten mehr oder weniger ein.

Ziele der konservativen Therapie arterieller Erkrankungen:
- Sekundärprävention und Rezidivprophylaxe
- Förderung körpereigener Kompensationsmechanismen
- Wiedereröffnung verschlossener Arterien
- Beherrschung umschriebener Dekompensationserscheinungen

Medikamentöse Therapie

Zur Sekundärprävention und/oder Rezidivprophylaxe degenerativer Arteriopathien kommen Medikamente zum Einsatz, die
- die Risikofaktoren beeinflussen (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Hyperurikämie)
- die Progression des Grundleidens und thromboembolische Komplikationen reduzieren

Thrombozytenfunktionshemmer

Der pharmakologische Effekt beruht auf einer Hemmung der Tromboxan-A_2-Synthese im Thrombozyten und damit auf einer verminderten Aggregationsneigung der Blutzellen. Die Wirkdosis von ASS als Thrombozytenaggregationshemmer liegt bei 1–2 mg/kgKG.

Indikationen: Vor allem als Progressions- und Rezidivprophylaxe bei zerebralen und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, besonders nach
- rekonstruktiv-gefäßchirurgischen Eingriffen an den extrakraniellen hirnversorgenden Arterien
- Angioplastie der peripheren arteriellen Strombahn

Unerwünschte Wirkungen der Acetylsalicylsäure sind
- dyspeptische Beschwerden und Übelkeit
- Gastritis
- gastrointestinale Blutungen durch Ulkusbildung
- erhöhte Blutungsneigung

Kontraindikationen für Acetylsalicylsäure: hämorrhagische Diathese und Blutungsgefahr. Gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulantien oder eine systemische Fibrinolyse.
Ticlopidin, ein weiterer Thrombozytenfunktionshemmer, darf im angiologischen Bereich nur bei ASS-Unverträglichkeit angewandt werden, da er insbesondere in der Initialphase der Therapie Leukopenien induzieren kann. Es gelten die Kontraindikationen der ASS.

Cumarine

Der pharmakologische Effekt der Cumarine (auch: orale Antikoagulantien, Vitamin-K-Antagonisten) beruht auf einer Aktivitätsreduktion der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Einzelheiten siehe Abschnitte Hämatologie, Kardiologie, Pneumologie und Beitrag Venenerkrankungen.

Indikationen: Cumarine treten in ihrer Bedeutung in der Progressions- und Rezidivprophylaxe von Arteriopathien deutlich hinter die Thrombozytenfunktionshemmer zurück, sind jedoch bei
- Mehretagenverschlüssen
- kombinierten Arteriophlebopathien
- sowie nach einer Fibrinolysetherapie

indiziert.
Ihre Domäne in der Angiologie liegt vielmehr in der Prävention und Rezidivprophylaxe
- thromboembolischer Gefäßverschlüsse bei Herzrhythmusstörungen
- thrombotischer Komplikationen von Aneurysmen und paradoxer Embolien

Ob sie nach Angioplastie, insbesondere mit Stent-Einlage, den Aggregationshemmern gleichwertig oder überlegen sind, ist noch nicht geklärt.

Heparin

Heparin ist ein direktes Antikoagulans, das primär Thrombin und den Gerinnungsfaktor Xa hemmt. Einzelheiten siehe Abschnitte Hämatologie, Kardiologie, Pneumologie und insbesondere Beitrag Venenerkrankungen.
Indikationen bei organischen Arteriopathien
- akute thromboembolische Verschlüsse, besonders bei chirurgischen Interventionen
- Akutbehandlung thromboembolischer Verschlüsse, die nicht operabel und lysierbar sind
- perioperative Thromboseprophylaxe bei Anlage von Gefäßplastiken und angioplastischen Verfahren

Vasoaktive Substanzen

Vasoaktive Substanzen („durchblutungsfördernde Mittel") sollen körpereigene Kompensationsmechanismen fördern. Die unreflektierte Behandlung arterieller Durchblutungsstörungen ist heute allerdings nicht mehr gerechtfertigt. Zu berücksichtigen sind immer Ätiologie, Pathogenese, Lokalisation, Ausdehnung, Kompensationsgrad und Begleiterkrankungen sowie der Allgemeinzustand des Patienten. Die orale Anwendung von „Vasodilatantien" zur Behandlung von organischen Arteriopathien ist obsolet.

Ziel einer Therapie mit vasoaktiven Substanzen ist
- die Herabsetzung der peripheren Strömungswiderstände in den poststenotischen Stromgebieten und deren konsekutive Mehrdurchblutung
- die Induktion eines Kollateralenwachstums

Wichtige Vertreter der vasoaktiven Substanzen sind
- Prostaglandin E1 und
- ATP-haltige Nukleotid-Nukleosidgemische (nur noch selten angewandt)

Präparate mit sehr kurzer Halbwertszeit werden ausschließlich intraarteriell, Prostaglandine in niedriger Dosis intraarteriell, in höherer Dosis intravenös appliziert.
Wirkprinzipien
- Vasodilatation
- Thrombozytenaggregationshemmung
- Beeinflussung der Aktivität der glatten Muskelzellen der Arterienwand
- Hemmung der Produktion extrazellulärer Matrix
- Stimulation der Low-density-Lipoproteinrezeptoren

Den Prostazyklinen und bestimmten Metaboliten wird ein zytoprotektiver Effekt zuerkannt.

L-Arginin (NO-Donator) steht derzeit als vasoaktive Substanz in der klinischen Prüfung.
Kalziumantagonisten sind nur bei funktionellen Durchblutungsstörungen der Akren (Raynaud-Phänomen) indiziert, soweit sie eine spastische Komponente aufweisen. Oft steht einer Dauermedikation jedoch die Hypotonieneigung dieser Patienten entgegen. Die lokale Anwendung von Nitroglyzerin in Salbenform ist ebenfalls beim Raynaud-Phänomen indiziert.
Zahlreichen vasoaktiven Substanzen wird auch eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes nachgesagt. Dabei können
- die Blut- und Plasmaviskosität
- die Erythrozytenflexibilität
- die Erythrozytenaggregationsneigung, aber auch
- die Thrombozytenaggregation

beeinflußt werden.
Antiphlogistika und Immunsuppressiva einschließlich der Glukokortikoide sind ausschließlich bei Immunangiopathien und Vaskulitiden, nicht aber bei der Thrombangiitis obliterans indiziert.

Fibrinolytika

Die Wiedereröffnung verschlossener Arterien kann auf pharmakologischem Weg mit Fibrinolytika erfolgen, die systemisch oder lokal, besonders zur Unterstützung angioplastischer Maßnahmen, eingesetzt werden. Einzelheiten siehe Beitrag Venenerkrankungen.

Defibrinierende Substanzen

Eine Sonderstellung in der hämorrheologischen Therapie nehmen die defibrinierenden Gifte der Malayischen Grubenotter, Ankylostoma rodostama, und der Brasilianischen Schlange Botrops ein, die als Ancrod und Defibrase den Fibrinogenspiegel senken und damit die Blut- und Plasmaviskosität herabsetzen.

Indikationen: dekompensierte periphere arterielle Durchblutungsstörung mit Ruheschmerz und beginnender Nekrose.

Antibiotika

Breitbandantibiotika sind bei arteriellen Durchblutungsstörungen mit mischinfizierter Nekrose und Gangrän indiziert. Außer bei Sepsisverdacht sollte ein Wundabstrich genommen und nach Antibiogramm therapiert werden.
Bei der Phlegmone hat sich insbesondere Flucloxacillin bewährt.

Physikalische Therapie

Milan Cachovan

Die physikalische Therapie ist in der Behandlung arterieller Erkrankungen fest etabliert. Die Anwendung einzelner Therapieformen hängt von
- der Art der Arteriopathie
- dem Ausmaß der Gewebsschädigung
- dem hämodynamischen Kompensationsgrad

ab und muß stets auf den einzelnen Patienten unter Berücksichtigung aller klinischen Merkmale zugeschnitten sein.
Ziel physiotherapeutischer Maßnahmen ist in erster Linie die Wiederherstellung der gestörten Funktion und der Ex-

tremitätenerhalt durch die Förderung der körpereigenen Kompensationsmechanismen. Dazu kommen die Prophylaxe von Inaktivitätsschäden am Bewegungsapparat sowie eine allgemeine Mobilisierung und Motivation des Patienten.
Bei arteriellen Erkrankungen kommen 4 Therapieformen der physikalischen Medizin zur Anwendung:
- die Bewegungstherapie (Ergo-, Sporttherapie, Krankengymnastik)
- die Elektrotherapie
- die Thermo- bzw. Hydrotherapie
- die Massage

Ergotherapie

Das Gehtraining ist die wichtigste Form der physikalischen Therapie der PAVK. Es beinhaltet eine kontrollierte und dosierte Form gezielter körperlicher Übungen im Intervallstil (d.h. mehrmalige Belastung und Erholung in kurzen Abständen).
Eine besondere Form ist das Laufbandtraining, das
- eine exakte Dosierung der Belastungsintensität in Watt/kg/KG
- eine Gangschulung
- ein kardiovaskuläres Monitoring

ermöglicht.
Für das gezielte Training der ischämischen Beinmuskulatur bei arteriellem Verschluß werden Pedalergometer mit niedrig dosierbarer Belastungsintensität benutzt.

Prinzip

Normalerweise befinden sich die Abbau- (katabole Vorgänge) und Aufbauvorgänge (anabole Vorgänge) des Organismus im Gleichgewicht (Homöostase). Durch eine überschwellige äußere Belastung (Trainingsreiz) wird dieses Gleichgewicht gestört. Der Körper reagiert darauf in drei aufeinanderfolgenden Phasen:
- katabole Reaktion mit vorübergehendem Energie- und Substanzverlust (Ermüdung)
- Energie- und Substanzaufbau bis zum Ausgangsniveau (Erholung)
- Energie- und Substanzaufbau über die Erholung hinaus (Superkompensation)

Durch eine gezielte Reizsetzung in die Phase der Superkompensation läßt sich eine Leistungssteigerung erzielen (s. Abb. 1.20).
Je höher die Durchblutungsreserve des PAVK-Patienten, desto größer ist seine Chance, durch das Training eine klinisch relevante Zunahme der Gehstrecke zu erreichen.

Die Gehleistung verbessert sich infolge vermehrter Blutzufuhr durch
- Wachstum der Kollateralen (Zahl und Weite)
- Umverteilung des verfügbaren Blutvolumens
- Verbesserung der Endothelfunktion
- günstige Beeinflussung der Hämorheologie

Außerdem wird der Blutbedarf durch die sog. Ökonomisierung gesenkt, d.h. durch eine verbesserte Sauerstoffausnutzung und eine morphologische Anpassung bei reduziertem Blutangebot.

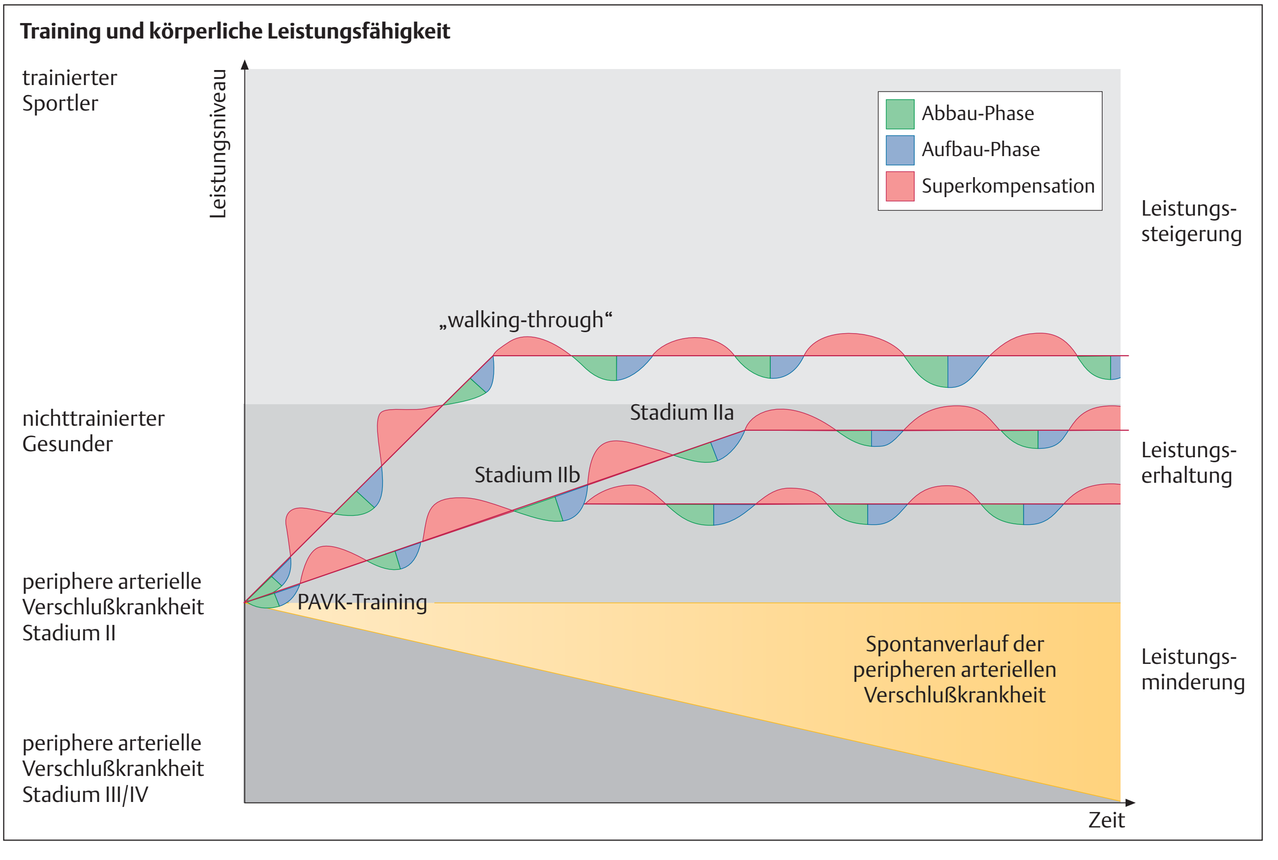


Abb. 1.20 Einfluß von Training auf die körperliche Leistungsfähigkeit; zu Trainingseffekten kommt es nur, wenn der darauffolgende Trainingsreiz in die Phase der Superkompensation fällt

Indikation

Typische Indikationen für ein Gefäßtraining sind
- PAVK-Stadium II (Claudicatio intermittens)
- nach gefäßrekonstruktiven Eingriffen (z.B. Wiederherstellung der Beckenetage bei Mehretagenbefall mit fortbestehendem Femoralarterienverschluß)
- nach Katheterbehandlungen (z.B. Angioplastie einer Bekkenarterienstenose)

Wichtig sind auch bestimmte prognostische Faktoren
- kurze Anamnese (Kollateralausbildung nach ca. einem Jahr abgeschlossen)
- günstiger Verschlußtyp und -lokalisation (einseitige Arterienverschlüsse unterhalb des Leistenbandes)
- guter hämodynamischer Kompensationsgrad (systolischer Knöchelarteriendruck >80 mmHg)
- allgemeine Trainingseignung und Motivation

Kontraindikationen siehe Tabelle 1.4.

Tab. 1.4 **Trainingsbehandlung – Kontraindikationen**

Erkrankungen von Herz, Kreislauf und Lunge
- kardiopulmonale Insuffizienz
- instabile bzw. vor der Claudicatio intermittens eingetretene Angina pectoris (hochgradige KHK)
- schwerwiegende Herzrhythmusstörungen
- nicht eingestellte oder nicht einstellbare Hypertonie
- Myokardinfarkt vor weniger als 12 Wochen
- kritische Extremitätenischämie (PAVK-Stadium III/IV)
- ausgeprägte Zerebralsklerose
- hochgradige Karotisstenosierung

neurologische Erkrankungen
- Paresen nach apoplektischem Insult
- vertebrobasiläre Insuffizienz mit Gangstörung
- Claudicatio spinalis

Erkrankungen des Bewegungsapparats
- schwere Arthrosen
- akut entzündliche Gelenkerkrankungen

weitere Kriterien
- hochgradige Adipositas (BMI >30 kg/m^2)
- Belastbarkeit <1 Watt/kgKG bzw. pathologische Befunde bei Belastung (Belastungshypertonie, ST-Strecken-Veränderungen, Rhythmusstörungen)

Bewertung

Die Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke wird allgemein unterschiedlich angegeben und liegt im Mittel bei 180%. Die besten Resultate erzielt man, wenn das Training 3 x wöchentlich >30 min stattfindet, mit rund 90% der maximalen Gehstrecke als Trainingsreiz gesteuert wird und mehr als 6 Monate dauert.

Durchführung

Für das Training bei der PAVK gelten die Grundsätze der medizinischen Trainingslehre
- zyklische Gestaltung des Trainings
- systematische Steigerung der Trainingsbelastung
- individuelle Anpassung der Trainingsbelastung
- ganzjähriges Training

Ein praktisches Beispiel für den Programmaufbau und das Stundenbild einer PAVK-Trainingsgruppe faßt die Tabelle 1.5 zusammen.

Der Trainingserfolg ist auf die Dauer von der Regelmäßigkeit der körperlichen Beanspruchung direkt abhängig, denn bereits nach einigen Wochen Ruhe geht der Trainingseffekt verloren. Ein konsequentes Einhalten des physikalischen Trainings ist und bleibt daher eine lebenslange Aufgabe für den Patienten (s. Abb. 1.21 und Tab. 1.6).

Komplikationen

Allgemeine unerwünschte Wirkungen sind Belastungsdyspnoe, Angina pectoris, Blutdruckentgleisung, allgemeine Erschöpfung, Übertrainingszustand, Manifestation von Herzinsuffizienz und -rhythmusstörungen, Stoffwechselinteraktionen.

Lokale unerwünschte Wirkungen sind Muskelkater, Schmerzen der Sehnen, Bänder, Gelenke und Wirbelsäule, Neigung zu Tendinosen, Periostosen und Myogelosen, Verletzungsgefahr einschl. Bagatelltrauma und thermische Schäden.

Tab. 1.5 **Beispiel einer Trainingseinheit für Patienten mit Claudicatio intermittens**

	Elemente	Therapeutisches Ziel	Inhalte	Übungsdauer
1.	Aufwärmung und Einstimmung	Beweglichmachung, Lockerung, Dehnung, Koordination, Information, Interaktion	Bewegungsbereitschaft, Flexibilität, Motivation	5 min
2.	Bewegungsserien für die ischämischen Muskelgruppen distal des arteriellen Verschlusses	Zehenstände, Kniebeugen, Gewichtsverlagerung und Abrollübungen als Intervalltraining	Verbesserung der Kraft und der lokalen dynamischen Ausdauer mit Selbstkontrolle	10 min
3.	Entlastung	längeres passives Dehnen	Entspannung der verspannten Muskulatur	5 min
4.	Intervallgehtraining	entspanntes und rhythmisches Gehen, Gang- und Kapazitätsanalyse	Verbesserung der aeroben und anaeroben Kapazität für das Gehen einschl. der Gehtechnik (Koordination)	10 min
5.	Entlastung	feinste aktive Fuß- und Zehenbewegungen, Rollübungen mit dem Gymnastikstab	Verbesserung der Wahrnehmung der Füße	5 min
6.	Spiele	Kommunikations-, Konzentrations- und Bewegungsspiele mit und ohne Gerät	Förderung der Motivation, der Freude an Bewegung und der Interaktion	15 min
7.	Ausklang	Dehnung, Lockerung, Entspannung	Normalisierung der Körperfunktion	5 min

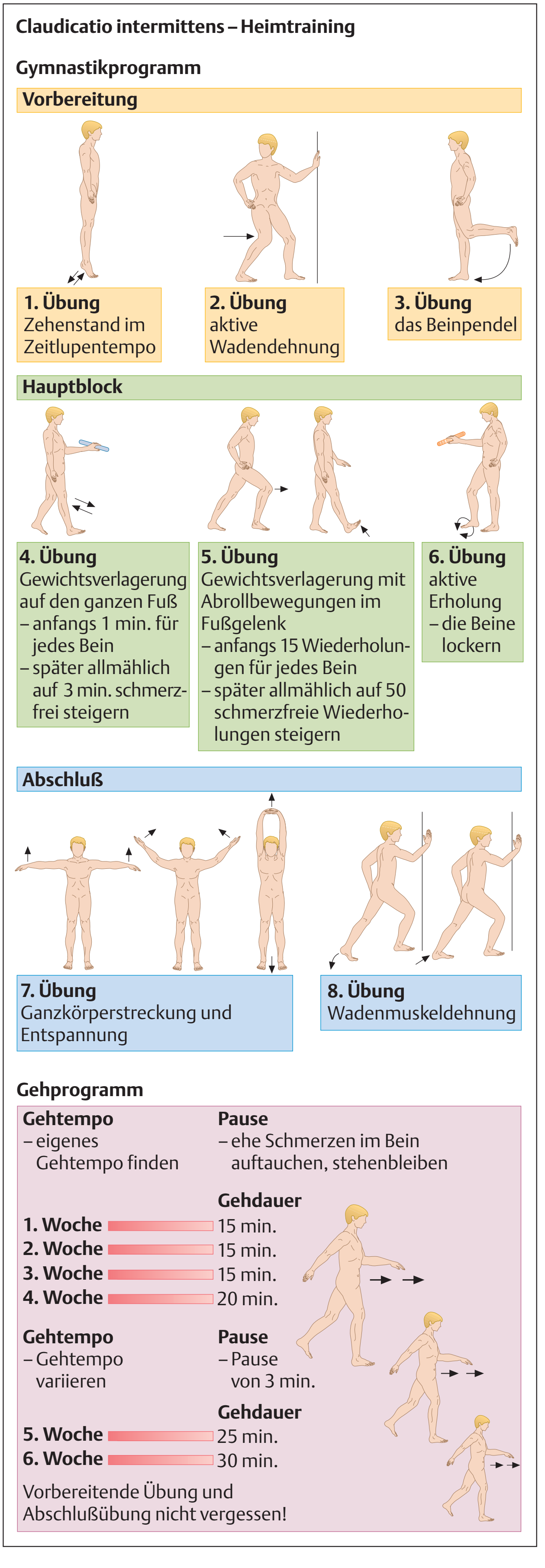


Abb. 1.21 Praktische Gestaltung des Heimtrainings bei Claudicatio intermittens (nach Wiraeus 1993)

Sporttherapie/Gefäßsport

Unter Berücksichtigung sportmedizinischer Gesetzmäßigkeiten können Trainings- und Therapieeffekte verstärkt und verbessert werden. Im Rahmen des Behindertensports wurden deshalb PAVK-Trainingsgruppen eingerichtet. Alle 4 Wochen erfolgt dabei eine Leistungsbeurteilung und Austestung mit Festsetzung neuer Trainingseinheiten. Für die Erstbehandlungsphase sollte eine Bewegungstherapie von mindestens 6 Monaten Dauer verordnet werden.

Krankengymnastik

Prinzip: Die aufwendige krankengymnastische Einzelbehandlung (KGE) wird bei Patienten mit Symptomen einer kritischen Extremitätenischämie in Ruhe angewandt (Stadium III und IV der PAVK). Ziel ist

- eine Förderung der allgemeinen Mobilisation
- der Erhalt der kardiopulmonalen Funktion
- Verhinderung einer ischämischen Muskelkontraktur, Muskelatrophie, Inaktivitätsosteoporose und Ankylosierung der Gelenke.

Die KGE dient außerdem der Thromboembolieprophylaxe.

Die KGE wird je nach Bedarf mehrmals am Tage angewandt und in den individuellen Therapieplan mit den allgemeinen pflegerischen Maßnahmen eingegliedert. Für den Therapieerfolg ist neben der somatischen Betreuung des Patienten auch seine psychologische Führung von entscheidender Bedeutung.

Elektrotherapie

Der Stellenwert der Elektrotherapie in der Behandlung von Arterienerkrankungen ist umstritten, da eine direkte durchblutungsfördernde Wirkung nur eingeschränkt nachweisbar ist. Indikationen sind jedoch schmerzhafte Erkrankungen, die die periphere Durchblutungsstörung begleiten (siehe „Indikationen").
Hier können dysfunktionelle und dystrophische Reflexkreise effektiv unterbrochen werden, indem umschriebene, schmerzhafte Gewebeorte (sog. Triggerpunkte) als Auslöser dieser Reflexe behandelt werden. Die effektivste Therapieform in diesem Sinne ist die transkutane elektrische Neurostimulation (TENS).

Prinzip: Elektrische Reize führen zu einer Hemmung der zentral gerichteten Schmerzleitung auf Rückenmarks- oder Hirnstammebene und evtl. auch durch den Anstieg endogener Opiate (Enkephaline und Endomorphine).
Im Bereich der quergestreiften Muskulatur regt die TENS-Anwendung darüber hinaus den Proteinmetabolismus an und wirkt einer Inaktivitätsatrophie entgegen.

Indikationen

- PAVK-Stadium II mit ausgeprägter weichteilrheumatischer Komponente
- ischämischer Ruheschmerz
- diabetische Polyneuropathie
- muskuloskeletaler Schmerz
- Tendopathien und Tendomyopathien nach Übertraining
- Postamputations- bzw. Phantomschmerzen
- Neuralgien und Arthralgien

Tab. 1.6 **Phasen, Inhalte, Dosierung und Formen des physikalischen Trainings (Erörterung s. Tab. 1.5)**

	Phasen und Phasendauer	Stundenaufbau	Dauer	Frequenz	Durchführung
I:	Adaptationsphase, 4–6 Wochen	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	35–55 min	5 x/Woche	ambulant
II:	Aufbauphase, Monate	1, 2, 3, 4, 5, 4, 7	35–50 min	3–5x/Woche	ambulant, Heimtraining
III:	Stabilisationsphase, Jahre	1, 4, 5, 4, 7	25–35 min	3–5x/Woche	Heimtraining

Kontraindikationen: Herzschrittmacher, extreme Stromempfindlichkeit, Reizung anästhetischer bzw. hypersensibler Hautareale, Anwendung in der ventralen Halsregion (Kehlkopf, N. vagus).
Lymphödeme nehmen nach TENS häufig zu.

Thermo- und Hydrotherapie

Thermo- und Hydrotherapie ergänzen die Therapie arterieller Erkrankungen, indem sie die Hautdurchblutung durch indirekte Erwärmung verbessern.

Prinzip: Unter indirekter Erwärmung versteht man die reflektorische Durchblutungssteigerung der Haut infolge Wärmezufuhr an einer anderen Stelle. Der sympathische Gefäßtonus wird dabei weitgehend aufgehoben.

Indikation: Alle Arten arterieller Minderdurchblutungen, bei denen der nervale Hautgefäßtonus eine Rolle spielt
- funktionelle Durchblutungsstörungen
- periphere arterielle Embolien
- Digitalverschlüsse
- Beinarterienverschlüsse mit funktioneller Komponente

Durchführung: Heiße Getränke, Wärmflasche (Rumpf), Hauffe-Armbäder (Fernteilbäder als ansteigende Sitz- oder Armbäder), Lichtbogen über dem Rumpf.

Massage

Die einzige noch relativ häufig in der Rehabilitation von PAVK-Patienten benutzte Massageform ist die Bürstenmassage (Trockenbürsten), die ergänzend zu aktiven Maßnahmen eingesetzt wird.

Prinzip: Der individuell dosierte, mechanische Hautreiz führt zu einer Durchblutungsverbesserung der Haut.

Indikation: Stadium II der PAVK als Ergänzung der Trainingsbehandlung.

Durchführung: Am besten morgens nach dem Aufstehen vor dem aktiven Gefäßtraining. Mit nicht zu harten Bürsten wird von der Peripherie der Gliedmaßen herzwärts mit gleichmäßigem Druck in zügigen, langen Strichen bis zum Auftreten einer Hautrötung gebürstet.

Kontraindikationen: Hautentzündungen, Hautverletzungen und atrophisch gefährdete Haut, Hyperthyreose, hochgradige vegetative Übererregbarkeit, ausgeprägte Varicosis und Neigung zu Thrombophlebitiden.

Angioplastische Verfahren

Alexander Farber und Ekkehard Gmelin

Es handelt sich um eine röntgenkontrollierte perkutane Katheterbehandlung zur Wiedereröffnung vor allem arterieller Verschlüsse und Stenosen.

Prinzip

Perkutane transluminale Angioplastie (PTA)

Bei der PTA wird ein zweilumiger Ballonkatheter (Ballon aus einem nicht dehnbaren Kunststoffmaterial) über einen Führungsdraht in einen stenosierten bzw. verschlossenen Bezirk eingeführt. Der Ballondurchmesser wird dem Gefäßdurchmesser entsprechend ausgewählt. Durch Aufblasen des Ballons wird das Lumen eröffnet und geweitet.
Besonders dünnkalibrige Katheter mit einem Durchmesser von 5 F und weniger ermöglichen eine wenig traumatisierende Passage längerer arteriosklerotischer Verschlußstrecken.
Neuen Theorien zufolge basiert der PTA-Mechanismus auf einem kontrollierten Zerreißen der Intima bis hinein in die Media (sog. Dissektion). Durch Überstrecken der Muskelfibrillen entsteht eine permanente lokale Ektasie, die das Gefäßlumen im dilatierten Zustand hält (s. Abb. 1.24). Der reparative Umbau der verletzten Gefäßwand dauert etwa 6 Wochen. Dabei entwickelt sich eine Neointima mit Glättung der arteriellen Wand. Übersicht über weitere Rekanalisierungsverfahren siehe Tabelle 1.7.

Indikation

Haupteinsatzgebiet des Ballonkatheters sind arteriosklerotische Stenosen und wenige Zentimeter lange Verschlüsse der großen Körperarterien, bei hochgradiger Beinischämie (Stadium III oder IV nach Fontaine) auch längere Verschlüsse. Diese Indikationen gelten für Läsionen, die älter als 3 Monate sind. Bei jüngeren Verschlüssen, aber auch bei leicht passierbaren längerstreckigen Obliterationen mit einer längeren Anamnese wird die lokale Fibrinolyse angewendet. In der Regel ist nach erfolgreicher Lyse eine ergänzende Ballonangioplastie erforderlich, um die Reststenosen zu beheben. Die lokale Fibrinolyse ist besonders für langstreckige thrombosierte Kunststoffbypässe geeignet.
Die Kombination der PTA mit Stentimplantation hat die Indikationsbreite zu radiologischen Interventionen erweitert. Dies betrifft vor allem Stenosen der terminalen Aorta sowie Beckenarterienverschlüsse, die früher als Kontraindikationen für die PTA galten. Mittlerweile ist sie eine wenig invasive therapeutische Alternative zur Chirurgie geworden (s. Abb. 1.22 und Abb. 1.23).
Empfehlenswert ist grundsätzlich die interdisziplinäre Abstimmung zwischen Angiologen, Gefäßchirurgen und Radiologen zur Festlegung eines Therapieplanes.

Kontraindikationen

Als absolute Kontraindikation für eine PTA gilt eine hämorrhagische Diathese. Bei schwerer Kontrastmittelunverträglichkeit oder Schilddrüsenüberfunktion sollte Kohlendioxid als Kontrastmittel verwendet werden, sofern infradiaphragmale Gefäße betroffen sind.
Relative Kontraindikationen sind Adipositas, erhebliche Gefäßverkalkung und Abgangsverschluß der A. femoralis superficialis.

Tab. 1.7 **Rekanalisierungsverfahren – Übersicht**

Verfahren	Prinzip	Indikation	Hinweise
lokale Katheterlyse	gezielte Applikation eines Thrombolytikums in den Thrombus; Behebung von Reststenosen mit nachfolgender PTA	Verschlüsse <3 Mon, leicht passierbare längerstreckige Verschlüsse (v.a. Kunststoffbypässe)	höhere Konzentration des Thrombolytikums ohne systemische Wirkungen möglich
Thrombusaspiration	Aspiration mit großlumigen Kathetern	weiche frische Thromben subakute Embolien	
Hydrolyser	Prinzip der Wasserstrahlpumpe: weichen Thromben werden fragmentiert und gleichzeitig abgesaugt	weiche frische Thromben subakute Embolien	
Thrombuszerstäuber („Clotbuster")	„Fleischwolfprinzip": hochfrequent rotierender Propeller/Impeller saugt das Thrombosematerial an und zerkleinert es	weiche frische Thromben subakute Embolien	
dynamische Atherektomie	Simpson-Katheter-Technik: rotierendes Messer in einer Hülse schert kalzifiziertes Material ab, das in der Hülse aufgefangen wird	vor allem exzentrische Stenosen	nachfolgende Ballonangioplastie erforderlich
Rotationskatheter nach Vallbracht	Rotationskatheter mit elastisch aufgehängter Knopfkanüle passiert den Verschluß und appliziert gleichzeitg Fibrinolytika	Rekanalisation von chronischen Gefäßverschlüssen	nur als Hilfsmittel für die PTA
Stents	Endoprothesen aus verschiedenen Materialien: Palmaz-, Strecker-Stent: vom Ballonkatheter in Form zu bringen; Wallstent, Nitinolstents, Cragg-Stent: selbst expandierend	nach PTA: hämodynamisch unzureichende Ergebnisse, Komplikationen, akuter Reverschluß, erhebliche Intimadissektion	ummantelte undurchlässige Stents wie Cragg-Stent eignen sich zur Behandlung von Aneurysmen



a



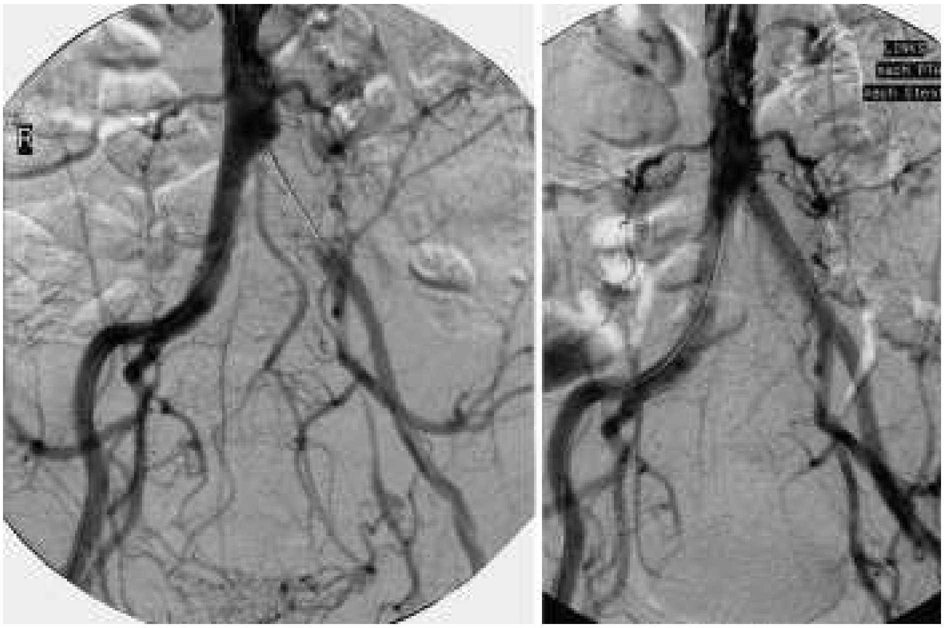
b

Abb. 1.22 PTA und Stentimplantation bei einer filiformen Stenose der infrarenalen Aorta
a) vor PTA: kurzstreckige filiforme Stenose der Aorta infrarenalis
b) nach PTA und Implantation eines Palmaz-Stents: geringgradige Reststenose

Durchführung

Von entscheidender Bedeutung für die Wahl des Angioplastie-Zuganges ist die Angiographie unter Einschluß der peripheren Ausstrombahn (s. Tab. 1.8). Routinemäßig wird der interventionelle Eingriff unter einer Medikation von Plättchenfunktionshemmern durchgeführt (1 x 100 mg ASS/d ab 24 h vor dem Eingriff), die noch über 6 Monate fortgesetzt werden sollte. Bei noch nicht mit ASS vorbehandelten Patienten empfiehlt sich eine „loading dose" von 300 mg ASS.

a



b

Abb. 1.23 PTA und Stentimplantation bei einem kompletten Verschluß der A. iliaca communis
a) vor PTA: Der 6 cm lange Verschluß der linken A.iliaca communis wird mit einem Terumo-Draht passiert
b) nach PTA und Implantation eines Nitinol-Stents: sehr gutes Ergebnis, keine Reststenosen

Tab. 1.8 **Angioplastie – Zugänge**

ipsilateraler transfemoraler Zugang
- häufigste Methode
- retrograde Punktion bei Läsionen der Beckenarterien und der infrarenalen Aorta
- antegrade Punktion bei femoro-poplitealen Läsionen

kontralateraler transfemoraler Zugang
- sog. „cross-over"-Technik bei Läsionen der distalen A. iliaca externa, proximalen A. femoralis superficialis, A. femoralis communis, A. profunda femoris

transbrachialer Zugang
- selten anstatt der „cross-over"-Technik

transaxillärer Zugang
- wegen erhöhter Nachblutungsgefahr und Plexusläsionen obsolet

transpoplitealer Zugang
- nur in speziellen Fällen, z. B. nach gescheitertem Versuch der antegraden Angioplastie

doppelter Zugang
- sog. Kissing-Balloon-Technik: Einführung von zwei Ballonkathetern bei bifurkationsnahen Läsionen der A. iliaca communis

Vorgehen: Man führt den Ballonkatheter in evakuiertem Zustand über den Führungsdraht in den stenosierten oder verschlossenen Bezirk ein. Danach wird der Ballon für etwa 40–50 sec insuffliert. Bei exzentrischen Stenosen bzw. einem erheblich kalzifizierten Verschluß wird eine Insufflation für 2–3 oder sogar 5 min empfohlen. Dadurch können ausgedehnte Wanddissektionen vermieden oder behoben werden. Der intravasale systolische oder mittlere Druck sollte ober- und unterhalb der Läsion registriert werden, besonders auch nach Dilatation.
Während der Angioplastie erhält der Patient 5000 IE Heparin i.a. Nach dem Eingriff sind 24 h strenge Bettruhe mit Kompressionsverband angezeigt. Nach Rekanalisierung längerer femoro-poplitealer Verschlüsse bzw. Angioplastie der kruralen Arterien ist eine systemische Heparinisierung für mindestens 3 Tage erforderlich.

Bewertung

Kriterien für eine erfolgreiche PTA
- Verschlußbeseitigung bzw. Reststenose < 30 %
- Beseitigung des Druckgradienten
- Erhöhung des Knöchel-Arm-Indexes (AAI) um > 0,2
- Verbesserung des Stadiums der Fontaine-Klassifikation um mindestens eine Stufe

Vor allem die Langzeitergebnisse einer PTA sind von der Lokalisation der Läsion und dem Zustand der Ausstrombahn abhängig. Einen negativen Einfluß auf die PTA-Erfolgsrate haben
- höheres Stadium nach Fontaine (Stadium IV)
- Hyperlipidämie und/oder Diabetes mellitus
- arterieller Hypertonus

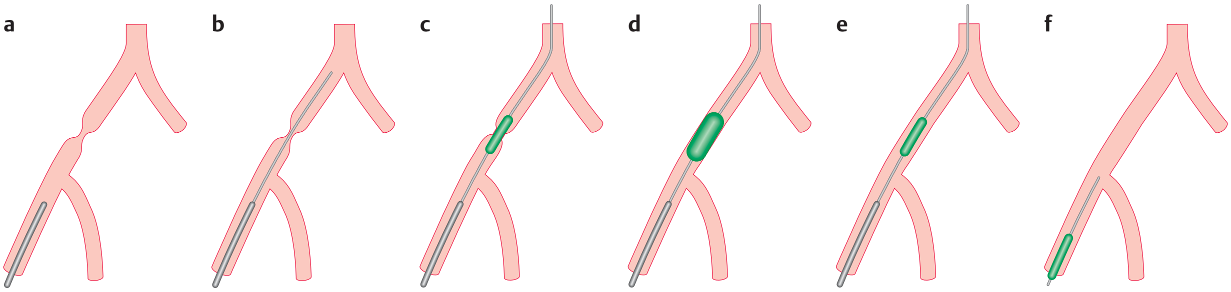
Die primäre Erfolgsquote liegt nach Dilatation der Beckenarterien bei 89–95 %; nach 3 Jahren beträgt die Offenheitsrate etwa 70 % und nach 5 Jahren 50 %. Die Langzeitergebnisse nach PTA mit Stentimplantation sind im Vergleich mit der alleinigen PTA deutlich besser. Die klinische 4-Jahres-Erfolgsrate liegt bei > 80 %.
Ähnliche Erfolgsquoten gelten auch für kurze Stenosen und Verschlüsse im femoro-poplitealen Segment (s. Abb. 1.25) und für die Stentimplantation bei kurzen Strömungshindernissen (bis max. 3 cm). Bei femoro-poplitealen Verschlüssen > 8 cm sind die Ergebnisse mit einem Primärerfolg von 70 % und einer Offenheitsrate von < 40 % nach 5 Jahren wesentlich ungünstiger. Rezidivstenosen durch Intimahyperplasie treten in etwa 35 % innerhalb des ersten Jahres auf.
Die klinische Erfolgsquote nach Angioplastie der Unterschenkelarterien schwankt zwischen 65 und 86 %. Durch den Einsatz von besonders dünnlumigen Ballonkathetern (bis 3,7 F) mit einer besseren Gleitfähigkeit sind weitere Verbesserungen zu erwarten (s. Abb. 1.26). Klinische und vor allem Langzeitergebnisse liegen jedoch noch nicht vor.

Komplikationen

Komplikationen, die eine chirurgische Intervention erfordern, treten in 2–3 % auf. Konservativ behandelbare Komplikationen werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von

Angioplastie

Technik



a Einführung der Schleuse in die Arterie und Messung des poststenotischen Drucks

b Vorgehen mit dem Führungsdraht über die Stenose

c Plazierung des Ballonkatheters in evakuiertem Zustand über den liegenden Führungsdraht in Höhe der Stenose, Entfernung des Drahts und Messung des prästenotischen Drucks

d Verdrängung der Plaque nach außen durch die Balloninsufflation und Überstreckung der Gefäßwand

e Angiographische Kontrolle und Messung des prästenotischen Drucks

f Registrierung des poststenotischen Drucks nach Angioplastie; dilatiertes Gefäßvolumen durch Überstrecken der Intima und der Muskelfibrillen nach Entfernung des Ballonkatheters; die arteriosklerotische Plaque bleibt praktisch unverändert

Anatomie
Quer- und Längsschnitt in einem Gefäß mit arteriosklerotischer Plaque

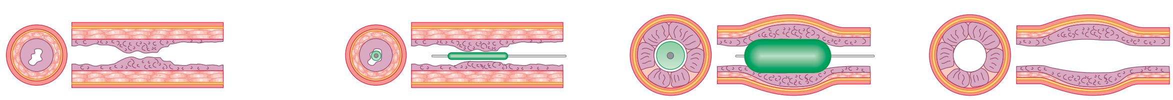


Abb. 1.24 Schematische Darstellung der PTA bei Beckenarterienstenose

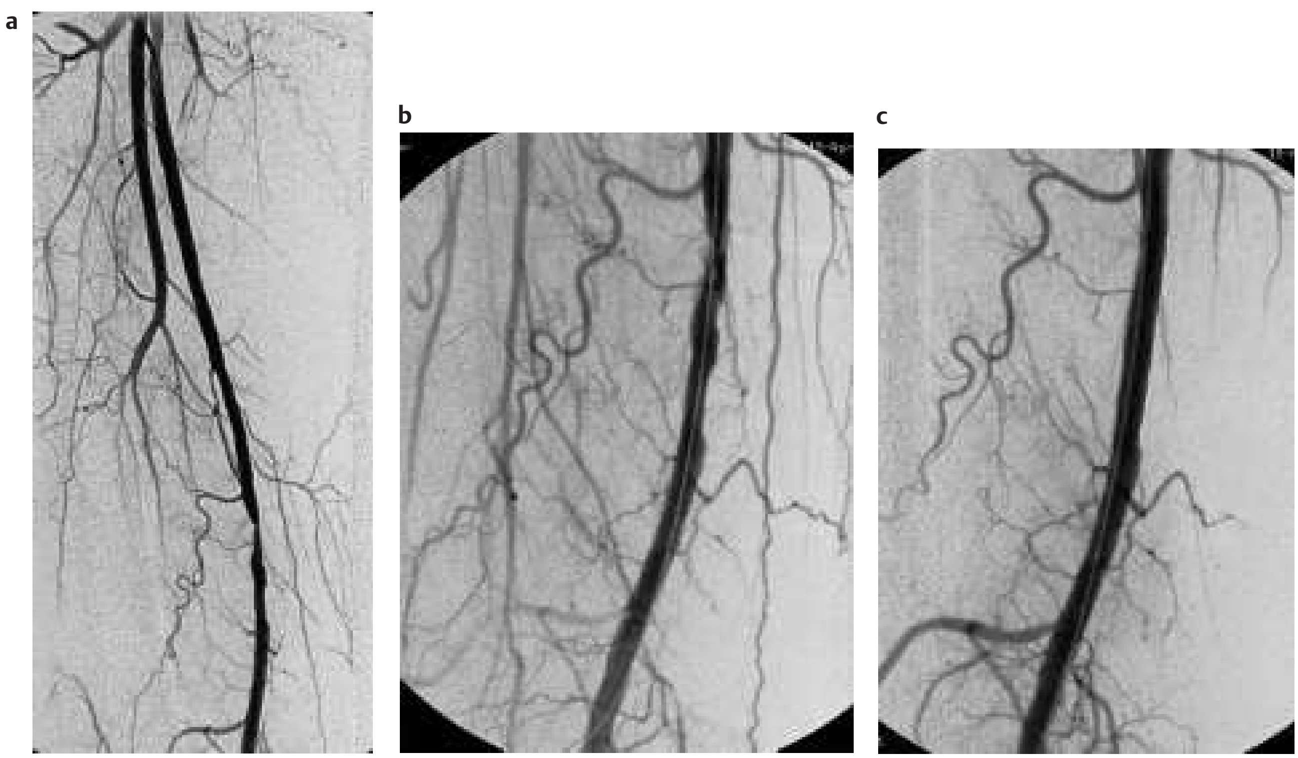


Abb. 1.25 PTA und Stentimplantation einer Femoralarterien-Stenose
a) vor PTA: kurzstreckige filiforme Stenose der A. femoralis superficialis. b) nach PTA: ausgeprägte Intimadissektion mit einem verlangsamten Fluß. c) nach Implantation eines Palmaz-Stents: glatt begrenztes Gefäßlumen.

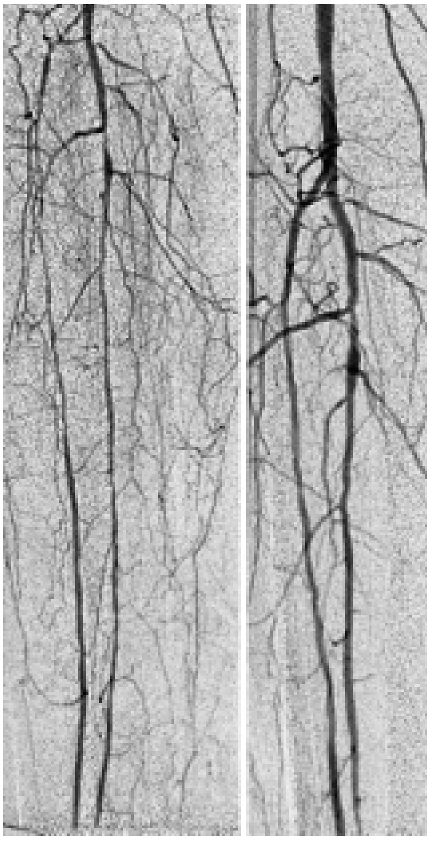


Abb. 1.26 PTA der Unterschenkelarterien
a) vor PTA: langstreckige Stenosen der A.tibialis anterior und eine kurzstreckige Stenose der A. fibularis
b) nach PTA: sehr gutes technisches Ergebnis, keine nennenswerte Intimadissektion, keine Reststenosen

bis zu 3,3% angegeben. Im Gegensatz zur chirurgischen Behandlung gibt es bei der PTA ein sehr niedriges Letalitätsrisiko von etwa 0,1%. Einen Überblick über Komplikationen der PTA gibt Tabelle 1.9.
Bei ausgedehnter Dissektion mit einem deutlich verlangsamten Fluß ist eine Stentimplantation indiziert.
Periphere Embolien können in der Regel durch lokale Fibrinolyse, kombiniert mit Aspirationsembolektomie, beseitigt werden.

Tab. 1.9 **Angioplastie – Komplikationen**

punktionsbedingt
– Hämatome (bis zu 10%)
– selten massive retroperitoneale Blutung (evtl. letal!)
– AV-Fistel (selten)
– Pseudoaneurysma (selten)
– Infektion (sehr selten)
dilatationsbedingt
– Wanddissektion
– akuter Reverschluß
– Gefäßperforation
– Gefäßruptur (sehr selten)
– periphere Embolien (meist subklinisch nach langstreckigem femoro-popliteal em Verschluß)
allgemein
– Kontrastmittelunverträglichkeit

Rekonstruktive Gefäßchirurgie

Klaus Alexander

Gefäßchirurgische Interventionen sind indiziert zur
- Beseitigung akuter Gefäßverschlüsse
- Ausschaltung risikobehafteter Gefäßdeformationen (Aneurysmen, AV-Fisteln, komplexe Angiodysplasien)
- Rekonstruktion chronisch obliterierter Gefäßstrecken

Es gibt heute keinen extrakraniellen Arterienabschnitt mehr, der nicht grundsätzlich einer rekonstruktiv-gefäßchirurgischen Intervention zugänglich wäre.

Indikationen und Durchführung

Über die Indikation des Eingriffs entscheiden heute vor allem
- Allgemeinzustand und Lebenserwartung des Patienten
- das Krankheitsstadium
- die lokalen technischen Voraussetzungen für ein Offenbleiben der rekonstruierten Gefäßstrecke

Präoperativ sollte immer ein aktuelles Angiogramm vorliegen. Nur in Ausnahmefällen, wie dem akuten Arterienverschluß, können zur Vermeidung eines Zeitverlustes andere bildgebende Verfahren herangezogen werden.
Indikation und Verfahrensweise rekonstruktiv-gefäßchirurgischer Eingriffe sollten in ein therapeutisches Gesamtkonzept eingebettet und in angiologisch-radiologisch-gefäßchirurgischen Konferenzen festgelegt werden.

Akuter Gefäßverschluß

- Standardverfahren für die Beseitigung akuter embolischer Verschlüsse der extremitätenversorgenden Arterien einschließlich der Aorta abdominalis ist die Fernembolektomie mit dem Fogarty-Katheter
- bei Mesenterialarterienembolie ist eine Laparotomie mit Embolektomie erforderlich
- embolische Nierenarterienverschlüsse werden nur bei doppelseitigem Befall oder bei Einzelniere primär embolektomiert
- in allen anderen Fällen sollte ein Therapieversuch mit lokaler Fibrinolyse und/oder PTA unternommen werden

Aneurysmen

Chirurgische Maßnahmen sollen
- einerseits die Verschleppung wandadhärenter Thromben verhindern
- andererseits aneurysmatische Gefäßstrecken, einschließlich der Aortendissektion, zur Verhütung einer Gefäßruptur ausschalten

Therapie der Wahl
- Aortenersatz durch eine Rohrprothese bei thorakalem Aneurysma der Aorta descendens und beim abdominellen Aortenaneurysma
- Gefäßersatz durch eine Y-Prothese aus Kunststoff bei Mitbeteiligung der Beckenarterien

Einzelheiten siehe Beitrag Arterielle Aneurysmen.

Arteriovenöse Fisteln

Arteriovenöse Fisteln, die primär nativ gut kollateralisiert sind, werden proximal und distal der Kurzschlußverbindungen ligiert. Bei Fisteln im Bereich der hirnversorgenden und viszeralen Arterien einschließlich der Nierenarterien wird die pathologische Kurzschlußverbindung beseitigt und die

betreffende Arterie durch End-zu-End-Anastomose oder durch Interposition eines autologen bzw. alloplastischen Gefäßersatzes rekonstruiert.
Angeborene, meist multiple AV-Fisteln werden heute häufiger unter radiologischer Kontrolle embolisiert als operiert.

Chronischer Arterienverschluß

Chronische Arterienverschlüsse sind die Domäne der rekonstruktiven Gefäßchirurgie im engeren Sinne. Heute dominiert die Bypass-Chirurgie, bei der

- autologes Material (meist V. saphena magna) zum Ersatz kleinkalibriger Arterien und
- Kunststoffprothesen (vor allem Dacron-Doppelvelour) zum Ersatz großkalibriger Arterien

verwendet werden. In den Hintergrund getreten ist die Thrombendarteriektomie obliterierter Arterien mit dem Ringstripper.
Von einem extraanatomischen Bypass spricht man, wenn er neben die erkrankte Gefäßstrecke gelegt wird; extraanatomische Bypässe überbrücken die erkrankte Gefäßstrecke weiträumig. Zum Beispiel als subkutaner axillo-femoraler Bypass oder als subkutaner femoro-femoraler Querbypass. Sie werden vor allem bei älteren, wenig belastbaren Patienten bevorzugt.

SERVICE Therapeutische Verfahren

Literatur

Physikalische Therapie
Gardner AW, Poehlmann ET: Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. JAMA 274 (1995) 975–980
Aktuelle Meta-Analyse von 21 englischsprachigen Veröffentlichungen aus den Jahren 1966–1992 zur therapeutischen Wirksamkeit des Trainings bei Claudicatio intermittens.

Angioplastische Verfahren
Günther RW, Thelen M: Interventionelle Radiologie. 2. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-717602-6
Umfassendes Grundlage- und Nachschlagewerk über den gegenwärtigen Stand der interventionellen Radiologie.
Kauffmann GW, Richter GM: Gefäßintervention. Springer, Heidelberg 1994
Aktuelles Spezialwerk zu Gefäßinterventionen in Thorax, Abdomen und Extremitäten.
Kollath J, Liermann D (Hrsg): Stents III. Schnetztor, Konstanz 1995
Aktueller Überblick über das Gebiet der Stentforschung.

Konservative Therapie und rekonstruktive Gefäßchirurgie
Alexander K: Primär- und Sekundärprävention. In: Alexander K (Hrsg): Gefäßkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, München 1994, ISBN 3-541-14913-0
Böhme H: Die konservative Therapie der chronischen peripheren arteriellen Verschlußkrankheit. Chirurg Gastroent 8, Suppl. 1 (1992) 76–80
Cachovan M et al.: Nichtinvasive Therapie der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit. In: Rieger H, Schoop W (Hrsg): Klinische Angiologie. Springer, Heidelberg 1998
Carus T: Gefäßchirurgie. Fischer, Stuttgart 1998, ISBN 3-437-51466-0
Diehm C, Stammler F: Chronische intermittierende Gabe von low-dose-Urokinase als konservativer Therapieansatz bei chronischer arterieller Verschlußkrankheit im Stadium der kritischen Ischämie. Vasomed 8 (1996) 384–387
Laas J, Ilbus J: Rekonstruktive Gefäßchirurgie. In: Alexander K (Hrsg): Gefäßkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, München 1994, ISBN 3-541-14913-0
Raithel D: Die Belastbarkeit des Patienten in der Gefäßchirurgie. Langenbecks Arch Chir 364 (1984) 177–180
Ranke et al.: Hämodynamische Effekte einer intermittierenden intraarteriellen Infusionsbehandlung mit Prostaglandin E1 bei peripherer arterieller Verschlußkrankheit. Med Klin 86 (1991) 349–352
Schütz RM, Bruch HP (Hrsg): Der ausoperierte Gefäßpatient. Fakten und Perspektiven. Graphische Werkstätten, Lübeck 1992
Vollmar J: Rekonstruktive Chirurgie der Arterien. 4. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-413504-3

Keywords

conservative treatment vascular surgery, vascular reconstruction, reconstructive surgery, interventional radiology, stent implantation, prevention and rezidivism prophylaxis

Ansprechpartner

Deutsche Liga zur Bekämpfung von Gefäßerkrankungen e.V., Guttmannstr.1, 76307 Karlsbad-Langensteinbach, Tel 07202/613511, Fax 07202/616167, Internet: http://www.geocities.com, E-Mail: Eric.Hsu@KKL.srh.de

Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie, Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg, Tel 06221/566248 oder 566249, Fax 06221/565423, Internet: http://gopher.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/fg/gefchadr.htm

Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft Mikrochirurgie peripherer Nerven und Gefäße, Abt. für Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Krankenhaus der Stadt Wien Lainz; A-1130 Wien, Wolkessbergenstr.1, Tel 00431/801102650, Fax 00431/801102719

Patientenliteratur

Diehm C, Wilhelm C: Leben mit Gerinnungshemmern, bei Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt, Raucherbein, Schlaganfall, Venenthrombose, Lungenembolie. Ein Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.V. Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-172-5

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Liermann, Kirchner: Angiografische Diagnostik und Therapie. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-108311-5

Arterielle Verschlußkrankheit

Klaus Alexander

Aorta und Extremitäten

Auf einen Blick

Synonym: Arteriosclerosis obliterans, chronische arterielle Verschlußkrankheit
englisch: peripheral obliterative arterial disease (POAD)
Abkürzung: AVK, pAVK

Obliterative Prozesse der Aorta, vor allem in ihrem abdominalen Verlauf, und der Extremitätenarterien beruhen meist auf einer Arteriosklerose und können zu Durchblutungsstörungen der Gliedmaßen führen. Folgende Verschlußtypen werden unterschieden

- Schultergürtel-Armtyp
- peripher-digitaler Typ
- Beckentyp (Aorta abdominalis, A. iliaca communis und A. iliaca externa)
- Oberschenkeltyp (A. femoralis communis, A. femoralis superficialis, A. poplitea)
- peripherer Typ (Unterschenkel-Fußarterien)
- Kombinationstyp (Mehretagenverschluß)

Als weiteres Einteilungsprinzip dient der Schweregrad der Durchblutungsstörung nach Fontaine

- Stadium I: Beschwerdefreiheit oder uncharakteristische Mißempfindungen
- Stadium II: Claudicatio intermittens (IIa > 100 m, IIb < 100 m Gehstrecke), Dyspraxia intermittens
- Stadium III: Ruheschmerz
- Stadium IV: Nekrose, Gangrän (IVa mit und IVb ohne Ruheschmerz)

Mit dem „Koordinatensystem“ Verschlußtyp und Schweregrad (z. B. AVK vom Oberschenkeltyp rechts, Stadium II) verfügt man für klinische Bedürfnisse über ein ausreichend tragfähiges Einteilungsprinzip zur Definition einer AVK der Extremitätenarterien. Als 3. Dimension tritt die Berücksichtigung wichtiger pathogenetischer Faktoren hinzu (z. B. AVK vom peripheren Typ, Stadium IV bei Diabetes mellitus).

Grundlagen

Epidemiologie

Eine exakte Einschätzung der Häufigkeit der AVK wird durch eine hohe Dunkelziffer asymptomatischer Patienten erschwert. Auf einen Patienten mit Claudicatio intermittens kommen ca. 2 asymptomatisch Erkrankte. Männer im Alter von 35–44 Jahren erkranken in ca. 2%, im Alter von 55–64 Jahren in ca. 11 % an einer AVK und damit etwa 5 mal häufiger als Frauen. Die Geschlechtsunterschiede verwischen sich allerdings mit zunehmendem Lebensalter. Frauen erkranken im Mittel 10 Jahre später als Männer. Etwa 90% der obliterierenden Arteriopathien beruhen auf einer Arteriosklerose. Risikofaktoren für die Arteriosklerose siehe Beitrag Grundlagen.
In ca. 50% der Fälle mit Durchblutungsstörung der Beine liegt eine AVK vom Oberschenkeltyp vor, gefolgt vom Bekkentyp in 30% und peripherem Typ in 20%. In diesen Zahlen sind auch Kombinationsverschlüsse, die mehrere Gefäßetagen betreffen, enthalten, da sich diese Einteilung an der proximalen Obliteration orientiert. An den oberen Extremitäten, die viel seltener befallen werden, dominiert der periphere Verschlußtyp.

Physiologie

Das Verständnis arterieller Durchblutungsstörungen setzt einige Kenntnisse der Strömungsgesetze voraus, wobei nach dem Ohm-Gesetz die Stromstärke Q in Abhängigkeit vom Druckgradienten über die Gefäßstrecke und vom Strömungswiderstand steht. Der Strömungswiderstand seinerseits hängt ab

- vom Gefäßradius
- von der Länge des durchströmten Gefäßes und
- von der dynamischen Viskosität des Blutes

Der Gesamtwiderstand ist um so niedriger, je mehr Stromgebiete mit ihren Einzelwiderständen parallel geschaltet sind. Wären die Stromgebiete, die der linke Ventrikel zu versorgen hat, hintereinander geschaltet, so wäre der Herzmuskel nicht in der Lage, die geforderte Kreislaufleistung aufrechtzuerhalten. Nur die Parallelschaltung der Teilkreisläufe (s. Abb. 1.27) gewährleistet die Gesamtdurchblutung. Die parallel geschalteten Einzelkreisläufe werden abhängig von ihrem metabolischen oder thermoregulatorischen Bedarf mehr oder minder durchblutet, wofür die Widerstandsgefäße der einzelnen Strombahnabschnitte sorgen.
Bei funktionellen oder organischen Strombahnhindernissen kann es zu Verteilungsstörungen mit entsprechender passagerer oder dauernder Symptomatik kommen. Ein Beispiel einer physiologischen Verteilungsstörung ist die postprandiale Müdigkeit bei maximaler Herabsetzung der mesenterialen Strömungswiderstände und einer relativen Minderversorgung zerebrale und anderer Gewebsstrukturen. Auch unter physiologischen Bedingungen kann es bei starker Vielfachbelastung von Teilkreisläufen zu einer passageren Kreislaufinsuffizienz mit einem Kreislaufkollaps kommen.

Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Besonderheiten der arteriellen Stenoseströmung und die körpereigenen Kompensationsmechanismen, die als Antwort auf eine Minderperfusion in Gang gesetzt werden, sorgen für ein langes Latenzstadium der Erkrankung. Verantwortlich dafür ist, daß die Einengung

Strömungswiderstände im großen Kreislauf

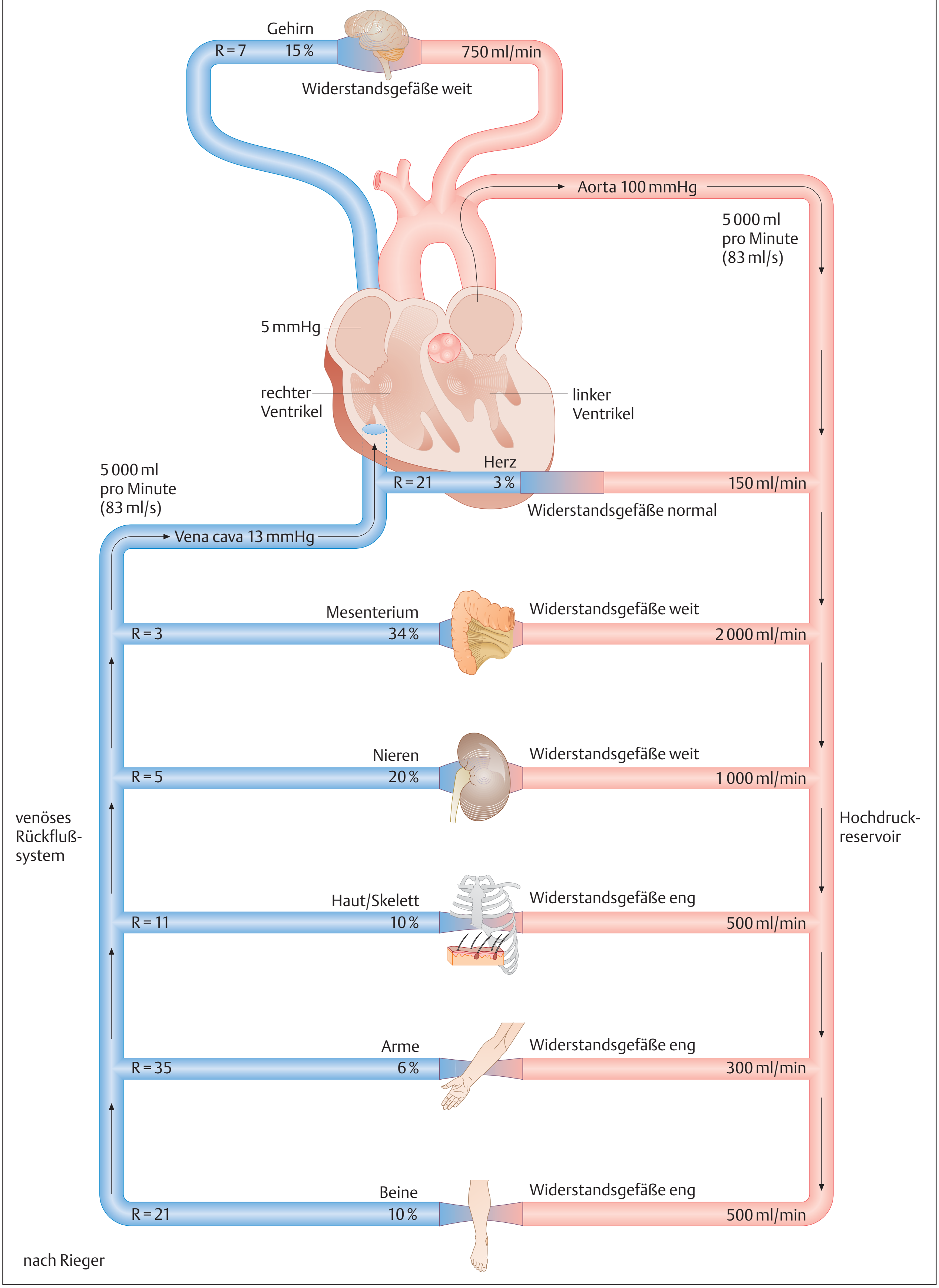


Abb. 1.27 Strömungswiderstände im großen Kreislauf

der arteriellen Hauptstrombahn die Ruhedurchblutung erst dann mindert, wenn sie weit mehr als die Hälfte des Gefäßquerschnittes einnimmt (s. Abb. 1.28).

Kompensationsmechanismen (s. Plus 1.2)
- Senkung des peripheren poststenotischen Strömungswiderstands
- Wachstum von überbrückenden Kollateralen
- vermehrte Sauerstoffextraktion in den minderperfundierten Gefäßregionen durch die Gewebe (Bohr-Effekt)
- metabolische enzymatische Adaptation an das verminderte Sauerstoffangebot (laktazide Energiegewinnung, Verbesserung der mitrochondrialen Sauerstoffausschöpfung)
- Anpassung der Koordination von Muskelkontraktionen im Bewegungsablauf an die Durchblutungsstörung

PLUS

1.2 Kompensationsmechanismen bei arterieller Verschlußkrankheit

Kollateralenbildung
Die Voraussetzung für ein verschlußüberbrückendes Kollateralenwachstum ist die Existenz präformierter arterio-arterieller Anastomosen, die durch einen Abfall des intravaskulären Drucks hinter einer Okklusion in ihrem distalen Abschnitt retrograd durchströmt werden. Diese Anastomosen sind in den Extremitäten ubiquitär angelegt. Durch die veränderten Scherspannungen an der Gefäßinnenwand wird unter dem Einfluß metabolischer und thermodynamischer Vorgänge sowohl ein Umfangs- als auch ein Längenwachstum der Kollateralen induziert (s. Abb. 1.29). Dabei findet eine echte morphologische Transformation der präformierten Anastomosen in muskuläre Arterien statt. Deren Transportkapazität reicht in der Regel nicht an die des ursprünglichen überbrückten Gefäßsegmentes heran.
Der Kollateralentyp, der das prä- und poststenotische Arteriensegment auf dem kürzesten Weg verbindet, hat die höchste Transportkapazität. Geringer ist sie bei Kollateralen, deren Ursprungs- und Mündungsgebiet nicht demselben Stromgebiet entstammen (z. B. Arterien, die einen Beckenarterienverschluß transpubisch femoro-femoral von der Gegenseite her überbrücken). Das geringste Stromzeitvolumen fördern Kollateralen, die poststenotisch den Anschluß an die Leitarterien nicht mehr finden. Man spricht von einem „kapillären" Versorgungstyp, der meist bei langstreckigen Unterschenkelarterienverschlüssen anzutreffen ist (s. Abb. 1.30).
Beeinträchtigt wird die Transportkapazität der Kollateralen vor allem durch ihr Längenwachstum mit oft korkenzieherartiger Schlängelung und entsprechend hohen Reibungsverlusten des strömenden Blutes. Diese Wachstumsvorgänge sind reversibel. Wenn die hämodynamischen Voraussetzungen, z. B. durch Wiedereröffnung der arteriellen Hauptstrombahn, entfallen, bilden sich die Kollateralen ganz oder teilweise wieder zurück.
Für das Wachstum und die Durchströmung von Kollateralen sind allein physikalische Größen wie Druckgradienten, Strömungswiderstände und Strömungsgeschwindigkeit maßgebend. So erklären sich sog. Anzapfsyndrome, wo z. B. bei proximalem Subclaviaverschluß Blut vom Gehirn über die A. vertebralis zum Arm oder bei Iliaca-communis-Stenosen Blut vom Darm zum Bein umgeleitet wird (s. Abb. 1.31). Belastungsabhängige Schwindelattacken bei Armbetätigung bzw. Bauchschmerzen bei raschem Gehen sind ihr klinisches Äquivalent.

Verminderung des peripheren Widerstands
In durchblutungsgestörten Gewebsregionen führt eine O_2-Mangel-induzierte Gewebsazidose zu einer Herabsetzung des Arteriolentonus in poststenotischen Regionen. Dadurch wird zwar die Erhöhung des Strömungswiderstands im Bereich der vorgeschalteten Stenose ausgeglichen, gleichzeitig aber die Breite der Durchblutungsreserve, die über den Arteriolentonus gesteuert wird, eingeschränkt. Durch die Arteriolendilatation kann der poststenotische intravaskuläre Druck sogar so stark abfallen, daß der Tonus der arbeitenden Muskulatur den kritischen Verschlußdruck der Gefäße übersteigt und der Blutfluß zum Erliegen kommt.

Erhöhte Sauerstoffextraktion
Eine hypoxiebedingte pH-Erniedrigung des Blutes führt, als Bohr-Effekt bezeichnet, zu einer Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins nach links und damit zu einer vermehrten Sauerstoffabgabe an die minderversorgten Gewebe. Die auf diesem Wege bereitgestellte Sauerstoffmenge kann eine Minderdurchblutung maximal um etwa 30 % kompensieren.

Stoffwechselumstellung
Von untergeordneter Bedeutung ist demgegenüber die anaerobe Energiebereitsstellung bei stark eingeschränkter Skelettmuskeldurchblutung, da der Wirkungsgrad der laktaziden Energiegewinnung nur 1/16 des oxidativen Stoffwechsels ausmacht. Wichtig erscheint die durch Training induzierbare Erhöhung der oxidativen Kapazität der Mitochondrien auf enzymatischer Ebene, die sich an der Aktivität eines Schlüsselenzyms wie der Succinyl-Oxidase ablesen läßt.

Muskelkoordination
Im klinischen Alltag ist die veränderte Koordination der Muskelkontraktionen im Bewegungsablauf bedeutsam. Dabei kommt es zu einem vermehrten Einsatz der Muskelgruppen mit normaler Durchblutung bis zur gesteigerten Belastung der gesunden kontralateralen Extremität. Diese Arbeitsökonomisierung kann bei gleichbleibender Transportkapazität der Kollateralen die individuelle Leistungsbreite erheblich steigern.

Mikrozirkulation
In den Spätstadien der chronischen arteriellen Durchblutungsstörung ist die Pathophysiologie der Mikrozirkulation von besonderem Interesse. Die Blutviskosität steigt hinter einer Arterienstenose oder einem Arterienverschluß bei verlangsamter Blutströmungsgeschwindigkeit an. Eine kapilläre Prästase mit Hypoxie führt dann zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität, Bluteindickung und weiterer Viskositätserhöhung sowie zur verstärkten Erythrozytenaggregation bis zum völligen Erliegen der Kapillardurchblutung in einer reversiblen oder irreversiblen Stase (s. Abb. 1.2).
Bei kritischer Ischämie ist auch die rhythmische Verteilung des Blutrückflusses in den Kapillaren gestört. Die niedrigfrequente Vasomotion ist reduziert, höhere Frequenzen dominieren.

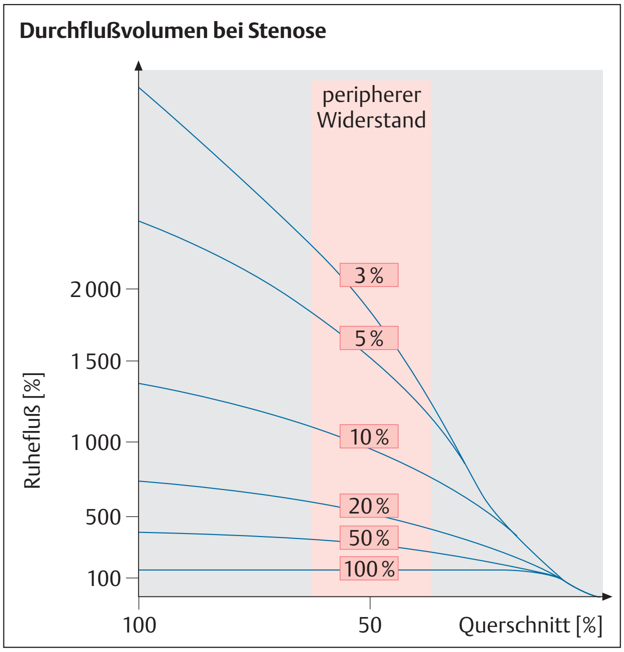


Abb. 1.28 Durchflußvolumen in Abhängigkeit vom Stenosequerschnitt bei sinkendem Abflußwiderstand



Abb. 1.30 Kollateralen, die bei peripherem Verschlußtyp die Stammarterien nicht wieder auffüllen: „kapillärer Versorgungstyp“ mit niedriger Transportkapazität

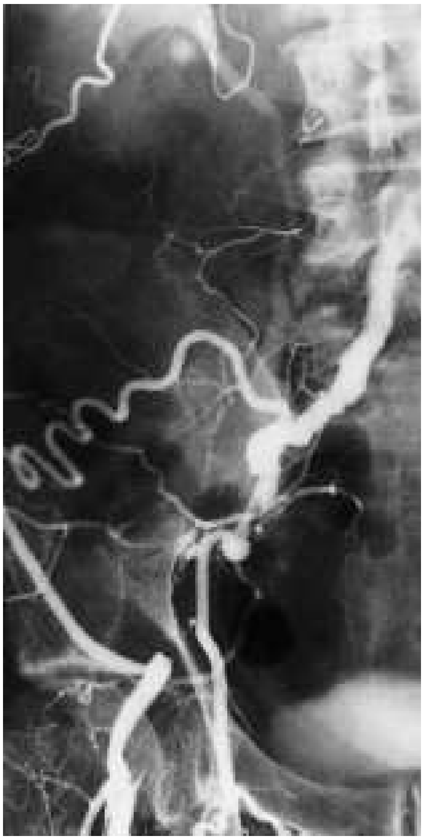


Abb. 1.29 Kollateralenwachstum bei Verschluß der A. iliaca externa rechts

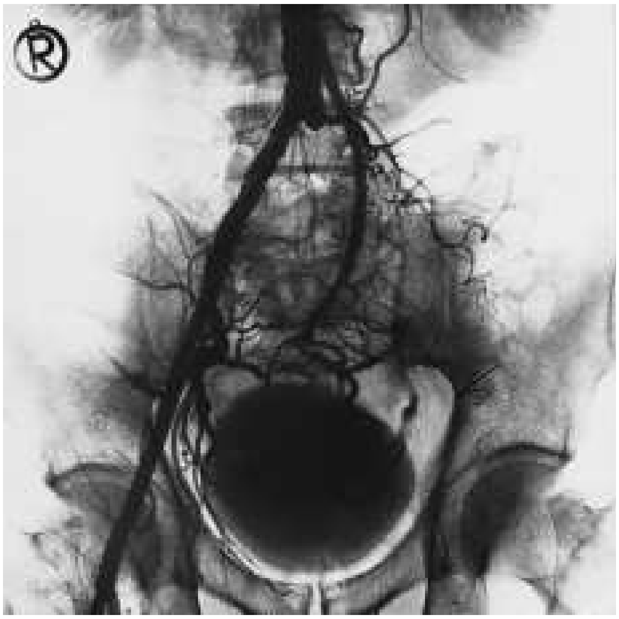


Abb. 1.31 Kollateralisation der Becken-Beinarterien links über die A. mesenterica inferior und A. iliaca interna bei Verschluß der A. iliaca communis links (Arteriographie)

Tab. 1.10 **Arterielle Verschlußkrankheit – Schmerz- und Verschlußlokalisation**

Schmerzlokalisation	Verschlußlokalisation	Verschlußtyp	häufigste Fehldiagnose
Gesäß, Oberschenkel	Aorta, A. iliaca	Beckentyp	Ischias
Wade	A. femoralis, A. poplitea	Oberschenkeltyp	Muskelrheumatismus
Fußsohle	A. tibialis anterior, A. tibialis posterior, A. fibularis	peripherer Typ	Senk-Knick-Spreiz-Fuß
Zehen	Fußsohlenarterien	peripherer Typ	„funktionelles Gefäßleiden“

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

In aller Regel suchen Patienten mit einer obliterierenden Arteriopathie den Arzt wegen belastungsabhängiger Schmerzen (Claudicatio intermittens, Dyspraxia intermittens) auf, welche Zeichen einer reduzierten peripheren Kreislaufreserve sind. Sie entsprechen meist einem fortgeschrittenen Verschlußprozeß. Im allgemeinen projizieren sich die Beschwerden eine Etage tiefer, als der Verschlußprozeß selbst lokalisiert ist (s. Tab. 1.10). Typisch für den Belastungsschmerz bei arteriellen Durchblutungsstörungen ist das Abklingen in Ruhe, für den Ruheschmerz die Linderung durch Tieflagerung der Extremität.
Typische Zeichen der fortgeschrittenen Arteriosklerose
- parästhetische Mißempfindungen
- Kältegefühl
- trophische Störungen (Hyperkeratose der Fußsohlen, vermehrte Schwielenbildung, Nageldystrophie, Haarausfall)
- Blässe bei Hochlagerung
- zyanotische Rötung bei Tieflagerung

Prognostisch ungünstig ist die Patientenaussage, daß sich die Gehstrecke bei wiederholter Belastung ständig verkürze. Dagegen spricht eine Erleichterung trotz Weitergehens nach anfänglich deutlichem Distanzschmerz (walking through) für eine gute Kompensation des Verschlußprozesses.

Diagnostisches Vorgehen

Körperliche Untersuchung

Beim anamnestischen Verdacht auf eine arterielle Durchblutungsstörung der Extremitäten sollten
- Hauttemperatur
- Hautkolorit
- Pulsstatus
- Gefäßgeräusche

erfaßt und bei verdächtigem Befund um folgende Belastungstets erweitert werden:
- die Lagerungsprobe nach Ratschow
- die Faustschlußprobe

Die differentialdiagnostische Abgrenzung von nichtarteriellen Erkrankungen erfolgt in der Regel mit bildgebenden Verfahren. An apparativen nichtinvasiven Untersuchungsverfahren stehen in praxi zur Verfügung: die dopplersonographische Messung des systolischen Arteriendruckes, die mechanische Stufenoszillographie, die akrale Volumenplethysmographie, die direktionale Dopplersonographie, die B-Bild-Sonographie, die farbkodierte Duplexsonographie und schließlich die invasiven radiologischen bildgebenden Verfahren.

Diagnostisch wertvolle Hinweise

Wichtig ist vor allem das Risikofaktorenprofil des Patienten (s. Beitrag Grundlagen). Fehlen Risikofaktoren gänzlich, ist bei Patienten unter 65 Jahren eine degenerative verschließende Arteriopathie unwahrscheinlich. Andererseits sollte eine ungünstige Konstellation (z. B. Rauchen plus Diabetes mellitus plus arterieller Hypertonus) auch beim asymptomatischen Patienten immer den Verdacht auf das Vorliegen einer arteriellen Verschlußkrankheit lenken, nach der gezielt zu fahnden ist. Dasselbe gilt für mögliche Verschlußprozesse in anderen Gefäßregionen, (koronare Herzkrankheit, Durchblutungsstörung der hirnversorgenden Arterien, der renalen und viszeralen Stromgebiete), die überproportional häufig mit einer peripheren organischen Durchblutungsstörung vergesellschaftet sind.

Differentialdiagnose (s. DD 1.1)

Therapie

Die rationale Behandlung der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit muß
- Pathogenese
- Lokalisation
- Schweregrad

der Durchblutungsstörung berücksichtigen. Wichtig für alle Stadien der organischen pAVK ist, die Risikofaktoren zu identifizieren und abzubauen. Abb. 1.32 faßt die Therapie stadienbezogen zusammen.

Stadium I und II

Patienten im asymptomatischen Stadium I der pAVK werden meist durch Zufall entdeckt. Die Ausschaltung bzw. Behandlung von Risikofaktoren ist Therapie der Wahl. Beim Stadium IIa steht das Gehtraining im Vordergrund (s. Plus 1.3). Das Stadium IIb mit sehr kurzer beschwerdefreier Gehstrecke < 100 m stellt meist nur ein Übergangsstadium dar und geht rasch ins Stadium III über.

Stadium III

Im Stadium IIb kommen bereits lumeneröffnende Maßnahmen zum Einsatz, immer im Stadium III, IV wenn die allgemeinen klinischen und die speziellen technischen Voraussetzungen eines solchen Eingriffs erfüllt sind. Entscheidend ist der periphere Abfluß, daneben der Zustand des peripheren Aufnahmegefäßes.
- Katheterverfahren
- Operation
- lokale Fibrinolyse bzw. eine Kombination von Angioplastie und Fibrinolyse

werden am häufigsten angewendet (Einzelheiten siehe Beitrag Angioplastische Verfahren).

DD 1.1 Differentialdiagnose arterielle Verschlußkrankheit

Beschwerde- und Verschlußtyp	extraarterielle Differentialdiagnosen
AVK Beckentyp	
Schmerzen in der Gesäß- und Oberschenkelregion	– Wirbelsäulenprozesse und Prozesse in den Beckenknochen – Entzündung, Osteoporose, Malignom – Prozesse an Mastdarm, Blase, Prostata
Aorta, A. iliaca communis, A. iliaca interna	– psychogen – Diabetes mellitus
Potenzstörungen	– Alkoholismus – Rückenmarkerkrankungen – Morbus Addison
Adynamie der Beine	– neurale und spinale Muskelatrophie – Wirbelprozesse, Hüftgelenkerkrankungen – tumoröse und entzündliche Femurprozesse – Endokrinopathien
AVK Oberschenkeltyp	
Wadenschmerzen	– Myopathien – Neuropathien – Kniegelenkprozesse – Fußdeformitäten – Hypokali- und Hypomagnesiämie
AVK vom peripheren Typ	
Parästhesien und Kältegefühl (bevorzugt Füße und Zehen)	– primäres Raynaud-Phänomen – Multiple Sklerose – Polyneuropathie – funikuläre Myelose – Zustand nach Poliomyelitis, B-Avitaminose
AVK vom Schultergürtel-Arm-Typ	
Schmerzen im Arm- und Handbereich	– HWS-Syndrom – Schultergürtel-Arm-Syndrom – chronische Polyarthritis – entzündliche oder tumoröse Knochenprozesse – Polyneuropathie
AVK vom peripheren oder akralen Typ	
Schmerzen und Kältegefühl (bevorzugt im Handbereich)	– primäres Raynaud-Phänomen – Kollagenosen – chronische Polyarthritis – Polyarthrose – Karpaltunnelsyndrom – Angiodysplasien – Weichteil- und Knochentumoren

Ist eine Rekanalisation nicht möglich, muß konservativ therapiert werden. Dies ist häufig bei besonders kritischen Fällen mit peripher-akralen Arterienverschlüssen bei Diabetes mellitus der Fall. Hier kommt eine legitime Polypragmasie zum Tragen (s. Plus 1.3).

Stadium IV

Das Stadium IV – insbesondere die diabetische Gangrän – bedarf einer „rationalen Polypragmasie", wobei es vorwiegend darum geht, eine Mischinfektion zu beherrschen und die kritisch minimierte Gewebsperfusion anzuheben. Besonders bedeutsam ist die Therapie mit Breitbandantibiotika, die – sofort einsetzend – gemäß einem zuvor erstellten Antibiogramm justiert werden sollte. Man kann die Antibiotika mit vasoaktiven Substanzen kombinieren (s. Plus 1.3).

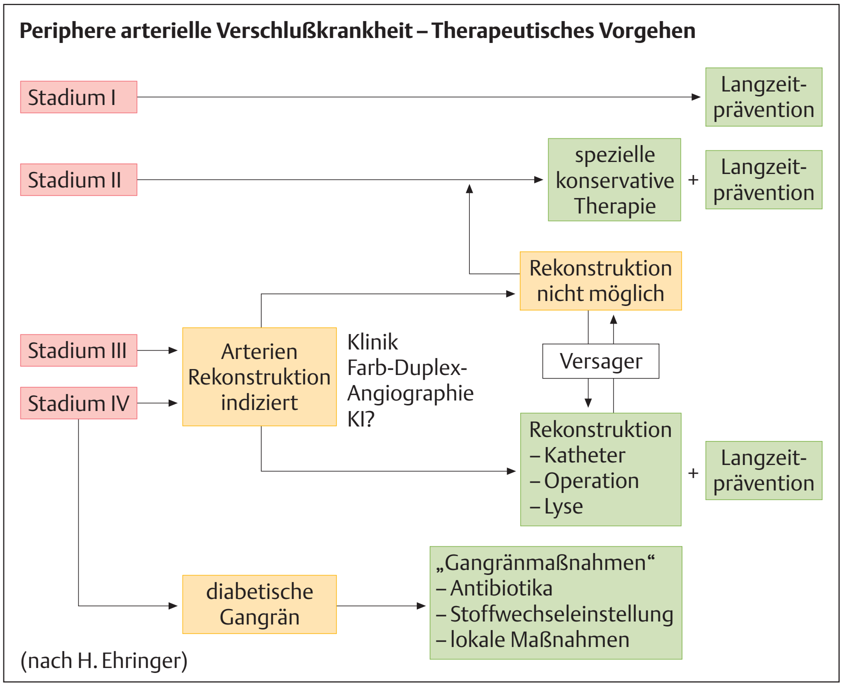


Abb. 1.32 Periphere arterielle Verschlußkrankheit – Therapeutisches Vorgehen

PLUS

1.3 Perfusionsverbesserung bei AVK

Ziel der angiologischen Therapie einer pAVK ist immer, die Durchblutung zu verbessern und dadurch eine relative oder kritische Ischämie zu beseitigen bzw. zu reduzieren.
Dies gelingt auf 2 Wegen: Verbesserung der Fließbedingungen des Blutes durch

- Herabsetzung des peripheren poststenotischen Strömungswiderstandes
- Erhöhung des Perfusionsdruckes
- Thrombusauflösung

und Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes durch

- Plasmafibrinogensenkung
- isovolämische Hämodilution
- Erhöhung der Erythrozytenverformbarkeit
- Verminderung der Thrombozytenaggregation

Verbesserung der Fließbedingungen des Blutes
Das Gefäßtranining ist die Basistherapie im Stadium der Claudicatio intermittens. Sie verfolgt das Ziel, das Kollateralgefäßwachstum zu stimulieren, die Muskelkoordination zu verbessern und günstige metabolische Effekte, deren Stellenwert noch nicht sicher abzuschätzen ist, zu nutzen. Trainingsinduzierte Leistungsverbesserungen gehen nicht zwingend mit einer Erhöhung der Durchblutung einher, was auf die Komplexizität der therapeutischen Effekte hinweist. Auf einen verbesserten Muskelstoffwechsel weist vor allem die Tatsache hin, daß nach Absolvierung eines mehrwöchigen Trainingsprogramms eine Reduktion der Arbeitshyperämie bei signifikant verlängerter Gehstrecke beobachtet werden kann. Einzelheiten siehe Beitrag Physikalische Therapie.
Die Chancen der Trainingsbehandlung sind um so größer, je länger die primär beschwerdefreie Gehstrecke ist. Nur Patienten, die initial bereits eine beschwerdefreie Gehstrecke von 200–250 m aufweisen, haben eine Chance, das Stadium des walking through zu erreichen. Ist die beschwerdefreie Gehstrecke jedoch so kurz, daß ein therapeutisch effektives Intervallgehtraining nicht mehr möglich ist, sind vasoaktive Substanzen indiziert, insbesondere als intraarterielle Infusion. Dafür geeignete Vasodilatantien, z. B. das Prostaglandin E1, erreichen das gesamte poststenotische Stromgebiet ohne die geringste Stoffwechselsteigerung und erweitern jedes Gefäßareal gemäß seiner Kreislaufreserven: das wenig detonisierte stark, das stärker detonisierte weniger.
Die wirkungsvollste konservative Maßnahme zur Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes ist die Thrombusauflösung. Einzelheiten siehe Beitrag Venenerkrankungen.
Die Fließbedingungen des Blutes lassen sich bei der arteriellen Verschlußkrankheit auch durch eine Erhöhung des Perfusionsdruckes bei kritischer Extremitätenischämie verbessern, z. B. durch Tieflagerung der Extremität. Diese führt, sobald in der Peripherie der kritische Verschlußdruck erreicht ist, zur Wiedereröffnung der druckpassiv okkludierten Endstrombahn. Die Tieflagerung kann als überbrückende Maßnahme gliedmaßenerhaltend wirken, bis andere therapeutische Strategien, beispielsweise eine rheologische oder antibiotische Pharmakotherapie, effektiv werden.

Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes
Ansatzpunkte dieser Therapie liegen

- im Plasma-Fibrinogen
- im Hämatokrit
- in der Verformbarkeit korpuskulärer Blutelemente
- in der Fluidität im engeren Sinne
- in der Thrombozytenaggregation

Zur Verfügung stehen

- die Fibrinogensenkung mit Schlangengiften
- die isovolämische oder hypervolämische Hämodilution, vor allem mit HAES
- die Beeinflussung der Thrombozytenaggregation, z. B. mit Acetylsalicylsäure oder Ticlopidin

Am gebräuchlichsten ist die Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern, die anderen Prinzipien fanden, obwohl rational begründet, geringe Verbreitung.

Verlauf und Prognose

Der Verlauf der verschließenden degenerativen Arteriopathie hängt im wesentlichen vom Zeitpunkt der Intervention, der Kooperation des Patienten und der Beherrschung der Risikofaktoren ab. Die Lebenserwartung wird vor allem vom Verlauf einer begleitenden koronaren oder zerebralen Durchblutungsstörung bestimmt.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf die Bedeutung der Risikofaktoren und ihre Beeinflussung hinweisen, insbesondere des Verzichts auf jeglichen Nikotinkonsum
- die Bedeutung eines konsequenten Intervallgehtrainings betonen
- die Bedeutung des Extremitätenschutzes vor Bagatelltraumen durch Druck, Hitze, Kälte und Nässe hervorheben

Viszeralarterien

Auf einen Blick

Die obliterierende Atherosklerose führt zu einer meist protrahierten Stenosierung des Truncus coeliacus, der A. mesenterica superior und der A. mesenterica inferior, wobei die aortennahen Abschnitte wegen der besonderen Strömungsbedingungen rechtwinkliger Gefäßabgänge bevorzugt betroffen sind. Chronische Verschlußprozesse kommen aber auch im Bereich der peripheren Gefäßaufzweigungen vor. Die AVK der Viszeralarterien ist eine ausgesprochene Alterserkrankung, die aufgrund hochwertiger präformierter Anastomosierung zwischen

- den drei Stromgebieten sowie
- proximalen und distalen Arterien

oft und lange stumm bleibt. Treten Symptome einer Durchblutungsstörung auf, sind sie durch diese Anastomosierungen so unspezifisch, daß nicht auf das befallene Gefäßsegment bzw. auf die Höhe der Okklusion geschlossen werden kann.

Leitsymptom ist die Angina abdominalis, die als pathophysiologisches Analogon zur Claudicatio intermittens aufgefaßt werden kann: Einige Zeit nach Nahrungszufuhr kommt es wegen einer unzureichenden poststenotischen Arbeitshyperämie des Darmes zu einem hypoxischen Schmerz der Muscularis. Meist bedarf es dazu der Abgangsstenose zweier benachbarter Arterien oder mehrerer hintereinandergeschalteter Gefäßstenosen. Eine Ruhe-Angina wird sehr selten beobachtet. Voraussetzung dafür sind Stenosen an den zwei oberen oder sogar an allen drei Viszeralarterien.

Grundlagen

Epidemiologie

Wegen der präformierten Anastomosen zwischen den Stromgebieten von A. coeliaca, A. mesenterica superior und inferior ist die Dunkelziffer asymptomatischer Krankheitsverläufe sehr hoch, da diese Brückenarterien bei langsamer Progredienz der AVK zu hochwertigen Kollateralen transformieren. Dies erklärt auch die starke Diskrepanz zwischen klinischer Prävalenz und Obduktionsbefunden. Darüber hinaus wird die Angina abdominalis wegen der oft larvierten Symptomatik klinisch häufig verkannt. Im 6. Lebensjahrzehnt rechnet man in der Gesamtbevölkerung mit > 40% stenosierender Arterienprozesse an den Viszeralarterien, im 8. Lebensjahrzehnt steigt ihre Zahl auf fast 90%.

Physiologie

Die drei unpaaren Viszeralarterien sind durch zwei Hauptverbindungen anastomosiert,

- die pankreatikoduodenale Arkade (Verbindung Truncus coeliacus – A. mesenterica superior)
- die Riolan-Anastomose (Verbindung A. mesenterica superior und inferior)

die gemeinsam das sog. viszerale Kollateralsystem bilden. Seine Besonderheit besteht darin, daß es, abhängig vom Blutbedarf in den verschiedenen Regionen, bidirektional durchströmt werden kann.

Die A. haemorrhoidalis superior (Verbindung A. mesenterica inferior – A. iliaca interna sinistra) gehört zum extraviszeralen Kollateralsystem, welches die Verbindung zu nichtviszeralen Gefäßgebieten herstellt. Zu diesen Gefäßverbindungen zählen für

- das obere Intestinum noch die Aa. intercostales, die Aa. diaphragmaticae und Aa. epigastricae
- das untere Intestinum die Aa. lumbales und ileolumbales (Verbindung zur A. mesenterica inferior)

Pathophysiologie

Die Brückengefäße sind beim Gesunden feinkalibrig und versorgen unter physiologischen Bedingungen fast nur ihr Ausbreitungsgebiet. Bei einem vergrößerten prä-/poststenotischen Druckgradienten können sie sich zu Kollateralen mit hoher Transportkapazität entwickeln. Je mehr Zeit für das Kollateralenwachstum zur Verfügung steht, desto länger bleibt der Patient asymptomatisch. Für die Entwicklung eines leistungsfähigen Kollateralkreislaufs dürfen die Brükkenarterien selbst nicht stärker arteriosklerotisch verändert sein. Abgangsanomalien der übrigen Viszeralarterien können eine isolierte Stenose frühzeitig klinisch manifest werden lassen. Beschwerden stellen sich aber meist erst ein, wenn zwei bis drei Viszeralarterienabgänge hochgradig stenosiert oder obliteriert sind.

Als Ursache der Schmerzattacken werden vasogen ausgelöste reflektorische Gefäßspasmen diskutiert. Wahrscheinlicher ist jedoch, daß die postprandiale mechanische Dehnung des Darms zur Erhöhung des kapillären Strömungswiderstands mit Minderperfusion und konsekutiv ischämiebedingten Darmwandkontraktionen führt.

Die Minderdurchblutung beeinträchtigt die exkretorische, resorptive und Transportfunktion des Intestinaltrakts.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Typisch sind dumpfe bis krampfartige Schmerzen
- im Epigastrium
- in der Periumbilikalregion
- seltener im Unterbauch

Sie treten etwa eine halbe Stunde nach Nahrungszufuhr auf; zunächst bei schwerverdaulicher, voluminöser und schlakkenreicher Kost mit starkem peristaltischem Reiz, später auch bei leicht verdaulicher Nahrung. Die Schmerzen können mehrere Stunden anhalten. Dauerschmerzen sind eher für hypoxiebedingte Sekundärschäden des Intestinums typisch. Die Störung der Darmmotilität geht oft mit Meteorismus und Obstipation, seltener mit Diarrhoen einher. Bei fortgeschrittener Erkrankung mehrerer Arterienabgänge tritt eine intestinale Malabsorption mit Gewichtsverlust auf. Letzterer ist noch häufiger Folge einer Inappetenz, da die Patienten aus Furcht vor postprandialen Schmerzen immer weniger und seltener Nahrung zu sich nehmen.

Diagnostisches Vorgehen

Körperliche Untersuchung

Als orientierende Untersuchung eignet sich die Auskultation der Abdominalregion im Epi- und Mesogastrium, da Stenosen der Eingeweidearterien fast ausnahmslos an pulssynchronen Strömungsgeräuschen erkannt werden können (nicht bei sehr adipösen Bauchdecken). Bei störender Überlagerung durch Darmgeräusche hat sich die Gabe von Buscopan bewährt.

Bildgebende Verfahren

Mit der farbkodierten Duplexsonographie werden die am häufigsten vorliegenden Abgangsstenosen sicher diagnostiziert. Besonders ergiebig ist die vergleichende Untersuchung vor und nach Nahrungszufuhr. Die Diagnosesicherung erfolgt durch eine Aortographie in zwei Ebenen mit selektiver Darstellung der viszeralen Gefäßabgänge. Im a.p.-Strahlengang erkennt man distale Gefäßstenosen sowie die Kontrastmittelströmungsrichtung in Kollateralkreisläufen (s. Abb. 1.33), vor allem in den pankreatikoduodenalen Arkaden und in der Riolan-Anastomose.

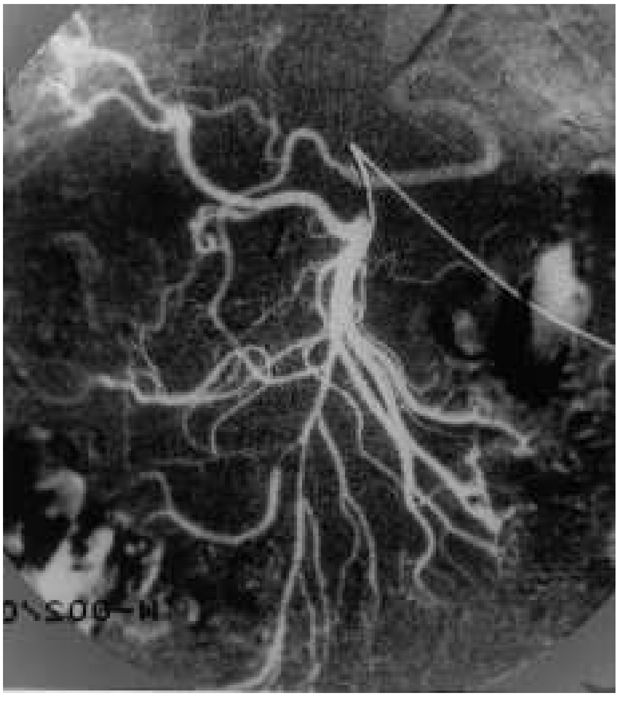


Abb. 1.33 Stenose eines Astes der A. mesenterica superior (zur Verfügung gestellt von Prof. Gmelin, Medizinische Hochschule Hannover)

Differentialdiagnose

DD 1.2 Differentialdiagnose chronischer Verschluß unpaarer Viszeralarterien

Erkrankung	Befund/Hinweise
Ulcus duodeni	Hb, Fe, Hämokkult, Gastroduodenoskopie, Röntgenuntersuchung – MDP
Cholelithiasis	Sonographie Abdomen
chronische Pankreatitis	Enzymdiagnostik in Serum und Urin, exokrine und endokrine Funktionsdiagnostik, Sonographie, CT Abdomen
Kolitis	Hämokkult, Sonographie, Koloskopie, Kolon-Doppelkontrasteinlauf

Therapie

Viszeralarterien mit symptomatischen arteriosklerotischen Veränderungen sollten operiert werden. Anderenfalls besteht die Gefahr einer ischämischen Darmnekrose, wenn der Kollateralkreislauf bei Fortschreiten der Erkrankung dekompensiert. Ist dieser Eingriff kontraindiziert, z. B. im hohen Alter oder bei multimorbiden Patienten, hilft eine Diät, die Symptomatik zu lindern:
- der Sekretionsreiz auf Magen und Pankreas wird reduziert (und damit die Ausschüttung darmmotilitätssteigernder Sekrete, z. B. Sekretin, Gastrin, Cholezystokinin)
- schlackenarme Kost regt die Darmmotorik nur wenig an
- durch häufige kleine Mahlzeiten werden Spitzenbelastungen des Darms vermieden

Die Diät muß alle Nahrungsmittel vermeiden, die nicht enzymatisch aufgelöst und resorbiert werden können.
Bei schon länger bestehenden Beschwerden kann oft durch eine vorübergehende parenterale Ernährung noch ein Umschwung erreicht werden. Wenn die subjektiven Beschwerden abklingen, wird aufbauend auf eine kombinierte parenteral-orale und schließlich auf eine rein orale Ernährung umgestellt.
Kolikartige Schmerzen werden medikamentös mit Buscopan behandelt.

Verlauf und Prognose

Ausdehnung und Geschwindigkeit des Gefäßprozesses bestimmen den Krankheitsverlauf. Die Prognose verschlechtert sich
- bei Mehrfacharterienverschlüssen
- bei sich rasch entwickelnden Stenosen
- bei zusätzlichen peripheren Arterienstenosen

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die meisten Patienten kann man bezüglich ihrer Prognose beruhigen.

Nierenarterien

Auf einen Blick

Nierenarterienstenosen sind die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie. Beim älteren Menschen dominieren arteriosklerotische Gefäßwandprozesse, bei jüngeren fibromuskuläre Dysplasien. Aneurysmen, arteriitische Gefäßveränderungen bei Panarteriitis nodosa oder Aortitis sowie die chronische Gefäßkompression durch Tumoren oder Zysten von außen sind selten.
Hämodynamisch wirksame Nierenarterienstenosen führen infolge Minderdurchblutung der Niere zur Aktivierung der renalen Barorezeptoren im Bereich des juxtaglomerulären Apparates mit gesteigerter Reninsekretion.
- über die Bildung von Angiotensin II wird eine systemische Vasokonstriktion
- über eine verstärkte Aldosteronsekretion eine erhöhte Natrium- und Wasserretention

unterhalten. Diese Konstellation bedingt den klassischen renovaskulären Hochdruck, der bei rechtzeitiger Diagnose durch revaskularisierende Maßnahmen heilbar ist.

Grundlagen

Epidemiologie

Genaue Daten über die Häufigkeit von Nierenarterienstenosen liegen nicht vor. Männer erkranken häufiger als Frauen, weiße häufiger als farbige Menschen. Die Prävalenz einer renovaskulären Ursache bei allen Hochdruckpatienten wird zwischen 0,2% und 5% geschätzt. Bei maligner Hypertonie mit Retinopathie Grad III und IV nimmt man e ine Prävalenz von > 40% an. Patienten mit arteriosklerotisch bedingter pAVK haben in > 50% höhergradige ein- oder doppelseitige Nierenarterienstenosen. Patienten mit renovaskulärem Hochdruck sind zu fast 90% Raucher, gegenüber ca. 40% bei essentieller Hypertonie.
Nicht jeder arterielle Hypertonus bei Nierenarterienstenosen darf einem renovaskulären Hochdruck gleichgesetzt werden, da eine essentielle Hypertonie die Entwicklung von Plaques an den Nierenarterienabgängen und in deren Verlauf begünstigen und beschleunigen kann. Andererseits werden nicht selten Nierenarterienstenosen bei Normotonikern beobachtet.

Hochdruck bei Nierenarterienstenose – Pathogenese

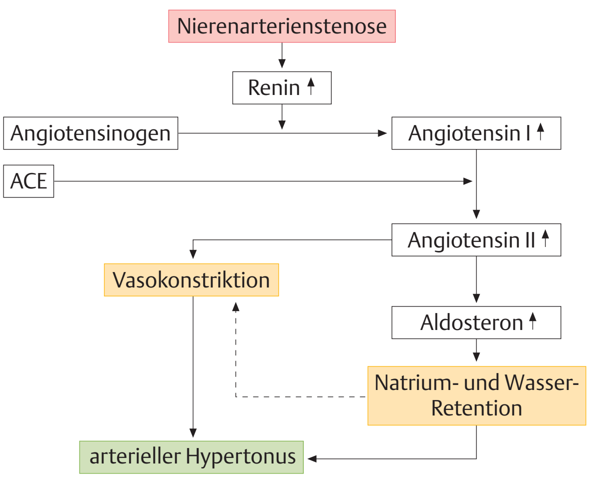


Abb. 1.34 Hochdruck bei Nierenarterienstenose – Pathogenese

Pathophysiologie

Erst eine 50–60%ige Einengung der Nierenarterie mit dadurch bedingter Drucksenkung um 30–40 mmHg führt zu einer Minderdurchblutung der Niere und konsekutiv zur Aktivierung der renalen Barorezeptoren im Bereich des juxtaglomerulären Apparates. Eine gesteigerte Reninsekretion stimuliert die Bildung von Angiotensin I aus Angiotensinogen, das vom Angiotensin-converting-enzyme (ACE) in Angiotensin II überführt wird.
In der durchblutungsgestörten Niere wirkt Angiotensin II vor allem konstringierend auf das Vas afferens mit konsekutiver Erhöhung des intraglomerulären Drucks und des glomerulären Filtrats. Es begünstigt eine Basalmembran-Schrankenstörung mit Proteinurie und eine Endothelproliferation. Blutdrucksteigernde Mechanismen des Angiotensin II (s. Abb. 1.34):
- generalisierte Erhöhung der peripheren Gefäßwiderstände durch Arteriolenkonstriktion
- Stimulation von Kreislaufzentrum und Nervus sympathicus
- direkte Stimulation der tubulären Natriumresorption
- indirekte Stimulation der Natrium- und Wasserresorption durch vermehrte Aldosteronbildung, die die Empfindlichkeit der Arteriolen auf vasokonstriktorische Reize steigert

Eine gesunde kontralaterale Niere kann die Funktionsminderung der stenotischen Niere partiell kompensieren, indem sie hypertrophiert. Im allgemeinen reicht die Anhebung des systemischen Blutdrucks jedoch nicht aus, um den poststenotischen Druckabfall auszugleichen und die Durchblutung der kranken Niere zu normalisieren. Damit bleibt der Reninmechanismus wirksam, was schließlich zu einer hochdruckbedingten Nephrosklerose der primär gesunden Niere führt. In diesem Stadium bewirkt eine Beseitigung der Nierenarterienstenose wegen der Schädigung der primär gesunden Niere keine Normalisierung des Blutdrucks mehr. Bei doppelseitigen Nierenarterienstenosen sind diese Kompensationsmechanismen bereits primär mehr oder weniger eingeschränkt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Spezifische Symptome eines renovaskulären Hochdrucks gibt es nicht. Häufige Beschwerden sind
- Kopfschmerzen und Schwindelattacken
- Nasenbluten
- pektanginöse Beschwerden
- Belastungs- und Ruhedyspnoe
- Nykturie

die aber allgemein für einen Hypertonus und seine Auswirkungen auf das kardiopulmonale System sprechen. Als charakteristisch für eine renovaskuläre Hypertonie gelten
- die rasche Entwicklung einer diastolischen Hypertonie
- die plötzliche Verschlechterung eines vorbestehenden Hypertonus
- die plötzliche Verschlechterung der Nierenfunktion ohne erkennbare andere Ursache
- die Kombination einer Druckerhöhung mit Symptomen eines Kaliummangels
- ein pulssynchrones Strömungsgeräusch über den Nierenarterien

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnostik einer Nierenarterienstenose als Ursache eines Bluthochdrucks steht vor dem Problem, wenige Patienten aus einem großen Kollektiv von Hypertonikern möglichst risikoarm und kostensparend herausfiltern zu müssen. Als Leitschiene der diagnostischen Strategie hat man deshalb eine klinisch orientierte Wahrscheinlichkeitsskala für das Vorliegen eines renovaskulären Hochdrucks aufgestellt (s. Tab. 1.11). An ihr orientiert sich der Einsatz der im folgenden besprochenen Tests (s. Abb. 1.35).

Die diagnostischen Verfahren sollen entweder
- funktionelle Abweichungen oder
- die Nierenarterienstenose selbst

erfassen. Erstere werden mit
- der Bestimmung der Plasmareninaktivität
- dem Captopril-Test
- der Reninbestimmung im Nierenvenenblut und
- der Captopril-Renographie

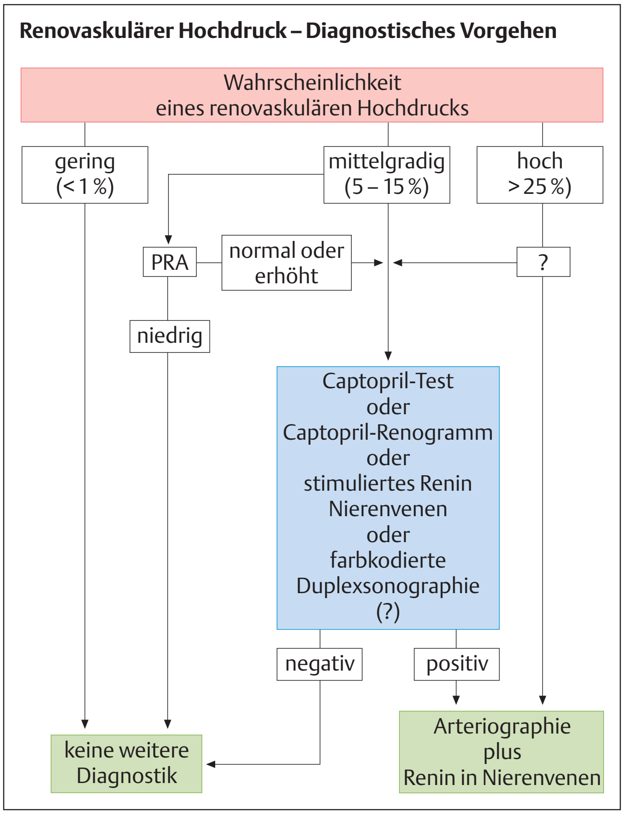


Abb. 1.35 Renovaskulärer Hochdruck – Diagnostisches Vorgehen in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit (s. Tab. 1.11)

erfaßt. Für den Stenosenachweis stehen
- die farbkodierte Duplexsonographie
- die MR-Angiographie und
- die konventionelle Arteriographie bzw. DSA

zur Verfügung (s. Plus 1.4 und 1.5 sowie Abschnitt Nephrologie). I.v.-Pyelographie und intravenöse digitale Subtraktionsangiographie sind obsolet.

Tab. 1.11 **Renovaskuläre Hypertonie – Wahrscheinlichkeit und deren diagnostische Konsequenzen** (nach Mann und Pickering, 1992)

gering	**keine spezielle Diagnostik** – milde bis mittelschwere Hypertonie ohne klinische Besonderheiten
mittelgradig	**nichtinvasive Tests angezeigt** – schwere Hypertonie mit diastolischen Werten >120 mmHg – Standardtherapie, refraktäre Hypertonie – plötzlicher Beginn einer anhaltend mittelschweren bis schweren Hypertonie <20 und >50 Jahre – Hypertonie mit pulssynchronem abdominellem Geräusch in Nierenhöhe – mittelschwere Hypertonie mit diastolischen Werten >105 mmHg bei Rauchern oder bei okkludierender koronarer, zerebraler oder peripherer Arteriopathie sowie bei Patienten mit unerklärt persistierend erhöhtem Serum-Kreatinin – Normalisierung einer Hypertonie durch einen ACE-Hemmer bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypertonie, insbesondere bei Rauchern
hoch	**unmittelbare arteriographische Abklärung angezeigt** – schwere Hypertonie (diast. >120 mmHg) mit progredienter Niereninsuffizienz, mit Resistenz gegen forcierte antihypertensive Therapie, besonders bei Rauchern und Patienten mit okkludierenden Arteriopathien – rasch progredienter maligner Hypertonus (Fundus hypertonicus III und IV) – Hypertonie mit Kreatininerhöhung unter Gabe von ACE-Hemmern – mittelschwere bis schwere Hypertonie mit seitendifferenter Nierengröße

PLUS

1.4 Funktionelle Messungen

Plasmareninaktivität (PRA) im peripheren Blut
Nur 50–80 % der Patienten mit renovaskulärem Hochdruck weisen eine erhöhte Plasmareninaktivität auf. Normale oder hohe PRA-Werte sind von begrenzter Aussagekraft, niedrige Werte bei unbehandelten Patienten mit normalem Serum-Kreatinin sprechen allerdings gegen eine Nierenarterienstenose als Hochdruckursache.

Captopril-Test
Bei Patienten mit renovaskulärem Hochdruck führt die Gabe von Captopril zu einem stärkeren Anstieg des Plasmarenins als bei Patienten mit essentieller Hypertonie (Einzelheiten siehe Abschnitt Nephrologie). Eine Unterscheidung zwischen einseitigen und doppelseitigen Nierenarterienstenosen ist nicht möglich. Eine verschlußbedingte arterioläre Veränderung bei maligner essentieller Hypertonie oder Vaskulitiden kann falschpositive Befunde liefern.

Captoprilszintigraphie – Captoprilrenographie
Eine Kombination der Nierenszintigraphie mit Applikation von Captopril führt zu einer deutlichen Erhöhung der Sensitivität und Spezifität gegenüber dem einfachen Captopril-Test. Captopril reduziert in der betroffenen Niere die Angiotensin-II-vermittelte Konstriktion der efferenten Arteriolen, was den glomerulären Druck senkt. Die glomeruläre Filtration nimmt ab, was mit radioaktiven Tracern sichtbar gemacht wird. Da gleichzeitig die Wirkung des Renins auf die kontralaterale Niere gehemmt und deren Funktion verbessert wird, kommt es zu einer Pointierung der Asymmetrie zwischen beiden Nieren. Ein weiterer Vorteil der Captopril-Szintigraphie ist, daß eine antihypertensive Therapie (außer bei ACE-Hemmern) nicht unterbrochen werden muß.

Reninbestimmung im Nierenvenenblut
Bei Nierenarterienstenosen kommt es zu einem Reninanstieg in der befallenen Niere, während die Sekretion der kontralateralen Seite supprimiert wird. Pathognomonisch für eine renovaskuläre Hypertonie ist ein Quotient > 2,0 zwischen kranker und gesunder Niere; Werte zwischen 1,5 und 2 machen die Hochdruckwirksamkeit einer Stenose wahrscheinlich. Andere Nierenerkrankungen können zu falsch-positiven Ergebnissen führen, z. B. Pyelonephritis, Nierenzysten und Ureterenstrikturen. Die Meßwerte müssen deshalb in das diagnostische Gesamtbild eingeordnet und dürfen isoliert nicht als Basis differentialtherapeutischer Entscheidungen verwandt werden.

1.5 Morphometrische Verfahren

Dopplersonographie
Zum Nachweis von Nierenarterienstenosen ist nur die Duplexsonographie geeignet. Dabei wird der Quotient aus der systolischen Maximalgeschwindigkeit in der A. renalis und der Aorta (renal aorta ratio: RAR) gebildet. Eine RAR > 3,5 soll einer > 60 % gen Nierenarterienstenose entsprechen.

Arteriographie
Die arterielle DSA ist wegen der reduzierten Kontrastmittelbelastung und der feinlumigen Punktionsbestecke heute Methode der Wahl zur morphologischen Darstellung von Nierenarterienstenosen und -verschlüssen. Zum Screening ist sie nicht geeignet (s. Tab. 1.11 und Abb. 1.35).

Therapie

Zur Behandlung der Nierenarterienstenose stehen 3 Methoden zur Verfügung (s. Plus 1.6, 1.7 und 1.8)
- die rekonstruktiv-gefäßchirurgische Intervention
- die Angioplastie
- die medikamentöse Behandlung

Letztere wird zur Hochdrucktherapie eingesetzt und stellt keine kausale Therapie dar.

Obliterierende Nierenarterienprozesse neigen zur
- vergleichsweise raschen Progredienz mit konsekutiver ischämischer Nephropathie
- nephrosklerotischen Schädigung auch der primär geschonten Niere
- Entwicklung einer malignen Hypertonie

Deshalb sind grundsätzlich revaskularisierende Maßnahmen indiziert (s. Plus 1.7 und 1.8). Methode der Wahl sind angioplastische Verfahren, seltener die gefäßchirurgische Intervention (s. Abb. 1.36). Insbesondere diffuse atheromatöse Arterienveränderungen haben jedoch eine hohe Komplikationsrate, so daß hier die medikamentöse Therapie vorzuziehen ist.



Abb. 1.36 Nierenarterienstenose vor und nach Angioplastie (52jährige Frau; zur Verfügung gestellt von Prof. Galanski, Medizinische Hochschule Hannover)

PLUS

1.6 Angioplastie der Nierenarterien

Besonders hohe Erfolgsraten werden bei der fibromuskulären Dysplasie erzielt, wo die primäre Versagerquote < 10% liegt und mit einer hohen Offenheitsrate über fünf Jahre Nachbeobachtung zu rechnen ist. Nicht ganz so gut sind nach neueren Übersichten die Frühergebnisse bei umschriebenen atheromatösen Wandveränderungen mit einer Versagerquote um 20%.
Heute eher seltene Komplikationen sind
- Gefäßdissektionen und -rupturen
- periphere Embolisationen
- lokale Thrombose

Etwas häufiger sind Komplikationen an der Punktionsstelle (AV-Fistel oder Aneurysma spurium).
Periinterventionell kann der Blutdruck rasch abfallen. Patienten mit instabiler Angina pectoris oder höhergradigen Stenosen der A. carotis interna sind deshalb myokardial oder zerebral ischämiegefährdet und müssen entsprechend vorbehandelt werden. Nach der Angioplastie erfolgt eine Rezidiv-Dauerprophylaxe mit Acetylsalicylsäure (100 mg/d).

1.7 Rekonstruktive Gefäßchirurgie der Nierenarterien

Die rekonstruktive Gefäßchirurgie wird bei aortalen Abgangsstenosen bevorzugt. Technisch kommen
- aorto-renale und andere Bypassverfahren
- die Thrombendarteriektomie
- die Nierenarterienresektion mit oder ohne Interponat
- Reinsertionen

in Frage. Wie bei der Angioplastie sind die besten Langzeitergebnisse bei der fibromuskulären Dysplasie zu erzielen. Eine präoperative Diagnostik der koronaren und zerebralen Strombahn ist bei arteriosklerotischen Gefäßprozessen unerläßlich.
Die Nephrektomie ist bei nahezu funktionslosen Schrumpfnieren mit blutdruckwirksamer Stenose oder Verschluß der Nierenarterien indiziert.

1.8 Medikamentöse Behandlung blutdruckwirksamer Nierenarterienstenosen

Wenn lumeneröffnende Maßnahme nicht möglich oder kontraindiziert sind, muß neben
- der Progressionsprophylaxe mit Acetylsalicylsäure und
- dem Abbau der Risikofaktoren für die Arteriosklerose

eine symptomorientierte Hochdruckbehandlung erfolgen. Kalziumantagonisten und Betablocker sind die Medikamente der Wahl (Einzelheiten siehe Abschnitt Nephrologie).
Die Bedeutung der ACE-Hemmer wird kontrovers diskutiert. Sie können die Nierenfunktion durch eine reduzierte glomeruläre Filtration verschlechtern, insbesondere bei doppelseitigen Nierenarterienstenosen und Stenosen von Einzel-bzw. Transplantatnieren.
Diuretika können durch Salzverluste das Renin-Angiotensin-System zusätzlich stimulieren.

Verlauf und Prognose

Atherosklerotische Nierenarterienstenosen verlaufen häufig rasch progredient, wobei ein unbefriedigend eingestellter renovaskulärer Hochdruck den Prozeß selbst unterhält und beschleunigt. Initial einseitige oder deutlich seitenbetonte Stenosen erfassen oft zunehmend die kontralaterale Seite und können schubweise zur Gefäßobliteration führen. Ein länger bestehender Hochdruck führt zur Nephrosklerose. Das Endstadium ist eine ischämische Nephropathie mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Lebenserwartung der Patienten wird außerdem durch die Entwicklung
- einer Herzinsuffizienz
- einer koronaren Herzkrankheit oder
- von zerebralen Komplikationen, vor allem Hirnmassenblutungen

bestimmt.

Extrakranielle hirnversorgende Arterien

Auf einen Blick

Zu den extrakraniellen Hirnarterien gehören
- Truncus brachiocephalicus
- Aa. subclaviae in ihrem Anfangsteil
- Aa. carotides communes und internae
- Aa. vertebrales

Unter bestimmten Bedingungen nehmen auch Äste der Aa. carotides externae als Kollateralen an der Hirndurchblutung teil. Potentielle Kollateralen sind auch intrakranielle Anastomosen der 4 hirnversorgenden Hauptarterien.
„Erfolgsorgan" supraaortischer extrakranieller Arterienverschlüsse ist das Gehirn, zusammen mit den Sinnesorganen Auge und Ohr, als wichtige Symptomträger. Die Funktionsstörungen reichen von leichten neurologischen und sensorischen Irritationen bis zu irreversiblen zerebralen Ausfallerscheinungen.
Wie bei pAVK hat sich trotz neurologischer Modifikationsversuche eine Einteilung der Verschlußkrankheit extrakranieller Zerebralarterien in 4 Stadien bewährt (s. Tab. 1.12).
Die transitorisch-ischämischen Attacken (TIA) im Stadium II sind voll reversibel. Gehäuft auftretende TIA können in ein Multiinfarktsyndrom übergehen.
Im Stadium III kann es zu
- einer kompletten Restitution (nach mehr als 24 h)
- einer partiellen Restitution oder
- einem progredienten Verlauf ohne Restitution

kommen. Das Stadium IV schließt eine komplette Restitution der Hirnfunktion aus.
Die Differentialtherapie muß das Krankheitsstadium, die Pathogenese und die topographischen Besonderheiten unter Einschluß der körpereigenen Kompensationsmechanismen berücksichtigen.

Tab. 1.12 **Ischämische zerebrovaskuläre Krankheit – Funktionelle Klassifikation**

I	– asymptomatische Arterienveränderungen
II	– transitorisch-ischämische Attacken (TIA) – neurologisches Defizit bis max. 24 h anhaltend (z. B. Amaurosis fugax)
III	– progredienter Insult (progressive stroke) über 6–48 h anhaltend – ohne Rückbildung – mit Rückbildung (RIND = reversibles ischämisches neurologisches Defizit) – mit prolongierter Rückbildung (PRIND = prolongiert reversibles ischämisches neurologisches Defizit)
IV	– kompletter Insult (completed stroke) mit fehlender oder unvollständiger Rückbildung – kleiner Insult (minor stroke) mit geringer Behinderung – großer Insult (major stroke), Patient ist arbeitsunfähig und meist pflegebedürftig

Grundlagen

Epidemiologie

90% der extrakraniellen Verschlußprozesse beruhen auf einer Arteriosklerose. Altersabhängig kommt es ab dem 50. Lebensjahr zu einer drastischen Zunahme degenerativer Veränderungen an den hirnversorgenden extrakraniellen Arterien. Beim Mann treten vergleichbare Veränderungen der Karotiden fünf bis sechs Jahre früher als bei der Frau auf. Von ca. 100000 letal verlaufenden apoplektischen Insulten, die sich jährlich in der Bundesrepublik Deutschland ereignen, sind etwa 25–30% auf Verschlußprozesse im extrakraniellen Gefäßabschnitt zurückzuführen. Die sozialmedizinische Bedeutung der Krankheit ist immens: Etwa 1 Mio Menschen leiden an den Folgen eines Schlaganfalls, die bei mehreren hunderttausend Patienten durch Vorsorgeuntersuchungen und protektive Maßnahmen hätten vermieden werden können.

Physiologie

Eine konstante Hirndurchblutung ist anatomisch, kreislaufregulatorisch und metabolisch vielfach abgesichert und macht etwa 20% des Herzzeitvolumens aus.

Anatomie: Alle dem Aortenbogen entspringenden Arterien und ihre Äste bis zur Schädelbasis sind unmittelbar oder mittelbar als potentielle Kollateralen an der Blutversorgung des Gehirns beteiligt. Besonders wichtig sind
- die präformierten extra–intrakraniellen Anastomosen zwischen A.-carotis-externa- und A.-carotis-interna-Ästen sowie
- die intrakraniellen Anastomosen zwischen den vier hirnversorgenden Arterien (Aa. carotides und Aa. vertebrales)

Diese Kollateralen stehen bei Veränderung der Druckgradienten sofort als alternative Versorgungswege zur Verfügung. Allerdings variiert ihre Anlage individuell sehr, was sich im klinischen Verlauf niederschlagen kann.

Kreislaufregulation der Hirndurchblutung: Blutdruckrezeptoren im Glomus caroticum sorgen unmittelbar vor dem Gehirn über pressorezeptorische Regelkreise für eine Stabilisierung des Perfusionsdruckes. Versagen diese Mechanismen, z. B. durch eine Glomus-caroticum-Sklerose, so wird die Durchblutung beim Gesunden trotzdem durch eine druckinduzierte Autoregulation über weite Bereiche konstant gehalten. Unterschreitet der Mitteldruck 70 mmHg, fällt die zerebrale Perfusion druckpassiv ab.
Bei pathologischen Druckanstiegen konstringieren sich die Widerstandsgefäße autoregulatorisch und schützen die Endstrombahn vor Druckspitzen. Erst bei Erreichen eines Mitteldruckes von 150–170 mmHg bricht die Autoregulation zusammen, und die intrazerebrale Endstrombahn ist schutzlos den Blutdruckspitzen ausgesetzt. Bei hypertensiven Krisen kommt es deshalb häufig zu zerebralen Hämorrhagien bis zur Massenblutung.

pCO_2-abhängige Regulation: Eine weitere Sicherung der Hirndurchblutung liegt in ihrer Kopplung an die Stoffwechselsituation im Hirngewebe. Die Widerstandsgefäße reagieren hochempfindlich auf Veränderungen des pCO_2: Zwischen 20 und 75 mmHg folgt die Durchblutung durch Arteriolenweitstellung dem zerebralen Gewebe-pCO_2. Wird dieser Schwellenwert überschritten, tritt eine völlige Dilatation der Arteriolen ein, die Hirndurchblutung erfolgt dann druckpassiv. Der Gewebe-pO_2 spielt unter physiologischen Bedingungen für die zerebrale Durchblutungsregulation keine Rolle.

Ätiologie und Pathogenese

Für die AVK der extrakraniellen Hirnarterien gelten dieselben Risikofaktoren wie für die pAVK. Thrombotische Endothelauflagerungen haben jedoch wegen der thromboembolischen Verschleppung gefäßwandadhärenten Materials in das Gehirn einen besonderen Stellenwert: Hauptursache des sog. Karotisschlaganfalls ist die arterio-arterielle Embolie. Ausschlaggebend ist, daß > 50% der Halsarterienstenosen bifurkationsnah in die A. carotis interna reichen. Aufgrund der beschleunigten und turbulenten Stenoseströmungen des Blutes kommt es zur Verschleppung von Mikrothromben (rezidivierend) oder großer wandständiger Partikel ins Gehirn. Letztere lösen das Vollbild eines Schlaganfalls aus. Bevorzugtes Zielgebiet ist die A. cerebri media mit ihren Ästen.
- Neben der Karotisbifurkation sind
- die Gefäßabgänge aus dem Aortenbogen
- die Vertebralisabgänge
- die dorsale Schlinge der A. vertebralis

Prädilektionsstellen der Atherosklerose (s. Abb. 1.37).

Pathophysiologie

Kollateralen können selbst degenerativ verändert und, insbesondere bei arterieller Hypertonie, bereits stenosiert oder obliteriert sein, so daß ihre Transportkapazität nicht mehr zur Verfügung steht. Häufig kann deshalb z. B. die A. carotis externa nicht mehr vollwertig als Kollaterale der ipsilateralen A. carotis interna einspringen.
Eine poststenotische Flußminderung im Stromgebiet der A. carotis interna kommt wahrscheinlich erst bei einem Stenosegrad von 70–80% zustande. Solche Stenosen werden hämodynamisch allerdings früher manifest, wenn mehrere Stenosen hintereinandergeschaltet sind. Hierbei kann es sich
- um proximale Abgangsstenosen am Aortenbogen bzw. Truncus brachiocephalicus oder
- um intrakranielle siphonnahe Stenosen

handeln; man spricht dann von Tandemstenosen. Besonders kritisch sind zusätzliche Einengungen an den zirkumflexen Hemisphärenästen distal der natürlichen Anastomosen des Circulus Willisii.

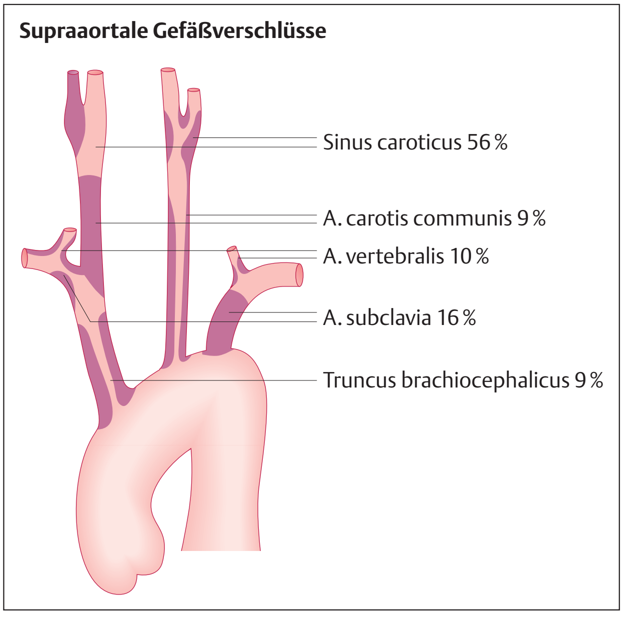


Abb. 1.37 Supraaortale Gefäßverschlüsse – Prozentuale Verteilung

Die Kompensation eines Karotisverschlusses erfolgt
- über die ipsilaterale A. carotis externa und
- die drei weiteren hirnversorgenden Arterien unter Einschaltung des Circulus Willisii

Haben diese Kollateralen eine hohe Transportkapazität, kann sogar ein Totalverschluß der A. carotis interna oder der A. vertebralis klinisch stumm bleiben.
Von ebenso großer Bedeutung für die poststenotische Hirndurchblutung ist die Aufrechterhaltung des Perfusionsdrucks. Bei Verkleinerung des prä-/poststenotischen Druckgradienten, z. B. durch Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörungen, kann eine bis dahin asymptomatische Stenose unvermittelt symptomatisch werden, da auch die potentiellen Kollateralen minderperfundiert sind. Dabei kann es sogar zum intrazerebralen Steal-Phänomen kommen, d. h. zu einer Blutumverteilung zugunsten der Hirnareale, in denen ein normaler Arteriolentonus die den Druckabfall kompensierende Absenkung des peripheren Strömungswiderstands noch zuläßt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptomatik, die den Patienten zum Arzt führt, weist entweder auf eine Karotis- oder eine vertebrobasiläre Insuffizienz hin (s. Plus 1.9). Sie lassen sich anamnestisch gut voneinander abgrenzen (s. Tab. 1.13).
Typische einmalige oder rezidivierende Prodromalattacken sind beim Karotisbefall
- passagere ipsilaterale Sehstörungen bis zur homonymen Hemianopsie
- flüchtige kontralaterale Hemihypästhesien und Hemiparesen
- Aphasien

Für einen Vertebralisbefall sprechen
- Schwindelattacken und Doppelbilder
- Ohrensausen
- Dysarthrie und Dysphagie
- Stürze ohne Bewußtseinsverlust (Drop-attacks)

Schwere und Frequenz der Symptome hängen, außer vom Stenosegrad, von der Pathogenese (häufig emboligen), der Qualität des Kollateralkreislaufs, der individuellen Blutdrucklage und Herzleistung sowie den rheologischen Eigenschaften des Blutes ab. Ein zunehmendes Auftreten transitorisch-ischämischer Attacken spricht für einen drohenden apoplektischen Insult.
Häufig rezidivierende TIA können in ein Multiinfarktsyndrom übergehen, das durch
- eine Pseudobulbärparalyse
- einen arteriosklerotischen Parkinsonismus oder
- eine arteriosklerotische Demenz

geprägt sein kann.

Tab. 1.13 **Obstruktion der extrakraniellen Vertebralisstrecke – Symptome und Befunde**

Symptom	%	Befund	%
Schwindel	71	Nystagmus	43
Gleichgewichtsstörungen	46	zerebrale Ataxie	30
Sehstörungen	43	pathologisches EEG	30
Bewußtseinsstörungen	19	Innenohrschwerhörigkeit	22
Kopfschmerzen	19	Hypästhesie einer Ge-	22
Ohrgeräusche	13	sichtshälfte oder Extremi-	22
Hörminderung	13	tät	19
		Pyramidenbahnzeichen	
		zentrale Vestibularisstö-	
		rung	
		Gesichtsfeldausfall	19
		Dysarthrie	18
		Drop attacks	13

PLUS

1.9 Symptome obliterativer Prozesse

Karotiskreislauf

Häufiges Symptom ist die Amaurosis fugax. Die retinale Ischämie betrifft das gleichseitige Auge und kann isoliert, simultan oder konsekutiv mit

- motorischer Schwäche des kontralateralen Armes und Beines
- Sensibilitätsstörungen
- einer flüchtigen Fazialisparese

einhergehen: transitorisch-ischämische Attacke (TIA). Die Karotisinsuffizienz der dominanten Großhirnhemisphäre führt zur Dysphasie. Homonyme Gesichtsfeldausfälle treten auf, wenn die A. cerebri posterior der A. carotis interna entspringt. Eine Bewußtseinsstörung wird im Stadium der transitorisch-ischämischen Attacken nicht manifest. Beim progredienten Hirninfarkt nimmt die armbetonte sensomotorische Halbseitenlähmung über Stunden oder Tage zu. Eine Aphasie zeigt den Befall der dominanten Hemisphäre. Eine progrediente Bewußtseinseintrübung gilt als prognostisch ungünstig. Der komplette Hirninfarkt der Karotisstrombahn wird vom sog. Mediasyndrom mit ebenfalls brachiozephalbetonter sensomotorischer Hemiparese und fakultativer seitenabhängiger Aphasie dominiert.

Vertebrobasilärer Kreislauf

Transitorisch-ischämische Attacken im vertebrobasilären System äußern sich in Kopfschmerzen und ungerichtetem Schwindel mit Koordinationsstörungen. Von höherer Spezifität sind vestibuläre Schwindelattacken, Dysarthrie und Dysphagie als Symptome bulbärer Minderdurchblutung. Sie können insbesondere bei älteren Menschen durch extreme Dreh- und Streckbewegungen des Kopfes ausgelöst werden. Typisch sind auch so provozierte Sturzattacken (Dropattacks), die mit einem Tonusverlust der Streckmuskulatur der Beine einhergehen. Augenmuskelparesen finden sich bei vertebrobasilärer Insuffizienz häufiger als Hörstörungen mit Ohrgeräuschen oder einem passageren Hörsturz. Durchblutungsstörungen in der A. spinalis anterior und A. spinalis posterior (beides Vertebralisäste) führen zu spinaler Symptomatik. Subjektive Beschwerden und objektive Ausfallerscheinungen siehe Tab. 1.13.

Komplette Kleinhirn- und Hirnstamminfarkte führen zu Hemi- oder Tetraparesen, Hemiataxie oder Bulbärparalyse. Ipsilaterale Hirnnervenlähmungen gehen mit kontralateralen Pyramidenbahnzeichen einher.

Prodromi eines rasch progredienten Vertebralisverschlusses sind Übelkeit und Erbrechen, gefolgt von Schwindel- und Gesichtsfeldausfall; Eintrübung des Sensoriums und Tetraparesen gehen dem häufig letalen Ausgang voraus.

Diagnostisches Vorgehen

Initiale und unerläßliche Untersuchungen bei Verdacht auf einen extrakraniellen Gefäßprozeß sind

- die Gefäßpalpation
- die doppelseitige Blutdruckmessung an den Armen
- und vor allem die Auskultation der Hals-, Schultergürtel- und Nackenregion

Palpation und Auskultation sollten als internistische Basisuntersuchung bei allen Patienten > 55 Jahre sowie bei allen Patienten mit vaskulären Risikofaktoren unabhängig vom Lebensalter durchgeführt werden. Besonderer Aufmerksamkeit bedarf die Karotisgabel, die sich in Kieferwinkelhöhe projiziert. Pathologische Gefäßgeräusche erfordern eine vertiefende Spezialdiagnostik, ebenso anamnestisch verdächtige Angaben über Symptome einer TIA. Ein normaler Palpationsbefund und fehlende Strömungsgeräusche schließen einen Verschlußprozeß nicht aus.

Dopplersonographie

Wichtigste nichtinvasive Methode zur Erkennung von Hirngefäßerkrankungen ist die Dopplersonographie. Zur Anwendung kommen die

- indirekte Dopplersonographie (Endäste der A. ophthalmica: A. supratrochlearis und A. supraorbitalis)
- direkte Dopplersonographie (A. carotis communis, -interna, -externa, A. vertebralis) mit Frequenzanalyse; möglichst kombiniert mit simultaner B-Bild-Darstellung
- konventionelle und farbkodierte Duplexsonographie (Bereich wie direkte Dopplersonographie)
- transkranielle Dopplersonographie (A. cerebri anterior, -media, -posterior, A. basilaris, A. vertebralis)

Indirekte Dopplersonographie: Diagnostisches Kriterium ist die Blutströmungsrichtung in der Anastomose zwischen A.-carotis-interna- und A.-carotis-externa-Stromgebiet (normal vom Schädelinneren nach außen auf die Sonde zu durchblutet). Bei höhergradiger A.-carotis-interna-Stenose oder bei Tandemstenosen kehrt sich der Blutstrom um, oder es kommt zu einem Pendelfluß. Die ausschließlich indirekte Beschallung der A. carotis gilt nur noch als Vorfelddiagnostik.

Direkte Dopplersonographie: Heute Methode der Wahl. A. carotis externa und interna lassen sich auf Grund ihres je eigenen Strömungsprofils

- mit hohem diastolischen Flußanteil über der A. carotis interna und
- niedrigen diastolischen Flußanteilen über der A. carotis externa

bereis akustisch gut unterscheiden. Normale Flußsignale über der A. carotis interna sind weich, über der A. carotis externa eher peitschend wie über peripheren Arterien. Der Klangcharakter der Signale über der A. vertebralis entspricht dem über der A. carotis interna, der über der A. subclavia peripheren Arterien mit triphasischem Strömungsprofil. Entscheidend für die Einschätzung des Stenosegrades ist

- die systolische Maximalfrequenz oder
- die Strömungsgeschwindigkeit im Stenosebereich.

Hier bestehen nahezu lineare Beziehungen (s. Abb. 1.38).

Duplexsonographie: Bei der farbkodierten Duplexsonographie ermöglicht ein gepulster Doppler die gleichzeitige Erfassung

- hämodynamischer Größen, insbesondere der systolischen und diastolischen Flußgeschwindigkeit
- von Turbulenzen sowie
- von morphologischen Strukturen des Gefäßareals

(s. Abb. 1.39). So kann man weiche Plaques (soft-plaque) von

- harten Plaques (hard-plaque)
- ulzerierten Plaques und
- mit Einschränkung von hämorrhagischen Plaques

unterscheiden. Der Stenosegrad kann in verschiedenen Ebenen vermessen werden. Die Duplexsonographie ist der Angiographie häufig überlegen, weil auch als Emboliequelle fungierende Plaques, insbesondere wenn sie exulzeriert sind, gut erkannt und intra- sowie poststenotische Turbulenzen sichtbar gemacht werden können.

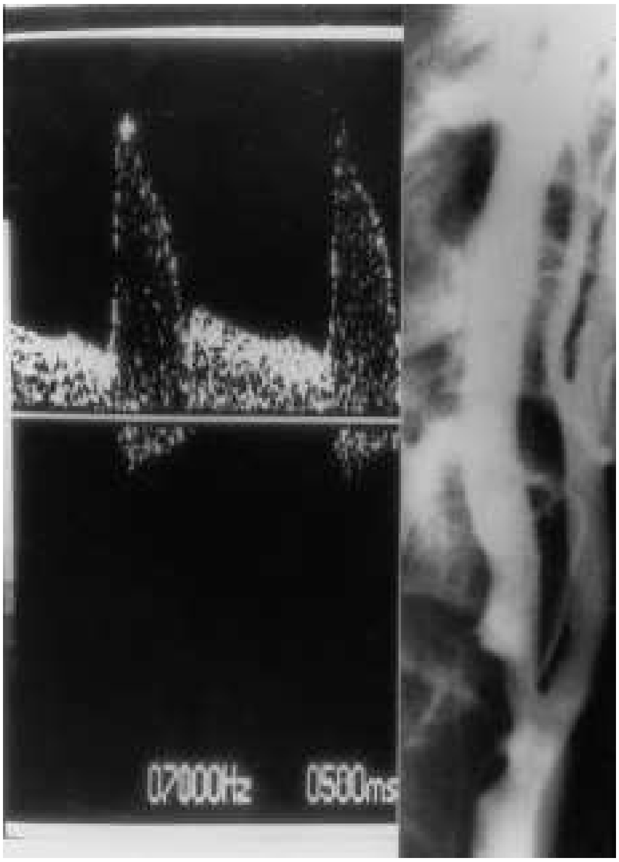


Abb. 1.38 Ca. 70%ige A.-carotis interna-Stenose – Doppler-Frequenzspektrum mit systolischer Maximalfrequenz von 7000 Hz

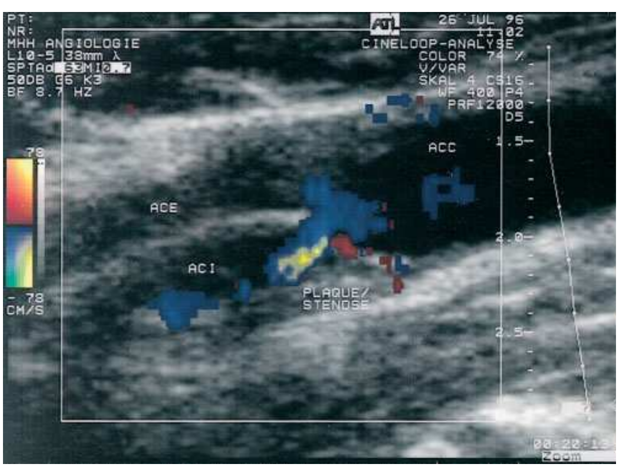


Abb. 1.39 Hochgradige Soft-plaque-Stenose im Abgang der A. carotis interna; Flußbeschleunigung und Turbulenzen sind anhand der Farbkodierung erkennbar (farbkodierte Duplexsonographie)

Transkranielle Dopplersonographie: Die Untersuchung erfolgt über sog. temporale und nuchale akustische Fenster und ist eine wichtige Ergänzung der extrakraniellen Dopplersonographie. Erfassen lassen sich intrakranielle Gefäßstenosen im Bereich

- der Aa. cerebri anterior, media und posterior
- der A. basilaris und
- der schädelbasisnahen Vertebralisabschnitte

PLUS

1.10 Subclavian-steal-Syndrom – Vertebralis-Anzapfsyndrom

Pathophysiologie: Beim Subclavian-steal-Syndrom treten intermittierende Symptome einer zerebralen und brachialen Hypoxie im Gefolge eines Subclavia- bzw. Truncus-brachiocephalicus-Verschlußprozesses auf. Dieser muß proximal der Vertebralisabgänge liegen. Durch den poststenotischen Druckabfall kommt es zur Strömungsumkehr in der A. vertebralis, die als Kollaterale den Verschluß überbrückt und so dem Gehirn zugunsten des Armes Blut entzieht. Die Beschwerden werden typischerweise durch Armbetätigung ausgelöst. Abbildung 1.40 zeigt die Hauptformen des Subclavian-steal-Phänomens und die Besonderheit des Subclavian-steal-recovery-Phänomens. Bei letzterem führt die retrograd durchströmte A. vertebralis Blut nicht nur den Armarterien zu, sondern auch der homolateralen A. carotis communis. Begrifflich unterscheidet man

- ein Steal-Phänomen mit angiographisch belegter, asymptomatischer Strömungsumkehr in der A. vertebralis
- und ein Subclavian-steal-Syndrom, das über armbelastungsabhängige zerebrale und brachiale Symptome definiert ist.

Symptomatik: Im klinischen Alltag treten neben asymptomatischen auch Verläufe mit ausschließlich zerebralem, ausschließlich brachialem sowie kombiniertem Symptomenkomplex. Häufige zerebrale und brachiale Symptome siehe Tab. 1.14.

Diagnostik: Der Verdacht auf ein Subclavian-steal-Syndrom wird erhärtet durch

- Seitendifferenzen des Brachialisblutdruckes von mindestens 20 mmHg
- den Pulstast- und Gefäßauskultationsbefund im Bereich der oberen Thoraxappertur sowie
- eine sphygmographisch erfaßbare periphere Pulswellenverspätung auf der kranken Seite.

Der arteriographische Beweis erfolgt grundsätzlich durch eine Angiographie vom Aortenbogen aus.

Therapie: Bei ausschließlicher oder überwiegender Symptomatik im Armbereich verhält man sich eher abwartend. Eine chirurgische Intervention wird meist nur bei stärkeren zerebralen Symptomen erforderlich. Methode der Wahl ist der extrathorakale A.-carotis-communis-Subclavia-Bypaß. Bei Truncus-brachiocephalicus-Obliteration kommen nur verschlußüberbrückende oder desobliterierende Maßnahmen als intrathorakaler gefäßchirurgischer Eingriff in Frage. In Einzelfällen kann die retrograd perfundierte A. vertebralis unterbunden werden. Eine Angioplastie proximaler Subclavia- bzw. Truncus-brachiocephalicus-Stenosen birgt die Gefahr, daß thrombotisches Material abschert und embolisch ins Gehirn verschleppt wird. Der Eingriff gehört in die Hand des sehr Geübten.

Entscheidendes diagnostisches Kriterium ist die Strömungsgeschwindigkeit. Dabei kommt Seitendifferenzen eine höhere Aussagekraft als Absolutwerten zu.

Arteriographie

Die präoperative Arteriographie der Halsgefäße sollte als risikoarme arterielle DSA durchgeführt werden. Bei Kontrastmittelunverträglichkeit stellt die Magnetresonanzangiographie eine hochwertige Alternative dar.

Die Arteriographie der extrakraniellen Hirnarterien kann als Katheterangiographie über die A. femoralis und über die A. brachialis mit Darstellung sämtlicher Aortenäste erfolgen. Die Direktpunktion der Katotiden ist zugunsten selektiver Sondierungen weitgehend verlassen worden. Vorteil der Aortenbogenangiographie ist die Darstellung der 4 Gefäßabgänge aus dem Aortenbogen selbst bzw. aus dem Truncus brachiocephalicus und der A. subclavia. In der Übersichtsangiographie wird das extrakranielle Stromgebiet in seiner Gesamtheit erfaßt und damit gegebenenfalls auch ein Steal-Phänomen (s. Plus 1.10) abgebildet.

Differentialdiagnose (s. DD 1.3)

Tab. 1.14 **Subclavian-steal-Syndrom – Symptome**

zerebral	%	brachial	%
Schwindel	75	Parästhesien	43
Kopfschmerz	44	Schwächegefühl	38
Sehstörungen	36	Kältegefühl, schnelle Ermüdbarkeit	35
Synkopen	25		
Paresen	11	Ruheschmerz	19
Ataxie	11	Hautblässe, livide Verfärbung	19
Sprachstörungen	11		
Hörstörungen	8	Belastungsschmerz	8
Fazialisparesen	4		
Schlafstörungen	4		

Therapie

Maßgebende Kriterien für die Therapie der AVK extrakranieller hirnversorgender Arterien sind

- Lokalisation, Ausdehnung und Ausmaß des gefäßverschließenden Prozesses
- Zustand der intrazerebralen Ausflußbahn und der übrigen hirnversorgenden Arterien
- das Krankheitsstadium

Stadium I: Das asymptomatische Stadium I zeigt einen relativ günstigen Spontanverlauf, so daß eine konservative Therapie mit Beeinflussung der Risikofaktoren und Aggregationshemmer in der Regel ausreicht. Ausnahmen sind

- elektive chirurgische Eingriffe bei höhergradiger (> 70%) Karotisstenose
- filiforme Karotisstenosen mit einer Stenose > 80%
- rasch progrediente Karotisstenosen > 70%
- höhergradige A.-carotis-interna-Stenose bei kontralateralem Karotisverschluß

Aggregationshemmer der Wahl ist Acetylsalicylsäure. Die Mindestdosis liegt wahrscheinlich bei 100 mg/d. Bei exulzerierten und weichen Plaques empfiehlt sich eine höhere Dosierung von mindestens 300 mg/d. Als Alternative steht Ticlopidin zur Verfügung.

Stadium II: TIA mit neurologischer Symptomatik und Amaurosis-fugax-Anfällen stellen grundsätzlich eine Indikation zur schlaganfallprophylaktischen Gefäßoperation dar. Vor der Indikationsstellung zur Operation ist eine genaue Kenntnis über zusätzliche proximale oder periphere (Tandem-) Stenosen erforderlich. Am häufigsten wird die Operation der A.-carotis-interna-Abgangsstenose als Ausschälplastik mit Patcherweiterung durchgeführt.

Subclavia-steal-Phänomen – Hauptformen

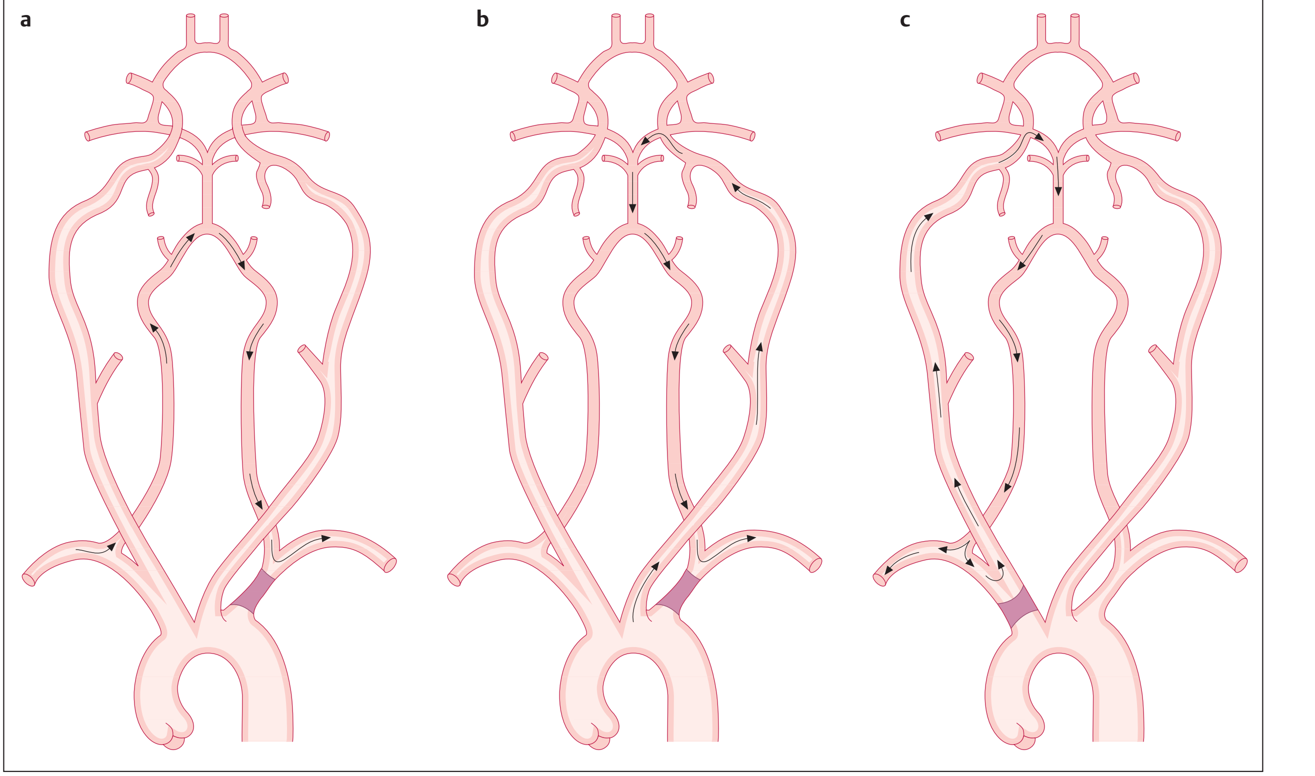


Abb. 1.40 Hauptformen des Subclavian-steal- (a und b) und des Subclavian-steal-recovery-Phänomens (c)

DD 1.3 Symptomatische AVK extrakranieller hirnversorgender Arterien

Erkrankung	Befund/Hinweise
Arteriitiden	
Aortitis (Morbus Takayasu)	– bevorzugt junge Frauen – akute Phase: schweres Krankheitsgefühl, Fieber, Gewichtsverlust, Myalgien, Arthralgien, BSG+++ – chronische Phase: lageabhängige Sehstörungen und Schwindel sowie Synkopen. „Pulseless-disease" der oberen Körperhälfte. Arm-Claudicatio, Hypotonie der Arme, Hypertonie der Beine. Augenhintergrund! – Diagnosesicherung durch transfemorale Aortenbogendarstellung
syst. Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis)	– bevorzugt alte Menschen – Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, persistierende Kopfschmerzen temporal oder okzipital; fakultative Verhärtung der Temporalarterie; schulterbetonte Polymyalgien; Amaurosis fugax kündigt bleibenden Visusverlust an – BSG+++ – Diagnosesicherung durch Biopsie der A. temporalis (hinterer Ast über mehrere cm), evtl. wiederholt
Aortendissektion Typ A	– retrosternaler Schmerz, ausstrahlend in Rücken, Hals oder Arm; Heiserkeit, obere Einflußstauung, Dysphagie, seitendifferenter Blutdruck (Arme); u. U. Subclavia-steal-Syndrom – Diagnosesicherung durch transösophageale Echokardiographie, Thorax-CT, Spiral-CT, Kernspintomographie
Karotis-Aneurysma, -dissektion (meist A. carotis communis)	– Schmerzen und Schwellung am Hals, Schluckstörungen, Reizhusten – Diagnosesicherung durch B-Bild-Sonographie, Duplexsonographie, CT, Katheterangiographie

Die Entscheidung zu einer gefäßchirurgischen Intervention setzt voraus, daß der Karotisprozeß selbst als ursächlicher Herd der neurologischen Symptomatik gesichert ist, das heißt, daß andere Ursachen transitorisch-ischämischer Attacken wie

- Herzrhythmusstörungen und
- kardiale Embolien

zuvor ausgeschlossen wurden. Ein möglichst genauer Überblick über die gesamte zerebrale Strombahn ist wünschenswert. Die Operationsrisiken werden durch

- eine Angina pectoris
- einen < 6 Monate zurückliegenden Herzinfarkt
- einen schlecht einstellbaren Hypertonus sowie
- eine mittelschwere bis schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

deutlich erhöht. Diese müssen dem zu erwartenden Spontanverlauf gegenübergestellt werden. In Fällen gehäufter TIA sollte man auch bei Risikopatienten eine baldige Operation anstreben. Die Karotisoperation selbst wird unter laufendem Acetylsalicylsäureschutz durchgeführt. Die Aggregationshemmung wird postoperativ zeitlich unbegrenzt fortgeführt.

Stadium III: Beim protrahiert reversiblen ischämisch-neurologischen Defizit oder progredienten Hirninfarkt ist eine Operationsindikation allenfalls bei bewußtseinsklaren Patienten in den ersten 6 h zu stellen. Statt dessen werden häufig

- eine Vollheparinisierung und
- zunehmend eine Fibrinolyse

durchgeführt. Zuvor muß ein hämorrhagischer Insult bzw. eine zerebrale Blutung mittels cranialem CT ausgeschlossen werden.

Stadium IV: Beim kompletten Schlaganfall besteht keine Operationsindikation. Nach Abklingen der akuten Symptomatik kann man ggf. 4 bis 6 Wochen später die Beseitigung einer symptomatischen kontralateralen Karotisstenose in Betracht ziehen. Patienten mit ausgeprägter neurologischer oder psychischer Defektheilung nach einem Schlaganfall werden nicht operiert, da eine Verbesserung der Symptomatik nicht mehr zu erwarten ist.

Stadienübergreifende Therapie: Diese zielt vor allem auf die Stabilisierung der Hirnperfusion. Dazu gehören

- die Beseitigung einer manifesten Herzinsuffizienz
- die Behandlung von Herzrhythmusstörungen und
- die Therapie einer arteriellen Hypertonie

cave!
Hypotensive Phasen müssen vermieden werden. Keinesfalls darf eine arterielle Hypertonie als sog. Erfordernishochdruck bei Zerebralarterienstenose unbehandelt bleiben. Neben der kardialen Belastung besteht jederzeit das Risiko eines Schlaganfalls über die nichtstenosierten Hirnarterien, dann nicht selten als Massenblutung.

Langzeittherapie: Zur Sekundärprävention, insbesondere zur lokalen Embolieprophylaxe, sind Thrombozytenaggregationshemmer indiziert. Bei persistierenden Herzrhythmusstörungen ist die Dauerantikoagulation mit Marcumar vorzuziehen.

Verlauf und Prognose

Doppelseitige Verschlüsse der Aa. vertebrales werden nur ausnahmsweise überlebt, da mit dem kontralateralen Gefäß die wichtigste Kollaterale ausfällt. Bei Neigung zu thromboembolischen Komplikationen auch hämodynamisch ineffektiver ulzerierter arteriosklerotischer Plaques ist die Prognose bei ausbleibender Behandlung stets zweifelhaft. Das Schicksal der Patienten mit AVK der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien wird wesentlich von dem Verlauf einer sehr häufig koinzidenten KHK mitbestimmt.

Akuter Arterienverschluß

Auf einen Blick

englisch: acute arterial occlusion

Beim akuten Arterienverschluß wird die arterielle Strombahn bei erhaltener Gefäßkontinuität durch partielle oder totale Verlegung des Gefäßlumens akut unterbrochen. Verantwortlich sind
- vorwiegend endogene Vorgänge (Thromboembolie, ortsständige Thrombosen)
- selten exogene Faktoren (Gefäßkompression von außen)

Eine Sonderstellung nehmen gefäßverschließende Vasospasmen ein.
Es kann sich um ein ein- oder mehrzeitiges, ein uni- oder multilokuläres Ereignis handeln. Beim kompletten Ischämiesyndrom ist das Versorgungsgebiet völlig von der Blutzufuhr abgeschnitten – meist wegen einer Verlegung strategisch wichtiger Gefäßaufzweigungen, wie z. B. der Aortengabel, der Femoralisbifurkation oder der Unterschenkelarterientrifurkation. Auch der Verschluß funktioneller oder morphologischer Endarterien verursacht eine komplette Ischämie.
Der akute Arterienverschluß ist immer ein Notfall. Je nach Verschlußhöhe sind
- umschriebene Organe, Gewebe, Extremitätenabschnitte oder aber
- der Gesamtorganismus

vital gefährdet.

Grundlagen

Epidemiologie

Epidemiologisch gesicherte Globaldaten über Inzidenz und Prävalenz des akuten Arterienverschlusses liegen nicht vor. Ätiologie und Pathogenese sind sehr inhomogen und unterliegen einem deutlichen zeitlichen Wandel.

Arterielle Embolie: Das Verhältnis Embolie zur akuten arteriellen Thrombose beträgt ca. 8 : 2. Die Beine sind wesentlich häufiger von embolischen Ereignissen betroffen als die Arme. Das Verhältnis Frauen zu Männern beträgt 2 : 1. Die koronare Herzkrankheit mit Flimmerarrhythmien und Myokardinfarkt hat die Vitien als Emboliequelle weitgehend verdrängt; das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt des 1. embolischen Ereignisses beträgt 70 Jahre. Prädilektionsstellen arterieller Embolien siehe Tab. 1.15.

Arterielle Thrombose: Der akute thrombotische Arterienverschluß beruht meist auf einer degenerativen Arteriopathie. Am häufigsten ist die femoro-popliteale Gefäßstrecke betroffen. Wenn pathogenetisch auch die stenosierenden Gefäßprozesse vorherrschen, so neigt gerade in diesem Abschnitt auch die dilatierende pseudoaneurysmatische Arteriosklerose zum akuten thrombotischen Gefäßverschluß. An den oberen Extremitäten dominieren die physiologischen Engen im Schultergürtelbereich.

Tab. 1.15 **Arterielle Embolie – Prädilektionsstellen**

untere Extremität	
Aortenbifurkation	10%
Beckenarterien	15%
A. femoralis communis am Profundaabgang	45%
Popliteagabel und Unterschenkelarterien	15%
obere Extremität	
A. axillaris	10%
A. brachialis	6%
Unterarmarterien	1–2%
Der Rest verteilt sich auf peripher-akrale Gefäßverschlüsse oder multiple Embolien	

Ätiologie und Pathogenese

Ein akuter Arterienverschluß kann außerordentlich viele Ursachen haben. Die folgenden, nach Häufigkeit aufgeführten Formen sind klinisch relevant; ihre rechtzeitige Erkennung hat große differentialdiagnostische und -therapeutische Bedeutung
- arterielle Embolie
- akute arterielle Thrombose
- Kompression der Arterien von außen
- Aneurysma dissecans
- akuter Arterienspasmus
- Phlegmasia coerulea dolens

Arterielle Embolien

Knapp 90% der Embolien sind kardialer Herkunft. Emboliequellen in absteigender Häufigkeit siehe Tabelle 1.16.

Kardiale Emboliequellen: Bei Vorderwandinfarkt bilden sich in bis zu 40% der Fälle im akuten Stadium linksventrikuläre Thromben, bei anderen Infarktlokalisationen seltener. In 20–30% dieser Fälle kommt es zu einer peripheren Embolie. Pendelnde und rasch appositionell wachsende Thromben sind besonders risikobehaftet. Gefährdet sind vor allem ältere Menschen >65 Jahre. Besonders risikoreich sind die ersten 3–4 Wo. nach dem Infarktereignis. Als verantwortlich für die Mobilisierung von Herzthromben stehen neben Änderungen des Herzrhythmus vor allem
- die Rekompensation einer Linksherzinsuffizienz, z. B. durch Digitalisierung
- die körperliche Anstrengung mit linksventrikulärem Druckanstieg und erhöhtem Herzzeitvolumen

in der Diskussion.
Bei Flimmerarrhythmien sind die instabilen Phasen mit wechselndem Sinusrhythmus und absoluter Arrhythmie am embolieträchtigsten, gefürchtet sind auch Embolien bei erfolgreicher Kardioversion.

Arterio-arterielle Embolien: Eine Ursache sind die Arterien selbst: Ortsständige Thromben oder cholesterinhaltige Partikel lösen sich von pathologisch veränderten Gefäßwandbereichen ab. Angioplastische Rekanalisationsverfahren sind ebenfalls eine Quelle für arterio-arterielle Embolien, da

Tab. 1.16 **Arterielle Embolie – Quellen (nach Rieger 1989)**

kardiale Embolie
- KHK-bedingt
  - Rhythmusstörungen (einschließlich Postkardioversionsembolie)
  - murale Thromben
  - Aneurysma (postinfarkt)
- rheumatische Klappenfehler
- Mitralsegelprolaps
- Zustand nach Klappenersatz
- Endokarditis
- Rekompensationsembolie
- Vorhoftumoren

extrakardiale Embolie
- arterioarterielle Embolien
- atheromatöse Arterien (Stenosen, ulzerative Plaques)
- Aneurysmen
- arterielle Kompressionssyndrome

iatrogene Ursachen
- Kathetermanipulation
- Abstreifthrombose

seltene Formen
- paradoxe Embolie
- Tumorembolie
- Gasembolie

arteriosklerotische Wandbestandteile durch den Ballon mobilisiert oder thrombotische Wandauflagerungen durch den Katheter abgeschert werden können.

Seltenere Embolieursachen: Selten kann venöses thrombotisches Material bei offenem Foramen ovale oder anderen Septumdefekten in den arteriellen Schenkel des großen Kreislaufs gelangen und zur Embolie führen. Die Häufigkeit von Embolien aus thrombosierten Lungenvenen ist unbekannt. Ebenfalls selten ist die Verschleppung von Tumorzellkolonien sowie von Fremdkörpern wie Luft, Katheter- und Herzklappenbruchstücken.

Arterielle Thrombose

Die akute arterielle Thrombose entsteht meist über degenerativ veränderten Gefäßwandstrecken, die stenosiert, exulzeriert oder aneurysmatisch erweitert sind; seltener über entzündliche Gefäßerkrankungen, z.B. die Thrombangiitis obliterans. Bedeutsam sind auch traumatische Verschlüsse durch Gefäßverletzungen. In der invasiven Herz- und Gefäßdiagnostik sowie der interventionellen Radiologie treten iatrogene Obliterationen nach Arterienpunktion und -katheterisierung, aber auch durch intramurale Medikamenten- und Kontrastmittelapplikationen auf; ggf. auch durch die versehentliche intraarterielle Applikation intimaunverträglicher Medikamente. Führend sind hier die Kurzzeitnarkotika.
Störungen des hämostaseologischen Gleichgewichts bei Thrombozytose, Polyzythämie, einer Kälteagglutininkrankheit oder einer Kryoglobulinämie führen gelegentlich zu akuten, meist akral betonten Arterienverschlüssen. Stumpfe Weichteiltraumen (Kontusion der Arterienwand, periarterielle Hämatombildung) können, ebenso wie Arterienläsionen durch Knochenfragmente, eine akute Thrombose auslösen. Traumatisch bedingt sind vor allem arterielle Thrombosen der Hände.
Beim Aneurysma verum führt entweder eine plötzliche Thrombosierung oder eine extramurale Hämatombildung, beim Aneurysma dissecans die Rückperforation eines intramuralen Hämatoms oder eines Abscheidungsthrombus zur akuten Gefäßverlegung.

Pathophysiologie

Ischämische oder Devaskularisationsphase

Der akute Arterienverschluß führt zu einem abrupten distalen Druckabfall, während der mittlere Blutdruck proximal des Verschlusses praktisch unverändert bleibt. Der Druckabfall ist in der Regel bei der Embolie noch ausgeprägter als bei der akuten Thrombose, da bei letzterer häufig schon eine Kollateralenbildung eingesetzt hat, die Embolie jedoch auf ein gesundes Arteriensystem trifft. Emboli verlegen außerdem meist die für die Kollateralisation relevanten Gefäßabschnitte: Aortengabel, Femoralisgabel, Poplitealgabel und Brachialisgabel. Die Folge ist ein hochakuter embolischer Verschluß gegenüber der oft larviert verlaufenden akuten arteriellen Thrombose.
In den der Arterienverlegung nachgeordneten Gefäßabschnitten folgt zuerst ein reflektorischer Vasospasmus durch Sympathikusreizung, der aber ungeeignet ist, eine Restperfusion des Gewebes aufrechtzuerhalten. Der postthrombotische Mitteldruck nimmt ab und erreicht schnell den kritischen Verschlußdruck: Der Blutfluß kommt zum Erliegen. Durch die zunehmende Gewebshypoxie und Gewebsazidose löst eine Vasoparalyse nach wenigen Stunden den Vasospasmus ab und begünstigt eine Sekundärthrombose, die nicht nur die arteriellen Transport-, sondern auch die Versorgungsarterien und die potentiellen Kollateralen miterfaßt. Schließlich greift die Thrombose auf die Endstrombahn und den venösen Schenkel über (s. Abb. 1.41).

Revaskularisationsphase

Der Zeitpunkt einer gefäßdesobliterierenden Intervention ist von großer prognostischer Bedeutung. Auch technisch einwandfreie Freilegungen der Leitarterien bleiben dann ineffektiv, wenn die thrombosierten Seitenäste und die verlegte Endstrombahn eine Revitalisierung des geschädigten Gewebes nicht mehr zulassen. Für einzelne Gewebe kann man folgende Toleranzzeiten einer kompletten Ischämie annehmen:
- Nervenfasern 2–4 h
- Muskulatur 6–8 h
- Haut ca. 12 h

Die schlechten Abflußverhältnisse verursachen bald, trotz primär erfolgreicher Revaskularisation, eine Rethrombosierung. Oft kann die Desobliteration infolge der Kapillarschädigung sogar zu einer drastischen Verschlechterung des Lokalbefundes mit
- massiver Ödembildung
- Auftreten eines Kompartmentsyndroms und
- hypovolämischem Schock

führen. Nach erfolgreicher Desobliteration der Transportarterien bei bereits geschädigter Muskulatur kann sich akut der Allgemeinzustand dramatisch verschlechtern, vergleichbar der Situation beim Crash-Syndrom. Im Rahmen der Reperfusion kommt es zur Ausschwemmung von toxischen Metaboliten, vor allem zu einer schweren Azidose und Hyperkaliämie mit kardiodepressiver Wirkung. Bei Wiederherstellung des Blutflusses nach > 6–8 Stunden post occlusionem ist das Risiko für eine Myoglobinämie und Myoglobinurie mit Oligurie und sekundärem Nierenversagen sehr hoch.

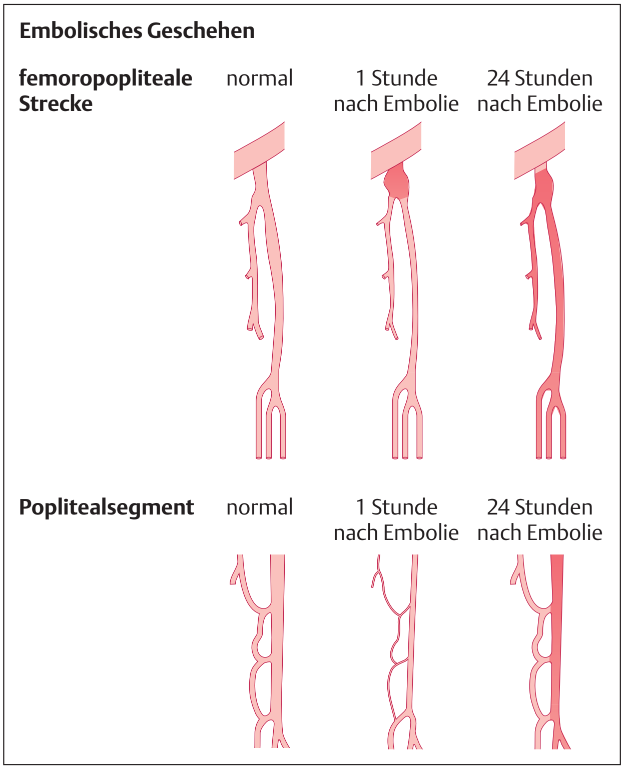


Abb. 1.41 Embolie – Gefäßveränderungen in den ersten 24 h

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Kardinalsyndrom einer Embolie an Extremitätenarterien ist der plötzlich auftretende „peitschenhiebartige" Schmerz. Die arterielle Thrombose zeigt prämonitorische, anamnestisch erfaßbare Symptome einer Durchblutungsinsuffizienz mit Claudicatio intermittens oder Kältegefühl sowie Parästhesien. Etwa 10–15% der akuten Arterienverschlüsse, insbesondere bei alten bettlägerigen Menschen, gehen nur mit dumpfen Mißempfindungen einher.
Bei der Verlegung einer großen Transportarterie treten markante Zeichen auf, die im angelsächsischen Schrifttum als die charakteristischen „6 P" herausgestellt werden:

- Pain – Schmerz
- Paleness – Blässe
- Paraesthesia – Gefühlsstörungen
- Pulselessness – Pulsausfall
- Paralysis – Lähmung
- Prostration – Erschöpfungszustand/Schock

Ein lokales, außer beim Aortenbifurkationsverschluß, einseitiges Kältegefühl kommt hinzu, das mit einem auffälligen Hauttemperatursprung korrespondiert. Er markiert die Ischämie am Integument, die im Extremitätenbereich etwa 2 Handbreit tiefer liegt als der Gefäßverschluß selbst.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese

Neben den anamnestischen Angaben über vorausgehende Symptome einer peripheren Durchblutungsstörung sind Fragen nach einer Herzerkrankung, insbesondere einer vorausgehenden Herzrhythmusstörungen, einem Myokardinfarkt oder einer Endokarditis bedeutsam. Wichtig ist auch eine genaue Medikamentenanamnese, besonders eine gezielte Befragung nach der Einnahme von

- Antiarrhythmika
- Digitalispräparaten
- vasoaktiven Substanzen
- Migränemitteln bzw. ergotaminhaltigen Heparinpräparaten

Klinische Untersuchung

Wichtig zur Erkennung und Höhenlokalisation eines akuten Arterienverschlusses sind die Beziehungen der Grenzzonen des Farbumschlages und des Temperatursprunges. So projiziert sich

- der Aortenbifurkationsverschluß etwa handbreit oberhalb der Symphyse
- der Verschluß der A. iliaca externa am Übergang vom mittleren zum distalen Oberschenkeldrittel
- der besonders kritische A.-femoralis-communis-Verschluß etwas oberhalb des Kniegelenkes
- der Verschluß der Popliteagabel am distalen Unterschenkel

An den oberen Extremitäten zeigt eine Demarkation

- in der Mitte des Oberarmes einen Axillarisverschluß
- in der Mitte des Unterarmes einen Brachialisverschluß

an.
Pulstastung und Gefäßauskultation vervollständigen die Primärdiagnostik (s. Abb. 1.42). Die Synopsis von Beschwerdebild, Aspekt, Temperaturprofil, Pulstastung und Gefäßauskultationsbefund sichert nicht nur die Diagnose, sie ermöglicht auch die für eine chirurgische Intervention ausreichend genaue Lokalisation der Verschlußhöhe.

Bildgebende Verfahren

Auf eine Arteriographie kann beim akuten Extremitätenarterienverschluß aus Zeitgründen verzichtet werden. Ggf. sollte mittels farbkodierter Duplexsonographie genauere Einsicht in Lokalisation und Ausdehnung von Arterienverschlüssen gewonnen werden.
Nach der Notfalltherapie muß eine weitergehende Diagnostik der Emboliequelle erfolgen. Echokardiographische Untersuchungen (einschließlich Ösophagusechokardiographie) eignen sich zur

- Entdeckung kardialer Emboliequellen
- Festlegung der Rezidivprophylaxe
- zur Verlaufskontrolle

Therapie

Die Therapie des akuten Arterienverschlusses hat 3 Ziele:

- Abwendung einer akuten Gefährdung des Patienten
- Wiedereröffnung der arteriellen Strombahn
- Verhinderung von Rezidiven

Präklinische Erstmaßnahme ist meist

- die Schmerzausschaltung, z. B. mit Dolantin, oder
- die Schocktherapie mit Sauerstoffzufuhr und Kreislauftonisierung

um die Transportfähigkeit des Patienten herzustellen. Die durchblutungsgestörte Extremität wird tiefgelagert und von allen beengenden Kleidungsstücken befreit. Wichtig ist die Polsterung zum Schutz vor Druckschäden. Vor Auskühlung schützt ein Watteverband.
Der Patient muß umgehend möglichst in eine Chirurgische Klinik eingewiesen werden. Zur Prophylaxe einer Apposi-

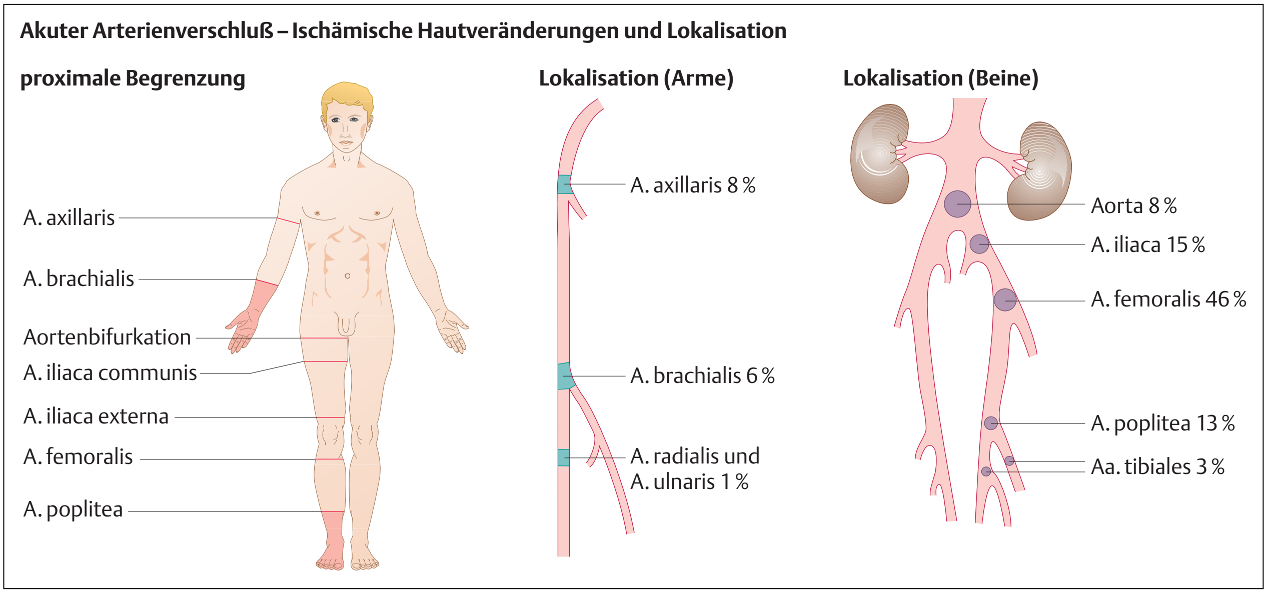


Abb. 1.42 Akuter Arterienverschluß – Ischämische Hautveränderungen und Lokalisation

tionsthrombose sind 10000–15000 i.E. Heparin intravenös indiziert. Intramuskuläre Injektionen sind im Hinblick auf eine evtl. erforderlich werdende Fibrinolyse zu unterlassen, ebenso die systemische Gabe vasoaktiver Substanzen, die zur Blutdrucksenkung des schockgefährdeten Patienten führen kann.

In 80–90% der Fälle muß der akute Arterienverschluß operiert werden. Dies gilt für das

- komplette
- inkomplette embolische sowie für das
- komplette Ischämiesyndrom bei akutem thrombotischem Arterienverschluß

(letzteres mit schlechteren Spätergebnissen). Maßgebend für die Operationsindikation ist die Schwere des eingetretenen ischämischen Gewebsschadens. Standardverfahren der chirurgischen Therapie ist die Embolektomie mit dem Fogarty-Katheter.

- absolute Indikation zur chirurgischen Desobliteration ist der akute Arterienverschluß der Extremitäten bis zur Ellenbeuge und Kniekehle
- an den Unterarm- und Unterschenkelarterien besteht nur eine relative Indikation, die sich – ebenso wie beim inkompletten Ischämiesyndrom – u. U. auch noch einem ineffektiven Fibrinolyseversuch anschließen kann

Eine konservative Therapie des akuten Ischämiesyndroms kommt vor allem bei Patienten mit peripheren arteriellen Thrombosen, auch bei inkomplettem Ischämiesyndrom, in Frage. Neben der Therapie einer Herzinsuffizienz und der Schockprophylaxe besteht hier die Möglichkeit einer fibrinolytischen Behandlung. Jenseits des 60. Lebensjahres steigt allerdings das Risiko einer zerebralen Blutung an. Deshalb sollte insbesondere bei diesen Altersgruppen eine lokale Fibrinolyse in antegrader oder Cross-over-Punktionstechnik versucht werden. Flimmerarrhythmien stellen in jedem Alter eine Kontraindikation gegen eine Fibrinolyse dar.

Jeder erfolgreichen Gefäßdesobliteration, chirurgisch oder konservativ, schließt sich eine Antikoagulation an, die unter Beachtung der Kontraindikationen lebenslänglich zur Rezidivprophylaxe weitergeführt werden sollte, sofern die definitive Ausschaltung eines Embolusstreuherdes nicht möglich ist.

Verlauf und Prognose

Arterielle Embolie

Der akute embolische Aortenbifurkationsverschluß wird unbehandelt meist nicht überlebt, akute Verschlüsse der Beckenstrombahn einschließlich der A. femoralis communis führen ohne Wiedereröffnung oder spontane Splittung des Embolus zum Extremitätenverlust. Akute proximale Armarterienverschlüsse haben auf Grund besserer Kollateralisationsbedingungen eine etwas günstigere Prognose als Beinarterienverschlüsse. Fingernekrosen sind jedoch auch hier keine Seltenheit.

Oberster Grundsatz für die Behandlung eines akuten Arterienverschlusses ist die raschestmögliche Desobliteration der verschlossenen Arterie, da mit dem Verschlußereignis ein Wettlauf gegen die Sekundärthrombose einsetzt, die die nachgeschalteten peripheren Gefäßabschnitte einschließlich Seitenäste, Endstrombahn und venöser Kreislaufschenkel überzieht. Ist diese Sekundärthrombose manifest, kann die Extremität auch durch eine technisch einwandfreie chirurgische Gefäßdesobliteration nicht mehr erhalten werden.

Akute arterielle Thrombose

Die akute arterielle Thrombose täuscht durch Symptomarmut primär einen günstigeren Verlauf als die arterielle Embolie vor, da bereits überbrückende Kollateralen ausgebildet sind, die eine Restdurchblutung gewährleisten. Andererseits neigen die vorgeschädigten Gefäßabschnitte aber zu einer rasch fortschreitenden appositionellen Sekundärthrombose, so daß sich Unterschiede zwischen der arteriellen Embolie und der akuten arteriellen Thrombose in der Spätprognose wieder verwischen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Aufklärung über Dringlichkeit diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Sensiblisierung für rezidivverdächtige Symptome mit sofortiger Hinzuziehung eines Arztes.

SERVICE Arterielle Verschlußkrankheit

Literatur

Chronische Obliteration der Aorta und der Extremitätenarterien
Alexander K (Hrsg): Gefäßkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, München 1994, ISBN 3-541-14913-0

Rieger H, Schoop W (Hrsg): Klinische Angiologie. Springer, Heidelberg 1998

Schütz RM, Bruch HP (Hrsg): Der Aortenbogen und seine Äste – Ein- und Mehrfacherkrankungen. Graphische Werkstätten, Lübeck 1994

Wagner HH, Alexander K: Durchblutungsstörungen der Hände. Thieme, Stuttgart 1993

Zeitler E (Hrsg): Arterien und Venen – Diagnostik mit bildgebenden Verfahren. Springer, Heidelberg 1997

Chronische Obliteration der unpaaren Viszeralarterien
Homann von der Heide JJ, Kleibeuger HG: Stimulation of collateral intestinal circulation by continous enteral nutrition in inoperable mesenteric vascular insufficiency. Ann Intern Med 107 (1987) 788–792

Meacham PW, Bantley B: Familial fibromuscular dysplasia of the mesenteric arteries. Sth med J 80 (1978) 1311–1314

Vollmar J: Rekonstruktive Chirurgie der Arterien. 4. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996

Chronische Obliteration der Nierenarterien
Arlart IP, Guhl L: The abdominal aorta and its branches. In: Arlart IP: Magnetic resonance angiography. Springer, Heidelberg 1995

Baert AL: Renal artery stent implantation. Radiology 191 (1994) 619–621

Brenner BM: The kidney. 5 th ed. WB Saunders, Philadelphia 1996

Bude RO et al.: Detection of renal artery stenosis with Doppler Sonography. Radiology 196 (1995) 612–613

Mann SJ et al.: Detection of renovascular hypertension. Ann Intern Med 117 (1992) 845–853

Novick AC: Percutaneous transluminal angioplasty and surgery of the renal artery. Eur J Vasc Surg 8 (1994) 1–9

Rimmer JM, Gennari FJ: Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. Ann Intern Med 118 (1993) 712–719

Scoble J et al.: Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment: a case for treatment. Clin Nephrol 31 (1989) 119–122

Zeitler E et al.: Renovaskuläre Hypertonie: Invasive perkutane Diagnose- und Therapiemöglichkeiten. Wien Klin Wschr 105 (1993) 365–370

Chronische Obliteration der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien
Heiss WD: Pathophysiologie des ischämischen Insults. In: Herz-Kreislaufforschung in Deutschland. Kohlhammer 1997

Koenecke HC et al.: Nichtinvasive Untersuchungsverfahren. In: Rieger H, Schoop W (Hrsg): Klinische Angiologie. Springer, Heidelberg (1998) 1237–1275

Marx P, Koenecke HC: Klinische Symptomatik zerebraler Ischämien. In: Rieger H, Schoop W (Hrsg): Klinische Angiologie. Springer, Heidelberg (1998) 1293–1308

Siesjö BK et al.: The biochemical basis of cerebral ischemic damage. J Neurosurg Anesthesiol 7 (1994) 47–52

Akuter Arterienverschluß
Alexander K, Lieth H v.d.: Akuter Arterienverschluß. In: Alexander K (Hrsg): Gefäßkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, München 1994, ISBN 3-541-14913-0

Bull PG, Denck H: Der akute arterielle Gefäßverschluß der oberen Extremitäten. Angio Arch 26 (1994) 46–53

Dollinger P et al.: Der akute arterielle Extremitätenverschluß. Angio Arch 26 (1994) 64–68

Gabelmann M et al.: Der Aortenbogen als Quelle thromboembolischer Ereignisse – Bedeutung echokardiographischer Diagnostik. Z Kardiol 84 (1995) 729–731

Rühlmann Ch et al.: Der Aortenbogen als Quelle einer peripheren arteriellen Embolie. Dtsch med Wschr 122 (1997) 287–292

Keywords

Chronische Obliteration der Aorta und der Extremitätenarterien
aortal obliteration, arterial obliteration, mesenteric vascular insufficiency, fibromuscular dysplasia, reconstructive vascular surgery

Chronische Obliteration der Nierenarterien
hypertension, renal artery stenosis, renovascular hypertension

Chronische Obliteration der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien
apoplexy, cerebral ischemia

Akuter Arterienverschluß
acute arterial occlusion, arterial embolism, crossed embolism, acute arterial thrombosis, refusion damage

Ansprechpartner

Deutsche Liga zur Bekämpfung von Gefäßerkrankungen e.V., Guttmannstr.1, 76307 Karlsbad-Langensteinbach, Tel 07202/613511, Fax 07202/616167, Internet: http://www.geocities.com, E-Mail: Eric.Hsu@KKL.srh.de

Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks–Deutsche Hypertonie-Gesellschaft e.V., Bonhoefferstr. 1, 69120 Heidelberg, Tel 06221/411774, Fax 06221/402274, Internet: http://www.dsk.de/rds/00876.htm

Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe, Carl-Bertelsmann-Str. 256, 33335 Gütersloh, Tel 05241/97700, Fax 05241/702071, Internet:http://www.de/rds/06234032.htm

Förderverein zur Vorbeugung und Akutbehandlung des Schlaganfalls (Stroke Unit Nürnberg-SUN), Klinikum Nürnberg Süd, Breslauer Str. 201, 90340 Nürnberg, Tel 0911/3982509, Fax 0911/3983164, Internet: http://klinikum.nuernberg.de/stroke/stroke-unit-0.html

Patientenliteratur

Diehm C, Wilhelm C: Leben mit Gerinnungshemmern. Bei Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt, Raucherbein, Schlaganfall, Venenthrombose, Lungenembolie. Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-172-5
Ein Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung.

Krämer G: Dem Schlaganfall vorbeugen. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-366-3

Krämer G: Schlaganfall erklärt. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-365-5

Krämer G: Schlaganfall von A–Z. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-378-7

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Günther RW, Thelen M: Interventionelle Radiologie. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-717602-6

Ludwig MM: Angiologie in Praxis und Klinik, Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-110191-1

Mäurer HC, Diener HC: Der Schlaganfall. Praxisbezogene aktive Konzepte für Prävention, Diagnostik, Akutbehandlung und Rehabilitation. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-102491-7

Diabetische Angiopathien

Andreas Creutzig

Auf einen Blick

Makroangiopathie, Mikroangiopathie und Neuropathie, die sich im Verlauf eines Diabetes mellitus entwickeln, sind die Ursache für das Krankheitsbild des diabetischen Fußes. Die Störungen können untereinander in unterschiedlichem Ausmaß kombiniert sein und zu Ulzerationen unterschiedlichen Schweregrades führen.

- betroffen sind in der Regel jüngere Patienten
- das klinische Bild prägen Veränderungen des Fußskeletts und häufige Infektionen
- die diabetische Makroangiopathie tritt unabhängig von der Diabetesdauer auf und findet sich häufig schon im subklinischen Stadium der Erkrankung
- die diabetische Mikroangiopathie ist mit funktionellen und morphologischen Gefäßveränderungen ein generalisierter Prozeß, von dem grundsätzlich jedes Kapillargebiet betroffen sein kann
- im Vordergrund der Veränderungen stehen die Kapillaren von Retina und Nierenglomerula (diabetische Retino- und Nephropathie)
- daneben sind Kapillaren der Füße, des Herzens, der Muskulatur, die Vasa vasorum und nervorum sowie die Nagelfalzkapillaren betroffen
- wichtigste Risikofaktoren für die Entwicklung einer Mikroangiopathie sind die Dauer des manifesten Diabetes und die Qualität der Stoffwechseleinstellung
- wegen der vielfältigen pathogenetischen Mechanismen ist ein interdisziplinäres diagnostisches und therapeutisches Vorgehen von Angiologen, Radiologen, Gefäßchirurgen und Orthopäden notwendig

Grundlagen

Epidemiologie

Der sog. diabetische Fuß tritt bei ca. 10% der Diabetiker auf und führt zu einer 15fach höheren Amputationsrate im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Auch die Inzidenz von zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen, der koronaren Herzkrankheit sowie der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit ist bei Diabetikern deutlich erhöht.

Diabetische Retinopathie: Mit 14% ist die diabetische Retinopathie eine der häufigsten Ursachen für die Erblindung im Erwachsenenalter. Sie findet sich bei einer Diabetesdauer von < 10 Jahren in 10%, nach mehr als 15 Jahren in 63%. Die nichtproliferative Retinopathie ist bei Typ-I- und Typ-II-Diabetikern fast gleich häufig (80–90% nach 20 Jahren Diabetesdauer), die proliferative Form tritt vor allem beim Typ-I-Diabetes auf. Hier steigen die Prävalenzzahlen nach dem 10. Diabetesjahr steil an und nähern sich nach 25 Jahren 50%; beim Typ-II-Diabetiker betragen sie < 10%.

Diabetische Nephropathie: Bei Diabetesbeginn vor dem 31. Lebensjahr haben nach 40 Diabetesjahren 50% der Typ-I-Diabetiker eine diabetische Nephropathie. Diese bestimmt entscheidend die Überlebensprognose. Das Frühstadium ist durch eine Mikroalbuminurie charakterisiert. 10 Jahre nach Feststellung der Mikroalbuminurie ist bei 80% der Typ-I-Diabetiker eine Makroalbuminurie nachweisbar.

Ätiopathogenese

Die Amputationswahrscheinlichkeit beim diabetischen Fuß ist besonders hoch, wenn
- eine insuffiziente periphere Makrozirkulation meßbar ist (z. B. Knöchel/Arm-Blutdruckindex < 0,45)
- die Vibrationsperzeption fehlt
- keine effiziente Diabetikerschulung durchgeführt wurde

Weitere Risikofaktoren sind Diabetesdauer, Hypertonie, niedriges HDL, diabetische Retinopathie und Proteinurie. Verantwortlich für die Entwicklung des diabetischen Fußes sind (s. Abb. 1.43, Plus 1.11)

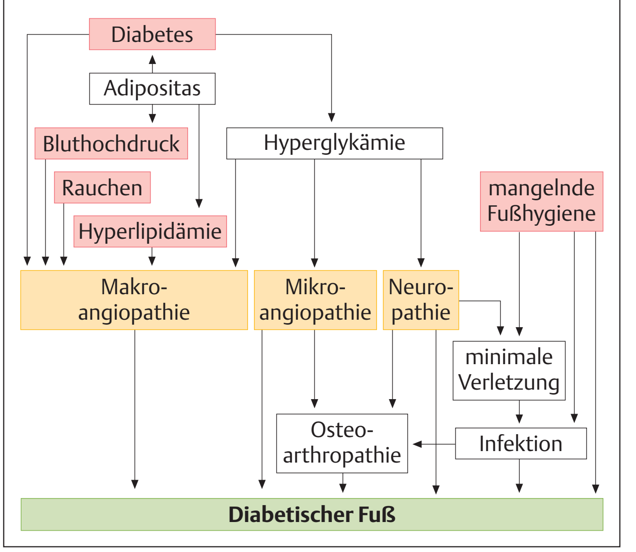


Abb. 1.43 Diabetischer Fuß – Pathogenese

- Angiopathie
- Neuropathie
- metabolische Einflüsse
- mechanische Faktoren
- Resistenzschwäche des Gewebes gegen bakterielle und mykotische Infektionen

Diabetische Makroangiopathie

Es handelt sich um eine zeitlich sehr früh auftretende, besonders schwer ausgeprägte degenerative Arteriopathie. Der Hyperinsulinämie mit ihrer proliferationssteigernden Wirkung auf die glatte Muskelzelle der Arterienwand kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Sehr oft kommen weitere Risikofaktoren hinzu (z. B. Hypertonie, Hyperli-

poproteinämie und Nikotinkonsum), die dann zu einer komplexen Genese der Arteriosklerose führen.

Diabetische Mikroangiopathie

Einem funktionellen, möglicherweise reversiblen Vorstadium folgt, abhängig von Erkrankungsdauer und Qualität der Stoffwechseleinstellung, eine morphologische Schädigung der Endstrombahn. Die Mikroangiopathie beim diabetischen Fuß weist als Besonderheit zusätzlich eine Störung der Druckregulation an den unteren Extremitäten infolge des hohen hydrostatischen Druckgradienten auf.

PLUS

1.11 Pathogenese diabetischer Gefäßveränderungen und Neuropathie

Biochemische Veränderungen

Angiopathie: Das peripher vermehrte Glukoseangebot hat verschiedene biochemische Auswirkungen auf Blut und auf Zellen, deren Glukoseaufnahme insulinunabhängig erfolgt. In erster Linie ist die nichtenzymatische Glykosylierung zu nennen, die die Struktur und Funktion vieler Proteine alteriert, wie z. B. des Hämoglobins, des Albumins, der Erythrozytenmembran und der Basalmembran. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen der Höhe von akkumulierten sog. AGE-Proteinen (advanced glycosylation endproducts) und dem Schweregrad der Mikroangiopathie. AGE-Proteine wirken auch als Modulatoren der NO-Aktivität und der endothelabhängigen Gefäßrelaxation.

Neuropathie: Periphere Nervenzellen werden vor allem dadurch geschädigt, daß Glukose über die Aldosereduktase zu Sorbit abgebaut wird. Es kommt über eine Sorbitanreicherung zum Zellödem und zu einer Funktionseinschränkung. Eine vermehrte intrazelluläre Sorbitbildung spielt auch im Erythrozyten eine Rolle. Die gleichzeitige Verarmung an Myoinositol infolge einer Störung des Inositolphospholipidstoffwechsels geht mit einer Paralyse der membranständigen Natrium-Kalium-ATPase einher. Diese Pathomechanismen stehen mit am Beginn der diabetischen Neuropathie. Aus den biochemischen Veränderungen resultiert eine gestörte Sauerstofftransportfunktion der Erythrozyten. Auch die Plasmaviskosität und die Aggregationsneigung der Thrombozyten sind erhöht und führen zu einer weiteren Verschlechterung der Mikrozirkulationsstörung. Der erhöhten Produktion von Thromboxan A2 in aktivierten Thrombozyten wird eine Starterfunktion der Mikroangiopathie zugeschrieben.

Morphologische Veränderungen

In Muskelkapillaren von Diabetikern konnte eine Verdickung der Basalmembran nachgewiesen werden. Ob sie die primäre Ursache der diabetischen Mikroangiopathie oder bereits ihre Folge ist, ist nicht geklärt. Eine weitere Störung liegt in der Degeneration der die Kapillaren umgebenden Perizyten und einer Aufweitung der interendothelialen Matrix, was einen Austritt auch größerer Proteine zuläßt. Dies führt zu ihrer Kumulation und Ablagerung im perikapillären Gewebe. Mikroaneurysmen, die als Antwort auf hypoxische Reize aufgefaßt werden, sind sowohl an Hautkapillaren als auch besonders am Auge vorhanden und hier insbesondere mit der Gefahr der Glaskörperblutung und Netzhautablösung verbunden. Histopathologisch nachweisbare Gefäßverschlüsse sollen auch auf dem Boden einer septischen Thrombose entstehen, die auftritt, wenn eine infizierte Hautläsion auf Weichteile und Knochen übergreift.

Hämodynamische und funktionelle Veränderungen

Sowohl biochemische als auch morphologische Alterationen verändern die Mikrozirkulation gravierend. Im Mittelpunkt stehen

- Anstieg des kapillären Blutflusses
- kapilläre Hypertonie

Man nimmt an, daß bereits im frühen Krankheitsstadium das Kapillarbett relevanter Organe einem erhöhten Druck und Fluß ausgesetzt ist. Diese Veränderungen führen zur Entwicklung der Kapillarsklerose, die als Verdickung der Basalmembran imponiert (injury response). Schließlich resultieren eine mikrovaskuläre Vasodilatation und der Verlust der Autoregulation (s. Abb. 1.44).

Mikroangiopathie und Neuropathie sind eng miteinander verknüpft. Beim insulinabhängigen Diabetes mellitus geht der erhöhte Blutfluß in Niere, Auge und peripheren Gefäßen mit einem Verlust der Durchblutungsreserve einher. Man vermutet, daß die periphere Neuropathie zur Dilatation der Gefäße und damit zur erhöhten Durchblutung arteriovenöser Shunts führt. Offenbar korreliert die Diabeteseinstellung mit dem Shuntblutvolumen: Schlecht eingestellte Patienten zeigten einen höheren Blutfluß, welcher letztendlich die nutritive Kapillardurchblutung verringert. Insulin scheint unabhängig von seiner hypoglykämischen Wirkung eigenständige Effekte auf die Hämodynamik der Hautmikrozirkulation mit einer Steigerung des Ruheblutflusses zu haben.

Weiter liegt eine Störung der Autoregulation des Blutflusses bei Orthostase mit aufgehobenem Vasokonstriktorenreflex vor. Inwieweit für die gestörte Vasomotion des Diabetikers die diabetische Neuropathie eine Rolle spielt, ist bislang nicht eindeutig zu entscheiden. Die resultierende Hyperperfusion bei Orthostase darf als eine Ursache des gelegentlich gesehenen Ödems bei Diabetikern mit Neuropathie angesehen werden, sie wirkt möglicherweise als Reiz für die Verdickung der Kapillarmembranen.

Die autonome Neuropathie führt zu einer Einschränkung verschiedener Reflexe, die für die Regulation der Mikrozirkulation bedeutsam sind und vor allem der Druckbegrenzung dienen. Der Ausfall dieser Reflexe bewirkt eine Drucksteigerung in den Kapillaren mit den mechanischen Folgen einer Kapillardilatation und einer vermehrten Filtration.

Der Verlust des Berührungs- und Schmerzempfindens führt dazu, daß mechanische Traumata wie Druck (z. B. schlecht sitzender Schuh) oder Hitzeeinwirkung (Wärmflasche) nicht oder nur ungenügend perzipiert werden. Die Neuropathie beeinflußt zudem die Muskelinnervation und führt zu Fußdeformierungen (Krallenzehen), die zu einer Verlagerung der Hauptbelastungszonen führen. Der plantare Druck wird dadurch erhöht. Es bildet sich eine Hyperkeratose, unter der sich seröse Flüssigkeit ansammeln und schließlich an die Oberfläche entleeren kann. Kennzeichnend ist dann die minimale Hautläsion im Verhältnis zur großen darunterliegenden Kavität. Die Öffnung kann sich durch überschießende Hornhautbildung verschließen, und daraufhin bildet sich häufig eine foudroyante Infektion, die sich, von der Retentionshöhle ausgehend, ausbreitet und auf Sehnen und Knochen übergreifen kann.

Zudem führt die Neuropathie zu einer Sudomotorenparese mit aufgehobener Schweißproduktion, was zu einer trockenen und

rissigen Haut mit erhöhter Infektanfälligkeit führt. Durch zusätzliche hyperglykämiebedingte Strukturveränderungen an Kollagen und Keratin wird das Gewebe sehr rigide und unterliegt damit nicht mehr den physiologischen Regenerationszyklen, was die druckinduzierte Entwicklung einer Hyperkeratose weiter fördert. Das abnorme Kollagen ist im höchsten Grade unflexibel, so daß Scherbewegungen an den Druckpunkten bald zu einem Zusammenbruch des Gewebes und zur Ulzeration führen.
Die erhöhten Gewebe-Glukose-Konzentrationen beim Diabetes mellitus reduzieren die Leukozyten- und Makrophagenaktivität, was zu ausgeprägten Heilungsstörungen bei den Ulzera führt.

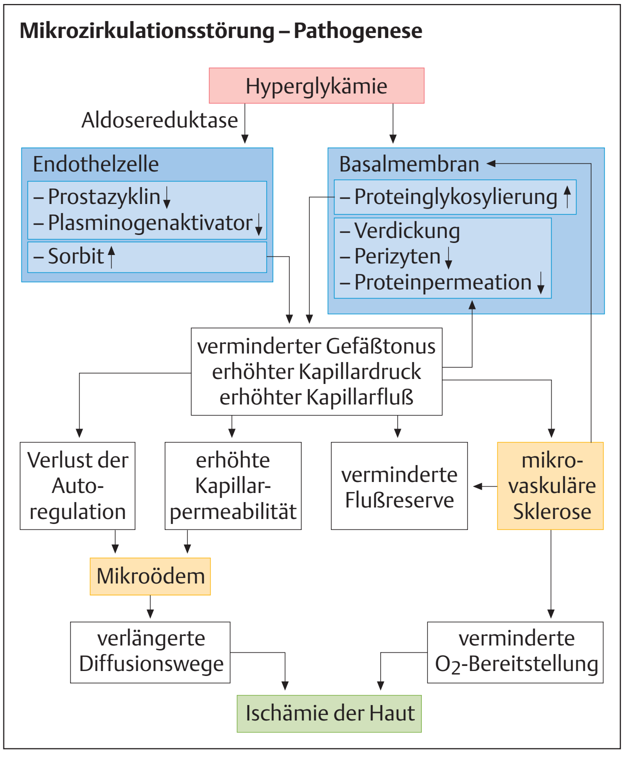


Abb. 1.44 Mikrozirkulationsstörungen – Pathogenese

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Eine typische Claudicatio-Anamnese ist wegen einer häufig begleitenden Neuropathie und wegen des weit distalen Verschlusses eher selten (s. Abb. 1.45). Die vorwiegend durch Makro- und/oder Mikroangiopathie verursachten Ulzerationen betreffen Bereiche, die einerseits kritisch durchblutet und andererseits Traumen ausgesetzt sind:
- Zehenkuppen
- interdigitale Räume
- über den Gelenken (z. B. Hallux valgus)
- Fußrücken
- lateraler Fußrand
- Außenknöchel, Achillessehne, Schienbeinkante (Beispiele siehe Abb. 1.46 a–d)

Der Ulkusgrund granuliert typischerweise nur spärlich und ist fast regelhaft bakteriell oder mykotisch superinfiziert. Die häufigsten Erreger sind S. aureus, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Streptokokken oder Proteus vulgaris (meist als Mischinfektion). Das umgebende Gewebe ist wegen einer lymphangiitischen Ausbreitung des Infekts flächenhaft gerötet (s. Abb. 1.46 b); nach Rückgang der Lymphangitis bleiben die Zehen infolge einer Lymphabflußstörung oft kolbenförmig aufgetrieben.

Der Verlust sensorischer Nervenfunktionen führt zu einer oft sockenförmigen Hypästhesie sowie zu einer weit nach proximal reichenden Verminderung des Vibrations- und Temperatursinnes. Die durch die periphere Neuropathie bedingten Ulzera sind scharf „ausgestanzt“ und meist schmerzlos. Durch den Verlust der sympathischen Nervenfunktion neigen sie stark zu Hyperkeratose, Anhidrose und Ödembildung (s. Plus 1.11). Die überschießende Hornhautbildung kann das Ulkus ganz überdecken (s. Abb. 1.46 c) und das Bild des Malum perforans hervorrufen (s. Abb. 1.46 d). Chronische Fehlbelastung und Knochendystrophie führen zum sog. Charcot-Fuß, der durch einen Zusammenbruch des Fußskeletts mit begleitendem neuropathischem Fußödem gekennzeichnet ist (s. Abb. 1.47).

Diagnostisches Vorgehen

Entscheidend sind Anamnese und gründliche Inspektion der Füße bei jeder Blutzuckerkontrolle durch den Arzt. Weitere Untersuchungen siehe Tabelle 1.17. Für Behandlung und Prognose ist die Unterscheidung von neuropathischem und angiopathischem Fuß (s. Differentialdiagnose) wichtig. Die Diagnostik der diabetischen Angiopathie folgt dem Stufenschema arterieller Verschlußkrankheiten.

Neurologische Untersuchung

Neben der Prüfung des Reflexstatus (Muskeleigenreflexe an Armen und Beinen) muß die Tiefensensibilität mit der Stimmgabel im Bereich von Patella, Innenknöchel und Großzehengrundgelenk im Vergleich mit der Klavikula abgeschätzt werden. Auch bei ungestörter Tiefensensibilität können Schmerz- und Temperaturempfinden alteriert sein.


Abb. 1.45 Typische diabetische Makroangiopathie mit Befall der weit peripher und akral gelegenen Arterien



a b c d

Abb. 1.46
a) Diabetischer Fuß mit ausgestanzten Gewebsdefekten über dem Großzehenballen und an der Fußsohle mit perifokaler Entzündung und Ödembildung
b) Ausgedehnte Fußphlegmone mit freiliegenden Sehnen
c) Von Hornhaut überdecktes Fersenulkus
d) Malum perforans – ausgestanzter, von Hornhaut überlagerter Gewebsdefekt



Abb. 1.47 Charcot-Fuß mit völliger Destruktion des Fußskeletts

Bildgebende Verfahren

Zur Indikationsstellung für desobliterierende Verfahren sind, unter Beachtung der Kontraindikationen, bei Dekompensation der peripheren Durchblutung eine Arteriographie mit intraarterieller Kontrastmittelgabe angezeigt. Aufschluß über operativ behandelbare Abgangsstenosen der A. profunda femoris gibt die Duplexsonographie.

Nachweis der diabetischen Mikroangiopathie

Der Nachweis ist schwer zu führen. Normale Knöchelarteriendrücke schließen, abgesehen von einer Mediasklerose, eine periphere Makroangiopathie nicht aus. Arteriographien des Fußes in Vergrößerungstechnik weisen dann sehr häufig noch erhebliche Veränderungen der Fuß- und Zehenarterien auf. Der Verdacht auf das Vorliegen einer diabetischen Mikroangiopathie läßt sich klinisch am ehesten mit funktionellen mikrozirkulatorischen Tests mit transkutaner Sauerstoffdruckmessung erhärten, die allerdings nicht spezifisch sind.

Komplikationen

Die Infektionen verursachen eine Stoffwechselentgleisung, die zu Ketoazidose oder zu einem hyperosmolaren Koma führen können.

Tab. 1.17 **Diabetische Angiopathie – Diagnostisches Vorgehen**

Anamnese
– Diabetesdauer und -einstellung; Erfassung von kardiovaskulären Risikofaktoren, Claudicatio intermittens, neuropathischen Beschwerden und Fußläsionen (z. B. Fußpilz, rezidivierende Erysipele, eingewachsene Nägel, Ulzera)

Inspektion
– Trophik, Fußstatus, Deformierungen, lokale Entzündungen, Druckstellen

Palpation
– Fußpulse
– Prüfung von Temperaturunterschieden

Auskultation
– Arterien an typischer Stelle, evtl. mit Belastung

neurologische Untersuchung
– Sensibilitätsprüfung, Vibrationsempfinden, Reflexstatus

bildgebende Verfahren
– röntgenologische Untersuchung des Fußskeletts, Ultraschall-Doppler-Untersuchung, Duplex-Sonographie, ggf. Angiographie

Erfassung der Mikroangiopathie
– Augenhintergrund, Mikroalbuminurie, transkutane Sauerstoffdruckmessung

Erregernachweis
– bakteriologischer Wundabstrich

Diabetische Osteoarthropathie: Radiologisch finden sich Gelenksauflösungen mit subchondralen Aufhellungen. Evtl. sind geringgradige Subluxationen mit kleinen Infarktzonen und juxtaartikulären (oft Spontan-) Frakturen nachweisbar. Diese Veränderungen sind progredient und führen zur knöchernen Fragmentation mit Frakturen und ossären Spiculae im Bereich der Synovia. Im Heilungsprozeß finden sich sklerosierende, periostal und endochondral gebildete Knochenformationen. Weitere Befunde sind

- Deformität mit Talusverschiebung nach unten und Ausbildung einer medialen Konvexität
- Osteomyelitis
- lokale oder generalisierte Osteoporose

Differentialdiagnose

DD 1.4 Differentialdiagnose neuropathischer/angiopathischer Fuß

neuropathisch	angiopathisch
– warm und trocken – Rötung – Fußdeformierung, z. T. klobige Zehenauftreibung – Ulzerationen an druckbelasteten Stellen – lokale bis regionale Hyperkeratose – Ödemneigung (diabetischer Kapillarschaden und Hyperperfusion) – gestörtes Vibrationsempfinden – gestörtes Schmerz- und Temperaturempfinden (schmerzlose Ulzera) – Doppler-Index >0,9	– eher kühl – blaß/zyanotisch – anatomisch unauffällig – häufig druckbelastete Läsionen – normale Hornhautverteilung – Ödemneigung (bei hydrostatischer Belastung und ischämischer Kapillarschädigung) – normales Vibrationsempfinden – normale Schmerz- und Temperaturempfindung (schmerzhafte Ulzera) – Doppler-Index <0,9

Therapie

Über 90% der vorwiegend neuropathischen Ulzera heilen allein durch eine konservative Behandlung ab.

Basistherapie (oft über Monate)
- tägliche Wundreinigung und Abtragung nekrotischer Gewebsteile
- Eröffnung und Drainage subkutaner und subungualer Retentionshöhlen
- instrumentelle Abtragung von Hyperkeratosen
- systemische antibiotische und/oder antimykotische Therapie nach Wundabstrich und Antibiogramm
- konsequente Ödembehandlung
- adäquate Stoffwechselführung

Lokale Maßnahmen

Bei Gangrän wird die lokale Wundbehandlung in der Regel stationär durchgeführt. Um das entzündlich/hypoxische Begleitödem günstig zu beeinflussen, ist zumindest initial Bettruhe notwendig; das betroffene Areal muß vollkommen druckentlastet und ruhiggestellt werden.
Die chirurgische Korrektur von Defekten des Fußskeletts wird wegen der hohen Gefahr von Infektionen und Nekrosen häufig abgelehnt. Frakturierte knöcherne Anteile des Fußskeletts müssen aber entfernt werden, da sie die Wundheilung behindern und eine Infektion unterhalten können.

Revaskularisierende Maßnahmen

Entscheidungsgrundlage sind die angiographischen Befunde. Bei Befall der Unterschenkelarterien sind Bypass-Verfahren wegen der hohen Reobliterationsrate oft nicht indiziert. Gelegentlich ist aber ein femorokruraler Venenbypass angezeigt. Besonderes Augenmerk sollte auf die Strombahn der A. profunda femoris gelegt werden. Ggf. kann mit einer Profunda-Erweiterungsplastik das Krankheitsbild auf längere Sicht günstig beeinflußt werden.
Die perkutane transluminale Angioplastie sollte immer dann eingesetzt werden, wenn isolierte Stenosierungen im Becken oder Oberschenkelbereich vorliegen. Die Behandlung längerstreckiger Verschlüsse der A. femoralis superficialis bei gleichzeitig bestehenden schweren Veränderungen der Unterschenkelarterien ist häufig unergiebig, kann jedoch als Ultima ratio vor einer Amputation versucht werden.

Als hilfreich hat sich auch die lokale intraarterielle Fibrinolyse erwiesen. Hierbei gelingt es häufiger, auch längerstreckige Verschlüsse zuverlässig zu rekanalisieren. Die Erfolgsrate ist von der Anzahl perfundierter Unterschenkelgefäße abhängig: Bei 2 offenen Gefäßen sind 84% der Lysen erfolgreich, bei Verschluß aller 3 Arterien hingegen nur 65%.

Medikamentöse Behandlung

Die intraarterielle antibiotische Infusionsbehandlung (Cefotaxim, Chinolone, Ampicillin, Flucloxacillin) beeinflußt den Verlauf günstig. Eine Osteomyelitis kann durch eine mindestens 4 wöchige intravenöse Antibiotikagabe zur Abheilung gebracht werden, wenn keine extensive Gangrän vorliegt.
Daneben wird Prostaglandin E1 als Substanz mit einer Reihe durchblutungsfördernder Eigenschaften für die intraarterielle und intravenöse Infusionsbehandlung eingesetzt.

Amputation

Indikationen
- Therapieresistenz
- progrediente Destruktion
- nicht beherrschbare Infektion mit Sepsisgefahr

Wenn möglich, sollte immer eine Grenzzonenamputation (Absetzen der nekrotischen Anteile weit in der Peripherie) angestrebt werden; bei einer Makroangiopathie ist aber eine Unter- oder Oberschenkelamputation oft nicht vermeidbar.

Prävention

Eine konsequente Prävention des diabetischen Fußes ist angesichts des langwierigen Krankheitsverlaufes und der Amputationsgefahr die wichtigste begleitende Maßnahme in der Diabetesbehandlung. Dazu gehören
- optimale Stoffwechseleinstellung mit Hilfe sämtlicher diabetologischer Behandlungsverfahren
- Tragen orthopädisch angepaßter Schuhe bei neuropathischen Schäden
- Normalisierung des Körpergewichts
- Nikotinabstinenz
- jährliche Kontrolluntersuchungen zur Frühdiagnose einer AVK und einer Neuropathie
- Nephropathieprophylaxe durch optimale Blutdruckbehandlung, bevorzugt mit einem ACE-Hemmer

Verlauf und Prognose

Bei optimaler Stoffwechseleinstellung entwickelt sich die diabetische Angiopathie zumindest in den Frühstadien nur langsam weiter oder ist sogar reversibel; ebenso günstig beeinflußt wird die Entwicklung diabetischer Ulzera. Die kurzfristige Verbesserung der Stoffwechsellage, z.B. durch eine intensivierte Insulintherapie, kann allerdings initial zu einer stärkeren Progredienz der Retinopathie führen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Wichtig ist die Diabetikerschulung, die unter anderem
- Empfehlungen zum geeigneten Schuhwerk (leichtes, weiches Leder, evtl. Maßanfertigung mit flachen Absätzen, genug Platz für weiche Sohlen)
- Anleitungen zur konsequenten täglichen Fußinspektion und -pflege (nicht mit scharfen oder spitzen Gegenständen, Durchführung ggf. durch Angehörige oder professionelle Fußpflege)

umfaßt.
- nicht barfuß laufen
- Infektionen (z.B. Fußpilz) und Hühneraugen umgehend professionell behandeln

Cave: Der diabetische Fuß kann sich innerhalb von Tagen entwickeln!

SERVICE Diabetische Angiopathien

Literatur

Alexander K: Diabetische Angiopathien. In: Alexander K (Hrsg): Gefäßkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, München 1994, ISBN 3-541-14913-0

Creutzig A: Diabetes und Mikrogefäßsystem. In: Rieger H, Schoop W: Klinische Angiologie. Springer, Heidelberg 1998

Haslacher C, Spanuth E (Hrsg): Diabetes und Angiopathie. Springer, Heidelberg 1993

Schütz RM, Bruch HP: Der diabetische Gefäßpatient. Graphische Werkstätten, Lübeck 1991

Keywords

angiopathy, diabetic angiopathy, microangiopathy

Ansprechpartner

Deutscher Diabetiker-Verband e.V., Hahnbrunnerstr.46, 67659 Kaiserslautern, Tel 0631/76488, Fax 0631/97222, Internet: http://www.diabetes-forum.com

Deutscher Diabetiker-Bund e.V., Danziger Weg 1, 58511 Lüdenscheid, Tel 02351/989153, Fax 02351/989150, Internet: http://www.diabetes-forum.com

Patientenliteratur

Mehnert H, Standl E: Handbuch für Diabetiker. 6.Aufl. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-420-1

Thomann KD: Gesunde Füße-beschwerdefrei laufen. Trias, Stuttgart 1990, ISBN 3-89373-122-9
Ursachen und Behandlung von Fußbeschwerden. Richtige Fußpflege.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Gries FA, Petersen-Braun M, Tschöpe D: Haemostasis and Diabetic Angiopathy. Pathophysiology and Therapeutic Concepts. Proceedings of the second Düsseldorfer Conference. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-117001-8

Thrombangiitis obliterans

Sebastian Schellong

Synonym: Endangitis obliterans, Morbus Winiwarter-Bürger
englisch: Buerger’s disease, thromboangiitis obliterans

Die Thrombangiitis obliterans ist eine Erkrankung fast ausschließlich der Extremitätenarterien in ihren distalen Abschnitten, die mit Nikotinkonsum vergesellschaftet ist. Sie kann oberflächliche und tiefe Venen beteiligen. Die segmentalen Verschlüsse aus Thrombus und granulozytärem Infiltrat führen zu akralen Gewebsläsionen, die häufig die Amputation von Fingern, Zehen oder größeren Extremitätenabschnitten notwendig machen. Die Erkrankung wird nicht von einer Entzündungsreaktion des Organismus begleitet und bietet keinen Ansatzpunkt für eine kausale Therapie.

Grundlagen

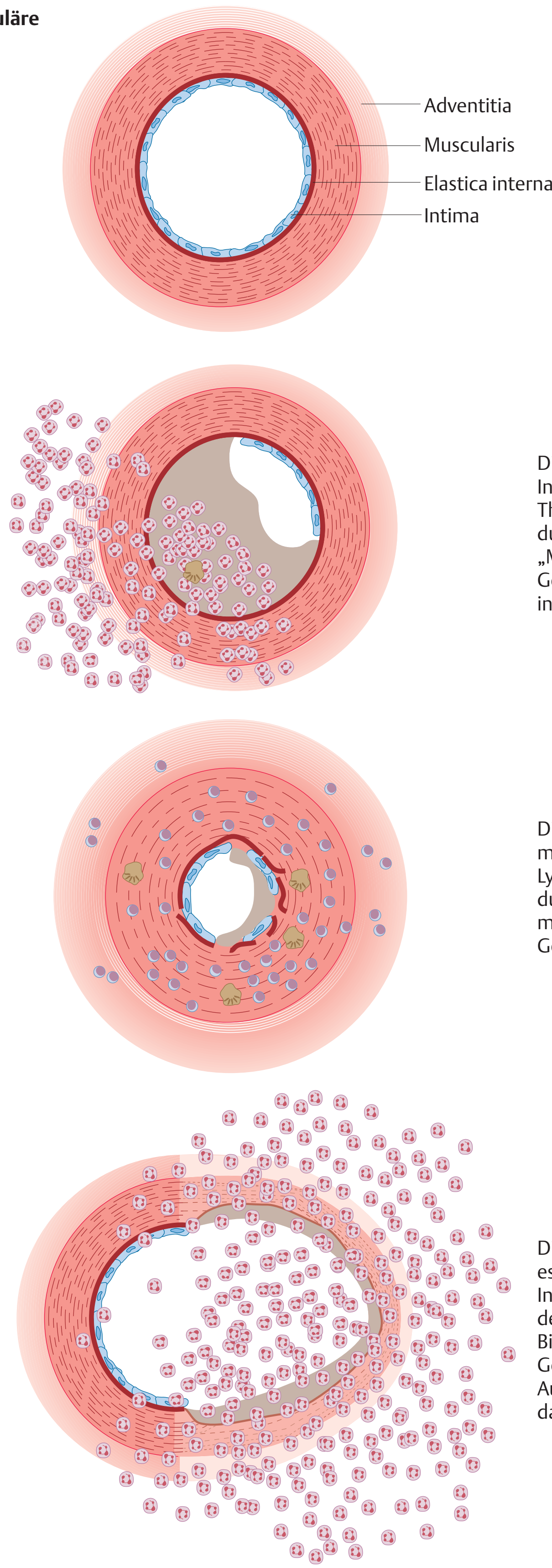
Die Thrombangiitis obliterans kommt weltweit vor. Die Inzidenz im östlichen Mittelmeerraum, in Südostasien und in Indien ist erhöht. Schwarze sind deutlich seltener betroffen. Lange schien es, als befalle die Erkrankung ausschließlich Männer. Am ehesten durch veränderte Rauchergewohnheiten beträgt heute der Anteil weiblicher Patienten 10–25%.

Pathogenese

Ob in der Pathogenese der thrombotische Verschluß oder die entzündliche Gefäßwandinfiltration am Beginn steht, ist ungeklärt, da sie ausschließlich zusammen beobachtet werden. Ebensowenig konnte die Ätiologie der Erkrankung bisher aufgeklärt werden. Die Vermutung eines durch Nikotinkonsum angestoßenen und aufrechterhaltenen autoimmunologischen Prozesses liegt nahe; die Identifizierung des zentralen Antigens ist aber bisher ebensowenig gelungen wie die Charakterisierung der immunologischen Aktivierungskaskade. Die ätiologische und pathologische Zuordnung der Erkrankung wird durch die Tatsache erschwert, daß keine allgemeine Entzündungsreaktion des Organismus vorliegt.
Im Unterschied zu den Vaskulitiden und zur Arteriosklerose bleiben während des gesamten Entzündungsprozesses der Wandaufbau des Gefäßes und die Lamina elastica interna erhalten. Arterien und Venen sind gleichermaßen betroffen.

Histologie der entzündlichen Arteriopathien

Normale muskuläre Arterie



Thrombangiitis obliterans

Die Gefäßwand ist durchsetzt mit entzündlichem Infiltrat, das Gefäß thrombotisch verschlossen; der Thrombus ist ebenfalls mit entzündlichem Infiltrat durchsetzt und stellenweise zu sogenannten „Mikroabszessen" verdichtet (einzelne Riesenzellen); Gefäßwandaufbau und elastische Lamellen sind intakt.

Riesenzell-arteriitis

Die Media und angrenzend auch die Adventitia sind mit einem entzündlichen Infiltrat überwiegend aus Lymphozyten, Plasmazellen und Epitheloidzellen durchsetzt; häufig Riesenzellen; Intimaproliferation mit begleitender thrombotischer Auflagerung, das Gefüge der elastischen Lamellen ist zerstört.

Panarteriitis nodosa

Die Gefäßwand ist teilweise vollständig nekrotisch, es besteht ein dichtes, überwiegend granulozytäres Infiltrat ohne Riesenzellen. Infolge der Zerstörung der elastischen Lamellen und des angrenzenden Bindegewebes treibt der transmurale Druck das Gefäßsegment nach außen auf und führt zur Ausbildung eines Mikroaneurysmas; begleitend ist das Lumen unterschiedlich stark thrombosiert.

Abb. 1.48 Histologie der entzündlichen Arteriopathien

Obgleich die Thrombangiitis obliterans eine Erkrankung der Extremitätengefäße ist, gibt es Fallberichte über morphologisch vergleichbare Gefäßläsionen an den viszeralen und, noch seltener, den Koronargefäßen. Der Befall zerebraler Arterien ist am schlechtesten belegt.

Pathophysiologie

Siehe Abbildung 1.48.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Wie bei der obliterierenden Arteriosklerose lassen sich die Symptome der Thrombangiitis obliterans aus der Minderperfusion distal des verschlossenen Arteriensegmentes ableiten. Im Unterschied zur Arteriosklerose gibt es jedoch charakteristische Besonderheiten, aus denen sich schließlich die Diagnose ergibt:
- die Erkrankung verläuft in Schüben
- sie beginnt vor dem 40. Lebensjahr
- Auftreten und Verlauf sind sehr eng mit dem Nikotinkonsum verknüpft; andere Risikofaktoren fehlen
- die Claudicatio tritt häufig distal auf (eher Fuß- als Wadenclaudicatio)
- das Intervall zwischen Claudicatio und Gewebsläsion ist kurz, so daß die Gangrän häufig das erste Symptom ist (s. Abb. 1.49)
- in ca. 50 % ist die obere Extremität mitbefallen, und zwar wiederum in Form distaler Arterienverschlüsse; sie äußern sich als Ischämie einzelner Finger (s. Abb. 1.50) oder als Fingerkuppennekrosen. Ein Befall nur der oberen Extremität ist möglich
- als Ausdruck des insgesamt erhöhten Gefäßtonus in den extremitätenversorgenden Arterien tritt – unabhängig von der Ischämie einzelner Finger – häufig ein Raynaud-Phänomen auf
- die springende – oder seltener – wandernde Entzündung oberflächlicher Venen (Phlebitis saltans, Phlebitis migrans) besitzt einen hohen diagnostischen Stellenwert; sie ist besonders häufig im akuten entzündlichen Schub, kann aber der ersten Manifestation arterieller Durchblutungsstörungen um Jahre vorausgehen



Abb. 1.49 Spontane Vorfußgangrän bei Thrombangiitis obliterans (32 jähriger Patient); die fehlenden Zehen wurden 5 Wochen vorher wegen Gangrän im Gesunden abgesetzt

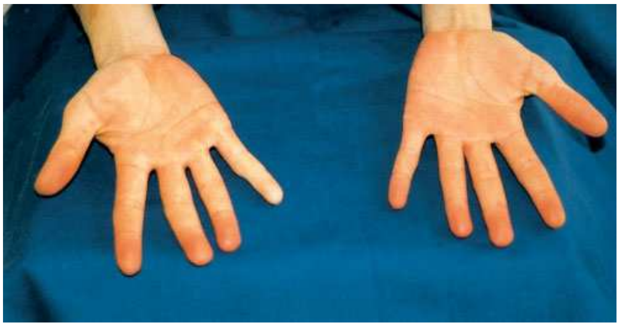


Abb. 1.50 Postokklusive reaktive Hyperämie bei Thrombangiitis obliterans (39 jährige Patientin); V. Finger und Daumenballen rechts bleiben wegen einer lokalen Minderperfusion infolge distaler Gefäßabbrüche blaß

Diagnostisches Vorgehen

Selbst im akuten Schub sind die Laborwerte völlig unauffällig. Im Gegenteil: Unspezifische Entzündungszeichen, spezifische Autoimmunphänomene, pathologische Blutzuckerwerte oder eine bedeutsame Fettstoffwechselstörung machen die Diagnose unwahrscheinlich und weisen in Richtung Vaskulitis oder Arteriosklerose.
Wichtiger Baustein der Diagnostik ist die Arteriographie. Am proximalen Gefäßbaum fällt der erhöhte Tonus der Gefäße mit schmaler, scharf konturierter und glatt berandeter Kontrastierung auf. Weiter distal finden sich segmentale, häufig symmetrisch angeordnete Verschlüsse. Nicht selten sind alle drei Unterschenkelgefäße betroffen (s. Abb. 1.51). Der alleinige Befall der Fuß- und Zehen- bzw. Hand- und Fingerarterien ist möglich (s. Abb. 1.52). Die Kollateralen besitzen typischerweise eine enge und regelmäßige Schlängelung („Korkenzieher-Kollateralen").
Anders als bei den meisten Vaskulitiden ist die Histologie nicht obligater Bestandteil der Diagnosesicherung. Aussagekräftige Biopsate wären oft nur aus kritisch durchblutungsgestörten Bereichen (z. B. Fingern) zu gewinnen, so daß mit Wundheilungsstörungen gerechnet werden muß. Das histologische Bild einer Phlebitis allein ist außerdem nicht aussagekräftig genug, um die Diagnose zu sichern.

Differentialdiagnose Thrombangiitis obliterans

Die wichtigste Abgrenzung muß immer gegen die Arteriosklerose erfolgen. Kein einzelnes Merkmal der Thrombangiitis obliterans ist charakteristisch genug, um die Unterscheidung sicher treffen zu können. Deshalb müssen möglichst viele Hinweise aus Anamnese und Befund zusammengetragen werden (s. Tab. 1.18). Findet sich allerdings eine Phlebitis saltans oder läßt sie sich anamnestisch erfragen, ist dies ein starker Hinweis.
Bei klinisch führendem Befall der Fingerarterien kommen differentialdiagnostisch vor allem rezidivierende arterielle Embolien, physikalische Traumata und Kollagenosen in Frage.

Therapie

Obgleich die Erkrankung durch Thrombose und entzündliche Infiltration charakterisiert ist, ist ein Nutzen weder für die Antikoagulation/Thrombozytenaggregation noch für eine antiinflammatorische Therapie bewiesen. Der eigentliche



Abb. 1.51 Thrombangiitis obliterans des linken Unterschenkels; die 3 Unterschenkelarterien sind verschlossen, über ein Netz korkenzieherartig gewundener Kollateralen füllt sich lediglich ein distales Segment der A. tibialis anterior wieder auf (Arteriogramm, 35jähriger Patient)



Abb. 1.52 Thrombangiitis obliterans der linken Hand; die A. radialis bricht auf Höhe der Handwurzelknochen ab, verschlossen sind die A. ulnaris im distalen Drittel, der Hohlhandbogen, die Aa. digitorum communes (segmental) und sämtliche Aa. digitorum propriae auf Höhe der Grundphalangen; die A. interossea speist ein dichtes Netz von korkenzieherartig gewundenen Kollateralgefäßen auf Höhe des Handgelenkes, das Endglied des IV. Fingers wurde wegen akraler Nekrosen bereits amputiert (Arteriogramm, 43 jährige Patientin)

Krankheitsverlauf ist lediglich durch absolute Nikotinkarenz (auch passiv!) zu beeinflussen.
Eine Revaskularisierung durch Angioplastie oder Bypass-Verfahren kommt wegen der peripher-akralen Lokalisation der Gefäßverschlüsse nur selten zum Einsatz. Die Thrombolyse kann lediglich aszendierende Thrombosen in nichtentzündlich veränderten Gefäßabschnitten erreichen.
Um so größeres Gewicht kommt der, auch intraarteriellen, Applikation von Prostanoiden zu, die die Abheilung von Gewebsdefekten beschleunigt, den Bedarf an Analgetika verringert und eine stark eingeschränkte Gehstrecke verlängern kann. Die Symptome einer akuten Phlebitis können durch nichtsteroidale Antiphlogistika gelindert werden.

Verlauf und Prognose

Wegen des distalen Befallsmusters ist die Kollateralisierung und damit Erholungsfähigkeit ischämischer Gewebsbezirke schlecht. Häufig müssen Teilgliedamputationen (Zehen, Finger) durchgeführt werden. Wiederholte Schübe bei langjährigem Krankheitsverlauf können immer weiter nach proximal ausgedehnte Amputationen zur Folge haben.

Tab. 1.18 **Thrombangiitis obliterans und Arteriosklerose – Klinische Merkmale im Vergleich**

	Thrombangiitis obliterans	Arteriosklerose
Alter	Symptombeginn vor dem 40. Lebensjahr	Symptombeginn nach dem 40. Lebensjahr
Risikofaktoren	nur Nikotinabusus	Hypertonus, Diabetes, Nikotinabusus, Hyperlipidämie (Hyperurikämie)
Verlauf	in Schüben, kurzes Intervall bis zur kritischen Ischämie	stetig progredient, langsames Fortschreiten bis zur kritischen Ischämie
Befallstyp	peripher-akral betont, obere Extremität häufig	alle Etagen, obere Extremität selten
Angiographie	keine Verkalkungen, erhöhter Gefäßtonus, segmentale Veränderungen, Korkenzieherkollateralen	Verkalkungen, dilatativ veränderte Segmente, generalisierte Veränderungen, Fächerkollateralen
Venenbeteiligung	Phlebitis saltans, Phlebitis migrans	fehlend

Die Lebenserwartung der Patienten mit Thrombangiitis obliterans ist wegen der Beschränkung auf die Extremitätenarterien nicht eingeschränkt. Meist lassen Häufigkeit und Schwere der Schübe in der zweiten Lebenshälfte deutlich nach, und die Erkrankung „brennt aus".

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- den Zusammenhang des Krankheitsverlaufs mit dem Nikotinkonsum erläutern und auf der Notwendigkeit der absoluten Nikotinkarenz insistieren
- Zeichen des entzündlichen Schubs (Phlebitis, neu auftretende akrale Ischämie) erläutern und auf sofortige ärztliche Vorstellung drängen
- Schutz der Akren vor Kälte- und Nässeexposition

SERVICE Thrombangiitis obliterans

Literatur

Current opinion in rheumatology, Heft 5 (1996)
Dieses Heft der current opinion vereint alle vaskulitischen Krankheitsbilder. Die derzeit wissenschaftlich maßgeblichen Autoren geben einen Überblick über die wesentlichen Neuerungen der vergangenen zwei Jahre.

Diehm C (Hrsg): Das Buerger-Syndrom (Thrombangiitis obliterans). Springer, Heidelberg 1993
Deutschsprachige Monographie, die die gesamte Literatur bis zum Erscheinungsdatum berücksichtigt und alle Einzelaspekte der Erkrankung ausführlich schildert.

Lie JT: Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. Arthritis Rheum 33 (1990) 1047–1087
Übersicht über die Histopathologie der verschiedenen entzündlichen Gefäßerkrankungen aus der Hand eines der erfahrensten Gefäßpathologen.

Schellong S: Vaskulitiden. In: Alexander K (Hrsg): Gefäßkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, München 1994, ISBN 3-541-14913-0
Übersicht über das gesamte klinische Spektrum der Vaskulitiden in Diagnose und Therapie.

Keywords

thromboangiitis obliterans, Buerger's disease, prostaglandin E1

Riesenzellarteriitis

Sebastian Schellong

Morbus Takayasu und Arteriitis temporalis bilden zusammen die Krankheitsgruppe der sog. Riesenzell-Arteriitiden. Bei vergleichbarer Histologie bedeutet erstere wegen des chronischen und häufig subakuten Verlaufs mit vielfältigen Organkomplikationen eine starke Einschränkung für die oft jungen Patientinnen. Letztere tritt erst im höheren Lebensalter auf und ist durch Steroide gut zu beeinflussen. Zur Histologie der Riesenzell-Arteriitiden im Vergleich zu anderen entzündlichen Arteriopathien siehe Abbildung 1.48.

Morbus Takayasu

Synonyme: entzündliches Aortenbogensyndrom, unspezifisches Aortitissyndrom
englisch: Takayasu arteritis, pulsless disease

Der Morbus Takayasu ist eine entzündliche Erkrankung der Aorta und ihrer großen Äste sowie fakultativ der Pulmonalarterien. Sie verursacht im akuten Stadium unspezifische Allgemeinsymptome, im chronischen Stadium arterielle Verschlußsyndrome, bevorzugt in den Ästen des Aortenbogens. Der Morbus Takayasu ist in der westlichen Hemisphäre selten, im Orient etwas häufiger. Heranwachsende Mädchen und junge Frauen sind bevorzugt betroffen.

Pathogenese

Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Sie wird aber allgemein als genetisch begünstigte, überwiegend zellulär vermittelte Autoimmunerkrankung verstanden.

In der akuten Phase wird die Arterienwand von einer granulomatösen Entzündung durchsetzt, die elastischen Lamellen der Media brechen auf. Das Infiltrat besteht aus Lymphozyten und Plasmazellen sowie einer wechselnden Anzahl von Riesenzellen.
Im chronischen Stadium entwickelt sich eine intimale und adventitielle Fibrose mit nur noch schütterem zellulärem Infiltrat. In dieser Phase ist das Lumen eingeengt oder verschlossen. In späten Krankheitsstadien ist eine Unterscheidung zu degenerativen Arterienveränderungen u. U. nicht mehr möglich.

Klinisches Bild und Diagnostik

Das akute Stadium ist gekennzeichnet durch unspezifische Allgemeinsymptome wie
- Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit
- Nachtschweiß und subfebrile Temperaturen
- Arthralgien
- evtl. Hauterscheinungen (z. B. Erythema nodosum)

Erst beim Übergang in die chronische Phase machen sich lokale Gefäßsymptome bemerkbar. Es dominieren Verschlußsyndrome der Aortenbogenäste, an erster Stelle der A. subclavia („pulsless disease"). Der Befall der Karotiden und ihrer Aufzweigungen verursacht
- verschiedenste zentralnervöse Ausfälle
- Augensymptome
- Synkopen bei > 50% der Patienten

Der häufig anzutreffende Hypertonus kann Folge einer Nierenarterienstenose oder ein Entzügelungshochdruck sein.

Bei Befall der Pulmonalarterien entwickelt sich eine pulmonale Hypertonie. Das Herz kann zusätzlich durch eine Aortenklappeninsuffizienz oder seltener durch eine Koronariitis in Mitleidenschaft gezogen werden.

Diagnostisches Vorgehen

In der akuten Phase finden sich im Labor mit
- beschleunigter Blutsenkungsgeschwindigkeit
- Erhöhung des C-reaktiven Proteins
- Anämie und
- Leukozytose

unspezifische Entzündungszeichen; spezifische Labortests existieren nicht.
Bildgebende Verfahren sind für die Diagnose unerläßlich. Die Angiographie muß immer die gesamte Aorta und ihre Hauptäste umfassen und zeigt
- Stenosen
- Verschlüsse
- Kaliberschwankungen
- ggf. aneurysmatische Erweiterungen (s. Abb. 1.53)

Die Verdickung der Gefäßwand, insbesondere im chronischen Stadium, kann an zugänglicher Stelle mit der Duplexsonographie, intrathorakal besser mit der MRT erfaßt werden. Die Echokardiographie dient dem Nachweis einer Aorteninsuffizienz, einer pulmonalen Hypertonie und von morphologischen Veränderungen der thorakalen Aorta.

Differentialdiagnose Morbus Takayasu

Im akuten Stadium kommen alle chronisch entzündlichen oder rheumatischen Erkrankungen in Betracht. Wegweisend ist dann das Auffinden lokaler Gefäßsymptome. Treten Durchblutungsstörungen hinzu, muß nach Gefäßwandmorphologie und Verteilungsmuster die Unterscheidung zur Arteriosklerose getroffen werden. Bei symmetrischem Befall der Armarterien ist im höheren Lebensalter die Abgrenzung zum entzündlichen Aortenbogensyndrom bei Arteriitis temporalis evtl. unmöglich.



Abb. 1.53 Morbus Takayasu (25 jährige Patientin) Übersichtsaortographie: der Aortenbogen ist dilatiert, der Truncus brachiocephalicus weist ebenso wie die A. carotis communis sinistra und die A. subclavia sinistra eine entzündlich bedingte Einengung im proximalen Abschnitt auf

Therapie

Die Standardbehandlung des Morbus Takayasu besteht in der Gabe von 1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent oral. Diese Dosis wird schrittweise gesenkt und in niedriger Erhaltungsdosis über Jahre fortgeführt. Rezidive sind häufig und können eine zusätzliche Gabe von Methotrexat oder Cyclophosphamid notwendig machen. Unspezifische Entzündungsparameter spiegeln dabei die Krankheitsaktivität nur unzuverlässig wider. Ggf. muß man sie sich aus wiederholten Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren erschließen.
Kritische Stenosen und Verschlüsse können wahrscheinlich mit gleichem Erfolg angioplastiert oder operiert werden. Das Ergebnis ist bei frisch entzündlichen Läsionen deutlich schlechter als im Narbenstadium.
Der Kontrolle des Hypertonus kommt für die Prognose besondere Bedeutung zu. Die Messung des korrekten Blutdrucks kann durch die Arterienverschlüsse erschwert oder unmöglich sein.

Verlauf und Prognose

Akutes und chronisches Stadium des Morbus Takayasu können sich miteinander vermischen und erzeugen dann einen jahrelangen Krankheitsverlauf mit geringer entzündlicher Aktivität und langsam fortschreitenden Folgeerscheinungen an Herz und Gefäßen.
Die Langzeitprognose ist unter konsequenter Behandlung mit ständiger Anpassung an den Verlauf deutlich günstiger als vor Einführung der Steroide. Es handelt sich jedoch vom Ansatz her um eine palliative Therapie.

Arteriitis temporalis

Synonyme: Systemische Riesenzellarteriitis, Morbus Horton
englisch: temporal arteritis, giant cell arteritis

Die Arteriitis temporalis ist eine systemische entzündliche Erkrankung, die bevorzugt Arterien des supraaortalen Stromgebietes befällt. Gefäßbezogene Symptome und Allgemeinsymptome treten gleichzeitig auf. Die Arteriitis temporalis betrifft in der Regel alte Menschen, Frauen wesentlich häufiger als Männer. Die Inzidenz ist in den Industrienationen der westlichen Hemisphäre höher als in anderen Ländern.

Pathogenese

Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Ein vorwiegend zellulär vermittelter Immunpathomechanismus ist wahrscheinlich, das wesentliche Antigen aber nicht identifiziert. Histologisch handelt es sich um ein alle Wandschichten durchsetzendes entzündliches Infiltrat überwiegend mononukleärer Zellen; Riesenzellen sind häufig. Die elastischen Lamellen der Media brechen auf, die Intima proliferiert. Residuum der Defektheilung ist ein uncharakteristisches Narbengewebe.
Die Symptome erklären sich zum einen aus dem den ganzen Organismus betreffenden Entzündungsvorgang, zum anderen aus der Ischämie der Organe im befallenen Stromgebiet.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Meist präsentiert sich die Arteriitis temporalis als Allgemeinerkrankung mit
- Abgeschlagenheit
- Gewichtsverlust
- Fieber und Nachtschweiß
- depressiver Verstimmtheit

Gefäßbezogene Lokalsymptome sind
- vor allem bohrende, als oberflächennah empfundene, halbseitig betonte Kopfschmerzen
- ggf. die schmerzhaft oder verhärtet mit Knötchen im Verlauf tastbare Temporalarterie
- ischämische Symptome im Kopf-/Halsbereich: Kieferclaudicatio (fast pathognomonisch) und besonders der oft rasche Visusverlust eines, unbehandelt oft wenige Tage später auch des anderen Auges. Er kann sich durch eine Amaurosis fugax oder Doppelbilder ankündigen
- wegen des systemischen Charakters der Erkrankung sind die Ischämiesyndrome auch in anderen Gefäßprovinzen möglich, insbesondere in den Arm- oder Beinarterien

Als Polymyalgia rheumatica (oder arteritica) wird eine morgendlich betonte schmerzhafte Steifigkeit im Schulter- und Beckengürtel und in den proximalen Extremitätenabschnitten bezeichnet. Charakteristisch ist vor allem die Unfähigkeit, die Arme nach hinten zu führen (Kämmen, Schürze binden). Die Schmerzen sind schlecht zu lokalisieren, treten aber immer symmetrisch auf. Eine Fehldeutung der lumbalen Schmerzen als Lumboischalgie ist die Regel. Die Polymyalgie kann isoliert als klinisch eigenständige Erkrankung auftreten.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose wird zusammen mit anderen unspezifischen Entzündungszeichen (CRP-Erhöhung, Anämie) durch eine meist stark beschleunigte BSG gestützt. Spezifische Marker existieren nicht. Nicht selten sind die cholestaseanzeigenden Enzyme (AP, Gamma-GT) erhöht, ohne daß eine Beeinträchtigung der Leberfunktion oder der ableitenden Gallenwege besteht.
Im Hinblick auf die langdauernde und mit Nebenwirkungen belastete Therapie sollte die Diagnose histologisch gesichert werden. Dazu wird der hintere Ast der A. temporalis über mehrere Zentimeter exstirpiert und in Stufentechnik aufgearbeitet. Bei negativem Befund kann die Gegenseite biopsiert werden. Eine Haut- oder Muskelbiopsie ist selbst bei klinisch dominanter Polymyalgie ohne Aussage.
cave: Bereits nach wenigen Tagen Steroidbehandlung wird die Histologie so uncharakteristisch, daß eine Diagnose aus dem Biopsat unmöglich ist. Deshalb sollte nur bei drohendem Visusverlust mit der Behandlung begonnen werden, bevor schnellstmöglich eine Biopsie entnommen ist.
Die Arteriographie trägt nur beim Befall von Extremitätenarterien zur Diagnose bei. Die entzündliche Natur der Erkrankung erschließt sich besonders augenfällig in der Duplexsonographie (s. Abb. 1.54).

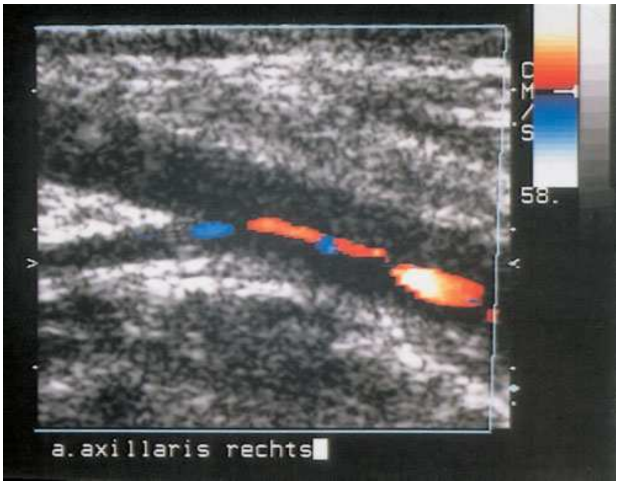


Abb. 1.54 Systemische Riesenzellarteriitis; das Lumen der A. axillaris rechts ist auf weniger als ein Drittel eingeengt und nach Abgang einer Kollaterale ganz verschlossen (Farbduplexsonographie, 65 jährige Patientin)

Differentialdiagnose Arteriitis temporalis

Die Allgemeinsymptome können das klinische Bild so stark prägen, daß die Patienten zunächst eine ausführliche Tumordiagnostik oder eine gründliche Suche nach einem bakteriellen Fokus durchlaufen, bevor der Verdacht auf eine Arteriitis temporalis fällt. Erstere sind tatsächlich nach Alter und klinischer Präsentation auch die wichtigen Differentialdiagnosen. Ein Visusverlust beim alten Menschen sollte frühzeitig an die Arteriitis temporalis denken lassen, da ohne Behandlung das nicht betroffene Auge in der Regel ebenfalls erblindet.

Therapie

Die Behandlung mit Steroiden bessert die Symptome innerhalb weniger Tage und wendet den drohenden Visusverlust ab. Man beginnt mit 1 mg/kgKG Prednisolonäquivalent oral und reduziert schrittweise innerhalb einiger Monate bis zu einer Erhaltungsdosis unterhalb der Cushing-Schwelle. Nach einigen weiteren Monaten kann unter sorgfältiger Kontrolle von BSG und CRP ein Auslaßversuch erfolgen.
Auch das Rezidiv wird mit Steroiden behandelt. Ein Nichtansprechen auf Kortikoide ist eine Seltenheit. Die Verwendung anderer antiinflammatorischer oder zytotoxischer Substanzen ist nicht gesichert. Die alleinige Polymyalgia rheumatica wird nur über wenige Monate mit Steroiden behandelt, beginnend mit einer Dosis von 20 mg/d.

Verlauf und Prognose

Die Lebenserwartung ist bei konsequenter Behandlung normal, die Lebensqualität kann allerdings durch Steroidnebenwirkungen, insbesondere die Osteoporose, beeinträchtigt sein.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Steroidnebenwirkungen im Voraus besprechen
- Gefahr des Rezidivs und seine wichtigsten Symptome, insbesondere Visusstörungen, erläutern, damit die erneute ärztliche Vorstellung sofort erfolgt

SERVICE Riesenzellarteriitis

Literatur

Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS: Takayasu arteritis. Ann Intern Med 120 (1994) 919–929
Ausführlicher Bericht über die Patienten mit Morbus Takayasu aus dem NIH, die die größte und am besten aufgearbeitete Serie in der westlichen Hemisphäre darstellt.

Weitere Literatur siehe Service Thrombangiitis obliterans

Keywords

aortitis syndrome, giant cell arteritis, pulsless disease, steroids, temporal artery biopsy

Panarteriitis nodosa

Sebastian Schellong

Synonym: Periarteriitis nodosa
englisch: panarteritis nodosa, polyarteritis nodosa

Die Panarteriitis nodosa ist eine systemische nekrotisierende Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Arterien, die sowohl schwere Allgemeinsymptome als auch lebensbedrohliche lokale Komplikationen hervorrufen kann. Sie ist daher auch unter konsequenter Therapie mit einer erheblichen Sterblichkeit belastet.
Nach neuerer Definition sollte diese Erkrankung als „klassische“ Panarteriitis nodosa bezeichnet werden, um sie von der sog. „mikroskopischen Polyangiitis“ abzugrenzen. Der Unterschied besteht darin, daß letztere auch Arteriolen, Kapillaren oder Venolen befällt. Der klassischen Panarteriitis nodosa fehlt damit die Komponente der „small vessel vasculitis“, die bei den anderen systemischen nekrotisierenden Vaskulitiden das Krankheitsbild beherrscht.
Zur Histologie der Panarteriitis nodosa, verglichen mit anderen entzündlichen Arteriopathien, siehe Abbildung 1.48.

Grundlagen

Vor allem wegen klassifikatorischer Schwierigkeiten sind Inzidenz und Prävalenz der Panarteriitis nodosa nicht genau bekannt, sie ist jedoch selten. Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen.

Pathogenese

Die Panarteriitis nodosa ist eine Immunkomplex-Erkrankung. In ca. 30% der Fälle ist das Australia-Antigen beteiligt, in allen anderen Fällen bleibt das Antigen unbekannt. Die Immunkomplexe haften an der Gefäßwand und aktivieren Komplement. Dieses lockt polymorphkernige Granulozyten an und aktiviert sie. Auf diese Weise entsteht eine Nekrose der Gefäßwand, die mit einem entzündlichen Infiltrat durchsetzt wird. Das Geschehen ist segmental und an Gefäßaufzweigungen verstärkt.
Die Nekrose der Gefäßwand führt zur lokalen Thrombose und damit zu Stenosen und Verschlüssen, die ischämische Symptome verursachen können. Ist die Textur der Gefäßwand völlig zerstört, entstehen durch den transmuralen Druck Mikroaneurysmen, von denen in seltenen Fällen eines rupturiert und eine arterielle Blutung verursacht. Prinzipiell kann jede Gefäßprovinz mit Ausnahme der Pulmonalarterien betroffen werden, die viszerale einschließlich der renalen Strombahn ist jedoch bevorzugt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Panarteriitis nodosa präsentiert sich als schwere Allgemeinerkrankung mit
- Abgeschlagenheit
- Fieber und Nachtschweiß
- Gewichtsverlust

Lokale Symptome treten hinzu, die jedoch zunächst ebenso unspezifisch sind
- Hypertonus und Nierenfunktionseinschränkung
- Leibschmerzen und Myalgien
- Kopfschmerzen

Hypertonus und Nierenfunktionseinschränkung werden durch die arteriitischen Veränderungen in der renalen Strombahn verursacht; in ca. 30% tritt auch eine Glomerulonephritis auf. Ischämische Folgeerscheinungen manifestieren sich
- am zentralen Nervensystem als Hirninfarkt oder Krampfanfall
- in der viszeralen Strombahn als Darminfarkt, Darmperforation, Leber- oder Pankreasinfarzierung
- am Herzen als Myokardinfarkt

Die kardiale Beteiligung umfaßt auch die Perikarditis und eine diffuse Einschränkung der linksventrikulären Funktion. Charakteristisch ist die Beteiligung peripherer Nerven (Mononeuritis multiplex, Polyneuropathie) und der Haut (subkutane Knötchen, Livedo racemosa).

Diagnostisches Vorgehen

Das Labor zeigt je nach Schwere unterschiedlich ausgeprägte unspezifische Entzündungszeichen. Ein spezifischer Marker existiert nicht. Sind anti-neutrophile-zytoplasmatische Antikörper (ANCA) nachweisbar, liegt meist eine small vessel vasculitis, also eine andere nekrotisierende Vaskulitis, vor. Eine zusätzliche Eosinophilie weist eher in Richtung Churg-Strauss-Syndrom.
Die Arteriographie ist zur Diagnosesicherung sehr hilfreich, da sie die charakteristischen Mikroaneurysmen in den betroffenen Gefäßprovinzen darstellt (s. Abb. 1.55). Eine Biopsie ist anzustreben, ein positives Resultat jedoch nur aus befallenen Gewebsabschnitten zu erwarten.

cave: Die Punktion parenchymatöser Organe ist wegen der Aneurysmen risikoreich. Vorzuziehen sind klinisch erkrankte Bereiche in Haut, Muskel oder Nerv.

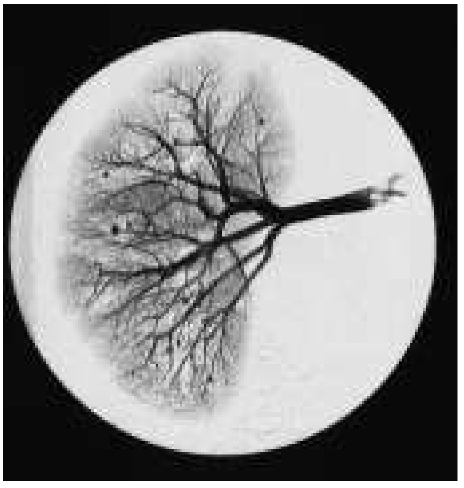


Abb. 1.55 Panarteriitis nodosa, Renovasogramm; das Gefäßbett zeigt multiple, immer auf Höhe etwa desselben Gefäßkalibers gelegene Aneurysmen (43 jähriger Patient)

Therapie

Die Behandlung entspricht derjenigen der anderen systemischen nekrotisierenden Vaskulitiden:

- Kortikosteroide 1 mg/kgKG/d oral
- plus Cyclophosphamid 2 mg/kgKG/d oral

Der Stellenwert der Plasmapherese beschränkt sich auf dramatische, akut lebensbedrohliche Episoden.
Entsprechend der Assoziation mit Virusantigenen könnte eine Kombination mit Virustatika zukünftig die Ergebnisse verbessern, besonders da Cyclophosphamid die Virusreplikation eher verstärkt.

Verlauf und Prognose

Rezidive sind häufig, insbesondere nach beschleunigtem Ausschleichen der Steroide. Auch unter konsequenter Therapie beträgt die 5-Jahres-Mortalität immer noch 20–25%.

Aortendissektion

Milan Cachovan

Auf einen Blick

Synonym: Aneurysma dissecans der Aorta
englisch: aortic dissection

Die akute Dissektion der Aorta ist ein Notfall mit potentiell lebensbedrohlichem Ausgang, bei dem die schnelle Diagnose und die unmittelbare Therapie lebensrettend sind.

- klassischerweise liegt primär ein Defekt der Aortenmedia vor, die beim Einreißen der Intima (Entry) durch den einbrechenden Blutstrom gespalten wird; es entsteht ein falsches Lumen oder ein intramurales Hämatom
- unter Einwirkung der hämodynamischen Kräfte dehnt sich das falsche Lumen antegrad und/oder retrograd aus, bis es über eine zusätzliche Intimarupturstelle (Reentry) wieder Anschluß an das echte Lumen erlangt oder aber nach außen rupturiert
- Aortendissektionen ohne Intimariß und falsches Lumen findet man bei Obduktionen in ca. 4–13%; diese sog. intramuralen Hämatome werden zunehmend in vivo diagnostiziert und gelten als Vorstufe einer Dissektion
- aus prognostischen Gründen werden akute und chronische Aortendissektion unterschieden; bis zu 2 Wochen nach Symptombeginn gilt die Dissektion als akut, danach als chronisch

Morphologische Klassifikation siehe Tabelle 1.19.

Tab. 1.19 **Aortendissektion – Klassifikation**

Stanford-Klassifikation	DeBakey-Klassifikation	Therapie
Typ A: Aorta ascendens betroffen	Typ I und II	akut chirurgisch
Typ B: Aorta ascendens nicht betroffen	Typ III	medikamentös

Grundlagen

Epidemiologie

Die Inzidenz der akuten Aortendissektion liegt zwischen 5–10 : 1000000 Einwohner und Jahr. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen 50–70 Jahren. Im Alter < 40 Jahren tritt sie fast nur bei familiärer Prädisposition, Marfan-Syndrom oder kongenitalen Herzfehlern auf. Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt 3 : 1. Das Risiko ist in der Schwangerschaft erhöht.

Pathogenese

An der Entwicklung einer Aortendissektion sind 3 pathogenetische Mechanismen beteiligt:

- die primäre zystische Nekrose der Aortenmedia
- der Intimaeinriß
- die hämodynamischen Kräfte (Ejektionsgeschwindigkeit der linken Herzkammer und der systemische Blutdruck)

Als prädisponierende Faktoren einer zystischen Medianekrose gelten:
- Alterung
- Hypertonie
- Gravidität
- Arteriosklerose
- kongenital abnormale Aortenklappen
- Koarktation der Aorta
- Marfan-Syndrom

Pathophysiologie

Prädilektionsstellen für den Intimaeinriß
- Aorta ascendens kurz oberhalb der Aortenklappe
- Aorta descendens unmittelbar am Abgang der A. subclavia sinistra

Der Intimaeinriß breitet sich auf ca. die Hälfte der aortalen Zirkumferenz aus. Auf der Basis der o. g. Faktoren und unter dem Aspekt einer unterschiedlichen Prognose und Therapie wird die Dissektion üblicherweise nach der Stanford-Klassifikation eingeteilt (s. Tab. 1.19 und Abb. 1.56).
Am häufigsten sind Dissektionen im aszendierenden Teil der thorakalen Aorta (65%), seltener im transversalen (10%) und deszendierenden (20%) Teil, weiter distal in 5%.
Meist kommt es zu einer antegraden Fortleitung des falschen Lumens in Richtung A. iliaca interna links. Folgen sind
- Kompression bzw. Verlegung des echten Lumens
- Verlegung großer Aortenäste (30%) oder
- Wiedereintritt in das wahre Lumen

Die retrograde Dissektion kann die Aortenklappe, die Koronarien oder die rechte Herzwand mit einbeziehen. Ihre schwerstwiegenden Komplikationen sind
- Ruptur (Tamponade)
- Aorteninsuffizienz
- aortokardialer Kurzschluß
- Verlegung der supraaortalen Äste

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Leitsymptom ist in 90% der plötzlich einsetzende, retrosternale oder zwischen den Schulterblättern lokalisierte heftigste Schmerz („Vernichtungsschmerz"), der zu Beginn am stärksten ist (Unterschied zum Myokardinfarkt). Die Schmerzen strahlen häufig von kranial nach kaudal bis in die unteren Extremitäten aus.

Aneurysma dissecans – Klassifikation

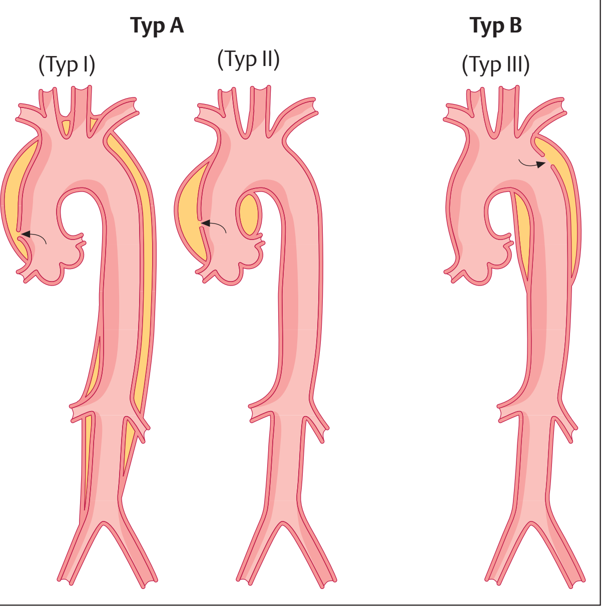


Abb. 1.56 Einteilung der Aortendissektion nach DeBakey-Klassifikation (I–III) und nach der Stanford-Nomenklatur (A, B)

Diagnostisches Vorgehen

Stufendiagnostik und typische Befunde siehe Tabelle 1.20.

Körperliche Untersuchung

Bei der Untersuchung muß besonders auf einen Hypertonus, die peripheren Pulse und die Auskultation geachtet werden, da sich damit bereits eine Gefäßkompression und eine Aortenklappeninsuffizienz mit konsekutiver Linksherzinsuffizienz erfassen lassen. Ein neurologisches Defizit (30%) bei Beteiligung der supraaortalen Arterien wird durch Paresen, Horner-Syndrom o. ä. manifest. Niereninsuffizienz und abdominelle Schmerzen weisen auf eine Beteiligung der Aorta abdominalis, Heiserkeit und Dysphagie auf die der Aorta thoracalis hin; Hypotonie und Sinustachykardie sind Zeichen einer sekundären Hämoperikardentwicklung (gelegentlich Perikardialreiben). Zeichen einer perikardialen oder pleuralen Extravasation oder Mediastinumverbreiterung bzw. Blutung in das Bronchialsystem (Hämoptoe) oder

Tab. 1.20 **Aortendissektion – Diagnostik und typische Befunde**

Anamnese	Vernichtungsschmerz retrosternal oder zwischen den Skapulae, arterielle Hypertonie
körperliche Untersuchung	arterielle Hypertonie, Pulsausfall, pathologische Venenfüllung; ggf. neurologische Defizite (z. B. Paresen, Horner-Syndrom)
Auskultation	Gefäßgeräusche, ggf. Aortenklappeninsuffizienz
EKG	keine Infarktzeichen auch Stunden nach dem Ereignis; ggf. Hinweise auf eine linksventrikuläre Hypertrophie
Röntgenthorax in 2 Ebenen	Mediastinum verbreitert, Aortenknopf erweitert, Tracheaverdrängung, Aortenkontur unregelmäßig, Gefäßkaliberschwankungen, linkspleuraler Erguß
transösophageale Echokardiographie	entsprechende Befunde s. Tab. 1.21
CT	entsprechende Befunde s. Tab. 1.21
NMR	entsprechende Befunde s. Tab. 1.21
Aortographie (DSA-Technik)	entsprechende Befunde s. Tab. 1.21

in den Gastrointestinaltrakt (Hämatemesis) sind als Signum mali ominis zu deuten.

Bildgebende Verfahren

Die Möglichkeiten und Grenzen der bildgebenden Verfahren zur Diagnostik siehe Tabelle 1.21. Im Zweifelsfall ist die DSA, bei Schwangerschaft die transösophageale Echokardiographie indiziert.

Tab. 1.21 **Aortendissektion – Aussagekraft diagnostischer Methoden***

	Angio	CT	NMR	TEE
Sensitivität	++	++	+++	+++
Spezifität	+++	+++	+++	++
Ort des Intimaeinrisses	++	+	+++	++
Beteiligung der Aortenäste	+++	+	++	+
Beteiligung der Koronarien	++	–	–	++
Thrombus	+++	++	+++	+
Aorteninsuffizienz	+++	-	+	+++
Perikarderguß	–	++	+++	+++
Verfügbarkeit/Schnelligkeit	+	++	+	+++
Kosteneffizienz	+	++	++	+++

Angio = DSA-Aortographie; CT = Computertomographie; NMR = Kernspintomographie; TEE = transösophageale Echokardiographie (*nach Fuster & Halperin, 1994)

Tab. 1.22 **Aortendissektion – Richtlinien zur operativen und konservativen Therapie**

operativ
- akute proximale Dissektion (Stanford-Typ A)
- akute distale Dissektion (Stanford-Typ B), wenn kompliziert durch:
  - Ausbreitung trotz eines adäquaten konservativ-therapeutischen Regimes
  - Beeinträchtigung der Perfusion von vitalen Organen oder Gliedmaßen
  - retrograde Ausbreitung in die Aorta ascendens (Wechsel zum Typ A Stanford-Klassifikation)
  - Beweis eines Lecks, einer Ruptur oder einer drohenden Ruptur der disseziierenden Aorta (d. h. einer raschen umschriebenen Aortenvergrößerung)
  - fehlende Möglichkeit einer adäquaten Hypertonieeinstellung
  - Marfan-Syndrom
- Aortenbogendissektion, kompliziert durch Ruptur oder umschriebene Aneurysmabildung
- chronische Aortendissektion mit Komplikationen, die einer chirurgischen Intervention bedürfen (z. B. progrediente Aorteninsuffizienz, umschriebene Aneurysmabildung, rezidivierende Dissektion)

konservativ
- unkomplizierte akute distale Dissektion
- chronische stabile isolierte Aortenbogendissektion
- stabile chronische Dissektion (unkomplizierte Dissektion über 2 Wochen nach dem Ereignis), ohne Berücksichtigung des Ortes der Entstehung

Differentialdiagnose Aortendissektion

- arteriosklerotisches Aneurysma der Aorta
- arterielle Embolie
- akuter Myokardinfarkt
- massive Pulmonalembolie

Therapie

Therapeutische Ziele sind:
- Stabilisierung der Dissektion
- Prävention der Ruptur und
- Reparatur der Schäden, die zu Komplikationen führen können

Richtlinien zur operativen und konservativen Therapie siehe Tabelle 1.22.

Konservative Behandlung

Intensivmedizinische Behandlung (Intensivstation) unter engmaschigem Monitoring der vitalen Funktionen, insbesondere des intraarteriellen Blutdrucks und der Urinausscheidung. Zur Basistherapie gehören Schmerzbekämpfung (Morphin, Opiate) und milde Sedierung (Tranquillantia, Anxiolytika).
Wichtigste therapeutische Maßnahme ist die Senkung der pulsatilen Belastung der Aortenwand und des arteriellen Blutdrucks
- z. B. Natriumnitroprussid i. v. 1 mg/kg/min
- plus Propranolol i. v. 1–2 mg alle 4–6 Stunden oder 20–40 mg oral alle 6 Stunden
- Zielgröße: systolischer Druck 110–90 mmHg bei noch erhaltener Urinproduktion von 20–30 ml/h und Herzfrequenz um ca. 60 Schläge/min

alternativ
- Labetolol, Atenolol, Metoprolol oder Kalziumantagonisten

Kontraindikationen der konservativen Therapie
- Normotonie
- Herztamponade
- Beeinträchtigung einer großen Arterie
- Aorteninsuffizienz und Linksherzversagen

Verlauf und Prognose

Unbehandelt beträgt die Sterberate beim Typ A 50% innerhalb von 48 Stunden, nach chirurgischer Therapie 10% (beim Marfan-Syndrom 19%).

5-Jahres-Überlebensrate	71%
10-Jahres-Überlebensrate	54%
15-Jahres-Überlebensrate	22%

Beim Typ B hat sich in der Akutphase die konservative Therapie durchgesetzt, da die Mortalität beim chirurgischen Vorgehen mit 69 % deutlich höher liegt als beim konservativen (15–25%). Eine Indikation zur elektiven Operation besteht bei einem Aortendurchmesser > 6 cm (Rupturgefahr).

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf die Bedeutung einer optimalen Blutdruckeinstellung hinzuweisen (Selbstmessung)
- die Wichtigkeit einer regelmäßigen Nachkontrolle im Hinblick auf die Prognose betonen
- über Risiken und Notfallmaßnahmen aufklären

SERVICE Aortendissektion

■ **Literatur**

Acute aortic dissection. Lancet 2 (1988) 827–828

Fuster V, Halperin JL: Aortic dissection: A medical perspective. J Card Surg 9 (1994) 713–728

Fann JI, Smith JA, Miller DC, Mitchell RS, Moore KA, Grunkemeier G, Stinson EB, Oyer PE, Reitz BA, Shumway NE: Surgical management of aortic dissection during a 30-year period. Circulation 92 Suppl. II (1995) II113–II121

O'Gara PT, DeSanctis RW: Acute aortic dissection and its variants. Circulation 92 (1995) 1376–1378

Westaby S: Management of aortic dissection. Curr Opin Cardiol 10 (1995) 505–510

■ **Keywords**

plaque rupture, arterial wall dissection, atherosclerotic complications, intramural hematoma, acute aortic dissection

Arterielle Aneurysmen

Milan Cachovan

Auf einen Blick

Synonym: Schlagadergeschwulst
englisch: arterial aneurysms

Aortenaneurysmen sind potentiell lebensbedrohliche Zustände, deren Prognose im besonderen Maße von der Früherkennung abhängt. Aneurysmaruptur und/oder akute Verlegung der nachgeschalteten arteriellen Strombahn sind angiologische Notfälle.

- Aneurysmen können jede Arterie betreffen
- wichtiger ätiologischer Faktor sind die Arteriosklerose und ihre Risikofaktoren, vor allem die arterielle Hypertonie
- nichtinvasive bildgebende Verfahren (Echokardiographie, farbkodierte Duplexsonographie) ermöglichen mit hoher Treffsicherheit die richtige Diagnose noch im elektiven Stadium
- die Therapie ist lokalisations- und größenabhängig; oft ist ein operatives Vorgehen unumgänglich

Grundlagen

Unter einem arteriellen Aneurysma versteht man eine örtlich begrenzte, durch eine kongenitale oder erworbene Wandschwäche bedingte Ausweitung des Arterienlumens. Dabei werden echte (Aneurysma verum) von falschen Aneurysmen (Aneurysma spurium) unterschieden (s. Abb. 1.57). Sonderformen sind das Aneurysma dissecans, das Anastomosenaneurysma nach gefäßrekonstruktiven Eingriffen und das pulsierende Hämatom der A. femoralis communis nach Kathetereingriffen.

Epidemiologie

Mit der Ausnahme einiger Viszeralarterien kommen Aneurysmen bei Männern rund 10 mal häufiger vor als bei Frauen; Auftreten meist nach dem 50. Lebensjahr.
Aneurysmen und ihre Komplikationen sind häufig, oft multilokulär und mit Befall der Koronar-, Zerebral- und Extremitätenarterien verbunden.

Ätiopathogenese

Ätiologie und typische Lokalisationen arterieller Aneurysmen siehe Tabelle 1.23. Je nach der Form werden spindel-, knopf-, kahn-, kirschen- oder sackförmige Aneurysmen unterschieden.
Komplikationen wie
- Druck auf die benachbarten Strukturen
- Ruptur
- Thrombose und
- distale Embolisation

sind auf kontinuierliches Wachstum und die Ausbildung eines laminären wandständigen Thrombus zurückzuführen.

Thorakales Aortenaneurysma

englisch: thoracic aortic aneurysm
Abkürzung: TAA

Ursache eines thorakalen Aneurysmas ist meist eine Arteriosklerose; häufigste Lokalisation ist die Aorta descendens. Der Erkrankungsbeginn liegt > 60 Jahre, Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Seltene Formen sind verursacht durch inkomplette Aortenruptur, Arteriitis, mykotische Aneurysmen und Marfan-Syndrom.

Klinisches Bild und Diagnostik

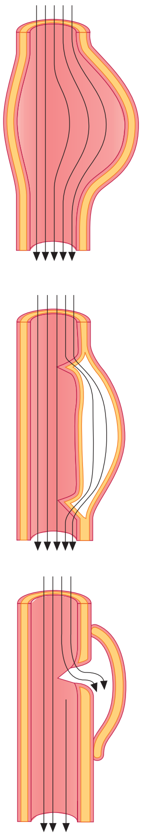
Die Symptomatik richtet sich nach der Lokalisation (s. Tab. 1.24).

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese

Die meisten TAA werden im asymptomatischen Stadium per Zufall entdeckt (Röntgenthorax, Echokardiographie). Symptome weisen gewöhnlich auf ein großes Aneurysma hin (s. Tab. 1.24).

Aneurysmen – Typisierung



Aneurysma verum
Aneurysmabildung durch Schwächung und Dilatation der gesamten arteriellen Gefäßwand

Aneurysma dissecans
Aneurysmabildung durch einen Riß der inneren Wandschichten mit nachfolgender Blutströmung in einem intramuralen Spaltraum

iatrogenes Aneurysma nach Punktion
Aneurysmabildung durch Formation eines pseudoaneurysmatischen Sacks nach Ruptur der arteriellen Gefäßwand und Organisation des Gewebehämatoms

Abb. 1.57 Arterielle Aneurysmen – Typisierung

Körperliche Untersuchung

Es kann schwierig sein, ein TAA durch die körperliche Untersuchung zu entdecken. Die wichtigsten Befunde sind in der Tabelle 1.25 zusammengefaßt.

EKG

Das EKG ist bei thorakalen Aneurysmen meist unauffällig; es zeigen sich lediglich Hinweise auf eine begleitende Herzerkrankung (z.B. unspezifische ST-T-Veränderungen oder Infarktzeichen bei Patienten mit KHK, Hinweise auf linksventrikuläre Hypertrophie bei Aorteninsuffizienz).

Röntgenthorax

Typisch ist die Verbreiterung des Aortenschattens, beim syphilitischen Aortenaneurysma auch lineare Kalzifikationen in der Aorta ascendens. Ein über dem rechten oder linken Sternumrand verbreiterter Aortenschatten kann auf ein Aneurysma der Aorta descendens deuten. Ggf. ist eine zusätzliche Durchleuchtung sinnvoll.

Nichtinvasive Diagnostik

Transösophageale Echokardiographie, CT und NMR dienen der exakten Bestimmung des aortalen Durchmessers und der Beurteilung von Lokalisation, Ausdehnung und Form des TAA. Die transösophageale Echokardiographie eignet sich besonders für Verlaufskontrollen.

DSA-Aortographie

Die Aortographie ist zur Klärung der Aneurysmaausdehnung, des Ausmaßes parietaler thrombotischer Ablagerungen und der Versorgung des Rückenmarks indiziert. Darüber hinaus kann der Zustand der Aortenklappe bei Ascendensaneurysmen beurteilt werden. Meistens wird die Aortographie zur OP-Planung eingesetzt.

Tab. 1.23 **Arterielle Aneurysmen – Ätiologie und Lokalisation**

Ätiologie	Lokalisation
Arteriosklerose (häufigste Ursache)	Aorta, Beckenarterien, A. femoralis, A. poplitea, A. basilaris, Aa. vertebrales
kongenital	
– kongenitale Wandschwäche	intrazerebrale Arterien, seltener Viszeral- und Extremitätenarterien
– fibromuskuläre Dysplasie	Nierenarterien, einige Viszeralarterien, A. carotis
– Fehlbildungen des Gefäßbindegewebes	
Marfan-Syndrom	Aortenbogen, Aorta ascendens
Ehlers-Danlos-Syndrom	multipel
traumatisch	
– penetrierende Verletzung	je nach Traumalokalisation
– stumpfe Verletzung	oberflächliche Arterien
– Dezelerationstrauma	Aortenisthmus
– Kompression (poststenotische Dilatation)	A. subclavia (Thoracic-Outlet-Syndrom), A. poplitea (Entrapment)
infektiös	
– syphilitisch	Aorta ascendens, Aortenbogen
– mykotisch	je nach Streuung mykotischer Embolien
Aneurysmen bei Arteriitis	
– Panarteriitis nodosa	mittelgroße und kleine Arterien verschiedener Organe
– Riesenzellarteriitis	Aorta (thorakal 5 mal häufiger als abdominal)

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Tab. 1.24 **Aortenaneurysma – Symptomatik**

thorakal
- retrosternaler oder interskapulärer Thoraxschmerz
- Dysphagie (Ösophaguskompression)
- Heiserkeit (Stimmbänderparalyse durch Kompression des N. laryngeus recurrens)
- Kompressionssyndrom der V. cava superior (Einengung der V. cava superior)
- Husten, Dyspnoe oder beides (Kompression der Trachea oder der Pulmonalarterie)
- Hämoptoe (Erosion des Pulmonalparenchyms oder Ruptur in das Bronchialsystem)
- Schock (Ruptur in die Pleurahöhle)
- Angina pectoris (Ostiumstenose der Koronarien bei syphilitischem Aneurysma)

abdominal
- Schmerz im Mittelbauch, in der Lumbalregion oder im Bekkenbereich
- Schock (freie Perforation in die Peritonealhöhle)
- Darmobstruktion (Kompression des Duodenums)
- peripheres Ödem (Kompression der V. cava inferior)
- Gastrointestinalblutung (Ruptur in das Duodenum)
- hyperkinetisches Herzversagen (Ruptur in die V. cava)
- periphere arterielle Insuffizienz (Thrombose oder Thromboembolie in die Extremitäten)

Tab. 1.25 **Aortenaneurysma – Körperlicher Berfund**

thorakal
- pulssynchrone Auf- und Abwärtsbewegungen des Kehlkopfes (Oliver-Cardarelli-Zeichen)
- Tracheaverdrängung
- Stimmbänderparalyse
- Syndrom der V. cava superior
- Pulsation des rechten Sternoklavikulargelenkes
- sichtbare und tastbare Pulsation der vorderen Thoraxwand (meist in Höhe des 2. oder 3. Interkostalraums rechts bzw. höher links)
- ungleichmäßiger Puls und/oder Blutdruck an den oberen Extremitäten

abdominal
- pulsierender, tastbarer Tumor paraumbilikal, öfter lateral der Mittellinie
- systolisches Geräusch am Abdomen
- abgeschwächte Pulse an den unteren Extremitäten
- systolischer Knöchelarterien-Druckindex <1,0
- kontinuierliches Abdominalgefäßgeräusch und hyperkinetisches Herzversagen (Ruptur in die V. cava inferior)

Differentialdiagnose

- Ektasie und Elongation der Aorta mit konsekutiver Schlängelung
- bronchiale Neoplasien
- chronische Aortendissektion und
- mykotisches Aneurysma (Sekundärinfektion eines TAA)

Therapie

Behandlung thorakales Aneurysma

Indikationen für die operative Behandlung
- symptomatisches TAA
- Durchmesser von 6 cm oder mehr
- Vergrößerungstendenz
- schwerer und/oder schlecht einstellbarer arterieller Hypertonus
- posttraumatisches TAA (auch asymptomatisch)
- TAA der Aortenwurzel >5,5 cm bei Marfan-Syndrom

Konservative Behandlung siehe Bauchaortenaneurysma.

Verlauf und Prognose

Die Überlebensrate von Patienten mit unbehandeltem TAA beträgt nach 5 Jahren ca. 20 % (häufigste Todesursache ist eine Ruptur), nach Operation 70 %. Die operative Mortalität liegt zwischen 5–10 %. Die häufigste postoperative Todesursache ist der Myokardinfarkt, Nierenfunktionsstörungen kommen in etwa der Hälfte der Fälle vor.

Bauchaortenaneurysma

englisch: abdominal aortic aneurysm
Abkürzung: BAA

Das BAA ist gewöhnlich arteriosklerotischer Genese, die Inzidenz nimmt kontinuierlich zu. Die Prävalenz liegt bei 65-80jährigen bei 4,3 %, Männer sind 4 mal häufiger betroffen als Frauen.
Das mittlere Jahreswachstum des BAA liegt zwischen 0,4–0,5 cm; größere Aneurysmen wachsen durchschnittlich schneller. Das Rupturrisiko ist bei Aneurysmen <4 cm niedrig und nimmt ab einer Größe >5 cm rasch zu. Etwa 20 % aller Aneurysmen rupturieren, in 12–14 % der Fälle ist die Ruptur das erste Symptom der Erkrankung. Das rupturierte BAA ist für 1–1,5 % aller Todesursachen bei Männern >65 Jahre in der westlichen Welt verantwortlich. Die Inzidenzrate beträgt 25–30 : 100 000.

Klinisches Bild und Diagnostik

30–60 % BAA sind asymptomatisch und werden oft bei bildgebenden Untersuchungen als Nebenbefund entdeckt (Röntgen des Abdomens oder der Wirbelsäule, Abdomensonographie).
Die meisten Symptome sind Folge von Verdrängungserscheinungen durch das wachsende Aneurysma. Am häufigsten kommen Lumbalbeschwerden durch Erosion von Wirbelkörpern vor. Weitere Symptome und klinische Zeichen siehe Tabelle 1.24.

Diagnostisches Vorgehen

Körperliche Untersuchung

Die Palpation des Abdomens ist diagnostisch wegweisend; ein pulsierender, prall elastischer Tumor kann bei 80–90 % der Patienten palpiert werden (bei schlanken Patienten Erweiterungen von 4–5 cm Durchmesser). Weitere körperliche Befunde siehe Tabelle 1.25.

Nichtinvasive Diagnostik

Als BAA-Screeninguntersuchung ist die Sonographie (B-Bild bzw. Duplex-Scan) ideal.
Das CT eignet sich besonders
- zur Rupturdiagnostik
- bei Patienten mit Aortenersatz (Infektion, Anastomosenaneurysma)
- bei aortoenteraler Fistel
- bei Anastomosenpseudoaneurysma
- für die Erkennung eines entzündlichen BAA (Variante eines arteriosklerotischen BAA mit entzündlicher Begleitre-

aktion und/oder Fibrose in der periaortalen Region des Retroperitoneums)

DSA-Angiographie

Zur Therapieentscheidung ist eine präoperative Angiographie indiziert (75% der Fälle)
- um die Ausdehnung des Aneurysmas, besonders in bezug auf die Nierenarterien, zu bestimmen
- um Nieren-, Mesenterial- und Iliofemoralarterien zu beurteilen
- um aberrante Gefäßabgänge darzustellen

Differentialdiagnose Bauchaortenaneurysma

- myokardiale Ischämie
- perforiertes Ulcus ventriculi/duodeni
- akute Cholecystitis
- akute Pankreatitis
- renale bzw. ureterale Kolik
- Darmverschluß

Die Differentialdiagnose ist insbesondere im Stadium der Ruptur schwierig.

Therapie

Operative Behandlung

Rechtzeitige Diagnose und Operation sind der einzige Weg, die Prognose des BAA zu verbessern. Indikationen für ein operatives Vorgehen sind
- Aneurysmadurchmesser > 5 cm
- Größenzunahme > 0,5 cm/Jahr
- sackförmige Morphologie
- symptomatisches BAA

Seit einigen Jahren werden infrarenale BAA mit Dacron-ummantelten endovaskulären Prothesen (Stents) behandelt. Hier wird nach Arteriotomie der A. femoralis entweder eine Rohrprothese oder eine Bifurkationsprothese via Katheter implantiert. Die ersten Erfahrungen sind ermutigend und die Methode wegen der potentiell kleinerer OP-Morbidität zukunftsweisend.

Konservative Behandlung

Bei hohem Operationsrisiko und bei Aneurysmen < 5 cm ist eine konservative Behandlung angezeigt. Zur Verlaufskontrolle sollten alle 3–4 Monate ambulante Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden. Eine vor der elektiven BAA-Operation durchgeführte Myokardrevaskularisation verbessert die operative Komplikationsrate. Bei Patienten mit großem oder symptomatischen BAA und schwerer KHK kann der Einsatz der aortalen Ballonpumpe die Ergebnisse ebenfalls verbessern.
Führendes Prinzip der konservativen Therapie der Aortenaneurysmen ist die Bekämpfung der Risikofaktoren und die Therapie der Begleiterkrankungen. Besonders wichtig ist eine konsequente Normalisierung des arteriellen Blutdrucks (Zielgröße: systolischer Blutdruck von 120 mmHg). Betablocker wirken einerseits antihypertensiv und vermindern gleichzeitig die Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt) und damit die Gefahr einer Aortendissektion.
Vorgehen bei Aneurysma bei Aortitis luica
- präoperativ Benzylpenicillin/Benzathin 2,4 Mio IE i.m./Woche über 3 Wochen
- alternativ 600000 E Procain-Penicillin G i.m./d über 15 Tage
- oder 500 mg Tetrazyklin 4x/d oral über 30 Tage
- oder 500 mg Erythromycin 4x/d oral über 30 Tage

Verlauf und Prognose

Die Prognose eines infrarenalen BAA hängt von der Frühdiagnose ab. Die prähospitale Rupturphase hat eine Mortalität von 90%. Die OP-Mortalität im Stadium der Ruptur liegt zwischen 23–70%, bei der elektiven Operation zwischen 1,6–6,5%. Die Überlebensrate im elektiven Stadium wird nach 5 Jahren mit 64%, nach 10 Jahren mit 43%, nach 14 Jahren mit 35% angegeben; im Rupturstadium nach 5 Jahren 40%, nach 10 Jahren 32%, nach 14 Jahren 30%.

Aneurysma der A. iliaca

Isolierte Iliakaaneurysmen sind ätiologisch den Bauchaortenaneurysmen verwandt, treten jedoch nicht so häufig auf. Die Rupturfrequenz ist mit 50–60% der Fälle sehr hoch. Da sich die Ruptur tief im kleinen Becken abspielt und der Palpation kaum zugänglich ist, werden Rupturen nur selten erkannt.
Die Symptomatik entspricht den Verdrängungserscheinungen der Beckenorgane: der Ureteren und der Blase, des Plexus sacralis, der Iliakalvenen durch das Aneurysma:
- urologische Stauungssymptome
- Schmerzen in der Leistengegend oder im Perineum
- Zeichen einer venösen Stauung im Beckenbereich

Diagnostisch wegweisend sind
- rektale Untersuchung
- Röntgenaufnahme des Unterbauchs (evtl. bogenförmige Kalzifikationen)
- Sonographie (B-Bild, Duplex-Scan)
- CT mit Kontrastmittelgabe (Diagnosesicherung)

Wegen der Rupturgefahr ist eine chirurgische Therapie indiziert. Zur OP-Planung ist die Durchführung einer Becken-/Beinangiographie üblich.

Aneurysmen der viszeralen und der peripheren Arterien

Aneurysmen der A. lienalis, A. coeliaca, A. hepatica, A. renalis, A. mesenterica und gastrica sind ungewöhnlich, aber nicht selten. Im Gegensatz zu aortoiliakalen Aneurysmen rupturieren periphere Aneurysmen nur selten. Die Embolisierung von Thromben aus dem Aneurysmasack bzw. die akute Thrombosierung des Aneurysmas kann jedoch eine vitale Bedrohung der Extremität mit sich bringen.

Aneurysmen der A. femoralis und A. poplitea

Femoro-popliteale Aneurysmen betreffen meist Männer > 60 Jahren. Ursachen sind
- Arteriosklerose (häufigste Form)
- iatrogen nach diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen (Anastomosen nach Gefäßersatz)
- vorgeschaltete Stenosen (Adduktorenkanal)

70% der peripheren Aneurysmen gehen von der A. poplitea aus und treten in der Hälfte der Fälle bilateral und in 40% mit Aneurysmen anderer Lokalisationen, vor allem der Aorta, auf. Femorale Aneurysmen sind ebenfalls oft bilateral lokalisiert.

Periphere Aneurysmen können Schmerzen durch Nervenkompression oder Beinschwellungen durch Druck auf die Venen auslösen. Eine akute Thrombosierung des Aneurysmas kann durch Querschnittverschluß zum Verlust des Beines führen. Eine akute Beinischämie kann auch durch die Embolisierung von Thromben verursacht werden.
Die Diagnose der Leisten- und Kniekehlenaneurysmen kann meist palpatorisch gestellt werden. Eine deutliche Pulsation mit Verbreiterung der Arterie oder ein (nicht mehr) pulsierender Tumor bei ischämischen Beschwerden der Gliedmaßen sollte den Verdacht auf ein Aneurysma wecken und sofort abgeklärt werden. Methode der Wahl ist die farbkodierte Duplexsonographie. Eine Angiographie ist nur präoperativ erforderlich.
Symptomatische und asymptomatische Aneurysmen mit einem Durchmesser >2,5 cm (popliteal >2,0 cm) sollten aus prognostischen Gründen operativ behandelt werden. Die besten Langzeitergebnisse werden bei einem operativen Vorgehen vor Auftritt der Komplikationen (Transplantat: autologe Venen) erzielt.

Aneurysmen der großen supraaortalen Äste

Die Aneurysmen im Halsbereich sind wegen ihrer oberflächlichen Lokalisation leicht zu erkennen und als pulsierende Tumoren tastbar. Ursachen

- Trauma (am häufigsten)
- Arteriosklerose
- Mykose (sehr selten)

Am häufigsten sind die A. subclavia und die A. axillaris betroffen. Das Subclaviaaneurysma ist fast immer ein poststenotisches Aneurysma, verursacht durch eine Halsrippe.
Wichtigste Komplikationen

- Thrombembolien mit Verschlüssen der A. brachialis oder Unterarmarterien
- totale Thrombosierung mit der Gefahr der Fortleitung bis in die A. vertebralis oder die A. carotis

Aneurysmen im Bereich der A. carotis sind selten. Im Bereich des Truncus brachiocephalicus und der Karotiden kann eine Elongation und Abknickung der Arterie ein Aneurysma vortäuschen. Die klinischen und therapeutischen Aspekte der Aneurysmen im supraaortalen Bereich sind dieselben wie bei Aneurysmen anderer Lokalisationen.
Resektion des Aneurysmas und Rekonstruktion der arteriellen Strombahn bei geeigneten Patienten ist die übliche Therapie. Bei den Aneurysmen der A. subclavia ist zudem die Resektion der Halsrippe zusammen mit der 1. Rippe indiziert.

SERVICE Arterielle Aneurysmen

Literatur

Allenberg JR, Schumacher H: Endovaskuläre Rekonstruktion des infrarenalen abdominellen Aortenaneurysmas (AAA). Chirurg 66 (1995) 870–877
Wichtige aktuelle und kritische Betrachtung zu der minimalinvasiven Therapie des infrarenalen Bauchaortenaneurysmas.

Belkin M, Donaldson MC, Whittemore AD: Abdominal aortic aneurysms. Curr Opin Card 9 (1994) 581–590

Imig H, Schröder A, Riepe G: Das infrarenale Bauchaortenaneurysma – Operationsindikation und Überlebenschance. Zentralbl Chir 121 (1996) 223–227

Schlosser V, Fraedrich G (Hrsg): Aneurysmen der thorakalen Aorta: Diagnose und Therapie. Steinkopf, Darmstadt 1990

Keywords

thoracic aortic aneurysm, abdominal aortic aneurysm, popliteal aneurysm, aneurysmatic dilatation, dilatative atherosclerosis

Ansprechpartner

Deutsche Liga zur Bekämpfung von Gefäßerkrankungen e.V., Guttmannstr.1, 76307 Karlsbad-Langensteinbach, Tel 07202/613511, Fax 07202/616167, Internet: http://www.geocities.com, E-Mail: Eric.Hsu@KKL.srh.de

Arteriovenöse Fisteln

Milan Cachovan

Synonym: Arteriovenöse Kurzschlüsse
englisch: arteriovenous fistulae

Als arteriovenöse Fistel wird eine pathologische Kurzschlußverbindung zwischen einer Arterie und einer Vene (Shunt) bezeichnet. AV-Fisteln können nach ihrer Ätiologie, Morphologie, Lokalisation oder den funktionellen Auswirkungen klassifiziert werden (s. Tab. 1.26).

Tab. 1.26 **AV-Fisteln – Klassifikation (nach Vollmar 1982)**

ätiologisch
- erworben (30–40%)
  - Trauma
  - Wanderkrankung der Begleitarterie
- angeboren (ca. 60–70%)

morphologisch
- mit oder ohne aneurysmatischen Sack
  - singulär
  - multipel

lokalisatorisch
- zentral (herznah)
- peripher (herzfern)

funktionell
- mit oder ohne Rückwirkung auf Herz und zentrale Gefäße

Angeborene AV-Fisteln

Ein Teil der kongenitalen AV-Fisteln entsteht auf dem Boden einer Angiodysplasie durch Differenzierungsstörung des primitiven Kapillarplexus.
Morphologisch lassen sich unterscheiden:

Typ I: Lokalisierter direkter Shunt, analog dem offenen Ductus Botalli. Betroffen sind mittelgroße Arterien der Gliedmaßen und der A. carotis. Die operative Korrektur glückt in den meisten Fällen.

Typ II: Multiple AV-Fisteln größerer Körperpartien (z. B. Gliedmaßen). Zwischen arteriellem und venösem Gefäßschenkel sind große hämangiomatöse Gefäßbezirke eingeschaltet (z. B. Weber-Syndrom). Die operative Korrektur gelingt nur selten, die Prognose ist ungünstig.

Typ III: Lokalisierte tumoröse Form (Rankenangiom; Aneurysma cirsoides). Es besteht ein Längsachsenkurzschluß, in dem die zuführende Arterie direkt ohne Kapillarfilter in riesige kavernöse Hohlräume übergeht, die dann erheblich erweiterte ableitende Vene drainieren. Bevorzugte Lokalisationen sind Kopf und Gehirn. Die Form ist selten operabel.

Traumatische AV-Fisteln

Ursächlich sind penetrierende (auch iatrogene) und selten auch stumpfe Verletzungen der Arterie und Vene an korrespondierender Stelle. Der Kurzschluß besteht unmittelbar (direkte AV-Fistel) oder durch einen dazwischengeschalteten aneurysmatischen Sack (indirekte AV-Fistel). Indirekte Fisteln können rupturieren.
Traumatische AV-Fisteln sind fast immer solitär und treten in 50% der Fälle am Bein auf, gefolgt von Schultergürtel und Arm (26%), Kopf (23%) und Rumpf (2%).
Eine besondere Form der traumatischen Fisteln sind die iatrogenen AV-Fisteln, die durch eine unbeabsichtigte kombinierte Verletzung von Arterie und Vene, z. B. nach diagnostischen und/oder interventionellen Angriffen am Herzen oder im Gefäßsystem, nach scharfen Verletzungen benachbarter Gefäße oder durch Sammelligatur von Arterie und Vene bei operativen Eingriffen, entstehen (s. Abb. 1.58).

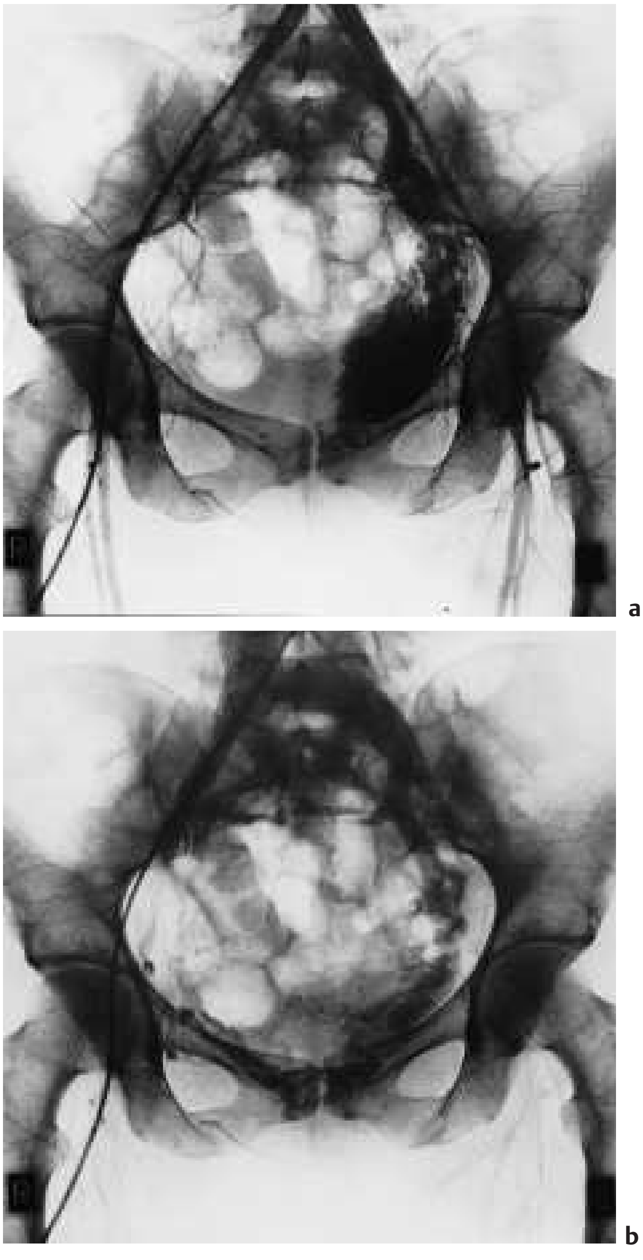


Abb. 1.58 Arteriovenöse Fistel im kleinen Becken (Z.n. gynäkologischer Operation)
a) deutlich kräftigeres Kaliber der A. iliaca interna links und Konvolut von Fistelkollateralen
b) starke Kontrastmittelfüllung der abführenden Venen zur V. iliaca interna links sowie über den Plexus pudendalis und den Plexus sacralis zur V. iliaca interna rechts

Spontane AV-Fisteln

Spontane AV-Fisteln entstehen durch Zerstörung der Gefäßwandkontinuität, z. B. durch Einbruch eines Aneurysmas in die Begleitvene (aortokavale und iliakale Fisteln). Weitere Ursachen

- Ehlers-Danlos-Syndrom
- mykotische Aneurysmen
- infizierte Gefäßprothesen
- Neoplasien (z. B. Nierenkarzinom), seltener Sarkome (aortokavale Fistel)

Symptomatik

Die Symptome entstehen entweder lokal oder auf Grund hämodynamischer Fernwirkungen des Shunts auf das Herz-Gefäß-System. Während die lokalen Symptome und die subjektiven Beschwerden vorwiegend von der Lokalisation des Shunts abhängen, sind die hämodynamischen Fernauswirkungen wie

- hyperkinetische Zirkulation (Abfall des gesamten peripheren Gefäßwiderstandes mit hohem Herzzeitvolumen), die über Herzdilatation zur Dekompensation führen kann
- Anstieg des zirkulierenden Blutvolumens
- Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose und verminderter AV-Sauerstoffdifferenz

organunabhängig. Direkte und indirekte Zeichen einer AV-Fistel siehe Tabelle 1.27.

Tab. 1.27 **Lokale Symptomatik bei AV-Fisteln**

venös
- Venendistension
  - „pulsierende Varizen"
  - Hyperthermie
- venöser Hypertonus
- Stauungsödem, Gewebeschädigung
- Ulcus venosum

arteriell
- Ektasie der zuführenden Arterie
  - großer Volumenpuls
  - oszillographischer Index hoch
- arterielle Durchblutungsinsuffizienz peripher der Fistel
  - kleiner oder fehlender Puls
  - oszillographischer Index niedrig
- Gewebe-Ischämie
- Ulcus ischaemicum

direkte Fistelzeichen
- schwirrender Tumor (bei gleichzeitigem Aneurysma)
- „Maschinengeräusch"
- Auslöschphänomen (bei Kompression)
- Nicoladoni-Branham-Test

Diagnostisches Vorgehen

Die kardiopulmonalen Auswirkungen können durch das EKG (Sinustachykardie, Extrasystolie, Repolarisationsstörungen) oder im Thoraxröntgenbild (Herzgröße, pulmonale Stauungszeichen, Ektasie des Aortenbogens, Ergußbildung) objektiviert werden.
Die Echokardiographie eignet sich zur Beurteilung einer kardialen Folgeerkrankung bei andauernder Volumenbelastung und zum klinischen Staging. Zur Planung eines operativen Vorgehens bleibt die selektive DSA-Angiographie unerläßlich.
Zur Identifikation arteriovenöser Angiome und Quantifizierung der Shuntzirkulation im Follow-up eignen sich neben Oszillographie, Dopplersonographie, Akralplethysmographie insbesondere die farbkodierte Duplexsonographie und die Venenverschlußplethysmographie.

Differentialdiagnose arteriovenöse Fisteln

- Aneurysmen anderen Ursprungs
- Angiodysplasien ohne AV-Shunt
- kritische Extremitäten-Ischämie
- chronische venöse Insuffizienz bei primärer Varikose
- postthrombotischer Zustand

Therapeutisches Vorgehen

Für die erworbenen und den Typ I der angeborenen Fisteln kommt eine rekonstruktive Korrekturoperation in Frage. Bei AV-Fisteln im Bereich unzugänglicher Gefäßabschnitte oder bei multiplen konnatalen Fisteln des Typs II ist die Arterienligatur als Palliativmaßnahme indiziert.
Die Reduktion des Shuntvolumens kann darüber hinaus durch die
- Skelettierungsoperation nach Vollmar
- Embolisation über supraselektive Kanülierung der fistelspeisenden Gefäße (Ivalon, Ethiblok, Metallkügelchen)
- retrograde Auffüllung der ektatischen abführenden Venen mit Fibrinkleber
- Exstirpation variköser Venenabschnitte, insbesondere in der Nachbarschaft von exulzerierten Hautbezirken, zur Reduktion der stauungsbedingten Veränderungen

erreicht werden. Die Therapieerfolge bei den erworbenen Fisteln sind exzellent; bei den angeborenen Fisteln sind Erfolge nur in etwa 10–15% der Fälle zu erwarten.
Die konservative Therapie bleibt auf den Schutz der Extremitäten vor Traumen und Reduktion des Shuntvolumens durch straffe Kompressionsverbände beschränkt.

Verlauf und Prognose

Lokalisation, Größe und Bestandsdauer der Fistel spielen prognostisch eine entscheidende Rolle. Herznahe und in der unteren Körperhälfte lokalisierte AV-Fisteln sind prognostisch ungünstig. Besteht die AV-Fistel länger als 2–3 Jahre und beträgt das Shuntvolumen mehr als 1 l/min, ist eine irreversible Herz-Kreislauf-Schädigung die Folge.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf die Erkrankung und die Akzeptanz des chronischen Gefäßleidens hinwirken (Information)
- auf die Bedeutung der Lokalmaßnahmen für den Verlauf und die Prognose hinweisen (Motivation)

SERVICE Arteriovenöse Fisteln

Literatur

Vollmar J: Rekonstruktive Chirurgie der Arterien. 4. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-413504-3

Keywords

arteriovenous fistulae

Angiodysplasien

Milan Cachovan

Synonym: Gefäßmalformationen
englisch: vascular anomalies; congenital malformations of the vasculature

Grundlagen

Ätiopathogenese

Angiodysplasien sind kongenitale vaskuläre Mißbildungen mit gemeinsamer Pathogenese. Unterschiede in Form und Ausprägung finden sich in der Reihenfolge
- Agenesie
- Aplasie
- Hypoplasie
- Dysplasie
- Hyperplasie

Zusätzliche degenerative Veränderungen sind sekundär. Die Mißbildung kann von ausdifferenzierten Gefäßstämmen (sog. trunkuläre Form) oder von Resten des primitiven kapillaren Netzwerks (sog. extratrunkuläre Form) ausgehen und entweder diffus-infiltrierend oder umschrieben sein. Angiodysplasien können mit Hämangiomen vergesellschaftet sein, die auf der Ebene differenzierter Gefäße arteriovenöse Makro- oder Mikroshunts (AV-Hämangiome) aufweisen; bei einer reinen Kapillarbeteiligung (kavernöse Hämangiome) fehlen Mikroshunts.

Pathophysiologie

Die Angiodysplasien teilen sich in
- vorwiegend arterielle Fehler
- vorwiegend venöse Fehler
- vorwiegend lymphatische Fehler
- vorwiegend arteriovenöse Fehler
- kombinierte Gefäßfehler

Klinisch relevante Angiodysplasieformen sind
- Typ F. P. Weber
- Typ Klippel-Trénaunay
- Typ Servelle-Martorell

Tab. 1.28 **Formveränderungen der Extremitäten bei Angiodysplasie**

Angiodysplasie	Formveränderung
Arterien	keine
AV-Shunt	Längenzunahme, proportionierte Umfangsvermehrung, Varizen
Venen	Längenzunahme, unproportionierte Umfangsvermehrung, Varizen
Hämangiom	Umfangsvermehrung, Längenvermehrung
Lymphgefäße	unproportionierte Umfangsvermehrung

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Angiodysplasien können sich als Formänderung der Extremitäten äußern (s. Tab. 1.28). Bei ausgeprägterer Seitendifferenz in der Extremitätenlänge kann es zu einem kompensa-



a b c

Abb. 1.59 Angiodysplasie –Typ Klippel-Trénaunay
a) Naevus flammeus b) Varikosis c) disproportionierter Riesenwuchs im Akralbereich der Gliedmaße

torischen Beckenschiefstand mit statischen Beschwerden kommen.

Diagnostisches Vorgehen

Körperliche Untersuchung

Neben Wachstumsstörungen der Gliedmaßen, Füße, Hände und/oder Akren deuten ausgedehnte Naevi auf die Grundkrankheit hin (s. Abb. 1.59). Längen- und Umfangsmessungen und ihr Vergleich sind obligat (proportionierter / disproportionierter Riesenwuchs; Minderwuchs). Eine Hyperthermie der Extremität und auskultatorisch pathologische Gefäßgeräusche (Maschinengeräusch) bzw. Gefäßschwirren sprechen für kongenitale AV-Fisteln.

Apparative Diagnostik

Ziel der apparativen Diagnostik ist, die Befunde zu objektivieren und den Schweregrad der Angiodysplasie zu erfassen. Sie dient ferner der Verlaufsbeobachtung und -dokumentation. Geeignete Untersuchungsverfahren sind

- Oszillographie
- Akralplethysmographie
- Ultraschall-Doppler-Technik
- farbkodierte Duplexsonographie
- DSA-Angiographie
- Phlebographie, Phlebodynamometrie
- ggf. Kernspintomographie

Zur Beurteilung einer kardialen Beteiligung eignet sich die Echokardiographie. Shuntvolumina werden durch i.a.-Injektion von Radiojod-markierten-Mikrosphären gemessen, die kardiale Auswirkung von AV-Fisteln durch die Messung des HMV in Kombination mit Kompressionsmanövern (Nicoladoni-Branham-Test) erfaßt.

Differentialdiagnose (s. DD 1.5)

Therapie

Die Angiodysplasie vom Typ F. P. Weber sollte wegen der Multiplizität und Ausdehnung der AV-Fisteln primär abwartend mit einer Kompressionstherapie behandelt und der Herzbefund überwacht werden. Eine OP-Indikation ist gegeben, wenn es zu kardialen Dekompensationszeichen oder zum Auftritt lokaler Komplikationen kommt (distale Nekrosen, Gangrän, Ulzera, Varizenblutung). Die einzelnen Möglichkeiten der invasiven Therapie siehe Abschnitt Arteriovenöse Fisteln.
Die Varikosis beim Typ Klippel-Trénaunay erfordert eine Kompressionsbehandlung, um die Spätfolgen einer venösen Hypertonie (CVI, Ulcus cruris venosum) zu verhindern.
Beim Typ Servelle-Martorell werden hauptsächlich die Komplikationen symptomatisch bzw. palliativ therapiert. Da die Riesenhämangiome des Beines häufig das Hüftgelenk überschreiten, ist auch durch eine Amputation das Krankheitsbild nicht zu beherrschen. Eine partielle Exzision des Riesenhämangioms ist wegen Wundheilungsstörungen und rezidivierender Blutungen sehr schwierig. Zur Verlangsamung des schwerwiegenden Spontanverlaufs kann eine externe Kompression versucht werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf die Erkrankung und die Akzeptanz des chronischen Gefäßleidens hinwirken (Information)
- auf die Bedeutung der Lokalmaßnahmen für den Verlauf und die Prognose hinweisen (Motivation)

DD 1.5 Differentialdiagnose kongenitale Angiodysplasie

Merkmal	Klippel-Trénaunay-Syndrom	F. P. Weber-Syndrom	Typ Servelle-Martorell
Wachstumsstörungen	meist disproportioniert-elephantiastischer Riesenwuchs	proportionierter Riesenwuchs	Minderwuchs
Gefäßnaevi, Hämangiome, Lymphangiome	fast regelmäßig (Naevus flammeus)	sehr selten	Riesenhämangiom, das großflächig Weichteilschichten und Skelett durchsetzt
AV-Fisteln	fehlen (Ausnahme: inaktive Mikrofisteln)	vorhanden (meist epiphysennah- intraossär)	fehlen
Anomalien tiefer Venen	gelegentlich (Aplasie oder segmentäre Hypoplasie)	fehlen	fehlen
Varikosis	atypische Formen	häufig; unilateral seit früher Jugend	fehlen
weitere Symptome	bei starker Weichteilvermehrung gelegentlich Mikro-AV-Fisteln	Pigmentnaevi; Überwärmung der betroffenen Extremität	Spontanfrakturen, Gelenkkontrakturen; Gelenk-, Organeinblutungen
Prognose	günstig: weitgehend stationär nach Abschluß des Längenwachstums	ungünstig; manchmal ist eine Amputation unumgänglich	ungünstig; nur palliative Therapie der Komplikationen

SERVICE Angiodysplasien

Literatur

Schobinger RA: Periphere Angiodysplasien. Huber, Bern 1977
Ältere umfangreiche Monographie mit komplette Information über das Thema bis hin zu Grenzgebieten.

Loose DA (ed): Congenital vascular defects. Inter Angio 9 (1990) 133–227
State of the Art-Spezialheft mit informativer Übersicht über Embryogenese, Klassifikation, Histopathologie, invasive und nichtinvasive Diagnostik sowie Therapie der konnatalen Gefäßmißbildungen.

Keywords

vascular anomalies, congenital vascular malformations, Klippel-Trenaunay-Syndrome, F.P. Weber-Syndrome, angiodysgenesis

Raynaud-Phänomen

Klaus Alexander

Auf einen Blick

Das Raynaud-Phänomen ist durch rezidivierende akrale vasospastische Attacken charakterisiert, die mit einem intermittierenden Sistieren der Blutsäule einhergehen. Lokaler Kältereiz, seltener emotionale Belastung wirkt anfallsauslösend.
Während die primäre Form ohne organische Gefäßveränderungen einhergeht, finden sich beim sekundären Raynaud-Phänomen als Ausdruck der Grunderkrankung (oft eine Kollagenose) Strukturveränderungen an Arterien und Arteriolen sowie ein meist asymmetrischer Befall.
Die Ursache des primären Raynaud-Phänomens ist unbekannt; angeschuldigt werden
- eine erhöhte Empfindlichkeit der Gefäße gegenüber vasokonstriktorischen Effekten der Katecholamine und des Serotonins
- eine gestörte Relation zwischen vasokonstriktorischen Substanzen einerseits (z.B. Endothelin, Thromboxan) und vasodilatierenden Stoffen andererseits (z.B. Endothelial derived relaxing factor = EDRF-NO, Prostaglandin)

Das klinische Bild eines Raynaud-Phänomens ist meist typisch. Provokationstests und serologische Untersuchungen werden eingesetzt, um funktionelle und organische Durchblutungsstörungen differenzieren und eine ggf. zugrundeliegende Primärerkrankung frühestmöglich erkennen zu können.
Die hohe Variabilität der akralen Hautdurchblutung und individuelle Normvarianten erschweren die Diagnostik, ebenso die Tatsache, daß auch andere Angiopathien von einer mehr oder weniger ausgeprägten vasospastischen Komponente überlagert sein können, z.B. der Thrombangiitis obliterans.
Die Prognose des primären Raynaud-Phänomens ist günstig; der Krankheitsverlauf beim sekundären hängt wesentlich von der zugrundeliegenden Erkrankung ab. Eine Kausaltherapie ist weder für das primäre noch für das sekundäre Raynaud-Phänomen etabliert.

Primäres Raynaud-Phänomen

Grundlagen

Man vermutet eine Prävalenz von 5% bei Frauen und von 3% bei Männern. Gesicherte Daten gibt es nicht, da eine deutliche Abhängigkeit von den klimatischen Umweltbedingungen vorliegt. Eine familiäre Häufung wurde beobachtet.

Pathogenese

Als Ursache des primären Raynaud-Phänomens wird eine erhöhte Empfindlichkeit der Arterien gegenüber vasokonstriktorischen Effekten der Katecholamine und des Serotonins angenommen. Eine eindeutige Gewichtung zentraler bzw. lokaler Faktoren ist bis heute nicht möglich, sie scheinen sich jedoch in wechselnder Konstellation zu beteiligen. Vieles spricht für eine lokale Regulationstörung des Gefäßtonus. Zur Physiologie der Hautdurchblutung siehe Plus 1.12.
Als lokaler Faktor wird eine gestörte Endothelfunktion mit
- erhöhter Freisetzung von Endothelin und geminderter Freisetzung von Endothel derived relaxing factor
- eine Störung des Gleichgewichts der vasokonstriktorischen Effekte der Thromboxane
- eine verminderte endotheliale Produktion des vasodilatatorischen Prostazyklins

diskutiert. Diese Befunde sind allerdings bei Patienten mit Kollagenosen und sekundärem Raynaud-Phänomen ausgeprägter zu finden. Für eine pathogenetische Rolle der Sexualhormone beim primären Raynaud-Syndrom sprechen das bevorzugt postpubertäre Auftreten bei Frauen und das meist spontane Verschwinden nach der Menopause.
Für die Hyperreagibilität der glatten Gefäßmuskulatur auf Sympathikusimpulse werden im Gefolge der „local vascular fault-Theorie“ von Thomas Lewis folgende Mechanismen diskutiert:
- erhöhte Noradrenalinfreisetzung bei sympathischer Innervation
- herabgesetzter Katecholaminabbau
- erhöhte Dichte oder Affinität von alpha-Adrenozeptoren
- herabgesetzte Dichte oder Affinität von β_2-Adrenozeptoren

PLUS

1.12 Physiologie

Die Regulation der Hautdurchblutung wird über den Nervus sympathicus gesteuert. An der Grenze des isothermen Organismus zur poikilothermen Außenwelt ist die Durchblutung sehr variabel. Diese Variabilität wird durch die morphologische Besonderheit eines gedoppelten Kreislaufs gewährleistet;

- einerseits durch die oberflächlich gelegenen nutritiven Kapillaren
- andererseits durch die tiefer lokalisierten AV-Shunts

Der Wärmeaustausch zwischen Körper und Umgebung wird ganz überwiegend über die AV-Shunts reguliert. Bei Kälteeinwirkung oder emotionalem Streß werden sie durch vasokonstriktorische Impulse, denen die nutritive Strombahn nicht unterliegt, verschlossen.

Regelgröße ist die Körperkerntemperatur, die über das hypothalamische Wärmezentrum konstant gehalten wird. Fällt die Bluttemperatur im Hypothalamus ab oder wird über afferente Impulse aus Thermorezeptoren der Haut eine Abkühlung signalisiert, werden vom Hypothalamus über das Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata sympathische Impulse ausgelöst, die den Blutfluß durch die Anastomosen drosseln und damit die Wärmeabgabe des Körpers reduzieren (s. Abb. 1.60). Die Vasokonstriktion hält so lange an, bis die Bluttemperatur im Hypothalamus wieder ihren Sollwert erreicht hat bzw. die thermosensitiven Rezeptoren der Haut weniger Impulse aussenden.

Hautdurchblutung und Nervus sympathicus

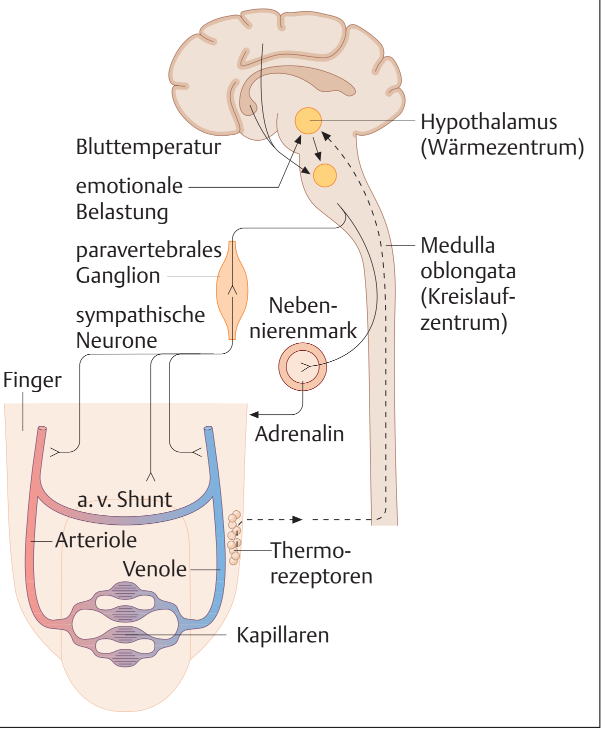


Abb. 1.60 Hautdurchblutung und Nervus sympathicus

- Verschiebung im Aktivitäts/Konzentrationsverhältnis sekundärer Messenger wie cAMP, cGMP und Kalzium-Ionen

Die Bedeutung einer erhöhten Blutviskosität in der Pathogenese des primären Raynaud-Phänomens ist nicht gesichert. Die Kapillardichte zeigt keine Unterschiede im Vergleich mit Gefäßgesunden. Lediglich der Kapillardurchmesser scheint beim primären Raynaud-Phänomen in allen Kapillarabschnitten leicht erhöht. Man schließt daraus, daß die klinischen Symptome des primären Raynaud-Phänomens hauptsächlich auf einer Störung der Vasomotion beruhen.

Pathophysiologie

Beim primären Raynaud-Phänomen führt der paroxysmale Vasospasmus zu einer Konstriktion der Arteriolen und Venolen, was die wächserne Blässe auslöst. Beim Vollbild des Anfalls kommt es, wahrscheinlich im Gefolge einer „anoxischen Paralyse“ der Venolen, zu einem Farbumschlag ins Zyanotische. Während der Spasmus abklingt, führen angehäufte vasodilatatorische Substanzen zu einer Hyperämie mit Hautrötung. Die abnorme Reagibilität der Fingergefäße ist wahrscheinlich hereditär, die Gefäßwandstrukturen sind, mit sehr seltenen Ausnahmen, völlig unauffällig.

Die kälte- oder streßinduzierte Vasospastik löst eine schwere Mikrozirkulationsstörung aus. Die Einengung der Strombahn führt zu einer starken Strömungsverlangsamung und damit zu einem drastischen Anstieg der Blutviskosität. Der damit initiierte Circulus vitiosus aus

- verringerter Strömungsgeschwindigkeit
- daraus resultierender Viskositätserhöhung mit
- wiederum folgender Strömungsverlangsamung

wird noch dadurch gefördert, daß das Blut in den kutanen Gefäßen schnell die Umgebungstemperatur annimmt und verstärkt aggregiert. Das Resultat ist eine Hämostase (zyanotische Phase des Anfalls). Erst mit Hilfe einer histaminogenen Vasodilatation kommt die Mikrozirkulation wieder in Gang.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptome treten anfallsartig auf. Typisch für das primäre Raynaud-Phänomen:

- symmetrischer Befall der Finger bis zu den Grundgelenken
- Aussparung der Daumen (s. Abb. 1.61)
- 3 Phasen: Blässe-Zyanose-Rötung (sog. „Trikolore-Phänomen“; nicht obligat)

Die isolierte paroxysmale Blässe eines einzelnen Fingers (Digitus mortuus) ist dagegen für eine organische Arteriopathie nicht beweisend.

Diagnostisches Vorgehen

Als wichtigste nichtinvasive Untersuchungsmethode bei Verdacht auf ein primäres Raynaud-Phänomen gilt die akrale Lichttransmissions-Plethysmographie. Sie erlaubt die Morphologieanalyse der Pulswelle nativ sowie nach Provokation mit Wärme bzw. mit vasoaktiven Substanzen wie Nitroglyzerin (s. Abb. 1.62). Typisch für die Vasospastik ist ein abgeflachter Kurvenverlauf mit

- verlängerter Anstiegszeit
- Gipfelabrundung und
- aufgehobener Dikrotie im abfallenden Kurvenschenkel

Unter Nitroglyzerineinwirkung, bukkal appliziert, gewinnt die Pulskurve in wenigen Minuten ihre altersphysiologische



Abb. 1.61 Primäres Raynaud-Phänomen – Stadium der Blässe

Form zurück, sofern es sich um eine reine Vasospastik handelt. Falsch-negative Befunde sind allerdings bei einseitigen Digitalarterienverschlüssen oder bei hochwertigen Kollateralüberbrückungen möglich (häufig bei der chronischen Polyarthritis).
Sehr aussagekräftig sind dopplersonographische Messungen der systolischen Drücke
- an den radialen und ulnaren Fingerarterien
- in der Fingerkuppenregion
- an den brachialen, radialen und ulnaren Arterien
- über dem Hohlhandbogen

Anders als die akrale Plethysmographie kann so sicher zwischen radialen und ulnaren Digitalarterien differenziert werden.
Mit der Kapillarmikroskopie lassen sich gut morphologische Kapillarveränderungen nachweisen, die für eine sekundäre Genese der Erkrankung, z.B. bei Kollagenosen, sprechen (s. Abschnitt Rheumatische Erkrankungen). Sie wird oft bei der Frage primäres–sekundäres Raynaud-Phänomen als Screeningverfahren eingesetzt.
Tabelle 1.29 zeigt die diagnostischen Maßnahmen im Vorfeld der Arteriographie beim Raynaud-Phänomen.
Die Arteriographie der Hand ist für organische Gefäßveränderungen richtungweisend und wird beim hochgradigen Verdacht auf ein sekundäres Raynaud-Phänomen (suspected primary Raynaud phenomen) eingesetzt; Vorstadien einer organischen Arteriopathie werden jedoch nicht sicher erfaßt.
Beim primären Raynaud-Phänomen zeigt die Basisangiographie eine Vasospastik mit hochgradiger fadenförmiger Engstellung der Gefäße und verzögerter Einstromphase des

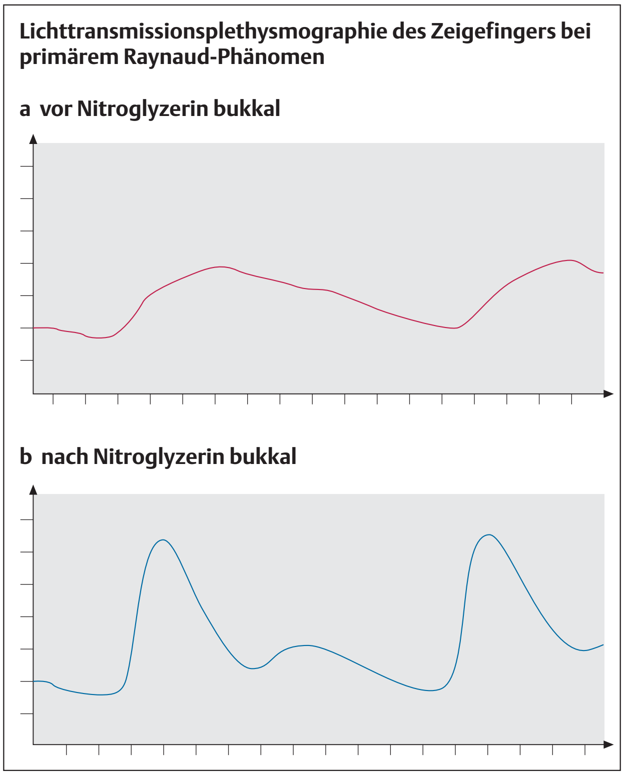


Abb. 1.62 Lichttransmissions-Plethysmographie des Zeigefingers bei primärem Raynaud-Phänomen; a vor, b nach Nitroglyzeringabe bukkal

Kontrastmittels. Eine akrale Füllung wird meist nicht erreicht. Das Kontrollangiogramm nach i.a.-Applikation eines gefäßerweiternden Medikaments (z.B. Priscol) zeigt in der Regel einen verbesserten bis normalen Befund (s. Abb. 1.63). Der Gefäßtonus kann allerdings noch immer erhöht sein.

Differentialdiagnose

Auszuschließen sind alle Grunderkrankungen, die zu einem sekundären Raynaud-Phänomen bei organischen Gefäßveränderungen führen. Diese sind in Tabelle 1.30 aufgeführt. Abzugrenzen bleibt daneben die Akrozyanose, der der Anfallscharakter fehlt.

Tab. 1.29 **Verdächtiges primäres Raynaud-Phänomen und sekundäres Raynaud-Phänomen–Pathologische Befunde und diagnostisches Minimalprogramm**

	ergänzend zum klinischen Befund			
	± ANA	± Kapillarmikroskopie	± ANA ± Kapillarmikroskopie	± ANA ± Kapillarmikroskopie ± Röntgen Hände ± Röntgen Lunge
suspektes primäres Raynaud-Phänomen	86%	81%	95%	100%
sekundäres Raynaud-Phänomen	98%	96%	98%	98%

ANA = antinukleäre Antikörper



Abb. 1.63 Primäres Raynaud-Phänomen – Angiographie der Hand vor und nach Priscolgabe

Therapie

Eine Kausaltherapie des primären Raynaud-Phänomens ist nicht bekannt. Eine medikamentöse Behandlung sollte so lange wie möglich hinausgeschoben werden. Neben dem konsequenten Schutz der Akren vor Kälte-und Nässeeinwirkung (Verdunstungskälte) ist in schweren Fällen Nifedipin oral bzw. Nitroglyzerinsalbe indiziert, um Paroxysmen zu verhindern. Ultima ratio ist in schwersten Fällen die obere thorakale Sympathektomie. Um deren voraussichtliche Effektivität zu prüfen, muß vorher eine Ganglium-stellatum-Blockade durchgeführt werden.
Die Prognose des primären Raynaud-Phänomens ist günstig; oft heilt die Krankheit nach der Menopause aus. Während einer Gravidität klingen die Beschwerden meist ab, gelegentlich treten sie auch nach der Entbindung auf Dauer nicht mehr in Erscheinung.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Berufsanamnese
- Möglichkeiten der Kälteprotektion besprechen
- Frage nach der Einnahme von Migränemitteln!

Sekundäres Raynaud-Phänomen

Man nimmt an, daß etwa 90% der Raynaud-Attacken sekundärer Natur sind. Manifestationsalter und Geschlechterverteilung hängen von der Grunderkrankung ab. Dabei kann es sich um die unterschiedlichsten Erkrankungen handeln, die auch rezidivierende Mikrotraumen und chronische Intoxikationen einschließen (s. Tab. 1.30).

Pathophysiologie: Beim sekundären Raynaud-Syndrom liegt in der Regel eine obliterierende Angiopathie vor, bei der der poststenotische arterielle Druck herabgesetzt ist. Um die paroxysmale Ischämie der Finger auszulösen, genügt bereits die physiologische kältebedingte Vasokonstriktion: Der kritische Verschlußdruck der Fingergefäße wird unterschritten, was einen schweren ischämischen Anfall auslöst.



Abb. 1.64 Sekundäres Raynaud-Phänomen bei Kollagenose – Angiogramm der Hand

Tab. 1.30 **Sekundäres Raynaud-Phänomen – Mögliche Ursachen** (nach Heidrich)

Arterienverschlüsse
- Arteriosklerosis obliterans
- Thrombangiitis obliterans
- Embolie

Kollagenosen
- Periarteriitis nodosa
- Lupus erythematodes disseminatus
- Wegner-Granulomatose
- progressive Sklerodermie
- CREST-Syndrom
- Sharp-Syndrom
- Dermatomyositis
- chronische Polyarthritis
- Dupuytren Kontraktur
- eosinophile Fasziitis

neurologische Erkrankungen
- multiple Sklerose
- Neuritis
- Poliomyelitis
- Syringomyelie
- spinale Tumoren
- zerebrale Endangiitis
- apoplektischer Insult
- Kausalgie
- Karpaltunnelsyndrom

Schultergürtelsyndrome
- Scalenus-anterior-Syndrom
- Halsrippe
- Kostoklavikularsyndrom
- Hyperabduktionssysndrom

Wirbelsäulenerkrankungen
- Skoliose
- Arthrose der HWS
- rheumatoide Spondylitis

Lebererkrankungen
- Leberzirrhose

venöse Verschlüsse
- Achselvenenthrombose

arteriovenöse Kurzschlüsse
- a.v. Fistel
- Cimino-Shunt

Urämie
- Hämodialyse

pulmonale Erkrankungen
- primäre pulmonale Hypertonie

Hypotonie

Nicolau-Syndrom
- periphere Embolisierung mit Gangrän nach intramuskulärer Injektion von kristallinem Penicillin usw.

hämatogene Erkrankungen
- Kälteagglutination
- Kryoglobulinämie
- Polyzythämie
- Paraproteinämie
- (Plasmozytom)

endokrine Erkrankungen
- Hypoparathyreoidismus
- Hypothyreose
- Phäochromozytom

Intoxikationen
- Polyvinylchlorid (PVC)
- Schwermetalle (Arsen, Blei)
- Ergotamine
- Serotonin
- Cyanamid
- Pilztoxine
- Olefin

medikamentöse Nebenwirkungen
- Clonidin
- Noradrenalin
- hormonale Antikonzeptiva
- Bleomycin
- Betablocker
- Vinblastin

Traumata
- lokale Verletzungen und Operationen
- berufsbedingte Mikrotraumen (Preßlufthammer, Kettensäge)
- Röntgenstrahlen
- (berufsbedingte lokalthermische Einflüsse)

paraneoplastische Syndrome
- Karzinome

Thesaurismosen
- Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry-Syndrom)

lymphatische Abflußstörungen
- Yellow nail syndrome

bakterielle Infektionen
- Entamoeba histolytica

arterielle Gefäßdysplasien

Symptomatik

Das sekundäre Raynaud-Syndrom äußert sich in den typischen paroxysmalen Ischämien, wobei jedoch die reaktive Hyperämie häufig fehlt.
Die Übergänge von schmerzhaften Ischämieattacken zu persistierenden Beschwerden mit Parästhesien, Kältegefühl, Schmerzen und Gewebsnekrosen sind fließend. Ein völlig beschwerdefreies Intervall ist eher die Ausnahme. Die Neigung zu trophischen Störungen ist groß, insbesondere wenn organische Gefäßwandläsionen beide Digitalarterien befallen oder zusätzlich die A. ulnaris bzw. Gefäße im Arcus palmaris betroffen sind. Dies kommt vor allem bei der Thrombangiitis obliterans und der systemischen Sklerose vor (s. Abb. 1.64).

Diagnostik

Große diagnostische Aussagekraft hat bereits die körperliche Untersuchung mit Faustschlußprobe. Suspekt ist immer der Befall einzelner Finger oder eine starke Asymmetrie. Die apparativen Untersuchungsverfahren sind die gleichen wie bei Verdacht auf primäres Raynaud-Phänomen. Differentialdiagnostisch muß das ganze Spektrum der in Tabelle 1.30 aufgeführten Krankheiten berücksichtigt werden.

Therapie

Die Behandlung des Grundleidens bestimmt das therapeutische Vorgehen. Vasokonstriktorische Reize durch Kälte oder mechanische Irritation sollten vermieden werden. Faustschlußübungen regen die Kollateralenbildung an. Als vasoaktives Medikament hat sich Prostaglandin E1 bewährt.

Verlauf und Prognose

Die Prognose des sekundären Raynaud-Phänomens wird durch den Verlauf der Grundkrankheit bestimmt. Als besonders therapieresistent erweist sich das Raynaud-Phänomen bei systemischer Sklerose. Bei der Thrombangiitis obliterans ist der Verzicht auf den Nikotinkonsum entscheidend.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Über Wesen und Beinflußbarkeit der Grundkrankheit aufklären. Information über lokal-protektive Maßnahmen.

SERVICE Raynaud-Phänomen

Literatur

Kallenberg CGM: Connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon alone. Ann Rheum Dis 50 (1991) 666–667

Mahler F: Raynaud-Symptomatik: Diagnostik und Therapie. Ther Umschau 42 (1985) 671–677

Schnabel A, Gross WL: Raynaud-Syndrom. Internist 36 (1996) 867–879

Wagner HH, Alexander K: Durchblutungsstörungen der Hände. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-777401-2

Zamora MR, O Brien RF et al.: Serum endothelin 1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. Lancet 336 (1990) 1144–1147

Keywords

Raynaud's phenomenon, Raynaud's disease, Raynaud's gangrene

1.3 Hypotonie – Orthostase

Horst Rieger

Auf einen Blick

Oberbegrifflich sind arterielle Hypotonie und Orthostasesyndrom Teil dessen, was allgemein unter dem Begriff der hyper- und hypodynamen Formen funktioneller kardiovaskulärer Kreislaufstörungen subsumiert wird. Die hyperdynamen Formen, z.B. hyperkinetisches Herzsyndrom, hypertone Regulationsstörungen oder sympathikovasale Krise, werden hier nicht besprochen. Hypodyname Formen (auch: hypotone Kreislaufregulationsstörungen) sind die chronische arterielle Hypotonie und die orthostatische Fehlregulation.

Unter pathologischer Orthostasereaktion versteht man die Unfähigkeit des Kreislaufs, Blutdruck und Herzminutenvolumen (HMV) nach Lageänderung vom Liegen zum Stehen im Regelbereich zu halten. Klinische Symptome beruhen dabei auf einer zerebralen Minderperfusion. Die pathologische Orthostasereaktion ist meist Teil der chronischen Hypotonie, kann aber auch unabhängig von ihr auftreten.

Eine chronische arterielle Hypotonie liegt vor, wenn der systolische Spontanblutdruck in Ruhe reproduzierbar < 110 mmHg bei Männern und < 100 mmHg bei Frauen und/oder der diastolische Druck weniger als 70 bzw. 60 mmHg beträgt. Andere Definitionen lassen das Geschlecht außen vor, heben dagegen auf das Alter ab: systolische Druckgrenze bei < 40jährigen 100 mmHg, bei > 40jährigen 105 mmHg.

Ist die chronische Hypotonie asymptomatisch, handelt es sich um eine konstitutionelle Normvariante ohne Krankheitswert. Bestehen Symptome, muß die primäre Form von sekundären Formen abgegrenzt werden (s. Tab. 1.31).

Tab. 1.31 **Hypotonie – Ätiologie**

primäre chronische Hypotonie

Synonyme:
- idiopathische Hypotonie
- essentielle Hypotonie
- konstitutionelle Hypotonie

autonome orthostatische Hypotonie
- Shy-Drager-Syndrom
- Dopamin-beta-Hydroxylase-Defekt
- Riley-Day-Syndrom

sekundäre chronische Hypotonie

kardial
- myokardiale Insuffizienz
- Aortenstenose, Mitralstenose, Mitralsegelprolaps
- Pericarditis constrictiva
- Myokarditis
- Herzrhythmusstörungen

vaskulär
- schwere chronische venöse Insuffizienz
- periphere Vasodilatation bei Anaphylaxie
- Pseudohypotonie bei Stenose oder Verschluß der A. subclavia oder des Truncus brachiocephalicus (Aortenbogen-Syndrom)

neurogen
- Polyneuropathie
- Tabes dorsalis
- Morbus Parkinson
- Amyloidose des ZNS
- multiple Sklerose
- Enzephalomyelitis
- unerwünschte Arzneimittelwirkung

Volumenmangel
- Blutverlust
- Dehydratation

endokrin
- Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
- Nebenniereninsuffizienz
- Hypothyreose
- Hypoglykämie
- Bartter-Syndrom
- Hyperparathyreoidismus

medikamentös
- Antihypertonika
- Diuretika
- Vasodilatantien
- Nitropräparate
- Antikonvulsiva
- Antiparkinsonmittel
- Tranquilizer
- Antidepressiva
- Neuroleptika
- Antimalariamittel
- Zytostatika

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz klinisch manifester hypotoner Kreislaufregulationsstörungen wird für die Gesamtbevölkerung des alten Bundesgebiets mit 2–4% angegeben. Studenten sind zu 51%, Bewohner von Altenheimen zu 25% beteiligt. Ambulante Allgemeinpatienten haben in 10–20%, selektierte kardiologische Patienten sogar in 38% der Fälle einschlägige Beschwerden. Stationäre Patienten unterscheiden sich mit 1,2–7% nicht von der Gesamtbevölkerung. Ob Frauen häufiger betroffen sind als Männer, wird zunehmend bezweifelt.

Physiologie

Entscheidend für die Organfunktion ist die Organperfusion. Wesentliche hämodynamische Voraussetzung hierfür ist eine zwischen zuführender Arterie und abführender Vene bestehende ausreichende arteriovenöse Druckdifferenz. Diese wird im wesentlichen durch den arteriellen Mitteldruck (Regelgröße) bestimmt (s. Abb. 1.65). Regelglieder sind

- die Pumpfunktion des Herzens
- die Vasokonstriktionsfunktion der kleinen Arterien und Arteriolen
- die kapazitive Funktion der Venen und – mit gewisser zeitlicher Regelverzögerung –
- die volumenkontrollierende Funktion der Niere und des natriuretischen atrialen Systems

Die Regelglieder ihrerseits werden durch das autonome Nervensystem kontrolliert. Zum Kontroll- und Informationssystem gehören

- die Barorezeptoren (dp/dt-Regler)
- der von ihnen ausgehende afferente Informationstransport (N. glossopharyngeus, N. vagus)
- das Regelzentrum (Hirnstamm, Vasomotorenzentrum)
- der efferente Informationstransport (N. vagus zum Herzen, thalamospinale Fasern zum Rückenmark, Sympathikus vom Rückenmark zum Gefäßsystem, zum Nebennierenmark und zum juxtaglomerulären Apparat der Nieren)

Der venöse Rückstrom beruht im Liegen auf der Druckdifferenz zwischen Venolen und rechtem Vorhof (15 mmHg). Unterstützend kommen die synchrone Verschiebung der kardialen Ventilebene und die druckmodulierende Wirkung der Atmung hinzu.

Beim Übergang vom Liegen zum Stehen kommt es gravitationsbedingt zu einem venösen Pooling, da sich das venöse Gefäßsystem stark ausweiten läßt. Durch die Verminderung des venösen Rückflußvolumens fallen die atrialen Füllungsdrücke und als Folge das HMV um ca. 20% ab. Unmittelbar nach Lagewechsel kommt es somit selbst beim Gesunden zu einer Abnahme des arteriellen Mitteldrucks um ca. 10–12%. Über die vegetativen Gegenregulationsmechanismen (Zunahme des HMV, periphere Vasokonstriktion, Venentonisierung, Volumenkonservierung) stellt sich beim Gesunden unter Kipptischbedingungen ca. 10 sec nach Lagewechsel der diastolische Blutdruck auf einen erhöhten (+10%) und der systolische auf einen leicht erniedrigten Wert (-5%) bei einem in etwa wiederhergestellten Mitteldruck ein. Die Pulsfrequenz steigt um ca. 20–25%.

Pathophysiologie

Die chronische Hypotonie und – noch stärker – die pathologische Orthostaseregulation beruhen auf einer Dys- oder gar fehlenden Funktion eines oder mehrerer Regelelemente der

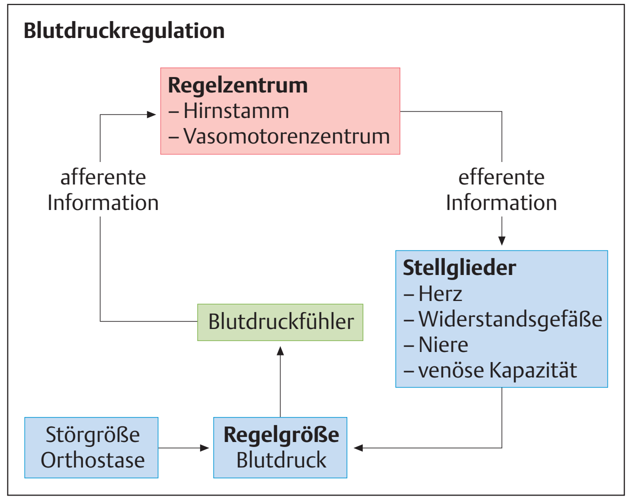


Abb. 1.65 Orthostatische Reaktion – Regulationsmechanismen

Blutdruckregulation (s. Abb. 1.65). Die Folge ist eine nach Lagewechsel weit größere Abnahme des HMV als beim Gesunden, die 40% oder mehr betragen kann.

Der pathologischen Orthostaseregulation liegen drei pathogenetische Mechanismen zugrunde, die isoliert oder in Kombination wirksam werden können:

- Fehlfunktionen des druckaufbauenden Systems (Herz und/oder Widerstandsgefäße)
- Fehlfunktion des volumenregulierenden Systems (Niere, natriuretischer Faktor) und der venösen Kapazitätsgefäße
- Fehlfunktion des vegetativen Informationssystems (Barorezeptoren, Afferenzen, Zentrum, Efferenzen einschließlich der adrenergen Transmittersubstanzen und peripheren Rezeptoren)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Für einen hypotonen Symptomenkomplex pathognomonische Beschwerden gibt es nicht. Die Patientenangaben sind vielfältig (s. Tab. 1.32). Gewöhnlich treten Beschwerden nur nach raschem Aufstehen auf. Nicht der niedrige Blutdruck oder der Blutdruckabfall nach dem Aufstehen als solcher ist beschwerderelevant (Orthostaseeffekt), sondern die Unfähigkeit, den Blutdruck an die veränderten Bedingungen anzupassen (Orthostasesyndrom). Auf ein Orthostasesyndrom weisen

Tab. 1.32 **Hypotension – Symptomatik**

subjektive Symptome
– Ermüdung
– Gedächtnisstörung
– Konzentrationsschwäche
– Kopfschmerzen
– Schwindel
objektive Symptome
– Blässe
– Hyperventilation
– Kollapsneigung
– Ohrensausen
– Schweißausbrüche
– Tachykardie mit Extrasystolien

- lageabhängige und reproduzierbare Schwindelempfindungen
- „Schwarzwerden“ vor den Augen oder
- kurze Ohnmachten bei längerer Stehbelastung, vor allem bei warmer Witterung

hin. Charakteristisch ist, daß alle Beschwerden strikt mit der Orthostase verknüpft sind und nach dem Hinlegen rasch und folgenlos wieder verschwinden. Der orthostatische Kollaps kann als Schutzreflex verstanden werden, um die vitalen Organe beim Zusammenbruch der Kreislaufregulation vor irreversiblen ischämischen Schäden zu schützen.
Es besteht keine Korrelation zwischen der Symptomausprägung und der absoluten Höhe des Blutdrucks. Eine ausgeprägte Hypotonie kann mit völliger Beschwerdefreiheit einhergehen, während Normotoniker durchaus unter einem Orthostasesyndrom leiden können.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose einer chronischen arteriellen Hypotonie mit Krankheitswert kann zusammenfassend unter folgenden Bedingungen gestellt werden:
- suspektes Beschwerdebild
- repräsentative hypotone Blutdruckwerte und/oder pathologischer Orthostasetest
- Ausschluß einer sekundären Form

Der klinische Befund bei Patienten mit primärer chronischer Hypotonie gibt nicht viel her. Abgesehen von hypotonen Blutdruckwerten, sind der körperliche und laborchemische Untersuchungsbefund normal. Die Repräsentativität der gemessenen Werte sollte durch die diskontinuierliche ambulante Blutdrucklangzeitmessung (in Abständen von 5–30 min über 24 oder 48 h) oder durch die kontinuierliche Messung mittels Fingerplethysmographie gesichert werden.

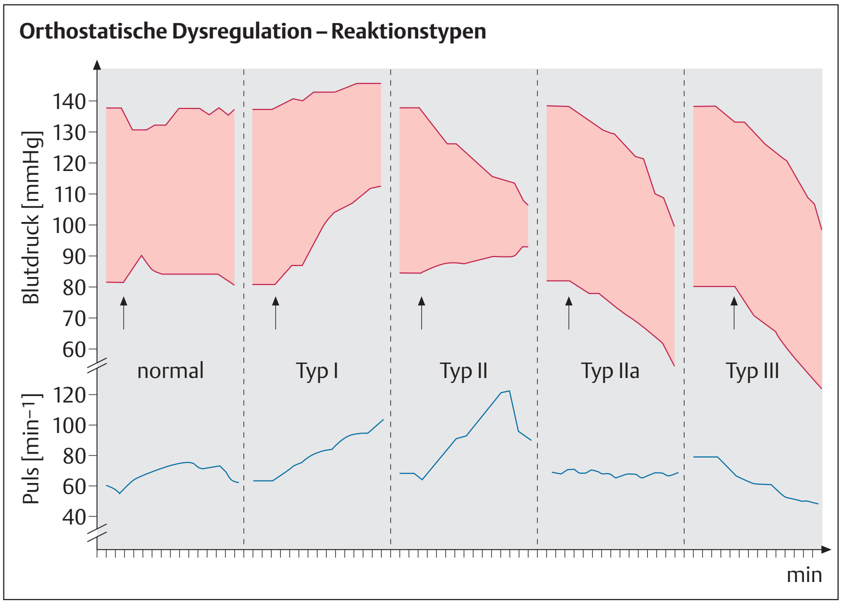


Abb. 1.66 Orthostatische Dysregulation – Reaktionstypen

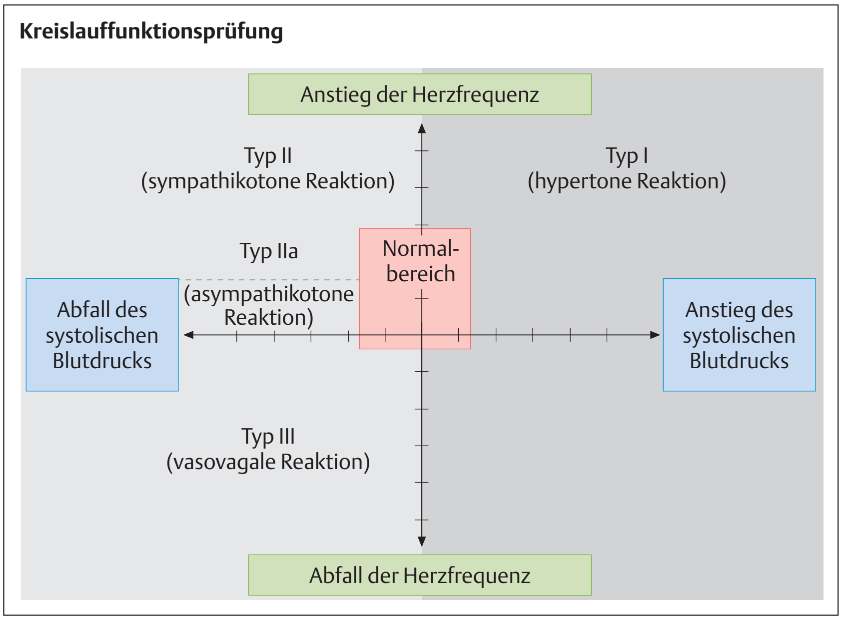


Abb. 1.67 Kreislauftests – Auswertungsschema

DD 1.6 Differentialdiagnose Orthostatische Dysregulation

Typisierung	Befund/Hinweise
Typ I hypersympathikotone (hypertone) Reaktion, konstitutionelle Hypotonie	starkes venöses Pooling mit maximaler bis überschießender sympathikotoner Anpassung, hohe Katecholaminkonzentrationen in der Stehphase des Schellong-Tests; starker Anstieg von Herzfrequenz und diastolischem Blutdruck, ggf. Blutdruckabfall und Kollaps in der Stehphase; Therapie: Sekalealkaloide, evtl. Mineralokortikoide
Typ II hyposympathikotone Reaktion	mit 80–85 % häufigste pathologische Orthostasereaktion; reduzierter Katecholaminanstieg in der Stehphase, Anstieg der Herzfrequenz, Abnahme des systolischen Blutdrucks; Therapie: Sekalealkaloide, bei Versagen zusätzlich Mineralokortikoide, alternativ sympathikomimetikaähnliche Substanzen
Typ IIa asympathikotone Reaktion	völliges Versagen der reflektorischen Gegenregulation; Funktionsstörung im Barorezeptorenbereich oder in der vegetativen Informationsschleife; kein meßbarer Katecholaminanstieg im Stehen; praktisch keine Herzfrequenzreaktion, Blutdruckabfall, Kollaps; Therapie: Sekalealkaloide, Mineralokortikoide, ggf. Sympathikomimetika
Typ III vagovasale Reaktion, vagovasale Synkope	typisch: Ohnmacht z. B. bei langem Stehen; zu großes venöses Pooling; Bradykardie, Blutdruckabfall; Diagnostik siehe Abb. 1.67; Therapie: wie bei orthostatischer Dysregulation Typ IIa

Testungen

Allen Tests ist das Prinzip gemeinsam, durch eine ausreichend große Störgröße (orthostasebedingte Verlagerung des Blutvolumens) die Kreislaufregulation zu belasten und die Reaktion der repräsentativen Kreislaufgrößen zu messen (vor allem Herzfrequenz, systolischer und diastolicher Blutdruck).
Um eine Verfälschung des Blutdrucks durch die Untersuchungssituation (Erregung) selbst zu vermeiden, kann den Tests eine Meßserie vorgeschaltet werden (2 min Sitzen, 1 min Liegen, 5 min Stehen, Blutdruckmessung nach 1, 3 und 5 min Liegen). Der niedrigste Blutdruckwert spiegelt den tatsächlichen Druck am ehesten wider.

Schellong-Test: Neben der manuell gemessenen Pulsfrequenz wird der Blutdruck
- während der initialen Liegephase (3–5 min)
- in der sich anschließenden Stehphase (8–10 min)
- in der erneuten Liegephase

im Minutenabstand gemessen und graphisch gegen die Zeit aufgetragen. Einzige Ausnahme ist die erste Messung unmittelbar nach Lagewechsel.

Nach Thulesius modifizierter Schellong-Test: Er beinhaltet die zusätzliche kontinuierliche EKG-Ableitung, so daß eine zumindest partielle Erfassung auch der orthostatischen Frühreaktion über die EKG-vermittelte Herzfrequenz möglich ist. Mit der heute verfügbaren automatischen und in kurzen Zeitabständen durchführbaren Blutdruckmessung kann die Frühphase evtl. auch blutdruckmäßig erfaßt werden (vollständig geht dies nur mit der kontinuierlichen Registrierung von HMV und zentralem Venendruck). Nach Thulesius sollte die initiale Liegephase 10 min und die anschließende Stehphase 7 min betragen.

Kipptisch: Exakter und variabler zu gestalten sind die Untersuchungsbedingungen mit Kipptisch. Dieser bedeutet die stärkste orthostatische Provokation, da die Wadenmuskelpumpe als den venösen Rückstrom unterstützendes Moment fortfällt. Der Kipptischtest ist gemeinsam mit weiteren begleitenden Messungen (z. B. Größe und Geschwindigkeit der Blutvolumenverlagerung, HMV, zentraler Venendruck) oft wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.
Mit Hilfe dieser Pauschaltestungen des Regulationssystems können vier orthostatische Reaktionstypen voneinander unterschieden werden (s. Abb. 1.66 und DD 1.6). Die Unterscheidung ist für die Therapieplanung hilfreich. Zur Auswertung der Kreislauftests siehe Abbildung 1.67.

Differentialdiagnose (s. DD 1.6)

Therapie

Die chronische Hypotonie ohne belästigende Beschwerden ist ein Konstitutionsmerkmal (Normvariante) ohne Krankheitswert und somit nicht behandlungsbedürftig.
Die Therapie der klinisch manifesten chronischen Hypotonie und des Orthostasesyndroms (subjektive Beschwerden plus objektive Symptome) richtet sich nach der Schwere der Symptomatik, dem orthostatischen Reaktionstyp (s. DD 1.6) und gegebenenfalls (wenn sekundär) nach der auslösenden Grundkrankheit.

Allgemeine Maßnahmen

Die Basistherapie aller Formen der klinisch manifesten chronischen Hypotonie oder des Orthostasesyndroms zielt im wesentlichen auf eine Reduktion des orthostasebedingten venösen Pooling-Effektes ab. Empfehlungen für den Patienten sind:
- abrupte Positionsänderungen und langes Stehen vermeiden; statt dessen möglichst langsames und stufenweises Aufstehen mit bewußtem Einsatz der Wadenmuskelpumpe.
- mit um 20° erhöht liegendem Kopf schlafen. Durch die hierdurch erzielte Reduktion der nächtlichen Diurese steht morgens ein größeres zirkulierendes Blutvolumen zur Verfügung
- Salzzulagen (ca. 9 g NaCl/d)
- größere Trinkmengen (2–3 l/d)
- morgens 2 Tassen starken Kaffees (entspricht ca. 250 mg Koffein)
- mehrfache kleinere Mahlzeiten am Tag
- allgemeines Körpertraining und sportliche Betätigung jeder Art, vorzugsweise Ausdauersportarten
- Steigerung der Wadenmuskelpumpe durch isometrisches Muskeltraining der Beine und Tragen von Kompressionsstrümpfen, vor allem bei gleichzeitig vorliegender chronischer venöser Insuffizienz

Bei konsequenter Anwendung bzw. Durchführung dieser Maßnahmen läßt sich häufig die Medikamenteneinnahme vermeiden. Bei jeder primären (essentiellen) Hypotonie sollte außerdem auf die relative Harmlosigkeit des Leidens hingewiesen werden.

Medikamentöse Behandlung

Grundsätzlich stehen zur Behandlung mehrere Substanzgruppen zur Verfügung (s. Plus 1.13)

- Sekalealkaloide
- Sympathikomimetika
- Mineralokortikoide

Der Nutzen der Antihypotonika wird häufig überbewertet und steht in keinem Verhältnis zur Vielzahl der im Handel befindlichen Präparate. Eine Indikation sollte nur für die Fälle gesehen werden, die auf die o.g. Allgemeinmaßnahmen nicht ausreichend reagieren. Hierzu gehören die selteneren, aber meist schwereren Fälle von autonomer Dysregulation. Therapiemaßnahmen sollten sich grundsätzlich am pathogenetischen Grundmuster des Krankheitsbildes orientieren.

Verlauf und Prognose

Patienten mit chronischer primärer Hypotonie haben quoad vitam eine gute, möglicherweise sogar eine überdurchschnittlich günstige Prognose. Die Prognose hinsichtlich der Beschwerden und ihrer Verarbeitung ist eher zweifelhaft. Bei sekundärer Hypotonie hängt die Prognose vom Grundleiden ab. Bei idiopathischen autonomen Hypotonieformen und Orthostasesyndromen ist die Prognose quoad vitam ungünstiger, vor allem bei Mitbeteiligung des zentralen Nervensystems. Die mittlere Lebenserwartung nach Erstmanifestation wird mit 10 Jahren angegeben.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die weitaus häufigste Form der chronischen Hypotonien ist die primäre. In diesen Fällen ist dem symptomatischen Patienten die grundsätzliche Gutartigkeit der Erkrankung zu verdeutlichen. Es muß versucht werden, die Bedeutung der allgemeinen Therapiemaßnahmen hervorzuheben und anhand einfach gehaltener Zusammenhangsdarstellungen der Orthostasemechanismen Einsicht und Mitarbeit zu fördern.

PLUS

1.13 Medikamentöse Behandlung der primären chronischen Hypotonie

Sympathikomimetika

Wirkung
- Rezeptorenstimulation vorwiegend der arteriellen Widerstandsgefäße, aber auch der venösen Gefäße
- β1-Rezeptor-Stimulation am Herzen

Dosierung
- Etilefrin (Effortil, Circupon) 3x25–x50 mg/d oral
- Norfenefrin (Novadral, Stagural) 3x15–x45 mg/d

sympathikomimetikaähnliche Substanzen

Wirkung
- Vasokonstriktion endarterieller, arteriolärer und venöser Gefäße

Dosierung
- Amezinium (Regulton, Supratonin) 1–3x10 mg/d
- Gepefrin (Pressionorm) 30–60 mg/d

unerwünschte Wirkungen
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Unruhe
- Herzrhythmusstörungen

Kontraindikationen
- Herzrhythmusstörungen

Noradrenalinvorstufen

Wirkung
- Antagonistischer Effekt an den gefäßständigen Dopaminrezeptoren mit nahezu ausschließlich arteriolären Vasokonstriktionen

Dosierung
- Metoclopramid (Paspertin) 3x10 mg/d

hydrierte Sekalealkaloide

Wirkung

Stimulation der „venösen" α-Rezeptoren mit
- Tonuserhöhung der Kapazitätsgefäße
- Entleerung der statischen Blutspeicher

Dosierung
- Dihydergot 2x2,5–5 mg/d oral
- Dihydergot forte 2–x2,5 mg/d oral
- bei Beschwerdefreiheit Dosisreduktion auf 2,5 mg morgens

unerwünschte Wirkungen
- Übelkeit
- periphere vasospastische Syndrome

cave: Ergotismus

Niedrige biologische Verfügbarkeit (hoher First-pass-Effekt), jedoch bildet sich ein wirksamer Metabolit. Wirkungseintritt nicht vor dem 4. Behandlungstag.

Mineralokortikoide

Wirkung
- Natrium- und Wasserretention
- Erniedrigung der Ansprechschwelle der glatten Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktorische Substanzen

Dosierung
- 9-α-Fluorhydrocortison (Astonin H) 0,1–0,3 mg/d

unerwünschte Wirkungen
- Ödeme
- Hypertonie
- myokardiale Insuffizienz
- Hypokaliämie

Kontraindikationen
- Leberzirrhose
- Herzinsuffizienz

SERVICE Hypotonie – Orthostase

Literatur

Baumgart P, Spieker C: Hypotonie – Diagnostik: ABDM vs Orthostase-Test mit konventioneller oder Finapres-Blutdruckmessung. Nieren Hochdruckkrankh 22 (1993) 211–212

Becker K, Keuser R, Weber M, Steffen HM: Autonomes Versagen als Ursache von Schwindel und Synkopen. Med Klin 90 (1995) 398–402

Bolte HD: Chronische Hypotension. In: Erdmann E, Riecker G: Klinische Kardiologie. Springer, Heidelberg 1996

Bönner G: Hypotonie. In: Ganten D, Ritz E: Lehrbuch der Hypertonie. Schattauer, Stuttgart (1985) 754–763

Lenga P, Sturm A: Die arterielle Hypotonie. Internist 30 (1989) 57–60

Lydtin H, Trenkwalder P: Funktionelle kardiovaskuläre Syndrome. In: Klaus D: Kardiologie/Hypertonie. Springer, Berlin 1986

Robertson D, Beck C, Todd G: Classification of autonomic disorders. International Angiology 12 (1993) 93–97

Keywords

hypotension, orthostatism, postural hypotension, orthostatic hypotension

Patientenliteratur

Koch L: Niedriger Blutdruck. Sich in Schwung bringen. Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-188-1

1.4 Erkrankungen der Venen

Egon van den Berg

Synonym: Phlebopathien
englisch: venous diseases

Zugang zu venösen Erkrankungen

Erkrankungen der Venen umfassen alle erworbenen Gefäßerkrankungen oder angeborenen Fehlbildungen im venösen Schenkel des Kreislaufs. Ätiologisch liegen ektasierende, entzündliche oder obturierende Veränderungen der Venen zugrunde. Ihre Erscheinungsformen sind die Varikose, die Thrombophlebitis, die Phlebothrombose und die chronische venöse Insuffizienz.

Grundlagen

Im Vergleich zu den arteriellen Gefäßen ist das Venensystem durch einen niedrigen intravasalen Druck gekennzeichnet und seine Dehnbarkeit etwa 200 mal größer.
Die Druckschwankungen im Venensystem sind im allgemeinen gering. Lediglich in den Beinvenen erreichen sie beträchtliche Ausmaße, da sich beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen zu dem hydrodynamisch bedingten Venendruck ein hydrostatischer Anteil addiert, der von der Höhe der über der Meßstelle vorhandenen Blutsäule bestimmt wird. Hierdurch steigt der Druck in den Venen des Fußes um rund 100 mmHg und im Wadenbereich um ca. 70 mmHg an. Diesem intravasalen Druck setzen Venenwände und umgebende Gewebe eine adäquate Gegenkraft entgegen, wobei der von den Venen aufgebrachte Anteil sowohl von kontraktilen als auch von elastischen Strukturen getragen wird.
Von besonderer klinisch-praktischer Bedeutung für den venösen Abstrom am Bein sind die Perforansvenen, die sich auf der sog. Linton-Linie (senkrechte Linie zwischen Innenknöchel und Leiste) befinden und den kräftigen hinteren Bogenast der V. saphena magna direkt mit den Vv. tibiales posteriores verbinden (s. Abb. 1.68).

- Cockett I (6–7 cm über der Fußsohle)
- Cockett II (13–14 cm)
- Cockett III (18–19 cm)
- Sherman (24-cm-Perforansvene)

Ein inkonstanter Klappenbesatz der Beinvenen mit zunehmender Zahl nach distal sichert das „Einbahnprinzip" des venösen Rückstroms Richtung Herz. Die Aufrechterhaltung des normalen venösen Rückstroms im Stehen setzt ein wirkungsvolles Zusammenspiel zwischen der Muskel-Faszien-Pumpe und dem herzwärts (in den Perforansvenen von der Oberfläche in die Tiefe) gerichteten Klappenapparat voraus. Abbildung 1.69 a zeigt schematisch die Funktion der Wadenmuskelpumpe bei suffizienten Venenklappen. Entscheidend dabei ist, daß die geschlossenen Venenklappen, ähnlich wie bei einer Ventilpumpe, einen Reflux in distale Segmente und an die Oberfläche verhindern. Auf diese Weise wird das venöse Blutvolumen Paternoster-artig von Venensegment zu Venensegment herzwärts transportiert.

Perforansvenen

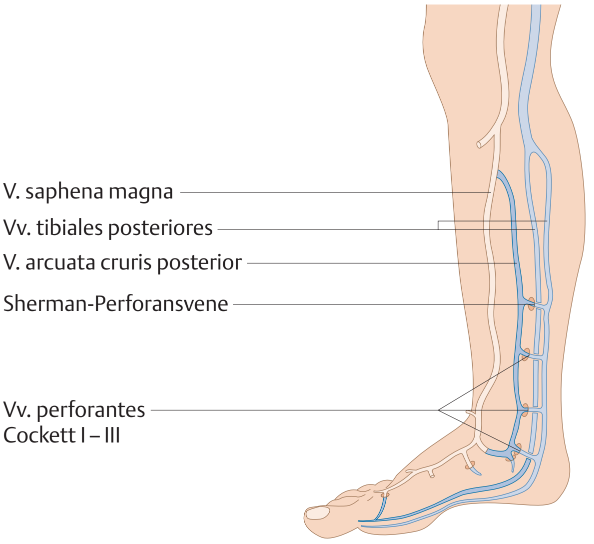


Abb. 1.68 Perforansvenen (schematisch); Verbindung der hinteren Bogenvene (V. arcuata cruris posterior) der V. saphena magna mit den Vv. tibiales posteriores (Cockett-Perforansvenen I-III und Sherman-Perforansvene („24-cm-Perforans")

Wie sich durch Venendruckmessungen beim Gehen oder bei Zehenstandsübungen (Phlebodynamometrie, s. Abb. 1.83 a) verfolgen läßt, wird die peripher-venöse Hypertonie, die beim ruhigen Stehen durch hydrostatische Druckzunahme am Fuß 90–100 mmHg erreicht, durch repetierte Kontraktionen der Muskelpumpe erheblich (auf etwa 30 mmHg) gesenkt.
Die normale Funktion der Wadenmuskelpumpe ist an folgende Bedingungen geknüpft:

- erhaltene Mobilität der Fußgelenke
- ungestörte Aktivierbarkeit der Wadenmuskulatur
- intakte Klappen der tiefen Leitvenen
- intakte Klappen der Perforansvenen
- stenosefreie Abflußbahn

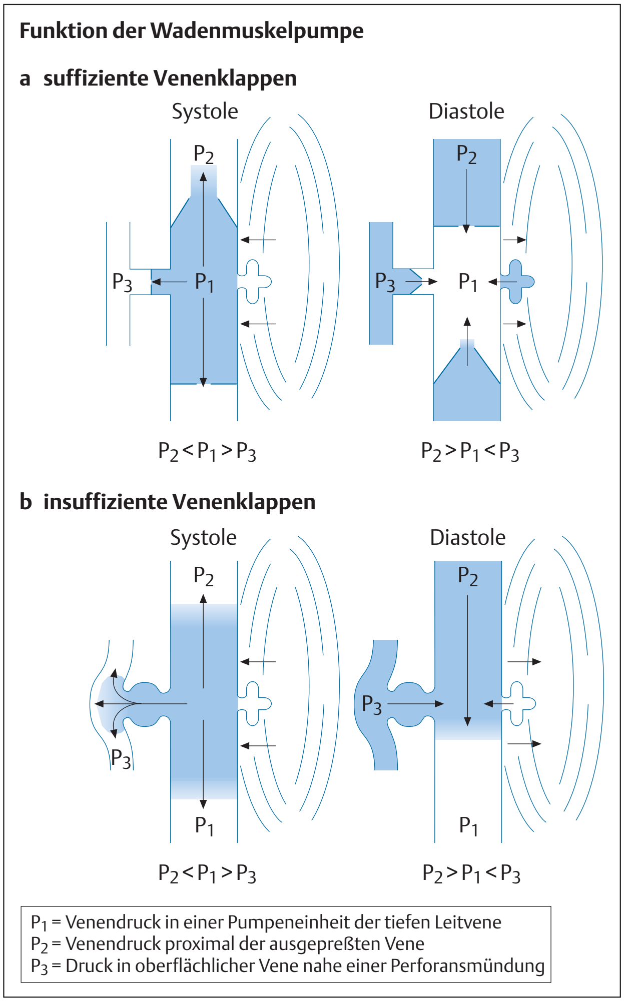


Abb. 1.69 Funktion der Wadenmuskelpumpe bei suffizienten (a) und insuffizienten (b) Venenklappen; Strömungs- und Druckverhältnisse in den oberflächlichen und tiefen Venen während der Muskelkontraktion (Systole) und -relaxation (Diastole) (nach Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie, 1994)

Diagnostisches Vorgehen

Siehe Tabelle 1.33.

Tab. 1.33 **Stufendiagnostik venöser Erkrankungen – Übersicht**

Anamnese
- Familienanamnese
- Eigenanamnese

klinische Untersuchung
- Inspektion
- Palpation

nichtinvasive apparative Diagnostik
- Dopplersonographie
- Duplexsonographie
- Lichtreflexionsrheographie
- Plethysmographie

invasive apparative Diagnostik
- Phlebodynamometrie
- Phlebographie

Laboruntersuchungen
- Entzündungsparameter
- Gerinnungsparameter

Anamnese

Familienanamnese

In der Familienanamnese weisen Varizen, Phlebitiden, Ulzera sowie Thrombosen und Lungenembolien bei den nächsten Familienangehörigen (Eltern, Großeltern und Geschwister) auf eine genetische Prädisposition für Venenerkrankungen hin.

Eigenanamnese

In der Eigenanamnese kann schon bei einem Großteil der Patienten entschieden werden, ob das Beschwerdebild venös, arteriell oder nichtvaskulär (meist spondylogen oder neuro-muskulär) bedingt ist. Häufig geben die Patienten mit
- Müdigkeit in den Beinen
- Schweregefühl („Blei in den Beinen")
- Spannungsgefühl in den Beinen
- Unruhe in den Beinen (restless legs)
- nächtlichen Wadenkrämpfen
- ziehenden Schmerzen in den Beinen
- Schwellungen der Beine

eher unspezifische Beschwerden an, die ein gezieltes Nachfragen erfordern. Neben Venenerkrankungen kommen für diese Symptome als Ursache in Betracht
- arterielle Verschlußkrankheit (Claudicatio intermittens, nächtliche Ruheschmerzen)
- myogene Ursachen (Muskelfaserriß, Myositis, Myopathien)
- neurogene Störungen (Polyneuropathie, Polyradikulitis, Myelitis, Claudicatio spinalis, Nervenwurzelkompression, Kausalgie)
- orthopädische Ursachen (Arthrosen des Hüft- und Kniegelenks, Arthritiden, Senk- und Spreizfüße, Tendinosen, Myogelosen)

Venöse Beinbeschwerden

- treten besonders nach längerem Sitzen und Stehen auf – typisch sind Anschwellen der Knöchelregion/des distalen Unterschenkels, Müdigkeit und Schweregefühl – und bessern sich durch Hochlagerung und Gehen (chronische venöse Insuffizienz)
- treten verstärkt in der heißen Jahreszeit auf
- werden durch Kälteanwendung gelindert
- sind meist an der Innenseite des Beines lokalisiert
- können bei der akuten Phlebothrombose als Fußsohlenschmerz beim Auftreten imponieren
- typisch ist auch die prämenstruelle Verschlimmerung

Anamnestisch eruierbare Begleitumstände und -erkrankungen, die eine Thrombose begünstigt haben könnten, sind im Kapitel Phlebothrombose aufgelistet.

Inspektion

Außer bei der akuten tiefen Beinvenenthrombose erfolgt die Inspektion der vollständig unbedeckten Beine im Stehen und von allen Seiten. Sie wird am sinnvollsten von oben nach unten durchgeführt und beginnt oberhalb der Leiste.
Neben Typ, Ausprägung und Verteilungsmuster von Varizen ist auf Hautveränderungen zu achten, die die Dekompensation des venösen Rückstroms anzeigen. Beim postthrombotischen Syndrom können diese Symptome auch ohne Varizen auftreten.

Varizentypen der epifaszialen Beinvenen

Stammvarikose
Am häufigsten im Bereich der V. saphena magna lokalisiert, seltener im Bereich der V. saphena parva. Bei V. saphena magna-Varikosis sieht man ektatische, meist geschlängelt verlaufende Venen mit knäuelförmigen Erweiterungen an der Innenseite des Ober- und Unterschenkels (s. Abb. 1.70); ist die V. saphena parva betroffen, befinden sich die Krampfaderkonvolute an der Wade bzw. auf der Dorsal- und Lateralseite des Unterschenkels.



Abb. 1.70 Stammvarikose der V. saphena magna mit Seitenastvarizen am Unterschenkel

Seitenastvarizen
Betroffen sind akzessorische V. saphena magna-Äste, die semizirkulär das Bein nach ventral bzw. dorsal umspannen (s. Abb. 1.71).

Retikuläre Varizen
Netzartig angeordnete Venektasien (Durchmesser 1–4 mm), die auf Grund ihrer oberflächennahen Lage in der Subkutis dunkelblau durch die Haut scheinen. Sie befinden sich meist in der Kniekehle und an der Außenseite des Ober- und Unterschenkels.

Besenreiservarizen
Kleinste intradermale Varizen (Durchmesser < 1 mm), die meist als feines, spinngewebsartiges Netz bevorzugt am dorsalen Oberschenkel bei Frauen auftreten.

Perforansvarikose
Isolierte insuffiziente transfasziale Verbindungsvenen (Vv. perforantes) zwischen oberflächlichem und tiefem Venensystem, deren Erweiterung an einer kugelförmigen, bläulichen Hautvorwölbung (Blow-out) erkennbar ist.

Chronische venöse Insuffizienz

Charakteristische stauungsbedingte Hautveränderungen, die ausschließlich im Bereich von Fuß und Unterschenkel, und dort besonders am Innenknöchel auftreten, weisen auf eine chronische venöse Insuffizienz (CVI) hin. Diese wird in 3 Schweregrade eingeteilt (s. Abb. 1.72 und Tab. 1.36).



Abb. 1.71 Isolierte Seitenastvarikose an der Innen- und Rückseite des Oberschenkels (V. saphena accessoria medialis)

Phlebitis

Umschriebene Schwellung und Rötung im Venenverlauf kennzeichnen die floride Thrombo- oder Varikophlebitis, ein bräunlich pigmentierter Narbenstrang weist auf eine abgelaufene Venenentzündung hin.

Tiefe Beinvenenthrombose

Abgesehen davon, daß der Inspektionsbefund oft völlig unauffällig ist, können folgende Zeichen für eine akute Phlebothrombose (s. Abb. 1.73) sprechen:
- zyanotische Verfärbung der ganzen Gliedmaße (Beckenvenenthrombose) oder distaler Abschnitte (je nach Verschlußhöhe)
- verstrichene Konturen im Leisten-, Knöchel- und Kniegelenkbereich und an der Tibiavorderkante
- Umfangsdifferenz der Beine von mehr als 1 cm an definierten Stellen (am Kniegelenk, 10, 15 und 20 cm ober- und unterhalb desselben sowie am Fußknöchel und Mittelfuß)
- Hervortreten oberflächlicher Kollateralvenen, z. B. in der Leistengegend oder vor der Schienbeinkante (Pratt-„Warnvenen")
- glänzende und gespannte Haut („Glanzhaut") bei ausgedehnter Thrombosierung der tiefen Leitvenen

Orthopädische Differentialdiagnosen

Bei der Inspektion ist auf orthopädische Ursachen unklarer Beinbeschwerden zu achten
- Deformitäten der Knieregion (Kniegelenkerguß, Bursitis, Gonarthrose, Baker-Zyste)
- Fuß- und Sprunggelenkdeformitäten (Senk-Spreizfuß, Knick-Senkfuß)

Palpation

Bei der Palpation ist auf völlig entspannte und bequeme Lagerung der Extremitäten zu achten. Dazu liegt der Patient entweder auf der Untersuchungsliege, oder er sitzt auf einem Stuhl, den Fuß auf einen niedrigen Sockel aufgestützt und das Bein leicht angewinkelt und etwas außenrotiert.

Gefäßveränderungen

Erster Schritt ist die Palpation im Stehen, bei der nach
- Krampfaderkonvoluten
- Varixknoten

a b



c d

Abb. 1.72 Typische Hautveränderungen bei chronischer venöser Insuffizienz
a) CVI I. Grades – Corona phlebectatica paraplantaris, diskretes retromalleoläres Ödem
b) CVI II. Grades – Perimalleoläres Ödem und Stauungsdermatitis (Hypodermitis)
c) CVI II. Grades – Hyperpigmentierung (Hämosiderose), „Atrophie blanche" und Blow-out (insuffiziente Cockett-I-Perforansvene, rechts oben im Bild)
d) CVI III. Grades – Stauungsekzem und Ulcus cruris



Abb. 1.73 Phlebothrombose linkes Bein

- Vorwölbungen der Haut (Blow-out) über möglichen insuffizienten Perforansvenen

gesucht wird. Differentialdiagnostisch kommen am Unterschenkel Muskelhernien und inguinal eine Hernie und ein arterielles Aneurysma in Betracht.
Eine derbe, strangförmige Resistenz weist auf eine abgelaufene Thrombophlebitis, in Verbindung mit floriden Entzündungszeichen (Rötung und Überwärmung) auf eine akute Venenentzündung hin.
Mit Hilfe eines Preß-Klopf-Tests (nach Schwartz) kann eine Klappeninsuffizienz der V. saphena magna geortet werden:

- Palpation der V. saphena magna unterhalb ihrer Einmündung in die V. femoralis (knapp unterhalb des Leistenbandes)
- anschließend Patienten husten oder pressen lassen

Bei Mündungsklappeninsuffizienz wird eine venöse Refluxwelle in die V. saphena magna getastet, die nach distal bis zur ersten schlußfähigen Klappe verfolgt werden kann (Differentialdiagnose: Schenkelhernie).
Dasselbe Phänomen kann am stehenden Patienten durch Perkussion des Venenstammes mit der anderen Hand beobachtet werden.

Faszienlücken
Lochähnliche, teilweise scharfrandige Faszienlücken, meist mit lokaler Überwärmung, weisen auf insuffiziente Perforansvenen hin. Sie sind typischerweise im Verlauf der sog. Linton-Linie zu tasten. Klinisch bedeutsam sind die Cockett-Gruppen I–III im distalen Unterschenkeldrittel (s. Abb. 1.68).
Differentialdiagnose: Muskelhernien, die sich durch Faszienlücken im Bereich der Tibialis-anterior-Loge vorwölben.

Hauttemperatur
Die Prüfung der Hauttemperatur lokal und im Seitenvergleich zeigt

- diffuse Überwärmung bei akuter Phlebothrombose
- lokale strangförmige Überwärmung bei entzündlichen Venenerkrankungen
- lokale, punktförmige Überwärmung bei Perforansinsuffizienzen
- flächenhafte Überwärmung bei Hypodermitis (CVI Grad II)

Differentialdiagnosen: Erysipel, Arthritis, Bursitis.

Konsistenz von Haut und Unterhautgewebe

- subfasziale Konsistenzerhöhung durch nicht sichtbares, subfasziales Ödem: die Muskulatur ist durch ein interstitielles Ödem hart und gespannt, beim Umfassen der Wade oder des Oberschenkels läßt sich eine pralle, derbe Resistenz in der Tiefe der Muskulatur tasten
- epifasziale Konsistenzerhöhung durch epifasziales, subkutanes Ödem oder durch Dermatosklerose (Stauungsinduration):
  - subkutanes Ödem: hinterläßt nach 5 Sekunden dauerndem Fingerdruck in der Retromalleolargrube oder an der Tibiavorderkante typische Hautdellen, die länger als 30 Sekunden bestehen bleiben, dabei periostaler Druckschmerz auslösbar (Differentialdiagnose Lymphödem und Lipödem: nicht druckschmerzhaft und eindrückbar, Lymphödem: teigige Konsistenzerhöhung)

– Dermatosklerose: flächenhafte Verdickung und Verhärtung der Haut, überwiegend am mediodistalen Unterschenkel

Druckschmerzpunkte
Lokaler Druckschmerz im Verlauf einer oberflächlichen Vene spricht für eine akute Thrombophlebitis (Differentialdiagnose: Tendovaginitis, Bursitis). Bei der Thrombosediagnostik werden charakteristische Schmerzprovokationszeichen getestet (s. Abb. 1.74)

- Payr-Zeichen: Fußsohlendruckschmerz im Bereich der medialen Plantarmuskulatur; entspricht dem Schmerz, den der Patient spontan beim Auftreten angibt
- Bisgaard-Zeichen: Kulissendruckschmerz im Bereich des retromalleolären Raumes
- Homans-Zeichen: Wadenschmerz bei Dorsalflexion des Fußes
- Ducuing-Zeichen: Wadenschmerz durch Ballottement der Muskulatur
- Tschmarke-Zeichen: Druckschmerz der Wade
- Lowenberg-Test: Wadenschmerz bei Druck > 100 mmHg mittels Blutdruckmanschette, Seitendifferenz
- Meyer-Druckpunkte: medial der Tibia, etwa handbreit unterhalb des Kniegelenks
- Pratt-Zeichen: Druckschmerz in der Kniekehle
- Sigg-Zeichen: Schmerzen in der Kniekehle bei Überstrekken des Beines im Kniegelenk
- Druckschmerz im Adduktorenkanal
- Rielander-Zeichen: Druckschmerz im Bereich der Leiste

Differentialdiagnosen: Myogelosen, Muskelfaserriß, Seitenbandläsion, Ansatztendinosen, Neuralgien (N. ischiadicus, N. cutaneus femoris)

Tiefe Beinvenenthrombose – Druckschmerzpunkte

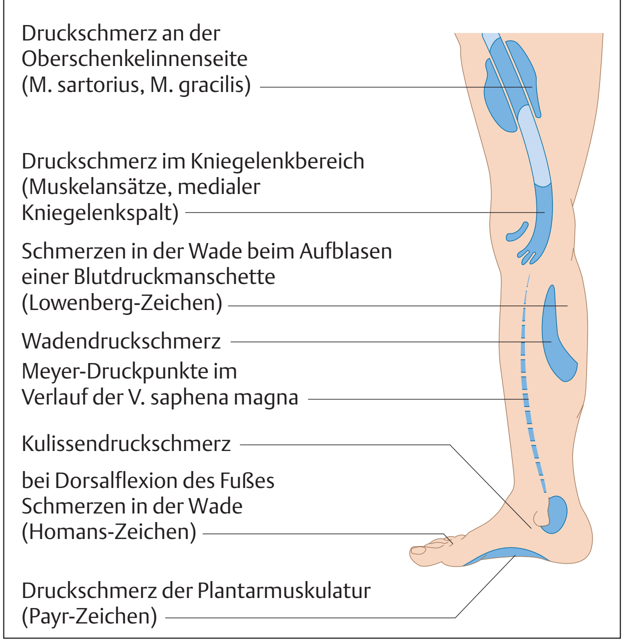


Abb. 1.74 Druckschmerzpunkte bei tiefer Beinvenenthrombose

Nichtinvasive apparative Diagnostik

Dopplersonographie
Einsatzmöglichkeiten der Dopplersonographie in der Venendiagnostik sind

- Mündungsklappeninsuffizienz der Vv. saphena magna und parva
- Stammveneninsuffizienz der Vv. saphena magna und parva (Nachweis eines Refluxes und Messung der Refluxstrekke)
- Klappeninsuffizienz der Perforansvenen
- Zuordnung von Seitenastvarizen zu den Stammvenen
- Klappeninsuffizienz tiefer Leitvenen beim postthrombotischen Syndrom
- Verdacht auf tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose; **cave:** hohe Fehlerquote bei isolierter Unterschenkelvenenthrombose
- Verdacht auf a.v.-Fisteln

Die Treffsicherheit der Doppleruntersuchung bei einer Bekken- und Oberschenkelvenenthrombose liegt um 90%.

Duplexsonographie
Die Duplexsonographie vereinigt das konventionelle Ultraschallbildverfahren („B-Bild") mit der Dopplertechnik (Farbe und pw). Sie ist eine der Phlebographie ebenbürtige Untersuchung, die bei fast allen Patienten durchgeführt werden und auch dem phlebographischen Nachweis häufig entzogene venöse Gefäßabschnitte darstellen kann (V. iliaca interna, V. femoris profunda, V. saphena magna, Soleusvenen).
Die Farbduplexsonographie ermöglicht die simultane Abbildung des Blutflusses, des durchströmten Gefäßes und des umgebenden Gewebes.

Indikationen für die Duplexsonographie sind

- Nachweis und morphologische Beurteilung der tiefen Beinvenenthrombose (Ausdehnung, Alter, flottierendes Ende; (s. Abb. 1.81)
- Differenzierung der tiefen Leitveneninsuffizienz (primär degenerativ-dilativ oder postthrombotisch)
- Beurteilung der Funktion der Venenklappen im Bereich der Vv. saphena magna- und -parva-Mündung (Valsalva)
- Nachweis und exakte Lokalisierung insuffizienter Perforansvenen
- Überprüfung therapeutischer Maßnahmen, vor allem der Thrombolyse- und der Sklerosierungstherapie (Nachweis von Rekanalisation)
- Differentialdiagnostische Abklärung, z. B. von zystoiden Strukturen in der Leiste und Kniekehle (Hernie, arterielles Pseudoaneurysma nach Verletzung und Punktion, Baker-Zyste, Hämatom) und von anderen Weichteilprozessen (s. Abb. 1.82).

Lichtreflexionsrheographie (LRR)
Durch die Registrierung der Reflexion von Infrarotstrahlen in der Haut, die von Dioden auf der Haut emittiert werden, können indirekt Änderungen des Füllungszustandes der dermalen Venenplexus unter einem bestimmten Bewegungsprogramm gemessen werden (10 Dorsalflexionen im Sprunggelenk innerhalb von 15 Sekunden im Sitzen). Ausgewertet wird die venöse Wiederauffüllzeit am Ende der Belastung. Diese ist beim Reflux im tiefen und/oder oberflächlichen Venensystem verkürzt. Ihre Werte korrelieren mit der Druckanstiegszeit bei der invasiven Venendruckmessung (Phlebodynamometrie).

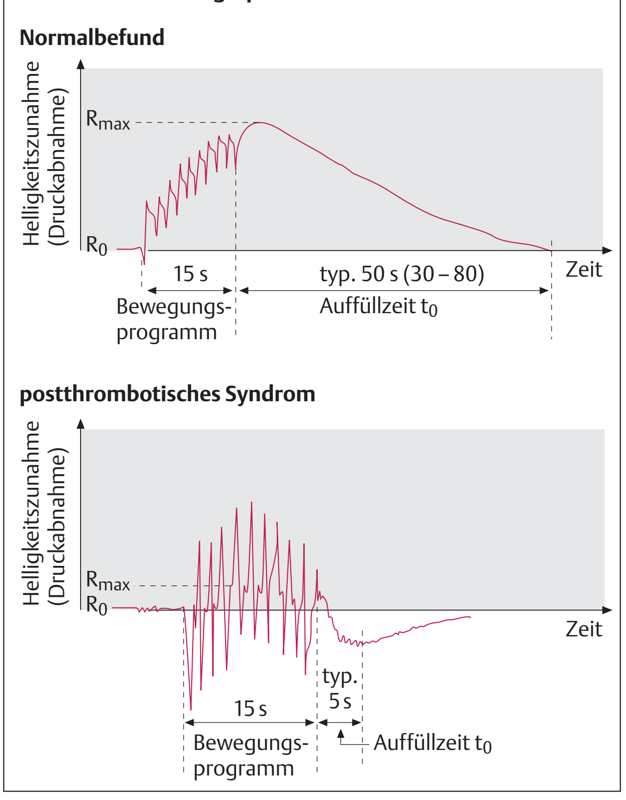


Abb. 1.75 Lichtreflexionsrheographie

Indikationen zur Lichtreflexionsrheographie

- einfache Methode zur Prüfung der venösen Pumpfunktion und zur Diagnostik einer CVI
- Beurteilung der Besserbarkeit des venösen Rückflusses durch eine Operation oder Sklerotherapie (Simulation des postinterventionellen Zustandes durch Abbinden von Stammvarizen bzw. Kompression von insuffizienten Perforansvenen)

Die Methode eignet sich nicht zum Nachweis einer akuten tiefen Beinvenenthrombose (s. Abb. 1.75).

Venenverschlußplethysmographie (VVP)
Gemessen wird in der Regel mit Quecksilberdehnungsmeßstreifen in der Modifikation nach Gutmann.
Die druckabhängige venöse Kapazität ist ein Maß für die Dehnbarkeit der Venen im gemessenen Extremitätenabschnitt. Bei Varizen findet man eine hohe, bei tiefer Venenthrombose eine eingeschränkte Kapazität.
Das Abflußplethysmogramm, d. h. die Messung der maximalen Abstromgeschwindigkeit bei Beinhochlagerung oder nach venöser Okklusion, erlaubt eine Beurteilung über venöse Strombahnhindernisse jenseits der Meßstelle. Bei Verschlüssen und Stenosierungen des tiefen Venensystems kommt es zur Abnahme der venösen Abflußgeschwindigkeit.
Die funktionelle Untersuchung der venösen Beinpumpe umfaßt die Messungen des relativen abpumpbaren Blutvolumens, des venösen Refluxes und der venösen Wiederauffüllzeit, vor allem in Verbindung mit Kompressionstests (Tourniquets oder manuelle Kompression des oberflächlichen Venensystems).

Indikationen für die Venenverschlußplethysmographie

- Überprüfung der venösen Pumpfunktion
- Nachweis und Schweregrad einer CVI
- Differentialdiagnostik des dicken Beines
- Therapieindikation (Ausschaltung oberflächlicher Varizen und insuffizienter Perforansvenen bei Vorschädigung von tiefen Venen)
- Therapie- und Verlaufskontrolle bei Varizen und CVI nach Operation oder Sklerotherapie, bei Venenthrombose nach Thrombolyse, Thrombektomie oder konservativer Therapie
- gutachterliche Fragestellungen

Invasive apparative Diagnostik

Phlebodynamometrie
Heute weitgehend durch die nichtinvasiven Methoden ersetzt (siehe oben).
Der periphere Venendruck wird in einer Fußrückenvene registriert. Sein Abfall beim 10fachen hohen Zehenstand oder bei 10 Kniebeugen im Metronomtakt (Frequenz 100/min) gilt als Maß für das Blutvolumen, das während der Muskelpumparbeit über die tiefen Venen abtransportiert werden kann. Verminderter Druckabfall ist Ausdruck einer gestörten venösen Drainage. Je ausgeprägter der Schweregrad der CVI ist, desto geringer ist der absolute Druckabfall und desto kürzer sind die Druckabfall- und die Druckwiederanstiegszeit (s. Abb. 1.83).
Ggf. kann die Phlebodynamometrie mit Kompressionstests zur Ausschaltung insuffizienter Stamm- oder Perforansvenen kombiniert werden (Therapieindikation, Unterscheidung von „besserbarer" und „nicht besserbarer" CVI).

Phlebographie
Verfahren zur Kontrastmitteldarstellung des Venensystems bei Verdacht auf Phlebothrombose und in der Varizendiagnostik. Heute weitgehend von der Duplexsonographie ersetzt.
Übliches Verfahren ist die aszendierende Phlebographie mit anschließender retrograder Preßphlebographie nach May und Nissl, modifiziert nach Hach.

Kriterien für die Diagnose einer Phlebothrombose sind

- Füllungsdefekte in dargestellten Venen (Konturphänomen)
- Verdämmern des Kontrastmittels im Verlauf des Gefäßes (Radiergummiphänomen)
- das Kuppelzeichen markiert das Ende des Verschlusses

Kollateralen, retrahierte Thromben und Wandunregelmäßigkeiten bei zerstörten Klappen gelten als Hinweis auf ältere thrombotische Vorgänge.
Komplikationen der Phlebographie treten in 0,8–1,5% auf (auch unter Verwendung moderner nichtionischer, niederosmolarer Kontrastmittel): Phlebothrombose, Lungenembolie, Thrombophlebitis, Hautnekrosen, Allergien und nichtallergisch-hyperergische Kreislaufreaktionen sowie Verschlechterung einer kardialen oder renalen Insuffizienz.

Die Phlebographie ist aber nach wie vor indiziert

- wenn eine exakte, untersuchungsunabhängige Dokumentation erforderlich ist (besonders vor Fibrinolyse, Thrombektomie, Kavaschirmeinlage)
- bei gutachterlichen Fragestellungen

Indikationen in der Varizendiagnostik sind

- präoperative Klärung der Abflußverhältnisse bei einer Rezidivvarikose

- exakte präoperative Lokalisation der Mündung bei Saphena parva-Varikose
- Darstellung angeborener venöser Angiodysplasien (z. B. Klippel-Trénaunay-Syndrom) und Anomalien (z. B. Klärung von Verlaufs- und Mündungsvarianten der epifaszialen Venen)

Kontraindikationen für eine Phlebographie
- objektivierbare, schwere anaphylaktoide Reaktion gegen Kontrastmittel in der Anamnese
- Hyperthyreose, manifeste Thyreotoxikose
- fortgeschrittene Niereninsuffizienz
- Herzinsuffizienz, NYHA-Stadium III und IV
- schweres Lymphödem
- Phlegmasia coerulea dolens
- Gravidität

Nachteile der Phlebographie
- bei bis zu 10% der Patienten nicht durchführbar (z. B. Transportunfähigkeit, Kanülierung der Vene unmöglich, Kontrastmittelallergie, Schwangerschaft)
- in 5–15% wegen fehlender oder schlechter Darstellung der Venen nicht beurteilbar
- die Interobservervarianz (Thrombose ja/nein) beträgt zwischen 4 und 20%

Laborchemische Untersuchungen

Gerinnungsphysiologische Untersuchungen (sog. Thrombophilie-Screening) sind zur Aufdeckung angeborener oder erworbener Gerinnungsdefekte indiziert, so bei Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie ungeklärter Genese oder bei auffälliger familiärer Disposition. Sinnvoll sind nach dem akut-thrombotischen Intervall
- Thrombozytenzahl
- Thrombozytenaggregation
- Antithrombin III
- Protein C
- Protein S
- APC-Resistenz, Faktor-V-Genanalyse
- Fibrinogen
- Plasminogen, α2-Antiplasmin
- tPA- und PAI-1-release: verminderte Freisetzung des Gewebeplasminogenaktivators, vermehrte Freisetzung des Plasminogenaktivator-Inhibitors (venöser Stautest)
- Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper und Lupus-Antikoagulans)
- Homocystein (vor und nach Methionin-Belastung)

Ein großer Teil von Thromboembolien unklarer Ursache bei jüngeren Patienten hat seine Ursache in hereditären Thrombophilien (s. Tab. 1.34).

Tab. 1.34 **Hereditäre Gerinnungsstörungen**

Antithrombin-III-Mangel	ca. 0,2% (ca. 2%)
Protein-C-Mangel	ca. 0,3% (ca. 3%)
Protein-S-Mangel	ca. 0,7% (ca. 2%)
APC-Resistenz bzw. Faktor-V-Leiden-Mutation	ca. 5,0% (ca. 30–40%)
Hyperhomozysteinämie	ca. 0,5% (ca. 20–25%)
(Prävalenz in der Bevölkerung; Werte in Klammern bei Thrombosepatienten)	

Bei gesicherter angeborener plasmatischer Gerinnungsstörung sollte eine ergänzende Untersuchung der Familienmitglieder durchgeführt werden.
Bei speziellen Fragestellungen der Thrombogenese, wie z. B. der Verdachtsdiagnose einer Autoimmunerkrankung oder eines paraneoplastischen Syndroms, kommen weitere Laborparameter (z. B. Immunelektrophorese, DNA-AK, ANCA, Tumormarker) in Betracht.

Weitere Untersuchungen

Das Basisprogramm zur Tumorsuche bei Thrombosen und Thrombophlebitiden umfaßt
- gründliche internistische Untersuchung
- BKS, Blutbild
- Fe, Elektrophorese
- Urinstatus, Hämoccult-Test
- Röntgen-Thorax
- Abdomen-Sonographie
- ggf. gynäkologische Untersuchung
- ggf. weiterführend Abdomen-CT, Endoskopie u. a.

Therapeutische Verfahren

Konservative Behandlungsmethoden

Ziele der konservativen Therapie der Venenerkrankungen sind
- Fibrinolyse zur Beseitigung von Venenthrombosen
- Antikoagulantientherapie zur Verhinderung von appositionellen Thromben und Thromboserezidiven
- Kompressionsbehandlung und Physiotherapie zur Verbesserung des venösen Rückstroms
- Pharmakotherapie zur Venentonisierung und Ödemverminderung
- Verödungstherapie (Sklerosierung) zur Beseitigung von Krampfadern

Chirurgische Behandlungsmethoden

Ziele der operativen Therapie sind
- Krossektomie zur Beseitigung von Insuffizienzen bei Vorliegen einer Mündungsklappeninsuffizienz
- epi- oder subfasziale Ligatur/Diszision insuffizienter Perforansvenen
- Entfernung variköser und insuffizienter Venenabschnitte durch Exhairese („stripping") der Stammvenen und lokale Phlebektomie stark varikös veränderter Seitenäste
- paratibiale Fasziotomie zur Entlastung des subfaszialen Raumes bei schwerer CVI (Ulcus cruris, Hypodermitis)
- Thrombektomie mit oder ohne Anlage einer temporären a.v.-Fistel zur Entfernung einer frischen Thrombose
- Anlage eines veno-venösen Querbypasses (Palma-Operation) zur Entlastung der venösen Abflußbehinderung beim chronischen einseitigen Beckenvenenverschluß
- Kavaschirmimplantation zur mechanischen Embolieprophylaxe bei akuter Phlebothrombose

Primäre Varikose

Synonym: Krampfadern, essentielle Varikose, konstitutionelle Varikose
englisch: varicosis

Grundlagen

Erweiterung der oberflächlichen subkutanen Venen ohne faßbare Ursache; teils sackförmig oder zylindrisch, häufig geschlängelt oder geknäuelt. Die primäre Varikose findet sich vor allem an den unteren Extremitäten im Versorgungsgebiet der V. saphena magna, seltener der V. saphena parva. Eine sekundäre, erworbene Varikose kann sich als Folge einer Kollateralisierung bei postthrombotischer Insuffizienz des tiefen Venensystems entwickeln. Auch größere Varizen der Bauch- und Thoraxwand, der Arme, des Schädels oder an inneren Organen sind in der Regel sekundär oder beruhen auf einer kongenitalen Angiodysplasie.

Epidemiologie

55% der erwachsenen Berufstätigen haben Varizen, 15% eine ausgeprägte Varikosis mit chronischer venöser Insuffizienz (CVI) und Stauungsbeschwerden, und etwa 1% leidet an einem Ulcus cruris (Basler Studie).
In der Hannover-Studie wurde eine klinisch relevante Varikosis (mit CVI, durchgemachter Thrombophlebitis, Phlebothrombose oder Lungenembolie) bei 17,9% der Untersuchten festgestellt. Daran beträgt der Anteil der primären Varikose 93,7%. Die Häufigkeit einer sekundären postthrombotischen Varikose im Gesamtkollektiv beläuft sich auf 1,1%.
Das Verhältnis ♂ : ♀ beträgt 1:2,5, im Fortpflanzungsalter 1:3,5, was eine besondere hormonale Prädisposition der Frau zur Varikoseentwicklung verdeutlicht. Etwa ein Drittel der Erst- und zwei Drittel der Mehrgebärenden leiden in der Schwangerschaft an Varizen. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt ihre Häufigkeit zu: von 5% bei 20jährigen bis auf 29% bei 60jährigen.
In 63% der Fälle manifestiert sich die Varikose vor dem 30. Lebensjahr. In der Mehrzahl der Fälle (60%) bestehen auch bei den Eltern Varizen.
Alter, familiäre Disposition und weibliches Geschlecht stellen also disponierende Faktoren in der Genese der primären Varikose dar. Statische Belastung durch langjährige sitzende oder stehende berufliche Tätigkeit gelten als auslösende und aggravierende Faktoren einer Varikosis, Übergewicht dagegen nicht.

Pathophysiologie

Hypothesen zur Varikoseentstehung konstatieren
- eine konstitutionelle Venenwandschwäche, bei der die wesentliche Ursache für die Entstehung von Varizen im Bindegewebe selbst gesucht wird (s. Plus 1.14)
- eine primäre Venenklappeninsuffizienz. Man nimmt an, daß fehlende oder insuffiziente Venenklappen die Varizenentstehung mit Fortschreiten von proximal nach distal begünstigen (s. Plus 1.15)
- eine hormonal bedingte venöse Compliancestörung, bei der eine Zunahme der Venendehnbarkeit unter hormonalem Einfluß (z.B. in der Schwangerschaft) angenommen wird, die Frauen für Varizen disponiert (s. Plus 1.16)

Alle 3 Hypothesen fließen in die heutige Vorstellung von der Varizenentstehung ein, die die glatte Muskelzelle in den Mittelpunkt von Umbauvorgängen in der Venenwand stellt (s. Abb. 1.76 und Plus 1.17)

PLUS

1.14 Konstitutionelle Venenwandschwäche

Eine primäre Venenwandschwäche zeigt sich als pathologische Venendehnbarkeit und ist bereits vor der Entwicklung einer Varikose als sog. latente Varikose diagnostizierbar.
Zahlreiche Untersuchungen lassen vermuten, daß vorbestehende Abnormitäten im Strukturstoffwechsel des Kollagens und der Mediamyozyten die Venenwand für eine variköse Entartung angreifbar machen. Diese erfolgt dann unter dem langjährigen Einfluß peristatischer Faktoren.
Vermutlich ist auch die Insuffizienz der Venenklappen eher als Folge denn als Ursache der primären Varikose anzusehen (s. Abb. 1.76).
Eine konstitutionelle Venenwandschwäche könnte auch für sog. sekundäre oder erworbene Varizen verantwortlich sein. Dies würde erklären, warum z.B. bei einem postthrombotischen Syndrom in einem Falle Kollateralvenen varikös entarten, im anderen Falle nicht.

1.15 Primäre Venenklappeninsuffizienz

Bis heute steht der Beweis noch aus, daß fehlende oder insuffiziente Venenklappen eine Varizenentstehung verursachen. Klinische Befunde bestätigen eher die These der konstitutionellen Venenwandschwäche: Eine normale V. saphena magna entartet als Veneninterponat unter hohem arteriellem Druck nicht varikös. Auch Saphenavenen, die als In-situ-Bypass herangezogen werden und deren Venenklappen entfernt wurden, entwickeln keine aneurysmatischen Erweiterungen. Andererseits ist bekannt, daß variköse Venen, die als Conduit oder Patch verwendet werden, sich fast regelhaft mit der Zeit erweitern und lokale Aneurysmen bilden können.
Wiederum ist aber unbestritten, daß kongenitale oder erworbene arteriovenöse Fisteln, Anastomosen oder Shunts Varizen verursachen können (z. B. F.-P.-Weber-Syndrom).

1.16 Hormonal bedingte venöse Compliancestörung

Progesteron hemmt die Kontraktilität glatter Muskelfasern und setzt damit den muskulär regulierten Gefäßwandtonus herab. Neben einer reversiblen funktionellen Venentonusminderung finden auch strukturelle Veränderungen der Venenwand statt, die auf einen intermediären Stoffwechseleinfluß weiblicher Sexualhormone zurückzuführen sind. Es kommt zur Hemmung des Actinomyosins und des ATP, zur Aktivitätszunahme der Hyaluronidase und der Monoaminooxidase sowie zur Vermehrung des freien Hydroxyprolins im Serum, was für einen vermehrten Kollagenumbau spricht.
Die Venendehnbarkeit ist während der Schwangerschaft erhöht. Eine weniger deutliche Zunahme kann auch in der Gestagenphase des normalen Menstruationszyklus festgestellt werden. Ob die langjährige Einnahme von Kontrazeptiva die hormonale Disposition der Frau zur Varikose verstärkt, ist noch offen.

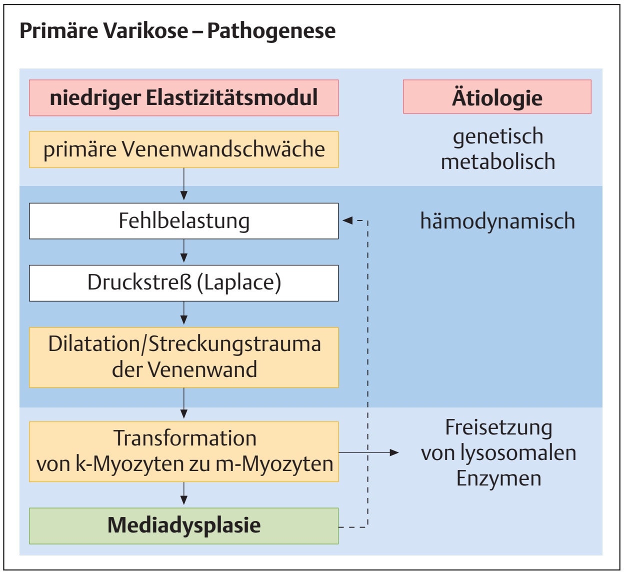


Abb. 1.76 Pathogenese der primären Varikose (genaue Beschreibung s. Plus 1.17)

PLUS

1.17 Pathogenese der Varikose

Die glatte Muskelzelle ist wegen ihrer Bedeutung für Synthese und Abbau von Interzellularsubstanz die zentrale Schaltstelle aller reaktiven Prozesse. Sie liegt in der Gefäßwand in zwei Funktionsformen vor: als kontraktile oder „k"-Muskelzelle und als metabolisch modifizierte oder „m"-Muskelzelle. Die k-Form hat für den Tonus, der m-Typ für den Stoffwechsel die größere Bedeutung.
Ausgangspunkt der Entwicklung ist eine primäre Schwäche der Venenwand. Ätiologisch liegen ihr zugrunde
- genetisch-konstitutionelle Faktoren
- hormonal-metabolische Faktoren
- altersmetabolische Faktoren

Jede weitere funktionelle oder morphologische Störung (auch temporär!) der Venenwandeigenschaften beeinflußt die Belastungsfähigkeit der Gefäßwand negativ und wird somit zum Risikofaktor.
Die chronische Traumatisierung der Venenwand bewirkt die Transformation von kontraktilen „k"-Myozyten zu metabolisch aktiven „m"-Myozyten und eine Freisetzung von verschiedenen lysosomalen Enzymen.
Unter fortdauernder Einwirkung der Noxe und entgleister Enzymaktivität der Lysosome finden in der Venenwand Umbauprozesse in Grundsubstanz und Bindegewebe statt, die als Mediadysplasie bezeichnet werden.
Mit einer verminderten Belastungsfähigkeit der Gefäßwand schließt sich der pathogenetische Kreis, aus dem letztlich die variköse Entartung der Venenwand resultiert.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik der primären Varikose

Außer der kosmetischen Beeinträchtigung bestehen bei der unkomplizierten Varikose keine oder nur diskrete Beschwerden, die dann typischerweise im Liegen oder bei Bewegung verschwinden.

Typisch sind
- Schwere- und Müdigkeitsgefühl („Blei in den Beinen", „müde Beine")
- Schwellungsgefühl

Abendliche Knöchelödeme, Juckreiz und ein lästiger Druck über insuffizienten Perforansvenen, meist in der Knöchelgegend, sind bereits Ausdruck einer beginnenden chronischen venösen Insuffizienz. Heftige Berstungsschmerzen in den Unterschenkeln können bei tiefen Varizen (Soleusvarizen) auftreten.
Typisch für varikosebedingte Beschwerden ist, daß sie im Lauf des Tages, nach langem Sitzen und Stehen, prämenstruell, in der warmen Jahreszeit, nicht aber im Gehen zunehmen.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese

Wichtig sind Fragen nach einer familiären Disposition, der beruflichen Tätigkeit (Sitzen, Stehen) und einer evtl. Schwangerschaft.
Eine durchgemachte Thrombose in der Anamnese spricht eher für eine sekundäre Genese der Varizen.

Inspektion

Die sorgfältige Inspektion erfaßt
- die verschiedenen Varizentypen (s. Zugang zu venösen Erkrankungen)
- ihre Lokalisation, Ausdehnung und Ausprägung
- Zeichen einer CVI

Halbkugelige Vorwölbungen der Haut (sog. Blow out-Phänomene) werden durch Ausbuchtungen einer oberflächlichen Vene über einer klappeninsuffizienten Perforansvene hervorgerufen. Sie treten typischerweise im Bereich der Cockett-Perforansvenen oberhalb des Innenknöchels auf. (s. Abb. 1.72 c) Ein Varixknoten unterhalb des Leistenbandes deutet auf eine insuffiziente Saphena-magna-Mündung hin (Differentialdiagnose: Hernie!).

Palpation

Von großer Bedeutung ist eine sorgfältige Palpation zur Beurteilung einer Konsistenzerhöhung bei Ödem und Dermatosklerose im Rahmen einer CVI.
Tastbare Faszienlücken mit lokaler Überwärmung an den typischen Prädilektionsstellen sind wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer Perforansinsuffizienz.
Eine Mündungsklappen- und Stamminsuffizienz der V. saphena magna kann durch den Hustentest oder den Perkussionstest nach Schwartz nachgewiesen werden. Besser ist jedoch die apparative Diagnostik mit Doppler- oder Duplexsonographie (einschließlich Funktionsprüfung durch Preß- und Klopfversuch) oder durch die aszendierende Preßphlebographie.

Weiterführende apparative Untersuchungen

Weiterführende apparative Untersuchungen sind indiziert, wenn eine ausgedehnte Sklerosierungstherapie oder eine operative Behandlung geplant ist. Sie dienen
- der Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Varikose
- dem Ausschluß bzw. der Beurteilung einer Abflußstörung im Bereich des tiefen Venensystems (durchgängig mit suffizienten Klappen oder Reflux im Sinne eines postthrombotischen Syndroms?)

- der exakten Lokalisation und Funktionsbeurteilung der Mündungsklappen, der Stammvenen, der Perforansvenen sowie der Nebenäste
- der Erfassung von Normvarianten

Als nichtinvasive Techniken haben sich
- cw-Dopplersonographie
- Duplexsonographie
- Lichtreflexionsrheographie
- Plethysmographie

bewährt.

Als invasive Methoden stehen die
- Phlebographie
- Varikographie

zur Verfügung.

Therapieentscheidung bei Stamm- und Astvarikose
Bei unkomplizierter Varikosis ohne Anzeichen für eine CVI oder rezidivierende Phlebitis reichen Anamnese und klinische Untersuchung meist aus, um eine konservative Therapie einzuleiten.
Wird eine aktive Maßnahme in Betracht gezogen (Indikation s. Therapie), ist eine cw-Doppleruntersuchung angezeigt (s. Abb. 1.77). Je nach Funktion des tiefen und des oberflächlichen Venensystems bzw. der Mündungsklappen und der Perforansvenen wird entschieden, ob eine aktive Therapie und welche für den Patienten von Vorteil ist.
Bei unsicherer Diagnose, Parvavarikose, Rezidivvarikose oder Verdacht auf sekundäre Varikose ist die Phlebo-/Varikographie sinnvoll, die sonst meist – ebenso wie die cw-Doppleruntersuchung – durch die Duplexsonographie ersetzt wird.

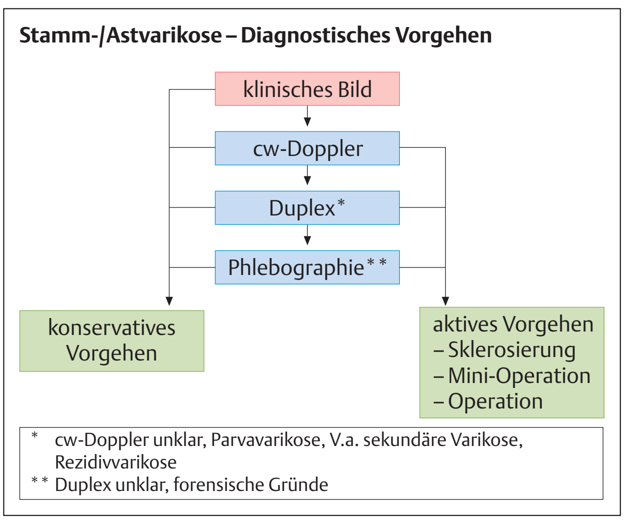


Abb. 1.77 Praktisches diagnostisches Vorgehen für die Therapieentscheidung bei Stamm-/Astvarikose

Therapie

Für die Behandlung der Varikose stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung.

Konservative Maßnahmen
- Kompressionstherapie (s. Plus 1.18)
- Physiotherapie (s. Plus 1.19)
- medikamentöse Therapie (s. Plus 1.36)

Aktive Maßnahmen
- Sklerosierungstherapie (s. Plus 1.20)
- chirurgische Therapie (s. Plus 1.21)

Die konservative Therapie ist als Basistherapie bei allen Varizenformen sinnvoll. Als Zusatztherapie oder Alternative stehen aktive Maßnahmen wie die Krossektomie mit oder selten ohne Stammvenenstripping bzw. -sklerosierung, Astexzision und Perforantenausschaltung, die isolierte Phlebektomie der Nebenäste, die Sklerotherapie oder Kombinationen dieser Verfahren zur Verfügung.
Bei retikulären Varizen und Besenreiservarizen, die vor allem ein kosmetisches Problem darstellen, besteht die Wahl zwischen einem rein konservativen Vorgehen oder einer Sklerosierungstherapie.
Bei der Stamm- und Astvarikose ist eine konservative Behandlung indiziert
- wenn Komplikationen wie CVI oder rezidivierende Phlebitis fehlen
- bei gesicherter Compliance für eine regelmäßige adäquate Kompressionsbehandlung
- bei Kontraindikationen zum aktiven Vorgehen (s. Plus 1.20 und Plus 1.21).

Eine aktive Behandlung ist indiziert
- bei Komplikationen (fortgeschrittene CVI, rezidivierende Phlebitis)
- bei varikosebedingten Beinbeschwerden
- aus kosmetischen Gründen

Verlauf und Prognose

Als Komplikation einer primären Varikose kann eine Varikophlebitis oder eine Varizenruptur auftreten.
Die größte Gefahr aber ist die Entwicklung einer CVI: Sie kann die Lebensqualität des Betroffenen massiv beeinträchtigen und auch die Folgelasten (Arbeitsunfähigkeit und Klinikbehandlung) erheblich steigern.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- über Genese und Prognose der Erkrankung umfassend aufklären, um bei konservativen Maßnahmen die Motivation und Compliance zu fördern
- die Bedeutung der konsequenten Prophylaxe bei Anlage zur Varizenbildung betonen, Verhaltensmaßregeln empfehlen (s. Plus 1.18 und Plus 1.19) und über deren Wirkmechanismen informieren
- dem Patienten muß klar sein, daß weder eine Sklerosierung noch eine operative Behandlung ein Krampfaderleiden völlig heilen, sondern es nur verbessern kann und deshalb weiterhin Kontrollen und prophylaktische Maßnahmen notwendig sind
- wichtige thrombogene Risikofaktoren, wie Rauchen, Pille, Schwangerschaft, besprechen
- auf Venensportgruppe oder Kneipp-Verein hinweisen (gruppentherapeutischer psychologischer Effekt als Motivation!)
- lesenswerte „ärztliche Ratgeber“ zum Thema Krampfadern und Venenleiden empfehlen (s. Service)

PLUS

1.18 Kompressionstherapie

Für die unkomplizierte Stamm- und Seitenastvarikose ohne CVI kommt eine Kompressionsbehandlung mit einem Kompressionsstrumpf der Klasse I oder II in Frage (s. Plus 1.35). Sog. Antithrombosestrümpfe und Stützstrümpfe sind wegen mangelnder Kompression im Stehen nicht geeignet.

Indikation

- wenn varikosebedingte Beschwerden (Schwere-, Müdigkeits- und Schwellungsgefühl bis hin zu Schmerzen) im betroffenen Bein bestehen, auch in der Schwangerschaft
- zur Beschwerdelinderung und Prophylaxe bei Steh- und Sitzberufen
- wenn eine Varizensanierung durch aktive Maßnahmen vorübergehend nicht möglich oder kontraindiziert ist
- wenn der Patient eine aktive Varizensanierung nicht wünscht
- zur Prophylaxe einer CVI
- Kompressionsklasse I ist bei geringer Varikose und leichteren Beschwerden indiziert, z.B. bei beginnender Schwangerschaftsvarikose
- Kompressionsklasse II ist bei ausgeprägter Varikose und stärkeren Beschwerden geeignet

Die Kompressionsbehandlung ist als Langzeittherapie anzusehen, Kompressionsverbände sind hierfür ungeeignet (Indikation s. Plus 1.35).

wichtig

- Wahl der Strumpflänge richtet sich nach der proximalen Ausdehnung der Varikose
- Erneuerung des Strumpfes in der Regel nach einem halben Jahr wegen Nachlassens des elastischen Zuges
- gleichzeitige Bewegungstherapie

1.19 Physiotherapie

Bewegungstherapie

Die regelmäßige aktive Bewegung dient als Trainingsprogramm zur Aktivierung der Muskelpumpe. Geeignet sind

- Spaziergänge
- Wandern
- Radfahren
- Schwimmen
- „Venen-Walking“ (s. Patientenliteratur)
- spezielle „Entstauungsgymnastik“ (s. Patientenliteratur)
- Bewegungshilfen am Arbeitsplatz bei sitzender Tätigkeit (z.B. Fußholzrollen: „Weihs-Rolle“, Fußwippe: „Pedomat“)

Hydrotherapie

Kaltwasseranwendungen aktivieren die glatte Gefäßmuskulatur (Venentonisierung). Geeignet sind

- Abduschen der Beine mit kaltem Leitungswasser zweimal täglich über 5 min
- kalte Fußbäder
- in kaltem Wasser gehen (Kneipp-Anlage)
- in 18–28 °C kaltem Wasser schwimmen (Kombination von tonisierendem Kaltreiz, hydrostatischem Druck und Muskelpumpe!)

Über die akute Volumenreduktion hinaus führt regelmäßige Kaltwasseranwendung zu einem chronischen Trainingseffekt in Form einer dauerhaften Verringerung der erhöhten venösen Kapazität bei primärer Varikose, verbunden mit einem Nachlassen der subjektiven Beschwerden.

Ungeeignet sind

- isometrische Übungen (beispielsweise Gewichtheben, Krafttraining)
- alle Übungen, die mit Preßatmung einhergehen
- Thermalbäder, Warmwasserdusche, -wannenbäder
- Sonnenbaden und Sauna
- Fußbodenheizung

Verhaltensmaßregeln

- Wärmeexposition meiden
- keine zu enge, einschnürende und zu warme Bekleidung
- ausreichende körperliche Bewegung (3-S-L-Regel: Sitzen und Stehen sind schlecht, lieber liegen und laufen!)
- häufiges Barfußgehen
- häufiges Hochlagern der Beine tagsüber und nächtliche Beinhochlagerung durch Hochstellen des Bettendes
- langes Sitzen, vor allem bei Reisen im Auto, Bus oder Flugzeug, vermeiden (begünstigt venöse Stauung), so oft wie möglich durch Beingymnastik oder Gehen unterbrechen

wichtig

- bequemes Schuhwerk, vor allem keine hohen Absätze, damit die physiologischen Bewegungsabläufe und damit die Funktion der Muskelpumpe sichergestellt sind
- bei stärker ausgeprägten Fußdeformitäten wie Senk-Spreizfuß und Knick-Senkfuß ist eine orthopädische Mitbehandlung erforderlich (Venenpatienten sind häufig betroffen)

1.20 Sklerosierungstherapie

Indikation

- Besenreiservarizen und retikuläre Varizen
- Seitenastvarizen
- geringe Rezidivvarizen nach operativer Behandlung
- leichte tubuläre Stammvarizen mit kurzstreckiger Insuffizienz (Grad II–III nach Hach, s. Beitrag Chronische venöse Insuffizienz)
- kleine insuffiziente Perforansvenen (bzw. unmittelbar die Varize, in die die insuffiziente Perforansvene mündet)

Besonders effektiv

- Kombination einer primären chirurgischen Therapie von Stammvarizen mit nachfolgender Sklerosierung kleiner Ast- oder Rezidivvarizen
- Kombination einer primären chirurgischen Behandlung einer Mündungsinsuffizienz (Krossektomie) und von größeren Perforansinsuffizienzen (Ligatur/Dissektion) mit sekundärer Sklerosierung klein- bis mittelkalibriger Stammvarizen (vor allem bei älteren Patienten)

Kontraindikation

- bekannte Allergie gegen Verödungsmittel
- Bettlägerigkeit oder Gehbehinderung (Gefahr der tiefen Beinvenenthrombose!)
- Hyperthyreose (gilt für das jodhaltige Varigloban)
- Beinödeme, insbesondere Lymphödem
- arterielle Verschlußkrankheit (Knöchelarteriendruck < 80 mmHg)
- diabetische Mikroangiopathie
- entzündliche oder fieberhafte Allgemeinerkrankungen
- Schwangerschaft

Komplikationen
- allergische Reaktionen (leichte Symptome bis Schock!)
- ausgedehnte Thrombophlebitis
- paravenöse Fehlinjektion (Hautnekrosen)
- intraarterielle Fehlinjektion (schwere Nekrosen der Extremität bis zur Notwendigkeit der Amputation)
- intravasale Blutkoagelretention (schmerzhaft!) bei ungenügender Kompression
- tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie
- thyreotoxische Krise (Varigloban)

Bei regelrechter Technik und Beachtung der Kontraindikationen sind Komplikationen insgesamt selten.

wichtig
- vor jeder Sklerosierungstherapie muß abgeklärt werden, ob das tiefe Venensystem frei durchgängig ist, um nicht sekundäre Varizen mit Kollateralfunktion zu veröden
- bei Beinschwellung sollte eine Sklerosierung nur nach vorheriger vollständiger Ödembeseitigung durch Kompressionsbehandlung durchgeführt werden
- eine gute Mobilität und anschließende konsequente Kompressionsbehandlung müssen gewährleistet sein

1.21 Chirurgische Therapie

Ziele
- Entfernung varikös veränderter Venenabschnitte
- Beseitigung von Insuffizienzen des venösen Systems

Indikation zur operativen Varizenentfernung
Je nach Art, Lokalisation und Ausmaß der Varikose:
- Stammvarikose, komplett: V. saphena magna und parva
- Stammvarikose, inkomplett: Perforanstyp, Seitenasttyp
- Seitenastvarikose, transfasziale Form: V. saphena accessoria lateralis, V. femoro-poplitea, hintere Bogenvene
- Perforansvarikose

Verfahren zur operativen Varizenentfernung
- partielle Saphenaresektion (Schonung gesunder Gefäßanteile für eventuelle spätere Bypass-Operation)
- komplette Stammvenenexhairese
- lokale Phlebektomie variköser Seitenäste
- Perforansligatur/-dissektion
- Krossektomie (die Unterbindung aller am subinguinalen „Venenstern“ mündenden Oberflächenvenen erfolgt prophylaktisch zur Vermeidung deszendierender Stammveneninsuffizienz und -varikose, therapeutisch in Verbindung mit Stammvenensklerosierung [s. Plus 1.20])

Das generelle radikale Stripping von der Leiste bis zum Knöchel ist heute obsolet (Ausnahme: Insuffizienz Grad IV nach Hach).

Thrombophlebitis

Synonym: thrombosierende Entzündung oberflächlicher Venen
englisch: thrombophlebitis

Grundlagen

Der Begriff Thrombophlebitis bezeichnet die Entzündung der subkutanen epifaszialen Venen mit meist thrombotischer Verlegung des Lumens. Damit erfolgt die sprachliche Abgrenzung von der thrombotischen Verlegung der tiefen Extremitäten- oder Körpervenen, der Phlebothrombose.

Epidemiologie

Über 90% aller Phlebitiden sind bei varikös veränderten Venen zu finden (Varikophlebitis). 30–40% der Patienten mit schwerer Varikose sind betroffen, Frauen zwei- bis viermal häufiger als Männer. Zunahme mit dem Alter.
Unter den Entzündungen nichtvariköser Venenabschnitte ist die Thrombophlebitis saltans sive migrans relativ häufig (ca. 30%). Sie tritt vorwiegend bei jüngeren Patienten auf (das mittlere Lebensalter liegt zwischen 30 und 40 Jahren); Männer überwiegen im Verhältnis 2 : 1. Sie kann Hinweis auf eine Thrombangiitis obliterans sein.

Ätiologie und Pathogenese

Auf der Basis der Virchow-Trias kommen für die Thrombophlebitis in erster Linie Strömungsverlangsamung und Wandschädigung als auslösende Faktoren in Frage; die Hyperkoagulabilität ist von untergeordneter Bedeutung.
Ursachen für eine Thrombophlebitis können sein
- Varizen
- mechanische Einflüsse: einmalige Traumatisierung (Stoß, Einschnürung, Verletzung) oder wiederholte Mikrotraumen
- selten generalisierte oder lokale Infekte (z. B. in der Umgebung eitriger Prozesse)
- ein paraneoplastisches Geschehen (besonders bei Prostata- und Pankreaskarzinom und Lymphomen)
- Immunkomplexvaskulitiden (z. B. bei Lupus erythematodes, Wegener-Granulomatose, rheumatoide Arthritis, Panarteriitis nodosa; seltener bei anderen Kollagenosen oder Morbus Behçet)
- eine Thrombangiitis obliterans
- peripher-venöse Infusion hochosmolarer Lösungen oder von Zytostatika

Bei der Thrombophlebitis saltans sive migrans wird eine primäre von einer sekundären Form unterschieden. Bei der primären Form ist eine ursächliche Krankheit nicht (oder noch nicht) bekannt.
Der sekundären Form liegt in etwa 50% der Fälle eine Vaskulitis bzw. Kollagenose zugrunde. Sie ist bei 30–50% der Patienten mit Thrombangiitis obliterans nachweisbar und kann die Buerger-Arteriitis begleiten oder ihr vorausgehen. Die Migransform korreliert relativ häufig mit Karzinomen jeglicher Art (z. B. mit etwa 10% der Pankreaskarzinome).
Infektiöse oder septische Thrombophlebitiden treten meist bei intravenösen Langzeittherapien über Verweilkatheter und -kanülen auf, besonders bei immungeschwächten Patienten. Sie entstehen häufig auch durch Übergreifen einer lokalen bakteriellen Infektion per continuitatem auf die benachbarte oder drainierende Vene. Dabei bildet sich eine eitrige Thrombophlebitis, die zu einer lokal nekrotisierenden Entzündung mit eitriger Einschmelzung und zur Sepsis führen kann.

Kombinierte phlebitisch-thrombotische Erkrankungen des oberflächlichen und tiefen Venensystems kommen vor, hauptsächlich durch wechselseitiges Übergreifen über transfasziale Insuffizienzen. Begünstigend wirken eine verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit durch Immobilität und ein paraneoplastisches Geschehen (Trousseau-Phänomen).

Pathophysiologie

Pathophysiologisch kommt es bei nahezu allen Thrombophlebitiden zum thrombotischen Verschluß des betroffenen Venenabschnitts. Hämodynamische Auswirkungen bestehen, abgesehen von seltenen großflächigen Ausdehnungen der Thrombophlebitis (erysipeloide Dermatitis) und einer Mitbeteiligung der Vv. perforantes, nicht.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik der akuten Thrombophlebitis

Typischerweise zeigt sich ein spontan schmerzhafter, druckdolenter, derber Venenstrang mit Überwärmung und Rötung der darüberliegenden Haut, in schweren Fällen mit erysipelartiger Ausdehnung (Periphlebitis). Die entzündliche Infiltration des umliegenden Gewebes führt zum lokalen Ödem.
Meist sind Ober- und Unterschenkel im Bereich einer Stamm- oder Seitenastvarize segmentär und unilokulär betroffen.
Die Körpertemperatur ist höchstens subfebril, selten febril bis septisch (septische Thrombophlebitis).

Thrombophlebitis saltans sive migrans
Die Thrombophlebitis saltans sive migrans äußert sich in
- schubweise rezidivierenden Entzündungen nichtvariköser oberflächlicher Venen
- klassischen Entzündungszeichen, die meist zunächst segmentär auf kurze Venenabschnitte beschränkt sind
- uni- oder multilokulärem Auftreten

Sie ist meist an den unteren, seltener den oberen Extremitäten, Rumpf oder Nacken lokalisiert; sehr selten viszeral (z. B. V. hepatica mit dem klinischen Bild des Budd-Chiari-Syndroms) oder intrakraniell (z. B. Sinus sagittalis superior).

Es gibt zwei klinische Verlaufsformen
- die Saltansform klingt nach einigen Tagen spontan ab und wechselt danach „sprunghaft“ die Lokalisation. Das Intervall zwischen den Schüben dauert Tage bis Monate (evtl. Jahre)
- die Migransform „wandert“ von einem befallenen Venensegment langsam nach proximal oder distal

Morbus Mondor
Spezialfall einer Thrombophlebitis der anterolateralen Thoraxwand, die auf den Oberarm übergreifen kann.

Diagnostisches Vorgehen

Vorgeschichte und typisches klinisches Bild geben in der Regel ausreichend Auskunft über die Ätiologie der Thrombophlebitis (z. B. Eintrittspforten und/oder Lymphknotenschwellung bei infektiöser Genese, Entzündung nichtvariköser Abschnitte, Varikophlebitis).
Meist reichen Inspektion und Palpation für die Feststellung einer Venenentzündung aus. Bei einer Varikophlebitis ist eine weitere diagnostische Abklärung nicht notwendig.
Bei ausgeprägten Thrombophlebitiden muß mit Doppler- oder besser Duplexsonographie eine Beteiligung der tiefen Venen ausgeschlossen werden. Die Duplexsonographie kann zudem die proximale Ausdehnung der Thrombophlebitis exakt darstellen. Gegebenenfalls ist auch eine Phlebographie erforderlich.

Diagnostisches Vorgehen bei Thrombophlebitis saltans sive migrans
Die klinische Diagnose wird durch eine Probeexzision gesichert und weiter differenziert. Bereits klinisch spricht der Befund einer Thrombophlebitis saltans gegen ein zugrunde liegendes Malignom.
Der histologische Befund einer lymphoplasmohistiozytären Panphlebitis mit Riesenzellen und Mikroabszessen im Thrombus spricht dabei eher für eine Vaskulitisgenese; besteht histologisch eine Thrombose ohne Entzündung oder mit nur geringer entzündlicher Wandinfiltration, muß an ein Malignom oder eine Gerinnungsstörung gedacht werden.
Die weitere Diagnostik umfaßt die klinische Untersuchung mit sorgfältiger Abklärung des arteriellen Gefäßstatus an allen Extremitäten und immunologische Untersuchungen zum Nachweis einer Kollagenose oder Vaskulitis.

Cave: Bei negativem Befund („primär-idiopathisch“) müssen die Untersuchungen später wiederholt werden, da die Thrombophlebitisschübe der Grundkrankheit jahrelang vorausgehen können.

Differentialdiagnose

DD 1.7 Differentialdiagnose akute Thrombophlebitis

Erkrankung	Befund/Hinweise
Lymphangitis	meist mit Lymphadenitis des entsprechenden Abstromgebietes (Axilla und Leiste)
Tendovaginitis	umschriebene Rötung und Schmerz entlang einer Sehne
Bursitis	umschriebene Rötung, Schwellung und Druckdolenz mit fluktuierender Resistenz, meist an großen Gelenken (Ellenbogengelenk, Kniegelenk)
Erysipel	ausgeprägtere und großflächigere Entzündung, stets druckdolente Leistenlymphknoten und Fieber
Hypodermitis im Rahmen einer CVI	subkutane Infiltration, relativ derb und scharf abgrenzbar
Phlebothrombose	zirkuläre Schwellung der Extremität, Umfangsdifferenz, Konsistenzerhöhung, livide Verfärbung und Schmerz, besonders im Stehen, schmerzhafte Gefäß-Muskellogen (z. B. Meyer-Druckpunkte, Homans, Payr)

Therapie

Behandlung der akuten Thrombophlebitis

Ziel ist vor allem die Begrenzung des entzündlich-thrombotischen Geschehens auf die oberflächlichen Venen.
Hauptmaßnahmen sind
- Kompression mit elastischen Binden (s. Plus 1.27)
- intensive Muskeltätigkeit: die Patienten sollen mobilisiert bleiben, Bettruhe ist kontraindiziert
- lokale Behandlung mit antithrombotischen (heparin-/heparinoidhaltigen) und antiphlogistischen Salben und Gelen (z. B. Hirudoid, Thrombophob, Reparil). Der lokal kühlende Effekt kann auch mit kaltem Wasser oder Alkohol erreicht werden
- bei stärkerer Ausprägung und stärkeren Schmerzen perorale oder rektale Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika, z. B. Acetylsalicylsäure (Aspirin), Diclofenac (Voltaren), Indometacin (Amuno), Piroxicam (Felden)

Cave: Keine i.m.-Injektion! Eine Lysetherapie bei gleichzeitigem oder sekundärem Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose ist sonst nicht mehr möglich.
Außer bei septischer Thrombophlebitis sind Antibiotika nicht indiziert. Ebensowenig ist eine generelle Antikoagulation angezeigt. Ausnahmen sind der Befall des tiefen Venensystems und mündungsnahe Thrombophlebitiden der V. saphena magna oder parva (i. v.-Heparinisierung) sowie die Ausdehnung in den Stammvenen bis zum proximalen Oberschenkel bzw. Unterschenkel (s.c.-Heparinisierung).
Bei bettlägerigen Patienten ist eine intensivierte Thromboseprophylaxe mit Heparin und beidseitigem (!) gut sitzendem Kompressionsverband erforderlich. Eine Heparinprophylaxe ist auch bei wenig mobilen ambulanten Patienten indiziert.

Spezielle Behandlung der Varikophlebitis

Ein palpatorisch fluktuierender Thrombus in einem größeren Varixknoten sollte nach Stichinzision mit einem spitzen Skalpell in Lokalanästhesie exprimiert werden. Eine anschließende Kompressionsbehandlung und Mobilisation sind auch hier obligat.
Bei mündungsklappennahen Prozessen (s. Abb. 1.78 a) ist die Ligatur der V. saphena magna oder parva indiziert, um ein Übergreifen auf die tiefen Venen zu verhindern. Vor dem chirurgischen Eingriff sollte eine Vollheparinisierung eingeleitet und ein Abheilen des lokal-entzündlichen Geschehens abgewartet werden. Erfahrungsgemäß kommt es hierunter zur Retraktion des aszendierten Thrombus, wodurch der Eingriff gefahrloser (Lungenembolie durch Mobilisation der Venenmündung) und die Wundheilung begünstigt wird.
Bei Übergreifen auf die tiefen Venen (s. Abb. 1.78 b) sind Thrombektomie und „Notfall-Krossektomie" indiziert, vor allem, wenn von hier aus eine Lungenembolie stattgefunden hat.
Bei rezidivierender Phlebitis ist eine aktive Varizensanierung im Intervall angezeigt.

Behandlung der septischen Thrombophlebitis

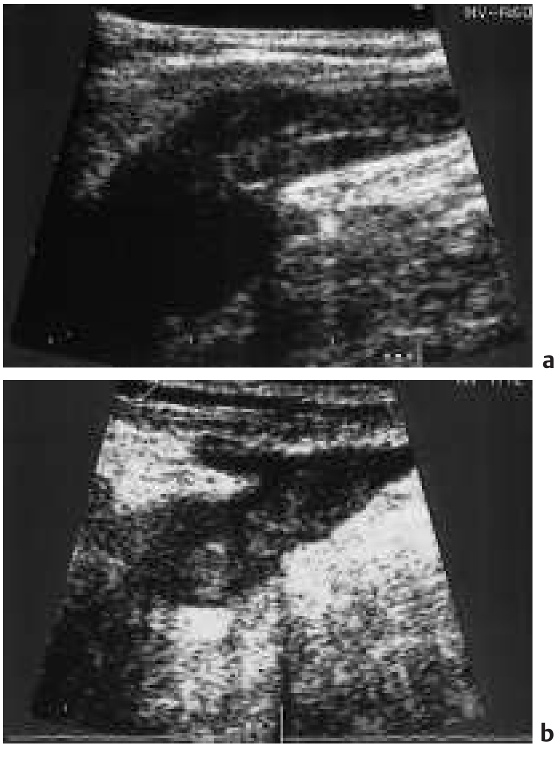
Die septische Thrombophlebitis muß grundsätzlich stationär behandelt werden mit
- chirurgischer Inzision des lokal eitrigen Prozesses
- ggf. Exzision der betroffenen Vene nach vorheriger Ligatur
- antibiotischer Behandlung, primär mit breiter Abdeckung, nachfolgend gezielt durch Erregernachweis und Resistenzbestimmung (Blutkultur und lokaler Abstrich)

Eine Kompressionstherapie ist wegen der Gefahr der Bakteriämie kontraindiziert. Angezeigt sind
- Bettruhe
- Hochlagerung der Extremität
- Umschläge mit Rivanol

Vorgehen bei kanülen- oder katheterassoziierter Septikämie
- sofortige Entfernung des peripher- oder zentralvenösen Zugangs
- Erregernachweis mit Resistenzbestimmung von der Spitze der Verweilkanüle bzw. des Verweilkatheters sowie aus der venösen und arteriellen Blutkultur
- antibiotische Therapie erst nach länger als 24 h persistierender Temperaturerhöhung nach Entfernung der Kanüle oder des Katheters (häufig Spontanentfieberung)
- Behandlung des Lokalbefundes (s. o.)

Behandlung der Thrombophlebitis saltans sive migrans

- Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 3 x 500–1000 mg/d reicht in der Regel aus
- Kortikosteroide (Prednison 30 mg/d oder mehr) bei kurzfristig rezidivierenden und schwer verlaufenden Erkrankungsschüben
- Kombination mit Immunsuppressiva (Azathioprin, z. B. Imurek) bei schwersten Verlaufsformen, meistens bei Kollagenosen oder besonders schwerer Form der Thrombangiitis obliterans



a

b

Abb. 1.78 Thrombophlebitis der epifaszialen Stammvenen
a) Sonographischer Nachweis eines Appositionsthrombus mit flottierender Spitze in der erweiterten V. saphena magna-Mündung, in die V. femoralis communis hineinragend, ausgehend von einer Varikophlebitis am distalen Oberschenkel
b) Appositionsthrombus in der V. saphena magna-Mündung mit Übergang in die V. femoralis communis, Lungenembolie

Grundsätzlich muß eine optimale Therapie des Grundleidens erfolgen.

Verlauf und Prognose

In der Regel verläuft die Thrombophlebitis komplikationslos und heilt unter der entsprechenden Behandlung innerhalb weniger Tage ab. Bei der primär-idiopathischen Form der Thrombophlebitis saltans sive migrans besteht hohe Selbstheilungstendenz. Die Thrombophlebitis des Morbus Mondor heilt grundsätzlich von selbst und bedarf keiner Therapie.
Am Arm kann bei thrombophlebitischen „Warnzeichen" an der Einstichstelle von Kanülen oder Kathetern relativ plötzlich das Vollbild einer Sepsis auftreten, vor allem bei immungeschwächten Patienten.
Weitere Komplikationen der septischen Thrombophlebitis sind

- septischer Schock
- Endokarditis
- bakterielle Embolie

Die Gefahr der Lungenembolie bei Varikophlebitis wurde früher unterschätzt. Sie ist vor allem gegeben, wenn ein appositionell wachsender Thrombus an der sapheno-femoralen bzw. sapheno-poplitealen Mündung flottierend in die tiefen Venen übergreift (s. Abb. 1.78 b). Auch über insuffiziente Vv. perforantes kann es zu einer Propagation in das tiefe Venensystem kommen. Rezidivierende (teilweise klinisch stumm), sogar tödliche Lungenembolien sind möglich.

Cave: Das appositionelle Wachstum des Thrombus in der oberflächlichen Vene kann sich völlig asymptomatisch und weit entfernt von der äußerlich sichtbaren Venenentzündung abspielen; der Befall der tiefen Venen ist meist klinisch okkult.
Bei Thrombophlebitis der beiden epifaszialen Stammvenen muß der Verlauf daher engmaschig, d.h. im Abstand von 2 Tagen, duplexsonographisch kontrolliert werden, um eine Ausdehnung auf die mündungsnahen Abschnitte und in die tiefen Venen rechtzeitig zu erkennen (s. Abb. 1.78 a und 1.78 b).

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- immer auf die Bedeutung der konsequenten Kompressionsbehandlung und Mobilisation (viel laufen!) hinweisen
- bei der Varikophlebitis über die Indikation zur aktiven Varizenbehandlung sprechen

Phlebothrombose

Synonym: (akute) tiefe Venenthrombose
englisch: deep vein thrombosis

Grundlagen

Bei der Phlebothrombose oder tiefen Venenthrombose handelt es sich um einen akuten inkompletten oder kompletten Verschluß im tiefen Venensystem durch intravasale Gerinnung.

Epidemiologie

Klinisch relevante Thrombosen treten pro Jahr bei etwa 3 Promille der Erwachsenen auf. In jüngeren Altersklassen sind Frauen bevorzugt betroffen, im höheren Alter gleicht sich das Geschlechtsverhältnis aus.
In 98% der Fälle sind die tiefen Bein- und Beckenvenen betroffen ansonsten die Venen von oberer Extremität und Schultergürtel (s. Plus 1.26).
Etwa 50% der Phlebothrombosen bei jüngeren Frauen korrelieren mit der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva; das Risiko ist etwa 5- bis 7 mal höher als bei Frauen, die nicht hormonal verhüten. Gleichzeitiger Nikotinkonsum wirkt risikofördernd.
Das relative Risiko, während der Schwangerschaft und im Wochenbett eine tiefe Bein- und/oder Beckenvenenthrombose zu erleiden, ist um das Fünf- bis Sechsfache höher als außerhalb der Gravidität.
Vorbestehende Venenerkrankungen führen zu einem deutlich erhöhten Thromboserisiko. Eine Rezidivthrombose nach akuter Bein-Beckenvenenthrombose ist im Fünf-Jahres-Intervall bei 15% der Patienten zu erwarten.
Etwa 25% der tiefen Beinvenenthrombosen treten im Zusammenhang mit einer Operation oder Immobilisation auf. Ohne effiziente Thromboseprophylaxe liegen die Raten erheblich höher.
Bekannt ist die hohe Inzidenz (bis 30%) der Phlebothrombose bei Neoplasien, wobei sie sich häufig als erstes Symptom der Erkrankung zeigt. Die Patienten sind meist > 50 Jahre alt. Bei ca. 30–40% der Fälle ist eine unmittelbare Ursache der Phlebothrombose nicht zu ermitteln.

Ätiologie und Pathogenese

Als Grundlage für die pathogenetischen und prophylaktischen Überlegungen zur Entstehung einer Phlebothrombose gilt nach wie vor die Virchow-Trias (1856)

- Gefäßwandschädigung (s. Plus 1.22 und 1.23)
- Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (s. Plus 1.24)
- Erhöhung der Gerinnungsbereitschaft des Blutes (s. Plus 1.25)

Risikofaktoren für eine Phlebothrombose

- venöse Thromboembolien in der Anamnese
- Herzkrankheiten (akuter Myokardinfarkt, rechtsmyokardiale Insuffizienz)
- Operationen (insbesondere orthopädische, abdominelle, urogenitale chirurgische Eingriffe)
- Trauma (insbesondere Frakturen der Wirbelsäule, des Bekkens, des Femur, der Tibia)
- Immobilisation (postoperativ, postpartal, Fraktur mit Gipsruhigstellung, Bettlägerigkeit bei schweren internistischen Erkrankungen wie Herzinfarkt, Apoplexie, langes Sitzen mit abgewinkelten Beinen im Auto, Bus, Flugzeug)
- Schwangerschaft und Wochenbett
- Östrogeneinnahme (Substitution oder Kontrazeption, besonders in Kombination mit Nikotinkonsum)

- Neoplasmen (vor allem Lunge, Brust, Urogenital- und Abdominalorgane)
- Flüssigkeitsverlust (Fieber, Diuretika, Salmonellenenteritis, Polyurie, Verbrennungen)
- Hyperviskositätssyndrome (Polyzythämie, Polyglobulie, Thrombozytose)
- nephrotisches Syndrom

Vorausgegangene starke körperliche Belastungen spielen besonders bei Thrombosen im Bereich des Schultergürtels eine Rolle („thrombose par effort", z. B. durch Tennisspielen, Schaufeln oder Heben und Tragen von Lasten).
Bei Thrombosen der oberen Extremitäten ist vor allem der Zusammenhang mit einer zentralvenösen Katheterisierung oder einer Schrittmacherimplantation zu eruieren.
Bei ungeklärten und rezidivierenden tiefen Venenthrombosen konnten in den letzten Jahren zunehmend hereditäre und erworbene Störungen des Gerinnungs- oder Fibrinolysesystems, die unter dem Begriff Thrombophilie zusammengefaßt sind, nachgewiesen werden. Die wichtigsten hereditären Gerinnungsstörungen und ihre Prävalenzen siehe Tabelle 1.34 und Plus 1.25.
Bei kongenitalen Gerinnungsstörungen treten die Thrombosen meist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr auf. Bis zum 40. Lebensjahr haben ca. 80 % der betroffenen Patienten zumindest ein thromboembolisches Ereignis gehabt. Atypische Lokalisationen sind häufig: z. B. Mesenterialvenenthrombosen, Hirnvenenthrombosen oder jugendliche Hirninfarkte (auch Familienanamnese wie Eltern, Geschwister!).
Die Mehrzahl (ca. 60 %) der Phlebothrombosen im Bein-Becken-Bereich nimmt ihren Ausgang in den Wadenvenen und breitet sich bei fehlender Behandlung durch appositionelles Wachstum nach proximal in die Poplitea-, Oberschenkel- und Beckenvene aus. Von diesen aszendierenden Thrombosen sind die sehr viel selteneren, von den Beckenvenen ausgehenden, deszendierenden Thrombosen zu unterscheiden (ca. 10 %).

Pathophysiologie

Der akute Anstieg des peripheren Venendrucks mit gesteigerter Auswärtsfiltration und erhöhtem Dehnungsreiz sowie vermehrter Sauerstoffextraktion des Blutes in den subkutanen Venenplexus bewirkt die Kardinalsymptome
- Schwellung
- Schmerz
- Zyanose

Je weiter proximal und ausgedehnter der Verschlußprozeß, desto ausgeprägter ist die klinische Symptomatik.
Primär unzureichende Kompensationsvorgänge (mangelhafte Kollateralisation und/oder Rekanalisation) oder sekundäres Versagen vor allem der Umgehungskreisläufe bewirken eine dauerhafte venöse Hypertonie und leiten über zum postthrombotischen Syndrom, das klinisch als chronische venöse Insuffizienz in Erscheinung tritt.
Beim foudroyanten Verschluß sämtlicher Venen einer Extremität kann es infolge einer sekundären Arteriolenkonstriktion rasch zum Sistieren auch des arteriellen Einstroms kommen (Phlegmasia coerulea dolens). Hierbei besteht die Gefahr einer Gangrän, die die gesamte Extremität bedroht.

PLUS

1.22 Pathomechanismus der Thromboseentstehung

Die Thrombose stellt das Ergebnis eines Ungleichgewichtes zwischen pro- und antikoagulatorischen Eigenschaften des Blutes dar. Den endothelvermittelten antithrombogenen Eigenschaften stehen die im wesentlichen im Blut zu findenden thrombogenen Mechanismen gegenüber (s. Abb. 1.79 a).
Die Zerstörung des Endothels erhöht zum einen durch Reduzierung der endothelvermittelten Antithrombogenität, zum anderen durch die gleichzeitige Freisetzung von Gewebeaktivator infolge der Gewebsverletzung die Thrombosegefahr. Darüber hinaus führt die Freilegung der subendothelialen Matrix zur Kontaktaktivierung von Faktor XII und der sich anlagernden Plättchen (s. Abb. 1.79 b)
Über Kontaktaktivierung des Faktors XII kommt es zum Start der intrinsischen Gerinnungskaskade.
Eindringender Gewebeaktivator katalysiert das extrinsische Gerinnungssystem.
Auch die Thrombozyten, deren Effekt autokatalytisch verstärkt wird, greifen stimulierend in die Gerinnungskaskade ein, an deren Ende die Bildung des Fibrinthrombus steht.
Bei begleitender Stase akkumulieren die thrombogenen Faktoren, die Clearance-Funktion des verbleibenden intakten Endothels kann bei mangelnder Perfusion nicht greifen.

1.23 Gefäßwandschädigung

Phlebosklerose, Varikose und postthrombotische Wandschädigungen können degenerative morphologische Venenwandveränderungen verursachen.
Traumatische Endothelläsionen werden durch Gliedmaßen- und gliedmaßennahe Verletzungen hervorgerufen, z. B. gefäßnahe Frakturen mit direkter oder indirekter Verletzung der Venenwand (posttraumatische Ödeme!) und Weichteilverletzungen (Muskelprellung, -zerrung, Hämatome, Distorsionen). Dies gilt besonders für Verletzungen im Unterschenkelbereich.
Operativ bedingte Venenwandschädigungen können direkt oder indirekt (Druck auf die Gefäßwand bei gefäßnahen Eingriffen) entstehen.
Iatrogene Venenwandläsionen werden durch Venenkatheterisierung oder Bestrahlung hervorgerufen.
Entzündliche (z. B. Morbus Winiwarter-Buerger) und immunologische Gefäßerkrankungen führen häufig zu rezidivierenden phlebitischen und/oder thrombotischen Gefäßwandreaktionen.
Regionale Venenkompression kann zu nutritiven Venenwandschäden führen, so durch Tumoren, Hämatome, aberrierende Muskel- oder Sehneninsertion, akzessorische Rippen, Exostosen oder auch durch graviden Uterus.

1.24 Strömungsverlangsamung

Ein ungenügender arterieller Einstrom kann zur Strömungsverlangsamung bis zum Strömungsstillstand im venösen Strombahngebiet führen, z. B. bei akutem Herz-Kreislaufversagen, bei Volumenmangel infolge Blutungen oder bei schwerster arterieller Verschlußkrankheit.
Eine Rechtsherzinsuffizienz führt zu einer generellen und ein lokal bedingter Stau (beispielsweise Baker-Zyste) zu einer regionalen Erweiterung des venösen Strombahngebietes und dadurch zur Verlangsamung der Blutströmungsgeschwindigkeit.
Vorwiegend im Unterschenkelbereich lokalisierte Thrombosen entstehen bei Venengesunden nach längeren Auto- oder Flugreisen (sog. Reisethrombosen) durch Knickung der V. poplitea beim Sitzen. Auch das lange Sitzen auf abgewinkelten Beinen kann so zur Phlebothrombose führen (Fliesenleger!), ebenso

eine bestimmte Lagerung der Extremitäten während operativer Eingriffe (vor allem bei Steinschnittlage).
Eine organische Venendilatation beruht auf varikösen Wandveränderungen oder (seltener) auf aneurysmatischen Erweiterungen; Ursachen einer funktionellen Vergrößerung des venösen Gefäßbettes sind:

- gesteigerte Umgebungstemperaturen (warme Jahreszeit)
- lokale Erwärmung (z. B. heißes Vollbad)
- nachlassender Venenwandtonus mit zunehmendem Lebensalter, bei längerer Bettruhe, narkose- und relaxantienbedingt und wahrscheinlich auch durch erhöhte Östrogenspiegel

Die erhöhte Speicherfähigkeit führt zu einer Verschlechterung des Blutabtransports.
Eine fehlende oder verminderte Aktivität der Muskelpumpe liegt vor bei erschlaffender Muskulatur

- infolge längerer Bettruhe oder langem Sitzen
- beim sog. Dependency-Syndrom (paresebedingter Ausfall der Muskelpumpe)
- infolge Ruhigstellung durch Gipsverband, in Narkose oder postoperativer immobiler Phase. Letzteres vor allem bei Hüftgelenks-, orthopädischen und Hirnoperationen

Auch die Viskositätserhöhung des Blutes kann zu einer Stagnationsthrombose führen. Bei

- Polycythaemia vera führen Erythro- und Thrombozytose
- bei monoklonalen Gammopathien (multiples Myelom, Makroglobulinämie Waldenström) hohe Serumkonzentrationen von Paraproteinen und
- bei akuten und chronischen Leukämien die „Leukostase"

zu einem „Hyperviskositätssyndrom" mit konsekutiven thromboembolischen Ereignissen.
Das gleiche gilt für eine erhöhte Hämokonzentration infolge Flüssigkeitsverlust (z. B. durch Fieber, forcierte diuretische Therapie, Polyurie, Verbrennungen, Salmonellenenteritis) und sekundäre Polyglobulien.

1.25 Hyperkoagulabilität

Folgende Veränderungen können eine Thromboseneigung („Thrombophilie") bewirken:

Verringerte Aktivität von Inhibitoren der Blutgerinnung
Physiologische Hemmstoffe der Blutgerinnung sind Antithrombin III, Protein C und Protein S. Inhibitormangel- oder -aktivitätsverminderung sind selten kongenital und familiär vererblich. Klinisch von größerer Bedeutung ist ein erworbener Mangel bzw. Aktivitätsverlust. Ursachen können sein:

- verminderte Eiweißsynthese bei fortgeschrittenen Leberschäden
- Proteinverlust, z. B. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder beim nephrotischen Syndrom (Verlustkoagulopathie)
- erhöhter Verbrauch (Verbrauchskoagulopathie bei Sepsis, bei ausgedehnter frischer Thrombose, in der postoperativen Phase)

APC-Resistenz
Von den hereditären Thrombophilien macht die erst vor wenigen Jahren neu entdeckte APC-Resistenz mit etwa 50% den Hauptanteil aus, wohingegen 15–20% auf die o. g. Mangelzustände (AT III, Protein C, Protein S) entfallen und ein weiterer großer Teil noch unentdeckt ist. Der APC-Resistenz liegt eine autosomal-dominant vererbte Punktmutation des Faktor-V-Gens (Faktor-V-Leiden-Mutation) zugrunde, die dazu führt, daß der veränderte Gerinnungsfaktor nicht normal durch das aktivierte Protein C (APC) gespalten und inaktiviert werden kann. Die Mutation läßt sich bei Thrombosepatienten in 30–40% nachweisen, bei Kontrollen nur in etwa 3–5%.

Lupusantikoagulanzien
Lupusantikoagulanzien gehören ebenso wie die Antikardiolipin-Antikörper zu den Phospholipid-Antikörpern und sind erworbene Inhibitoren, die die gerinnungsaktiven Phospholipide (im Prothrombinkomplex) direkt hemmen und damit die Gerinnungszeiten in den entsprechenden Gerinnungstests verlängern, vorzugsweise die PTT. Trotz der verlängerten PTT führen sie meist nicht zur Blutungsneigung, sondern wirken thrombogen und führen zu einem gehäuften Auftreten von venösen und arteriellen Thromboembolien sowie zur Abortneigung (Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom). Lupusantikoagulanzien bzw. Antiphospholipid-Antikörper wurden bei 2–9% der Bevölkerung nachgewiesen und können spontan oder bei Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus erythematodes) oder Infektionen auftreten.

Verminderte fibrinolytische Aktivität
Als Ursache der verminderten fibrinolytischen Aktivität kommen in Betracht:

- verminderte Freisetzung von t-PA (Gewebeplasminogenaktivator)
- vermehrte Freisetzung des t-PA-Inhibitors PAI-1

Kongenitale Dysfibrinogenämien, Plasminogenmangelzustände oder Dysplasminogenämien sind sehr selten.

Erhöhung prokoagulatorischer Aktivitäten
Hyperhomocysteinämie
Jüngste Studien haben die Hyperhomocysteinämie (heterozygote, moderate Form; ca. 0,5% in der Normalbevölkerung, ca. 20% bei Thrombosepatienten) als neuen unabhängigen Risikofaktor der tiefen Beinvenenthrombose etabliert. Die endogene Noxe wirkt endotheltoxisch, aktiviert Thrombozyten und stimuliert die Fibrinogensynthese. Darüber hinaus vermittelt Homocystein über eine Aktivierung von Faktor V und eine verminderte Bildung von aktiviertem Protein C eine prokoagulatorische Aktivität, die die Thrombusformation begünstigt.
Pharmakologisch induzierte Gerinnungsaktivierung

- östrogenhaltige Kontrazeptiva
- Östrogene in der Behandlung klimakterischer Beschwerden und des metastasierenden Prostatakarzinoms
- Glukokortikosteroide (längerdauernde systemische Anwendung)

Thrombozytose oder gesteigerte Thrombozytenfunktion

- essentielle Thrombozytosen
- sekundäre Thrombozytosen (chronische myeloproliferative Erkrankungen, Bronchial-NPL, Colitis ulcerosa, M. Crohn)
- gesteigerte Thrombozytenadhäsion und -aggregation (spontan = „sticky platelet syndrome" oder sekundär, z. B. bei myeloproliferativen Erkrankungen, hämolytisch-urämischem Syndrom, Hypercholesterinämie u. a.)

1.26 Lokale disponierende hämodynamische Faktoren

Einflußbereich der unteren Hohlvene
Hämodynamische Faktoren wie

- regionales Stromzeitvolumen
- lokale Blutströmungsgeschwindigkeit
- hämodynamischer und hydrostatischer Druck
- Strömungsprofil

sind für die Thrombogenese in bestimmten Gefäßabschnitten von entscheidender Bedeutung. So ist bekannt, daß sich die Phlebothrombose bevorzugt

- an lokalen Ausweitungen des Gefäßrohrs
- an Strömungshindernissen (Venenklappen, älteren Thromben)
- in den „Einflußschneisen“ venöser Zuflüsse

manifestiert. Die mechanische Beanspruchung des Endothels und eine Aktivierung der endothelialen und plasmatischen Gerinnungsfunktion durch Strömungswirbel und „Totwasserzonen“ werden besonders dafür angeschuldigt, daß die meisten tiefen Venenthrombosen von den Klappensinus ihren Ausgang nehmen.
Ein Beispiel für die örtliche Disposition ist die Beobachtung, daß die Ileofemoralvenenthrombose in etwa zwei Drittel der Fälle links auftritt. Sie findet ihre Erklärung in einer relativen Stenosierung der V. iliaca communis sinistra durch die überkreuzende A. iliaca communis dextra bzw. durch eine fibröse Intimaproliferation („Beckenvenensporn“), wie sie an dieser Stelle bei etwa 22% der Erwachsenen zu finden ist.

Einflußbereich der oberen Hohlvene
Die üblichen Risikofaktoren für die Beinvenenthrombose spielen hier eine untergeordnete Rolle. Im wesentlichen kommen hiervon nur in Betracht

- orale Kontrazeptiva (vor allem in Verbindung mit Nikotinkonsum!)
- Thrombophilie (hereditäre Form)
- neoplastisches Geschehen
- Polyzythämie

Ätiologisch und pathophysiologisch stehen mehr lokale prädisponierende Faktoren im Vordergrund, die sich auf die drei anatomischen Engpässe im Schultergürtelbereich (Skalenuslücke, kostoklavikulärer Raum und unterhalb des Sehnenansatzes des M. pectoralis minor) beziehen.
Repetierte Traumatisierung und Ausbildung einer Intimaschwiele können zur spontanen Subklavia-Axillar-Venenthrombose führen.
Verschiedene andere Ursachen führen im Rahmen eines neurovaskulären Schultergürtelkompressionssyndroms (Thoracic-outlet-Syndrom) zu einer Armvenenthrombose:

- akzessorische Rippe (Halsrippe; ca. 0,5–1% der Bevölkerung)
- Lungenspitzentumor (Pancoast-Tumor)
- Kallusbildung an Klavikula/erster Rippe nach Frakturen
- sog. sternokostoklavikuläre Hyperostose

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik der akuten Phlebothrombose

Etwa die Hälfte der Phlebothrombosen verläuft zunächst symptomlos. In etwa 10% ist eine Lungenembolie das Erstsymptom einer tiefen Venenthrombose, und bei einem Großteil der tödlichen Lungenembolien bestanden keine klinischen Vorzeichen, da das Stadium der größten Emboliegefährdung etwa mit dem Auftreten der ersten klinischen Symptome der Thrombose endet.
Isolierte Wadenvenenthrombosen können hämodynamisch symptomarm und klinisch symptomlos bleiben, ebenso eine inkomplette, langsam fortschreitende Thrombose. Vor allem die Phlebothrombose des bettlägerigen Patienten ist hier-

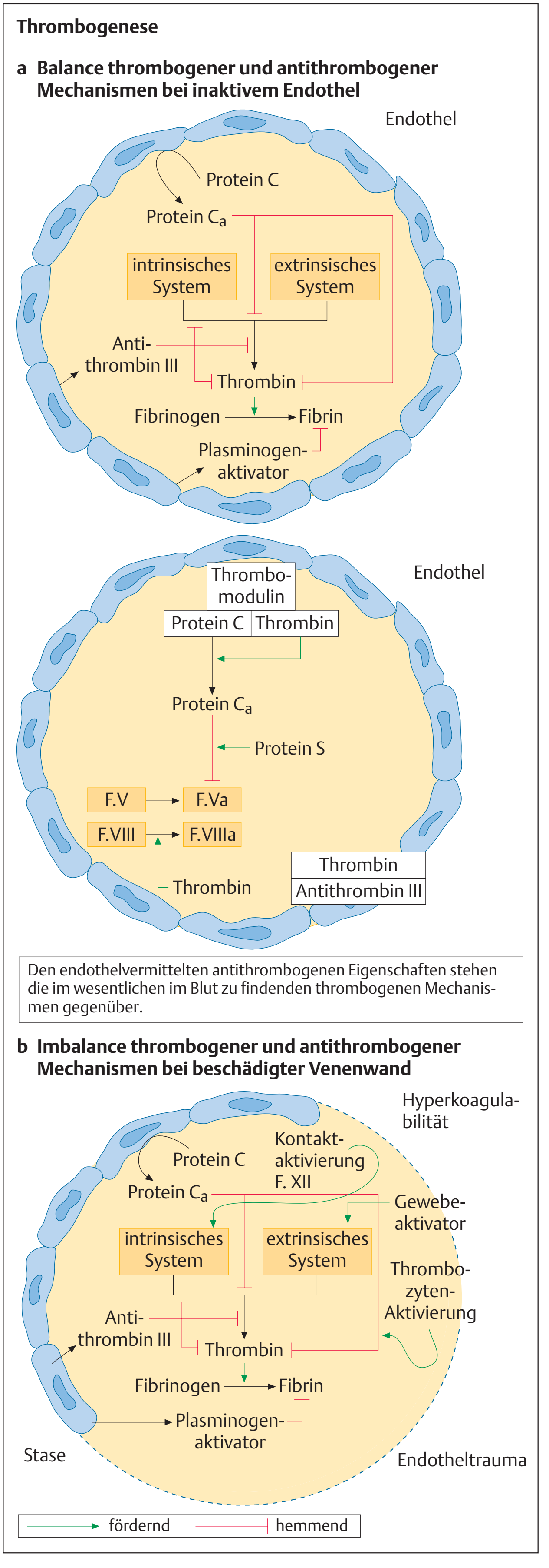


Abb. 1.79 Thrombogenese (nach Alexander, Gefäßkrankheiten, 1994)

durch gekennzeichnet. Demgegenüber weist der ambulante Patient noch am ehesten die typischen Beschwerden und wegweisende klinische Zeichen auf, allerdings in der Regel auch nur bei der rasch einsetzenden, komplett okkludierenden Thrombose.
Insbesondere bei den aszendierenden Beinvenenthrombosen muß auch mit einem mehrzeitigen Geschehen gerechnet werden. Im Gegensatz zur deszendierenden Beckenvenenthrombose mit rascher Schwellung des gesamten Beines sind aszendierende Thrombosen mit appositionellem Wachstum nach proximal initial in der Regel symptomarm. Hinzu kommt, daß alle vom Patienten angegebenen Beschwerden ebenso wie die klinischen Zeichen uncharakteristisch sind und zu Fehldeutungen Anlaß geben können.
Symptome bei akuter tiefer Beinvenenthrombose

- Schmerzen: spontan, auf Druck, beim Husten
- Schwellung: Spannungs- und Schweregefühl, Umfangsdifferenz (s. Abb. 1.73), Konsistenzunterschied
- lokale Überwärmung
- livide Verfärbung, Zyanose: vor allem im Stehen
- glattglänzende, gespannte Haut (s. Abb. 1.73)
- vermehrte oberflächliche Venenzeichnung: Umgehungskreislauf, z. B. „Warnvenen" über der Tibiakante

Allgemeinreaktionen

- Tachykardie
- Dyspnoe
- Thoraxschmerzen
- Husten
- Fieber

Cave: Letztgenannte Symptome weisen auf eine bereits eingetretene Lungenembolie hin!

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese, Inspektion, Palpation

Als thromboseverdächtig gelten

- Schmerzen in der Wade oder in der Fußsohle, die im Stehen auftreten, sich beim Aufsetzen des Fußes im Gehen verstärken und (fast immer) im Liegen verschwinden
- gleichzeitig bestehende Schwellung bzw. meßbare Umfangsdifferenz der Beine von mehr als 1 cm, an definierten Stellen, tastbare Konsistenzerhöhung (primär subfaszial), diffuse Überwärmung, Zyanose, „Glanzhaut", Vermehrung der oberflächlichen Venenzeichnung
- lokal auslösbarer Druckschmerz und positive Schmerzprovokationstests, sämtlich in Abhängigkeit von der Lokalisation und Ausdehnung der Thrombose (s. Zugang zu venösen Erkrankungen)
- das Vorhandensein eines anamnestisch eruierbaren Thromboserisikos oder einer aktuellen Risikosituation, die sich mit einem oder mehreren der genannten Symptome in begründeten zeitlichen und kausalen Zusammenhang bringen lassen

Weiterführende Diagnostik

Wegen der drohenden thromboembolischen Komplikationen muß jeder klinische Verdacht auf eine Phlebothrombose rasch apparativ abgeklärt werden. Dabei wird nicht nur die Thrombose mit der größtmöglichen Sicherheit nachgewiesen bzw. ausgeschlossen, sondern auch die Lokalisation bestimmt, insbesondere die Ausdehnung nach proximal.
Bei der tiefen Beinvenenthrombose sollte das praktische diagnostische Vorgehen (s. Abb. 1.80) nach der Erfassung der klinischen Symptomatik, der Anamnese und dem klinischen Untersuchungsbefund nach folgenden Gesichtspunkten ausgerichtet werden:

- Phlebothrombose wahrscheinlich / möglich / unwahrscheinlich
- Lokalisation proximal/peripher
- angestrebte Therapie
  - Wiedereröffnung der Strombahn
  - Verhinderung des Thrombuswachstums und einer Lungenembolie

Bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose sollte die Diagnose möglichst mittels Duplexsonographie objektiviert werden (s. Abb. 1.81). Diese kann mit hoher Sicherheit eine proximale Venenthrombose ausschließen. Sprechen Risikokonstellation, Klinik und duplexsonographischer Befund für oder umgekehrt alle gegen eine proximale Thrombose, kann damit die Therapieentscheidung gefällt werden.
Die Duplexsonographie erlaubt auch die Differentialdiagnose zwischen Thrombose und venösem Kompressionssyndrom, z. B. durch eine Raumforderung im kleinen Becken (s. Abb. 1.82), das bei 5–10% der Patienten vorliegt.
Bei unklaren Befunden (schlechte Schallqualität oder dringender klinischer Verdacht auf eine Venenthrombose trotz negativen Befundes) oder wenn eine aktive Therapie (Thrombolyse, Thrombektomie) geplant ist, muß eine Phle-

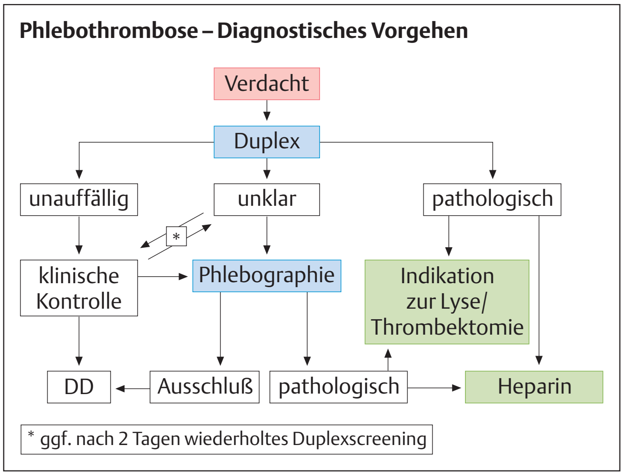


Abb. 1.80 Phlebothrombose – Diagnostisches Vorgehen



Abb. 1.81 Sonographischer Nachweis eines flottierenden Thrombusendes in der Beckenvene bei tiefer Inspiration

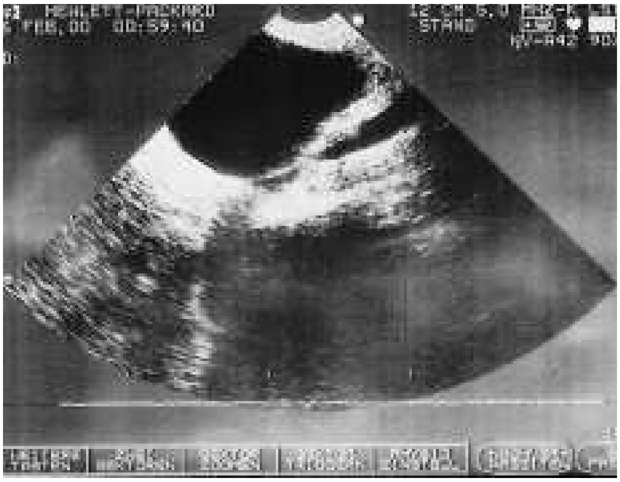


Abb. 1.82 Sonographischer Nachweis einer venösen Okklusion der V. iliaca externa durch externe Kompression; Serom nach Ovarektomie mit konsekutiver Beinschwellung

bographie durchgeführt werden. Auch bei einem Verdacht auf Rezidivthrombose kann manchmal allein die Phlebographie zwischen alten und frischen Thrombosen unterscheiden.
Bei nach wie vor unklarem Befund im Unterschenkelbereich helfen engmaschige duplexsonographische Kontrollen weiter.
Im Vergleich zu Gesunden haben Thrombosepatienten ein 19 mal höheres Krebsrisiko. Daraus ergibt sich die Indikation zum Tumorscreening bei Phlebothrombose ohne ersichtliches Risiko, insbesondere bei rezidivierender Thrombose! Hinter einer Thrombose, die trotz effizienter Antikoagulation rezidiviert, verbirgt sich meist ein Neoplasma.

Differentialdiagnose

DD 1.8 Differentialdiagnose Akute tiefe Bein-/Beckenvenenthrombose

Erkrankung	Befund/Hinweise
posttraumatische Schwellung	Anamnese; nicht selten in Kombination!
venöses Kompressionssyndrom	solide Tumoren (Lymphome!), Zysten (Baker-Zyste!), arterielle Aneurysmen, Hämatome, Hernien, retroperitoneale Fibrose: Palpation, Sonographie, CT; auch gleichzeitig Thrombose möglich (Ätiologie!)
„Dependency-Syndrom"	Insuffizienz der Muskelpumpe bei Paresen (z. B. Hemiplegie): Atrophie der Waden- und Oberschenkelmuskulatur
Muskelriß	Anamnese, Inspektion, Palpation: nach plötzlicher Kraftanstrengung, Hämatom, lokaler Druckschmerz
Gewebeentzündung im Beinbereich	Erysipel, Arthritis, Myositis, Bursitis, Tendovaginitis, Hypodermitis bei CVI; Differentialdiagnose akute Thrombophlebitis
primäres und sekundäres Lymphödem	fehlende Druckschmerzhaftigkeit und Eindrückbarkeit, teigige Konsistenz, kastenförmige Zehen, Stemmer-Hautfaltenzeichen = schwer abhebbare Hautfalte an der Dorsalseite der 2. Zehe
hereditäres Angioödem	Familienanamnese, übrige Quincke-Symptomatik
ödematöse Schwellungen anderer Genese	Rechtsherzinsuffizienz, nephrotisches Syndrom u. a.

Therapie

Ziel ist neben der Linderung subjektiver Beschwerden
- die Verhinderung einer potentiell lebensbedrohlichen Lungenembolie
- die Vermeidung von Spätschäden im Sinne eines postthrombotischen Syndroms

Die darauf ausgerichteten Therapiestrategien sind
- Verhinderung der Ausbreitung der Thrombose durch Hemmung des appositionellen Wachstums
- Wiedereröffnung der Strombahn durch Beseitigung der Thrombose unter Erhaltung einer möglichst normalen Klappenfunktion
- Verhinderung von Rezidiven durch Ermittlung möglicher Ursachen und Risikofaktoren sowie eine entsprechende Sekundärprophylaxe

Als differentialtherapeutische Möglichkeiten stehen aggressive Therapieverfahren wie Thrombolyse oder Thrombektomie mit anschließender Antikoagulation einer alleinigen Antikoagulantienbehandlung gegenüber. Die Wahl des Therapieregimes ist abhängig von
- Thromboselokalisation, -ausmaß und -alter
- Lebensalter
- Begleitkrankheiten
- Kontraindikationen

Basistherapie

Basistherapie ist die sofortige Vollheparinisierung und ein straffer Kompressionsverband (s. Plus 1.27). Heparin als Antikoagulans der Wahl im akuten Stadium verhindert das Fortschreiten der Thrombose sowie eine Lungenembolie. Es sollte nach etwa 5 bis 7 Tagen von einer oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar) als Langzeittherapie abgelöst werden (s. Plus 1.29). Eine kurzzeitige Heparinan-

wendung reduziert vor allem das Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie(HIT Typ II, Komplikation: „white clot-Syndrom").
Entgegen bisher gängiger Lehrmeinung scheint eine völlige Immobilisierung vorher mobiler Patienten mit Bein- oder Beckenvenenthrombose möglicherweise nicht mehr grundsätzlich indiziert zu sein, da zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die größte Emboliegefahr bereits überschritten ist. Größte Vorsicht ist weiterhin geboten. Jedenfalls bleibt die stationäre Aufnahme weiterhin stets geboten zur
- kontrollierten kontinuierlichen Antikoagulation
- rechtzeitigen Erkennung und adäquaten Behandlung einer Lungenembolie
- umgehenden Ursachenklärung (z.B. Tumorsuche)

Immer bleibt eine Immobilisierung indiziert, wenn
- eine frische Beinvenenthrombose bei einem bettlägerigen Patienten diagnostiziert wird (z.B. bei duplexsonographischem Thrombosescreening von Hochrisikopatienten)
- ein langstreckig flottierender Thrombus im Oberschenkel- und Beckenbereich vorliegt

Fibrinolytische Therapie

Die Indikationen für eine fibrinolytische Therapie sind ebenso wie für eine Thrombektomie sehr selektiv zu stellen. Eine Lysetherapie (s. Plus 1.28) ist nach Ausschluß der Kontraindikationen unter folgenden Voraussetzungen zu erwägen (nur etwa 5–10% der Patienten erfüllen diese Kriterien!):
- kurze Anamnesedauer von bis zu 5–10 Tagen, bevorzugt < 2–3 Tagen; in Ausnahmefällen bis zu 3 Wochen
- Patientenalter < 65 Jahre
- massive Thrombose bis in den Oberschenkel bzw. in das Becken

Hinsichtlich einer Embolieprophylaxe bietet die Lyse im Vergleich zur konservativen Therapie keinen Vorteil.

Thrombektomie

Die Indikation für die Thrombektomie mit Fogarty-Katheter (mit oder ohne Anlage einer temporären a.v.-Fistel) ist aufgrund einer hohen Mortalitätsrate (3,6%!) und einer hohen Frührezidivrate (bis zu 50%!) sehr streng zu stellen. Sie ist indiziert bei
- Phlegmasia coerulea dolens
- frischer isolierter Beckenvenenthrombose bzw. Becken-Oberschenkelvenenthrombose vom deszendierenden Typ (möglichst innerhalb von 5 Tagen). Anschließende Behandlung eines evtl. vorliegenden Beckenvenensporns: Ballondilatation und Stent-Einlage
- akuter Ileofemoralvenenthrombose in der Gravidität (s. Plus 1.30)
- Saphena-magna-Phlebitis mit Thrombus, der als Emboliequelle in die V. femoralis communis reicht (s. Abb. 1.78 b).

Cava-Schirmfilter

Kommt es trotz adäquater Antikoagulation zu einer Lungenembolie oder einer weiteren Aszension des Thrombus oder ist eine effektive antikoagulatorische Behandlung wegen Kontraindikationen nicht möglich, kann die Implantation eines Cava-Schirmfilters angezeigt sein.

Weiterbehandlung nach akuter Phlebothrombose

Wichtigste Maßnahme ist die Sekundärprophylaxe mit
- einer längerfristigen vollwirksamen Antikoagulation mit Phenprocoumon (s. Plus 1.29)
- einer effizienten Kompressionsbehandlung

Ohne sie ist mit einer Rezidivrate von 15–30% und in hohem Maße mit der Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms zu rechnen. Durch konsequente Kompressionstherapie kann die Inzidenz eines postthrombotischen Syndroms (drei Jahre nach einer Beinvenenthrombose) um ca. 50% reduziert werden.

Cave: Acetylsalicylsäure ist als Prophylaxe einer Rezidivthrombose der tiefen Beinvenen unwirksam!
Die Kompressionstherapie (s. Plus 1.29) wird zunächst auf unbestimmte Zeit fortgeführt. Erstmals nach 6 Monaten (Lebensdauer eines täglich getragenen Kompressionsstrumpfes) wird in Abhängigkeit von Restödem und Stauungsbeschwerden und evtl. apparativen Funktionsprüfungen entschieden, ob eine Fortsetzung der Kompression noch erforderlich bzw. mit niedrigerer Kompressionsklasse möglich ist.

Verlauf und Prognose

Spontanverlauf
- vollständige fibröse Organisation
- Rekanalisation
- spontane Lyse (selten)

Komplikationen
- Lungenembolie
- paradoxe Embolie
- postthrombotisches Syndrom (chronische venöse Insuffizienz)

Durch die Antikoagulationstherapie bei tiefer Bein-Beckenvenenthrombose ist die Inzidenz der tödlichen Lungenembolie von 10% auf < 1% gesunken.
Bei Herzseptumdefekten (wahrscheinlich häufiger als bisher vermutet!) kann eine „paradoxe Embolie" im großen Kreislauf auftreten. Vermutlich wird der transseptale Emboliewег durch eine Druckerhöhung im rechten Herzen in der Folge vorausgegangener Lungenembolien zusätzlich begünstigt.
Nach einer tiefen Venenthrombose entwickeln etwa 40–60% der Patienten ein postthrombotisches Syndrom verschiedenen Schweregrades. Proximale (V. iliaca communis und externa, V. femoralis superficialis und V. poplitea) sowie Mehretagenverschlüsse führen häufig, isolierte Unterschenkelvenenthrombosen nur sehr selten zu postthrombotischen Veränderungen. Bei erfolgreicher (vollständiger!) Lyse einer ausgedehnten Thrombose resultieren bessere Spätergebnisse als nach konservativer Therapie: Nach 5 Jahren sind ca. 65% der lysierten, aber nur ca. 30% der heparinbehandelten Patienten symptomfrei.

Spezielle Thromboseformen

Phlegmasia coerulea dolens

Die foudroyant sich entwickelnde Thrombosierung aller Venen und konsekutiv der Arterien einer Extremität ist gekennzeichnet durch extreme Schwellung der ganzen Extremität mit hartem, „holzigem" Ödem, Zyanose, Schmerz sowie Pulslosigkeit und Kälte. Häufigkeit: < 1% aller Thrombosen.

Gefahren
- Volumenmangelschock
- Rhabdomyolyse
- hämorrhagische Blasenbildung
- arterielle und venöse Gangrän

Unbehandelt ist mit einer Amputationsrate von 50% und einer Letalität von 25% zu rechnen. Therapie der Wahl ist die sofortige operative Thrombektomie.

Armvenenthrombose

Nur etwa 2% aller tiefen Venenthrombosen sind an den oberen Extremitäten lokalisiert. Bei der Thrombose der V. subclavia und V. axillaris (Paget-von-Schroetter-Syndrom) spielt neben der „Thrombose par effort“, zentral venösen Kathetern, seltener neben Tumoren und Hyperkoagulabilität das Schultergürtel-Kompressionssyndrom („Thoracic-outlet-Syndrom“) eine besondere pathogenetische Rolle (s. Plus 1.26). Das diagnostische Vorgehen entspricht den bei Beinvenenthrombosen genannten Strategien. Die phlebographische Darstellung (mit Armelevation als Provokation) ist vor allem zur ursächlichen Abklärung einer kostoklavikulären Kompression angezeigt.
Eine konservative Therapie (Ruhigstellung, Armhochlagerung, Kompressionsverband, Vollheparinisierung) ist meist ausreichend, anschließend erfolgt die orale Antikoagulation für 3 Monate.
Die Gefahr einer Lungenembolie ist gering, ebenso ist die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms selten. Die Thrombolyse ist nur ausnahmsweise bei jungen Patienten und speziell bei starker beruflicher Beanspruchung des betroffenen Armes angezeigt; vor allem, wenn sich ein Schultergürtel-Kompressionssyndrom im Anschluß an die Wiedereröffnung beheben läßt (Resektion der 1. Rippe).

Thrombose- und Embolieprophylaxe

Primäre Prävention

Die primäre Prävention einer Phlebothrombose richtet sich nach folgenden Kriterien:
- Ermittlung möglicher Ursachen und Risikofaktoren
- differenzierter Einsatz von Prophylaxemaßnahmen bei bestimmten Risikogruppen (s. Plus 1.31)

Eine Prophylaxe ist grundsätzlich bei operativen Eingriffen, Krankheitsbildern mit längerer Bettlägerigkeit sowie bei rezidivierenden Phlebothrombosen bzw. gesicherter Thrombophilie (s. Plus 1.25) notwendig. Prinzipiell kann zwischen einer physikalischen (Frühmobilisation, Kompressionsbehandlung) und einer medikamentösen Thromboseprophylaxe (Low-dose-Heparin, Kumarine) unterschieden werden, wobei sinnvollerweise in der Routine beide Formen kombiniert werden sollten. Entscheidend ist, daß die gewählte Form der Thromboseprophylaxe an das jeweilige Risiko angepaßt wird (s. Plus 1.31).

Sekundärprophylaxe

Sie umfaßt sowohl physikalische als auch medikamentöse Maßnahmen (s. Plus 1.29) und schließt nach Möglichkeit die Beseitigung bzw. Verhütung prädisponierender Faktoren mit ein. Ggf. sind Arbeitsplatzwechsel oder Umschulung (bei ausschließlich sitzender oder stehender beruflicher Tätigkeit) erforderlich.
Bei Verdacht auf das Vorliegen von hämatologischen prädisponierenden Faktoren (Thrombophilie) sind Gerinnungsuntersuchungen bei
- jüngeren Patienten (Erstthrombose < 40 Jahre)
- Thrombosen aus „heiterem Himmel“ („idiopathische Thrombose“) oder aus banalem Anlaß
- spontanen thromboembolischen Komplikationen (Lungenembolie, paradoxe Embolie, arterio-arterielle Embolie)
- rezidivierenden Thrombosen
- gehäuften thromboembolischen Ereignissen in der Familie
- atypischer Lokalisation (z. B. Mesenterialvenenthrombose)
- zusätzlichen Thrombophlebitiden
- refraktärer Heparintherapie
- Assoziation mit arteriellen Thrombosen, Abort in der Anamnese (Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom)
- älteren Patienten mit auffälliger familiärer Disposition oder mit Verdacht auf erworbene Hämostasestörung (z. B. AT-III- und Protein-C-Mangel bei Leber- und Nierenkrankheiten, s. Plus 1.25)

empfehlenswert. Wird eine hereditäre Thrombophilie diagnostiziert, bedeutet dies für den Patienten eine unter Umständen „lebenslängliche“ Antikoagulation (s. Plus 1.29) und für bis dahin asymptomatische Familienmitglieder eine entsprechende Aufklärung, insbesondere über die Risiken bei Immobilisierung (Operation) und Schwangerschaft.
Liegt eine erworbene Gerinnungsstörung vor, kann gelegentlich eine Substitution mit dem fehlenden Inhibitor erforderlich sein. Vor allem bei Nachweis eines Lupusantikoagulans sind langfristige Kumaringaben erforderlich, zumindest solange es nachweisbar ist.
Das Risiko einer „Heparinresistenz“ bei zugrundeliegendem AT-III-Mangel ist in der Praxis gering, eine Substitution mit AT-III-Konzentrat nicht in jedem Fall vertretbar.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf die Bedeutung der sekundär-prophylaktischen Maßnahmen zur Verhütung von Rezidivthrombosen und der Ausbildung eines postthrombotischen Syndroms hinweisen
- die Bedeutung der Physiotherapie betonen
- über thrombogene Risikofaktoren und Risikosituationen informieren
- lesenswerte Bücher zum Thema Thrombose und Venenkrankheiten empfehlen (s. Service)

PLUS

1.27 Konservative Therapie der akuten tiefen Beinvenenthrombose

Antikoagulation mit Heparin

Wirkungsweise
- Bindung an AT III, wobei der resultierende Komplex aktivierte Gerinnungsfaktoren (außer Faktor VIIa) inhibiert
- Therapeutische Heparinspiegel hemmen Thrombin und den Faktor Xa
- Beeinflussung der Plättchenfunktion
- Förderung der fibrinolytischen Aktivität

Dosierung
- „Ladungsdosis" von 5000 E i. v.
- weiter i. v.-Infusion von 1300 E/h
- nach 4–6 h aPTT-Kontrolle und Anpassung der Dosis gemäß aPTT-Verlängerung (Ziel: das 1,5-2 fache des Normwertes)
- Wiederholung der aPTT-Kontrolle und Dosisanpassung alle 4–6 h, bis der therapeutische Bereich erreicht ist
- weiter tägliche aPTT-Kontrollen
- tägliche Kontrolle der Thrombozytenzahl und Vergleich mit dem Thrombozytenwert vor Beginn der Heparingabe (Vorgehen bei Auftreten der heparininduzierten Thrombozytopenie HIT II s. u.)
- die Heparinbehandlung kann u. U. auch durch subkutane Injektionen erfolgen. Als Richtwert für die Ausgangsdosis gelten bei einem etwa 70 kg schweren Patienten 3 x 12 500 E/d in achtstündigem Abstand

Nebenwirkungen und Komplikationen
- Blutungen: leichte sind relativ häufig, schwere (intestinal, urogenital, zerebral) selten (< 3 %)
- heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT):
  - Nichtimmunologischer Typ I: Häufigkeit etwa 10 %, Auftreten in den ersten 2 Tagen nach Beginn der Heparintherapie, Thrombozytenwerte vorübergehend zwischen 100 000/μl und 150 000/μl, selten < 100 000/μl, harmlos
  - Immunologischer Typ II: Häufigkeit 0,5–5 %, Beginn nach 5–14 Tagen (bei Sensibilisierten u. U. innerhalb von Stunden!), schneller Abfall der Thrombozytenzahl bis < 50 000/μl oder auf weniger als 50 % des Ausgangswertes; Komplikation: foudroyant verlaufende arterielle und venöse Thromboembolien
- Transaminasenanstieg: häufig, harmlos und reversibel
- sehr selten allergische Hautreaktionen und anaphylaktischer Schock

Vorgehen bei Komplikationen
Sofortige Antagonisierung der Heparinwirkung durch das Antidot Protaminchlorid (Protamin 1000 „Roche") i. v., 1 ml dieser Lösung inaktiviert in vitro 1000 E Heparin.
Vorgehen bei HIT II
- bei Absinken der Thrombozytenzahl < 100 000/μl oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswertes muß Heparin sofort abgesetzt und ASS zur Prophylaxe eines arteriellen Gefäßverschlusses gegeben werden
- alternativ kann mit r-Hirudin (Refludan, Revasc) oder Heparinoid (Orgaran) weiterbehandelt werden
- der Patient muß darüber informiert werden, daß bei ihm auch in Zukunft keine heparinhaltigen Medikamente – weder unfraktioniertes noch niedermolekulares Heparin – mehr angewendet werden dürfen (Allergiepaß!)

Kontraindikationen
- Heparinallergie
- aktuelle (s. o.) oder aus der Anamnese bekannte allergisch bedingte Thrombozytopenie (Typ II)
- hämorrhagische Diathese
- aktuelle und drohende Blutung (Ausnahme: Verbrauchskoagulopathie)
- floride Ulzera im Magen-Darm-Trakt
- therapieresistente Hypertonie (> 200/100 mmHg)
- floride bakterielle Endokarditis
- Retinopathie mit Fundusblutungen
- Schädel-Hirn-Trauma
- hämorrhagischer apoplektischer Insult
- drohender Abort
- schwere Lebererkrankungen, sofern sie die normale Blutgerinnung beeinflussen (daher ist vor Anwendung gerinnungswirksamer Medikamente grundsätzlich eine Gerinnungsdiagnostik indiziert!)

Bei entsprechender Anamnese ist ggf. eine Gastroskopie, eine Augenhintergrundsuntersuchung oder ein Schädel-CT erforderlich.

Keine Kontraindikationen für eine Heparintherapie sind
- Gravidität (ab 4. Schwangerschaftsmonat, da Heparin nicht plazentagängig ist)
- Wochenbett
- Menstruation

Das kalendarische Alter des Patienten ist per se keine Kontraindikation; allerdings ist bei höherem Lebensalter wegen zunehmender Polymorbidität besonders sorgfältig nach Kontraindikationen zu fahnden.

wichtig
- strikte Beachtung einer exakten aPTT-Kontrolle: Gehäufte Rezidive bzw. Thrombusaszension und Lungenembolien sind zu erwarten, wenn die aPTT 40–45 sec. nicht übersteigt. Blutungen treten vor allem bei einer aPTT-Verlängerung über das Doppelte der Norm auf
- auch eine isolierte, segmentale Unterschenkelvenenthrombose bedarf einer exakt eingestellten Antikoagulation, da mindestens 20 % sich nach proximal ausbreiten und Lungenembolien häufiger als früher angenommen von hier ihren Ausgang nehmen
- niedermolekulare Heparine (NMH), in einer am Körpergewicht adaptierten fixen Dosierung 2 x/d s.c. gegeben, haben sich gegenüber unfraktioniertem Heparin in aPTT-adjustierten Dosierungen in der Therapie bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit als gleichwertig erwiesen; gegenüber dem unfraktionierten „Standard-Heparin" bieten sie die Vorteile der besseren Bioverfügbarkeit und der längeren Halbwertszeit; diese ermöglichen eine 1-xtägliche s.c.-Injektion und durch die körpergewichtsadjustierte Dosierung den Verzicht auf ein Labor-Monitoring (Dosierung und Injektionsintervalle sind stark präparateabhängig!)

Kompressionstherapie

Material
- gering elastische Binden
- Breite am Fuß 8 cm, an der Wade 10 cm, am Oberschenkel 12 cm

Verbandstechnik
- anatomische Bindenführung, kein „Kornähren"-Verband
- nur in an- oder absteigenden Touren bandagieren, nie horizontal, da sonst der Verband leicht rutscht oder einschnürt
- Beginn über den Zehengrundgelenken mit 8 cm breiter Binde unter Einschluß der Ferse bis zum Wadenansatz, anschließend 10 cm breite Binde bis zum Knie, 12 cm breite Binde am Oberschenkel bis zur Leiste
- gleichmäßiger Zug mit abnehmender Kompression von distal nach proximal
- Verrutschen der Binden kann durch längs geklebte Pflasterstreifen vermieden werden, speziell am Oberschenkel durch die primäre Anlage einer 12 cm breiten Schaumstoffbinde
- bei Lockerung oder Verschieben Verband erneuern, Verbandwechsel ansonsten alle 12–24 h

Kontraindikationen
- schwere arterielle Verschlußkrankheit mit Knöchelarteriendrücken < 90 mmHg beim normotensiven Patienten
- Phlegmasia coerulea dolens

wichtig
- Kompressionsstrümpfe sind im Stadium der akuten Phlebothrombose ungeeignet
- sog. Antithrombosestrümpfe erfüllen bei der Akutbehandlung der Phlebothrombose nicht ihren Zweck (zu schwacher Anlagedruck)

Unterstützende Maßnahmen
Beinhochlagerung
- trägt neben der Kompression zur venösen Flußverbesserung und raschen Entstauung bei
- Lagerung auf der Braun-Schiene: leichte Beugung im Hüft- und Kniegelenk, Unterschenkel horizontal, Wadenrückseite in Höhe des Sternums
- **cave:** Überstrecken der Extremität durch alleinige Unterstützung der Ferse ist zu vermeiden (Kompression der V. poplitea!)

Immobilisierung durch Bettruhe

Indikation
- bei Popliteal-, Femoral- und Iliakalvenenthrombose bisher immobiler Patienten
- bei langstreckig flottierendem proximalen Thrombusende im Oberschenkel- und Beckenbereich bisher mobiler und immobiler Patienten

Von einzelnen Autoren wird die Immobilisierung bei Popliteal-, Femoral- und Iliakalvenenthrombose bisher mobiler Patienten abgelehnt. Äußerste Zurückhaltung ist geboten. Die isolierte Unterschenkelvenenthrombose bei bisher mobilen Patienten stellt keine Indikation mehr dar, wenn effektive Kompression und Antikoagulation gewährleistet sind.

Empfehlungen für die Praxis

Isolierte Unterschenkelvenenthrombose
- ambulante Behandlung
- subkutane Heparininjektionen (aPTT-Kontrollen bei unfraktioniertem Heparin!)
- straffer Kompressionsverband (auch Zinkleimbinde)
- nach 2 Tagen duplexsonographische Kontrolle zur rechtzeitigen Erkennung einer Aszension mit flottierendem oberen Thrombusende

Popliteal-, Femoral- und Iliakalvenenthrombose
- stationäre Behandlung
- Immobilisation und Beinhochlagerung zumindest immer bei bisher immobilen Patienten
- intravenöse „Standard-Heparin"-Therapie (tragbare, akkubetriebene Infusionspumpe bei bereits mobilen Patienten) oder alternativ 2 x tägliche körpergewichtsadaptierte subkutane niedermolekulare Heparintherapie
- straffer Kompressionsverband bis zur Leiste
- Duplexkontrollen: jeden 2. Tag bei bereits mobilen Patienten, bei immobilen Patienten nach 2 und nach 7 Tagen bzw. situationsabhängig (z. B. flottierender Thrombus)
- Hustenprophylaxe und Stuhlregulierung

1.28 Fibrinolyse der akuten tiefen Beinvenenthrombose

Indikation
- Popliteal-, Femoral-, Iliakalvenenthrombose
- Thrombosealter möglichst < 1 Woche, bevorzugt < 2–3 Tage, in Ausnahmefällen bis zu 3 Wochen
- Patientenalter < 65 Jahre

Gebräuchlichste Dosierungen

Systemische Lyse-Schemata
Konventionelle Streptokinaselyse
- initial 250 000 E in 30 min
- weiter 100 000 E/h
- maximal 7 Tage

Ultrahochdosierte Streptokinaselyse (UHSK)
- 9 Mio.E in 6 h
- Wiederholung nach 24 und 48 h
- maximal 3 Zyklen

Urokinaselyse
- initial 250 000 E in 30 min
- weiter 100 000 E/h
- maximal ca. 14 Tage

Lokoregionale Lyse
- 20 mg rt-PA in 100 ml NaCl in 4 h über eine Fußrückenvene bei optimal sitzendem Kompressionsverband
- Wiederholung nach 24 h
- maximal 3–6 Zyklen

Begleitende Heparinisierung
- bei konventioneller Streptokinaselyse ab 16. Stunde
- bei ultrahoher Streptokinaselyse zwischen den Zyklen
- bei Urokinaselyse und lokoregionaler rt-PA-Lyse mit Beginn der Lysebehandlung
- Dosierungsziel: Verlängerung der aPTT auf das 1,5-fache der Norm

Kontrollen
- 8–12stündig Blutbild, Urinstatus, Fibrinogen, aPTT (das 1,5–2fache der Norm), Temperatur
- Verlaufskontrollen durch Duplexsonographie

Prognose
- in den ersten Tagen der Thrombose: komplette Rekanalisation 50–60 %, partielle Rekanalisation 20–30 %
- subakut (7–14 Tage): komplette Rekanalisation 20–35 %, partielle Rekanalisation 30–50 %

Komplikationen
- Letalität 1–2,4% (unter Heparintherapie: 0,4–0,6%)
- schwere Blutungen 7–18%
- schwere, lebensgefährliche Blutungen 0,5–2%
- zerebrale Blutungen 0,2–0,6%
- Makro- und Mikrohämaturien 3–10%
- allergische Reaktionen 2–5%
- Anaphylaxie 0,2–0,7%
- initiale Nebenreaktionen, vor allem unter Streptokinaselyse (während der ersten 10 min Laufzeit der Initialdosis, gehen im allgemeinen nach einer Unterbrechung der Therapie von 20–60 min zurück): Flush 50%, kurzzeitiger Blutdruckabfall 10%, Rückenschmerzen 25%, Dyspnoe 5%, häufig Temperaturanstieg, gelegentlich mit Schüttelfrost

Kontraindikationen
- isolierte Unterschenkelvenenthrombosen
- Patientenalter >65 Jahre
- Thrombosealter >2 Wochen
- Kontraindikationen gegen Antikoagulantien (s. Plus 1.27 und Plus 1.29)
- maligne Erkrankungen
- mechanische Abflußbehinderung ohne Aussicht auf Beseitigung (z. B. Beckenvenensporn)
- eingeschränkte Lebenserwartung oder Erkrankungen, bei denen unwahrscheinlich ist, daß ein mögliches postthrombotisches Syndrom nach 5–10 Jahren erlebt oder als Einschränkung der Lebensqualität empfunden wird
- i.m.-Injektion innerhalb der letzten 1–2 Wochen
- Schwangerschaft
- Abort und Entbindung in den letzten 2 Wochen
- Verletzung oder Operation in den letzten 2–4 Wochen
- Apoplex, Schädelverletzung, Hirnoperation oder andere neurochirurgische Eingriffe in den letzten 6 Monaten
- Punktionen nichtkomprimierbarer Gefäße (z. B. V. subclavia, V. jugularis interna) in den letzten 2 Wochen
- Karotisstenose oder -plaque mit Thromben
- intrakardiale Thromben (bekanntes Herzwandaneurysma, dilatative Kardiomyopathie, Vorhofflimmern)
- Aortenaneurysma
- Sepsis
- Endokarditis
- Infarktpneumonie
- Quickwert <50%
- nur bei Streptokinase: vorangegangene Streptokinaselyse oder Streptokokkeninfekt innerhalb der letzten 12 Monate
- nur für UHSK-Lyse: Beckenvenenbeteiligung (erhöhtes Lungenembolierisiko!)

Menstruationsblutungen sind, sofern keine Menorrhagie vorliegt, keine Kontraindikation für eine Lysetherapie.

Patientenaufklärung
- ist rechtlich vorgeschrieben
- umfaßt die Therapie und ihre Risiken
- muß alternative Therapiemöglichkeiten sowie deren Risiken enthalten

wichtig
Blutungskomplikationen nehmen mit der Dauer der Thrombolyse zu!

1.29 Weiterbehandlung nach akuter Phlebothrombose

Orale Antikoagulation

Indikation
Langzeit-Rezidivprophylaxe nach initialer Antikoagulation mit Heparin (auch nach vollständiger Thrombektomie und erfolgreicher Thrombolyse)

Wirkungsweise
kompetitive Antagonisierung des Vitamins K; dadurch wird die Aktivierung von Faktor II, VII, IX und X gehemmt.

Dosierung
- Beginn mit oraler Antikoagulation ab 2.–3. Tag, überlappend mit Heparin
- 1. Tag: 3 Tbl. Marcumar, 2. Tag: 2 Tbl. Marcumar, 3. Tag: Quick. Die früher geübte rasche Aufsättigung (1. Tag 5, 2. Tag 3 Tbl.) ist wegen der größeren Gefahr einer Kumarinnekrose und individueller Überreaktion obsolet
- weitere Dosierung nach Quick-Wert bzw. INR
- erst nach Erreichen des „therapeutischen Bereichs“ Beendigung der Heparintherapie

Therapeutischer Bereich
- bisher: Quick 15–25% (INR 3,0–4,5)
- nach neueren Ansichten Quick 25–35% (INR 2,0–3,0) Blutungskomplikationen sind gegenüber höherer Dosierung um 80% vermindert. Beziehung zwischen Quick-Wert und INR siehe Tab. 1.35

Dauer der Langzeitkoagulation
- Unterschenkelvenenthrombose: 3–6 Monate
- Oberschenkel-Beckenvenenthrombose: 6 Monate
- Rezidivthrombose: mindestens 12 Monate
- rezidivierende Thrombosen bei Patienten mit familiärer Thromboseneigung, mit oder ohne nachweisbarer Gerinnungsstörung: „lebenslang“ (nach initialer therapeutischer Dosierung „low-dose“-Dauereinstellung auf INR 1,5–2,0)

Interaktionen
- Die gleichzeitige Anwendung verschiedener anderer Medikamente kann die Wirkung oraler Antikoagulantien verstärken oder abschwächen (s. Rote Liste)
- Vitamin-K-reiche Nahrung (z. B. Spinat und Kohlsorten) kann zu einer Wirkungsverminderung führen

Komplikationen
- Blutungen; bei Beachtung von Kontraindikationen und exakter Laborüberwachung selten (3% während des ersten Monats, absinkend auf 0,3% pro Monat nach dem ersten Jahr)
- letal verlaufende Blutungen sind äußerst selten (1 pro 256–500 Behandlungsjahre)
- selten Hautnekrosen (Kumarinnekrose) in der Einstellungsphase bei rascher Aufsättigung

Antidot
- Vitamin K (Konakion), wirkt erst nach 6–12 h
- im akuten Blutungsfall muß PPSB (Prothrombinkomplex) verabreicht werden

Kontraindikationen
- Kontraindikationen gegen eine Heparintherapie (s. Plus 1.27)
- vor allem Lebererkrankungen (sofern sie mit einer Störung der Blutgerinnung einhergehen) sind vor allem eine Kontraindikation, da für Kumarinderivate keine direkt wirkenden Antagonisten zur Verfügung stehen

- Gravidität (Fruchtschädigung möglich)
- mangelnde Compliance (wichtige Kontraindikation: Ungenauigkeiten bei der Einnahme der Tagesdosis sowie Unpünktlichkeiten bei den Kontrollen steigern das Risiko drastisch)
- chronischer Alkoholismus (Gefahr der Leberschädigung, Verletzungsgefahr bei Trunkenheit, schlechte Einstellbarkeit)
- zerebrales Anfallsleiden
- verstärkte Sturzneigung sowie unsichere Compliance im höheren Lebensalter

Bei Kontraindikation gegen eine orale Antikoagulation kann alternativ gewichtsadaptiertes niedermolekulares Heparin subkutan verabreicht werden (weniger Blutungskomplikationen).

wichtig

Folgende Grundsätze gelten für jede Antikoagulation:
- keine gleichzeitige Medikation mit ASS in hoher Dosierung (> 100 mg/d)
- keine i.m.-Injektionen, keine Subclavia- oder Jugularvenenpunktion, keine Pleura- oder Lumbalpunktion oder ähnliche Eingriffe
- keine Berufs- oder Freizeittätigkeit mit hohem Verletzungspotential

Weiterführende Kompressionstherapie

Indikation

alle tiefen Venenthrombosen, auch nach vollständiger Thrombektomie und erfolgreicher Thrombolyse

Material und „Dosierung"
- medizinische Kompressionsstrümpfe (keine sog. Antithrombosestrümpfe) nach ärztlicher Verordnung mit Rezept
- Anpassung erst nach kompletter Entstauung durch Kompressionsverband und Hochlagerung
- Länge: grundsätzlich oberschenkellang (a-g) oder Strumpfhose (a-T)
- Stärke: Kompressionsklasse II, bei Rezidiv und vorbestehender CVI Kompressionsklasse III
- weitere Einzelheiten siehe Plus 1.35

Dauer
- mindestens 6 Monate bei Erstthrombose; danach in Abhängigkeit von funktionellen Kriterien (subjektiv, klinisch, apparativ) Beendigung oder Fortsetzung, ggf. auch mit niedrigerer Kompressionsklasse
- dauernd bei Rezidiv oder schon vorbestehender chronischer venöser Insuffizienz

Kontraindikationen

Arterielle Verschlußkrankheit mit einem Knöchelarteriendruck < 60 mmHg (bei 70–80 mmHg ist die Kompressionsklasse I anwendbar)

Prognose

Durch konsequentes Tragen von Kompressionsstrümpfen kann die Inzidenz eines postthrombotischen Syndroms nach einer Beinvenenthrombose um etwa die Hälfte gesenkt werden!

1.30 Thrombose in der Schwangerschaft

Antikoagulation in der Gravidität
- akut: Vollheparinisierung unter aPTT-Kontrollen, alternativ niedermolekulares Heparin (NMH) subkutan in gewichtsadaptierter therapeutischer Dosierung
- anschließende Sekundärprophylaxe: NMH bis zur Entbindung; alternativ NMH bis zur 12. Schwangerschaftswoche; nach der 12. bis zur 32. SSW orale Antikoagulation, ab 32. SSW wieder NMH
- bis zum Geburtstermin engmaschiges Thrombosescreening (Duplex), um evtl. ein Rezidiv sofort zu erfassen
- Heparin 24 h vor der gesteuerten Entbindung absetzen
- nach der Entbindung wieder Heparin, anschließend orale Antikoagulation (Kumarinpassage in die Muttermilch vernachlässigbar gering!)

Zusätzlich ist eine konsequente Kompressionsbehandlung indiziert (s. Plus 1.27 und Plus 1.29)

Frische Ileofemoralvenenthrombose oder Cavathrombose vor der Entbindung
- hohe Emboliegefahr unter Preßwehen!
- Tokolyse bis zur geplanten Entbindung (Sectio!)
- unmittelbar vor der Sectio Thrombektomie
- Thrombektomie möglichst innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Thrombose
- immer vorher ein Phlebogramm, ggf. ein Phlebo-CT, erforderlich, da die genaue Ausdehnung des Thrombus bekannt sein muß
- anschließend adäquate Heparinisierung

Eine Thrombolyse ist wegen des erhöhten Risikos für Mutter und Fetus grundsätzlich abzulehnen.

1.31 Thromboseprophylaxe

Indikation
- perioperativ (stationär, poststationär und ambulant)
- bettlägerige nichtchirurgische Patienten

Die Prophylaxe der venösen Thromboembolie erfolgt heutzutage differenziert nach dem jeweiligen Gefährdungspotential der verschiedenen Patientengruppen.

Niedriges Risiko
- Alter < 40 Jahre
- kleine, unkomplizierte Operationen
- kein zusätzlicher Risikofaktor

Prophylaxe
- unfraktioniertes Heparin 2 x 5000 E s.c.
- oder niedermolekulares Heparin (NMH) 2000–3000 Anti-FXa-Einheiten 1 x/d s.c.

Mittleres Risiko
- Alter 40–60 Jahre
- Operationsdauer > 1 h
- 1 zusätzlicher Risikofaktor

Prophylaxe
- unfraktioniertes Heparin 3 x 5000 E s.c.
- oder NMH 2000–3000 Anti-FXa-Einheiten 1 x/d s.c.
- bis zur völligen Mobilisierung bzw. 7–10 Tage poststationär

Hohes Risiko
- Alter > 60 Jahre
- große Operationen
- orthopädische Operationen
- Malignomoperation
- frühere Thrombose oder Lungenembolie
- mehr als 1 zusätzlicher Risikofaktor

Prophylaxe
- NMH 3000 Anti-FXa-Einheiten, ab 2. postoperativen Tag 5000 E s.c. bzw. Körpergewichtsadaptierte Dosierung 1 x/d s.c.
- oder unfraktioniertes Heparin i. v. in aPTT-adjustierten Dosierungen (z. B. 20 000–25 000 E/24 h)

– poststationär, evtl. bis zu 6–8 Wochen lang, NMH 3000 Anti-FXa-Einheiten bzw. Dosierung nach Körpergewicht 1 x/d s.c.
– alternativ orale „low-dose“-Antikoagulation (Quick 35–50 %, INR 1,5–2,0)

wichtig
– Thromboseprophylaxe-Strümpfe und Frühmobilisation sind selbstverständliche Basismaßnahmen und gelten für alle Risikogruppen. Effizient sind auch: intermittierende pneumatische Kompression, „Bettfahrrad“ sowie sog. Fuß-Impuls-Pumpen (gezielter Einsatz)
– für die Einteilung in die jeweilige Risikogruppe genügt eines der genannten Kriterien der Risikoanalyse
– nichtchirurgische Patienten haben in der Regel ein mittleres Risiko, wenn sie bettlägerig sind
– „zusätzliche Risikofaktoren“ sind z. B.: Adipositas, Varizen, Ovulationshemmer, Gravidität, Herzinsuffizienz, Immobilisation
– Thrombozytenkontrolle vor und am 1. Tag nach Beginn der Heparingabe, nach 5–6 Tagen und anschließend während der ersten 3 Wochen regelmäßig alle 3–4 Tage erforderlich (auch niedermolekulares Heparin!)
– bei Kontraindikation für eine höherdosierte medikamentöse Prophylaxe kommt eine engmaschige Kontrolle der tiefen Beinvenen (Duplex) in Betracht
– allgemein: Beseitigung bzw. Vermeidung möglicher Ursachen und Risikofaktoren, z. B.
– Pillenpause 4–6 Wochen präoperativ!
– Dehydrierung vermeiden
– vor längeren Flugreisen (transkontinental) einmalige subkutane Gabe von niedermolekularem Heparin

Tab. 1.35 **Beziehung zwischen Quick-Wert und INR**

Quick-Werte	INR
100 %	1,00
55 %	1,50
40 %	1,93
30 %	2,46
25 %	2,90
15 %	4,71

(Vergleichsbeispiel für Thromboplastinreagenz Thromborel S/Behring)

Quick-Werte sind im Gegensatz zu den INR-Werten nicht miteinander vergleichbar, da in verschiedenen Labors unterschiedliche Reagenzien benutzt werden.

Chronische venöse Insuffizienz

englisch: chronic venous insufficiency
Abkürzung: CVI

Grundlagen

Chronische venöse Insuffizienz (CVI) ist ein funktioneller Begriff, der die klinischen Folgeerscheinungen einer chronischen venösen Abflußstörung
• bei dekompensierter primärer Varikose oder
• bei postthrombotischem Syndrom
zusammenfaßt.

Epidemiologie

12–15 % der Erwachsenen sind von einer CVI betroffen. In der Basler Studie weisen 8 % der Berufstätigen eine leichte (CVI I nach Widmer), 6 % eine mittelschwere (CVI II) und 1 % eine schwere chronische venöse Insuffizienz mit floridem oder abgeheiltem Ulcus cruris (CVI III) auf. Etwa ein Drittel davon ist postthrombotischer Genese und ca. zwei Drittel Folge von primären Varizen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (etwa 1,5 : 1).
Nach einer tiefen Beinvenenthrombose entwickelt sich bei ca. 40–60 % der Patienten ein mehr oder weniger ausgeprägtes postthrombotisches Syndrom. 5 Jahre nach einer konservativ behandelten Thrombose ist mit einer Frequenz von ca. 30 % für mäßig- bis mittelgradige postthrombotische Erscheinungen und von 5–8 % für die Entwicklung eines Unterschenkelgeschwürs zu rechnen. Eine Invalidisierung infolge des postthrombotischen Syndroms betrifft etwa 4 % der Patienten.

Pathophysiologie

Die CVI, die fast ausschließlich an den unteren Extremitäten auftritt, beruht auf zwei Hauptursachen
• persistierende Obliteration oder Stenosierung tiefer Leitvenen
• Klappeninsuffizienz tiefer, oberflächlicher und kommunizierender Venen (Vv. perforantes)

Im Hinblick auf die unterschiedliche Ätiologie ist es aus therapeutischer und prognostischer Sicht sinnvoll,
• primäre (valvulär, varikös oder muskulär)
• und sekundäre (postthrombotisch)
Genese der Drainageinsuffizienz zu unterscheiden.
Die primäre venöse Drainageinsuffizienz wird durch eine Klappeninsuffizienz der oberflächlichen Venen unter Mitbeteiligung der Verbindungsvenen verursacht, die sich im Rahmen einer primären Varikose entwickelt (hämodynamisch dekompensierte primäre Varikose; s. Plus 1.32). Sehr viel seltener sind
• kongenitale Klappenagenesie, -hypoplasie oder -dysplasie
• andere kongenitale – selten hereditäre – Angiodysplasien mit Varizen, Naevus flammeus bzw. Angiom und einer Weichteil- und Knochenhypertrophie (Typ F.-P.-Weber mit, Typ Klippel-Trénaunay ohne a.v.-Fisteln)
• das sog. Dependency-Syndrom (paresebedingter Ausfall der Muskelpumpe)

Die sekundäre, postthrombotisch bedingte venöse Drainageinsuffizienz beruht auf
- chronischen Verschlüssen mit unvollständiger Rekanalisation
- Klappenschäden nach Rekanalisation tiefer Leitvenen
- Klappeninsuffizienzen, die sich sekundär infolge der tiefen Leitveneninsuffizienz an den Verbindungsvenen und an den varikös entarteten oberflächlichen Kollateralvenen (sekundäre Varizen) entwickeln (s. Plus 1.33).

Gemeinsamer Nenner aller Ursachen ist die ungenügende Förderleistung der Muskelpumpe (s. Plus 1.34).
Folgen der Muskelpumpeninsuffizienz sind eine konstante venöse Hypertonie, die auch während des Gehens andauert, und dadurch bedingte trophische Störungen der Haut.

PLUS

1.32 Primär-variköse Genese der CVI

Im Hinblick auf die Genese der primär-varikös bedingten chronischen venösen Insuffizienz hat eine pathologisch erhöhte Venendehnbarkeit (s. Plus 1.14) zweifache Bedeutung
- eine druckbedingte Dehnung der Vene (hydrostatische Belastung, Betätigung der Bauchpresse) vermindert die Schlußfähigkeit der Venenklappen und führt mit Zunahme des Venenquerschnitts zur Klappeninsuffizienz
- bei Volumenzunahme im venösen System führt die Aktivität der Muskelpumpe nur zu einer inkompletten Entleerung des Venensystems

Bei fortschreitender Stammvarikose der V. saphena magna oder parva mit Klappeninsuffizienz kommt es zum Regurgitieren des Blutes unter hydrostatischer Belastung im Stehen und Gehen bis zum sog. distalen Insuffizienzpunkt, d.h. dem distalen Ende der gesamten Strecke insuffizienter Venenklappen. Über die Perforansvenen wird das Regurgitationsvolumen den tiefen Leitvenen wieder zugeführt (Rezirkulationskreis). Je tiefer der distale Insuffizienzpunkt gelegen ist, desto größer ist das rezirkulierende Volumen.
Solange die Klappen der tiefen Leitvenen und der Perforansvenen noch intakt sind, spricht man von einem kompensierten Rezirkulationskreis. Grundlage für die hämodynamische Dekompensation ist eine Insuffizienz der Perforansvenen: Durch andauernde Volumenbelastung der Perforansvenen und tiefen Leitvenen kommt es schließlich auch zu Klappeninsuffizienzen in diesen Abschnitten.
Die Wadenmuskelpumpe wird hierdurch vollends insuffizient, der Rezirkulationskreis ist dekompensiert.

1.33 Sekundär-variköse postthrombotische Genese

Das Fortbestehen der venolär-kapillären Hypertonie nach akutem Verschluß der tiefen Leitvenen hängt von folgenden Faktoren ab:
- Ausmaß der Thrombusrekanalisation
- Funktionsfähigkeit der venösen Umgehungsbahnen
- Ausmaß der Venenklappenschädigung

Phasenverlauf des postthrombotischen Syndroms

Stadium der akuten venösen Insuffizienz: Die Phase der akuten venösen Drainageinsuffizienz infolge thrombotischer Verlegung der tiefen Leitvenen dauert bis zu 4 Wochen und wird durch spontane Revaskularisation und Kollateralisation begrenzt. Hierzu gehören
- die (seltene) Wiederherstellung normaler Abflußverhältnisse durch Autolyse oder durch Retraktion des okkludierenden Thrombus zum nichtokkludierenden Thrombus
- die Sofortrekrutierung präformierter veno-venöser Kollateralen

Je weiter distal der Verschluß liegt, desto mehr Kollateralen können für einen funktionsfähigen Umgehungskreislauf dienen. Im Beckenbereich sind die Kollateralisationsmöglichkeiten nur noch sehr begrenzt.

Stadium der Adaptation und Kompensation: Ab der 2. Woche nach akuter Thrombose setzt die Organisation und reparative Rekanalisation des Thrombus ein. Gleichzeitig spielen noch die Gewebsaktivatoren der endogenen Fibrinolyse eine große Rolle.
Infolge von Resorption und Schrumpfungsvorgängen entstehen im Thrombus Risse und Spalten, die in longitudinaler Richtung durch zusätzliche Einsprossung von Kapillaren miteinander in Verbindung gelangen und schließlich wieder den Durchfluß des Blutes erlauben.
Die Anpassung der Umgehungsgefäße an die veränderten venösen Rückflußverhältnisse erfolgt durch eine kompensatorische Phlebektasie. Bis zu einem bestimmten Grad der Gefäßdilatation bleibt dabei die Schlußfähigkeit der Klappensegel suffizient und bewirkt die Einhaltung der zentripetalen Strömungsrichtung in den epifaszialen Venen, die nun einen mehr oder weniger großen Teil des venösen Rückstromvolumens, das normalerweise zu ca. 80–90% durch die tiefen Venen abgeleitet wird, herzwärts transportieren.
Rekanalisation und Kollateralisation brauchen mehrere Monate bis ein Jahr, bis die ursprüngliche Transportkapazität auch unter Belastung befriedigend wiederhergestellt ist. Parallel kommt es zur spontanen Rückbildung von Ödemen und Stauungsbeschwerden („postthrombotisches Frühsyndrom").

Stadium des kompensierten postthrombotischen Syndroms: Das klinische Stadium des kompensierten postthrombotischen Syndroms kann sich als symptomfreies Intervall über Jahre und Jahrzehnte erstrecken.

Stadium der Dekompensation („postthrombotisches Spätsyndrom"): Für das Versagen der Kompensationsvorgänge sind im einzelnen mehrere Faktoren verantwortlich.
Sie versagen bereits primär, wenn die reparativen Vorgänge nicht ausreichen. So kommen partielle Rekanalisationen, die ausgeprägte Stenosen zurücklassen, von vornherein funktionellen Verschlüssen gleich. Selbst komplette Rekanalisationen hinterlassen durch Narbenbildung ein starres fibröses Gefäßrohr mit Wandunregelmäßigkeiten und ohne funktionelle Klappenstrukturen, da die Venenklappen durch Einbeziehung in den Vernarbungsprozeß schrumpfen und sich nicht mehr schließen können. Die Folge ist eine tiefe Leitveneninsuffizienz.
Ein sekundäres Versagen bei zunächst ausreichender Kompensation, die über Jahre und Jahrzehnte anhalten kann, entsteht durch eine sekundär-variköse Entartung der Umgehungsbahnen, d.h. durch den Übergang einer kompensatorischen Phlebektasie der V. saphena magna in die sekundäre Stammvarikose. Außer der erhöhten Volumen- und Druckbelastung wird als Ursache eine Disposition angenommen (wie für die primäre Varikose, s. Plus 1.14). Durch ein Mißverhältnis zwischen den Wandeigenschaften der Venen und dem intravasalen Druck kommt es dann auch, wie bei der primär-varikösen Genese der CVI, zur Überdehnung des Klappenansatzrings und damit zur Klappeninsuffizienz. Die Folge ist eine Umkehr der Strömungsrichtung (extrafasziale Veneninsuffizienz).

Der entscheidende Moment für die hämodynamische Dekompensation ist jedoch auch hier, wie bei der primären Varikose (s. Plus 1.32), die Insuffizienz der Perforansvenen. Die drei Cokkett-Perforansvenen und die sog. 24-cm-Perforansvene, die die hintere Bogenvene der V. saphena magna mit den Vv. tibiales posteriores verbinden (s. Abb. 1.68), sind besonders häufig Ausgangspunkt für eine CVI.

1.34 Pathophysiologie der chronischen venösen Insuffizienz

Ambulatorische venöse Hypertonie: Die Insuffizienz der Venenklappen ist die entscheidende pathogenetische Veränderung, die zur hämodynamischen Dekompensation führt.
Es kommt zur verminderten venösen Förderleistung der Muskelpumpe, bedingt durch

- bidirektionale Strömung („Pendelfluß“) in den Venen während des Gehens
- Stromumkehr mit Reflux aus den tiefen Venen in die oberflächlichen Venen über insuffiziente Perforansvenen (s. Abb. 1.69 b)

Je mehr die Perforansvenen in das pathophysiologische Geschehen einbezogen sind, desto stärker sind die hämodynamischen Auswirkungen.
Bei mangelhafter Effizienz der Muskelpumpe fällt der periphere Venendruck bei der Muskelarbeit nur ungenügend ab (s. Abb. 1.83 b und c). Man spricht von einer „ambulatorischen venösen Hypertonie“, da die hydrostatisch bedingte Venendrucksteigerung auch beim Gehen anhält.

Chronisches venöses Stauungssyndrom: Die Verschiebung der Filtrationsverhältnisse im kapillären System führt zunächst zu sog. hypostatischen Ödemen, die im Frühstadium der CVI noch reversibel sind: Sie entstehen im Laufe des Tages und werden während der nächtlichen Horizontallage wieder ausgeschwemmt.
Unter dem chronisch erhöhten Kapillardruck kommt es später zu morphologischen Kapillarschäden. Durch erweiterte Kapillarporen treten auch großmolekulare Eiweißkörper und schließlich sogar korpuskuläre Elemente in den interstitiellen Raum aus (z. B. Erythrozyten; damit verbundene interstitielle Eisenablagerung und Hämosiderinbildung führt zur CVI-typischen Hyperpigmentation). Durch den zunehmenden kolloidosmotischen Druck im Interstitium ist auch die Rückresorption gestört.
Durch die enorme funktionelle Reserve der Lymphdrainage können die Lymphbahnen die vermehrte Außenfiltration in einer Übergangsphase noch kompensieren. Bei zunehmender „lymphpflichtiger Wasser- und Eiweißlast“ (und durch lymphatische Mikroangiopathie) versagt allerdings auch dieses „Sicherheitsventil“, und es entsteht ein sog. phlebodynamisches Lymphödem; das zunächst eiweißarme Ödem geht in ein eiweißreiches über.
Zelluläre und enzymatische Mechanismen führen zu einer Fibrosierung und Sklerosierung des interstitiellen Bindegewebes.
Die Transitstrecke für Sauerstoff und Metabolite im Gewebe verlängert sich durch

- das persistierende Ödem
- unlösliche perikapilläre Fibrinmanschetten
- Rarefizierung der Anzahl perfundierter Kapillaren durch die Bildung von Kapillarthromben

Die Folge sind lokale Hypoxie und Azidose. Bei schwerster Erniedrigung des transkutan meßbaren Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe resultieren am Ende trophische Störungen, die über konfluierende Mikroinfarkte des Gewebes schließlich zum Ulkus führen.

Arthrogenes Stauungssyndrom: Das sog. arthrogene Stauungssyndrom ist das Endstadium des Krankheitsprozesses. Es äußert sich in chronisch rezidivierenden oder persistierenden Ulcera cruris, die durch konservative Maßnahmen nicht mehr kurabel sind: Durch Fibrosierung und Sklerosierung bildet sich in der supramalleolären Region eine Narbenplatte aus, die fest mit der Fascia cruris verwächst. Zur subjektiven Entspannung und Schmerzlinderung fixiert der Patient den Fuß in plantarer Stellung, was auf Dauer zu einer Versteifung der Sprunggelenke in Spitzfußstellung führt. Das Auftreten der Ferse ist dann nur noch bei starker Rekurvation im Kniegelenk möglich, die wichtigsten peripheren Venenpumpen (Sprunggelenks- und Wadenmuskelpumpe) fallen dadurch aus.

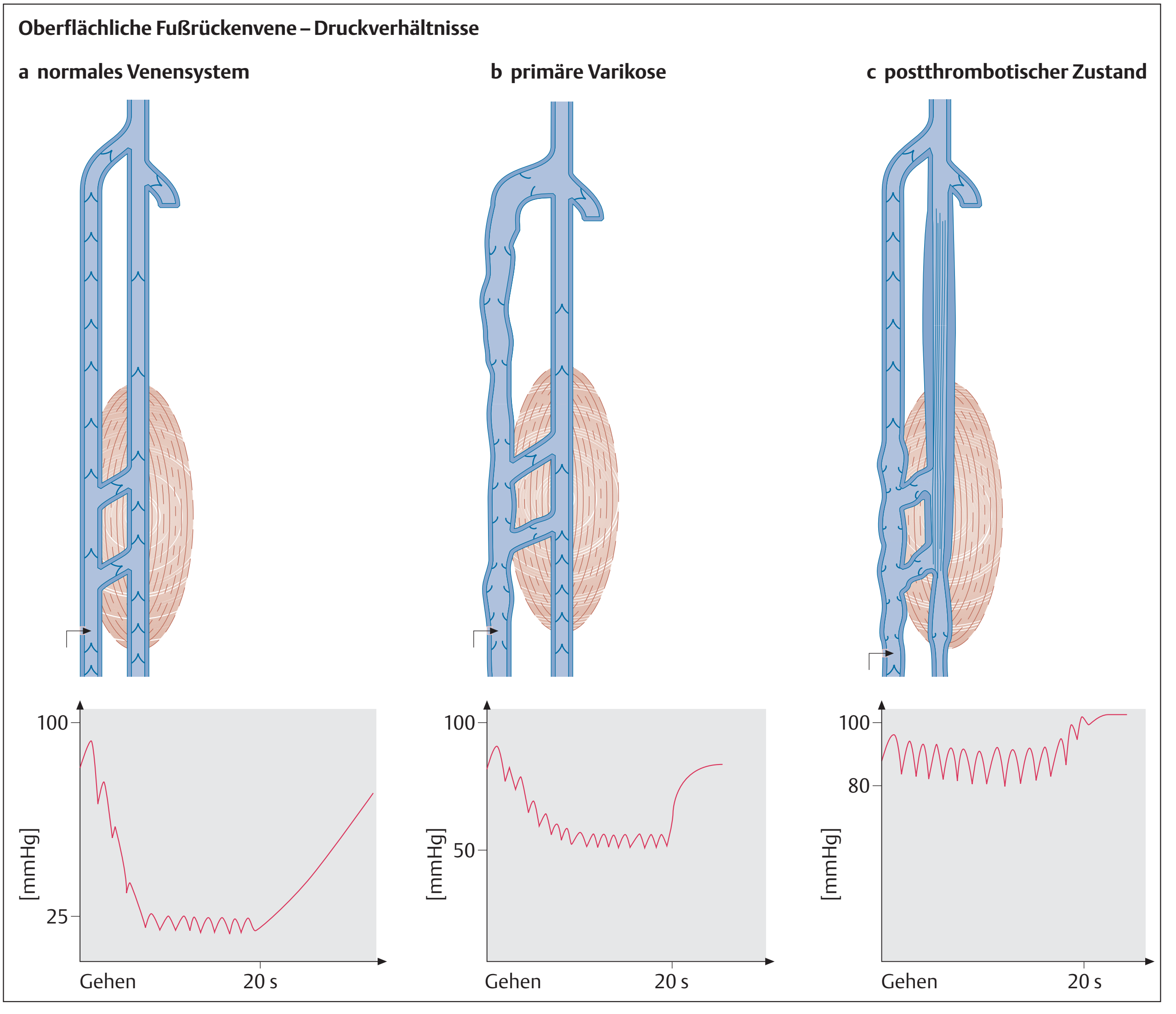


Abb. 1.83 Venendruck in einer oberflächlichen Fußrückenvene beim Gehen (nach Nachbur)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik der chronischen venösen Insuffizienz

Häufigste subjektive Beschwerden im Bereich der Beine
- Schweregefühl
- Müdigkeit
- Schwellungsneigung

zusätzlich
- chronischer Juckreiz mit nachfolgendem andauerndem Unterschenkelekzem
- starkes Spannungsgefühl bis zu Schmerzen in den Waden bei längerem Stehen oder Sitzen
- nächtliche Wadenkrämpfe

Eine Linderung der Beschwerden wird bei kühlerem Wetter oder bei Hochlagerung des Beines angegeben. Typisch ist eine Verschlimmerung der Symptomatik in der warmen Jahreszeit.
Die kutanen Zeichen der CVI finden sich bei der Inspektion und Palpation im Bereich von Fuß und Unterschenkel, vor allem am medialen Innenknöchel, und sind nach Widmer in drei Schweregrade eingeteilt (s. Tab. 1.36 und Abb. 1.72).

Diagnostisches Vorgehen

Die Anamnese fördert häufig nur eher unspezifische venöse Beschwerden zutage. Konkretere Hinweise ergeben sich meist erst aus der eingehenden klinischen Untersuchung (vollständiger internistischer Status) und der apparativen Funktionsdiagnostik (LRR, VVP).
Befunde, die bei Inspektion und Palpation auf eine CVI hinweisen,
- kutane Insuffizienzzeichen
- in der Regel einseitiger Befund (beim postthrombotischen Syndrom)
- typische Lokalisation
- Varizen
- Blow-out-Phänomene
- tastbare Faszienlücken als Zeichen insuffizienter Perforansvenen (Differentialdiagnose: s. DD 1.9)

Tab. 1.36 **Schweregrade der CVI nach Widmer**

Grad I
- Corona phlebectatica paraplantaris (Kranz von dunkelblauen kutanen Venenerweiterungen am medialen bis lateralen Fußrand = typisches Frühzeichen für eine CVI)
- diskretes retromalleoläres Ödem

Grad II
- Ödem perimalleolär und prätibial
- Verdickung und Verhärtung der Haut (Lipodermatosklerose) am distalen Unterschenkel, vorwiegend medial
- manchmal mit diffuser entzündlicher Rötung (Hypodermitis, Stauungsdermatitis) oder Ekzem (trocken, schuppend, hyperkeratotisch, nässend)
- rotbraune Hyperpigmentation (Hämosiderose) des distalen Unterschenkels
- „Atrophie blanche" (weißlich-depigmentierte, atrophische Hautareale mit hyperämischem Randsaum, meist oberhalb der Knöchel)

Grad III
- florides Ulcus cruris oder
- Ulkusnarbe (typisch am medialen Unterschenkel)

Für die Therapieentscheidung sind essentiell:
- Prüfung von Durchgängigkeit und Klappenfunktion im tiefen und oberflächlichen Venensystem
- Lokalisation insuffizienter Perforansvenen
- Bestimmung der Refluxstrecke von der Saphena-magna-Mündung bis zum distalen Insuffizienzpunkt (Insuffizienzgrad I–IV nach Hach):
  - „Hach I": nur Saphena-magna-Mündung
  - „Hach II": bis oberhalb des Knies
  - „Hach III": bis unterhalb des Knies
  - „Hach IV": bis zum Knöchel
- apparative Untersuchungen
  - cw-Dopplersonographie
  - Duplexsonographie/Farbdopplersonographie
  - Phlebographie

Venenverschlußplethysmographie (VVP), Lichtreflexionsrheographie (LRR) und Phlebodynamometrie dienen dem Nachweis und der Quantifizierung einer chronischen venösen Insuffizienz und erlauben eine Voraussage bezüglich der Funktionsverbesserung der venösen Hämodynamik durch eine Operation oder Sklerotherapie.

Differentialdiagnose

DD 1.9 Differentialdiagnose Chronische venöse Insuffizienz

Erkrankung	Befunde/Hinweise
„Dickes Bein"	
– Lymphödem	– Haut blaß, teigige Konsistenzerhöhung, Nichtabhebbarkeit (positives Stemmer-Zeichen) der Haut, „Kastenzehen" mit tiefer Querfalte über dem Grundgelenk
– Lipödem	– symmetrisch an Ober- und Unterschenkel, nicht eindrückbar, Fettwülste in der Knöchelgegend, flacher, unauffälliger Fußrücken; vor allem bei Frauen mittleren Alters
– kardiales Ödem	– symmetrisch, andere Rechtsherzinsuffizienzzeichen, Cor pulmonale
– renales Ödem	– symmetrisch; nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz
– onkotisches Ödem	– symmetrisch, weich; Hypoproteinämie, Hypalbuminämie (hepatisch, enteraler Verlust usw.)
– hypoxisches Ödem	– rot-zyanotische Hautfarbe; dekompensierte pAVK
Hautveränderungen	
– Ekzeme	– topisch oder generalisiert; lokale oder systemische allergische Genese, keine venösen Stauungszeichen
– Hautblutungen	– verschiedene vaskuläre oder hämatologische Genesen; fehlende CVI-Zeichen
– Livedosyndrome, Vaskulitis	– grobmaschige, fleckige oder netzförmige, rot-blau-braun gefärbte Marmorierung der Haut (Cutis marmorata) und Akrozyanose, symmetrisch; meist funktionell (bei absinkenden Außentemperaturen) und idiopathisch, vorwiegend bei jungen Frauen (Livedo reticularis), selten organisch bedingt (nicht temperaturabhängig, nicht wegdrückbar), Kollagenose/Vaskulitis als Ursache (Livedo racemosa); fehlende Stauungszeichen, ggf. Biopsie
– Erysipel	– flammend gerötete und überwärmte Hautareale, scharf begrenzt, Leukozytose, hohes Fieber, Schüttelfrost, schmerzhafte regionäre Lymphknoten
– arterielles Ulkus	– Gewebsnekrose bei pAVK: an Vorfuß und Zehen, scharf begrenzt, trocken (gelegentlich aber auch gemischt arteriell-venöses Ulkus!)
– diabetische Gangrän	– unscharf begrenzt, perifokal entzündlich infiltriert
– Ulcus cruris anderer Genese	– übrige kutane Zeichen der CVI fehlen, atypische Lokalisation, arteriell o.B. (z. B. multiple vaskulitische Hautdefekte; Ulcus hypertonicum Martorell an der Unterschenkelaußenseite)
– Acrodermatitis atrophicans chronica Pick-Herxheimer	– dünne, zigarettenpapierartig gefältelte, trockene Haut mit Hervortreten der Venen und dunkelblau-rotem Durchschimmern der Gefäße

Therapie

Behandlung der chronischen venösen Insuffizienz

Konservative Therapie
- Kompressionstherapie (s. Plus 1.35)
- Physiotherapie (s. Plus 1.19)
- Pharmakotherapie (s. Plus 1.36)

Invasive Therapie (varizenausschaltende Verfahren)
- operative Behandlung (s. Plus 1.21)
- Sklerosierungsbehandlung (s. Plus 1.20)

Der Erfolg der Behandlung steht und fällt mit der aktiven Mitarbeit des Patienten und setzt auch eine Umstellung der individuellen Lebensführung (s. Plus 1.19), ggf. der beruflichen Exposition voraus (Modifikation der Arbeitsbedingungen, Wechsel des Arbeitsplatzes).

Konservative Behandlung der CVI
Grundpfeiler
- optimale, individuell angepaßte Kompressionsbehandlung mit elastischen Binden oder Kompressionsstrümpfen (s. Plus 1.35)
- zusammen mit den allgemeinen physikalischen und verhaltensbestimmenden Maßnahmen (s. Plus 1.19)

Ziel der Kompressionstherapie ist, den venösen Gefäßdurchmesser zu verkleinern, so daß relativ insuffiziente Venenklappen wieder schließen, und die Effizienz der Muskelpumpe durch Widerlager von außen – im Sinne einer zweiten Faszie – zu verbessern. Der Gewebedruck gegenüber dem permanent erhöhten Venendruck wird gesteigert, um dadurch das interstitielle Ödem zu mobilisieren und gleichzeitig die transkapilläre Filtration in das Interstitium zu minimieren.
Zur Initialbehandlung sowie grundsätzlich beim Ulcus cruris (s. Plus 1.37) ist der Wechselverband mit festen, unnachgiebigen Binden oder der Zinkleimdauerverband indiziert, beide mit abfallendem Druck von distal nach proximal (Verbandstechnik: „Fischer-Verband").
Zur Langzeitbehandlung, um Behandlungserfolg und Beschwerdefreiheit zu erhalten, ist der sachgerecht verordnete Kompressionsstrumpf angezeigt.
Zur Optimierung des Kompressionsdrucks in der Retro-/Inframalleolarregion (Bisgaard-Kulisse) empfiehlt sich das Einlegen eines Schaumstoffpolsters, ebenso zur verstärkten lokalen Druckerzielung das Anbringen „maßgerechter" Druckpolster über hypodermitischen, dermatosklerotischen Arealen oder einem Ulcus cruris (über dem sterilen Wundverband), vor allem um zusätzlichen Druck auf insuffiziente Perforansvenen auszuüben.
Entscheidend ist, daß die Kompressionstherapie erst im Zusammenspiel mit einer entsprechenden Betätigung der Muskelpumpe (Bewegungstherapie, Gehtraining!) voll zur Wirkung kommt.
Eine wirkungsvolle Entstauungstherapie ist auch mit Hilfe der apparativen intermittierenden Kompression durch aufblasbare Manschetten, die das Bein umschließen, möglich. Es kann damit in Ergänzung zum Kompressionsverband eine tägliche Behandlung zu Hause durchgeführt werden.
Ergänzend zur Kompressions- und Physiotherapie kann bei ausgeprägter Beschwerdesymptomatik eine Pharmakotherapie (s. Plus 1.36) mit antiödematöser und venentonisierender Wirkung gerechtfertigt sein.
Venentonika und Ödemprotektiva kommen auch als Externa in Form von Salben, Cremes, Lotionen und Gelen zur Anwendung, allerdings mit fragwürdigem Effekt.

Invasive Therapie der CVI
Liegt der CVI eine primäre Varikosis zugrunde, ist die Möglichkeit einer Sklerosierungstherapie (s. Plus 1.20) oder chirurgischen Behandlung (s. Plus 1.21) zu berücksichtigen, um dadurch die Effizienz der Muskelpumpe zu verbessern.
Sekundäre Varizen beim postthrombotischen Syndrom sind entgegen vielfach vertretener Meinung nicht grundsätzlich inoperabel. Die operative Behandlung ist hier sinnvoll, wenn im Stadium der Dekompensation sekundäre Varizen zur extrafaszialen Veneninsuffizienz führen und der betroffene Gefäßabschnitt nicht (mehr) als Kollateralkreislauf für das tiefe Venensystem benötigt wird. Durch eine differenzierte präinterventionelle Funktionsdiagnostik (LRR, VVP, ggf. Phlebodynamometrie) mittels Tourniquet- und Okklusionstests muß daher zuvor geklärt werden, ob die varikös veränderten Venen essentieller Bestandteil eines Umgehungskreislaufs sind oder ob ihre Entfernung bzw. die gezielte Ausschaltung bestimmter insuffizienter Venenabschnitte zu einer funktionellen Besserung führen wird.

Komplikationen, Verlauf und Prognose

Komplikationen
- eine polyvalente Kontaktallergisierung, die sich nicht nur gegen Externa (auch Kosmetika und Seifen!), sondern auch gegen jedes verwendete Verbandsmaterial richtet
- die mykotische oder bakterielle Superinfektion eines Ekzems oder Ulcus cruris
- die subkutane Knochenmetaplasie
- der fixierte Spitzfuß (arthrogenes Stauungssyndrom, s. Plus 1.34)

Fortgeschrittene Stadien der chronischen venösen Insuffizienz, vor allem das postthrombotische Syndrom, neigen wegen zusätzlicher Schädigung des Lymphsystems zum rezidivierenden Erysipel.
Nur bei der primär-varikösen Genese der CVI kann die gezielte Ausschaltung verursachender epifaszialer Insuffizienzstrecken als definitive Sanierung angesehen werden. Jedoch besteht eine langfristige heterotope Rezidivneigung durch fortbestehende Disposition zur Varikose. Bei der sekundär-varikösen, d. h. postthrombotischen Genese der CVI kann eine invasive Therapie nur zu einer (vorübergehenden) Symptomverbesserung führen, da die tiefe Leitveneninsuffizienz nicht beeinflußbar ist.
Letztlich ist die Prognose in beiden Fällen nur bei konsequenter lebenslanger Kompressionstherapie und Einhaltung allgemeiner physikalischer und verhaltensbestimmender Maßnahmen als günstig anzusehen.
Die Minderung der Erwerbsfähigkeit wird bei konsequenter Therapie auf Dauer bei 20% anzusiedeln sein.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf die Bedeutung der konsequenten Kompressionsbehandlung und gleichzeitigen Bewegungstherapie hinweisen (s. Plus 1.35 und Plus 1.19)
- die Bedeutung der eigenen Lebens- und Verhaltensweise betonen (s. Plus 1.19)
- vor der selbständigen Verwendung von Externa wegen der Gefahr der Allergisierung dringend warnen, besonders bei Stauungsekzem und Ulcus cruris
- lesenswerte Bücher zum Thema chronische Venenleiden empfehlen (s. Service)

PLUS

1.35 Kompressionsbehandlung der CVI

Kompressionsverbände

Indikationen
- Initialbehandlung aller Formen der chronischen venösen Insuffizienz
- Ulcus cruris venosum (auch Ulcus cruris mixtum)
- nach Sklerosierungstherapie
- nach venenchirurgischen Eingriffen

Verbandarten
- Wechselverbände (z. B. nach Sigg, Pütter oder Fischer) werden täglich neu angelegt und in der Regel nicht über Nacht belassen, können nach sorgfältigem Anlernen vom Patienten selbst erneuert werden und finden immer dann Anwendung, wenn ausgeprägte Ödeme oder der Hautzustand (stark sezernierende Ulzera oder Ekzeme) einen häufigen Verbandswechsel erforderlich machen
- Dauerverbände (z. B. Zinkleimverband nach Harbich oder Pflasterverband nach Stegmann) verbleiben über mehrere Tage, auch über Nacht; sie werden vom phlebologisch erfahrenen Arzt angelegt

Kontraindikationen
- periphere AVK mit einem systolischen Knöchelarteriendruck < 60–80 mmHg
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- septische Phlebitis
- ausgedehnte lokale bakterielle Infektionen
- Unverträglichkeiten gegen das verwendete Verbandmaterial

Cave: Ein Kompressionsverband, speziell mit stark dehnbarem Verbandmaterial, kann bei arteriellen Durchblutungsstörungen zu ausgedehnten Nekrosen führen (Doppler!). Grundsätzlich: Ein Verband, der schmerzt, muß sofort abgenommen werden.

Kompressionsstrümpfe

Indikationen
- CVI Stadium I-III nach Widmer
- Sicherung des Behandlungsresultats (Ödementstauung, abgeheiltes Ulkus, Zustand nach Varizensklerosierung oder venenchirurgischen Eingriffen)

Material
- Zweizugstrumpf, d. h. quer- und längselastisch
- GZG-Gütesiegel
- Serienkompressionsstrumpf (passend für rund 90 % aller Beine) oder Maßanfertigung
- Hilfsmittel: Polster zur Druckverstärkung, Anziehhilfen, Haftbänder, Strumpfhalter

Kompressionsklassen und ihre Indikation
- Klasse I (Fesseldruck: ca. 20 mmHg)
- Klasse II (Fesseldruck: ca. 30 mmHg)
- Klasse III (Fesseldruck: ca. 40 mmHg)

Welche Kompressionsklasse bei welchen Beschwerden?
- CVI Stadium I: Klasse I
- CVI Stadium II: Klasse II
- CVI Stadium III: Klasse III

Welche Kompressionsklasse bei welchen hämodynamischen Störungen?
- extrafasziale Veneninsuffizienz (V. saphena magna oder parva): Klasse II
- intrafasziale Veneninsuffizienz (tiefe Leitvenen, Perforansvenen): Klasse III

Kontraindikationen
- siehe Kompressionsverbände
- besondere Beachtung bei pAVK: systolischer Knöchelarteriendruck < 60 mmHg; absolute Kontraindikation; 70–80 mmHg: bei dringender Indikation leichter dosierter Kompressionsverband mit Kurzzugbinden oder niedrigere Kompressionsklasse

Anmessen
- grundsätzlich morgens am ödemfreien Bein des stehenden Patienten
- jedes Bein einzeln zu vermessen

Rezeptur
- Anzahl der Strümpfe (zwei pro Bein: Vermerk „im Rahmen der Erstversorgung")
- Firmenname
- Kompressionsklasse
- Größe und Länge
- Maßanfertigung ja/nein
- Hilfsmittel (Halterung etc.)
- Diagnose

wichtig
- die Wahl der Strumpflänge (Unterschenkel, Halbschenkel, Oberschenkel, Strumpfhose) richtet sich nach der proximalen Ausdehnung der Veneninsuffizienz
- der verordnende Arzt muß sich immer davon überzeugen, daß der Patient den richtigen Strumpf erhalten hat und ihn korrekt an- und wieder ausziehen kann
- in der Regel ist nach einem halben Jahr Tragezeit eine Erneuerung – nach erneutem Anmessen – des Strumpfes erforderlich
- gleichzeitige Bewegungstherapie fördert die Wirkung des Kompressionsstrumpfes
- sog. Stützstrümpfe und Antithrombosestrümpfe erfüllen wegen ihres geringen Andrucks (Fesseldruck < 20 mmHg) nicht den Zweck einer effektiven Kompressionsbehandlung bei chronischer venöser Insuffizienz

Medizinische Kompressionsstrümpfe eignen sich nicht zur Initialbehandlung einer chronischen venösen Insuffizienz, sondern sollen ein Behandlungsresultat mit Kompressionsverbänden und nach Varizenoperation oder -sklerosierung erhalten und Rezidive oder neuerliche Komplikationen verhindern. Sie sind für die Weiterbehandlung und Prophylaxe indiziert.

1.36 Pharmakotherapie bei chronischer venöser Insuffizienz

Saluretika

Indikation
- Ausschwemmung venöser Stauungsödeme gleichzeitig mit dem Anlegen eines Kompressionsverbandes
- vor dem Anmessen eines Kompressionsstrumpfes, falls die Entstauung mittels Kompressionsverband nicht ausreichend durchgeführt werden kann
- passagere und wiederholte Ausschwemmung von Stauungsödemen, falls eine Kompressionstherapie nicht durchgeführt werden kann

Präparate
– Kombination Bemetizid und Triamteren, z. B. dehydro sanol tri
– Kombination Hydrochlorothiazid und Triamteren, z. B. Diu Venostasin

unerwünschte Wirkungen
– Viskositätserhöhung
– paradoxe Wirkung beim ausgeprägten eiweißreichen Ödem
– Elektrolytverschiebungen (Kalium!)

wichtig
– nur kurzfristige Anwendung
– keine stark und rasch wirksame Schleifendiuretika wie Furosemid und Etacrynsäure

Ödemprotektiva

Indikation
– Linderung subjektiver Stauungsbeschwerden
– Verringerung der Ödembildung
– Progressionsverhütung einer chronischen venolymphatischen Insuffizienz

Präparate
– Roßkastanienextrakt: Aescin (z. B. Venostasin, Essaven)
– Flavonoide: Rutosid, Hesperidin, Diosmin (z. B. Troxeven, Venoruton, Tovene; in Venalot, Venelbin, Phlebodril)
– Steroidglykoside aus Mäusedorn: Ruscogenin (z. B. in Phlebodril)
– Kombinationen mit venentonisierenden Substanzen (z. B. DHE in Venelbin)
– Kombinationen mit Diuretika (z. B. Diu Venostasin)

Venentonisierende Medikamente

Indikation
– subjektive Beschwerdelinderung
– Progressionsprophylaxe

Präparate
– Dihydroergotamin (DHE), z. B. in Venelbin
– α-Sympathikomimetika, z. B. Etilefrin (Effortil)
– vasoaktive Glykoside: Aescin (z. B. Venostasin), Ruscusglykosid (z. B. in Phlebodril)

Kontraindikationen
– DHE: Schwangerschaft, Hypertonie, KHK, pAVK
– α-Sympathikomimetika: Hypertonie, Prostataadenom, Glaukom, KHK

wichtig
– medikamentöse Therapie ersetzt im allgemeinen andere Maßnahmen nicht, sondern unterstützt deren Wirkung
– als alleinige Therapieform nur, wenn andere Maßnahmen nicht durchführbar sind, und nur in leichten Fällen ausreichend
– vom pharmakologischen Standpunkt aus Monopräparate zu empfehlen; Kombinationspräparate nur mit höchstens drei Wirkstoffen

1.37 Therapie des Ulcus cruris venosum

Das „A und O“ der Ulkustherapie ist die Kompression!

Lokale 3-Phasentherapie
– Reinigung
– Granulationsförderung
– Epithelisierung

Kausaltherapie
– Varizensklerosierung
– Krossektomie, Varizenstripping
– Perforansligatur oder -diszision
– paratibiale Fasziotomie (therapieresistente und rezidivierende Ulzera)

Therapieplan
– Reinigung des Ulkusgrundes, z. B. mit Kochsalzlösung oder enzymatisch (Fibrolan, Varidase), ggf. mechanische Abtragung von Nekrosen
– Abdeckung mit sterilen Fettgazegittern und Kompressen
– Kompressionsverband mit Schaumstoffpelotte über dem Ulkus zur Druckverstärkung, täglich erneuerter Wechselverband mit Kurzzugbinden
– bei Nässen Abdeckung des Ulkusrandes mit Zinkpaste, bei ausgeprägtem Begleitekzem Kortisonsalbe
– Förderung der Granulation mit Silikonschaum (Silastic) oder kristallinen Substanzen, z. B. Debrisorb, oder mit deproteiniertem Hämodialysat, z. B. Actovegin (**cave:** Allergisierung!)
– Förderung der Epithelisierung mit Kunststoffauflagen, z. B. Varihesive, Cutinova etc., oder mit Silikonschaum (Silastic)
– evtl. plastische Deckung mit Mesh-graft, Reverdin-Läppchen oder Vollhauttransplantat bei gut granuliertem Ulkusgrund zur Beschleunigung der Ulkusheilung, besonders bei großflächigen Ulzerationen indiziert
– chirurgische Unterbindung insuffizienter Perforansvenen nach Ulkusabheilung, ggf. Stripping-Operation oder Varizensklerosierung
– Dauerkompression mit Zweizugstrumpf

wichtig
keine lokale Creme- oder Salbenbehandlung, insbesondere keine topischen Antibiotika (Allergisierungsgefahr!)

SERVICE Erkrankungen der Venen

Literatur

Alexander K (Hrsg): Gefäßkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, München 1994, ISBN 3-541-14913-0
Standardwerk der Angiologie: Ätiologie und Pathophysiologie venöser Durchblutungsstörungen, diagnostische und therapeutische Verfahren, fächerübergreifende Abhandlung sämtlicher venöser Krankheitsbilder.

Jäger KA, Landmann J (Hrsg): Praxis der angiologischen Diagnostik. Springer, Heidelberg 1994
Einführung in Technik und Wertigkeit der Untersuchungsmethoden mit praxisrelevanter Darstellung der Stufendiagnostik.

Marshall M: Klinik und Therapie der chronischen venösen Insuffizienz. Braun, Karlsruhe 1994
Umfassende Monographie über alle Aspekte der chronischen venösen Insuffizienz.

Partsch H: Diagnose und Therapie der tiefen Venenthrombose. VASA, Suppl. 46 Huber, Bern 1996
Übersichtsartikel über die moderne Diagnostik und Therapie tiefer Venenthrombose und Thromboseprophylaxe mit Empfehlungen für den klinischen Alltag.

Wuppermann Th: Ultraschallkurs Gefäße, Urban & Fischer, München 1999
Praxisorientierte Darstellung von Grundlagen, Techniken und Grenzen.

Keywords

venous disorder, venous disease, phlebopathy, varicose veins, varices, varicosity, phlebitis, varicophlebitis, thrombophlebitis, thrombosis, deep vein thrombosis, thrombo-embolism, thrombophilia, venous insufficiency, postthrombotic syndrome

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Medizinische Klinik III, Bereich Angiologie, Fetscherstr. 74, Carl Gustav Carus Universität, 01307 Dresden, Tel 0351/4584243, Fax 0351/4584359
Kompetente Ansprechpartner für alle Fragen der Gefäßkrankheiten, insbesondere unter internistischen Aspekten.

Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, Lippestr. 9–11, 26548 Norderney, Tel 04932/805404, Fax 04932/805200, Internet: http://www.med.uni-bonn.de/dermatologie/dgp1.htm
Kompetente Ansprechpartner für vorwiegend dermatologische Aspekte der Venenerkrankungen.

Deutsche Gesellschaft für Gefäßsport, T625, 68161 Mannheim, Tel 06204/79793 oder 0621/104698, Fax 0621/20465
Nachweis und Hilfestellung bei der Einrichtung regionaler Venensportgruppen sowie entsprechender Übungs- und Schulungsprogramme.

Deutsche Gesellschaft Venen e.V., Postfach 1810, 90007 Nürnberg, Tel 0911/5988600, Fax 0911/591219

Patientenliteratur

Fritz K, Gahlen I, Itschert G: Gesunde Venen - Gesunde Beine. Aktiv gegen Krampfadern und Venenleiden. Rowohlt, Reinbek 1996
Auskunft von Fachärzten über Aufbau und Funktion des Gefäßsystems, Ursachen von Beinbeschwerden, besondere Risikofaktoren, Diagnose und Therapieverfahren sowie Möglichkeiten der Selbsthilfe, Vorbeugung und Beschwerdelinderung.

Salzmann P: Erkrankungen der Blut- und Lymphgefäße. Krampfadern, Thrombosen, Schlagadernverkalkungen (Raucherbein), Wasseransammlungen (Ödeme). Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-196-2

1.5 Erkrankungen der Lymphgefäße

Dietrich Lubach und Dirk Berens von Rautenfeld

Primäres und sekundäres Lymphödem

englisch: primary and secondary lymphedema

Grundlagen

Bau und Funktion

Im Gegensatz zum Blutgefäßsystem bildet das Lymphsystem keinen geschlossenen Kreislauf; es beginnt peripher im Mesenchym als Partner des terminalen Blutkreislaufs. Die kleinsten Lymphgefäße werden als initiale Lymphgefäße oder Lymphkapillaren bezeichnet. Sie bilden netzartige Strukturen; an der Haut unterscheidet man ein engmaschiges oberflächliches und ein tiefer in der Dermis liegendes, etwas weitmaschigeres Netz (s. Abb. 1.84).
Die initialen Lymphgefäße haben im Vergleich zu den Blutgefäßen einen sehr einfachen Aufbau. Sie

- bestehen aus einem sehr dünnwandigen, im Vergleich zu Blutkapillaren recht weitlumigen Endothelschlauch
- besitzen keine glatten Muskelzellen und Perizyten
- besitzen – statt einer Basallamina – einen aus retikulären Fasern (vermutlich Kollagen Typ IV) bestehenden Mantel (abluminaler Faserfilz). In diesem finden sich längsverlaufende, ca. 10 – 12 Nanometer dünne Filamente eingewebt, die ihn an umschriebenen Lokalisationen gebündelt verlassen, wodurch die Gefäße mit der Umgebung verankert werden (Ankerfilamente).

Die unteren Anteile des dermalen Netzes werden auch als Präkollektoren bezeichnet, die des oberflächlichen Netzes als Lymphkapillaren. Die Lymphe aus beiden Netzen sammelt sich in größeren Gefäßen, die wiederum in tiefer liegende Sammelgefäße (Kollektoren) münden. Man unterscheidet prä- und postnodale Kollektoren: Periphere Lymphe muß also stets einen oder mehrere Lymphknoten passieren. Die postnodalen Kollektoren vereinen sich zu Lymphstämmen, die endlich in den Blutkreislauf münden. Zur Funktion der Lymphgefäße siehe Plus 1.38, zur Ödembildung Plus 1.39.

PLUS

1.38 Funktion der Lymphgefäße

Zwischen den sich überlappenden Endothelzellen bilden sich Öffnungen, durch die die lymphpflichtigen Bestandteile des Interstitiums in die initialen Lymphgefäße gelangen. Großmolekulare Verbindungen, wie zum Beispiel Proteine oder Lipide, Zelldetritus und mobile Zellen einschließlich Tumorzellen, verlassen so zusammen mit interstitieller Flüssigkeit den Bindegewebsraum.
Die Weite dieser interendothelialen Öffnungen korreliert direkt mit dem Flüssigkeitsvolumen im Interstitium: Je höher der Druck, desto weiter werden die Öffnungen *passiv* aufgespannt. Eine aktive Öffnung durch Endothelkontraktionen wird vermutet.
Ein erheblicher Anteil des Stofftransports scheint auch transendothelial zu verlaufen; sowohl über Pinozytose als auch durch Bildung passagerer transendothelialer Kanäle.
Möglicherweise ist in verschiedenen Organen die lymphvaskuläre Resorption unterschiedlich gewichtet.
Die initialen Lymphgefäße besitzen Klappen, die für die zentralwärts gerichtete Strömung verantwortlich sind. Die Strömungsbewegung erfolgt durch Druckwellen (Muskelpumpe, Arterienpulse) und durch Sog. Letzterer wird durch klappentragende nachgeschaltete, mit Muskelzellen versehene Gefäßabschnitte bewirkt, die sich rhythmisch kontrahieren, sog. Lymphangiome. Diese auch als Mikrolymphherzen bezeichneten Gefäßabschnitte drücken die Lymphe zentralwärts und bewirken so eine rhythmisch verlaufende Drucksenkung nach peripher.

1.39 Ödembildung

Eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung in den interstitiellen Räumen des Bindegewebes ruft ein Ödem hervor; die Volumenzunahme imponiert klinisch als Schwellung. An inneren Organen macht sich die pathologische Anreicherung von Flüssigkeit durch eine organspezifische Funktionsstörung, z. B. ein Lungenödem, bemerkbar.
Ödeme können verschiedene Ursachen haben:

- zu viel Flüssigkeit gelangt ins Interstitium, so daß die Drainagekapazität des lymphvaskulären Systems überlastet wird und die Flüssigkeit nicht mehr vollständig abtransportiert werden kann
- die Drainagekapazität ist eingeschränkt bei nicht erhöhter angebotener Flüssigkeitsmenge; auch hier kann die interstitielle Flüssigkeit nicht mehr ausreichend drainiert werden
- die Vermehrung der Grundsubstanz bzw. eine erhöhte Wasserbindung daran kann zu ödemähnlichen Schwellungen führen, z. B. bei Muzinose

Ein Lymphödem liegt vor, wenn die Drainagekapazität (lymphovaskulärer Abfluß) eingeschränkt ist. Beim Lymphödem ist die interstitielle Flüssigkeit eiweißreich (>1 g Protein/l), da Proteine bevorzugt über das Lymphgefäßsystem entsorgt werden. Als Folge eines langandauernden Lymphödems kommt es deshalb zur Proteinakkumulation und schließlich zur Sklerosierung des betroffenen Gewebes.

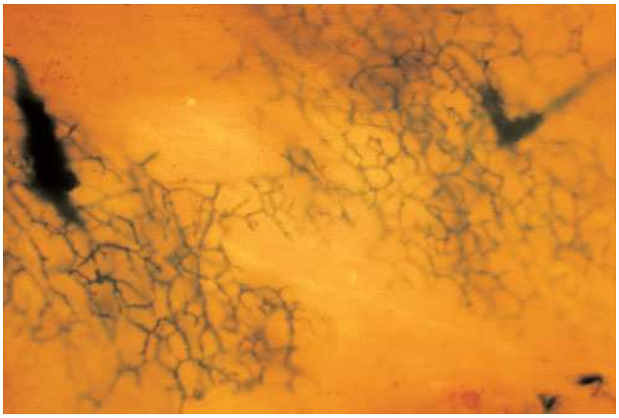


Abb. 1.84 Lymphödem – Oberflächliches Lymphgefäßnetz der Haut (Berliner Blau-Lösung)

Ätiologie

Primäres Lymphödem

Den primären Lymphödemen liegt nach heutiger Auffassung eine Entwicklungsstörung der Lymphgefäße und/oder Lymphknoten zugrunde. Einteilung siehe Tabelle 1.37.

Tab. 1.37 **Primäre Lymphödeme – Einteilung**

kongenital
- erkennbare Schwellungszustände schon bei der Geburt oder innerhalb der ersten drei Lebensmonate

Lymphoedema praecox
- Auftreten vor dem 30. Lebensjahr

Lymphoedema tardum
- Auftreten nach dem 30. Lebensjahr

familiär
- Typ Nonne-Milroy: kongenitale Manifestation
- Typ Meige: spätere Manifestation

pathologisch-anatomische Befunde
- Hypoplasie der Lymphkollektoren (am häufigsten)
- Hyperplasie und Fehlfunktion der Sammelgefäße
- Aplasie einzelner Lymphkollektoren
- Lymphknotenhyperplasie, meist mit Fibrosen kombiniert

Sekundäres Lymphödem

Sekundäre Lymphödeme entstehen auf dem Boden vieler Krankheiten oder krankmachender Einflüsse, in deren Folge die Transportfunktion der abführenden Kollektoren oder die der regionären Lymphknoten eingeschränkt oder aufgehoben wird (s. Tab. 1.38).
Von den infektiös verursachten Lymphödemen spielt in Europa das Erysipel eine überragende Rolle, global hingegen die Filariose; letztere kann aufgrund des zunehmenden Tourismus auch vermehrt in Deutschland auftauchen. Lymphzysten, Lymphozelen, Lymphorrhoe und lympho-venöse Anastomosen werden nach radikalen Lymphknotenexstirpationen und besonders nach ausgedehnten urologischen/gynäkologischen Operationen beobachtet.

Tab. 1.38 **Sekundäres Lymphödem – Ätiologie**

Lymphgefäßverschluß
Infektionen
- Lymphogranuloma inguinale
- Lues
- Lepra
- Tuberkulose
- rezidivierende Erysipele
- rezidivierender Herpes simplex
- Akne vulgaris (persistierende Gesichtsödeme)
- Chagas-Krankheit
- Typhus
- Leishmaniose
- Echinokokkose
- Filariose
- Bilharziose

Lymphadenopathien
Sklerosierungsbehandlung
Strahlentherapie
Trauma

Lymphabflußbehinderung
- Strahlenfibrose
- chronische fibrosierende Entzündung (z. B. Genitalödem bei Morbus Crohn, chronische Hidradenitis suppurativa)
- benigne Tumoren
- maligne Tumoren
- nach ausgedehnten chirurgischen Eingriffen (Lymphknotenexstirpation, Verletzungen von Lymphgefäßbündeln, z. B. bei Venenentnahme für Bypassoperationen)

außerdem
- chronische Ödeme bei internistischen Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Aszites)
- ausgedehnte Paralysen
- „Fernsehbeine“ älterer Menschen

Pathophysiologie

Erkrankungen entstehen, wenn die Drainagefunktion des Lymphsystems gestört ist. Umschriebene periphere Störungen können besser kompensiert werden als eine Funktionsbeeinträchtigung zentraler Gefäßabschnitte. Deshalb sind die Krankheitssymptome schwerer und ausgedehnter, je zentraler die Funktionsminderung lokalisiert ist. Wahrscheinlich können auch periphere lymphovaskuläre Funktionsstörungen erhebliche Krankheitssymptome verursachen, wenn sie z. B. am Herzen lokalisiert sind. Derzeit fehlen jedoch die diagnostischen Möglichkeiten, um umschriebene lymphovaskuläre Funktionsstörungen zu erkennen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Lymphödeme manifestieren sich bevorzugt an den Armen und Beinen, der Verlauf kann in 3 Stadien unterteilt werden.

Stadium 1

spontan reversibles Stadium
- keine dauerhaften Gewebsveränderungen, so daß nach erfolgreicher Ödemausschwemmung normales Gewebe zurückbleibt
- weiche Schwellung, die eindrückbar ist; ihre Ausprägung wechselt meist im Tagesverlauf
- Hochlagerung der betroffenen Extremität bewirkt einen Schwellungsrückgang

Stadium 2

irreversibles Stadium
- dermale Fibrose, eine Delle ist kaum noch eindrückbar
- die Schwellung geht durch alleinige Hochlagerung nicht mehr vollständig zurück
- ein dauerhafter Schwellungsrückgang ist nur noch durch intensive und dauerhafte Therapie (Ausschwemmung) erreichbar

Stadium 3

lymphostatische Elephantiasis
- massiv verdickte Extremität, hart, nicht eindrückbar, die Haut wirkt pachydermisch
- eine Besserung des Zustands läßt sich therapeutisch dennoch erreichen

Initial besteht ein gewisses Schweregefühl, eine Art von Spannungsdruck, der sich bei schnell und massiv einsetzendem Ödem zu einem intensiven Spannungsschmerz steigern kann, z. B. bei malignen Ödemen.
Bei akuten Lymphödemen ist die Haut blaß, bei chronischen Formen kommt es zu charakteristischen Hautveränderungen. An der Epidermis treten auf:
- graubräunliche Farbveränderungen
- vermehrte Schuppung und Keratosen
- in ausgeprägten Stadien flächig-warziges Aussehen (Papillomatosis cutis lymphostatica)

Kutis und Subkutis werden fibrotisch, was klinisch als Dermato-Liposklerose (Verhärtung) palpierbar ist. Häufig ist die Hautoberfläche feinhöckrig verändert.
Bei allen chronischen Lymphödemen der unteren Extremitäten sind Fuß und Zehen mitbeteiligt. Die Haut der Zehenrücken ist derb geschwollen, wodurch die Zehen quaderförmig aussehen (sog. „Kastenzehen"). Deshalb läßt sich dort keine Hautfalte mehr abheben (Stemmersches Zeichen). Zusätzlich findet man querverlaufende Falten unmittelbar proximal der Zehengrundgelenke.

Primäres Lymphödem

Klinisch manifestiert es sich bereits im Kindes- oder im frühen bis mittleren Erwachsenenalter, danach selten (s. Abb. 1.85). Frauen sind 6 mal häufiger betroffen als Männer. Über die Häufigkeit primärer Extremitätenlymphödeme kann nur spekuliert werden. Da klinisch ausgeprägte Manifestationen verhältnismäßig selten sind, wird vermutlich ein großer Teil der Ödeme maskiert bzw. kompensiert. Meist setzt die Weichteilschwellung langsam ein. Sie beginnt häufig an Zehen, Fußrücken und Knöcheln (peripherer Beginn). Selten kann die Schwellung auch deszendierend in Erscheinung treten.
In ca. 25% werden primäre Lymphödeme in Verbindung mit einem bestimmten Ereignis manifest (z. B. Trauma, Schwangerschaft, Erysipel).

Komplikationen: Das Erysipel ist eine sehr ernstzunehmende Komplikation eines latenten oder manifesten primären Lymphödems (s. Abb. 1.86). Bei jedem erstmals auftretenden Erysipel muß deshalb nach
- der Erregereintrittspforte (z. B. Interdigitalmykose, Rhagaden, Ulzerationen, Narben) und
- einer evtl. vorbestehenden Lymphabflußstörung (z. B. nach Thrombose; Fraktur, anderes Trauma)

gefahndet werden. Häufig wird in der Anamnese über früher beobachtete Schwellungen des Fußrückens berichtet. Zur Vermeidung weiterer Erysipelschübe mit einer Verschlimmerung des Ödemleidens sollte also nicht nur die Eintrittspforte dauerhaft beseitigt, sondern auch das latente Ödem behandelt werden.

Sekundäres Lymphödem

Nach ihrem Verlauf werden sekundäre Lymphödeme in benigne und maligne Formen eingeteilt. Wenn sich ein Lymphödem kurzfristig entwickelt, ohne daß ein hierfür verantwortliches Ereignis (z. B. Bestrahlung, Operation) zu eruieren ist, muß man an eine Tumorobstruktion der ableitenden Lymphwege denken und unverzüglich abklären.

Postmastektomie-Syndrom

Nach Mastektomie mit Ausräumung der axillären Lymphknoten tritt ipsilateral häufig ein Lymphödem des Armes



Abb. 1.85 Primäres Lymphödem; das rechte Bein ist stärker betroffen als das linke



Abb. 1.86 Primäres Lymphödem – Erysipel

auf, was auch als Postmastektomie-Syndrom bezeichnet wird. Häufigkeit und Schweregrad sind dabei abhängig von
- der Behandlungsart (Radikalität, Ausdehnung der Bestrahlung)
- dem Ausmaß der Schädigung/Ausräumung der lokalen Lymphknotenregion
- den Kompensationsmöglichkeiten des Organismus

Am häufigsten manifestieren sich Lymphödeme, wenn Brustwand und Achselhöhle bestrahlt werden. Typischerweise beginnt die Schwellung des Armes proximal, breitet sich nach distal aus und schließt Hand und Finger ein. Die Konsistenz des Ödems ist weich.

Diagnostisches Vorgehen

Nicht abhebbare Falten an Zehen- oder Fingerrücken (Stemmersches Zeichen) sowie Dellenbildung und fehlende klinische Hinweise auf ein Ödem anderer Genese (z.B. kardial, nephrotisch) führen zur Diagnose. Richtungweisend ist außerdem die Anamnese (z.B. Operation, Trauma). Für ein primäres Lymphödem sprechen
- der meist einseitige Beginn
- das spontane oder mit einem Ereignis verbundene Auftreten

Tritt die Schwellung im frühen Kindesalter auf, muß an ein Turner- oder ein Noonan-Syndrom gedacht werden. Bei Verdacht auf eine infektiöse Ursache müssen Eintrittspforte und Erreger gesucht werden; sprechen die Symptome für ein malignes Ödem der Beine, sind gynäkologische bzw. urologische Untersuchungen wie Sonographie der regionären Lymphknoten, CT oder Szintigraphie notwendig. Ausgeschlossen werden sollten Phlebo-Lymphödeme (z.B. Corona phlebectatica, Varikosis, Dermato-Liposklerose) oder Lipödeme (sog. Malleolarkragen, Fußrücken unbeteiligt).

Bildgebende Verfahren

Zum Einsatz kommen
- direkte oder indirekte Lymphographie
- Fluoreszenzmikrolymphangiographie
- quantitative Lymphszintigraphie
- Kapillarszintigraphie

Daneben werden häufig CT, MRT und Sonographie benötigt. Alle angeführten Methoden haben für die meisten Lymphödeme nur eine beschränkte Aussagekraft. Sie sind dennoch wichtig, um Lymphknotenmetastasen und andere verdrängende Prozesse im Bereich der ableitenden Lymphwege auszuschließen. Lymphzysten können meist sonographisch dargestellt werden, pelvine Lymphozelen und solche nach Nierentransplantationen sind szintigraphisch erfaßbar.

Weitere Untersuchungen

Die direkte Lymphographie wird derzeit wegen kontrastmittelbedingter Komplikationen kaum noch durchgeführt, ebenso gehört die indirekte Lymphographie zur Beurteilung der Kollektoren nicht zur Routinediagnostik.

Die Funktionslymphszintigraphie beurteilt die Restfunktion des peripheren Lymphsystems und wird zur Schweregradeinteilung angewendet.

Differentialdiagnose Lymphödem

DD 1.10 Differentialdiagnose Ödeme (nach Herpertz)

physiologische Ödeme
- zyklisch-prämenstruales Ödem
- Schwangerschaftsödem

pathologische Ödeme
- renale Ödeme (bei Urämie, bei nephrotischem Syndrom)
- hepatogenes Ödem
- Eiweißmangelödem
- allergisches Ödem
- endokrine Ödeme (z.B. Myxödeme)
- hereditäres angioneurotisches Ödem
- Höhenödeme
- kardiales Ödem
- entzündliches Ödem
- pathologisches Schwangerschaftsödem
- Schwellungen durch Hautkrankheiten (z.B. Scleroedema adultorum oder - neonatorum, Oberlidödem oder Dermatomyositis usw.

Lymphödem
- traumatisches Ödem
- Phlebödem
- artefizielles Ödem
- Inaktivitätsödem
- ischämisches Ödem
- diabetisches Ödem

Lipödem
- orthostatisches Ödem nur Frauen
- idiopathisches Ödem

DD 1.11 Differentialdiagnose Gesichtsschwellung

- Morbus Morbihan
- tiefe angiomatöse Prozesse
- persistierende Ödeme bei Rosacea, Akne vulgaris, Herpes simplex
- Melkersson-Rosenthal Syndrom
- Neoplasien (z.B. CLL)
- Sarkoidose, Amyloidose, Sklermyxödem
- Vena-cava-superior Syndrom
- Pseudotumor orbitae, endokriner Exophthalmus
- Cutis gyrata frontis
- kongenitale Verdickungen (z.B. Pfaundler Syndrom u.a.m.)

Therapie

Lymphödeme können chirurgisch oder konservativ behandelt werden.

Chirurgische Behandlung

Ein chirurgisches Vorgehen wird bisher erst an wenigen Zentren praktiziert und befindet sich noch in den Anfangsstadien. Aussichtsreichste Maßnahme ist die Transplantation autologer Kollektoren, die zu einer ausgeprägten Drainageverbesserung führen kann. Weitere Maßnahmen sind
- Anlage lymphovenöser Anastomosen
- Resektionen ödematös entstellter Gewebebezirke mit plastischer Versorgung des Defekts

Insgesamt werden chirurgische Eingriffe bei chronischen Lymphödemen nur selten durchgeführt.

Konservative Behandlung

Gute Erfolge lassen sich durch eine konsequente Physiotherapie erzielen. Unter manueller Lymphdrainage kommt es zu
- einer Rückbildung des Ödemvolumens
- einer Zunahme der Beweglichkeit
- deutlicher Schmerzlinderung
- oft erheblicher Verbesserung des Wohlbefindens
- einer deutlichen Verminderung des Komplikationsrisikos (Erysipel, maligne Entartung)

Die Massagerichtung erfolgt von proximal nach distal. Die erzielte Volumenreduktion muß sofort durch Kompressionsverbände gesichert werden, die häufig auch Finger und Zehen miteinbeziehen. Später können ggf. maßgeschneiderte Kompressionsstrümpfe (meist Kompressionsklasse 4) verwendet werden.
Die Ergebnisse der manuellen Lymphdrainage können durch Bewegungstherapie erheblich verbessert werden.
Ergänzend wird wahlweise ein Benzopyron-Präparat oder Natriumselenit systemisch gegeben.
Umstritten ist der Einsatz von Pneumomassagen, weil es bei zu früher und unsachgemäßer Anwendung zu massiven und plötzlich eintretenden Flüssigkeitsbewegungen kommt, in deren Folge sich Lymphangiektasien entwickeln können.

Verlauf und Prognose

Lymphödeme verlaufen in der Regel chronisch. Ziel der Therapie ist, die Progredienz des Lymphödems zu verhindern oder hinauszuzögern. Jeder Entzündungsschub einer betroffenen Extremität kann die Weichteilschwellung vorübergehend oder dauerhaft verstärken. Darum sollten die Patienten bestimmte Verhaltensregeln konsequent beherzigen (siehe unten).

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Unbedingt beachten:
- Schutz vor Verletzungen, auch minimaler Traumen, z. B. bei Garten- und Hausarbeit, Umgang mit Haustieren, Insektenstichen
- ödematöse Hautbezirke sollten frei von Dermatosen sein
- möglichst keine Blutentnahmen, Akupunktur und Blutdruckmessungen in den betroffenen Arealen
- keine klassischen Knetmassagen
- keine Überlastungen bei Hausarbeit, beruflicher Tätigkeit oder Sport
- Vorsicht vor Überwärmungen und Unterkühlungen
- keine einengende Kleidung
- Reduktion von Übergewicht

Lymphangitis

englisch: lymphangitis

Unter einer Lymphangitis versteht man eine akute oder chronische Entzündung der Lymphgefäße.
Eine Lymphangitis an der Haut wird in der Regel klinisch diagnostiziert; an inneren Organen bedarf sie meist einer histopathologischen Abklärung. Im klinischen Sprachgebrauch wird die akute Form zumeist als Lymphangitis bezeichnet („Blutvergiftung“).

Ätiologie

Die akute Lymphangitis geht meist von einer Entzündung der Haut aus, z. B. Rhagaden, postvesikulöse Erosionen, Pyodermie oder infizierte Dyshidrosis. Verursacher sind meist Streptokokken, seltener Staphylokokken.

Diagnostisches Vorgehen

Die Infektion beginnt mit lokaler Spannung und Rötung, gelegentlich begleitet von Schüttelfrost und leichtem Fieber. Leitsymptom ist ein unscharf begrenzter, rotbrauner Streifen, der sich innerhalb weniger Stunden von distal in Richtung regionäre Lymphknoten entwickelt. Letztere sind regelmäßig schmerzhaft vergrößert.
Während der akuten Lymphangitis gerinnt die Lymphe im entzündeten Lymphgefäß (Lymphgefäßthrombosen), und es kommt sekundär zu einer obliterierenden Fibrosklerose des Kollektors; das Lymphgefäß verschwindet.
Auch das Erysipel kann pathogenetisch als akute Lymphangitis aufgefaßt werden. Es zeigt wegen seiner Flächenausdehnung aber ein anderes klinisches Bild.
Chronische Lymphangitiden sind in Mitteleuropa im Vergleich zu den akuten Formen wesentlich seltener.

Therapeutisches Vorgehen

Durch die systemische antibiotische Therapie, kombiniert mit desinfizierenden, feuchten Umschlägen, sistiert die Lymphangitis schnell. Der Primärherd muß saniert werden.

Sklerosierende Lymphangitis des Penis

Eine Sonderform stellt die sklerosierende Lymphangitis des Penis dar (s. Abb. 1.87). Hierbei erscheint am Sulcus coronarius spontan ein derber, stricknadeldicker Strang. Palpatorisch ist die Effloreszenz wenig oder gar nicht empfindlich. Eine entzündliche Rötung fehlt meist. Die Ursache ist unklar. Differentialdiagnostisch muß eine Lymphangitis bei Lues I abgegrenzt werden (Primäraffekt mit Lymphangitis).



Abb. 1.87 Sekundäres Lymphödem des Penis – Folge rezidivierender Erysipele

Chronische Infektionen

Manche chronisch verlaufenden Infektionen der Haut neigen zur lymphangitischen Ausbreitung. Hierzu gehören
- die atypische Mykobakteriose. Eine typische Infektionsquelle ist z. B. infiziertes Wasser in Aquarien
- die Sporotrichose, eine tiefe Mykose. Der Erreger Sporothrix schenckii ist ein weltweit verbreiteter Bodensaprophyt. Die Sporotrichose tritt bevorzugt in tropischen und subtropischen Regionen auf, seltener auch in Mitteleuropa

Bei diesen Erkrankungen findet man im Verlauf eines Lymphgefäßes gelegene Knoten bzw. nodulopustulöse Läsionen. Der Primärherd befindet sich häufig an einem Finger oder am Handrücken.

Differentialdiagnostisch müssen die Lymphangitiden von Lymphangiosen abgegrenzt werden. Bei letzteren treten selten die Zeichen einer akuten Entzündung auf, sondern primär ein fibrosierender und obliterierender Umbau der ableitenden Lymphgefäße.
Die wichtigste Ursache der Lymphangiosen sind Filarieninfektionen (Brugia malayi und Wuchereria bancrofti). Symptome sind meist
- Lymphadenopathien
- Lymphödeme der Extremitäten und Genitalien
- Aszites

Verursacher können auch Chemikalien sein; vor allem Siliziumverbindungen führen zu einer dauernden Obliteration der Lymphgefäße bzw. zur Fibrose regionärer Lymphknoten. Auch Neoplasien können zur Lymphangiose führen; relativ häufig ist die Lymphangiosis carcinomatosa nach Mammaamputation. Das klinische Bild ähnelt jedoch eher einem Erysipel.

Lymphgefäßdysplasien

englisch: malformations of the lymphatic system

Lymphgefäßdysplasien sind wesentlich seltener als entsprechende Fehlbildungen des Blutgefäßsystems. Prinzipiell werden
- Agenesien
- Hypo- oder Aplasien
- Hyperplasien
- Lymphangiome

unterschieden.

Von den angeborenen Lymphangiomen müssen erworbene tumoröse Dysplasien abgegrenzt werden: die benignen Lymphangioendotheliome (syn. progressive Lymphangiome).
Lymphangiodysplasien treten isoliert oder assoziiert mit Blutgefäßdysplasien auf; dann sind sie meist mit einem sogenannten Quadrantensyndrom vergesellschaftet, wie z. B. dem Klippel-Trenaunay-Syndrom. Lymphgefäßveränderungen beim Quadrantensyndrom sind Hyper-, Dys- und Aplasien. Es finden sich aber auch lymphangiomatöse oder varikös veränderte Lymphgefäße.
Hypo- und Aplasien können sowohl die großen Gefäßstämme als auch peripher gelegene Gefäßanteile betreffen; nur umschriebene Gefäßabschnitte sind betroffen. Diese Störungen verursachen meist ein primäres Lymphödem. Sind Lymphstämme betroffen, kann es zum chylösen Reflux in verschiedene Organe oder Körperhöhlen führen.
Bei funktionellen Störungen, die mit einer lymphovaskulären Stauung einhergehen, können Lymphangiektasien und Lymphzysten auftreten. Deshalb sind Lymphangiektasien, aber auch Lymphzysten häufige Begleiter von sekundären Lymphödemen.
Lymphangiome sind bereits vor der Geburt angelegt und können Knochen, Herzmuskel, Herzklappe, Mesenterium und Milz betreffen. Am häufigsten treten sie an Haut und Schleimhäuten auf (s. Abb. 1.88).
Erscheinungsformen von Lymphangiodysplasien an der Haut sind
- kapilläre Lymphangiome (Lymphangioma circumscriptum simplex)
- kavernöser Typ (Lymphangioma cavernosum)
- Kombination beider Formen
- Lymphangioma circumscriptum naeviforme
- Hygroma cysticum colli

Das häufiger auftretende Lymphangioma circumscriptum ist durch sago- oder froschlaichartige Pseudobläschen charakterisiert, die meist in Gruppen auftreten. Sie bestehen seit Geburt, werden erst in den ersten Lebensjahren erkennbar und vergrößern sich im Laufe der Folgejahre. Meist findet man dunkelrot-braune Bläschen in den Herden, woraus sich die Bezeichnung Hämatolymphangiom ableitet.
Das Lymphangioma cavernosum subcutaneum führt zu einer umschriebenen Hautvorwölbung, unter der es als teigige, etwas ausdrückbare, scharf begrenzte Geschwulst liegt und größere Ausmaße annehmen kann. Durch Punktion läßt sich Lymphe aspirieren.



Abb. 1.88 Kutan-subkutanes Lymphangiom des linken Oberschenkels

Benignes Lymphangioendotheliom

Das benigne Lymphangioendotheliom – auch als progressives Lymphangiom bezeichnet – imponiert in der Regel als rotbraune, elevierte plaqueförmige Hautverdickung. In der Anlage ist diese Hautveränderung meist schon bei der Geburt zu erkennen. Im Laufe des Lebens nimmt sie zu, kann erhebliche Ausmaße annehmen und – je nach Lage – durch Druck zu peripheren Stauungserscheinungen führen. Im Gegensatz zum Lymphangiosarkom (Stewart-Treves-Syndrom) bleibt das Lymphangioendotheliom in der Regel gutartig.

SERVICE Erkrankungen der Lymphgefäße

Literatur

Földi M, Kubik S: Lehrbuch der Lymphologie. Fischer, Stuttgart 1991

Hutzschenreuter P, Einfeldt H, Besser S: Lymphologie für die Praxis. Hippokrates, Stuttgart 1991

Lubach D, Berens von Rautenfeld D: Primäre und sekundäre Lymphödeme, Lymphangitis und Lymphangiose, Lymphangiodysplasien. In: Alexander K (Hrsg): Gefäßkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, München 1994, ISBN 3-541-14913-0

Schmidt MH, Trautner B, Plewig G: Drei-Quadranten-Syndrom bei Klippel-Trenaunay-Syndrom und primären Lymphödemen beider Beine. Hautarzt 47 (1996) 62–64

Scott Herron G, Rouse RV, Kosek JV et al.: Benign lymphangioendothelioma. J Am Acad Dermatol 31 (1994) 362–368

Weissleder H, Schuchardt C: Erkrankungen des Lymphgefäßsystems. Kagerer Kommunikation, Bonn 1994

Keywords

lymphedema, lymphangitis, lymphangiosis, lymphangioendothelioma, lymphangioma, lymphangiophlebitis

Ansprechpartner

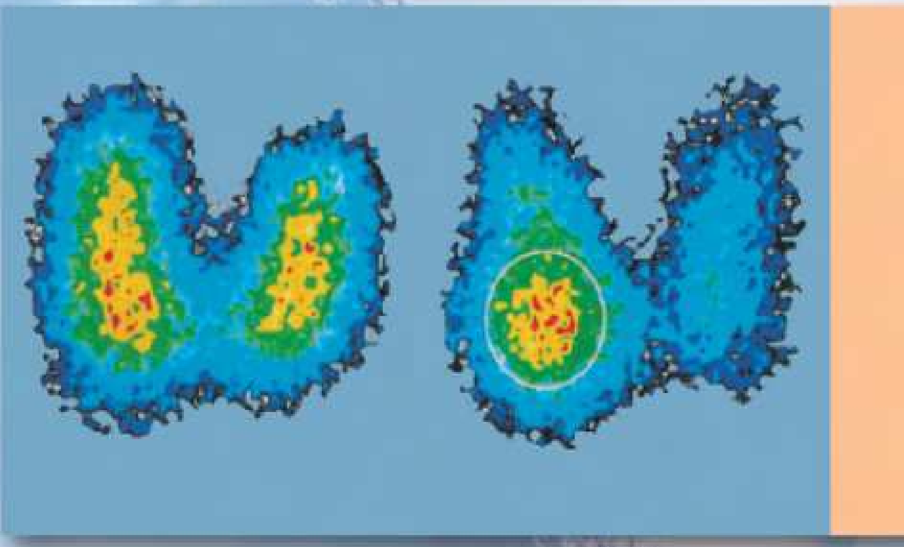
Deutsche Gesellschaft für Lymphologie, Haslachstr. 37, 79868 Feldberg-Falkenau, Tel 07655/8009254, Fax 07655/9081122

Gesellschaft der Deutschsprachigen Lymphologen, Chirurgische Universitätsklinik des Klinikums Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München, Tel 089/70953515, Fax 089/7004418

Patientenliteratur

Salzmann P: Erkrankungen der Blut- und Lymphgefäße. Krampfadern, Thrombosen, Schlagadernverkalkungen (Raucherbein), Wasseransammlungen (Ödeme). Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-196-2

2 Endokrinologie



2.1 Endokrine Erkrankungen 141

2.1.1 Hypothalamus und Hypophyse 141
Werner A. Scherbaum, Katrin Drynda, Horst-Lorenz Fehm

Störungen des Appetit- und Durstverhaltens . . . 142
Diabetes insipidus 142
Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion 145
Hypophysentumoren 146
Endokrin aktive Hypophysenadenome 147
Endokrin inaktive Hypophysentumoren 147
Akromegalie und hypophysärer Riesenwuchs 147
Prolaktinome 150
Morbus Cushing 153
Empty-Sella-Syndrom 153
Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz 154
Isolierte HVL-Insuffizienz 155
Hypophysärer Minderwuchs 156
Corpus pineale 157
Service: Hypothalamus und Hypophyse . 158

2.1.2 Schilddrüse 159
Petra-M. Schumm-Draeger, Katrin Drynda, Werner A. Scherbaum

Zugang zu Schilddrüsenerkrankungen 160
Diagnostisches Vorgehen 160
Therapeutisches Vorgehen 164
Struma und Jodmangel 164
Hypothyreose 168
Hyperthyreose 172
Jodinduzierte Hyperthyreose 178
Thyreotoxische Krise 178
Endokrine Orbitopathie 179
Thyreoiditis 181
Akute Thyreoiditis 181
Subakute Thyreoiditis de Quervain 182
Autoimmunthyreoiditis 183
Sonderformen der Thyreoiditis 184
Schilddrüsenmalignom 185
Service: Schilddrüse 189

2.1.3 Erkrankungen der Nebennierenrinde 190
Stefan R. Bornstein und Werner A. Scherbaum

Hyperaldosteronismus 190
Primärer Hyperaldosteronismus 191
Sekundärer Hyperaldosteronismus mit und ohne Hypertonie 193
Hypoaldosteronismus 194
Hyperkortisolismus 195
Nebennierenrindenkarzinom 201
Gutartige Nebennierentumore 202
Nebennierenrindeninsuffizienz 202
Adrenogenitales Syndrom 206
21-Hydroxylasedefekt 206
Service: Erkrankungen der Nebennierenrinde 209

2.1.4 Nebennierenmark 210
Hendrik Lehnert, Stefan R. Bornstein, Werner A. Scherbaum

Phäochromozytom und Paragangliom 210
Malignes Phäochromozytom 215
Autonome Dysfunktionen 215
Service: Nebennierenmark 217

2.1.5 Männliche endokrine Störungen 218
Eckhard Leifke und Eberhard Nieschlag

Grundlagen 218
Lageanomalien des Hodens 224
Anorchie 225
Genetische Anomalien und Infertilität 226
Klinefelter-Syndrom 226
XX-Mann 228
XYY-Mann 228
Entzündungen des Hodens 228
Hodentumoren 229
Varikozele 230
Störungen der sexuellen Differenzierung 231
Androgenresistenz 231
Testosteron-Biosynthesestörungen 232
5α-Reduktase-Defekt 234
Gonadendysgenesie 234
Leydig-Zell-Hypoplasie/Agenesie 235
Oviduktpersistenz 235
Aromatasemangel und Östrogenrezeptordefekt 235
Transsexualität 236
Hypogonadismus und Infertilität bei Systemerkrankungen 237
Anorexia nervosa 237
Überernährung und Adipositas 237
Chronische Niereninsuffizienz 238
Chronische Lebererkrankungen 238
Endokrine Erkrankungen 238

Chronische Atemwegserkrankungen 238
Tumorerkrankungen 239
Idiopathische Infertilität 239
Spezifische Spermienstrukturdefekte (Spermiogenesestörungen) 240
Obstruktionen und Infektionen der samenableitenden Wege 241
Erektile Dysfunktion 241
Kontrazeption des Mannes 243
Service: Männliche endokrine Störungen 244

2.1.6 Weibliche endokrine Störungen 244
Winfried G. Rossmanith
Ovarialinsuffizienz 246
Hyperprolaktinämie 248
Androgenisierungserscheinungen: Hirsutismus, Alopezie, Akne 249
Syndrom der polyzystischen Ovarien 251
Prämenstruelles Syndrom 252
Endometriose 253
Sterilität und Infertilität 254
Sterilität 254
Infertilität 256
Hormonale Kontrazeption 256
Peri- und Postmenopause 258
Hormonaktive Ovarialtumoren 260
Service: Weibliche endokrine Störungen . 261

2.1.7 Endokrinologie von Schwangerschaft und Plazenta 262
Winfried G. Rossmanith
Service: Endokrinologie von Schwangerschaft und Plazenta 267

2.1.8 Nebenschilddrüse 267
Gerhard H. Scholz und Werner A. Scherbaum
Hyperparathyreoidismus 267
Primärer HPT 267
Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus 269
Hypoparathyreoidismus 272
Service: Erkrankungen der Nebenschilddrüse 273

2.1.9 Multiple endokrine Neoplasie 274
Friedhelm Raue
Service: Multiple endokrine Neoplasie . . . 280

2.1.10 Polyglanduläre Autoimmunsyndrome 280
Werner A. Scherbaum
Service: Polyglanduläre Autoimmunsyndrome 282

2.1.11 Paraneoplastische Endokrinopathien 283
Werner A. Scherbaum, Katrin Drynda
Ektopes ACTH-Syndrom 285
Maligne Hyperkalzämie 286
Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion . . 286
Paraneoplastische Akromegalie 286
Service: Paraneoplastische Endokrinopathien 287

2.2 Stoffwechselstörungen 288

2.2.1 Diabetes mellitus 288
Hans Hauner, Werner A. Scherbaum
Diabetes und Schwangerschaft 302
Chronische Komplikationen des Diabetes 303
Diabetische Retinopathie 303
Diabetische Nephropathie 304
Diabetische Neuropathie 306
Diabetische Makroangiopathie 307
Herzerkrankungen bei Diabetes 307
Zerebrale arterielle Verschlußkrankheit 308
Periphere arterielle Verschlußkrankheit 308
Der diabetische Fuß 308
Langzeitbetreuung bei Diabetes mellitus 309

2.2.2 Hypoglykämie 310
Hans Hauner

2.2.3 Metabolisches Syndrom 316
Hans Hauner, Werner A. Scherbaum
Service: Kohlenhydratstoffwechsel 321

2.2.4 Lipidstoffwechsel 322
Wilhelm Krone und Dirk Müller-Wieland
Arteriosklerose 324
Primäre Hyperlipoproteinämien 325
Hypercholesterinämie 325
Hypertriglyzeridämie 327
Kombinierte Hyperlipidämie 327
Sekundäre Hyperlipoproteinämien 328
Fettstoffwechselstörungen bei Diabetes mellitus 329
Fettstoffwechselstörungen bei Hypothyreose 329
Fettstoffwechselstörungen bei Nierenerkrankungen 330
Fettstoffwechselstörungen bei Leber- und Gallenerkrankungen 330

Alphalipoproteinämien 331

Betalipoproteinämien 331

Lipidspeicherkrankheiten 332

Gangliosidosen 332

Morbus Gaucher 332

Morbus Niemann-Pick 333

Metachromatische Leukodystrophie 333

Morbus Fabry 333

Refsum-Syndrom 333

Service: Lipidstoffwechsel 334

2.2.5 Adipositas 334

Hans Hauner

Service: Adipositas 341

2.2.6 Aminosäurestoffwechsel 342

Katrin Drynda und Werner A. Scherbaum

Alkaptonurie 342

Phenylketonurie 343

2.2.7 Purin- und Pyrimidinstoffwechsel 344

Katrin Drynda und Werner A. Scherbaum

Hyperurikämie und Gicht 344

Lesch-Nyhan-Syndrom 346

Xanthinurie 346

2.2.8 Porphyrinstoffwechsel 346

Katrin Drynda und Werner A. Scherbaum

Chronische hepatische Porphyrie 347

Akute hepatische Porphyrie 348

Akute intermittierende Porphyrie 348

Service: Stoffwechselstörungen 349

2.3 Metabolische Knochenerkrankungen 350

Christian Wüster und Reinhard Ziegler

Osteoporose 350

Osteomalazie 363

Kalzipenische Osteomalazie 363

Phosphopenische Osteomalazie 364

Hypophosphatasie 365

Morbus Paget 366

Osteogenesis imperfecta 368

Osteopetrose 370

Fibröse Dysplasie 371

Service: Metabolische Knochenerkrankungen 373

2.4 Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts 374

2.4.1 Natrium- und Wasserhaushalt 374

Teut Risler, Christiane Erley, Sabine Wolf

Wasserbilanz 374

Wasserverteilung im Körper 375

Regulation des Wasserhaushalts 375

Volumenmangel 378

Volumenüberschuß 379

Natriumstoffwechsel 379

Natriummangel – Hyponatriämie 380

Natriumüberschuß – Hypernatriämie 385

2.4.2 Kaliumhaushalt 387

Teut Risler, Christiane Erley, Sabine Wolf

Kaliumstoffwechsel 387

Kaliummangel – Hypokaliämie 389

Kaliumüberschuß – Hyperkaliämie 394

2.4.3 Magnesiumhaushalt 397

Teut Risler, Christiane Erley, Sabine Wolf

Magnesiumstoffwechsel 397

Magnesiummangel – Hypomagnesiämie 397

Magnesiumüberschuß – Hypermagnesiämie . . . 400

2.4.4 Kalziumhaushalt 401

Sabine Wolf, Christiane Erley, Teut Risler

Kalziumstoffwechsel 401

Kalziummangel – Hypokalzämie 403

Kalziumüberschuß – Hyperkalzämie 407

2.4.5 Phosphathaushalt 410

Sabine Wolf, Christiane Erley, Teut Risler

Phosphatstoffwechsel 410

Phosphatmangel – Hypophosphatämie 412

Phosphatüberschuß – Hyperphosphatämie 415

2.4.6 Säure-Basen-Haushalt 418

Christiane Erley, Teut Risler, Sabine Wolf

Stoffwechsel 418

Respiratorische Störungen 421

Respiratorische Azidose 421

Respiratorische Alkalose 422

Metabolische Störungen 423

Metabolische Azidose 423

Metabolische Alkalose 427

Service: Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts 429

2.1 Endokrine Erkrankungen

2.1.1 Hypothalamus und Hypophyse

Werner Alfons Scherbaum, Katrin Drynda, Horst-Lorenz Fehm

Eine Zusammenfassung der Ursache hormoneller Über- und Unterfunktion zeigt Abbildung 2.1.1.

Überfunktion und Unterfunktion von hormonellen Systemen

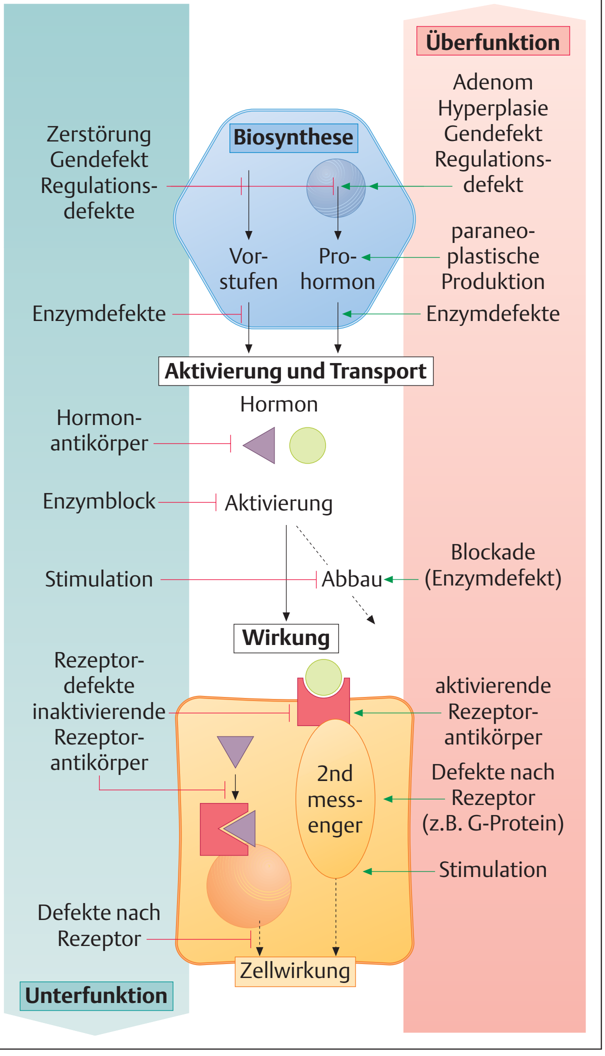


Abb. 2.1.1 Über- und Unterfunktion hormoneller Systeme – Ursachen

Grundlagen

Hypothalamisch-hypophysäre Regelkreise

Hypothalamus und Hypophyse bilden eine funktionelle Einheit. Sie regulieren das Wachstum, die Laktation, den Wasserhaushalt sowie die Funktion von Schilddrüse, Nebenniere und Gonaden. Die Sekretion der Peptidhormone des Hypophysenvorderlappens (HVL)

- STH Somatotropin
- PRL Prolaktin
- LH/ICSH luteinisierendes und Zwischenzell-stimulierendes Hormon
- FSH follikelstimulierendes Hormon
- TSH thyreotropes Hormon
- ACTH adrenokortikotropes Hormon

steht unter der Kontrolle hypothalamischer Releasing-Hormone, Neuropeptide und Neurotransmitter (s. Abb. 2.1.2). Die Hormone der Neurohypophyse, Oxitocin und Antidiuretisches Hormon, werden im Hypothalamus produziert und gelangen über lange neurosekretorische Bahnen zum Hypophysenhinterlappen (HHL). Die Neuropeptide des Hypothalamus beeinflussen außerdem ZNS-Prozesse wie Temperaturregulation und die zentrale Kontrolle des autonomen Nervensystems. Zusätzlich erhält der Hypothalamus über neuronale Afferenzen Informationen über Emotionen und viszerale Funktionen und integriert unter anderem Signale von Barorezeptoren und Volumenrezeptoren.
Hypothalamische Erkrankungen können sich nicht nur auf die Hypophysenfunktion auswirken, sondern auch zu Störungen so komplexer Vorgänge wie biologische Rhythmen, Aufmerksamkeit, Lernen, Gedächtnis, Schlaf und Alter führen (s. Tab. 2.1.1).

Tab. 2.1.1 **Funktionen des sogenannten nicht-endokrinen Hypothalamus**

– Temperaturregulation
– Appetitregulation
– Emotion und Libido
– biologische Rhythmen
– Gedächtnis
– Schlaf
autonome Beeinflussung
– kardiovaskuläre Funktionen
– Atmung
– gastrointestinale Funktionen
– Nierenfunktion
– hämatologische Funktionen

Hypothalamische-hypophysäre Regelkreise

Hypothalamische Regulation			Adenohypophyse (HVL)	
			glandotrope Hormone	
GNRH **LHRH**	Gonadotropin-Releasing-Hormon = Luteotropin-Releasing-Hormon	→	**LH** **FSH**	luteotropes Hormon und Follikel-stimulierendes Hormon
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon = Thyreoliberin	→	**TSH**	Thyreotropin
CRH **CRF**	Corticotropin-Releasing-Hormon* = Corticotropin-Releasing-Faktor	→	**POMC** **ACTH**	Pro-Opiomelanocortin enthält adrenokortikotropes Hormon und beta-Endorphin
			nichtglandotrope Hormone	
PRF **PIH**	Prolaktin-Releasing-Faktor** (= Dopamin) Prolaktin-(Ausschüttung) Prolaktin-inhibierendes-Hormon	→ ⊣	**PRL**	Prolaktin
GHRH **Somatostatin**	Wachstumshormon-Releasing-Hormon Wachstumshormon-Inhibiting-Hormon	→ ⊣	**GH** **STH**	Wachstumshormon = somatotropes Hormon
			Neurohypophyse (HHL)	
Barorezeptoren Volumenrezeptoren neuronale Afferenzen		→ oder ⊣	**ADH**	antidiuretisches Hormon
neuronale Afferenzen Dehnung der Vagina		→ oder ⊣	Oxitocin	

* Vasopressin führt zu einer additiven Stimulation der Sekretion von POMC in vitro und in vivo, die Bedeutung von Vasopressin für die Regulation des Systems unter physiologischen Bedingungen ist allerdings unklar.

** TRH und vasoaktives intestinales Peptid (VIP) bewirken eine Prolaktinausschüttung in vitro und in vivo, ihre physiologische Bedeutung für die PRL-Regulation ist allerdings unklar.

→ fördert
⊣ hemmt

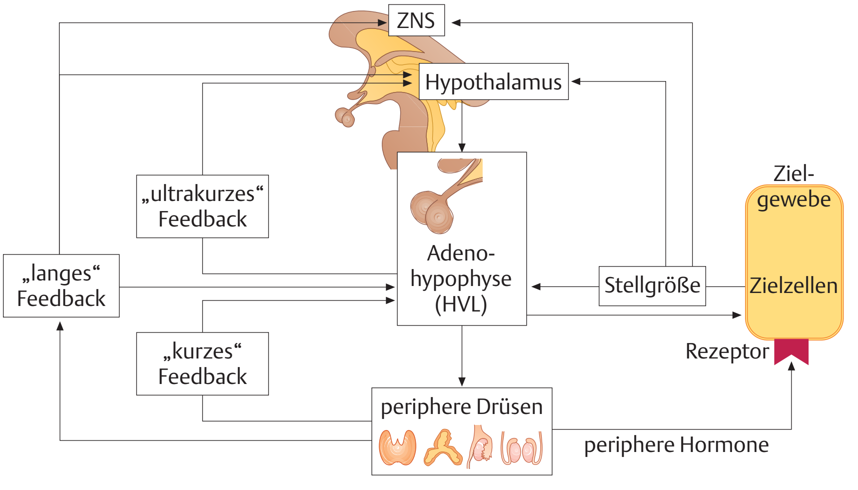


Abb. 2.1.2 Hypothalamisch-hypophysäre Regelkreise

Störungen des Appetit- und Durstverhaltens

Abbildung 2.1.3 zeigt die physiologischen Mechanismen, die an der Regulation der Osmolalität beteiligt sind.

Diabetes insipidus

Auf einen Blick

Synonym: neurogener, zentraler vasopressinempfindlicher Diabetes insipidus, nephrogener vasopressinresistenter Diabetes insipidus
englisch: neurogenic DI, cranial DI (CDI), vasopressin sensitive diabetes insipidus, nephrogenic DI, vasopressin resistent diabetes insipidus
Abkürzung: DI

- Kennzeichen des Diabetes insipidus (DI) ist eine gestörte Konzentrationsfähigkeit des Urins (Asthenurie) mit Polyurie sowie Polydipsie
- der Diabetes insipidus centralis beruht auf einem Mangel an antidiuretischem Hormon (Adiuretin, ADH = Vasopressin)
- beim Diabetes insipidus renalis liegt eine nephrogene Ursache vor
- differentialdiagnostisch lassen sich beide Formen durch den Durstversuch mit anschließender Verabreichung von Vasopressin unterscheiden
- Vasopressin ist nur beim zentralen DI therapeutisch wirksam
- um die zugrundeliegende Erkrankung behandeln zu können, ist sowohl beim zentralen als auch beim nephrogenen DI eine ätiologische Abklärung erforderlich

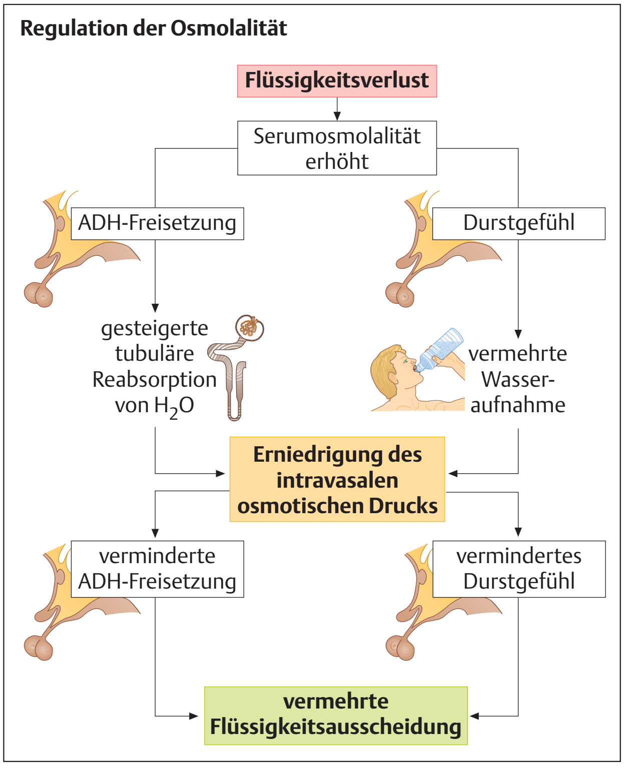


Abb. 2.1.3 Regulation der Osmolalität

Grundlagen

Ätiologie und Pathogenese

Der Diabetes insipidus zentralis beruht auf einer ungenügenden (inkompletter zentraler DI) oder fehlenden (kompletter zentraler DI) Produktion bzw. Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH). Beim Menschen handelt es sich um Arginin-Vasopressin (AVP). Durch das Fehlen des Vasopressins kommt es zu einer ungenügenden Konzentrierung des Harns infolge eines verminderten Rückstroms von Wasser aus den distalen Sammelrohren der Nierentubuli. Die Folge ist die vermehrte Ausscheidung eines verdünnten Urins (Polyurie und Asthenurie).

Man unterscheidet einen angeborenen von einem erworbenen zentralen Diabetes insipidus.
Angeborener zentraler DI
- sehr selten, meist familiär; Ursache ist eine Mutation des Vasopressingens, wodurch ein biologisch nicht aktives Genprodukt entsteht

Erworbener zentraler DI
- Ursachen siehe Tabelle 2.1.2, davon abzugrenzen ist eine psychogene Polydipsie

Beim Diabetes insipidus renalis wird ADH zwar in ausreichender Menge produziert, doch kommt es auf Grund einer metabolischen Störung oder einer Schädigung der Nierentubuli zu einer Polyurie und Asthenurie. Diese Form kann angeboren oder erworben sein, wobei die angeborene Form X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Es besteht ein Defekt der ADH-Rezeptoren in den distalen Tubuli, die nicht auf das Hormon ansprechen.
Der erworbene renale DI entsteht entweder im Rahmen einer tubulären Nierenschädigung oder metabolischer Störungen sowie als Folge einer medikamentösen Therapie (s. Tab. 2.1.3).

Tab. 2.1.2 **Erworbener zentraler Diabetes insipidus – Ursachen**

traumatisch – Schädelbasisfrakturen
iatrogen – Hypophysektomie, Hypothalamusbestrahlung
Tumoren – Kraniopharyngeom, Dysgerminom, Pinealom – supraselläre Zysten, leukämische Infiltrate, Metastasen (Bronchialkarzinom, Mammakarzinom u. a.)
granulomatöse Erkrankungen – Histiozytosis X, Sarkoidose, Tuberkulose, Lues
vaskuläre Erkrankungen – zerebrale Thrombose, Hämorrhagie, Aneurysma, Post-Partum-Nekrose (Sheehan-Syndrom)
entzündliche Erkrankungen – basale Meningitis, Enzephalitis – autoimmune Hypothalamitis
idiopathisch

Tab. 2.1.3 **Erworbener nephrogener Diabetes insipidus – Ursachen**

chronische Nierenerkrankungen – Niereninsuffizienz, polyzystische Nieren
Medikamente – Lithium, Demeclocyclin, Barbiturate
metabolische Störungen – Hyperkalzämie, Hypokaliämie, Amyloidose
osmotische Diurese – Diabetes mellitus, Mannitol, post-obstruktive Nierenerkrankung

Klinisches Bild und Diagnostik

Der Diabetes insipidus ist durch vermehrten Durst und vermehrtes Wasserlassen gekennzeichnet. Dies wird ab einer Urinmenge von 3 l/d als lästig empfunden und ist ab 4 l/d behandlungsbedürftig. Beim zentralen DI sind bis zu 20 l/d, beim renalen DI noch höhere Flüssigkeitsverluste im Urin möglich. Charakteristisch ist das zwanghafte Trinken, auch in den Nachtstunden. Generell gilt, daß angeborene Formen des DI besser toleriert werden als ein später erworbener DI.

Diagnostisches Vorgehen

Zuerst müssen folgende Erkrankungen als Ursachen einer Polyurie ausgeschlossen werden:
- Diabetes mellitus
- chronische Niereninsuffizienz
- Hypokaliämie
- Hyperkalzämie
- Diuretika und andere Medikamente

Als Basisparameter sind zu ermitteln:
- tägliche Urinmenge bei einer Trinkmenge ad libitum: Ab einer Urinausscheidung von mehr als 30 ml/kg/d liegt eine Polyurie vor.
- Plasmaosmolalität (normal 280–295 mOsm/kg): Erhöhte Werte sind typisch für einen Diabetes insipidus, erniedrigte Werte kommen beim Syndrom der inadäquat erhöhten ADH-Sekretion (SIADH) vor (siehe Beitrag SIADH).

- spezifisches Gewicht des Urins, besser Urinosmolalität: Bei einem spezifischen Gewicht von 1015 liegt eine Isosthenurie vor, Werte unter 1015 sind typisch für einen Diabetes insipidus. Die Urinosmolalität steigt normalerweise bei einem starken Konzentrationsreiz (Durst) bis auf über 750 mOsm/kg an. Werte unter 300 mOsm/kg sind typisch für einen Diabetes insipidus.

Sowohl beim renalen als auch beim zentralen DI liegt die Urinosmolalität bei freier Trinkmenge unterhalb der Plasmaosmolalität. Bei der psychogenen Polydipsie sind sowohl Urin- als auch Plasmaosmolalität erniedrigt. Neben der Ermittlung der Basisparameter sichert der Durstversuch mit anschließender Vasopressingabe bzw. der Kochsalzbelastungstest oder Nikotintest die Diagnose (s. Plus 2.1.1).

Endokrinologische Funktionsdiagnostik

Der Durstversuch gilt als Goldstandard für den Nachweis eines Diabetes insipidus. Bei Urinmengen von unter 6 l/24 h (bzw. 8 l/24 h) kann zum Ausschluß eines DI ein verkürzter Durstversuch über Nacht durchgeführt werden: keine Flüssigkeitsaufnahme ab 20 Uhr (bzw. 24 Uhr).
Liegt die Urinosmolalität am nächsten Morgen bei über 750 mOsm/kg und die Plasmaosmolalität unter 295 mOsm/kg, so ist ein Diabetes insipidus ausgeschlossen. Eine Urinosmolalität unter 750 mOsm/kg und eine Plasmaosmolalität über 295 mOsm/kg machen eine Nachweisdiagnostik mit Durstversuch erforderlich.
Eine orientierende Diagnostik zur Differenzierung eines Diabetes insipidus kann zunächst ex juvantibus erfolgen: Gabe von 10 µg DDAVP (Desmopressin, Minirin) 1 x/d über 2 Wochen. Bei Besserung von Durst und Polyurie liegt wahrscheinlich ein zentraler DI vor. Bei einem nephrogenen DI ist keine Änderung zu erwarten, während sich bei einer psychogenen Polydipsie eine Verdünnungshyponatriämie einstellt.

Zusatzuntersuchungen

Medikamente wie Phenytoin, Äthanol, α-adrenerge Substanzen, Noradrenalin, Butyrophenone, Clonidin oder Promethazin hemmen die Vasopressinsekretion und zeigen das klinische Bild eines zentralen DI. Medikamente wie Lithium, Barbiturate und Demeclocyclin können das klinische Bild eines renalen DI hervorrufen. Zusatzuntersuchungen siehe Tabelle 2.1.4.

PLUS

2.1.1 Nachweisdiagnostik (nur durch ein endokrinologisches Zentrum)

Durstversuch

Nach freier Flüssigkeitszufuhr erfolgt eine kontrollierte Flüssigkeitskarenz bis zu einer Abnahme des Körpergewichts um 3 – 5 % oder bis zum Auftreten einer Oligurie.
Durch Gabe von Vasopressin oder eines Analogons am Ende des Durstversuchs wird das Ansprechen der Nieren auf das Hormon geprüft. Interpretation:
kompletter zentraler DI
- kein Anstieg des Plasma-ADH-Spiegels
- keine Urinkonzentration
- Anstieg der Urinosmolarität durch Vasopressingabe

renaler DI
- kein Anstieg der Urinosmolarität nach Vasopressingabe

Hinweis
Im Kindesalter wird eine Begrenzung auf maximal 7 Stunden empfohlen.

Kochsalzbelastungstest

Die i. v. Infusion von hypertoner (2,5 %) Kochsalzlösung führt physiologischerweise zur Erhöhung der Plasmaosmolalität und damit zur Ausschüttung von Vasopressin.

cave: Durchführung nur bei strenger Indikationsstellung!
Kontraindikationen
– Herzinsuffizienz (Gefahr eines Lungenödems)
– schwere arterielle Hypertonie

Hinweis
Wenn das Ergebnis des Durstversuchs mit Vasopressin eine diagnostische Aussage zuläßt, kann auf den Kochsalzbelastungstest verzichtet werden.

Nikotintest

Nikotin führt unabhänigig von der Osmoregulation zu einem starken Anstieg der Vasopressinsekretion. Mit diesem Test kann bei nicht nachzuweisendem Vasopressin geprüft werden, ob überhaupt Vasopressinzellen vorhanden sind.
Dosierung
– Nichtraucher 2 mg Nicoretten
– Raucher 8 mg Nicoretten

Tab. 2.1.4 **Zusatzuntersuchungen bei nachgewiesenem zentralem Diabetes Insipidus**

Untersuchung	Fragestellung
Röntgen-Thorax	Sarkoidose, Bronchialkarzinom
Kernspintomographie des Kopfes	Tumoren, Infundibulo-Neurohypophysitis
Knochenszintigraphie	Histiozytosis X
Inspektion und Palpation der Mammae, Mammographie	Mammakarzinom
Autoantikörper gegen Vasopressinzellen*	autoimmuner Diabetes insipidus
Tine-Test	Tuberkulose
statische Perimetrie	Hypophysentumor
Funktionsdiagnostik des Hypophysenvorderlappens	Infiltration, Tumor
Röntgen-Schädel in 2 Ebenen	ossäre Defekte

*ein positiver Antikörperbefund gegen Vasopressinzellen ist typisch für eine autoimmune Genese des DI, kommt aber auch bei Histiozytosis X mit DI vor

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Bei der Differentialdiagnose des DI muß auch an eine psychogene Polydipsie (primäre Polydipsie) gedacht werden. Es handelt sich dabei um eine neurotische Fehlhaltung mit suchtähnlichem Trinken. Zur Unterscheidung gegenüber einem inkompletten zentralen DI müssen die im Durstversuch gemessenen Plasma-Vasopressin-Werte herangezogen werden.

Therapie

Behandlung des zentralen Diabetes insipidus

Eine medikamentöse Therapie ist ab einer Trinkmenge von 4 l/d angezeigt (s. Plus 2.1.2).
DDAVP (1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin, Desmopressinacetat), ein langwirksames Analogon des Vasopressins, ist das Mittel der Wahl. Die Wirkungsweise von DDAVP ist identisch mit der von ADH. Clofibrat, Indometacin und Carbamazepin können die Wirkung von DDAVP verstärken. Glibenclamid kann die DDAVP-Wirkung abschwächen.

Verlauf und Prognose

Der Vasopressinmangel des zentralen Diabetes insipidus ist mit DDAVP symptomatisch gut auszugleichen. Die Prognose wird von der zugrundeliegenden Erkrankung bestimmt.

PLUS

2.1.2 Therapie des zentralen DI

DDAVP, 1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin, Desmopressinacetat
Dosierung
- Nasenspray 10 µg/Sprühstoß bzw. Hub, 1–4 Hub/Tag
- Nasentropfen 5–20 µg DDAVP (0,05–0,2 ml Minirin) 1–4 x/Tag
- Tabletten 2–3 x tägl. 0,1–0,4 µg DDAVP

Hinweis
- Hauptdosis zur Nacht
- Wasserbilanzierung
- Urinmenge auf 1,5 – 2,0 l/d einstellen

Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Abkürzung: SIADH

Das Syndrom der inadäquaten Antidiurese ist die Folge einer unphysiologisch erhöhten Vasopressinsekretion durch ektopisch ADH-sezernierende Tumoren (selten), verschiedene nicht-neoplastische Erkrankungen oder Medikamente (s. Tab. 2.1.5).
Führender Laborparameter ist eine Hyponatriämie mit inadäquat hohen Vasopressinspiegeln und niedriger Plasmaosmolalität. Die klinische Symptomatik ist abhängig von der Geschwindigkeit der Entwicklung der Hyponatriämie (s. Wasser- und Elektrolythaushalt).

Grundlagen

Ätiologie und Pathogenese

Das SIADH ist die häufigste Ursache einer Hyponatriämie. Dabei liegt eine inadäquate, meist nicht an die osmotischen Bedürfnisse angepaßte Antidiurese vor, die überwiegend durch eine inadäquat hohe Vasopressinsekretion hervorgerufen wird. Viele Patienten mit Hyponatriämie haben meßbare Plasmavasopressinspiegel trotz einer erniedrigten Plasmaosmolalität, die sonst mit unmeßbar tiefen Arginin-Vasopressin (AVP)-Spiegeln einhergeht.
SIADH hat unterschiedliche Ausprägungen
- hohe AVP-Spiegel unabhängig von osmotischen Stimuli (ca. 1/3 der Patienten)
- erhaltene Osmoregulation mit einem sehr niedrigen Stellwert (Verstellung des Osmostaten); Vorkommen: leichte Hypotonie, Hypovolämie, Unterbrechung der afferenten baroregulatorischen Bahnen (ca. 1/3 der Patienten)
- normale osmoregulierte AVP-Sekretion, dabei Persistenz der Sekretion trotz Abfall der Osmolalität
- erhöhte Empfindlichkeit der Nieren auf niedrige AVP-Spiegel (selten)

Tab. 2.1.5 **SIADH – Ursachen**

neoplastisch
- Bronchialkarzinom
- Pankreaskarzinom
- Duodenumkarzinom
- Ureterkarzinom
- Prostatakarzinom
- Blasenkarzinom
- Mesothelion
- Thymom
- Lymphom
- Ewing-Sarkom

nichtneoplastisch
- Traumen
- Lungenerkrankungen
  Pneumonie, Tuberkulose, Lungenabszeß, künstliche Beatmung, Asthma, Asthma-Mukoviszidose, Pneumothorax
- zentralnervöse Störungen
  Meiningitis, Enzephalitis, Hirnabszeß, Schädelhirntrauma, Subarachnoidalblutung, Guillain- Barré-Syndrom, Multiple Sklerose, akute intermittierende Porphyrie, Psychosen, Delirium tremens, Hirnatrophie, Sinus-cavernosus-Thrombose
- Myxödem
- idiopathisch

Medikamente
- Vasopressin und Vasopressinanaloga
- Oxytocin
- Vincristin
- Cyclophosphamid
- Chlorpropamid
- Thiazid-Diuretika
- Clofibrat
- Carbamazepin
- Phenothiozine
- Haloperidol
- trizyklische Antidepressiva

Klinisches Bild und Diagnostik

Die klassischen Kriterien des SIADH sind vor der Möglichkeit der Vasopressinbestimmung im Plasma von Bartter und Schwartz (1967) wie folgt definiert:
- Hyponatriämie mit inadäquat niedriger Plasmaosmolalität
- Urinosmolalität inadäquat tief bezogen auf die Hypoosmolalität des Plasmas, jedoch höher als die Plasmaosmolalität
- exzessive renale Natriumausscheidung
- Ausschluß von Hypotonie, Hypovolämie, ödemverursachenden Krankheiten sowie Störungen der Nieren- und Nebennierenfunktion

Bei der differentialdiagnostischen Abklärung müssen die in Tabelle 2.1.5 genannten Ursachen in Betracht gezogen werden.

Diagnostisches Vorgehen

gleichzeitige Messung von
- Plasmavasopressin
- Plasmaosmolalität
- Serumnatriumspiegel
- renaler Natriumausscheidung

Therapie

Im Vordergrund steht die Behandlung der Ursachen.

Symptomatische Behandlung der Hyponatriämie

Ziel sind Serumnatriumspiegel von maximal 130 mmol/l und eine Blockierung der antidiuretischen Wirkung des endogenen AVP
- Flüssigkeitsrestriktion auf 500 ml/24 h
- Demeclocyclin (600–1200 mg/d)

Hinweis
Lithium (z.B. 2x1 Tablette Quilonum, Einstellung auf therapeutische Wirkspiegel) führt zu einem nephrogenen Diabetes insipidus. Cave: unerwünschte zerebrale Wirkungen.
alternativ
- Furosemid 40–80 mg/d/oral zusammen mit 2–3 g Kochsalzzusatz pro Tag

Hinweis
Die i.v.-Infusion von hypertoner Kochsalzlösung ist äußerst gefährlich und nur bei lebensbedrohlicher Hyponatriämie (< 100 mmol/l) mit Koma erlaubt.

Hypophysentumoren

englisch: pituitary adenomas
nonfunctioning pituitary adenomas
functioning pituitary adenomas

Bei den Raumforderungen im Bereich der Hypophyse handelt es sich überwiegend (90%) um Adenome des Hypophysenvorderlappens, die insgesamt 10–15% aller intrakraniellen Tumoren ausmachen. Hypophysenadenome sind meist gutartiger Natur. Im Prinzip können von allen Zellen des Hypophysenvorderlappens Tumoren ausgehen. Häufigkeit siehe Tabelle 2.1.6.

Tab. 2.1.6 **Hypophysenadenome – Häufigkeit**

Prolaktinom	26%
Null-Zell-Adenom	17%
ACTH-produzierendes Adenom	15%
GH-Zell-Adenom	14%
plurihormonelles Adenom	13%
Onkozytom	6%
Gonadotropin-Zell-Adenom	8%
TSH-Zell-Adenom	1%

Grundlagen

Hypophysenadenome lassen sich einteilen a) entsprechend der hormonellen Aktivität in
- endokrin inaktive ohne meßbare Erhöhung von HVL-Hormonen und
- endokrin aktive Tumoren oder

b) entsprechend ihrer anatomischen Lage
- Hypophysenadenome
- Tumoren mit sellanahem Sitz, z.B. Kraniopharyngeome, Fibrome, Chordome, u.a. (siehe endokrin inaktive Hypophysentumoren)

c) nach der Art des bevorzugt produzierten Hormons
Eine umfassende Klassifikation beinhaltet neben der endokrinen Aktivität histologische, immunzytochemische und ultrastrukturelle Kriterien der Tumorzellen.
Die Inzidenz der klinisch manifestierten Hypophysenadenome beträgt 1–8 : 100000. Betroffen sind vor allem 20jährige. Vererbung, endokrine und hypothalamische Faktoren sowie spezifische genomische Mutationen spielen bei der Entstehung und Progression einzelner HVL-Tumoren eine Rolle.

Klinisches Bild und Diagnostik

Je nach Sitz, Ausdehnung und endokriner Funktionsstörung sind klinisches Bild und Symptomatik ganz unterschiedlich. Prinzipiell können alle Hypophysentumoren und Tumoren mit sellanahem Sitz durch Druckatrophie zu einer HVL-Insuffizienz führen. Bei supraselllärer Ausdehnung und Druck auf das Chiasma opticum kommt es zur typischen bitemporalen Hemianopsie und/oder Optikusatrophie.

Überfunktion führt zu
- Akromegalie (STH)
- Riesenwuchs (STH)
- Galaktorrhoe (Prolaktin)
- Infertilität (Prolaktin)
- Cushing-Syndrom (ACTH)
- Hyperthyreose (TSH)

Unterfunktion führt zu
- Hypophyseninsuffizienz (siehe dort)

mechanische Auswirkungen sind
- Kopfschmerzen
- Sehstörungen (z.B. Chiasma-Syndrom)
- Hirndruck
- Hydrozephalus
- Augenmuskellähmungen

dienzephalische Störungen
- Diabetes insipidus
- Pubertas praecox
- Fettsucht

Daneben werden röntgenologische Sellavergrößerungen bzw. Befunde im CT oder MRT beobachtet, die keine klinischen Beschwerden verursachen.

Diagnostisches Vorgehen und Therapie

Endokrine Funktionsdiagnostik

Zwischen normaler und pathologischer Sekretion von Gonadotropinen kann oft nicht sicher unterschieden werden. Häufig findet sich bei Glykoprotein-sezernierenden Hypophysenadenomen eine paradoxe Antwort der Gonadotropine auf die Gabe von TRH.

Lokalisationsdiagnostik

Zur Beurteilung des Tumors und der parasellären und suprasellären Ausdehnung gehören
- ophthalmologische Untersuchung (statische Perimetrie, Prüfung von Optikus und Augenmuskeln, Funduskopie) und
- Kernspintomographie

Die Röntgenuntersuchung des Schädels in zwei Ebenen und die Spezialaufnahmen der Sella haben heute nur noch untergeordnete Bedeutung. Beurteilungskriterien für pathologische Befunde sind unter anderem: Sellalumen vergrößert, Sellaeingang erweitert, Dorsum aufgerichtet, Sellaboden porotisch und verdünnt.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach Art, Lokalisation und Ausdehnung des Prozesses. Therapeutische Optionen sind
- medikamentöse Behandlung mit GnRH-Antagonisten, Somatostatinanaloga, Substitution der ausgefallenen Hormonachsen
- Operation
- Bestrahlung

Planung und Durchführung der Therapie erfolgt interdisziplinär unter Beteiligung von Neurochirurgen, HNO-ärztlichen Chirurgen, Strahlentherapeuten, Endokrinologen und Onkologen.

Endokrin aktive Hypophysenadenome

70–80% der Hypophysentumoren sind hormonell aktiv. Größe und Invasionshäufigkeit siehe Tabelle 2.1.7. Für die Mehrzahl der klinisch endokrin inaktiven Adenome ist die Sekretion von Gonadotropinen und der entsprechenden Untereinheiten nachgewiesen.
Bei Hypophyseninsuffizienz ist eine lebenslange Substitutionstherapie erforderlich. Die Therapie mit GnRH-Antagonisten oder langwirkenden Somatostatinanaloga führt zwar zu einer Verminderung der Glykoproteinhormonsekretion, eine signifikante Verminderung der Tumorgröße ist aber nur in Ausnahmefällen nachweisbar. Als Therapie der Wahl wird daher die neurochirurgische Resektion des Tumors, gegebenenfalls gefolgt von einer Bestrahlung, empfohlen. Als Tumormarker für die Effektivität des therapeutischen Eingriffs werden die jeweils initial erhöhten Parameter FSH, α-subunit und/oder β-subunit herangezogen.
Die seltenen Fälle von Histiozytosis X oder Lymphomen werden mit einer systemischen Chemotherapie behandelt.

Endokrin inaktive Hypophysentumoren

Unterschieden werden zwei Hauptgruppen
- nicht prolaktinproduzierende chromophobe Hypophysenadenome (40–50% der Hypophysentumoren)
- Tumoren mit sellanahem Sitz, z.B. Kraniopharyngeome, Epidermoid- und Dermoidzysten, Fibrome, Chordome, Gliome, Meningiome, Germinome, Ganglioneurome, intrakranielle Metastasen (meist eines Mamma- oder Bronchialkarzinoms), Lymphome, Melanome, Sarkome, Teratome

Akromegalie und hypophysärer Riesenwuchs

englisch: acromegaly
pituitary gigantism

Eine vermehrte Sekretion von Wachstumshormon und IGF-1 führt nach Abschluß des Längenwachstums zu einer Vergrößerung der Akren und der inneren Organe. Vor der Pu-

Tab. 2.1.7 **Hormonaktive Hypophysentumoren – Verteilung von Größe und Invasionshäufigkeit (Angaben in %)**

Tumorart	Mikroadenome	invasiv	Makroadenome	invasiv
GH-Zell-Adenom	14	–	86	50
Prolaktin-Zell-Adenom	33	–	67	–
gemischtes GH-PRL-Zell-Adenom	26	–	74	31
ACTH-Zell-Adenom (Morbus Cushing)	87	8	13	62
Nelson-Syndrom	30	17	70	64
gonadotropes Adenom	–	–	100	21
thyreotropes Adenom	–	–	100	75
plurihormonelles Adenom	25	31	75	59

bertät bei nicht abgeschlossenem Skelettwachstum führt der Überschuß zum hypophysären Riesenwuchs.
Unter dem Begriff „Akromegaloid" wird ein Akromegalie-ähnliches Aussehen ohne biochemisches oder anatomisches Korrelat verstanden.

Grundlagen

Ätiologie

Die Prävalenz der Akromegalie beträgt 40–70 : 1 Mio., die jährliche Inzidenz liegt bei 3–4 : 1 Mio. Fast immer liegt der Erkrankung eine Hypersekretion von Wachstumshormon durch ein Hypophysenadenom zugrunde. Sehr seltene Ursachen sind
- GHRH-sezernierende Gangliozytome des Hypothalamus
- GHRH-sezernierende Karzinoidtumoren
- GH-sezernierende Inselzelltumoren

Pathophysiologie

Bei der Akromegalie ist der Hypophysentumor immer monoklonalen Ursprungs, er entsteht infolge einer klonalen Expansion einer einzelnen neoplastischen Hypophysenvorläuferzelle. In etwa 40% der Fälle konnten heterogene DNA-Mutationen nachgewiesen werden. Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, daß die zugrundeliegenden genetischen Veränderungen onkogene Fehlfunktionen verursachen, die entweder zu einer Aktivierung wachstumsfördernder Ereignisse oder zur Deletion eines wachstumshemmenden Gens oder eines Tumorsuppressorgens führen. Diese Faktoren sind unter anderem somatische Mutationen, die eine abnorme Signalwirkung durch GHRH nachahmen und zu einer fortwährenden GH-Sekretion führen (s. Plus 2.1.3).

PLUS

2.1.3 Pathogenese der Akromegalie

Die „Gs-α-Mutationen" hemmen die Guanintriphosphatase-aktivität einer Gs-α-Kette, die normalerweise die GTP-Aktivierung des second messengers Adenylatzyklase terminiert. Ferner dürften Fibroblastenwachstumsfaktoren (FGF) eine Rolle spielen, die Homologien mit dem Onkogen hst-1 aufweisen. Die meisten Patienten mit Hypophysentumoren im Rahmen eines MEN-1 haben eine erhöhte Immunreaktivität von zirkulierendem pFGF. Mutationen des ras-Onkogens sind bei Hypophysentumoren selten, scheinen aber bei aggressiven Prolaktin-sezernierenden Tumoren eine Rolle zu spielen. Im Gegensatz zu zahlreichen Karzinomen beim Menschen spielen Genveränderungen (Punktmutationen, Deletionen, Rearrangements) des p53-Gens bei GH-sezernierenden Hypophysenadenomen keine Rolle.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die rechtzeitige Diagnose und rasche Einleitung einer effektiven Therapie sind die entscheidenden Grundlagen zur Prävention von Morbidität und erhöhter Mortalität dieser Erkrankung. Die Grundlage der Frühdiagnose (s. Tab. 2.1.8) ist immer noch das klinische Erscheinungsbild trotz der inzwischen zahlreichen diagnostischen Testmöglichkeiten. IGF-1 ist weit weniger variabel als die Plasma-GH-Werte und gilt daher als wichtiger diagnostischer Parameter bei der Akromegalie.

Diagnostisch wegweisend sind
- auffälliges Wachstum der Akren
- Vergrößerung und Vergröberung des Gesichtsschädels (s. Abb. 2.1.4), der Hände und der Füße
- prominente Supraorbitalwülste, Jochbogen und Unterkiefer (Progenie)
- Vergrößerung von Nase, Zunge (Makroglossie) und Lippen

Weichteilhyperplasien können zu Engpaßsyndromen, beispielsweise zum Karpaltunnelsyndrom führen. Bei Frauen sind die begleitenden Zyklusstörungen auffällig.
Das klinische Bild der Akromegalie entwickelt sich über mehrere Jahre. Jüngere Patienten zeigen ein schnelleres Tumorwachstum mit höheren GH-Werten, so daß hier die Symptome früher als bei älteren Patienten auftreten. Fast die Hälfte der Patienten hat ein Schlaf-Apnoe-Syndrom, das früher auf eine Verengung der Luftwege durch Makroglossie und Weichteilschwellung zurückgeführt wurde. Inzwischen konnte festgestellt werden, daß bei der Akromegalie in den meisten Fällen ein zentrales Schlaf-Apnoe-Syndrom dominiert.
Als Langzeitfolgen eines stark erhöhten GH-Spiegels entwickeln sich periphere Neuropathie, Kyphose, Arthrose und Gelenkinstabilität, chronische Schmerzen und Mißbefinden. Außerdem besteht eine erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen und arterieller Hypertonie durch Vergrößerung der Herzventrikel und abnehmende diastolische Funktion.
Die fortgeschrittene Akromegalie ist infolge der respiratorischen, metabolischen, kardiovaskulären und malignen Komplikationen mit einer verkürzten Lebenserwartung verbunden. Deshalb ist die Indikation zur Einleitung einer frühzeitigen Therapie auch dann gegeben, wenn die Symptome nur leicht ausgeprägt sind.

Diagnostisches Vorgehen

Prozedere bei der Diagnostik der erhöhten Hormonspiegel (IGF-1, GH) (s. Plus 2.1.4). Die Messung einzelner Wachstumshormonwerte kann wegen der pulsatilen Sekretion und der kurzen Halbwertzeit von GH zu falschen Rückschlüssen führen. GH induziert die Produktion und Ausschüttung von IGF-1 aus der Leber und anderen Organen. IGF-1 ist vorwiegend proteingebunden, und seine Elimina-



Abb. 2.1.4 Akromegalie – Typisches Aussehen

Tab. 2.1.8 **Akromegalie – Klinische Befunde, Häufigkeit und Ursachen**

Symptom/Befunde	Ursache
Vergrößerung der Akren (100%)	IGF-Wirkung
Verdickung der Haut (100%)	IGF-Wirkung
Hyperhidrosis, gesteigerte Talgsekretion (61%)	IGF-Wirkung
kloßige, verwaschene Sprache durch Makroglossie, Schwellung der Lippen und Nasenweichteile (40%)	IGF-Wirkung
Parästhesien, Karpaltunnelsyndrom durch Synoviaschwellung (35%)	IGF-Wirkung
Sellavergrößerung (91%)	Makroadenom
Kopfschmerzen (50%)	Makroadenom
Sehstörungen (25%)	Makroadenom, supraselläres Wachstum
Zyklusstörungen bei Frauen (100%)	prolaktinähnliche Effekte des STH, Druckatrophie von LH und FSH-Zellen
Libido- und Potenzverlust bei Männern (30–50%)	prolaktinähnliche Effekte des STH, Druckatrophie von LH und FSH-Zellen
gestörte Glukosetoleranz (68%)	Insulinresistenz, Insulinantagonismus
manifester Diabetes mellitus (13%)	Insulinresistenz, Insulinantagonismus
Struma diffusa (60%)	Organomegalie, Viszeromegalie, IGF-Wirkung
arterielle Hypertonie (20–30%)	unklar

tion aus der Zirkulation dauert mehrere Stunden. Daher entspricht die Höhe des IGF-1-Spiegels dem Integral des sezernierten GH.

PLUS

2.1.4 Methoden und Interpretation der Meßwerte

IgF-1-Spiegel
Da GH im peripheren Blut schnell abgebaut wird, ist das basale GH oft nicht meßbar tief. Andererseits kann die Messung zu Zeitpunkten eines Spontanpeaks von GH bei Normalpersonen zu falschen Rückschlüssen führen.
Oraler Glukosetoleranztest (OGTT) mit anschließender GH-Messung
Der OGTT dient als Bestätigungstest zum Nachweis einer erhöhten GH-Sekretion. Morgens nüchtern werden 100 g Glukose oral verabreicht. Dies verursacht bei Normalpersonen eine Suppression des GH über die nachfolgenden 30–90 min auf unter 2 ng/ml. Bei 80% der Patienten mit Akromegalie bleiben die Spiegel über 2 ng/ml.
IGF-Bindungsprotein-3 (IGFBP-3)
Bei Patienten, die im OGTT unter 2 ng/ml absinken, kann die Messung eines IGFBP-3 eine zusätzliche Information für die Diagnose liefern. Nach i.v. Applikation von TRH oder LHRH können bei einem Teil der Patienten mit Akromegalie die GH-Werte ansteigen. Ein negatives Resultat ist allerdings nicht diagnostisch verwertbar.

Lokalisationsdiagnostik

- MRT zum Nachweis eines Hypophysentumors

Bei negativem Befund (sehr selten) muß ein ektoper GH- oder GHRH-sezernierender Tumor in Betracht gezogen werden. In diesem Fall sind die Messung der Plasma-GHRH-Spiegel und bildgebende Verfahren zur Suche nach einem intrathorakalen oder abdominellen Tumor angezeigt.

Therapie

Ziel der Behandlung ist eine Reduktion der erhöhten GH-Sekretion sowie eine Verkleinerung des Tumors unter Schonung der umliegenden Strukturen. Dies kann chirurgisch oder (mit niedrigerer Priorität) durch Bestrahlung erfolgen. Neurochirurgisch sind kleine Adenome besser zu entfernen als große.

Therapeutische Optionen
- neurochirurgisches Vorgehen
- Bestrahlung

Für die medikamentöse Behandlung stehen Somatostatinantagonisten und Dopaminagonisten zur Verfügung.

Operatives Vorgehen

Bei kleinen gutartigen Mikroadenomen erfolgt die mikrochirurgische Tumorexzision. Die Heilungsrate in spezialisierten neurochirurgischen Zentren liegt bei intrasellären Tumoren mit einer Größe < 10 mm Durchmesser bei 90%. Weltweit wird jedoch nur in etwa 60% aller Fälle eine Teil- oder Vollremission mit postoperativen GH-Werten unter 5 ng/ml erreicht.

Bestrahlung

Eine Indikation zur Bestrahlung besteht für Patienten, bei denen eine Operation kontraindiziert ist, oder für Patienten, bei denen die Operation nicht zu dem gewünschten therapeutischen Erfolg geführt hat. Abhängig von Ausdehnung des Tumors und Erfahrung des Zentrums werden
- konventionelle Röntgenbestrahlung
- Protonenstrahltherapie
- Exzision mit dem Gammamesser

eingesetzt.

Medikamentöse Therapie

Zur medikamentösen Behandlung werden Somatostatinanaloga oder Dopaminagonisten eingesetzt.
Indikationen sind

- Kontraindikation einer chirurgischen Therapie oder Strahlentherapie
- Therapieversager nach chirurgischer Therapie und Strahlentherapie
- Patienten > 70–80 Jahre
- Sofortbehandlung als Überbrückung bis zur Operation
- Sofortbehandlung bis zum Wirksamwerden der Strahlentherapie

Mit Octreotide (Somatostatinanalogon) gelingt es bei 80–90% der Fälle, die GH-Hypersekretion zu reduzieren (der Effekt tritt innerhalb einer Stunde ein) und die klinischen und metabolischen Störungen zu bessern. In fast der Hälfte der Fälle normalisieren sich die IGF-1-Spiegel und die Tumorgröße reduziert sich um die Hälfte.
Bromocriptin als Dopaminagonist vermag in 20% der Fälle GH unter 5 ng/ml zu supprimieren, in 10% der Fälle GH zu normalisieren. Die Behandlung beginnt langsam ansteigend bis zur maximal tolerierten Dosis; Maximaldosis 20 mg/d. Der Effekt läßt sich im allgemeinen nach 6–8 Wochen beurteilen.
Im Idealfall kommt es zu einer Remission mit Beseitigung aller Symptome und zu einer Normalisierung der GH-Sekretion (zirkadianer Rhythmus). In der Praxis meßbar ist jedoch die Normalisierung des IGF-1-Spiegels sowie ein Abfall des GH-Spiegels auf unter 1 ng/ml im OGTT.

Prolaktinome

Auf einen Blick

englisch: prolactinoma

Prolaktin-produzierende Mikro- (< 10 mm Durchmesser) oder Makroadenome mit Hyperprolaktinämie sind mit einem Anteil von 40–50% die häufigsten endokrin aktiven Hypophysentumoren.

- Mikroprolaktinome treten wesentlich häufiger bei Frauen als bei Männern auf, haben eine geringe Progressionstendenz und sprechen sehr gut auf eine Therapie an
- Makroprolaktinome überwiegen bei Männern, wachsen oft invasiv und gehen mit extrem hohen Prolaktinspiegeln einher
- typische Symptome sind Sterilität, Oligo- bis Amenorrhoe, Libido- und Potenzstörungen, Galaktorrhoe sowie lokale Tumorzeichen
- Dopaminagonisten sind die Behandlung der Wahl; in 90% der Mikroprolaktinome wird eine Normalisierung der Prolaktinspiegel im Blut und in 90% aller Prolaktinome eine Verminderung der Tumorgröße erreicht
- bei Sehstörungen, vor allem bei Fortbestehen der Symptome trotz kurzfristiger Behandlung mit Dopaminagonisten, ist eine chirurgische Tumorresektion indiziert

Von den Prolaktinomen abzugrenzen sind Pseudoprolaktinome, die selbst kein Prolaktin produzieren. Auf Grund einer Kompression des Hypophysenstiels wird der Zustrom des hemmend wirksamen hypothalamischen Dopamins inhibieren, so daß eine Hyperprolaktinämie erfolgt. Ferner ist die funktionelle Hyperprolaktinämie abzugrenzen, die meist idiopathisch ist oder durch Medikamente ausgelöst wird. Ursachen der Hyperprolaktinämie siehe Tabelle 2.1.9.

Tab. 2.1.9 **Hyperprolaktinämie – Unphysiologische Ursachen**

Prolaktinom der Hypophyse – Mikroprolaktinom – Makroprolaktinom
Läsion des Hypophysenstiels – hypothalamische Tumoren (Kraniopharyngeom u. a.) – hormoninaktiver Hypophysentumor („Pseudoprolaktinom") – Trauma mit Hypophysenstielläsion – Infiltrationen (Sarkoidose, Histiozytosis X)
primäre Hypothyreose (PRL-Stimulation durch TRH)
Medikamente
selten – Niereninsuffizienz – Leberzirrhose – Thoraxwandtraumen – ektope Prolaktinsekretion durch einen Tumor
idiopathische Hyperprolaktinämie

Grundlagen

Physiologie und Pathophysiologie

Nach neueren Erkenntnissen wird die Prolaktinsekretion durch multiple stimulierende und inhibierende Faktoren aus dem Hypothalamus und dem Hypophysenhinterlappen geregelt, wobei auch parakrine und autokrine Faktoren aus dem Hypophysenvorderlappen einen modulierenden Effekt ausüben. Prolaktin hat kein spezifisches hormonproduzierendes Zielorgan, so daß laktotrophe Zellen nicht durch einen Rückkopplungsmechanismus gesteuert werden (s. Plus 2.1.5).
Prolaktin übt seine primäre und wichtigste Wirkung auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane aus. Es steuert die Milchsekretion der Brust nach der Schwangerschaft und bewirkt eine Hemmung von Gonadotropinwirkungen über Effekte an den Ovarien. Prolaktin hemmt seine eigene Sekretion durch eine Stimulation hypothalamischer Opiate und des Dopamins, welche auch die pulsatile Aktivität der GnRH-Neurone supprimieren. Damit erklärt sich der Hypogonadismus bei Hyperprolaktinämie ebenso wie die Reduktion der Knochendichte bis hin zur Osteoporose bei Hypogonadismus mit niedrigen Serumöstradiolspiegeln.
Im Verlauf der normalen Schwangerschaft nimmt die Hypophyse um 50–100% an Volumen zu. Ursache ist eine Hyperplasie der laktotrophen Zellen unter dem Einfluß von Östrogen. Wegen dieses Effekts nehmen auch Prolaktinome in der Schwangerschaft an Größe zu und bedürfen einer sorgfältigen Überwachung. Operation bei Schwangerschaftswunsch. Bei eingetretener Schwangerschaft Behandlung mit niedrigdosierten Dopaminagonisten.

PLUS

2.1.5 Steuerung der Prolaktinsekretion

Laktotrophe Zellen haben eine hohe intrinsische Synthese- und Sekretionsrate, die jedoch unter normalen physiologischen Bedingungen wegen der tonischen Hemmung durch Dopamin nicht in Erscheinung tritt.
Die Sekretion von Prolaktin erfolgt unter der hemmenden Steuerung des Hypothalamus, der Dopamin in den Pfortaderkreislauf ausschüttet. Dopamin bindet an Dopamin-2 (D2)-Rezeptoren der laktotrophen Zellen und hemmt so die Prolaktinfreisetzung.
Thyreotropin (TRH) ist ein potenter Stimulator der Prolaktinsekretion. TRH ist aber wahrscheinlich nicht der primäre Prolaktin-Releasing-Faktor (PRF). Wie TRH stimuliert auch vasoaktives intestinales Peptid (VIP) die Prolaktin-Genexpression. VIP wird unter anderem in laktrotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens produziert, so daß es evtl. als parakrine/autokrine Substanz die Prolaktinsekretion steuert.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Hyperprolaktinämie führt bei Frauen zu
- anovulatorischen Zyklen
- Oligomenorroe bis zu Amenorroe
- in 30–80% der Fälle zur Galaktorrhoe

5–20% aller Amenorrhoen sind durch eine Hyperprolaktinämie bedingt, der in etwa 20% der Fälle ein Hypophysentumor zugrunde liegt. Infolge einer Androgenerhöhung (Dehydroepiandosteronsulfat und Androstendion) können bei Frauen auch leichte Virilisierungserscheinungen auftreten.
- Libidoverlust bei Männern wie bei Frauen

Männer leiden zusätzlich unter Potenzstörungen, eine Galaktorrhoe ist selten, die Spermiogenese bleibt unbeeinträchtigt.
Lokale Tumorsymptome sprechen für ein Makroprolaktinom. Am häufigsten ist eine Visusbeeinträchtigung durch Kompression des Chiasma opticum mit bitemporalen Gesichtsfeldausfällen. In seltenen Fällen wird das Foramen Monroi blockiert, so daß sich ein Hydrozephalus entwickelt, oder es kommt infolge einer Kompression des Sinus cavernosus durch Ausfälle der III. und VI. Hirnnerven zu Augenmuskelparesen.

Diagnostisches Vorgehen

Mehrfache Bestimmung des basalen Prolaktinspiegels
- Werte >200 ng/ml sind fast beweisend für ein Prolaktinom
- Werte zwischen 25–200 ng/ml erfordern eine weitere Abklärung

Die Höhe des Prolaktinspiegels im Plasma korreliert gut mit der Größe des Prolaktinoms
- Werte <500 ng/ml sprechen für ein Mikroprolaktinom
- extrem hohe Prolaktinspiegel sprechen für ein Makroprolaktinom

Ausschluß einer medikamentös induzierten Hyperprolaktinämie
Als Substanzen kommen in Frage
- Medikamente, die die Dopaminwirkung am Laktrotrophen D2-Rezeptor antagonisieren (Neuroleptika, Metoclopramid)
- Medikamente, die zu einer hypothalamischen Dopaminverarmung führen (Reserpin, α-Methyldopa)
- Medikamente, die zur Hyperplasie der laktrotrophen Zellen führen (Östrogene)

Messung des basalen TSH zum Ausschluß einer Hypothyreose, zusätzlich klinisch und laborchemisch Ausschluß einer ausgeprägten Niereninsuffizienz (Kreatinin und Harnstoff im Serum) oder einer ausgeprägten Leberinsuffizienz (Cholinesterase, Fibrinogen, Quickwert).

Endokrine Funktionsdiagnostik

Obwohl die Höhe des basalen Prolaktinspiegels meist gut mit der Tumorgröße korreliert, schließen niedrige Prolaktinspiegel einen großen Tumor (z.B. mit zystischen Anteilen) nicht aus. In der Regel sprechen aber große Tumoren mit nur leicht erhöhtem Prolaktin für einen Prozeß, der nicht über die Prolaktinsekretion, sondern durch eine Hemmung des Dopamintransports infolge einer Kompression der Pfortadergefäße zu einer Hyperprolaktinämie führt (Pseudoprolaktinom).
Trotz der Empfehlung zahlreicher Tests zur Unterscheidung zwischen einer funktionellen Hyperprolaktinämie und einem Mikroprolaktinom ist eine sichere Differenzierung nicht möglich. Wahrscheinlich handelt es sich bei den meisten idiopathischen funktionellen Hyperprolaktinämien um Mikroadenome, die sich noch dem radiologischen Nachweis entziehen. Prolaktinome zeigen im TRH-Test meist keinen Prolaktinanstieg.
Zum Nachweis oder zum Ausschluß von Mischadenomen kann die Suche nach einer Wachstumshormon- oder ACTH-Hypersekretion nützlich sein.
Bei Männern erlaubt die Bestimmung des Plasma-Testosteronspiegels den Nachweis oder Ausschluß eines sekundären Hypogonadismus.

Lokalisationsdiagnostik

Die Mehrzahl der Prolaktinome kann weder mit konventionellen seitlichen Röntgenaufnahmen des Schädels noch mit Sella-Schichtaufnahmen dargestellt werden. Um Mikroadenome nachzuweisen oder die supra- oder paraselläre Ausbreitung eines Makroadenoms zu bestimmen, ist ein CT, besser noch MRT indiziert.
Im hochauflösenden CT mit Kontrastmittelgabe oder im dynamischen CT mit Sequenzbildern nach Kontrastmittelgabe ist die Diagnostik von kleinen Mikroadenomen schwierig. Da die Beurteilung der parasellären Ausdehnung von Makroadenomen oft wegen einer Interferenz mit dem Sinus cavernosus nicht möglich ist, ist heute die MRT die Methode der Wahl zur bildlichen Darstellung der Sellaregion bei Verdacht auf ein Prolaktinom. Zusammen mit Gadolinium-DTPA können Tumorausdehnung und Abgrenzung gegenüber Gefäßen exakt bestimmt werden. Mikroadenome zeigen in den T1-gewichteten Sequenzen eine verminderte Signalintensität gegenüber der normalen Hypophyse. Außerdem können mit der MRT Tumorverkleinerung, Fibrosierungen oder Einblutungen in Adenome sehr gut dokumentiert werden.

Im Gegensatz zur MRT vermag die Positronenemissionstomographie (PET) keine exakten Bilder des Hypophysentumors zu liefern, erlaubt aber in vivo Untersuchungen biochemischer und funktioneller Parameter.

Therapie

Medikamentöse Behandlung

Dopaminagonisten (Bromocriptin, Lisurit, Cabergolin, Quinagolid) sind die Mittel der Wahl zur Behandlung von Mikroprolaktinomen und unkomplizierten Makroprolaktinomen (s. Tab. 2.1.10). Dopaminagonisten der 2. Generation (Quinagolid, Cabergolin) binden spezifisch an D2-Rezeptoren und haben bei potenter prolaktinsenkender Wirkung weniger unerwünschte Wirkungen als Bromocriptin. Sie können manchmal bei Patienten mit Bromocriptin-Unverträglichkeit noch verabreicht werden.
Bei oraler Unverträglichkeit von Bromocriptin kann die Substanz auch vaginal oder parenteral zugeführt werden.
Nach einer kurz- oder mittelfristigen Behandlung mit Dopaminagonisten treten nach Absetzen der Therapie meistens Rezidive auf. In 10–20% der Fälle hält jedoch die Normalisierung der Prolaktinspiegel nach einer Dauertherapie mit Dopaminagonisten über 3–5 Jahre über das Absetzen der Therapie hinaus an.

Mikroprolaktinome und unkomplizierte Makroprolaktinome
Die meisten Erfahrungen liegen mit Bromocriptin vor, einem spezifischen Prolaktininhibitor (Dosierung 2,5–30 mg/d). In der Regel kommt es innerhalb weniger Wochen zu einer Normalisierung der Prolaktinspiegel und zur Rückbildung des Hypogonadismus (Zyklusnormalisierung bei Frauen). Zusätzlich kommt es in etwa 90% der Fälle zu einer Tumorverkleinerung, wobei insbesondere in den ersten drei Monaten die Volumenminderung sehr deutlich ausgeprägt ist. Gesichtsfeldausfälle bessern sich oft schon nach 24 Std. bis wenigen Tagen, so daß auf einen neurochirurgischen Eingriff auch bei initialen Sehstörungen verzichtet werden kann.
Intraselläre Makroadenome werden medikamentös vorbehandelt und nur bei lokalen Tumorkomplikationen operiert. Die Normalisierung der Prolaktinwerte liegt bei 50–80%.

Makroprolaktinome
Bei rasch zunehmendem Gesichtsfeldausfall wird probatorisch Bromocriptin 30 mg als Bolus i. v. gegeben; wenn sich der Tumor nicht innerhalb von 24 Stunden deutlich verkleinert, ist ein operatives Vorgehen indiziert. Bei langsam aufgetretenen Gesichtsfeldausfällen wird ein Dopaminagonist in rasch ansteigender Dosis gegeben; kommt es in den ersten 4–12 Wochen nicht zu einer Besserung der Gesichtsfeldausfälle, ist ebenfalls eine Operation indiziert.

Operative Behandlung

Indikationen
- rasch zunehmender Gesichtsfeldausfall, wenn ein probatorischer Prolaktinbolus von 30 mg i. v. nicht binnen 24 Stunden zu einer deutlichen Verkleinerung des Tumors führt
- langsam entstandene Gesichtsfeldausfälle, die sich nicht innerhalb von 4–12 Wochen unter einer Therapie mit Dopaminagonisten bessern
- Unverträglichkeit von Dopaminagonisten
- Nichtansprechen auf Dopaminagonisten (sehr selten)
- Schwangerschaftswunsch bei großem, extrasellär wachsendem Makroprolaktinom
- Alter von < 18 Jahren

In der Regel werden intraselläre Tumoren über einen transsphenoidalen Zugang mikrochirurgisch, größere supraselläre oder bei parasellärer Ausdehnung über einen transkraniellen Zugang entfernt. Nur in Ausnahmefällen normalisieren sich bei großen Makroprolaktinomen postoperativ die Prolaktinwerte.
Prinzipiell können auch Mikroprolaktinome operiert werden; nach einer postoperativen Normalisierung der Prolaktinwerte in 60–90% der Fälle treten innerhalb der ersten 5 Jahre in 5–15% Rezidive auf.

Strahlentherapie

Adjuvant zur gleichzeitig immer durchgeführten Behandlung mit Dopaminagonisten erfolgt eine externe Bestrahlung der Hypophyse mit 4500 cGy (Linearbeschleuniger, Radiokobaltquelle oder sog. Gammamesser). Vom Ergebnis her scheinen Mikroadenome, die gleichzeitig bestrahlt und mit Dopaminagonisten behandelt werden, nach Absetzen der Medikamente häufiger dauerhaft normalisierte Prolaktinwerte zu erzielen (Heilung?).

Behandlung von Prolaktinomen in der Schwangerschaft

Prolaktinome können in der Schwangerschaft wachsen und sich post partum wie normales laktotrophes Gewebe zurückbilden. Bei Frauen, die unter Behandlung eines Mikroprolaktinoms mit Dopaminagonisten schwanger werden, wird diese Therapie in der Schwangerschaft fortgeführt;

Tab. 2.1.10 **Indikationen, Dosierungen und Applikationsart von Dopaminagonisten bei Prolaktinomen**

Art/Größe/Ausbreitung	Dosierung/Applikation	Zeit bis zur Beurteilung der therapeutischen Wirkung	Konsequenz bei Unverträglichkeit oder Nichtansprechen
Mikroprolaktinom unkompliziertes Makroprolaktinom ohne Gesichtsfeldausfälle	langsam ansteigend oral	4–12 Wochen	Umstellung auf einen Dopaminagonisten der 2. Generation, parenterale Gabe
Makroprolaktinom mit langsam entstandenen Gesichtsfeldausfällen	rasch ansteigend oral	4–12 Wochen	Operation
Makroprolaktinom mit rasch entstandenen Gesichtsfeldausfällen	30 mg Bromocriptin i. v.	24 Stunden	Operation

gleiches gilt für Patientinnen mit intrasellär wachsenden Makroadenomen. Für Frauen mit Makroprolaktinomen und supraselllärer Ausdehnung des Tumors, die schwanger werden, ist das östrogenabhängige Wachstum des Prolaktinoms in der Schwangerschaft eine schwere Komplikation, die bis zur akuten Erblindung, Einblutung in den Tumor mit Tumorvergrößerung und letalem Ausgang durch intrazerebrale Blutung führen kann. Deshalb sollten suprasellär wachsende Makroprolaktinome bei Kinderwunsch vor Eintreten einer Schwangerschaft chirurgisch entfernt werden.
Bei Frauen mit hyperprolaktinämischem Hypogonadismus vermögen Dopaminagonisten Ovulation und Fertilität wiederherzustellen. Da es bereits vor Wiedereinsetzen der Menses zu einer Schwangerschaft kommen kann, empfiehlt es sich, mindestens alle 4 Wochen während der Phase der Amenorrhoe einen Schwangerschaftstest durchzuführen, ebenso nach Wiedereintreten der Menses bei Verspätung der Menstruation um mehr als drei Tage. Beim ersten Eisprung kann Befruchtung erfolgen, so daß die nachfolgende Periodenblutung ausbleibt.

Morbus Cushing

Synonym: zentrales Cushing-Syndrom
englisch: Cushing's disease
pituitary-dependent Cushing’s syndrome

Ursache des Morbus Cushing ist ein ACTH-produzierender Hypophysentumor. Der Morbus Cushing ist die häufigste Ursache für ein endogenes Cushing-Syndrom (Überangebot an Glukokortikoidhormonen). Das Überangebot kann exogen durch eine Therapie mit Glukokortikoiden oder Kortikotropin (ACTH) bedingt sein oder endogen auf einer Mehrproduktion von Kortisol beruhen (ACTH-unabhängig/Nebennierenrinde oder ACTH-abhängig/Hyperstimulation); 85% der Fälle von endogenem Cushing-Syndrom sind ACTH-abhängig.
Zur Differenzierung von Morbus Cushing und anderen Formen des Cushing-Syndroms werden die Ausscheidung von freiem Kortisol im 24h-Urin und der Dexamethasonsuppressionstest sowie die Untersuchung des hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Regelkreises und bildgebende Verfahren herangezogen.
Die Behandlung ACTH-sezernierender Tumoren der Hypophyse erfolgt vorzugsweise durch eine mikrochirurgische transsphenoidale Adenomektomie oder durch Bestrahlung der Hypophyse mit gleichzeitiger medikamentöser Therapie.
Ausführliche Darstellung im Kapitel Nebenniere.

Empty-Sella-Syndrom

Dem Empty-Sella-Syndom liegt eine Ausdehnung des Liquorraums in die Sella hinein zugrunde. Klinisch und radiologisch kann ein Hypophysentumor imitiert werden. Bei einem Drittel der Fälle kommt es zu einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, die durch eine Substitutionstherapie behandelt werden kann.
Es handelt sich um eine anlagemäßige inkomplette Ausbildung des Diaphragma sellae mit Ausdehnung des Subarachnoidalraums bis in die Sella hinein. Sowohl klinisch als auch radiologisch werden unter Umständen durch den Liquordruck die Symptome eines Hypophysentumors imitiert. Ein inkomplettes Diaphragma wird bei etwa 40% aller Autopsiestudien gefunden.
Man unterscheidet ein primäres und ein sekundäres Empty-Sella-Syndrom. Das primäre Empty-Sella-Syndrom tritt spontan auf und kann evtl. mit einer Arachnoidalzyste oder einem Infarkt des Diaphragmas oder des HVL einhergehen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Das Alter schwankt zwischen 27 und 72 Jahren. Das sekundäre Empty-Sella-Syndrom tritt nach einer Hypophysenoperation oder Strahlentherapie auf.
Kopfschmerzen sind häufig; gelegentlich werden Sehstörungen in Form von Schleiersehen, Doppelbildern oder Mikropsie beobachtet. Außerdem können Gesichtsfeldstörungen, die einem Glaukom ähneln, aber keinen erhöhten intraokulären Druck zeigen, auftreten. In 13% der Fälle wird ein Pseudotumor cerebri diagnostiziert. In einem Drittel der Fälle werden Fehlfunktionen des HVL im Sinne eines Panhypopituitarismus mit GH-, TSH- und LHRH-Mangel festgestellt. Radiologisch findet sich eine vergrößerte Sella.
Eine HVL-Insuffizienz muß durch Substitutionstherapie mit Ersatz der peripheren Hormone behandelt werden.

Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz

Auf einen Blick

Synonym: Hypopituitarismus
englisch: hypopituitarism
Abkürzung: HVL-Insuffizienz

Unter Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz wird eine Unterfunktion bzw. der komplette oder der teilweise Ausfall einer oder mehrerer Funktionen (Partialinsuffizienz) des Hypophysenvorderlappens (HVL) verstanden. Man unterscheidet

- eine primäre HVL-Insuffizienz infolge einer direkten Beeinträchtigung der HVL-Zellen durch einen Krankheitsprozeß und
- eine sekundäre HVL-Insuffizienz infolge einer sekundären Beeinträchtigung der HVL-Funktion durch Läsionen des Hypophysenstiels, Erkrankungen des Hypothalamus oder Störungen des zentralen Nervensystems

- Häufigkeit 2–10 : 100000
- das klinische Bild ist vielfältig und reicht von der leichten, nur mit Funktionstesten nachweisbaren Insuffizienz bis hin zum lebensbedrohlichen hypophysären Koma; am häufigsten ist eine Partialinsuffizienz
- Sicherung der Diagnose durch klinische Beobachtung und biochemische Messung der einzelnen Partialfunktionen
- die Prognose ist abhängig von der zugrundeliegenden Krankheit; bei rechtzeitiger Diagnose und adäquater Behandlung der HVL-Insuffizienz ist eine gute Kompensation der ausgefallenen Funktionen möglich
- die Behandlung besteht in der Hormonsubstitution; ein STH-Mangel im Wachstumsalter wird durch Substitution mit Wachstumshormon ausgeglichen
- eine komplette HVL-Insuffizienz führt ohne Substitutionstherapie zum Tod

Grundlagen

Ursachen der HVL-Insuffizienz sind vor allem Nekrosen, die bei tumorösen, regressiven oder entzündlichen Veränderungen im HVL auftreten oder sich an der Peripherie von HVL-Tumoren ausbilden (s. Tab. 2.1.11). In der Häufigkeit dominieren Nekrosen, angeführt von der postpartalen Nekrose des HVL in Zusammenhang mit größeren Blutverlusten während der Geburt (Sheehan-Syndrom). Innerhalb von HVL-Tumoren kann es zu einer Apoplexie mit akuten Schmerzen und zu Einschränkungen der Hypophysenfunktion kommen.

Tab. 2.1.11 **HVL-Insuffizienz – Ursachen**

HVL-Insuffizienz – Ursachen
Tumoren – HVL-Adenome, Karzinommetastasen, Zysten, sellanahe Tumoren wie Kraniopharyngeom, Meningeom, Teratom, Nervus-opticus-Gliom
regressiv – Hypophysenapoplexie (bei HVL-Adenom), postpartale Nekrose (Sheehan-Syndrom), Amyloidose
vaskulär – Aneurysma der A. carotis interna, Sinus-cavernosus-Thrombose
entzündlich – Meningoenzephalitis, Sarkoidose, Tuberkulose, autoimmune Hypophysitis
infiltrativ – Histiozytosis X, Hämochromatose
iatrogen – neurochirurgische Operationen, Bestrahlung
Schädelhirntrauma
primäres Empty-Sella-Syndrom
metabolisch – chronische Niereninsuffizienz

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Leitsymptome der chronischen kompletten HVL-Insuffizienz

- Adynamie
- allgemeine Verlangsamung
- Hautblässe
- bei Frauen Östrogenmangel mit Oligo- oder Amenorrhoe, Symptomen der Menopause
- bei Männern Androgenmangel mit Libido- und Potenzstörungen
- Ausfall der Sekundärbehaarung

Ein normaler ovulatorischer Zyklus schließt eine HVL-Insuffizienz weitgehend aus. Weitere Symptome sind eine Verminderung der Bart-, Achsel- und Schambehaarung und eine Atrophie der Haut. Typisch ist die feine Fältelung der Gesichtshaut (Genoderm). Ein hypophysäres Koma ist sehr selten, es entsteht auf dem Boden einer unerkannten oder ungenügend substituierten chronischen HVL-Insuffizienz. Zusätzliche Faktoren wie Infekte, Erbrechen, Diarrhoe, Traumen oder Operationen führen zu einer krisenhaften Stoffwechselentgleisung, da sowohl die Nebennierenrinden- als auch die Schilddrüsenfunktion eingeschränkt sind.

Symptomatik bei Beeinträchtigung von STH-, ACTH- und TSH-Sekretion

Die Ausprägung der Symptome ist abhängig vom Grad der Insuffizienz.
TSH-Sekretion erniedrigt (sekundäre Hypothyreose)

- allgemeine Verlangsamung, Müdigkeit, Kälteintoleranz, Obstipation, tiefe und rauhe Stimme

ACTH-Sekretion erniedrigt (sekundäre NNR-Insuffizienz)

- Adynamie, Kollapsneigung, Hyponatriämie, Neigung zu Hypoglykämie; typisch ist eine fahle, alabasterfarbene Haut als Folge eines Mangels an Proopiomelanokortin und des davon abgespaltenen MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon).

STH-Mangel führt im Wachstumsalter
- zu hypophysärem Minderwuchs
- bei erhaltener STH-Sekretion und offenen Epiphysenfugen zu eunuchoidem Hochwuchs mit dysproportionierten Gliedmaßen und femininem Habitus

erniedrigte Gonadotropinsekretion führt zu
- hypogonadotropem Hypogonadismus, möglicherweise liegt zusätzlich eine Hypophysenhinterlappen-Insuffizienz mit Diabetes insipidus und Ausfall der Laktation vor

Symptomatik bei Hypophysenadenomen

Entwickelt sich eine HVL-Insuffizienz als Folge eines Hypophysenadenoms, so fallen die hormonellen Partialfunktionen oft in typischer Reihenfolge aus:

STH
- bei Kindern Wachstumsstörungen; bei Erwachsenen meist asymptomatisch

Gonadotropine
- Hypogonadismus, bei Frauen rasch symptomatisch durch sekundäre Amenorrhoe

TSH
- Hypothyreose

ACTH
- Nebennierenrindeninsuffizienz

MSH
- fahle, alabasterfarbene Haut

Prolaktin
- Agalaktie

ADH, Oxytocin (HHL)
- Diabetes insipidus, Laktationsschwäche

Isolierte HVL-Insuffizienz

- isolierter ACTH-Mangel (äußerst selten)
- isolierter TSH-Mangel (äußerst selten)
- isolierter Gonadotropin-Mangel (hypogonadotroper Hypogonadismus)
- isolierter STH-Mangel

Eine Sonderform ist das Kallmann-Syndrom, bei dem es zu einem isolierten (hypothalamischen) LH-RH-Mangel kommt und der mit oder ohne Anosmie einhergeht.

Diagnostisches Vorgehen

Hinweisend sind der anamnestische und klinische Verdacht auf eine Insuffizienz des endokrinen Endorgans und der Nachweis des peripheren Hormondefizits (z. B. Hypothyreose). Diagnostisch entscheidend sind Hormonanalysen. Bei der HVL-Insuffizienz sind die hypophysären Hormone erniedrigt, im Stimulationstest bleibt der normale Anstieg (s. Tab. 2.1.12) aus. Ein kombinierter HVL-Test erfaßt alle Funktionen des HVL.
Bei Tumorverdacht MRT-Lokalisationsdiagnostik der Sella- und Hypothalamusregion.

Differentialdiagnose

Am wichtigsten ist die Abgrenzung gegenüber einer primären Insuffizienz der Erfolgsorgane. Eine sichere Differenzierung zwischen einer hypothalamischen und einer primär hypophysären HVL-Insuffizienz ist auch mit weiteren Funktionstests nicht immer möglich (s. Tab. 2.1.13).

Tab. 2.1.12 **Funktionsdiagnostik bei HVL-Insuffizienz**

Funktionstest	Durchführung	Ergebnis
gonadotrope Achse		
– GnRH-Test	– 0,1 mg i.v	– LH- und FSH-Anstieg nach 30 min mindestens um das 2fache des Basalwerts
laktotrope Achse		
– TRH-Test	– 0,2–0,4 mg i. v.	– Prolaktinanstieg nach 30 min mindestens um das 2fache des Basalwerts
kortikotrope Achse		
– CRH-Test	– 1 µg/kgKG i. v.	– ACTH-Anstieg nach 10–60 min mindestens um das 2fache
– Insulinhypoglykämie	– 0,15 E Insulin/kgKG i. v.	– ACTH-Anstieg auf 70–100 pg/ml – Kortisolanstieg auf > 20 mg/dl
– Metopirontest	– 2–3 g Metopiron um 24 h (30 mg/kgKG)	Messung am nächsten Morgen 8 h – ACTH-Anstieg um mehr als das Doppelte gegenüber dem Wert vom Vortag
somatotrope Achse		
– Belastungstest	– 5 min körperliche Belastung	– STH-Anstieg auf > 10 ng/ml
– GHRH-Test	– 1 µg GHRH/kgKG i. v.	– GH-Anstieg nach 30–60 min auf > 10 ng/ml
– Clonidin-Test	– 75 µg Clonidin/m^2KO oral	– STH-Anstieg auf > 15 ng/ml
– L-Arginin-Test	– 30 g L-Arginin in 100 mg H_2O über 30 min i. v.	– STH-Anstieg nach 30–120 min auf > 10 ng/ml
– Insulinhypoglykämietest	– 0,15 E Insulin/kgKG i. v.	– Blutzuckerabfall auf < 3 mmol/l – STH-Anstieg auf > 10 ng/ml

Tab. 2.1.13 **HVL-Insuffizienz – Differentialdiagnose**

Erkrankung Funktionsstörung	Befund Hinweise
primäre Insuffizienz der Erfolgsorgane	HVL-Hormone erhöht
polyglanduläres Autoimmunsyndrom	Autoantikörper gegen – NNR-Antigene oder – Schilddrüsenantigene oder – β-Zellantigene
hypothalamische Insuffizienz	Unterscheidung nicht immer sicher möglich; Prolaktin ist durch den Ausfall von Dopamin (PIF) eher erhöht
schwere Allgemeinerkrankungen	Plasmakortisol erhöht

Therapie

Die Behandlung sollte möglichst kausal sein. Um den Hormonmangel auszugleichen, werden die Hormone der peripheren endokrinen Drüsen, deren hypophysäre Releasinghormone nicht mehr ausreichend produziert werden, substituiert. Ausnahme: Substitution mit Wachstumshormon.
Für jeden Patienten mit einer HVL-Insuffizienz muß ein Notfallpaß ausgestellt werden, der Angaben zu Diagnose, Dauersubstitution, Adresse und Telefonnummer des Hausarztes sowie des betreuenden endokrinologischen Zentrums enthält.

Substitutionsbehandlung

sekundäre NNR-Insuffizienz
- Hydrokortison 15–20 mg/d, z. B. 15 mg morgens, 5 mg mittags oder
- Kortison 25–37,5 mg/d, z. B. 25 mg morgens, 12,5 mg mittags

Bei Streßsituationen wie fieberhafte Infekte, Narkose, Unfälle, Operationen: Steigerung der Dosis um das 2–6 fache; bei Bedarf parenterale Zufuhr.

sekundäre Hypothyreose
- L-Thyroxin 100–150 mg/d

sekundärer Hypogonadismus
- Frauen: Östrogen-/Gestagen-Präparat
- Männer: Testoviron-Depot alle 3 Wochen 250 mg i.m. oder Andriol 80–120 mg/d oral

Behandlung des hypophysären Komas

Intensivtherapie:
Vorrangig ist die rasche Gabe von 100–200 mg Hydrokortison in 5 %iger Glukoselösung i. v., erst anschließend Substitution mit Schilddrüsenhormonen.

Behandlung von Erwachsenen mit Wachstumshormon

Die physiologische Bedeutung des Wachstumshormons nach Abschluß des Längenwachstums ist noch nicht umfassend untersucht. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die spontane STH-Sekretion ab. Sowohl im höheren Lebensalter als auch beim STH-Mangel sind Proteinsynthese, Lean-Body-Mass und Knochenmasse reduziert und die Fettmasse gesteigert. Eine Behandlung mit Wachstumshormon führt zu einer Steigerung der Proteinsynthese, zu einer Zunahme der Lean-Body-Mass und zu einer Abnahme der Körperfettmasse mit nur geringen Änderungen der Knochendichte. Unter der Therapie wird oft eine Besserung des psychischen Befindens und der Leistungsfähigkeit angegeben. Der kontrollierte Einsatz von Wachstumshormonen bei der dilatativen Kardiomyopathie zeigt keine positiven Resultate: Zwar nimmt unter der Behandlung die Wanddicke des linken Ventrikels zu, jedoch wird die myokardiale Pumpfunktion dadurch nicht verbessert. Die anabolen Effekte von Wachstumshormon wurden erfolgreich bei der Behandlung kachektischer Patienten, bei schweren Verbrennungstraumen und in der Intensivmedizin eingesetzt; auch bei HIV-Infektionen scheint der anabole Effekt von STH dem Kräfteverfall entgegenzuwirken. Die Indikationen für den klinischen Einsatz von Wachstumshormon bei Menschen ohne Wachstumshormonmangel sind noch nicht sicher geklärt.

Hypophysärer Minderwuchs

englisch: pituitary dwarfism

Unter einem hypophysären Minderwuchs versteht man eine Körperendgröße unter 150 cm aufgrund eines angeborenen oder vor Abschluß des Längenwachstums erworbenen Ausfalls des Wachstumshormons; der Zwergwuchs ist definiert als Endgröße kleiner als 140 cm. Bei rechtzeitiger und adäquater Substitution mit menschlichem Wachstumshormon läßt sich eine normale Körpergröße erreichen.

Grundlagen

Ätiopathogenese

Die Ursachen für einen Ausfall von STH sind vielfältig (s. HVL-Insuffizienz). Ein hypophysärer Minderwuchs als Folge eines idiopathischen oder hereditären isolierten STH-Mangels ist sehr selten.
Ein STH-Mangel bei partieller oder kompletter HVL-Insuffizienz kann idiopathisch, angeboren (zerebrales Geburtstrauma) oder organisch (Kraniopharyngeom, supraselläre Zysten, Histiozytosis X) bedingt sein. Schwere Allgemeinerkrankungen wie Herzfehler oder chronische Niereninsuffizienz und Unterernährung gehen mit einem symptomatischen sekundären STH-Mangel einher.
Die Sekretion eines biologisch inaktiven Wachstumshormons führt ebenso zu einem Minderwuchs wie eine verminderte periphere Empfindlichkeit für Wachstumshormone oder Somatomedine. Nur ein Drittel aller Fälle von Minderwuchs ist organisch begründbar.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Auffallend ist ein proportionierter Minderwuchs bei einem kindlich gebliebenen Gesicht. Anamnestisch wird evtl. ein Wachstumsknick mit zunehmendem Wachstumsrückstand ab dem 3. Lebensjahr angegeben. Unbehandelt beträgt die Körperendgröße 100–140 cm.
Beim isolierten STH-Mangel sind die Körperproportionen normal, Pubertät und Skelettentwicklung verzögert, die Haut ist dünn und zart und die Muskelmasse reduziert.

Diagnostisches Vorgehen

Klinische Untersuchung

- Messung der Körperlänge
- Bestimmung der Wachstumsgeschwindigkeit
- Vergleich mit Wachstumstabellen
- Knochenalterbestimmung (Röntgenaufnahme des Handwurzelskeletts)
- Messung der Körperproportionen

In unklaren Fällen, bei denen ein leichter STH-Mangel nicht auszuschließen ist, kann ein Behandlungsversuch mit Wachstumshormon als Diagnose ex juvantibus eingesetzt werden.

Endokrine Funktionsdiagnostik

Messung von IGF-I und IGF-I-Bindungsprotein-3 im Blut. Bei normalen Werten ist eine verminderte STH-Sekretion unwahrscheinlich. Bei erniedrigten Werten ist die Bestimmung des Anstiegs von Wachstumshormon im Plasma nach Gabe von Wachstumshormon-Releasing-Hormon oder von Pyridostigmin indiziert; bei Verdacht auf eine neurosekretorische Dysfunktion die Messung des STH-Nachtprofils (STH-Bestimmung alle 20–30 min).

Lokalisationsdiagnostik

MRT der Sella-/Hypothalamusregion

Differentialdiagnose hypophysärer Minderwuchs

- konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (normale Körperendgröße)
- familiärer Minderwuchs
- Minderwuchs bei Hypothyreose
- Pubertas praecox
- Adrenogenitales Syndrom
- Turner-Syndrom bei Mädchen
- Skelettdysplasie: normale Spiegel von STH und IGF-I
- Laron-Zwerge: Minderwuchs infolge defekter STH-Rezeptoren, normale oder erhöhte STH-Spiegel, IGF-I und IGF-II erniedrigt
- Pygmäen: selektiver IGF-I-Mangel

Therapie

Beim symptomatischen organischen STH-Mangel steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund; die Prognose wird durch die Grundkrankheit bestimmt.
Die Substitution mit rekombinantem humanem Wachstumshormon erfolgt unter Überwachung durch ein endokrinologisches Zentrum. Bei rechtzeitiger und adäquater Substitution (3 x 2–3 IE/Woche) läßt sich eine normale Körpergröße erreichen.
Bis vor wenigen Jahren konnte das Material zur Substitution mit Wachstumshormon nur aus Leichenhypophysen gewonnen werden. Seit dem Bekanntwerden von Jakob-Creutzfeldt-Erkrankungen im weiteren Verlauf bei so behandelten Patienten ist eine Substitution mit so gewonnenen Hormonen obsolet. Zur Behandlung wird heute rekombinantes humanes Wachstumshormon eingesetzt, das praktisch unbegrenzt zur Verfügung steht.

Corpus pineale

Das Corpus pineale ist eine Drüse, die insbesondere das Hormon Melatonin, produziert, das direkt oder indirekt jedes Organ und jede Zelle des Körpers beeinflussen kann. Durch die Spezifität seiner Endothelien befindet sich das Corpus pineale außerhalb der Blut-Hirn-Schranke, obwohl der Drüsenkörper (etwa 1 cm lang) in einem Rezessus des 3. Ventrikels liegt. Im höheren Lebensalter kann das Organ durch Kalkeinlagerungen im Röntgenbild sichtbar werden.
Von den Pinealozyten wird Tryptophan aus dem Blut aufgenommen und vor allem zu N-acetyl-5-methoxytryptamin oder Melatonin metabolisiert. Das gebildete Melatonin wird nicht in den Pinealozyten gespeichert, sondern unmittelbar wieder an das Blut abgegeben. Die Produktion und Sekretion von Melatonin erfolgt rhythmisch und wird durch den zirkadianen Rhythmus sychronisiert. Nachts steigt die Produktion des Hormons um das 10fache an. Bei Blinden mit fehlender retinaler Lichtperzeption folgt die Melatoninregulation nicht dem Tag-/Nachtrhythmus, sondern zyklischen Perioden von 24,7 Stunden.
Melatonin vermag sehr leicht Zellmembranen zu penetrieren oder Gewebsbarrieren zu überwinden und kann Sauerstoffradikale abfangen. Therapeutische Konsequenzen zur Nutzung dieses Effektes werden derzeit geprüft. Jetlag läßt sich durch Melatonin oft günstig beeinflussen. Tumoren des Corpus pineale können zu Pubertas praecox oder zur Verzögerung der Sexualentwicklung führen.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

SERVICE Hypothalamus und Hypophyse

Literatur

Diabetes insipidus

Holzmann EJ, Harris HW, Kolakowski LF, Guay-Woodford LM, Botelho B, Aussiello DA: A molecular defect in the vasopressin hV2-receptor gene causing nephrogenic diabetes insipidus. N Engl J Med 328 (1993) 1534–1537

Imura H, Nakao K, Shimatsu A, Ogawa Y, Sando T, Fujisawa I, Yamabe H: Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. N Engl J Med 329 (1993) 683–689

Krishnamani MRS, Phillips JA, Copeland KC: Detection of a novel arginine vasopressin defect by dideoxy fingerprinting. J Clin Endocrinol Metab 77 (1993) 596–598

Hypophysentumoren

Katznelson L, Alexander JM, Kibanski A: Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 76 (1993) 1089–1093
Therapiestrategie bei Glykoproteinhormon-sezernierenden Hypophysentumoren.

Snyder PJ: Gonadotrophe cell adenomas of the pituitary. Endocr Rev 8 (1985) 552–563
Übersicht über Häufigkeit und Nachweis der α- und β- subunit-produzierenden Hypophysenadenome.

Akromegalie und hypophysärer Riesenwuchs

Melmed S, Ito K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M: Resent Advances in Pathogenesis, Diagnosis and Management of Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 80 (1995) 3395–3402
Aktuelle Übersicht über Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Akromegalie.

Prolaktinome

Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 331 (1994) 904–909

von Werder K, Müller OA, Fink O, Gräf KJ: Diagnosis and treatment of hypoprolactinemia. In: Imura H: The pituitary gland, 2nd ed. Raven Press, New York (1994) 453–489

Corpus pineale

Reiter RJ: The Pineal Gland. In: Becker KL (ed): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott, Philadelphia (1995) 98–103

Keywords

neurogenic DI, cranial DI (CDI), vasopressin sensitive diabetes insipidus, nephrogenic DI, vasopressin resistent diabetes insipidus, pituitary adenomas, nonfunctioning pituitary adenomas, functioning pituitary adenomas, acromegaly, pituitary gigantism, prolactinoma, Cushing's syndrome, hypopituitarism, pituitary dwarfism, pineal body

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, AG Hypophyse und Hypophysentumore. Sprecher: Prof. Dr. H.-J. Quabbe UKBF, Hindenburgdamm 130, 12200 Berlin, Tel 030/7721709, Fax 030/77395910, E-Mail: drquabbe@mail.zedat.fu-berlin.de

Netzwerk Hypophysen- & Nebennierenerkrankungen e.V., Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen, Tel 09131/8539228, Fax 09131/8536969, Internet: http://www.rrze.uni-erlangen.de/glandula
Ansprechpartner für Patientenliteratur.

Selbsthilfe bei Hypophysenerkrankungen e.V., Antoniusstr. 10, 45359 Essen, Tel 0201/688615, Fax 0201/8681696

Patientenliteratur

zu beziehen über:
Netzwerk Hypophysen- & Nebennierenerkrankungen e.V., Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen, Tel 09131/8539228, Fax 09131/8536969, Internet: http://www.rrze.uni-erlangen.de/glandula

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Klingmüller D, Wildt L: GnRh Analogues in Therapy. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-126301-6

2.1.2 Schilddrüse

Petra-M. Schumm-Draeger, Katrin Drynda und Werner A. Scherbaum

Auf einen Blick

Die Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen unterscheidet zwischen Ausschluß- und Nachweisdiagnostik sowie zwischen Schilddrüsenfunktionsstörungen und Schilddrüsenerkrankungen mit morphologischen Schilddrüsenveränderungen.

Ausschlußdiagnostik Schilddrüsenfunktionsstörung
- ein normaler basaler TSH-Serumwert schließt eine Hyper- bzw. eine Hypothyreose definitiv aus

Ausschlußdiagnostik Schilddrüsenerkrankung
- ein normaler sonographischer Schilddrüsenbefund schließt eine morphologische Veränderung im Sinne einer Schilddrüsenerkrankung weitgehend aus

Nachweisdiagnostik Hyperthyreose
- bei verdächtigem klinischen Bild und/oder supprimiertem Serum-TSH-Wert muß zum Nachweis der Hyperthyreose die Bestimmung des freien Thyroxins (fT4) sowie des freien Trijodthyronins (fT3) erfolgen
- Differentialdiagnostisch muß die immunogen ausgelöste Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow von der nichtimmunogenen funktionellen Schilddrüsenautonomie abgegrenzt werden
- eine endokrine Orbitopathie und/oder der Nachweis von TSH-Rezeptor-Antikörpern (TSH-R-AK) sichern das Vorliegen eines Morbus Basedow

Zur Diagnostik der endokrinen Orbitopathie gehören die klinische und augenärztliche Untersuchung einschließlich der Sonographie, ggf. Computer- bzw. Kernspintomographie der Orbitaregion.
Der Nachweis einer funktionellen Schilddrüsenautonomie erfolgt szintigraphisch, gegebenenfalls unter Suppressionsbedingungen; differentialdiagnostisch lassen sich eine unifokale, multifokale und eine disseminierte funktionelle Schilddrüsenautonomie unterscheiden

Nachweisdiagnostik Hypothyreose
- bei typischer klinischer Symptomatik und/oder erhöhtem basalen Serum-TSH-Wert muß zum Nachweis der Hypothyreose das freie Thyroxin (fT4) bestimmt werden
- zur differentialdiagnostischen Zuordnung der Hypothyreose müssen anamnestische Daten (z.B. Schilddrüsenoperationen, Radiojodtherapie) sowie Anti-TPO-Antikörper (in Hinblick auf eine Autoimmunthyreoiditis) ermittelt werden

Nachweisdiagnostik morphologische Schilddrüsenveränderungen
- bei sonographisch nachgewiesener Schilddrüsenvergrößerung und/oder knotigen Schilddrüsenstrukturen und euthyreoter Stoffwechsellage müssen, in Abhängigkeit vom Befund, Schilddrüsenszintigraphie, Aspirationszytologie verdächtiger Schilddrüsenbezirke und gegebenenfalls eine erweiterte In-vivo-Diagnostik zum Einsatz kommen

Therapie Hyperthyreose
Prinzipielle Optionen sind: Thyreostatika, Radiojodtherapie, Operation.
- bei immunogener Hyperthyreose Typ Morbus Basedow ist bei Erstmanifestation eine einjährige konservative thyreostatische Langzeittherapie angezeigt
- bei Rezidiven der immunogenen Hyperthyreose und grundsätzlich bei Vorliegen einer funktionellen klinisch relevanten Schilddrüsenautonomie sollte eine definitive Therapie (Radiojodbehandlung oder Schilddrüsenoperation) erfolgen

Therapie endokrine Orbitopathie
- besteht eine entzündliche Infiltration der Augenmuskulatur mit entsprechenden Sehstörungen, muß eine symptomatische Therapie der Erkrankung mit Einsatz von Glukokortikoiden, gegebenenfalls kombiniert mit einer Retrobulbärbestrahlung, durchgeführt werden
- bei schweren Verläufen kann eine operative Behandlung mit Dekompression der Orbitaregion zur Entlastung des Sehnervs notwendig werden

Therapie Hypothyreose
- die Behandlung der Hypothyreose besteht in der Substitution mit Schilddrüsenhormonen (Levothyroxin). Die Dosierung der in der Regel lebenslang notwendigen Schilddrüsenhormonbehandlung muß sich am Serum-TSH-Wert orientieren, der im unteren Normalbereich liegen sollte

Therapie Thyreoiditis
- die Autoimmunthyreoiditis Typ Hashimoto muß im Falle einer Hypothyreoseentwicklung mit Schilddrüsenhormonen substituiert werden
- bei Thyreoiditis DeQuervain ist in der akuten Krankheitsphase die Gabe von Antiphlogistika und evtl. Glukokortikoiden angezeigt, diese Form der Thyreoiditis heilt in der Regel folgenlos ab
- eine akute Thyreoiditis muß entsprechend dem zugrundeliegenden Krankheitsbild gezielt behandelt werden

Therapie von Schilddrüsentumoren
- in Abhängigkeit vom histologischen Befund ist in der Regel eine Thyreoidektomie mit anschließender Radiojodresektion angezeigt
- in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome sind das Thyreoglobulin (papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom) und das Kalzitonin (medulläres Schilddrüsenkarzinom) eine wertvolle Hilfe zur Beurteilung des Verlaufs im Hinblick auf Rezidive bzw. eine Metastasierung. Anaplastische Schilddrüsenkarzinome haben immer eine infauste Prognose und können allenfalls palliativ behandelt werden

Zugang zu Schilddrüsenerkrankungen

Diagnostisches Vorgehen

Bei der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen ist es grundsätzlich sinnvoll, streng zwischen einer Ausschluß- bzw. Nachweisdiagnostik sowie zwischen Schilddrüsenfunktionsstörungen und zugrundeliegenden Schilddrüsenerkrankungen zu trennen. Inwieweit der Ausschluß oder Nachweis von Funktionsstörungen und/oder Erkrankungen der Schilddrüse durchgeführt werden muß, gründet sich auf eine eingehende Anamnese und körperliche Untersuchung des Patienten und möglicherweise zur Verfügung stehende Vorbefunde. Vorgehen siehe Abbildung 2.1.5.

Anamnese

Die Anamneseerhebung muß die Vorgeschichte des Patienten, vor allem im Hinblick auf frühere Schilddrüsenerkrankungen bzw. Schilddrüsenfunktionsstörungen, deren Diagnostik und möglicherweise durchgeführte schilddrüsenspezifische Therapieformen berücksichtigen. Darüber hinaus muß eine eingehende Medikamentenanamnese, insbesondere im Hinblick auf jodhaltige Diagnostika und Therapeutika (Jodinkorporationen durch Kontrastmittel, Desinfizienzien, Medikamente zur Asthmatherapie, Sekretolytika, Geriatrika, Ophthalmika, Dermatika, Antiarrhythmika wie Amiodarone), berücksichtigt werden. Bezüglich einer schilddrüsenspezifischen Therapie ist außer der medikamentösen Behandlung vor allem zu klären, inwieweit früher Operationen oder eine Radiojodtherapie der Schilddrüse bzw. eine perkutane Bestrahlung der Halsregion durchgeführt wurden.

Schilddrüsenfunktionsstörungen und Schilddrüsenerkrankungen – Stufendiagnostik

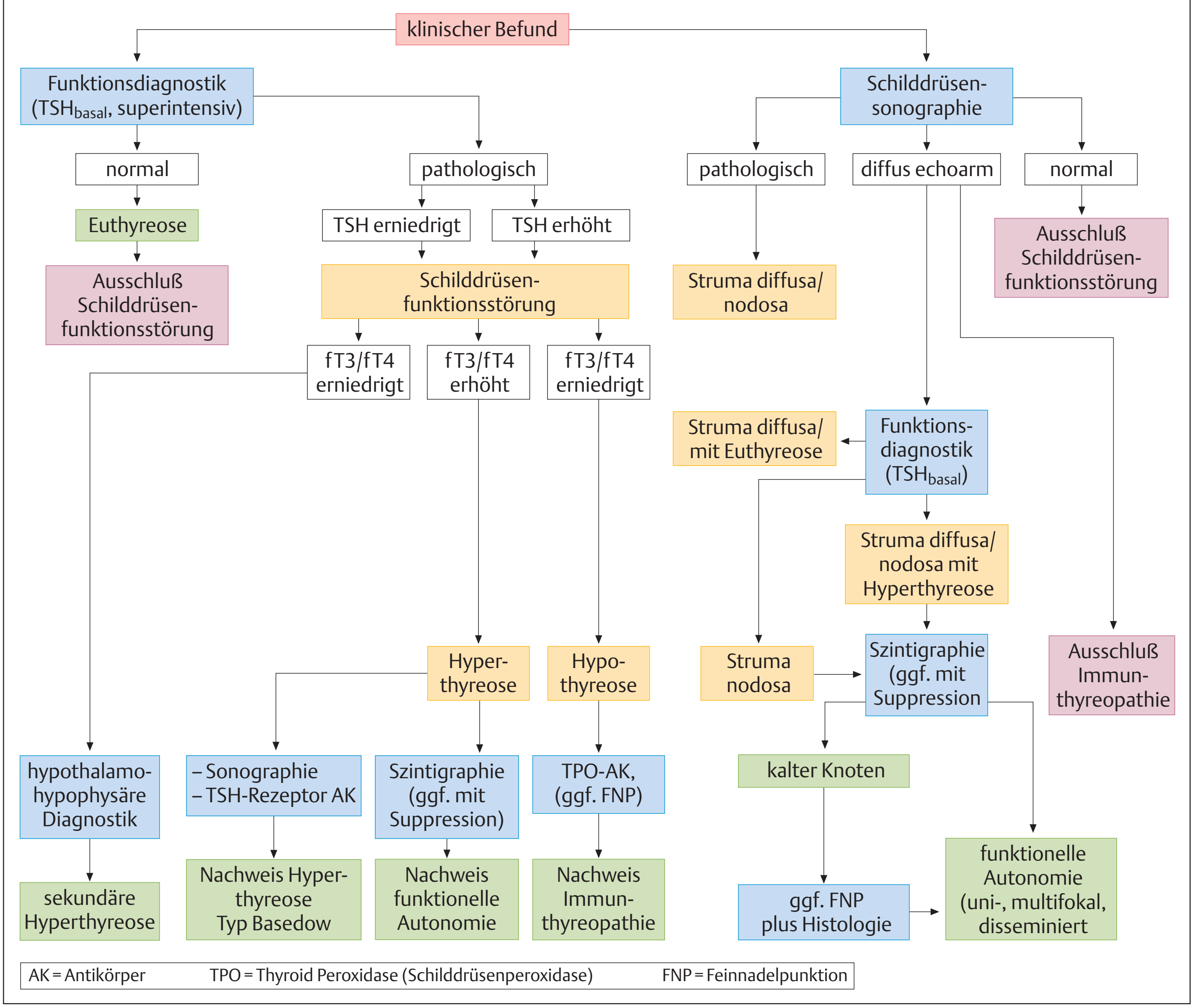


Abb. 2.1.5 Stufendiagnostik bei Schilddrüsenfunktionsstörungen und Schilddrüsenerkrankungen

Darüber hinaus muß die Anamnese genaue Angaben zu den Lebens- und Ernährungsgewohnheiten des Patienten, seinen subjektiven Beschwerden und Veränderungen seines Befindens sowie zu möglichen Begleiterkrankungen liefern.

Körperliche Untersuchung

Besondere Beachtung muß die Palpation der Schilddrüsenregion mit Beurteilung von Schilddrüsengröße, Schluckverschieblichkeit, einer möglichen Dolenz des Organs sowie von etwaigen Schilddrüsenknoten finden. Das Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie muß beurteilt und dem klinischen Schweregrad zugeordnet werden; Pulsfrequenz und Blutdruckverhalten sind zu dokumentieren. Das aktuelle Körpergewicht muß gemessen, der Gewichtsverlauf anamnestisch geklärt werden.

Funktionsdiagnostik

(Bestimmung von Hormonparametern sowie Antikörperbestimmungen)

Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)

Im Vordergrund der Ausschlußdiagnostik steht die Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH). Ein normaler basaler TSH-Wert im Serum schließt eine Hyperthyreose sowie eine Hypothyreose definitiv aus.
Die Entwicklung immunometrischer Methoden mit der Verwendung monoklonaler Antikörper zur Bestimmung des TSH hat die Empfindlichkeit der TSH-Bestimmung erheblich verbessert und ermöglicht es, die untere Nachweisgrenze des TSH bei < 0,05–0,1 mE/l (bzw. 0,005–0,01 mE/l) zu definieren. Diese untere Nachweisgrenze muß vom Labor selbst immer analytisch ermittelt werden.
Mittels dieser mit solchen Testsystemen bestimmten basalen TSH-Serumspiegel kann der TSH-Wert als der am besten gesicherte und empfindlichste Parameter der normalen oder im Sinne der Über- oder Unterfunktion veränderten Schilddrüsenstoffwechsellage angesehen werden. Bei TSH-Serumwerten, die in einem sog. „Graubereich" (0,05 bzw. 0,01 mE/l bis zu Werten < 0,4 mE/l) liegen, ist meistens von einer normalen Schilddrüsenfunktionslage auszugehen. Die ergänzende Bestimmung der freien Hormonspiegel des T4 (fT4) und T3 (fT3) muß die Diagnose sichern, da im Graubereich liegende TSH-Spiegel bereits als Hinweis für eine Schilddrüsenfunktionsstörung anzusehen sind. Auch bei Verdacht auf eine Erkrankung des Hypophysenvorderlappens müssen ergänzend zur TSH-Bestimmung die peripheren Schilddrüsenhormonwerte (fT3, fT4) ermittelt werden.
Die Durchführung des TRH-Stimulationstests (Thyreotropin-Releasing-Hormon) ist auf Grund der sensitiven TSH-Bestimmungsmethoden nur in Ausnahmefällen, z. B. bei hypophysären Erkrankungen oder schweren extrathyreoidalen Erkrankungen, angebracht.
Bei pathologischem Resultat des mit sensitiven Methoden bestimmten TSH-Serumwertes muß über die Ausschlußdiagnostik hinaus eine Nachweisdiagnostik für Schilddrüsenfunktionsstörungen erfolgen.

Referenzbereich
- basales TSH im Serum 0,3–4,0 mU/l

Freie Schilddrüsenhormonspiegel (fT4, fT3)

Die aktuelle Schilddrüsenfunktion wird durch die geringen Konzentrationen der freien, nicht an Protein gebundenen Schilddrüsenhormone definiert, so daß zur Nachweisdiagnostik bei Schilddrüsenfunktionsstörungen die freien Schilddrüsenhormonspiegel zu bestimmen sind.
Bei pathologisch veränderten TSH-Serumwerten müssen die freien Anteile des Thyroxins und Trijodthyronins (fT4, fT3) zum Nachweis einer Schilddrüsenfunktionsstörung ermittelt werden.
Die Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone in der Nachweisdiagnostik ist vor allem deshalb sinnvoll, da bei jeder Veränderung von Konzentrationen oder der Bindungsfähigkeit der Transportproteine sowie auch bei Bindungsproteinanomalien die Gesamthormonspiegel des Thyroxins und Trijodthyronins (T4, T3) gleichsinnig verändert vorliegen, hingegen die freien Schilddrüsenhormonspiegel die normale Schilddrüsenfunktion anzeigen.
Zur Bestimmung der freien Schilddrüsenhormonspiegel (fT4, fT3) können direkte oder indirekte Methoden zum Einsatz kommen, wobei die indirekten Methoden in der Routinediagnostik im Vordergrund stehen. Die heute zur Verfügung stehenden Zwei-Schritt-Verfahren sind am wenigsten von Störeinflüssen beeinträchtigt und stimmen sehr gut mit den Ergebnissen der Gleichgewichtsdialyse überein. Insbesondere werden damit auch bei schwerstkranken Patienten zuverlässige Meßergebnisse ermittelt.

Referenzbereich [laborabhängig]
- fT3 2,5–6,0 pg/ml
- fT4 0,8–2,0 ng/dl

Thyreoglobulin (TG)

Die Synthese von Thyreoglobulin durch Thyreozyten wird durch TSH, funktionsstimulierende Immunglobuline sowie intrathyreoidalen Jodmangel gesteigert. Das im Follikellumen vorliegende Thyreoglobulin spielt eine wesentliche Rolle bei der Synthese und Speicherung von Schilddrüsenhormonen. Kleinste Mengen des Thyreoglobulins gelangen in die Blutbahn und werden in niedrigen Konzentrationen auch beim Schilddrüsengesunden im Serum meßbar.

Indikationen
- als Tumormarker bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom (papilläres oder follikuläres Schilddrüsenkarzinom) nach Thyreoidektomie (nachgewiesenes Thyreoglobulin bei Rezidiven)
- Differentialdiagnostik kongenitaler Hypothyreosen. Bei Athyreose kann kein Thyreoglobulin im Serum gemessen werden, bei ektopem Schilddrüsengewebe oder Hypoplasie der Schilddrüse ist Thyreoglobulin nachweisbar
- Differentialdiagnose einer Hyperthyreosis factitia

Beachten:
Falsch-niedrige Thyreoglobulinspiegel können durch das Vorliegen endogener Anti-TG-Antikörper induziert werden. Durch Zugabe definierter TG-Mengen zum Patientenserum bzw. direkte Bestimmung der Antikörper kann dies geklärt werden.

Referenzbereich
- Gesunde < 50 ng/ml
- Athyreose < 4 ng/ml
- Jodmangel < 70 ng/ml

Schilddrüsenautoantikörper

Die Bestimmung verschiedener Autoantikörper im Serum hat vor allem für die differentialdiagnostische Abklärung von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse große Bedeutung.

Mikrosomale (MAK) – /Schilddrüsenperoxidase (TPO) – Antikörper

Das mikrosomale Schilddrüsen-Autoantigen ist identisch mit dem Enzym Schilddrüsenperoxidase (Thyreoperoxidase = TPO), das die Synthese der Schilddrüsenhormone entscheidend steuert. Die Bezeichnung mikrosomale Antikörper (MAK) bzw. Anti-TPO-Antikörper wird synonym verwendet.
Die Bestimmung von mikrosomalen Autoantikörpern sowie TPO-Antikörpern sollte heute wegen der besseren Quantifizierung und höheren Sensitivität sowie Spezifität mit Radio- bzw. Enzymimmunoassay-Verfahren durchgeführt werden.
Die Indikation zur Bestimmung von mikrosomalen bzw. Schilddrüsenperoxidase-Autoantikörpern betrifft vor allem die differentialdiagnostische Abklärung von Autoimmunthyreopathien wie der Autoimmunthyreoiditis Typ Hashimoto und der Hyperthyreose Typ Morbus Basedow.

Referenzbereich
- MAK < 100/U/ml (EIA, RIA)
- Anti-TPO-Antikörper < 100/U/ml (RIA)

Thyreoglobulinantikörper (TAK)

Diese Antikörper sind gegen das Thyreoglobulin (TG) gerichtet. Auch hier stehen quantitative immunometrische Verfahren (Radio- bzw. Enzymimmunoassays) heute im Vordergrund.
Für die differentialdiagnostische Abgrenzung von Autoimmunprozessen der Schilddrüse spielt die Bestimmung von Thyreoglobulinautoantikörpern heute eine untergeordnete Rolle.
Die direkte Bestimmung von Thyreoglobulinantikörpern kann bei der Interpretation der Thyreoglobulinbestimmung von Bedeutung sein.

Referenzbereich
- TAK < 100 U/ml (EIA, RIA)

TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TSH-RAK)

Die Bestimmung von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern wird routinemäßig semiquantitativ mit einem Radioliganden-Rezeptorassay (RRA) durchgeführt. Mit diesem Bindungstest werden sowohl funktionsstimulierende als auch funktionsblockierende Antikörper erfaßt.
Die Indikation zur Bestimmung von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern ist in der Diagnostik und Differentialdiagnose der Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow gegeben. Mindestens 80% der Patienten mit unbehandelter Hyperthyreose Typ Morbus Basedow weisen positive TSH-Rezeptor-Autoantikörper auf. In der Erstdiagnose des Morbus Basedow ist der positive Nachweis von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern als pathognomonisch anzusehen. Zur Verlaufskontrolle oder zur Vorhersage von Remission oder Rezidiv der Erkrankung kann aber im individuellen Fall keine sichere Aussage mittels der Bestimmung von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern getroffen werden. Zur Abgrenzung der Hyperthyreose Typ Morbus Basedow von der nichtimmunogenen Hyperthyreose auf dem Boden einer Autonomie kann bei Patienten, die keine endokrine Orbitopathie aufweisen, die Bestimmung der TSH-Rezeptor-Autoantikörper differentialdiagnostisch entscheidend sein.
Zu beachten ist, daß TSH-Rezeptor-Antikörper plazentagängig sind und daher eine fetale Hyperthyreose, bei Vorliegen von funktionsblockierenden Antikörpern eine kongenitale Hypothyreose auslösen können. Daher ist die Bestimmung von TSH-Rezeptor-Antikörpern im Verlauf der Gravidität wichtig, die Betreuung der Schwangeren muß in einem spezialisierten endokrinologischen Zentrum durchgeführt werden.

Referenzbereich
- TSH-RAK > 14 U/l ≅ positiv

Autoantikörper gegen Schilddrüsenhormone

Sehr selten entwickeln Patienten mit Autoimmunthyreopathien Antikörper gegen die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Differentialdiagnostisch muß bei Patienten mit Autoimmunthyreopathien an das Vorliegen von Antikörpern gegen Schilddrüsenhormone dann gedacht werden, wenn das klinische Bild des betroffenen Patienten nicht mit den Ergebnissen der In-vitro-Diagnostik (TSH-Bestimmung, unklar hohe Gesamthormonkonzentrationen) übereinstimmt. Die Bestimmung von Schilddrüsenhormonautoantikörpern erfolgt in Speziallaboratorien, da keine Routineverfahren zur Verfügung stehen.

Kalzitonin

Kalzitonin wird von den C-Zellen sezerniert und stellt den bedeutendsten Tumormarker für die Diagnose und Verlaufskontrolle des medullären (C-Zell-) Schilddrüsenkarzinoms dar.
Die Bestimmung des Kalzitonins erfolgt mittels Radioimmunoassay bzw. immunometrischer Testverfahren.
Ein über die Norm erhöhter Kalzitoninspiegel im Serum ist für die Erstdiagnose und die Verlaufsbeurteilung spezifisch geeignet, ein medulläres Schilddrüsenkarzinom bzw. Rezidive und Karzinommetastasen nachzuweisen. In der Tumornachsorge bei medullärem Schilddrüsenkarzinom oder bei basal erhöhtem Kalzitonin steigert der Pentagastrintest mit Messung der Kalzitoninsekretion die diagnostische Sicherheit. C-Zell-Hyperplasien und C-Zell-Karzinome zeigen einen überschießenden Anstieg.
Auf Grund des Risikos krisenhafter Blutdruckanstiege bei der Durchführung des Pentagastrintestes muß vor dem Test ein Phäochromozytom ausgeschlossen sein.
Da medulläre Schilddrüsenkarzinome neben erhöhten Kalzitoninwerten zumeist auch erhöhte Werte des karzinoembryonalen Antigens (CEA) aufweisen, ist die ergänzende Bestimmung des CEA sinnvoll. Andere Tumormarker sind für die Differenzierung von Schilddrüsenmalignomen unbedeutend.

Referenzbereich
- basales Kalzitonin im Serum ♀ < 6 pg/ml
♂ < 12 pg/ml

Nuklearmedizinische Diagnostik

Schilddrüsenszintigraphie

Mit der Schilddrüsenszintigraphie ist es möglich, den Funktionszustand des Schilddrüsenparenchyms global und regional zu beurteilen. Die der Schilddrüsenszintigraphie zugrundeliegende Technik beruht darauf, daß funktionell aktive Schilddrüsenzellen Jod aufnehmen, wobei zunächst Jodid aus dem Blutkreislauf aktiv in die Zelle (Jodination, Jodidanraffung) aufgenommen und anschließend in organische Jodverbindungen (Jodisation) eingebaut wird. Mit der quantitativen Schilddrüsenszintigraphie läßt sich die Aktivität der thyreoidalen Jodaufnahme beurteilen.
Als Radionuklid wird überwiegend ^{99m}Tc-Pertechnetat verwendet, ein kurzlebiges Generatornuklid, das eine geringe Strahlenbelastung ergibt. Das ähnlich dem Jodid in die Thyreozyten aufgenommene Pertechnetat wird 15–20 Minuten nach Injektion (i.v.) maximal in der Schilddrüse angereichert (die Anreicherung liegt etwa um den Faktor 10 niedriger als bei Radiojod) und rasch eliminiert.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Indikationen zur Schilddrüsenszintigraphie

- palpatorisch/sonographisch auffällige Schilddrüsenknoten (z. B. minderspeichernde „kalte“ Bezirke)
- funktionelle Schilddrüsenautonomien (uni/miltifokal, disseminiert) einschließlich der Überprüfung des Therapieeffekts bei thyreoidaler Autonomie, z. B. nach Radiojodbehandlung oder Schilddrüsenoperation
- Hyperthyreosen (differentialdiagnostische Abgrenzung der funktionellen Autonomie von der Hyperthyreose Typ Morbus Basedow)

(^{99m}Tc-Uptake = TcUNormalwert 0,5–2 % ausreichende Jodversorgung; TcU > 2–8 % bei zunehmender Jodmangelsituation; TcU erniedrigt: Nach Jodexposition, bei Thyreoiditis, unter thyreosuppressiver Schilddrüsenhormontherapie)

Indikationen zur Suppressionsszintigraphie der Schilddrüse

Differentialdiagnostische Abgrenzung eines erhöhten TcU (Jodmangelsituation oder gesteigerte Hormonsynthese, z. B. funktionelle Schilddrüsenautonomie).

Vorbereitung der Suppressionsszintigraphie

- 60–100 µg Trijodthyronin/d über 7–14 Tage
- 150–200 µg Levothyroxin/d über 14 Tage
- 3 mg Levothyroxin einmalig 1 Woche vor der Szintigraphie
- 150 µg Levothyroxin (oder 2 µg/kgKG Levothyroxin)/d für mindestens 4 Wochen

Beurteilung der Suppressionsszintigraphie (TcU nach Suppression = TcUsupp)

- TcUsupp < 1 %: Normalbefund (abhängig von regionaler Jodversorgung und Schilddrüsengröße)
- TcUsupp 1,5–3 %: Gering erhöhtes Hyperthyreoserisiko
- TcUsupp > 3 %: Hohes Hyperthyreoserisiko (vor allem bei hoher Jodzufuhr); Ausmaß der Schilddrüsenautonomie abhängig von Volumen und Funktionsaktivität des autonomen Gewebes

Spezielle Fragestellungen der Schilddrüsenszintigraphie

- ^{123}Jod-Szintigraphie: Darstellung atopen Schilddrüsengewebes, Ermittlung der Thyreoidalen Jodidclearance, Perchlorat depletionstest
- ^{131}Jod-Szintigraphie: Vorbereitung der Radiojodbehandlung, Durchführung der Ganzkörperszintigraphie/Nachsorge differenziertes Schilddrüsenkarzinom, Jodverwertungsstörungen
- ^{201}Thallium-Szintigraphie: Schilddrüsen-/Ganzkörperszintigraphie bei Schilddrüsenkarzinomen (in Ausnahmefällen)

Morphologische Diagnostik

Sonographie

Die Sonographie ist die entscheidende morphologische Untersuchungsmethode zum Ausschluß oder Nachweis einer Schilddrüsenerkrankung bzw. einer pathologischen Schilddrüsenmorphologie.

Die Schilddrüsensonographie nimmt eine zentrale Stellung in der Erst- und Verlaufsdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen ein, da sie eine völlig risikolose, beliebig wiederholbare Untersuchungsmethode darstellt, mit der äußerst sensitiv morphologische Veränderungen der Schilddrüse unabhängig vom Funktionszustand, auch unter Therapie mit schilddrüsenspezifischen Medikamenten, dargestellt werden können. In unmittelbarer Ergänzung zur klinischen Untersuchung des Patienten mit Palpation der Halsregion sollte die Sonographie der Schilddrüse möglichst vom gleichen Untersucher durchgeführt werden und als erstes bildgebendes Verfahren der Diagnostik zum Einsatz kommen.

Mit der Schilddrüsensonographie läßt sich das Schilddrüsenvolumen berechnen. Die alters- und geschlechtsabhängige obere Normgrenze des Schilddrüsenvolumens wird in Tabelle 2.1.14 zusammengefaßt.

Tab. 2.1.14 **Obere Normgrenze des sonographisch bestimmten Schilddrüsenvolumens in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht**

Alter (Jahre)	Gesamtvolumen (ml)
6–10	< 8
11–14	< 10
15–18	< 15
erwachsene Frauen	< 18
erwachsene Männer	< 25

Grenzen der Schilddrüsenvolumetrie ergeben sich bei retrosternal und retrotracheal gelegenen Schilddrüsenanteilen, sehr großen Strumen und zahlreichen knotigen Arealen.

Die Referenz für die Beurteilung der Echogenität stellt das gesunde Schilddrüsengewebe bzw. auch das insgesamt echoarme Schallmuster der umgebenden Halsmuskulatur dar. In Abhängigkeit von Zahl und Größe der Schilddrüsenfollikel und des Kolloidgehaltes der Schilddrüse präsentiert sich die gesunde Schilddrüse bei normal großen Follikeln mit homogenen, dicht nebeneinanderliegenden mittelstarken Echomustern. Von der Norm abweichende, pathologische Echostrukturen der Schilddrüse müssen genau beschrieben werden, lassen jedoch allein keine Diagnosestellung zu; insbesondere ist der Rückschluß auf eine bestimmte histologische Zusammensetzung eines Schilddrüsenbezirkes nicht zulässig.

Echoarme Strukturen sind in der Regel mikrofollikulären Schilddrüsenstrukturen bzw. bei diffuser Echoarmut einem entzündlichen, autoimmunen Schilddrüsenprozeß mit Zerstörung zahlreicher Follikelwände zuzuordnen; echoreiche Strukturen liegen bei makrofollikulären Befunden vor. Echofreie Areale haben eine dorsale Schallverstärkung und sind zystischen, flüssigkeitsgefüllten Bezirken zuzuordnen. Echodichte Strukturen haben eine dorsale Schallauslöschung und sind charakteristisch für Kalkeinlagerungen der Schilddrüse. Die Bezeichnung echokomplex wird für Bilder verwendet, die zugleich inhomogene, echoreiche sowie echodichte und echoarme, häufig nicht gut abgrenzbare konfluierende Echomuster beinhalten.

Die sonographische Untersuchung der Orbitaregion, mit der die extraokulären Muskeln exakt ausgemessen werden können, liefert sowohl zur Erst- als auch zur Verlaufsdiagnose der endokrinen Orbitopathie wertvolle Informationen.

Röntgenuntersuchungen

Die konventionelle Röntgenübersichtsaufnahme der Thoraxorgane im p.a. und seitlichen Strahlengang läßt eine vergrößerte Schilddrüse als Weichteilschatten, ihre Ausbreitung in den Retrosternalraum wie auch Verlagerungen bzw. Einengungen der Trachea erkennen. Tracheaspezialaufnahmen sowie die Durchführung eines Ösophagusbreischlucks müssen bei Verdacht auf Einengungen bzw. Verdrängungen von Trachea und Ösophagus veranlaßt werden.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

CT und MRT

Seltene Indikation ist die präoperative Lokalisationsdiagnostik bei Schilddrüsenkarzinom bzw. Metastasen. Bei einer Behandlung mit Radiojod muß die Verwendung von Röntgenkontrastmitteln vermieden werden.
Für die Diagnose und vor allem die differentialdiagnostische Abgrenzung der endokrinen Orbitopathie gegenüber anderen retroorbitalen Raumforderungen kann der Einsatz einer Computer- bzw. Kernspintomographie nötig werden. Beide Verfahren ermöglichen die reproduzierbare Beurteilung der Augenmuskeldicke. Inwieweit mittels der Kernspintomographie Aussagen zur Aktivität des entzündlichen Prozesses der endokrinen Orbitopathie im Krankheitsverlauf möglich sind, muß klinisch evaluiert werden.

Zytologie und Biopsie

Aspirationszytologie

Die zytologische Untersuchung von aspiriertem Schilddrüsengewebe bildet eine ganz wesentliche Ergänzung der sonographisch und szintigraphisch ermittelten Ergebnisse. Sensitivität und Spezifität dieser morphologischen Diagnostik, der Zytologie, liegen bei 70–90%, abhängig von der Qualifikation des punktierenden Untersuchers und beurteilenden Zytologen.
Eine Feinnadelpunktion der Schilddrüse ist immer dann indiziert, wenn Schilddrüsenknoten differentialdiagnostisch vor allem im Hinblick auf mögliche Malignität abgeklärt werden müssen. Die zweite wichtige Indikation zur Punktion der Schilddrüse ist die differentialdiagnostische Abgrenzung der verschiedenen Thyreoiditiden, drittens die entlastende Punktion großer, mechanisch wirksamer Zysten der Schilddrüse.
Die Durchführung einer Feinnadelpunktion der Schilddrüse sollte immer unter sonographischer Kontrolle erfolgen.
Die zytologische Beurteilung muß Zahl, Anordung und bestimmte Merkmale der Zellen (Form, Färbung, Kernveränderungen sowie Kern-Zytoplasma-Relation und atypische Mitosen) beschreiben. Verdächtige zytologische Befunde müssen immer einer histologischen Klärung zugeführt werden. Hochdifferenzierte Schilddrüsenkarzinome können zytologisch nicht von atypischen Adenomen unterschieden werden. Wichtig ist, daß die Feinnadelpunktion der Schilddrüse bei ordnungsgemäßer Durchführung eine extrem niedrige Komplikationsrate (Blutung oder Infektion) aufweist und insbesondere eine Verbreitung von Tumorzellen im Stichkanal nach Schilddrüsenpunktionen bisher nicht beschrieben wurde.

Therapeutisches Vorgehen

Bei der Behandlung der euthyreoten Struma diffusa steht die prophylaktische Gabe von Jodid bzw. der therapeutische Einsatz von Jodid alleine oder in Kombination mit Schilddrüsenhormonen im Vordergrund. Ist eine Struma nodosa entstanden, sind Behandlungsverfahren, wie die Radiojodtherapie oder die Schilddrüsenoperation indiziert, um eine Hyperthyreose auf Grund der Schilddrüsenautonomie zu behandeln, bzw. eine histologische Klärung von minderspeichernden Schilddrüsenknoten zu ermöglichen.
Bei der Hyperthyreose Typ Morbus Basedow ist mit einer thyreostatischen Langzeittherapie bei etwa 50% der Patienten eine Remission der Erkrankung zu erzielen. Ansonsten wird bei der Hyperthyreose eine Radiojodtherapie oder eine Schilddrüsenoperation durchgeführt. Insbesondere bei der Behandlung bösartiger Schilddrüsentumore ist die totale Thyreoidektomie mit anschließender ^{131}Radiojodbehandlung die Therapie der Wahl.
Eine Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormon ist immer dann angezeigt, wenn eine latente oder manifeste Hypothyreose nachgewiesen wurde.

Struma und Jodmangel

Auf einen Blick

Synonym: Kropf, Jodmangel
englisch: goiter, iodine deficiency

Der Begriff Struma bezeichnet ein häufiges klinisches Symptom, nämlich die Vergrößerung der Schilddrüse, und ist nicht mit einer Diagnose gleichzusetzen. Somit wird durch den klinischen Befund Struma weder die Funktionslage der Schilddrüse noch die Ursache der Schilddrüsenvergrößerung definiert.
Die Struma diffusa ist als homogene Schilddrüsenvergrößerung definiert, die Struma nodosa bezeichnet eine Schilddrüsenvergrößerung mit einem oder mehreren knotigen Arealen, wobei diese Begriffe in keiner Weise die funktionelle Aktivität bzw. den histologischen Aufbau eines Knotens berücksichtigen.
Der alimentäre Jodmangel gilt als weitaus häufigste Ursache einer Schilddrüsenvergrößerung in Jodmangelgebieten wie der Bundesrepublik Deutschland, in weiten Teilen Süd-Ost-Europas, Zentralafrikas, Asiens und Südamerikas.
Darüber hinaus kann ein Strumawachstum durch bestimmte Medikamente (z.B. Lithium, Thyreostatika) sowie bei anderen Erkrankungen (z.B. Akromegalie), bei bestimmten seltenen Enzymdefekten oder einer Schilddrüsenhormonresistenz auftreten. Es kann aber auch ernährungsabhängig z.B. bei Zink- oder Selenmangel, eine Struma entstehen.

Grundlagen

Epidemiologie

Mehr als ein Fünftel aller Menschen lebt in Jodmangelregionen. Das Spurenelement Jod wurde mit den Schmelzwässern der Gletschermassen am Ende der letzten Eiszeit vor etwa 10000 Jahren aus den Böden ausgewaschen und in die Weltmeere gespült. Im Zusammenhang mit dem alimentären Jodmangel entstandene Strumaleiden sind in verschiedenen Ländern, auch in Deutschland, nach wie vor ein be-

achtliches ökonomisches und sozialmedizinisches Problem. So besteht im Strumaendemiegebiet Deutschland eine Kropfprävalenz von etwa 30% bei Kindern und Jugendlichen, die im Erwachsenenalter auf über 50% ansteigt. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt das Schilddrüsenvolumen sowie die Häufigkeit von knotigen Schilddrüsenveränderungen zu. Frauen sind 10 mal häufiger betroffen als Männer.
Der Zusammenhang zwischen alimentärer Jodversorgung, der Entwicklung der endemischen Struma und der Schilddrüsengröße ist gesichert. Haben mehr als 10% der Bevölkerung eine Schilddrüsenvergrößerung, spricht man von einem endemischen Vorkommen der Struma. In Nichtendemiegebieten wird hingegen eine Schilddrüsenvergrößerung als sporadische Struma bezeichnet. Nach Vorschlägen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird der alimentäre Jodmangel in drei Schweregrade eingeteilt, die anhand der Jodausscheidung im Urin definiert sind.

Stadieneinteilung des Jodmangels

Stadium I	50–150 μg Jod/g/Kreatinin
Stadium II	25–50 μg Jod/g/Kreatinin
Stadium III	< 25 μg Jod/g/Kreatinin

Pathogenese

Der auslösende Faktor zur Entwicklung einer Struma bei unzureichender alimentärer Jodversorgung ist neben der Geschlechtszugehörigkeit (weibliches Geschlecht = 10 x häufiger betroffen) und einer genetischen Disposition in erster Linie der intrathyreoidale Jodmangel, der wahrscheinlich, vermittelt über verschiedene Wachstumsfaktoren, einen starken proliferativen Effekt auf die Schilddrüse ausübt und zur Hyperplasie des Organs führt. Thyreotropin (TSH) fördert die Hypertrophie der Schilddrüsenzellen und ist, entgegen der früheren Lehrmeinung, nicht der primär auslösende Faktor einer Strumaentwicklung. Der entscheidende pathogenetische Mechanismus wird über den intrathyreoidalen Jodmangel im Zusammenspiel mit Wachstumsfaktoren (z. B. IGF-I, EGF, TGF-α, FGF), TSH sowie bestimmte, proliferative Prozesse der Schilddrüse hemmende Faktoren (TGF-β, Jodlaktone) vermittelt.

Pathophysiologie

In Abhängigkeit von der Zeitdauer der Jodmangelsituation kommt es gehäuft zur Ausbildung von knotigen Schilddrüsenveränderungen. Dabei müssen regressive, am Jodstoffwechsel vermindert oder gar nicht teilnehmende Knoten (kalte, szintigraphisch minderspeichernde Knoten) von sog. autonomen Schilddrüsenbezirken unterschieden werden, die einen unabhängig vom physiologischen Schilddrüsenregelkreis gesteigerten Schilddrüsenhormonumsatz aufweisen (warme, heiße, szintigraphisch mehrspeichernde Knoten). Die pathogenetische Vorstellung zur Entwicklung von knotigen Schilddrüsenveränderungen in der Jodmangelsituation geht heute davon aus, daß auf Grund der Heterogenität von Funktion und Wachstum der Schilddrüsenzellen bzw. Schilddrüsenfollikel, bei beständiger Einwirkung des Jodmangels und dem damit verbundenen Wachstumsreiz auf die Schilddrüse, Knotenbildungen entstehen. Diese können entweder funktionell normal, inaktiv oder von autonomer Funktion sein, je nachdem, welche Selektion und entsprechend verstärkte Proliferation zum Wachstum prädisponierter Schilddrüsenfollikel stattgefunden hat. Die Erkenntnisse der molekularbiologischen Forschung weisen darüber hinaus die Möglichkeit von Mutationen des TSH-Rezeptor-Gens bzw. von G-Protetinen aus, die bei einem Teil der betroffenen Patienten ein Struma- und Knotenwachstum auslösen können.

Klinisches Bild und Diagnostik

Klinische Beschwerden im Zusammenhang mit einer Schilddrüsenvergrößerung sind bei euthyreoter Stoffwechsellage gering und werden bei zunehmendem Schilddrüsenwachstum am ehesten als Druck- bzw. Engegefühl im Halsbereich sowie Schluckbeschwerden beschrieben. Bei einer mechanischen Beeinträchtigung von umliegenden Organstrukturen (Trachea, Ösophagus, Gefäßband) treten Beschwerden mit Atemnot, Stridor, heftigen Schluckbeschwerden oder einer oberen Einflußstauung auf. Bei Vorliegen einer einseitigen Parese des Nervus recurrens oder einem Horner-Syndrom muß differentialdiagnostisch ein Schilddrüsenmalignom bedacht werden.
Die als Folgeerkrankung der endemischen Jodmangelstruma entstehende funktionelle Schilddrüsenautonomie kann zu einer latenten oder manifesten Hyperthyreose führen, die dann die entsprechenden klinischen Beschwerden der Schilddrüsenüberfunktion verursacht.

Diagnostisches Vorgehen

Bei der Diagnostik der Struma und der Hyperthyreose sind folgende Elemente von Bedeutung:
- Anamnese, Familienanamnese
- körperlicher Untersuchungsbefund
- Labor: TSH, fT3, fT4, Antikörper
- Sonographie
- evtl. Szintigraphie
- evtl. Aspirationszytologie

Bei der körperlichen Untersuchung sollten eine Vergrößerung der Schilddrüse, tastbare Knoten, Schluckverschieblichkeit und Druckdolenz des Organs beschrieben werden. Die internistische Untersuchung ist notwendig, um die gestörte Schilddrüsenfunktion sowie nichtthyreoidale Begleiterkrankungen zu erkennen bzw. auszuschließen.
Nachdem Anamnese und körperliche Untersuchung eine Schilddrüsenvergrößerung annehmen lassen, sollte diese mittels sonographischer Untersuchung der Schilddrüse bezüglich ihrer Größe (Volumenbestimmung), der Echotextur und im Hinblick auf vorhandene Knoten und deren spezielles Echomuster weiter geklärt werden. Gleichzeitig muß durch die Bestimmung des basalen Serum-TSH-Wertes mit sensitiven Methoden eine Schilddrüsenfunktionsstörung ausgeschlossen bzw. im Falle eines pathologischen Befundes weiter abgeklärt werden. Im Falle des sonographischen Nachweises von fokalen bzw. knotigen Schilddrüsenveränderungen oder bei Vorliegen einer latenten oder manifesten Hyperthyreose, muß über die genannten Untersuchungen hinaus eine Schilddrüsenszintigraphie durchgeführt werden. Besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer funktionellen Schilddrüsenautonomie (uni-, multifokal, disseminiert), kann dies nur szintigraphisch gesichert werden, gegebenenfalls unter Suppressionsbedingungen. Zur differentialdiagnostischen Abklärung von Schilddrüsenknoten, vor allem wenn diese sonographisch echoarm oder echokomplex und szintigraphisch minderspeichernd bzw. kalt dargestellt sind, muß gegebenenfalls eine Aspirationszytologie des betroffenen Areals beurteilt werden. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Malignoms sollte eine histologische Klärung des Befundes erfolgen.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch muß auf Grund der Untersuchungsbefunde, die mittels der Anamnese, körperlichen Untersuchung, Schilddrüsensonographie und gegebenenfalls Szintigraphie und Feinnadelpunktion der Schilddrüse ermittelt wurden, das Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung oder Schilddrüsenfunktionsstörung nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden. Nichtthyreoidale Begleiterkrankungen, die ursächlich für die Veränderungen im Halsbereich sein könnten, müssen ebenfalls bedacht werden.

Therapie

Das therapeutische Vorgehen bei einer Jodmangelstruma muß sich danach richten, ob eine Struma diffusa mit Euthyreose oder eine Struma uni- oder multinodosa mit szintigraphisch minderspeichernden Knoten und/oder einer funktionellen Schilddrüsenautonomie vorliegt.

Jodprophylaxe

Um eine ausreichende tägliche Jodaufnahme zu gewährleisten, müßte eine generelle Verwendung von Jodsalz in allen Fertignahrungsmitteln, Backwaren, Fleischwaren usw. erfolgen. Wenn diese generelle Jodsalzprophylaxe nicht gesetzlich geregelt ist wie in der Bundesrepublik Deutschland, ist es notwendig, über die Verwendung von jodiertem Speisesalz und eine gezielte Ernährungstherapie hinaus eine Prophylaxe mit Jodid durchzuführen. Die tägliche, von der WHO empfohlene Mindestzufuhr liegt bei 150–300 µg Jodid/d für Erwachsene. Das täglich in Deutschland mit 100–150 µg bestehende Joddefizit (durchschnittliche Aufnahme von Jod in Deutschland pro Tag 30–70 µg Jodid) muß gegenwärtig mit Jodidtabletten gewährleistet werden. (Dosierung ab dem 1. Lebensjahr 100 µg Jodid/d, ab dem 10. Lebensjahr 200 µg Jodid/d.) Mit einer einmal wöchentlich verabreichten Dosis von 1,5 mg Jodid kann der Jodmangel ebenso ausgeglichen werden.
Eine wichtige Indikation zur Jodprophylaxe ist vor allem bei Kindern und Jugendlichen (insbesondere in der Pubertät) sowie immer bei Patienten mit einer familiären Belastung des Kropfwachstums gegeben. Die Prophylaxe mit 200 µg Jodid/d muß über den gesamten Schwangerschaftsverlauf und die Stillzeit konsequent eingehalten werden, um eine ausreichende Jodversorgung von Mutter und Fetus zu gewährleisten. Die Jodid-Prophylaxe muß auch dann durchgeführt werden, wenn Patienten erfolgreich medikamentös wegen einer Jodmangelstruma behandelt wurden.

Behandlung der Jodmangelstruma

Struma diffusa

Ziel der Therapie ist die Beseitigung des intrathyreoidalen Jodmangels. Die Behandlung der euthyreoten endemischen Struma diffusa muß daher immer die Komponente Jodid enthalten, um die bestehende Schilddrüsenhyperplasie effektiv zu behandeln. Eine alleinige Behandlung mit Schilddrüsenhormonen führt zwar zu einer Rückbildung der Hypertrophie, die Hyperplasie und vor allem der intrathyreoidale Jodmangel werden jedoch nicht ausreichend beseitigt, und es kommt trotz einer unter Therapie nachweisbaren Volumenreduktion der Schilddrüse nach Absetzen der Schilddrüsenhormonbehandlung zu einem raschen Strumarezidiv. Eine alleinige TSH-suppressive Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ist obsolet.

Indikationen
Kinder und Jugendliche
- Monotherapie mit Jodid (200 µg/d); zumeist kann eine nahezu vollständige Rückbildung der Schilddrüsenvergrößerung erreicht werden

Erwachsene bis zum 40. Lebensjahr
- Monotherapie mit Jodid oder in Form einer Kombination aus Jodid und Schilddrüsenhormon

Nach dem 40. Lebenjahr
- eine Volumenreduktion der Struma ist auf Grund des zunehmend knotigen Umbaus des Organs oft schwer zu erreichen. Eine funktionelle Schilddrüsenautonomie macht oft ein anderes therapeutisches Vorgehen notwendig. Am besten kann eine effektive Strumavolumenreduktion beim Erwachsenen, nach Ausschluß einer Schilddrüsenautonomie, mit der kombinierten Gabe von Jodid (150–200 µg/d) und Schilddrüsenhormon (Levothyroxin in angepaßter Dosis: 75–125 µg/d) erreicht werden.

Struma diffusa und Schwangerschaft

Wird eine euthyreote Struma diffusa in der Schwangerschaft diagnostiziert, ist anstatt der Prophylaxe der Struma mit 200 µg Jodid/d zur Volumenreduktion die Kombinationsbehandlung mit Levothyroxin (75–125 µg/d) und Jodid (200 µg/d) anzuwenden. Sonographische Kontrollen des Schilddrüsenvolumens überwachen den Therapieerfolg, nach ausreichender Reduktion der Struma muß eine Jodid-Prophylaxe über die gesamte Schwangerschaft und Stillperiode mit 200 µg Jodid/d konsequent eingehalten werden.

Verlaufskontrolle

Die Reduktion des Schilddrüsenvolumens nach sechsmonatiger Behandlung beträgt etwa 30% des Ausgangsvolumens. Eine weitere Volumenreduktion ist im Erwachsenenalter in der Regel nicht zu erreichen. Nach Abschluß der medikamentösen Behandlung der Jodmangelstruma muß immer eine konsequente Jodprophylaxe erfolgen, die außer einer gezielt jodreichen Ernährung – in Abhängigkeit vom Lebensalter – mit 100–200 µg Jodid/d zu dosieren ist. Eine sonographische Kontrolle des Schilddrüsenvolumens dokumentiert den Behandlungserfolg und sollte auch nach Abschluß der medikamentösen Therapie 1 mal im Jahr ermittelt werden, um ein Strumarezidiv rechtzeitig erfassen zu können.

Kontraindikationen

Eine medikamentöse Therapie der Jodmangelstruma mit Jodid oder mit Jodid plus Schilddrüsenhormon ist kontraindiziert, wenn eine latente oder manifeste Hyperthyreose, z. B. bei Vorliegen einer klinisch relevanten funktionellen Schilddrüsenautonomie, besteht.

Behandlung der Struma nodosa mit minderspeichernden (kalten) Knoten durch Operation der Schilddrüse

Eine medikamentöse Behandlung der Struma nodosa mit minderspeichernden Knoten mit Jodid und/oder Schilddrüsenhormon ist nicht sinnvoll, da in sonographisch kontrollierten Studien keine Verkleinerung von kalten Knoten der Schilddrüse nachweisbar war. Die Jodid-Prophylaxe kann allenfalls das Wachstum der Restschilddrüse bzw. die Neubildung anderer Schilddrüsenknoten verhindern.
Bei Knoten bis zu 1 cm Durchmesser kann der sonographische Befund in sechs- bis zwölfmonatigen Abständen kontrolliert werden. Im Falle einer Wachstumstendenz ist eine histologische Klärung durch eine Schilddrüsenoperation herbeizuführen. Bei großen minderspeichernden Knoten, mechanischen Komplikationen und als absolute Indikation bei Verdacht auf das Vorliegen eines Schilddrüsenmalignoms muß eine histologische Klärung im Rahmen der Schilddrüsenoperation erfolgen.
Eine Behandlung mit Jodid und/oder Schilddrüsenhormon bei funktioneller Schilddrüsenautonomie ist auch bei klinisch nichtrelevanten Autonomieformen bisher nicht gesichert und verbietet sich deshalb.

Rezidivprophylaxe nach operativer Behandlung

Nach operativer Beseitigung der minderspeichernden und autonomen Knoten muß erneut eine Prophylaxe der Jodmangelstruma durchgeführt werden. Postoperativ ist bei Euthyreose des Patienten eine reine Jodid-Prophylaxe mit 200 μg Jodid/d durchzuführen. Liegt postoperativ eine latente oder manifeste Hypothyreose vor, ist diese entsprechend mit Schilddrüsenhormon (Levothyroxin) zu substituieren mit dem Ziel, den basalen Serum-TSH-Wert im unteren Normbereich zu halten. Die Frage, inwieweit postoperativ auch bei größeren Schilddrüsenresten (> 8–10 g) eine hypothyreote Stoffwechsellage besteht, ist definitiv 6–8 Wochen nach dem chirurgischen Eingriff zu klären. Falls eine Schilddrüsenhormongabe bereits direkt postoperativ erfolgte, sollte diese frühestens 8 Wochen postoperativ abgesetzt und eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktion ohne Therapie durchgeführt werden, bevor die langfristige Substitution mit Schilddrüsenhormon eingeleitet wird. Eine zusätzliche Prophylaxe mit Jodid ist nach ablativer Behandlung von Folgeerkrankungen der Jodmangelstruma mittels Schilddrüsenoperation immer angezeigt.

Verlauf und Prognose

Nach erfolgreicher operativer Entfernung von minderspeichernden (kalten) Knoten der Schilddrüse, die sich histologisch als benigne Schilddrüsenknoten sichern ließen, ist bei konsequenter Jodprophylaxe mit 200 μg/d und, falls notwendig, einer am TSH-Serumwert orientierten Schilddrüsenhormonsubstitution postoperativ von einer dauerhaften Normalsituation auszugehen. Ein Strumarezidiv ist bei Normalisierung der Jodzufuhr durch die genannte Jodprophylaxe langfristig vermeidbar. Einmal jährlich Kontrollen der Schilddrüsenfunktion und vor allem des sonographischen Befundes der Schilddrüse sind zu empfehlen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Es ist von großer Bedeutung, den Patienten darauf hinzuweisen, daß vorhandene minderspeichernde Schilddrüsenknoten mit Medikamenten nicht beeinflußt werden können. Der Patient muß wissen, daß er langfristig regelmäßige Kontrollen (mind. 1 mal pro Jahr) mittels der Schilddrüsensonographie durchführen lassen muß und spätestens bei einem Wachstum der Schilddrüsenknoten eine histologische Klärung durch Schilddrüsenoperation notwendig ist. Der Patient muß außerdem eingehend darüber aufgeklärt werden, daß nach operativer Entfernung der Schilddrüsenknoten langfristig eine ausreichende Jodzufuhr gesichert werden muß, indem er zum einen auf eine jodhaltige Ernährungsweise achtet (Lebensmittel, die mit Jodsalz zubereitet sind, Seefisch) und darüber hinaus täglich eine Jodprophylaxe mit 200 μg Jodid durchführt. Nach der Schilddrüsenoperation sollten ebenfalls einmal jährlich die Schilddrüsenfunktion und vor allem der sonographische Befund der Schilddrüse überprüft werden.

Hypothyreose

Auf einen Blick

Synonym: Schilddrüsenunterfunktion
englisch: hypothyroidism

Die Hypothyreose ist Folge einer unzureichenden Versorgung der Körperzellen mit Schilddrüsenhormon. Während bei der primären Hypothyreose die Störung der Hormonproduktion in der Schilddrüse selbst zu suchen ist, wird die sekundäre bzw. tertiäre Hypothyreose durch hypophysär-hypothalamische Prozesse mit einem Mangel an TSH bzw. TRH verursacht. Zwischen der normalen Schilddrüsenfunktion, der subklinischen Hypothyreose und der klinisch manifesten Form der Schilddrüsenunterfunktion bestehen fließende Übergänge bis hin zur seltenen schweren hypothyreoten Stoffwechseldekompensation beim hypothyreoten Koma.
Nach der Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie ist die Einteilung der Hypothyreosen (s. Tab. 2.1.15) in angeborene und in der Kindheit oder im Erwachsenenalter erworbene Hypothyreosen von Bedeutung.

Tab. 2.1.15 **Hypothyreose – Ursachen**
(Klassifikation nach der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie)

Neugeborenen-Hypothyreose
angeborene (irreversible)
- bei Schilddrüsenaplasie (Athyreose)
- bei Schilddrüsendysplasie
  - eutop (an normaler Stelle des Halses)
  - ektop (z. B. Zungengrundschilddrüse)
- bei Jodfehlverwertung (Dyshormonogenese, z. Z. 6 Typen bekannt)
- bei peripherer Schilddrüsenhormonresistenz
- bei TSH-Mangel

intrauterin erworbene (reversible bzw. teilreversible), z. B. durch Jodmangel, Jodexzeß; strumigene Substanzen; immunogen

postnatal erworbene Hypothyreose
primär (mit oder ohne Struma)
- entzündlich
- postoperativ
- nach Strahlenbehandlung (Radiojod, externe Bestrahlung)
- durch strumigene Substanzen (z. B. Jodexzeß, Medikamente)
- bei extremem Jodmangel
- anderer Art (z. B. Neoplasie, bei hormonbindenden Antikörpern; bei extremem Hormonverlust)

sekundär (hypophysär bzw. hypothalamisch)

periphere Hormonresistenz (Spätmanifestation)

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz der angeborenen Hypothyreosen beträgt 1 : 4000 Neugeborene; Mädchen sind doppelt so häufig betroffen wie Jungen. Die kongenitale Hypothyreose ist die häufigste angeborene Stoffwechselstörung. Umfangreiche Untersuchungen unselektierter Bevölkerungsgruppen in Großbritannien zeigen, daß die Hypothyreoseprävalenz bei Frauen bei 1,9% und für Männer bei 0,1% liegt. Dabei steigt die Prävalenz bei älteren Patienten auf 1–2,3% (Verhältnis Frauen : Männer 4 : 1). Die Prävalenz der subklinischen Hypothyreose ist auf Grund der Daten des Wickham Survey bei Frauen mit 7,5% und bei Männern mit 2,8% anzusetzen, wobei in Abhängigkeit der Höhe des TSH-Serumwertes und des positiven Nachweises von Schilddrüsenautoantikörpern 5–10% dieser Patienten pro Jahr eine manifeste Hypothyreose entwickeln.

Ätiopathogenese

Klassifikation siehe Tabelle 2.1.15.

Angeborene Hypothyreose

Die Schilddrüsenunterfunktion bei Patienen mit angeborener Hypothyreose ist zu 80% durch eine Schilddrüsenfehlanlage verursacht. Zwei Drittel dieser Patienten haben eine Schilddrüsenektopie, ein Drittel hat eine Schilddrüsenaplasie. Mit einer Prävalenz von 10–20% können angeborene Störungen des Schilddrüsenstoffwechsels nachgewiesen werden (mit oder ohne Schilddrüsenvergrößerungen). Eine Autoimmunthyreoiditis als Ursache der angeborenen Hypothyreose kann durch den Nachweis zytotoxischer Autoantikörper belegt werden. Diese sind bei etwa 30% der Kinder nachweisbar. Durch transplazentare Passage von funktions- und wachstumsblockierenden Immunglobulinen kann eine angeborene Hypothyreose auch bei neugeborenen Kindern von Frauen mit Morbus Basedow entstehen.

Erworbene Hypothyreose

Die Autoimmunthyreoiditis ist die häufigste Ursache einer subklinischen oder manifesten primären erworbenen Hypothyreose. Eine Hypothyreose entwickelt sich häufig nach Schilddrüsenoperationen (abhängig vom Resektionsausmaß 10–50% der Patienten). Die postoperative Hypothyreosefrequenz steigt im Langzeitverlauf auf über 90% an, wenn Patienten mit immunogener Hyperthyreose Typ Morbus Basedow unter Belassung eines nur kleinen Schilddrüsenrestes (< 4 g) untersucht werden. Infolge einer Radiojodbehandlung werden Hypothyreosen in Abhängigkeit von der jeweils applizierten Radiojoddosis und der zur Therapie führenden Grunderkrankung bei 10–50% der Patienten beobachtet. Auch hier steigt die Hypothyreosefrequenz auf bis 90%, wenn Patienten mit immunogener Hyperthyreose behandelt wurden. Die Hypothyreoseentwicklung nach Radiojodbehandlung erstreckt sich über einen langen Zeitraum und kann mit einer kumulativen Häufigkeit von 3% pro Jahr auch noch nach Jahren auftreten. Nach externer Bestrahlung im Halsbereich entwickeln 20–60% der Patienten eine Hypothyreose (innerhalb der ersten 3 bis maximal 6 Jahre nach

Strahlenbehandlung). Hypothyreosen können medikamentös induziert werden (z.B. Perchlorat, Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Lithium). Eine Hypothyreoseentwicklung nach übermäßiger Jodzufuhr (z.B. Röntgenkontrastmittel, Amiodarone) ist insbesondere in ausreichend jodversorgten Gebieten und nur als Rarität im Jodmangelgebiet zu verzeichnen.
Die Behandlung mit Zytokinen (z.B. α-, γ-Interferon, Interleukine) kann, zumeist vorübergehend, eine Hypothyreose auslösen. Verantwortlich scheint die Induktion oder Verstärkung von autoimmunologischen Schilddrüsenprozessen zu sein.
Eine erworbene Hypothyreose bei Systemerkrankungen (z.B. Amyloidose, Sarkoidose) ist selten. Morphohistologisch typisch ist das Bild der Grunderkrankung.
Die seltene sekundäre bzw. tertiäre Hypothyreose ist Folge einer hypophysär-hypothalamischen Erkrankung (Tumoren des Hypophysenvorderlappens). Verdrängendes Wachstum führt zu einer Hemmung der TSH-Sekretion in Kombination mit anderen Symptomen der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bzw. eines hormonproduzierenden Hypophysenvorderlappentumors.
Das Myxödemkoma, die hypothyreote Krise, ist ein seltener, aber lebensbedrohlicher Zustand der Schilddrüsenunterfunktion, wobei in der Regel dem akuten Ereignis eine jahrelange Entwicklung zur manifesten Hypothyreose vorausgeht (s. Plus 2.1.6).

PLUS

2.1.6 Hypothyreote Krise, Myxödemkoma

Unabhänig von der jeweiligen Ursache der primären erworbenen Hypothyreose sind auslösende Faktoren für eine hypothyreote Krise vor allem schwere allgemeine Infektionen bei älteren manifest hypothyreoten und unbehandelten Patienten; ebenso tragen eine Kälteexposition und die Therapie mit Barbituraten sowie Phenothiazinen zur Entwicklung des Myxödemkomas bei. Klinische Zeichen des Myxödemkomas sind vor allem eine sich langsam entwickelnde Bewußtseinstrübung, gestörte Wärmeregulation mit ausgeprägter Hypothermie sowie eine Bradykardie, Hypoxie und Hyperkapnie bei gleichzeitiger Neigung zu Hypoglykämien. Ein wesentlicher Grund für die Dekompensation und die Entwicklung in das Myxödemkoma ist die Unfähigkeit des über lange Zeit manifest hypothyreoten Patienten, sich an akute funktionelle Veränderungen (z.B. akute Blutvolumenverluste, neurologische Erkrankungen durch einen Apoplex usw.) anzupassen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die angeborene Hypothyreose wird frühzeitig durch postnatale TSH-Screeninguntersuchungen erkannt, auch wenn diese Kinder oft asymptomatisch sind. Wichtige Hinweise für einen pränatal bestehenden Schilddrüsenhormonmangel sind eine verlängerte Schwangerschaftsdauer, ein hohes Geburtsgewicht und vor allem ein prolongierter Ikterus neonatorum (Symptome s. Tab 2.1.16).
Die erworbene Hypothyreose des heranwachsenden Kindes (juvenile Hypothyreose) wird neben allgemeinen klinischen Symptomen der Hypothyreose besonders durch Störungen des Wachstums, der Skelett- und Zahnentwicklung, der zerebralen und neurologischen sowie Pubertätsentwicklung charakterisiert (s. Tab. 2.1.16).

Tab. 2.1.16 **Hypothyreose – Klinische Symptomatik**

häufig
- Kälteintoleranz
- vermehrte Müdigkeit
- verstärktes Schlafbedürfnis
- Obstipation
- kühle, schuppende, trockene, blaßgelbe Haut
- psychomotorische Verlangsamung
- Antriebsarmut
- Gewichtszunahme
- langsame, verwaschene Sprache, rauhe Stimme
- Zyklusstörungen
- Libidoverlust
- brüchige Haare/Nägel
- Lidödeme

zusätzliche Befunde bei angeborener Hypothyreose
- herabgesetzte Aktivität, Bewegungsarmut
- Makroglossie, stumpfer Gesichtsausdruck
- Hypotonie, kalte Extremitäten
- Probleme der Fütterung (Trinkschwäche)
- Lethargie
- Verzögerung von Wachstum, Pubertät
- retardierte psychosomatische und intellektuelle Entwicklung

zusätzliche Befunde bei juveniler Hypothyreose
- gestörte zerebrale und neurologische Entwicklung
- Störungen von Wachstums-, Skelett- und Zahnentwicklung, Knochenproportionen unreif
- gestörte Pubertätsentwicklung
- Taubheit
- Myopathie bei Hypothyreose

zusätzliche Befunde bei Altershypothyreose
- Oligomonosymptomatik
  - Adynamie
  - depressive Verstimmung
  - Stenokardien
- Fehldeutung der Symptome als Altersbeschwerden

Die klinische Symptomatik der primären Hypothyreose des Erwachsenen entwickelt sich äußerst langsam und wird dadurch lange Zeit nicht wahrgenommen oder falsch interpretiert. Im Anfangsstadium der kompensierten präklinischen Funktionsstörung sind die Patienten, vor allem im höheren Lebensalter, oligosymptomatisch, klagen subjektiv nicht über Beschwerden und erkennen erst auf intensives und gezieltes Befragen eine Veränderung ihres Befindens. Die Hypothyreose verursacht Veränderungen im Bereich multipler Organsysteme, die beim Vollbild der manifesten Hypothyreose (s. Abb. 2.1.6) die charakteristischen klinischen Symptome zur Folge haben. Durch Kombination einer Autoimmunthyreoiditis mit anderen immunologischen Erkrankungen des Endokriniums können klinische Symptome einer Nebennierenrindeninsuffizienz, einer perniziösen Anämie oder eines Typ-I-Diabetes mellitus mit den klinischen Befunden der Hypothyreose verknüpft sein.

Diagnostisches Vorgehen

Ausschlußdiagnostik

Zum Ausschluß wie auch zum Nachweis einer primären Hypothyreose muß neben ausführlicher Anamnese und körperlichem Untersuchungsbefund des Patienten der basale TSH-Wert im Serum bestimmt werden. Ein normaler TSH-Serumwert schließt eine primäre Hypothyreose aus.

Nachweisdiagnostik

Bei Verdacht auf Hypothyreose ist eine Nachweisdiagnostik zu veranlassen, die über das basale Serum-TSH hinaus die



Abb. 2.1.6 Manifeste Hypothyreose bei Autoimmunthyreoiditis Hashimoto

Bestimmung des freien Thyroxins (fT4) bzw. des Gesamt-T4 im Serum vorsieht. Die Bestimmung des Gesamt-T3 oder freien T3 (fT3) ist für die Hypothyreosediagnostik nicht geeignet, da normale Werte auch bei lange bestehenden Hypothyreosen infolge stärkerer thyreoidaler Produktion und erhöhter peripherer Konversion vorherrschen. Nur bei anamnestischem und klinischem Verdacht auf eine sekundäre Hypothyreose ist die Durchführung des TRH-Testes mit TSH-Bestimmung noch angezeigt. Ist die Diagnose einer subklinischen/manifesten/primären/sekundären Hypothyreose gestellt, muß die ursächliche Zuordnung der erworbenen Hypothyreose erfolgen (z. B. Schilddrüsenautoantikörper gegen die Schilddrüsenperoxidase bei Thyreoiditis Hashimoto).
Die Schilddrüsensonographie gibt ein charakteristisches Bild mit hypo- oder hypertropher Schilddrüse, echoarm inhomogener Struktur im Falle der Autoimmunthyreoiditis Hashimoto. Sonographisch können die Schilddrüsengröße gemessen und knotige, die Schilddrüse infiltrierende Prozesse bei Verdacht auf eine Neoplasie geklärt werden. In Ausnahmefällen ist eine szintigraphische Untersuchung der Schilddrüse zu veranlassen, vor allem bei Verdacht auf dystopes Schilddrüsengewebe.
Zur Sicherung der Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis Hashimoto, vor allem aber bei Verdacht auf ein Malignom muß eine Feinnadelpunktion mit zytologischer Untersuchung des Schilddrüsenpunktates erfolgen.

Angeborene Hypothyreose
Ein erhöhter, im Vollblut bestimmter TSH-Screeningwert läßt die Diagnose der angeborenen Hypothyreose nicht stellen. Ab Grenzwerten zwischen 20 und 50 mU/l, immer ab Werten über 50 mU/l TSH müssen TSH, Gesamt-T4 oder fT4, Gesamt-T3 im Serum bestimmt werden. Bei primärer angeborener Hypothyreose liegen massiv erhöhte TSH-Werte von über 100 mU/l vor, bei erniedrigten Werten des Gesamt-T4, fT4 und Gesamt-T3. Patienten mit Schilddrüsenektopie können normale Gesamt-T4/-T3-Werte als Hinweis auf eine kompensierte Schilddrüsenfunktionslage aufweisen. Bestimmungen von Gesamtjod im Serum/Harn (Jodüberschuß oder Jodmangel), von Schilddrüsenautoantikörpern (Immunthyreopathie der Mutter), von Thyreoglobulin im Serum sowie eine Schilddrüsensonographie und ^{123}Jodszintigraphie lassen weitere differentialdiagnostische Zuordnungen der angeborenen Hypothyreose zu. Nach dem 2. Lebensjahr kann ein Auslaßversuch von der Schilddrüsenhormonsubstitution zur weiteren diagnostischen Abklärung veranlaßt werden. Die Bestimmung des Knochenalters (Knie und Fuß) des Neugeborenen hat prognostisch große Bedeutung, da bei ausgeprägter Retardierung von einer bereits pränatal bestehenden Hypothyreose ausgegangen werden muß.

Hypothyreose im höheren Lebensalter
Bei älteren Patienten fehlt häufig das charakteristische klinische Vollbild der Hypothyreose. Auf Grund uncharakteristischer Symptome, die nicht selten dem Alterungsprozeß zugeordnet werden, sowie im Vordergrund stehender allgemeiner Erkrankungen wird eine Schilddrüsendiagnostik oft nicht bedacht.

Sekundäre Hypothyreose
Zum Nachweis einer hypophysär-hypothalamischen Funktionsstörung müssen das basale Serum-TSH, Gesamt-T4, -T3 bzw. fT4, fT3 bestimmt und ein TRH-Test durchgeführt werden. Im Gegensatz zur primären Hypothyreose erbringt die Bestimmung des Gesamt-T3- bzw. fT3-Wertes zuverlässige Resultate zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktionslage.

Differentialdiagnose

Von der Neugeborenenhypothyreose muß eine transiente Hypothyreose (Hyperthyreotropinämie) differentialdiagnostisch abgegrenzt werden, die mit einer Inzidenz von 0,5–1 % durch physiologische Adaptionsvorgänge (z. B. Jodmangel, iatrogene Peripartaljodkontamination) auftritt. Erniedrigte Serum-T3-Werte des Neugeborenen können bei schweren neonatalen Erkrankungen als Low-T3-Syndrom auftreten.
Bei der erworbenen Hypothyreose ist differentialdiagnostisch ein Low-T4-/Low-T3-Syndrom bei schwerer nichtthyreoidaler Erkrankung zu bedenken, wobei passager erhöhte TSH-Spiegel auftreten können.
Differentialdiagnostisch sollten passagere Formen der Hypothyreose berücksichtigt werden (subakute Thyreoiditis De Quervain, nach Schilddrüsenoperation, Postpartumthyreoiditis, bei thyreostatischer Therapie, übermäßiger Jodzufuhr, schwerem Jodmangel). Als seltene Ursache einer TSH-Erhöhung muß differentialdiagnostisch ein TSH-produzierender Hypophysentumor ausgeschlossen werden.
Methodische Störungen (Beeinflussung der TSH-Bestimmung durch heterophile Antikörper) können zu Fehlinterpretationen führen.

Therapie

Zur Substitutionstherapie der Hypothyreose ist die Verabreichung reiner Levothyroxinpräparate zu bevorzugen. Mit einer einmaligen täglichen Gabe von Levothyroxin sind ausreichend konstante Schilddrüsenhormonspiegel im Serum zu erzielen, da Levothyroxin eine sehr lange biologische Halbwertszeit von ungefähr 8 Tagen aufweist. Trijodthyronin wird bedarfsgerecht durch periphere Konversion aus Levothyroxin hergestellt.
Reine Trijodthyroninpräparate werden zur Überbrückung von Auslaßphasen eingesetzt, wie sie z. B. zur szintigraphischen Diagnostik bei Schilddrüsenkarzinomen notwendig werden.
Im Gegensatz zu einem reinen Levothyroxinpräparat führt die kombinierte Gabe von Levothyroxin und Trijodthyronin durch die kurze biologische Halbwertszeit des Trijodthyronins von nicht ganz 20 Stunden zu kurzfristig auftretenden, unphysiologisch hohen Serum-T3-Spiegeln, die von unangenehmen klinischen Sensationen der Patienten, vor allem Tachykardien, gefolgt sein können. Diese Therapieform wurde

daher zugunsten der Monotherapie mit reinen Levothyroxinpräparaten verlassen.

Behandlung der angeborenen Hypothyreose

Wegen möglicher irreversibler neurologischer Schäden sollte schon bei Verdacht auf eine angeborene Hypothyreose eine Substitutionstherapie mit Levothyroxin eingeleitet werden.
Die Substitutionsdosis von Levothyroxin beträgt bei Neugeborenen 10–25 µg/Tag, im 6.–12. Lebensmonat 50–75 µg/Tag und ab dem 12. Lebensjahr 100–200 µg/Tag. Zur Therapieüberwachung ist bis zum 6. Lebensmonat das fT4 im Serum maßgeblich, danach ist die Levothyroxindosierung nach dem basalen TSH-Wert im Serum auszurichten.

Behandlung der erworbenen Hypothyreose

Die zur Normalisierung der Stoffwechsellage erforderliche Levothyroxindosis beim Erwachsenen liegt meist zwischen 100–200 µg Levothyroxin pro Tag (mittlere Dosierung von 2 µg Levothyroxin/kgKG/d). Die Dosierung mit Levothyroxin sollte schrittweise gesteigert werden. Jüngere Patienten ohne Begleiterkrankungen beginnen mit 50 µg Levothyroxin/d und steigern zügig über wenige Wochen bis zur Erhaltungsdosis. Bei älteren Patienten mit lange bestehender Hypothyreose und/oder kardialen Begleiterkrankungen muß eine vorsichtig einschleichende Dosierung mit 12,5 µg Levothyroxin/d zur Vermeidung von Komplikationen empfohlen werden. Die Substitutionsdosis wird langsam, im Abstand von 2–4 Wochen um 12,5–25 µg/d gesteigert. Dadurch kann eine kritische Verschlechterung der koronaren Herzerkrankung infolge des akuten Anstiegs des myokardialen Sauerstoffverbrauchs unter Levothyroxinsubstitution vermieden werden. Eingeschränkte Erfahrungen bestehen mit einem neuen Konzept, bei dem mit hochdosierter intravenöser Initialtherapie (500 µg Levothyroxin/d) eine rasche Normalisierung der Stoffwechsellage erreicht wurde, wobei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ausgeschlossen waren.

Therapiekontrolle
Zur Therapiekontrolle der Schilddrüsenhormonsubstitution muß das Serum-TSH gemessen werden. Der Serum-TSH-Wert sollte in den unteren Normbereich kommen. Die 24 Stunden nach der letzten Einnahme von Levothyroxin ermittelten Serumspiegel des Gesamt-T4/fT4 liegen im oberen Normalbereich bis leicht erhöht und sind ebenso wie die niedrig normalen Gesamt-T3/fT3-Werte nicht für die Dosierung des Levothyroxinpräparates maßgeblich. Kontrolluntersuchungen sollten zu Beginn der Therapie in 4 wöchigen, dann in 3- bis 6 monatigen Abständen erfolgen. Die Substitutionstherapie mit Levothyroxin muß während der Gravidität zwingend fortgeführt werden, im 3. Trimenon kann eine Dosiserhöhung um 25–50 µg/d notwendig werden.

Behandlung der subklinischen Hypothyreose (s. Abb. 2.1.7)
Die Indikation zur Therapie der subklinischen Hypothyreose ist sehr differenziert zu stellen, um eine „Übertherapie" von Patienten mit nur passager erhöhten TSH-Werten ohne klinische Relevanz zu vermeiden, jedoch auch keine relevante, behandlungsbedürftige subklinische Hypothyreose zu übersehen.
Seit Jahren werden klinische Relevanz und vor allem Behandlungsbedürftigkeit subklinischer Schilddrüsenfunktionsstörungen kontrovers diskutiert. Neuere Befunde zeigen, daß klinische Symptome trotz im Normalbereich liegender peripherer Hormonwerte auftreten können. Hier scheint eine wesentliche Rolle zu spielen, daß die Normalbereiche relativ weit und individuell unterschiedlich sind, so daß Werte, die populationsbezogen im Normalbereich liegen, für den individuellen Patienten bereits erniedrigt sein können und daraus Veränderungen an peripheren Organsystemen resultieren. Die Ergebnisse jüngerer Studien belegen ein hohes Risiko für den Übergang einer subklinischen in eine manifeste Hypothyreose.
Eine Behandlung der subklinischen Hypothyreose ist unter den folgenden Umständen indiziert
- bei Anamnese mit vorangegangener Schilddrüsenoperation, Radiojodbehandlung oder externer Bestrahlung der Halsregion
- wenn der basale Serum-TSH-Spiegel höher als 10 mU/l liegt und gleichzeitig Autoantikörper gegen die Schilddrüsenperoxidase positiv sind
- im Verlauf der Gravidität und in der Neugeborenenzeit ist die Indikation zur Therapie mit Schilddrüsenhormonen auch bei subklinischer Hypothyreose großzügig zu stellen, da in diesen Lebensabschnitten eine Unterversorgung mit Schilddrüsenhormonen erhebliche Auswirkungen insbesondere auf die Entwicklung des Fetus bzw. des Neugeborenen haben kann
- klinische Symptome wie Zyklusstörungen, Infertilität, psychische Auffälligkeiten und Fettstoffwechselstörungen sollten dazu Anlaß geben, eine subklinische Hypothyreose mit Schilddrüsenhormonen auszugleichen
- bei probatorischer Schilddrüsenhormonsubstitution auf Grund klinischer Symptome muß die Therapie nach 6–12 Monaten ausgesetzt werden, um festzustellen, ob die subklinische Hypothyreose unverändert fortbesteht und inwieweit sich die klinischen Symptome in Abhängigkeit von der Behandlung beeinflussen lassen

Falls es sich um eine passagere subklinische Hypothyreose handelt, kann auf eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen verzichtet werden. Regelmäßige, mindestens jährliche Kontrollen des klinischen Verlaufs und der Schilddrüsenfunktionswerte sind aber angezeigt.
Mehr als die Hälfte der Patienten mit subklinischer Hypothyreose, die einer Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen zugeführt wurden, geben eine Besserung ihrer klinischen Symptome an. Dabei stehen vor allem eine verbesserte Leistungsfähigkeit, Stabilisierung des Allgemeinbefindens mit Besserung von depressiven Verstimmungen im Vordergrund. Klinische Daten zeigen zudem, daß LDL-Cholesterin bei unbehandelten Patienten mit subklinischer Hypothyreose erhöht, HDL-Cholesterin hingegen vermindert ist, wobei diese Befunde unter der Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen gebessert werden können. Die Geburtenrate bei Patientinnen mit Infertilität und subklinischer Hypothyreose wird signifikant erhöht, wenn eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen erfolgt. Darüber hinaus wurde eine Besserung kardialer Beschwerden sowie neurologischer Störungen berichtet.

Verlauf und Prognose

Nach sorgfältiger Diagnose ist eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormon sowohl bei den angeborenen als auch bei den erworbenen Formen der Hypothyreose in aller Regel lebenslang durchzuführen. Die jeweiligen, im Verlauf notwendigen Kontrollen, sind in den einzelnen Abschnitten dieses Beitrags aufgeführt. Die Prognose ist bei sorgfältiger Durchführung der Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen sehr gut.

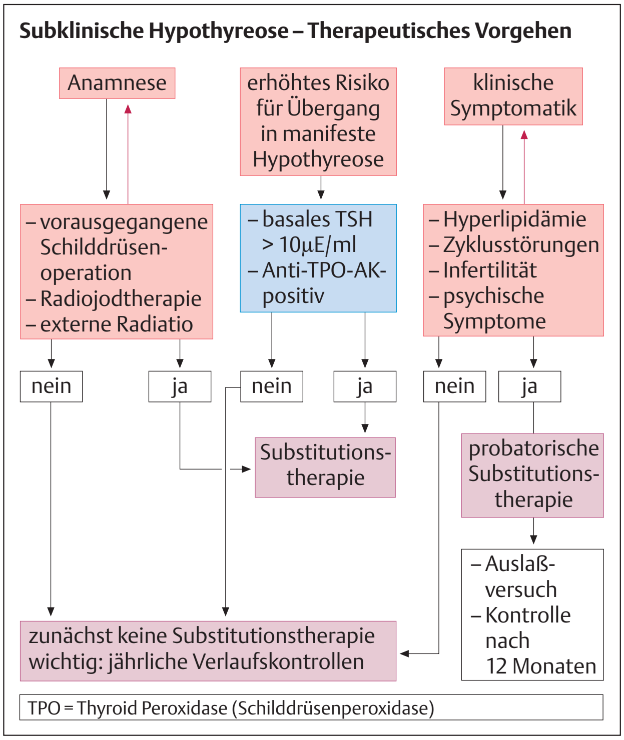


Abb. 2.1.7 Therapeutisches Vorgehen bei subklinischer Hypothyreose

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Es ist wichtig, den Patienten dahingehend aufzuklären, daß er eine chronische lebenslang zu behandelnde und kontrollierende Schilddrüsenerkrankung hat. Wenngleich diese gutartig und mit völlig normalen Lebensbedingungen vereinbar ist, muß mindestens einmal jährlich die Schilddrüsenfunktionslage überprüft und die Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen in der individuell angepaßten Dosis regelmäßig lebenslang eingenommen werden.

Hyperthyreose

Auf einen Blick

Synonym: Schilddrüsenüberfunktion
englisch: hyperthyroidism, thyrotoxicosis

Der Zustand der Hyperthyreose ist die Folge einer vermehrten Schilddrüsenhormonwirkung auf die peripheren Körperzellen, wobei sowohl ein endogener Schilddrüsenhormonüberschuß als auch eine exogene Hormonverabreichung (Hyperthyreosis factitia) vorliegen kann. Der Übergang von der normalen Schilddrüsenfunktion zu einer latenten und manifesten Hyperthyreose ist immer fließend.
Nach der Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten (s. Tab. 2.1.17) muß vor allem die Hyperthyreose bei Vorliegen einer Immunthyreopathie von der Schilddrüsenüberfunktion auf Grund einer funktionellen Autonomie des Organs unterschieden werden. Beide zusammen bedingen etwa 90% aller Hyperthyreosen, während andere Ursachen der Hyperthyreose sehr selten sind.

Tab. 2.1.17 **Hyperthyreose – Ursachen***

bei Immunthyreopathie
- bei Morbus Basedow
- bei anderen (z. B. Hyperthyreoseschub bei Hashimoto-Thyreoiditis)

bei anderen Entzündungen
(z. B. subakute Thyreoiditis de Quervain; Strahlenthyreoiditis)

bei funktioneller Autonomie
- disseminiert
- unifokal (sog. „autonomes Adenom“)
- multifokal

bei Neoplasien
- Adenome
- Karzinome

durch TSH oder TSH-ähnliche Aktivitäten
- hypophysär
- paraneoplastisch

im Zusammenhang mit Jodexzeß oder durch exogene Hormonzufuhr (Thyreotoxicosis factitia)

* (Klassifikation nach der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie)

Grundlagen

Ätiopathogenese

Den beiden wichtigsten Hyperthyreoseformen liegen pathogenetisch völlig verschiedene Prinzipien zugrunde. Die Hyperthyreose Typ Morbus Basedow zählt zu den Immunthyreopathien, während die Hyperthyreose bei Schilddrüsenautonomie eine Folgeerkrankung der Jodmangelstruma darstellt.
Die Immunthyreopathie vom Typ des Morbus Basedow stellt eine Autoimmunerkrankung mit thyreoidalen sowie extrathyreoidalen Manifestationen dar, die in erster Linie die Schilddrüse und mit abnehmender Häufigkeit das Retroorbitalgewebe (endokrine Orbitopathie), die Prätibialregion (prätibiales Myxödem) und die Akren (Akropathie) der Hände und Füße betrifft. Alle genannten betroffenen Zielgewebe weisen ein lymphozytäres Infiltrat auf. Als humorales Phänomen des Autoimmunprozesses sind bei Patienten mit Morbus Basedow Autoantikörper gegen die Schilddrüsenperoxidase sowie TSH-Rezeptor-Autoantikörper nachweisbar, letztere können den TSH-Rezeptor funktionell stimulieren oder inhibieren bzw. blockieren (s. Plus 2.1.7).

PLUS

2.1.7 Pathogenese Morbus Basedow

Für die Immunthyreopathie vom Typ des Morbus Basedow spielen verschiedene immungenetische, immunologische, aber auch psychosoziale und Umwelteinflüsse, Infektionen und zellulärer sowie emotioneller Streß eine Rolle. Als Korrelat findet man in der Schilddrüse eine multifokale Entzündung, die sich überwiegend aus T-Lymphozyten und Plasmazellen zusammensetzt. Es handelt sich sowohl um $CD8^+$ als auch CD4+ T-Lymphozyten, die überwiegend dem Th2-Typ angehören und die Zytokine IL4 und IL10 produzieren. Der größte Teil der in der Peripherie zirkulierenden Schilddrüsenantikörper wird durch B-Zellen des intrathyreoidalen Infiltrats produziert. Bisher ist nicht geklärt, was die Aggregation der Lymphozyten in der Schilddrüse auslöst und ob es sich dabei um eine primäre oder sekundäre Immunantwort handelt. Aktuelle experimentelle Untersuchungen zum Restriktionsgrad intrathyreoidaler T-Zell-Populationen weisen eher auf eine primäre, antigenabhängige Rekrutierung einzelner autoreaktiver T-Zell-Klone in der Schilddrüse von Patienten mit Morbus Basedow hin.

Autoimmunologische Veränderungen
Offensichtlich umfaßt die TSH-Bindungsregion des humanen TSH-Rezeptors viele Epitope für autoreaktive T-Lymphozyten, wobei Epitop-spezifische T-Zell-Proliferationen bisher nicht gefunden werden konnten. Die Klonierung des TSH-Rezeptors macht es möglich, die genauen Bindungsstellen von TSH-Rezeptor-Antikörpern am TSH-Rezeptor zu lokalisieren und ihren Einfluß auf die Rezeptorfunktion zu charakterisieren. Entscheidende Bedeutung für die Interaktion zwischen TSH bzw. TSH-Rezeptor-Antikörpern und dem TSH-Rezeptor hat die extrazelluläre Domäne des TSH-Rezeptors. Allerdings zeigte sich auch, daß trotz einheitlicher funktioneller Aktivität Untergruppen von TSH-Rezeptor-Antikörpern von Patienten mit Morbus Basedow an unterschiedlichen Regionen des TSH-Rezeptors binden, d. h. eine heterogene Epitop-Spezifität aufweisen. TSH-Rezeptor-stimulierende und inhibierende Antikörper binden an verschiedenen Regionen des TSH-Rezeptors und können offensichtlich die funktionelle Aktivität des TSH-Rezeptors verändern. Patienten mit Morbus Basedow haben ein Spektrum funktionell und immunologisch heterogener Subpopulationen der TSH-Rezeptor-Antikörper, das interindividuelle und im Krankheitsverlauf auch intraindividuelle Unterschiede zeigt. Untersuchungen mit dem rekombinanten humanen TSH-Rezeptor und verschiedenen Mutationen im TSH-Rezeptorgen sowie löslichen TSH-Rezeptorproteinen im Schilddrüsengewebe und Serum stellen weitere wesentliche Ansatzpunkte dar, um die Pathogenese der Immunthyreopathie Morbus Basedow aufzuklären und eine möglichst kausale Therapie zu entwickeln.

Klinisches Bild und Diagnostik

Charakteristisch für die Schilddrüsenüberfunktion ist eine große Variabilität des klinischen Bildes. Tatsächlich gibt es kein pathognomonisches Symptom für die Hyperthyreose, so daß es schwierig sein kann, wirkliche Krankheitssymptome von funktionellen Beschwerden zu differenzieren.
Gesteigerte Stoffwechselprozesse betreffen den Gesamtorganismus. Die Störung einer oder mehrerer Organfunktionen kann jedoch auch sehr stark im Vordergrund stehen.

Symptomatik

Siehe Tabelle 2.1.18, Symptom Struma siehe Tabelle 2.1.19.

Diagnostisches Vorgehen

Ausschlußdiagnostik

Der Ausschluß einer Hyperthyreose erfolgt zum einen mittels der Erhebung einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, zum anderen durch die Bestimmung des basalen Serum-TSH-Spiegels mit sensitiven Labormethoden. Ein im Normalbereich liegender basaler Serum-TSH-Wert schließt eine Schilddrüsenüberfunktion aus. Sehr seltene Ausnahmen sind das Vorliegen einer Schilddrüsenhormonresistenz oder eines TSH-produzierenden Hypophysenvorderlappenadenoms.

Nachweisdiagnostik

Der Nachweis einer Hyperthyreose ist notwendig, wenn klinische Symptome (Anamnese, körperlicher Untersuchungsbefund) sehr stark auf eine Schilddrüsenüberfunktion hindeuten sowie immer bei einem supprimierten basalen Serum-TSH-Wert.
Als nächster Schritt muß dann ein Parameter für das freie Thyroxin und das Trijodthyronin bestimmt werden.
Eine manifeste Hyperthyreose besteht, wenn der Serum-TSH-Spiegel supprimiert und das freie Thyroxin und/oder Trijodthyronin über die Norm erhöht gemessen werden. Eine latente Hyperthyreose ist definiert als isoliert supprimierter TSH-Wert bei normalen peripheren Schilddrüsenhormonwerten.
Eine alleinige Bestimmung peripherer Schilddrüsenhormone ohne das basale TSH ist unzureichend. Insbesondere bei Vorliegen einer isolierten T3-Hyperthyreose ist die Bestim-

Tab. 2.1.18 **Hyperthyreose – Klinische Symptome**

Organbeteiligung	Symptomatik
– Schilddrüse	Struma diffusa/nodosa
– Augen	endokrine Orbitopathie bei Hyperthyreose Typ Morbus Basedow
– Herz-Kreislauf-System	Tachykardie, Herzrhythmusstörungen (insbesondere supraventrikuläre Arrhythmien), Herzinsuffizienz, Mitralklappenprolaps
– Respirationstrakt	Belastungsdyspnoe
– Neuromuskuläres System	Nervosität, Schlaflosigkeit, feinschlägiger Fingertremor, Myopathien
– Haut- und Anhangsgebilde	warme, feuchte Haut, vermehrtes Schwitzen, Dermographismus, Haarausfall, prätibiales Myxödem, Nagelveränderungen
– Gastrointestinaltrakt	erhöhte Stuhlfrequenz, Diarrhoen, Appetitsteigerung, Gewichtsabnahme
– Knochen und Gelenke	Osteoporose, Osteomalazie, Akropachie
– endokrine Organe	Menstruationsstörungen, verminderte Libido und Potenz, verminderte Konzeptionsfähigkeit

Tab. 2.1.19 **Symptom Struma – Pathogenetische Einteilung***

- bei Jodmangel
- bei Immunthyreopathien
- mit Autonomie
- bei Zystenbildung, durch Blutung nach Trauma
- bei Entzündungen
- bei Schilddrüsentumoren
- bei neoplastischer Produktion von TSH (Thyreotropin) und TSH-ähnlichen Substanzen
- bei Akromegalie
- bei Enzymdefekten
- bei Hormonresistenz

bei Befall der Schilddrüse durch extrathyreoidale bzw. systemische Erkrankungen

* (nach Empfehlungen der für die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik und Diagnose von Schilddrüsenkrankheiten verantwortlichen Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 1992)

mung des Serum-TSH-Spiegels zum Nachweis der Hyperthyreose zwingend notwendig.

Differentialdiagnose

Besteht der Verdacht auf Vorliegen einer Immunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow, ist die Bestimmung der TSH-Rezeptor-Antikörper von großer Bedeutung. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Thyreoiditis Hashimoto mit passagerer Hyperthyreosesymptomatik sollten die TPO-Autoantikörper gemessen werden.
Die sonographische Untersuchung der Schilddrüse kann mit typischen Echomustern (Echoarmut) sowohl eine Immunthyreopathie charakterisieren als auch knotige Schilddrüsenbezirke aufdecken.
Bei Verdacht auf eine Schilddrüsenautonomie ist eine szintigraphische Untersuchung der Schilddrüse unverzichtbar, gegebenenfalls unter Suppressionsbedingungen (s. Abb. 2.1.8).
Bei Verdacht auf das Vorliegen eines hypothalamisch/hypophysären Prozesses ist eine entsprechende differenzierte Diagnostik einzuleiten.

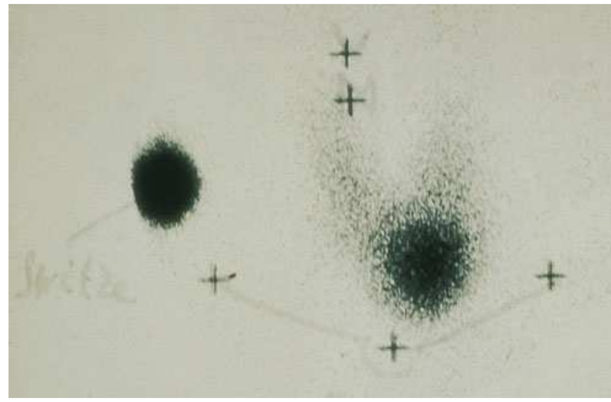


Abb. 2.1.8 Suppressionsszintigramm bei dekompensiertem autonomem Schilddrüsenadenom

Therapie

Grundsätzlich stehen zur Therapie der Schilddrüsenüberfunktion drei Behandlungsverfahren zur Verfügung
- die thyreostatische Behandlung
- die Schilddrüsenoperation
- die Radiojodbehandlung

Alle drei Behandlungsverfahren sind in der Lage, die Hyperthyreose zu beseitigen und eine euthyreote Stoffwechsellage herzustellen. Noch nicht gut etabliert ist die Rolle der Alkoholinstillation zur Behandlung unifokaler Autonomien.

Behandlung der Hyperthyreose Typ Morbus Basedow

Konservative Therapie

Obwohl die Therapie der Hyperthyreose durch eine bessere differentialdiagnostische Abgrenzung der Ursachen der Schilddrüsenüberfunktion kritischer und mehr gezielt zum Einsatz kommt, ergeben sich dennoch erhebliche Unsicherheiten, vor allem im Zusammenhang mit der konservativen Behandlung der Hyperthyreose Typ Morbus Basedow.

Indikation/Kontraindikation zur thyreostatischen Langzeittherapie
Die Indikation zur Behandlung der Hyperthyreose Typ Morbus Basedow mit Thyreostatika ist in der Regel bei Erstmanifestation der Erkrankung gegeben, insbesondere wenn keine bzw. nur eine geringe Schilddrüsenvergrößerung besteht (Durchführung siehe Plus 2.1.8).
Kontraindikationen einer thyreostatischen Therapie bei Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow liegen vor, wenn eine mechanische Beeinträchtigung durch eine ausgeprägte Schilddrüsenvergrößerung oder ein Malignom der Schilddrüse besteht. Schwere unerwünschte Wirkungen der thyreostatischen Medikamente zwingen zum Absetzen der konservativen Therapie. Bei multimorbiden schwerstkranken Patienten kann die konservativ-medikamentöse Behandlung in dem notwendigen Zeitraum oft keine stabile euthyreote Stoffwechsellage herstellen, so daß eine frühzeitige Schilddrüsenoperation unumgänglich wird. Bei fehlender Compliance verbietet sich eine medikamentöse Langzeittherapie grundsätzlich.

Frauen mit Kinderwunsch sollten vor Eintritt der Schwangerschaft einer definitiven Behandlung in Form einer Schilddrüsenoperation oder Radiojodbehandlung zugeführt werden, um eine thyreostatische Therapie während der Gravidität möglichst zu vermeiden.
Im Falle eines Rezidivs der Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow nach Abschluß der thyreostatischen Langzeittherapie kann grundsätzlich erneut eine konservative thyreostatische Behandlung durchgeführt werden. Auf Grund des individuell deutlich erhöhten Rezidivrisikos des jeweiligen Patienten nach dem ersten Rezidiv nach thyreostatischer Langzeittherapie ist jedoch eine definitive Behandlung mittels Schilddrüsenoperation oder Radiojodtherapie unbedingt zu empfehlen.

Therapiekontrollen
In der Initialbehandlung der Hyperthyreose sollten bis zum Erlangen der peripheren Euthyreose kurzfristig Kontrollen (etwa 2 mal wöchentlich) der Schilddrüsenfunktionswerte (fT3, fT4) und der Leukozytenwerte erfolgen. Nach Erreichen einer peripher euthyreoten Stoffwechsellage sind neben der klinischen Untersuchung in 3 monatlichen Abständen die Überprüfung der Schilddrüsenfunktionswerte (fT3, fT4) und in halbjährlichen Intervallen die Kontrolle des Serum-TSH-Wertes und eine sonographische Untersuchung der Schilddrüse notwendig. In der Regel ist die Durchführung einer Schilddrüsenszintigraphie, vor allem bei nicht ausgeprägt vergößerter Schilddrüse und fehlenden Schilddrüsenknoten, verzichtbar. Die Bestimmung der TSH-Rezeptor-Antikörper am Therapieende ermöglicht keine sichere Rezidivvorhersage für den individuellen Patienten (s. Plus 2.1.9).

Therapiedauer
Umfangreiche prospektive klinische Studien konnten zeigen, daß im Hinblick auf eine möglichst hohe Remissionsquote eine thyreostatische Langzeittherapie für etwa 12 Monate durchgeführt werden muß. Therapiezeiten, die kürzer als 6 Monate sind, werden von deutlich höheren Rezidivquoten gefolgt, während Behandlungszeiträume von 15–18 Monaten oder mehr keine besseren Remissionsergebnisse erzielen ließen.
Nach Therapieende ist ein „Follow-up“ mit Bestimmung der Schilddrüsenfunktionswerte in regelmäßigen Abständen wichtig, da der überwiegende Teil der Hyperthyreoserezidive in den ersten 6–12 Monaten auftritt. Im Falle eines Hyperthyreoserezidivs nach thyreostatischer Langzeittherapie sollten möglichst definitive Behandlungsformen wie die Schilddrüsenoperation oder Radiojodbehandlung angestrebt werden.

Besonderheiten in der Gravidität
Eine unbehandelte Schilddrüsenüberfunktion führt in der Schwangerschaft zu einer deutlich erhöhten Zahl an Aborten, Totgeburten sowie zu vorzeitiger Entbindung und hyposomalen Säuglingen und geht mit einer erhöhten Mißbildungsrate einher. Daher muß jede Hyperthyreose in der Schwangerschaft umgehend behandelt werden. Im Vordergund steht die Therapie mit Thyreostatika, da eine Radiojodtherapie kontraindiziert ist. Eine Operation der Schilddrüse ist nur selten indiziert, z. B. bei sehr ausgeprägter Struma, mechanischer Behinderung, Malignomverdacht oder schwersten allergisch-toxischen Reaktionen auf antithyreoidale Substanzen und sollte dann möglichst im 2. Trimenon durchgeführt werden. Die thyreostatische Therapie soll-

PLUS

2.1.8 Thyreostatische Langzeittherapie bei Hyperthyreose Typ Morbus Basedow

Die thyreostatische Behandlung sollte mit antithyreoidalen Medikamenten der Thionamidgruppe durchgeführt werden. Während die Dosierung der Initialtherapie z. B. für Thiamazol abhängig von Jodversorgung und Schwere der Erkrankung zwischen 10 und 40 mg/d anzusetzen ist, werden in der Erhaltungstherapie deutlich niedrigere Dosierungen von z. B. 2,5–10 mg Thiamazol/d verwendet. Propylthiouracil muß auf Grund seiner kürzeren Wirkzeit 2 x/d eingenommen werden. Möglichst niedrige Dosierungen der Initial- und Erhaltungstherapie sind vor allem in Hinblick auf das signifikant niedrigere Risiko von unerwünschten Wirkungen der thyreostatischen Medikamente anzustreben. Vor allem leichtere unerwünschte Wirkungen (z. B. Hautexanthem) treten auch im unteren Dosisbereich dosisabhängig auf und liegen nach Gabe von Thiamazol im niedrigen Dosierungsbereich (5–10 mg/ d) unter 10 %, steigen jedoch bei Dosierungen ab 60 mg Thiamazol auf über 30 % an. Nicht sicher dosisabhängig hingegen ist das Auftreten der mit einer Frequenz von 0,18 % sehr seltenen Agranulozytose, die überwiegend in den ersten 10 Wochen der Behandlung manifest wird.
Insbesondere im Hinblick auf die Remissionsquote nach Abschluß der thyreostatischen Langzeittherapie sind hohe Thyreostatikadosierungen initial und in der Erhaltungsphase nicht geeignet, die Remissionsquote noch weiter zu verbessern.

Kombinationstherapie
Die thyreostatische Langzeittherapie kann grundsätzlich als Monotherapie durchgeführt werden. In der Kombinationstherapie wird nach Erreichen der peripheren Euthyreose ein Schilddrüsenhormonpräparat in einer mittleren Dosierung von 100 µg/d zusätzlich eingesetzt. Die zu wählenden Thyreostatikadosen liegen etwas höher als bei der Monotherapie. Die Therapiekontrollen, insbesondere das Risiko einer Hypothyreoseentwicklung und eines Strumawachstums, sind unter einer Kombinationstherapie deutlich geringer.

2.1.9 Wertigkeit der TSH-Rezeptor-Antikörper-Bestimmung bei thyreostatischer Langzeittherapie

Nach einjähriger thyreostatischer Langzeittherapie ist von einer Rezidivquote der Hyperthyreose Typ Morbus Basedow zwischen 40 und 70 % der Patienten auszugehen. Zuverlässige Vorhersagekriterien für die Remission sind gegenwärtig nicht verfügbar. In zahlreichen retrospektiven und prospektiven Studien konnte klar gezeigt werden, daß positive oder negative TSH-Rezeptor-Antikörpertiter nicht geeignet sind, ein Rezidiv der Hyperthyreose Typ Morbus Basedow beim individuellen Patienten vorherzusagen. Allerdings erhöht die Persistenz von TSH-Rezeptor-Antikörpern nach thyreostatischer Langzeittherapie insgesamt das Rezidivrisiko. Die Strumagröße korreliert überraschend gut mit der Rezidivhäufigkeit.

te in der niedrigsten noch effektiven Dosierung begonnen (z.B. 10 mg Thiamazol/d) und sobald als möglich auf eine sehr niedrige Erhaltungsdosis reduziert werden. Zu hohe Dosierungen führen auf Grund des diaplazentaren Überganges der antithyreoidalen Substanzen zur Struma und Hypothyreose des Fetus. In der Gravidität ist eine Kombinationsbehandlung von Thyreostatika mit Levothyroxin kontraindiziert, da Schilddrüsenhormone nahezu nicht plazentagängig sind und bei euthyreoter Stoffwechsellage der Mutter dennoch eine Hypothyreose des Kindes bestehen kann. Unabhängig davon ist eine Stimulation auch der fetalen Schilddrüse durch diaplazentar passierende mütterliche TSH-Rezeptor-Antikörper möglich, so daß eine sorgfältige Kontrolle vor allem der kindlichen Herzfrequenz im gesamten Behandlungsverlauf erforderlich ist. Während die Gravidität die Aktivität des Autoimmunprozesses herabsetzt und passagere Remissionen eintreten können, kommt es in der Postpartalphase nicht selten zu einem Rezidiv der Hyperthyreose Typ Morbus Basedow. Regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenfunktion der Mutter sind nach der Entbindung von besonderer Bedeutung. Muß die thyreostatische Therapie während der Stillperiode fortgeführt werden, so sind Dosierungen von bis zu 15 mg Thiamazol als unbedenklich einzustufen, denn sie beeinflussen die Schilddrüsenfunktion des Kindes nicht.
Zusammenfassend sind durch eine effektive thyreostatische Therapie der Hyperthyreose in der Gravidität die erhöhte Mißbildungsrate sowie Komplikationen der Schwangerschaft deutlich zu senken, während es für eine Teratogenität der thyreostatischen Medikamente keinerlei Hinweise gibt.

Besonderheiten im Kindesalter

Im Vordergrund steht die Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen. Grundsätzlich entspricht das Vorgehen dem im Erwachsenenalter.

Dosierung
- Methimazol 0,5 mg/kgKG

Schilddrüsenoperation

Die Schilddrüsenoperation der Patienten mit Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow ist indiziert, wenn die Patienten ein Rezidiv der Hyperthyreose nach thyreostatischer Langzeittherapie erleiden und eine ausgeprägte Schilddrüsenvergrößerung (> 50 ml) bzw. eine Struma nodosa vorliegt. Bestehen mechanische Probleme oder ein Malignomverdacht, ist die Schilddrüsenoperation die Therapie der Wahl. Im Falle einer jodinduzierten Hyperthyreose steht ebenfalls, vor allem bei Versagen der medikamentös-konservativen Behandlung, die Schilddrüsenoperation im Vordergrund, da hier eine Radiojodbehandlung nicht effektiv sein kann.
Das Therapieziel der operativen Behandlung ist eine dauerhafte Beseitigung der Schilddrüsenüberfunktion. Um ein Rezidiv der Hyperthyreose zu vermeiden, sollte das Restvolumen der Schilddrüse postoperativ nicht mehr als 4 g betragen. In der Regel wird die Operation als beidseitige Strumaresektion unter Belassen kleiner dorsaler Schilddrüsenreste bzw. alternativ als einseitige Hemithyreoidektomie und subtotale Resektion kontralateral durchgeführt. Bei dieser Vorgehensweise beträgt das Risiko eines Hyperthyreoserezidivs 5%. Allerdings ist mit einer hohen postoperativen Hypothyreosehäufigkeit von 50% und mehr zu rechnen, die eine lebenslang durchzuführende Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen bei den Patienten notwendig macht (im Mittel 100 µg Levothyroxin/d).
Bei 1–3% der Patienten treten postoperativ einseitige Rekurrensparesen oder ein postoperativer Hypoparathyreoidismus auf.
Wesentlich ist es, daß postoperativ Kontrollen der Schilddrüsenfunktion (1 und 6 Monate postoperativ, dann jährliche Kontrollen) durchgeführt werden und binnen 6 Monaten nach der Operation das Schilddrüsenrestvolumen sonographisch bestimmt und dann jährlich überprüft wird. Die Stoffwechsellage sollte euthyreot mit im Normalbereich liegenden Serum-TSH-Werten (0,5–1 mU/l) eingestellt werden.

Radiojodtherapie

Die Radiojodbehandlung der Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow ist indiziert, wenn nach thyreostatischer Langzeittherapie ein Rezidiv auftritt und keine sehr starke Schilddrüsenvergrößerung bzw. mechanische Probleme oder ein Malignomverdacht bestehen.
Die Radiojodbehandlung ist kontraindiziert in der Schwangerschaft und Laktation und sollte bei einem Kinderwunsch innerhalb der nächsten 6 Monaten vermieden werden. Jodinduzierte Hyperthyreosen sind der Radiojodbehandlung nicht zugänglich. Bei hyperthyreoter Stoffwechsellage muß eine thyreostatische Vorbehandlung als Monotherapie durchgeführt werden, wobei eine niedrigdosierte Behandlung mit Thiamazol (nicht mehr als 20 mg/d) vor der Radiojodbehandlung nicht abgesetzt werden muß.
Ziel der Radiojodtherapie ist wiederum die dauerhafte Beseitigung der Schilddrüsenüberfunktion. Die Zieldosis beträgt 150–200 Gy. Es kommt hiermit bei über 80% der Patienten zu einer dauerhaften Beseitung der Schilddrüsenüberfunktion, zwischen 10 und 20% der Behandelten benötigen eine zweite Radiojodtherapie. Bei vielen Patienten (40% im 1. Jahr, danach jährlich weitere 3%) tritt allerdings nach der Behandlung eine substitutionsbedürftige Hypothyreose auf. Von großer Bedeutung sind daher regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenfunktion in zunächst halbjährlichen und später jährlichen Intervallen (fT4, TSH). Eine lebenslange Substitutionstherapie mit Levothyroxin muß dabei so dosiert werden, daß der Serum-TSH-Wert im unteren Normalbereich liegt.

Behandlung der Schilddrüsenautonomie

Grundsätzlich ist die konservativ-medikamentöse Behandlung der Schilddrüsenautonomie mit antithyreoidalen Substanzen nur zur Überbrückung bis zum Einsatz eines definitiven Behandlungsverfahrens wie der Operation oder Radiojodbehandlung sinnvoll. Da es keine Remission der Schilddrüsenautonomie gibt, muß die thyreostatische Langzeitbehandlung hier Ausnahmesituationen, z.B. bei Patienten mit schwersten Allgemeinerkrankungen im hohen Lebensalter und bei ausgeprägten Kontraindikationen gegen Operation (Multimorbidität) vorbehalten bleiben.

Subklinische Hyperthyreose

Die Indikation zur Behandlung der subklinischen Hyperthyreose bei Patienten mit funktioneller Schilddrüsenautonomie muß großzügig gestellt werden, da auch die latente Schilddrüsenüberfunktion ausgeprägte klinische Beschwerden verursachen kann und bei funktioneller Schilddrüsenautonomie im Zeitraum von etwa 10 Jahren in der Regel in eine manifeste Schilddrüsenüberfunktion übergeht. Nur im Falle eines sehr geringen Volumens der autonomen Adenome (< 10 ml) bei gleichzeitig niedriger als 2% liegendem Technetium-Uptake im Suppressionsszintigramm ist es ge-

rechtfertigt, die Therapie zurückzustellen. Entscheidend ist es, den Patienten über die Gefahr einer Jodkontamination aufzuklären, die insbesondere im Zusammenhang mit der Einnahme jodhaltiger Medikamente oder der Anwendung von Röntgenkontrastmitteln besteht und bei mindestens 30% der Patienten mit einer funktionellen Autonomie eine manifeste Hyperthyreose induzieren kann. Insbesondere bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, vor allem bei absoluter Arrhythmie sowie schweren psychischen Alterationen (z.B. Depression), sollte eine Behandlung auch der subklinischen Hyperthyreose bei funktioneller Schilddrüsenautonomie erfolgen. Ist es unvermeidbar, daß sich der Patient im Rahmen von Diagnostik oder Therapie einer Jodexposition unterzieht, besteht eine absolute Indikation zur Behandlung der funktionellen Schilddrüsenautonomie auch mit subklinischer Hyperthyreose. Dies gilt gleichermaßen für Patienten, die große nodöse Strumen mit mechanischer Behinderung oder einem Malignomverdacht aufweisen.

Manifeste Hyperthyreose

Eine manifeste Hyperthyreose bei funktioneller Schilddrüsenautonomie muß immer behandelt werden. Die Zeit bis zu einer definitiven Behandlung (Schilddrüsenoperation, Radiojodtherapie) sollte mit einer thyreostatischen Therapie überbrückt werden. Die medikamentöse Behandlung sollte zumindest eine peripher euthyreote Stoffwechsellage herstellen (fT4, fT3 im Normbereich), um den Patienten zu stabilisieren. Vor allem kardiale Begleiterkrankungen bzw. -symptome müssen ergänzend behandelt werden.

Operative Behandlung

Die Indikation zur Operation bei funktioneller Schilddrüsenautonomie ist vor allem bei großen nodösen Strumen mit multifokaler Autonomie und zusätzlichen minderspeichernden kalten Schilddrüsenknoten gegeben und besteht immer bei mechanischen Einengungen oder Malignomverdacht.

Eine unter Umständen zwingende Indikation zur Operation einer funktionellen Schilddrüsenautonomie besteht, wenn bei dem Patienten eine konservativ-medikamentös nicht beherrschbare jodinduzierte schwere Hyperthyreose vorliegt und nur durch vollständige Beseitigung des Jodpools der Schilddrüse eine Stabilisierung der Stoffwechsellage erreicht werden kann.

Die Ergebnisse moderner operativer Strategien, die dem Prinzip der „funktionskritischen Resektion" folgen und in Kenntnis der präoperativen Befunde von Sonographie und Szintigraphie das gesamte während der Operation darstellbare nodöse Gewebe entfernen und nur makroskopisch gesundes Gewebe in situ belassen, erreichen das Ziel einer stabilen Beseitigung der Hyperthyreose bei 95% der Patienten. Allerdings tritt postoperativ, abhängig von dem belassenen Schilddrüsenrest, bei bis zu 60% der Patienten eine substitutionsbedürftige Hypothyreose auf.

Postoperative Kontrolluntersuchungen

Von einer substitutionsbedürftigen Hypothyreose ist auszugehen, wenn postoperativ ein kleiner Schilddrüsenrest (< 4 g) besteht. Die Substitution erfolgt mit einem Levothyroxinpräparat (mittlere Dosis 100–150 μg).

Bei größeren Schilddrüsenresten sollte 8 Wochen postoperativ eine Kontrolluntersuchung der Schilddrüsenfunktion (fT4, fT3, TSH) durchgeführt werden und in Abhängigkeit des Ergebnisses bei latenter oder manifester Hypothyreose eine Substitution mit Levothyroxin begonnen bzw. bei euthyreoter Stoffwechsellage eine reine Rezidivprophylaxe der Struma mit 200 μg Jodid/d eingeleitet werden. Langfristig sind mindestens einmal im Jahr die Schilddrüsenfunktionswerte und eine Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse zu kontrollieren.

Radiojodtherapie

Die Indikation zur Radiojodbehandlung ist bei Patienten mit funktioneller Schilddrüsenautonomie, gering ausgeprägter Schilddrüsenvergrößerung ohne mechanische Einengungen oder Malignomverdacht zu stellen. Außerdem darf keine Jodkontamination vorliegen.

Vor Beginn der Radiojodbehandlung muß eine thyreostatische Therapie der Patienten zur Stabilisierung der Stoffwechsellage durchgeführt werden. Um gesundes Gewebe nicht unnötig der Strahlung auszusetzen, muß der basale TSH-Spiegel supprimiert werden (z.B. mit Trijodthyronin 60–80 μg über eine Woche).

Die Behandlung mit Jod-131 führt sowohl zur Normalisierung der Schilddrüsenfunktion als auch zu einer Volumenreduktion der funktionell-autonomen Struma. Die Durchführung der Behandlung kann entweder als fraktionierte Radiojodtherapie mit einer Standardaktivität durchgeführt oder in Form einer individuellen Berechnung der therapeutischen Aktivität im Rahmen eines vorgegebenen Dosiskonzeptes eingesetzt werden. Dabei wird die zur Behandlung notwendige therapeutische Aktivität für eine bestimmte Strahlendosis im Rahmen des Radiojodtests unter zusätzlicher Bestimmung des sonographischen Volumens ermittelt. Bei unifokaler funktioneller Schilddrüsenautonomie (Knotenvolumen) werden 300 Gy, bei multifokaler oder disseminierter Autonomie (Organvolumen) 150 Gy appliziert. Eine Strahlenthyreoiditis tritt etwa bei 10% der Patienten mit Schmerzen am 2. oder 3. Tag nach der Radiojodapplikation auf und ist spontan nach wenigen Tagen reversibel. Wie umfangreiche aktuelle Daten zeigen, ist als Folge einer Radiojodbehandlung weder ein erhöhtes Karzinomrisiko noch ein erhöhtes Risiko für genetische Schäden bei den 131-Jod-Dosen anzunehmen, die in der Therapie der funktionellen Schilddrüsenautonomie zum Einsatz kommen. Wegen möglicher teratogener Schäden muß allerdings vor Beginn der Radiojodbehandlung eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden. Nach einer Radiojodbehandlung sollte für 6 Monate eine Gravidität vermieden werden.

Nach Abschluß der Radiojodtherapie besteht bei ungefähr 80% der Patienten mit funktioneller Schilddrüsenautonomie eine euthyreote Stoffwechsellage, 5% weisen eine Hypothyreose auf, 15% der Patienten haben fortbestehend eine latente oder manifeste Hyperthyreose und müssen sich einer erneuten zweiten Radiojodtherapie unterziehen. Die Größenabnahme von funktionell autonomen Schilddrüsenknoten bei Patienten mit multifokaler Schilddrüsenautonomie beträgt nach Radiojodtherapie bis zu 50% des Ausgangsvolumens.

Kontrolluntersuchungen nach Radiojodbehandlung

Thyreostatisch behandelte Patienten mit manifester Hyperthyreose können nach erfolgreicher Radiojodtherapie etwa 4–6 Wochen nach der Behandlung die antithyreoidale Medikation absetzen. Patienten mit latenter Hyperthyreose bzw. euthyreoter Stoffwechsellage sollten zunächst vierteljährlich, später halbjährlich bezüglich ihrer Schilddrüsenfunktion überprüft werden. Die sonographische Volumenbestimmung erlaubt die Beurteilung der Größenabnahme des funktionell autonomen Gewebes. Mittels der Szintigraphie

bzw. Suppressionsszintigraphie ist zu beweisen, daß die funktionelle Autonomie erfolgreich eliminiert wurde.
Langfristig müssen alle Patienten, die sich einer Radiojodtherapie unterzogen haben, mindestens 1 mal jährlich bezüglich ihrer Schilddrüsenfunktion (fT3, fT4, TSH) untersucht werden. Ein Rezidiv der Schilddrüsenautonomie macht eine erneute szintigraphische Diagnostik notwendig. Eine sich nach der Radiojodbehandlung entwickelnde hypothyreote Stoffwechsellage muß rechtzeitig substituiert werden.

Jodinduzierte Hyperthyreose

Die jodinduzierte Schilddrüsenüberfunktion ist eine therapeutisch schwer zugängliche Situation, die vor allem beim alten Patienten häufig medikamentös-konservativ nicht beherrschbar ist.
In Abhängigkeit von der jeweils applizierten Jodmenge (meist mg- bis g-Bereich), der Masse des funktionell autonomen Schilddrüsengewebes (kritisches Volumen um 10 ml) und vom individuellen Technetium-Uptake unter Suppressionsbedingungen (Grenze 2–3%) ist das Risiko der Hyperthyreoseauslösung bei Patienten mit noch euthyreoter bzw. latent hyperthyreoter Stoffwechsellage zu bewerten.
Idealerweise sollte vor einer diagnostischen oder therapeutischen Jodapplikation die Schilddrüsenfunktionslage überprüft und im Falle eines krankhaften Befundes vor der Jodgabe behandelt werden. Da in der klinischen Praxis dieses Vorgehen nicht immer realisiert werden kann, ist bei unumgänglicher Jodexposition des Patienten (dringliche Indikation zur Diagnostik mit jodhaltigen Kontrastmitteln oder Therapie mit jodhaltigen Medikamenten wie Amiodaron) folgendes therapeutisches Vorgehen zu empfehlen: Bei Patienten mit funktioneller Schilddrüsenautonomie oder Morbus Basedow und Euthyreose muß Perchlorat (Irenat 3 x 400 mg = 3 x 20 Tropfen/d) 2 Tage vor der Jodexposition und bis mindestens 1 Woche danach verabreicht werden. Besteht bereits eine latente Hyperthyreose, muß zusätzlich zur Hemmung der Jodaufnahme in die Schilddrüse durch Perchlorat ein Hemmer der Schilddrüsenhormonsynthese in Form eines Thionamidthyreostatikums (z. B. Thiamazol 40–120 mg/d) per os im gleichen Zeitraum verabreicht werden. Bei bereits manifester Hyperthyreose sind Thionamide (i. v.) mit 3 x 40 (bis 3 x 80) mg/d, kombiniert mit Perchlorat, einzusetzen. In Abhängigkeit von den Schilddrüsenfunktionswerten und der klinischen Situation des Patienten muß entschieden werden, wie lange nach Jodexposition die Therapie fortgeführt werden kann. Eine definitive Behandlung der Schilddrüsenfunktionsstörung ist in jedem Fall anzustreben.

Thyreotoxische Krise

Die schwerste Entgleisung der Schilddrüsenüberfunktion bei ernsten Verläufen immunogener sowie nicht nichtimmunogener Hyperthyreosen, häufig in Zusammenhang mit einer Jodexposition, Streß, Traumen oder schweren Infektionen, stellt die thyreotoxische Krise dar. Das seltene Krankheitsbild ist mit einer hohen Letalität von bis zu 50% behaftet. Die Schilddrüsenhormonkonzentration kann nicht mit der Schwere des Krankheitsbildes korreliert werden. Klinische Leitsymptome wie die ausgeprägte Tachykardie bzw. Tachyarrhythmie über 150/min, erhebliche innere Unruhe, Schweißausbrüche, Temperaturanstieg und vor allem zerebrale Beteiligungen mit Adynamie, Bewußtseinsstörung, Somnolenz und Verwirrtheit bis zum Koma zeigen die krisenhafte Entwicklung der Schilddrüsenüberfunktion an.

Stadieneinteilung
- Stadium I: Adynamie, starke Durchfälle, Dehydration, Tachykardie von mehr als 150/Schlägen/min, Unruhe, Agitiertheit und Hyperkinesien
- Stadium II: zusätzlich Bewußtseinsstörungen, Somnolenz, psychotische Zeichen, örtliche und zeitliche Desorientiertheit
- im Stadium III: Koma

Die Therapie der thyreotoxischen Krise erfolgt unter intensivmedizinischen Bedingungen. Sie umfaßt die Gabe von Thiamazol (i. v., 3 x 80 mg/d) und die Gabe von Betablockern (Propranolol, bis zu 3 x 80 mg/d oral über Magensonde bzw. Pindolol 0,1 mg/h i. v.) zur Prophylaxe bedrohlicher Rhythmusstörungen und Behandlung der Tachykardie. Darüber hinaus sollten Glukokortikoide (z. B. 200–250 mg Prednisolon/d i. v.) verabreicht werden, um die periphere Konversion von T4 zu T3 zu hemmen und eine mögliche partielle Nebennierenrindeninsuffizienz zu beheben. Eine symptomatische Behandlung mit allen intensivmedizinischen Maßnahmen, einschließlich der Bilanzierung von Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, Senkung der Körpertemperatur, entsprechender Kalorienzufuhr (3000 kcal/d und mehr), und einer Thromboembolieprophylaxe ist zwingend.
Falls eine Besserung der krisenhaften Entwicklung nicht innerhalb von 2–3 Tagen zu erreichen ist, muß die Möglichkeit zur Durchführung einer Plasmapheresebehandlung gegeben sein. Bei jodinduzierter thyreotoxischer Krise kann bei fehlendem Ansprechen der konservativen Behandlungsmaßnahmen als Ultima ratio nur eine frühzeitige, trotz Hyperthyreose durchgeführte Schilddrüsenresektion die lebensbedrohliche Situation bessern.

Endokrine Orbitopathie

Synonym: endokrine Ophthalmopathie
englisch: endocrine ophthalmopathy

Die endokrine Orbitopathie ist eine Autoimmunerkrankung. Fast alle Patienten weisen gleichzeitig eine immunologisch ausgelöste Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow auf. Es ist bis heute nicht gesichert, inwieweit ein gemeinsames Antigen des Retroorbitalgewebes und der Schilddrüse bzw. der Thyreozyten existiert.
Klassifikation der endokrinen Orbitopathie siehe Tabelle 2.1.20.

Tab. 2.1.20 **Schweregrade der endokrinen Ophthalmopathie***

I	Oberlidretraktion (Dalrymple-Phänomen), Konvergenzschwäche (Moebius-Zeichen)
II	mit Bindegewebsbeteiligung (Lidschwellungen, Chemosis, Tränenträufeln, Photophobie)
III	mit Protrusio bulbi sive bulborum (pathologische Hertelwerte mit und ohne Lidschwellungen)
IV	mit Augenmuskelblockierungen (unscharfe Bilder, Doppelbilder)
V	mit Hornhautaffektionen (meistens Lagophthalmus mit Trübungen und Ulzerationen)
VI	mit Sehausfällen bis Sehverlust (Beteiligung des N. opticus)

* (Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie)

Grundlagen

Epidemiologie

Etwa 40% der Patienten mit endokriner Orbitopathie entwickeln diese gleichzeitig mit der Hyperthyreose Typ Morbus Basedow, bei ungefähr 20% der betroffenen Patienten geht die endokrine Orbitopathie der immunogenen Hyperthyreose voraus, und bei weiteren etwa 40% der Patienten stellt sich die endokrine Orbitopathie erst nach der Manifestation der Hyperthyreose Typ Morbus Basedow ein. Die Häufigkeit des Auftretens einer endokrinen Orbitopathie bei Patienten mit Morbus Basedow variiert insgesamt zwischen 13 und 91%, wobei schwere Verläufe der endokrinen Orbitopathie seltener sind als mäßig ausgeprägte Formen der endokrinen Orbitopathie.

Pathogenese und Pathophysiologie

Bis heute ist es nicht möglich gewesen, einen auslösenden Faktor für die endokrine Orbitopathie zu definieren. Theorien zur Pathogenese der endokrinen Orbitopathie, die einen sog. Exophthalmus-produzierenden Faktor (EPF) oder einen Zusammenhang mit der hypophysären TSH-Produktion annahmen, konnten nicht bestätigt werden.
Die aktuelle Vorstellung zur Pathogenese der endokrinen Orbitopathie postuliert, daß bei Patienten mit Immunthyreopathien zirkulierende T-Lymphozyten nicht nur gegen Antigene der Thyreozyten, sondern auch gegen Antigene der Fibroblasten im Orbitabereich sowie auch selten gegen prätibiales subkutanes Gewebe gerichtet sein können. Das T-lymphozytäre Infiltrat der Orbitalregion und die Interaktion mit den Fibroblasten scheint, vergleichbar mit dem Ablauf der Immunthyreopathie, über Zytokinproduktion, Expression verschiedener immunmodulierender Genprodukte (z.B. HLA-DR, ICAM-1) eine Stimulation der Fibroblasten und damit eine Perpetuierung des autoimmunologischen Prozesses zu verursachen. Die Glykosaminoglykanproduktion in den Fibroblasten wird darüber hinaus stimuliert. Die ausgeprägte Schwellung der Augenmuskulatur mit der Folge einer Volumenvermehrung in der knöchern begrenzten Orbita, einer Protrusio, Chemosis, periorbitalen Schwellung, Konjunktivitis, sekundären Degeneration der Augenmuskeln, Fibrosierung bis zu ausgeprägten Muskelblockaden kommt überwiegend durch die starke Hydrophilie der Glykosaminoglykane zustande.
Die pathophysiologischen Abläufe bei der Entwicklung der endokrinen Orbitopathie sind in vielerlei Hinsicht noch nicht ausreichend geklärt. Insbesondere ist offen, warum beim individuellen Patienten verschiedene klinische Symptome im Vordergrund stehen können und bei gleicher Therapieführung der Schweregrad der endokrinen Orbitopathie sehr stark variieren kann.

Klinisches Bild und Diagnostik

Der in der Regel über viele Jahre sich erstreckende Verlauf der Erkrankung ist wellenförmig und durch zahlreiche Rezidive gekennzeichnet, wobei individuell die Ausprägung der Erkrankung und ihr Verlauf äußerst unterschiedlich sind. Abbildung 2.1.9 zeigt eine Patientin mit Morbus Basedow und endokriner Orbithopathie.

Diagnostisches Vorgehen

Orientiert an der Klassifikation der endokrinen Orbitopathie, hat es sich bewährt, Verlaufsbögen mit der Dokumentation des Gesamtbefundes und der klinischen Beschwerden



Abb. 2.1.9 Hyperthyreose Typ Morbus Basedow mit endokriner Orbitopathie (Schweregrad IV)

sowie objektiver meßdiagnostischer Methoden des betroffenen Patienten anzulegen.
Die spezielle ophthalmologische Untersuchung sollte folgende diagnostische Kriterien umfassen:
Untersuchung von
- Lidspaltenweite
- Oberlidmittebeweglichkeit
- Lidschlusses
- Lidödemen und Bindehautbeteiligung
- Exophthalmus (Exophthalmometer nach Hertel)
- möglichem Strabismus
- max. Bulbushebung
- Hornhautbeteiligung und
- Visus

Darüber hinaus sollte die Augenmuskeldicke sonographisch, gegebenenfalls auch computer- bzw. kernspintomographisch, bestimmt werden.

Differentialdiagnose

Insbesondere dann, wenn ein einseitiger Exophthalmus vorliegt, muß differentialdiagnostisch ein retroorbitaler Tumor ausgeschlossen werden. Eine computer- bzw. kernspintomographische Untersuchung ist unerläßlich.
Darüber hinaus muß vor allem bei Patienten, bei denen Augensymptome bei euthyreoter Stoffwechsellage und fehlendem Nachweis der TSH-Rezeptor-Autoantikörper, d. h. ohne Zeichen der Immunthyreopathie, vorliegen, eine differentialdiagnostische Abklärung zum Ausschluß entzündlicher Erkrankungen anderer Genese, von Venenthrombosen, Blutungen sowie malignen oder neurologischen Krankheitsbildern durchgeführt werden.

Therapie der endokrinen Orbitopathie

Indikation und Durchführung der Behandlung einer endokrinen Orbitopathie sollten in enger Zusammenarbeit von betreuendem Endokrinologen/Thyreologen und spezialisiertem Ophthalmologen und gegebenenfalls dem Strahlentherapeuten und Hals-Nasen-Ohren-Spezialisten erfolgen.
Insgesamt ist die Therapie problematisch, da weder nebenwirkungsarme noch kausale Behandlungsverfahren zur Verfügung stehen.
Bei gleichzeitigem Auftreten einer Hyperthyreose Typ Morbus Basedow ist es wesentlich, mittels einer thyreostatischen Therapie bzw. der Schilddrüsenoperation oder Radiojodbehandlung eine euthyreote Stoffwechsellage herzustellen, wobei alle 3 Therapieformen ohne positive Wirkung auf den Verlauf der endokrinen Orbitopathie zu sein scheinen.

Spezielle Therapie

Einfache lokale Maßnahmen wie das Hochlagern des Kopfes, die Anwendung künstlicher Tränen sowie das Tragen einer getönten Brille unterstützen die gesamte Therapie und lindern subjektive Beschwerden des Patienten. Ein Nikotinabusus sollte unbedingt eingestellt werden, da die Orbitopathie durch das Rauchen ungünstig beeinflußt wird.
Eine medikamentöse Behandlung der endokrinen Orbitopathie ist nur im aktiven Stadium der Erkrankung erfolgversprechend. Die Indikation zur therapeutischen Intervention muß gestellt werden, wenn eine Protrusio bulbi mit Augenmuskelbeteiligung (ab Stadium IV) vorliegt. Im chronischen Krankheitsverlauf kann es notwendig werden, chirurgische Behandlungsmaßnahmen einzusetzen; konservativ-medikamentöse Therapieformen können dann den Krankheitsprozeß nicht mehr wesentlich beeinflussen.

Konservative Therapie

Steroide
Eine symptomatische, entzündungshemmende Therapie mit Glukokortikoiden führt in der floriden Erkrankungsphase bei mindestens zwei Drittel der Patienten zu einer deutlichen Befundbesserung, wenn auch keine Heilung eintritt. Die Behandlung wird als kurzzeitig hochdosierte Steroidstoßtherapie durchgeführt, beginnend mit z. B. Prednisolon (1 mg/kgKG für 1–2 Wochen), mit dann schrittweiser Reduktion um 10–20 mg innerhalb von 2–4 Wochen, wobei eine Erhaltungsdosis von 20 mg/d bis zu etwa 6 Monaten beibehalten werden kann. Falls die klinische Symptomatik der endokrinen Orbitopathie im Behandlungsverlauf wieder zunimmt, muß die Steroiddosis länger auf einem höheren Niveau gehalten werden. Eine hochdosierte intravenöse Behandlung (bis zu 500 mg Methylprednisolon für 3 Tage) mit anschließend weiterer oraler Prednisolonbehandlung wird bei Beteiligung des N. opticus bzw. drohendem Visusverlust geraten.
Auf Grund der bekannten unerwünschten Wirkung einer hochdosierten Glukokortikoidbehandlung ist es zwingend, bei strenger Indikationsstellung eine engmaschige Überwachung des Patienten zu gewährleisten.

Retrobulbärbestrahlung
Die Retrobulbärbestrahlung wird bei endokriner Orbitopathie als ebenfalls entzündungshemmende Behandlung eingesetzt, indem durch die lokale Bestrahlung der Orbita wahrscheinlich das entzündliche lymphozytäre Infiltrat zerstört und ein antiproliferativer Effekt auf Fibroblasten und die Produktion von Glukosaminoglykanen ausgeübt wird. Auch hier ist der Behandlungseffekt davon abhängig, daß ein florides Stadium der endokrinen Orbitopathie vorliegt.
Die Durchführung der Retrobulbärbestrahlung setzt eine exakte Applikation (wenig Streustrahlung) und eine ausreichende Strahlendosis, die optimal mit 10–20 Gy als Herddosis angegeben wird, voraus. Die Netzhaut soll außerhalb des Strahlenfeldes liegen. Die Bulbi sind abgedeckt, kleine Bestrahlungsfelder werden seitlich appliziert. Dabei ist die Rate der unerwünschten Wirkungen gering. Kontraindiziert ist die Retrobulbärbestrahlung bei diabetischer Retinopathie, da die Blutungsgefahr gesteigert ist. In der ersten Woche tritt eine verstärkte, aber passagere Schwellung retrobulbär auf, weshalb die Retrobulbärbestrahlung immer mit einer begleitenden Steroidgabe von 20–25 mg Prednisolon einhergehen muß. Daher gilt die Retrobulbärbestrahlung bei akuter Verschlechterung von Visus und Gesichtsfeld (Konussyndrom) als kontraindiziert, da durch die anfängliche Schwellung die Gefahr einer fortschreitenden Schädigung des N. opticus im Vordergrund steht.

Chirurgische Therapie

Die chirurgischen Maßnahmen umfassen die Dekompressionsoperation, eine Reduktion des Orbita-Fettgewebes sowie Eingriffe an den äußeren Augenmuskeln und Augenlidern.
Die Orbitadekompression ist auch im Stadium einer akuten endokrinen Orbitopathie indiziert, wenn eine schwere Alteration des Nervus opticus mit Visus und Gesichtsfeldverlust besteht, die unter hochdosierter Glukokortikoidtherapie nicht beeinflußt werden kann. Ein maligner Exophthalmus mit ausgeprägten Hornhautveränderungen ist ebenfalls eine

Indikation zur rasch durchzuführenden Dekompressionsoperation.
In Abhängigkeit von den chirurgischen Möglichkeiten der einzelnen Zentren steht als Dekompressionsverfahren die Entfernung der medialen und unteren Orbitawand mit gleichzeitiger Ausräumung des Siebbeines im Vordergrund.
Eine Korrektur der extraokulären Augenmuskeln ist bei persistierenden Doppelbildern indiziert und wird im Rahmen einer Schieloperation vorgenommen, wenn eine Korrektur mit Prismengläsern nicht ausreichend ist.
Im Falle einer Lidretraktion bzw. einer persistierenden Protrusio kann eine operative Lidverlängerung vorgenommen werden.

Therapiekontrolle

Eine engmaschige Überwachung von Patienten mit endokriner Orbitopathie im floriden Stadium ist zwingend, um den Therapieerfolg zu kontrollieren, aber auch, um eine trotz der Behandlung mögliche Verschlechterung des Krankheitsbildes (Visusverschlechterung, Gesichtsfeldeinschränkungen, Hornhautläsionen) sofort zu erkennen und ggf. therapeutisch zu intervenieren.

Verlauf und Prognose

Die verschiedenen klinischen Symptome der endokrinen Orbitopathie haben unterschiedliche Prognosen. Während die Lidretraktion, das periorbitale Ödem und die Konjunktivitis sich in der Regel ohne spezifische Therapie bei etwa 80% der Patienten deutlich bessern, weisen die Augenmuskelbeteiligung bei 30–40% der betroffenen Patienten und die Protrusio bulbi bei 10% der Patienten eine spontane Remissionsrate auf.
Aktuelle Untersuchungen zeigen, daß mittels einer Steroidtherapie oder einer Retrobulbärbestrahlung ein vergleichbarer Therapieeffekt bei Patienten mit florider, noch nicht lange bestehender endokriner Orbitopathie zu erreichen ist. Der Behandlungserfolg betrifft am ehesten die rückläufige Weichteilschwellung. Augenmuskelbeteiligung und Protrusio bulbi sind therapeutisch schlechter zugänglich. Je länger die endokrine Orbitopathie besteht (mehr als 1 Jahr und länger), desto geringer ist die Chance, einen Therapieerfolg zu erzielen.
Inwieweit eine Verbesserung des Behandlungserfolges durch die Kombination von Retrobulbärbestrahlung und Steroidtherapie zu erreichen ist, ist derzeit auf Grund des Fehlens kontrollierter Studien noch unklar.
Nach erfolgreicher Therapie der Hyperthyreose Typ Morbus Basedow kann es auch bei stabil euthyreoter Stoffwechsellage im weiteren Verlauf bei bis zur Hälfte der betroffenen Patienten zur Entwicklung bzw. erneuten Verschlechterung einer endokrinen Orbitopathie kommen. Daher sind auch in der euthyreoten Stoffwechsellage mindestens halbjährliche Kontrolluntersuchungen zu empfehlen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Es ist erforderlich, den Patienten darüber aufzuklären, daß bei ihm eine lebenslang kontrollbedürftige chronische Autoimmunerkrankung vorliegt, die unabhängig von der Behandlung der Schilddrüsenerkrankung jederzeit zu erneuten Symptomen oder einer Befundverschlechterung führen kann. Der Patient muß wissen, daß er mindestens einmal jährlich eine Kontrolle des augenärztlichen Befundes sowie eine Überprüfung der Schilddrüsenfunktion vornehmen lassen sollte. Im Falle einer Befundverschlechterung mit Symptomen der endokrinen Orbitopathie muß er umgehend seinen behandelnden Endokrinologen und Augenarzt aufsuchen, um entsprechende diagnostische und therapeutische Schritte einleiten zu lassen.

Thyreoiditis

Synonym: Schilddrüsenentzündung
englisch: thyroiditis

Die verschiedenen Formen der Schilddrüsenentzündung werden hinsichtlich ihrer Ätiologie in akute, subakute und Sonderformen eingeteilt (s. Tab. 2.1.21). Im Vergleich zu den eher selten beschriebenen Krankheitsbildern stellt die subakute Thyreoiditis de Quervain die häufigste Form der schmerzhaften entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen dar. Die Autoimmunthyreoiditis Typ Hashimoto ist von großer klinischer Bedeutung als häufigste Ursache der Hypothyreose.

Tab. 2.1.21 **Schilddrüsenentzündungen – Einteilung**

Akute Thyreoiditis – eitrige/nichteitrige Form – nach Trauma – strahleninduziert
subakute Thyreoiditis Typ de Quervain
Autoimmunthyreoiditis
Thyreoiditis bei infiltrativen Schilddrüsenprozessen – spezifisch granulomatöse Formen – fibrös/invasiv sklerosierende Thyreoiditis Riedel
Sonderformen – Thyreoiditis bei Zytokintherapie – Thyreoiditis bei AIDS – Thyreoiditis nach hoher Jodzufuhr

Akute Thyreoiditis

Das Leitsymptom aller akuten Schilddrüsenentzündungen ist der ausgeprägte Schmerz in der Schilddrüsenregion.

Diagnostisches Vorgehen

Laboruntersuchungen
- BSG
- Blutbild
- Differentialblutbild
- Entzündungsparameter

Schilddrüsenfunktion
- TSH
- fT4
- fT3

Sonographie
Feinnadelpunktion
- von Bedeutung für die bakteriologische Diagnostik sowie zur Abgrenzung des in der Differentialdiagnose zu beachtenden anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms

Szintigraphie
- nicht obligat

Bakterielle Thyreoiditis

Die Ursache der äußerst seltenen akuten Thyreoiditis in ihrer eitrigen Form ist ein abszedierender bzw. phlegmonöser bakterieller Infekt, ausgehend von einer Tonsillitis oder Pharyngo-Laryngitis mit hämatogener, lymphogener, selten thrombophlebitischer Streuung. Häufigste Erreger sind Staphylokokken, Streptokokken oder Pneumokokken, seltener Salmonellen oder Escherichia coli. Initial kommt es zu einer schweren klinischen Symptomatik mit Schüttelfrost, Fieber, den typischen klinischen Zeichen einer akuten bakteriellen Infektion im Bereich der Halsregion mit äußerst schmerzhafter und derb tastbarer Schwellung des betroffenen Schilddrüsenbezirkes, Hautrötung, Überwärmung sowie regionärer Lymphknoten- und Weichteilschwellung. Das klinische Labor zeigt die typischen Parameter einer akuten bakteriellen Infektion mit beschleunigter BSG, Leukozytose mit Linksverschiebung und Vermehrung der α_2-Globuline. In der Regel besteht eine euthyreote Stoffwechsellage, äußerst selten treten passager Hyperthyreosen auf. Sonographisch sind die betroffenen Schilddrüsenbezirke echoarm, bei Zystenbildung echofrei. Die Schilddrüsenszintigraphie erbringt keinen weiteren Informationsgewinn und zeigt in den Entzündungsgebieten nichtspeichernde Areale, die neben funktionsaktiven Schilddrüsenbezirken liegen. Die mittels Feinnadelpunktion der Schilddrüse gewonnene Zytologie ermöglicht eine bakteriologische Untersuchung mit Erregernachweis und läßt differentialdiagnostisch eine Thyreoiditis de Quervain oder ein Schilddrüsenmalignom, insbesondere das undifferenzierte Schilddrüsenkarzinom, sicher abgrenzen.
Therapeutisch ist neben der Verordnung von Bettruhe und dem Auflegen einer Eiskrawatte im Halsbereich eine gezielte, am Antibiogramm orientierte antibiotische sowie antiphlogistische Therapie nötig. Um eine mediastinale Abszedierung zu verhindern, kann eine Entlastungspunktion oder baldige Inzision indiziert sein. Falls sich ein Schilddrüsenabszeß gebildet hat oder der Durchbruch eines Schilddrüsenabszesses in den Bereich von Ösophagus, Trachea oder Mediastinum festgestellt wird, muß immer eine sofortige operative Versorgung erfolgen.
Die Prognose der eitrigen Thyreoiditis ist sehr gut. Es kommt in der Regel zu einer komplikationslosen Ausheilung nach einer 4wöchigen Krankheitsdauer. Nur bei sehr ausgedehnter Gewebezerstörung kann es zu einer vorübergehenden oder auch permanenten Hypothyreose kommen.

Beteiligung bei anderen Erkrankungen

Eine akute nichteitrige infektiöse Thyreoiditis wird als Schilddrüsenbeteiligung im Rahmen von allgemeinen bakteriellen oder viralen Infektionen, insbesondere im Halsbereich (Tonsillen, Ohren, Nasennebenhöhlen, Bronchien, Bronchiektasen), beschrieben.
Klinisch überwiegen die Zeichen des allgemeinen Infektes bei gleichzeitiger fokaler oder diffus schmerzhafter Schilddrüsenschwellung sowie regionärer Lymphknotenvergrößerung.
Laborchemisch wird die typische Konstellation des bakteriellen oder viralen Infektes gefunden, die Stoffwechsellage ist euthyreot. Sonographisch typisch sind inhomogene, überwiegend echoarme Reflexmuster, bei Virusinfektionen in der Regel diffus, über die ganze Schilddrüse verteilt. Außerdem sollte im Hinblick auf eine evtl. notwendige antibiotische Therapie ein Erregernachweis angestrebt werden. Therapeutisch müssen Antiphlogistika sowie bei bakteriellen Infektionen eine gezielte Antibiose eingesetzt werden. Bei Virusinfektionen steht im Vordergrund der Einsatz von Glukokortikoiden, um die akute Schmerzsymptomatik zu lindern. Prognostisch ist immer eine komplikationslose Ausheilung dieser akuten nichteitrigen Thyreoiditis zu erwarten.
Langfristig kommt es zu einer komplikationslosen Ausheilung. Nur selten entwickelt sich ein persistierender Knoten im betroffenen Schilddrüsenbezirk, der dann weitere Kontrollen notwendig macht.

Subakute Thyreoiditis de Quervain

Die Ursache der subakuten Thyreoiditis de Quervain ist bis heute nicht eindeutig geklärt, wobei am ehesten eine Virusätiologie anzunehmen ist. Unter den schmerzhaften entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen ist diese Thyreoiditisform die häufigste. Zumeist verläuft sie subakut, kann jedoch einen akuten oder auch sehr leichten Verlauf ohne wesentliche klinische Symptomatik aufweisen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die akut-subakute Thyreoiditis de Quervain beginnt häufig 10 bis 14 Tage nach einer vorangegangenen Virusinfektion. Sie betrifft überwiegend Frauen im mittleren Lebensalter und führt zu einem Krankheitsbild mit ausgeprägter klinischer Symptomatik wie allgemeiner Abgeschlagenheit, Fieberanstieg, sehr ausgeprägter Druckschmerzhaftigkeit der Schilddrüsenregion. Die Schmerzen strahlen häufig zum Ohr aus und werden im Rahmen einer Hals-Nasen-Ohrenärztlichen Infektion oft fehlinterpretiert. Zumeist ist die Schilddrüse asymmetrisch und dabei derbknotig tastbar vergrößert.

Diagnostisches Vorgehen

Von seiten des klinischen Labors imponiert eine stark beschleunigte BSG bei sonst unauffälligen Blutwerten.
Bei akuten und schweren Verlaufsformen kommt es fast immer zu einer transienten Hyperthyreose, die durch die entzündliche Zerstörung von Thyreozyten mit Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen zustande kommt. Bei leichteren Verlaufsformen besteht eine euthyreote Stoffwechsellage. Passager können TPO- und Thyreoglobulin-Antikörper nachweisbar werden.
Sonographisch finden sich sehr inhomogene und überwiegend fleckige echoarme Areale in den betroffenen Schilddrüsenbezirken. Zur Sicherung der Diagnose ist eine zytologische Abklärung durch eine Feinnadelpunktion der Schilddrüse anzustreben. Der Nachweis von mehrkernigen Riesenzellen in dem zytologischen Präparat beweist die Diagnose einer Thyreoiditis de Quervain.
Eine szintigraphische Darstellung der Schilddrüse erbringt keinen weitergehenden Informationsgewinn, es zeigen sich in den betroffenen Schilddrüsenbezirken minderspeichernde, inhomogen dargestellte Schilddrüsenbezirke.

Therapie

Während bei sehr gering ausgeprägter klinischer Symptomatik die Gabe von Antiphlogistika (Diclofenac 50–150 mg/d oder Indomethacin 50–150 mg/d) eine rasche Besserung herbeiführt, ist bei schwereren Verlaufsformen mit starken Schmerzen im Schilddrüsenbereich nur durch die Gabe von Glukokortikoiden eine rasche Stabilisierung des klinischen Befundes zu erreichen. Allerdings wird der natürliche Verlauf der Erkrankung dadurch nicht beeinflußt. Die Glukokortikoidtherapie muß hochdosiert (30–60 mg Prednisolon/d) begonnen werden, eine Dosisreduktion erfolgt schrittweise, in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf. Eine zu rasche Reduktion der Glukokortikoiddosis führt häufig zu einer erneuten klinischen Befundverschlechterung mit Zunahme der Schmerzen und allgemeinen Symptome. Bei schweren Verlaufsformen der Thyreoiditis de Quervain kann eine niedrigdosierte Glukokortikoidtherapie über 3–6 Monate notwendig werden. Die schwere akute Symptomatik ist innerhalb von 1–2 Tagen nach Beginn der Glukokortikoidtherapie schlagartig gebessert. Im Falle eines fehlenden Behandlungserfolges muß die Diagnose überprüft werden. Bei transienter Hyperthyreose ist die Gabe von Thyreostatika nicht indiziert, da die durch entzündliche Prozesse induzierte Ausschüttung von präfomierten Schilddrüsenhormonen dadurch nicht beeinflußt werden kann.
Zur symptomatischen Therapie der Hyperthyreosesymptomatik können β-Rezeptorenblocker (z. B. Propranolol 3 x 20–40 mg/d) eingesetzt werden.

Kontrolluntersuchungen

Kontrolluntersuchungen sind im Anfangsstadium der Thyreoiditis de Quervain in wöchentlichen Abständen (Klinik, BSG, Sonographie und Schilddrüsenfunktionswerte) durchzuführen. In Abhängigkeit vom klinischen Bild muß individuell entschieden werden, in welchen Zeitintervallen weitere Kontrollen sinnvoll sind. Bei Befundverschlechterung unter Therapie muß die Glukokortikoiddosis evtl. erneut erhöht werden.

Verlauf und Prognose

In der Regel ist die Thyreoiditis de Quervain nach 3–6 Monaten im Sinne einer Restitutio ad integrum ausgeheilt. Schwere Verläufe können bis zu einem Jahr therapiebedürftig sein. Sehr selten persistieren im Sonogramm inhomogen echoarme Strukturen; meistens normalisiert sich auch dieses vollständig. Insgesamt selten, bei schweren Verläufen, kommt es infolge der Thyreoiditis de Quervain zur Entwicklung einer substitutionsbedürftigen Hypothyreose.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Wird die Diagnose einer Thyreoiditis de Quervain bei einem Patienten gestellt, so ist er darüber zu informieren, daß es sich um eine gutartige Schilddrüsenerkrankung handelt, die in der Regel völlig komplikationslos im Sinne einer Restitutio ad integrum ausheilt. Gleiches gilt für die sehr seltenen Formen der akuten bakteriellen oder viralen Thyreoiditis, die nach erfolgreicher Therapie praktisch immer ohne Folgen ausheilen.

Autoimmunthyreoiditis

Die chronische lymphozytäre Thyreoiditis Hashimoto kann als atrophische Thyreoiditis mit meist symptomloser, langsamer Destruktion des Organs verlaufen oder als klassische Hashimoto-Thyreoiditis mit einer Schilddrüsenhypertrophie in Form einer kleinknotigen schmerzlosen Struma einhergehen. Histologisch findet sich eine ausgeprägte lymphozytäre und plasmazelluläre Infiltration der Schilddrüse.
Die Thyreoiditis Hashimoto weist eine familiäre Häufung mit Assoziation von HLA-Markern (HLA-DR3, DR5, B8) auf. Darüber hinaus ist eine häufige Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen wie der perniziösen Anämie und insbesondere mit Endokrinopathien wie dem Morbus Addison und dem Typ-I-Diabetes zu finden.
Sehr selten treten lokale Beschwerden auf, die dann eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegen die subakute Thyreoiditis de Quervain erforderlich machen. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur Zerstörung von Follikeln und fibrösen Umwandlung des Schilddrüsengewebes. Charakteristisch für die Autoimmunthyreoiditis sind eine diffuse Echoarmut der Schilddrüse („schwarze Schilddrüse“, s. Abb. 2.1.10) sowie deutlich erhöhte Autoantikörper gegen die Schilddrüsenperoxidase (TPO-Antikörper) und gegen Thyreoglobulin. Mit einer Feinnadelpunktion der Schilddrüse läßt sich zytologisch das charakteristische lymphozytäre Infiltrat der Schilddrüse nachweisen.
Bisher gibt es keine kausale Behandlung der Autoimmunthyreoiditis. Bei nicht vorhersehbarem Krankheitsverlauf sind Remissionen selten, überwiegend führt die Autoimmunthyreoiditis zur Fibrosierung bzw. Atrophie der Schilddrüse und schließlich zur Hypothyreose. Die Behandlung konzentriert sich auf die Substitution der Hypothyreose mit Schilddrüsenhormonen.

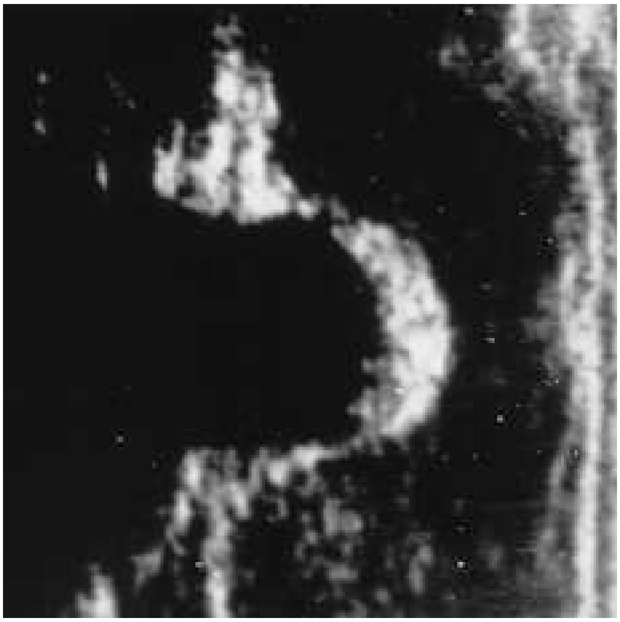


Abb. 2.1.10 Autoimmunthyreoiditis Hashimoto (Sonographie); diffuse Echoarmut („schwarze Schilddrüse“)

Postpartumthyreoiditis

Die Postpartumthyreoiditis ist eine Sonderform der Autoimmunthyreoiditis. In der Frühphase dieser schmerzlosen Thyreoiditis tritt häufig eine passagere, nicht mehr als 2–3 Monate anhaltende Hyperthyreose auf, der häufig eine ebenfalls passagere hypothyreote Phase folgt. Auch nach Wiedererlangen der euthyreoten Stoffwechsellage sollte einmal jährlich die Schilddrüsenfunktion überprüft werden, da im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung deutlich häufiger eine Entwicklung in die Autoimmunthyreoiditis mit Hypothyreose beobachtet wird.

Fibröse/invasiv-sklerosierende Thyreoiditis Riedel

Diese Thyreoiditisform wird als Manifestation einer sog. multifokalen Fibrose diskutiert, ihre Ätiologie ist bis heute unbekannt. Männer sind häufiger als Frauen betroffen, der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Bei einer Häufigkeit von 1 : 2000 aller operierten Strumen ist sie eine Rarität. Charakteristisch ist die Beteiligung der parathyreoidalen Halsweichteile.
Bei Systemerkrankungen wie der multifokalen Fibrose, Zystinose, Hämochromatose, Sklerodermie, Sarkoidose, Amyloidose sowie spezifisch-granulomatösen Infektionen (Tuberkulose, Lues) kann es zur Infiltration der Schilddrüse und je nach Ausmaß des Organbefalls auch zur Funktionsstörung, zu sonographisch echoarm inhomogenen Reflexmustern und szintigraphischer Minderspeicherung kommen.
Klinisch ist eine rasche schmerzlose Strumaentwicklung auffällig, die unilateral oder auch diffus die gesamte Schilddrüse betreffen kann und neben einem ungewöhnlich derben, „eisenharten" Tastbefund sich vor allem durch die Ausdehnung auf Nachbarstrukturen der Schilddrüse (z.B. Halsmuskulatur) gegenüber allen anderen Schilddrüsenentzündungen abgrenzt. Lymphknotenschwellungen sind nicht vorhanden. Differentialdiagnostisch muß immer ein maligner Prozeß im Schilddrüsen- oder Halsbereich abgeklärt werden.
Laborchemisch besteht in der Regel eine Euthyreose, sehr selten entwickelt sich auf Grund des entzündlichen Prozesses eine Hypothyreose. Sonographisch stellen sich die betroffenen Schilddrüsenareale inhomogen und überwiegend echoarm bzw. echofrei dar. Szintigraphisch ist eine inhomogene Aktivitätsverteilung auffällig. Bei diffuser Schilddrüsenfibrose kann der szintigraphische Befund sogar unauffällig sein. Zytologisch findet sich eine das normale Schilddrüsengewebe ersetzende, chronisch fibrosierende Entzündung. Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen ein Spindelzellkarzinom bzw. ein undifferenziertes Karzinom kann äußerst schwierig sein.
Gegenwärtig existiert keine kausale Therapie der Thyreoiditis Riedel. Versuchsweise wurden hochdosiert Glukokortikoide eingesetzt. Im Falle der Hypothyreose muß eine Schilddrüsenhormonsubstitution erfolgen.
Eine chirurgische Intervention ist immer dann notwendig, wenn Komplikationen der organüberschreitenden Fibrose wie eine Tracheal- oder Gefäßkompression auftreten. Auch bei nicht sicher ausschließbarem Malignomverdacht muß eine histologische Klärung mittels einer Schilddrüsenoperation herbeigeführt werden. Nicht selten wird die Diagnose erst retrospektiv histologisch gestellt.
Die Langzeitprognose der Erkrankung ist vor allem abhängig von anderen Organmanifestationen wie der fibrösen, sklerosierenden Mediastinitis, der retroperitonealen Fibrose sowie einer möglichen sklerosierenden Cholangitis und mesenterialen Pannikulitis.

Sonderformen der Thyreoiditis

Traumatisch

Durch ein akutes Trauma, z.B. einen Schlag im Halsbereich, eine Zerrung bzw. ein Schleudertrauma im Rahmen eines Unfalls, aber auch durch schweres Heben oder Pressen kann eine akute unspezifische nichteitrige Thyreoiditis auftreten. Klinisch imponiert die akut auftretende, sehr schmerzhafte Schilddrüsenschwellung mit Spannungsgefühl, sie entwikkelt sich diffus oder fokal knotig neu oder auch in vorher bestehenden Strumen. Das Allgemeinbefinden ist sehr stark beeinträchtigt.
Die Laborparameter einschließlich der Schilddrüsenhormonwerte sind in der Regel unauffällig. In den betroffenen Schilddrüsenbezirken zeigen sich sonographisch echoarme bzw. echofreie zystische Strukturen, die im Fall der szintigraphischen Darstellung als nichtspeichernde kalte Bezirke imponieren. Zytologisch ist eine reaktive seröse Entzündung und intrathyreoidale Blutung nachweisbar. Bei der häufigen Superinfektion des betroffenen Schilddrüsenbezirks muß wiederum ein Erregernachweis durchgeführt werden. Um eine komplikationslose Ausheilung zu gewährleisten, sollte das Exsudat möglichst ausgiebig und komplett im Rahmen der Feinnadelpunktion abpunktiert werden. Differentialdiagnostisch muß an eine Einblutung in eine vorbestehende Zyste gedacht werden. Therapeutisch ist eine symptomatische Therapie (Anlegen einer Eiskrawatte) und systemisch die Gabe von Antiphlogistika und Glukokortikoiden geeignet, um eine rasche Besserung der klinischen Symptomatik zu erreichen.

Strahlenexposition

Die akute Strahlenthyreoiditis kann im Rahmen einer hochdosierten Radiojodbehandlung oder externen Radiatio der Halsregion als überschießend ablaufendes Äquivalent des Strahleneffekts mit Ionisierung von Zellinhalten entstehen.
Durch die konsequente Gabe von Glukokortikoiden (Prednisolon 40 mg/d für eine Woche) bei Patienten im Rahmen einer Radiojodbehandlung hat die akute Strahlenthyreoiditis keine wesentliche klinische Relevanz mehr. Im Falle ihres Auftretens zeigt die Strahlenthyreoiditis in der Regel einen klinisch milden Verlauf, der durch die Gabe von Antiphlogistika bzw. Glukokortikoiden rasch beherrscht werden kann.

Thyreoiditis bei Sarkoidose

Eine Schilddrüsenbeteiligung bei Patienten mit Sarkoidose oder einer anderen Systemerkrankung ist selten (3–4%). Klinisch imponieren immer die Symptome der Grunderkrankung bzw. zusätzlich die Zeichen einer sich entwickelnden Hypothyreose.
Diagnostisch ist neben der Klärung der Schilddrüsenfunktionslage ein inhomogen, überwiegend echoarmes Sonographiemuster typisch. Zytologisch wird das charakteristische Zellbild der Grunderkrankung, z.B. der Sarkoidose, gefunden. Die differentialdiagnostische Abgrenzung zur Thyreoiditis de Quervain kann schwierig sein, bei der spezifisch granulomatösen Thyreoiditis einer Sarkoidose liegen Granulome jedoch monomorph interstitiell vor und gehen nicht von destruierten Follikeln aus.

Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung. Relevant ist die Schilddrüsenhormonsubstitution im Falle einer Hypothyreose.

Thyreoiditis bei Lues oder bei Tuberkulose

Die Häufigkeit dieser Form der Thyreoiditis ist für die Infektion mit Treponema pallidum bei 3% und mit Mycobacterium tuberculosis bei 9% im europäischen Raum anzunehmen.
Laborchemisch zeigen sich die Befunde der Grunderkrankung. Im Falle einer Abszeßbildung muß eine chirurgische Sanierung durchgeführt werden. Langzeitkontrollen von Schilddrüsenfunktion und -morphologie sind notwendig.

Thyreoiditis bei Therapie mit Zytokinen

Die in den letzten Jahren vermehrt zum Einsatz kommende Therapie mit Zytokinen, wie z.B. Interferon-α/γ oder Interleukinen bei Patienten mit malignen Tumoren (z.B. malignes Melanom oder Nierenzellkarzinom), führt zu der klinischen Beobachtung von Veränderungen der Schilddrüsenmorphologie und -funktion dieser Patienten. Offensichtlich kommt es im Rahmen der Behandlung mit Zytokinen zu reversiblen, sehr selten auch anhaltenden Störungen funktioneller und/oder morphologischer Schilddrüsenparameter, die auf einer Induktion oder Reaktivierung von Autoimmunprozessen der Schilddrüse basieren.
Auf Grund der zur Verfügung stehenden Literaturberichte muß davon ausgegangen werden, daß als Folge einer Zytokinbehandlung ganz überwiegend passagere Funktionsstörungen, vor allem Hyperthyreosen und vorübergehende Anstiege von Schilddrüsenautoantikörpern, gefunden werden. In der Regel kommt es nicht zu einem langfristig behandlungsbedürftigen Befund.

Thyreoiditis bei AIDS

Eine Schilddrüsenbeteiligung in Form einer Thyreoiditis bei Patienten mit AIDS ist auf die häufigen opportunistischen Infektionen (z.B. Zytomegalie-Virus, Pneumocystis carinii, Toxoplasmose, Aspergillus) oder den Befall durch ein Kaposi-Sarkom, ein Lymphom oder Schilddrüsenkarzinom zurückzuführen. Wenn auch die klinische Behandlung von den Symptomen der Grundkrankheit AIDS dominiert wird, kann sich im Verlauf der Thyreoiditis bei AIDS eine substitutionsbedürftige Hypothyreose entwickeln. Vor allem im Hinblick auf die zunehmenden Möglichkeiten lebensverlängernder Therapiemaßnahmen ist eine Kontrolle endokriner Funktionen wie auch der Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit AIDS regelmäßig durchzuführen. Die Sonographie der Schilddrüse zeigt im Falle des Erregerbefalls überwiegend inhomogene und echoarme Muster, die diffus bzw. fokal über die Schilddrüse verteilt sind. Zytologisch sollte wiederum ein Erregernachweis durchgeführt werden.
Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung. Bei nachgewiesener Hypothyreose ist eine Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen anzustreben.

Schilddrüsenmalignom

Synonym: Schilddrüsenkrebs, Schilddrüsentumor
englisch: thyroid carcinoma

Grundlagen

Epidemiologie

Der weit überwiegende Teil der Malignome der Schilddrüse sind Karzinome. Karzinome der Schilddrüse sind selten und machen nur etwa 0,5% aller Malignome aus. In Deutschland liegt die Inzidenz bei 3 Patienten pro 100000 Einwohner/Jahr. Die alterskorrigierte Mortalität macht 0,5 pro 100000 Einwohner im Jahr aus.
Bei Frauen werden Schilddrüsenkarzinome 2-3mal häufiger als bei Männern gefunden.

Ätiologie

In Abhängigkeit von der Intensität der feingeweblichen Aufarbeitung bei autoptischen Untersuchungen der Schilddrüse werden klinisch nichtmanifeste Mikrokarzinome, sog. okkulte Schilddrüsenkarzinome, in einer Häufigkeit von 5–35% gefunden. Diese bis zu 1 cm im Durchmesser großen papillären Mikrokarzinome entstehen möglicherweise im frühen Erwachsenenalter und bleiben zumeist „okkult". Inwieweit durch die Einwirkung von bestimmten „Promotoren" aus diesen okkulten Mikrokarzinomen klinisch manifeste Befunde entstehen, ist bisher nicht geklärt.
Hingegen ist die Rolle ionisierender Strahlen bei der Entstehung maligner Schilddrüsenprozesse als ätiologischer Faktor seit Jahrzehnten belegt. So führt zum Beispiel eine Bestrahlung im Halsbereich (5–10 Gy) bei Kindern und Jugendlichen nach einer Latenzperiode zu Schilddrüsenknoten und papillären Schilddrüsenkarzinomen. Ebenso führte die Inkorporation radioaktiver Jodisotope nach dem Reaktorunglück von Tschernobyl in den betroffenen Gebieten zu einer gehäuften Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen. Eine Radiojodtherapie (Dosisbereich oberhalb 20 Gy) führt dagegen ebenso wie früher diagnostisch angewendete 131-Joddosen nicht zur vermehrten Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen.
Inwieweit die chronisch-lymphatische Thyreoiditis einen Risikofaktor für das maligne Lymphom der Schilddrüse darstellt, ist derzeit noch nicht sicher belegt.

Pathophysiologie

Obwohl Schilddrüsenmalignome eine große histologische Vielfalt aufweisen, gehen über 90% aller Schilddrüsenkarzinome als differenzierte Tumoren entweder von den follikelepithelbildenden Thyreozyten oder den parafollikulären C-Zellen aus neuroektodermalem Ursprung aus.
Klassifikation und Häufigkeit von maligen Schilddrüsentumoren siehe Tabelle 2.1.22.
Sämtliche nicht von den Thyreozyten oder C-Zellen ausgehenden Schilddrüsenmalignome, wie z.B. das Sarkom, das maligne Lymphom oder Teratom, nicht klassifizierbare maligne Tumoren oder Metastasen extrathyreoidaler Tumoren, sind als Raritäten zu betrachten.
Hervorzuheben ist, daß das C-Zell-Karzinom (medulläres Karzinom) bei 25% der Patienten familiär gehäuft gefunden

Tab. 2.1.22 **Klassifikation, Häufigkeit, Prognose und Tumormarker von Schilddrüsenkarzinomen**

Histologie	Herkunft	Häufigkeit (%)	Prognose 10 Jahre Überlebensrate	Tumormarker
differenziert				
– papillär (Mikrokarzinome, gekapselte und diffus sklerosierende Karzinome)	Thyreozyten	50	85–90 %	TG
– follikulär (gekapselt, minimal, grob-invasive Karzinome)	Thyreozyten	30	60–75 %	TG
– medullär	C-Zellen	10	50–60 %	CT
undifferenziert				
– anaplastisch (spindelzellig, polymorphzellig, kleinzellig)	Thyreozyten (?)	10	Median: 100 Tage	keine

TG = Thyreoglobulin, CT = Kalzitonin

wird. Dieses familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom ist dann als Erkrankung der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) zu betrachten und wird bei gleichzeitigem Vorkommen bilateraler Phäochromozytome und/oder einer Nebenschilddrüsenhyperplasie als MENIIa bezeichnet, hingegen im Falle der Kombination mit neurokutanen Tumoren oder Schleimhautneurinomen als MENIIb klassifiziert. Durch den Einsatz genetischer Marker für das autosomal-dominant vererbte MEN-II-Syndrom (verschiedene Punktmutationen im Bereich der extrazellulären Domäne des Ret-Protonkogens auf Chromosom 10) können aus Familien mit MENII nicht betroffene von genetisch betroffenen Familienmitgliedern unterschieden und die diagnostischen und therapeutischen Strategien entsprechend modifiziert werden.

Metastasierung und Prognose

Die histologische Klassifikation maligner Schilddrüsentumoren richtet sich heute überwiegend nach prognostischen Gesichtspunkten (s. Tab. 2.1.22, modifiziert nach Angaben der WHO). Der Metastasierungsweg papillärer Schilddrüsenkarzinome ist fast ausschließlich lymphogen, sehr selten kann bei invasiv wachsenden papillären Karzinomen eine Lungenmetastasierung auch in Form einer disseminierten Aussaat auftreten. Follikuläre Schilddrüsenkarzinome metastasieren überwiegend hämatogen.
Die fehlende Radiojodspeicherung bei meist erhaltener Thyreoglobulinbildung unterscheidet onkozytäre Schilddrüsenkarzinome von den follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinomen. Es handelt sich dabei um einen semimalignen Tumor.
C-Zell-Karzinome bilden sowohl lymphogen als auch hämatogen Metastasen; die anaplastischen undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist schon Fernmetastasen bei lokal infiltrierendem Wachstum im Schilddrüsen- und Halsbereich auf.
Die prognostische Klassifikation von Schilddrüsentumoren zeigt, daß der überwiegende Teil der betroffenen Patienten geheilt werden kann. Dies liegt im wesentlichen darin begründet, daß bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen mit langsamem Wachstum und gleichzeitig effektiven diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten die Erkrankung rechtzeitig erkannt und behandelt werden kann.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms wird entweder im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung eines Schilddrüsenknotens oder als Zufallsbefund bei der Schilddrüsenoperation einer Struma nodosa festgestellt.

Malignitätsrisiko des Schilddrüsenknotens

Insbesondere wegen der hohen Prävalenz von nodösen Schilddrüsenveränderungen im Strumaendemiegebiet Deutschland ist die differentialdiagnostische Abklärung einer malignen Schilddrüsenerkrankung äußerst schwierig. Grundsätzlich ist jeder Schilddrüsenknoten auch für eine maligne Veränderung verdächtig.
Bei dem überwiegenden Teil der Patienten, die sich zur differentialdiagnostischen Abklärung einer Struma nodosa vorstellen, ergibt die Anamnese keine richtungweisenden Befunde. Anamnestische und klinische Hinweise s. Tabelle 2.1.23.
Differenzierte Schilddrüsenkarzinome können durch Anamnese oder klinische Symptome nicht charakterisiert werden.

Spätsymptome

Alle klassisch angegebenen Symptome einer malignen Struma, wie Schluckbeschwerden, Stridor, obere Einflußstauung, Rekurrensparese oder Horner-Symptomenkomplex, sind eindeutig Spätsymptome eines schon fortgeschrittenen Schilddrüsenmalignoms und in der Regel bei den langsam wachsenden differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nicht anzutreffen.
Die in Tabelle 2.1.23 dargestellten klinischen Befunde können die Wahrscheinlichkeit, daß ein Schilddrüsenkarzinom vorliegt, verstärken oder auch abschwächen. Dabei ist der Solitärknoten eines jüngeren Mannes eher malignomverdächtig als Knoten in einer Struma multinodosa der älteren Frau. Grundsätzlich sind Solitärknoten häufiger nicht gutartig als Knoten in multinodösen Strumen. Derbe und schlecht verschiebliche Schilddrüsenknoten sind häufiger nicht gutartig, können jedoch auch durch Verkalkungen oder entzündliche Veränderungen bedingt sein. Lymphknotenvergrößerungen im Halsbereich stellen einen wesentlichen Hinweis auf ein Schilddrüsenmalignom dar.

Tab. 2.1.23 **Differentialdiagnose minderspeichernder (kalter) Schilddrüsenknoten**

Untersuchung	Hinweise auf ein Schilddrüsenmalignom
Anamnese	
– Alter	– < 31 Jahre und > 60 Jahre
– Geschlecht	– männlich
– Bestrahlung	– Halsbestrahlung in der Kindheit
– Familienanamnese	– 25% der medullären Schilddrüsenkarzinome kommen familiär, bei multipler endokriner Neoplasie Typ II vor
klinische Untersuchung	
– SD-Knoten	– solitärer Knoten, schnell wachsend, schlecht verschieblich, Zeichen der lokalen Infiltration (Rekurrensparese, Horner, Schluckbeschwerden)
– zervikale Lympknoten	– indolent
– Sonographie	– echoarmer, echokomplexer Knoten
– Szintigraphie	– minder- oder nichtspeichernder Knoten („kalter" Knoten)
– Zytologie	– maligne Zellen/ follikuläre Neoplasie
Laboruntersuchung	
– Kalzitonin	– erhöht oder pathologischer Anstieg nach Pentagastrin (Familienscreening)
– CEA	– erhöht, wenn Kalzitonin erhöht (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
Genanalyse	– bei familiärem medullären Schilddrüsenkarzinom Nachweis von Mutationen typisch für die MENII

Diagnostisches Vorgehen

Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen (Bestimmung des Kalzitonin- und CEA-Wertes, molekulargenetische Untersuchungen) sind nur dann sinnvoll, wenn der Verdacht eines C-Zell-Karzinoms besteht.
Die Bestimmung des Thyreoglobulins (TG) ist ausschließlich nach Thyreoidektomie postoperativ in der Nachsorge differenzierter, von den Thyreozyten abstammenden Schilddrüsenkarzinomen einzusetzen. Präoperativ trägt dieser Wert nicht zur Unterscheidung zwischen gutartigen und malignen Schilddrüsenerkrankungen bei. In Ausnahmefällen kann bei unbekanntem Primärtumor und metastasierender maligner Erkrankung ein extrem hoher Thyreoglobulinspiegel auf ein Schilddrüsenkarzinom hinweisen.
Die Schilddrüsenfunktionslage muß festgestellt werden; sie spricht bei hypothyreoter oder hyperthyreoter Situation eher gegen das Vorliegen eines Schilddrüsenmalignoms und eher für thyreoiditische Prozesse oder Veränderungen bei Schilddrüsenautonomie.

Bildgebende Verfahren

Im Vordergrund steht in der Erstdiagnostik die sonographische Untersuchung der Halsregion, wobei sich maligne Schilddrüsenknoten praktisch immer echoarm darstellen. Bei Knoten, die größer als 1 cm im Durchmesser sind, sollte eine szintigraphische Untersuchung durchgeführt werden, wobei minder- bzw. nichtspeichernde, sog. kalte Schilddrüsenknoten ein höheres Malignitätsrisiko als mehrspeichernde warme bzw. heiße Schilddrüsenknoten aufweisen. Sonographisch echoarme und szintigraphisch kalte Schilddrüsenknoten müssen mittels der Feinnadelpunktion zytologisch weiter abgeklärt werden.

Feinnadelpunktion/Zytologie

Eine zytologische Untersuchung ist bei jedem Solitärknoten der Schilddrüse anzustreben. Im Falle eines erhöhten Malignitätrisikos sollten auch Knoten mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm feinnadelpunktiert und zytologisch untersucht werden. Grenzen der zytologischen Untersuchung ergeben sich bei Patienten mit Struma multinodosa und zystischen Knoten bei der sog. follikulären Neoplasie sowie oxyphilen bzw. onkozytären Neoplasien. Im Falle einer unauffälligen Zytologie ist die Wahrscheinlichkeit eines Schilddrüsenkarzinoms äußerst gering, die diagnostische Sensitivität der zytologischen Untersuchung liegt bei 0,93–0,99. Die diagnostische Spezifität ist schlechter, sie liegt bei 0,5 und variiert in Abhängigkeit von der jeweils untersuchten Gruppe sehr stark.
Eine falsch-negative Zytologie ist bei 50% der Patienten auf okkulte Mikrokarzinome zurückzuführen. Der systematische Einsatz der Punktionszytologie kann die Zahl der Patienten, die sich einer Schilddrüsenoperation unterziehen müssen, vermindern. Ein positiver zytologischer Befund ist für die Operationsplanung von großem Vorteil.

Differentialdiagnose

In der differentialdiagnostischen Abklärung vor allem von Solitärknoten der Schilddrüse sollte ein kombinierter Einsatz von klinischer Untersuchung, Sonographie und Szintigraphie sowie Feinnadelpunktion mit zytologischer Untersuchung des Knotens erfolgen. Bei unauffälligem zytologischem Befund kann ein Schilddrüsenknoten in halbjährlichen Abständen kontrolliert werden, Solitärknoten jüngerer Patienten sind jedoch möglichst einer histologischen Klärung mittels der Schilddrüsenoperation zuzuführen. Wenn bei den Kontrolluntersuchungen eine Wachstumstendenz auffällt und immer wenn auf Grund von Anamnese und Begleitumständen ein erhöhtes Malignitätsrisiko anzunehmen ist, muß eine histologische Untersuchung des suspekten Knotens durchgeführt werden.

Diagnostische Irrtümer

Insbesondere die falsche Interpretation des Stellenwertes verschiedener diagnostischer Maßnahmen kann zu Fehldiagnosen führen.
Besondere Aufmerksamkeit ist angezeigt, wenn unter suffizienter medikamentöser Therapie, vor allem auch postoperativ, ein deutliches Strumawachstum beobachtet wird. Auch bei unauffälliger Schilddrüse kann eine knotige Schwellung im Halsbereich der Lymphknotenmetastase eines Schilddrüsenkarzinoms entsprechen.

Stark erhöhte Thyreoglobulin-Werte im Serum werden bei Patienten mit Struma oft fälschlicherweise im Sinne eines Schilddrüsenmalignoms interpretiert.
Eine häufige Fehldiagnose zytologischer Befunde der Schilddrüse erfolgt dann, wenn wegen Hyperthyreose thyreostatisch behandelte Patienten feinnadelpunktiert werden. Auf Grund der laufenden antithyreoidalen Behandlung kann ein falsch-positiver zytologischer Befund erhoben werden.

Therapie

Für eine erfolgreiche Therapie von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ist im besonderen Maße eine sehr gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den behandelnden Internisten, Chirurgen, Nuklearmedizinern, Strahlentherapeuten und Pathologen zu fordern. Gerade weil es sich bei Schilddrüsenmalignomen um seltene Tumoren handelt, sollte die Behandlung und Nachsorge dieser Patienten immer in einem Zentrum erfolgen, das über große Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen verfügt.
Die Primärbehandlung ist immer eine chirurgische. Zur Operationsvorbereitung muß die Stoffwechsellage der Schilddrüse definiert sein, eine sonographische und szintigraphische Schilddrüsenuntersuchung sowie eine Zytologie des suspekten Areals vorliegen. Eine Röntgenaufnahme der Lunge zum Nachweis bzw. Ausschluß von Metastasen, ggf. auch eine Computertomographie, ist notwendig. Allerdings muß beachtet werden, daß jodhaltige Kontrastmittel zu vermeiden sind, um die postoperativ notwendige Radiojodbehandlung in ihrer Durchführung nicht zu behindern. Präoperativ muß darüber hinaus die Rekurrensfunktion mittels Laryngoskopie abgeklärt werden. Besteht der Verdacht auf ein C-Zell-Karzinom, ist im Hinblick auf eine multiple endokrine Neoplasie ein gleichzeitig bestehendes Phäochromozytom mittels Katecholaminbestimmung auszuschließen.

Operative Therapie

Das chirurgische Verfahren der Wahl ist die totale Thyreoidektomie, die die Voraussetzung für eine sinnvolle postoperative Radiojodtherapie und vor allem den Einsatz des Markers Thyreoglobulin in der postoperativen Nachsorge darstellt. Im Falle eines lokal-invasiven Wachstums, vor allem bei großen (>3 cm) oder multifokalen Tumoren sowie bei Patienten mit über 45 Jahren, ist eine selektive Lymphknotendissektion im zentralen Kompartiment (paratracheal, parajugulär) vorzunehmen. Im Falle eines Tumorbefalls der lokalen Lymphknoten muß daran eine modifizierte Neck-Dissektion angeschlossen werden. Falls nur zufällig im Rahmen einer Schilddrüsenoperation ein okkultes papilläres Schilddrüsenkarzinom (<1 cm) festgestellt wird, kann von der Durchführung einer Neck-Dissektion Abstand genommen werden. Die chirurgische Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms muß immer eine totale Thyreoidektomie vorsehen, da diese Malignome multifokal entstehen können. Bei Vorliegen eines anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms ist meistens die radikale Entfernung des Tumors nicht mehr durchführbar, so daß nur eine palliative Reduktion der Tumormasse angestrebt werden kann.

Radiojodtherapie

Nach totaler Thyreoidektomie wird bei Vorliegen eines papillären oder follikulären Schilddrüsenmalignoms eine Radiojodbehandlung durchgeführt, um noch vorhandenes Rest-Schilddrüsengewebe zu abladieren sowie radiojodspeichernde Metastasen zu erkennen.
Voraussetzung für eine effektive Radiojodtherapie ist, daß der basale Serum-TSH-Wert >30 mE/l beträgt, so daß die Radiojodbehandlung etwa 4–6 Wochen nach der Thyreoidektomie durchgeführt werden kann. Direkt postoperativ dürfen daher keine Schilddrüsentherapeutika verabreicht werden.
Eine erste Kontrolle der Schilddrüsenszintigraphie muß 3–4 Monate nach der ersten Radiojodbehandlung nach mindestens 4 wöchigem Absetzen der Schilddrüsenhormonsubstitution durchgeführt werden. Im Falle des Nachweises von radiojodspeichernden Metastasen oder noch verbliebenem Schilddrüsengewebe muß unmittelbar eine zweite Radiojodtherapie angeschlossen werden. Wenn radiojodspeicherndes Tumorgewebe auch weiterhin nachweisbar ist, muß dieses Vorgehen mit weiteren Radiojodbehandlungen mehrfach wiederholt werden. Hierbei ist der limitierende Faktor die toxische Knochenmarkschädigung bzw. eine Pneumonitis im Falle einer diffusen Lungenmetastasierung.

Perkutane Radiojodtherapie

Liegt ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom vor, so kann unmittelbar postoperativ eine palliative Strahlentherapie zur Minderung lokaler Komplikationen veranlaßt werden. Besteht ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium, ist eine lokale Radiatio sinnvoll, vor allem bei nicht radiojodspeichernden Tumorresten oder Metastasen.

Schilddrüsenhormontherapie

Nach totaler Thyreoidektomie ist eine konsequente Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie notwendig. Bei differenzierten papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinomen kann erst nach der postoperativen Radiojodbehandlung eine Schilddrüsenhormongabe erfolgen. Bei dem medullären Schilddrüsenkarzinom und anaplastischen Tumoren kann unmittelbar postoperativ die Substitutionstherapie begonnen werden. Eine TSH-Suppression ist nur bei papillären und follikulären Schilddrüsentumoren anzustreben. Diese ist bei der Behandlung des anaplastischen oder medullären Schilddrüsenkarzinoms nicht notwendig.
Auf Grund des radikalen chirurgischen Eingriffes an der Schilddrüse kommt es bei einem höheren Prozentsatz der Patienten nach totaler Thyreoidektomie zur Entwicklung einer parathyreopriven Tetanie (4–6%). Eine adäquate Therapie mit Vitamin D (200 000–600 000 E/Woche) sowie Kalzium (1 g/d) muß bei Vorliegen eines postoperativen Hypoparathyreoidismus gewährleistet sein.

Chemotherapie

Auf Grund der vorliegenden klinischen Daten ist die Chemotherapie des Schilddrüsenkarzinoms als eine rein palliative Behandlung zu werten, die bei Patienten zum Einsatz kommt, bei denen die zur Verfügung stehenden Behandlungsstrategien der Chirurgie und Strahlentherapie das Tumorwachstum nicht beherrschen. In der Regel handelt es sich um Patienten mit ausgedehnten anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen.

Als Mono- oder Kombinationstherapie stehen im Vordergrund die Gabe von Adriamycin und Cisplatin, wobei zu bemerken ist, daß die Ansprechrate dieser Behandlung unter 30% liegt.

Nachsorge, Verlauf und Prognose

In den ersten 10 postoperativen Jahren sollten in halbjährlichen Abständen Untersuchungen erfolgen. Über Anamnese und Untersuchung des Lokalbefundes hinaus muß eine Sonographie der Halsregion sowie die Bestimmung des Tumormarkers Thyreoglobulin bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (papillär, follikulär) bzw. Kalzitonin bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom erfolgen. Im Falle des Anstieges eines der Tumormarker muß eine erweiterte Diagnostik mit bildgebenden Verfahren durchgeführt werden. Beim papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinom steht hier die 131-Jodszintigraphie im Vordergrund, ergänzt durch Röntgenaufnahmen der Lunge, gegebenenfalls eine Oberbauchsonographie und computertomographische bzw. knochenszintigraphische Darstellungen.

Liegt ein Rezidiv des Schilddrüsenkarzinoms vor, muß bei differenzierten papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen eine erneute 131-Radiojodbehandlung erfolgen. Bei sehr ausgedehnten Tumoren und immer bei Patienten mit dem Rezidiv eines C-Zell-Karzinoms muß eine erneute chirurgische Therapie angestrebt werden.

Ergibt sich in der Nachsorge von Schilddrüsenkarzinompatienten kein Hinweis für ein Rezidiv des Tumors (vollständige Ablation des Schilddrüsengewebes und kein Nachweis von jodspeichernden Metastasen in der 131-Jodszintigraphie, unauffällige Thyreoglobulinspiegel), so müssen keine weiteren szintigraphischen Untersuchungen erfolgen.

Nach 10jähriger postoperativer Nachsorge ist es bei Rezidivfreiheit vertretbar, die Nachuntersuchungsintervalle auf 1 Jahr auszudehnen. Allerdings ist es notwendig, Patienten mit Schilddrüsenkarzinom über Jahrzehnte lebenslang zu überwachen, da auch zu späteren Zeitpunkten noch ein Rezidiv des Schilddrüsentumors beobachtet werden kann.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei Patienten mit malignen Schilddrüsentumoren ist eine eingehende Aufklärung von besonderer Bedeutung. Sie sollten umfassend über die notwendigen Untersuchungen, Therapiemaßnahmen und die langfristig wichtigen Kontrollen sowie die Prognose des jeweiligen Schilddrüsenmalignoms auf Grund des individuellen Befundes informiert werden.

SERVICE Schilddrüse

Literatur

Allolio, Schulte (Hrsg): Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München 1996
Klare Darstellung aller Aspekte von Schilddrüsenerkrankungen unter Berücksichtigung praktisch-, klinischer- und wissenschaftlicher Aspekte.

Braverman LE, Utiger RD (Hrsg): Werner and Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text. 7th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996
Wissenschaftlich ausgerichtete Darstellung der Pathogenese, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen.

Burman KD (Hrsg): Endocrinology and Metabolism. Clinics of North America, Thyroid Cancer. WB Saunders, Philadelphia 1995

Burman KD (Hrsg): Endocrinology and Metabolism. Clinics of North America, Thyroid Cancer II. WB Saunders, Philadelphia 1995

Droese M (Hrsg): Punktionszytologie der Schilddrüse: Atlas und Handbuch, Aspiration cytology of the thyroid. 2. überarb. und erw. Aufl. Schattauer, Stuttgart 1995
Detaillierte und äußerst umfassende Darstellung zytologischer Befunde sämtlicher Schilddrüsenerkrankungen, vor allem hervorragende Bilddokumentation.

Maier R (Hrsg): Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse: Klinik, Sonographie, Morphologie. 2. neubearb. u. erw. Aufl. Schattauer, Stuttgart 1988
Anschauliche und ausführliche Darstellung der Methode der Schilddrüsensonographie, einschließlich einer hervorragenden und gut kommentierten Bilddokumentation der sonographischen Schilddrüsenbefunde verschiedenster Schilddrüsenerkrankungen mit hervorragender Gegenüberstellung zu dem anatomischen Korrelat.

Pfannenstiel P, Saller B: Schilddrüsenkrankheiten: Diagnose und Therapie. 3. Aufl. Berliner Medizinische Verlagsanstalten, Berlin 1997
Umfassendes, gut verständliches Lehrbuch zum gesamten Spektrum der Schilddrüsenerkrankungen, praktisch-klinisch-orientiert; Darstellung von Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen.

Reinwein D, Benker G: Klinische Endokrinologie und Diabetologie. 2. Aufl. Schattauer, Stuttgart 1992
Ausführliche Darstellungen der Pathogenese, Pathophysiologie, Epidemiologie sowie Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen auf hohem Niveau.

Online-Dienst der Berlin-Chemie AG „BC med forum"; weitere Informationen bei: Berlin-Chemie AG, Med. Marketing, Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, E-Mail: JZimmermann-BC@t-on-line.de

Patientenliteratur

Mödder G: Erkrankungen der Schilddrüse. 2. Aufl. Springer, Heidelberg 1998

Mödder G: Krankheiten der Schilddrüse. Bund-Verlag, Köln 1991

Mödder G: Der Schilddrüsenpatient. 4. Neuaufl. Verlag Wissenschaft und Forschung, Solingen 1996

Pfannenstiel P, Schwarz W: Nichts Gutes im Schilde: Krankheiten der Schilddrüse. 5. Aufl. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-2586

Schilddrüsen-Service für Patienten, anzufordern bei:
Papillon Henning, Henning Berlin GmbH, Komturstrasse 58-62, 12099 Berlin

Spelsberg F, Negele T: Nichts ist überflüssiger als ein Kropf: Was tun bei Schilddrüsenkrankheiten? Verlag Wort und Bild 1997

Ansprechpartner

Schilddrüsen-Liga Deutschland e.V., Peter-Sander-Str. 15, 55252 Mainz-Kastel, Tel 06134/729011, Fax 06134/729203

Schilddrüsen-Informationsdienst (SDID), Schmidtstr. 12, 60326 Frankfurt/M, Tel 069/75804717

Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung, Referat 1–15, Ostmerheimer Str. 200, 51109 Köln, Tel 0221/89920, Internet:http://www.bzga.de

2.1.3 Erkrankungen der Nebennierenrinde

Stefan R. Bornstein und Werner A. Scherbaum

Auf einen Blick

Die Synthese der Kortikosteroide und ihrer Hormone Aldosteron, Kortisol und Androgen in den drei Schichten der Nebennierenrinde ist in die Funktionsachse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde eingebunden. (s. Abb. 2.1.11). Während das ACTH die Bildung aller Kortikosteroide stimuliert, werden die Mineralokortikoide über das Renin-Angiotensin-System, vor allem Angiotensin II, und die Produktion der Katecholamine im Nebennierenmark neuronal gesteuert.

- Glukokortikoide, vor allem Kortisol, beeinflussen fast alle Stoffwechselvorgänge, hemmen die Proteinbiosynthese und fördern die Glukoneogenese
- Mineralokortikoide, vor allem Aldosteron, beeinflussen über eine erhöhte Natriumretention und Kaliumsekretion in der Niere den Elektrolyt- und Wasserhaushalt
- Androgene, vor allem DHEA, wirken auf die Fortpflanzungsorgane

Funktionsstörungen der Nebennierenrinde führen zu schweren Krankheitsbildern wie der Addison-Krankheit oder dem Cushing-Syndrom. Die Störungen können hormonaktiv und hormoninaktiv sein; so verursachen beispielsweise Enzymdefekte der Hormonbiosynthese des Kortisols das adrenogenitale Syndrom (AGS), während der Ausfall der Nebennierenrindenfunktion beim Morbus Addison überwiegend autoimmun verursacht ist.
Die Diagnostik stützt sich auf die Hormonanalyse, im Mittelpunkt stehen Funktionstests zur Sicherung einer Hormonüberproduktion oder eines Defizits. Zur Lokalisationsdiagnostik oder zur Klärung einer möglichen Raumforderung im Bereich der Nebenniere eignen sich bildgebende radiologische Verfahren wie Röntgen, CT, MRT.
Die Behandlung besteht entweder in einer operativen Entfernung des Tumors nach spezieller Vorbehandlung oder in einer Substitutionstherapie, zum Teil lebenslang.

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Regulation	ANF, Angiotensin II, ACTH	ACTH	ACTH	Sympathikus
anatomische Struktur	**Zona glomerulosa**	**Zona fasciculata**	**Zona reticularis**	**Medulla**
Hormon	Aldosteron (150 ng/d)	Kortisol (20 mg/d)	Androgene (≈ 30 mg/d)	Adrenalin (80 %) Noradrenalin (20 %) Neuropeptide
Überfunktion	primärer Hyperaldosteronismus Conn-Syndrom	primärer Hyperkortisolismus Cushing-Syndrom	Adrenogenitales-Syndrom (AGS)	Katecholaminexzeß Phäochomozytom
Unterfunktion	Morbus Addison (primäre Nebennierenrindeninsuffizienz)			autonome Dysfunktion

ANF atrialer natriuretischer Faktor
ACTH adrenokortikotropes Hormon

Abb. 2.1.11 Struktur und Funktion der Nebenniere

Hyperaldosteronismus

englisch: hyperaldosteronism

Unter dem Begriff primärer Hyperaldosteronismus wird eine Überfunktion der Nebennierenrinde zusammengefaßt, die mit einer vermehrten Produktion des Mineralokortikoids Aldosteron und, als Folge davon, mit einer Hemmung der Reninsekretion einhergeht, wobei sowohl die Plasmareninkonzentration und die Plasmareninaktivität als auch Angiotensin II erniedrigt sind (s. Abb. 2.1.12).

Bei allen sekundären Formen ist der erhöhte Reninspiegel die Ursache des Hyperaldosteronismus, das heißt, die erhöhte Plasmaaldosteronkonzentration ist die Folge einer erhöhten Reninaktivität. Beide Formen verursachen eine sekundäre Hypertonie.

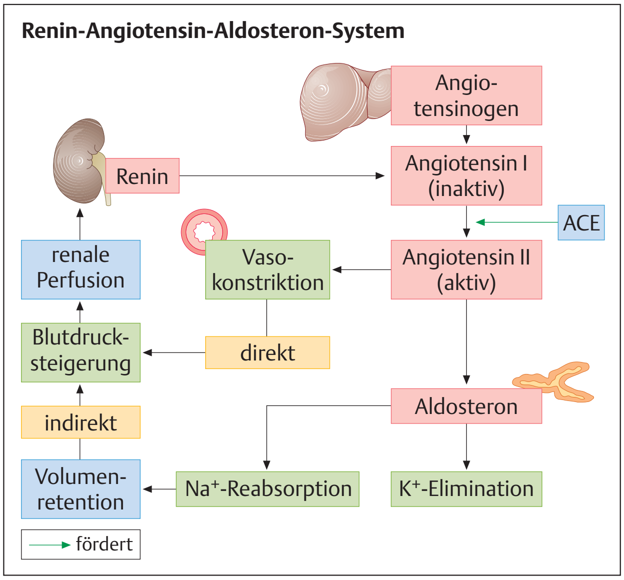


Abb. 2.1.12 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Primärer Hyperaldosteronismus

englisch: primary hyperaldosteronism

Grundlagen

Die Erkrankung tritt gehäuft zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf, Frauen und Männer sind etwa gleich häufig betroffen. Ursachen und Ätiologie siehe Tabelle 2.1.24. In etwa 2% der Fälle ist ein primärer Hyperaldosteronismus die Ursache einer Hochdruckkrankheit.

Tab. 2.1.24 **Primärer Hyperaldosteronismus – Ursachen**

Nebennierenrinden-Adenom (75%) – CONN-Syndrom
bilaterale Nebennierenrinden-Hyperplasie (20–30%) – idiopathischer Hyperaldosteronismus
glukokortikoidsupprimierbarer Hyperaldosteronismus (extrem selten) – autosomal-dominant vererbte Anomalie der Steroid-biosynthese mit ektoper Produktion der Aldosteronsynthetase in der Zona fasciculata
aldosteronproduzierendes Karzinom (1–3%) – adrenal oder ektop

Pathophysiologie

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (s. Abb. 2.1.12) ist mit das wichtigste blutdruckregulierende hormonelle System und an der Entwicklung und Aufrechterhaltung einer arteriellen Hypertonie und Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts beteiligt. Das Mineralokortikoid Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde unter Mitwirkung der Aldosteronsynthetase gebildet; seine Freisetzung stimulieren Angiotensin, die Kaliumkonzentration im Serum und ACTH. Hauptsächliche Wirkung des Aldosterons sind eine Steigerung der renalen Natrium- und Wasserreabsorption, was zu Natrium- und Volumenretention führt; im Gegenzug wird die renale Kaliumausscheidung stimuliert. Die Folge der transepithelialen Ionentransportbeeinflussung und der Natrium- und Volumenretention ist nach einigen Wochen eine kompensatorische Erhöhung des peripheren Widerstands und ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks. Dieser Blutdruckanstieg ist die Ursache der sog. „Druckdiurese" mit Natriurese. In den vergangenen Jahren konnte mit Hilfe molekularer Techniken eine Reihe steroidogener Hypertonieformen neu definiert werden (s. Plus 2.1.10).

Eine konstante Überproduktion von Aldosteron führt
- über eine Natrium- und Wasserretention zur Blutdruckerhöhung
- über eine vermehrte K^+-Ausscheidung zur Hypokaliämie
- über eine Ausscheidung von H^+-Ionen infolge einer vermehrten Ammoniakbildung im Urin zur metabolischen Alkalose

Die hypokaliämisch bedingte renale Tubulopathie kann außerdem zu einem renalen Diabetes insipidus mit Polyurie, Polydipsie und Hyposthenurie führen.

PLUS

2.1.10 Endokrine Formen der essentiellen Hypertonie

Die Pathogenese der essentiellen Hypertonie ist nach wie vor nicht bekannt; rund 1% aller Fälle sind adrenale Hypertonien. Molekularbiologisch können definiert werden
- eine aberrante Expression der Aldosteron-Synthetase in der Zona fasciculata, die einen Hyperaldosteronismus verursacht, der auf Glukokortikoide anspricht
- ein 11-β-Hydroxylase- und 17-α-Hydroxylase-Mangel, der über eine vermehrte Bildung von Steroidvorstufen mit mineralokortikoider Wirkung eine Hypertonie verursacht
- beim Syndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess ein 11-β-Dehydrogenase-Mangel, der mit einer verminderten Umwandlung von Kortisol zu Kortison einhergeht und über das überschüssige Kortisol direkt den Mineralokortikoidrezeptor stimuliert und damit zu einer schweren hypokaliämischen Hypertonie führt
- eine Mutation des Natriumtransporters in den Nieren, der zu einem Pseudohyperaldosteronismus und als Folge davon zu einer Hypertonie führt

Auch wenn diese Erkrankungen selten sind, ist es nicht unwahrscheinlich, daß milde Formen dieser oder noch anderer Gendefekte bei der Ätiologie der essentiellen Hypertonie eine wesentliche Rolle spielen. So könnte bei essentieller Hypertonie, auffällig niedrigen Plasmarenin- und normalen oder hochnormalen Aldosteronkonzentrationen (Low Renin Hypertension) infolge einer Genmutation die Aldosteron-Synthetase besonders aktiv sein.

Klinisches Bild und Diagnostik

Leitsymptome sind
- Hypertonie
- Hypokaliämie unter 3,7 mmol/l

Daneben finden sich gelegentliche Kopfschmerzen, Müdigkeit, Muskelschwäche, Abgeschlagenheit und Obstipation. Oft ist die Hypertonie das einzige klinische Symptom eines primären Hyperaldosteronismus.

Das Conn-Syndrom ist durch die Trias
- arterielle Hypertonie
- Hypokaliämie
- metabolische Alkalose

gekennzeichnet.

Diagnostisches Vorgehen

Neben der Messung von Aldosteron im 24 h-Urin sichert die gleichzeitige Bestimmung von Renin (Plasma-Renin-Aktivität) und Aldosteron im Serum die Diagnose und ermöglicht zusätzlich die Unterscheidung zwischen einem primären und einem sekundären Hyperaldosteronismus. Die diagnostischen Schritte erfolgen in mehreren Stufen (s. Abb. 2.1.13), wobei anamnestisch unbedingt die Einnahme von Diuretika oder Laxanzien erfragt werden muß, aber auch der Verzehr von Lakrize, die eine strukturelle Ähnlichkeit mit Aldosteron hat.
Da eine Vielzahl von Substanzen, beispielsweise Diuretika und Antihypertonika, über die Reninsekretion das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, sollte, wenn möglich, vor Beginn der Diagnostik auf die Einleitung einer antihypertensiven oder diuretischen Therapie verzichtet werden, bzw. eine Diagnostik erst zwei Wochen nach Absetzen der Medikamente erfolgen (s. Tab. 2.1.25). Ist dies wegen eines zu hohen Blutdrucks nicht möglich, sollte ein Sympatholytikum, das die Reninsekretion nicht oder nur wenig beeinflußt, verordnet werden (Clonidin).

Tab. 2.1.25 **Medikamentöse Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems**

Substanz	Plasmarenin konzentration
Diuretika	stark erhöht
ACE-Hemmer – Captopril, Enalapril	deutlich erhöht
Vasodilatatoren – Dihydralazin, Minoxidil	deutlich erhöht
Kalziumantagonisten – Verapamil	kein Effekt
Antihypertonika – zentrale α- Sympathomimetika wie Clonidin, Methyldopa	geringe Hemmung
– periphere α_1-Rezeptorenblokker wie Prazosin	erhöht
Betarezeptorenblocker	starke Hemmung

Differentialdiagnose

Erst nach Sicherung der Diagnose primärer Hyperaldosteronismus kann mit weiteren labordiagnostischen Maßnahmen ein Conn-Syndrom von einem idiopathischen Hyperaldosteronismus abgegrenzt werden (s. Abb. 2.1.13). In etwa 80% der Fälle läßt sich außerdem beim Conn-Syndrom im CT/MTR ein NNR-Adenom nachweisen.

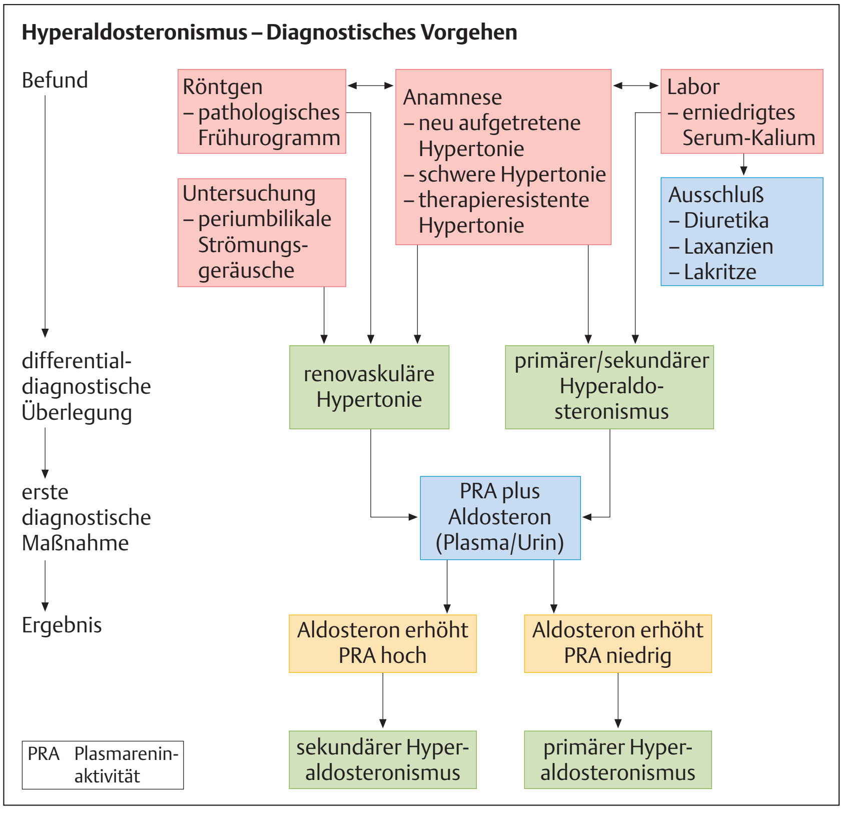


Abb. 2.1.13 Diagnostisches Vorgehen zur Abklärung eines Hyperaldosteronismus

Differentialdiagnose

DD 2.1.1 Differentialdiagnose primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus

Untersuchung	prim. Hyperaldosteronismus		sek. Hyperaldosteronismus
	autonomes Adenom	bilaterale Hyperplasie	
Renin	erniedrigt	erniedrigt	erhöht
Aldosteron	erhöht	erhöht	> 50 µg/ml
18-OH-Kortikosteron	> 100 ng/dl	< 100 ng/dl	steigt an
Aldosteron (Liegen/Aufstehen)	fällt ab	steigt an	> 50
50 mg Captoprilsuppressionstest*	> 50	> 50	unauffällig
CT	> 1 cm nachweisbar	beide NN vergrößert	nicht indiziert
NN-Venenkatheter**	deutlich erhöhte Werte auf der Adenomseite	erhöhte Werte in beiden NN-Venen	

* Bestimmung des Aldosteron/Reninverhältnisses nach 0 und 90 min
** Bestimmung des Aldosterons und des Aldosteron/Kortisolverhältnisses basal und nach Stimulation mit ACTH

Therapie

Die Behandlung beim primären Hyperaldosteronismus und Nebennierenrindenadenom (Conn-Syndrom) besteht in einer einseitigen Adrenalektomie. Um postoperativ einen Hypoaldosteronismus zu vermeiden, empfiehlt sich eine zweimonatige medikamentöse Vorbehandlung mit einem Aldosteronantagonisten, beispielsweise Spironolacton 200–400 mg/d. In etwa 80% der Fälle normalisieren sich postoperativ Blutdruck und Aldosteronwerte innerhalb weniger Wochen bis Monate.
Bei einer bilateralen Nebennierenrindenhyperplasie ist eine Dauertherapie mit Spironolacton 100–200 mg/d indiziert (s. Abb. 2.1.14 und Plus 2.1.11). Zusätzlich kann ein kaliumsparendes Diuretikum (Triamteren 50–200 mg/d) in Kombination mit einem Antihypertonikum (Nifedipin 3 x10 mg/d bzw. 3 x20 mg/d) eingesetzt werden. Unerwünschte Wirkung der Spironolacton-Therapie ist eine Gynäkomastie.

PLUS

2.1.11 Fallbeschreibung

Bei einer 41 jährigen Patientin, die durch rezidivierende Hypokaliämien und eine arterielle Hypertonie auffiel, blieb eine antihypertensive Therapie mit verschiedenen Substanzkombinationen wirkungslos. Die endokrine Funktionsdiagnostik ergab ein Conn-Syndrom mit deutlich erhöhten Aldosteron- bei supprimierten Renin-Werten, die MRT-Lokalisationsdiagnostik zeigte eine geringgradige Hyperplasie beider Nebennieren. Die beidseitige Katheterisierung der Nebennierenvenen mit Bestimmung des Aldosteron/Kortisol-Verhältnisses erbrachte keine Seitenlokalisation, so daß von einem idiopathischen Hyperaldosteronismus ausgegangen werden mußte. Unter einer Monotherapie mit Spironolacton normalisierten sich Blutdruck und Kaliumwerte.

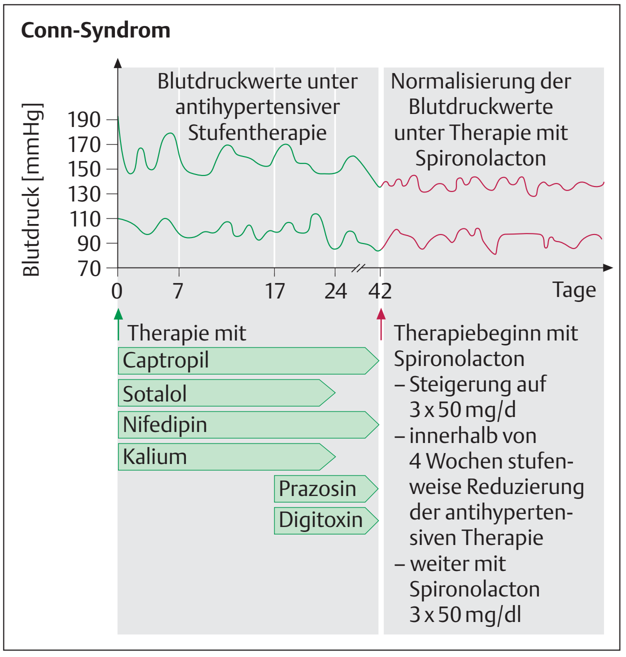


Abb. 2.1.14 Conn-Syndrom – Blutdruckverlaufskurve bei einer 40 jährigen Patientin

Sekundärer Hyperaldosteronismus mit und ohne Hypertonie

Grundlagen

Ursache der vermehrten Aldosteronproduktion ist keine endokrine Störung, sondern die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch extraadrenale Faktoren. Die Ausbildung einer arteriellen renovaskulären Hypertonie ist dabei nicht obligatorisch (s. Tab. 2.1.26 und Plus 2.1.12).
Ödeme, die mit einer Herzinsuffizienz, einer Leberzirrhose oder einem nephrotischen Syndrom einhergehen, stimulieren über eine arterielle Hypovolämie die Produktion von Al-

dosteron (s. Natrium- und Wasserhaushalt). Dasselbe gilt für gastrointestinale Erkrankungen, die über Erbrechen oder Diarrhö mit Volumen- und Kaliumverlusten ebenfalls zu einem sekundären Hyperaldosteronismus führen. Seltene Ursachen sind reninproduzierende Tumoren oder renale Tubulopathien (s. Tab. 2.1.26).

Tab. 2.1.26 **Sekundärer Hyperaldosteronismus – Ursachen**

mit Hypertonie
- Nierenarterienstenose
- maligne Hypertonie
- chronische Nierenerkrankungen
- Phäochromozytom
- reninproduzierender Tumor (selten)

ohne Hypertonie

mit Ödemen
- Leberzirrhose
- nephrotisches Syndrom
- Herzinsuffizienz

ohne Ödeme
- Bartter Syndrom
- renal tubuläre Azidose
- gastrointestinaler Kaliumverlust bei Diarrhö, Erbrechen, Laxantienabusus

In der Schwangerschaft ist ein sekundärer Hyperaldosteronismus physiologisch

PLUS

2.1.12 Bartter-Syndrom

Das Bartter-Syndrom ist eine seltene angeborene Funktionsstörung der Nieren mit renal-tubulären Kaliumverlusten. Typisch sind Hypokaliämie, metabolische Alkalose und Hyperkalzämie; außerdem stark erhöhte Reninwerte ohne arterielle Hypertonie und eine Prostaglandinüberproduktion infolge des Kaliumverlusts. Der gefäßerweiternde Effekt der Prostaglandine wird durch eine erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron- und des adrenergen Systems kompensiert und damit der Blutdruck stabilisiert.
Kinder zeigen Entwicklungsstörungen, Schwäche, Salzverlust, Polyurie und Polydipsie, bei Erwachsenen sind klinische Symptome selten.
Therapeutisch ist eine Substitution mit Kaliumchlorid (120–160 mmol/d) und Magnesiumchlorid (30–50 mmol/d) indiziert. Bei therapieresistenter Hypokaliämie kann ein kaliumsparendes Diuretikum eingesetzt werden. Prostaglandinsynthesehemmer wie beispielsweise Indometazin beeinflussen den Kaliumverlust nicht.

Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Das klinische Bild der Grunderkrankung wird durch das Ausmaß der Hypokaliämie, der Hyponatriämie und der metabolischen Alkalose sowie vom Schweregrad der Hypertonie bestimmt. Eine nachgewiesene erhöhte Plasmareninaktivität sichert die Diagnose und erlaubt eine Abgrenzung zum primären Hyperaldosteronismus (s. Abb. 2.1.13).
Differentialdiagnostisch müssen die Einnahme von Diuretika, gastrointestinale Erkrankungen oder andere Tubulopathien ausgeschlossen werden. Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung.

Hypoaldosteronismus

englisch: hypoaldosteronism

Grundlagen

Die Aldosteronproduktion wird durch Kalium, ACTH und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System reguliert. Eine Störung kann deshalb die Folge
- einer verminderten Reninsynthese der Nieren
- eines Angiotensin-I-Mangels, eines Angiotensin-Converting-Enzyme-Defekts oder eines Angiotensin-II-Rezeptordefekts
- einer verminderten Aldosteronsynthese in der Nebenniere

sein.

Pathophysiologie

Die gestörte Aldosteronproduktion führt über eine verminderte renale Kaliumausscheidung zur Hyperkaliämie. Da bei einer Hyperkaliämie $>6{,}0$ mmol/l die Gefahr von Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand besteht, ist es wichtig, möglichst früh mit einer effektiven Therapie zu beginnen. Diese besteht in der Gabe von Mineralokortikoiden, wenn die Ursache der Kaliumerhöhung ein Hypoaldosteronismus ist.

Bei der hyperchlorämischen Azidose mit Hyperkaliämie konnte in bis zu 20% der Fälle ein Hypoaldosteronismus als Ursache gefunden werden. Besonders gefährdet sind ältere Menschen, die mit aldosteron- bzw. renin-supprimierenden Substanzen (Kalziumantagonisten oder Betablocker) behandelt werden, insbesondere dann, wenn zusätzlich ein Diabetes mellitus vorliegt.
Beim Diabetes ist der Hypoaldosteronismus bisher am häufigsten beschrieben und scheint in der Hälfte der Fälle für den hyporeninämischen Hypoaldosteronismus verantwortlich zu sein. Bei diesen Diabetikern ist oft eine leichte kompensierte Niereninsuffizienz vorhanden. Die Hyperkaliämie ist jedoch ausgeprägter als es die Niereninsuffizienz erwarten ließe. Neben einer verminderten Reninproduktion liegt zumeist auch eine Störung der adrenalen Aldosteronproduktion vor.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Das klinische Bild wird durch die Zeichen der Hyperkaliämie und die jeweilige Grunderkrankung bestimmt. Bei Patienten

DD 2.1.2 Differentialdiagnose Hypoaldosteronismus

Renin erhöht	Renin erniedrigt
– Morbus Addison	– chronische Niereninsuffizienz
– 21-Hydroxylase-Mangel (gestörte Aldosteronsynthese)	– interstitielle Nephritis
– Hämochromatose	– Lupus erythematodes
– idiopathischer Hyperparathyreoidismus	– AIDS
– chronischer Streß	– Diabetes mellitus
– Therapie mit Kalziumantagonisten	– Therapie mit Betablockern oder nichtsteroidalen Antiphlogistika

mit primärem Hypoaldosteronismus kommt es in der Regel zur orthostatischen Dysregulation und zum Salzverlust.

Diagnostik

Bei allen Patienten mit Hyperkaliämie (Kalium > 6,0 mmol/l) und nur leicht erhöhten Nierenwerten (Serumkreatinin < 150 µmol/l), bei denen die üblichen Ursachen einer Kaliumerhöhung (vermehrte Kaliumionenaufnahme, zellulärer Shift bei Zellschäden, Ketoazidose oder Katabolismus und verminderte Kaliumausscheidung) ausgeschlossen sind, muß an einen Hypoaldosteronismus gedacht werden. Häufig findet sich eine hyperchlorämische Azidose.
Wenn die Plasmaaldosteronwerte erniedrigt sind und sich auch durch Salzentzug oder Aufrechtstehen nicht stimulieren lassen, dann kann durch die Bestimmung der Plasmareninwerte festgestellt werden, ob es sich um einen primären Hypoaldosteronismus (Reninwerte erhöht) oder einen sekundären Hypoaldosteronismus (Reninwerte erniedrigt) handelt.

Differentialdiagnose (s. DD 2.1.2)

Therapie

Beim primären Hypoaldosteronismus besteht die Behandlung in der Gabe von Kochsalz und Fludrocortison (Astonin H). Das Ergebnis wird anhand der Plasmareninwerte überprüft, die sich bei adäquater Einstellung normalisieren sollten.
Beim sekundären Hypoaldosteronismus sollten renin- oder aldosteronsenkende Medikamente wie Kalziumantagonisten, Betablocker, ACE-Hemmer oder nichtsteroidale Antiphlogistika möglichst vermieden werden. Liegt keine arterielle Hypertonie vor, können ebenfalls niedrig dosiert Mineralokortikoide gegeben werden.
Bei Patienten mit Bluthochdruck, kompensierter Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz ist der Therapie mit kaliuretischen Diuretika (z. B. Chlorthalidon, Hydrochlorothiazide) der Vorzug zu geben; diese stimulieren die Rest-Reninsekretion bei Hyporeninismus als Folge einer autonomen Neuropathie.
Eventuell bietet sich auch die Kombination eines Schleifendiuretikums (z. B. Lasix) mit Fludrocortison (Astonin H) an.

Hyperkortisolismus

Auf einen Blick

Synonym: Cushing-Syndrom
englisch: hypercortisolism, Cushing's syndrome

Das Cushing-Syndrom faßt einen Komplex klinischer Symptome zusammen, deren Ursache ein chronisches Überangebot an Glukokortikoiden ist. Dieses kann entweder exogen bzw. iatrogen durch eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden oder ACTH bedingt sein oder endogen durch eine Überproduktion von Kortisol (s. Abb. 2.1.15). Je nach Sitz der Störung läßt sich ein ACTH-abhängiges (vermehrte ACTH-Sekretion) endogenes Cushing-Syndrom von einem ACTH-unabhängigen (Nebenniere) unterscheiden (s. Tab. 2.1.27), wobei in der Mehrzahl der Fälle (80 %) der Glukokortikoidexzeß die Folge eines autonomen ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms ist.
Ein Hyperkortisolismus ist nicht gleichbedeutend einem Cushing-Syndrom, denn erhöhte Kortisolwerte können physiologischerweise in Streßsituationen, beim Sport, während der Schwangerschaft oder als Pseudo-Cushing-Syndrom bei Alkoholismus und Anorexia nervosa auftreten.

Tab. 2.1.27 **Endogenes Cushing-Syndrom – Einteilung**

ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom (85 %)
- hypophysär (Morbus Cushing) 80 %
- ektope ACTH-Sekretion 20 %

selten
- ektope CRH-Sekretion

ACTH-unabhängiges Chushing-Syndrom (15 %)
- NNR-Adenome mit reiner Kortisolproduktion
- NNR-Karzinome mit Kortisol- und Androgenproduktion

selten
- mikronoduläre NN-Hyperplasie
- makronoduläre NN-Hyperplasie
- neuroendokrin vermittelt (GIP, Vasopressin, Katecholamine, Interleukin 1)

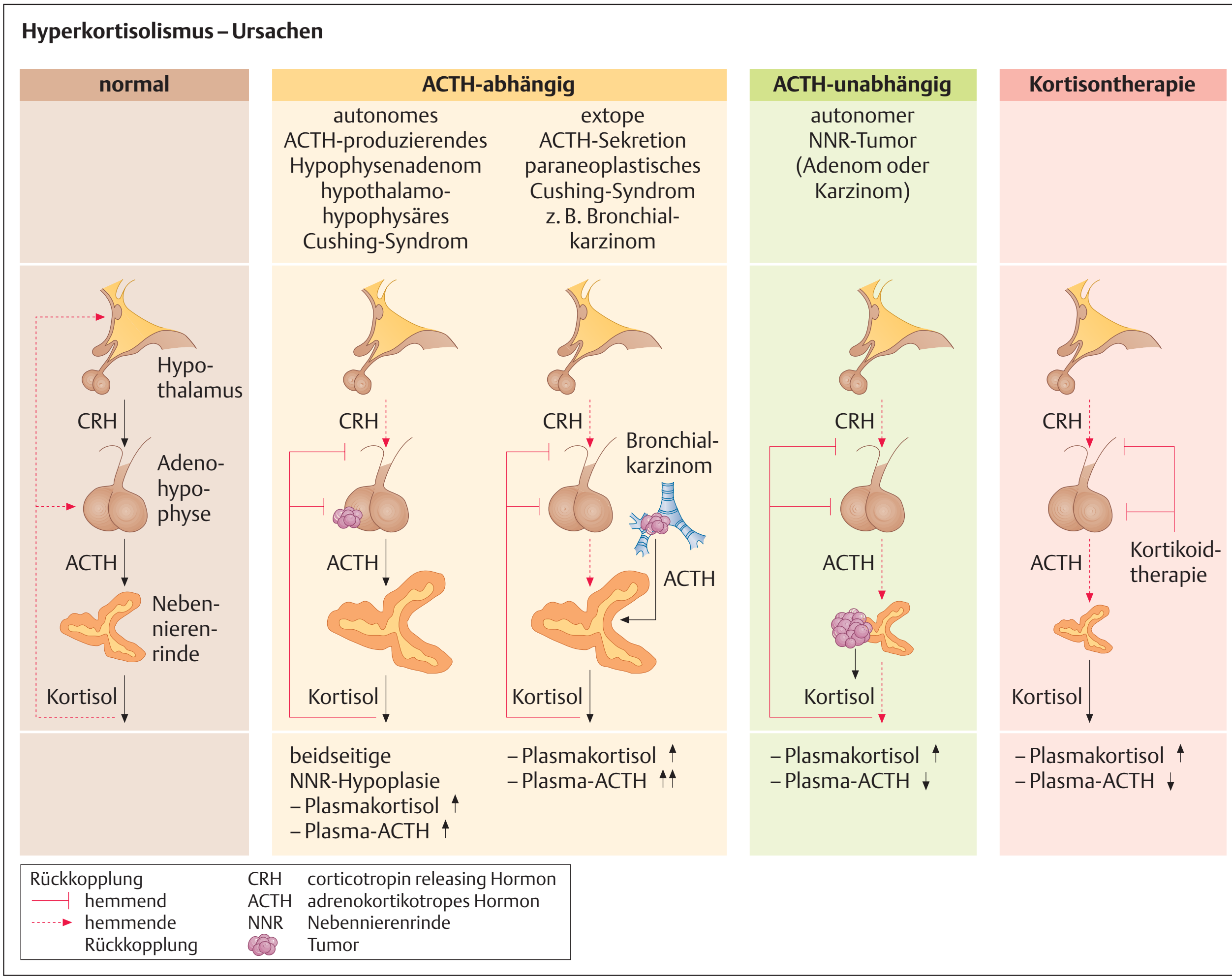


Abb. 2.1.15 Hyperkortisolismus – Ursachen

Grundlagen

Die Inzidenz spontaner endogener Neuerkrankungen liegt bei 2–5 pro 1 Mill. pro Jahr. Frauen erkranken im Verhältnis 5:1 häufiger an einem zentralen Morbus Cushing (ACTH-Produktion durch Hypophysenadenome). Die Erkrankung kann in allen Altersstufen auftreten, zeigt aber einen Gipfel zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

Pathophysiologie

Unter physiologischen Bedingungen werden Produktion und Sekretion von Glukokortikoiden in der Nebenniere hypophysär durch ACTH gesteuert, dessen Sekretion überwiegend über den Hypothalamus und das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Vasopressin angeregt wird. Kommt es zu einem peripheren Überangebot von freiem Kortisol, wird die hypophysäre ACTH-Sekretion über einen negativen Rückkopplungsmechanismus gedrosselt (s. Abb. 2.1.16).
Die Symptome des Hyperkortisolismus lassen sich durch die katabole und immunsupressive Wirkung der Glukokortikoide einerseits und der Wirkung der Mineralokortikoide auf den Elekrolytstoffwechsel andererseits erklären. Sie führen zu

- Muskelschwäche und Muskelatrophie
- Osteoporose

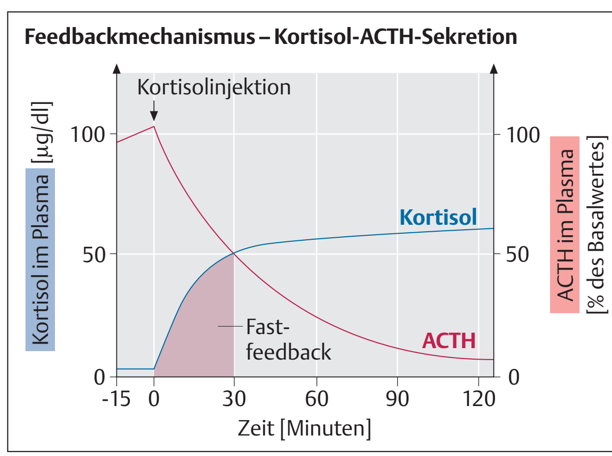


Abb. 2.1.16 Feedbackmechanismus – Kortisol-ACTH-Sekretion

- Atrophie der Haut und Schleimhäute
- erhöhter Infektanfälligkeit
- arterieller Hypertonie

Infolge der vermehrten Glukoneogenese kommt es zur Glukoseintoleranz und zur Entwicklung einer Insulinresistenz,

wobei die Antagonisierung der Insulinwirkung zu einem Verlust von Energieträgern in der Zelle führt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Auffällig sind Veränderungen der äußeren Erscheinung mit Ausbildung einer zentripetalen Stammfettsucht, die das Gesicht („Vollmondgesicht"), den Nacken („Büffelnacken"), den Oberkörper und das Abdomen einbeziehen (s. Abb. 2.1.17).
Da nur wenige Patienten alle möglichen Symptome (s. Tab. 2.1.28) aufweisen, kann die Diagnose schwierig sein, und Vergleiche mit Fotografien aus zurückliegenden Monaten oder Jahren sind oft hilfreich.
Unbehandelt führt ein Cushing-Syndrom zu kardiovaskulären Komplikationen bei Hypertonie und Herzinsuffizienz.

Diagnostisch wertvolle Hinweise

- guter Appetit und Gewichtszunahme, zentripetale Fettsucht mit Vollmondgesicht und Büffelnacken
- typische Striae rubrae distensae an Bauch, Oberschenkeln und Achselfalten
- Beeinträchtigung der Lebensqualität infolge Müdigkeit, Leistungsabfall und Muskelschwäche
- depressive Verstimmung, Schlafstörungen, Angstzustände
- Osteoporose mit Rückenschmerzen und ausgeprägter BWS-Kyphose
- Zyklusstörungen bis hin zur sekundären Amenorrhö sowie Hirsutismus bei Frauen
- Potenz- und Libidoverlust bei Männern

Eine schnelle Entwicklung der Symptome, insbesondere wenn sie mit einer hypokaliämischen Alkalose (Mineralokortikoidwirkung) und möglicherweise mit einer Gewichtsabnahme einhergehen, weisen auf eine tumorbedingte ektope ACTH-Produktion hin, eine schnelle und ausgeprägte Virilisierung auf ein Nebennierenrindenkarzinom.



Abb. 2.1.17 Cushing-Syndrom – Klinisches Bild

Tab. 2.1.28 **Häufigste Symptome des Cushing-Syndroms** (Angaben in %, Leitsymptome fett gekennzeichnet)

Symptom	%
Mondgesicht	75–92
Stammfettsucht	50
Büffelnacken	36
arterielle Hypertonie	75–88
Adipositas oder Gewichtszunahme	80–86
Hirsutismus	65–84
pathologische Glukosetoleranz	55–84
Plethora	60–78
Amenorrhoe	60–72
Blutungsneigung/blaue Flecken	45–68
Knöchelödeme	30–66
Impotenz	55
Asthenie	50–58
Osteoporose	40–56
Striae rubrae distensae	50–65
pathologische Frakturen	30–40
psychische Veränderungen	40–45
Teleangiektasien	36
hypokaliämische Alkalose	15

Diagnostisches Vorgehen

Das diagnostische Vorgehen sollte einem Stufenplan folgen, der im ersten Schritt über eine Ausschlußdiagnostik den klinischen Verdacht bestätigt und mit dem zweiten Schritt die Ursache klärt. Der dritte Schritt gibt Aufschluß über die differentialdiagnostische Zuordnung, die Voraussetzung für die Einleitung einer entsprechenden Therapie (s. Abb. 3.1.18). Neben der endokrinologischen Funktionsdiagnostik (Durchführung teilweise an einem entsprechend kompetenten endokrinologischen Zentrum notwendig) stehen für die Lokalisationsdiagnostik bildgebende Verfahren zur Verfügung, die aber erst dann eingesetzt werden, wenn die Differentialdiagnose hormonanalytisch gesichert ist.

Endokrinologische Funktionsdiagnostik

Zur Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose wird als Screening ein niedrigdosierter Dexamethasonkurztest durchgeführt (s. Plus 2.1.13). Liegen die Plasmakortisolwerte über 3 µg/dl, kann der Verdacht mit der Bestimmung des freien Kortisols im 24 h-Urin bestätigt werden. Alternativ kann auch die Ausscheidung der 17-Hydroxysteroide im 24 h-Urin als indirektes Maß für die Höhe des Plasmakortisolspiegels herangezogen werden.
Ist die Diagnose Cushing-Syndrom gesichert, kann mit Funktionstesten, die eine Beurteilung der ACTH-Aktivität (Stimulation oder Suppression) ermöglichen, die Ätiologie des Cushing-Syndroms geklärt werden (s. Plus 2.1.14).
Besteht nach Durchführung aller Funktionsteste weiterhin Unklarheit über die Genese des Cushing-Syndroms, kann selektiv über eine Katheterisierung des Sinus petrosus die ACTH-Produktion vor und nach CRH-Stimulation gemessen werden.

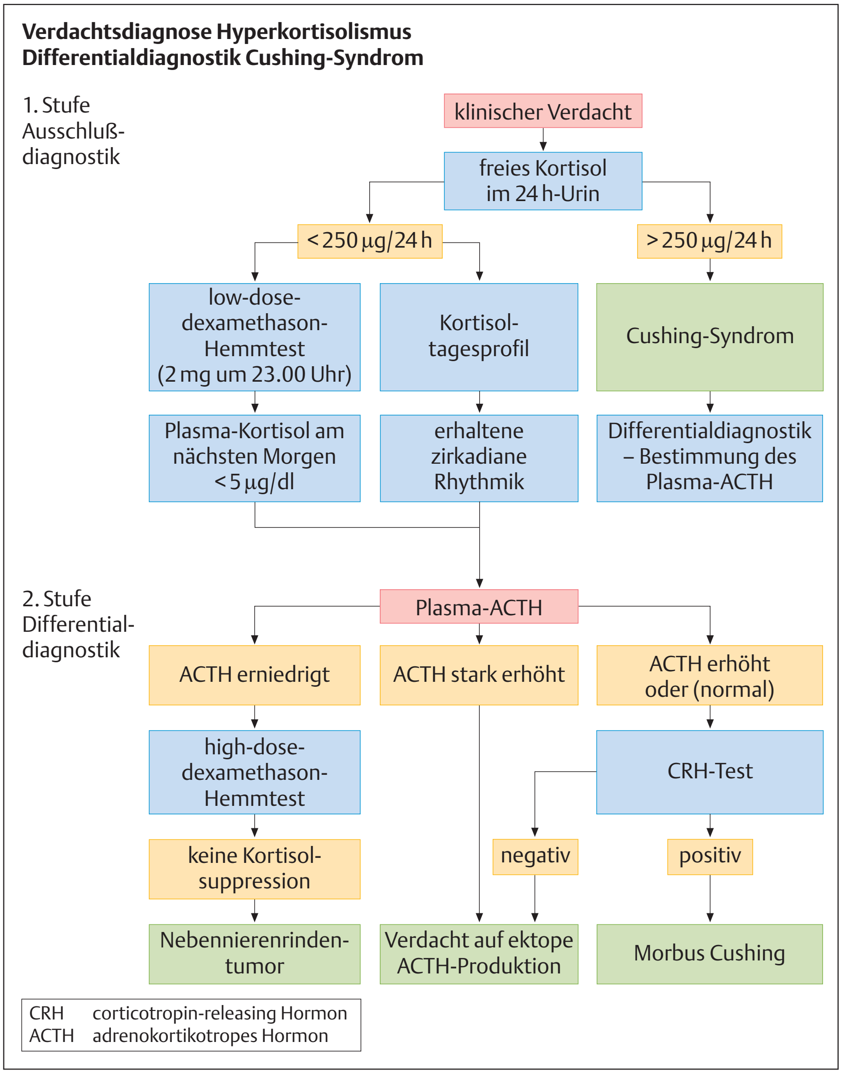


Abb. 2.1.18 Verdachtsdiagnose Hyperkortisolismus – Differentialdiagnostik des Cushing-Syndroms

Beurteilung der Meßwerte

Bei der Interpretation des Plasmakortisolspiegels muß der zirkadiane Rhythmus der Kortisolproduktion, die morgens um 8.00 Uhr am höchsten ist, berücksichtigt werden. Bei chronischen Lebererkrankungen ist diese zirkadiane Rhythmik teilweise aufgehoben und außerdem die Kortisolclearance vermindert. Bei schwerer Niereninsuffizienz können sowohl die Werte des freien Kortisols als auch der 17-Hydroxysteroide im Urin falsch niedrig sein.
Da die Höhe des Kortisolbindungsglobulins (CBG) stark variiert, kann die alleinige Messung des Plasmakortisolspiegels zu Fehlschlüssen führen. Bei einer Hyperthyreose oder kontrazeptiver Therapie sind sowohl CBG als auch Plasmakortisol erhöht, während das freie Kortisol im 24 h-Urin normal ist.

Endokrinologische Differentialdiagnostik

Um einen Morbus Cushing gegenüber einer Depression oder gegenüber einem alkoholinduzierten Pseudo-Cushing-Syndrom differentialdiagnostisch abzugrenzen, bietet sich der kombinierte CRH-Dexamethasontest an. Bei einem alkoholinduzierten Pseudo-Cushing ist eine Normalisierung des Dexamethasonstests 5–10 Tage nach Alkoholkarenz zu erwarten (s. Tab. 2.1.29).

Lokalisationsdiagnostik

Da die hypophysären ACTH-produzierenden Adenome meist sehr klein sind, entziehen sie sich in der Hälfte der Fälle einer neuroradiologischen Diagnostik mit dem MRT, im Gegensatz zu Nebennierenkarzinomen, die in der Regel groß und im CT oder MRT leicht zu erkennen sind; dasselbe gilt für adrenale Tumoren oder Hyperplasien. Beim Nachweis einer ektopen ACTH-Produktion muß nach dem Primärtumor gesucht werden, da es sich meist um bereits metastasierende Prozesse handelt.

Tab. 2.1.29 **Endokrinologische Differentialdiagnostik (zentraler) Morbus Cushing**

Erkrankung	Insulin-Hypoglykämie-Test	CRH-Test
Morbus Chushing	kein ACTH-Anstieg	deutlicher ACTH-Anstieg (85%)
Depression	normaler Ansteig von ACTH und Kortisol	verminderter ACTH-Anstieg (75%)
beim alkoholinduzierten Pseudo-Cushing-Syndrom sind ACTH und Kortisol erhöht		

PLUS

2.1.13 Dexamethasonkurztest

Dexamethason hemmt die ACTH-Freisetzung und als Folge davon die endogene Steroidproduktion in der Nebennierenrinde (Feedbackmechanismus)
Indikation
- Screeningtest bei Verdacht Cushing-Syndrom
- Nachweis eines Morbus Cushing
- Überprüfung der NNR-Funktion

Meßparameter
- Kortisol

Durchführung
- Blutentnahme morgens zwischen 8.00 bis 9.00 Uhr, nüchtern
- um 23.00 Uhr am gleichen Tag 2 mg Dexamethason oral
- am nächsten Morgen zwischen 8.00 und 9.00 Uhr (24 h nach Testbeginn) erneute Blutabnahme

Ergebnis
- ein Cushing-Syndrom ist ausgeschlossen, wenn der Kortisolspiegel bei normalem bis leicht erhöhtem Basalwert unter 4 µg/dl abfällt
- für ein Cushing-Syndrom sprechen ein erhöhter Kortisolbasalwert und ein fehlender Abfall des Plasmakortisols

Da mit dieser Aussage keine Differentialdiagnose möglich ist, schließen sich ein hochdosierter Dexamethasonkurztest (8 mg) oder ein protrahierter Dexamethasontest an.
Besonderheiten
Medikamente wie Phenytoin, Phenobarbital oder Pyrimidon beschleunigen die Metabolisierung von Dexamethason, so daß der Test falsch positiv ausfallen kann; das gilt auch für eine gestörte gastrointestinale Resorption.

2.1.14 Funktionsteste zur Beurteilung der ACTH-Aktivität

Hochdosierter Dexamethasontest
(8 mg Dexamethason oral)
Indikation
- Differentialdiagnose Cushing-Syndrom
- primär adrenal
- primär hypophysär

Meßparameter
- Kortisol

Ergebnis
- Cushing-Syndrom bei NNR-Adenom oder NNR-Karzinom oder Cushing-Syndrom infolge autonomer NNR-Funktion oder bei ektoper ACTH-Produktion:
  - keine Suppression bei erhöhter basaler Kortisolsekretion
  - keine Kortisol-Tagesrhythmik
- hypothalamo-hypophysäres Cushing-Syndrom (Morbus Cushing):
  - Suppression des erhöhten basalen Plasma-Kortisols unter 50%

Hinweis
Fehlende Suppression nicht immer beweisend für ein Cushing-Syndrom, z. B. bei schwerer endogener Depression (40%)

Protrahierter Dexamethasontest
Indikation
- zweifelhaftes Ergebnis im Kurztest

Meßparameter
- Kortisol und 17-OH-Kortikosteroide im Urin

Beurteilung
- Cushing-Syndrom infolge autonomer NNR-Funktion oder Cushing-Syndrom bei ektoper ACTH-Produktion:
  - ungenügender oder fehlender Abfall des Kortisolspiegels
- hypothalamo-hypophysäres Cushing-Syndrom (Morbus Cushing):
  - Suppression der erhöhten basalen Kortisolsekretion unter 50%

CRH-Test
CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) stimuliert physiologisch die hypophysäre Sekretion von ACTH, das sezernierte ACTH stimuliert die Freisetzung des Kortisols aus der NNR.
Meßparameter
- ACTH und Kortisol

Beurteilung
- Cushing-Syndrom infolge autonomer NNR-Funktion oder bei ektoper ACTH-Produktion:
  - kein Anstieg des Kortisols nach Stimulation
- hypothalamo-hypophysäres Cushing-Syndrom (Morbus Cushing):
  - in den meisten Fällen exzessiver Anstieg von ACTH und Kortisol

Hinweis
Test gut geeignet zur postoperativen Verlaufskontrolle eines Morbus Cushing

Sinus-pertrosus-Katheter
Indikation
- fehlender Nachweis eines Mikroadenoms im MRT bei Verdacht auf Morbus Cushing
- Differentialdiagnose ektope oder hypophysäre ACTH-Sekretion

Meßparameter
- nach CRH-Stimulation werden die ACTH-Spiegel in beiden Sinu petrosi gemessen und mit den peripheren Werten verglichen

Aussage
- bei ektopischer ACTH-Sekretion findet man keinen zentral-peripheren Gradienten

Hinweis
Die Untersuchung ist nur dann risikoarm, wenn sie von einem erfahrenen Neuroradiologen durchgeführt wird

Differentialdiagnose

DD 2.1.3 Differentialdiagnose Cushing-Syndrom

Erkrankung	Befund/Hinweise
ACTH-abhängig	
– hypophysärer Morbus Cushing	– kleinere Hyophysenadenome, die nicht der normalen Kortisolrückkopplung unterliegen
– ektope ACTH-Produktion	– Bronchialkarzinom (häufig), ACTH-produzierende Tumoren z. B. Thymus, Leber, Nieren
ACTH-unabhängig	
– Nebennierenadenom	– lange Anamnese, reine Kortisolüberproduktion
– Nebennierenkarzinom	– extrem selten (Inzidenz 1 : 1,7 Mio), meist > 6 cm bei Manifestation, kurze Anamnese, Kortisol- und Androgenüberproduktion
– noduläre Nebennierenhyperplasie mikronoduläre Dysplasie makronoduläre Hyperplasie	– selten, meist Kinder, Jugendliche, junge Erwachsene
exogene Glukokortikoidtherapie	– häufig

Therapie

Nach Entfernung beider Nebennieren muß lebenslang eine Substitution mit Hydrokortison (20 mg/d) durchgeführt werden. Nach selektiver Entfernung eines kortisolproduzierenden Adenoms muß so lange eine Substitution erfolgen, bis die kontralaterale Nebenniere ihre Funktion wieder erfüllen kann, möglicherweise bis zu einem Jahr. Alle Patienten sollten einen Kortisolnotfallausweis erhalten (s. NNR-Insuffizienz).

Morbus Cushing

Therapie der Wahl beim Morbus Cushing (hypophysär-hypothalamisches Cushing-Syndrom) ist die mikrochirurgische transsphenoidale Hypophysenoperation; die Erfolgsrate liegt bei etwa 70 %, die perioperative Mortalität unter 1 %. In Fällen, die primär für eine Operation nicht geeignet sind, kommt eine Röntgenbestrahlung der Hypophyse in Frage. Der therapeutische Effekt setzt allerdings erst nach 6–18 Monaten ein und ist nur in 10–15 % der Fälle erfolgreich. Zudem kommt es Jahre später zu einer zunehmenden HVL-Insuffizienz. Postoperativ ist eine lebenslange Substitution mit Hydrokortison notwendig.

Nebennierenrindentumor

Bei Nebennierenrindentumoren ist die Therapie der Wahl ebenfalls das chirurgische Vorgehen.
Sprechen die Voruntersuchungen für einen gutartigen Prozeß (Adenom oder Hyperplasie), ist die einseitige selektive operative Entfernung des Tumors indiziert. Bei kleineren Tumoren bietet sich auch ein minimal-invasives Vorgehen an. Sind beide Nebennieren betroffen, wie bei der mikronodulären oder makronodulären Hyperplasie, ist eine bilaterale Adrenalektomie indiziert. Allerdings kann es nach bilateraler Adrenalektomie zu einem invasiv wachsenden ACTH-produzierenden Hypophysenadenom, dem sog. „Nelson-Syndrom", kommen, was unter Umständen eine radikale Hypophysenoperation mit Nachbestrahlung erforderlich macht.

Sprechen die Voruntersuchungen für ein Karzinom
- rasche Entwicklung des Cushing-Syndroms
- Virilisierung
- hohe DHEAS-Werte
- Tumorgröße > 6 cm
- MRT hell imponierend im T2-gewichteten Bild
- keine jodocholesterolszintigraphische Darstellung

muß ein transabdomineller Eingriff mit sorgfältiger Untersuchung von Leber und paravasaler Region erfolgen.
Ein metastasierendes NNR-Karzinom kann mit Lysodren (o'p'-DDD) behandelt werden. Lysodren hemmt die Kortikosteroidbiosynthese und zerstört kortisolsezernierende Zellen der Nebennierenrinde. Die unerwünschten Wirkungen sind hoch – Hemmung der Steroidbiosynthese auf einer frühen Stufe und damit Supprimierung von Kortisol, Aldosteron und Androgenen – so daß die Substanz nur vorübergehend eingesetzt werden soll.
Ketoconazol in einer Dosierung von 200–400 mg/d kann zur medikamentösen Blockade der exzessiven Kortisolproduktion beim metastasierenden Nebennierenrindenkarzinom eingesetzt werden.

Ektope ACTH-Sekretion

Die Therapie der Wahl bei ektoper ACTH-Sekretion ist die chirurgische Entfernung des ACTH-produzierenden Tumors. Kann der Primärtumor nicht lokalisiert werden oder ist das Tumorleiden bereits weit fortgeschritten, bietet sich die medikamentöse Blockierung der Kortisolproduktion mit Ketoconazol an. Unter einer Dosierung von 200–400 mg/d kann in der Regel die Glukokortikoidüberproduktion effektiv gesenkt werden.

Verlauf und Prognose

Mit Ausnahme der Osteoporose bilden sich postoperativ die meisten Symptome eines Cushing-Syndroms langsam zurück, so daß die Prognose nach vollständiger Entfernung eines Nebennierentumors oder eines ACTH-produzierenden Tumors günstig ist. Die Prognose des NNR-Karzinoms ist durch den Einsatz von Lysodren verbessert, Remissionen sind jedoch nur im Einzelfall beschrieben.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Das Cushing-Syndrom ist häufig mit einem organischen Psychosyndrom verbunden, das sich durch die Therapie der Grunderkrankung beseitigen läßt. Da mit Normalisierung der Plasmakortisolspiegel zunächst eine Verschlechterung des subjektiven Befindens, das sog. Kortisolentzugssyndrom, einhergeht, ist eine entsprechende Aufklärung des Patienten notwendig und wichtig.

Nebennierenrindenkarzinom

englisch: adrenal cortical carcinoma

Grundlagen

Das Nebennierenrindenkarzinom (NNR-Karzinom) ist ein seltener, aber äußerst bösartiger Tumor mit einer jährlichen Inzidenz von 1 : 1,7 Millionen. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, bevorzugt im 40. bis 50. Lebensjahr. Die Prognose ist ungünstig, die Hälfte der Patienten verstirbt in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung.
Die Entstehung des Tumors ist nicht bekannt. 60% der Tumoren sind endokrin aktiv, das heißt, die endokrine Aktivität ist auch klinisch relevant. Störungen der 3ß-OH-Dehydrogenase und der 11ß-Hydroxylase beeinträchtigen die Steroidbiosynthese und führen zu einer überproportionalen Sekretion von Androgenen. Wegen fehlender Allgemeinsymptome erreichen die Tumoren bis zur Diagnosestellung oft eine beträchtliche Größe (über 6 cm).

Stadieneinteilung
(TNM-Klassifikation)

Stadium 1	T1	N0	M0
Stadium 2	T2	N0	M0
Stadium 3	T3	N0	M0
oder	T1–3	N1	MO
Stadium 4	T1–3	N0–1	M1

T1 = Tumor < 5 cm, T2 = > 5 cm, T3 = lokal infiltrierend,
N1 = regionaler Lymphknotenbefall
M1 = Fernmetastasen

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Anamnese ist meist kurz, in der Mehrzahl der Fälle führen Völlegefühl, Übelkeit oder unklare Schmerzen zum Arzt. Wegweisend sind bei Frauen ein neu aufgetretener Hirsutismus, zum Teil auch eine Virilisierung mit Haarausfall bis hin zur Glatzenbildung, Klitorishypertrophie und veränderte Stimmlage (s. Abb. 2.1.19). Bei ausgeprägter Glukokortikoidsekretion kann es auch zum Vollbild eines Cushing-Syndroms kommen.



Abb. 2.1.19 Nebennierenrindenkarzinom – Verstärkte Behaarung am Unterarm als Zeichen der Virilisierung

Diagnostik

Im Vordergrund stehen bildgebende Verfahren (Sonographie, CT, MRT), denn der Tumor kann wegen seiner Größe gut dargestellt werden. Charakteristisch sind die hellen Raumforderungen im T2-gewichteten MRT, die eine deutliche Unterscheidung zu gutartigen Nebennierenrindentumoren erlauben.

Endokrinologische Funktionsdiagnostik
Der Umfang der Diagnostik richtet sich nach dem klinischen Erscheinungsbild. Ergänzend zum Dexamethasontest sollen die Plasmareninaktivität sowie Aldosteron und Östradiol bestimmt werden. Diagnostisches Ziel ist das Auffinden eines Tumormarkers, beispielsweise DHEA-S (Dehydroepiandrosteron-Sulfat), zur Überwachung der Therapie.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch kommen Nebennierenrindenadenome oder Metastasen eines Mammakarzinoms, eines Bronchialkarzinoms oder malignen Melanoms in Frage. Gedacht werden muß an retroperitoneale Raumforderungen (Fibrosarkome, maligne Lymphome), die im CT fehlgedeutet werden können, aber auch an ein Phäochromozytom.

Therapie

Mittel der Wahl ist die möglichst vollständige chirurgische Entfernung des Tumors; das gilt auch für Rezidive. Je kleiner die Tumorgröße und je geringer die Zahl der Metastasen, desto besser sind die Voraussetzungen für eine adjuvante Therapie. Postoperativ scheint die Nachbestrahlung des Tumorbetts bei großen Tumoren die lokale Rezidivhäufigkeit günstig zu beeinflussen. Palliativ kann auch eine Strahlentherapie bei Knochenmetastasen eingesetzt werden.

Chemotherapie
Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist wegen der Seltenheit der Erkrankung nicht gesichert. Mit o,p' -DDD (Mitotane) steht eine Substanz zur Verfügung, die selektiv adrenolytisch wirkt und die die verschiedenen Enzymsysteme in der Nebenniere hemmt. Die besten Ergebnisse werden bei langsam wachsenden und hormonaktiven Tumoren erzielt, anhaltende Remissionen sind bisher nicht beschrieben. Die unerwünschten Wirkungen sind groß, so daß Maximaldosen von 12 g/d auch bei langsamer Dosissteigerung kaum erreicht werden. Wegen der Gefahr einer NNR-Insuffizienz (Substitution von Gluko- und Mineralokortikoiden!), der langen Halbwertszeit und der Begleiterscheinungen ist eine sorgfältige Überwachung der o,p'-DDD-Therapie unbedingt erforderlich. Dabei beachten:

- Beginn mit 2 x 1 g/d
- Steigerung auf 5–10 g/d, je nach Verträglichkeit
- zusammen mit fettreicher Diät, da o,p'-DDD an Lipoproteine gekoppelt wird
- wegen der unerwünschten Wirkungen wie Übelkeit und Erbrechen Hauptdosis zur Nacht

Mit Substanzen wie Ketoconazol, Aminoglutethimid und Metopiron lassen sich nur die metabolischen Aktivitäten beeinflussen und nur in seltenen Fällen, beschrieben für Ketoconazol, das Tumorwachstum. Bei Versagen einer o,p'-DDD-Therapie ist ein Therapieversuch mit anderen Chemotherapeutika gerechtfertigt.

Verlauf und Prognose

Die operative Verkleinerung der Tumormasse schafft in jedem Fall eine Verminderung der Hormonwirkung und damit eine verbesserte Lebenserwartung. Während für Tumoren ohne Metastasen und < 5 cm die Prognose relativ günstig ist, beträgt die mittlere Überlebenszeit bei bereits bestehender Metastasierung acht Monate.

Gutartige Nebennierentumoren

englisch: benign adrenal cortical tumors

Grundlagen

Mit zunehmender Anwendung von Sonographie und Computertomographie als routinediagnostische Methoden nimmt die zufällige Entdeckung vergrößerter Nebennieren immer mehr zu (s. Abb. 2.1.20); Hochrechnungen in Deutschland ergeben eine Prävalenz von 1/70. In etwa 80% der Fälle werden endokrin inaktive Adenome wie Inzidentalome gefunden, Phäochromozytome in 3%, weiter Nebennierenadenome, Nebennierenkarzinome, Zysten, Metastasen und Myelolipome. Endokrin aktive NNR-Tumoren s. Hyperkortisolismus.

Klinisches Bild und Diagnostik

Bei zufällig entdeckten Nebennierentumoren, die keine Symptome zeigen und < 1 cm sind, wird auf eine endokrine Funktionsdiagnostik verzichtet. Tumore > 1 cm werden einer beschränkten Diagnostik und nur bei pathologisch ausfallenden Werten einer umfassenden endokrinen Funktionsdiagnostik zugeführt (s. Tab. 2.1.30).

Tab. 2.1.30 **Diagnostik gutartiger Nebennierentumore > 1 cm**

Serumkalium
– Ausschluß Hyperkortisolismus
Serumkortisol nach 2 mg Dexamethason
– Ausschluß Hyperkortisolismus
Katecholamine 24 h-Urin
– Ausschluß Phäochromozytom

Therapie

Tumoren > 5 cm sollen wegen des Malignitätsrisikos operativ behandelt werden, ebenso die endokrin inaktiven Tumoren, die bei Verlaufskontrollen eine Größenzunahme zeigen. Tumoren < 3 cm sollten sonographisch alle 6 Monate und Tumoren bis 6 cm alle 3 Monate kontrolliert werden.



Abb. 2.1.20 Ultraschallbild eines Nebennierentumors

Nebennierenrindeninsuffizienz

englisch: adrenocortical insufficiency

Fällt die Funktion der Nebenniere aus, stehen die Zeichen eines Hormonausfalls der Nebennierenrinde (Glukokortikoide, Mineralokortikoide, Androgene) im Vordergrund, da der Ausfall der Katecholaminsekretion im Mark durch andere sympathisch aktive Zentren kompensiert wird (s. Abb. 2.1.21). Nach dem Sitz der Läsion unterscheidet man eine primäre von einer sekundären Form, das heißt, bei der primären Form ist die Störung in der NNR lokalisiert, bei der sekundären in den hypothalamisch-hypophysären Zentren; die primäre NNR-Insuffizienz kann sich akut oder chronisch entwickeln. Zu einer tertiären oder iatrogenen NNR-Insuffizienz kommt es, wenn der Regelkreis durch eine Pharmakotherapie mit Kortikosteroiden gestört wird (s. Abb. 2.1.16). Ursachen siehe Tabelle 2.1.31.

Hydrokortison ist das für den Menschen wichtigste Glukokortikoid und sowohl für die Regulation von Stoffwechselvorgängen als auch für die Reaktion auf Streßsituationen verantwortlich; ein Verlust ist mit dem Leben nicht vereinbar. Die akute Nebennierenrindeninsuffizienz, Addison-Krise, ist deshalb ein lebensbedrohliches Krankheitsbild mit Dehydratation, Hypotension und Schock und erfordert eine sofortige Behandlung (s. Plus 2.1.17).
Im folgenden Abschnitt wird vor allem auf die primäre Form eingegangen, sekundäre Form siehe Abschnitt Hypothalamus, tertiäre bzw. iatrogene siehe Abschnitt Steroidtherapie.

Tab. 2.1.31 **Nebennierenrindeninsuffizienz – Ursachen, Pathophysiologie und Diagnostik**

Ursachen	Pathophysiologie	diagnostische Merkmale
primär Tuberkulose Medikamente – Ketokonazol – Etomidate – Aminogluthemid akute Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom) akute Hämorrhagien Thrombose selten – Tumormetastasen – Z.n. Adrenalektomie – Amyloidose – Pilzinfektion – AIDS	– Ausfall der Produktion von Kortisol, Aldosteron und Androgenen in der Nebenniere	– ACTH-Anstieg – Aktivierung des RAAS mit hohen Plasmareninwerten
sekundär Hypophyse – Adenome – Sheehan-Syndrom – Infektionen – Hypophysektomie Hypothalamus – Tumoren – Infektionen – Trauma	– Ausfall der ACTH-Sekretion mit Atrophie der Nebennierenrinde	– Kortisol-Abfall – ACTH-Abfall
iatrogen Therapie mit Kortikosteroiden – akute Streßsituation – nach Absetzen der Medikation	– Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	– Kortisol-Abfall – ACTH-Abfall

Nebennierenrindeninsuffizienz-Regulation

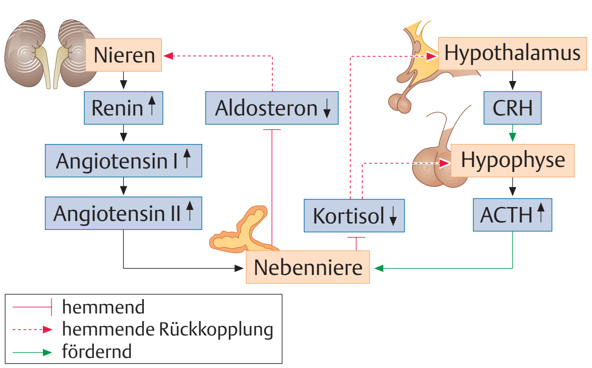


Abb. 2.1.21 Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei Nebennierenrindeninsuffizienz

Grundlagen

Unter dem Begriff Morbus Addison werden alle Formen einer primären NNR-Insuffizienz zusammengefaßt. Das Krankheitsbild ist mit einer Inzidenz von ca. 1 : 400000/Jahr selten, in Europa kann man etwa mit 4–6 Erkrankungen/100000 Einwohner rechnen. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

Pathogenese

Die häufigste Ursache des von Addison beschriebenen Krankheitsbildes war in früheren Jahren die Zerstörung der Nebenniere durch Infektionen, allen voran durch die Tuberkulose. Heute ist die NNR-Insuffizienz in ca. 75 % der Fälle auf eine Autoimmunadrenalitis zurückzuführen (s. Tab. 2.1.31). In etwa der Hälfte der Fälle tritt die Autoimmunopathie alleine (vor allem bei Männern), in der anderen Hälfte als polyglanduläre Autoimmunendokrinopathie (PGAS) auf (s. Plus 2.1.15 und 2.1.16). Damit es zu einem manifesten Morbus Addison kommt, müssen 90 % der NNR-Zellen zerstört sein. Bei AIDS-Patienten können Zytomegalieinfektionen zu einer nekrotisierenden Adrenalitis führen, aber auch Mykoplasmainfektionen und Kryptokokkosen.

Tab. 2.1.32 **Nebennierenrindeninsuffizienz – Klinische Zeichen in Abhängigkeit vom Hormondefizit**

Kortisoldefizit
- Hyperpigmentierung infolge ACTH-Überproduktion
- Verlust der Fähigkeit, auf akute Streßsituationen entsprechend zu reagieren
- kardiovaskuläre Störungen wie Hypotonie
- Kohlenhydratstoffwechselstörungen wie Hypoglykämie
- gastrointestinale Störungen wie Erbrechen, Koliken, Diarrhö, Gewichtsabnahme
- psychische Veränderungen wie Antriebsarmut, Apathie, Reizbarkeit
- Blutbildveränderungen mit Lymphozytose, Eosinophilie

Aldosterondefizit
- verminderte Natriumretention mit Hypotonie, Hyponatriämie, Volumenmangel, Gewichtsverlust, Schwäche, Kollaps, Schock
- verminderte Kaliumsekretion mit Hyperkaliämie, Azidose, Herzstillstand

PLUS

2.1.15 Autoimmunadrenalitis

Etwa 80–95 % der Fälle von primärer NNR-Insuffizienz sind autoimmuner Genese, in der Hälfte der Fälle können Nebennierenantikörper nachgewiesen werden. Pathogenetisch stehen als Autoantigene Zytochrom-P450-abhängige Enzyme der Steroidbiosynthese (C17- und C21-Hydroxylase) im Vordergrund. Ausgelöst wird der Krankheitsprozeß durch das Zusammenspiel von zellvermittelten Immunmechanismen und Autoantikörpern gegen Nebennierenzellen, die als Autoimmunkomplexe den Zerstörungsprozeß einleiten und zur Destruktion des Organs führen. Eine strenge Korrelation der zellvermittelten Reaktion mit dem Nachweis der Autoantikörper im Serum und dem Auftreten der Erkrankung gibt es jedoch nicht.

2.1.16 Autoimmunes polyglanduläres Syndrom (APS)

Das polyglanduläre Autoimmunsyndrom ist eine Endokrinopathie, die durch eine Funktionsstörung von zwei oder mehreren endokrinen Drüsen charakterisiert ist. Beim Morbus Addison tritt es, überwiegend bei Frauen, als APS Typ I und APS Typ II auf.
APS Typ I
ist gekennzeichnet durch die Trias
- primärer Hypoparathyreoidismus
- chronisch mukokutane Candidiasis
- Morbus Addison

APS Typ II durch
- Morbus Addison
- autoimmune Schilddrüsenkrankheit
- Diabetes mellitus Typ 1

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Symptomatologie ist abhängig von der Geschwindigkeit, mit der die NNR-Insuffizienz auftritt, und richtet sich außerdem nach dem Hormondefizit (s. Tab. 2.1.32). Zu lebensbedrohlichen Zuständen kommt es, wenn akuter Streß oder zusätzliche Erkrankungen zur Dekompensation einer oft nicht erkannten chronischen NNR-Insuffizienz führen (Addisonkrise, Behandlung s. Plus 2.1.17).
Leitsymptome, bzw. verdächtig für eine primäre chronische NNR-Insuffizienz sind
- Hyperpigmentation von Haut (Handfurchen) und Schleimhäuten (Mundbereich)
- Hypotonie (systolisch unter 100 mmHg)
- Salzhunger

Die übrigen Beschwerden sind meist uncharakteristisch und äußern sich in zunehmender Müdigkeit, Schwäche, Leistungdefizit oder Appetitlosigkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust. Anhaltende Kopfschmerzen können wegweisend für die Diagnose sein. Anamnestisch müssen eine Behandlung mit Kortikosteroiden (länger- und langfristig) oder eine Operation/Bestrahlung der Hypophyse erfragt werden.

Diagnostisches Vorgehen

Auffällige Laborbefunde wie Hyponatriämie und Hyperkaliämie oder leichte Eosinophilie und Anämie und Leukozytose können diagnostisch wegweisend sein. Gesichert wird die Diagnose durch die Bestimmung von Kortisol und ACTH im

Morbus Addison – Diagnostisches Vorgehen

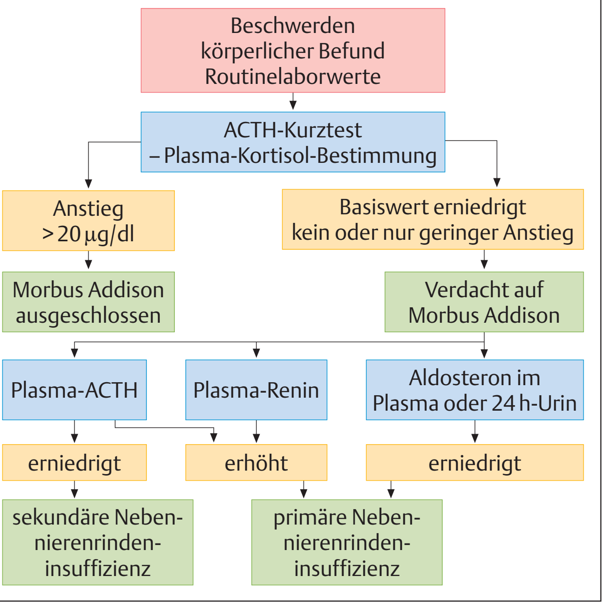


Abb. 2.1.22 Morbus Addison – Diagnostisches Vorgehen

Plasma (s. Abb. 2.1.22). Damit ist es nicht nur möglich, einen Morbus Addison zu diagnostizieren, sondern auch eine primäre NNR-Insuffizienz von einer sekundären zu unterscheiden.

Endokrinologische Labordiagnostik

Wichtige Hinweise
- unmittelbar nach Blutentnahme zur Bestimmung von Serumelektrolyten, Blutzucker und Plasmakortisol bzw. -ACTH sollten bei der Verdachtsdiagnose Morbus Addison sofort als Akuttherapie 100 mg Hydrokortison i. v. und 0,9 % NaCl-Lösung als Infusion verabreicht werden
- bei der Durchführung des Kortisolstimulationstests Streß ausschalten und daran denken, daß bei einem primären Morbus Addison eine Addison-Krise ausgelöst werden kann

Beim ACTH-Kurztest oder Kortisolstimulationstest stimuliert ACTH über eine Feedbackkopplung physiologischerweise die Freisetzung von Kortisol in der Nebennierenrinde. Damit schließt ein deutlicher Plasmakortisolanstieg einen Morbus Addison aus.
Die Regulation der Mineralokortikoide werden mit der Bestimmung des Plasmarenins und der 24 h-Ausscheidung von Aldosteron bestimmt, wobei der Anstieg der Reninsekretion als frühes Zeichen einer NNR-Insuffizienz gewertet wird.

Therapie

Im Vordergrund stehen
- Aufklärung des Patienten über seine Erkrankung sowie
- entsprechende Schulung des Patienten (Umgang mit Risiken und Komplikationen)

Jeder Patient sollte einen „Addison-Ausweis“ und 100 mg Hydrokortison als Notfallpackung mit sich tragen.
Behandlung der Addison-Krise siehe Plus 2.1.17.

Behandlung der chronischen Nebenniereninsuffizienz

Die Therapie besteht in einer lebenslangen Substitution mit Glukokortikoiden

- entsprechend einer Kortisolproduktionsrate von 12–15 mg/m^2 KO/d
- ggf. Ergänzung durch Mineralokortikoide

und richtet sich nach dem Befinden des Patienten und dem Blutdruckverhalten im Stehen und Liegen (s. Plus 2.1.18). Normalerweise sind 20–30 mg Hydrokortison, die entweder frühmorgens eingenommen oder auf zwei Einzelgaben frühmorgens und nachmittags verteilt werden, ausreichend. Bei Schichtarbeitern muß die Medikation dem Rythmus entsprechend angepaßt werden. Schwere Erkrankungen, allgemeine Infektionen oder gastrointestinale Infektionen, die mit Erbrechen und Durchfall einhergehen, größere diagnostische Eingriffe oder Operationen, aber auch persönliche Streßsituationen erfordern eine entsprechend höhere Anpassung. Dabei kann die orale Dosis verdoppelt und höhere Dosen auch i. v. verabreicht werden.
Die Substitution mit Mineraloglukokortikoiden erfolgt auf Grund der unerwünschten Wirkungen (niedriger Blutdruck, Kreislaufbeschwerden) nur im Bedarfsfall, und zwar mit Fludrocortison(Dosierung 0,05–02 mg/d).

Behandlung eines Morbus Addison während der Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft ist für Patientinnen mit einem Morbus Addison kein Risiko mehr. Da während der Schwangerschaft das kortisolbindende Globulin (CBG) ansteigt, ist eine engmaschige Überwachung notwendig, um bei Bedarf die substituierten Dosen entsprechend anzupassen; wenn überhaupt, ist eine Anpassung meist erst im letzten Drittel der Schwangerschaft notwendig. Schwangerschaftserbrechen oder operative Entbindung müssen entsprechend berücksichtigt werden (s. Plus 2.1.19).

PLUS

2.1.17 Behandlung der Addison-Krise

Die Addison-Krise ist ein lebensbedrohlicher internistischer Notfall, der eine rasche Behandlung erfordert und nicht durch diagnostische Maßnahmen verzögert werden soll. Die Patienten befinden sich im hypovolämischen Schock, mit oder ohne Zeichern eines akuten Abdomens. Sie haben Fieber und oft eine Hypogykämie.
Ursachen
bei Substitution
– gesteigerter Glukokortikoidbedarf bei psychischem Streß, fieberhaftem Infekt, Erbrechen und Diarrhö, Trauma oder Operationen ohne ausreichende Dosisanpassung
bei Steroidlangzeittherapie
– nach Steroidentzug
außerdem
– akute Streßzustände bei bisher nicht diagnostizierten und nicht behandelten Patienten
Vorgehen
1. Blutentnahme zur Bestimmung von Kortisol und ACTH
2. 200 mg Hydrokortison i. v.
3. 1000–2000 ml 0,9 % NaCl als Infusion innerhalb von 60 min
4. sofortiger Transport oder Verlegung auf eine Intensivstation
Weiterbehandlung nach initialer Gabe von 100 mg Hydrokortison i. v.
– 100 mg Hydrokortison als Infusion über 24 h in 2000 bis 3000 ml 0.9 % NaCl
– zusätzlicher Elektrolytausgleich
– Intensivüberwachung
wichtig
Die Infusionsbehandlung wird so lange durchgeführt, bis der Patient wieder oral substituiert werden kann.
Hinweis
Für jeden Patienten: Aufklärung, Schulung, Addison-Notfallausweis, 100 mg Hydrokortison als Notfallpackung

2.1.18 Behandlung der chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz

Substitutionstherapie
– Hydrokortison oral
morgens 10–20 mg
nachmittags 5–10 mg
oder
– Kortisonazetat oral
morgens 12,5–25 mg
nachmittags 7,5–12,5 mg
bei Bedarf
– Fludrocortison oral 0,05–0,2 mg/d

Anpassung
mäßiger Streß, kleinere operative Eingriffe, fieberhafte Erkrankungen
– normale Dosierung verdoppeln
schwere Erkrankungen, größere operative Eingriffe
– 2 x 50–100 mg Hydrokortison i. v.

Verlaufskontrollen
– Blutdruck im Liegen und im Stehen
– Körpergewicht
– Serumkaliumkonzentration
– Plasmareninaktivität (mittlerer bis oberer Normbereich)
außerdem
Aufklärung und Notfallausweis!

2.1.19 Schwangerschaft und Morbus Addison

1. Schwangerschaftshälfte
– Hydrokortison 15–5–5 mg/d
– zusätzlich Astonin H 0,1 bis 0,2 mg/d
2. Schwangerschaftshälfte
– Hydrokortison erhöhen auf 20–10–5 mg/d
– zusätzlich Astonin H 0,1 bis 0,2 mg/d
Zur Entbindung sowie bei Streßsituationen
– Infusion mit 200 mg Hydrokortison während der Geburt
– anschließend Infusion mit 100 mg Hydrokortison über 24 h
– anschließend auf Hydrokortison 100 mg/d oral übergehen, dann 75 mg und im Verlauf einer Woche auf den Ausgangswert vor der Schwangerschaft zurückgehen

Verlaufskontrollen

Die Therapieüberwachung folgt klinischen Gesichtspunkten. Subjektives Wohlbefinden, guter Appetit, körperliche Belastbarkeit, normales Blutdruckverhalten im Sitzen und im Stehen, sowie Elektrolyte im Normbereich und fehlende Zeichen eines Cushing-Syndroms zeigen eine gute Einstellung an, ebenso die Höhe des Plasmareninwerts.

Praktische Hinweise

- Normalerweise steigert sich die körpereigene Kortisolproduktion in schweren Streßsituationen um den Faktor 10. Deshalb ist bei einer schweren Erkrankung eines Addison-Patienten die Anhebung der Dosis auf 200 mg Hydrokortison/d ausreichend und eine darüber hinausgehende Dosierung nicht sinnvoll!
- Nach einem operativen Eingriff sollte möglichst rasch, bei unkompliziertem Verlauf, auf die normale Substitutionsdosis von 20 mg Hydrokortison/d zurückgegangen werden, da der Patient sonst einen Kortisolentzug zu einem Zeitpunkt erlebt, zu dem er sich von dem operativen Eingriff bereits wieder erholt hat.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Ein wesentlicher Teil der Therapie ist die Aufklärung des Patienten über seine Krankheit und seine Schulung, wie er sich in Streß- oder Notfallsituationen verhalten muß. Jeder Patient sollte einen Kortisonpaß bei sich tragen, aus dem der Grund für die Substitutionspflicht und das behandelnde Zentrum zu ersehen sind.

Adrenogenitales Syndrom

Abkürzung: AGS
englisch: adrenogenital syndrome

Das AGS ist eine Gruppe angeborener Erkrankungen, die autosomal-rezessiv vererbt werden und auf einem Enzymdefekt bei einem der fünf Schritte der Kortisolbiosynthese in der Nebennierenrinde beruhen (s. Abb. 2.1.23). Dabei kommt es zu einer Akkumulation der Vorstufen vor dem jeweiligen Enzymdefekt und zu einer Nebennierenrindenhyperplasie.
Mit einer Frequenz von 1 : 7000 Homozygoten zu 1 : 42 heterozygoten Merkmalsträgern ist das AGS einer der häufigsten angeborenen Stoffwechseldefekte. In etwa der Hälfte der Fälle bleibt die Erkrankung unentdeckt. Untersuchungen bei Frauen mit Akne und Hirsutismus zeigten, daß über die Hälfte davon auf ACTH-Gabe mit einem verstärkten Androgenanstieg antworten.
Je nachdem, ob der Enzymdefekt vollständig oder nur partiell ausgeprägt ist, unterscheidet man die klassische von der nichtklassischen oder milden Form. Es ist aber auch möglich, die Störung nach der Androgenproduktion einzuteilen.

AGS mit Androgenüberproduktion
- 21-Hydroxylasedefekt
- 11β-Hydroxylasedefekt

AGS ohne Androgenüberproduktion
- Cholesterindesmolasedefekt
- 17-Hydroxylasedefekt
- 17,20-Lyasedefekt
- 3β-OH-Steroiddehydrogenasedefekt

Am häufigsten sind Defekte der 21-Hydroxylase, 11β-Hydroxylase und 3β-OH-Steroiddehydrogenase. Soweit bisher bekannt, sind die variablen Defekte der adrenalen Steroidbiosynthese an verschiedene Chromosomen gebunden. Damit ergibt sich nicht nur die Möglichkeit, den Genstatus mit gentechnischen Methoden direkt zu analysieren, sondern auch die Möglichkeit eines Heterozygotiescreenings.

21-Hydroxylasedefekt

Klinisches Bild und Diagnostik

Der Enzymdefekt führt zu einer verminderten Kortisol- und Aldosteronsynthese und einem starken Testosteronanstieg, entsprechend ist die Symptomatik. Bei der Geburt zeigen die weiblichen AGS-Neugeborenen das Bild eines Pseudohermaphroditismus femininus und werden nicht selten als „männlich“ beurteilt. Unbehandelt entwickeln Mädchen polyzystische Ovarien mit sekundären Amenorrhön und Zeichen eines Hirsutismus bzw. einer Virilisierung, Jungen fallen durch rasches Körperwachstum auf und eine Pseudopubertas praecox. Da es zu einem vorzeitigen Epiphysenfugenschluß kommt, sind die unbehandelten Erwachsenen klein.
Bei Säuglingen führt die klassische Form des Enzymdefekts mit Salzverlustsyndrom über Hyponatriämie und Hyperkaliämie zur lebensbedrohlichen Salzverlustkrise, die unverzüglich intensivmedizinisch betreut werden muß. Bei Erwachsenen entspricht die AGS-Krise der Addison-Krise. Late onset AGS siehe Plus 2.1.20.

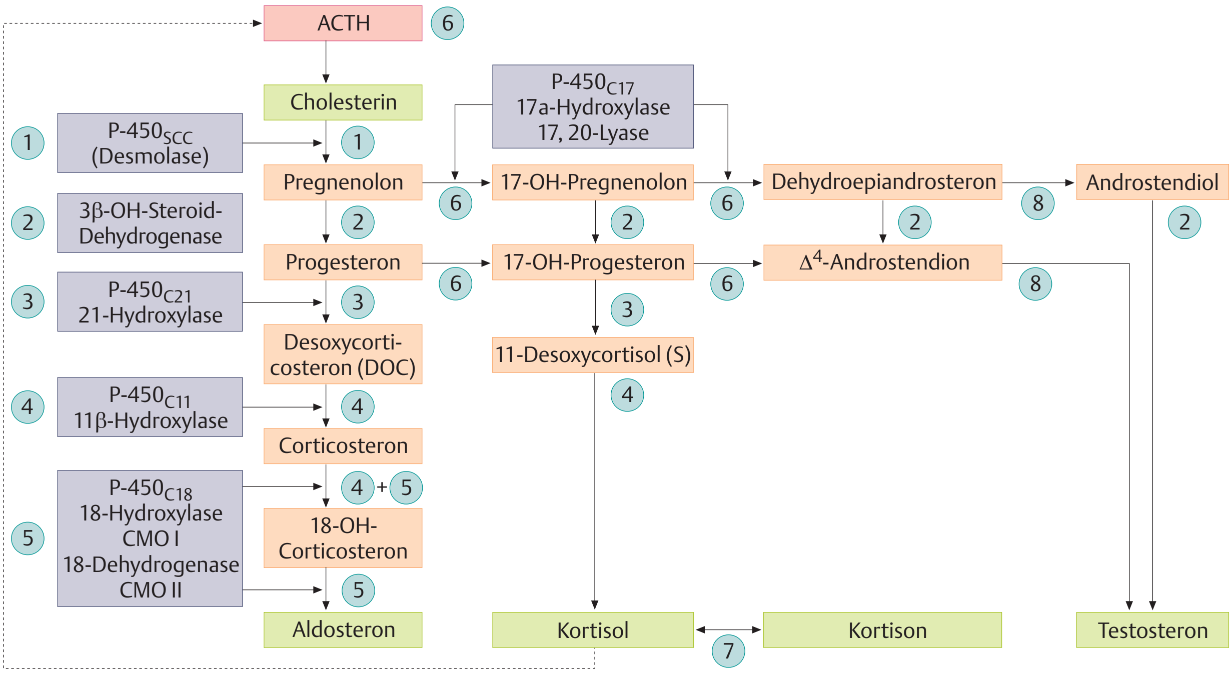
Diagnostisches Vorgehen

Ein generelles Neugeborenenscreening gibt es in Deutschland nicht. Indikationen zur Diagnostik sind
- auffälliges äußeres Genitale bei weiblichen Neugeborenen
- hyperpigmentiertes Skrotum bei männlichen Neugeborenen
- Trinkschwäche und Erbrechen in den ersten Lebenswochen
- schnelles Längenwachstum
- Pseudopubertas praecox
- positive Familienanamnese

Endokrinologische Labordiagnostik

Diagnostisch sichernd sind die Steroidhormonvorstufen, die vor dem Enzymdefekt liegen. Erster Schritt ist die Bestimmung des 17-OH-Progesterons. Bei den klassischen Formen des AGS mit 21α-Hydroxylasemangel ist daher die massive Erhöhung des 17-Hydroxyprogesterons beweisend.
Beim nichtklassischen AGS mit 21α-Hydroxylase-Mangel ist ein ACTH-Test mit der Bestimmung von 17-OH-Progesteron

Nebennierenrinde – Steroidbiosynthese



1. Cytochrom-P-450$_{SSC}$-Enzym (SSC = side chain cleavage) Abspaltung der Cholesterinseitenkette mit Bildung von Pregnenolon
2. 3β-HSD (Hydroxysteroiddehydrogenase) vermittelt Hydroxysteroid-hydrogenase und Delta-5-/Delta-4-Isomerase-Aktivität
3. P-450$_{C21}$ (21-Hydroxylase) katalysiert die 21-Hydroxylierung von Progesteron zu DOC und von 17-Hydroxyprogesteron zu 11-Desoxycortisol
4. P-450$_{C11}$ und P-450$_{C18}$ vermitteln 11β-Hydroxylaseaktivität
5. P-450$_{C18}$, Aldosteronsynthase, Hydroxylierung von Corticosteron in Position C18 (18-OH-B) anschließend Oxidation in Position C18 und Bildung von Aldosteron
6. P-450$_{C17}$ vermittelt sowohl 17-Hydroxylase- als auch 17-20-Lyase-(Desmolase)-Aktivität
7. 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase
8. 17-Ketosteroidreduktase (17β-Hydroxysteroiddehydrogenase) Aktivität nur in Gonaden

Abb. 2.1.23 Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde

indiziert. Im Urin ist Pregnantriol, der spezifische Urinmetabolit von 17-OH-Progesteron, deutlich erhöht.
Beim AGS mit Salzverlustsyndrom ist zusätzlich die Plasmareninaktivität deutlich erhöht.

PLUS

2.1.20 Late onset AGS

Der inkomplette 21-Hydroxylase-Defekt wird als Late-onset-AGS bezeichnet und betrifft vor allem Mädchen. Die Diagnose wird häufig erst nach der Pubertät gestellt, und die Virilisierungserscheinungen auf einen idiopathischen Hirsutismus zurückgeführt (s. Beitrag Endokrinologische Gynäkologie)

Therapie der Wahl
- Dexamethason 0,5–1 mg/d

steht der Hirsutismus im Vordergrund Verordnung von Androgenantagonisten, beispielsweise
- Spironolacton 50–200 mg/d und
- Diane (Cyproteronacetat)

Therapie

Die Behandlung entspricht den Maßnahmen bei Nebennierenrindeninsuffizienz, zur Überwachung der Therapie sind regelmäßige klinische Untersuchungen und Laboruntersuchungen notwendig (s. Tab. 2.1.33). Mittel der Wahl ist eine lebenslange Substitution mit Glukokortikoiden in altersabhängiger Dosierung, bei Salzverlustsyndrom zusätzlich Mineralokortikoide (s. Tab. 2.1.34).
Die Salzverlustkrise beim Säugling erfordert eine sofortige stationäre Aufnahme und die Substitution von Kortisol und Flüssigkeit sowie von Elektrolyten. Wenn die Diagnose erkannt wird, ist die Prognose gut.

Tab. 2.1.33 **Therapieüberwachung beim AGS mit 21-Hydroxylasedefekt**

klinische Überwachung
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Knochenalter
  (Röntgen der Hand, 1 x jährlich Sonographie der Nieren)
- Reifestatus
  (bei Mädchen, bei Jungen)

Laboruntersuchungen
- Urinsteroide im 24 h-Sammelurin
- 17-OHP-Tagesprofil im Speichel
- Plasmareninaktivität oder Reninkonzentration

Neugeborene und Säuglinge
- Serumnatrium
- Serumkalium

Tab. 2.1.34 **Altersabhängige Glukokortikoid-Substitution bei AGS mit 21-Hydroxylasedefekt**

Hydrokortison	5–20–25 mg/m^2 KO/d 3 xtäglich 50 % der Tagesdosis morgens
9-α-Fludrocortison (Astonin H)	
– Säuglinge	0,05–0,1 mg/d
– Kleinkinder	0,075 mg/d
– Schulkinder	0,1 mg/d
– Erwachsene	0,1–0,15 mg/d (2–3 Einzeldosen)
Late-onset-AGS	
– Erwachsene	0,5–1 mg Dexamethason

SERVICE Erkrankungen der Nebennierenrinde

Literatur

Primärer Hyperaldosteronismus
Gill JR: Hyperaldosteronism, chapter 78. In: Becker KL (ed): Principles and Practise of Endocrinology and Metabolism. Lippincott, Philadelphia (1990) 716–729
Ausführliche Darstellung des primären und sekundären Hyperaldosteronismus aus endokrinologischer Sicht.

Oelkers W, Holzhäuser H: Hypertonie bei Hypersekretion von Mineralokortikoiden. In: Allolio B, Schulte HM (Hrsg): Moderne Diagnostik und therapeutische Strategien bei Nebennierenerkrankungen, Schattauer, Stuttgart 1990

Hypoaldosteronismus
Vivian JHT (ed): Comprehensive Endocrinology. The Adrenal Gland. 2 nd ed. Lippincott Raven, New York (1992) 18391–18412
Ausführliche Darstellung der Problematik des isolierten Hypoaldosteronismus.

Hyperkortisolismus, Cushing-Syndrom
Lynn Loriaux D: Cushing's Syndrome. In: Syllabus: 45 th postgraduate assembly. The Endocrine Society Press, San Francisco (1993) 45317–45325

Schulte HM: Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München 1997

Nebennierentumore
Reincke M, Allolio B: Das Nebenniereninzidentalom. Deutsches Ärzteblatt 11 (1995) C489ff

Hypokortisolismus
Allolio B, Schulte HM (Hrsg): Moderne Diagnostik und therapeutische Strategien bei Nebennierenerkrankungen. Schattauer, Stuttgart 1990

Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR, Scherbaum WA: Sympathoadrenal system and immune system in the regulation of adrenocortical function. Eur J Endocrinol 135 (1996) 19–26
Übersicht über moderne Grundlagen und neue Aspekte zur Nebennierenphysiologie und -pathophysiologie

Wulffraat NM, Drexhage HA, Bottazzo GF: Autoimmune Aspects of Addison's Disease. In: James VHT, Martini L (eds): The adrenal gland. 2 nd ed. Raven Press, New York, 263–288

Glukokortikoide
Haynes RC, Murad F: Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of adrenocortical steroid biosynthesis. In: Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7 th ed. Macmillan, New York 1985
Ausführliche Beschreibung der Wirkungen und Nebennierenwirkungen von Steroiden.

Kaiser H: Praxis der Cortisontherapie. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München 1986
Praktische Hinweise zur Therapie mit Glukokortikoiden.

AGS
White PC, New M, Dupont B: Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 316 (1987) 1580–1586

Keywords

Addison's disease, adrenal (cortical) tumor, adrenocortical insufficiency, adrenogenital syndrome, Conn's syndrome, Cushing's syndrome, hyperaldosteronism, hypercortisolism, hypoaldosteronism

Ansprechpartner

Selbsthilfegruppe Addison-Patienten, Bertholdstr. 4, 45130 Essen, Tel 0201/794900, Fax 0201/794920

AGS-Eltern- und Patienteninitiative e.V., Geschäftsstelle: Hasenkamp 29, 21244 Buchholz, Tel 04181/97357, Internet: http://www.rrze.uni-erlangen.de/glandula

Netzwerk Hypophysen- & Nebennierenerkrankungen e.V., Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen, Tel 09131/8539228, Fax 09131/8536969, Internet: http://www.rrze.uni-erlangen.de/glandula

Patientenliteratur

Glandula, Journal des Netzwerks Hypophysen- & Nebennierenerkrankungen e.V., Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen, Tel 09131/8539228, Fax 09131/8536969, Internet: http://www.rrze.uni-erlangen.de/glandula
Mitgliederzeitschrift der bundesweiten Selbsthilfeorganisation „Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.v.“, Sitz Erlangen. Die Zeitschrift erscheint zweimal jährlich und wird in begrenztem Umfang gegen Portoerstattung auch an Nichtmitglieder abgegeben.

Hensen J, Harsch I: Hypophyseninsuffizienz, Nebenniereninsuffizienz und Wachstumshormontherapie: Patientenratgeber, 4. überarb. Aufl., Netzwerk Hypophysen- & Nebennierenerkrankungen e.V., Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen, Tel 09131/853 9228, Fax 09131/8536969, Internet: http://www.rrze.uni-erlangen.de/glandula

Medirobo Gesundheitsinformationssystem zum Thema Hypophysenerkrankungen, CD-ROM und Internet: http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/MediROBO/index.html

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Bornstein SR: Die Nebenniere als funktionelle Einheit. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104481-0

Kaiser H, Kley HK: Cortisontherapie. 10. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-357210-5

Kaiser H, Ringe JD: Cortison und Osteoporose. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104041-6

Kley HK, Schlaghecke R: Endokrine Notfälle. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104111-0
Krisenmanagement bei Hormonkrankheiten und Stoffwechselkrankheiten.

Vaughan ED, Carey RM: Adrenal Disorders. Thieme, Stuttgart 1989, ISBN 3-13-664801-3

2.1.4 Nebennierenmark

Hendrik Lehnert, Stefan R. Bornstein und Werner A. Scherbaum

Phäochromozytom und Paragangliom

Auf einen Blick

Synonym: Überfunktion des Nebennierenmarks
englisch: pheochromocytoma, paraganglioma

Das Phäochromozytom ist ein katecholamin-produzierender Tumor, der meist von den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks ausgeht. Phäochromozytome, die den extraadrenalen chromaffinen Zellen entstammen, werden als Paragangliome bezeichnet, wobei dieser Begriff allerdings nicht einheitlich verwendet wird. Die embryonal diffuse neuroektodermale Anlage der chromaffinen Zellen erklärt, warum Phäochromozytome mit anderen Erkrankungen neuroektodermalen Ursprungs assoziiert sein können.

- bei Hypertonie beträgt die Prävalenz 0,1–0,4%
- 85–90% aller Tumoren sind intraadrenal lokalisiert
- 10% aller Tumoren sind bilateral lokalisiert
- ein erhöhtes familiäres Risiko ist gesichert und deshalb von präventivmedizinischer Bedeutung
- 10% aller Phäochromozytome treten im Kindesalter auf
- es besteht eine Assoziation mit zahlreichen Begleiterkrankungen, insbesondere Erkrankungen neuroektodermalen Ursprungs (Multiple endokrine Neoplasie MEN Typ II a/b, von-Hippel-Lindau-Syndrom, Neurofibromatose Typ I, tuberöse Sklerose, Sturge-Weber-Erkrankung)
- Tumorsekretionsprodukte sind Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) sowie zahlreiche biologisch aktive biogene Amine und Peptidhormone
- Leitsymptom ist die therapierefraktäre Hypertonie (als Dauerhypertonie oder anfallsweise auftretend)
- weitere Symptome sind Kopfschmerzen, Schwitzen, Tachykardie, Fieber, Tremor, Gewichtsverlust
- diagnostisch wegweisend ist die Basalwertbestimmung der freien Katecholamine im 24 h-Urin
- bei Grenzwerten ggf. Bestätigung bzw. Sicherung der Diagnose durch wiederholte Bestimmungen, vorzugsweise bei/nach einem Anfall, mit dynamischen Tests wie dem Clonidin-(Suppressions-) oder evtl. Glukagon-(Provokations-)Test
- Lokalisationsdiagnostik durch bildgebende Verfahren wie Sonographie, CT (MRT), MIBG-Szintigraphie
- die therapeutischen Maßnahmen umfassen die präoperative medikamentöse Verarmung adrenerger Speicher sowie Blutdruckkontrolle mit Phenoxybenzamin bzw. die Behandlung hypertoner Krisen mit Phentolamin oder Nitroprussid-Natrium und die operative Tumorentfernung
- das Malignitätsrisiko liegt bei 15–25%

Histologische Klassifikation

- Phäochromozytom und Paragangliom
- Neuroblastom
- Ganglioneurom

Grundlagen

Epidemiologie

Exakte Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Phäochromozytoms und Paraganglioms liegen nicht vor. Bei Patienten mit diastolischer Hypertonie beträgt die Prävalenz ca. 0,1–0,4%. Das Phäochromozytom kann in jedem Lebensalter auftreten, eine Geschlechtspräferenz besteht nicht; zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr scheint ein Häufigkeitsgipfel zu bestehen. Familiär gehäuftes Vorkommen wird beobachtet. Beim Erwachsenen sind etwa 10% aller Phäochromozytome primär extraadrenal lokalisiert, bei Kindern liegt die Zahl mit 35% deutlich höher. Rechtsseitige Phäochromozytome treten etwas häufiger auf als linksseitige, eine Bilateralität wird in etwa 10% gefunden. Die extraadrenalen Tumoren verteilen sich überwiegend auf Paraganglien und das Zuckerkandl-Organ.
Das Malignitätsrisiko ist hoch, bei etwa 15–25% aller Phäochromozytome kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer malignen Entartung.

Physiologie

Die Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin sind Neurotransmitter im peripheren und zentralen Nervensystem und werden, ausgehend von der langkettigen neutralen Aminosäure L-Tyrosin, synthetisiert (s. Abb. 2.1.24). Dopamin entsteht über eine Decarboxylierung von L-Dopa, Noradrenalin wird über das Enzym Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) gebildet, das sich in intraneuronalen Vesikeln befindet und gleichzeitig mit den Katecholaminen aus den präsynaptischen Nervenendigungen freigesetzt wird; Adrenalin wird im peripheren Nervensystem ausschließlich im Nebennierenmark synthetisiert, in intrazellulären Granula gespeichert und auf stimulierende Reize ausgeschüttet.
Die Metabolisierung der Katecholamine erfolgt über eine Monoaminooxydase (MAO) und die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT). Hauptmetabolit des Dopamins ist die Homovanillinsäure. Noradrenalin wird im zentralen Nervensystem vor allem zu 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglykol (MHPG) und in der Peripherie neben MHPG auch zu Vanillinmandelsäure (VMA) abgebaut.

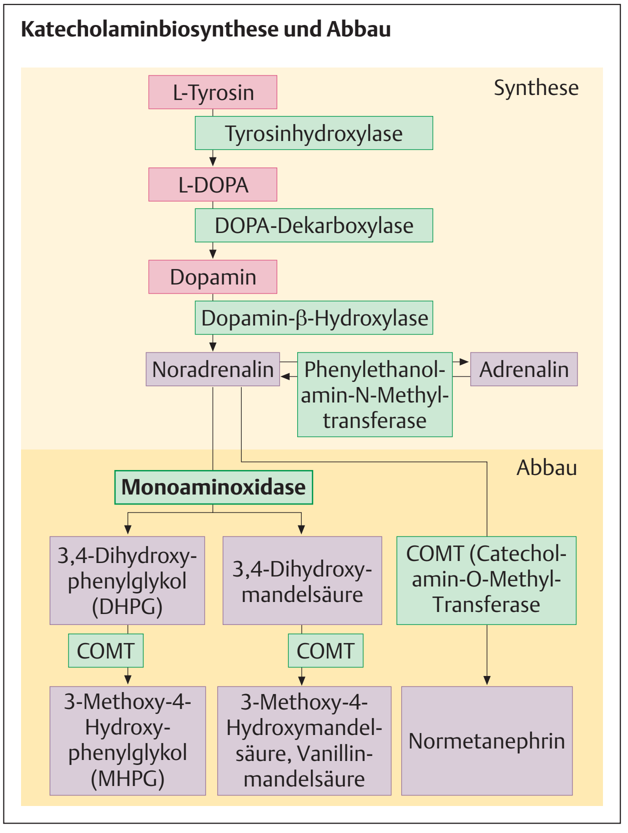


Abb. 2.1.24 Katecholamine – Synthese und Metabolismus

Pathogenese und Pathophysiologie

Die Pathogenese des sporadischen Phäochromozytoms ist noch weitgehend unbekannt. Für das Verständnis der Tumorbiologie und Tumorentstehung ist der Nachweis von Rezeptoren für zahlreiche Wachstumsfaktoren, insbesondere für IGF I (insulin-like growth factor) und IGF II, von Bedeutung (s. Plus 2.1.21). Familiär auftretende Phäochromozytome bzw. Phäochromozytome im Rahmen anderer neuroektodermaler Erkrankungen wie einer Multiplen endokrinen Neoplasie (MEN), eines von-Hippel-Lindau-Syndroms oder einer Neurofibromatose Typ I haben ebenfalls eine molekulargenetische Grundlage.

Die Pathophysiologie des Phäochromozytoms läßt sich durch die vermehrte tumorbedingte Hormonsekretion erklären. Kleine intraadrenale Tumoren produzieren überwiegend Adrenalin. Größere intraadrenale Tumoren synthetisieren relativ mehr Noradrenalin, weil ihnen für die Methylierung von Noradrenalin zu Adrenalin tumorbedingt weniger Kortisol zur Verfügung steht; dies bedeutet eine disproportionale Beziehung zwischen Tumorgröße und klinischer Symptomatik. Mit Ausnahme der Tumoren, die sich im Zukkerkandl-Organ entwickeln, produzieren die extraadrenalen Tumoren (Paragangliome) nahezu ausschließlich Noradrenalin, da sie keine Methyltransferase besitzen.

In seltenen Fällen kann es durch die gleichzeitige Sekretion von biologisch aktiven biogenen Aminen und Peptidhormonen zu typischen Begleiterscheinungen kommen (s. Tab. 2.1.35).

Die Symptomatologie des Phäochromozytoms erklärt sich aus der Aktivierung der jeweiligen Rezeptortypen (s. Plus 2.1.22). Die Stimulierung der α_1-Rezeptoren führt zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur (Bronchien, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, Gefäße) und zu einer gesteigerten Glykolyse und Glukoneogenese in der Leber. Die Stimu-

Tab. 2.1.35 **Sekretion biologisch aktiver biogener Amine und Peptidhormone**

	Symptomatik
vasoaktives intestinales Polypeptid VIP	Flush, Diarrhoe
Opioide	Obstipation
Neuropeptid Y	Blässe, Vasokonstriktion
Histamin	Hypertonie
cortikotropin-releasing Faktor (CRF)	Cushing-Syndrom
adrenokortikotropes Hormon (ACTH)	Cushing-Syndrom
Endothelin	Vasokonstriktion
Kalzitonin-Gen-related Peptid (CGRP)	Hypotonie
Parathormon (PTH)	Hyperkalzämie
Parathormon-related Peptid (PTHrP)	Hyperkalzämie

PLUS

2.1.21 Molekulargenetik

Neben dem Nachweis von Wachstumsfaktoren wie IGF I und II werden auf Phäochromozytomen chromaffine Somatostatinrezeptoren exprimiert, wobei die Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren auf dem Chromosom 1 p konstant mutierte Allele zeigen. Daneben finden sich auch Allel-Verluste auf den Chromosomen 3 p, 17 p und 23 q. Möglicherweise spielen diese Allelverluste für die Tumorsuppressorgene eine pathogenetische Rolle.

Für die Multiplen endokrinen Neoplasien (MEN) werden Mutationen einer DNA-Sequenz auf dem Chromosom 10 beschrieben, die das RET-Protoonkogen umschließt. Dieses Onkogen gehört zu den Tyrosinkinase-Rezeptor-kodierenden Onkogenen, die möglicherweise durch DNA-Rearrangement aktiviert werden können. Es wird vermutet, daß diese kodierte Tyrosinkinase einen Rezeptor für Wachstumsfaktoren oder ähnliche Liganden darstellt.

2.1.22 Klassifikation der adrenergen Rezeptoren

Die unterschiedliche biologische Wirkung der Katecholamine beruht auf den Eigenschaften der verschiedenen adrenergen Rezeptoren. Prinzipiell lassen sich zwei Typen mit jeweils zwei Untergruppen, α_1- und α_2- sowie β_1- und β_2-adrenerge Rezeptoren, unterscheiden.

Beim Menschen sind ebenfalls β_3-Rezeptoren beschrieben, die für die Vermittlung der Thermogenese relevant sind. β_3-Rezeptoren sind Proteine mit sieben transmembranösen Segmenten, wobei die dritte intrazelluläre Schleife für die spezifische biologische Wirkung verantwortlich ist. Die Lokalisation der α- und β-adrenergen Rezeptoren reflektiert auch die unterschiedliche biologische Wirkung; so werden α_1- und β_1-adrenerge Rezeptoren vor allem in Geweben mit bevorzugt sympathischer Innervation (z. B. Myokard, Darmmuskulatur), α_2- und β_2-adrenerge Rezeptoren vor allem postsynaptisch (z. B. quergestreifte Muskulatur, Uterus) gefunden.

lation der β_1-Rezeptoren wirkt am Myokard positiv inotrop (Anstieg der Kontraktilität) sowie positiv dromotrop (Anstieg der Frequenz und der Leitungsgeschwindigkeit). In den Nieren kommt es an den juxtaglomerulären Zellen zu einer vermehrten Reninsekretion. Die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen führt im Intermediärstoffwechsel zu einer Stimulation des sympathischen Nervensystems und damit zu einer insgesamt katabolen Stoffwechsellage.

Klinik

Symptomatik

Leitsymptom ist die häufig sehr schwere, nahezu immer therapierefraktäre Hypertonie, als Ausdruck der Katecholaminüberproduktion. Etwa die Hälfte der Fälle entwickelt einen Dauerhochdruck, die andere Hälfte einen intermittierenden Hochdruck. Typisch ist die Beschwerde-Trias

- Kopfschmerzen
- Schwitzen
- Tachykardie

Häufigkeit der Symptome siehe Tabelle 2.1.36.
Diagnostisch wegweisend sind

- therapierefraktärer Hochdruck
- paradoxer Blutdruckanstieg unter antihypertensiver Therapie (besonders unter Betablockern)
- orthostatische Regulationsstörungen unter Therapie mit α-Blockern
- Manifestation eines Hochdrucks unter Therapie mit trizyklischen Antidepressiva
- ungewöhnlich schwere Retinopathie bei anamnestisch dokumentiertem Hochdruck
- Hochdruck in Kombination mit ausgeprägtem Gewichtsverlust

Tab. 2.1.36 **Phäochromozytom - Häufigkeit klinischer Symptome**

Leitsymptom
therapierefraktäre Hypertonie
– 50 % Dauerhochdruck
– 50 % anfallsweise auftretender Hochdruck

Begleitsymptome	**Häufigkeit (%)**
Kopfschmerzen	70–90
Schwitzen	60–70
Tachykardien	50–70
Fieber	60–70
Tremor	40–50
Nervosität/Unruhe	35–40
Gewichtsverlust	30–60
Blässe	30–60
pektanginöse Beschwerden	20–50
Übelkeit	15–40
Schwäche	5–20
Obstipation	5–15
Cholezystolithiasis	5–10

Selten werden Verläufe ohne Hypertonie beobachtet, die dann meist infolge einer Katecholamin-induzierten Kardiomyopathie zu einer Herzinsuffizienz geführt haben. In diesen Fällen finden sich auch weitere Stoffwechselstörungen wie beispielsweise eine Hyperglykämie oder Hyperlipidämie. Allerdings werden immer wieder Fälle von klinisch sehr untypischen Phäochromozytomen beobachtet, so daß bei jedem Hypertonie-Patienten eine gründliche Abklärung möglicher Ursachen erfolgen muß.
Bei jedem auch vermeintlich sporadischen Phäochromozytom müssen assoziierte Erkrankungen wie Multiple endokrine Neoplasie (MEN), von-Hippel-Lindau-Syndrom (vHLS), Neurofibromatose (Morbus Recklinghausen, NF I) oder Phakomatosen ausgeschlossen werden.

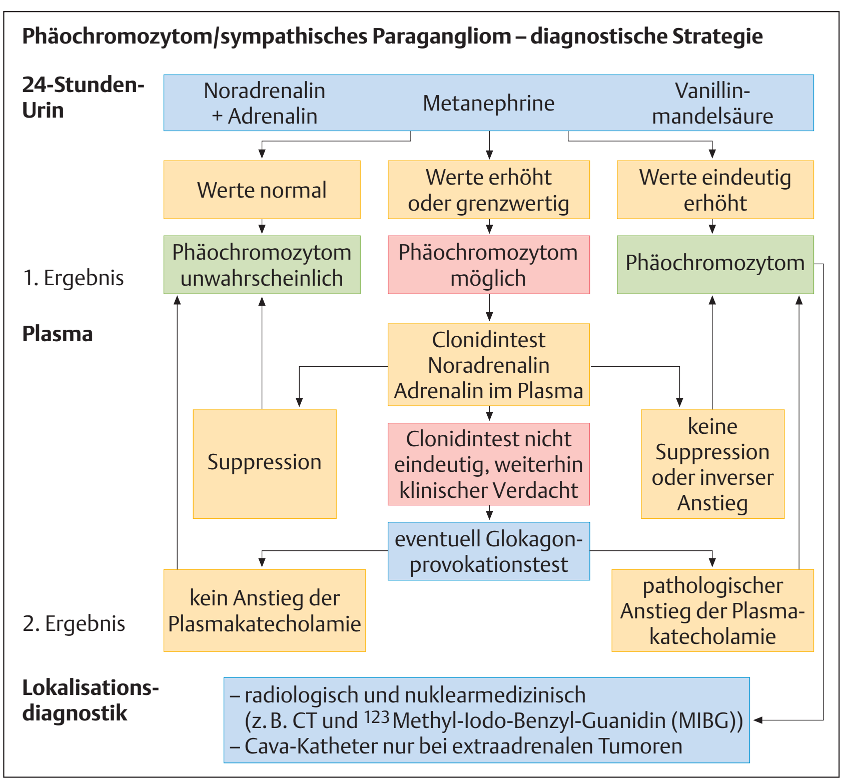


Abb. 2.1.25 Untersuchungsprogramm bei Verdacht auf Phäochromozytom oder sympathisches Paragangliom

Diagnostisches Vorgehen

Neben der raschen und rationalen Diagnostik steht auch die Erfassung des Malignitätsrisikos durch die bildgebenden Verfahren im Vordergrund.

Laboruntersuchungen

Die Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin zirkulieren im Plasma in freier und konjugierter Form; zur Messung der Basalwerte werden nur die freien Fraktionen herangezogen. Dabei ist darauf zu achten, daß zahlreiche Medikamente und Nahrungsmittel, die die Katecholaminfreisetzung beeinflussen, rechtzeitig abgesetzt werden und daß die Blutabnahme in Ruhe erfolgt, da Streß zur Erhöhung der Katecholaminwerte führt.
An erster Stelle stehen Screening-Verfahren zur Bestimmung der freien Katecholamine bzw. Metabolite im Plasma und im Urin (Metanephrin). In vielen Labors wird noch die Bestimmung der Vanillinmandelsäure zum Ausschluß eines Phäochromozytoms eingesetzt; diese Untersuchung ist jedoch den obengenannten Untersuchungen unterlegen.
Der Clonidintest als Suppressionsverfahren ist erst dann indiziert, wenn Adrenalin und Noradrenalin grenzwertig oder auch deutlich erhöht sind (s. Plus 2.1.23); der Glukagon-Provokationstest (s. Plus 2.1.24) erfordert eine strenge Indikation und ist Fällen vorbehalten, die Katecholaminwerte im Urin im Graubereich bei normalen bzw. leicht erhöhten Blutdruckwerten aufweisen, oder zum Ausschluß eines Phäochromozytoms bei MEN Typ II (Untersuchungsprogramm s. Abb. 2.1.25).

Lokalisationsdiagnostik durch bildgebende Verfahren

Sprechen die Ergebnisse der Urin- und Plasmauntersuchung für ein Phäochromozytom, schließen sich bildgebende Verfahren zur Lokalisationsdiagnostik und zur Diagnosesicherung an. Grundsätzlich gilt, daß immer ein radiologisches zusammen mit einem nuklearmedizinischen Verfahren zum Einsatz kommen muß, um vor allem die extraadrenalen Tumoren zu erfassen. So ergänzen sich MIBG-Szintigraphie und CT bzw. MRT zur Diagnostik extraadrenaler oder multifokaler Lokalisationen sowie zur Diagnostik einer malignen Entartung.
Die Szintigraphie mit Meta-Iodo-Benzyl-Guanidin (MIBG) erfaßt die Mehrzahl aller Phäochromozytome und Paragangliome. Die Octreotid-Szintigraphie gilt beim malignen Phäochromozytom als komplementäres Verfahren zur MIBG-Szintigraphie.

PLUS

2.1.23 Durchführung des Clonidin-Suppressionstests

Clonidin ist ein zentral angreifender α-adrenerger Antagonist, der die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin hemmt. Der Anstieg der Katecholamine beim Phäochromozytom ist nicht auf eine erhöhte Sympathikusaktivität zurückzuführen, sondern autonom bedingt.
Indikation
- Verdacht auf Phäochromozytom
- grenzwertige Katecholaminwerte im Urin

Vorbereitung des Patienten
- Absetzen bzw. Ausschleichen folgender Medikamente 8–10 Tage vor Testbeginn: Betablocker, Clonidin, MAO-Hemmer, Reserpin
- mindestens 24 h vor Testbeginn antihypertensive Therapie unterbrechen; Ausnahme: Kalziumantagonisten bei systolischen Blutdruckwerten über 180 mmHg.
- unbedingt Streß vermeiden, 12stündige Bettruhe und Nahrungskarenz vor Testbeginn
- 30 min vor Testbeginn Verweilkanüle anlegen und mit Tropfinfusion offenhalten
- erste Blutentnahme morgens am liegenden nüchternen Patienten für Basalwert (Probe 0)
- 300 mcg Clonidin oral mit 250 ml Wasser
- weitere Blutentnahmen nach 90, 180 min nach Clonidineinnahme
- während der Untersuchung alle 30 min Blutdruck und Pulsfrequenz messen

Ergebnis
- ein Absinken von Adrenalin und Noradrenalin auf Normalwerte bzw. auf mindestens 50 % des Basalwerts sprechen gegen ein Phäochromozytom
- deutlich erhöhte Basalwerte und ausbleibender Abfall der Katecholamine nach Clonidin sprechen für ein Phäochromozytom
- mäßig erhöhte basale Katecholaminwerte bei Hypertonie und ein kontinuierliches Absinken von mehr als 20 % sind Phäochromozytom-verdächtig

2.1.24 Durchführung des Glukagon-Provokationstests

Glukagon mobilisiert Katecholamine aus sympathischen Nervenendigungen, aus dem Nebennierenmark und auch aus einem Phäochromozytom. Da es deshalb zu krisenhaften Blutdruckanstiegen kommen kann, erfordert der Test eine strenge Indikation.
Indikation
- bei dringendem Verdacht auf ein Phäochromozytom ohne eindeutige Befunde als Ultima ratio
- Ausschluß eines Phäochromozytoms bei MEN Typ II

Durchführung
- Absetzen aller Medikamente 8–10 Tage vor Testbeginn (s. Clonidintest)
- Maßnahmen mindestens 24 h und kurz vor Testbeginn siehe Clonidintest; zusätzlich Blutdruckmessung
- **30 min vor Testbeginn 10 mg Nifedipin i. v. zur Vermeidung von Blutdruckkrisen**
- 50 mcg Glukagon i. v. und kontinuierliche Blutdruck- und Pulskontrolle
- bei Blutdruckanstieg weitere Blutentnahmen nach 2, nach 5 und 10 min
- bei fehlendem Blutdruckanstieg zusätzlich 0,5–1 mg Glukagon i. v. unter laufender Blutdruck- und Pulskontrolle
- weitere Blutentnahmen nach 2,5 und 10 min

Ergebnis
- fehlender Blutdruck- und Pulsanstieg sowie Katecholaminkonzentrationen im Normbereich sprechen gegen ein Phäochromozytom
- Blutdruck- und Pulsanstieg sowie Anstieg der Katecholamine über das Doppelte der Basalwerte sind dringend verdächtig auf ein Phäochromozytom, ein Anstieg der Katecholamine auf über das Dreifache der Basalwerte ist nahezu beweisend
- eine Verdopplung der Katecholamin-Basalwerte ist grenzwertig

Differentialdiagnose des Phäochromozytoms
- „hyperadrenerge" essentielle Hypertonie
- Panikattacken
- Hyperthyreose
- Einnahme von MAO-Hemmern (Tyramin-Effekt)
- Alkoholentzugssymptomatik
- Hyperventilation
- akute intermittierende Porphyrie
- Hypoglykämie

Therapie

Im Vordergrund der Therapie steht die Adrenalektomie; Ausnahme sind metastasierende Tumoren. Vor dem Eingriff ist jedoch eine ausreichende und angepaßte Therapie mit α-Rezeptorenblockern über mindestens 10 Tage notwendig, um die Wirkungen einer Katecholaminausschüttung während des operativen Eingriffs zu hemmen (s. Plus 2.1.25).

Präoperative und intraoperative medikamentöse Behandlung

Ziel der präoperativen Behandlung ist es, die biologische Wirkung der vom Tumor sezernierten Katecholamine mit α-Rezeptor-blockierenden Substanzen aufzuheben und die Katecholaminspeicher zu entleeren. Meistens wird dazu Phenoxybenzamin (α_1/α_2-Antagonist), seltener Prazosin (postsynaptischer α_1 -Antagonist) eingesetzt (s. Plus 2.1.25), wobei die maximal tolerierte Dosis in Hinblick auf die Hypotonie von 4 x 20–60 mg Phenoxybenzamin verabreicht wird. Mit der Therapie wird 10–14 Tage vorher begonnen, um eine ausreichende Normalisierung des Blutdrucks und des Blutvolumens und damit eine Senkung des intraoperativen Risikos zu erreichen. Unerwünschte Wirkungen der α-Blockade wie Tachykardien können mit einem Betablocker (z. B. Propanolol) behandelt werden. Eine optimale präoperative Einstellung ist mit folgenden Kriterien erreicht:
- konstante Blutdruckwerte < 165/90 mmHg 48 h präoperativ
- evtl. milde orthostatische Hypotonie
- keine pathologischen ST-Strecken oder T-Wellen im Langzeit-EKG über zwei Wochen
- maximal 1 ventrikuläre Extrasystole im EKG über 5 min

Intraoperativ auftretende Blutdruckspitzen mit systolischen Werten über 200 mmHg (verursacht durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems während der Narkoseeinleitung bzw. Operation selbst) werden am besten mit Phentolamin oder Nitroprussid-Natrium, intraoperativ auftretende Arrhythmien mit Lidocain oder Propanolol behandelt (s. Plus 2.1.26).

Therapie nach Adrenalektomie

Nach beidseitiger Adrenalektomie muß, vor allem beim familiären Phäochromozytom, eine lebenslange Substitution mit Kortisol (beginnend bereits während der Operation) und ggf. mit Mineralokortikoiden durchgeführt werden (s. Beitrag Nebennierenrindeninsuffizienz).
Trotz exakter Vorbehandlung kann es nach Tumorentfernung zu einer Vasodilatation und als Folge davon zu einem intravasalen Volumenmangel mit Blutdruckabfall kommen. Diese kann aber durch entsprechende Maßnahmen (Volumensubstitution, evtl. Noradrenalingabe) beherrscht werden.

Eine persistierende Hypertonie deutet auf einen Resttumor und/oder Metastasen hin, kann aber auch Ausdruck einer Hypertonie auf Gund struktureller Gefäßwandveränderungen bei langbestehendem Phäochromozytom oder vorbestehender essentieller arterieller Hypertonie sein.

PLUS

2.1.25 Präoperative medikamentöse Behandlung

Phenoxybenzamin
Wirkung
– Hemmung der α-adrenergen Rezeptoren
Indikation
– präoperative Behandlung des Phäochromozytoms
Dosierung
– initial: 2 x 10 mg/d
– maximal: 80–140 mg/d, verteilt auf 3–4 Einzeldosen
– in Einzelfällen bis zu 240 mg/d
Unerwünschte Wirkungen
– orthostatische Hypotonie
– Reflextachykardie
– gastrointestinale Beschwerden
– Miosis, Schwellung der Nasenschleimhaut (Hinweis auf eine präoperativ effektiv durchgeführte α-Rezeptor-Blockade!)

Prazosin
Wirkung
– spezifischer postsynaptischer α_1-Antagonist
– Abnahme des peripheren Widerstands
Dosierung
– initial: 0,5 mg (abends beginnen)
– Gesamtdosis: 6–10 mg/d, verteilt auf 4 Einzeldosen
Unerwünschte Wirkungen
– ausgeprägte orthostatische Hypotonie
– synkopale Zustände etwa 30–90 min nach Einnahme der Initialdosis

Phentolamin
Wirkung
– Imidazolin-Derivat mit vergleichbarer Affinität für α_1- und α_2-Rezeptoren
Indikation
– Phäochromozytom mit hypertensiver Krise
Dosierung
– initial: 5 mg i. v. als Bolus
– anschließend: Infusion, beginnend mit Phentolamin 1 mg/min
– maximal: 120 mg/h
Unerwünschte Wirkungen
– gastrointestinale Beschwerden wie Erbrechen und Durchfall
Als Alternative zu Phentolamin (in Deutschland nur noch über Auslandsapotheken zu beziehen) kann Nitroprussid-Natrium als Infusion eingesetzt werden
Dosierung
– 0,5–1,5 µg/kg/min

2.1.26 Intraoperative Therapie bei hypertensiver Krise

– Phentolamin 2–5 mg i. v.
– Nitroprussid-Natrium 0,5–10 µg/kgKG/min
bei Arrhythmien
– Lidocain 50–200 mg
– Propanolol 0,5–1 mg

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Verlauf und Prognose

Entscheidend für die Prognose ist neben der Klassifikation des Phäochromozytoms das postoperative Blutdruckverhalten; in 60–75% der Fälle kommt es zu einer Normalisierung. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei etwa 95%, da vor allem mit Einführung der präoperativen α-Rezeptor-Blockade die perioperative Letalität auf 0–2,5% zurückgegangen ist.

Zum Ausschluß eines Rezidivs, einer malignen Entartung sowie anhaltend erhöhter Blutdruckwerte sind regelmäßige und systematische Nachuntersuchungen erforderlich; postoperative Nachuntersuchungen werden zunächst nach drei und sechs Monaten und später einmal jährlich durchgeführt.

Malignes Phäochromozytom

Die Häufigkeit der malignen Entartung eines Phäochromozytoms liegt bei 15–25%, die pathogenetischen Mechanismen, die dafür verantwortlich sind, sind bislang wenig bekannt.
Die Malignität zeichnet sich dadurch aus, daß es auch zu Metastasen chromaffiner Tumorzellen in Organe kommt, die entwicklungsgeschichtlich keine chromaffinen Zellen besitzen (wie Knochen, Leber, Nieren).
Diagnostisch wegweisend sind die häufig extrem erhöhten Noradrenalin-Werte im Plasma bis über 2000 mg/l; erhöhte Dopamin-Werte finden sich ausschließlich bei sehr großen Tumoren.
Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen bereits etwa 50% der Patienten Metastasen auf, am häufigsten im Skelettsystem (etwa 45%), gefolgt von Leber, Lymphknoten, ZNS, Pleura und Nieren.

Therapie

Die Prinzipien der Behandlung beruhen auf der Blockade der endokrinen Tumoraktivität und einer Verkleinerung des Tumorgewebes durch Bestrahlung und Chemotherapie.
Um die exzessive Katecholaminausschüttung zu unterbinden, wird vorrangig Phenoxybenzamin (40–80 mg/d) gegeben und, wenn nicht ausreichend, zusätzlich α-Methylparatyrosin (500–1000 mg/d).
Neben einer Radio-Jod-Therapie mit 131 J-MIBG ist eine Chemotherapie dann indiziert

- wenn keine oder im Vergleich zur Tumorgesamtmasse nur ungenügende Radiojodaufnahme vorliegt
- wenn trotz nachgewiesener Speicherung nach 5–6 Therapiezyklen keine Remission eintritt

Am effektivsten ist die Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarbazin (s. Plus 2.1.27).
Selektionskriterien sind eine dokumentierte Metastasierung, eine ausreichende Knochenmark- sowie Nieren- und Leberfunktion und ein Karnofsky-Index > 30%.
Grundsätzlich wird bei positivem MIBG-Befund die Therapie mit 131 J-MIBG bevorzugt und erst bei Progresssion des Tumors zusätzlich eine Chemotherapie durchgeführt. Bei primär negativem MIBG-Szintigramm wird eine Chemotherapie in Abhängigkeit von den genannten Selektionskriterien und der Lebensqualität des Patienten eingesetzt.
Die Radio-Jod-Therapie führt in 30–40% der Fälle zu einer Tumorregression und in 60% zu einem Wachstumsstillstand, Vollremissionen sind bisher nicht beschrieben. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei etwa 45%.

PLUS

2.1.27 Chemotherapie beim malignen Phäochromozytom

Tag 1
- Cyclophosphamid 750 mg/m²/d
- plus Vincristin 1,4 mg/m²/d
- plus Dacarbazin 600 mg/m²/d

Tag 2
- Dacarbazin 600 mg/m²/d

Wiederholung in 3 wöchigen Intervallen
Dosisanpassungen in Abhängigkeit vom hämatologischen und neurologischen Status

Autonome Dysfunktionen

Wichtigste Aufgabe des autonomen Nervensystems ist die homöostatische Regulation, beispielsweise die schnelle Anpassung des Organismus an Lageveränderungen (Orthostase). Autonome Störungen können sowohl auf zentraler als auch auf peripherer Ebene des Nervensystems auftreten, klinisch teilweise als extreme Unterfunktion des adrenergen Systems mit ausgeprägter orthostatischer Hypotonie. Die Symptomatologie ist sehr unterschiedlich und hängt vor allem davon ab, ob neben dem adrenergen auch das cholinerge und neben dem peripheren auch das zentrale Nervensystem betroffen ist.
Dysfunktionen des autonomen Nervensystems sind äußerst selten, exakte Angaben zur Prävalenz und Inzidenz liegen nicht vor. Die Multiple Systematrophie (MSA) und das sog. pure autonomic failure (PAF) sind generalisierte Dysfunktionen mit unterschiedlicher Prognose. Zu den primären Störungen gehören auch angeborene Defekte wie der Dopamin-β-Hydroxylasemangel und das Raily-Day-Syndrom. Diabetes mellitus, Morbus Parkinson oder Medikamente wie (z. B. Cytostatika) können Ursache einer sekundären Schädigung sein.

Multiple Systematrophie (MSA)

Im Vordergrund der autonomen Dysfunktion steht eine schwere orthostatische Hypotonie, daneben finden sich zahlreiche periphere neurologische Symptome (s.

Tab. 2.1.38). Zusätzlich treten Parkinson-, Kleinhirn- und Bulbärzeichen auf. Die Pathogenese ist unklar. Den Krankheitsverlauf bestimmen maligne Herzrhythmusstörungen auf dem Boden einer gestörten kardialen Innervation oder ein schweres Schlafapnoe-Syndrom. Die Prognose ist schlecht, nach Krankheitsbeginn beträgt die Lebenserwartung 7–10 Jahre. Das häufigste Krankheitsbild ist mit einer Inzidenz von ca. $1:10^5$ das Shy-Drager-Syndrom.

Pure autonomic failure (PAF)

Folge der Degeneration des peripheren sympathischen Nervensystems ist eine ausgeprägte orthostatische Hypotonie, die mit weiteren peripheren neurologischen Symptomen kombiniert ist (s. Tab. 2.1.37). Gelegentlich werden zerebelläre Symptome beobachtet. Die Pathogenese ist unklar, die Prognose gut.

Tab. 2.1.37 **Periphere Symptomatik bei MSA und PAF**

Multiple Systematrophie (MSA)
- Impotenz
- Inkontinenz
- Muskelatrophie
- Reflexverlust
- verminderte Freisetzung von Vasopressin
- gestörte cholinerge Neurotransmission

Pure autonomic failure (PAF)
- Impotenz
- Inkontinenz
- Obstipation
- Anhydrosis
- Anisokorie

Dopamin-β-Hydroxylasemangel (DBH)

Dieser sehr seltene Enzymmangel beruht auf einer verminderten Genexpression (Chromosom 9q34). Dadurch kommt es zu einer extremen Erhöhung der Dopaminplasmaspiegel, während Noradrenalin und Adrenalin im Plasma nicht mehr meßbar sind. Es finden sich oft Hypoglykämien und Krampfanfälle sowie eine ausgeprägte orthostatische Hypotonie. Die sympathische cholinerge Funktion ist erhalten, so daß die Sudomotorik nicht beeinträchtigt ist. Assoziierte neurologische Defizite treten nicht auf.

Raily-Day-Syndrom

Bei dieser sehr seltenen autosomal-rezessiven familiären autonomen Dysfunktion finden sich häufig eine paradoxe Blutdruckreaktion mit Blutdruckanstieg im Liegen und ausgeprägter orthostatischer Hypotonie sowie ausgeprägte Störungen der Schlafarchitektur. Im höheren Lebensalter ist eine Abnahme der Nierenfunktion typisch. Todesursache ist meist ein plötzlicher Herztod.

Diagnostisches Vorgehen

- Beurteilung der autonomen Funktionen (s. Tab. 2.1.38)
- Abgrenzung MSA und PAF
- Ausschluß sekundärer Ursachen

Grundsätzlich muß an eine Unterfunktion oder Dysfunktion des Nebennierenmarks gedacht werden, wenn der systolische Blutdruck in Orthostase über 20 mmHg abfällt.

Diagnostische Möglichkeiten
- Bestimmung von Noradrenalin im Plasma unter Ruhebedingungen und unter Orthostase
- Bestimmung der Sensitivität der glatten Gefäßmuskulatur durch Infusion von Noradrenalin (25–50 ng/kg/min)
- Bestimmung von Dopamin und Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) im Plasma
- Bestimmung des Wachstumshormons nach Clonidin (1,5 μg/kg bei Kindern, 150 μg/cm^2 Körperoberfläche)

Die Höhe des Wachstumshormonspiegels ist ein Index für die adrenerge Neurotransmission im Hypothalamus und damit spezifisch für zentralnervöse Veränderungen. Ergänzend können die MIBG-Szintigraphie (Hinweis für Integrität der adrenergen Neuronen) und MRT zum Nachweis zentralnervöser Veränderungen eingesetzt werden (MSA-spezifisch sind Veränderungen im Putamen).
Differentialdiagnostisch müssen alle Erkrankungen berücksichtigt werden, die mit einer relevanten orthostatischen Hypotonie einhergehen, in erster Linie primäre und sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz und Myokarderkrankungen.

Tab. 2.1.38 **Differentialdiagnose MSA, PAF, DBH-Mangel**

	MSA	PAF	DBH-Mangel
Noradrenalin-Plasmakonzentration	erhöht	erniedrigt	stark erniedrigt
Sensitivität glatter Gefäßmuskulatur gegenüber Noradrenalin	normal	stark erhöht	erhöht
Wachstumshormon nach Clonidin	kein Anstieg	deutlicher Anstieg	
Dopamin-Plasmakonzentration			stark erhöht
DBH-Plasmakonzentration			stark erniedrigt

Therapie

Zur Behandlung der symptomatischen Hypotonie werden nichtmedikamentöse und medikamentöse Maßnahmen eingesetzt. Im Vordergrund stehen
- Aufklärung des Patienten über tageszeitliche und umgebungsbedingte Blutdruckveränderungen
- diätetische Maßnahmen, vor allem salzreiche Kost
- Schlafen in möglichst aufrechter Körperhaltung

Die medikamentöse Behandlung ist weitgehend empirisch. Fludrocortison (1–2 x 0,1 mg/d) führt über eine renale Natriumretention zur Erhöhung des Plasmavolumens und sensibilisiert die α-Adrenorezeptoren gegenüber endogenem

Noradrenalin. Ephidrin und Phenylephrin-haltige Substanzen wirken vasokonstriktorisch, Metoclopramid, Indomethazin oder Yohimbin additiv.
Bei Dopamin-β-Hydroxylasemangel wird L-D-Hydroxiphenylserin (L-DOPS) eingesetzt. L-DOPS wird über die Dopa-Decarboxylase zu Noradrenalin metabolisiert und erhöht so die Noradrenalinkonzentration im Plasma.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Aufklärung, daß es sich um eine grundsätzlich heilbare Erkrankung und Hochdruckform handelt
- Bedeutung der regelmäßigen Nachsorge betonen
- Notwendigkeit häufig gegeben, auch weitere Familienangehörige zu untersuchen

SERVICE Nebennierenmark

Literatur

Ambrosch A, Pfützner A, Ponder BA, Beyer J, Luley C, Lehnert H: Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 A. Dtsch Med Wochenschr 120 (1995) 615–619

Bannister R, Mathias CJ: Autonomic failure. Oxford Medical Publications, Oxford 1992

Bornstein SR: Das Phäochromozytom. In: Allolio B, Schulte HM (Hrsg): Klinische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München 1995

Gifford RW, Manger WM, Bravo EL: Pheochromocytoma. Endocr Metab North Amer 23 (1994) 387–404

Lehnert H, Kopf D, Hensen J: Endokrine Tumoren. Bundesdruckerei, Frankfurt 1995

Thomaides TN, Chaudhuri KR, Maule S, Watson L, Marsden CD, Mathias CJ: Growth hormone response to clonidine in central and peripheral primary autonomic failure. Lancet 340 (1992) 263–266

Keywords

pheochromocytoma, paraganglioma, catecholamines, autonomic dysfunction

Patientenliteratur

Mundschenk J, Lehnert K: Das Phäochromocytom. In: Glandula, Zeitschrift des Netzwerks Hypophysen- & Nebennierenerkrankungen e.V., Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen, Tel 09131/8539228, Fax 09131/8536969, Internet: http://www.rrze.uni-erlangen.de/glandula

2.1.5 Männliche endokrine Störungen

Eckhard Leifke und Eberhard Nieschlag

Grundlagen

Auf einen Blick

Aufgabe der Hoden ist die Entwicklung, Differenzierung und Aufrechterhaltung des männlichen Phänotyps sowie die Fortpflanzung; endokrine und germinative Funktionen stehen unter hypothalamisch-hypophysärer Kontrolle. Die germinative Funktion des Hodens ist wesentlich häufiger gestört als die endokrine; bei Störungen der endokrinen Funktion des Hodens ist meist auch die Spermatogenese betroffen.

- die endokrine Funktion wird pränatal durch Testosteron und das Anti-Müller-Hormon, postnatal durch Testosteron vermittelt
- für die Wirkung von Testosteron auf zellulärer Ebene spielen intrazelluläre Metabolite wie das 5-α-Dihydrotestosteron (DHT) und 17-β-Östradiol (E2) eine wichtige Rolle

Je nach dem Zeitpunkt (pränatal, präpubertär, postpubertär) der Störung der Produktion und Wirkung der Hormone kommt es

- zu Störungen der sexuellen Differenzierung oder zu leichter Fehlbildung der äußeren Genitalien während der Pränatalentwicklung
- zum Ausbleiben der normalen Pubertätsentwicklung bzw. Entwicklung einer Pubertas tarda und Eunuchoidismus bei Störungen vor oder während der Pubertät
- im Erwachsenenalter zu postpubertärem Hypogonadismus mit Libidoverlust, erektiler Dysfunktion, Infertilität, allgemeiner Leistungsschwäche, Anämie und Osteoporose bei bereits virilisiertem Phänotyp

Therapeutisch wichtig ist die Unterscheidung in

- primären Hypogonadismus bei Störungen im Bereich der Testes mit niedrigen Testosteron- und hohen Gonadotropinwerten
- sekundären Hypogonadismus bei Störungen in übergeordneten Steuerungszentren im hypothalamisch-hypophysären Bereich mit erniedrigten Gonadotropinen und niedrigem Testosteron
- Resistenz gegen Androgene in den Androgenzielorganen mit hohen Gonadotropinen und hohen Testosteronserumspiegeln

Therapeutische Grundregeln:

- die primären Hypogonadismusformen werden mit einer Testosteronsubstitution therapiert
- bei den sekundären Formen ist die Gabe von GnRH- oder Gonadotropinen und damit eine Initiierung bzw. Wiederaufnahme der endokrinen Funktion und der Spermatogenese möglich
- eine Androgenresistenz läßt sich meist durch hohe Testosterondosen nicht beheben

Ist allein die Fortpflanzungsfunktion gestört, spricht man von Infertilität, die als ungewollte Kinderlosigkeit eines Paares trotz regelmäßigen und ungeschützten Geschlechtsverkehrs über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten definiert ist. 15% aller Paare im reproduktiven Alter haben Fertilitätsstörungen, die in etwa der Hälfte der Fälle auf männliche Ursachen zurückzuführen sind. Parameter für die männliche Fertilität sind die im Ejakulat vorhandene Spermienkonzentration, -vorwärtsbeweglichkeit und -morphologie.

Zu Einschränkungen der Fertilität führen

- Störungen der Spermatogenese und Spermiogenese
- Verschluß der samenableitenden Wege
- Störungen der Samendeposition
- in etwa 30% der Fälle männlicher Infertilität ist die Pathogenese unklar (idiopathisch)
- Spermatogenesestörungen als Folge endokriner Fehlregulationen gehen mit dem klinischen Bild des Hypogonadismus einher

Ursachen, die allein zu eingeschränkten Ejakulatwerten und männlicher Infertilität ohne gleichzeitig bestehende Androgendefizienz führen können, sind

- Lageanomalien der Hoden
- genitale Infektionen
- Hodentumoren
- schwere akute oder chronisch verlaufende Grunderkrankungen
- chromosomale Anomalien
- Noxen und Medikamente

Behinderungen des Samentransportes und Störungen der Samendeposition treten auf

- bei Obstruktionen der samenableitenden Wege (vor allem als Folge genitaler Infektionen)
- bei erektilen Funktionsstörungen (vor allem als Folge von Vaskulo- und Neuropathien)
- Fehlbildungen der Urethra (z.B. bei minimalen Formen der Androgenresistenz)

Physiologie und Pathophysiologie

Die Spermatogenese unterliegt durch FSH, LH, Testosteron und parakrinen Faktoren endokriner und parakriner Regulation. Die Sertoli-Zellen übernehmen nicht nur Stütz- und Ernährungsfunktion für das Keimepithel, sie sind über ihre FSH-Rezeptoren auch in den endokrinen, hypothalamisch-hypophysär-testikulären Regelkreis involviert (s. Abb. 2.1.26). Die Keimzellen sind auf Grund ihrer hohen Teilungsaktivität gegenüber ganz unterschiedlichen Noxen vulnerabler als die übrigen Zellen des Hodens. Die Spermatogenese kann daher häufig auch unabhängig von den testikulären Schaltstellen des endokrinen Regelkreises (Sertoli- und Leydig-Zellen) gestört sein (s. Plus 2.1.28).

Zielorgane androgener Wirkung sind
- reproduktive Organe des Mannes
- Muskulatur
- Haut und Hautanhangsgebilde
- Leber (Gerinnungssystem und Lipoproteinstoffwechsel)
- rotes Knochenmark
- Knochen
- Zentralnervensystem

Die Sensitivität dieser Organe ändert sich in verschiedenen Lebensphasen. Ferner lassen sich androgene Wirkungen unterteilen in

Endokriner hypothalamisch-hypophysär-testikulärer Regelkreis

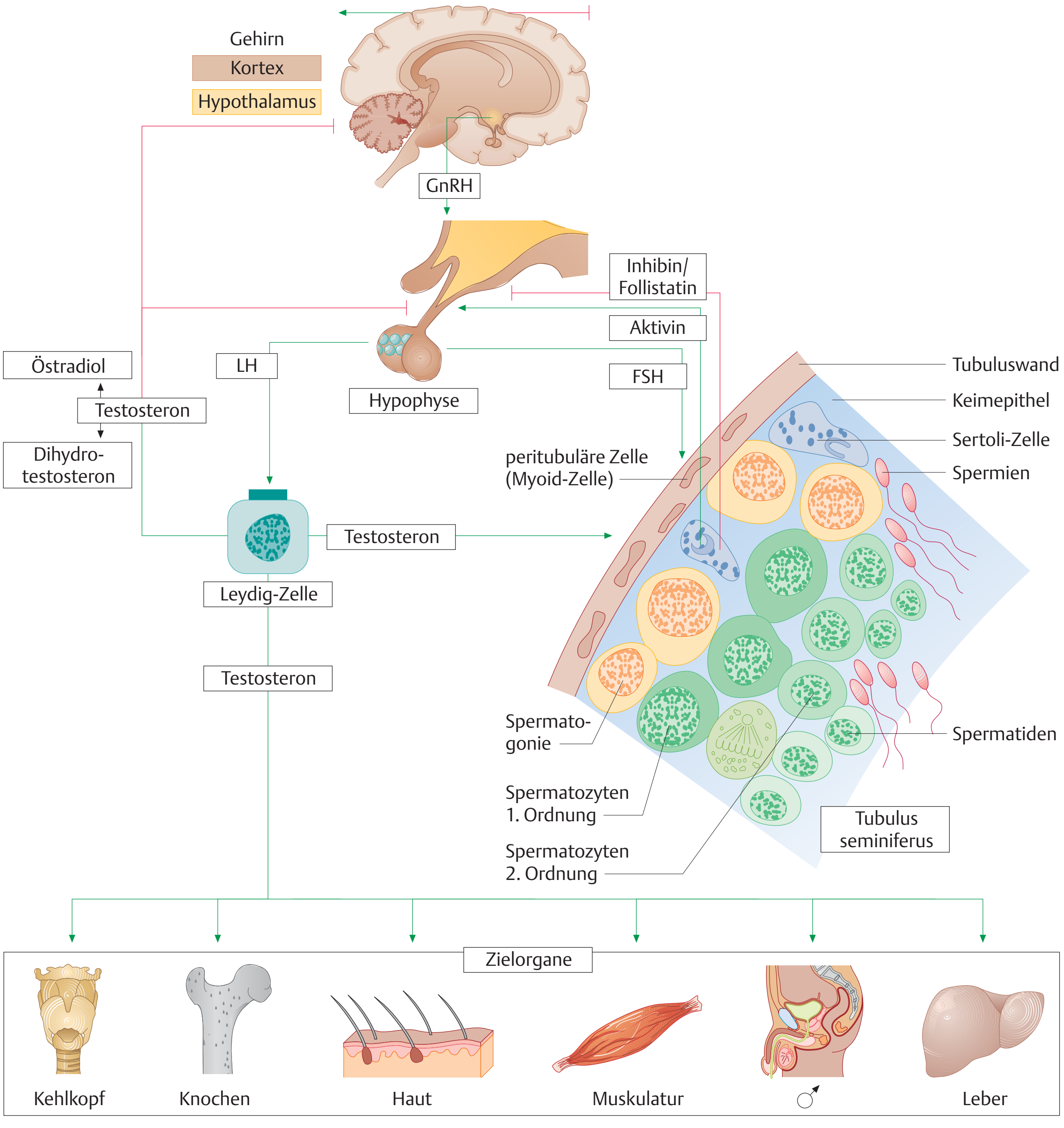


Abb. 2.1.26 Endokriner hypothalamisch-hypophysär-testikulärer Regelkreis

- Wirkungen, die irreversibel sind und nach Erreichen eines Plateaus keiner permanenten Anwesenheit von Androgenen bedürfen (Virilisierung des Genitals, Stimm-Mutation, Glatzenbildung)
- Wirkungen, die voll oder teilweise reversibel sind und eine permanentente Anwesenheit von Androgenen erfordern (z.B. Libido, erektile Funktion, sekretorische Funktion der Samenblasen und Prostata, Knochendichte, Muskulatur, Sebumproduktion

PLUS

2.1.28 Testosteronbildung

Die Leydig-Zellen werden über LH zur Testosteronproduktion stimuliert. Testosteron ist neben FSH und parakrinen Faktoren essentiell für die Spermatogenese beim Mann. Der größte Teil wird allerdings an die Zirkulation abgegeben, so daß pro Tag von einem gesunden Mann 6–8 mg Testosteron denovo produziert wird. Testosteron wird im Blut an Transportproteine, das in der Leber synthetisierte Sexualhormon-bindende-Globulin (SHBG) und Albumin gebunden. Seine biologische Wirkung wird durch Testosteron selbst, aber auch den Metaboliten 5-α-Dihydrotestosteron (DHT Globulin:Sexualhormon-bindendes) und 17-β-Östradiol (E2) vermittelt. Diese entstehen vor allem in den Erfolgsorganen. Prostata, Samenblasen, Haut- und Hautanhangsgebilde haben eine besonders hohe Aktivität an 5-α-Reduktase (→ DHT), Fettgewebe sowie Kernareale im Bereich des Hypothalamus eine hohe Aromataseaktivität (→ E2). Die Sexualsteroide binden über intrazelluläre Steroidrezeptoren an steroidresponsive DNA-Abschnitte und führen zur Synthese von RNA und damit Proteinen, die für den Strukturstoffwechsel der Zelle wichtig sind. Der Androgenrezeptor – der einzige X-chromosomal codierte Steroidrezeptor – hat eine höhere Affinität für DHT als für Testosteron. Östrogene binden an Östrogenrezeptoren.

Endokrine Funktion in verschiedenen Lebensphasen

Nach Festlegung des chromosomalen Geschlechts bei der Befruchtung kommt es bei Vorliegen der entsprechenden genetischen Information in der 6.–7. Gestationswoche zur sexuellen Ausdifferenzierung der bis dahin indifferenten Gonadenanlage und Entwicklung testikulärer Strukturen. Verantwortlich dafür ist der sog. testesdeterminierende Faktor, ein Genprodukt eines auf dem kurzen Arm des Y-Chromosoms lokalisierten Abschnittes (SRY).

Postnatal entwickelt sich die Symptomatik des Hypogonadismus in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt des Auftretens der Pubertät (s. Tab. 2.1.39).

Im Erwachsenenalter sorgt Testosteron für die Aufrechterhaltung des männlichen Phänotyps und, zusammen mit FSH, für die Fortpflanzungsfähigkeit. Eine Androgendefizienz, die erst nach der pubertären Ausreifung einsetzt, führt daher zu einem Verlust der biologischen Wirkungen, die an eine ständige Androgenpräsenz gebunden sind, wie Libido und Fertilität, Strukturstoffwechsel der Muskulatur, rotes Knochenmark, Knochen, Haut und Hautanhangsgebilde sowie Syntheseleistungen der Leber. Daraus können sich die in Tabelle 2.1.39 zusammengestellten Symptome und Befunde entwickeln, die in unterschiedlichem Ausmaß das Bild des postpubertären Hypogonadismus bestimmen.

Das Alter des Mannes (Seneszenz) ist nicht wie bei der Frau von einem abrupten Funktionsverlust der Gonaden begleitet. Es finden sich beim älteren, gesunden Mann kaum gegenüber jüngeren Männern signifikant niedrigere Testosteronserumspiegel oder Ejakulatwerte. Allerdings ist die Reservekapazität sowohl der Hypophyse als auch der Leydig-Zellen herabgesetzt. Entsprechend empfindlicher ist das System gegenüber Störfaktoren. Auf Grund der mit dem Alter steigenden (Multi-)Morbidität nimmt die Inzidenz des Hypogonadismus zu. Liegt im Alter ein Hypogonadismus vor, so kann er ebenso wie bei jüngeren hypogonadalen Männern einer Testosteronsubstitution zugeführt werden.

Tab. 2.1.39 **Hypogonadismus – Symptomatik in Abhängigkeit vom Manifestationsalter**

betroffenes Organ	vor abgeschlossener Pubertät	nach abgeschlossener Pubertät
Hoden	– evtl. Maldescensus testis – kleines Hodenvolumen	– Hodenvolumenabnahme
Spermatogenese	– nicht initiiert	– sistiert
akzessorische Geschlechtsdrüsen	– Unterentwicklung	– Atrophie
Penis	– infantil	– keine Größenänderung
Libido, Potenz	– nicht entwickelt	– Verlust
Behaarung	– horizontale, geringe Pubesbehaarung	– nachlassende sekundäre Geschlechtsbehaarung
	– gerade Stirnhaargrenze – mangelnder Bartwuchs	
Haut	– sinkende Sebumproduktion – ausbleibende Akne – Blässe, Hautfältelung	– sinkende Sebumproduktion – Atrophie – Blässe, Hautfältelung
Knochen	– Osteoporose – eunuchoider Hochwuchs	– Osteoporose
Muskulatur	– Unterentwicklung	– Atrophie
Kehlkopf	– ausbleibendes Absinken der Stimmlage	– unveränderte Stimmlage
Knochenmark	– leichte Anämie	– leichte Anämie
Lipidstoffwechsel	– HDL steigt, LDL sinkt, VLDL steigt	– HDL steigt, LDL sinkt, VLDL steigt

Diagnostisches Vorgehen

- ausführliche Anamnese, insbesondere Pubertäts- und Sexualanamnese
- klinische Untersuchung mit allgemeiner körperlicher Untersuchung
- Inspektion und Palpation des Genitales, Bestimmung des Hodenvolumens und der -konsistenz, Palpation des Nebenhodens und des Plexus pampiniformis

Da das Keimepithel u.a. das Hodenvolumen determiniert, geben Volumen und Konsistenz der Hoden einen ersten Eindruck von der zu erwartenden Spermienproduktion

- apparative Untersuchungen

Bildgebende Verfahren

- Sonographie der Hoden, Nebenhoden, Samenblasen und Prostata
- Dopplersonographie zur Darstellung pathologischer Rückflüsse im Bereich der skrotalen Venen bei Valsalva-Versuch
- Thermographie zur Messung der Skrotalhauttemperatur
- MRT zur Darstellung des hypothalamisch-hypophysären Bereiches bei Verdacht auf sekundäre Hypogonadismusformen
- Handskelettaufnahme zur Bestimmung des Knochenalters bei Entwicklungsverzögerungen

Laboruntersuchungen

Ejakulatuntersuchung mit Bestimmung von Spermienparametern wie Konzentration, Vorwärtsbeweglichkeit und Morphologie sowie biochemischen Sekretionsmarkern der akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Normwerte und pathologische Terminologie nach WHO siehe Tabelle 2.1.40.

außerdem:

- basale Werte für FSH, LH, Testosteron, Östradiol, Prolaktin sowie endokrinologische Funktionsteste
- HCG-Test zur Prüfung der Leydig-Zell-Reserve
- LHRH-Test zur Prüfung der Gonadotropin-Reserve der Hypophyse
- Zytogenetik aus Lymphozyten zur Karyotypisierung
- molekulargenetische Untersuchungen der Geschlechtschromosomen und molekularbiologische Analyse der Rezeptoren (FSH-, LH-, Androgen- und Östrogenrezeptoren)

Tab. 2.1.40 **Ejakulatbefunde** (WHO 1993)

Normozoospermie	normales Ejakulat*
Oligozoospermie	< 20 Mio. Spermatozoen/ml Ejakulat
Asthenozoospermie	< 50 % Spermatozoen mit progressiver Beweglichkeit (Kategorien „a“ und „b“) < 25 % Spermatozoen mit Motilität der Kategorie „a“
Teratozoospermie	< 30 % Spermatozoen mit normaler Morphologie
Oligoasthenoteratozoospermie	Kombination aller drei Einschränkungen (auch Kombinationen von nur zwei Vorsilben können verwendet werden)
Nekrozoospermie	> 25 % Spermatozoen im Eosin-Test anfärbbar (tote Spermatozoen)
Azoospermie	keine Spermatozoen im Ejakulat
Leukozoospermie	> 1 Mio. Leukozyten/ml Ejakulat
Hypospermie	< 2,0 ml Ejakulatvolumen
Aspermie	kein Ejakulat
* Ejakulatvolumen	> 2,0 ml
pH	7,2–8,0
Spermienkonzentration	> 20 Mio. Spermatozoen/ml
gesamte Spermienzahl	> 40 Mio. Spermatozoen/ml
Motilität	> 50 %

Klassifizierung andrologischer Erkrankungen

Eine Einteilung andrologischer Erkrankungen erfolgt nach der Lokalisation der zugrundeliegenden Störung und den möglichen Folgen einer endokrinen Insuffizienz und /oder Infertilität (s. Tab. 2.1.41).

Therapeutisches Vorgehen

Ziel der Therapie des Hypogonadismus ist die Initiierung bzw. Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des männlichen Phänotyps mit all seinen somatischen und sexuellen Funktionen. Durch eine adäquate Testosteronsubstitution kann eine Normalisierung der Testosteronserumspiegel erreicht werden. Sie kommt für die Langzeittherapie sowohl primärer als auch sekundärer Hypogonadismusformen in Betracht. Pharmakologie siehe Plus 2.1.29.

Unerwünschte Wirkungen der Testosterontherapie gibt es kaum. Eine mäßige Gewichtszunahme geht auf den anabolen Effekt des Testosterons zurück. Gelegentlich kann es unter hoher Dosierung zu Gynäkomastie, Akne oder Polyzythämie kommen. Die unter Therapie beobachtete Zunahme des Prostatavolumens hypogonadaler Patienten unterscheidet sich in seiner Endgröße nicht von dem gleichaltriger gesunder Männer. Eine Kontraindikation zur Testosteronbehandlung ergibt sich lediglich bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms.

Besteht bei hypogonadotropen hypogonadalen Patienten Kinderwunsch, ist die Gabe von HCG/HMG indiziert. Bei Patienten mit hypothalamischer Dysfunktion wie beim idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus (IHH) oder Kallmann-Patienten und stimulierbarer Gonadotropinreserve kann alternativ GnRH verabreicht werden. Beide Therapieformen sind bei gegebener Indikation gleichermaßen wirksam. Bei der HCG/HMG-Therapie entfaltet HCG am Hoden LH-Aktivität, HMG FSH-Aktivität. Es wird zunächst mit 1500–2500 IE HCG (z.B. Pregnesin) 2 x/Woche s.c. über einen Zeitraum von 6–8 Wochen vorbehandelt. Darunter sollten sich die Serumtestosteronspiegel normalisieren. Anschließend werden zusätzlich 3 x/Woche 150 IE HMG (z.B. Menogon, Pergonal) s.c. verabreicht. Darunter kommt es zu Hodenwachstum und Spermatogenese (s. Abb. 2.1.27).

GnRH wird über eine am Körper getragene Pumpe pulsatil, d.h. alle 90–120 min s.c. injiziert. Die Anfangsdosis von 5 µg/Puls muß gegebenenfalls entsprechend den LH, FSH und Testosteronwerten bis auf 20 µg erhöht werden.

Die Behandlungsdauer beträgt bei beiden Therapieformen ca. 12–24 Monate, bis eine Schwangerschaft eintritt. Dabei bleiben die Ejakulatparameter oft im subnormalen Bereich mit Spermienkonzentration von 1–5 Mio/ml. Dennoch kommt es bei 90% dieser Fälle zu einer Schwangerschaft. Allerdings müssen die reproduktiven Funktionen der Partnerin vor Beginn dieser (teuren) Therapie gründlich untersucht bzw. optimiert werden.

Tab. 2.1.41 **Systematik der Störung der Hodenfunktion nach Lokalisation der Ursache**

Krankheitsbild	Ursache	Androgen-mangel	Infertilität
Hypothalamus/Hypophyse			
– Kallmann-Syndrom	– anlagebedingte Störung der GnRH-Sekretion – Defekt des KALIG-1 Gens	+	+
– idiopathischer, hypogonadotroper Hypogonadismus	– anlagebedingte Störung der GnRH-Sekretion	+	+
– Prader-Labhart-Willi-Syndrom	– anlagebedingte Störung der GnRH-Sekretion	+	+
– konstitutionelle Entwicklungsverzögerung	– „nachgehende biologische Uhr“	+	+
– sekundäre GnRH-Sekretionsstörung	– Tumoren, Infiltrationen, Traumen, Strahlen, Durchblutungsstörung, Unterernährung, Allgemeinerkrankungen	+	+
– Hypopituitarismus	– Tumoren, Infiltrationen, Traumen, Strahlen, Ischämie, Z. n. Operationen	+	+
– Pasqualini-Syndrom	– isolierter FSH-Mangel	+	(+)
– Hyperprolaktinämie	– Adenome, Medikamente, Drogen	+	+
– exogen bedingte Störung			
Testes			
– angeborene Anorchie	– fetaler Hodenverlust	+	+
– erworbene Anorchie	– Trauma, Torsion, Tumor, Infektion, Operation	+	+
– Maldescensus testis	– Testosteron-, MIH-Mangel, anlagebedingt, anatomische Hindernisse	(+)	+
– Varikozele	– Veneninsuffizienz	(-)	+
– Orchitis	– Infektion mit Zerstörung des Keimepithels	(-)	+
– Sertoli-Cell-Only-Syndrom	– anlagebedingt, erworben	-	+
– Spermatogenesearrest	– anlagebedingt, erworben	-	+
– Globozoospermie	– fehlende Akrosombildung	-	+
– Syndrom der immotilen Zilien	– fehlende Dyneinarme	-	+
– Klinefelter-Syndrom	– Non-Disjunction in der Meiose	+	+
– 46 XX-Männer	– Translokalisation eines Y-Chromosomenanteils	+	+
– 47 XYY-Männer	– Non-Disjunction in der Meiose	(+)	(+)
– Noonan-Syndrom	– anlagebedingt	+	+
– strukturelle Chromosomen-Anomalien	– Deletionen, Translokationen etc.	-	+
– Oviduktpersistenz	– AMH-Rezeptordefekt oder AMH-Synthesedefekt	-	(-)
– Gonadendysgenesie	– genetische Störung der gonadalen Differenzierung	+	+
– Leydig-Zell-Hypoplasie	– LH-Rezeptordefekt	+	(+)
– Steroidsynthese-Defekte (Pseudohermaphroditismus masc.)	– Enzymdefekte in der Testosteronsynthese	+	+
– Hermaphroditismus verus	– genetische Störung der gonadalen Differenzierung	+	+
– Hodentumoren	– anlagebedingt, erworben?	+	+
– exogene und durch Allgemeinerkrankungen bedingte Störungen	– Medikamente, Strahlen, Hitze, Umwelt- und Genußgifte, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz	+	+
– idiopathische Infertilität	– ?	-	+
ableitende Samenwege und akzessorische Geschlechtsdrüsen			
– Infektionen	– Bakterien, Viren, Chlamydien	-	+
– Obstruktionen	– angeborene Anomalien, Infektionen, Vasektomie, Appendektomie, Herniotomie, Nierentransplantation	-	+
– zystische Fibrose	– Mutation im CFTR-Gen	-	+
– CBAVD (congenital bilateral aplasia of the vas deferens)	– Mutation im CFTR-Gen	-	+
– Young-Syndrom	– ?	-	+
– Liquifizierungsstörung	– ?	-	+
– immunologische Infertilität	– Autoimmunität	-	+
Störungen der Samendeposition			
– ektope Mündungen der Urethra	– angeboren	-	(+)
– Penisdeformationen	– angeboren, erworben	-	(+)
– erektile Dysfunktion	– multifaktorielle Genese	(+)	(+)
– Ejakulationsstörungen	– angeboren/erworben	-	+
– Phimose	– angeboren	-	(+)

Tab. 2.1.41 *Fortsetzung*

Krankheitsbild	Ursache	Androgen-mangel	Infertilität
Androgen-Zielorgane			
– testikuläre Feminisierung	– kompletter Androgen-Rezeptordefekt	+	+
– Reifenstein-Syndrom	– mäßiger Androgen-Rezeptordefekt	+	+
– präpeniles Scrotum bifidum u. Hypospadie	– mäßiger Androgen-Rezeptordefekt	+	+
– „Infertile Male-Syndrom“	– geringer Androgen-Rezeptordefekt	-	+
– „Undervirilized Fertile Male-Syndrom“	– geringer Androgen-Rezeptordefekt	+	-
– bulbospinale Muskelatrophie	– Androgen-Rezeptordefekt		
– perineoskrotale Hypospadie mit Pseudovagina	– 5-α-Reduktase-Mangel	+	+
– Östrogenresistenz	– Östrogenrezeptordefekt	(-)	(-)







Abb. 2.1.27 IHH-Patient mit präpubertärem Habitus und anschließender Virilisierung unter HCG/HMG-Therapie
a), b) Genitale vor Therapie
c) Genitale nach Therapie

Bis auf lokale Reizungen im Bereich der Injektionstellen werden weder für die HCG/HMG-, noch für die GnRH-Therapie schwerwiegende unerwünschte Wirkungen berichtet. Die bislang verwendeten HCG/HMG-Präparate werden extraktiv aus dem Urin schwangerer bzw. postmenopausaler Frauen gewonnen. Neue, gentechnologisch hergestellte Präparate sind zur Zeit in der klinischen Erprobung.

PLUS

2.1.29 Testosteronmetabolismus

Aufgrund der hohen Eliminationsrate von reinem Testosteron in der Leber nach oraler Applikation muß Testosteron mit langen Seitenketten, z. B. Undekansäure, verestert werden (Andriol), um über die Lymphe unter Umgehung der Leber zunächst zu den Zielorganen zu gelangen. Dennoch sind mit oral applizierbaren Präparaten konstante Wirkspiegel nur schwer zu erreichen. Bewährt hat sich die intramuskuläre Injektion von Testosteronenanthat, einem Testosteronester. Durch die intramuskuläre Injektion von 250 mg Testosteronenanthat (Testoviron) können nach anfänglich supraphysiologischen Werten physiologische Serumspiegel für etwa 2 Wochen aufrechterhalten werden. Bei kürzeren Injektionsintervallen kann es zu konstant supraphysiologischen Serumspiegeln kommen. Weitere injizierbare Testosteronpräparate – wie das Testosteron-Buciclat und das Testosteron-Undecanoat – mit längerer Halbwertszeit sind zur Zeit in der klinischen Erprobung. Transdermale Systeme (Testosteronpflaster) können neuerdings verwendet werden. Ein am Rumpf anzubringendes System (Androderm) muß wegen der schlechten Resorptionsfähigkeit dieser Hautpartien mit Enhancern arbeiten, die häufig zu Hautirritationen führen. Ein anderes System (Testoderm) wird auf die Skrotalhaut aufgetragen, die sich durch eine hohe Resorptionsfähigkeit gegenüber Steroiden auszeichnet. Mit diesen Präparaten können Wirkspiegel im physiologischen Bereich erzielt werden.

Verlauf und Prognose

Unbehandelt führt ein Androgenmangel beim Mann zu einer deutlichen Minderung der Lebensqualität mit Beeinträchtigung der sexuellen und vielfältiger somatischer Funktionen. Hervorzuheben ist die Entwicklung einer Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko. Das Ziel der Behandlung, nämlich die Initiierung und Aufrechterhaltung des männlichen Phänotyps wird bei adäquater Substitution und Abwesenheit anderer Erkrankungen oder einer Andro-

genresistenz in nahezu allen Fällen erreicht. Dabei kommt es auch zu einer Restitution der Knochen- und Muskelmasse. Lipidprofil und Risikoparameter für kardiovaskuläre Erkrankungen scheinen sich unter Therapie eher günstig zu entwickeln. Die Wirkung von Testosteron auf die Endothelfunktion ist nicht hinreichend untersucht. Testosteronsubstituierte hypogonodale Männer haben kein höheres Risiko an einer Prostatahyperplasie oder einem Prostatakarzinom zu erkranken als eugonadale Männer. Bezüglich der Fertilitätsprognose unter HCG/HMG- bzw. GnRH-Pumpentherapie siehe vorangegangene Abschnitte.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Eine gründliche Sexualanamnese ist erforderlich. Nicht selten werden diese Symptome jedoch nicht zur Sprache gebracht bzw. vom Patienten negiert, da sich mit dem Libidoverlust auch der Leidensdruck bei Hyposexualität verliert. Es ist daher wichtig, den Patienten auch auf die somatischen Funktionen des Testosterons hinzuweisen, deren Beeinträchtigung (z.B. Verlust der allgemeinen Leistungsfähigkeit, der Knochen- und Muskelmasse) in der Regel nur schleichend zu einer Symptomatik führt. Eine erektile Dysfunktion kann auch unter Testosteronsubstitution bestehen bleiben und sollte nicht dazu verleiten, unphysiologische Dosen zu verabreichen. Der Patient ist darauf hinzuweisen, daß unter einer alleinigen Testosterontherapie keine Fertilität zu erzielen ist; dafür ist eine HCG/HMG- oder GnRH-Pumpen-Therapie notwendig.

Lageanomalien des Hodens

Synonym: Maldescensus testis
englisch: maldescended testis

Bei ca. 97% aller am Termin geborenen Jungen sind beide Hoden vollständig deszendiert (Reifezeichen). Bei den restlichen 3% kommt es in 60% der Fälle in den ersten Lebensmonaten zum Deszensus. Frühgeborene weisen hingegen bis zu 30% maldeszendierte Hoden auf. Mit der weiteren postnatalen Ausreifung kommt es in der Regel zu einem Deszensus der Hoden ins Skrotum. Das Risiko, ein Hodenmalignom zu entwickeln, liegt bei Männern mit Vorgeschichte eines Hodenhochstandes oder aktuellem Hodenhochstand ca. 4–5mal höher als in der männlichen Normalbevölkerung. Ferner ist die abnormale Lage des Hodens mit einer (wahrscheinlich durch die erhöhte Temperaturexposition bedingten) Schädigung des Keimepitehels und Infertilität verbunden. Der Anteil der Männer mit unerfülltem Kinderwunsch, die in der Vorgeschichte einen Hodenhochstand aufweisen, liegt bei etwa 10%.

Ätiopathogenese

Als mögliche Ursachen eines Hodenhochstandes werden Störungen im Bereich der Gonadotropinsekretion, der Androgensynthese- und wirkung sowie der Abdominalwand diskutiert. In Krankheitsbildern, die durch eine oder mehrere der genannten Störungen gekennzeichnet sind, treten Lageanomalien der Hoden gehäuft auf.

Je nach Ausmaß der Deszensusstörung und anatomischen Lage unterscheidet man

- Kryptorchismus:
  der Hoden liegt ein- oder beidseitig intraabdominal und ist weder sicht- noch tastbar
- Leistenhoden:
  der Hoden liegt im Inguinalkanal und ist dort fixiert
- Gleithoden:
  der Hoden liegt mobil am Ausgang des Inguinalkanals, kann temporär durch Manipulation ins Skrotum verlagert werden, rutscht jedoch spontan wieder in die ursprüngliche Lage zurück
- Hodenektopie:
  der Hoden liegt außerhalb des normalen Deszensusweges, also z.B. femoral oder thorakal
- Pendelhoden:
  der Hoden liegt im Skrotum, rutscht jedoch spontan oder in bestimmten Positionen wie im Liegen kurzfristig in die Leisten

Klinisches Bild und Diagnostik

Anamnese, klinische Untersuchung, Palpation des Skrotums und der Leisten sind diagnostisch wegweisend. Ferner sind die Sonographie und – bei Verdacht auf intraabdominale oder ektope Lage – die Kernspintomographie indiziert. Differentialdiagnostisch ist der Pendelhoden abzugrenzen, dem keinerlei pathologische Bedeutung zukommt.
Da die Testosteronproduktion bei reiner Lageanomalie in der Regel nicht betroffen ist, ist bei präpubertärem Habitus oder Zeichen einer Androgendefizienz der intraabdominal oder ektop gelegene Hoden durch funktionelle Tests wie dem HCG-Test und bildgebende Verfahren von der erworbenen oder angeborenen Anorchie abzugrenzen. Wegen des erhöhten Malignomrisikos der ektop, intraabdominal und inguinal gelegenen Hoden ist bei männlichen Erwachsenen eine Ultraschalluntersuchung der Hoden und gegebenenfalls eine explorative Operation und Hodenbiopsie zum histologischen Ausschluß einer malignen Transformation zu erwägen. Endokrinologisch findet sich als Zeichen der Keimepithelschädigung ein reaktiv erhöhtes FSH bei normwertigem LH im Serum des Patienten. In über 85% der Fälle lassen sich keine Ursachen für den Maldescensus testis finden.

Therapie

Um die Folgen der keimepithelialen Schädigung mit Infertilität und dem Risiko einer malignen Entartung zu vermeiden, muß eine Therapie möglichst frühzeitig, d.h. vor Ende des 1.Lebensjahres, einsetzen. Je früher der Therapiebeginn und je tiefer der maldeszendierte Hoden liegt, desto besser sind die therapeutischen Chancen, einen kompletten Deszensus zu erreichen.
Medikamentös werden als Pharmakotherapeutika GnRH und HCG eingesetzt. Bei intranasaler Verabreichung des GnRH (3 x 200 μg/d) über 4 Wochen kommt es bei dem überwiegenden Anteil zu einem Deszensus der Hoden ins Skrotum. Alternativ und von gleicher Wirksamkeit kann HCG intramuskulär über 5 Wochen verabreicht werden. Die Dosierung ist altersabhängig und sollte bei unter Zweijährigen

500 IE, bei 2–6 jährigen 1000 IE und bei über 6 jährigen 2000 IE/w betragen. Bei Ausbleiben des Therapieerfolges kann die Therapie wiederholt werden. Welches der beiden Therapieverfahren bevorzugt wird, hängt von der Compliance des Patienten bzw. der Eltern ab. Auch eine Kombination beider Regime wird diskutiert.
Bei intraabdominaler oder ektoper Lage kann eine Autotransplantation des Hodens ins Skrotum versucht werden. Dabei geht es lediglich um den Erhalt der endokrinen Hodenfunktion, Fertilität kann durch diese Therapie nicht erreicht werden. Eine regelmäßige Ultraschalluntersuchung ist auf Grund des erhöhten Entartungsrisikos indiziert. Bei operativer Entfernung der Hoden muß eine Testosteronsubstitutionstherapie eingeleitet und lebenslang durchgeführt werden.

Verlauf und Prognose

Die Therapieerfolge liegen für die Therapie mit GnRH oder HCG in Abhängigkeit vom primären Ausmaß und der Zeitdauer des Hodenhochstands zwischen 20–80%. Bei Therapieversagen sollte spätestens 6 Monate nach dem letzten Therapieversuch eine operative Verlagerung und Fixierung des Hodens in das Skrotum (Orchidopexie) unternommen werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die Eltern sind auf die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Therapie hinzuweisen, da ein unbehandelter Maldescensus testis zu einem irreversiblen testikulären Schaden und einem erhöhten Risiko der malignen Entartung führt.

Anorchie

englisch: anorchia

Als Anorchie wird ein angeborenes oder erworbenes ein- oder beidseitiges Fehlen des Hodens bei zytogenetisch männlichen Individuen bezeichnet. Die angeborene beidseitige Anorchie wird bei 1 von 20000 Lebendgeborenen beobachtet, die einseitige etwa viermal so häufig. Pathophysiologisch wird ein intrauterin eingetretener Verlust von angelegtem Hodengewebe durch Torsion, Infektion oder eine Anlagestörung im geschlechtsbestimmenden Abschnitt des Y-Chromosoms diskutiert. Hodengewebe ist dabei – im Gegensatz zur Gonadendysgenesie – weder funktionell noch histologisch nachweisbar. Da sowohl für die endokrine als auch für die germinative Funktion ein einziger Hoden ausreicht, hat die einseitige Anorchie bis auf ein evtl. kosmetisches Problem keine Krankheitsbedeutung.

Pathophysiologie

Die klinische Ausprägung bei angeborener beidseitiger Anorchie ist weitgefächert und hängt vom Zeitpunkt des Verlustes des Hodengewebes ab. Tritt der Verlust des Hodengewebes während der embryonalen Entwicklung vor oder während der Produktion von Anti-Müller-Hormon (AMH) und Testosteron auf, so kommt es zur Entwicklung eines ambisexuellen Genitales. Dabei fehlen z. B. Tuben, Uterus und obere, zervixnahe Vagina, wenn AMH noch gebildet wurde, aber die zur Ausdifferenzierung des männlichen inneren und äußeren Genitales notwendige Testosteronproduktion bereits unterbleibt. Bei Verlust beider Hoden nach Einsetzen der Testosteronproduktion und Ausdifferenzierung der Wolff'-Gänge und indifferenten Geschlechtsanlagen entwickelt sich je nach Dauer der Androgenisierung ein normal männliches Genitale. Unbehandelt bleibt die Pubertät bei doppelseitiger Anorchie aus, und es entwickelt sich das klinische Bild des Eunuchoidismus bzw. sexuellen Infantilismus (s. Tab. 2.1.39).
Bei postnatal erworbener, beidseitiger Anorchie – iatrogen oder akzidentell – entsteht, ebenfalls in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Verlustes, unbehandelt das klinische Bild des prä- oder postpubertären Hypogonadismus.

Diagnostisches Vorgehen

Bei angeborener doppelseitiger Anorchie sind diagnoseweisend: der fehlende Nachweis von Hodengewebe im klinischen Untersuchungsgang sowie die bildgebenden Verfahren der Sonographie und der Kernspintomographie, hohe Gonadotropinspiegel bei basal geringem oder nicht nachweisbarem Serumtestosteron und die mangelnde Stimulierbarkeit der Testosteronsekretion durch exogene Gabe von HCG (1500 IE Choragon/d über eine Woche). Differentialdiagnostisch ist mit den genannten Verfahren und Tests ein beidseitiger Kryptorchismus abzugrenzen. Bei Ausprägung eines ambisexuellen Genitales helfen zusätzliche Untersuchungen wie die zytogenetische Bestimmung des Geschlechts, ferner die histologische Untersuchung möglicher als Gonaden imponierender Strukturen. Abzugrenzen ist die Anorchie gegen die Gonadendysgenesie (s. u.), bei der Hodenstroma histologisch nachzuweisen ist.

Therapeutisches Vorgehen

Bei beidseitiger Anorchie ist eine lebenslange Testosteronsubstitutionstherapie indiziert. Diese kann aus Testosteronoenanthat 250 mg i.m. alle 2–3 Wochen, täglich zu wechselnden Testosteronpflastern oder Testosteron-undecanoat oral 2–3 x 40 mg/d bestehen.

Verlauf und Prognose

Die Patienten sind infertil. Selbst assistierte Verfahren der Reproduktion bieten keine Optionen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei beidseitiger Anorchie muß die Testosteronsubstitution zeitlebens erfolgen.

Genetische Anomalien und Infertilität

englisch: genetic abnormalities and infertility

Die Aufdeckung möglicher genetischer Ursachen von Erkrankungen ist um so bedeutender, als durch assistierte Befruchtung Fertilitätsstörungen des Mannes zu einem nicht geringen Anteil überwunden werden und bei ihrer Anwendung das Risiko der Vererblichkeit der Störung gegeben sein könnte. Ferner wird bei chromosomalen Anomalien und angeborenen, syndromalen Störungen häufig eine Infertilität beobachtet, so wie sich umgekehrt das Auftreten von chromosomalen Störungen bei Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch ca. 5 mal häufiger als in der Normalbevölkerung findet.
Genetische Störungen lassen sich entweder mit den konventionellen Verfahren der lichtmikroskopischen Zytogenetik auf der Ebene der Chromosomen oder mit molekulargenetischen Techniken auf der Ebene der DNA-Sequenz darstellen (s. Plus 2.1.30).

PLUS

2.1.30 Numerische und strukturelle chromosomale Anomalien

Numerische Aberration der Chromosomen, also Abweichung vom normalen Chromosomensatz 46,XX oder 46,XY, entsteht durch Non-Disjunction während der meiotischen Teilung der Keimzellen oder der Mitose in der frühen Embryonalentwicklung. Strukturelle Anomalien betreffen einzelne Chromosomen und können u. a. durch Deletionen, Translokationen oder Inversionen chromosomaler Abschnitte entstehen. Es können die Geschlechts-Chromosomen oder Autosomen (Nichtgeschlechts-Chromosomen) betroffen sein. Häufig führen chromosomale Aberrationen zu Aborten oder schweren Fehlbildungen, die mit dem Leben nicht zu vereinbaren sind. Infertilität und endokrine Hodeninsuffizienz können jedoch auch die einzigen Symptome sein.
Auf dem kurzen Arm des Y-Chromosoms sitzt der sog. SRY-Genabschnitt (Sex-determinierender Faktor), der für die Entwicklung der indifferenten Gonaden zu Hoden verantwortlich ist. Bei Veränderungen in diesem Abschnitt kommt es je nach Ausmaß des Informationsverlustes zur Störung der sexuellen Differenzierung bis hin zur Hodendysgenesie.
Auf dem langen Arm des Y-Chromosoms (Yq) befinden sich Genabschnitte, die für die Spermatogenese essentiell sind. Bei Männern mit Makrodeletionen, d. h. dem mit zytogenetischen Mitteln sichtbaren Verlust von Yq-Genabschnitten, wird eine Störung der Spermatogenese beobachtet. Diese Makrodeletionen sind jedoch selten. Der Verlust von kleineren Genabschnitten des Yq, sog. Mikrodeletionen, wird jedoch häufiger bei anderweitig nicht erklärbarer Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie beschrieben. Diese Mikrodeletionen werden daher als Azoospermiefaktor (AZF) bezeichnet und können nur durch spezielle molekulargenetische Untersuchungen entdeckt werden.
Strukturelle Anomalien, insbesondere Deletionen innerhalb des X-Chromosoms, sind für den Mann, der normalerweise nur ein X-Chromosom besitzt, häufig letal oder führen zu schweren Fehlbildungen. Erwähnt sei hier nur der Verlust des sog. KALIG-1-Gens, das bei ca. der Hälfte der Fälle mit Kallmann-Syndrom gefunden wird. Auch Anomalien im Bereich der Autosomen, wie der Robertsonschen Translokation, werden gehäuft bei infertilen Männern gefunden.

Diagnostisches Vorgehen

Diagnostik erfolgt bei Störungen auf chromosomaler Ebene durch Zytogenetik, bei Störungen auf der Ebene der DNA-Sequenz ohne lichtmikroskopisches Aquivalent (z. B. bei Mikrodeletionen) über spezielle molekulargenetische Untersuchungen, je nach klinischer Auffälligkeit bereits in der Kindheit oder bei solitärer Störung der männlichen Fertilität in der Regel erst bei bestehendem Kinderwunsch.

Therapeutisches Vorgehen

Sofern eine Restspermatogenese existiert, können Schwangerschaften über moderne Verfahren der assistierten Fertilisation erzeugt werden. Allerdings sollte vorher eine eingehende humangenetische Beratung und Prognose bezüglich der möglichen Vererblichkeit der Störung eingeholt werden. Eine kausale Therapie ist bisher nicht möglich.

Klinefelter-Syndrom

englisch: Klinefelter Syndrome

1942 wurde von Klinefelter und Mitarbeitern zum ersten Mal ein hypogonadales Syndrom bei Männern beschrieben, das durch
- kleine Hoden
- Gynäkomastie
- Azoospermie

charakterisiert ist.

Epidemiologie

Das Klinefelter-Syndrom ist die häufigste Form des Hypogonadismus beim Mann. Es besitzt eine Prävalenz von 0,2 % der männlichen Bevölkerung.

Ätiopathogenese

Ursache ist eine numerische Chromosomenaberration mit einem oder mehreren zusätzlichen X-Chromosomen. Die häufigste Karyotypformel (etwa 80 %) ist 47,XXY, also lediglich ein zusätzliches X-Chromosom. Zu einem kleineren Prozentsatz finden sich entweder höhergradige X-chromosomale Aneuploidien (48,XXXY; 49,XXXXY), ein zusätzliches Y-Chromosom (z. B. 48,XXYY) oder aber ein Mosaik (z. B. 46,XY/47 XXY), d. h. ein Nebeneinander von Zellinien mit abnormem und normalem Chromosomensatz.
Ätiologisch liegt der numerischen Aberration eine Non-Disjunction in der Meiose der weiblichen oder männlichen Keimzelle oder der Mitose wahrend der frühembryonalen



Abb. 2.1.28 Typischer Konstitutionstyp bei XXY- bzw. Klinefelter-Konstellation

Entwicklung (Mosaikformen) zugrunde. Die meiotische, d.h. in der Keimzellentwicklung entstandene Fehlverteilung ereignet sich am häufigsten. Das Alter der Mutter ist ein Risikofaktor für die Entstehung chromosomaler Abberationen, da Fehlverteilungen der Chromosomen mit zunehmender Zeitdauer der Reifeteilung gehäuft auftreten können.
Im Gegensatz zu anderen chromosomalen Aberrationen stellt das Klinefelter-Syndrom keinen Letalfaktor dar. Eine erhöhte Abortrate oder perinatale Mortalität wird nicht berichtet.

Histologie

Histologisch findet sich in den beidseits kleinen Hoden eine Fibrosierung der Tubuli seminiferi, eine in der Regel fehlende Spermatogenese und fokale Leydig-Zell-Hyperplasie. Bei Mosaikformen ist eine Restspermatogenese möglich. Auf Grund der Insuffizienz des tubulären und Leydig-Zell-Kompartiments kommt es zu einem deutlichen reaktiven Anstieg von FSH und LH im Serum.

Symptomatik

Klinefelter-Patienten wenden sich in der Regel erst nach der Pubertät an einen Arzt, nicht selten allein wegen unerfüllten Kinderwunsches. Der Grad der Virilisierung hängt vom Zeitpunkt und Ausmaß des sich entwickelnden Androgendefizits ab (s. Abb. 2.1.28).

Diagnostisches Vorgehen

Klinisch variert die unterschiedliche Ausprägung hypogonadaler Symptomatik in Abhängigkeit vom Manifestationszeitpunkt des Androgendefizits (s. Tab. 2.1.39). Typisch sind jedoch die kleinen (3 ml), festen bis harten (fibrosierten) Hoden, eine Azoospermie, Gynäkomastie sowie eunuchoide Körperproportionen mit Hochwuchs. Laborchemisch finden sich stark erhöhte Gonadotropinwerte mit variabel erniedrigten Testosteronwerten im Serum. Häufig zeigt sich ein leicht erhöhtes Östrogen/Testosteron-Verhältnis als Ursache der Gynäkomastie. Nicht selten finden sich Adipositas und eine gestörte Glukosetoleranz oder gar Diabetes mellitus Typ II. Im Mundepithelabstrich lassen sich die sog. Barr- oder Chromatinkörperchen darstellen. Da diese Methode jedoch nicht verläßlich ist, muß der zytogenetische Nachweis der Aneuploidie die Diagnose sichern.

Therapeutisches Vorgehen

Da es früher oder später zu einem Nachlassen der Testosteronproduktion mit Entwicklung einer Androgendefizienz kommt, ist eine rechtzeitige und lebenslange Testosteronsubstitution einzuleiten. Eine symptomatische oder kausale Therapie der Infertilität hingegen gibt es bislang nicht. Vereinzelt sind Spermien in Klinefelter-Patienten beschrieben worden, insbesondere bei Mosaikformen.

Verlauf und Prognose

Eine lebenslange Testosteronsubstitution ist notwendig. Die Patienten sind infertil. Eine HMG/HCG-Therapie ist wirkungslos. Einzelne Fallberichte über Schwangerschaften und Geburten gesunder und chromosomal unauffälliger Kinder nach assistierter Fertilisation mittels TESE sind auf Grund insgesamt geringer Erfahrung sowie einem, in diesen Fällen wahrscheinlich ungewöhnlich günstigen Verlauf, mit Zurückhaltung zu interpretieren.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Der Patient sollte in jedem Fall an ein spezialisiertes Zentrum für Endokrinologie verwiesen werden, wo eine eingehende Abklärung und Besprechung zu Fragen der Testosteronsubstitution und Fertilität durchgeführt werden kann. Die Notwendigkeit einer lebenslangen Testosteronsubstitution sowie die Möglichkeit Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, ist anzusprechen. Für die häufig in der Laienliteratur genannten sozialen Kompetenzprobleme von Männern mit Klinefelter-Syndrom gibt es keine wissenschaftliche Basis. Um einer Stigmatisierung und psychischem Trauma vorzubeugen, sollte daher im ärztlichen Gespräch eher von einer „Spielart der Natur“ als von einer chromosomalen Anomalie gesprochen werden.

XX-Mann

englisch: XX male syndrome

Kommt es während der väterlichen Meiose zu einer Verlagerung (Translokation) von für die Geschlechtsentwicklung determinierenden Y-chromosomalen Abschnitten auf das X-Chromosom, so entwickelt sich ein phänotypisch männliches Genitale. Da in der Regel bei dem Translokationsvorgang jedoch auch Segmente verlorengehen, die für die vollständige germinative und endokrine Hodenfunktion essentiell sind, sind diese Patienten infertil. Häufig entwickelt sich eine endokrine Insuffizienz der Hoden. Dabei stehen, ähnlich dem Klinefelter-Syndrom, kleine Hoden, feminine Fettverteilung, Gynäkomastie und eine vermehrte Inzidenz von Hypospadien im Vordergrund. Die Körpergröße liegt jedoch häufig unterhalb der Norm.
Auf Grund der klinischen Konstellation mit Gynäkomastie, Azoospermie, niedrigen Testosteron- und hohen Gonadotropinwerten ergeben sich Verdachtsmomente. Beweisend ist allein die Zytogenetik.

Verlauf und Prognose

Die endokrine Hodenfunktion kann durch eine lebenslange Testosteronproduktion ersetzt werden. Eine Therapie der Infertilität ist nicht möglich.

XYY-Mann

englisch: XYY-syndrome

Männer mit der Karyotypformel 47, XYY sind klinisch in der Regel völlig unauffällig und fertil und werden häufig durch Zufall entdeckt. Sie können eine überdurchschnittliche Körpergröße (etwa 220 cm) aufweisen und größere Zähne haben als Männer mit normalem Chromosomensatz.
Ursache ist eine Verteilungsstörung in der Meiose der väterlichen Keimzellen, so daß es zur Befruchtung der Eizelle durch ein zwei Y-Chromosomen tragendes Spermium kommt. Zytogenetik meist als Zufallsbefund oder bei Abklärung übermäßigen Längenwachstums.

Verlauf und Prognose

Bei Hochwuchs und daraus resultierenden psychischen Problemen kann bei frühzeitiger Diagnosestellung in der Pubertät eine hochdosierte Testosteronbehandlung versucht werden, um den Epiphysenfugenschluß zu beschleunigen und ein weiteres Längenwachstum zu unterbinden (s. Kap. Störungen des Wachstums).

Entzündungen des Hodens

Synonym: Infektionen des Hodens
englisch: testicular infections

Entzündungen der Hoden können entweder hämatogen (in der Regel durch Viren) oder per continuitatem bei bakteriellen Infekten der samenableitenden Wege den Hoden betreffen. Die häufigste virale Orchitis ist die Mumpsorchitis. Sie kann neben den klassischen Symptomen der Parotitis entweder als Begleitorchitis auftreten oder aber primär ohne mumpstypische Symptome allein den Hoden befallen. Dabei scheint das Einsetzen der Spermatogenese wesentlich für die Anfälligkeit des Hodens zu sein. In ca. 25 % einer nach der Pubertät einsetzenden Mumpserkrankung kommt es zu einer Orchitis, bei einem Drittel mit beidseitigem Befall. Daneben, allerdings weniger häufig, werden Orchitiden durch Coxsackie A, Arboviren der Gruppe B und andere Viren verursacht. Bei allen Orchitiden, unabhängig von der Genese, kann es zu einer irreversiblen Schädigung des Keimepithels kommen. Von dieser postorchitischen Atrophie bleiben die Leydig-Zellen meist unberührt. Spezifische Infektionen wie Syphilis, Tuberkulose und Lepra spielen nur noch eine untergeordnete Rolle in Europa.

Diagnostisches Vorgehen

Die akute Phase ist durch eine schmerzhafte Hodenschwellung gekennzeichnet. Fieber und Allgemeinsymptome können, müssen aber nicht vorhanden sein. Gesichert wird die Verdachtsdiagnose bei viralen Infekten durch den Nachweis von spezifischen Antikörpern im Serum der IgM-Klasse oder einen Titeranstieg von IgG-Antikörpern. Der kulturelle Nachweis von Keimen im Ejakulat gibt hingegen Hinweis für das Vorliegen eines bakteriellen Infektes. Während des Infektes findet sich im Ejakulat eine deutliche Einschränkung der Spermienparameter bis hin zur Azoospermie. Bei irreversiblem Schaden des Hodenparenchyms kommt es je nach Ausmaß zu einer Oligoasthenozoospermie oder Azoospermie. Im Ultraschall wird dann das typische Bild extrem inhomogener, über den gesamten Hoden verteilter unruhiger Binnenechos („Schneegestöber"), histologisch finden sich in den Tubuli häufig nur noch Sertoli-Zellen und kein Keimepithel mehr. Im Serum der Patienten findet sich als Ausdruck des Keimepithelschadens ein deutlich erhöhtes FSH bei normalen LH und Testosteron werten.

Prophylaxe

Der Orchitis als Komplikation einer Mumpserkrankung kann durch rechtzeitige Impfung vorgebeugt werden.

Therapeutisches Vorgehen

Akute virale Infekte können lediglich symptomatisch behandelt werden: Hochlagern des Skrotums und die Gabe von Glukokortikoiden, hochdosiert über 10 Tage (60 mg Prednisolon/d, dann über 10 Tage allmähliche Dosisreduktion). Zusätzliche Gaben von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen (NSAID) können symptomlindernd sein. Bei Unsicherheit über einen evtl. bakteriellen Begleitinfekt können ebenfalls Antibiotika gegeben werden. Inwieweit durch diese genannten Maßnahmen allerdings die Langzeitprognose verbessert wird, ist ungeklärt. Die Gabe von Immunglobulinen wird ebenfalls kontrovers beurteilt. Bei allen bakteriellen Infekten sollte eine spezifische Antibiose durchgeführt werden, die sich aus dem Antibiogramm der aus dem Ejakulat angezüchteten Bakterien ergibt.

Verlauf und Prognose

Bei einmal eingetretenem Parenchymschaden und Einschränkung der Spermienparameter gibt es keine Therapie, die zur Verbesserung der Spermienparameter führt. Einschränkungen der Fertilität können heute allerdings symptomatisch mit Methoden der assistierten Reproduktion behandelt werden. Eine evtl. auftretende endokrine Funktionseinbuße kann durch eine Testosteronsubstitutionstherapie behandelt werden.

Hodentumoren

Synonym: Testikuläre Neoplasie
englisch: testicular tumors

Grundlagen

Epidemiologie

Der Hodentumor ist die häufigste maligne männliche Erkrankung zwischen dem 20.–40. Lebensjahr. Auftreten kann sie jedoch in jedem Lebensalter. Mit einer Häufigkeit von 7 : 100000 Männern/Jahr ist der Hodentumor insgesamt eine relativ seltene Erkrankung, zeigt jedoch in Europa eine steigende Inzidenz.

Ätiologie

Risikofaktoren sind
- Infertilität
- Maldeszensus der Hoden
- bereits bestehender Tumor im kontralateralen Hoden
- Gonadendysgenesie

Die Klassifizierung erfolgt histologisch
- Carcinoma in situ
- Keimzell- und embryonale Tumoren
- Tumoren des Hodenstromas
- Mischtumoren aus beiden (Gonadoblastome)

Am häufigsten sind die Keimzelltumoren des Hodens (> 90%), darunter wiederum die sog. Seminome (40%), die histologisch dem Keimzellepithel verwandt sind. Seminome zeichnen sich durch eine hohe Strahlensensibiltät aus und ermöglichen eine andere therapeutische Vorgehensweise als bei nichtseminomatösen Tumoren. Weite Verwendung finden daher histologische Klassifikationen, die eine Einteilung von Hodentumoren unter klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten in Seminome und Nichtseminome vornehmen.

Pathogenese

Eine extragonadale Primärlokalisation wurde für Keim- und Embryonalzelltumoren für das Mediastinum und ZNS beschrieben, ist jedoch selten. Dabei wird eine Versprengung primordialer Keimzellen während der Embryogenese als mögliche Ursache angeführt.
Ein Teil (60–75%) der nichtseminomatösen Keimzelltumoren sezeniert sog. Tumormarker wie das α-Fetoprotein und das HCG. Diese können als Verlaufsparameter bei der Therapie verwendet werden.

Pathophysiologie

Ca. 13% aller Hodentumoren sind endokrin aktiv. Darunter:
- Chorionkarzinome
- ein Teil der Embryonalzelltumoren und Teratome
- stromale Tumoren und Gonadoblastome, die aus Leydig- und Sertoli-Zellen bestehen

Die endokrinologische Symptomatik hängt ab vom Zeitpunkt des Auftretens und den Hormonen, die produziert werden. Bei Jungen führen Tumoren mit Androgenproduktion zu einer Pubertas praecox (pathologisch verfrühte Pubertät). Bei adoleszenten und erwachsenen Männern führen die endokrin aktiven Tumoren häufig zu einer Hyperöstrogenämie, und es kann eine Feminisierung auftreten. Gynäkomastie und Infertilität stehen symptomatisch im Vordergrund. Ursache ist entweder, wie bei stromalen Tumoren, eine autonome Produktion von Östrogenen oder, wie bei Chorionkarzinomen, die Synthese von HCG, das die nicht betroffenen Hodenanteile stimuliert, sowie eine vermehrte Aromatisierung des Testosterons zu Östrogenen durch das Tumorgewebe. Es kommt dabei zur Supprimierung endogener Gonadotropine und bei Östrogenüberschuß ohne HCG-Produktion zur Atrophie der nicht betroffenen Hodenanteile. Im Ejakulat findet man daher eine Azoospermie oder schwere Oligozoospermie. Sertoli- und Leydig-Zell-Tumoren sind in ihrem biologischem Wachstumsverhalten benigne, in 10% der Fälle kommt es jedoch zur malignen Transformation mit Infiltration und Metastasierung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Jede Schwellung oder Verhärtung am Hoden muß so lange als tumorverdächtig gelten, bis das Gegenteil bewiesen ist. Eine Pubertas praecox muß zur intensiven Tumorsuche Anlaß geben. Beim erwachsenen Mann ist die Symptomtrias
- Hodentumor
- Gynäkomastie
- Infertilität

diagnostisch wegweisend. Die Befunde können allerdings auch diskret sein. In der Regel bleibt das Allgemeinbefinden lange ungestört, Schmerzen im Bereich des Hodens treten

nur in der Hälfte der Fälle auf. Beides führt zur Diagnoseverschleppung.

Diagnostisches Vorgehen

Die klinische Diagnostik besteht aus
- gründlicher Palpation der Hoden und Nebenhoden
- Sonographie der Hoden
- Spermiogramm, das häufig eine Oligoasthenoteratozoospermie zeigt
- Serumuntersuchung auf Gonadotropine, Testosteron und Östrogene, α-Fetoprotein und HCG

Ergeben Palpation und Sonographie den Verdacht auf einen Hodentumor, ist eine explorative Freilegung der Hoden einschließlich Biopsie indiziert. Auch der nichtbefallene Hoden sollte biopsiert werden, um ein bereits bestehendes Carcinoma in situ auszuschließen.
Bei positivem Befund folgt eine Bestimmung des Ausbreitungsgrades über bildgebende Verfahren (sog. Staging). Röntgenthorax, Computertomographie, Abdominalsonographie, Ausscheidungsurogramm und evtl. Lymphographie werden durchgeführt.

Nach der Prognose werden folgende Ausbreitungsgrade unterschieden:

Stadium I	auf das Skrotum beschränkt
Stadium II	Befall der infradiaphragmalen Lymphknoten
Stadium III	Befall der supradiaphragmalen Lymphknoten
Stadium IV	extralymphatische Metastasierung

Die Metastasierung erfolgt vor allem lymphogen, beim Chorionkarzinom hämatogen, in die paraaortalen Lymphknoten. Ein nicht geringer Anteil der Patienten hat zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Lymphknotenmetastasen.

Therapie

Die Therapie besteht aus einer Operation, Strahlen- und/oder Chemotherapie und ist abhängig vom Stadium und der Histologie. Für Details wird auf Lehrbücher der onkologischen Urologie verwiesen.

Verlauf und Prognose

Die kurativen Chancen liegen im Stadium I bei über 90% und nehmen mit zunehmenden Stadien ab. Bei einem Carcinoma in situ und einseitigem Befall wird eine Semiorchiektomie, bei beidseitigem Befall in der Regel eine Bestrahlung der Hoden durchgeführt. Bei alleiniger einseitiger Orchiektomie bleibt die Fertilität des Patienten erhalten. Bei der Hodenbestrahlung kommt es zur dauerhaften Infertilität; die endokrine Hodenfunktion bleibt jedoch erhalten, und die mit einer kompletten Orchiektomie evtl. assoziierten psychischen Probleme können vermieden werden. Auf Grund der Fortschritte in der Lebenserwartung der Patienten und des potentiell fertilitätsmindernden Effektes der notwendigen Therapie sollte Spermienmaterial vor Beginn der onkologischen Therapie kryokonserviert werden, um dem Patienten für spätere Zeiten die Chance auf Fortpflanzung zu erhalten. Sollte bei Erkrankung eine endokrine Symptomatik bestehen, bildet sich diese nach Entfernung des Tumors zurück. Bei Entwicklung einer Androgendefizienz, wie z.B. nach kompletter Orchiektomie, ist eine Testosteronsubstitution lebenslang durchzuführen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei Diagnosestellung sollte der Patient auf die Folgen für die Fertilität durch Krankheit und Behandlung sowie die Möglichkeit einer Kryokonservierung des Ejakulats hingewiesen werden. Bereits krankheitsbedingt ist eine ausgeprägte Einschränkung von Spermienparametern zu erwarten. Verläßliche und allgemeine Aussagen zu den „Fertilitätschancen" der bei diesen Patienten kryokonservierten Spermien im Rahmen späterer assistierter Befruchtungen gibt es nicht. Das Ausmaß der Keimepithelschädigung durch die onkologische Therapie hängt ab von der Strahlendosis, der Art und kumulativen Dosis der verwendeten Zytostatika. Eine Erholung der durch Krankheit und Behandlung geschädigten germinativen Funktion ist möglich und sollte ca. 1 Jahr nach Ende der Therapie evaluiert werden, ist aber auch noch viele Jahre später möglich.

Varikozele

Synonym: Krampfader des Hodens
englisch: varicocele
Abkürzung: VC

Die Varikozele ist eine pathologische Erweiterung des Plexus pampiniformis, der das Blut aus dem Hoden über die retroperitoneal verlaufenden Vv. testiculares in die Vena cava (rechts) bzw. die Vena renalis (links) transportiert.

Epidemiologie

Die Häufigkeit der Varikozele liegt bei fertilen Männern bei 25%. Die linksseitige Vena spermatica ist, wahrscheinlich auf Grund ihres anatomischen Verlaufes und stärkerer dynamischer Belastung, häufiger betroffen als die rechtsseitige.

Pathophysiologie

Durch die Venenerweiterung kommt es zu einem behinderten Rückfluß, insbesondere bei Erhöhung des intraabdominalen Druckes. Dies läßt sich durch das Valsalva-Manöver provozieren. Als Pathomechanismen, die zu ihrer Entstehung führen, werden Erhöhung des intraabdominalen Druckes, Adipositas oder schnelles Wachstum und genetische Disposition diskutiert. Je nach Ausprägungsgrad werden unterschieden:

- Varikozele I
  Erweiterung ist lediglich tastbar bei Erhöhung des intraabdominalen Druckes
- Varikozele II
  Erweiterung ist deutlich tastbar, auch in Ruhelage des Patienten
- Varikozele III
  Erweiterung und Schlängelung der Venen ist durch die Skrotalhaut bereits bei Inspektion erkennbar

Inwieweit eine Varikozele tatsächlich zur Einschränkung der männlichen Fertilität führt, ist umstritten. Nicht selten findet sich auf der betroffenen Seite ein geringeres Hodenvolumen. Als mögliche Mechanismen, die zur Spermatogenesestörung führen können, werden eine Minderperfusion des Hodens sowie eine Erhöhung der Skrotaltemperatur durch verminderten konvektiven Wärmetransport diskutiert.
Abgesehen von subnormalen Ejakulatwerten können bei stärkerem Ausprägungsgrad Beschwerden im Sinne eines Schweregefühls der betroffenen Seite entstehen.

Diagnostisches Vorgehen

Die Varikozele wird als Venenerweiterung duch die Palpation entweder in Ruhe oder bei Valsalva-Manöver diagnostiziert. Häufig ist das Volumen des Hodens auf der betroffenen Seite geringer. Zusätzlich können eine Erweiterung des Venendurchmessers und ein retrograder Blutfluß unter Valsalva-Manöver durch die Ultraschall- und Dopplersonographie gesichert werden. Mittels Thermographie kann nach einer evtl. Erhöhung der Skrotalhauttemperatur der betroffenen Seite gefahndet werden. Die Ejakulatparameter können normal sein oder Einschränkungen aufweisen. Die Hormonwerte, insbesondere das FSH, ist in Abhängigkeit von einer möglichen Keimepithelschädigung normal oder erhöht. Schmerzen werden selten berichtet.

Therapeutisches Vorgehen

Eine einheitliche Empfehlung für die Therapie der Varikozele gibt es nicht. Eine invasive Behandlung der Varikozele kann durch chirurgische Ligatur der Vena spermatica oder durch angiographische Embolisation erfolgen.

Verlauf und Prognose

Die Rezidivraten beider Maßnahmen liegen bei 5–10%. Eine Verbesserung der Fertilität durch Embolisation oder Ligatur der Varikozele konnte bisher nicht überzeugend dargelegt werden. Optimierung der weiblichen reproduktiven Funktionen und Beratung des Paares sollten zunächst im Vordergrund der Behandlung stehen.

Störungen der sexuellen Differenzierung

Die sexuelle Differenzierung läßt sich in
- chromosomale
- gonadale
- phänotypische
- psychosexuelle

Geschlechtsdifferenzierung unterteilen. Kommt es zu Abweichungen dieser Komponenten voneinander oder ist phänotypisch eine eindeutige Zuordnung zu einem der beiden Geschlechter nicht möglich, spricht man von Störungen der sexuellen Differenzierung. Für das Verständnis dieser Störungen ist die Embryologie der Gonaden- und Genitalentwicklung entscheidend.
Hermaphroditismus verus: Seltene Erkrankung (in der Literatur sind einige 100 Fälle beschrieben). Typisch sind Testis und Ovar oder Organe, die Anteile beider Gonaden aufweisen (Ovotestes), ein 46,XX-Karyotyp, wobei der SRY-Abschnitt des Y-Chromosoms auf Grund einer Translokation auf einem anderen Chromosom liegt.
Pseudohermaphroditismus masculinus: Chromosomal und gonadal männliches Geschlecht, davon abweichender genitaler Phänotyp. Nicht alle Abweichungen von der ohnehin weitgefächerten phänotypischen „Normalität“ lassen sich jedoch mit dem klassischen Begriff des Pseudohermaphroditismus masculinus adäquat beschreiben, sondern führen eher zu einer Stigmatisierung der Betroffenen. Dieser Begriff sollte daher vermieden und durch Termini ersetzt werden, die das Krankheitsbild besser beschreiben.
Störungen des sexuellen Phänotyps nach ätiologischen Gesichtspunkten siehe Tabelle 2.1.42. Das klinische Bild kann je nach Ausmaß innerhalb ätiologisch verwandter Störungen sehr variieren (z. B. Androgenresistenz) sowie zwischen den verschiedenen Entitäten überlappen und zum gleichen Phänotyp führen. Zwischen der eindeutig männlichen und eindeutig weiblichen Ausprägung der äußeren Genitalorgane liegt ein Kontinuum von phänotypischen Abweichungen. Komplizierend kommt hinzu, daß sich im Laufe der Adoleszenz der Phänotyp in bestimmten Grenzen weiter verändern kann. Dabei bleibt nach der zu erwartenden Pubertät entweder ein sexueller Infantilismus bestehen, oder es tritt eine weitere Feminisierung durch Bildung sekundärer Geschlechtsmerkmale oder aber eine zunehmende Virilisierung ein, so daß es durchaus zu einem Wechsel des bei Geburt zugeordneten Geschlechts kommen kann. Für alle drei Fälle werden im folgenden Beispiele besprochen. Als klinische Regel gilt: Je ausgeprägter sich bei der Geburt eines chromosomal und gonadal männlichen Kindes ein Phallus darstellt, desto wahrscheinlicher wird eine weitere Virilisierung in der Adoleszenz. Auch ist eine vorsichtige Prognose möglich, wenn die Ätiologie der Störung bekannt ist. Dazu sind neben der klinischen Untersuchung eine Karyotypisierung, Histologie des gonadalen Gewebes oder erkennbarer innerer Genitalanlagen und spezielle molekulargenetische Untersuchungen zur diagnostischen Sicherheit notwendig. Zur Differenzierung der verschiedenen ätiologischen Formen sind jedoch vor allem endokrinologische Parameter hilfreich.

Tab. 2.1.42 **Störungen der Genitalentwicklung**

- Hermaphroditismus
- Syndrome der Androgenresistenz
- intrauterin erworbene Anorchie
- Gonadendysgenesie mit und ohne chromosomale Anomalien
- Defekte der Testosteronbiosynthese
- 5-α-Reduktase-Defekt
- angeborene Leydig-Zell-Agenesie bzw. Hypoplasie
- Oviduktpersistenz

Androgenresistenz

Synonym: Androgen-Rezeptor-Defekte
englisch: androgen resistance

Bei der Androgenresistenz ist die chromosomale und gonadale Geschlechtsdifferenzierung ebenso wie die Testosteronbiosynthese ungestört. Die chromosomale und gonadale Konstellation ist männlich.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Häufigkeit einer kompletten Androgenresistenz wird von 1 : 20000–1 : 65000 männlichen Lebendgeborenen beschrieben. Sie gehört damit innerhalb der Störungen der sexuellen Differenzierung zur größten Gruppe. Syndrome mit partieller oder minimaler Androgenresistenz sind 10 mal seltener.

Pathophysiologie

Auf Grund von Androgenrezeptordefekten können die testikulär produzierten Androgene keine oder nur abgeschwächte Wirkung entfalten. Da die Synthese und Wirkung des AMH nicht betroffen ist, kommt es zur Regression der Müller-Gänge und nicht zur Entwicklung weiblicher innerer Genitalien (Uterus, Tuben, obere Vagina). Beschrieben sind über 200 verschiedene Androgenrezeptormutationen. Da keine Korrelation zwischen der Art der Mutation und der klinischen Ausprägung existiert, wird eine Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten vorgenommen. Man unterscheidet

- komplette Androgenresistenz (oder auch Syndrom der testikulären Feminisierung) mit Ausbildung eines weiblichen Phänotyps bei fehlender Achsel- und Schambehaarung
- partielle Androgenresistenz (oder auch Reifenstein-Syndrom) mit dominant männlichem Phänotyp, allerdings deutlichem Virilisierungdefizit, Gynäkomastie, perinealer Hypospadie, Mikrophallus, Kryptorchismus oder Scrotum bifidum
- eine minimale Androgenresistenz (oder „infertile male syndrome") mit Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie, evtl. vorliegender Hypospadie bei ansonsten normaler Virilisierung und erhöhten Serumtestosteronwerten

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Rezeptorresistenz kommt es zu einem Wegfall der negativen Feedbackhemmung des Testosterons auf die Gonadotropinachse und zur vermehrten LH-Sekretion. Dies führt wiederum zu einer vermehrten Testosteron-, vor allem aber auch testikulären Östrogensynthese. Die Folge sind erhöhte Testosteron- und Östrogenserumwerte. Da bei ausgeprägten Androgenresistenzen ein kryptorcher Hoden und damit ein ausgedehnter keimepithelialer Schaden vorliegt, ist auch FSH erhöht. Die pubertäre Reifung der Gonadotropinachse entwickelt sich wie bei normalen Jungen. Es kommt bei allen Formen der Androgenresistenz während der Pubertät zur Entwicklung einer Gynäkomastie, da mit der testikulären Ausreifung auch die Östrogensynthese ansteigt. Bei kompletter Androgenresistenz sind Beginn und zeitlicher Ablauf der pubertären Entwicklung der phänotypisch weiblichen Individuen nicht im Bereich normaler Mädchen, sondern im Bereich normaler Jungen angesiedelt. Da ein Uterus fehlt, besteht bei diesen Mädchen eine primäre Amenorrhoe. Individuen mit partieller oder minimaler Resistenz werden in Abhängigkeit vom Virilisierungdefizit und genitalen Veränderungen bereits in der frühen Kindheit oder durch Infertilität erst im Erwachsenenalter auffällig.

Klinisches Bild und Diagnostik

Bei kompletter testikulärer Feminisierung wachsen die Patienten als Mädchen auf und werden erst mit Ausbleiben der Regelblutung in der Pubertät auffällig.

Bei der klinischen Untersuchung zeigt sich das klassiche Erscheinungsbild des „hairless woman", mit äußerem weiblichen Genitale, blind endender kurzer Vagina, fehlendem Uterus und Tuben sowie Pubes und Achselbehaarung sowie meist in den Labia majores, den Leisten oder intraabdominal gelegenen Hoden. Nicht selten kommen die Patienten mit Verdacht auf eine Leistenhernie, da die Hoden während der Pubertät an Volumen zunehmen und im Bereich der Labia majores als Schwellung imponieren.

Die Formen partieller oder minimaler Androgenresistenz bieten ein klinisch variables bis diskretes Bild. Hier sind jedoch Gynäkomastie, evtl. vorhandene Fehlmündungen der Urethra, ein Mikrophallus sowie eine Azoospermie bei erhöhten Testosteron- und Östrogenspiegeln diagnostisch wegweisend.

Die Zytogenetik zeigt einen normalen männlichen Karyotyp 46,XY. Laborchemisch fallen oberhalb des weiblichen Normbereichs liegende Serumtestosteron- sowie oberhalb des männlichen Normbereichs liegende Östrogenspiegel auf, die keine für die geschlechtsreife Frau normale Zyklizität aufweisen.

Spezielle DNA-Untersuchungen der Androgenrezeptorregion sichern die Diagnose.

Therapie

Bei kompletter Feminisierung sollte eine operative Entfernung der Hoden vorgenommen und eine Östrogensubstitution eingeleitet werden. Wichtig ist es, die Patienten in ihrer weiblichen Geschlechtsidentität nicht mit medizinisch-diagnostischer Nomenklatur zu verunsichern.

Bei inkompletter Feminisierung sollte eine operative Korrektur des Urogenitalbereichs in Richtung der dominanten Ausprägung oder der psychosozialen Geschlechtszuordnung und Entfernung der Testes vorgenommen werden.

Bei minimalen Resistenzformen mit männlichem Phänotyp ist eine kausale Therapie nicht möglich. Eine exogene Gabe von Testosteron mit Erreichen supraphysiologischer Spiegel kann versucht werden, die Effizienz der Therapie ist jedoch nicht gesichert. Leidensdruck bei bestehender Gynäkomastie macht eine operative Entfernung der Drüsengewebe erforderlich. Eine kausale Therapie der Infertilität ist nicht möglich.

Testosteron-Biosynthesestörungen

Synonym: Pseudohermaphroditismus masculinus
englisch: disorders of testosterone biosynthesis

Pathophysiologie

Testosteron entsteht in den Leydig-Zellen durch eine Reihe enzymatischer Umwandlungen aus Cholesterin (s. Abb. 2.1.29). Defekte bzw. ein Mangel sind für alle daran beteiligten Enzyme beschrieben worden. Da Cholesterin auch Vorstufe der Mineralo- und Glukokortikoide ist, finden sich die meisten der an der gonadalen Testosteronbiosynthese beteiligten Enzyme auch in den Nebennieren. Störungen auf der Stufe der Synthese gemeinsamer Vorläufermoleküle betreffen daher ebenfalls die adrenale Gluko- und Mineralokortikoidsynthese und führen neben dem bei Geburt bestehenden Pseudohermaphroditismus frühzeitig zu Zeichen der Nebennierenrindeninsuffizienz.

Testesteron-Biosynthesestörungen lassen sich in

- Biosynthesedefekte mit Nebennierenrindeninsuffizienz
- Biosynthesedefekte ohne Nebennierenrindeninsuffizienz

einteilen.

Beschränken sich die Enzymdefekte auf die 17, 20-Desmolase- und 17-α-Hydroxysteroid-Dehydrogenase, so ist allein die Androgensynthese beeinträchtigt. Gemeinsam ist diesen Störungen die Abwesenheit von Derivaten der Müller-Gänge, da die testikuläre Synthese des AMH ungestört ist. Das klinische Bild hängt vom Ausmaß des Enzymmangels ab und kann entsprechend variieren: von einem hypoplastischen männlichen Genitale und einer perineoskrotalen Hypospadie über ein ambisexuelles Genitale bis zur Entwicklung eines äußerlich dominant femininen Genitals mit blind endender Vagina (Pseudovagina). Die histologisch ausgereiften Hoden finden sich meistens intraabdominal, in den Leisten oder den Labioskrotalfalten.

Testosteronbiosynthese

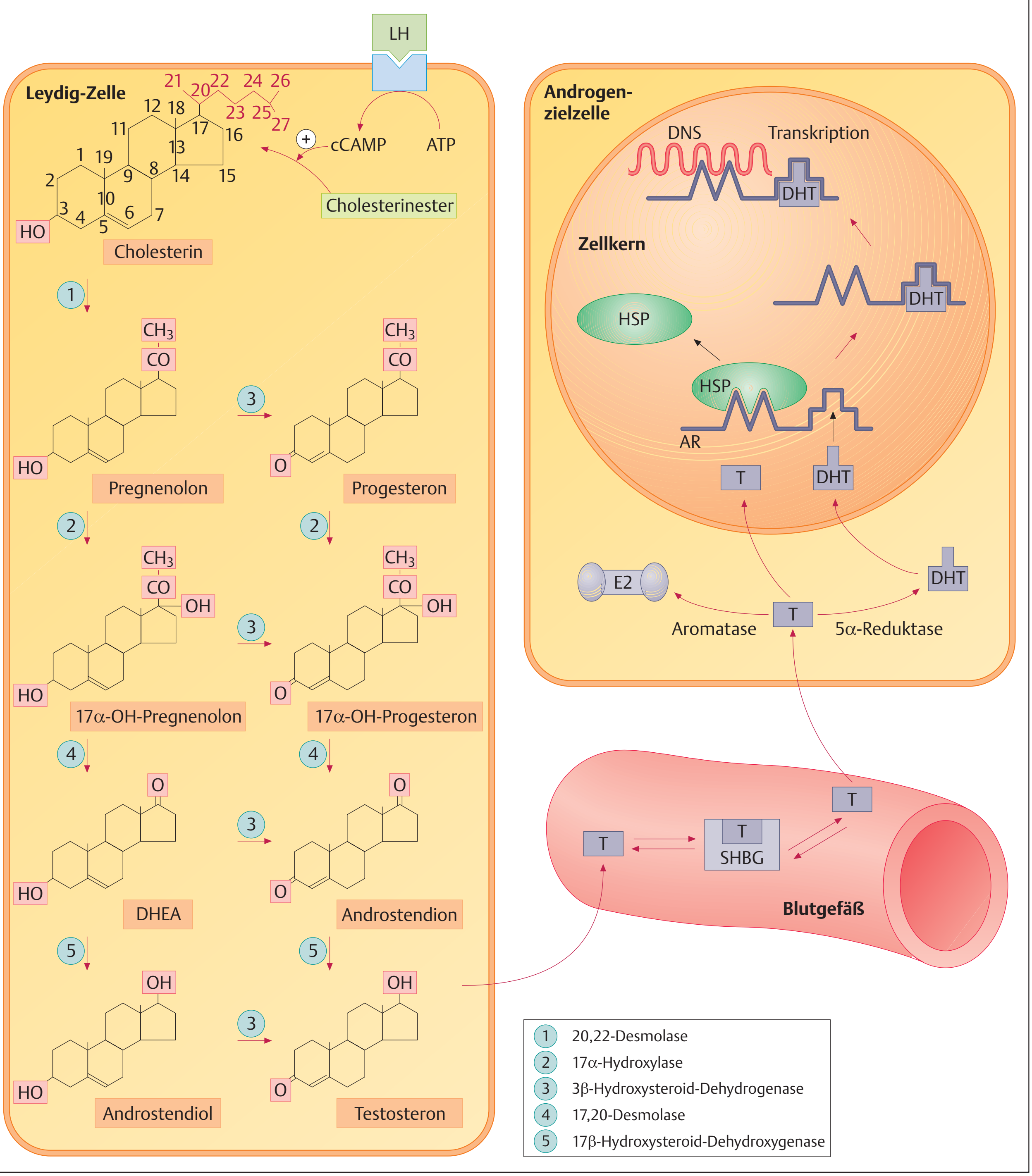


Abb. 2.1.29 Testosteronbiosynthese

Diagnostisches Vorgehen

Bei weiblicher Geschlechtszuordnung von Geburt an suchen die Patienten wegen primärer Amenorrhoe, fehlender Brustentwicklung oder zunehmender Virilisierung in der Pubertät den Gynäkologen auf. Erniedrigte Testosteronserumwerte, erhöhte LH- und FSH-Werte und die Akkumulation von vor dem Enzymblock stehenden Steroiden nach HCG-Stimulation sind diagnostisch wegweisend. Bei dem 17,20-Desmolase-Defekt kommt es nach HCG-Stimulation zum Anstieg von 17-α-Hydroxyprogesteron und 17-α-Hydroxypregnenolon, beim 17-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt zur Akkumulation von Delta-4-Androstendion bei fehlendem Testosteronanstieg. Differentialdiagnostisch kommen alle Formen sexueller Differenzierungsstörungen in Betracht.

Therapeutisches Vorgehen

Bei phänotypisch eher männlichem Genitale sowie bei männlicher Geschlechtszuordnung sollte eine frühzeitige operative Verlagerung der Hoden ins Skrotum erfolgen. Eine lebenslange Testosteronsubstitution muß zum Zeitpunkt der erwarteten Pubertät einsetzen. Bei Überwiegen der phänotypsich und psychosexuell weiblichen Ausprägung sind eine Entfernung der Gonaden, eine plastische Korrektur des Genitales und eine Östrogensubstitution angezeigt.

5α-Reduktase-Defekt

Synonym: Perineoskrotale Hypospadie mit Pseudovagina
englisch: 5 α reductase deficiency

Pathophysiologie

Die embryonale Entwicklung des unteren Urogenitaltraktes inklusive Prostata und die äußeren Genitalien des Mannes sind im Gegensatz zu den Derivaten der Wolff-Gänge an die Anwesenheit von Dihydrotestosteron (DHT) geknüpft. Ist die Konversion von Testosteron zu seinem 5α-reduzierten Metaboliten DHT auf Grund eines angeborenen Enzymmangels gestört, kommt es zur mangelnden Virilisierung der sexindifferenten Geschlechtsanlagen und Ausbildung eines ambisexuellen äußeren Genitales. Häufig findet sich ein Mikrophallus mit perineoskrotaler Hypospadie und eine blind endende Vagina (Pseudovagina). Die histologisch normal entwickelten Hoden liegen in den Leisten oder den Labioskrotalfalten (Scrotum bifidum). Die Derivate der Wolff-Gänge (Nebenhoden, Samenleiter und Samenblasen) sind normal entwickelt, und es findet sich ein ebenfalls normal männlicher Karyotyp 46,XY. Auch Derivate der Müller-Gänge sind nicht nachweisbar. In der Regel läßt sich ein autosomal rezessiver Erbgang eruieren sowie Inzucht in der Familienanamnese. In der Pubertät setzt bei den als Mädchen erzogenen Individuen eine Maskulinisierung mit Stimm-Mutation, Zunahme der Muskulatur und Phalluswachstum ein. Nicht selten wird ein Wechsel der Geschlechtsidentität vollzogen. Auf Grund des normalen Testosteron-Östrogen-Verhältnisses kommt es nicht, wie z.B. bei der Androgenresistenz, zur Entwicklung einer weiblichen Brust.

Diagnostisches Verfahren

Die Diagnose erfordert das Zusammentragen von klinischer Untersuchung, der Familienanamnese mit Hinweis auf einen autosomal rezessiven Erbgang, zytogenetischer, endokrinologischer und enzymkinetischer Untersuchungen, z.B. an Homogenaten von Genitalhautfibroblasten. Serumtestosteron ebenso wie Östrogene und die Gonadotropine liegen im männlichen Normalbereich. FSH kann als Zeichen der Keimepithelschädigung des kryptorchen Hodens erhöht sein. DHT ist jedoch deutlich erniedrigt oder kaum nachweisbar. Das normalerweise im Serum vorhandene Verhältnis von Testosteron zu DHT von 10 : 1 ist deutlich zugunsten des Testosterons verschoben. Da die basalen Spiegel, insbesondere bei präpubertären Individuen, nicht ausreichen, um ein erhöhtes T:DHT-Verhältnis sicher zu demonstrieren, wird entweder HCG zur Stimulation der Testosteronsynthese oder aber exogenes Testosteron zur Diagnosesicherung appliziert. Ebenso ist das Verhältnis der 5β- zu den 5α-Metaboliten von Androgenen und C21-Steroiden im Sammelurin deutlich erhöht. Bei postpubertären Patienten findet sich in der Regel eine kleine Prostata im rektalen Ultraschall sowie der Nachweis von Hoden und Nebenhoden im Leisten oder in den Labioskrotalfalten. Die Diagnose kann schließlich durch Bestimmung der In-vitro-Aktivität der 5α-Reduktase aus Homogenaten von Genitalhautfibroblasten gesichert werden.

Therapeutisches Vorgehen

Die Therapie richtet sich ganz nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, der anatomischen und psychosozialen Geschlechtszuordnung. Bei Vorhandensein eines Mikrophallus kann durch präpubertäre Verabreichung von DHT ein weiteres Peniswachstum induziert und schließlich eine plastische Korrektur einer Hypospadie oder eines Scrotum bifidum angestrebt werden. Bei weiblicher Geschlechtszuordnung werden die Gonaden entfernt, eine plastische Korrektur des Genitales sowie eine Östrogensubstitution vorgenommen. Da bei Individuen mit 5α-Reduktase-Defekt, die bei der Geburt auf Grund der anatomischen Gegebenheiten dem weiblichen Geschlecht zugewiesen und als Mädchen erzogen werden, in der Pubertät eine deutliche Maskulinisierung und häufig ein „Sex-Reversal" vollzogen wird, sollte mit der weiblichen Geschlechtszuordnung bei Geburt Zurückhaltung geübt werden.

Gonadendysgenesie

englisch: streak-gonads, gonadal dysgenesis

Bei der Gonadendysgenesie besteht eine genetisch bedingte Störung in der Ausdifferenzierung der Gonaden. Histologisch finden sich in den sog. Strang-Gonaden lediglich Stromagewebe ohne Keimepithelzellen oder aus den Keimsträngen abgeleitete Granulosa oder Sertoli-Zellen; Leydig-Zellen können vorhanden sein.
Man unterscheidet eine reine Gonadendysgenesie, bei Vorliegen beidseitiger Stranggonaden, von der gemischten Gonadendysgenesie, wenn eine Gonade als Stranggonade und die andere mehr oder weniger ausdifferenziert vorliegt.
Bei reiner Gonadendysgenesie und normal weiblichem Karyotyp ist der Phänotyp weiblich und fällt klinisch durch die ausbleibende Pubertätsentwicklung auf. Das Vorliegen eines 45,X-Karyotyps wird als Turner-Syndrom bezeichnet. Liegt ein männlicher Karyotyp vor, kommt es bei weiblichem Phänotyp zum Zeitpunkt der zu erwartenden Pubertät in der Regel zu einer Maskulinisierung. Bei gemischter Gonadendys-

genesie werden häufig ein chromosomales Mosaik 45,X-/46,XY, ein intersexuelles Genitale (aber keine Ovarien) sowie kryptorche Hoden gefunden; die Mehrzahl der Patienten wächst als Mädchen auf. Überwiegt der männliche Phänotyp, so finden sich in der Regel eine Hypospadie und Kryptorchismus, im späteren Leben ein Androgendefizit und eine Azoospermie.
Das klinische Gesamtbild variiert vom infantilen über eunuchoiden bis hin zum männlichen Phänotyp.

Diagnostisches Vorgehen

Abgesehen von der sehr variablen Klinik finden sich deutlich erhöhte Gonadotropinwerte im Serum und ein für Männer erniedrigtes, für Frauen zu hoher Testosteronspiegel. Nach HCG-Gabe kommt es (im Vergleich zur Anorchie) oft zu einem geringen Anstieg des Serumtestosterons. Im kleinen Becken finden sich bei Laparoskopie oder Ultraschalluntersuchung bei reiner Gonadendysgenesie ein weibliches inneres Genitale und beidseits Stranggonaden. Bei gemischten Dysgenesien liegen häufig Rudimente der Müller-Gänge vor, und man findet histologisch in den als Gonaden imponierenden Strukturen Leydig- Sertoli- sowie vereinzelt keimepitheliale Zellen. Differentialdiagnostisch müssen eine Anorchie sowie ein Kryptorchismus abgegrenzt werden.

Therapeutisches Vorgehen

Bei ambisexuell ausgeprägtem Genitale sollte eine chirurgische Korrektur und Hormonsubstitution erfolgen. Stranggonaden sollten auf Grund ihres Entartungsrisikos (Gonadoblastome) frühzeitig operativ entfernt werden. Insbesondere Patienten mit Y-chromosomalen Zellinien weisen erhöhte Risiken für die Entwicklung gonadaler Malignome auf.

Leydig-Zell-Hypoplasie/Agenesie

Synonym: LH-Rezeptor-Defekt
englisch: Leydig cell hypoplasia

Eine Hypoplasie bis Agenesie der Leydig-Zellen ist selten. Die Inzidenz beträgt 1 : 100000 bei männlichen Lebendgeborenen und ist mit einem autosomal-rezessiven Erbgang assoziiert.

Ätiopathogenese

Ursache ist eine Mutation im LH-Rezeptor, die zu einem Verlust der Signaltransduktion führt. Je nach Ausmaß der Rezeptorfunktionsbeeinträchtigung kommt es zur völligen Aplasie oder Hypoplasie der Leydig-Zellen und zu einer entsprechend fehlenden oder verminderten Testosteronproduktion. Da die Sertoli-Zellen nicht betroffen sind, wird AMH normal produziert und führt zur Regression der Müller-Gänge. Der Phänotyp hängt ab von der Leydig-Zellmasse und dem Ausmaß der intrauterinen Testosteronproduktion. Auch kann sich wie bei den anderen beschriebenen Störungen der sexuellen Differenzierung ein variables Bild finden, vom männlichem Phänotyp mit Mikrophallus und Kryptorchismus bis hin zum ambisexuellen oder feminisierten Phänotyp. Da bei Ausfall oder stark verminderter Testosteronproduktion auch die aus ihnen aromatisierten Östrogene nicht gebildet werden können, bleibt eine weitere Feminisierung – im Gegensatz zur Androgenresistenz – zum Zeitpunkt der zu erwartenden Pubertät aus. Es bleibt ein sexueller Infantilismus bestehen. Bei einer Leydig-Zellreserve kommt es in der Pubertät zur einer Maskulinisierung.

Diagnostisches Vorgehen

Differentialdiagnostisch zu den anderen genannten Störungen findet sich hier nach Ausreifung der gonadotropen Achse ein stark erhöhtes Serum LH bei niedrigem Serumtestosteron und normal bis erhöhten FSH-Werten. Nach HCG-Stimulation kommt es zu keinem oder nur geringem Testosteronanstieg im Serum. Gesichert und gegen Anorchie und Gonadendysgenesie abgegrenzt wird die Diagnose durch den histologischen Nachweis von Hodengewebe mit fehlenden Leydig-Zellen. Ferner können der Verlust der HCG-Bindung von Hodengewebebiopsaten dieser Patienten sowie molekulargenetische Untersuchungen zum Nachweis einer LH-Rezeptor-Mutation zur Diagnosesicherung geführt werden.

Oviduktpersistenz

Bei fehlender AMH-Produktion und -Wirkung kommt es nicht zur Regression der Müller-Gänge, sondern zur Ausbildung innerer weiblicher Genitalien. Da die Testosteronproduktion und -wirkung nicht betroffen ist, entwickelt sich ein normal männlicher Phänotyp. Deszensusstörungen der Hoden werden gehäuft beschrieben. Die Diagnose ist in der Regel ein intraoperativer Zufallsbefund, er wird in der Literatur nur sporadisch beschrieben.

Aromatasemangel und Östrogenrezeptordefekt

Beim Aromatasedefekt oder, parallel zur Androgenresistenz, bei einer Östrogenresistenz bei einem Östrogenrezeptordefekt kommt es bei der genetischen Frau wie beim Mann zu fehlender Östrogenproduktion bzw. -wirkung. Während diese Defekte bei chromosomal und gonadal weiblichen Individuen zu einem Pseudohermaphroditismus führen mit progressiver Virilisierung in der Pubertät, ist der betroffene Mann durch eine normale Pubertätsentwicklung mit unauffälliger äußerer Virilisierung, aber inkomplettem Epiphysenfugenschluß, Längenwachstum im Erwachsenenalter, eunuchoiden Körperproportionen und einer schweren Osteopenie gekennzeichnet.
Die Serumtestosteronspiegel sind unauffällig. Es finden sich erhöhte Gonadotropine im Serum als Zeichen dafür, daß Östrogene physiologischerweise auch beim Mann ein negatives Feedback auf die Gonadotropinsekretion ausüben. Auch wenn bislang nur singuläre Fälle in der Literatur beschrieben wurden, erhellen sie modellhaft die Bedeutung der physiologischerweise auch beim Mann vorkommenden Östrogene, insbesondere für den Knochenstoffwechsel.
Bei einem beschriebenen Fall von Aromatasemangel kam es unter Östrogensubstitution zur Normalisierung der Knochendichte, zum Epiphysenfugenschluß und damit Stillstand des Längenwachstums.

Transsexualität

englisch: transsexualism

Grundlagen

Transsexualität ist eine Störung der psychosexuellen Entwicklung, bei der es zur einer Divergenz der eigenen Geschlechtsidentität mit dem chromosomalen, gonadalen und phänotypischen Geschlecht kommt. Die Transsexualität ist ein seltenes Phänomen. Ihre Prävalenz wird auf etwa 1:20000 Einwohnern geschätzt. Die Mann-zu-Frau-Transsexualität ist in westeuropäischen Ländern 2–3 mal so häufig wie die Frau-zu-Mann-Transsexualität. Die Betroffenen äußern mit einer unerschütterlichen Gewißheit, dem anderen Geschlecht anzugehören, und sind sich ihres biologischen Geschlechts ohne neurotische oder psychotische Reaktionsweisen bewußt. Die Menschen zeigen weder endokrinologische noch anatomische Auffälligkeiten; die Genitalien und sekundären Geschlechtsmerkmale werden von ihnen als störend, ja peinigend empfunden. Es besteht der mit der Pubertät stärker werdende Wunsch, die phänotypische und soziale Geschlechtszugehörigkeit der psychosexuellen anzugleichen. Die Patienten wachsen in der Geschlechterrolle ihres biologischen Geschlechts auf und leben darin in der Regel einige Zeit, bevor sie sich einer Therapie unterziehen. Reaktive Depressionen, Affektlabilität bis hin zur Suizidgefährdung werden häufig beobachtet. Als Ursachen für die Transsexualität wurden lange psychosoziale Faktoren diskutiert. Heute stehen biologische Erklärungsmodelle im Vordergund. Dabei werden insbesondere auf Grund tierexperimenteller Versuche unphysiologische Testosteronmangel- oder Überschußsituationen in der Perinatalphase als Ursache für die spätere psychosexuelle Entwicklungsstörung angeführt.

Diagnostisches Vorgehen

Wichtig ist vor allem die psychologische bzw. psychiatrische Exploration, um neurotische oder psychotisch bedingte Störungen abzugrenzen. Ferner sollten Endokrinopathien sowie Störungen der phänotypischen Differenzierung durch eine endokrinologische Untersuchung ausgeschlossen werden.

Therapie

Da die Therapie mit einschneidenden und z.T. irreversiblen Folgen verbunden ist und die Geschlechtszugehörigkeit den rechtlichen Status des Zusammenlebens (z.B. die Ehe) berührt, ist sie in den meisten Staaten juristisch geregelt. Vom Europarat in Straßburg wurde 1995 ein Bericht zu „Transsexualität, Medizin und Recht" herausgegeben. In Deutschland wird durch das Transsexuellengesetz von 1980 die Änderung von Vornamen (BB1 ffTSG) und legaler Geschlechtszugehörigkeit (BB8 ffTSG) geregelt.

Voraussetzungen zur gesetzlichen Anerkennung der Änderung der Geschlechtszugehörigkeit sind:

- unverheirateter Status vor Änderung der Geschlechtszugehörigkeit
- frustraner psychotherapeutischer Behandlungsversuch
- zwei unabhängige psychologische Gutachten
- der glaubhafte Versuch, in der gegengeschlechtlichen Sozialrolle zu leben
- medizinische Therapie zur Angleichung des Phänotyps an die psychosexuelle Identität und das Ergebnis der dauerhaften Infertilität

Medizinische Behandlung

Die medizinische Therapie besteht im wesentlichen aus einer

- gegengeschlechtlichen Hormonbehandlung
- operativ-plastischen Korrektur der Genitalien und sekundären Geschlechtsmerkmale
- psychologischen Betreuung

Ziel der endokrinologischen Behandlung ist die rasche Supprimierung der eigenen Geschlechtshormone, eine Regression der vorhandenen sekundären Geschlechtsmerkmale sowie die Ausprägung erwünschter sekundärer Geschlechtsmerkmale. Diese wird durch Applikation gegengeschlechtlicher Sexualhormone und – beim Mann-zu-Frau-Transsexuellen – zusätzliche Kombination mit einem Antiandrogen erreicht. Da die Aufrechterhaltung des erwünschten Phänotyps an die permanente Anwesenheit der gegengeschlechtlichen Sexualsteroide gebunden ist, ist eine lebenslange Substitutionstherapie notwendig.
Die endokrinologischen Therapien werden in der Regel durch geschlechtsangleichende Operationen ergänzt, da sie selten allein zu für den Patienten zufriedenstellenden Ergebnissen führen.

Mann-zu-Frau-Transsexualität

Bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen ist eine Feminisierung mit Brustbildung, weiblicher Fettverteilung und Hauttypveränderung durch kombinierte Gabe von hochdosierten Östrogendepotpräparaten (z.B. Progynon Depot 10 mg i.m. alle 2–3 Wochen) und einem Antiandrogen (z.B. 50 mg Androcur oral) über einen Zeitraum von ½–2 Jahre erreichbar. Wird eine niedrigere Dosierung mit allerdings langsamer eintretenden Effekten auf die sekundären Geschlechtsmerkmale bevorzugt, können auch Östrogenpflaster oder orale Präparate (2 x 50 μg Ethinylöstradiol) verwendet werden. Die unter Therapie erreichte Feminisierung ist bis auf ausgeprägte Gynäkomastieformen reversibel. Das virile Haarkleid kann durch die Östrogenbehandlung nur bedingt zurückgedrängt, eine bereits bestehende Glatzenbildung nicht verändert werden. Eine Epilation der Barthaare ist in der Regel notwendig. Da Gonadotropine und Testosteron unter der Behandlung rasch abfallen, kommt es zur Hypotrophie von Hoden und Prostata und Samenblasen. Ferner wird die erektile Funktion des Penis und die Ejakulation beeinträchtigt. Die Erythrozytenmasse verringert sich in Richtung auf weibliche Normalwerte. Haben die erwünschten Effekte ein Plateau erreicht, wird in Abhängigkeit von Klinik und Östrogenserumwerten auf eine orale Östrogensubstitution umgeschaltet, wie sie bei postmenopausalen Frauen üblich ist (z.B. Presomen). Unter der hochdosierten Östrogenbehandlung besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse. Gabe von Cyproteronacetat kann in höherer Dosierung zur Beeinträchtigung des Leberstoffwechsels führen. Es müssen daher regelmäßig Leberenzyme kontrolliert und Risikofaktoren für thrombotische Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Frau-zu-Mann-Transsexualität

Bei der Behandlung von Frau-zu-Mann-Transsexuellen steht die Testosteronsubstitution (z.B. mit Testoviron 250 mg i.m. alle 2–3 Wochen), wie sie auch bei hypogonadalen Männern

durchgeführt wird, im Vordergrund. Ziel ist das Erreichen normal-männlicher Testosteronserumspiegel. Da es auch hier zur Supprimierung der Gonadotropinsekretion und Gonadenfunktion kommt, entwickelt sich rasch eine endometriale und vaginale Atrophie und Amenorrhoe. Bei der sich entwickelnden Virilisierung halten sich irreversible Veränderungen wie Stimm-Mutation, evtl. Glatzenbildung, Klitorishypertrophie mit reversiblen Veränderungen wie Muskelaufbau, Fettverteilung sowie Veränderung der Gesichts- und Schambehaarung und des Hämatokrits die Waage und erreichen nach ca. einem Jahr ein Plateau. Eine zystische Degeneration der Brustdrüsen wird zwar häufiger beobachtet, eine sichtbare Verkleinerung der Brust bleibt jedoch in der Regel aus. Auch unter Testosterontherapie sollten regelmäßige Kontrollen von Leberwerten und Blutbild erfolgen. Außer der Entwicklung einer Akne sowie eines androgenen Haarausfalls werden bei angemessener Substitution keine wesentlichen und unerwünschten Wirkungen gesehen.

Verlauf und Prognose

Trotz der großen Schwankungsbreite und Ungewißheit der kosmetisch sichtbaren Therapieerfolge besteht bei der Mehrzahl der Behandelten relative Therapiezufriedenheit, die es ihnen ermöglicht, ein sozial akzeptiertes Leben in der erwünschten Geschlechterrolle zu führen. Dabei scheint die Prognose und therapeutische Beeinflußbarkeit des Phänotyps abhängig vom Alter und biologischen Geschlecht. Frau-zu-Mann-Transsexuelle haben eine bessere Prognose als Mann-zu-Frau-Transsexuelle. Dieses mag mit der z.T. irreversiblen Virilisierung zusammenhängen, die bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen im Erwachsenenalter therapeutisch nicht oder nur schwer zu beeinflussen ist. Die mit der unbehandelten Transsexualität assoziierten gesundheitlichen Risiken wie depressive Entwicklung und Suizidalität können durch eine geschlechtsangleichende hormonelle und operative Behandlung erheblich gesenkt werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Vor Beginn einer gegengeschlechtlichen Behandlung sollte auf die Notwendigkeit einer diagnostischen aber auch weiterhin begleitenden psychotherapeutischen Betreuung durch einen im Umgang mit Transsexualität erfahrenen Psychiater hingewiesen werden.

Hypogonadismus und Infertilität bei Systemerkrankungen

englisch: hypogonadism and infertility in systemic disease

Grundlagen

Systemerkrankungen und die häufig begleitenden medikamentösen Maßnahmen können die Hodenfunktion beeinträchtigen. Abhängig von Beginn, Dauer und Schwere der Erkrankung sind Infertilität und Hypogonadismus die Folge.
Der Androgenmangel führt bei Jungen zur Pubertätsverzögerung, bei erwachsenen Männern zu einer Beeinträchtigung der sexuellen Funktionen wie Libido und Erektionsfähigkeit. Vor allem aber die Beeinträchtigung androgenabhängiger nichtsexueller Funktionen wie Erythropoese, Muskel- und Knochenstoffwechsel führen zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten. Zusätzlich können Veränderungen des männlichen Phänotyps wie Gynäkomastie und Verlust des virilen Haarkleids zu einer psychischen Belastung des Patienten werden. Da Erkrankungen mit dem Lebensalter zunehmen, werden die hypogonadalen Symptome häufig fälschlicherweise dem Alter zugerechnet oder, vor dem Hintergrund der Grunderkrankung, nicht beachtet. Ein physiologisches „Klimakterium virile“ mit Nachlassen der endokrinen und exokrinen Gonadenfunktion gibt es beim Mann nicht.
Die Genese von Hodenfunktionstörungen bei Grunderkrankungen ist in der Regel multifaktoriell und läßt sich schwierig differenzieren. Es besteht häufig eine Mischung aus primärem und sekundärem Hypogonadismus. Das Keimepithel ist wegen seiner hohen Replikationsrate in der Regel vulnerabler als die Testosteron produzierenden Leydig-Zellen.

Pathogenese

Pathogenetisch werden diskutiert:

- Störung des gonadotropen Regelkreises durch hypothalamische opiaterge, dopaminerge und adrenerge Afferenzen, sekundäre Hyperprolaktinämien, Hyperkortisolismus oder Hyperöstrogenämien als direkte Folge der Erkrankung oder Medikation
- direkte Schädigung des Hodenparenchyms durch Ausschwemmung von Zytokinen in die Zirkulation, Retention toxischer Stoffwechselendprodukte, erhöhte Körpertemperatur, partielle Ischämie, Zytostase bei Behandlung mit Chemotherapeutika, Immunsuppressiva, Antibiotika und ionisierende Strahlen
- Beeinträchtigung der Testosteronserumspiegel und des Testosteron-Östrogenverhältnisses durch Störung der SHBG-Synthese, des Testosteronmetabolismus in der Leber und Aromataseaktivität in der Peripherie

Anorexia nervosa

Das männliche reproduktive System ist gegenüber Gewichtsverlust und Mangelernährung resistenter als das weibliche. Die bei Männern allerdings nur selten beobachtete Anorexia nervosa führt über eine gestörte Hypothalamus-Hypophyseninteraktion zur Beeinträchtigung der endokrinen Hodenfunktion und je nach Erkrankungsbeginn zu einer verzögerten Pubertätsentwicklung.

Überernährung und Adipositas

Überernährung und Adipositas sind ein häufiges Gesundheitsproblem in den Industrieländern. Dabei kommt es zur Hemmung der endokrinen Hodenfunktion. Eine solitäre Einschränkung der Spermatogenese wird bei Übergewicht nicht vermehrt beobachtet. Als möglicher Pathomechanismus wird ein Absinken der SHBG-Sekretion und damit ein Fallen der Testosteronserumspiegel betrachtet. Möglicherweise spielen aber auch zentralnervöse Mechanismen eine Rolle. Durch die im Fettgewebe lokalisierte starke Aromataseaktivität kommt es zu erhöhten Östrogenspiegeln und

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Ausbildung einer Gynäkomastie. Leichte Übergewichtigkeit hat keinen Einfluß auf die Hodenfunktion.

Chronische Niereninsuffizienz

Chronische Niereninsuffizienz ist in mehr als der Hälfte der Fälle mit Symptomen des Hypogonadismus verbunden. Die Testosteronserumspiegel sind erniedrigt. Ejakulate zeigen eine eingeschränkte Spermienqualität. Häufig besteht eine sekundäre Hyperprolaktinämie. Die Gonadotropinspiegel im Blut sind nicht selten auf Grund vermehrter Retention erhöht, ihre Pulsatilität jedoch verändert. Ein mangelnder Testosteronanstieg nach HCG-Stimulation zeigt eine Leydig-Zell-Insuffizienz an. Veränderungen des SHBG und der Östrogenspiegel finden sich nicht. Die häufig bestehende erektile Dysfunktion ist durch die chronische Nierenerkrankungen nicht selten begleitende Neuro- und Angiopathie überlagert. In der Regel manifestieren sich diese Symptome bereits vor Beginn der Dialyse, verschlechtern sich darunter und bilden sich erst nach erfolgreicher Transplantation zurück. Die renale Osteopathie und Anämie können unter Testosteronsubstitution eine Verbesserung zeigen. Intramuskuläre Injektionen sind wegen der bei Dialyse durchgeführten Antikoagulation jedoch obsolet.

Chronische Lebererkrankungen

Chronische Lebererkrankungen mit Entwicklung einer Zirrhose sind typischerweise mit einem Hypogonadismus assoziiert. Klinisch sind Testesatrophie, Gynäkomastie, partieller Verlust des virilen Haarkleids (Bauchglatze), erektile Funktionstörung und eingeschränkte Ejakulatparameter zu beobachten. Bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus als häufigste Ursache einer Lebererkrankung kommt es nicht selten schon vor Manifestation der Leberzirrhose zu Einschränkungen der Spermatogenese und diskreten Symptomen des Hypogonadismus. Die Testosteronproduktion ist erniedrigt, die HCG-Antwort der Leydig-Zellen deutlich abgeschwächt. Die Testosteronserumspiegel werden jedoch relativ lange durch eine Erhöhung der zirkulierenden SHBG-Spiegel und Verzögerung der Testosteron-Clearance kompensiert. Dadurch steigt der Anteil des zu Östrogenen aromatisierten Testosterons, insbesondere dann, wenn portokavale Umgehungskreisläufe existieren, und führt zur Gynäkomastie. Die Gonadotropine können im Serum erniedrigt, normal oder erhöht sein, ihre Pulsatilität ist jedoch verringert. Bei alkoholtoxischer Leberschädigung finden sich in der Regel ein hypogonadotroper Hypogonadismus sowie deutliche Zeichen der keimepithelialen Atrophie in der Hodenhistologie im Sinne eines Sertoli-Cell-Only-Syndroms (s. u.).

Endokrine Erkrankungen

Schilddrüse

Synthese, Sekretion und Metabolismus der Androgene und ihres Transportproteins SHBG stehen unter dem Einfluß von Schilddrüsenhormonen. Erkrankungen der Schilddrüse können daher auch beim Mann zur Beeinträchtigung der reproduktiven Funktionen führen. Bei primärer Hypothyreose kommt es bei reaktiv vermehrter TSH-Sekretion zur vermehrten Stimulation der laktotropen Hypophysenzellen und zur sekundären Hyperprolaktinämie. In Abhängigkeit von den Prolaktinwerten kann die Gonadotropinsekretion supprimiert und die endokrine Hodenfunktion reduziert sein. Bei einer Hyperthyreose ist die Synthese von SHBG in der Leber erhöht. Es kommt zu einem Anstieg der SHBG-Konzentration im Blut und damit zu einem Absinken der freien und biologisch aktiven Fraktion von Sexualsteroiden. So kann trotz normaler Testosterongesamtwerte im Serum eine relative Androgendefizienz bestehen und zu Symptomen des Hypogonadismus führen. Da die Aromataseaktivität, die Androgene zu Östrogenen aromatisiert, durch Schilddrüsenhormone stimuliert wird, kann sich beim hyperthyreoten Mann eine ein- oder beidseitige Gynäkomastie entwickeln.

Cushing-Syndrom

Auch beim Cushing-Syndrom kann die hepatische SHBG-Synthese und -Sekretion beeinträchtigt sein und so zu einer Senkung der biologisch wirksamen, freien Testosteronfraktion führen. Einschränkungen der Ejakulatwerte werden jedoch nicht vermehrt beobachtet.

Diabetes mellitus
Diabetes mellitus führt zwar häufig zu einer erektilen Dysfunktion (s. u.), eine Beeinträchtigung der Gonadenfunktion tritt bei dietätisch eingestellten Diabetikern jedoch nicht vermehrt auf; für insulinierte Diabetiker ist dieses nicht hinreichend untersucht.

Hämosiderose

Hereditäre und sekundäre Hämosiderosen, z. B. als Folge hämolytischer Anämien, können durch Eisenablagerungen zu einer Schädigung gonadotropinproduzierender, hypophysärer Zellen und zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus führen. Wenn auch das Hodenparenchym betroffen ist, kommt eine primäre Hodeninsuffizienz hinzu. Dies ist durch einen HCG-Stimulationstest zu diskriminieren. Rein hypophysär bedingter Hypogonadismus spricht gut auf eine HCG-HMG-Therapie bei bestehendem Kinderwunsch an. Bei erfolgreicher Behandlung der Eisenüberladung mit Aderlässen und Chelatbildnern entwickelt sich auch der Hypogonadismus zurück. Kommt es im Gefolge der Erkrankung zu einer Leber- und Pankreasinsuffizienz, so verschlechtert sich der Hypogonadismus.

Chronische Atemwegserkrankungen

Chronische Erkrankungen der Atemwege führen häufig zu Einschränkungen der gonadalen Funktionen. Beim Asthma bronchiale und der chronisch-obstruktiven Emphysembronchitis spielt neben der Schwere und Chronizität ihres Verlaufes die Verabreichung hoher Mengen an Glukokortikoiden und Antibiotka eine wichtige Rolle. Supraphysiologische Spiegel an Glukokortikoiden reduzieren die SHBG-Sekretion und damit die Testosteronserumspiegel. Ferner kommt es zur Reduktion der Gonadotropinsekretion. Antibiotika können zu einem reversiblen Arrest der Spermatogenese führen. Erkrankungen wie die Cystische Fibrose, das Young-Syndrom und das Syndrom der immotilen Zilien, die zu einer pulmonalen Manifestation führen, sind auf Grund eher spezifischer Defekte mit Infertilität assoziiert. Bei der Cystischen Fibrose besteht durch eine Aplasie der Samenlei-

ter, beim Young-Syndrom durch ein verdicktes Sekret in Nebenhoden und Samenleitern eine obstruktive Azoospermie. Bei Syndromen der immotilen oder dyskinetischen Zilien sind die samenableitenden Wege intakt und die Spermienkonzentration normal, auf Grund eines Defektes der Axonemata sind die Spermien allerdings immotil, und es besteht Infertilität. Kommt es wie bei der Cystischen Fibrose zu erheblicher Beeinträchtigung der Atemwege und anderer exkretorischer Organe, so kann auch die endokrine Hodeninsuffizienz beeinträchtigt werden. Entsprechend häufig findet sich bei Mukoviszidose-Kranken eine verzögerte Pubertät.

Tumorerkrankungen

Die verbesserten, z.T. kurativen Behandlungsmöglichkeiten bei malignen Erkrankungen bei jungen Menschen im reproduktiven Alter (Leukämie, Lymphome und Hodentumoren) machen es notwendig, der als Folge der Therapie entstehenden Infertilität größere medizinische Aufmerksamkeit zu widmen. Häufig besteht bereits zu Erkrankungsbeginn und vor der onkologischen Therapie eine Einschränkung der Spermatogenese und der Ejakulatparameter. Da sich oft ein erhöhtes Serum-FSH findet, ist eine primäre Keimepithelschädigung wahrscheinlich. Neben lokalen Faktoren wie bei Infiltration oder Tumoren des Hodens werden Zytokine und eine häufig erhöhte Körpertemperatur für die beobachteten Einschränkungen verantwortlich gemacht. Eine endokrine Hodeninsuffizienz findet sich nur bei ausgeprägter Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens.
Chemotherapie oder Bestrahlung führt zwar zu irreversiblem Spermatogenesearrest und Infertilität, nicht aber zur endokrinen Hodeninsuffizienz. Da die Spermatogonien gegenüber Zytostatika und ionisierenden Strahlen empfindlicher sind als andere Spermatogenesezellen, dauert es 2–3 Monate, bis Einschränkungen im Ejakulat auffällig werden. Eine Erholung dauert oft Jahre und ist durch allmählich sich verbessernde Ejakulatwerte und ein in den Normalbereich abfallendes Serum-FSH gekennzeichnet.
Die Auswirkung einer Polychemotherapie auf das Keimepithel hängt deutlich von der Art der Zytostatika und der Gesamtdosis ab. Alkylierende Substanzen wie Chlorambucil, Cyclophosphamid und Cisplatin führen in Abhängigkeit von den kumulativen Dosen (400 mg, 7,5 mg/m^2, und 600 mg/m^2 jeweils) zur irreversiblen Infertilität. Auch Busulfan und Procarbazinhydrochlorid führen zur irreversiblen Infertilität, hier liegen jedoch keine Erfahrungen über eine mögliche Schwellendosis der Schädigung vor. Antimetabolite, Topoisomerasenhemmer, Vincaalkaloide, Dacarbazin und Bleomycin sind in den konventionell verwendeten Dosen in der Regel nicht mit einer persistierenden Keimepithelschädigung verbunden. Mit den neu eingeführten Taxanen gibt es noch keine Erfahrungen.
Bei Bestrahlung hängen Ausmaß der Keimepithelschädigung und Erholung proportional von der auf den Hoden eingestrahlten Dosis ab. Dabei ist wichtig, daß bei Beckenbestrahlung mit etwa 0.2% der Gesamtdosis als Streustrahlung für die Gonaden zu rechnen ist. Eine Dosis von ca. 20 rad (0.2 Gy) auf den Hoden verursacht eine reversible Azoospermie. Strahlendosen von 200 rad (2 Gy) führen zu einem irreversiblen Spermatogenesearrest und dauerhafter Azoospermie.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der zugrundeliegenden Erkrankung. Es gibt nur wenige systematische Studien über eine Androgensubstitution bei chronischen Erkrankungen. Bei manifestem Androgendefizit ist eine Substitution mit Testosteron indiziert, auch wenn ein prognostisch günstiger Einfluß auf den Verlauf der Grunderkrankung nicht gesichert ist. Vorsicht ist allerdings mit injizierbaren Präparaten bei durch die Erkrankung bedingten Gerinnungsstörungen oder medikamentöser Antikoagulation geboten.

Verlauf und Prognose

Für die unter Chemotherapie und Bestrahlung diskutierte Keimbahnschädigung (Genotoxizität) gibt es keine eindeutigen klinischen Beweise. Kinder von Vätern, die nach onkologischer Therapie gezeugt werden, zeigen keine vermehrten Fehlbildungen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei bestehendem Kinderwunsch bietet die Kryokonservierung von Spermien, z.B. bei malignen Erkrankungen vor Beginn der Chemotherapie und/oder Bestrahlung, die Möglichkeit, die Fertilität zu erhalten. Bei vorwiegend sekundären Hypogonadismusformen wie bei Hämochromatose und bestehendem Kinderwunsch kann eine HCG/HMG-Therapie initiiert, bei Hyperprolaktinämien die Gabe von Dogaminagonisten bei nicht bestehender Kontraindikation versucht werden.

Idiopathische Infertilität

englisch: idiopathic infertility

Bei ca. 30% der Patienten, die wegen Kinderwunsch den Arzt aufsuchen, läßt sich keine Ursache für die eingeschränkten Ejakulatwerte finden. Häufig findet sich histologisch eine Spermatogenesestörung. Zeichen einer qualitativ und quantitativ gestörten Spermatogenese sind ein unproportioniertes Verhältnis von Zellen unterschiedlicher Spermatogenesestufen, ein kompletter oder partieller Arrest auf einer bestimmten Stufe der Spermatogenese oder die Abwesenheit von Keimepithel in den Hodenkanälchen, das sog. Sertoli-Cell-Only-Syndrom (SCO-Syndrom) oder Germinalzellaplasie. Dabei können alle oder nur ein Teil der Tubuli betroffen sein. Am häufigsten ist ein Nebeneinander verschiedener histopathologischer Charakteristika, die sog. gemischte Atrophie. Wichtig ist, daß die genannten histopathologischen Befunde und Diagnosen rein deskriptiv sind und eine Differenzierung der Pathogenese histologisch nicht möglich ist. So findet sich eine vergleichbare Pathohistologie auch nach Bestrahlung, Chemotherapie, Maldeszensus oder Orchitis.
Da das Ausmaß der keimepithelialen Schädigung dem Ausmaß entspricht, mit dem FSH im Serum erhöht, Volumen und Konsistenz des Hodens vermindert ist, ist eine Hodenbiopsie zur Bestätigung des klinischen Befundes überflüssig.

Bei normalen FSH-Werten sollte jedoch zur Differenzierung von obstruktiven Störungen eine Biopsie erfolgen; ferner bei Azoospermie, da assistierte Befruchtungsverfahren auch mit aus dem Hodengewebe gewonnenen Spermien möglich sind.

Diagnostisches Vorgehen

Kleine und weiche Hoden sowie erhöhte FSH-Werte sind diagnoseweisend. Mögliche und bekannte Ursachen sollten durch die Untersuchung und Anamnese ausgeschlossen werden, erst dann darf die Diagnose idiopathische Infertilität gestellt werden. In der Ultraschalluntersuchung ergeben sich häufig, bis auf ein echoarmes Binnenmuster, keine Auffälligkeiten. Bei karzinomverdächtigen Veränderungen im Ultraschall sollte eine Biopsie durchgeführt werden. Ein Spermatogenesearrest ohne FSH-Erhöhung ist nur durch die Hodenbiopsie von einer Obstruktion der samenableitenden Wege sicher zu differenzieren.

Therapeutisches Vorgehen

Eine kausale Therapie ist zur Zeit nicht möglich. Moderne Verfahren der assistierten Befruchtung bieten jedoch bei Vorliegen einer Restspermatogenese eine erfolgversprechende symptomatische Therapie der Infertilität. Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) hat sich inzwischen als Verfahren der Wahl bei männlicher Infertilität mit schwerer Oligoasthenoteratozoospermie etabliert. Dabei wird ein einzelnes Spermium über eine Mikromanipulationsanlage direkt in das Ooplasma einer zuvor entnommenen Eizelle injiziert. Verwendet werden Spermien aus dem Ejakulat nach Aspiration aus dem Nebenhoden (MESA) oder direkt aus dem testikulären Gewebe (TESE). Für beide Verfahren sind operative Maßnahmen notwendig. Auch schwerste Einschränkungen der Spermienzahl und Patienten mit Azoospermie können so einer erfolgreichen In-vitro-Fertilisation zugeführt werden. Da bislang keine verläßlichen klinischen oder endokrinologischen Prädiktoren für eine erfolgreiche Gewinnung von Spermatozoen aus dem Hodengewebe etabliert sind, sollte Patienten mit Azoospermie eine Hodenbiopsie angeboten werden. Hierbei können Gewebe bzw. extrahierte Spermien eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt zur ICSI verwendet werden.

Verlauf und Prognose

Über den Spontanverlauf einer idiopathischen Infertilität ist wenig bekannt. Eine Verbesserung der Spermienparameter ist unabhängig von den ohnehin bestehenden Fluktuationen nicht zu erwarten. Auch bei schweren Oligospermien (< 5 Mio Spermien/ml Ejakulat) sind mit der ICSI-Methode, in Abhängigkeit vom Alter der Partnerin (< 36), Schwangerschaftsraten von im Mittel 30% pro Fertilisationszyklus zu erzielen. Bei Azoospermien bietet MESA bzw. TESE eine Therapieoption. Für die Therapieerfolge dieser Verfahren gibt es jedoch keine anerkannten und verbindlichen Einschätzungen. Angeborene schwere Fehlbildungen treten bei Kindern, die nach einer ICSI-Therapie geboren werden, nicht häufiger auf als bei normal gezeugten Kindern. Eine leicht erhöhte Rate numerischer Aberrationen von Geschlechtschromosomen sind jedoch nicht auszuschließen. Vor einer ICSi-Therapie sollte stets eine humanpathogenetische Beratung und im Gefolge der Schwangerschaft eine pränatale Diagnostik durchgeführt werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Der Patient sollte über die Chancen, eine intakte Schwangerschaft durch ICSI zu erzielen, realistisch und nicht euphorisch aufgeklärt werden. Die Begriffe Infertilität und Zeugungsunfähigkeit sind im Gespräch zu trennen. Patienten mit Azoospermie sollte eine Hodenbiopsie angeboten werden. Ferner sollte offen gesagt werden, daß Fragen zu den potentiellen genetischen Risiken der genannten assistierten Verfahren für die Nachkommen nicht mit letzter Sicherheit beantwortet werden können. Sowohl eine humangenetische Beratung, als auch die pränatale Diagnostik sind daher in jedem Fall anzuraten. Das Paar sollte an ein interdisziplinär geprägtes Zentrum für Reproduktionsmedizin verwiesen werden.

Spezifische Spermienstrukturdefekte (Spermiogenesestörungen)

englisch: disorders of spermiogenesis

Die Morphologie des Spermiums ist sehr variabel. Es gibt jedoch Anlagestörungen bzw. spezifische Strukturdefekte der Spermien, die nicht nur zu morphologischer Auffälligkeit, sondern auch zur Funktionseinbuße führen. Man unterscheidet Kopf- von Spermienschwanzdefekten. Bei der Globozoospermie fehlt der für das Durchdringen der Zona pellucida und Eizellmembran notwendige Akrosom. Die Spermien weisen kugelrunde Köpfe auf. Die ansonsten völlig unauffälligen Patienten sind infertil. Bei Fehlern im Bauplan des für die Fortbewegung der Spermien wichtigen Spermienschwanzes sind die Spermien völlig unbeweglich. Man unterscheidet das 9 + 0-Syndrom vom Syndrom der immotilen Spermien. Beim ersten fehlt das zentral angelegte Mikrotubulipaar, beim letzteren die Dyneinarme, die die Mikrotubuli miteinander verbinden. Da die Zilien der Atemwege nach demselben Bauplan entstehen, leiden die Patienten nicht selten unter chronisch rezidivierenden Atemwegserkrankungen, Bronchiektasien und Sekretionstörungen der oberen Luftwege.

Diagnostisches Vorgehen

Bei Spermienkopf- oder Schwanzdefekten wird die Verdachtsdiagnose lichtmikroskopisch gestellt und durch Elektronenmikroskopie bestätitgt. Immotile Zellen sind von toten durch den Eosintest im Lichtmikroskop zu unterscheiden. Beim Syndrom der immotilen Zilien können eine Nasenschleimhautbiopsie und ein Saccharintest, der die Transportgeschwindigkeit von nasal appliziertem Saccharin in den Rachenraum bestimmt, zur Bestätigung herangezogen werden.

Therapeutisches Vorgehen

Eine kausale Therapie gibt es nicht. Assistierte Verfahren der Fertilisation sollten nur nach genetischer Beratung des Paares über die Vererbungsrisiken erfolgen.

Obstruktionen und Infektionen der samenableitenden Wege

englisch: obstructions and infections of seminal ducts

Obstruktionen

Obstruktionen der samenableitenden Wege, des Nebenhodens, der Samenleiter und der Samenblasen können unterschiedlicher Pathogenese sein. Typisch ist eine Azoospermie oder, bei partiellem Verschluß, eine schwere Oligozoospermie bei normalen FSH-Werten und unauffälligem Hodenvolumen. Die Nebenhoden können, müssen aber nicht erweitert sein. Typisch sind erniedrigte Sekretionsmarker der akzessorischen Geschlechtsdrüsen im Ejakulat, wie α-Glukosidase, Zink und Fruktose. Besteht der Verschluß distal der Samenblasen, so ist das Ejakulatvolumen vermindert. Obstruktion der samenableitenden Wege kann kongenital oder erworben sein. Die häufigste Ursache für eine obstruktive Azoospermie ist der Folgezustand einer akuten oder chronischen Entzündung der samenableitenden Wege. Weniger häufig sind Anlagestörungen der Samenleiter, wie sie bei Mukoviszidose-Kranken und Trägern des Cystischen Fibrosegens gefunden wird. Zu den erworbenen Obstruktionen zählen auch die iatrogen akzidentell oder intendiert verursachten Verschlüsse bei Herniotomie und Vasektomie.
Typischer Befund ist die Azoospermie mit normalen FSH-Serumwerten. Bei der Palpation und der Ultraschalluntersuchung stellen sich häufig erweiterte Nebenhoden dar. Zum Ausschluß einer kongenitalen Anlagestörung ist die Palpation der Samenleiter sowie der rektale Ultraschall zur Darstellung der männlichen Adnexen wichtig. In jedem Fall sollten mikrobiologische Untersuchungen des Ejakulats erfolgen.

Therapeutisches Vorgehen

Es kann eine operative Sanierung je nach Lokalisation des Verschlusses versucht werden. Die Rezidivraten sind jedoch hoch und werden je nach Studie mit 30–60% angegeben. Ferner besteht die Möglichkeit einer Spermienaspiration aus dem Nebenhoden und dem Hoden. Die aspirierten Spermien können dann jeweils in die Eizelle der Frau über ein Mikroinjektionsverfahren injiziert werden (intrazytoplasmatische Spermieninjektion = ICSI).

Infektionen

Bis zur Verbreitung des Penicillins war die obstruktive Azoospermie als Folge einer Gonorrhoe die häufigste Ursache männlicher Infertilität. Heute hat sich das Spektrum der „sexually transmitted diseases" zu den Keimen wie Mykoplasmen und Chlamydien verschoben, die häufig zu schleichenden, chronischen Entzündungen der samenableitenden Wege führen, so daß die Infertilität häufig das einzige Symptom bleibt. Akute Entzündungen der samenableitenden Wege manifestieren sich als Urethritis, Prostatitis, Vesiculitis oder Nebenhodenentzündung. Ein Übergreifen auf die Hoden ist dabei möglich (Epididymoorchitis).

Diagnostisches Vorgehen

Häufig bleiben die Infektionen klinisch weitgehend stumm. Eine Urethritis kann zu Ausfluß und Beschwerden bei der Miktion und Ejakulation führen. Die Diagnose ist durch einen Harnröhrenabstrich und mikrobiologische Untersuchungen zu sichern. Eine Prostatovesikulitis geht oft mit unspezifischen Symptomen im Bereich der Perinealregion einher. Nach chronischer Affektion können sich im Ultraschall zystisch aufgelockerte Samenblasen zeigen, die sich nach der Ejakulation nicht verkleinern. Bei der Epididymitis findet sich nicht selten ein schmerzhafter Nebenhoden, der sowohl palpatorisch als auch sonographisch vergrößert ist. Auch hier ist die mikrobiologische Untersuchung des Ejakulats oder Prostataexprimats diagnoseweisend. Für den Nachweis von Chlamydien werden mehr und mehr molekularbiologische Methoden wie PCR verwendet. In der Regel findet sich eine Leukospermie.
Kommt es zur Obstruktion, so findet sich im Ejakulat eine Azoospermie mit erniedrigten Sekretionsmarkern der akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Je nach erniedrigtem Marker kann der Verschluß lokalisiert werden. Da die Spermatogenese häufig nicht beeinträchtigt ist, findet sich typischerweise ein normales Hodenvolumen und Serum-FSH.

Therapeutisches Vorgehen

Bei akuten Infekten sofortige und intensive antibiotische Behandlung, entweder mit einem Breitspektrumantibiotikum, besser noch spezifisch nach Resistogramm der kulturell im Ejakulat gesicherten Keime. Kommt es als Folge der Entzündung zu einer obstruktiven Azoospermie, so sind die oben erwähnten Therapiemöglichkeiten zu erwägen.

Erektile Dysfunktion

Synonym: Impotenz
englisch: erectile dysfunction
Abkürzung: ED

Epidemiologie

Man unterscheidet primäre von sekundären Erektionsstörungen. Die primären Dysfunktionen bei noch nie vorhandener Erektionsfähigkeit gehen in der Regel auf Anlagestörungen, z. B. ektope Venen, zurück. Die Inzidenz der sekundären, also erworbenen Störungen nimmt mit dem Alter erheblich zu. Schätzungsweise sind 3–7 Mio Männer in Deutschland betroffen.

Physiologie

Die Erektion ist Voraussetzung für eine intravaginale Samendeposition und erfolgreiche Befruchtung. Sie wird bewirkt durch die vorübergehende Blutfülle der paarig angelegten Schwellkörper (Corpora cavernosa) des Penis bei sexueller Erregung. Absteigende zentrale Bahnen sowie somatosensorische Afferenzen münden dabei in die medullären Erektionszentren Th12 bis L2 und S2 bis S4. Über eine vornehmlich parasympathische Innervation kommt es zur Dilatation der den Penis versorgenden arteriellen Gefäße, einer Relaxation der sinusoidalen Schwellkörpermuskulatur sowie zum Verschluß der intrakavernösen und subtunikalen

Venen. Störungen einer oder mehrerer dieser Komponenten führen zur erektilen Dysfunktion, d.h. zur Verminderung der Erektion, Tumeszenz und Rigidität des Penis bei sexueller Erregung bis hin zur Unmöglichkeit der intravaginalen Penetration. Psychogen induzierte Erektionen benötigen intakte auf- und absteigende Bahnen zwischen höheren (supratentoriellen) Steuerungszentren und dem sympathischen Erektionszentrum auf Höhe Th12 bis L2. Reflexogene Erektionen benötigen allein ein intaktes sakrales Zentrum. Am häufigsten sind jedoch Störungen im Bereich des erektilen Apparates.

Ätiopathogenese

Ursachen erektiler Funktionsstörungen sind vaskuläre, psychogene, neurogene, endokrine Störungen sowie Medikamenteneinnahme. Bei chronischen oder schwer verlaufenden Erkrankungen findet sich häufig eine Mischung verschiedener Faktoren. Insgesamt überwiegen die organisch bedingten Störungen die rein psychogen bedingten, die eine Auschlußdiagnose darstellen. Wichtig ist, daß nahezu alle erektilen Funktionsstörungen zu sekundären psychischen Konflikten führen können, die das Grundproblem verstärken und in einem ärztlichen Geprÿch erkannt werden müssen.

Vaskuläre Störungen

Unter den organisch bedingten Störungen sind vaskuläre Ursachen die häufigsten. Dabei besteht bei der überwiegenden Mehrheit eine Pathologie des arteriellen Einstromes, weniger des venösen Abflusses. Fibrosierung der glatten Schwellkörpermuskulatur, die eine ausreichende Blutfülle und Tumeszenz des Penis erschwert, kann als Folge vaskulärer Störungen hinzukommen oder unabhängig davon auftreten. Bei vielen Patienten mit arteriell bedingten Erektionsstörungen finden sich Risikofaktoren für eine Arteriosklerose wie Hypertension, Nikotinkonsum, Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus. Nicht selten lassen sich auch andere Symptome arterieller Gefäßerkrankungen wie Angina pectoris, Herzinfarkt und periphere Verschlußkrankheit in der Anamnese eruieren. Dabei kann die erektile Funktionsstörung insbesondere bei jüngeren Patienten als erstes Symptom der genannten Grunderkrankungen auftreten und eine adäquate Therapie der Grunderkrankung weitere gesundheitliche Folgen verhindern helfen.

Neurologische Störungen

Unter den neurologischen Erkrankungen, die mit einer erektilen Dysfunktion einhergehen, überwiegen die traumatisch bedingten spinalen Läsionen. Liegen die Läsionen oberhalb des Sakralmarks, sind bei über 90% der Patienten Erektionen reflektorisch zu erzeugen, da das im Sakralmark lokalisierte autonome Reflexzentrum nicht betroffen ist. Auch bei der Parkinson-Erkrankung, der Multiplen Sklerose sowie bei peripheren Polyneuropathien werden gehäuft erektile Dysfunktionen beobachtet.

Medikamente

Alkoholabusus führt bereits vor der Entwicklung eines Hypogonadismus häufig zu einer neuropathisch bedingten Erektionsstörung.
Unter den Medikamenten, die die erektile Funktion des Penis beeinträchtigen, überwiegen die Wirksubstanzgruppen, die zentral oder peripher den Sympathikotonus beeinträchtigen, anticholinerge oder antidopaminerge Wirkungen entfalten. Damit gehört die erektile Dysfunktion besonders in das Spektrum der unerwünschten Wirkungen von sedierenden Psychopharmaka und Antihypertensiva. Bei den pharmokologisch recht unterschiedlichen Antihypertensiva werden die systemische Blutdrucksenkung und der damit verminderte Perfusiondruck in den bereits arteriosklerotisch veränderten penilen Gefäßen für die nachlassende Erektionsfähigkeit verantwortlich gemacht. Medikamente wie der H_2-Blocker Cimetidin und Lipidsenker wie Colifibrat können über eine Beeinträchtigung des Testosteronmetabolismus zu einem Androgenmangel-bedingten Potenz- und Libidoverlust führen. Für die angesprochenen Medikamente gilt, daß ihre Auswirkungen auf die Potenz inter- als auch intraindividuell erheblich schwanken und nicht selten von der Grunderkrankung überlagert sind.
Bei allen zu einem Hypogonadismus führenden Erkrankungen besteht ein gleichzeitiger Libidoverlust. Der allein durch die Potenzstörung gewöhnlich beobachtete starke Leidensdruck ist dann nur gering ausgeprägt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Diagnostische Verfahren

Die häufig multifaktorielle Genese macht eine umfassende Anamnese und Untersuchung notwendig. Die Sexualanamnese ist wichtig, um psychogene Ursachen sowie Symptome des Hypogonadismus zu eruieren.
Bei der klinischen Untersuchung ist nach Risikofaktoren und Befunden arteriosklerotischer Erkrankungen und diabetischen Stoffwechsellage zu fahnden. Wichtig ist, die Medikamenten- und Genußmittelanamnese gewissenhaft zu eruieren.
Zum Ausschluß endokriner Ursachen ist die Bestimmung des Serumtestosterons und Prolaktins unabdingbar. Einmalig niedrig gemessene Testosteronspiegel von < 12 nmol/l lassen jedoch nicht die Diagnose Hypogonadismus zu. Weitere Tests, insbesondere Hypophysen- und Leydig-Zell-Funktionstests (HCG-Test) müssen einen klinisch gewonnenen Verdacht erhärten, bevor die Diagnose gestellt werden kann.
Vaskulär bedingte Störungen werden durch urologische Spezialuntersuchungen stufenweise ermittelt. Dabei gewinnen nichtinvasive Maßnahmen wie die Doppler- und Duplexsonographie eine gegenüber den angiographischen Verfahren zunehmende Bedeutung. Da die Durchblutung des Penis im Ruhezustand selbst mit hochauflösenden Schallköpfen nicht darstellbar ist, erfolgen die sonographischen Untersuchungen nach Applikation vasoaktiver Substanzen in die Schwellkörper. Dieser sog. Schwellkörperinjektionstest umgeht die nervale Innervation und testet somit das Zusammenspiel aus arterieller Durchblutungsreserve, Relaxationsfähigkeit der Schwellkörpermuskulatur und den venösen Verschlußmechanismen. Injiziert werden Papaverin, Phentolamin, Prostaglandin E_1 oder eine Kombination dieser Substanzen. Da die Injektion dieser Substanzen nicht risikolos ist, sollte sie einem erfahrenen Urologen überlassen bleiben. Bei Störungen des arteriellen Zuflusses kommt es zu einer verzögerten und verminderten Erektion. Bei pathologischen venösen Abflüssen und Störungen der Relaxation der glatten Schwellkörpermuskulatur unterbleibt eine Erektionsantwort. Hier helfen angiographische Verfahren weiter, um venöse „Lecks“ zu demonstrieren.

Therapie

Bei bestehender Androgendefizienz wird Testosteron verabreicht. Ansonsten sind exogene Androgene ineffektiv. Wichtig ist die Therapie der Grunderkrankung wie eine gute Stoffwechseleinstellung bei Diabetes mellitus oder Lipidstoffwechselstörungen. Bei der Hypertoniebehandlung ist das Problem gegeben, daß die meisten zur Behandlung notwendigen Medikamente zu erektilen Funktionsstörungen führen können. Die Schwellkörperinjektion mit Papaverin, Phentolamin oder Prostaglandinen ist bei neuropathischen und arteriellen Störungen der penilen Hämodynamik erfolgreich. Die Injektionen können jedoch bei langdauernder Anwendung zu Fibrosen der Schwellkörper führen. Bei pathologischen venösen Abflüssen kommen Vakuumpumpen oder Gefäßoperationen in Betracht. Schwellkörperprothesen können bei Versagen der genannten Therapien oder primär bei fibrotischen Veränderungen der Schwellkörpermuskulatur erfolgreich angewandt werden.

Mit der Entwicklung von Sildenafil (Viagra) ist erstmals ein oral verfügbares Medikament und neues Therapieprinzip in der Behandlung der erektilen Dysfunktion eingeführt worden. Diese neue – ursprünglich als Koronartherapeutikum – entwickelte Substanz führt zu einer selektiven Hemmung der Phosphodiesterase Typ5, einem Enzym, das in den glatten Muskelzellen der Corpora cavernosa vorkommt und den Abbau des Second-Messengers cGMP katalysiert. Die Hemmung des Abbaus von cGMP führt zu einer verstärkten Antwort auf nervös-vermittelte Stimuli, die für die Bildung von cGMP verantwortlich sind. Die Wirkung der Substanz ist daher an eine sexuelle Stimulation geknüpft. Eine Erektion ohne sexuelle Erregung – wie bei den herkömmlichen Therapeutika – findet folglich nicht statt. Auf Grund der potentiell blutdrucksenkenden Wirkung von Sildenafil ist bei Herzkreislaufkranken sowie bei Patienten unter Nitrat-Medikation Vorsicht geboten.

Kontrazeption des Mannes

Nach einer Studie der WHO (1992) werden weltweit vor allem Schwangerschaftsabbrüche zur Familienplanung eingesetzt (täglich ca. 150000 Schwangerschaftsabbrüche weltweit; davon enden 500 Abbrüche für die Mutter tödlich). Aufgabe der Medizin muß es sein, Methoden zur Eindämmung des Bevölkerungswachstums zu entwickeln, Schwangerschaften planbar zu machen und die Rate ungewollter Schwangerschaften mit ihren Komplikationen zu verringern. Kontrazeptive Methoden werden daher in Zukunft noch weiter an Bedeutung gewinnen.
Die Last der Kontrazeption liegt gegenwärtig überwiegend bei der Frau. Die Akzeptanz des Mannes, die potentiellen Risiken der Kontrazeption zu teilen, wächst mehr und mehr. Der Schwerpunkt der Forschung richtet sich dabei auf hormonelle Ansätze zur männlichen Kontrazeption.

Generell müssen an Kontrazeptiva folgende Anforderungen gestellt werden:
- hohes Maß an kontrazeptiver Sicherheit bzw. geringe Versagerquote
- schneller Wirkeintritt
- frei von unerwünschten Wirkungen, insbesondere auf Libido und Potenz des Mannes
- Reversibilität
- kein Einfluß auf die Nachkommenschaft
- praktikabel, gute Akzeptanz
- leicht zugänglich und finanziell erschwinglich

Die Methoden der bisherigen männlichen Kontrazeption (Vasektomie und Kondome) erfüllen dieses Anforderungsprofil nur bedingt.

Vasektomie

Die Vasektomie, die operative Unterbindung der Samenleiter, führt zwar zu einer sicheren, in der Regel aber irreversiblen Infertilität. Besteht zu einem späteren Zeitpunkt erneut Kinderwunsch, muß eine mikrochirurgische Rekanalisation versucht werden. 30–40% der Männer bleiben jedoch infertil, weil entweder die Durchgängigkeit der Samenleiter nicht wiederhergestellt werden kann oder weil eine durch das operative Trauma bedingte Induktion von Antispermien-Antikörpern zu einer immunologischen Infertilität führt.

Kondome

Die Akzeptanz von Kondomen ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Allerdings ist dieser Anstieg nicht so sehr auf den Wunsch nach Kontrazeption, sondern dem Bedürfnis nach Schutz vor sexuell übertragbaren Erkrankungen, insbesondere HIV, zurückzuführen. Es wird geschätzt, daß die Versagerquote bei Paaren, die allein mit Kondomen verhüten, bei 12% liegt, d.h. bei 12 von 100 Paaren kommt es im ersten Jahr zu einer Schwangerschaft. Damit bleibt das Kondom in seiner kontrazeptiven Sicherheit weit hinter der oralen Kontrazeption der Frau zurück.

Neue Ansätze

Da die Spermatogenese eine intakte testikuläre Stimulation sowohl durch FSH als auch durch intratestikulär vorhandenes Testosteron voraussetzt, liegt es nahe, Wirkprinzipien zu verwenden, die die Gonadotropinsekretion supprimieren. Da bei Wegfall der gonadotropen Stimulation auch die testikuläre Androgenproduktion versiegt und ein Androgenmangel entstehen würde, sind Substanzen, die allein die Gonadotropinsekretion inhibieren, aber keine Androgenwirkung substituieren, wie Gestagenderivate oder die neu entwickelten GnRH-Antagonisten, allein nicht erfolgversprechend. Sie müssen daher mit Androgenen kombiniert verwendet werden. Androgene führen neben ihrer vielseitigen Wirkung in der Peripherie zu einem negativen Feedback der Gonadotropinsekretion. Unter alleiniger Applikation von Androgenen kommt daher die an eine FSH-Stimulation und intratestikuläre Testosteronproduktion gekoppelte Spermatogenese ebenfalls zum Versiegen.
Oral verfügbare Testosteronderivate, die einfach und praktikabel wären, führen nicht zu verläßlichen Wirkspiegeln im Blut, die für die kontrazeptive Sicherheit notwendig sind. Methylierte Androgene mit guter Bioverfügbarkeit sind hingegen wegen ihrer Lebertoxizität obsolet. In einer von der WHO durchgeführten Multicenter-Studie an 217 fertilen

Männern zeigte sich unter Injektionen von 200 mg Testosteronenanthat eine mit oralen Kontrazeptiva der Frau vergleichbare Sicherheit von 0.8 Konzeptionen auf 100 Personenjahre. Dabei stellte sich heraus, daß eine Oligozoospermie unter 3 MioSpermien/ml Ejakulat eine ausreichende kontrazeptive Sicherheit gewährleistet. Nachteile sind jedoch die kurzen Injektionsintervalle sowie die Zeitdauer bis zum Auftreten einer schweren Oligozoospermie oder Azoospermie, in der ein kontrazeptiver Schutz nicht gewährleistet ist.

In Erprobung befinden sich daher Androgene in Kombination mit Substanzen, die die Gonadotropinsekretion hemmen, wie Gestagene und GnRH-Antagonisten.
Insgesamt ist eine sichere männliche Kontrazeption jedoch erst gewährleistet, wenn auch das Praktikabilitätskriterium erfüllt ist, d. h. Injektionspräparate mit Depotwirkung über einen längeren Zeitraum oder oral applizierbare Substanzen mit guter Bioverfügbarkeit entwickelt sind.

SERVICE Männliche endokrine Störungen

Literatur

Nieschlag E, Behre HM (Hrsg): Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Springer, Heidelberg 1996
Für den interessierten Leser zur Vertiefung andrologischer und reproduktionsendokrinologischer Aspekte.

Nieschlag E, Behre HM (Hrsg): Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2. Aufl. Springer, Heidelberg 1998
Alles, was der Arzt über Testosteron wissen möchte und bisher nicht finden konnte.

WHO: Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion. Übersetzung: Nieschlag E, Bals-Pratsch M, Behre HM, Knuth UA, Meschede D, Nieschlag S. 4. Aufl. Springer, Heidelberg 1999
Standardmethoden, die in jedem andrologischen Labor angewandt werden sollten.

Keywords

male hypogonadism, male infertility, sex differentiation

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für Andrologie, Präsident: Prof. Dr. med W.B. Schill, Universitäts-Hautklinik, Gaffkystr. 14, 35392 Gießen, Tel 0641/9943201, Fax 0641/9943209, E-Mail: wolf-bernhard.schill@derma.med.uni-giessen.de

Europäische Akademie für Andrologie, Präsident: Prof. Dr. E. Nieschlag, Institut für Reproduktionsmedizin der Universität Münster, Domagkstr. 11, 48149 Münster, Tel 0251/8356097, Fax 0251/8356093, E-Mail: Nieschl@uni-muenster.de

Patientenliteratur

Sautter T: Unerfüllter Kinderwunsch. 2. Aufl. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-272-1
Mögliche Ursachen, Untersuchungen, Behandlungsmethoden.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Diedrich K (Hrsg): Neue Wege in Diagnostik und Therapie der Sterilität. 2. neubearb. Aufl. Enke, Stuttgart 1990, ISBN 3-432-96272-X

Krause W, Rothauge CF: Andrologie. Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane. 2. völlig neubearb. Aufl. Enke, Stuttgart 1998, ISBN 3-432-91903-4

2.1.6 Weibliche endokrine Störungen

Winfried G. Rossmanith

Auf einen Blick

- Zyklusstörungen sind häufig Erstsymptome gynäkologischer und allgemeiner Endokrinopathien
- primäre bzw. sekundäre Ovarialinsuffizienz bilden die gemeinsame Endstrecke einer Vielzahl somatischer oder endokriner Erkrankungen; eine genaue diagnostische Abgrenzung ist deshalb für die differenzierte Therapie wichtig
- das prämenstruelle Syndrom ist an den ovulatorischen Zyklus gebunden und kann ggf. durch die Suppression ovarieller Aktivität behandelt werden
- die Endometriose darf nur nach inspektorischer und bioptischer Diagnosesicherung behandelt werden
- langdauernde Androgeneinwirkung unterschiedlicher Genese führt zu Androgenisierungserscheinungen, die sich vor allem auf der Haut manifestieren (Hirsutismus, Alopezie, Akne) und in der Regel eine antiandrogene Kombinationstherapie über einen längeren Zeitraum erfordern
- das polyzystische Ovarsyndrom ist keine eigene Krankheitsentität, sondern stellt die gynäkologische Manifestation einer allgemein-internistischen Erkrankung dar, die wegen ihrer allgemein schlechten Prognose langdauernd behandelt werden sollte
- bei Zyklusstörungen sollte immer die Prolaktinsekretion untersucht werden, auch wenn keine Galaktorrhoe besteht
- bei der Abklärung von Sterilität und Infertilität stehen einfache diagnostische Verfahren vor jeder invasiven Diagnostik; das Therapiespektrum erstreckt sich, je nach Ursache, von der Ovulationsinduktion bis zur In-vitro-Fertilisation
- nach Ausschluß weniger Kontraindikationen ist die hormonale Kontrazeption für die meisten Frauen eine sichere und komplikationsarme Verhütungsmethode
- in der Postmenopause sistiert die ovarielle Östradiolproduktion; peri- und postmenopausale Hormonsubstitution vermindern das Risiko kardiovaskulärer Langzeitfolgen und der Osteoporose
- hormonproduzierende Ovarialtumore sind selten; sie fallen in der Regel durch die klinischen Symptome einer Überproduktion von Steroidhormonen oder Veränderungen an den hormonsensitiven Endorganen auf

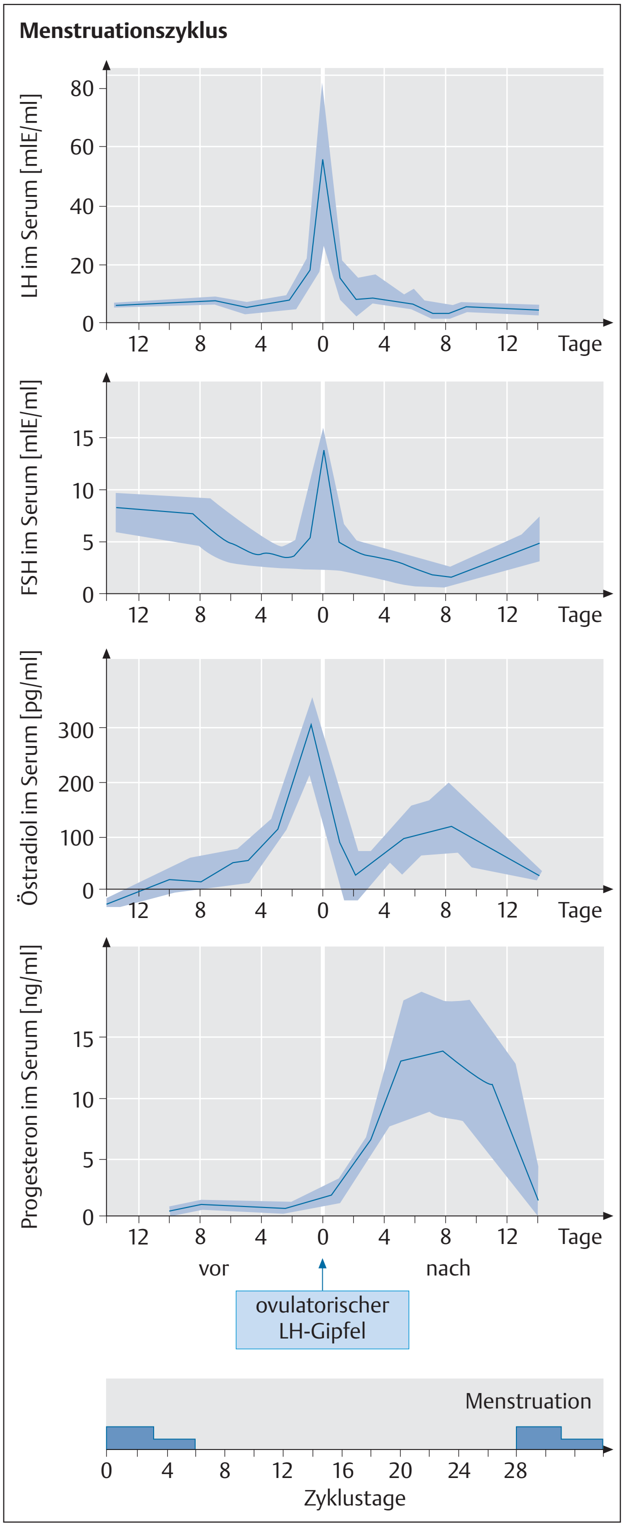


Abb. 2.1.30 Menstruationszyklus (nach Leidenberger, 1997)

Grundlagen

Der menstruelle Zyklus beruht auf dem hormonellen Regelkreis von Hypothalamus, Hypophyse und Ovar (s. Abb. 2.1.30 und Plus 2.1.31).

Kennzeichen eines normalen menstruellen Zyklus siehe Plus 2.1.32. Viele Endokrinopathien manifestieren sich vor dem Auftreten spezifischer Symptome als Zyklusunregelmäßigkeiten. Jede Abweichung vom individuellen Zyklusgeschehen kann somatische oder endokrine Auffälligkeiten signalisieren und muß bei längerer Persistenz abgeklärt werden.

PLUS

2.1.31 Physiologie des menstruellen Zyklus

Im Hypothalamus wird unter Einfluß von Sexualsteroiden episodisch Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) freigesetzt, das wiederum die Ausschüttung der Gonadotropine
- luteinisierendes Hormon (LH) und
- follikelstimulierendes Hormon (FSH)

stimuliert.

Frequenz und Amplitude der Gonadotropinsekretion unterliegen dabei zyklusabhängigen Schwankungen.
- Progesteron verlangsamt die Frequenz und erhöht die Amplitude
- Östradiol beschleunigt die Frequenz und steigert den hypophysären Gonadotropinspeicher

Follikelphase

FSH induziert die Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen in den follikulären Granulosazellen. Nur der dominante Follikel besitzt auf Grund seines FSH-Rezeptorbesatzes diese Fähigkeit, die übrigen Follikel werden durch Androgenwirkung atretisch. Durch die starke Östrogenproduktion des dominanten Follikels steigen die Konzentrationen des Östradiols ab dem 8. Zyklustag steil an. Aus dem dominanten Follikel stammendes Inhibin unterdrückt die weitere FSH-Produktion.

Ovulation

Der starke Östradiolanstieg führt nach Überschreiten einer Schwellenkonzentration zur präovulatorischen Steigerung der hypophysären Gonadotropinausschüttung und zur Auslösung des LH-Peaks in der Zyklusmitte. Nach Induktion seiner Rezeptoren leitet LH die Luteinisierung ein, d. h. es beginnt die Progesteronsynthese und -freisetzung aus den luteinisierten Granulosazellen. Die Gonadotropine aktivieren proteolytische Enzyme im Follikel für seine Ruptur. LH ermöglicht auch die Wiederaufnahme der Meiose in der Oozyte. Nach dem Eisprung wandelt sich der im Ovar gebliebene Follikelrest in den Gelbkörper (Corpus luteum) um.

Lutealphase

LH ist luteotrop und für die Aufrechterhaltung des Corpus luteum notwendig. Progesteron verhindert unterdessen die Entwicklung neuer Follikel. Es vermindert die hypophysäre LH-Reserve und die positive Rückkoppelung auf die LH-Sekretion. Die Regression des Corpus luteum geschieht durch luteolytische Wirkung von lokalen ovariellen Faktoren (Prostaglandine), die durch Östrogene induziert werden.

PLUS

2.1.32 Einfache nichtendokrinologische Tests zur Abklärung des Zyklusgeschehens

Die Abklärung des Zyklusgeschehens beschränkt sich auf Hinweise für eine stattfindende Ovulation und eine ausreichende Funktion des Corpus luteum
- Bestimmung der Basaltemperatur: für Ovulation und regelrechte Progesteronwirkung in der Lutealphase sprechen ein rascher Temperaturanstieg um 0,5 °C in der Zyklusmitte und eine 12tägige hypertherme Phase
- ultrasonographische Follikulometrie: Erfassung des präovulatorischen Follikels (Durchmesser > 18 mm) bzw. des Corpus luteum nach erfolgter Ovulation (entrundete Struktur mit echoreicherem Inhalt)
- Zervixschleimbestimmung: periovulatorisch erhöhte Spinnbarkeit, verminderte Viskosität, vermehrtes Volumen
- endokrine Diagnostik: LH-Anstieg, Östradiol, Progesteronbestimmung

Ovarialinsuffizienz

Synonym: Hypogonadismus
englisch: hypogonadism

Grundlagen

Unter Ovarialinsuffizienz versteht man die zeitweise oder permanente Einschränkung der Follikulogenese und endokrinen Ovarfunktion. Charakteristisch für den Hypogonadismus ist die chronische Anovulation. Eine physiologische Ovarialinsuffizienz besteht vor der Pubertät und nach der Menopause. In der täglichen Praxis stellen vorübergehende oder persistierende Zyklusstörungen auf Grund einer Ovarialinsuffizienz mit 15–20% aller gynäkologischen Patientinnen ein sehr häufiges Symptom dar.

Ätiologie

Ätiologisch unterschieden werden
- primäre Ovarialinsuffizienz: bei Funktionseinschränkungen oder Funktionsverlust der Ovarien (z. B. Gonadendysgenesie, immunologisch, Postmenopause)
- sekundäre Ovarialinsuffizienz: bei mangelnder Stimulation der funktionsfähigen Ovarien (z. B. hypothalamische Dysfunktion bei Sportlerinnen)

Bei beiden Formen sind die Serumkonzentrationen der ovariellen Steroide erniedrigt. Bei intakter Rückkopplung verändern sich die Serumspiegel der Gonadotropine kompensatorisch. Endokrinologisch werden deshalb unterschieden
- hypergonadotroper Hypogonadismus: nur bei primärer Ovarialinsuffizienz als Ausdruck frustraner Stimulation nicht funktionsfähiger Ovarien
- normo- und hypogonadotroper Hypogonadismus: bei ungenügender Stimulation der Ovarien durch Gonadotropine (hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktion) sind die Serumspiegel der ovariellen Sexualsteroide niedrig und die der Gonadotropine LH und FSH normal oder erniedrigt

In den Formenkreis des normo- und hypogonadotropen Hypogonadismus gehört auch die sekundäre Ovarialinsuffizienz wegen Dysfunktionen anderer endokriner Organe, z. B. Hyperprolaktinämie, Schilddrüsendysfunktion, Diabetes mellitus, Hyperandrogenämie.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Erste Anzeichen für eine Ovarialinsuffizienz sind die Corpus-luteum-Insuffizienz und eine chronische Anovulation. Wesentliches klinisches Symptom sind Zyklusstörungen
- Oligomenorrhoe: Zykluslänge von 35 – 60 d
- Amenorrhoe
  - primär: Ausbleiben der Menarche
  - sekundär: Ausbleiben der Menses > 60 d nach spontaner Menarche und spontanen Zyklen

Bei langer Dauer treten Symptome infolge des Östrogenausfalls und der relativen oder absoluten Hyperandrogenämie auf (s. Tab. 2.1.43). Zusätzlich können die Symptome der Grunderkrankung das klinische Bild prägen (s. Tab. 2.1.44). Endokrinologische Parameter der Ovarialinsuffizienz siehe Tab. 2.1.45.

Tab. 2.1.43 **Ovarialinsuffizienz – Symptome**

Östrogen-Ausfallerscheinungen
– fehlende oder mangelnde Pubertätsentwicklung
– fehlende Ausprägung oder Involution der sekundären Geschlechtsmerkmale
– Hitzewallungen (bei sekundärer Amenorrhoe)
– Hautveränderungen mit Turgorverlust
– Änderungen im Lipidprofil des Serums (HDL/LDL-Fraktionen)
– langfristig: Osteopenie und Osteoporose (pathologische Frakturen), Veränderungen in der Gefäßwand mit Ausbildung von Arteriosklerose
Symptome der Hyperandrogenämie
– Hirsutismus (verstärkte grobpigmentierte Terminalbehaarung an männlichen Prädilektionsstellen und vom männlichen Verteilungsmuster)
– Aknebildung
– androgenetische Alopezie (verstärkter Ausfall des Scheitelhaars mit Betonung des männlichen Ausfallmusters: Hinterhauptsglatze, Geheimratsecken)

Diagnostisches Vorgehen

Neben der Allgemein- und Familienanamnese sollte auch eine vollständige gynäkologische, endokrinologische und psychologische Vorgeschichte erhoben werden.
Das weitere diagnostische Vorgehen siehe Tabelle 2.1.46.

Tab. 2.1.44 **Ovarialinsuffizienz – Symptome möglicher Grunderkrankungen**

Hyperprolaktinämie
- Galaktorrhoe (spontane oder exprimierbare Sekretion milchigen Sekrets aus einer oder beiden Mamillen)
- Hypertrichosis (verstärkte Behaarung vom Vellustyp, androgenunabhängig)
- Kopfschmerzen, Gesichtsfeldeinschränkungen (v.a. Prolaktinom)

Störungen des Allgemeinzustands
- Untergewicht (Anorexie)
- Übergewicht (Adipositas)

Störungen des psychischen Befindens
- Anorexie
- Bulimie
- Depression

Störungen der Schilddrüsenfunktion
- Hyperthermie
- veränderter Metabolismus
- begleitende Hyperprolaktinämie

Störungen bei Nebennierenrindendysfunktion
- Striae distensae
- Gewichtsveränderungen
- Diabetes
- Blutdruckdysregulation

Tab. 2.1.45 **Ovarialinsuffizienz – Hormon-Serumkonzentrationen**

- Östradiol: niedrig oder niedrignormal
- Progesteron: niedrig
- ovarielle Androgene: normal oder niedrig
- LH und FSH: erhöht (primäre Ovarialinsuffizienz)
- LH und FSH: normal oder erniedrigt (sekundäre Ovarialinsuffizienz)
- ovarielle und/oder adrenale Androgene: erhöht (hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz)
- Prolaktin: erhöht (hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz)
- Schilddrüsenwerte: erhöht oder erniedrigt; Glukose: erhöht (sekundäre Ovarialinsuffizienz als Begleitsymptom anderer Endokrinopathien)

Tab. 2.1.46 **Ovarialinsuffizienz – Diagnostisches Vorgehen**

Allgemeinuntersuchung
- Habitus, Größe, Gewicht, Behaarungstyp, Proportionen der Extremitäten
- Palpation der Schilddrüse, Befundung des Abdomens
- Mammae: Galaktorrhoe spontan oder auf Provokation

gynäkologische Untersuchung
- Veränderungen an der Schambehaarung
- Inspektions- und Palpationsbefund des äußeren und inneren Genitales (Klitorishypertrophie, Ausschluß von Anomalien an Vagina, Uterus und Ovarien)

endokrinologische Untersuchung: Basisdiagnostik

– Hypophysen-Gonaden-Achse	– Bestimmung von LH (normal: 1,5–6 IU/L), FSH (2–6 IU/L), Östradiol E2 (40–200 pg/ml), Prolaktin (< 20 ng/ml)
– Androgene und Transportprotein	– Testosteron (0,4–0,8 ng/ml), Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS 0,8–3,1 µg/ml), Androstendion (1,0–3,0 ng/ml), sexualhormonbindendes Globulin (SHBG 10–30 ng/ml)
– Schilddrüse	– TSH basal, T3, T4, freies T3 und T4

endokrinologische Untersuchung: Zusatzdiagnostik
(nur bei auffälligen Befunden in der Basisdiagnostik und weiterer Indikation, z. B. Tumorausschluß)

– Hypophysen-Gonaden-Achse	GnRH-Test: 25 µg GnRH i. v. als Bolus, Hypophysenkombinationstest mit allen hypothalamischen Releasing-Faktoren, HCG-Stimulation (2500–5000 IE i.m.) zur Stimulation der Ovarien (von geringem diagnostischem Aussagewert!)
– Androgenvorstufen	17-OH-Progesteron (0,8–2,5 ng/ml)
– Dexamethason-Suppressionstest	Bestimmung der Androgene T, AD und DHEAS vor und nach Dexamethason (2–4 mg abends oral für 4 Tage)
– ACTH-Stimulationstest	25–50 µg i.m. oder i. v., Bestimmung von Kortisol und Androgenen vor und nach Stimulation
– Prolaktin und Schilddrüse	TRH-Test: 200 µg i. v. als Bolus, Metoclopramidtest: 10 mg i. v. (Anstieg des Prolaktins innerhalb von 30 min nach Injektion auf das Fünffache der Ausgangskonzentration)
– Nebenniere	Kortisol-Tagesprofil, Glukose-Toleranztest, 24 h-Urin auf freies Kortisol und Ketosteroide

erweiterte Diagnostik durch bildgebende Verfahren

– Sonographie des Unterbauchs	– Endometrium: Dicke, Beschaffenheit – Ovarien: multifollikulär, polyzystisch (s. Abb. 2.1.31)
– weitere bildgebende Verfahren	– Nebennierenrindensonographie oder -CT (z. B. tumorverdächtige Androgenkonzentrationen) – Hypophysendiagnostik: Kernspintomogramm, CT mit Kontrastmittel

weitere Untersuchungen
- bei Vorliegen einer schweren psychogenen Störung (Anorexie, Depression): psychiatrisches Konsil
- bei Verdacht auf Hypophysentumoren: Geruchsprüfung, Hörtest, augenärztliche Perimetrie

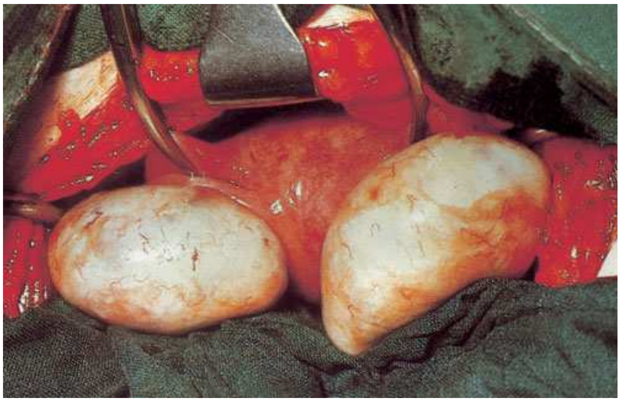


Abb. 2.1.31 Polyzystische Ovarien bei PCO-Syndrom

Differentialdiagnose

DD 2.1.4 Differentialdiagnose Ovarialinsuffizienz

Ovarialinsuffizienz
anatomische Fehl- oder Unterentwicklung des Genitaltrakts (Aplasie des Uterus und/oder der Vagina, Hymen imperforatum)

Ovarialinsuffizienz als Begleitsymptom
- Hyperkortisolismus
- Hyperandrogenämie
- Schilddrüsendysfunktionen
- Diabetes
- nach Radiatio oder Chemotherapie

Ovarialinsuffizienz durch Immunprozesse
- Climacterium praecox
- resistentes Ovarsyndrom
- Morbus Addison
- immunologische Schilddrüsenerkrankungen

reaktive (sekundäre) Ovarialinsuffizienz
- extreme Gewichtsänderungen (Adipositas, Anorexie, Bulimie)
- körperliche Belastung (Leistungssport)
- seelische Anspannung („Notstandsamenorrhoe“)

Therapie

Jede länger als ein halbes Jahr anhaltende Amenorrhoe muß wegen Östrogenmangelerscheinungen (z.B. Osteoporoseentwicklung) behandelt werden. Als kausale Therapie kommen je nach Ursache einer Ovarialinsuffizienz in Frage:
- Hormonsubstitution, z.B. bei Schilddrüsenerkrankung
- operatives Vorgehen, z.B. bei Hypophysentumoren
- psychologisch-psychiatrische Behandlung, z.B. bei Verhaltensstörungen
- Korrektur des Gewichts

Ziel einer symptomatischen Therapie ist die Vorbeugung und Behandlung von Folgen des Hypoöstrogenismus (Osteoporose, östrogenopenische Alopezie)
- Climacterium praecox
- Intoleranz von Prolaktinsenkern

Das Vorgehen bei der symptomatischen Therapie hängt davon ab, ob Kinderwunsch besteht oder nicht (s. Plus 2.1.33).

PLUS

2.1.33 Ovarialinsuffizienz – Symptomatische Therapie

Kein Kinderwunsch: Substitution mit ovariellen Sexualsteroiden. Dabei wird die zyklische Substitution einer monophasischen Simultantherapie mit Östrogenen und Gestagenen vorgezogen. So kommt es auch zu zyklischen Abbruchsblutungen. Nach ein- bis zweijähriger Substitution sollte eine Therapiepause eingelegt werden, um spontane Menses abzuwarten. Therapiekontrollen erfolgen durch Abnahme der E2-Spiegel (> 50 pg/ml unter Substitution).
Substitutionspräparate werden in der Regel Ovulationshemmern vorgezogen, da sie die hypothalamisch-hypophysäre Aktivität zulassen. Ausnahmen sind
- eine Hyperaktivität der zentralen Achse (PCO-Syndrom)
- gleichzeitiger Kontrazeptionswunsch

Nachteil der Ovulationshemmer (Mindestgehalt an Ethinylestradiol 30 µg/d) ist die starke Suppression der hypothalamisch-hypophysären Achse mit erschwerter spontaner Erholung.
Kinderwunsch: Stimulation der Follikulogenese durch Antiöstrogene, humanes Menopausengonadotropin (hMG), pulsatile GnRH-Therapie bei hypothalamischer Dysfunktion und intakter Hypophyse.

Verlauf und Prognose

Die Prognose der normo- oder hypogonadotropen Ovarialinsuffizienz ist hinsichtlich Fertilität und Ausheilung nach Behandlung der Ursache gut. Liegt eine allgemeine oder endokrine Grunderkrankung vor, kommt es durch deren Behandlung im allgemeinen auch zur kompletten Remission der Ovarialinsuffizienz. Die hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz hat schlechte Aussichten auf Wiederherstellung der Ovarialfunktion.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Auf die Notwendigkeit einer Abklärung der Ovarialinsuffizienz spätestens nach einem halben Jahr der Dauer ist hinzuweisen. Ebenso ist die Behandlung mit Östrogenen dann zu beginnen, um Langzeitfolgen vorzubeugen.

Hyperprolaktinämie

englisch: hyperprolactinemia

Grundlagen

Unter Hyperprolaktinämie versteht man einen längerdauernden Anstieg von Prolaktin; kurzzeitige Prolaktinerhöhungen sind dagegen physiologisch. Prolaktin fördert die Milchbildung in der Mamma. Bei 10–15% aller Frauen mit Zyklusstörungen findet sich eine Hyperprolaktinämie. Mögliche Ursachen siehe Tabelle 2.1.47.

Tab. 2.1.47 **Hyperprolaktinämie – Ursachen**

physiologisch
- Gravidität, Stillzeit
- körperlicher oder seelischer Streß (Notstandsamenorrhoe)

pathologisch
- Hypophysenadenome (chromophob oder basophil)
- Hypophysenstieldurchtrennung infolge Trauma oder Tumor
- primäre Hypothyreose
- iatrogen: Einnahme von Dopaminantagonisten, Neuroleptika, Antidepressiva, Antihistaminika



Abb. 2.1.32 Galaktorrhoe bei mäßiggradiger Hyperprolaktinämie

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Häufigstes Symptom einer Hyperprolaktinämie sind Zyklusstörungen (>60%): Oligo- oder Amenorrhoe durch persistierende Anovulation oder Corpus-luteum-Insuffizienz. In ca. 50% tritt spontan oder nach Provokation eine Galaktorrhoe auf (s. Abb. 2.1.32).
Neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Doppelbilder, Gesichtsfeldausfälle, Hirndruckzeichen) zeigen sich bei fortgeschrittenen intrasellären Prozessen. Gelegentlich finden sich durch direkte Wirkungen von Prolaktin auf die Nebennierenrinde auch Androgenisierungszeichen (Hirsutismus).

Diagnostik und Therapie: siehe Beitrag Hypothalamus und Hypophyse, Prolaktinome.
Eine Hypothyreose wird mit Schilddrüsenhormon behandelt; die Prolaktinwerte fallen in der Regel dadurch ab. Schilddrüsenwerte und Prolaktin sollten monatlich kontrolliert werden. Bei
- bleibender Hyperprolaktinämie trotz Medikation
- Rezidiv einer Hyperprolaktinämie nach Operation
- Unverträglichkeit von Dopaminagonisten oder
- mangelnder Compliance

ist zumindest eine Östrogensubstitution zur Vorbeugung von Östrogenmangelerscheinungen notwendig.

Verlauf und Prognose

Funktionelle Hyperprolaktinämien sind im Verlauf günstig und bedürfen einer kurz- bis mittelfristigen Therapie mit Prolaktinsenkern. Eine tumoröse Hyperprolaktinämie kann auch nach Operation rezidivieren.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf die lebensstilbedingte Genese (Streß!) der Hyperprolaktinämie hinweisen und Veränderungen anstreben
- auf die Selbstlimitierung der funktionellen Hyperprolaktinämie hinweisen

Androgenisierungserscheinungen: Hirsutismus, Alopezie, Akne

englisch: hirsutism

Grundlagen

Androgene sind fettlösliche Sexualhormone, die die Ausbildung männlicher Merkmale induzieren. Längerdauernde Einwirkungen von Androgenen bei der Frau führen zu klinischen Symptomen einer Vermännlichung. Diese Veränderungen manifestieren sich vor allem an der Haut und ihren Anhangsorganen, sie können allein oder kombiniert vorkommen. Ihre Ausprägung läßt nicht auf den Grad und die Ursache der Hyperandrogenämie schließen.
Androgene gehen über mehrere inaktive Vorstufen aus dem Cholesterin hervor. In ihrer Synthese teilen sie einige Vorstufen mit den Gluko- und Mineralokortikoiden und stellen obligate Vorstufen für die Östrogensynthese dar. Nicht nur die tatsächlichen Serumkonzentrationen, sondern vor allem die freie Verfügbarkeit und die Enzymaktivität für die Umwandlung zu aktiven Endstufen am Wirkungsort bestimmen ihre biologische Aktivität. Androgene binden spezifisch an Steroidrezeptoren, deren Dichte und Affinität die Wirkungsstärke und das Verteilungsmuster androgener Effekte charakterisieren. Quellen verstärkter Androgensekretion siehe Tab. 2.1.48.

Tab. 2.1.48 **Hyperandrogenämie – Ätiologie**

ovarielle Übersekretion
- funktionelle Übersekretion ohne morphologische Veränderungen der Ovarien
- Stromaveränderungen bei Hyperthecosis ovarii
- polyzystischen Ovarien
- androgenbildende Ovarialtumoren
- sekundäre Veränderungen bei primärer adrenaler Hypersekretion
- Syndrom der Insulinresistenz

adrenale Übersekretion von Androgenen
- bei funktioneller Hypersekretion
- bei chronischer Hyperprolaktinämie
- bei adrenalem Enzymdefekt (AGS)
- bei Tumoren der Nebennierenrinde (Cushing-Syndrom)

Übergewicht

iatrogene Ursachen
- Anwendung androgenhaltiger Präparate oder von Medikamenten mit androgenen Partialwirkungen
- topische Anwendung testosteronhaltiger Salben

relative Hyperandrogenämie (Hypoöstrogenämie)
- bei Hypogonadismus wie in der Postmenopause
- bei langdauernder sekundärer Amenorrhoe

Biologisch wichtige Androgene bei der Frau sind
- Testosteron und seine reduzierte Form Dihydrotestosteron (Quelle: Fettgewebe, Ovarien und Nebennierenrinde; infolge hoher Bindungsaffinität an den Androgenrezeptor wirkt Testosteron am stärksten)
- Androstendion (Quelle: Ovar, auch Fettgewebe)
- Dehydroepiandrosteron und seine Sulfatform (Quelle: überwiegend Nebennierenrinde)

Klinisches Bild und Diagnose

Symptomatik

Trotz normaler Serumspiegel können Frauen an Haut und -anhangsorganen typische Androgenwirkungen aufweisen (idiopathischer Hirsutismus, Akne). Andererseits muß sich eine chronische Hyperandrogenämie nicht zwingend kutan manifestieren.
Je nach Ausprägung der Hyperandrogenämie treten auf:
- an der Haut Hirsutismus (exzessives Auftreten grobpigmentierten Terminalhaars in männlichem Verteilungsmuster), Alopezie und Akne
- Zyklusstörungen (in ca. 60–70% Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe), Infertilität und Sterilität
- Virilisierung (maskuliner Körperbau, Stimmvertiefung, Klitorishypertrophie) bei starker Androgenwirkung
- durch chronische Anovulation morphologische Ovarialveränderungen (z.B. Stromahyperplasie, verdickte Ovarialkapsel, subkapsuläre Zysten)
- metabolische Veränderungen, z.B. Insulinresistenz, veränderte Zusammensetzung der Serumlipide (HDL-Fraktion niedrig, Gesamt-Cholesterin erhöht)

Diagnostisches Vorgehen

Zunächst sollten die Symptome objektiv erfaßt und nach Zyklusstörungen, Gewichts- und Stimmveränderungen gefragt werden. Beurteilungskriterien für die Akne siehe Tab. 2.1.49. Laborchemisch sollten zunächst die basalen Serumspiegel eines oder aller wesentlichen Androgene erfaßt werden. Dies geschieht am besten in gepooltem Serum (Mehrfachabnahme von Serum in kürzeren Zeitintervallen). Normalwerte
- Testosteron gesamt: 0,4–0,8 ng/ml
- SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin): 10–30 ng/ml; unter Androgeneinfluß erniedrigte Synthese
- freies Testosteron: 1–3%; durch erniedrigtes SHBG sind freie Androgene erhöht
- Androsteron: 1,0–3,1 ng/ml
- Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS): 0,8–3,4 µg/ml

Der Dexamethason-Suppressionstest kann Hinweise auf eine adrenale oder ovarielle Ursache geben. Bei adrenaler Ursache der Androgenämie müssen die Serumspiegel der Androgene um mindestens 50% der Ausgangskonzentrationen fallen. Mangelnde Unterdrückbarkeit der Serumhyperandrogenämie weist auf eine überwiegend ovarielle Herkunft hin.
Da bei 20% der hyperandrogenämischen Patientinnen eine Begleithyperprolaktinämie vorliegt und der LH/FSH-Quotient zugunsten des LH verschoben ist, sind Prolaktin und Gonadotropine mitzubestimmen. Östradiol- und Östronspiegel sind normal.
Beträgt der Testosteronwert > 1,2 ng/ml und der DHEAS-Spiegel > 5 µg/ml, besteht Tumorverdacht, der mit bildgebender Diagnostik geklärt werden muß. Polyzystische Ovarien können sonographisch erfaßt werden, bei Verdacht auf Nebennierenrindentumor sind Sonographie und Computertomographie der Nebennierenrinde indiziert.

Tab. 2.1.49 **Akne – Beurteilungskriterien**

Ausprägung	Papeln/Pusteln	Knoten
Komedonen (< 1 mm)	nein	nein
geringe Entzündung	einige	nein
starke Entzündung	zahlreiche	viele

Therapie

Therapiemöglichkeiten bei den Androgenisierungserscheinungen sind oft begrenzt und langwierig. Die medikamentöse Hirsutismusbehandlung sollte mindestens über 9–12 Monate erfolgen. Ein Erfolg ist erst nach 4–6 Monaten abschätzbar (s. Plus 2.1.34). Ein vollständiger Ausfall überschüssiger Behaarung ist nicht zu erzielen! Ausnahme ist der rasch entstandene Hirsutismus (z.B. durch Ovarialtumore).
Die Wahl des Präparats hängt von der Krankheitsursache ab (s. Tab. 2.1.50). Zusätzlich oder alternativ (z.B. bei Kontraindikationen/Unverträglichkeit anderer Mittel) kann Spironolacton eingesetzt werden, ggf. auch topisch. Es wirkt über eine verminderte Androgensynthese und eine Androgenrezeptorblockade. Unerwünschte Wirkungen sind Hypotonie, Elektrolytstörungen und Müdigkeit.

Zusätzlich oder bei Therapieversagen kommen
- Elektrolyse, Epilation und Bleichung der Haare
- sowie bei Akne eine dermatologische Therapie

in Frage.

Tab. 2.1.50 **Androgenisierungserscheinungen – Medikamentöse Therapie in Abhängigkeit von der Ursache**

Ursache	medikamentöse Therapie
vorwiegend adrenale funktionelle Hyperandrogenämie	Suppression der adrenalen Androgensynthese durch niedrigdosierte abendliche Gabe von Glukokortikoiden (Dexamethason 0,25–0,5 mg/d kontinuierlich verabreicht)
adulte Formen des adrenogenitalen Syndroms	Suppression der Androgenese durch supportive Gabe von Hydrokortison (s. Beitrag Adrenogenitales Syndrom)
vorwiegend ovarielle funktionelle Hyperandrogenämie	Gabe eines Antiandrogens: Cyproteronacetat 5–10 mg/d 12.–24. Zyklustag, Chlormadinonacetat 2–6 mg/d 12.–24. Zyklustag oder zur Wirkungsverstärkung zusammen mit Östrogenen (Estradiolvalerat 2 mg über 21 Tage) in umgekehrter Sequenz (1.–14. Zyklustag). Cave: wegen möglicher teratogener Effekte sichere Kontrazeption gewährleisten!
ovarielle funktionelle Hyperandrogenämie	niedrigdosierte Ovulationshemmer zur Suppression des Ovars, am besten mit antiandrogenem Gestagen (Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat)
idiopathischer Hirsutismus	versuchsweise Gabe von Antiandrogenen, evtl. in Kombination mit Ovulationshemmern

Eine Gewichtsabnahme > 10% des Ausgangsgewichts führt zu merklicher Reduktion der Serumandrogene. Ein nachgewiesener Tumor von Nebenniere oder Ovar wird chirurgisch entfernt. In der Postmenopause ist in Einzelfällen zur Besserung des Erscheinungsbildes die Entfernung der Ovarien auch ohne Tumornachweis zu erwägen.

PLUS

2.1.34 Vorgehen bei „Therapieversagern"

- Überprüfung des Behandlungszeitraums und der Höhe der Dosierung
- Überprüfung der Serumandrogene nach spätestens 6 Behandlungsmonaten
- zusätzliche Antiandrogengabe und nichtmedikamentöse Maßnahmen erwägen
- hochdosierte Monotherapie erwägen (z.B. Cyproteronacetat 100 mg/d für 2–3 Monate); bei ausbleibendem Erfolg keine weitere Dosissteigerung
- bei Patientinnen mit „idiopathischem Hirsutismus" Therapieversuch mit oralen Kontrazeptiva (Senkung normaler Androgenkonzentrationen auf subnormale Werte)

Verlauf und Prognose

Durch therapeutische Maßnahmen lassen sich die Wachstumsgeschwindigkeit sowie Länge, Durchmesser, Dichte und Pigmentierung des Terminalhaars vermindern. Unter niedrigdosierter Standardtherapie kommt es bei einem Drittel der Behandelten, unter Hochdosistherapie mit Antiandrogenen bei zwei Drittel der Behandelten zu nachweisbarer Besserung des Hirsutismus. Die Rezidivrate ist auch nach adäquat langer und therapeutisch effektiver Antiandrogentherapie hoch. Gelegentlich versagt die Therapie völlig.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Auf die Möglichkeiten und Grenzen einer endokrinen Therapie von Androgenisierungserscheinungen muß hingewiesen werden. Bei fehlendem Kinderwunsch Gabe von Ovulationshemmern, um die Ovarien vor Sekundärveränderungen zu schützen.

Syndrom der polyzystischen Ovarien

englisch: polycystic ovaries
Abkürzung: PCO-Syndrom

Grundlagen

Unter polyzystischen Ovarien versteht man morphologische Veränderungen der Ovarien mit
- Verdickung von Kortex und Tunica albuginea
- multiplen zystischen Follikelstrukturen
- Hyperplasie der Theca interna

Die Erkrankung ist mit ca. 4–7% bei Frauen im fertilen Alter und 25% bei Frauen mit klinischen Androgenisierungserscheinungen recht häufig.
Jede Form einer persistierenden Anovulation führt zum morphologischen Korrelat der polyzystischen Ovarien. Das PCO-Syndrom stellt also keine eigene Entität dar, sondern die gemeinsame Endstrecke verschiedener Endokrinopathien.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Beim sog. Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO-Syndrom) treten neben den Ovarveränderungen eines oder mehrere der folgenden Symptome auf:
- Oligo-/Amenorrhoe (häufigste Symptome) und Sterilität/Infertilität durch chronische Anovulation
- Androgenisierungserscheinungen durch ovarielle oder gemischt ovariell-adrenale Hyperandrogenämie
- androide Adipositas

Da polyzystische Ovarien eine funktionelle und keine anatomische Aberration darstellen, können jedoch gelegentlich Ovulationen mit spontanem Eintritt einer Schwangerschaft auftreten. Hirsute Veränderungen treten vor allem im Gesicht, jedoch auch am Stamm und an den Extremitäten auf; die Alopezie ist seltener. Bei etwa 50% der Betroffenen findet sich eine ausgeprägte Adipositas, vor allem stammbetont.

Diagnostik

Da das PCO-Syndrom keine klinische Einheit darstellt, ist die Diagnose schwierig. Nicht alle Patientinnen haben typische Symptome. Außerdem können alle anderen Formen chronischer Anovulation vorliegen, insbesondere eine chronische Hyperandrogenämie, deren Symptome identisch sind. Für polyzystische Ovarien sprechen:
- erhöhte basale Serumspiegel eines oder aller wesentlichen Androgene
- mangelnde Unterdrückbarkeit der Serumhyperandrogenämie im Dexamethason-Suppressionstest
- normaler Östradiol- oder erhöhter Östronspiegel
- sonographisch vergrößerte Ovarien mit randständigem Kranz kleiner (< 10 mm) Zysten, verbreitertem Stroma, verdicktem Kortex

Die Diagnose „polyzystische Ovarien" darf nur gestellt werden, wenn sowohl endokrinologische wie auch sonographische Kriterien zutreffen und eines oder mehrere der o.g. Symptome vorliegen (s. Plus 2.1.35).

Differentialdiagnose

DD 2.1.5 Differentialdiagnose PCO-Syndrom

chronischer Androgenexzeß nichtovarieller Genese (polyzystische Ovarien als Sekundärveränderung)
- adrenale Hyperandrogenämie
- adulte Form eines adrenogenitalen Syndroms
- androgenbildende Tumoren

Kortikoidüberschuß (z.B. Cushing-Syndrom)

Hyperprolaktinämie bei hypophysären Prozessen

PLUS

2.1.35 PCO-Syndrom – Endokrine Diagnostik

Basisdiagnostik
- Bestimmung der Serumkonzentrationen des Androgens Testosteron, des ovariellen Präkursors Androstendion und der adrenalen Androgenvorstufe DHEAS, um der Hyperandrogenämie eine Quelle zuzuordnen
- Bestimmung der Gonadotropine LH und FSH, um eine Verschiebung der Relation von LH zu FSH zu erkennen
- Bestimmung der Östrogene Östradiol und Östron, um die azyklisch hohe Sekretion vor allem von Östron nachzuweisen
- gelegentlich Bestimmung des Progesterons in der zweiten Zyklushälfte, um Ovulationen nachzuweisen

Erweiterte Diagnostik
- Dexamethason-Suppressionstest zur Differenzierung der Androgene in adrenale und ovarielle Herkunft
- Prolaktin im Serum (in 20% Begleithyperprolaktinämie)
- Bestimmung von Serumkortisol (Ausschluß Cushing-Syndrom) und 17-OH-Progesteron (Ausschluß AGS)
- Glukosetoleranztest bei adipösen Patientinnen mit starker Hyperandrogenämie

Therapie

Besteht kein Kinderwunsch, ist das Therapieziel die Senkung der Androgenspiegel durch Gewichtsreduktion und Unterdrückung der ovariellen/adrenalen Androgenese sowie die Verminderung der Androgenisierungserscheinungen. Bei Kinderwunsch ist eine Ovulationsinduktion indiziert.
Frauen mit unbehandeltem langdauerndem PCO-Syndrom haben ein hohes Risiko, ein metabolisches Syndrom sowie Endometrium- und Mammakarzinome zu entwickeln.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die Behandlung des PCO-Syndroms ist langzeitig und sollte zur Vermeidung von Spätkomplikationen (wie etwa Diabetes mellitus) von Gynäkologen und Internisten gemeinsam geführt werden.

Prämenstruelles Syndrom

Abkürzung: PMS

Grundlagen

Als prämenstruelles Syndrom (PMS) bezeichnet man ausgeprägte psychische und physische Beschwerden, die sieben bis zehn Tage vor der Menstruation beginnen und mit ihrem Einsetzen sistieren. Die Symptome treten fast ausschließlich in ovulatorischen Zyklen auf. Es wird deshalb bei Anovulation oder unter Suppression ovarieller Aktivität nicht beobachtet. Das PMS betrifft etwa 5% aller fertilen Frauen, vor allem im 3. und 4. Lebensjahrzehnt.

Ätiologie

Die Ätiologie ist nicht geklärt, es werden hormonale und nichthormonale Gründe diskutiert
- Ungleichgewicht zwischen Östrogen- und Gestageneinflüssen während des menstruellen Zyklus
- erhöhte Wasserretention durch den Entzug von Progesteron am Ende der Lutealphase
- prämenstrueller Entzug von endogenen Neurotransmittern wie z. B. β-Endorphin
- psychologische und soziale Gründe

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die spezifischen Symptome des PMS (s. Tab. 2.1.51) beginnen im allgemeinen unmittelbar vor den Menses, gelegentlich aber auch schon postovulatorisch. Sie können die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen.

Tab. 2.1.51 **Prämenstruelles Syndrom – Symptome**

psychische Symptome
- Reizbarkeit, Aggressivität
- Spannungszustände
- Ängstlichkeit, Depression
- Appetit- und Durstveränderungen
- Konzentrationsschwierigkeiten

somatische Symptome
- Mastodynie
- Völlegefühl, Meteorismus
- prätibiale Ödeme
- Gewichtszunahme
- Hitzewallungen
- Kopf- und Unterbauchschmerzen

Diagnostisches Vorgehen

In der Regel wird die Diagnose des PMS anamnestisch gestellt. Durch die körperliche und gynäkologische Untersuchung werden andere Ursachen der Symptome ausgeschlossen. Endokrinologische Untersuchungen sind meist nicht notwendig, ggf. jedoch zur Therapiekontrolle (Östradiol, Progesteron, Prolaktin, bei Frauen in der Prämenopause LH und FSH zum Ausschluß klimakterischer Beschwerden).

Differentialdiagnose

DD 2.1.6 Differentialdiagnose PMS
- Endometriose
- prämenopausale Beschwerden
- Schilddrüsendysfunktion
- Hyperaldosteronismus
- psychiatrische Erkrankungen

Therapie

Da die kausale Genese des PMS nicht bekannt ist, ist auch die Therapie ausschließlich an den Symptomen orientiert. Bislang hat sich kein Therapieansatz gegenüber Placebobehandlung als tatsächlich überlegen erwiesen. Ein Therapieerfolg kann frühestens nach drei Monaten beurteilt werden. Therapeutische Versuche können beinhalten:
- Gestagene: mikronisiertes Progesteron (200–400 mg/d) oder Medroxyprogesteron 5–20 mg/d, beginnend 10 Tage vor den erwarteten Menses
- Ovulationshemmer: bevorzugt niedrigdosierte monophasische Kombinationspräparate
- Vitamin B_6: 100 mg/d
- Prolaktinhemmer: 2,5 mg/d Bromocriptin
- Diuretika nur bei extremen prätibialen Ödemen, dann bevorzugt das Spironolacton (50–100 mg/d)
- GnRH-Analoga: in Kombination mit additiver Östrogensubstitution, etwa Depotanaloga und zyklische Substitution mit Östradiolvalerat und Medroxyprogesteron
- Psychopharmaka: Antidepressiva, Tranquilizer

Verlauf und Prognose

Das Erscheinungsbild eines PMS begrenzt sich meist selbst, ist jedoch spätestens durch das Eintreten der Menopause limitiert. Frauen mit starken Beschwerden eines PMS neigen zu klimakterischen Beschwerden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Starke Beschwerden durch PMS sollten kombiniert durch medikamentöse und psychotherapeutische Intervention angegangen werden. Jede Therapie des PMS stellt einen Versuch mit begrenzten Möglichkeiten dar.

Endometriose

englisch: endometriosis

Grundlagen

Unter Endometriose wird das ektope Auftreten von Endometriuminseln verstanden. Sie tritt fast ausschließlich im gebärfähigen Alter auf (4–14%), gehäuft bei kinderlosen Frauen im 3. Lebensjahrzehnt.

Die Ursache der Endometriose ist unbekannt. Im wesentlichen werden zwei Entstehungsmöglichkeiten diskutiert:
- Verschleppung von Endometrium innerhalb des Abdomens durch retrograde Menstruation, chirurgische Maßnahmen oder lymphatische Drainage
- ektope Entwicklung von Stammzellen aus dem Coelom

Die Endometrioseherde unterliegen denselben zyklischen Einflüssen wie das Endometrium und kommen vor der Pubertät und nach der Menopause praktisch nicht vor.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Beschwerden bei Endometriose können vielfältig sein. Führende Beschwerden sind:
- sekundäre Dysmenorrhoe
- Unterbauchschmerzen, die sich perimenstruell verstärken
- schmerzlose oder schmerzhafte Ovarialtumoren
- Dysurie, zyklische Hämaturie
- Sterilität

Endometrioseherde sind bläulich livide, meist leicht erhabene Flecken unterschiedlicher Größe (s. Abb. 2.1.33). Je nach Schweregrad befinden sie sich auf inneren (Uterus, Tuben, Ovarien) oder äußeren (Zervix, Vagina) Genitalorganen, aber auch im gesamten Abdomen (bevorzugt im Douglas-Raum und auf Dünn- und Dickdarm) oder extraabdominal (Nabel, Laparotomienarben).

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose beruht auf der Identifikation von intraperitonealen Endometrioseherden durch Laparoskopie oder ggf. Laparotomie; im Zweifelsfall muß eine bioptische Sicherung zur Abgrenzung der Läsionen gegenüber anderen Prozessen erfolgen. Das Ausbreitungsstadium wird nach Kriterien der American Fertility Society klassifiziert (minimal, mild, mäßig, schwer). Nach der Festlegung des Schweregrades richtet sich die weitere Behandlung der Endometriose.



Abb. 2.1.33 Intraabdominale Endometriose an Uterus und Peritoneum

Differentialdiagnose

DD 2.1.7 Differentialdiagnose Endometriose

- unspezifische Entzündungen
- benigne Ovarialtumoren nichtendometriotischer Genese (etwa Dermoide)
- Ovarialkarzinom
- Adhäsionen nichtendometriotischer Genese

Therapie

Die Behandlung der Endometriose hängt vom Ausbreitungsgrad der Erkrankung ab. Sie beruht im wesentlichen auf zwei Pfeilern,
- der medikamentösen Suppression der Ovaraktivität
- der möglichst organerhaltenden Chirurgie (z. B. laparoskopische Koagulation oder Vaporisation, Adhäsiolyse)

Eine asymptomatische oder nur minimal ausgeprägte Endometriose wird nicht therapiert.
Abgesehen von den minimal und mild auftretenden Formen ist die Prognose ungünstig: Die Endometriose neigt trotz adäquater Behandlung zu Rezidiven und wird in ihrer Aktivität nur durch den postmenopausalen Aktivitätsverlust der Ovarien begrenzt.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Minimale Endimetriose ist wahrscheinlich bei vielen Frauen ohne Beschwerden vorhanden; sie ist vermutlich nicht für Sterilität verantwortlich und heilt von selbst ab. Schwere Formen der Endometriose bedürfen der konsequenten chirurgisch-medikamentösen Therapie und langzeitiger Nachkontrollen.

Sterilität und Infertilität

englisch: infertility

Grundlagen

Unter Sterilität versteht man das Ausbleiben einer Empfängnis innerhalb eines Jahres trotz regelmäßigem ungeschützten Geschlechtsverkehr.

- primäre Sterilität: es ist noch nie eine Schwangerschaft eingetreten
- sekundär: Sterilität nach Schwangerschaften (auch Aborte)

Infertilität bedeutet die Unmöglichkeit, eine eingetretene Schwangerschaft auszutragen. Als habituelle Aborte werden mehr als zwei Früh- oder Spätaborte in Folge bezeichnet.
Ohne Antikonzeption tritt eine Schwangerschaft bei regelmäßigem Geschlechtsverkehr bei 90% der Frauen innerhalb eines Jahres ein. 10–15% aller Paare bleiben ungewollt kinderlos.

Sterilität

Grundlagen

Sterilitätsursachen sind zu 40–50% bei der Frau, zu 40–50% beim Mann und bei 10–20% der sterilen Paare bei beiden Partnern zu finden, oder sie bleiben ungeklärt. Sterilitätsursachen siehe Tabelle 2.1.52.

Klinisches Bild und Diagnostik

Zur Basisdiagnostik gehört zunächst die gemeinsame und die separate Anamnese des Paares (s. Tab. 2.1.53).
Die Abklärung der männlichen Fertilität steht nach der nichtinvasiven Primärdiagnostik bei der Frau an vorderer Stelle in der klinischen Diagnostik des sterilen Paares (s. Beitrag Männliche endokrine Störungen). Anschließend sollte gegebenenfalls die erweiterte Diagnostik bei der Frau durchgeführt werden (s. Plus 2.1.36).

Tab. 2.1.52 **Sterilitätsursachen**

Frauen
- ovarielle Gründe (40%)
  - gestörte zentrale Kontrolle der Ovarialfunktion: sekundäre (hypothalamisch, hypophysär) und primäre (Ovarversagen) Ovarialinsuffizienz
- tubare Faktoren (30%)
  - Störung der Tubendurchgängigkeit und -motilität
- uterine Faktoren
  - anatomische Fehlbildungen, z. B. uterine Aplasie
  - Synechien
  - Endometriumsschäden (Asherman-Syndrom)
- zervikale Gründe
  - mechanisch
  - entzündlich
  - immunologisch
- vaginal
  - Entzündungen
  - mechanische Hindernisse (Vaginalseptum)
- allgemeine Ursachen
  - endokrine Erkrankungen (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen)
  - konsumierende Erkrankungen

Männer
- idiopathische Oligozoospermie (70–80%)
- mechanische Ursachen
  - Entzündungen von Hoden, Nebenhoden, Samenwegen, Prostata
- Varikozele
- endokrine Ursachen
  - Gonadotropinmangel
  - Testosteronmangel
  - Hyperprolaktinämie
- Verschlußazoospermie
  - nach Infektionen
  - nach operativem Verschluß
- allgemeine Ursachen
  - endokrine Erkrankungen (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen)
  - konsumierende Erkrankungen
- Impotenz

Tab. 2.1.53 **Sterilität – Anamnesepunkte**

Paaranamnese
- Dauer des Kinderwunsches
- partnerschaftliche Verbindung
- Sexualverhalten
- soziales Umfeld

Anamnese des Mannes
- hereditäre Fertilitätsstörungen
- berufliche Belastungen
- entzündliche Erkrankungen
- Strahlenexposition
- Eintritt der Pubertät
- primäre und sekundäre Geschlechtsmerkmale
- Descensus testis
- Erkrankungen (Gonorrhoe, Mumps)
- Medikamenteneinnahme

Anamnese der Frau
- Pubertätsentwicklung
- Medikamenteneinnahme
- Nikotin- und Alkoholkonsum
- berufliche Belastungen
- spezifische gynäkologisch-geburtshilfliche Anamnese
  - Zyklusanamnese
  - vorausgegangene Kontrazeption
  - entzündliche Unterbaucherkrankungen
  - Unterbauchbeschwerden
  - Anzahl und Ausgang der vorausgegangenen Schwangerschaften

Therapie

Die Behandlung der Sterilität hängt ausschließlich von den Ursachen ab. Therapie männlicher Subfertilität siehe Beitrag Männliche endokrine Störungen.

Therapie der sterilen Frau

Anovulation oder Corpus-luteum-Insuffizienz

vorwiegend adrenale Hyperandrogenämie
- 0,25–0,5 mg Dexamethason oral abends
- laparoskopisches Drilling der Ovarien

vorwiegend ovarielle Hyperandrogenämie
- Suppression der Ovarien mit Ovulationshemmer und niedrigdosiertem Dexamethason (abends 0,25–0,5 mg oral), dann Absetzen der Suppression
- bei persistierender Anovulation zusätzlich Stimulation mit Clomiphen oder HMG oder reinem FSH

Hyperprolaktinämie
- Prolaktinhemmer, z. B. Dopaminagonisten
- bei Therapieresistenz und nachgewiesenem Prolaktinom transsphenoidale Tumorektomie

Schilddrüsendysfunktion
nach internistischer Abklärung medikamentöse oder operative Therapie; cave: Hyperprolaktinämie bei Hypothyreose

Eine Ovulationsinduktion ist vor allem indiziert bei
- normoprolaktinämischen, euthyreoten, normoandrogenämischen Frauen mit Corpus-luteum-Insuffizienz
- anovulatorischen Zyklen
- gestagenpositiver Amenorrhoe
- Anovulation trotz Normalisierung von Androgen-, Prolaktin- und Schilddrüsenhormonspiegeln

PLUS

2.1.36 Basis- und erweiterte Diagnostik der Frau bei sterilen Paaren

- Größe, Gewicht, Körperproportion, Körperbehaarung
- Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale
- Befundung der Mammae, Provokation von Galaktorrhoe
- körperlicher Status inklusive Befundung der Schilddrüse
- gynäkologischer Befund

zusätzliche Diagnostik
- Basaltemperaturkurve (normal: Anstieg der Temperatur 1–2 Tage nach Ovulation > 0,5 °C innerhalb von zwei Tagen, Länge der hyperthermen Phase: mindestens 12 d)
- Follikulometrie (sonographische Darstellung eines präovulatorischen Follikels in der Zyklusmitte, postovulatorisch eines Corpus luteum)
- Hormonanalyse: Gonadotropine LH und FSH, Prolaktin, Progesteron in der 2. Zyklushälfte, Androgene: DHEAS und Testosteron, Schilddrüsenparameter TSH, fT3, fT4
- Vaginalzytologie
- Zervixbefund (normal: periovulatorisch dünnflüssiges Zervixsekret mit guter Spinnbarkeit; leicht geöffneter Muttermund)
- Zervixschleimpenetration: Postkoitaltest nach Sims-Huhner, Kurzrok-Miller-Test
- Hysterosalpingographie
- Hysterokontrastsonographie
- Laparoskopie mit Chromopertubation, gegebenenfalls kombiniert mit Hysteroskopie zur Beurteilung des uterinen Cavums sowie mit Tuboskopie zur Befundung der intratubaren Verhältnisse

Zusätzliche hormonale und Funktionstests
(nur bei auffälliger Basisdiagnostik)
- Dexamethason-Suppressionstest
- TRH-Test
- Gestagentest
- Östrogen-Gestagen-Test
- Clomiphentest
- GnRH-Test
- Gonadotropintest

Tubare, zervikale und uterine Sterilität

Je nach Ursache sind
- antiinfektiöse Maßnahmen (z. B. Antibiotika)
- (mikro-)chirurgische Therapie (z. B. Adhäsiolyse)
- immunologische Maßnahmen (z. B. Kondomverkehr bei Spermaantikörpern)
- Hormonsubstitution (z. B. Östrogensubstitution)
- reproduktionsmedizinische Maßnahmen (z. B. In-vitro-Fertilisation)

indiziert. Behandlungsrisiken müssen sorgfältig gegen die zu erwartenden Therapieerfolge abgewogen werden.

Verlauf und Prognose

- in Abhängigkeit von der Ursache ist die Prognose bei unerfüllbarem Kinderwunsch günstig
- invasive Diagnostik und Therapie steht hinter einfachen und für das Paar weniger belastenden Maßnahmen

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Unerfüllter Kinderwunsch ist heute mit den unterschiedlichen Möglichkeiten moderner Reproduktionsmedizin größtenteils behandelbar. Die Behandlung männlicher Subfertilität geschieht oft durch Steigerung der Fertilität der Frau.

Infertilität

Grundlagen

Ursachen der Infertilität siehe Tab. 2.1.54.

Tab. 2.1.54 **Infertilität – Ursachen**

- Zervixinsuffizienz (Traumata an der Zervix, z. B. Konisation, wiederholte Dilatationen)
- Uterusfehlbildungen (z. B. Uterus bicornis)
- Uterus myomatosus
- systemische Infektionen
- hormonelle Störungen (Hypothyreose, evtl. Corpus-luteum-Insuffizienz)
- chromosomale Störungen eines Partners
- Autoimmunerkrankungen, Lupus erythematodes, Anti-Cardiolipin-Antikörper
- zytotoxische HLA-Antikörper

Klinisches Bild und Diagnostik

- Abklärung des Cavum uteri mit Sonographie, Hysteroskopie, Hysterosalpingographie
- Infektionssuche: Serumserologie auf Toxoplasmose, Zytomegalie, Röteln, Listeriose, Brucellose
- Endometriumbiopsie
- Chromosomenanalyse beider Partner
- Suche nach Autoimmunerkrankungen
- HLA-Typisierung beider Partner

Therapie

Sie richtet sich nach der Ursache der Infertilität, siehe Tab. 2.1.55.

Tab. 2.1.55 **Infertilität – Therapie**

Infektionen
- antiinfektiöse Behandlung

anatomische Gründe
- operative Korrektur von Uterusfehlbildungen
- hysteroskopische oder laparoskopische Myomenukleation

Zervixinsuffizienz
- operativer Muttermundsverschluß in der 14.–16. Schwangerschaftswoche (Cerclage)

Hypothyreose (auch subklinisch)
- Substitution mit Schilddrüsenhormon (5 µg Thyroxin/d)

Corpus-luteum-Insuffizienz
- Progesteron (mikronisiertes Progesteron) 400–900 mg oral oder intravaginal
- alternativ: Stützung des Corpus luteum durch wiederholte HCG-Injektionen (HCG 2500 IE alle 3 – 4 d i.m.)

Verlauf und Prognose

Je nach Ursache sind die Aussichten auf das Austragen einer Schwangerschaft gut (Uterusseptumkorrekturen) bis eingeschränkt (immunologische Ursachen).

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Oft lassen sich keine diagnostizierbaren Ursachen der Infertilität finden. Dann richtet sich die Behandlung auf supportive Maßnahmen (etwa Stützung des Corpus luteums, psychotherapeutische Behandlung).

Hormonale Kontrazeption

englisch: oral contraception

Grundlagen

Die Verwendung von Kontrazeptiva verhindert die Befruchtung der Oozyte, während Interzeptiva erst die Nidation des Embryos behindern. Hormonale Kontrazeptiva setzen sich aus Östrogenen und Gestagenen oder Gestagenen allein zusammen und werden im wesentlichen in 3 Verabreichungsformen angeboten (s. Plus 2.1.37).
In Mitteleuropa verhüten etwa 35% der Frauen mit hormonalen Kontrazeptiva. Ein äquivalentes Präparat für den Mann ist derzeit nicht im klinischen Einsatz.

Wirkmechanismen

Hormonale Kontrazeptiva bieten eine hohe Anwendungssicherheit und wirken an mehreren Zielorten
- Steroide führen zur Suppression der GnRH- und Gonadotropinsekretion und verhindern damit die Ovulation
- Gestagene verändern die Zusammensetzung des Zervixschleims und erschweren dadurch die Penetration von Spermien
- Gestagene unterdrücken die endometriale Proliferation und schaffen dadurch unvorteilhafte Verhältnisse für die Nidation

Wichtig für den antikonzeptiven Effekt sind die Gestagenbestandteile, die Östrogene sorgen für eine gute Zyklusstabilität. Der Anteil des Ethinylestradiols konnte auf 35 bzw. 30 µg und in den letzten Jahren auf 20 µg in den „Mikropillen" der jüngsten Generation gesenkt werden. Die ovarielle Aktivität ist auch bei niedrigdosierten Ovulationshemmern größtenteils unterdrückt.

Vorteile der hormonalen Kontrazeption:
- sehr hohe Effektivität
- volle Reversibilität der Methode
- einfacher Gebrauch
- geringe Kosten
- erwünschte nichtkontrazeptive Nebenwirkungen (s. Plus 2.1.38)

Nachteile oraler Kontrazeption:
- zeitgenaue Anwendung
- kontinuierliche Einnahme fast über den gesamten Zyklus
- nachteilige Wirkungen durch synthetische Hormone: er-

höhte Thromboseneigung, insbesondere bei Nikotinabusus, Belastung des Lebermetabolismus, arterielle Hypertension
- unerwünschte Wirkungen, auch bei niedrigdosierten Präparaten
  - Östrogene: Brustspannen, Kopfschmerzen, geringe Ödeme, Gewichtszunahme, Venenschmerzen
  - Gestagene: langsame Gewichtssteigerung durch Appetitanregung, depressive Verstimmung, Blutungsstörungen, Akne

PLUS

2.1.37 Hormonale Kontrazeptiva – Zusammensetzung und Verabreichungsformen

Im wesentlichen werden 2 synthetische Östrogene,
- Ethinylestradiol (EE): 20–50 µg/d
- Mestranol 50–100 mg/d

mit synthetischen Gestagenen unterschiedlicher Gruppierungen kombiniert. Beispiele:
19-Nortestosteron-Abkömmlinge
- Norethisteron-Acetat
- Levonorgestrel
- Norgestrel

Gestagene mit antiandrogener Komponente
- Chlormadinonacetat
- Cyproteronacetat

neue synthetische Derivate
- Desogestrel
- Gestoden
- Norgestimat
- Dienogest

Die wichtigsten Verabreichungsformen sind
- **monophasische Präparationen:** Sie bestehen aus einer festen Kombination von synthetischen Östrogenen (Ethinylestradiol EE oder Mestranol) mit einem Gestagenanteil über 21 Tage
- **sequentielle und multiphasische Präparate:** Sie enthalten Östrogene allein oder in Kombination mit geringen Dosen von Gestagenen in der ersten Einnahmehälfte, gefolgt von gleichbleibenden Dosen von Östrogenen und steigenden Konzentrationen an Gestagenen (gesamte Anwendungsdauer 21 Tage)
- **reine Progesteronpräparate:** Als orale Medikation kontinuierlich, als i.m.-Injektionen alle drei Monate, als subkutane Implantate alle 3 – 5 Jahre appliziert

2.1.38 Hormonale Kontrazeptiva – Erwünschte Nebenwirkungen

Die Suppression der Ovarialaktivität führt
- zur Unterdrückung funktioneller Ovarialzysten und
- nach längerer Anwendung auch zur Senkung der Ovarialkarzinom-Inzidenz

Außerdem treten seltener auf:
- benigne Erkrankungen der Mamma (fibrozystische Mastopathie, solitäre Zysten)
- endometriale Hyperplasie und endometriale Karzinome (Gestagenwirkung)
- entzündliche Erkrankungen im Genitalbereich
- rheumatoide Arthritis

Orale Kombinationskontrazeptiva eignen sich auch zur Behandlung von Zyklusstörungen (Polymenorrhoe, Hypermenorrhoe und Dysmenorrhoe).

Maßnahmen

Indikation und Kontraindikation

Für die Mehrzahl der Frauen ist die Anwendung hormonaler Kontrazeption sicher. Liegen anamnestisch oder klinisch keine Risikofaktoren (s. Plus 2.1.39) vor, kann prinzipiell jede Art der hormonalen Kontrazeption verordnet werden. Kontraindikationen müssen vor der Erstverschreibung ausgeschlossen werden (s. Tab. 2.1.56).

Tab. 2.1.56 **Hormonale Kontrazeption – Ausschluß von Kontraindikationen**

Anamnese
- Nikotinabusus
- regelmäßige Medikamenteneinnahme
- Thrombose oder Embolien (auch familiär)
- Lebererkrankungen, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, neurologische Leiden (Krampfanfälle)

körperliche Untersuchung
- Blutdruck
- Palpation des Abdomens mit Leberbefund
- Mammauntersuchung

gynäkologische Untersuchung
- Zervixabstrich
- Befundung von Uterus und Ovarien

zusätzliche Befunde
- Urinsediment
- Schwangerschaftstest
- bei Patientinnen > 35 Jahre: ggf. Glukosetoleranztest, Lipidprofil mit Bestimmung von HDL, LDL, Gesamt-Cholesterin, Triglyzeride

Einstellung

Die Ersteinstellung sollte auf das hormonale Kontrazeptivum mit den niedrigst möglichen Hormonkonzentrationen erfolgen. Beim Auftreten nachteiliger unerwünschter Wirkungen können, je nach Spektrum und Ausprägung, Präparate mit unterschiedlichem Östrogen- oder Gestagenanteil verschrieben werden.
Blutungsstörungen sind bei niedrigdosierten Kombinationskontrazeptiva in den ersten Anwendungsmonaten häufig (15–20%). Sistieren sie nach drei Einnahmezyklen nicht, sollte auf ein Präparat mit anderer Gestagenkomponente, dann erst auf höheren Östrogenanteil übergegangen werden.
Für Frauen mit Kontraindikationen für Östrogene können reine Gestagenpräparate angewandt werden. Die Einnahme der sog. „Minipille“ muß zur Aufrechterhaltung der Anwendungssicherheit sehr zuverlässig erfolgen. Nachteile: Zyklusstörungen, ggf. Amenorrhoe.
Frauen, die zu Androgenisierungserscheinungen neigen, sollten besser keine Präparate erhalten, die Nortestosteronabkömmlinge enthalten (ggf. Verstärkung von Akne und Seborrhoe). Geeigneter sind andere Gestagenderivate oder Gestagene mit antiandrogener Komponente.
Frauen in der Prämenopause können niedrigdosierte Kombinationskontrazeptiva („Mikropille“) oder reine gestagenhaltige Präparationen („Minipille“) erhalten, sofern keine Risikofaktoren vorliegen. Größtes Risiko stellt der gleichzeitige Nikotinkonsum dar, da er das Thromboserisiko auf ein Vielfaches erhöht.
Für Frauen mit geringer Compliance sind Depotpräparate (Injektionen alle 3 Monate, subkutane Implantate alle 3–5

Jahre) besser geeignet. Nachteilig sind auch hier auftretende Zyklusstörungen und Amenorrhoe.

PLUS

2.1.39 Hormonale Kontrazeptiva – Kontraindikationen

- anamnestische oder klinische Hinweise auf frische oder abgelaufene Thrombosen oder Thrombembolien, da östrogenhaltige Kontrazeptiva die Gerinnungsneigung steigern; eine oberflächliche Thrombophlebitis stellt keine Gegenanzeige dar
- Hinweise für systemische Gefäßerkrankungen; Arteriosklerose
- ungeklärte arterielle Hypertonie
- systemischer Lupus erythematodes
- ungeklärte Hyperlipidämien
- regelmäßige Einnahme von Medikamenten, die zur Induktion von steroidabbauenden Leberenzymen führen
- Einnahme von Antikonvulsiva, Barbituraten oder Tuberkulostatika
- Hinweise auf ein steroidabhängiges Malignom (Mamma-, Endometriumkarzinom), nicht abgeklärte gynäkologische Blutungen oder Befunde
- Schwangerschaft

Betreuung

Unter Anwendung hormonaler Kontrazeptiva sollten regelmäßige ärztliche Untersuchungen erfolgen. Initial sind nach 3 Monaten, danach jährlich allgemeinärztliche und gynäkologische Kontrollen erforderlich. Dabei muß ggf. auch die metabolische Stoffwechsellage (z. B. durch einen Glukosetoleranztest) abgeklärt werden. Auch bei Risikopatientinnen, wie Diabetikerinnen, ist die Anwendung niedrigdosierter monophasischer Kombinationskontrazeptiva oder alleiniger Gestagenpräparationen mit Einschränkung möglich.
Nach Absetzen des Kontrazeptivums kehrt die uneingeschränkte Fertilität schon im nächsten anwendungsfreien Zyklus wieder, das Abortrisiko ist nicht erhöht. Die Annahme einer erhöhten Erkrankungsinzidenz für Mamma-, Endometrium- oder Zervixkarzinom durch Anwendung hormonaler Kontrazeptiva ist widerlegt.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Orale Kontrazeptiva sind so sicher wie ihre genaue Anwendung! Da hormonale Kontrazeptiva Substanzen mit hoher pharmakologischer Wirksamkeit enthalten, sind regelmäßige klinische Kontrollen unerläßlich. Orale Kontrazeptiva haben neben ihrer hohen Sicherheit auch erwünschte vorteilhafte Nebeneffekte (wie Suppression von Ovarzysten).

Peri- und Postmenopause

englisch: menopause

Grundlagen

Die Menopause – als letzte spontane Monatsblutung – kennzeichnet das Ende der Fortpflanzungsfähigkeit. Sie tritt im Mittel mit 51 Jahren ein (Spannbreite 40–56 Jahre). Die Begriffe Perimenopause und Klimakterium umschreiben die Jahre davor und das Jahr danach. Die Postmenopause beginnt ein Jahr nach der Menopause und umfaßt den gesamten Zeitraum nach Aussetzen der Ovarialfunktion. Davon zu unterscheiden ist das Senium, das mit dem 65. Lebensjahr beginnt.

Ätiologie

Durch altersgebundene morphologische Ovarialveränderungen kommt es zur vermehrten Fibrose und bindegewebigen Umwandlung, die zu gleichzeitiger Erschöpfung des Follikelapparats und damit zur verminderten ovariellen Östrogensynthese führen. Die ovarielle Androgensynthese und -freisetzung wird dagegen wenig beeinflußt.
Der zunehmende Verlust an Steroiden in der Perimenopause führt zu gegenregulatorischen Veränderungen in der zentralnervösen Stimulation: Die Serumkonzentrationen von FSH erhöhen sich allmählich, es entsteht das Bild eines hypergonadotropen Hypogonadismus. Mit fortschreitender Perimenopause steigen auch die LH-Serumwerte an. Durch die fehlende negative Rückkoppelung sind die Gonadotropinspiegel in der Postmenopause beträchtlich erhöht. Im Senium fallen sie jedoch langsam wieder auf Werte der Prämenopause ab.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Der zunehmende Östrogenmangel äußert sich nicht ausschließlich an den Genitalorganen, sondern betrifft alle Zielorgane der Östrogene. So bestehen die peri- und postmenopausalen Veränderungen aus endokrinen, metabolischen und neurologischen Erscheinungen.

- Zyklusunregelmäßigkeiten (Meno-Metorrhagien, Hypermenorrhoe, Oligomenorrhoe)
- vasomotorische Symptome, hauptsächlich Hitzewallungen
- urogenitale Atrophie
- Osteoporose
- Alterung des kardiovaskulären Systems
- Hautalterung, Androgenisierungserscheinungen (s. Abb. 2.1.34)

Diagnostisches Vorgehen

Häufigste Anlässe für die Arztkonsultation sind Blutungsunregelmäßigkeiten und störende vasomotorische Symptome. An diesen subjektiven Beschwerden orientiert sich im wesentlichen auch die Diagnostik in der Perimenopause.

Anamnese

Im Vordergrund stehen vaso-vegetative Beschwerden
- Hitzewallungen
- Schweißausbrüche und Schlafstörungen
- Reizbarkeit
- Unruhe
- Ängstlichkeit
- Neigung zu Depressionen

und Klagen über Blutungsunregelmäßigkeiten. Gelegentlich werden Symptome wie relative Harninkontinenz, trockene Haut und Müdigkeit sowie Dyspareunie geschildert.

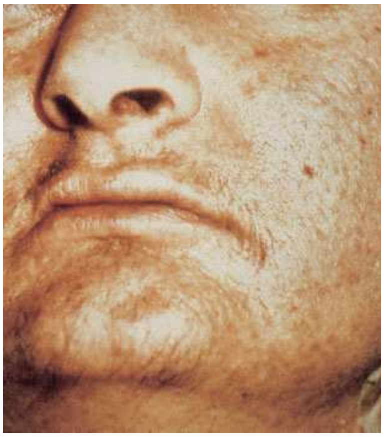


Abb. 2.1.34 Postmenopausale Hautveränderungen

Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen und gynäkologischen Untersuchung in der Perimenopause ist kein auffallender somatischer Befund zu erheben. Erst bei fortgeschrittener Postmenopause werden Alterungserscheinungen wie faltige Haut, urogenitale Atrophie und Osteoporose deutlich. Bei jeder Untersuchung sollte eine sorgfältige Überprüfung der Schilddrüse durchgeführt werden, da die Symptome einer Hyperthyreose den klimakterischen Beschwerden ähneln und außerdem Schilddrüsenerkrankungen zeitgleich häufiger auftreten.

Zusätzliche Untersuchungen

Zur Osteoporosediagnostik siehe Beitrag Metabolische Knochenerkrankungen.
Bei Blutungsstörungen wie Hypermenorrhoe und Meno-Metrorrhagie muß durch invasive Methoden (Hysteroskopie, Abrasio) eine uterine Neoplasie ausgeschlossen werden, da diese in ihrer Symptomatologie den klimakterischen Blutungsstörungen ähnelt.

Differentialdiagnose

DD 2.1.8 Differentialdiagnose Perimenopause

endokrine Erkrankungen
- Schilddrüsenerkrankungen
- Karzinoid

psychiatrische Erkrankungen
(evtl. durch die endokrine Umstellung verstärkt)

somatische Veränderungen anderer Genese
- Osteoporose anderer Ursache
- gynäkologische Neoplasien mit Häufigkeitsgipfel in der Peri- und Postmenopause (Endometrium-, Mamma-, Ovarialkarzinom)

Nikotin-, Alkohol- und Medikamentenabusus

Therapie

Die Wiederherstellung prämenopausaler Sexualsteroidkonzentrationen durch Hormonsubstitution mit Östrogenen, Gestagenen und gelegentlich Androgenen ist eine effektive symptomatische Therapie perimenopausaler Beschwerden. Sie ist auch zur Prävention östrogenmangelbedingter Folgen an Gefäß- und Skelettsystem geeignet (Langzeitmedikation).

Für eine regelmäßige Anwendung und gute therapeutische Ergebnisse ist die Motivation der Patientin ausschlaggebend. Die Therapie mit Sexualsteroiden ist indiziert, wenn die Patientin diese nach Beratung wünscht und keine Kontraindikationen bestehen (s. Tab. 2.1.57). Bei jeder Substitutionstherapie müssen Risiko und Nutzen abgewogen werden (s. Tab. 2.1.58). Für ein individuelles Therapieregime stehen mehrere Therapieformen und Applikationswege zur Verfügung (s. Tab. 2.1.59).

Tab. 2.1.57 **Perimenopausale Hormonsubstitution – Kontraindikationen**

absolut
- schwere Leberfunktionsstörungen
- akutes thrombembolisches Geschehen
- Mammakarzinom; nach erfolgreicher Karzinomtherapie sollten 3 Jahre Rezidivfreiheit abgewartet werden, bevor eine Hormonsubstitution erwogen wird

relativ
- Uterusmyome mit Wachstumstendenz
- Endometriose
- abgelaufene Thrombose oder Embolie
- schwere Lebererkrankungen, Hepatitis

Tab. 2.1.58 **Perimenopausale Hormonsubstitution – Nutzen/Risiko-Abwägung**

Nutzen
- Milderung des psycho-vegetativen Syndroms, Hebung der Lebensqualität
- Progressionshemmung altersabhängiger Veränderungen
- Osteoporoseprophylaxe
- Reduzierung des kardiovaskulären Risikos
- Senkung der Serumlipide, Korrektur der Dyslipidämie

Risiken
- evtl. erhöhtes Mamma- und Endometriumkarzinom-Risiko
- gering erhöhte Thromboseneigung

Tab. 2.1.59 **Formen der hormonalen Therapie**

Monotherapie
Östrogene
- konjugierte Östrogene (equine Östrogene 0,3–1,25 mg/d oral)
- veresterte Östrogene (Östradiolvaleriat oder -proprionat 1–2 mg/d oral)
- mikronisiertes Östradiol (1 mg/d oral oder 25 – 100 μg/d transdermal)
- Östriol (2 – 6 mg/d oral oder intravaginal) bei vegetativen Symptomen oder urogenitaler Atrophie

Gestagene
bei perimenopausalen Frauen mit genügend endogenem Östradiol oder bei Kontraindikationen gegen Östrogene
- Medroxyprogesteron (5–20 mg/d)
- Norethisteronacetat (5–10 mg/d)
- Medrogeston (5 mg/d)

Androgene
z. B. bei Libidoverlust, Osteoporose, schwerer Depression
- Testosteronproprionat (20 mg/d oder als Implantat 100 mg monatlich)

Kombinationstherapie
Östrogen-Gestagen-Therapie als
- zyklusähnliche Sequentialtherapie (mit Blutungen)
- kontinuierliche Östrogentherapie mit Gestagengabe alle 3–4 Monate
- Simultantherapie mit Östrogen- und Gestagengabe täglich (keine vaginalen Blutungen)

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Der Zugewinn an Lebensqualität oder womöglich auch an Lebensjahren durch Substitutionstherapie mit Sexualsteroiden überwiegt die möglichen Risiken einer Entstehung von hormonabhängigen Tumoren.

Hormonaktive Ovarialtumoren

englisch: hormone-secreting ovarian tumors

Grundlagen

Ovarialtumoren mit endokriner Aktivität stellen etwa 5% aller Ovarialtumoren dar; die malignen Formen dieser Tumoren repräsentieren weniger als ein Zehntel aller Ovarialkarzinome. Zwar liegt die tatsächliche Zahl an hormonaktiven Ovarialtumoren wahrscheinlich höher, die Mehrzahl tritt jedoch klinisch nicht in Erscheinung.

Atiologie

Es werden mehrere Klassen von hormonaktiven Ovarialtumoren unterschieden, wobei neoplastische und nichtneoplastische Prozesse ursächlich für klinische und endokrine Veränderungen sein können (s. Plus 2.1.40).

PLUS

2.1.40 Hormonaktive Ovarialtumoren – Klassifikation

Steroidhormon-produzierende Tumoren
- Keimleisten- und Stromatumoren
- Granulosa-Stromazelltumoren
- Thekazelltumoren
- Sertoli-Zelltumoren (Androblastome)
- Gynandroblastome: sehr selten
- Lipidzelltumoren
- Gonadoblastome
- Tumoren mit funktionsfähigem Stroma

Gonadotropin-sezernierende Tumoren
- Chorionkarzinom
- embryonales Karzinom
- gemischte unreife Keimzelltumoren
- Ovarialkarzinome mit ektoper Choriongonadotropinproduktion

hochdifferenzierte Teratome
- Struma ovarii
- Karzinoid, Hypophysenadenome

tumorartige Veränderungen
- solitäre oder multiple Follikelzysten: meist asymptomatisch
- Hyperplasie des ovariellen Stromas
- Luteom in der Schwangerschaft: Luteinzellhyperplasie mit Androgenisierung

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Mehrzahl der hormonaktiven Tumoren fällt durch die klinischen Symptome einer Überproduktion von Steroidhormonen oder Veränderungen an den hormonsensitiven Endorganen auf (s. Tab. 2.1.60). Dabei produzieren viele hormonaktiven Ovarialtumoren Östrogene, einige aber auch Androgene oder Progesteron sowie gelegentlich Kortikosteroide. Selten kommen Tumoren mit Sekretion von HCG, Schilddrüsenhormon oder anderen Hormonen des Hypophysenvorderlappens vor.

Tab. 2.1.60 **Hormonaktive Ovarialtumoren – Symptome**

östrogenbetonte Manifestationen
- isosexuelle Pseudopubertas praecox
- beschleunigtes Knochenwachstum mit vorzeitigem Schluß der Epiphysenfugen
- irreguläre vaginale Blutungen (Hypermenorrhoe)
- postmenopausale Blutungen
- Blutungen bei Endometriumkarzinomen
- Mastodynie

androgenbetonte Erscheinungen
- heterosexuelle Pubertas praecox
- Virilisierung mit rascher Progredienz
  - Akne
  - Hirsutismus
  - Stimmveränderung
  - maskuliner Körperbau
- Amenorrhoe
- unregelmäßige Menses

kombinierte Hormonwirkungen (Östrogene, Androgene, andere)
- Virilisierung mit zeitgleicher zystischer Hyperplasie des Endometriums
- deziduale Transformation des Endometriums durch Progesteroneinfluß
- Cushing-Syndrom durch ektope Kortisolsekretion

Wirkungen ektoper Gonadotropinproduktion
- isosexuelle Pseudopubertas praecox
- irreguläre Menses
- rasche Vergrößerung der Mammae

Veränderung durch ektope Hormonproduktion
- Struma ovarii
  - Zeichen der Thyreotoxikosis
  - Vergrößerung der Schilddrüse (15%)
- Karzinoid
  - Karzinoidsyndrom (Hitzewallungen, Gesichtsrötung, Diarrhoe, Pulmonalstenose, periphere Ödeme)
- Strumakarzinoid
  - Symptome beider Erkrankungen
- selten
  - Teratome mit Hypophysengewebe: Freisetzung von ACTH (Cushing-Syndrom), Hyperprolaktinämie
- selten
  - Tumoren mit ektoper Hormonproduktion: Zeichen des Hyperparathyreoidismus, Cushing-Syndrom

Diagnostik

Die Diagnose beruht auf Anamnese, körperlicher Untersuchung und bildgebender Diagnostik (s. Plus 2.1.41). Die endokrine Diagnostik dient nur der Bestätigung der Produktion von hormonaktiven Substanzen bei vorliegender körperlicher Stigmatisierung und vorliegendem Ovarialtumor.

Die Behandlung von Ovarialtumoren ist davon unabhängig. Die Bestimmung von Hormonen kann jedoch als ein Marker für die komplette Entfernung des Herdes oder bei metastatischem Verlauf für das Ansprechen der Chemotherapie verwendet werden.

PLUS

2.1.41 Hormonaktive Ovarialtumoren – Diagnostisches Vorgehen

Anamnese
- Symptome, ihr zeitlicher Verlauf und Progredienz
- Unterbauchschmerzen oder Menstruationsstörungen

Körperliche und gynäkologische Untersuchung
- Stigmatisierung (Hirsutismus, Alopezie, Striae, Stammfettsucht bei androgenbildenden Tumoren, Ödembildung, Gewichtszunahme, Hautverfärbungen bei östrogenbildenden Tumoren)
- tastbarer Tumor im Unterbauch

Bildgebende Verfahren
- gynäkologischer Ultraschall: Raumforderung im Bereich eines oder beider Ovarien mit zystischen und/oder soliden Anteilen
- ggf. zusätzlich Computertomographie des Unterbauchs oder gesamten Abdomens, falls Metastasen erwartet werden
- seitengetrennte Katheterisierung der abführenden Ovarvenen unter radiologischer Kontrolle: Seitenlokalisation von hormonbildenden Ovarialtumoren ohne offensichtliche Größenveränderung der Ovarien

Je nach vermuteter Sekretion des hormonaktiven Tumors können aus dem Serum oder dem 24 h-Urin endokrinologische Parameter bestimmt werden.

Therapie

Nach Sicherung der Diagnose und Seitenzuordnung des Tumors ist die chirurgische Entfernung die Methode der Wahl. Dies geschieht bei sicherer Benignität durch laparoskopische Ovariektomie, bei zweifelhaftem Befund oder beträchtlicher Größenausdehnung durch Laparotomie.

Bei Frauen mit Kinderwunsch kann bei einseitiger Lokalisation eines Ovarialtumors ein organerhaltendes Vorgehen diskutiert werden. Bei beidseitigen benignen Befunden ist ebenfalls ein organerhaltendes Vorgehen gerechtfertigt. Bei malignen Tumoren ist ein solches fertilitätserhaltendens Vorgehen nur bei sehr frühen Stadien und unter Mitnahme eines großen Biopsats aus dem kontralateralen Ovar gerechtfertigt. Bei Frauen nach der Menopause empfiehlt sich die bilaterale Salphingoophorektomie mit Hysterektomie.
Nach Entfernung des Befunds geschieht die Nachkontrolle durch Bestimmung der vor Operation erhöht gefundenen endokrinen Parameter im Serum (Serummarker). Die Normalisierung der Befunde spricht für die komplette Entfernung des hormonproduzierenden Ovargewebes.
Bei Vorliegen eines malignen Befundes (metastasiertes Chorionkarzinom) ist eine postoperative Chemotherapie notwendig. Keimzelltumoren wie der Granulosazelltumor sprechen auf eine homogene Bestrahlung des kleinen Beckens und der paraaortalen Lymphknoten gut an. Gegebenenfalls muß erneut operativ interveniert werden, z. B. um einen Rezidivtumor oder intraabdominale Metastasen zu entfernen. Zur Behandlung von Stigmatisierungen kann eine hormonale Zusatztherapie erfolgen.

Verlauf und Prognose

Die Prognose hängt von der Art des Tumors ab und ist bei benignen Prozessen im allgemeinen sehr gut. Gelegentlich treten Ovarialtumoren ähnlichen oder gleichen histologischen Typs im kontralateralen Ovar auf, was eine erneute operative Intervention erfordert.
Bei malignem Geschehen hängt die Prognose von der Ausbreitung und der Chemo- oder Radiosensitivität des Tumors ab. Für Erkrankungen wie das Chorionkarzinom ist diese im allgemeinen gut, für aggressive Ovarialkarzinome ungünstig.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die Behandlung von hormonaktiven Ovartumoren richtet sich nach deren Aggressivität und kann manchmal auch in fertilen Jahren ohne Einbuße der Fruchtbarkeit erfolgen. Eine hormonale Substitution mit ovariellen Sexualsteroiden ist nach Verlust der Ovarien meistens möglich.

SERVICE Weibliche endokrine Störungen

Literatur

DeGroot LJ: Female Reproduction. Endocrinology 3, WB Saunders, Philadelphia (1995) 1993–2170
Übersichtsarbeit mit aktuellen Hinweisen zu Diagnostik und Therapie von allen wichtigen gynäkologischen Endokrinopathien.

Kaiser R, Leidenberger FA: Hormonbehandlung in der gynäkologischen Praxis. 8. neubearb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-357408-6
Sehr kompakt und gut geschriebenes Kompendium zu Fragen der Therapie in der gynäkologischen Endokrinologie.

Leidenberger FA: Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Springer, Heidelberg (1992) 67–90
Sehr übersichtliche und didaktisch gut aufgebaute Arbeit mit den wesentlichen Literaturquellen zum Thema.

Yen SSC: I Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. II Chronic anovulation due to CNS-hypothalamic-pituitary dysfunction. In: Yen SSC, Jaffe RB (Hrsg): Reproductive Endocrinology. WB Saunders, Philadelphia (1991) 576–688
Umfassende Arbeit über die Grundlagen der Reproduktionsendokrinologie mit Hinweisen für die praktische Anwendung. Zitierung aller für dieses Gebiet bedeutsamen Literaturquellen der letzten Jahre.

Keywords

female reproduction, gynecologic endocrinopathy, chronic anovulation, reproductive endocrinology

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Steriltät, Michaelisstr. 16, 24105 Kiel, Tel 0431/5972100 oder 5972101, Fax 0431/5972149
Wunschkind e.V., Verein der Selbsthilfegruppen für Fragen ungewollter Kinderlosigkeit, SEIN e.V., Fehrbellinerstr. 92, 10119 Berlin, Tel 030/69040839, Fax 030/69040838, Internet: httP://www.ferti.net/du/pub/patient.htm

Patientenliteratur

Sautter T: Unerfüllter Kinderwunsch. 2. Aufl. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-272-1
Mögliche Ursachen, Untersuchungen, Behandlungsmethoden.

2.1.7 Endokrinologie von Schwangerschaft und Plazenta

Winfried G. Rossmanith

Auf einen Blick

- Schwangerschaftserhaltende und wachstumsfördernden Hormone kennzeichnen die endokrin-metabole Lage der Schwangerschaft vom ersten bis ins dritte Trimenon, gegen Ende dominieren geburtsfördernde Faktoren
- diese Hormone entstammen drei Kompartments: Fetus, Plazenta und Mutter
- Fetus und Plazenta ergänzen sich in Biosynthese und Sekretion der Hormone, sie bilden die sog. feto-plazentare Einheit
- Hormonbestimmungen in der Schwangerschaft sind angezeigt bei Schwangerschaftskomplikationen (Abort, Extrauteringravidität), bei fetaler Wachstumsstörung und eingeschränkter plazentarer Funktion
- unter Beachtung der Plazentagängigkeit von Pharmaka sowie der schwangerschaftsspezifischen Veränderungen bei der Mutter können mütterliche und selten auch fetale Endokrinopathien in der Gravidität behandelt werden

Grundlagen

Während der Schwangerschaft findet eine einzigartige Adaptation statt, die das biologische System der Mutter durch metabolische, immunologische und endokrine Veränderungen an die wachsenden Bedürfnisse des kindlichen Organismus anpaßt. Beginn, Aufrechterhaltung und Ende der Schwangerschaft hängen von vielen hormonell beeinflußten Vorgängen ab, deren koordiniertes Zusammenspiel entscheidend ist.

Das intrauterine Leben wird durch mütterliche Stoffwechselprodukte und Nährsubstanzen erhalten. Die Plazenta gewährleistet den An- und Abtransport von hormonalen und metabolischen Produkten für den Feten sowie den Austausch zwischen Fetus und Mutter. Zwischen dem mütterlichen und dem wachsenden fetalen Organismus entsteht eine endokrin-metabolische Symbiose.

Physiologie

Plazenta

Die Plazenta besitzt zwei Zelltypen, die verschiedene Hormone bilden:
- Zellen des Synzytiotrophoblasten, die vornehmlich Proteohormone bilden, welche hypophysären Substanzen und Sexualsteroiden ähneln
- Zytotrophoblastzellen, die Neuropeptide mit struktureller Ähnlichkeit zu hypothalamischen Releasing-Faktoren, z. B. zu Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), oder Corticotropin-Releasing-Faktoren (CRF), produzieren

Die Informationsübertragung innerhalb der Plazenta sowie ihre Kommunikation mit nichtplazentaren Zielgeweben erfolgt über hormonale Signale. Synthese und Freisetzung dieser plazentaren Hormone unterliegen funktionellen Regelkreisen. Da sich Trophoblastzellen im Verlauf der Differenzierung verändern, ist es schwierig, den unterschiedlichen Plazentazellen eindeutige Rollen für die endokrine Regulation des Organs zuzuschreiben.
Neben plazentaspezifischen Produkten findet man in der Plazenta auch Substanzen, die üblicherweise in neuroendokrinen Organen wie Hypophyse und Hypothalamus oder in übergeordneten Hirnarealen vorkommen. Die Synthese und Freisetzung dieser plazentaren Neuropeptide ist (sehr) ähnlich reguliert wie die der Freisetzung von hypothalamischen Neuropeptiden.

Feto-plazentare Einheit

In der Schwangerschaft stammen endokrine Produkte größtenteils aus 3 Quellen:
- dem Feten
- der Plazenta
- der Mutter

Einige Hormone können nur gemeinsam von zwei oder gar allen drei Kompartments gebildet werden. So weist die Plazenta Enzyme wie Sulfatasen, Isomerasen und Dehydrogenasen auf, die vom Feten nicht gebildet werden. Umgekehrt besitzt der Fetus reiche enzymatische Aktivität für die Konjugation von Steroiden. Fetus und Plazenta ergänzen sich in ihren endokrinen Funktionen – sie bilden eine „feto-plazentare Einheit“.
In den ersten Wochen der Schwangerschaft sezerniert das Corpus luteum graviditatis unter HCG-Einfluß zunehmend Progesteron. Nach der 10. Schwangerschaftswoche übernimmt die Plazenta die Progesteronbildung. Dafür braucht sie mütterliches Pregnenolon.
Progesteron fördert
- das uterine Wachstum
- die endometriale Umformung sowie
- die Sekretion zur Optimierung der Nidationsmilieus

Außerdem hemmt Progesteron die uterine Kontraktilität und gewährt Immuntoleranz durch Suppression der zytotoxischen Lymphozytenaktivität. Progesteron ist als Substrat für die Produktion von Gluko- und Mineralokortikoiden wichtig, da die fetale Nebennierenrinde keine Dehydrogenaseaktivität besitzt. Im Gegenzug bietet der fetale Stoffwechsel der Plazenta 19-Steroide als Präkursoren für die Östrogensynthese an. Vornehmlich in der Plazenta werden Androgenvorstufen zu Östrogenen umgewandelt.
- Östron (E1) und Östradiol (E2) werden aus großen Mengen an Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) aus der fetalen Nebennierenrinde gebildet. Die Produktion von Östradiol steigt mit der Schwangerschaftsdauer an; im letzten Trimenon schwanken die Serumkonzentrationen zwischen 6 und 40 ng/ml
- Östriol (E3) entstammt der plazentaren Bildung aus 16-hydroxyliertem DHEA. Es entstehen in der späten Schwan-

gerschaft pro Tag etwa 50 mg Östrogene, überwiegend Östriol. Dieses wird in der mütterlichen Leber konjugiert und als Glukuronid ausgeschieden

Östrogene stimulieren die Durchblutung und das Wachstum von Uterus und Brustdrüse durch vermehrte Proteinsynthese und Lipolyse.

Freie Steroide können die Plazentaschranke leicht passieren. Der Fetus schützt sich vor hohen Steroidspiegeln, indem er in allen Organen durch Sulfokinase die freien Steroide konjugiert und damit inaktiviert.

Endokrinologie der Schwangerschaft

Frühestes Signal einer eingetretenen Schwangerschaft ist die Sekretion von humanem Choriongonadotropin (HCG). Die biologischen Funktionen des HCG sind vielfältig (s. Plus 2.1.42).

Als Proteohormon wird Relaxin in Plazenta, Dezidua und Corpus luteum synthetisiert. Relaxin wird ins mütterliche Serum sezerniert und steigt in der mütterlichen Zirkulation während des ersten Trimenons an, ab dem zweiten Trimenon bleiben die Serumkonzentrationen konstant (s. Plus 2.1.42).

Die Struktur des humanen Plazentalaktogens (HPL) weist enge Verwandtschaft mit menschlichem Prolaktin und Wachstumshormon auf. In der Gravidität steigen die HPL-Konzentrationen stetig an und gelangen ins fetale und mütterliche Kompartment (s. Plus 2.1.42).

Schon wenige Tage nach Implantation lassen sich schwangerschaftsspezifische Proteine mit unklarer physiologischer Funktion nachweisen. Plazentares Schwangerschaftsprotein (SP1) sowie das „pregnancy-associated placental protein A" (PAPP-A) sind in ihrer Synthese progesteronabhängig; ihre Serumkonzentrationen korrelieren daher mit denen des Progesterons, HCG und HPL. PAPP-A hemmt spezifisch die Gewebselastase und wirkt immunsuppressiv.

Fetale Endokrinologie

Die Reifung der neuroendokrinen Regulation beginnt schon sehr früh. Spätestens ab der 14. Schwangerschaftswoche sind Hypothalamus und Hypophyse des Feten funktionsfähig. Negative und positive Rückkoppelungsmechanismen bilden sich sehr bald aus; die regelrechte Aktivität zentraler Steuerzentren ist damit Mitte des zweiten Trimenons gegeben.

Die fetale Nebenniere bildet, von HCG stimuliert, bereits ACTH-unabhängig Kortikosteroide. Ab der 20. Schwangerschaftswoche stimuliert dann ACTH die adrenale Steroidogenese. Dabei ist die fetale Nebennierenrinde jedoch beständig von der Zufuhr maternalen Cholesterins abhängig. Gegen Schwangerschaftsende deckt der Fetus seinen Kortisolbedarf größtenteils selbst. Da der zirkadiane Rhythmus in der mütterlichen Kortisolsekretion während der Schwangerschaft erhalten bleibt, hemmen hohe morgendliche Kortisolspiegel die fetale ACTH-Sekretion und damit die DHEAS-Synthese und Östriolsekretion.

Die fetale Schilddrüse ist ab der 10. Schwangerschaftswoche in der Lage, Jod als Voraussetzung für die Synthese der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Triiodthyronin (T3) zu konzentrieren. Die Serumspiegel der Schilddrüsenhormone liegen im ersten Trimenon sehr niedrig. Ab der 20. Schwangerschaftswoche stimulieren steigende Konzentrationen fetalen Thyreotropins (TSH) die Schilddrüse, so daß gegen Gestationsende die fetalen T4-Serumspiegel die mütterlichen übertreffen. Gesamt- und freies T3 sind über die gesamte Schwangerschaft niedrig; die Werte des inaktiven reversen T3 (rT3) liegen dagegen hoch und laufen mit den T4-Konzentrationen parallel.

In Dottersack und fetaler Leber wird α-Feto-Protein (AFP) als saures Glykoprotein gebildet, das nach Ausscheidung im fetalen Urin ins Fruchtwasser gelangt und auch in der maternalen Zirkulation nachweisbar wird. Fetale Fehlbildungen im Neuralrohr führen zu hohen AFP-Konzentrationen im mütterlichen Serum und Fruchtwasser. Während des zweiten Trimenons finden sich im fetalen Serum und im Fruchtwasser höchste Konzentrationen, die bis zur Entbindung beständig abfallen. In der mütterlichen Zirkulation werden Spitzenkonzentrationen erst im dritten Trimenon gemessen. AFP regelt wahrscheinlich die Immuntoleranz des Schwangerschaftsprodukts und den Proteintransport von Steroidhormonen.

Mütterliche Endokrinologie in der Schwangerschaft

Bei den schwangerschaftsbedingten morphologischen Veränderungen im Hypophysenvorderlappen steht die Hypertrophie der meisten sezernierenden Zellen im Vordergrund.

- Prolaktin steigt im Serum im Verlauf der Gravidität an (Bildung in Hypophyse und Dezidua). Den Beginn der Laktation in der Gravidität verhindern jedoch hohe Konzentrationen an zirkulierendem Progesteron
- Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) und Thyreotropin (TSH) werden in der Gravidität vermehrt freigesetzt unter Beibehaltung der zirkadianen Rhythmik. Die Serumkonzentrationen steigen zwar an, die freien Konzentrationen bleiben jedoch infolge erhöhter Bindung an Transportproteine unverändert
- die Gonadotropinsekretion ist infolge steigender Konzentrationen plazentarer Sexualsteroide während der Gravidität supprimiert
- die 24 h-Sekretion des Wachstumshormons GH nimmt in der Gravidität zu

In der Schwangerschaft nimmt das Volumen der mütterlichen Schilddrüse infolge vermehrter Durchblutung und Stimulation durch HCG zu. Die mütterliche Stoffwechsellage bleibt aber euthyreot, da

- durch östrogenstimulierte Synthese in der Leber es zu steigenden Konzentrationen von thyroxinbindendem Globulin kommt, das vermehrt T4 und T3 bindet
- praktisch kein maternales TSH und nur sehr wenig T3 und T4 die Plazentaschranke passieren
- Jodid die Plazenta ungehindert passiert und dadurch die fetale Schilddrüse in ihrer Entwicklung auf ein beständiges Jodangebot durch die Mutter angewiesen ist

Um den maternalen Kalziumbedarf zu sichern, wird aus der Nebenschilddrüse vermehrt Kalzitonin freigesetzt. Die duodenale Resorption von Kalzium aus der Nahrung wird gesteigert, Vitamin D begünstigt die enterale Kalziumaufnahme und sichert dadurch indirekt das Angebot für den Feten. Trotzdem kommt es bei steigendem fetalem Bedarf zur negativen maternalen Kalziumbilanz, denn der Fetus deckt während der gesamten Schwangerschaft seinen Kalziumbedarf ausschließlich durch die Mutter.

Während der Schwangerschaft verdreifacht sich die Produktion von Kortisol aus der Nebennierenrinde. Gleichzeitig stimulieren steigende Östrogenkonzentrationen in der Leber die Synthese von Transportglobulinen. Dadurch bleiben die freien Serumkonzentrationen trotz des Gesamtkortisol-Anstiegs unverändert.

Durch Regulation der renalen Natrium-Kalium-Ausscheidung steuert Renin das mütterliche Blutdruckverhalten und Plasmavolumen. Eine Aktivierungskaskade steigert die renale Aldosteronsekretion: Dadurch erhöht sich der Gefäßtonus, Natrium wird vermehrt retiniert, durch Wasserbindung dehnen sich intra- und extravasaler Raum aus. Progesteron wirkt antagonistisch und unterbindet die aldosteronbedingte Ödemneigung.
Infolge plazentarer Proteohormone mit diabetogenen Partialwirkungen (HPL, Wachstumshormon, Kortisol, Sexualsteroide) ist die Stoffwechsellage der Schwangerschaft durch
- eine progressive Hyperinsulinämie
- vermehrte Neigung zu Ketoazidose
- Erhöhung der Plasmalipide

charakterisiert. Es entwickelt sich eine gegenregulatorische Insulinhypersekretion: Ist während der Frühschwangerschaft die Glukosetoleranz noch unverändert, kommt es in der fortschreitenden Gravidität zum erhöhtem Insulinantagonismus und damit zu relativer Insulinresistenz. Die Glukosetoleranz verschlechtert sich, zeitgleich erhöht sich die Glukoneogenese. Durch vermehrte Glykogeneinlagerung werden ausreichende Glukosemengen für den Fetus bereitgestellt.

PLUS

2.1.42 Hormonwirkungen in der Schwangerschaft

Die Wirkungen von HCG sind vielfältig
- in der Frühschwangerschaft erhält HCG das Corpus luteum und damit die Steroidproduktion in diesem Organ
- ab der 10. Schwangerschaftswoche übernimmt die Plazenta die Synthese der Sexualsteroide durch intraplazentare Produktion vollständig (Zeit des luteoplazentaren Übergangs). In der fortschreitenden Schwangerschaft unterstützt HCG die Progesteronsynthese in der Plazenta
- ab der 16. Schwangerschaftswoche stimuliert HCG die Testosteronsynthese und -freisetzung aus den fetalen Testes und führt bei männlichen Feten zur Reifung der hypothalamisch-hypophysären Regulation. Außerdem hat HCG trophische Effekte auf die fetale Nebenniere
- HCG wirkt durch Hemmung der Proliferation von T-Lymphozyten und der Freisetzung von Zytokinen immunosuppressiv und führt zur Immuntoleranz der Schwangerschaft

Wirkungen von Relaxin in der Gravidität
- Relaxin hemmt synergistisch mit Progesteron die uterine Kontraktilität während der Schwangerschaft
- nach Abfall von Progesteron gegen Ende der Gestation fördert Relaxin die Dilatation des Zervikalkanals und damit den Geburtsbeginn
- Relaxin führt zur Lockerung des Bandapparats und damit zur Nachgiebigkeit des knöchernen Beckens, was die Geburtsbereitschaft unterstützt

HPL stimuliert die Differenzierung und das Wachstum der maternalen Brustdrüse. Außerdem fördert HPL die Lipolyse, wirkt glykogenolytisch und erhöht die Freisetzung von IGF-1 aus der Dezidua.

Klinisches Bild und Diagnostik

Endokrinologisch dominieren in der Gravidität bis ins dritte Trimenon ein schwangerschaftserhaltender Metabolismus sowie wachstumsfördernde Hormone. Die Mutter stellt dadurch über den gesamten Schwangerschaftszeitraum für das Kind eine anabole Stoffwechsellage bereit. Der steigende fetale Protein-, Lipid- und Kohlenhydratbedarf wird durch Aktivierung der mütterlichen gastrointestinalen Resorption und durch Mobilisierung maternaler Depots gesichert.
Ab dem dritten Trimenon zu Ende der Gestation verändert sich dieses endokrin-metabolische Milieu zugunsten der geburtsfördernden Faktoren, die die Beendigung der Schwangerschaft signalisieren. Wahrscheinlich werden diese Faktoren in den plazentaren Trophoblastzellen selbst produziert. Ein wichtiger, womöglich geburtsfördernder Faktor, das plazentare CRF, stammt überwiegend aus plazentarem oder paraplazentarem Gewebe wie uteriner Dezidua, fetalen Membranen oder angrenzenden Trophoblastzellen. Dieses Hormon wird von seiner lokalen Produktionsstelle freigesetzt und kann die angrenzenden Trophoblasten in ihrer Funktionalität und Sekretionsweise beeinflussen. Außerdem kann dieses plazentare Neuropeptid in die maternale und fetale Zirkulation freigesetzt werden: So steigen die Serumkonzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft als Ausdruck wachsender plazentarer Produktion an. Zu Ende der Gravidität löst wahrscheinlich der rasche Anstieg des biologisch aktiven, freien CRF zusammen mit abfallenden plazentaren Sexualsteroiden (insbesondere Progesteron) durch Stimulation der Prostaglandinsynthese den Geburtsbeginn aus.

Endokrine Diagnostik

Die Bestimmung von Hormonen in der Schwangerschaft dient neben der diagnostischen Beurteilung des gegenwärtigen mütterlichen, fetalen und plazentaren Zustands auch prognostischen Aussagen über den weiteren Gestationsverlauf. Die heutigen immunologischen Detektionsmethoden zeichnen sich durch hohe Sensitivität aus; ihre Spezifität ist in der Frühgravidität am höchsten (s. Tab. 2.1.61).
Ein generelles endokrines Screening aller Schwangeren ist nicht angebracht. Die gezielte Bestimmung ausgewählter Parameter ist jedoch bei fetalen oder maternalen Risiken indiziert, auch wenn nichtinvasive bildgebende Verfahren einen Großteil des früheren Indikationsspektrums abgelöst haben. Eine gefährdete Gravidität kann durch die Bestimmung plazentarer (s. Plus 2.1.43) oder feto-plazentarer (s. Plus 2.1.44) Sekretionsprodukte noch vor Eintritt der klinischen Symptomatik erkannt werden. Durch engmaschige Kontrollen und rechtzeitige Intervention lassen sich kindliche und mütterliche Morbidität und Mortalität senken. Zur höheren Treffsicherheit empfehlen sich Mehrfachbestimmungen je nach Fragestellung in täglichen bis wöchentlichen Intervallen.
Die klinische und endokrinologische Diagnostik endokriner Erkrankungen bei der Schwangeren verläuft prinzipiell nach den gleichen Richtlinien wie bei Nichtschwangeren. Die besondere endokrin-metabolische Stoffwechsellage der Gravidität kann aber die klinische Symptomatik mütterlicher Endokrinopathien verschleiern. Infolge
- des veränderten zirkulierenden Blutvolumens
- der erhöhten metabolischen Clearance-Raten für die meisten endokrinen Produkte sowie
- der gesteigerten Bindung an spezifische Transportproteine im Serum

gelten für die meisten endokrinen Serumparameter andere Richtwerte als außerhalb der Gravidität.

Tab. 2.1.61 **Bestimmung endokriner Parameter in der Gravidität – Empfehlungen**

Untersuchungsziel	Methode	Sensitivität	Spezifität
vermutete Schwangerschaft (Frühnachweis)	β-HCG (Urin, Serum)	> 90	90–95
vermutete gestörte Frühgravidität (1. Trimenon)	β–HCG (Serum) 17–β–Östradiol (Serum) Progesteron (Serum) SP1	80–90 80–90 60–90 80–90	90–95 60–100 65–100 80–90
vermutete gestörte Plazentafunktion (2.–3. Trimenon)	Östriol (Serum, Urin) HPL (Serum) DHEAS–Test (Serum)	35–80 40–55 55–80	45–70 85–90 70–90
vermutete gestörte Plazentafunktion bei mütterlicher Endokrinopathie (Diabetes)	Östriol (Serum, Urin) evt. DHEAS–Test nicht bestimmen: HPL, SP1 (falsch-hohe Werte!)	85–95	45–75
Mißbildungsdiagnostik – Neuralrohrdefekte – Chromosomenanomalien (2. Trimenon)	 AFP (Serum, Fruchtwasser) AFP+β-HCG + unkonjugiertes Östriol (Serum)	 70–90 70–85	 80–90 60–70
vermutete fetale Endokrinopathie (2. und 3. Trimenon)	TSH, fT3, fT4 (Nabelschnurblut) Kortisol, Androgene, 17-OH-Progesteron (Nabelschnurblut, Fruchtwasser)		

PLUS

2.1.43 Diagnostik plazentarer Sekretionsprodukte

Obwohl die sonographische Diagnostik gerade in der fortgeschrittenen Gravidität ihren sicheren Stellenwert hat, können bei speziellen Fragestellungen sowohl endokrine Bestimmungen wie auch dynamische endokrine Tests ihre relative Bedeutung haben.

Humanes Choriongonadotropin (HCG): Wegen seiner Bedeutung als zuverlässiger Schwangerschaftsnachweis sowie für die prognostische Einschätzung der Gravidität ist HCG das am häufigsten bestimmte plazentare Hormon. Die HCG-Konzentrationen sind in der Frühschwangerschaft am höchsten, fallen bis zur 20. Woche ab und bleiben dann bis zum Ende der Gravidität stabil. Deshalb kann die HCG-Bestimmung nicht zur Diagnostik von plazentaren oder fetalen Störungen in der späten Schwangerschaft herangezogen werden.

Humanes Plazentalaktogen: Bei fehlenden Tagesschwankungen und ausschließlich plazentarem Produktionsort eignet sich HPL theoretisch zur Überwachung der Plazentafunktion. Bis zum letzten Trimenon verzehnfacht sich die plazentare HPL-Freisetzung und erreicht um die 34. bis 36. Schwangerschaftswoche ein stationäres Gleichgewicht. Entscheidend ist der Verlauf der HPL-Konzentrationen bei der Überwachung einer gefährdeten Gravidität im ersten und zweiten Trimenon. In der späten Schwangerschaft ist die Bestimmung von HPL nicht mehr geeignet.

Progesteron: In der Frühgravidität können Progesteron und 17-Hydroxyprogesteron zur Überwachung der gefährdeten Gravidität und bedingt zur Diagnostik einer Extrauteringravidität verwandt werden. 17-Hydroxyprogesteron steigt in der frühen Schwangerschaft als Ausdruck lutealer Aktivität. Mit Beginn des zweiten Trimenons sinken die Konzentrationen wieder auf die Ausgangswerte, was die mangelnde Fähigkeit der Plazenta zur 17-Hydroxylierung anzeigt. In der späten Schwangerschaft hat die Bestimmung beider Parameter keine klinische Bedeutung mehr.

Östradiol: Da im letzten Schwangerschaftstrimenon gleiche Mengen an Östradiol aus mütterlichen wie fetalen Präkursoren entstehen, ist die Östradiolbestimmung in der Spätschwangerschaft für die Beurteilung des fetalen Zustands unbedeutend.

Östriol: Seine Serumkonzentration hängt von der Bereitstellung fetaler Präkursoren für die plazentare Steroidsynthese ab. Deshalb spiegeln die Serumspiegel des Östriols die intakte feto-plazentare Einheit wider und sind in der späten Schwangerschaft ein guter Indikator für eine ausreichende Funktion. Sowohl freies als auch Gesamtöstriol sind für die Überwachung der gefährdeten Spätschwangerschaft (hypotrophe Feten, Retardierung, Überschreitung des Geburtstermins) geeignet. Die Serummengen sind jedoch interindividuell sehr verschieden (20–40%). Wegen besserer Praktikabilität hat die Bestimmung des Serumöstriols die Messung der Gesamtöstrogene im Urin abgelöst.

Funktionstests für die Erfassung der ausreichenden plazentaren Sekretion sind heute nur noch in Ausnahmefällen gerechtfertigt, da ihre Aussagekraft eingeschränkt ist und sensitive bildgebende Verfahren oder fetales Monitoring zur Beurteilung des plazentaren Zustands zur Verfügung stehen.

2.1.44 Fetale endokrine Sekretionsprodukte

α-Fetoprotein (AFP) erreicht im mütterlichen Serum oder Fruchtwasser höchste Konzentrationen zwischen der 14. und 18. Schwangerschaftswoche und fällt dann beständig ab.

- eine Erhöhung von AFP im Fruchtwasser oder maternalen Serum kann auf fetale Neuralrohrdefekte, aber auch auf Nephropathien, Omphalozelen oder gastrointestinale Obstruktionen hinweisen. Wegen der hohen falsch-positiven Fehlerraten sollte bei erhöhten AFP-Serumwerten eine weiterführende pränatale Diagnostik durchgeführt werden
- eine Erniedrigung des AFP im Serum unter den Normbereich des zweiten Trimenons kann auf chromosomale Anomalien hinweisen
- im dritten Trimenon findet sich AFP erniedrigt bei Plazentainsuffizienz, Diabetes und drohendem intrauterinem Fruchttod

Die prädiktive Wertigkeit einer Bestimmung von endokrinen Parametern für das Erkennen von fetalen Anomalien läßt sich beträchtlich steigern, wenn neben AFP-Bestimmungen im mütterlichen Serum noch zusätzlich unkonjugiertes Östriol (E3) und β-HCG gemessen werden (Tripeldiagnostik).

Therapie

Bei der Entscheidung zu jeder, vor allem zu endokriner Therapie in der Schwangerschaft muß berücksichtigt werden, daß nicht nur der durch die Schwangerschaft veränderte mütterliche Organismus behandelt wird, sondern jede Medikation durch Nabelschnur, Fruchtwasser und Membranen diaplazentar zum Fetus übergehen kann. Jede Indikation muß unter strengem Abwägen von Nutzen und Risiko für Mutter und Fetus erfolgen.

Endokrine Therapie der Schwangerschaft

Blutungen in der Frühgravidität können auf einen drohenden Abort hindeuten; dies kann nach Ausschluß anderer Ursachen eine Funktionsschwäche des Corpus luteum graviditatis signalisieren. Deshalb dient eine Hormonsubstitution zum Erhalt einer Frühgravidität in erster Linie der Stützung von Corpus luteum oder früher Plazenta und ist nur bei nachgewiesenem Progesteronmangel, also einer manifesten Corpus-luteum-Insuffizienz, sinnvoll.
Bei einer fetalen Wachstumsretardierung infolge chronischer Plazentainsuffizienz in der Spätschwangerschaftszeit wurden endokrine Interventionen zur Besserung der plazentaren Sekretionsleistung unternommen. Der therapeutische Nutzen dieser Maßnahmen für den Ausgang der Schwangerschaft ist jedoch nicht objektiviert, eine spezifische endokrine Stützung der fortgeschrittenen Gravidität gibt es nicht! Die plazentare Durchblutung und damit die endokrine Synthesekapazität werden durch durchblutungssteigernde Maßnahmen wie

- Bettruhe
- Tokolyse oder
- systemische Drucksenkung

besser gefördert als durch Hormongaben.

Behandlung fetaler Endokrinopathien

Behandlungsmöglichkeiten fetaler Endokrinopathien in der Schwangerschaft haben sich erst in den letzten Jahren durch Verfeinerung der bildgebenden und invasiven Methoden und Reduktion des fetalen Risikos bei therapeutischen Interventionen ergeben, sind aber weiterhin limitiert. Dabei stehen

- systemische mütterliche Pharmakotherapie
- Gabe von Pharmaka ins Fruchtwasser
- Injektion von Medikamenten direkt in die Nabelschnur

als Zugangswege zur Verfügung.
Jede Therapie muß durch

- bildgebende Verfahren (z.B. sonographische Überwachung einer fetalen Struma) oder
- biochemische Analytik fetalen Serums nach Chordozentese oder Fruchtwassers nach Amniozentese

überwacht werden.

In der Gravidität besteht ein erhöhter Jodbedarf. Deshalb sollte, unabhängig von einer Struma, gerade in endemischen Jodmangelgebieten eine großzügige Substitution mit Jodid (200–300 μg/d) erfolgen. Auf diese Weise wird verhindert, daß der Fetus eine konnatale Struma oder Hypothyreose entwickelt.
Durch Chorionzottenbiopsie läßt sich ein vermutetes fetales AGS diagnostizieren und im zweiten Trimenon durch Amniozentese oder Nabelschnurpunktion der fetale Kortisolmangel zusätzlich bestätigen. Da Kortisol und seine synthetischen Abkömmlinge die Plazentaschranke gut passieren, kann eine systemische Therapie der Mutter mit Kortikoiden auch die physiologischen Konzentrationen im Fetus aufrechterhalten und Komplikationen verhindern.

Behandlung mütterlicher Endokrinopathien

Die Behandlung endokriner Erkrankungen in der Schwangerschaft folgt im allgemeinen den Therapieprinzipien bei Nichtschwangeren. Da aber auch der Fetus durch eine mögliche Medikation beeinflußt wird, sind besondere Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

- cave: für die Sexualsteroide Östrogene, Gestagene und Androgene sind Einflüsse auf die Organogenese und Geschlechtsdifferenzierung des Embryos bekannt. Außerdem sind Indikationen und therapeutischer Nutzen einer solchen Behandlung in der Schwangerschaft fragwürdig
- Behandlung mit Kortikosteroiden: auch eine langfristige Gabe ist ohne erhöhte fetale Mißbildungsraten möglich. Die Gestationszeit kann durch Suppression der mütterlichen und fetalen Nebennierenrinde verlängert sein. Auf eine postpartale Suppression der kindlichen Nebennieren unter Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden ist besonders zu achten
- Substitution mit Schilddrüsenhormonen: Eine schon bestehende Therapie muß in der Gravidität fortgesetzt werden. Wenn notwendig, kann sie auch jederzeit in der Schwangerschaft begonnen werden
- Hyperthyreose: Schilddrüsenhormone sind im Gegensatz zu Thyreostatika nur gering plazentagängig. Monotherapie mit Propylthiouracil (wenig plazentagängig), keine Kombination mit T_4; β-Blocker kontraindiziert.

Therapieziel: fT3 und fT4 im oberen Normbereich. Wenn hohe Dosis von Thyreostatika erforderlich wäre: Operation erwägen.

- Gestationsdiabetes: orale Antidiabetika sind kontraindiziert. Es empfiehlt sich primär eine strenge diätetische Einstellung und bei unzureichendem Erfolg die Einstellung auf Insulin
- Typ-1-Diabetes: nach einer Zeit gesteigerter Insulinempfindlichkeit in der Frühschwangerschaft steigt der Insulinbedarf. Während der Schwangerschaft verlangt der wechselnde Insulinbedarf die exakte Stoffwechseleinstellung unter stationären oder ambulanten Bedingungen

Verlauf und Prognose

Die allgemein anabole Stoffwechsellage der Schwangerschaft begünstigt das mütterliche Befinden und beeinflußt einige Erkrankungen (z.B. rheumatische Beschwerden) günstig.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Hormonbestimmungen in der Schwangerschaft sind auf Risikopatientinnen limitiert; neuere Überwachungsmethoden wie Sonographie, Doppler- oder Kardiotokographie relativieren die Bedeutung der Hormonbestimmungen in der Gravidität.

SERVICE Endokrinologie von Schwangerschaft und Plazenta

Literatur

Breckwoldt M, Neulen J: Endokrinologie der Schwangerschaft. Akt Endokr Stoffw 13 (1992) 133–139
Übersichtsarbeit mit aktuellen Hinweisen zu Diagnostik und Therapie von schwangerschaftsbedingten Endokrinopathien.

Gerhard I, Runnebaum B: Endokrinologie der Schwangerschaft. In: Runnebaum B, Rabe T (Hrsg): Gynäkologische Endokrinologie. Springer, Heidelberg (1987) 489–547
Detaillierte und praxisorientierte Darstellung der Endokrinologie in Schwangerschaft und Postpartal-Periode.

Leidenberger FA: Endokrinologie der Schwangerschaft, der Geburt und der Laktationsphase. In: Leidenberger FA (Hrsg): Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Springer, Heidelberg (1992) 67–90
Übersichtliche und didaktisch gut aufgebaute Arbeit mit den wesentlichen Literaturquellen zum Thema.

Rossmanith WG: Endokrine Veränderungen in der Schwangerschaft. In: Schulte HM, Allolio B: Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München (1996) 492–500
Übersicht über endokrine Physiologie und Pathophysiologie der Gravidität.

Yen SSC: Endocrine-metabolic adaptations in pregnancy. In: Yen SSC, Jaffe RB (Hrsg): Reproductive Endocrinology. WB Saunders, Philadelphia (1991) 936–981
Umfassende Arbeit über die Grundlagen der plazentaren und Schwangerschaftsendokrinologie mit Zitierung aller für dieses Gebiet bedeutsamen Literaturquellen der letzten Jahre.

Keywords

pregnancy, fetus, placenta, fetoplacental unit, sexual steroids, glycoproteins

Patientenliteratur

Balaskas J, Gordon Y: Der große Trias-Ratgeber. Schwangerschaft und Geburt. 2. Aufl. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-396-5

2.1.8 Nebenschilddrüse

Gerhard H. Scholz und Werner A. Scherbaum

Hyperparathyreoidismus

Synonym: Nebenschilddrüsenüberfunktion
englisch: hyperparathyroidism
Abkürzung: HPT

Als Hyperparathyreoidismus wird eine vermehrte Produktion und Sekretion von Parathormon bezeichnet. Einzelheiten zum Kalzium-, Parathormon- und Vitamin-D-Metabolismus siehe Beitrag Kalziumhaushalt.

Primärer HPT

Abkürzung: pHPT

Grundlagen

Epidemiologie

Ein pHPT tritt mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 25 : 100000 auf und ist die häufigste Ursache einer Hyperkalzämie im ambulanten Bereich. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (2 : 1), bei Frauen liegt der Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60.–70. Lebensjahr, bei Männern zwischen dem 40.–50. Lebensjahr.

Ätiologie

Ursachen siehe Tabelle 2.1.62. Sowohl beim parathyreoidalen Adenom als auch bei der primären parathyreoidalen Hyperplasie und beim hormonaktiven parathyreoidalen Karzinom tritt der Hyperparathyreoidismus klinisch unterschiedlich auf. Neben individueller Disposition und Dauer der Erkrankung spielen offenbar auch die Versorgung mit Vitamin D und Kalzium und die endogene Vitamin-D-Synthese für das Erscheinungsbild des pHPT eine Rolle. Im Vergleich zu Industrieländern (relative Häufigkeitsverschiebung in Richtung „asymptomatischer“ pHPT in den letzten Jahrzehnten) werden in Entwicklungsländern noch häufig die klassischen schweren Knochenveränderungen (Osteitis fibrosa cystica) beobachtet. Unterversorgung mit Kalzium und Vitamin D durch Nahrungsmangel und/oder Fehlernährung, die traditionelle, fast vollständige Bedeckung des Körpers mit Kleidung (Störung der endogenen Vitamin-D-Bildung) sowie die frühzeitige Entdeckung auch milder Formen des pHPT in den Industrieländern sind wahrscheinlich die Hauptursachen für diese Unterschiede.

Tab. 2.1.62 **Primärer Hyperparathyreoidismus – Ursachen**

häufig
solitäre Adenome der Nebenschilddrüse (80 %)
Hyperplasie der Nebenschilddrüsen (15 %)
selten
Nebenschilddrüsenkarzinom (0,1–3 %)
angeborene Erkrankungen
– multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1)
– multiple endokrine Neoplasie Typ 2 A (MEN 2 A)
zystische parathyreoidale Adenome mit verknöchernden Kieferfibromen
– isolierter familiärer primärer Hyperparathyreoidismus
– schwerer neonataler Hyperparathyreoidismus
extrem selten
„echte“ ektope PTH-Produktion in Abgrenzung zur PTHrP-Produktion

Pathophysiologie

Beim pHPT kommt es bei inital normalen Kalziumkonzentrationen im Serum zu einer pathologisch erhöhten Sekretion von Parathormon durch ein Adenom oder eine Hyperplasie der wasserhellen oder Hauptzellen der Nebenschilddrüsen.
Beim parathyreoidalen Adenom handelt es sich um das Ergebnis einer monoklonalen Proliferation, ausgehend von einer einzigen mutierten Zelle, während bei der diffusen, nodulären oder fokalen Hyperplasie polyklonale und monoklonale Proliferationen nachweisbar sind (s. Plus 2.1.45).
In beiden Fällen führt das erhöhte Parathormon zur Mobilisation des Kalziums aus dem Knochen und zu einer erhöhten Kalziumresorption in der Niere bei gleichzeitiger Stimulation der Phosphatexkretion mit dem Resultat einer Hyperkalzämie und Hypophosphatämie. Übersteigt das Serumkalzium eine bestimmte Schwelle, kommt es trotz der erhöhten Kalziumrückresorption in den Nierentubuli zu einer Hyperkalziurie.

PLUS

2.1.45 Pathogenese

Parathyreoidales Adenom
Nicht alle parathyreoidalen Adenome weisen eine Mutation des Kalziumrezeptors auf. Der Hauptdefekt besteht wahrscheinlich in der Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen auf dem Chromosom 11 (vererbt und erworben bei MEN 1, nur erworben bei Patienten ohne MEN) oder der Aktivierung eines „Parathyroid adenoma-1“- (PRAD1)-Protoonkogens, das das Zellzyklus-regulierende Zyklin D1 codiert. Die Ursachen der durch polyklonale Proliferation parathyreoidaler Zellen hervorgerufenen primären parathyreoidalen Hyperplasie sind noch unklar.

Parathyreoidales Karzinom
Beim parathyreoidalen Karzinom liegt offenbar eine Mutation oder ein Verlust des Retinoblastom-Suppressorgens auf dem Chromosom 13 vor.

Familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie und neonataler schwerer Hyperparathyreoidismus
Mutationen im Kalziumsensorgen (z. B.: Exon 7, Insertion am Codon 877) aller PTH-sezernierenden Nebenschilddrüsenzellen führen zu einem Verlust von großen Teilen des intrazellulären Anteils des Kalziumsensors. In heterozygoter Form sind sie die Ursache der autosomal dominant vererbten, nicht behandlungsbedürftigen familiären hypokalziurischen Hyperkalzämie (FHH), während die homozygote Ausprägung zum neonatalen schweren Hyperparathyreoidismus (NSHPT) führt. Ohne frühzeitige totale Parathyreoidektomie verläuft der NSHPT tödlich.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Leitbefund ist die Hyperkalzämie mit ihren charakteristischen renalen, gastrointestinalen, kardialen, neurologischen und psychischen Symptomen
- Polyurie, Polydipsie, Hyposthenurie; später Dehydratation, Oligo- bis Anurie
- Appetitlosigkeit, Meteorismus, Erbrechen
- Bradykardie, EKG-Veränderungen
- Adynamie, Hyporeflexie, Myopathie, Sensibilitätsstörungen
- endokrines Psychosyndrom (Apathie, Depression, Euphorie), mnestische Störungen, Desorientiertheit, Koma

Organbeteiligung siehe Tabelle 2.1.63.

Gelegentlich wird ein pHPT durch einen Vitamin-D-Mangel mit Hypokalzämie maskiert, der aber bei Ausgleich des Vitamin-D-Mangels die charakteristische Hyperkalzämie zeigt. Bei 70% der Patienten mit parathyreoidalem Karzinom fällt initial ein tastbarer, fester Tumor auf, der in 40% zu einer Rekurrensparese führt. Bei massiver PTH-Sekretion kann eine hyperkalzämische Krise auftreten.

Tab. 2.1.63 **Primärer Hyperparathyreoidismus – Klinische Befunde**

renal (40–80%)
– Nephrolithiasis
– Nephrokalzinose
ossär (ca. 10%)
– Osteopenie
– Akroosteolysen
– Knochenzysten
– Osteoklastome (braune Tumoren)
– Milchglasveränderungen der Schädelkalotte
gastrointestinal (10–20%)
– Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni
– Pankreatitis (bei akuter Pankreatitis häufig mit Hypokalzämie)
– Cholelithiasis (30–40%)
kardiovaskulär
– arterielle Hypertonie
– Arrhythmie
neurologisch
– Muskelschwäche
– Hyporeflexie
psychisch
– endokrines Psychosyndrom

Diagnostisches Vorgehen

Im Vordergrund steht die klinische und laborchemische Differenzierung der Ursachen der Hyperkalzämie (s. Tab. 2.1.62). Bei Nachweis eines pHPT sollte gezielt nach anamnestischen, klinischen, laborchemischen und gegebenenfalls molekulargenetischen Hinweisen für eine MEN 1 oder MEN 2 A gesucht werden.
Bisherige Verfahren (Sonographie, Computertomographie und Technetium/Thallium-Subtraktionsszintigraphie) sind unsicher. Erfolgversprechend mit bisher höchster Treffsicherheit ist die neue Methode der ^{99m}Tc-Sestamibi/^{125}I-Radionuklidszintigraphie, besonders bei wiederholter Operation am Hals, mediastinaler Lokalisation des parathyreoidalen Adenoms und bei Struma multinodosa. Bei klinischer Indikation und biochemisch gesichertem HPT sollte auch bei fehlendem Nachweis des Adenoms bzw. der Hyperplasie mit bildgebenden Verfahren operiert werden. Intraoperativ können Adenom oder Hyperplasie vom erfahrenen Chirurgen lokalisiert bzw. gesichert werden.
Differentialdiagnose pHPT und Malignom-assoziierte Hyperkalzämie (MAH) siehe Tabelle 2.1.64.

Tab. 2.1.64 **Differenzierung von primärem Hyperparathyreoidismus und Malignom-assoziierte Hyperkalzämie (MAH)***

	Kalzium	Phosphat	iPTH	PTHrP	Kn-aP
pHPT	erhöht	niedrig	erhöht	niedrig	erhöht
MAH	erhöht	niedrig	niedrig	erhöht	erhöht

* alle Werte im Serum
Abkürzungen: iPTH = intaktes Parathormon, PTHrP = parathyroid hormone related peptide, Kn-aP = Knochenisoenzym der alkalischen Phosphatase

Therapie

Die Behandlung ist abhängig von der Grundkrankheit oder der ursächlichen Störung der Kalziumhomöostase.

Medikamentöse Behandlung

Ein direkter Einfluß auf die Parathormonsekretion ist zur Zeit noch nicht möglich. Die Hyperkalzämie kann durch verschiedene therapeutische Maßnahmen beeinflußt werden (Einzelheiten siehe Beitrag Kalziumhaushalt). Für die Behandlung der Hyperkalzämie beim primären Hyperparathyreoidismus sind Bisphosphonate in Deutschland noch nicht zugelassen.

Operative Behandlung

Nach vollständiger Entfernung der veränderten Nebenschilddrüsen kommt es zu einer allmählichen Rückbildung fast aller Symptome; schwere ossäre Veränderungen und renale und kardiovaskuläre Folgeschäden sind nicht reversibel. Ist das gesamte Drüsengewebe betroffen, bietet sich die Reimplantation einer halben Nebenschilddrüse in den Unterarm zur Vermeidung eines Hypoparathyreoidismus an (Kryokonservierung des restlichen Nebenschilddrüsengewebes).
Die Operation sollte von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden, um auch atypisch liegende Adenome erfolgreich zu entfernen.

Asymptomatischer pHPT

In 70–80% der Fälle verläuft ein pHPT asymptomatisch. Wegen der zu erwartenden gesundheitlichen Schäden sollte unter den folgenden Voraussetzungen eine Operation der Nebenschilddrüsen durchgeführt werden:
- Serumkalzium größer als 3,0 mmol/l oder 0,25 mmol/l über der oberen Normgrenze
- Nierensteine in der Anamnese oder aktuelle Nephrolithiasis
- typische Knochenveränderungen
- ausgeprägte Hyperkalziurie (> 400 mg/d)
- Reduktion der Dichte des kortikalen Knochens am distalen Radius um mehr als zwei Standardabweichungen von der alters- und geschlechtsnormalisierten Norm
- Patienten unter 50 Jahren mit sicheren biochemischen Parametern

Verlauf und Prognose

Unbehandelt führen schwere Verlaufsformen des pHPT zu erheblichen Sekundärkomplikationen und zur tödlich verlaufenden hyperkalzämischen Krise. Dagegen ist die Prognose bei parathyreoidektomierten Patienten in Abhängigkeit von der Vorschädigung in der Regel sehr gut. Auch ältere Patienten mit leichtem Hyperparathyreoidismus können in Hinblick auf Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit von der Parathyreoidektomie profitieren. Die Prognose bei Patienten mit asymptomatischem Hyperparathyreoidismus ohne Operation ist zur Zeit noch unklar.

Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

Synonym: sekundäre und tertiäre Nebenschilddrüsenüberfunktion
englisch: secondary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism
Abkürzung: sHPT, tHPT

Beim sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) sezernieren die Nebenschilddrüsen vermehrt Parathormon, um eine chronische Hypokalzämie zu kompensieren, die durch Erkrankung eines anderen Organs verursacht wird. Dies führt langfristig zu einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen. Man unterscheidet eine renale und eine intestinale Form des sHPT.
Beim tertiären HPT, einem Folgestadium des sHPT, kommt es zur Überproduktion von Parathormon, bei der das gestörte regulative Verhalten der Nebenschilddrüsen dem Zustand beim pHPT (verschobener Kalzium/PTH-„set point") entspricht.

Grundlagen

Ätiologie

Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus ist häufig renal bedingt (chronische Niereninsuffizienz, Dialysetherapie). Intestinale Ursachen (Malabsorptionssyndrome, Leberfunktionsstörungen) sind seltener, sehr selten ist eine unzureichende Bildung von 7-Hydroxycholecalciferol in der Haut.

Pathophysiologie

Renale Form

Eine Einschränkung der Nierenfunktion führt zur Phosphatretention und zum Rückgang der Bildung des 1,25-Dihydroxycholecalciferols. Beide Faktoren bewirken ein Absinken der Fraktion des ionisierten Kalziums mit Stimulation der PTH-Sekretion. Die Hypokalzämietendenz wird noch verstärkt durch eine Resistenz des Skeletts gegenüber der kalziummobilisierenden Wirkung von Parathormon. Fehlendes 1,25-Dihydroxycholecalciferol führt zur Osteomalazie und erhöhtes PTH zur Osteoklasie. Sie bewirken in der Kombination die renale Osteodystrophie. Bei langzeitiger Nierenfunktionsstörung kommt es nach anfänglichem polyklonalem Wachstum der Nebenschilddrüsenzellen später zur überwiegend monoklonalen Proliferation. Dabei korre-

liert die Parathormonkonzentration mit der Masse des Nebenschilddrüsengewebes. Eine Kalzium/PTH-„set point"-Verschiebung läßt sich beim sekundären HPT noch nicht nachweisen.

Intestinale Form

Eine verminderte enterale Kalziumresorption bei Malabsorption oder eine unzureichende Umwandlung von Cholecalciferol in 25-Hydroxycholecalciferol durch Leberfunktionsstörung und/oder gestörte enterale Resorption von Vitamin D bei Cholestase führen zu einer Hypokalzämie mit gegenregulatorisch erhöhter Parathormonsekretion.

Tertiärer Hyperparathyreoidismus

Nach langjährigem sekundärem Hyperparathyreoidismus bei Niereninsuffizienz und Dialysetherapie kommt es oft zur Ausbildung eines tertiären HPT. Trotz normaler Kalziumkonzentration im Serum sezernieren die betroffenen Nebenschilddrüsen inadäquat hohe Parathormonmengen (verschobener Kalzium/PTH-„set point").
Hypothese: Hohes proliferatives Potential der sekundären parathyreoidalen Hyperplasie beim sekundären HPT erhöht die Chance der Verbreitung einer Mutation bei monoklonaler Proliferation.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die massiven ossären Umbauvorgänge verursachen vor allem Knochenschmerzen, häufig kommt es zu Mikrofrakturen und Spontanfrakturen größerer Knochen. Muskelschwäche und Symptome der chronischen Niereninsuffizienz bzw. Symptome gastrointestinaler Grundkrankheiten (z.B. Sprue) prägen das klinische Bild.

Diagnostisches Vorgehen

Entscheidend sind neben den klinischen Angaben die biochemischen Parameter, Gesamtkalzium, ionisiertes Kalzium und Phosphat im Serum sowie die Kalziumausscheidung im 24h-Sammelurin, Kreatinin bzw. Kreatinin-Clearence, Parathormon und das Knochenisoenzym der alkalischen Phosphatase im Serum sowie Leberenzyme. Diese erlauben eine relativ sichere Differenzierung der sekundären Formen des HPT (s. Tab. 2.1.65).

Bildgebende Untersuchungen

Die röntgenmorphologischen Veränderungen am Skelett bei primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus äh-

Tab. 2.1.65 **Differenzierung der Formen des sekundären Hyperparathyreoidismus***

	Kalzium	Phosphat	Kreatinin	iPTH	Kn-aP
renaler sHPT	niedrig/normal	erhöht	erhöht	erhöht/sehr hoch	erhöht
intestinaler sHPT	niedrig/normal	niedrig/normal	normal	erhöht	erhöht

* alle Werte im Serum
Abkürzungen: iPTH = intaktes Parathormon, Kn-aP = Knochenisoenzym der alkalischen Phosphatase



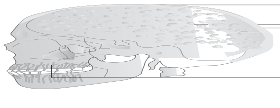


Abb. 2.1.35a Radiologische Veränderungen beim Hyperparathyreoidismus (nach Schettler G, Greten H: Innere Medizin, 1998)
Schädel: Typisch sind die aufgehobene Dreischichtung der Schädelkalotte sowie die diffus porige Knochenstruktur im Sinne des „pepper pot-skull"

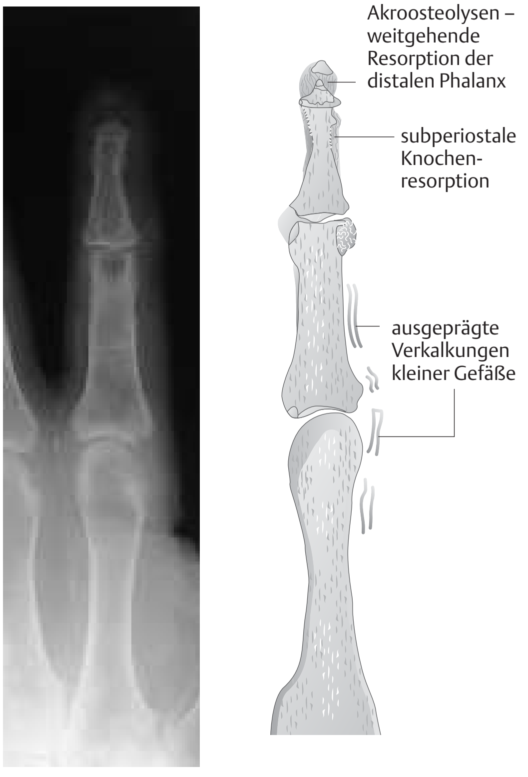


Abb. 2.1.35 b) Knochenveränderungen: Frühestes und spezifisches radiologisches Zeichen ist die subperiostale Knochenresorption; im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung kommt es zur Auflösung der Knochenstruktur (Akroosteolyse); häufig finden sich außerdem Gefäßverkalkungen im Bereich kleiner Fingergefäße (Mönckeberg-Typ)

neln sich (s. Abb. 2.1.35). Die beim sekundären renalen HPT auftretende Osteodystrophie äußert sich vor allem in ausgeprägten subperiostalen Resorptionen

- an den Phalangen der Extremitäten
- den distalen Enden der Claviculae
- am Becken
- an den Sakroiliakalgelenken

Am Schädel lassen sich Mattglasstrukturen, fokale Transparenzzunahmen und fokale Sklerosierungen nachweisen. Oft sind Frakturen der Rippen oder auch Looser-Umbauzonen und Frakturen am Becken und proximalen Femur sichtbar, sie sprechen dann für das Überwiegen der osteomalazischen Komponente des sekundären HPT. Extraossäre Verkalkungen treten wegen des oft erhöhten Kalzium-Phosphat-Produktes im Serum vor allem beim tertiären HPT häufiger auf. Die Knochenszintigraphie kann für die Bewertung des Schweregrades der Skeletterkrankung hinzugezogen werden. Sie erlaubt auch den Nachweis ektoper Kalzifikationen und Pseudofrakturen.

Differentialdiagnose

Die Abgrenzung zwischen pHPT mit Niereninsuffizienz (Folge der Hyperkalzämie) und einem sekundären bzw. tertiären HPT mit Niereninsuffizienz als Ursache der parathyreoidalen Funktionsstörung kann schwierig sein. Nephrolithiasis und Nephrokalzinose ohne Niereninsuffizienz in der Anamnese sprechen eher für einen pHPT als Grundkrankheit. Außerdem finden sich beim sekundären und tertiären HPT im Vergleich zum pHPT oft extrem erhöhte PTH-Konzentrationen.

Therapie

Behandlung des renalen sHPT

Das Prinzip der Behandlung besteht in einer Begrenzung der Phosphatzufuhr auf 600 mg/d durch phosphatarme Lebensmittel, in einer Substitution von Kalzium und der Gabe kalziumhaltiger Phosphatbinder (Kalziumkarbonat).
Kalzium wird bei einer Hypokalzämie bei Hyperphosphatämie trotz Diät substituiert (2–3 g Kalziumkarbonat/d), Ausnahme: nicht bei tertiärem HPT! Als unerwünschte Wirkungen können Hyperkalzämie, Aufstoßen und Darmmotilitätsstörungen auftreten.
Wegen der Gefahr einer Aluminiumosteopathie („toter Knochen"), Enzephalopathie oder Anämie sollten aluminiumhaltige Phosphatbinder vermieden werden.
Bei Hypokalzämie trotz Diät und Kalziumkarbonatgabe ist die Substitution aktiven 1,25-Dihydroxycholecalciferols oder von 1-α-Hydroxycholecalciferol zur Kompensation des Ausfalls der 1-α-Hydroxylase in der Niere indiziert. Unerwünschte Wirkungen: Hyperkalzämie vor allem beim tertiären HPT und bei gleichzeitiger Gabe von Kalziumpräparaten, Kontraindikation: Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie.

Hinweis
Gefahr extraossärer Kalzium-Phosphat-Ablagerungen bei Ausfall der Nierenfunktion bei Kalziumsubstitution und Hyperphosphatämie; Kalzium und Phosphat können nicht mehr ausgeschieden werden. Bei Überdosierung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol und Kalzium Gefahr der Hyperkalzämie.

Behandlung des intestinalen sHPT

Im Vordergrund stehen die Behandlung der Grundkrankheit sowie die Substitution von Kalzium und Vitamin D (Einzelheiten s. Beitrag Kalziumhaushalt).

Behandlung des tHPT

Beim tertiären Hyperparathyreoidismus ist eine totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe indiziert.

Hypoparathyreoidismus

Synonym: Nebenschilddrüsenunterfunktion, Fehlen der Nebenschilddrüsen
englisch: hypoparathyroidism

Als Hypoparathyreoidismus wird eine angeborene oder erworbene Unterfunktion der Nebenschilddrüsen, die zu einem Mangel an Parathormon (PTH) im Serum führt, bezeichnet. Ursachen siehe Tabelle 2.1.66.

Tab. 2.1.66 **Unterfunktion der Nebenschilddrüsen – Ursachen**

häufig
nach Operationen im Halsbereich
- bei primärem Hyperparathyreoidismus ca. 2%
- nach totaler Thyreoidektomie temporär bis zu 33%
- nach totaler Thyreoidektomie permanent 1–4%

selten
- nach Entfernung eines Nebenschilddrüsenadenoms
- Metastasen, Hämochromatose, Kupferablagerung in den Nebenschilddrüsen
- autoimmunes polyendokrines Syndrom (APS) Typ I
- Radiojodtherapie
- ausgeprägte Hypomagnesiämie (angeboren, bei Alkoholismus, Hyperaldosteronismus, Erbrechen, Malabsorption, parenterale magnesiumfreie Ernährung)
- neonatale Hypokalzämie (längere Hyperkalzämie während der Schwangerschaft)

genetisch
- vererbter idiopathischer Hypoparathyreoidismus (autosomal-dominant oder rezessiv)
- DiGeorge-Syndrom (Agenesie der Nebenschilddrüsen, Aplasie des Thymus, Fehlbildung des Herzens und anderer Organe bei Anlagestörung der 3. und 4. Schlundtasche)
- Kenney-Syndrom (fehlende Nebenschilddrüsen oder biologisch inaktives PTH, Zwergwuchs)

Pathophysiologie

Verlust oder Funktionsstörungen der Nebenschilddrüsen führen durch einen Mangel an Parathormon zu verminderter Bildung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol und damit zu einer Reduktion der intestinalen Kalziumresorption. Ohne PTH wird die Kalziumausscheidung durch die Nieren nicht mehr gehemmt. Gleichzeitig kommt es zum Rückgang der Phosphatauscheidung sowie zur verminderten Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen. Daraus resultieren Hypokalzämie und Hyperphosphatämie.
Beim „idiopathischen" Hypoparathyreoidismus konnten in den letzten Jahren vererbbare Mutationen im Parathormon-Gen oder im Kalziumsensor-Gen der Nebenschilddrüsen nachgewiesen werden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Äußeres Zeichen sind Wachstumsstörungen der Fingernägel infolge der Dystrophie von Haut und Hautanhangsgebilden. Als Tetaniestar werden Verkalkungen der Augenlinsen bezeichnet. Weitere Verkalkungen finden sich intrakraniell innerhalb und außerhalb kleiner Blutgefäße sowie in den Basalganglien. Auffällig ist ein endokrines Psychosyndrom mit erhöhter Reizbarkeit, Ängstlichkeit und depressiven Verstimmungen. Kinder fallen durch Wachstums- und Zahnbildungsstörungen sowie durch eine psychomotorische Retardierung auf, die sich auch in Schulschwierigkeiten äußert.

Hinweis
Patienten mit Hypoparathyreoidismus oder Pseudohypoparathyreoidismus werden gelegentlich als Epileptiker verkannt; diagnostische Klärung durch Bestimmung und Kontrolle von Kalzium, Phosphat und PTH.

Diagnostisches Vorgehen

Positive Provokationstests bei Hypokalzämie
- Chvostek-Zeichen: Beklopfen des N. facialis im Bereich der Wange löst Zucken der Mundwinkel aus
- Trousseau-Zeichen: nach Anlegen einer Blutdruckmanschette am Oberarm (arterieller Mitteldruck) Pfötchenstellung der Hand
- Lust-Zeichen: Beklopfen des N. fibularis hinter dem Fibulaköpfchen führt zu kurzer Hebung und Pronation des Fußes

Im EKG ist die QT-Zeit verlängert, Zeichen der hypokalzämischen Myopathie sind proximale Muskelschwäche und verminderte Eigenreflexe.

Laboruntersuchungen

Der Nachweis der Hypokalzämie ist für die Diagnose Hypoparathyreoidismus allein nicht ausreichend; Hypokalzämie und Hyperphosphatämie, Niereninsuffizienz und Hypalbuminämie ausgeschlossen, machen die Diagnose wahrscheinlich. Die Bestimmung von PTH ermöglicht bei Hypokalzämie den Nachweis einer PTH-Sekretionsstörung. Bei Hypalbuminämie muß das ionisierte Kalzium bestimmt werden.

Hinweis
Bei Hypalbuminämie ist das Gesamtkalzium erniedrigt, da ca. 50% des Kalziums in proteingebundener Form vorliegen; ionisiertes Kalzium ist normal.
Ionisiertes Kalzium ist erniedrigt bei respiratorischer Alkalose (Hyperventilation, pH-Anstieg) und erhöht bei metabolischer Azidose (Niereninsuffizienz, diabetische Stoffwechselentgleisung, pH-Abnahme). Bei Kombination kann die Interpretation schwierig sein (erfahrenen Endokrinologen befragen).

Differentialdiagnose (s. DD 2.1.9)

Therapie

Da eine dauerhafte Substitutionstherapie mit Parathormon nicht möglich ist, beschränkt sich die Therapie auf die Beseitigung der Hypokalzämie (Einzelheiten s. Beitrag Kalziumhaushalt). Bei Tetanie durch Hyperventilation:
- Beruhigung des Patienten
- Beutelrückatmung
- bei Bedarf 10 mg Diazepam i. v.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- nach operativen Eingriffen am Hals auf mögliche Symptome einer Hypokalzämie achten („Tetanie")
- bei Verlust oder irreversiblen Störungen der Nebenschilddrüsenfunktion ist lebenslange Vitamin-D- und Kalzium-

DD 2.1.9 **Differentialdiagnose Tetanie und Hypokalzämie**

Erkrankung	Befund/Hinweise
normokalzämische Tetanie	häufig, Hyperventilation, Alkalose
Hypokalzämie anderer Ursache	häufig, Pankreatitis, Niereninsuffizienz, Mangelernährung, Malabsorption und Maldigestion, Mangel an Vitamin D oder Magnesium, massive Infusion von Kalzium-Komplexbildnern (z. B.Citrat)
PseudohypoparathyreoidismusTyp I und II (Albright-Syndrom)	selten, Typ I: Störung der PTH-Wirkung auf den renalen Rezeptor-Adenylatzyklase-Komplex, Typ II: Störung der phosphaturischen Wirkung des PTH bei normalem intrazellulärem cAMP-Anstieg, exakter molekularer Mechanismus noch unklar, PTH erhöht!
Pseudo-Pseudo-Hypoparathyreoidismus	selten, Sonderform des Albright-Syndroms mit normalen PTH-Werten, aber typischem klinischem Erscheinungsbild, PTH normal

substitution erforderlich, bei Malabsorption (ältere Patienten!) ist für ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr zu sorgen
- bei bekannten, aber klinisch noch nicht relevanten oder noch nicht behandlungsbedürftigen Störungen der Kalziumhomöostase (z. B. asymptomatischer Hyperparathyreoidismus) auf die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen der Kalzium- und Phosphatwerte im Serum hinweisen

SERVICE Erkrankungen der Nebenschilddrüse

Literatur

Besser M, Thorner MO: Atlas of endocrine imaging. Mosby, London 1994
Spezielle sonographische, computertomographische und röntgenologische Veränderungen bei endokrinen Erkrankungen einschließlich des Hyper- und Hypoparathyreoidismus.

Brown EM, Pollak M, Chou YH, Seidman CE, Seidman JG, Hebert SC: Cloning and functional characterization of extracellular Ca^{2+}-sensing receptors from parathyroid and kidney. Bone 17 (1995) 7–11
Erstmalige Charakterisierung des lange gesuchten „Kalziumsensors“.

Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH: Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. Ann Surg 222 (1995) 402–404
Übersicht zu den klinischen Manifestationen des HPT.

Compston JE: Investigation of hypocalcaemia. Clin Endocrinol 42 (1995) 195–198
Detaillierte Beschreibung des differentialdiagnostischen Vorgehens bei Hypokalzämie.

De Groot LJ: Endocrinology Vol 2. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia 1995
Aktuelle pathophysiologische Grundlagen von Störungen der Kalziumhomöostase.

Edelson GW, Kleerekoper M: Hypercalcemic crisis. Med Clin North Am 79 (1995) 79–92
Übersicht über Klinik und Therapie bei der hyperkalzämischen Krise.

Frank-Raue K, Höppner W, Frilling A, Kotzerke J, Dralle H, Haase R, Mann K, Seif F, Kirchner R, Rendl J, Deckart HF, Ritter MM, Hampel R, Klempa J, Scholz GH, Raue F. The German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group: Mutations of the ret Protooncogene in German Multiple Endocrine Neoplasia Families: Relation between genotype and phenotype. J Clin Endocrin Metab 81 (1996) 1780–1783
Übersicht über die multiple endokrine Neoplasie unter Berücksichtigung des HPT.

Grünwald F, Späth G, Menzel C, Pavics L, Sudhop T, Liesegang P, Klingmüller D, Schomburg A, Biersack HJ: Nebenschilddrüsenszintigraphie mit 99 mTc-MIBI. Med Klin 90 (1995) 450–455
Spezifisches Verfahren zur Darstellung von Nebenschilddrüsengewebe.

Philbrick WM, Wysolmerski JJ, Galbraith S, Holt E, Orloff JJ, Yang KH, Vasavada RC, Weir EC, Broadus AE, Stewart AF: Defining the roles of parathyroid hormone-related protein in normal physiology. Physiol Rev 76 (1996) 127–173
Umfassende Darstellung zur physiologischen Rolle des PTHrP.

Slatopolsky E, Delmez JA: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Miner Electrolyte Metab 21 (1995) 91–96
Übersicht zu den verschiedenen Formen des sekundären Hyperparathyreoidismus.

Keywords

hypercalcemia, hypocalcemia, hyperparathyroidism, hypoparathyroidism, parathyroidectomy, multiple endocrine neoplasia

Ansprechpartner

Endokrinologische Spezialambulanzen der Universitäten, Endokrinologen

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Rothmund M: Hyperparathyreoidismus. 2. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-594602-9

2.1.9 Multiple endokrine Neoplasie

Friedhelm Raue

Auf einen Blick

Synonym: MEN-I, Wermer-Syndrom
MEN-II, Sipple-Syndrom
englisch: multiple endocrine neoplasia
medullary thyroid carcinoma
Abkürzungen: MEN-I
MEN-II
MTC (Schilddrüsenkarzinom)

Die multiple endokrine Neoplasie (MEN) ist ein seltenes, genetisch determiniertes Krankheitsbild, das durch das Auftreten von benignen und malignen Veränderungen an zwei oder mehr endokrinen Organen sowie gelegentlich zusätzlichen Veränderungen an Nerven-, Muskel- und Bindegewebe gekennzeichnet ist.
Trotz der großen Variabiliät lassen sich prinzipiell zwei Formen unterscheiden:

- MEN-I-Syndrom (Wermer-Syndrom) mit Nebenschilddrüsenhyperplasie in Kombination mit Inselzelltumoren des Pankreas und einem Hypophysenadenom
- MEN-II-Syndrom (Sipple-Syndrom) mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, das je nach Begleitsymptomen weiter unterteilt wird
  - MEN TypIIa: Kombination mit bilateralen Phäochromozytomen und einer Nebenschilddrüsenhyperplasie
  - MEN TypIIb: zusätzlich neurokutane Veränderungen (Schleimhautneurom, marfanoider Habitus)
  - familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC) ohne weitere Endokrinopathien
- beide MEN-Syndrome können familiär gehäuft auftreten, der Erbgang ist autosomal dominant mit variabler Expression, aber hoher Penetranz
- Nachkommen eines MEN-Genträgers haben ein Risiko von 50%, ebenfalls zu erkranken
- genetischer Marker für die MEN-I: auf Chromosom 11 q13 (Mutationen im Menin-Gen)
- genetischer Marker für die MEN-II: auf 10 q11.2 (Punktmutation im RET-Proto-Onkogen)
- nicht jedes genetisch betroffene Familienmitglied entwikkelt das Vollbild der polyglandulären Neoplasie
- die meisten Tumoren der MEN-Syndrome bilden sich aus Zellen, die entwicklungsgeschichtlich dem Neuroektoderm entstammen
- charakteristisch: multizentrisches Auftreten der pathologisch/anatomischen Veränderungen (z. B. multizentrische C-Zell-Hyperplasie oder bei paarigen Organen die bilateralen Tumoren, z. B. bilaterale Phäochromozytome)
- das Spektrum der morphologischen Veränderungen reicht von der Hyperplasie über Adenome zu Karzinomen, z. T. können die Veränderungen nebeneinander bestehen (die verschiedenen Tumoren sind weder kausal noch zeitlich voneinander abhängig)
- beim Auftreten eines Tumors der genannten Art, insbesondere beim Nachweis von Bilateralität oder Multizentrizität oder bei familiärem Auftreten, sollte immer an die Möglichkeit einer weiteren Drüsenbeteiligung im Rahmen der MEN gedacht werden
- durch entsprechendes biochemisches und genetisches Screening lassen sich Genträger im präsymptomatischen Stadium definieren und morphologische Veränderungen in der Frühform diagnostizieren und therapieren (bevor irreversible Schäden auftreten)

Grundlagen

Epidemiologie

Das Auftreten von mindestens 2 Tumoren in 2 verschiedenen Organen (Nebenschilddrüsen, Hypophyse und/oder Pankreas oder in einem der selten befallenen Organe) wird als MEN-I bezeichnet. Die Krankheitsprävalenz wird auf 2–17 : 100000 geschätzt. Bei bekanntem Indexfall reicht auch der Nachweis von einem der bekannten Tumoren bei einem Familienmitglied aus, um die Diagnose zu stellen. Weitere Tumoren können im Laufe des Lebens hinzukommen (s. Tab. 2.1.67).
Leittumor der MEN-II ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom, das bei allen Subtypen vorkommt. Ein Viertel aller medullären Schilddrüsenkarzinome kommt im Rahmen der hereditären Formen vor. Die Prävalenz des MEN-II-Syndroms wird auf 30 : 100000 geschätzt.

Ätiopathogenese

MEN Typ I

Der Erbgang der MEN-I ist autosomal dominant mit hoher Penetranz und variabler Expressivität. Ein Markergen konnte auf Chromosom 11 (11 q13) lokalisiert werden. Es handelt sich um das Menin-Gen, das für ein noch nicht näher charakterisiertes Protein codiert. Verschiedene Punktmutationen und Deletionen in Exon 2–10 des Menin-Gens wurden gefunden.
Wahrscheinlich handelt es sich beim MEN-I-Gen um ein Tumorsuppressorgen, das inaktiviert wird oder verlorengeht. Die MEN-I-Keimbahnmutation im vermuteten Onkogen (Tumorsuppressorgen) allein ist offensichtlich aber nicht in der Lage, die Zelle neoplastisch zu transformieren (rezessives Onkogen). Erst der Verlust oder eine weitere Mutation des zweiten Allels auf somatischer Ebene im Tumor selbst führt zu einer Tumorentwicklung (s. Plus 2.1.46).

MEN Typ II

Ähnlich wie das MEN-I-Syndrom ist das MEN-II-Syndrom ein genetisch determiniertes Leiden, das autosomal domi-

Tab. 2.1.67 **Formen der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN)**

Syndrom	Organ	Veränderung	Häufigkeit
MEN-I (Wermer-Syndrom)	Nebenschilddrüse	Hyperplasie, multiple Adenome	95%
	Pankreastumoren	multiple Inselzelltumoren (Insulin, Glukagon, VIP, Gastrin)	30–80%
	Hypophyse	Adenom (Prolaktin, STH, ACTH)	50–70%
MEN-II			
TypIIa (Sipple-Syndrom)	Schilddrüse (C-Zellen)	multizentrische C-Zell-Hyperplasie, C-Zell-Karzinom (medulläres Schilddrüsenkarzinom)	100%
	Nebennierenmark	Phäochromozytom (bilateral)	50%
	Nebenschilddrüse	Hyperplasie, multiple Adenome	10–20%
TypIIb	Schilddrüse (C-Zellen)	multizentrische C-Zell-Hyperplasie, C-Zell-Karzinom (medulläres Schilddrüsenkarzinom)	100%
	Nebennierenmark	Phäochromozytom (bilateral)	50%
	Schleimhaut	multiple Neurome, intestinale Ganglioneuromatose	100%
familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom	Schilddrüse (C-Zellen)	C-Zell-Hyperplasie, C-Zell-Karzinom (medulläres Schilddrüsenkarzinom)	100%

nant mit hoher Penetranz und variabler Expressivität vererbt wird.
Das MEN-II-Gen ist auf Chromosom 10 p11.2 lokalisiert. Es handelt sich um das RET-Proto-Onkogen, einem Gen, das für einen Membranrezeptor mit Tyrosinkinaseaktivität codiert (s. Plus 2.1.47).
Diese Keimbahnmutationen im RET-Proto-Onkogen lassen sich in der DNA peripherer Lymphozyten nachweisen und dienen als genetische Marker. Bisher sind acht verschiedene Punktmutationen beim MEN-II-/FMTC-Syndrom gefunden worden, die sich auf zwei Regionen des Gens verteilen (s. Plus 2.1.48).
Durch die Punktmutationen ändert sich die Codierung der Aminosäuren

- bei der MEN-IIa wird Cystin durch eine andere Aminosäure ersetzt. Dadurch wird die Tertiärstruktur des RET-Rezeptors mit intramolekulären Disulfidbrücken gestört, es kann zur Dimerisierung von zwei RET-Rezeptoren über andere Disulfidbrücken des Cysteins kommen. Damit ist eine konstitutionelle Aktivierung und verstärkte Autophosphorylierung verbunden
- die bei der MEN-IIb beobachtete Codon-918-Mutation liegt in der zweiten intrazellulären Tyrosinkinasedomäne und führt direkt zu einer vermehrten Autophosphorylierung

Durch die vermehrte Autophosphorylierung kommt es zu einer Aktivierung des RET-Proto-Onkogens. Möglicherweise führt dies über weitere intrazelluläre Signalwege zu einem stetigen Wachstum der Zellen der betroffenen Organe und schließlich zu einer neoplastischen Transformation. Dafür spricht die schon frühzeitig einsetzende Hyperplasie der C-Zellen und der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks. Diese multizentrische Hyperplasie ist die Vorstufe für das Phäochromozytom oder das medulläre Schilddrüsenkarzinom.

PLUS

2.1.46 Ätiologische Faktoren in der MEN-I-Entwicklung

Für die Theorie, daß die MEN-I-Keimbahnmutation im vermuteten Onkogen allein nicht zur Erkrankung führt, sprechen Untersuchungen von MEN-I-assoziierten Tumoren (Nebenschilddrüsenadenome, -hyperplasien, Pankreastumoren und Hypophysenadenome), in denen sich häufig ein Verlust des Wildtypallels am 11 q13-Locus nachweisen läßt. Der Verlust des normalen dominanten Allels mit dem funktionierenden Tumorsuppressorgen führt zur Demaskierung des durch die Keimbahnmutation möglicherweise inaktivierten Tumorsuppressorgens mit der Folge der Tumorentwicklung.

2.1.47 RET-Proto-Onkogen-kodierter Tyrosinkinaserezeptor

Der Tyrosinkinaserezeptor hat eine cadherinähnliche und eine cysteinreiche extrazelluläre Domäne und zwei intrazelluläre Domänen mit Tyrosinkinaseaktivität. Die Funktion des Rezeptors ist unbekannt, er weist gewisse Ähnlichkeiten mit dem „platelet derived growth factor"-Rezeptor auf. Es wird vermutet, daß er für die Proliferation und Entwicklung bestimmter neuroendokriner Zellen von Bedeutung ist. Eine physiologische Überexpression des RET-Proteins findet man in der Embryogenese im zentralen und peripheren Nervensystem (einschl. adrenaler chromaffiner Zellen und C-Zellen), in der Nierenanlage und Teilen des Entoderms (Vorläuferzellen der Nebenschilddrüsen).

2.1.48 Punktmutationen bei MEN-II

Zum einen finden sich sechs verschiedene Mutationen im Exon 10 und 11, die für den extrazellulären Anteil des RET codieren und bei denen Cystein durch eine andere Aminosäure ersetzt wurde. Zwischen der Lage der Mutation (Genotyp) und dem Krankheitsbild (Phänotyp) findet sich eine Korrelation

- Patienten mit dem klassischen MEN-IIa-Syndrom haben häufiger eine Mutation auf Exon 11, Codon 634
- Patienten mit dem FMTC-Syndrom weisen häufiger Mutationen auf Exon 10, Codon 609, 611, 618 und 620 auf
- für das MEN-IIb-Syndrom fand sich nur eine einzige Mutation (Exon 16, Codon 918 mit Aminosäureaustausch Methionin zu Thyreonin)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

MEN Typ I

Die Symptomatik der MEN-I-Patienten hängt weitgehend vom betroffenen Organ und den sezernierten Hormonen ab. Es sind alle Altersgruppen betroffen, jedoch manifestiert sich ein Tumor selten vor dem zehnten Lebensjahr. Typischerweise beginnt die Symptomatik im Alter zwischen 20–40 Jahren, mit 50 Jahren sind über 80% der Betroffenen symptomatisch.

Das am häufigsten und meist auch zuerst betroffene Organ sind die Epithelkörperchen in mehr als 95% aller Patienten, Pankreastumoren werden in 30–80%, Hypophysentumoren in 50–70% beobachtet. Alle anderen Tumoren und Gewebsveränderungen kommen selten vor (s. Tab. 2.1.67).

Primärer Hyperparathyreoidismus
Eine Hyperplasie der Epithelkörperchen ist der häufigste Befund bei früh entdeckten MEN-I-Patienten, im weiteren Verlauf entwickelt sich häufig ein Adenom auf dem Boden der Hyperplasie. Die Klinik des primären Hyperparathyreoidismus im Rahmen der MEN-I unterscheidet sich nicht von der sporadischen Variante (Nephrolithiasis, Knochenbeschwerden, Depression). 2–5% der Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus treten im Rahmen der MEN-I auf; eine diffuse Hauptzellhyperplasie, multiple Adenome oder Rezidive sollten immer an eine MEN-I denken lassen.

Pankreastumoren
Die Pankreastumoren sind die zweithäufigste klinische Manifestation der MEN-I (30–80%; s. Plus 2.1.49). Typisch ist das multizentrische Auftreten im Pankreas und in der Duodenalwand. Ein Teil der Tumoren zeigt eine maligne Entartung mit Metastasierung primär in die Leber. Obwohl sie sich meist klinisch durch die Überproduktion eines Hormons manifestieren, lassen sich häufig biochemisch verschiedene Hormone im Blut nachweisen und immunhistologisch die Hyperplasie verschiedener Zelltypen der Pankreasinseln sichern.

Hypophysenadenome
Über die Hälfte der Patienten mit MEN-I entwickeln, meist im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, einen Hypophysentumor, am häufigsten ein Prolaktinom mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe bzw. Hypogonadismus. In der Häufigkeit folgt ein STH-produzierender Tumor mit Akrenwachstum und Diabetes mellitus oder ein hormoninaktives Hypophysenadenom. Selten findet sich ein ACTH-produzierender Tumor mit einem Cushing-Syndrom. Auch diese Tumoren entstehen multizentrisch.

Seltene Tumoren
Selten findet man ein Karzinoid von Thymus, Lunge, Magen oder Duodenum („foregut-carcinoid") mit Serotonin-, Kalzitonin- oder ACTH-Sekretion. Multiple Lipome (subkutan oder viszeral) wurden vermehrt bei MEN-I-Patienten beobachtet. Bei Patienten mit Pankreastumoren werden häufiger Nebennierenrindenadenome gefunden, die jedoch endokrin meist nicht aktiv sind.

MEN Typ II

Die häufigste klinische Manifestation des MEN-II-Syndroms ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom. Nur 70–80% aller genetisch Betroffenen entwickeln ein klinisch manifestes C-Zell-Karzinom. Eine C-Zell-Hyperplasie (dokumentiert durch einen pathologischen Kalzitoninanstieg im Pentagastrintest) zeigt sich dagegen bei 95% aller 35jährigen genetisch determinierten Patienten. Die Hälfte aller MEN-II-Patienten entwickelt einseitige oder auch zweiseitige Phäochromozytome, aber nur 10–20% eine Hyperplasie oder Adenome der Nebenschilddrüsen (s. Tab. 2.1.67).

MEN Typ IIa

Klinisch präsentiert sich der Patient mit genetisch determiniertem, manifestem medullärem Schilddrüsenkarzinom nicht anders als der mit sporadischem: meist als Struma nodosa mit szintigraphisch kalten, sonographisch echoarmen Knoten, gelegentlich mit zervikalen Lymphknotenschwellungen (lokale Metastasierung) im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt. In fortgeschrittenen Fällen kann eine sekretorische Diarrhoe auftreten, deren Ursache humoral vermittelt wird; ein entsprechender Faktor wurde bisher jedoch nicht isoliert.

Gelegentlich sind die anderen Komponenten des MEN-II-Syndroms, Phäochromozytom oder primärer Hyperparathyreoidismus, führend und gehen der Diagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms um Jahre voraus.

Nur ca. die Hälfte aller MEN-II-Patienten entwickelt ein Phäochromozytom, meist nach klinischer Manifestation des medullären Schilddrüsenkarzinoms. In der Primärdiagnostik werden bis zu 50% bilaterale Tumoren gefunden. In vielen Fällen mit einseitigem Phäochromozytom entwickelt sich meist im Laufe der nächsten Jahre oder Jahrzehnte das Phäochromozytom auf der kontralateralen Seite. Extrem selten liegen extraadrenale Phäochromozytome vor. Die Malignitätsrate ist sehr gering (max. 4%). Nicht diagnostiziert stellt das Phäochromozytom immer wieder die Todesursache bei MEN-II-Patienten dar.

Klinisch unterscheidet sich das manifeste Phäochromozytom im Rahmen der MEN-II nicht von der sporadischen Form.

Nur 10–25% der Patienten mit MEN-II entwickeln einen primären Hyperparathyreoidismus, meist nach Diagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms, wobei die Symptome sehr diskret sind und sich nicht vom sporadischen primären Hyperparathyreoidismus unterscheiden.

Im Rahmen des Screenings werden asymptomatische Patienten diagnostiziert. Bei MEN-IIb-Patienten findet man nur sehr selten einen primären Hyperparathyreoidismus.

MEN Typ IIb

Die zusätzlich auftretenden multiplen Schleimhautneurome, der marfanoide Habitus und die Skelettveränderungen geben dem Patienten mit MEN-IIb ein ganz charakteristisches Aussehen, das eine Blickdiagnose erlaubt (s. Plus 2.1.50).

Diese klinischen Symptome, insbesondere die Schleimhautneurome, entwickeln sich häufig schon in den ersten Lebensjahren vor der klinischen Manifestation des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Sie sind damit ein klinischer Marker für ein potentielles Tumorleiden.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

PLUS

2.1.49 Pankreastumoren bei MEN-I

Gastrinom
Das Gastrinom ist der häufigste MEN-assoziierte Inselzelltumor. Die vermehrte Gastrinproduktion führt zum Zollinger-Ellison-Syndrom.
Die Klinik des Gastrinoms im Rahmen der MEN-I unterscheidet sich nicht vom solitären Gastrinom (rezidivierende peptische Ulzera durch vermehrte Magensäureproduktion, Durchfälle, Ösophagitis). Die Malignitätsrate der Gastrinome im Rahmen der MEN-I liegt um 50%.
Das Zollinger-Ellison-Syndrom trägt entscheidend zur Morbidität und Mortalität von MEN-I-Patienten bei. Nicht beherrschbare gastrointestinale Blutungen aus einem Ulkus oder ein disseminiertes Pankreaskarzinom sind häufige Todesursachen. Nahezu ein Drittel aller Zollinger-Ellison-Syndrome kommt im Rahmen der MEN-I vor.

Insulinom
Ein Drittel der Inselzelltumoren im Rahmen der MEN-I sind insulinproduzierende Tumoren. Auch sie treten multizentrisch auf und können in ca. 10% maligne entarten.
Die Klinik ist gekennzeichnet durch die Symptomatik der Nüchternhypoglykämie und unterscheidet sich nicht von sporadischen Insulinomen. Nur 5% aller Insulinome kommen im Rahmen der MEN-I vor.

Seltene Pankreastumoren
Das klinisch manifeste Glukagonom ist eine Rarität bei MEN-I-Patienten, obwohl gelegentlich ein erhöhter Glukagonspiegel und histologisch eine Hyperplasie der glukagonproduzierenden Zellen beobachtet wird.
Das WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria)-Syndrom, bedingt durch die Sekretion von vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP), findet man sowohl bei Pankreastumoren als auch bei Karzinoiden im Rahmen der MEN-I.
Die Sekretion von pankreatischem Polypeptid ist häufig, führt jedoch zu keinem klinischen Syndrom.

2.1.50 Typischer Aspekt bei MEN-IIb

Die Neurome entwickeln sich zentrofazial betont an Lippe, Mundschleimhaut, Zunge und Augenlidern. In der Spaltlampenuntersuchung findet man verdickte Kornealnerven. Daneben kann der gesamte Intestinaltrakt befallen sein (intestinale Ganglioneuromatose). Die befallenen Kinder können ein Megakolon mit chronischer Obstipation entwickeln, differentialdiagnostisch ist an eine Hirschsprungsche Erkrankung zu denken.
Der marfanoide Habitus wird durch die muskelschwachen Extremitäten und Skelettveränderungen wie Epiphysiolysis capitis femoris und Kyphoskoliose betont. Anomalien von Linse oder Aorta, wie beim klassischen Marfan-Syndrom, werden nicht beobachtet.

Diagnostisches Vorgehen

MEN Typ I

Die Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus wird durch den erhöhten Serumkalziumspiegel bei gleichzeitig erhöhtem Intakt-PTH gesichert.
Patienten mit der Symptomatik eines Zollinger-Ellison-Syndroms zeigen gewöhnlich basale Serumgastrinspiegel >200 pg/ml. In Funktionstests wie dem Sekretin- oder Kalziumtest sollte ein Gastrinanstieg von mehr als 200 pg/ml auftreten, andernfalls ist differentialdiagnostisch an antrale G-Zell-Überfunktion, Magenausgangsstenose, duodenales Ulkusleiden oder perniziöse Anämie zu denken. Die Tumorlokalisation gestaltet sich wegen des multizentrischen Auftretens und der geringen Größe schwierig (s. Plus 2.1.51).
Ein Insulinom wird durch den Nachweis einer Nüchternhypoglykämie mit gleichzeitig unangemessen hohen Insulin- und C-Peptid-Spiegeln gesichert, gegebenenfalls muß ein Hungerversuch durchgeführt werden.
Erhöhte Glukagonspiegel bei entsprechender Hautsymptomatik (nekrolytisches migratorisches Erythem) und ein Diabetes mellitus lassen an ein Glukagonom denken. Ein Prolaktinom wird durch erhöhte Prolaktinspiegel, eine Akromegalie durch erhöhte STH- und/oder IGF-1-Spiegel (selten einmal ist ein vom Pankreastumor sezerniertes „growth hormone releasing hormone“ Ursache einer Akromegalie), ein Cushing-Syndrom durch einen Dexamethasontest und die Bestimmung des freien Kortisols im 24 h-Urin gesichert.

Familienscreening bei MEN-I
Beim Vorliegen eines endokrinen Tumors ist ein systematisches Screening nach weiteren Manifestationen von MEN-I nur sinnvoll, wenn entsprechende Symptome, Familienanamnese und Befundkonstellation vorliegen oder ein Indexfall gesichert werden konnte. Ist der Indexfall gesichert, sollte ein systematisches Familienscreening durchgeführt werden. Dieses teilt sich auf in die Identifikation des Genträgerstatus und in ein biochemisches Langzeitscreening bei genetisch Betroffenen (s. Plus 2.1.52). Durch systematische Untersuchungen alle 1–1,5 Jahre, beginnend im Alter von 10–15 Jahren, lassen sich frühzeitig Komponenten des MEN-I-Syndroms sichern und gezielt behandeln. Durch dieses prospektive Screening sinkt das Alter bei Diagnose der biochemischen Manifestation um zwei Jahrzehnte.

MEN Typ II

Das klinisch manifeste medulläre Schilddrüsenkarzinom ist durch deutlich erhöhte Serumkalzitonin- und CEA-Spiegel gekennzeichnet. Diese Befundkonstellation ist typisch für den Indexfall einer MEN-II-Familie. Weitere Erkrankungen werden dann im Rahmen des systematischen Screenings entdeckt und sind meist klinisch stumm. Sollten bei entsprechendem Verdacht die Kalzitoninspiegel im Normbereich liegen, empfiehlt sich insbesondere im Rahmen des Familienscreenings die Durchführung eines Kalzitonin-Stimulationstests (s. Plus 2.1.53).
Das Phäochromozytom kann durch Serum- und Urin-Katecholaminbestimmungen biochemisch gesichert werden. Ein MRT oder Computertomogramm erlaubt den morphologischen Nachweis von uni- oder bilateralen Nebennierentumoren, das MIBG-Szintigramm zeigt den chromaffinen Tumor. Der primäre Hyperparathyreoidismus ist durch erhöhte Serumkalziumspiegel in Verbindung mit einem erhöhten Intakt-Parathormonspiegel zu sichern. Da alle Epithelkörperchen potentiell befallen sind, ist eine Lokalisationsdiagnostik überflüssig.

Familienscreening bei MEN-II
Bis zum Beweis des Gegenteils sollten alle medullären Schilddrüsenkarzinome potentiell als familiär gelten, da die Expression bei der MEN-II variabel ist und ein Viertel der medullären Schilddrüsenkarzinome familiär vorkommt.
Nach Sicherung des Indexfalles sollte bei allen potentiell betroffenen Familienangehörigen ein genetisches Screening

bezüglich des MEN-II-Gens erfolgen. Die genetisch nicht betroffenen Familienmitglieder benötigen keine weiteren Kontrollen, während die genetisch betroffenen einem jährlichen biochemischen Screening unterzogen werden sollten (s. Abb. 2.1.36).
Bei genetisch nachgewiesener Determination sollte die totale Thyreoidektomie nach Möglichkeit im sechsten Lebensjahr erfolgen, somit in einem Alter, in dem bisher noch keine Metastasen des medullären Schilddrüsenkarzinoms beschrieben wurden und in dem sicher eine kurative Therapie möglich ist. Bis zum 35. Lebensjahr ist bei nahezu allen genetisch Betroffenen der Pentagastrintest pathologisch.
Das Screening bezüglich der anderen Manifestation der MEN-II umfaßt die jährliche Kontrolle von Urin- und/oder Serumkatecholaminen sowie des Serumkalziumspiegels.

PLUS

2.1.51 Wertigkeit von diagnostischen Verfahren bei der Tumorlokalisation bei Zollinger-Ellison-Syndrom

- CT und MRT sind von limitiertem Wert
- der endoskopische Ultraschall kann gut duodenale Tumoren und Tumoren im Pankreaskopf lokalisieren
- die selektive intraarterielle Injektion von Sekretin mit venöser Blutprobenentnahme in der Lebervene und in der peripheren Vene zur Gastrinbestimmung ist aufwendig, erlaubt aber auch die Lokalisation von kleinen Tumoren

2.1.52 Biochemisches Langzeitscreening bei MEN-I

Zum biochemischen Screening gehört eine regelmäßige Kontrolle des Serumkalziumspiegels und, wenn dieser erhöht ist, die Bestimmung des intakten Parathormons. Ergänzt wird das Screening durch eine Prolaktin-, Wachstumshormon- und Somatomedin-C-Bestimmung sowie durch eine Gastrinbestimmung und die Bestimmung von Blutzucker und Insulin (s. Tab. 2.1.68).

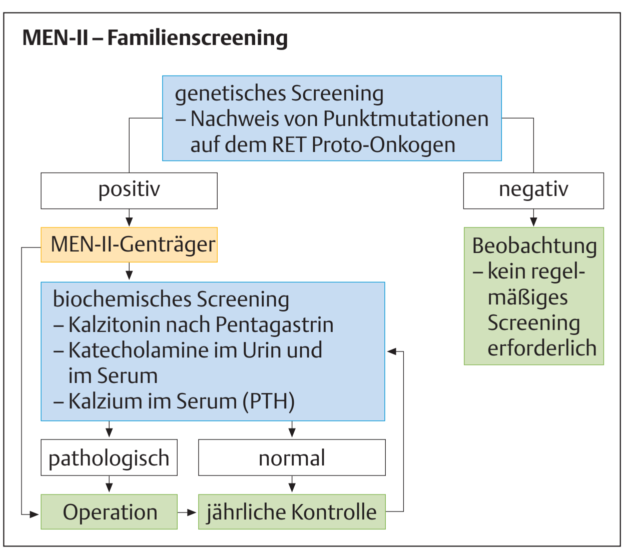


Abb. 2.1.36 Screening in MEN-II-Familien

Tab. 2.1.68 **Biochemisches Screening bei MEN-I-Patienten**

Parameter	richtungsweisender Wert	weiterführende Diagnostik
Serumkalzium	> 2,65 mmol/1	Serumparathormon
Serumgastrin	> 200 pg/ml	Sekretintest
Blutzucker (nüchtern bzw. im Hungerversuch)	< 40 mg/d	Insulin, C-Peptid
Serumprolaktin	> 20 ng/ml	Überprüfung der übrigen Hypophysenhormone
Wachstumshormon (unter Ruhebedingungen)	> 5 ng/ml	oraler Glukose- IGF-1 (Somatomedin C)

PLUS

2.1.53 Kalzitonin-Stimulationstests bei Verdacht auf medulläres Schilddrüsenkarzinom

Pentagastrintest
- 0,5 µg Pentagastrin/kgKG in 10 s i. v.
- Blutabnahme zur Kalzitoninbestimmung vor, 2 und 5 min nach Injektion

Bestimmt werden die Kalzitoninspiegel mit Hilfe der neuen, empfindlicheren Two-site-Assays, die die obere Grenze des Normbereichs exakt definieren können. Diese Tests erlauben den empfindlichsten Nachweis eines Mikrokarzinoms oder einer C-Zell-Hyperplasie.

Therapie

Behandlung MEN Typ I

Primärer Hyperparathyreoidismus

Die Therapie der Wahl des MEN-I-assoziierten primären Hyperparathyreoidismus ist die subtotale Parathyreoidektomie (7/8-Resektion) mit zervikaler Thymektomie oder die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm.
Die Indikation zur Operation hängt ab von der Höhe des Serumkalziumspiegels und der klinischen Symptomatik: Bei Serumkalziumspiegeln > 3 mmol/l und/oder dem Nachweis von Nierensteinen oder PTH-induzierten Knochenveränderungen (Abnahme der Knochendichte um mehr als zwei Standardabweichungen, subperiostale Resorptionen) und bei gleichzeitigem Vorkommen eines Zollinger-Ellison-Syndroms sollte in jedem Fall operiert werden. Bei Patienten mit lediglich biochemischen Veränderungen (Serumkalzium < 3 mmol/l) genügt eine Beobachtung (s. Plus 2.1.54).

Pankreastumoren

Wegen des multizentrischen Auftretens (in Pankreas und Duodenalwand), der Metastasierung in die Leber und der hohen Rezidivrate ist die kurative chirurgische Therapie des Gastrinoms auch bei extensiver Operation häufig nicht zu erreichen. Die Einführung der H_2-Rezeptorantagonisten (z. B. Cimetidin) und des Protonenpumpeninhibitors (Omeprazol) hat das konservative Management des Gastrinoms deutlich erleichtert, die klinische Symptomatik kann damit beherrscht werden. Als Mittel der zweiten Wahl kann Somatostatin die Gastrinsekretion bremsen.

Wenn ein Tumor als Quelle des Gastrins eindeutig lokalisiert werden kann und sich keine Lebermetastasen zeigen, sollte eine Enukleation oder Resektion erfolgen. Unter Berücksichtigung von Lebensqualität und Lebenserwartung des Patienten sollten jedoch rezidivierende Eingriffe ohne sichere Lokalisation und mit fraglichem Erfolg gemieden werden, solange ein konservatives Management möglich ist.
Bei Insulinomen, die zu über 90% im Prankreas liegen, ist die primäre Behandlung, auch mangels sinnvoller medikamentöser Langzeittherapie-Alternativen, chirurgisch. Die Multizentrizität der Insulinome erschwert die Operation. Trotz präoperativer Lokalisation mittels CT, Angiographie, Ultraschall und Szintigraphie sowie intraoperativer Ultraschalluntersuchung wird meist doch eine subtotale Pankreatektomie durchgeführt in der Hoffnung, möglichst viele Inselzelltumoren entfernt zu haben. Sollten inoperable Rezidive auftreten, kann eine medikamentöse Therapie mit Diazoxid, Somatostatin oder eine Chemotherapie mit Streptozocin erfolgen.

Hypophysentumoren

Die Hypophysentumoren sollten, mit Ausnahme des Prolaktinoms, primär neurochirurgisch behandelt und evtl. nachbestrahlt werden. Das Prolaktinom ist medikamentös u. a. durch Bromocriptin gut zu beeinflussen.

Behandlung MEN Typ II

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Die Therapie der Wahl des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist die totale Thyreoidektomie mit Lymphknotenausräumung des zentralen Kompartiments (s. Plus 2.1.55).
Zur Lokalisation des vermuteten lokoregionären Rezidivs bzw. der Persistenz hat sich die Sonographie des Halses, das CT von Hals und Mediastinum sowie die selektive Venenkatheterisierung mit Blutprobenentnahme zur Kalzitoninbestimmung bewährt.
Eine Radiojodtherapie bei mangelnder Speicherung der C-Zellen für Jod ist nicht sinnvoll. Eine externe Nachbestrahlung ist bei dem wenig strahlensensiblen medullären Schilddrüsenkarzinom ebenfalls nicht empfehlenswert. Dies erschwert eine mögliche Reoperation bei Rezidiven.

Phäochromozytom

Präoperativ, d. h. vor Operation des medullären Schilddrüsenkarzinoms, sollte immer ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden. Falls sich ein Phäochromozytom nachweisen läßt, sollte dies nach entsprechender α- und β-Blokkade zuerst operiert werden. Bei beidseitiger Lokalisation des Phäochromozytoms ist die bilaterale, bei einseitigem Befall die unilaterale Adrenalektomie durchzuführen. Bei einseitig Operierten ist weiterhin eine jährliche Kontrolle der Katecholamine angebracht, um frühzeitig einen Befall der Gegenseite zu erfassen.

Primärer Hyperparathyreoidismus

Findet man bei der Operation des medullären Schilddrüsenkarzinoms vergrößerte Epithelkörperchen, so sind diese zu entfernen. Wird im Verlauf der Erkrankung ein primärer Hyperparathyreoidismus diagnostiziert, so ist mit dem Befall mehrerer Drüsen zu rechnen und eine subtotale Parathyreoidektomie oder eine totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation durchzuführen. Da die meisten Fälle asymptomatisch oder klinisch mild verlaufen, ist zunächst auch eine Beobachtung möglich.

Multiple endokrine Neoplasie Typ IIb

Bei MEN-IIb-Patienten ist eine Operation der multiplen Neurome nicht erforderlich, allenfalls aus kosmetischen Gründen. Eine maligne Entartung kommt nicht vor.

PLUS

2.1.54 Erwägungen zur Operationsindikation der Nebenschilddrüsen bei MEN-I mit lediglich biochemischen Veränderungen

Argument für eine Operation der Nebenschilddrüsen ist die mögliche Sekretionssteigerung und Wachstumsstimulierung anderer Drüsen durch die leichte Hyperkalzämie. Argument gegen eine vorzeitige Operation des im Rahmen des Screenings entdeckten primären Hyperparathyreoidismus ist die hohe Rate an Rezidiven und Persistenz bei dieser Erkrankung. Diese hohe Rezidivrate ist auch Grund für das radikale Vorgehen (totale Resektion mit Autotransplantation). Die Transplantation von Gewebe in den Unterarm erleichtert den Eingriff bei Rezidiven, da lediglich ein kleines Transplantat im Unterarm entfernt werden muß.

2.1.55 Thyreoidektomie bei medullärem Schilddrüsenkarzinom

Die Schilddrüse ist immer komplett zu entfernen, da potentiell alle C-Zellen maligne entarten können und somit auch in einem zurückgelassenen Schilddrüsenrest noch ein Karzinom entstehen kann. Sollten Lymphknoten befallen und postoperativ der periphere Kalzitoninspiegel noch erhöht sein, ist eine Mikrodissektion mit Entfernung aller zervikalen und mediastinalen Lymphknoten zu erwägen.

Verlauf und Prognose

Durch die Möglichkeiten des genetischen und biochemischen Screenings können die morphologischen Veränderungen bereits in der Frühform diagnostiziert werden, bevor irreversible Schäden auftreten. Die intensive Betreuung entsprechender Familien durch einen in diesem Krankheitsbild erfahrenen Arzt ermöglicht eine gute Lebensqualität und Prognose der Betroffenen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Eine genaue Familienanamnese mit Diagnose und Zeitpunkt der verschiedenen Tumore sollte erhoben werden. Die Möglichkeit der molekulargenetischen Diagnostik sollte angesprochen werden, ebenso die sich bei der MEN-II ergebenden therapeutischen Konsequenzen (prophylaktische Thyreoidektomie im präsymptomatischen Stadium).

SERVICE Multiple endokrine Neoplasie

Literatur

Advances in multiple endocrine neoplasia 2 (Minisymposium). J Intern Med 238 (1995) 317–318
Zusammenfassende Artikel des „5 th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)", u. a. Molekulargenetik, Klinik und Therapie.

Multiple endocrine neoplasia 1 (Minisymposium). J Intern Med 238 (1995) 231–288

Gagel RF: Multiple endocrine neoplasia. Endocr Metab Clin N Am 23 (1994) 1–233
Umfassendes Heft mit 15 Artikeln über alle Aspekte der MEN-1 und MEN-2.

Schaaf L, Nies G, Raue F, Tuschy U, Seif FJ, Trojan J, Usadel KH: Diagnostik, Therapie und Screening bei multipler endokriner Neoplasie Typ-I (MEN-I) in vier endokrinologischen Zentren. Med Klinik 89 (1994) 1–6
Klinisch epidemiologische Daten zur MEN-1 in Deutschland.

Keywords

multiple endocrine neoplasia

Ansprechpartner

Molekulargenetisches Labor, Institut für Hormon- und Fortpflanzungsforschung, PD Dr. W. Höppner, Grandweg 64, 22529 Hamburg, Tel 040/30628280, Fax 040/30628288, E-Mail: hoeppner.wolfgang@leidenberger.de
Hier wird schwerpunktmäßig das molekulargenetische Screening für MEN-1 und -2 durchgeführt.

Studiengruppe medulläres Schilddrüsenkarzinom/multiple endokrine Neoplasie 2, Prof. Dr. F. Raue, Brückenstr. 21, 69120 Heidelberg, Tel 06221/439090
Kompetenter Ansprechpartner für klinische Fragen der MEN-1 und -2; Register für multiple endokrine Neoplasie Typ-2.

Patientenliteratur

Frank-Raue K, Raue F: Patientenbroschüre zur MEN-1 und -2. Studiengruppe medulläres Schilddrüsenkarzinom/multiple endokrine Neoplasie 2, Prof. Dr. F. Raue, Brückenstr. 21, 69120 Heidelberg, Tel 06221/439090

Netzwerk Hypophysen- & Nebennierenerkrankungen e.V., Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen, Tel 09131/8539228, Fax 09131/8536969, Internet: http://www.rrze.uni-erlangen.de/glandula: Patientenbroschüre zu MEN-1 und -2.

2.1.10 Polyglanduläre Autoimmunsyndrome

Werner A. Scherbaum

Auf einen Blick

Synonym: Polyendokrine Autoimmunerkrankungen
englisch: autoimmune polyglandular syndromes (APS)

Bei zahlreichen Erkrankungen, die früher als idiopathisch bezeichnet worden sind, kann heute eine zugrundeliegende Autoimmunerkrankung angenommen werden. Diese Störungen stellen ein Spektrum dar, das sich von den nicht-organspezifischen Systemerkrankungen wie z. B. dem Lupus erythematodes disseminatus bis zu organspezifischen Autoimmunerkrankungen erstreckt, die vor allem auf dem Gebiet der Endokrinologie angesiedelt sind (s. Tab. 2.1.69). Diese Autoimmunerkrankungen haben eine Reihe von gemeinsamen Charakteristika, die auf eine ähnliche pathogenetische Grundlage hindeuten. Das betroffene Organ ist infiltriert durch mononukleäre Zellen, die auf dem Gebiet der Schilddrüse erstmals im Jahre 1912 von Hashimoto als „Struma lymphomatosa" beschrieben worden sind. Lymphozytäre Infiltrate finden sich im Anfangsstadium der Erkrankung auch in den Pankreasinseln beim Typ-I-Diabetes und in der Nebennierenrinde von Patienten mit Morbus Addison. Es handelt sich dabei sowohl um CD4-positive als auch CD8-positive autoreaktive Lymphozyten. Beim Tiermodell des Typ-I-Diabetes, der NOD-Maus, kann die Krankheit durch Lymphozyten (nicht jedoch durch Antikörper) von einem kranken auf ein zunächst gesundes Tier übertragen werden. Bei einer Reihe von endokrinen Autoimmunerkrankungen wie z. B. dem Morbus Addison gibt es kein entsprechendes Tiermodell, bei dem die durch Immunzellen vermittelte Organdestruktion belegt werden könnte. Beim zentralen Diabetes insipidus kann die zelluläre Infiltration in Form einer lymphozytären Infundibulo-Hypophysitis mit einer Kernspinuntersuchung nachgewiesen werden.
Bei der Autoimmunthyreoiditis ist ein direkter Nachweis der lymphozytären Infiltration durch eine einfache Punktion mit Zytologie möglich, wird aber nicht mehr standardmäßig empfohlen. Bei der autoimmunen Hypophysitis ist aus differentialdiagnostischen Gründen gelegentlich eine Biopsie erforderlich. Bei anderen Erkrankungen wie dem Morbus Addison, dem Typ-I-Diabetes, dem Diabetes insipidus oder dem Hypoparathyreoidismus ist eine Biopsie obsolet.

Klinisches Spektrum der polyglandulären Autoimmunsyndrome

Einige der obengenannten endokrinen Erkrankungen kommen manchmal gemeinsam bei einem Patienten vor, so daß man den Begriff polyglanduläre Autoimmunsyndrome geprägt hat. Diese endokrinen Erkrankungen können in zwei relativ gut definierte Komplexe eingruppiert werden, die von Neufeld und Blizzard als autoimmune polyglandular syndrome Typ-I (APS-I) und Typ-II (APS-II) bezeichnet worden sind (s. Tab. 2.1.70).

APS-Typ-I umfaßt drei Primärerkrankungen
- primärer Hypoparathyreoidismus

Tab. 2.1.69 **Autoimmunerkrankungen – Spektrum**

	Krankheit	Autoantigene
organspezifisch	Hashimoto-Thyreoiditis	TPO, Tg
	Morbus Basedow	TSH-Rezeptor, TPO, Tg
	Typ-I-Diabetes	GAD, IA-2, Insulin u.a.
	Morbus Addison	P450 C21 -Hydroxylase P 450 C17-α Hydroxylase, AADC
	perniziöse Anämie	H^+/K^+ ATPase
	Myasthenia gravis	Acetylcholinrezeptor
	Autoimmunhepatitis	LKM1
	primär-biliäre Zirrhose	mitochondriale Antigene
	Goodpasture-Syndrom	Basalmembran Lunge/Niere
nicht organspezifisch	chronische Polyarthritis	IgG, nukleäre Antigene u. a.
	Lupus erythematodes diss.	dsDNA, Histone u. a.
	Sharp-Syndrom	U1-RNP u. a.
	progressive syst. Sklerose	Topoisomerase I, Centromere u. a.
	Dermatomyositis	Jo-1 u. a.
	Sjögren-Syndrom	Ro/SS-A, La/SS-B u. a.
	Vaskulitis	Proteinase 3, Myeloperoxidase u. a.

Tab. 2.1.70 **Polyendokrine Autoimmunerkrankungen**

APS-I	**Hauptkriterien**	
	primärer Hypoparathyreoidismus	75– 80%
	mukokutane Candidiasis	73–100%
	Morbus Addison	72–100%
	assoziierte Endokrinopathien	
	Ovarialinsuffizienz	20– 60%
	autoimmune Schilddrüsenerkrankungen	5– 10%
	Typ-I-Diabetes	4– 12%
	Begleiterkrankungen	
	Vitiligo	10– 35%
	Alopezie	30%
	Malabsorption	20%
	perniziöse Anämie	13%
	Autoimmunhepatitis	12%
APS-II	**Hauptkriterien**	
	Morbus Addison	100%
	autoimmune Schilddrüsenerkrankungen	70%
	Typ-I-Diabetes	30– 50%
	assoziierte Endokrinopathien	
	Ovarialinsuffizienz	5– 10%
	Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	$<1\%$
	Begleiterkrankungen	
	Vitiligo	5%
	Alopezie	$<1\%$
	perniziöse Anämie	<1
	Zöliakie	$<0,1\%$

- Morbus Addison und
- chronische mukokutane Candidiasis,

von denen zwei für die Diagnosestellung obligat sind. Damit vergesellschaftet finden sich zahlreiche andere Autoimmunerkrankungen.
Das APS-Typ-I ist äußerst selten. Die Krankheit tritt schon im frühen Kindesalter auf und betrifft beide Geschlechter gleichermaßen. Meist manifestiert sie sich zunächst in Form der chronischen, therapieresistenten mukokutanen Candidiasis und von hypokalzämischen Tetanien oder Krampfanfällen, denen der Hypoparathyreoidismus zugrunde liegt. Der Morbus Addison wird meist erst im Schulalter manifest. Bei vielen Patienten folgt ein weites Spektrum anderer Erkrankungen, so daß die Morbidität insgesamt beträchtlich ist. Die Ätiologie der Krankheit ist unklar.
APS-Typ-II umfaßt ebenfalls drei Primärerkrankungen, und zwar den Morbus Addison, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen und den Typ-I-Diabetes, von denen zwei für die Diagnosestellung obligat sind. Damit verbunden finden sich wiederum andere Autoimmunerkrankungen (s. Tab. 2.1.70).
APS-Typ-II ist bei weitem die häufigste Form der polyendokrinen Autoimmunerkrankungen. Alle Altersgruppen können betroffen sein, meist sind es jedoch Erwachsene. Das weibliche Geschlecht ist bevorzugt, und in den Familien der Betroffenen finden sich häufig andere Verwandte mit entsprechenden Erkrankungen oder Autoantikörpern. Die verschiedenen Krankheitskomponenten können in der zeitlichen Abfolge ihres Auftretens erheblich variieren. Bei 50% der Patienten mit einem Morbus Addison finden sich zusätzlich autoimmune Schilddrüsenerkrankungen (Schmidt-Syndrom) oder etwas weniger häufig ein Typ-I-Diabetes (Carpenter-Syndrom). Viele Patienten mit einem Morbus Addison haben jedoch hochtitrige Schilddrüsenantikörper und Inselzellantikörper bei einem relativ geringen Risiko für die Manifestation eines Typ-I-Diabetes. Patienten mit einem APS-Typ-II haben häufiger auch verschiedene andere assoziierte Autoimmunerkrankungen, insbesondere eine atrophische Gastritis mit Achlorhydrie.

Autoantikörper und Autoantigene bei polyglandulären Autoimmunerkrankungen

Bei polyglandulären Autoimmunsyndromen nachweisbare Antikörper unterscheiden sich bis auf eine Subgruppe von Nebennierenrindenantikörpern prinzipiell nicht von den Autoantikörpern, die auch bei den isoliert auftretenden endokrinen Autoimmunerkrankungen nachweisbar sind. Bei einer Feinanalyse der Antikörperspezifität (Erkennung von Epitopen und Konformation der Antigene) gibt es aber eini-

ge Besonderheiten, die derzeit jedoch nicht routinemäßig diagnostisch genutzt werden können.

Nebennierenrindenantikörper: Bei Patienten mit Morbus Addison und APS wurden Autoantikörper gegen verschiedene Nebennierenrindenantigene nachgewiesen. Während bei Patienten mit einem idiopathischen Morbus Addison in 60–70% der Fälle mit dem indirekten Immunfluoreszenztest Nebennierenrindenantikörper nachgewiesen werden können, ist der Test mit einem nun verfügbaren sensitiven Assay unter Verwendung von P 450 C21-Hydroxylase als Antigen in bis zu 86% der Fälle positiv.

Antikörper gegen steroidproduzierende Gonadenzellen: 7–30% der Patienten mit Morbus Addison haben auch Antikörper gegen steroidproduzierende Zellen der Gonaden. Diese Antikörper reagieren meist sowohl mit dem Synzytiotrophoblasten der Plazenta, Corpus-luteum-Zellen des Ovars und mit den Leydig-Zellen des Hodens. Bisher konnte ein Autoantigen der steroidproduzierenden Zellen, die 3-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase, auf einer molekularen Ebene identifiziert werden. Des weiteren konnten bei Patienten mit Ovarialinsuffizienz auch Antikörper gegen den LH/HCG-Rezeptor nachgewiesen werden.

Vorstadien und Frühdiagnose von endokrinen Autoimmunerkrankungen

Die obengenannten Autoantikörper können in der Regel schon Monate bis Jahre vor Ausbruch der entsprechenden Krankheit im Serum der Betroffenen nachgewiesen werden. In manchen Fällen sind Antikörper lebenslang positiv, ohne daß eine Störung des entsprechenden Organs zu diagnostizieren wäre. In den untersuchten Fällen findet sich eine lymphozytäre Infiltration des entsprechenden Organs. Möglicherweise sind exogene Faktoren für die Progression verantwortlich, wobei z.B. ein „Switch“ von einer durch TH2-Zellen (Antikörperproduktion) dominierten in eine TH1-(destruktive Immunreaktion) vermittelte Autoimmunantwort innerhalb der Pankreasinseln den Übergang von einem prädiabetischen Stadium in einen manifesten Diabetes herbeiführen kann. Ähnliche Mechanismen müssen auch für die Induktion der klinischen Manifestation bei anderen endokrinen Autoimmunerkrankungen angenommen werden.

Verlauf und Prognose

Beim Auftreten eines primären Hypoparathyreoidismus, eines Morbus Addison, einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung oder eines Typ1-Diabetes muß grundsätzlich damit gerechnet werden, daß weitere Autoimmunerkrankungen hinzutreten. Die Reihenfolge des Auftretens weiterer Autoimmunerkrankungen nach Manifestation der Indexkrankheit variiert stark. Die betreffenden organspezifischen Autoantikörper im Serum zeigen das Risiko an, wobei hohe Antikörperspiegel etwas häufiger mit der künftigen Manifestation der Krankheit verbunden sind. Eine autoimmune Serologie ist jedoch nicht zwangsläufig mit einer späteren Krankheitsmanifestation verbunden. Andererseits ist bei einem fehlenden Nachweis von NNR-, Inselzell-, GAD- oder TPO-Antikörpern die Wahrscheinlichkeit für eine spätere Manifestation der dazugehörigen Krankheit gering.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Beim Gespräch mit dem Patienten muß auf das Risiko für die engsten Familienangehörigen hingewiesen werden, ebenfalls die Krankheit zu aquirieren. Insbesondere bei Geschwistern und bei Kindern der Betroffenen ist eine serologische Diagnostik zu empfehlen. Bei einer positiven Serologie und (noch) normaler endokriner Funktion sollte auf die Notwendigkeit von Verlaufsbeobachtungen hingewiesen werden.

SERVICE Polyglanduläre Autoimmunsyndrome

Literatur

Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM: Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. Medicine 60 (1981) 355–362

Perheentupa J: Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). Horm Metab Res 28 (1996) 353–356

Scherbaum WA, Youniou P, Tater D, Jouquan J, Pujol-Borrell R, Bercovici JP, Bottazzo GF: Polyendocrinopathies autoimmunes. Hypotheses pathogeniques. Annales d' Endocrinologie (Paris) 47 (1986) 420–428

Keywords

endocrine autoimmune disease, polyglandular, polyendocrine

2.1.11 Paraneoplastische Endokrinopathien

Werner Alfons Scherbaum, Katrin Drynda

Auf einen Blick

Synonym: paraneoplastische endokrine Syndrome
englisch: paraneoplastic endocrinopathies

Als paraneoplastische Endokrinopathien werden endokrine Funktionsstörungen bezeichnet, die im Zusammenhang mit Neoplasien auftreten (s. Tab. 2.1.71). Bestimmte Tumoren, die das Hormon normalerweise nicht sezernieren bzw. deren Metastasen setzen Hormone frei (ektope Hormonsekretion), die eine Symptomatik wie bei Überfunktion endokriner Drüsen auslösen können. Handelt es sich dabei um kleine oder nichtinvasiv wachsende Tumoren, können die endokrinen Symptome gegenüber denen der Tumorsymptomatik dominieren. Ektop produzierte Hormone sind immer Peptidhormone; Steroid- und Aminosäurehormone können nur eutop synthetisiert werden.
Die Erkennung paraneoplastischer Syndrome ist wichtig für eine gezielte Tumorsuche und eine mögliche kausale Therapie.

Tab. 2.1.71 **Typische paraneoplastische Endokrinopathien**

paraneoplastisches Cushing-Syndrom
– kleinzelliges Bronchialkarzinom
– C-Zell-Karzinom
– Pankreaskarzinom
– Prostatakarzinom
paraneoplastische Hyperkalzämie
– Bronchialkarzinom
– Nierenkarzinom
– Ovarialkarzinom
paraneoplastische Akromegalie
– Pankreaskarzinom
– Bronchialkarzinom
– Mammakarzinom
– Ovarialkarzinom
Flush-Syndrom
– Karzinoid-Tumor

Grundlagen

Unter einem paraneoplastischen Syndrom werden Symptome oder Funktionsstörungen verstanden, die im Zusammenhang mit verschiedenen Tumoren auftreten können. Sie werden nicht durch das lokale Wachstum des Tumors oder seiner Metastasen hervorgerufen. Ein paraneoplastisches Syndrom kann klinisch den Symptomen des lokalen Tumorwachstums vorausgehen. Paraneoplastische Endokrinopathien werden durch Tumoren nicht-endokrinen Gewebes hervorgerufen.
Paraneoplastische Syndrome
- paraneoplastische Endokrinopathien
- paraneoplastische Syndrome am Nervensystem
- kutane Paraneoplasien
- paraneoplastische Myopathien
- Paraneoplasien des hämatopoetischen Zellsystems
- paraneoplastische Hämostasestörungen
- Fieber, Gewichtsverlust, Kachexie

Die am häufigsten mit einer klinisch relevanten Hormonproduktion einhergehenden Tumoren sind kleinzellige Bronchialkarzinome, Karzinoide und Inselzelltumoren des Pankreas. Viele Tumoren produzieren multiple Hormone (s. Tab. 2.1.72). Die Sekretion kann sowohl von malignen als auch von benignen Neoplasien ausgehen.

Pathophysiologie

Eine sichere Kenntnis der ätiopathogenetischen Zusammenhänge der ektopen Hormonproduktion liegt derzeit nicht vor. Der Entstehungsmechanismus wird am wahrscheinlichsten mit einer durch Onkogene verursachten persistierenden Aktivierung bestimmter Genexpressionen erklärt.

Als Hypothesen wurden in der Vergangenheit diskutiert:
- Aufhebung der Genexpression im Rahmen der Dedifferenzierung von malignem Gewebe
- Zellen mit ektoper Hormonproduktion stammen von der neuroektodermalen Neuralleiste ab und sind embryologisch mit endokrinem Gewebe verwandt
- APUD-Konzept: APUD-Zellen sind zur Aufnahme und Dekarboxylierung von biogenen Aminen fähig (APUD = Amine precursor uptake and decarboxylation). Mit dieser Hypothese sollte begründet werden, daß bestimmte Hormone von ganz bestimmten Tumoren sezerniert werden. Die APUD-Theorie wird jedoch heute als unzutreffend betrachtet, da nicht alle APUD-Zellen neuroektodermalen Ursprungs sind und wiederum andere ektop hormonsezernierende Zellen keine APUD-Charakteristika aufweisen.

Maligne Zellklone des gleichen histologischen und zytologischen Zelltyps können unterschiedlich determiniert sein. So finden sich im gleichen Tumor oft nur einzelne Anteile mit der Potenz zu ektoper Hormonbildung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die am häufigsten diagnostizierten klinischen Syndrome sind das paraneoplastische Cushing-Syndrom, die Hyperkalzämie und die Hypoglykämie (IGF-II).
Bei gastrinproduzierenden Tumoren kann ein blutendes peptisches Ulkus zu einer lebensbedrohlichen Komplikation führen. Symptome wie Hyperkalzämie, Hyponatriämie oder Hypoglykämie können erhebliche Funktionsstörungen und Symptome hervorrufen, deren Behandlung ohne Kenntnis der Ursache oft sehr schwierig ist.
Symptome der ektopen Hormonproduktion können Leitsymptome der Tumorerkrankung sein. Manche werden aber auch erst später, nach Diagnosesicherung des Tumors, relevant. Die klinische Symptomatik ist dabei von der Art und dem Ausmaß des ektop produzierten Hormons abhängig (s. Tab. 2.1.73 und Tab. 2.1.74).

Tab. 2.1.72 **Liste paraneoplastischer Endokrinopathien mit ektop produzierten Hormonen und möglichen zugrundeliegenden Tumoren**

ektopes Hormon	Tumor	Symptomatik
– ACTH	– kleinzelliges Bronchialkarzinom – medulläres Schilddrüsenkarzinom – Nieren-, Pankreas-, Kolon-, Ovarial-, Prostatakarzinom – Melanome, Hämoblastosen, Karzinoide – selten: Plattenepithel- und Adenokarzinome (Mammakarzinom)	– Cushing-Syndrom
– Wachstumshormon GH (growth-hormone)	– Bronchial-, Pankreas-, Mammakarzinom – Ovarialtumoren, Karzinoid	– Akromegalie
– Wachstumshormon-Releasing-hormon (GHRH)	– Pankreastumoren (maligne und benigne) – Karzinoide	– Akromegalie
– Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH)	– Bronchialkarzinom, Karzinoid – Prostatakarzinom – selten: Paragangliom, Gangliozytom, medulläres Schilddrüsenkarzinom	– Cushing-Syndrom
– Vasopressin	– kleinzelliges Bronchialkarzinom, Karzinoid – selten: Pankreas- und Duodenalkarzinom	– Hyponatriämie – Hypoosmolalität
– Prolaktin	– Bronchialkarzinome – Hypernephrom – selten: Gonadoblastom	– Amenorrhoe – Galaktorrhoe
selten		
– Chorion-Gonadotropin (hCG)	– maligne Hodentumoren – Chorionkarzinom, Blasenmole – testikuläre Teratome – Bronchialkarzinom u.a.	Gynäkomastie evtl. Pubertas praecox
– Glukagon	– selten: Bronchialkarzinom, Karzinoid	– Multiples nekrotisierendes Erythem, Diarrhoe, psychiatrische Störungen, venöse Thrombosen
– Somatostatin	– Bronchialkarzinom, Karzinoid, Phäochromozytom a) Pankreas b) Duodenum	– Dyspepsie, Diabetes mellitus, Gallensteine, Steatorrhoe, Hypochlorhydrie – Gelbsucht, Pankreatitis
– Gastrin	– Bronchialkarzinom – selten Ovarialkarzinom	– Schwere peptische Ulzera, sekretorische Diarrhoe, Zollinger-Ellison-Syndrom
– Kalzitonin	– Bronchialkarzinom – Phäochromozytom – selten Ovarialkarzinom	– Diarrhoe
– vasoaktives intestinales Peptid (VIP)	– Bronchialkarzinom – Inselzelltumoren des Pankreas	– sekretorische Diarrhoe, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Hypochlorhydrie
– Parathormone-related peptide (PTHrP)	– Bronchialkarzinom, Nierenkarzinom – selten: Ovarialkarzinom	– Hyperkalzämie – hyperkalzämische Krise
– Erythropoetin	– Nierenzellkarzinom, zerebelläre Hämangioblastome, Uterusfibrome, selten: Nebennierenrindenkarzinom, Phäochromozytom	– Polyzythämie
– IGF-II Insulin-like growth factor	– mesenchymale Tumoren, Lebertumoren	– Hypoglykämie
weitere ektop produzierte Hormone können u. a. MSH, Prostaglandin, Kinin, Sekretin, Substanz P, Endothelin, Renin, Vitamin D, TNFα sowie Hypophosphatämie-produzierender Faktor sein		

Diagnostisches Vorgehen

Siehe Tabelle 2.1.74

Szintigraphie: Mit radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern, die gegen die Tumorantigene (ektop sezernierte Hormone) gerichtet sind. Verschiedene Tumoren (Bronchial- und Mammakarzinome, aber auch Meningeome) exprimieren trotz fehlender endokriner Aktivität (keine Sekretion des Hormons) Rezeptoren für bestimmte hormonelle Liganden (z. B. Somatostatin).

Stufenkatheter: Lokalisation der hormonproduzierenden „Quelle“

Tab. 2.1.73 **Nachweis ektoper Hormonproduktion**

	Symptomatik	Diagnostik
A	wie Überfunktion bei eutoper Hormonsekretion	erhöhte Hormonspiegel im peripheren Blut mit eingeschränkter oder fehlender Supprimierbarkeit
B	ektop sezernierte Hormone ohne klinische Symptome	Hormon, Chromogranin A oder NSA als Tumormarker geeignet
C	Tumor: ektope Synthese ohne Sekretion aus dem Tumor	keine In-vivo-Diagnostik durch Hormonbestimmung möglich, aber für die Klassifikation des malignen Gewebes mit nachfolgender Therapieentscheidung relevant

Tab. 2.1.74 **Endokrine Paraneoplasie – Diagnostisches Vorgehen**

- Tumordiagnostik (Lokalisation, Ausdehnung, Metastasierung)
- Nachweis erhöhter Plasma- und Urinspiegel des Hormons (A)
- fehlendes Ansprechen der Plasma- und Urinspiegel auf normale Suppressionsmechanismen (A und B)
- Ausschluß anderer Ursachen für eine mögliche Hormonüberproduktion
- zur Lokalisation des Tumors Stufenkatheter: Gradient im venösen Abfluß des Tumors und im peripheren Blut (A und B)
- Entnahme von Tumorgewebe: immunhistochemischer Nachweis von Hormon oder hormonspezifischer mRNA im Tumorgewebe (A, B und C), Nachweis von Biosynthese und Sekretion des Hormons in vitro
- Verminderung oder Normalisierung der Hormonspiegel nach tumorspezifischer Therapie – Verlaufskontrolle, Rezidivdiagnostik (A und B)

Therapie

Nach Diagnosestellung des endokrin aktiven Tumors Entfernung oder Verkleinerung desselben. Zur Verlaufskontrolle (Vollständigkeit der Resektion) und zum Rezidivnachweis gilt das ektop produzierte Hormon als geeigneter Marker. Daneben ist für die Verlaufskontrolle aber auch immer die bildgebende Diagnostik notwendig, da nicht alle Rezidive wieder das ursprünglich sezernierende Hormon produzieren. Bei nicht vollständiger Resektionsmöglichkeit oder bei bereits bestehender Metastasierung müssen die Folgen und Symptome der ektopen Hormonproduktion behandelt werden.

Medikamentöse Behandlung

Pharmakologische Substanzen, die in der Lage sind, mit den ektop produzierten Hormonen an den Zielgeweben zu interferieren.

Demeclocyclin hemmt die Vasopressinwirkung am renalen Tubulus (z. B. beim SIADH-Syndrom).

Octreotid (langwirksames Somatostatin-Analogon) hemmt die Sekretion von Wachstumshormon und VIP und beseitigt z. B. die klinischen Symptome des Karzinoids.

Dosierung
- initial 3 x 50 µg/d s.c.
- Steigerung bis maximal 3 x 500 µg/d
- Erhaltungsdosis in der Regel 3 x 200 µg/d

Mitotane oder Ketoconazol hemmen die Steroidhormonproduktion in den Nebennieren bei ektopem ACTH-Syndrom (auch bei metastasierendem Nebennierenrindenkarzinom).

Operative Behandlung

Die operative Entfernung der Zielorgane der ektopen Hormone wird heute nur noch sehr selten durchgeführt. Dazu gehört z. B. die Gastrektomie bei rezidivierenden Blutungen bei gastrinproduzierendem Tumor oder die Resektion der Nebennieren beim ektopen ACTH-Syndrom.

Ektopes ACTH-Syndrom

Synonym: paraneoplastisches Cushing-Syndrom
englisch: ectopic ACTH syndrome

Grundlagen

Die ektope ACTH-Produktion ist die häufigste Ursache des paraneoplastischen Cushing-Syndroms und gehört zu den häufigsten endokrinen Neoplasien überhaupt. Bei etwa 10–20 % der Patienten mit Cushing-Syndrom liegt eine ektope ACTH-Sekretion vor. Selten kann das paraneoplastische Cushing-Syndrom durch eine ektope Bildung von CRH (Kortikotropin-Releasing-Hormon) hervorgerufen werden.
Die Bildungsorte von ektopem ACTH sind meistens
- kleinzellige Bronchialkarzinome

seltener
- Pankreaskarzinom
- Nierenkarzinom
- Kolonkarzinom
- Ovarialkarzinom
- Prostatakarzinom
- medulläres Schilddrüsenkarzinom
- Thymome
- Phäochromozytome
- Karzinoide
- Hämoblastosen

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Bei ausgeprägter Tumorerkrankung stehen die lokalen Symptome des entsprechenden Tumorleidens im Vordergrund.
- Stammfettsucht, Vollmondgesicht
- Hyperpigmentierung (melanotrope Aktivität durch Proopiomelanocortin)
- hypokalämische Alkalose (Aktivierung von Mineralokortikoiden aus der NNR)
- proximale Myopathie
- arterielle Hypertonie
- Osteoporose
- diabetogene Stoffwechsellage
- psychische Veränderungen

weisen auf ein Cushing-Syndrom hin. Bei bestehender klini-

scher Cushing-Symptomatik und fehlenden Tumorsymptomen muß die eutope von der ektopen ACTH-Produktion differenziert werden.

Diagnostisches Vorgehen

Typisch für eine ektope ACTH-Produktion sind:
- bei CRH-Stimulation Ausbleiben des ACTH-Anstiegs
- Dexamethason-Hemmtest (fehlende Kortisolsuppression)
- Stufenkatheter (kein Gradient zwischen peripherem und hypophysennahem Blut)

Daneben ist eine ACTH-Produktion ohne klinische Symptome möglich. Man findet sie bei der Produktion von biologisch inaktivem, aber immunologisch reaktivem (und daher nachweisbarem) ACTH. Die Ursache besteht in der Synthese abnormer Vorstufen des ACTH (POMC-Proopiomelanocortin) durch das Tumorgewebe. Diese POMC-Moleküle können auch bei erhöhten ACTH-Spiegeln zur Differentialdiagnostik zwischen ektoper und eutoper ACTH-Produktion dienen.
Bei einer ektopen CRH-Produktion (sehr selten) kommt es zu einer abnormen Stimulierung der ACTH-Sekretion. Dabei kann neben CRH auch ACTH paraneoplastisch gebildet werden, wodurch die Diagnostik erschwert wird.

Therapie

Ziel der Behandlung ist die Beseitigung oder Verkleinerung des Tumors in Abhängigkeit von der jeweiligen Grunderkrankung:
- spezifische Polychemotherapie (z.B kleinzelliges Bronchialkarzinom)
- Operation (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
- Strahlenbehandlung

Eine symptomatische adrenolytische Therapie ist z.B. mit o'p'DDD möglich.

Maligne Hyperkalzämie

Synonym: Malignom-assoziierte Hyperkalzämie
englisch: malignancy-associated hypercalcemia

Eine maligne Hyperkalzämie findet sich häufig bei malignen Tumoren mit Knochenmetastasen. Liegt keine ossäre Metastasierung vor, muß an eine endokrine Paraneoplasie gedacht werden.
Am häufigsten handelt es sich um ein kleinzelliges Bronchialkarzinom, seltener um Mamma-, Nieren- und Ovarialkarzinome. Von diesen Tumoren produzieren ca. 70% ein hyperkalzämisch wirkendes Peptid, das Parathyreoidhormon-related-Protein (PTHrP), dessen biologische Aktivität dem des Parathormons gleicht.
Selten weist ein Tumor eine erhöhte Hydroxylaseaktivität auf, die zu einer vermehrten Bildung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol führt, in dessen Folge eine Hyperkalzämie auftritt.

Diagnostisches Vorgehen

Typisch sind
- erhöhter Kalziumspiegel im Serum
- verminderter Phosphatspiegel im Serum
- supprimiertes intaktes Parathormon
- erhöhte c-AMP-Ausscheidung im Urin
- 1,25$(OH)_2$-Vitamin D (bei PTHrP-Produktion normal, bei Sarkoidose und bei Vitamin-D-Intoxikation erhöht)

Diagnostisch beweisend ist der Nachweis von PTHrP im Serum. Weitere Maßnahmen sind Röntgen und Knochenszintigraphie.

Differentialdiagnose maligne Hyperkalzämie

- Knochenmetastasen
- endokrine Erkrankungen (primärer Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, NNR-Insuffizienz)
- Sarkoidose
- Immobilisation
- medikamenteninduziert (Vitamin-D- oder Vitamin-A-Intoxikation, Tamoxifen), Thiazide

Therapeutisches Vorgehen

Neben der symptomatischen Behandlung der Hyperkalzämie steht die Therapie des Tumors im Vordergrund.

Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Synonym: Schwartz-Bartter-Syndrom
englisch: syndrome of inappropriate ADH secretion
Abkürzung: SIADH

Dem SIADH im Rahmen einer endokrinen Paraneoplasie liegt eine ektope Produktion von antidiuretischem Hormon (ADH) zugrunde. Meist liegt ein kleinzelliges Bronchialkarzinom vor (ca. 50% der Fälle).
Die klinische Symptomatik reicht von neurologischen Ausfallserscheinungen und Krampfanfällen bis hin zum zerebralen Koma. Diese sind die Folge einer durch die Vasopressinwirkung hervorgerufenen Wasserintoxikation. Klassisch sind ein niedriger Natrium- und Chloridspiegel im Serum sowie eine Hypoosmolalität vorhanden. Der Nachweis erfolgt durch die Bestimmung erhöhter ADH-Spiegel in Relation zur Osmolalität; typisch für eine ektope ADH-Sekretion ist auch ein verminderter Harnsäurespiegel.
Die Behandlung besteht beim kleinzelligen Bronchialkarzinom in einer Chemotherapie. Symptomatisch erfolgt eine Flüssigkeitsrestriktion. Eine symptomatische Behandlung mit Demeclocyclin ist möglich: 600–1200 mg/d. Alternativ kann Furosemid in einer Dosierung von 40–80 mg/d oral gegeben werden.

Paraneoplastische Akromegalie

englisch: paraneoplastic growth hormone production

Die paraneoplastische Akromegalie wird meist durch eine ektope Freisetzung des GHRH (growth hormone releasing hormone) hervorgerufen; eine ektope Sekretion von Wachstumshormon (GH, growth hormone) ist selten. Tumoren mit endokriner Neoplasie sind nur in ca. 1% der Fälle die Ursache einer Akromegalie.
Die Symptomatik entspricht der einer hypophysär bedingten Mehrsekretion. Typische Tumoren, die zu einer paraneoplastischen Akromegalie führen können, sind Pankreas- und Lungentumoren. Meist handelt es sich um maligne Tumoren, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon metastasiert sind. Selten findet sich ein benigner Tumor (z.B. Inselzelltumor).
Die Diagnose sichert der Nachweis der extrem erhöhten peripheren GHRH-Spiegel (bei Hypophysenadenom/klassische Akromegalie normal).

Die Behandlung besteht in Tumorentfernung und einer gezielten Chemo- und Bestrahlungstherapie. Octreotide hemmt die GH-Freisetzung aus der Hypophyse und die ektope GHRH-Sekretion des Tumors.

SERVICE Paraneoplastische Endokrinopathien

Literatur

Wilson JD, Foster DW (ed): Williams Textbook of Endocrinology. 9 th ed. WB Saunders, Philadelphia 1998

Keywords

paraneoplastic syndromes, ectopic hormone secretion, paraneoplastic endocrinopathies, ectopic ACTH syndrome, syndrome of inappropriate ADH secretion, paraneoplastic growth hormone production

2.2 Stoffwechselstörungen

2.2.1 Diabetes mellitus

Hans Hauner, Werner A. Scherbaum

Auf einen Blick

Synonym: Zuckerkrankheit
englisch: diabetes mellitus

Unter dem Begriff Diabetes mellitus werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefaßt, bei denen die Dysregulation des Glukosestoffwechsels mit dem Leitsymptom Hyperglykämie im Mittelpunkt steht. Ursache für die Hyperglykämie ist ein absoluter Insulinmangel oder eine Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel. In Abhängigkeit von der Qualität der Diabeteseinstellung können sich chronische Komplikationen am Gefäß- und Nervensystem entwickeln, die Lebensqualität und Lebenserwartung erheblich beeinträchtigen. Therapieziel ist daher die möglichst normnahe Blutzuckereinstellung und die frühzeitige Behandlung assoziierter Störungen und eine Vermeidung von Sekundärkomplikationen. Die nicht-medikamentösen und medikamentösen Behandlungsmaßnahmen müssen optimal auf die unterschiedlichen individuellen Bedürfnisse abgestimmt werden. Der Therapieerfolg setzt eine hohe Eigenverantwortung des Patienten voraus, die durch Schulung und ein umfassendes Betreuungsprogramm zu fördern ist.

- die beiden häufigsten, pathogenetisch verschiedenen Diabetesformen sind der Typ-1- und der (nicht insulinpflichtige) Typ-2-Diabetes mellitus (0,25 bzw. ca. 5% der Gesamtbevölkerung)
- der Diabetes mellitus Typ 1 geht mit Autoimmunphänomenen einher, beginnt in der Regel vor dem 35. Lebensjahr und erfordert meist eine sofortige, lebenslange Insulinsubstitution
- der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters, die primär nicht insulinbedürftig ist
- insbesondere bei Typ-2-Diabetikern ist die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Vergleich zu gesunden Personen deutlich erhöht und für die Prognose der Erkrankung maßgeblich
- Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist eine umfassende Schulung des Patienten, die ihn in die Lage versetzt, die Diabeteseinstellung im Alltag selbst zu übernehmen
- Ziel der Behandlung ist eine möglichst optimale Blutglukoseeinstellung und die Senkung des vaskulären Risikoprofils (s.u.), um die Entwicklung diabetischer Folgeschäden (Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie, Makroangiopathie) zu vermeiden
- Therapie der Wahl beim Typ-1-Diabetes ist eine bedarfsangepaßte flexible Insulinsubstitution
- beim Typ-2-Diabetes besteht die wichtigste Therapiemaßnahme meist in einer Reduktion des Körpergewichts und einer diabetesgerechten Ernährung
- zum langfristigen Betreuungskonzept gehören regelmäßige Stoffwechselkontrollen und regelmäßige Untersuchungen zur Früherkennung von Organkomplikationen
- bei der Betreuung müssen die erheblichen psychischen und sozialen Auswirkungen der Erkrankung berücksichtigt werden, zumal sie großen Einfluß auf die Therapiecompliance haben

Klassifikation des Diabetes mellitus
Nach dem Vorschlag der American Diabetes Association (1997)

I. Typ 1-Diabetes mellitus

II. Typ 2-Diabetes mellitus

III. Andere Diabetesformen
- A. Genetische Defekte der Betazellfunktion
- B. Genetische Defekte der Insulinwirkung
- C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas
- D. Endokrinopathien
- E. Medikamenteninduzierter Diabetes
- F. Bestimmte Infektionen
- G. Seltene Formen eines immun-mediierten Diabetes
- H. Andere genetische Syndrome mit Diabetes

IV. Schwangerschaftsdiabetes (Gestationsdiabetes = GDM)

Grundlagen

Epidemiologie

In Deutschland leiden etwa 5% der Bevölkerung an einem bekannten Diabetes mellitus; über 90% davon sind Typ-2-Diabetiker, etwa 5% davon Typ-1-Diabetiker. Während der Typ-1-Diabetes in der Mehrzahl der Fälle vor dem 35. Lebensjahr beginnt, grundsätzlich jedoch in jedem Lebensalter auftreten kann, manifestiert sich der Typ-2-Diabetes zumeist erst nach dem 35. Lebensjahr. Von den über 60jährigen ist etwa jeder Fünfte von dieser Erkrankung betroffen. Ein Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich Prä-

Tab. 2.2.1 **Bekannte Diabetiker in Deutschland im Jahr 1990**

alle bekannten Diabetiker	ca. 4000000
davon	
– Typ-1-Diabetiker	ca. 200000
– insulinbehandelte Typ-2-Diabetiker	ca. 600000
– mit oralen Antidiabetika behandelte Diabetiker	ca. 2000000
– „diätetisch" behandelte Diabetiker	ca. 1200000

valenz und Langzeitfolgen besteht nicht, siehe Tabelle 2.2.1. Da der Typ-2-Diabetes lange symptomlos verlaufen kann, ist mit einer hohen Dunkelziffer zu rechnen (> 2,5 % der Bevölkerung).

Genetische Disposition

Der Typ-1-Diabetes basiert auf einer genetischen Prädisposition (s. Plus 2.2.1). Auch dem Typ-2-Diabetes liegt eine starke genetische Komponente zugrunde (s. Plus 2.2.2).

PLUS

2.2.1 Genetische Disposition Typ-1-Diabetes

Etwa 95 % aller Typ-1-Diabetiker exprimieren HLA-DR3 und/oder -DR4. Eine noch höhere Assoziation wurde für bestimmte (mit HLA-DR3 und -DR4 eng gekoppelte) HLA-DQ-Merkmale beschrieben. Bei > 95 % der Typ-1-Diabetiker liegt auf beiden HLA-Haplotypen in Position 57 der DQ-β-Kette eine neutrale Aminosäure anstatt der regulären Asparaginsäure. Auf der DQ-α-Kette ist das Vorhandensein der Aminosäure Arginin in Position 52 mit einem hohen Diabetesrisiko assoziiert. Für den Typ-1-Diabetes sind bisher etwa 90 % der Diabetes-assoziierten Genorte lokalisiert.

2.2.2 Genetische Disposition Typ-2-Diabetes

Die Erblichkeit des Typ-2-Diabetes ist ungleich höher als die des Typ-1-Diabetes. Mindestens 30–40 % der Nachkommen von Typ-2-Diabetikern entwickeln im Laufe ihres Lebens ebenfalls einen Diabetes. Bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanz für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes bei über 90 % im Gegensatz zu 40–50 % beim Typ-1-Diabetes. Der Vererbungsmodus ist bisher unbekannt. Abgesehen von seltenen Diabetesformen wie dem MODY („maturity-onset diabetes of the young", autosomal-dominanter Erbgang) konnten bisher keine genetischen Marker identifiziert werden.

Physiologie Glukosestoffwechsel

Die mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate werden nach ihrer Aufspaltung und Resorption überwiegend in der Leber und Muskulatur verstoffwechselt. Die Glukose wird etwa zur Hälfte oxidiert und zur Hälfte nichtoxidativ verwertet, beispielsweise in Form von Glykogen gespeichert. Obwohl ein großer Teil der Glukose auch insulinunabhängig in die Zellen gelangt (beispielsweise in der Leber), ist Insulin für die Glukoseaufnahme und -verwertung unentbehrlich. Insulin induziert die Translokation spezifischer Glukosetransportmoleküle in die Zellmembran, was einen raschen Anstieg der Transportrate zur Folge hat. Die Insulinwirkung wird dabei über spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche und nachgeschaltete Signalübertragungswege vermittelt (s. Abb. 2.2.1).
Daneben ist Insulin an der Regulation einer Vielzahl anderer Stoffwechselprozesse beteiligt. Es hemmt die hepatische Glukoseproduktion, die Lipolyse und Proteolyse, fördert den

Molekulare Insulinwirkung in der Zelle (stark vereinfacht)

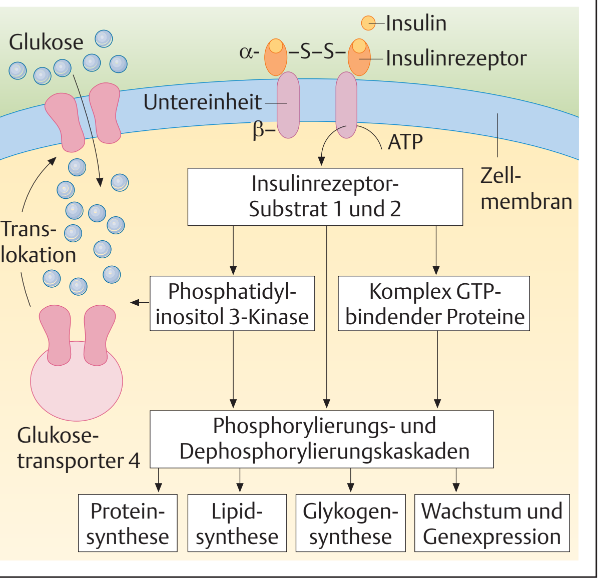


Abb. 2.2.1 Molekulare Insulinwirkung (stark vereinfacht nach M. White, 1997)

Aminosäure- und Kaliumtransport in die Zellen und spielt eine wichtige Rolle bei der Proteinbiosynthese. Insulin ist der wichtigste Gegenspieler kataboler Hormone wie Glukokortikoide, Katecholamine, Glukagon und Wachstumshormon. Letztere können über direkte und indirekte Mechanismen die Glukoseverwertung stören bzw. die hepatische Glukoseproduktion steigern. Eine verminderte Insulinwirkung („Insulinresistenz") oder ein Insulinmangel führt deshalb zum Blutglukoseanstieg, zur vermehrten Lipolyse, zur Proteolyse und zu Elektrolytentgleisungen (vor allem Kaliumverlust).

Glukoseverwertung

Das quantitativ wichtigste Organ für die Glukoseverwertung im Körper ist die Muskulatur. Im Gegensatz zu anderen Organen, die ihren Energiebedarf primär durch Glukoseoxidation decken (beispielsweise Nervengewebe), kann die Muskulatur auch Fettsäuren zur Energiegewinnung nutzen. Je höher die Fettsäureoxidation ist, umso stärker wird die Glukoseoxidation eingeschränkt („Randle-Zyklus"). Im postabsorptiven Zustand wird vor allem von der Leber über Glykogenolyse und Glukoneogenese kontinuierlich Glukose bereitgestellt, um einen kritischen Konzentrationsabfall zu verhindern.

Insulinsekretion

Der wichtigste physiologische Stimulus für die Insulinsekretion aus den pankreatischen Betazellen ist der Anstieg der Glukose im Extrazellulärraum. Auch die Insulinbiosynthese wird teilweise von der Glukosekonzentration gesteuert. Die Insulinsekretion verläuft biphasisch mit einem raschen ersten Gipfel innerhalb von Minuten (aus Speichergranula), dem eine länger anhaltende zweite Phase folgt. Der Sekretionsvorgang setzt eine Depolarisation der Betazellen voraus. Im Nüchternzustand ist die Sekretionsrate niedrig, nach Nahrungsaufnahme kommt es in Abhängigkeit von Mahlzeitengröße und Nährstoffzusammensetzung zur Stimulation der Insulinfreisetzung, womit der Blutglukoseanstieg begrenzt wird.

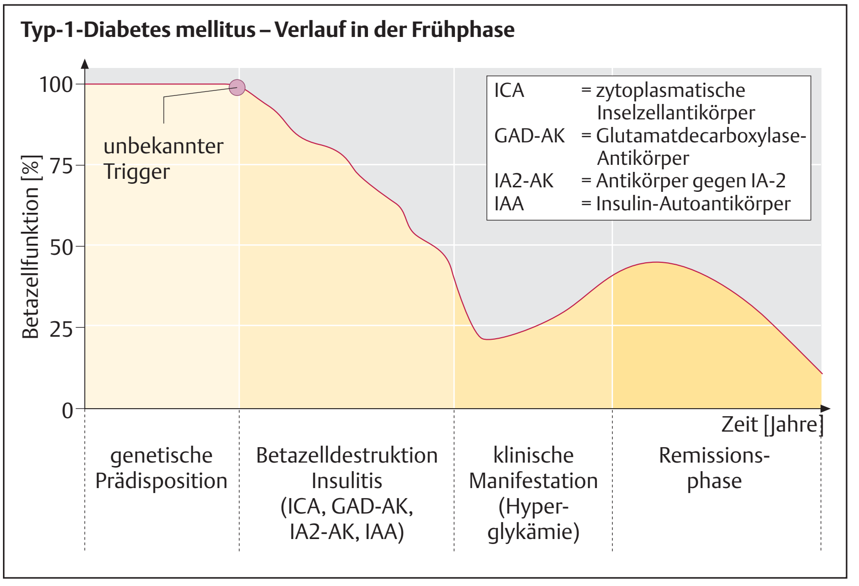


Abb. 2.2.2 Typ-1-Diabetes mellitus – Verlauf in der Frühphase

Daneben unterliegt die Insulinsekretion auch einer zentralnervösen Regulation, an der zahlreiche Hormone und Neurotransmitter wie Katecholamine, Acetylcholin, Corticotropin-Releasinghormon, Thyreoliberin, Substanz P, Bombesin, Galanin u. a. beteiligt sind. Gastrointestinale Hormone wie GLP-1 und GIP wirken als sog. Inkretine, indem sie die insulinsekretorische Antwort der Betazellen nach Nahrungsaufnahme verstärken.

Pathogenese Typ-1-Diabetes

Der Typ-1-Diabetes ist das Ergebnis einer chronischen Insulitis. Die autoimmune Destruktion der Betazellen kann viele Jahre vor der Diabetesmanifestation beginnen und ist an immunologischen Phänomenen insbesondere dem Auftreten spezifischer Autoantikörper im Serum erkennbar. Auf Grund der hohen Funktionsreserve intakter Betazellen kommt es erst dann zu einem klinisch bedeutsamen Insulinmangel, wenn ca. 90% der Betazellen zerstört sind. Innerhalb kurzer Zeit treten dann die charakteristischen Symptome dieser Erkrankung auf (s. Abb. 2.2.2). In diesem Stadium ist der Insulinmangel in der Regel so ausgeprägt, daß eine sofortige Insulintherapie unumgänglich ist. Für die Pathogenese der Betazelldestruktion spielen betazellspezifische autoreaktive T-Lymphozyten die wesentliche Rolle. Möglicherweise sind Viren und Nahrungsbestandteile an der Induktion des Autoimmunprozesses beteiligt.

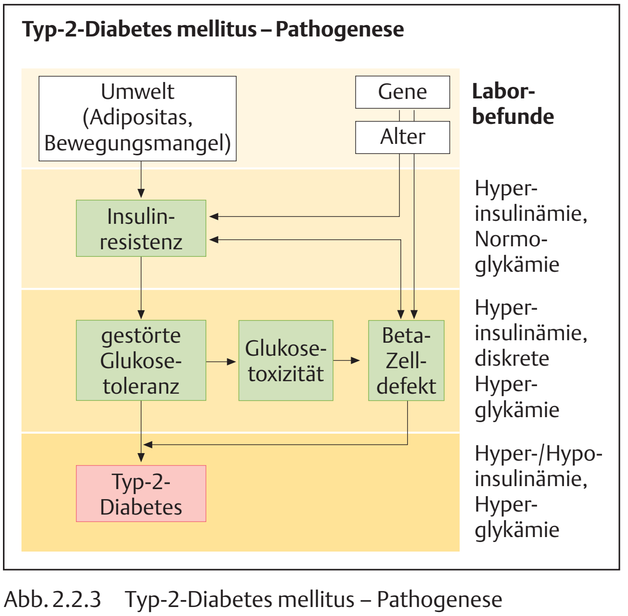


Abb. 2.2.3 Typ-2-Diabetes mellitus – Pathogenese

Pathogenese Typ-2-Diabetes

Bei der Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes steht zunächst die Insulinresistenz im Vordergrund. Diese ist ebenfalls genetisch festgelegt, kann aber durch Umwelteinflüsse wie fettreiche Ernährung, Übergewicht und Bewegungsmangel verstärkt werden. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Insulinempfindlichkeit ab. Damit kommt es zu einer progredienten Störung der insulinabhängigen Glukoseverwertung, zum Anstieg der hepatischen Glukoseproduktion und zur gesteigerten Lipolyse. Die Insulinresistenz kann lange durch eine erhöhte Insulinsekretion kompensiert werden. Erst wenn die resultierende Hyperinsulinämie nicht mehr aufrechterhalten werden kann, steigt die Blutglukosekonzentration an (s. Abb. 2.2.3). Diskrete Hinweise für eine Sekretionsstörung wie beispielsweise ein Verlust oder eine Verminderung der ersten Phase der Insulinsekretion finden sich ebenfalls bereits viele Jahre vor der endgültigen Diabetesmanifestation. Insulinresistenz und Sekretionsstörung verstärken sich in der prädiabetischen Phase gegenseitig. Die molekularen Defekte, die dem Typ-2-Diabetes zugrunde liegen, konnten bisher nicht aufgeklärt werden. Die für die Insulinresistenz verantwortliche Störung scheint auf Postrezeptorebene, also in den nachgeschalteten Signalübertragungssystemen, lokalisiert zu sein, beim Sekretionsdefekt scheint die Erkennung der umgebenden Glukosekonzentration gestört zu sein. Bereits diskret erhöhte Glukosekonzentrationen können die Insulinsynthese und -sekretion beeinträchtigen („Glukosetoxizität“).

Pathogenese des Diabetes mellitus bei Erkrankungen des Pankreas

Die häufigste Ursache für einen sog. pankreopriven Diabetes mellitus ist ein entzündlich oder toxisch bedingter Verlust an Betazellen, so bei chronischer Pankreatitis, Mukoviszidose, Hämochromatose (2–3% aller Diabetesfälle). Auch eine Pankreasresektion kann infolge einer Reduktion an Betazellmasse zum Diabetes führen. Andere Ursachen für eine dia-

betische Stoffwechselstörung sind in Deutschland verhältnismäßig selten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Allgemeine Symptomatik

Zu den klassischen klinischen Symptomen der Hyperglykämie gehören

- Polydipsie
- Polyurie
- Gewichtsabnahme
- Müdigkeit bzw. verminderte Leistungsfähigkeit

Bei Blutglukosekonzentrationen von 160–200 mg/dl kommt es bei den meisten Menschen zur Glukosurie, da dann die renale Glukosereabsorptionskapazität erschöpft ist. Die damit verbundene osmotische Diurese kann einen beträchtlichen Flüssigkeitsverlust verursachen, der wiederum Polydipsie und Exsikkose erklärt.
Wichtige Symptome sind auch schlecht verheilende Wunden oder wiederkehrende therapieresistente Infekte wie Dermatomykosen oder Harnwegsentzündungen.

Symptomatik Typ-1-Diabetes

Klinische Kardinalsymptome

- Polyurie
- Polydipsie
- Gewichtsabnahme
- hochgradige Müdigkeit
- Ketoazidose

Im Gegensatz zum Typ-2-Diabetes kann sich beim Typ-1-Diabetes mitunter innerhalb weniger Tage bis Wochen ein schweres Krankheitsbild entwickeln. Die im Insulinmangel ungebremste Lipolyse geht mit einer gesteigerten Ketonkörperproduktion einher. Daraus kann sich eine Ketoazidose entwickeln, die zu Pseudoperitonitis, Kußmaulscher Atmung und schließlich Bewußtseinstrübung führen kann. Dieser Zustand ist lebensbedrohlich und erfordert eine sofortige intensivmedizinische Behandlung. In den allermeisten Fällen wird die Diagnose rechtzeitig gestellt, so daß ketoazidotische Präkomata oder Komata selten geworden sind.

Symptomatik Typ-2-Diabetes

Leicht oder nur passager erhöhte Blutglukosewerte können völlig symptomlos bleiben. Eine solche Situation kann beim Typ-2-Diabetes lange Zeit vorherrschen und dann die Diagnosestellung erheblich verzögern. Dies macht verständlich, warum bis zu 20% der Typ-2-Diabetiker bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung diabetische Organkomplikationen aufweisen.

Diagnostisches Vorgehen

Erste und wichtigste Maßnahme bei Diabetesverdacht ist die Messung des Spontanblutzuckers. Werte > 200 mg/dl im Kapillarblut oder im venösen Plasma sind, sofern sie bestätigt werden, praktisch beweisend für das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Wiederholte Nüchternplasmaglukosewerte ⩾ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) sichern bereits die Diagnose. Ein Plasmaglukosewert von 126 mg/dl entspricht einer kapillären Blutglukosekonzentration von 110 mg/dl (6,1 mmol/l). Die Messung der Harnzuckerausscheidung bzw. des HbA_1/HbA_{1c}-Wertes ist als Screeningmethode weniger zuverlässig und wegen der niedrigen Sensitivität zumindest nicht zur Diagnostik früher Diabetesstadien geeignet.

Tab. 2.2.2 **Diagnose des Diabetes mellitus – Kriterien** (Diabetes Care 1997)

- Symptome des Diabetes wie z.B. Polyurie, Polydipsie, unabsichtlicher Gewichtsverlust plus Plasmaglukose ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) zu irgendeinem Zeitpunkt während des Tages
  oder
- Nüchtern-Plasmaglukose ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
  Nüchtern = keine Kalorienzufuhr über mindestens 8 Std.
  oder
- 2-Std.-Glukose im OGTT ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) Testdurchführung nach WHO-Kriterien mit 75 g Glukose gelöst in Wasser

Ohne eindeutige klinische Symptome sollte ein einzelnes Kriterium durch einen zweiten Test an einem anderen Tag bestätigt werden.

Fällt erstmalig ein Blutzucker von über 200 mg/dl auf, sollte zusätzlich der Urin mittels Teststreifen auf eine Ketonurie untersucht werden. Ein positives Ergebnis weist, sofern nicht durch eine längere Nahrungskarenz bedingt, auf einen Insulinmangel hin und erfordert in der Regel eine rasche Insulintherapie.
Der Begriff „gestörte Glukosetoleranz" beschreibt das Stadium zwischen einem normalen Glukosestoffwechsel und einem manifesten Diabetes. Dieser Zustand kann einerseits über einen Nüchtern-Plasmaglukosewert zwischen >/=110 und < 126 mg/dl, andererseits über einen 2-Stunden-Glukosewert zwischen 140 und 200 mg/dl definiert werden. Die gestörte Glukosetoleranz stellt einen Risikofaktor für die zukünftige Entwicklung eines Diabetes mellitus dar; es kommt aber nicht zwangsläufig zur Diabeteskonversion. Kriterien für die Diagnose des Diabetes mellitus siehe Tabelle 2.2.2.
Sonstige diagnostische Maßnahmen

- Kreatinin i.S.
- Elektrolyte (Na^+, K^+)
- Aceton im Urin
- Cholesterin
- Triglyzeride
- bei Acetonurie zusätzlich Blut-pH-Wert, Basenexzeß

bestimmt und im weiteren Verlauf kontrolliert werden (s. Tab. 2.2.3).
Zum Manifestationszeitpunkt lassen sich bei den meisten Typ-1-Diabetikern auch spezifische Autoantikörper gegen Inselzellen (ICA, 60–70%), gegen das Enzym Glutamat-Decarboxylase (Anti-GAD, 60–70 %) gegen die Tyrosin-Phosphatase IA-2 (50–70%) und/oder gegen Insulin (IAA, 30–70%) nachweisen. Das Vorliegen dieser Antikörper spricht für einen Typ-1-Diabetes, ihr Fehlen schließt einen solchen jedoch nicht aus.
Als Ausdruck des Insulinmangels findet sich in Stimulationstests (i. v. Glukagontest, i. v. Glukosebelastung) eine verminderte oder fehlende Insulinantwort. Autoantikörpertests und Insulinbestimmung sind für die Standarddiagnostik nicht essentiell, können aber bei differentialdiagnostischen Problemen hilfreich sein.
Beim Typ-2-Diabetes entwickelt sich normalerweise keine ketotische Stoffwechselentgleisung, da nur ein relativer Insulinmangel vorliegt. Bei fehlender Ketonurie kann daher auf eine Blutgasanalyse verzichtet werden. Allerdings kann auch bei älteren, frisch entdeckten Diabetikern ein schwerer Insulinmangel vorliegen, der eine umgehende Insulin- und Flüssigkeitssubstitution verlangt. Die differentialdiagnostisch wichtigsten Merkmale zur Unterscheidung von Typ-1- und Typ-2-Diabetes sind in Tabelle 2.2.4 zusammengefaßt.

Tab. 2.2.3a **Kriterien zur Beurteilung der Einstellungsqualität beim Typ-1-Diabetes mellitus**

	Nichtdiabetiker	adäquat	inadäquat
Hb_{A1c}(%)	< 6,1	6,2–7,5	>7,5
selbstgemessene Blutzuckerwerte (mg/dl, mmol/l)			
– nüchtern	70–90 4–5	91–120 5,1–6,5	> 120 > 6,5
– postprandial	70–135 4–7,5	136–160 7,6–9	> 160 > 9
– vor dem Zubettgehen	70–90 4–5	110–135 6–7,5	> 135 > 7,5
* die Blutdruckwerte sollten < 135/85 mmHg liegen			

Tab. 2.2.3b **Kriterien zur Beurteilung der Einstellungsqualität beim Typ-2-Diabetes mellitus**

	gut	grenzwertig	schlecht
Nüchternblutzucker (mg/dl)	80–120	120–140	> 140
postprandialer BZ (mg/dl)	100–160	160–180	> 180
Hb_{A1c} (%)	< 6,5	6,5–7,0	> 7,0
Hb_{A1} (%)	< 8,5	8,5–9,5	> 7,0
Urinzucker (%)	0	0–0,5	> 0,5
Gesamtcholesterin (mg/dl)	< 200	200–250	> 250
HDL-Cholesterin (mg/dl)	> 40	40–35	< 35
Nüchterntriglyzeride (mg/dl)	< 150	150–200	> 200
Body Mass Index (kg/m^2)	< 25	25–27	> 27
Blutdruck (mmHg)	< 140/85	< 160/95	> 160/95

Tab. 2.2.4 **Charakteristika Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus**

	Typ-1-Diabetes mellitus	Typ-2-Diabetes mellitus
Manifestationsalter	Kindheit, Jugend, frühes Erwachsenenalter	mittleres und höheres Erwachsenenalter
Familienanamnese (I° Verwandte)	in 10–15 % positiv	häufig positiv
HLA-Assoziation	DR3/DR4	fehlt
Autoantikörper	ICA, IAA, GAD-AK, IA2-AK	fehlen
Manifestation	meist akut	schleichend oder unbemerkt
Ketonurie bei Manifestation	vorhanden	fehlt
Körpergewicht	schlank	meist adipös
Insulinspiegel	niedrig	normal oder erhöht
Insulintherapie	sofort erforderlich	zunächst nicht erforderlich

Wichtige Hinweise kann die Familienanamnese liefern. Während sich bei nur 10–15 % der Typ-1-Diabetiker eine Diabetesbelastung in der Familie findet, ist dies bei mindestens jedem dritten Typ-2-Diabetiker der Fall.
Bei Pankreaserkrankungen, insbesondere chronischer Pankreatitis, in der Anamnese oder bei chronischem Alkoholabusus muß bei erhöhten Blutzuckerwerten auch an einen sekundären pankreopriven Diabetes mellitus gedacht werden. Der sich meist rasch entwickelnde Insulinmangel muß durch Substitutionstherapie behoben werden.
Eine Vielfalt von Erkrankungen wird von einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels begleitet. Die diabetische Glukosurie ist differentialdiagnostisch von einer renalen Glukosurie abzugrenzen, der eine spezifische Störung der Glukoserückresorption im proximalen Nierentubulus zugrunde liegt. Bei der renalen Glukosurie finden sich normale Blutglukosewerte, auch postprandial sowie im oralen Glukosetoleranztest; die Prognose ist günstig.

Differentialdiagnose (s. DD 2.2.1)

Therapeutische Prinzipien

Allgemeine Ziele

Ziel der Diabetesbehandlung ist die weitgehende Normalisierung des gestörten Stoffwechsels. Damit soll die Entwicklung akuter und chronischer Komplikationen verhindert werden und gleichzeitig eine möglichst hohe Lebensqualität erhalten bleiben. Die alleinige Beseitigung der Symptome ist

DD 2.2.1 Differentialdiagnose Hyperglykämie

primärer Diabetes mellitus	– Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes mellitus
Pankreaserkrankungen	– akute oder chronische Pankreatitis – Pankreatektomie – Pankreaskarzinom – Hämochromatose – zystische Pankreasfibrose (Mukoviszidose)
endokrine Überfunktionszustände	– Akromegalie – Cushing-Syndrom – Phäochromozytom – Hyperthyreose – Glukagonom
Gravidität	
Medikamente	– Glukokortikoide, -Thiazid-Diuretika oder -nicht-selektive Betablocker – Nikotinsäure – Pentamidin
Insulinrezeptordefekte genetische Syndrome (sehr selten)	– Glykogenose Typ-1 – Wolfram-Syndrom (DIDMOAD-Syndrom) – myotone Dystrophie – Mendelhall-Syndrom – genetische Lipodystrophie einschließlich lipatrophischer Diabetes – hereditäre neuromuskuläre Erkrankungen – Werner-Syndrom – Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Mangel- und Fehlernährung (in tropischen Ländern)

somit nicht ausreichend. Die individuellen Therapieziele müssen im Einvernehmen zwischen Arzt und Patient festgelegt werden.
Beim Typ-1-Diabetes kann das Ziel einer optimalen Stoffwechseleinstellung nur durch eine bedarfsangepaßte flexible Insulinsubstitution erreicht werden, während beim meist adipösen Typ-2-Diabetiker Ernährungstherapie und Gewichtsreduktion an erster Stelle stehen. Auch beim Typ-2-Diabetes ist auf Grund der großen Heterogenität eine individuelle Festlegung der Behandlungsstrategie unumgänglich. So sind beim insulinbedürftigen Patienten mit Typ-2-Diabetes zumindest im mittleren Lebensalter ähnlich strenge Einstellungskriterien zu fordern wie beim Typ-1-Diabetiker. Beim hochbetagten multimorbiden Typ-2-Diabetiker stehen der Erhalt der Lebensqualität und die Vermeidung von akuten Stoffwechselentgleisungen („Komaprophylaxe") und Komplikationen (z.B. diabetischer Fuß) im Vordergrund.
Von europäischen Expertengremien wurden kürzlich Kriterien zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung für beide Haupttypen des Diabetes mellitus definiert (s. Tabelle 2.2.3).
Der Krankheitsverlauf ist beim Typ-2-Diabetes dynamisch bzw. variabel, so daß die Therapie immer wieder zu überprüfen und eventuell anzupassen ist.

Schulung

Essentielle Voraussetzung für jede Art der Diabetestherapie ist die umfassende Schulung des Betroffenen (s. Plus 2.2.3). Da die Durchführung der Therapie in den Händen des Patienten liegt, ist es unumgänglich, daß er über alle Aspekte seiner Erkrankung informiert ist. Die Schulung dient aber nicht nur der Wissensvermittlung, sondern soll auch den Patienten von den Vorteilen einer guten Stoffwechseleinstellung überzeugen und seine Bereitschaft und Motivation zur Selbstbehandlung fördern. Im Rahmen der Schulung soll der Diabetiker schließlich auf die Notwendigkeit eines langfristigen Betreuungskonzepts aufmerksam gemacht werden. Jedem neuentdeckten Diabetiker muß die Teilnahme an einem Schulungskurs angeboten bzw. ermöglicht werden. Auch im weiteren Verlauf ist die Schulung als ständige therapiebegleitende Maßnahme zu betrachten.
Die strukturierten Schulungsprogramme sollten idealerweise auf die einzelnen Diabetesformen – siehe Tabelle 2.2.5 – zugeschnitten sein.

PLUS

2.2.3 Schulungsprogramme für Diabetiker

An die Schulung insulinspritzender und nicht-insulinabhängiger Diabetiker sind hohe Anforderungen zu stellen. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft hat diesbezüglich Qualitätsrichtlinien und Qualitätskontrollen für Schulungseinrichtungen verabschiedet, in denen die personellen und institutionellen Erfordernisse sowie die Inhalte geeigneter Schulungsprogramme festgelegt sind. Die Kurse sollten von einem Schulungsteam, das sich aus einem diabetologisch versierten Arzt, einer Diabetesberaterin und einer Diätassistentin zusammensetzt, durchgeführt werden. Die Größe der Gruppen sollte 10–12 Personen nicht überschreiten. Für die verschiedenen Patientengruppen (Typ-1-Diabetiker, insulinspritzende Typ-2-Diabetiker und Typ-2-Diabetiker ohne Insulin) sind wegen der völlig unterschiedlichen Probleme Kurse mit spezieller Gewichtung von Themen vorzusehen (s. Tab. 2.2.5).
Auch Familienangehörigen sollte die Teilnahme an der Schulung angeboten werden. Einzelne Themen, die den Patienten besonders betreffen, müssen in Einzelberatungen vertieft werden. Eine bedarfsgerechte Wiederholung der Lerninhalte ist zur Auffrischung und Aktualisierung des Wissens empfehlenswert.

Stoffwechselselbstkontrolle

Die regelmäßige Selbstkontrolle durch den Patienten ist für den Erfolg und die Sicherheit der Therapie unverzichtbar.

Tab. 2.2.5 **Schulungsinhalte bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes (in Anlehnung an die Schulungsprogramme der klinischen Abteilung des Diabetes-Forschungsinstituts an der Universität Düsseldorf)**

Typ-1-Diabetes mellitus (5 Tage)
- Wesen und Ursache des Typ-1-Diabetes
- Behandlungsziele
- intensivierte Insulintherapie
- Insulinarten und -wirkung
- Spritztechnik
- richtige Ernährung
- Auswahl und Austausch der Kohlenhydrate
- Blutzuckerselbstkontrolle, Aceton im Urin
- Selbstanpassung der Insulindosis
- Hypoglykämie/Notfälle/Einsatz von Glukagon
- Verhalten bei Erkrankungen
- Reisen
- Sport
- Spätfolgen, ihre Früherkennung
- Gesundheitspaß Diabetes
- soziale Hilfen und Kontakte

Typ-2-Diabetes mit Insulin (5 Vormittage)
- Ursachen der Erkrankung
- Behandlungsziele
- Insulinwirkung, Insulinbehandlung
- Spritztechnik
- Spritz-Eß-Abstand, richtige Ernährung
- geeignete Lebensmittel und Getränke
- Blutzuckerselbstkontrolle
- Urinzucker und Azeton im Urin
- Hypoglykämie/Notfälle
- Haut-, Fuß- und Zahnpflege, Vermeidung von Spätfolgen
- Blutdruckkontrolle
- Risikofaktor Nikotin
- Bewegung
- Gesundheitspaß Diabetes
- soziale Hilfen und Kontakte

Typ-2-Diabetes ohne Insulin (4 Vormittage)
- Ursachen der Erkrankung
- Behandlungsziele
- richtige Ernährung, geeignete Lebensmittel und Getränke
- Hilfen zur Gewichtsabnahme
- Bewegung
- Haut-, Fuß- und Zahnpflege, Vermeidung von Spätfolgen
- Blutzuckerselbstkontrolle
- Urinzucker und Aceton im Urin
- Blutzuckersenkende Medikamente
- Blutdruckkontrolle
- Risikofaktor Nikotin
- soziale Hilfen und Kontakte

Die Selbstkontrolle umfaßt
- Blutzuckermessung, evtl. Harnzuckermessung
- bei Bedarf Bestimmung der Ketonkörper im Urin

Der behandelnde bzw. betreuende Arzt sollte informiert werden,
- wenn die BZ-Werte wiederholt > 300 mg/dl (> 16,7 mmol/l) liegen
- wenn Ketonkörper im Urin positiv ausfallen

Art und Häufigkeit der Selbstkontrolle hängen von der Therapieart und den Behandlungszielen ab und müssen mit dem Patienten vereinbart werden. Selbstverständlich müssen auch Typ-2-Diabetiker angehalten werden, regelmäßig Stoffwechselselbstkontrollen durchzuführen. Die Testergebnisse sollten in einem Diabetiker-Tagebuch dokumentiert werden, sie stellen die Grundlage für das Gespräch mit dem Arzt dar.

Indikationen

Die Selbstkontrolle kann in Form der Blutzuckerselbstmessung und/oder in Form der Harnzuckerkontrolle erfolgen. Die Blutzuckermessung ist bei der intensivierten Insulintherapie obligatorisch und muß dabei vor jeder Insulininjektion erfolgen.
Bei anderen Formen der Insulintherapie und bei der oralmedikamentösen Therapie ist die Blutzuckerselbstkontrolle die Methode der Wahl. Die Harnzuckerselbstkontrolle ist bei Diabetikern unter alleiniger Diättherapie bzw. bei Patienten mit guter Stoffwechseleinstellung unter oralen Antidiabetika durchaus ausreichend. Falls ein insulinspritzender Patient regelmäßige Blutzuckermessungen ablehnt, ist die Harnzuckerselbstkontrolle, eine normale Nierenschwelle vorausgesetzt, eine akzeptable Alternative. Ziel ist in der Regel die Harnzuckerfreiheit. Zu beachten ist, daß die Nierenschwelle für die Harnzuckerausscheidung interindividuell erheblich variieren kann und im allgemeinen mit dem Alter ansteigt. Die Harnzuckerkontrolle ist nicht geeignet, um Hypoglykämien zu erkennen. Kombinationen von Blutzucker- und Harnzuckerselbstkontrolle sind möglich.

Durchführung

Die Blutglukose wird mit speziell beschichteten Teststreifen gemessen, die entweder visuell oder mit Hilfe eines Meßgerätes ausgewertet werden. Die visuelle Methode ist bei normalem Farbsehvermögen im allgemeinen ausreichend; die Meßgenauigkeit moderner Meßgeräte ist keineswegs grundsätzlich besser. Bei Meßgeräten können infolge technischer Probleme oder Bedienungsfehler häufiger Fehlbestimmungen vorkommen. Bei fehlender Übereinstimmung zwischen Hb_{A1}/Hb_{A1c}-Wert und Selbstkontrollergebnissen bzw. grundsätzlich 1–2x/Jahr muß die Meßtechnik des Patienten überprüft werden. Für die Harnzucker- sowie die Ketonkörperselbstkontrolle stehen ebenfalls einfache semiquantitative Teststreifen zur Verfügung.

Therapie Typ-1-Diabetes

Prinzip der Behandlung ist, den bestehenden Insulinmangel durch eine flexible, auf die Bedürfnisse des Patienten zugeschnittene Substitutionstherapie auszugleichen. Um die erwünschte normnahe Blutzuckereinstellung zu erreichen, muß die Insulingabe optimal mit dem Ernährungsverhalten abgestimmt sein. Daneben beeinflußt die körperliche Aktivität den Blutzuckerverlauf, so daß auch diese Komponente zu berücksichtigen ist. Dies gelingt jedoch nur auf der Basis regelmäßiger Blutzuckermessung durch den Patienten.
Zu ehrgeizige Therapieziele wie Hb_{A1c}-Werte unter 6% bzw. Hb_{A1}-Werte unter 7.5% sind problematisch, weil dann das Risiko für schwere Hypoglykämien zwangsläufig steigt. Bei Diabetikern mit verspäteter oder fehlender Hypoglykämiewahrnehmung („hypoglycaemia unawareness"), klinisch manifester koronarer Herzkrankheit oder Niereninsuffizienz müssen die Zielwerte von vornherein höher angesetzt werden.

Insulintherapie

Bei einer akuten Stoffwechselentgleisung mit Ketonurie, sei es im Rahmen der Manifestation oder im Zusammenhang

mit Behandlungsfehlern, muß eine rasche Rekompensation angestrebt werden. Diese erfolgt mit Hilfe einer intravenösen Insulininfusion unter stationären Bedingungen oder mit fraktionierter subkutaner Insulingabe unter kontinuierlicher ärztlicher Überwachung (s. Plus 2.2.4).

Indikationen

- Typ-1-Diabetes
- Typ-2-Diabetes: Sekundärversagen einer oralen Therapie mit Antidiabetika
- Akutsituationen (s. Plus 2.2.4) wie
  - drohende ketoazidotische Entgleisung
  - diabetisches Koma
- perioperativ
- unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen einer Therapie mit oralen Antidiabetika
- Gestationsdiabetes, wenn eine Diät nicht ausreicht

Grundsätzlich wird zwischen der konventionellen und der intensivierten Insulintherapie unterschieden. Die intensivierte Insulintherapie (Synonyme: intensivierte konventionelle Insulintherapie, Basis-Bolus-Prinzip, funktionelle Insulintherapie) stellt eine Weiterentwicklung der konventionellen Therapie dar und ist heute die Behandlung der Wahl beim Typ-1-Diabetes. Die letztendliche Entscheidung über die Therapieform sollte allerdings dem Patienten überlassen bleiben. Der Behandlungserfolg wird sich nur dann einstellen, wenn der Diabetiker das Therapiekonzept akzeptiert und es seinen Möglichkeiten gerecht wird. Die Bewertung einer Therapie hängt daher zuallererst vom Ergebnis und von der Zufriedenheit des Patienten ab. Der Aufwand zum Erreichen des Therapieziels sollte nicht unnötig hoch sein, zumal zu komplizierte und unverständliche Regeln nur die Gefahr von Therapiefehlern und des Nachlassens der Compliance erhöhen.

Präparateauswahl und Bioverfügbarkeit

Die Auswahl an Insulinpräparaten, die zur Behandlung zur Verfügung steht, ist groß. Im wesentlichen kann zwischen
- rasch wirkenden Insulinen und
- Verzögerungsinsulinen

unterschieden werden. Die Wirkdauer des Normalinsulins beträgt 4–6 h, die Maximalwirkung beginnt 15–30 min nach Injektion und hält 2–3 Stunden an. Das kürzlich zur Therapie eingeführte Lispro-Insulin zeichnet sich durch einen besonders schnellen Wirkeintritt und eine kürzere Wirkdauer von maximal 3–4 Stunden aus. Im Vergleich dazu haben die heute verwendeten Verzögerungsinsuline einen trägen Wirkbeginn, einen schwachen Maximaleffekt und eine maximale Wirkdauer von 10–12 Stunden. Als Verzögerungsprinzip wird meist die Bindung von Insulin an Protamin (NPH-Insulin) genutzt. Zu beachten ist, daß sich die Wirkdauer, unabhängig von der Präparation, mit steigender Dosis verlängert. Feste Kombinationen aus Normal- und Verzögerungsinsulinen (Mischungsverhältnis zwischen 10 : 90 und 50 : 50) sollen vor allem die Behandlung des insulinbedürftigen Typ-2-Diabetes vereinfachen.
Heute werden überwiegend biotechnologisch hergestellte Humaninsuline eingesetzt. Die noch angebotenen tierischen Insulinpräparate, meist hochgereinigte Schweineinsuline, unterscheiden sich in der Wirkkinetik nur geringfügig und weisen somit gegenüber Humaninsulinen keine prinzipiellen Nachteile auf. Derzeit werden im Rahmen europäischer Harmonisierungsbestrebungen fast nur noch U-100-Insuline, d. h. 100 Insulineinheiten/ml, verwendet, in Deutschland ist der Prozentsatz an verwendeten U-40-Insulinen noch hoch.

PLUS

2.2.4 Therapie der diabetischen Stoffwechselentgleisung

Prinzipiell werden beim diabetischen Koma 2 Formen unterschieden.

Ketoazidotisches Koma
- Erbrechen
- oft nur mäßige Hyperglykämie
- Acetongeruch, Azetonurie
- pH-Wert häufig erniedrigt
- Kußmaul-Atmung

Hyperosmolares Koma
- sehr hoher Blutzuckerwert
- Hyperosmolalität > 310 mOsm/l
- schwere Dehydratation
- oft Verwirrtheit, evtl. Krämpfe
- keine oder nur geringe Azetonurie, keine Kussmaul-Atmung

Maßnahmen

Präkomatöse oder komatöse Patienten unverzüglich stationär einweisen, nach Anlage eines venösen Zugangs rasche Flüssigkeitssubstitution und Insulininfusion.
- 1 ml (= 40 IE) Normalinsulin in 39 ml 0.9 % NaCl über Perfusor mit einer Infusionsrate von 4–12 IE/h, stündliche Blutglukosekontrolle erforderlich

beachten
- der Blutglukoseabfall darf nicht schneller als mit 100 mg/dl/h erfolgen
- 500 ml/h 0,9 % NaCl-Lösung für ca. 4 h, dann Infusionsrate auf 100–250 ml/h absenken
  cave! Herzinsuffizienz

bei Blutglukosewerten < 250 mg/dl
- 10 % Glukoselösung, Infusionsrate 50–100 ml/h
- 4–8 Kalium-Brausetabletten oral oder 5 bis max. 20 mval Kaliumchlorid/h über Perfusor oder Infusion
- Natriumbikarbonat nur bei pH-Wert < 7,1, ca. 50 bis max. 100 mval
  cave! Gefahr der Hypokaliämie

bei Azidose
- Kontrolle von Blut-pH-Wert und Basenexzeß
- regelmäßige Harnuntersuchung auf Ketonkörper, Serumkalium und -natrium in 2- bis 8stündlichen Abständen
- Ein- und Ausfuhr bilanzieren

Je nach Situation sind zusätzliche intensivmedizinische Überwachungsmaßnahmen wie kontinuierliche EKG- und Blutdruckregistrierung oder Legen einer Magensonde erforderlich. Bei älteren oder multimorbiden Patienten muß die Flüssigkeitszufuhr über die Messung des zentralvenösen Drucks gesteuert werden, um eine Überlastung des kardiovaskulären Systems zu vermeiden.

Durchführung

Insulin wird mit Hilfe einer Einmalspritze oder eines sog. Insulin-Pens ins Unterhautfettgewebe injiziert (s. Plus 2.2.5). Von dort gelangt das Hormon erst mit Verzögerung, die von der Art und Dosis des Insulinpräparats abhängt, in die Blutbahn. Die intramuskuläre Insulininjektion ist für den Patienten unangenehmer und sollte daher nur in Ausnahmefällen,

wie beispielsweise bei starker Exsikkose oder fehlendem Unterhautfettgewebe, erfolgen. Andere Applikationsweisen sind besonderen Indikationen vorbehalten, beispielsweise intravenöse Insulininfusion bei Stoffwechselentgleisungen oder Operationen oder intraperitoneale Insulininfusion bei subkutaner Insulinresistenz.

PLUS

2.2.5 Insulininjektion

Die Insulininjektion erfolgt ins subkutane Fettgewebe. Verzögerungsinsulin wird normalerweise im Bereich der oberen Hälfte in die Außenseiten der Oberschenkel gespritzt, Normalinsulin dagegen wegen der etwas rascheren Resorption in die vordere Bauchwand. Daneben ist auch eine Injektion in der Glutealregion sowie an den Außenseiten der Oberarme möglich. Neben der Verwendung von herkömmlichen Einmalspritzen werden zunehmend sog. Insulinpens und Insulin-Fertigspritzen eingesetzt, die einen gewissen Bedienungskomfort bieten, aber kein freies Mischen von Normal- und Verzögerungsinsulin erlauben. Um eine korrekte Injektion sicherzustellen, müssen die Einstichstellen von Zeit zu Zeit inspiziert und die Injektionstechnik überprüft werden.

Intensivierte Insulintherapie

Voraussetzungen

Die intensivierte Insulintherapie orientiert sich an der physiologischen Insulinsekretion, d.h. die Insulinzufuhr wird dem wechselnden Bedarf angepaßt. Da der Insulinbedarf interindividuell deutlich variieren kann, muß er für jeden Patienten empirisch ermittelt werden. Aber auch beim gleichen Patienten unterliegt der Insulinbedarf von Tag zu Tag gewissen Schwankungen, so daß bei gleichbleibender Dosierung keinesfalls identische Blutglukoseprofile zu erwarten sind. Im Durchschnitt beträgt der tägliche Insulinbedarf eines Typ-1-Diabetikers 0.7 Insulineinheiten (IE)/kgKG. Die Erstellung eines individuellen Anpassungsplans kann die praktische Umsetzung im Alltag erleichtern.
Voraussetzung für die intensivierte Insulintherapie ist die regelmäßige Blutzuckerselbstmessung und flexible Anpassung der Insulindosis durch den Patienten, Empfehlungen siehe Plus 2.2.6.

PLUS

2.2.6 Blutzuckerselbstmessung bei intensivierter Insulintherapie Typ-1-Diabetes

Messungen
- vor jeder Insulininjektion
- an 1–2 Tagen/Woche auch postprandial
- in besonderen Situationen (beispielsweise vor und nach Sport)

Insulinbedarf

Grundsätzlich ist zwischen dem basalen, nahrungsunabhängigen und dem prandialen, nahrungsabhängigen Insulinbedarf zu unterscheiden. Der Basalbedarf macht etwa 50% des Gesamtbedarfs aus und soll die kontinuierliche Versorgung des Körpers mit Insulin unabhängig von der Nahrungsaufnahme sicherstellen. Dies wird in der Regel durch zwei tägliche Injektionen eines Verzögerungsinsulins erreicht. Der Basalbedarf ist weitgehend stabil und bedarf keiner kurzfristigen Korrektur. Vor jeder Hauptmahlzeit wird zusätzlich rasch wirksames Insulin injiziert.

Durchführung

Bei der am häufigsten angewandten Form der intensivierten Insulintherapie werden 4 Injektionen/Tag verabreicht. Das Verzögerungsinsulin wird meist vor dem Frühstück und vor dem Zubettgehen (zwischen 22.00 und 24.00 Uhr) gegeben. Vor jeder der 3 Hauptmahlzeiten wird Normalinsulin injiziert, die jeweilige Dosis orientiert sich an der vorgesehenen Kohlenhydratmenge und an der aktuellen Blutglukosehöhe. Die Kohlenhydratmenge kann dabei in Form sog. „Kohlenhydratportionen“ (KHP = 10–12 g verwertbare Kohlenhydrate, entspricht der früheren „Broteinheit“ oder BE) geschätzt werden. Pro Kohlenhydratportion liegt der Insulinbedarf
- morgens bei etwa 1,5–2,0 IE
- mittags bei etwa 1,0 IE
- abends bei etwa 1,0–1,5 IE

In diese Berechnung muß die Kohlenhydratmenge der jeweiligen Zwischenmahlzeit einbezogen werden.
Bei der Dosisfestlegung ist die aktuelle Blutzuckerhöhe zu berücksichtigen. Vom präprandialen Zielbereich (80–120 mg/dl) abweichende Blutglukosewerte sind durch Dosisanpassung zu korrigieren. Als grobe Faustregel gilt:
- 1 Insulineinheit senkt den Blutzucker um 30–50 mg/dl

Ein präprandialer Blutzuckerwert von 200 mg/dl sollte zu einer Erhöhung der aktuellen Insulindosis um 2–4 IE führen (Korrekturdosis). Zu beachten ist außerdem die Einhaltung eines Spritz-Eß-Abstands, um die verzögerte Insulinresorption aus dem Unterhautfettgewebe zu kompensieren. Dieser beträgt üblicherweise 15–30 min. Bei sehr niedrigen Blutzuckerausgangswerten sollte dieser verkürzt, bei hohen auf bis zu 60 min verlängert werden. Es gibt mehrere Varianten der intensivierten Insulintherapie, die sich meist nur in Details und in der Terminologie voneinander unterscheiden (s. Abb. 2.2.4).
Wird statt Normalinsulin das etwas schneller und kürzer wirksame Lispro-Insulin verwendet, kann oft auf Zwischenmahlzeiten verzichtet werden. Allerdings ist dann in der Regel auch mittags eine kleine Menge NPH-Insulin erforderlich, um einen Blutglukoseanstieg am späten Nachmittag zu vermeiden. Eine Einhaltung eines Spritz-Eß-Abstands ist bei Behandlung mit Lispo-Insulin meist nicht notwendig.

Insulinpumpentherapie

Die kontinuierliche subkutane Insulininfusion mit tragbaren Dosiergeräten ist eine Sonderform der intensivierten Insulintherapie. Die Indikation für diese Behandlungsform ist wegen der hohen Kosten des speziellen Betreuungsaufwands und der Notwendigkeit einer optimalen Mitarbeit des Patienten sorgfältig zu stellen.

Indikationen
- ausgeprägtes „Dawn-Phänomen“ (hohe morgendliche Blutglukosewerte, die auch bei später Injektion des abendlichen Basalinsulins nicht beherrschbar sind)
- schwer einstellbarer Diabetes mellitus
- Einstellungsprobleme in der Schwangerschaft
- große Variationen im Tagesablauf (Schichtarbeit, sehr ungeregelte Essenszeiten, häufige Zeitverschiebungen), die mit der üblichen intensivierten Therapie nicht befriedigend lösbar sind

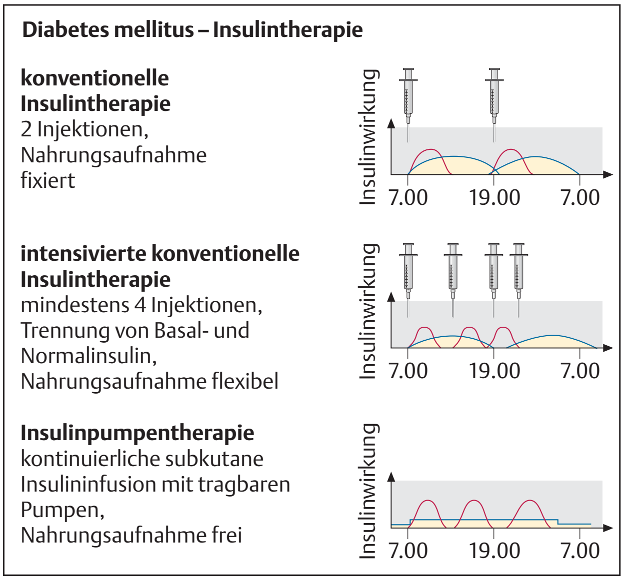


Abb. 2.2.4 Diabetes mellitus – Intensivierte Insulintherapie

Die Insulinpumpentherapie kann aber keine Einstellungsprobleme infolge mangelhafter Compliance lösen, sondern stellt eher höhere Anforderungen an die Selbständigkeit und Zuverlässigkeit des Patienten. Die Hauptvorteile dieser Therapie sind, daß die basale Insulinzufuhr (Basalrate) dem tageszeitlich schwankenden Bedarf optimal angepaßt werden kann und bezüglich der Mahlzeiten größte Flexibilität möglich ist. Die kontinuierliche Insulingabe kann außerdem stark schwankende Blutzuckerprofile besser glätten. Komplikationen dieser Therapieform sind lokale Entzündungen sowie ein erhöhtes Risiko für ketotische Entgleisungen infolge von Katheterproblemen. Die Patienten bedürfen einer regelmäßigen Betreuung durch Ärzte, die Erfahrung im Umgang mit dieser Therapieform haben.

Konventionelle Insulintherapie

Bei der konventionellen Insulintherapie werden in der Regel 2 Injektionen/Tag verabreicht.
Es handelt sich entweder um eine feste Kombination aus Normal- und Verzögerungsinsulin oder um feste Verzögerungsinsulinmengen mit variablen Normalinsulindosen je nach Mahlzeitengröße und Blutzuckerhöhe. Ein Zwei-Spritzen-Schema ist starrer und erfordert relativ feste Essenszeiten und -mengen. Der Patient muß sein Eßverhalten der Insulinwirkung anpassen. Diese Form der Insulintherapie wird auf Grund ihrer Einfachheit vor allem bei älteren insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern angewandt, aber auch 10–20% der Typ-1-Diabetiker bevorzugen ein solches Therapieregime. Bei richtiger Anwendung läßt sich auch mit der konventionellen Insulintherapie eine gute Einstellungsqualität erreichen.

Pankreastransplantation

Da die Pankreastransplantation fast ausschließlich simultan mit einer Nierentransplantation durchgeführt wird, kommen nur Diabetiker mit präterminaler oder terminaler Niereninsuffizienz in Betracht. Derzeit führen nur wenige Zentren in Deutschland diesen komplizierten, risikoreichen und kostspieligen Eingriff durch. Die Transplantat-Überlebensraten konnten in den letzten Jahren fortlaufend verbessert werden (1-Jahres-Überlebensraten zwischen 70–90%). Die Mehrzahl der Patienten benötigt nach erfolgreicher Transplantation keine Insulintherapie mehr und erreicht eine Normalisierung des Glukosestoffwechsels. Im Gegensatz zu dieser inzwischen etablierten Therapie befindet sich die Transplantation von isolierten Langerhansschen Inseln noch in einem klinisch-experimentellen Stadium mit bislang nicht befriedigenden Ergebnissen.

Besondere Situationen

Die Blutzuckerhöhe und damit der Insulinbedarf kann durch viele Einflüsse verändert werden.

Körperliche Aktivität führt nicht nur zu einer schnelleren Insulinresorption, sondern verstärkt auch die Insulinwirkung, so daß entweder vorausschauend die Insulindosis reduziert werden muß oder bei spontaner körperlicher Betätigung zusätzlich Kohlenhydrate verzehrt werden müssen. Je nach Intensität und Dauer muß die Insulindosis um bis zu 50% verringert bzw. müssen 1–4 Zusatz-KHPs/h verzehrt werden. Günstig ist ein relativ großer Abstand zwischen letzter Insulininjektion und Beginn der körperlichen Tätigkeit. Da die Insulinwirkung auch noch Stunden nach Muskelarbeit verbessert sein kann, muß bei der nachfolgenden Insulininjektion evtl. die Dosis reduziert werden. Bei schlechter Stoffwechseleinstellung, insbesondere Ketose, kann allerdings körperliche Aktivität die Blutzuckerwerte „paradoxerweise" ansteigen lassen.

Akute oder chronische Infekte können den Insulinbedarf erhöhen und damit die Diabeteseinstellung erheblich erschweren. Dann muß die Insulindosis in Abhängigkeit von den Blutzuckerwerten schrittweise gesteigert werden. Nicht selten ist ein Mehrbedarf von 50–100% erforderlich, um die Blutzuckerwerte wenigstens in einem Bereich von 150–200 mg/dl zu halten. Eine vollständige Normalisierung der Blutglukose gelingt fast nie und ist in einer solchen Situation auch nicht erforderlich. Mit Abklingen der Infektion muß auch die Insulindosis wieder schrittweise reduziert werden.

Perioperative Betreuung: Das perioperative Risiko eines Diabetikers ist in Abhängigkeit vom Stadium seiner Erkrankung (Komplikationen, begleitende Risikofaktoren) erhöht. Daher sind chirurgische Eingriffe bei Diabetikern unter enger Abstimmung des Chirurgen, des Anästhesisten und des Internisten sorgfältig zu planen. Als perioperative Komplikationen müssen sowohl Hypoglykämien als auch größere Blutzuckeranstiege vermieden werden.

Folgende Vorgehensweise hat sich bei insulinspritzenden Diabetikern bewährt:
- Operation so früh wie möglich am Tag
- Insulin i.v. (über Perfusor)
- Infusion von 5–10 g Glukose/h
- Blutzuckerkontrolle alle 1–2 Stunden (Ziel: 120–200 mg/dl)
- Kaliumkontrolle im Serum

Postoperativ Rückkehr zum ursprünglichen Behandlungsregime, sobald der Patient essen kann.

Komplikationen der Insulintherapie

Häufigste und zugleich gefährlichste unerwünschte Wirkung der Insulintherapie ist die Hypoglykämie (Symptome s. Tab. 2.2.6), die laborchemisch als
- kapillärer Blutzuckerwert < 50 mg/dl

definiert ist.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

cave! Diesen Wert können auch Stoffwechselgesunde gelegentlich unterschreiten; typische hypoglykämische Symptome können, je nach Situation, bei Blutzuckerwerten zwischen 30–70 mg/dl auftreten.
Unterschieden werden adrenerge und neuroglukopenische Symptome, die sich aber überlappen können (s. Tab. 2.2.6). Das Spektrum reicht von leichten symptomatischen Hypoglykämien, die sich rasch durch Kohlenhydratgabe beheben lassen, bis hin zu schweren Hypoglykämien, die vital bedrohlich sein können. Die schweren Formen treten besonders bei abgeschwächter oder fehlender Hypoglykämiewahrnehmung („hypoglycaemia unawareness") auf.
Die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien bei Insulinbehandlung beträgt zwischen 0.1–0.2 Episoden/Jahr. Obwohl intensiviert behandelte Diabetiker wegen des normnahen Therapieziels naturgemäß stärker gefährdet sind, beobachtet man bei gut geschulten Patienten nicht notwendigerweise eine höhere Inzidenz als bei konventionell behandelten oder schlecht geschulten, was die Bedeutung einer guten Patienteninformation hinsichtlich Hypoglykämieprophylaxe, -erkennung und -management unterstreicht. Die häufigsten Hypoglykämieursachen sind vermeidbare Therapiefehler wie eine zu geringe oder fehlende Nahrungsaufnahme, körperliche Aktivität ohne vorbeugende Maßnahmen, übermäßiger Alkoholgenuß oder falsche Insulindosierung. Seltenere Ursachen sind Niereninsuffizienz oder diabetische Gastroparese.

Fehlende Hypoglykämie-Wahrnehmung: Mit zunehmender Diabetesdauer können sich die adrenergen Symptome abschwächen. Damit wächst die Gefahr, Hypoglykämien nicht mehr rechtzeitig zu bemerken. Eine solche Verminderung der Hypoglykämiewahrnehmung wird hauptsächlich auf eine gestörte hormonelle Gegenregulation bei Blutzuckerabfall zurückgeführt. Bei wiederholten, schweren Hypoglykämien kann es auch zum Verschwinden neuroglukopenischer Warnzeichen kommen, vermutlich infolge einer Gewöhnung der Nervenzellen an niedrige Glukosekonzentrationen. Dies kann die Entwicklung einer „hypoglycaemia unawareness" begünstigen. Durch strikte euglykämische Stoffwechseleinstellung und Vermeidung von Hypoglykämien – oft handelt es sich um unbemerkte nächtliche Episoden – können betroffene Patienten vielfach innerhalb weniger Wochen die Fähigkeit zur Wahrnehmung vielfach hypoglykämischer Symptome zurückgewinnen.

Nächtliche Hypoglykämie: Wenn Hypoglykämien hauptsächlich während der Nacht auftreten, empfiehlt es sich, vor dem Schlafengehen den Blutzucker zu messen und bei Werten unter 120 mg/dl noch zusätzlich Kohlenhydrate zu verzehren. Bei Auftreten einer Unterzuckerung besteht die wichtigste Maßnahme darin, schnell resorbierbare Kohlenhydrate (Traubenzucker, Obstsaft, Limonade) einzunehmen. Bei besonders hypoglykämiegefährdeten Patienten ist es sinnvoll, Angehörige in die Technik der s.c. Glukagoninjektion einzuweisen. Bei fehlender Hypoglykämiewahrnehmung bzw. wiederholten schweren Unterzuckerungen mit Bewußtlosigkeit müssen höhere Blutzuckerwerte (120–180 mg/dl) in Kauf genommen werden. Bei Diabetikern mit fortgeschrittener Retinopathie oder koronarer Herzkrankheit sind auch leichtere Hypoglykämien möglichst zu vermeiden.

Tab. 2.2.6 **Hypoglykämie – Häufige klinische Symptome**

sympathikoadrenerg
- Zittern
- Schweißausbruch
- Herzklopfen, Tachykardie
- Schwäche-, Ohnmachtsgefühl
- Nervosität, Unruhe
- Verwirrtheit

neuroglukopenisch
- Sehstörungen
- Konzentrationsschwäche
- Schwindel
- Wortfindungs- und Denkstörungen
- motorische Koordinationsstörungen
- auffälliges Verhalten
- Trunkenheitsgefühl

Insulininduzierte Lipohypertrophie

Eine wenig beachtete, aber gleichwohl häufige unerwünschte Wirkung der Insulintherapie ist die insulininduzierte Lipohypertrophie. Sie wird überwiegend an Stellen wiederholter subkutaner Insulininjektion beobachtet und kann durch regelmäßigen Wechsel der Einstichstelle weitgehend vermieden werden. Die Lipohypertrophie findet sich fast nur bei jüngeren Diabetikern, bei Frauen häufiger als bei Männern, und entwickelt sich meist während der ersten Behandlungsjahre. Bei Fibrosierung der lipohypertrophen Areale können Störungen der Insulinabsorption auftreten, die Ursache für eine Stoffwechsellabilität sein können. Bei konsequenter Aussparung der betroffenen Stellen ist zumindest eine partielle Remission möglich.

Insulinbedingte Ödemneigung

Nach Einleitung einer Insulintherapie wird bei einem Teil der Patienten eine vermehrte Flüssigkeitseinlagerung beobachtet, die sich meist in Form von Unterschenkel- und Lidödemen sowie von Refraktionsanomalien mit Akkommodationsstörungen äußert. Diese insulinbedingte Ödemneigung ist harmlos und verschwindet innerhalb weniger Tage bis Wochen spontan.

Allergische Reaktionen

Die Insulintherapie kann selten auch von allergischen Reaktionen begleitet sein. Meist handelt es sich um Lokalreaktionen vom verzögerten Typ mit Infiltration der Injektionsstellen. In vielen Fällen lassen sich allergische Reaktionen durch einen Wechsel des Insulinpräparats vermeiden. Bei Persistenz der Allergie sollte ein erfahrener Diabetologe hinzugezogen werden, um weitere Optionen wie die Anwendung von Antihistaminika oder Glukokortikoiden zu überprüfen.

Ernährung bei Typ-1-Diabetes

Da auch die intensivierte Insulintherapie die physiologischen Verhältnisse nur unzulänglich nachahmen kann (periphere, subkutane Insulingabe statt der kontinuierlichen intraportalen Sekretion), ist die Einhaltung bestimmter Ernährungsregeln unumgänglich. Insulintherapie und Ernährung müssen gut aufeinander abgestimmt werden. Voraussetzung ist, daß der Patient die Zusammensetzung und den Kohlenhydratgehalt seiner Mahlzeiten zuverlässig abschätzen kann. Zwischenmahlzeiten sind nicht immer nötig, aber auf Grund der unphysiologischen Insulinwirkprofile häufig sinnvoll. Reglementierungen wie feste Essenszeiten und Mahlzeitengrößen, die bei der konventionellen Therapie geboten sind, werden bei der intensivierten Insulintherapie überflüssig, was einen Hauptvorteil dieses Regimes ausmacht. Die mögliche Flexibilität im Eßverhalten sollte aber

nicht übertrieben werden: Bei zu großen Variationen von Tag zu Tag ist eine gute Stoffwechseleinstellung erfahrungsgemäß schwieriger zu erzielen als bei einer maßvoll liberalen Ernährung.

Ernährungsempfehlungen

Die Ernährungsempfehlungen für Typ-1-Diabetiker sollten den allgemeinen Richtlinien für eine gesunde, ausgewogene Kost folgen (s. Beitrag Ernährung), aber auch Raum für die individuellen Bedürfnisse und Wünsche des Patienten lassen. Einige Besonderheiten sind jedoch zu beachten

- Speisen und vor allem Getränke mit einem hohen Gehalt an rasch resorbierbaren Kohlenhydraten wie Limonaden oder Colagetränke sollten weitgehend gemieden und durch günstigere Alternativen (süßstoffgesüßte Getränke) ersetzt werden; kleinere Mengen an Kochzucker können aber jederzeit im Rahmen der üblichen Mahlzeiten verzehrt werden
- spezielle Diabetiker- bzw. Diätprodukte haben gegenüber normalen Produkten keine Vorteile, so daß darauf verzichtet werden sollte
- liegt bereits eine diabetische Nephropathie vor, so ist eine Begrenzung der Proteinaufnahme (auf max. 0,8 g/kgKG) zu empfehlen
- Alkohol sollte sich auf ein geringes Maß beschränken und zu den Mahlzeiten getrunken werden, um das Hypoglykämierisiko nicht unnötig zu erhöhen

Mit Hilfe von Austauschtabellen lassen sich kohlenhydrathaltige Lebensmittel beliebig gegeneinander austauschen; statt Abwiegen sollten gebräuchliche Küchenmaße verwendet werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Dem Patienten sollte vermittelt werden, daß bei ihm ein Hormonmangel vorliegt, der sich durch eine Insulintherapie gut beheben läßt. Eine klassische Diät ist nicht erforderlich, der Patient muß aber in der Lage sein, den Kohlenhydratgehalt seiner Mahlzeiten abzuschätzen. Außerdem muß er regelmäßige Blutzuckermessungen vornehmen, um die jeweils benötigte Insulindosis festlegen zu können. Weitere Voraussetzungen für den Therapieerfolg sind die Teilnahme an einem Schulungskurs und die Bereitschaft des Patienten, die Behandlung eigenverantwortlich durchzuführen. Bei guter Stoffwechseleinstellung ist eine annähernd normale Lebenswartung möglich.

Therapie Typ-2-Diabetes

Beim Typ-2-Diabetes mellitus handelt es sich um ein auch klinisch heterogenes Krankheitsbild mit variabler Progression. Die auffällig enge Assoziation des Typ-2-Diabetes mit anderen Stoffwechselerkrankungen muß bei der Therapie stets berücksichtigt werden (s. Kap. Metabolisches Syndrom). Angesichts der exzessiven kardiovaskulären Morbidität ist die Beseitigung arteriosklerotischer Risikofaktoren besonders hoch zu gewichten. Da die Entwicklung des Typ-2-Diabetes entscheidend von Lebensstilfaktoren gefördert wird, stellen nichtmedikamentöse Maßnahmen die Grundlage jedes Behandlungskonzepts dar. Bei einer evtl. erforderlichen medikamentösen Zusatzherapie ist sorgfältig auf ungünstige Arzneimittelinteraktionen zu achten.

Allgemeine Therapieziele

Die allgemeinen Therapieziele beim Typ-2-Diabetes gleichen denen beim Typ-1-Diabetes. Je nach Einzelfall kann der Schwerpunkt sehr unterschiedlich liegen. Bei Patienten mit jüngerem Manifestationsalter muß eine ähnlich strenge Stoffwechseleinstellung angestrebt werden wie bei Typ-1-Diabetikern, bei hochbetagten Patienten stehen dagegen die Komaprophylaxe und der Erhalt der sozialen Kompetenz im Vordergrund.

Allgemeinmaßnahmen
- Schulung
- Ernährungstherapie
- körperliche Aktivität
- Selbstkontrolle/Lebensführung

Ernährungstherapie

Da die meisten Typ-2-Diabetiker mehr oder weniger übergewichtig sind, stellt die Einleitung einer diabetesgerechten, kalorienreduzierten Ernährung die wichtigste Erstmaßnahme dar. Je nach Gewicht, Alter und körperlicher Bewegung sollte die tägliche Energiezufuhr zwischen 1000–1800 kcal betragen. Die Kalorienbegrenzung sollte vor allem durch eine geringere Aufnahme tierischer Fette erreicht werden. Der Kohlenhydratanteil muß dagegen oft erhöht werden. Damit gelingt innerhalb weniger Tage bis Wochen meist eine eindrucksvolle Senkung der Blutglukosespiegel und Besserung der Insulinresistenz. Zusätzlich zum direkten Effekt einer kalorienreduzierten Kost führt bereits eine Gewichtsabnahme von 5–10 kg zu einer nachhaltigen Besserung der Stoffwechselstörung. Die Gewichtsreduktion wirkt sich auch auf Blutdruck und Serumlipide günstig aus. Um das Ziel einer Gewichtsnormalisierung oder zumindest stabilen Gewichtssenkung zu erreichen, ist auch langfristig eine kalorisch begrenzte Kost einzuhalten.
Ziel der Diabeteskost ist auch, durch richtige Nahrungsmittelauswahl und -verteilung rasche und hohe Blutzuckeranstiege zu vermeiden. Dies gilt besonders für nichtinsulinabhängige Typ-2-Diabetiker, da deren Insulinsekretionskapazität nach Nahrungsaufnahme begrenzt und größeren Anforderungen nicht gewachsen ist. Aus diesem Grund sollten mehrere (4–6) kleine Mahlzeiten über den Tag verteilt eingenommen werden. Rund 50–55% der Kalorien sollte in Form von Kohlenhydraten, 30–35% als Fett und ca. 15% als Protein aufgenommen werden. Daneben sollten die Möglichkeiten der Kohlenhydratresorptionsverzögerung genutzt werden. Dies bedeutet den bevorzugten Verzehr komplexer Kohlenhydrate sowie eine hohe Ballaststoffaufnahme. Dabei darf der Patient allerdings nicht durch unnötig rigide Diätvorschriften eingeengt werden, da sonst die Langzeitcompliance gefährdet ist. Die praktischen Ernährungsratschläge müssen sich somit an den Wünschen des Patienten orientieren. Dies ist nur mit Hilfe einer detaillierten Ernährungsanamnese möglich, die sich bei zeitlich vertretbarem Aufwand mit strukturierten Fragebögen erheben läßt. Anhand dieser Informationen können mit dem Patienten schrittweise Änderungen der Ernährungsweise vereinbart werden.

Saccharose

Im Gegensatz zur früheren Meinung ist der Verzehr kleinerer Mengen Haushaltszucker auch beim Typ-2-Diabetiker problemlos möglich, da sich die blutzuckersteigernde Wirkung von Saccharose von der stärkereicher Lebensmittel wie

Kartoffeln, Reis oder Nudeln kaum unterscheidet. Zucker sollte aber möglichst nicht in Lösung (beispielsweise Limonade), sondern in festen Speisen (beispielsweise Obstkuchen) verzehrt werden. Die Maximalmenge sollte etwa 10% der Gesamtkalorien nicht überschreiten.

Alkohol

Bei Alkohol sollten Typ-2-Diabetiker bedenken, daß nicht nur eine bestehende Hypertriglyzeridämie oder Hypertonie verstärkt werden kann, sondern infolge des hohen Brennwerts (7 kcal/g Alkohol) eine Gewichtsabnahme erschwert ist. Bei Personen mit Dyslipidämie, chronischer Pankreatitis oder schwerer Polyneuropathie kann es notwendig sein, vollständig auf Alkohol zu verzichten.

Schulung

Um Fehler bei der Speisenzubereitung zu erkennen und Alternativen aufzuzeigen, sollten die Möglichkeiten praktischer Demonstrationen und Übungen in einer Lehrküche genutzt werden. Vorgefertigte Tagespläne für Diabetiker können dazu dienen, dem Patienten bei der Zusammenstellung und Zubereitung der Mahlzeiten Anregungen zu geben. Der Patient muß außerdem lernen, wie er Kohlenhydrate gegeneinander austauschen kann. Es ist darauf zu achten, daß der Ehe- oder Lebenspartner in die Ernährungsberatung einbezogen wird. Besonderheiten beim Essen außer Haus müssen ebenfalls erörtert werden.

Körperliche Bewegung

Durch regelmäßige körperliche Bewegung kann neben anderen günstigen Effekten die Blutzuckereinstellung verbessert werden. Der Patient sollte daher ermutigt werden, für ihn geeignete Bewegungsaktivitäten zu beginnen oder zu intensivieren. Der therapeutische Nutzen ist allerdings begrenzt. Um meßbare metabolische Wirkungen zu erreichen, muß an drei bis fünf Wochentagen eine mindestens 30 minütige Tätigkeit ausgeübt werden, die mit einem signifikanten Herzfrequenzanstieg einhergeht.

Medikamentöse Behandlung Typ-2-Diabetes

Gelingt es nicht, innerhalb der ersten 3 bis 6 Monate nach Diagnosestellung durch Ernährungsumstellung und Gewichtsreduktion eine befriedigende Blutzuckereinstellung zu erzielen, und sind andere Ursachen wie mangelhafte Diätcompliance oder Schulungsdefizite ausgeschlossen, dann muß der zusätzliche Einsatz blutzuckersenkender Medikamente erwogen werden. In der Praxis werden diese Medikamente oft vorschnell eingesetzt. So erhalten 70% der neuentdeckten Typ-2-Diabetiker im Verlauf des ersten Behandlungsjahres orale Antidiabetika. Die mit oralen Antidiabetika erreichbare Senkung des Hb_{A1c}-Wertes ist stark vom Ausgangswert abhängig. Derzeit stehen als Wirkstoffe
- Metformin
- Acarbose
- Sulfonylharnstoffe

zur Verfügung, die auch miteinander kombiniert werden können.

Metformin

Metformin ist der einzige in Deutschland zugelassene Biguanidabkömmling. Die Substanz reduziert vor allem die hepatische Glukoseproduktion, verzögert aber auch die intestinale Kohlenhydratresorption, verbessert die periphere Insulinwirkung und besitzt einen schwachen anorektischen Effekt. Metformin führt auch zu einer Senkung erhöhter Lipide. Ein Gewichtsanstieg unterbleibt. Metformin verursacht keine Hypoglykämien, wird aber nicht selten von unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen (ca. 15%) begleitet und kann bei falscher Indikationsstellung zur Laktatazidose führen. Metformin läßt sich gut mit Sulfonylharnstoffen kombinieren.

Indikation
Medikamentöse Erst- bzw. Kombinationsbehandlung adipöser Typ-2-Diabetiker im Alter unter 70 Jahren.

Kontraindikationen
- schwere katabole Zustände
- Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,5 mg/dl)
- schwere Herzinsuffizienz
- Alkoholismus
- schwere respiratorische Insuffizienz
- konsumierende Erkrankungen
- Fieberzustände
- Reduktionsdiät < 1200 kcal/dl

Dosierung
- einschleichend dosieren
- initial 1–2x500 mg/d
- Tageshöchstdosis 3 x 850 mg
- Einnahme entweder zu oder nach den Hauptmahlzeiten

Acarbose

Acarbose hemmt im Dünndarm α-Glukosidasen und verzögert damit die Digestion und Resorption komplexer Kohlenhydrate und der Saccharose. Auf diese Weise wird der postprandiale Blutglukoseanstieg abgeschwächt und der mittlere Blutglukosewert gesenkt. Die therapeutische Breite ist groß, Kontraindikationen sind beispielsweise Darmerkrankungen, die sich durch die vermehrte Gasbildung verschlimmern können. Die Substanz wird nur in geringem Umfang (1–2%) resorbiert und dann unverändert im Harn ausgeschieden. Acarbose läßt sich gut mit Sulfonylharnstoffen kombinieren; eine Hypoglykämiegefährdung besteht bei Monotherapie nicht.

Indikationen
- medikamentöse Erstbehandlung Typ-2-Diabetes
- ältere Typ-2-Diabetiker mit Kontraindikation für Sulfonylharnstoffe

Unerwünschte Wirkungen
Initial muß wegen der Verlagerung der Verdauung in distale Darmabschnitte als unerwünschte Wirkungen mit Meteorismus, Blähungen und Leibschmerzen gerechnet werden (30–50%). Diese unerwünschten Wirkungen lassen sich durch eine einschleichende Dosierung (beispielsweise 2x50 mg/dl) abmildern bzw. vermeiden. Selten kommt es zu einem reversiblen Anstieg von Leberenzymen.

Dosierung
Die Dosis sollte langsam in ein- bis zweiwöchigem Abstand gesteigert werden.
- übliche Tagesdosis 3 x 100 mg

Eine endgültige Beurteilung der individuellen Wirksamkeit ist oft erst nach 2–3 monatiger Behandlung möglich.

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe stimulieren die Insulinsekretion der Betazelle und senken über diesen Mechanismus die Blutglukose. Eine häufig bereits bestehende Hyperinsulinämie wird

verstärkt. Unter den oralen Antidiabetika besitzen Sulfonylharnstoffe die stärkste blutzuckersenkende Wirkung, sofern noch eine ausreichende Betazellreserve vorliegt. Nachteilig ist, daß die Behandlung oft mit einer Gewichtszunahme einhergeht und eine Dyslipoproteinämie meist nicht korrigiert wird. Sulfonylharnstoffe lassen sich gut mit allen blutzuckersenkenden Substanzen einschließlich Insulin kombinieren. Die gebräuchlichsten Sulfonylharnstoffe siehe Tabelle 2.2.7.
Die meisten Sulfonylharnstoffe werden renal eliminiert, lediglich Gliquidon wird primär über die Galle ausgeschieden und kann daher auch bei Niereninsuffizienz in normaler Dosierung eingesetzt werden.

Indikationen
- Typ-2-Diabetiker in fortgeschrittenen Krankheitsstadien
- in niedriger Dosierung auch ältere Typ-2-Diabetiker

Absolute Kontraindikationen
- Typ-1-Diabetes
- diabetisches Präkoma oder Koma
- Ketoazidose
- Schwangerschaft
- schwere Niereninsuffizienz
- relative Kontraindikation: Typ-2-Diabetiker mit deutlichem Übergewicht

Unerwünschte Wirkungen
Die gefährlichste unerwünschte Wirkung sind schwere, protrahierte Hypoglykämien (bis zu 5% aller behandelten Patienten), die meist bei Therapiefehlern auftreten (Weglassen einer Mahlzeit, Alkoholkonsum, Niereninsuffizienz).

Wechselwirkungen
Eine gleichzeitige Therapie mit Phenylbutazon, Dicumarol, Chloramphenicol, Sulfadiazin, Fibraten, Sulfonamiden, Anabolika, Ranitidin und Alkoholkonsum kann zu einer Wirkungsverlängerung bzw. -verstärkung führen. Saluretika, Nikotinsäurederivate und Glukokortikoide schwächen die Wirkung von Sulfonylharnstoffen ab.

Dosierung
Eine Behandlung mit Glibenclamid, dem derzeit am häufigsten verwendeten Wirkstoff, sollte mit 1,75 mg vor dem Frühstück beginnen und nur schrittweise auf bis zu max. 3x3.5 mg/dl gesteigert werden. Glimepirid wird als Einmaldosis von 1–4 mg vor dem Frühstück eingenommen.

Neue orale Antidiabetika

Zwei weitere Substanzklassen werden derzeit in die Diabetestherapie eingeführt und erweitern das Spektrum oraler blutzuckersenkender Medikamente. Ihr genauer Stellenwert bleibt noch zu bestimmen.

Thiazolidindione

Die blutzuckersenkende Wirkung der Thiazolidindione beruht hauptsächlich auf einer Verbesserung der Insulinresistenz der Skelettmuskulatur. Daneben kommt es zu einer Abnahme der gesteigerten hepatischen Glukoseproduktion. Vertreter dieser Substanzklasse (Troglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon) können sowohl zur Monotherapie als auch in Kombination mit Sulfonylharnstoffen, Metformin oder Insulin eingesetzt werden. Als maximale Dosis wird bei Troglitazon die Einmalgabe von 600 mg/Tag, bei Pioglitazon 30–45 mg/Tag empfohlen. Damit wird eine Senkung des HbA1c-Wertes von etwa 1% erreicht. Die klinisch wichtigste unerwünschte Nebenwirkung ist eine Störung der Leberfunktion, die bei bis zu 2% der behandelten Patienten beobachtet wird. In Einzelfällen kann es dabei zu schweren Leberparenchymschäden bis zum Leberversagen kommen.

Repaglinide

Repaglinide ist der erste Vertreter der Substanzen der Carbamoxylmethyl-Benzoesäurederivate, die die pankreatische Insulinsekretion über eine Hemmung ATP-sensitiver Kaliumkanäle stimulieren. Im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen ist die Sekretionssteigerung glukoseabhängig. Auf Grund des schnellen Wirkungseintritts und der kurzen Halbwertszeit von nur 1 Stunde wird die Substanz mahlzeitenbezogen verabreicht. Die blutzuckersenkende Potenz ist der von Sulfonylharnstoffen äquivalent, bei möglicherweise niedrigerem Hypoglykämierisiko. Die Senkung des HbA1c-Wertes beträgt 1–2%. Repaglinide kann mit Metformin kombiniert werden.

Sekundärversagen der oralen medikamentösen Behandlung

Gelingt es nicht, mit Diät und oraler medikamentöser Therapie das Behandlungsziel zu erreichen, muß der Verdacht auf ein Sekundärversagen geäußert werden. Die jährliche Inzidenz des Sekundärversagens liegt zwischen 5–10%. Ist eine mangelnde Compliance als Ursache ausgeschlossen, besteht bei Sekundärversagen die Indikation zur Einleitung einer Insulintherapie. Häufig liegt aber eine Vernachlässigung der Therapieempfehlungen vor („Pseudosekundärversagen"). Dann sollte der Patient erneut geschult und engmaschig betreut werden. Manchmal läßt sich die Ursache für eine Stoffwechselverschlechterung nur durch stationäre Beobachtung klären.

Tab. 2.2.7 **Orale Antidiabetika –Sulfonylharnstoffe**

Wirkstoff	Wirkbeginn*	Wirkdauer (h)*	max. Einzeldosis (mg)	Tagesdosis (mg)
Tolbutamid	schnell	6–12	1000	500–2000
Gliclazid	schnell	6–12	160	160–240
Glibornurid	schnell	6–12	50	12,5–75
Glipizid	sehr schnell	6–12	10	2,5–30
Gliquidon	schnell	6–24	60	15–120
Glisoxepid	–	12–24	8	2–16
Glibenclamid	langsam	12–24	7	1,75–10,5
Glimepirid	schnell	12–24	6	1–4

* unterschiedliche Angaben in der Literatur, von der Galenik abhängig

Insulintherapie Typ-2-Diabetes

Da auch beim Sekundärversagen noch eine Restsekretion von Insulin vorhanden ist und das Pankreas eingeschränkt auf einen Glukoseanstieg anspricht, ist die Insulintherapie meist einfacher zu handhaben als bei Typ-1-Diabetikern.

Konventionelle Insulintherapie

Üblicherweise wird mit morgendlicher Insulingabe begonnen und die Dosis unter Kontrolle der Blutglukosewerte schrittweise gesteigert. Zunächst kann die abendliche Einnahme eines Sulfonylharnstoffpräparats beibehalten werden. Überschreitet der Gesamtinsulinbedarf 20 IE/dl, dann sollten die Sulfonylharnstoffe abgesetzt und die Insulinmenge auf zwei Injektionen verteilt werden. In der Regel werden Mischinsuline mit Überwiegen des Verzögerungsinsulinanteils verwendet. Eine andere Möglichkeit ist die abendliche Injektion eines Verzögerungsinsulins (10–20 Einheiten NPH-Insulin) unter Beibehaltung der morgendlichen Sulfonylharnstoffgabe. Die nächtliche Absenkung der Blutglukose entlastet das Pankreas und ermöglicht ein besseres Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe. Eine noch wenig etablierte, aber sinnvolle Alternative ist die Gabe kleiner Normalinsulindosen vor den drei Hauptmahlzeiten.

Intensivierte Insulintherapie

Eine intensivierte Insulintherapie ist beim Typ-2-Diabetiker im Sekundärversagen nur selten erforderlich, wohl aber beim verzögerten Typ-1-Diabetes oder LADA (= Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Vor allem bei älteren Typ-2-Diabetikern sollte die Behandlung möglichst einfach gestaltet werden, um das Risiko von Therapiefehlern niedrig zu halten. Der insulinspritzende Typ-2-Diabetiker sollte die Blutzuckerselbstkontrolle beherrschen und praktizieren, in vielen Fällen ist aber die Harnzuckerselbstkontrolle durchaus ausreichend. Besondere Sorgfalt ist auf die Einübung und Überprüfung der Insulininjektionstechnik zu legen, da dies eine nicht seltene Ursache von Einstellungsproblemen ist. Als Injektionshilfen stehen sog. Insulinpens und Fertigspritzen zur Verfügung, die dem Patienten das Aufziehen des Insulins ersparen. Die Bedienung der Injektionshilfen ist aber nicht immer patientenfreundlich. Ist der Patient auf Grund einer verminderten Sehkraft oder allgemeiner Gebrechlichkeit nicht mehr in der Lage, die Insulintherapie einschließlich der Stoffwechselkontrollen selbständig durchzuführen, muß die Therapie über eine örtliche Sozialstation sichergestellt werden.

Diabetes und Schwangerschaft

Schwangerschaft bei Typ-1-Diabetikerinnen

Der Schwangerschaftsverlauf bei Diabetikerinnen und die Entwicklung des Kindes hängen entscheidend von der Qualität der Stoffwechseleinstellung ab. Bei guter Stoffwechselführung sind sowohl die mütterliche Mortalität als auch die Morbidität und Mortalität des Kindes kaum erhöht. Die besten Ergebnisse werden in einer engen Zusammenarbeit zwischen erfahrenen Internisten, Gynäkologen und Kinderärzten erzielt.
Vor der Schwangerschaft sollten Typ-1-Diabetikerinnen über das Diabetesrisiko ihrer Kinder informiert werden. Kinder einer diabetischen Mutter entwickeln in 2–3% der Fälle innerhalb der ersten 20 Lebensjahre ebenfalls einen Typ-1-Diabetes (bei diabetischen Vätern 5–7% der Kinder). Haben beide Eltern einen Typ-1-Diabetes, so liegt das Risiko bei etwa 20%.

Minderung des Mißbildungsrisikos

Um das Mißbildungsrisiko zu minimieren, sollte bereits präkonzeptionell eine normnahe Blutglukoseregulation bestehen. Während der Schwangerschaft gelten besonders strenge Einstellungskriterien: Blutzuckerwerte zwischen 60–120 mg/dl bzw. mittlerer Blutzuckerwert < 100 mg/dl, Hb_{A1c}-Werte < 6.0% bzw. Hb_{A1} unter 7%. Daher ist eine intensivierte Insulintherapie mit 5–7 Blutzuckermessungen/Tag obligatorisch. Auf Blutglukosewerte > 140 mg/dl muß rasch reagiert werden. Bei besonderen Einstellungsproblemen kann auch eine Insulinpumpentherapie eingeleitet werden. In der 2. Hälfte der Gravidität kommt es nicht zuletzt infolge des erhöhten Kalorienbedarfs (um 300 kcal/dl) zum Anstieg des Insulinbedarfs, so daß eine kontinuierliche Dosisanpassung nötig ist.

Schwangerschaftsverlauf und Therapie bei Komplikationen

Während diabetische Schwangere ohne diabetische Folgeerkrankungen kaum ein erhöhtes Risiko tragen, kann der Schwangerschaftsverlauf bei Vorliegen von Sekundärkomplikationen kritisch sein, so daß eine engmaschige interdisziplinäre Betreuung unumgänglich ist. Lassen sich die Probleme ambulant nicht mehr beherrschen, dann sollte die Betreuung unter stationären Bedingungen fortgeführt werden. In Ausnahmefällen wie fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder proliferativer Retinopathie mit drohender Erblindung kann die Indikation zum Schwangerschaftsabbruch gegeben sein. Die Entbindung wird nach Möglichkeit nicht vor der 38. Schwangerschaftswoche angestrebt, aber rasch eingeleitet, wenn eine Gefährdung des Feten, beispielsweise durch EPH-Gestose, erkennbar ist. Die Indikation zur operativen Schwangerschaftsbeendigung per Kaiserschnitt ist großzügig zu stellen. Nach der Geburt geht der Insulinbedarf innerhalb weniger Tage rasch wieder auf das Ausgangsniveau vor der Schwangerschaft zurück. Das Neugeborene muß nach der Entbindung intensivmedizinisch überwacht werden. An Komplikationen unmittelbar nach Geburt drohen vor allem Hypoglykämie, Atemnotsyndrom, Hypokalziämie und Hyperbilirubinämie, die adäquate Maßnahmen wie Glukoseinfusion, Sauerstoffgabe usw. erfordern. Bei vorzeitiger Entbindung muß wegen fehlender Lungenreife mit Störungen infolge Sauerstoffmangels gerechnet werden.

Gestationsdiabetes

Unter dem Begriff Gestationsdiabetes versteht man das erstmalige Auftreten einer diabetischen Stoffwechselstörung im Verlauf einer Schwangerschaft. Risikofaktoren sind
- Übergewicht
- Alter über 30 Jahre
- Gestationsdiabetes in einer vorausgegangenen Schwangerschaft
- Makrosomie in früheren Schwangerschaften (> 4500 g)
- familiäre Diabetesbelastung

Die Häufigkeit des Gestationsdiabetes liegt bei mindestens 3–5%. Der Gestationsdiabetes birgt ebenso hohe Risiken für Mutter und Fötus wie der bereits vorbestehende Diabetes und muß nach den gleichen strengen Behandlungsrichtlinien geführt werden. Leider fehlt dafür allzuoft das richtige Problembewußtsein.

Diagnostisches Vorgehen

Als erste diagnostische Maßnahme bei Diabetesverdacht in der Schwangerschaft empfiehlt die Deutsche Diabetes-Gesellschaft die einmalige Messung der Blutglukose 60 min nach Gabe von 50 g Glukose oral, unabhängig von der Tageszeit oder vorangegangenen Mahlzeiten. Liegt der Blutzucker im kapillären Vollblut über 140 mg/dl, besteht der Verdacht auf einen Gestationsdiabetes. Danach muß ein oraler Glukosetoleranztest mit 75 g Dextrose unter den üblichen standardisierten Bedingungen durchgeführt werden. Die Diagnose ist gesichert, wenn zwei Blutzuckerwerte folgende Grenzen überschreiten

- Nüchternblutzucker 90 mg/dl
- 1 h-Wert 190 mg/dl
- 2 h-Wert 160 mg/dl

Therapeutisches Vorgehen

In vielen Fällen gelingt eine optimale Stoffwechselführung allein durch eine Ernährungsumstellung. Wird dieses Ziel nicht erreicht, muß unverzüglich eine Insulintherapie eingeleitet werden; orale Antidiabetika sind kontraindiziert. Neuentdeckte Gestationsdiabetikerinnen müssen umgehend geschult und mit der Blutzuckerselbstkontrolle vertraut gemacht werden. Bei Einstellungsschwierigkeiten sollte nicht gezögert werden, die Behandlung stationär zu optimieren. Nach der Entbindung verschwindet bei ca. 90% der betroffenen Frauen die diabetische Stoffwechselstörung spontan. Allerdings kommt es ohne präventive Maßnahmen im Verlauf der nächsten 10 Jahre bei 50–70% der Frauen zur endgültigen Diabetesmanifestation.

Wichtig für das Gespräch mit der Patientin

Eine Schwangerschaft sollte gut geplant sein. Bereits präkonzeptionell ist eine normale Diabeteseinstellung anzustreben. Bei optimaler Stoffwechselführung und Betreuung ist das Risiko für Mutter und Kind kaum erhöht. Tritt der Diabetes erstmalig während einer Schwangerschaft auf, muß zum Schutze des Kindes ebenfalls eine strenge Stoffwechselkontrolle angestrebt werden.

Chronische Komplikationen des Diabetes

Die Lebensqualität und Lebenserwartung der Diabetiker wird in erster Linie durch die Entwicklung und den Verlauf chronischer Komplikationen bestimmt.

- bei der diabetischen Mikroangiopathie sind die kleinen und kleinsten arteriellen Blutgefäße betroffen; es handelt sich um eine weitgehend diabetesspezifische Erkrankung mit Prädilektion von Retina und Glomeruli
- die diabetische Makroangiopathie entspricht im wesentlichen einer früh beginnenden und beschleunigt ablaufenden Arteriosklerose
- die diabetische Neuropathie zeichnet ein buntes klinisches Bild aus, so daß die Abgrenzung von anderen neurologischen Krankheiten Schwierigkeiten bereiten kann

PLUS

2.2.7 Pathogenese chronischer Komplikationen beim Diabetes

Bei erhöhten Blutglukosekonzentrationen kommt es zu einer gesteigerten nichtenzymatischen Glykosilierung von Proteinen und zur vermehrten Bildung von „advanced glycosylation end products“ (AGE). Dadurch wird die Funktion zahlreicher Proteine verändert, es kommt zu pathologischen Gewebsreaktionen. Ein anderer wichtiger Pathomechanismus ist die Steigerung des Sorbitol-Stoffwechselwegs, der wahrscheinlich zum Abfall des intrazellulären Inositolgehalts und damit insbesondere zur Beeinträchtigung der Na^+/K^+-ATPase führt. Bei Hyperglykämie fallen vermehrt hochreaktive Sauerstoffradikale an, die beispielsweise eine erhöhte Lipidoxidation verursachen. Die vermehrte Sekretion von Wachstumsfaktoren verändert die Zellproliferation und kann die Gewebssklerosierung fördern. Auch eine gesteigerte Synthese extrazellulärer Matrixproteine trägt zur Schädigung der Gefäßwände bei. Schließlich finden sich auch veränderte Fließeigenschaften des Blutes und eine erhöhte Thrombozytenaktivität.

Obwohl die Pathomechanismen der diabetischen Organkomplikationen im einzelnen noch nicht aufgeklärt sind, besteht kein Zweifel, daß Entwicklung und Schweregrad dieser Läsionen hauptsächlich vom Ausmaß und der Dauer der Hyperglykämie abhängen (s. Plus 2.2.7).

Diabetische Retinopathie

Bei der diabetischen Retinopathie handelt es sich um eine diabetesspezifische Erkrankung der Retina auf dem Boden einer Mikroangiopathie. Es wird zwischen einer nichtproliferativen und einer proliferativen Form unterschieden. Von der diabetischen Retinopathie ist die Makulopathie abzugrenzen, die zusätzlich auftreten kann. Hierbei werden drei Formen, die fokale, die diffuse und die ischämische Makulopathie, unterschieden.

Pathogenese

Die Entwicklung der diabetischen Retinopathie hängt maßgeblich von der langfristigen Blutglukoseeinstellung ab. Hypertonie und Rauchen fördern die Progression. Nach 5jähriger Diabetesdauer weisen ca. 20% der Typ-1-Diabetiker, nach 20jähriger Diabetesdauer rund 95% eine diabetische Retinopathie auf, etwa die Hälfte davon eine proliferative Form. Bei Typ-2-Diabetikern ist die Retinopathie zwar ähnlich häufig, erreicht aber seltener das Stadium der Gefäßproliferationen. Dagegen beginnt die diabetische Makulopathie bei Typ-2-Diabetikern in der Regel früher und nimmt einen ungünstigeren Verlauf als bei Typ-1-Diabetikern.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik bei diabetischer Retinopathie

Erste sichtbare Veränderungen am Augenhintergrund sind Mikroaneurysmen und Punktblutungen. Im weiteren Verlauf treten fokale und diffuse Kapillarverschlüsse (weiche Exsudate oder „cotton wool spots") und Lipidablagerungen (harte Exsudate) in Erscheinung. Weiter finden sich im Rahmen der nichtproliferativen oder „Background"-Retinopathie häufig perlschnurartige Venenveränderungen. Bei fortschreitender Schädigung kann es vor allem in hypoxämischen Netzhautarealen zu Gefäßneubildungen und damit zum Übergang in eine proliferative Retinopathie kommen. Dann drohen Glaskörperblutungen und Netzhautablösung mit einem hohen Erblindungsrisiko.
Das Endstadium der Erkrankung ist durch ein generalisiertes Netzhautödem mit fibrotischen Veränderungen und Lipidablagerungen gekennzeichnet. Daneben werden im Rahmen des diabetischen Spätsyndroms auch häufiger Glaukom und Katarakt beobachtet.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose einer diabetischen Retinopathie wird ophthalmoskopisch gestellt. Als Screeningmethode hat sich daneben die Fundusphotographie etabliert, da sie sich gut für eine Verlaufsdokumentation eignet. Allerdings erlaubt diese Methode keine Beurteilung peripherer Netzhautabschnitte. Screening-Untersuchungen können auch von Allgemeinärzten und Internisten vorgenommen werden, die genaue Befunderhebung und Stadieneinteilung sollte dem Augenarzt vorbehalten sein. Zur Standardisierung der ophthalmologischen Befunde sollten strukturierte Untersuchungsbögen verwendet werden. Die Fluoreszenzangiographie als invasive Untersuchungsmethode sollte nur bei bestimmten Indikationen, so bei präproliferativer Retinopathie bzw. diabetischer Makulopathie, eingesetzt werden. Je nach Diabetesdauer und Stadium der Retinopathie sind 3–12 monatliche augenärztliche Verlaufskontrollen angezeigt.

Therapie

Eine wirksame medikamentöse Therapie der diabetischen Retinopathie gibt es bislang nicht.

Laserkoagulation

Mit der Laserkoagulation steht ein Verfahren zur Verfügung, das vor allem in den späteren Stadien der Retinopathie von großem Nutzen ist und vielfach eine drohende Erblindung verhindern kann. Heute wird dafür hauptsächlich der Argonlaser verwendet. Bereits bei Vorliegen einer fortgeschrittenen nichtproliferativen Retinopathie wird eine panretinale Laserkoagulation empfohlen. Die Entscheidung sollte in jedem Einzelfall von einem erfahrenen Augenarzt getroffen werden. Die Lasertherapie ist weitgehend schmerzfrei, bei Bedarf kann eine Prämedikation mit einem Analgetikum bzw. eine retrobulbäre Anästhesie erfolgen.

Indikationen
- proliferative Retinopathie mit Risikofaktoren wie Neovaskularisierung in Papillennähe (absolute Indikation)
- fokale Makulopathie
- diffuse Makulopathie (relative Indikation)

Kontraindikationen
- ischämische Makulopathie, da evtl. noch vorhandene Kapillaren zerstört werden können

Glaskörperentfernung

Die Vitrektomie kommt vor allem bei schweren, nichtresorbierbaren Glaskörperblutungen, aber auch bei traktionsbedingter Netzhautablösung sowie bei progressiver proliferativer Retinopathie nach erfolgloser Laserkoagulation zum Einsatz.

Verlauf und Prognose

Obwohl die modernen interventionellen Verfahren bei der diabetischen Retinopathie und Makulopathie vielfach einen Verlust des Sehvermögens verhindern können, darf nicht außer acht gelassen werden, daß diese Techniken die beschriebenen Augenveränderungen bestenfalls zum Stillstand bringen, aber nicht heilen können. Deshalb kommt der Prävention und frühzeitigen Erkennung diabetesbedingter Veränderungen eine besondere Bedeutung zu. Durch eine normnahe Stoffwechseleinstellung kann der Entwicklung und Progression der Retinopathie erwiesenermaßen vorgebeugt werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Augenhintergrundsveränderungen lassen sich durch eine gute Diabeteseinstellung vermeiden. Regelmäßige Augenarztkontrollen sind aber unabdingbar.

Diabetische Nephropathie

Die diabetische Nephropathie ist durch Proteinurie, Hypertonie und fortschreitende Niereninsuffizienz auf dem Boden einer Glomerulosklerose gekennzeichnet und inzwischen die häufigste Ursache für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz.
Nur 30–50% der Typ-1-Diabetiker und ein noch geringerer Prozentsatz der Typ-2-Diabetiker entwickeln als gravierende Komplikation eine diabetische Nephropathie. Es wird vermutet, daß hierfür eine bisher nicht näher identifizierte genetische Prädisposition verantwortlich ist. Am Anfang stehen hyperglykämiebedingte Störungen wie Erhöhung des intraglomerulären Filtrationsdrucks und Verdickung der Basalmembran im Vordergrund, der spätere Funktionsverlust der Nieren wird vor allem durch Hypertonie und eiweißreiche Kost gefördert.
Stadieneinteilung nach Mogensen siehe Tabelle 2.2.8.

Tab. 2.2.8 **Diabetische Nephropathie – Stadieneinteilung** nach Mogensen

	Stadium	glomeruläre Filtrationsrate	Albuminurie [mg/24 Std.]	Blutdruck	Manifestation
I	Hyperfunktion	erhöht	nein	normal	zu Beginn
II	glomeruläre Läsion ohne klinische Symptome	gering erhöht	nein	normal	über 2 Jahre
III	beginnende Nephropathie, Mikroalbuminurie	normal	30–300	ansteigend, erhöht	5–15 Jahre
IV	klinisch manifeste Nephropathie	erniedrigt	> 300	erhöht	10–15
V	Niereninsuffizienz	stark erniedrigt	Proteinurie > 500 mg/24 h	erhöht	15–25 Jahre

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik und Verlauf

Als frühestes faßbares Zeichen der Nephropathie findet sich eine erhöhte Albuminausscheidung im Harn. Dieses Stadium der Mikroalbuminurie (30–300 µg/24 Std.) ist durch spezielle Teststreifen als schnelle Screeningmethode nachweisbar. Eine pathologische Albuminurie kann allerdings auch durch Störfaktoren wie Fieber, Harnwegsinfekte, körperliche Anstrengung oder schlechte Stoffwechseleinstellung vorgetäuscht werden, so daß Mehrfachbestimmungen (am besten im Morgenurin) zu empfehlen sind. Während dieses Anfangsstadium noch potentiell reversibel ist, scheint im Stadium der Makroalbuminurie (> 300 µg/24 Std.) der „point of no return" überschritten zu sein. Meist ist dann der Übergang ins Stadium der Niereninsuffizienz bis hin zum terminalen Nierenversagen unvermeidbar. Bereits im Stadium der Mikroalbuminurie läßt sich ein erster Anstieg der Blutdruckwerte beobachten, der die Progression der Nephropathie beschleunigt.

Diagnostisches Vorgehen

Screeninguntersuchungen auf das Vorliegen einer Mikroalbuminurie sollten viertel- bis halbjährlich mit spezifischen Teststreifen oder quantitativen Methoden durchgeführt werden. Die harnpflichtigen Substanzen sollten jährlich, bei Erhöhung vierteljährlich gemessen werden. Schließlich sind regelmäßige Blutdruckkontrollen, evtl. auch Selbstmessungen sinnvoll. Ergänzend kann eine 24 h-Blutdruckmessung angeschlossen werden. Bei den diagnostischen Überlegungen ist zu beachten, daß 20–30% der Nephropathien diabetesunabhängige Ursachen haben.

Therapie

Verlauf und Prognose

Im Stadium der Mikroalbuminurie und bedingt auch bei Makroalbuminurie kann die Progression der Nephropathie durch eine gute Blutglukoseeinstellung verzögert oder partiell rückgängig gemacht werden. Bei fortgeschrittener Nephropathie ist die Blutdruckkontrolle von größerer Bedeutung. Es ist erwiesen, daß durch medikamentöse Blutdrucknormalisierung auf Werte unter 140/90 mmHg die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate deutlich verlangsamt werden kann (von > 10 auf etwa 4 ml/min/Jahr).

Medikamentöse Blutdrucksenkung

Da bereits im normotensiven Bereich eine Beziehung zwischen Blutdruckhöhe und Progredienz der Nephropathie besteht, erscheint es gerechtfertigt, im Stadium der Mikroalbuminurie bereits bei Normotonie, sofern die individuellen Werte nachweislich angestiegen sind, eine Therapie mit ACE-Hemmern einzuleiten. Auch für andere blutdrucksenkende Substanzklassen (Kalziumantagonisten, Betablocker) konnten günstige Effekte auf Albuminurie und Verlust der GFR nachgewiesen werden, allerdings scheinen ACE-Hemmer hinsichtlich Wirksamkeit und Profil der unerwünschten Wirkungen anderen Antihypertensiva überlegen zu sein. Bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie, aber erhöhten Blutdruckwerten im Liegen ist die Blutdruckeinstellung schwierig. Dann empfiehlt es sich, den Schwerpunkt der Medikamenteneinnahme auf den Abend zu legen und mit stark angehobenem Oberkörper zu schlafen.

Allgemeine Maßnahmen

Selbstverständlich sollten nichtmedikamentöse Maßnahmen (Reduktion der diätetischen Kochsalzzufuhr auf etwa 6 g/d, Alkoholbeschränkung, Steigerung der körperlichen Betätigung, Gewichtsreduktion bei Adipositas) Grundlage jeder Hochdruckbehandlung sein. Durch Reduzierung der täglichen Eiweißzufuhr auf < 0,8 g/kgKG (statt der üblichen 1,5 g/kg) kann die Progression der Niereninsuffizienz deutlich verzögert werden, so daß jeder Patient diesbezüglich beraten werden sollte.

Behandlung bei terminalem Nierenversagen

Bei terminalem Nierenversagen stehen Diabetikern die gleichen Formen der Nierenersatztherapie wie Nierentransplantation, kontinuierliche oder intermittierende ambulante Peritonealdialyse und Hämodialyse zur Verfügung wie Nichtdiabetikern. Bei jüngeren Patienten sollte frühzeitig die Nierentransplantation angestrebt werden. Scheidet diese Möglichkeit aus, ist der Peritonealdialyse der Vorzug zu geben, weil die Patienten damit mobiler bleiben, weniger Blutdruckschwankungen aufweisen und größere Freiheiten bei der Ernährung haben. Ein Nachteil ist allerdings das Peritonitisrisiko und die hohe Glukosezufuhr über die Dialyseflüssigkeit. Bei der Hämodialyse muß wegen der schwierigen Gefäßsituation gehäuft mit Shuntkomplikationen gerechnet werden, bei bestehender autonomer Neuropathie können hypotone Blutdruckprobleme auftreten. Im Vergleich zu Nichtdiabetikern sind die Überlebenszeiten von Diabetikern bei allen Verfahren der Nierenersatztherapie verkürzt.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Selbst bei bereits bestehender Nierenschädigung läßt sich eine weitere Verschlechterung durch die Kombination von Diabeteseinstellung, Blutdrucksenkung und eiweißarme Kost noch günstig beeinflussen, wenn nicht sogar aufhalten.

Diabetische Neuropathie

Der Begriff der diabetischen Neuropathie faßt alle diabetesbedingten Störungen des peripheren sensomotorischen und des autonomen Nervensystems zusammen. Infolge uneinheitlicher Definitionen schwanken die Angaben zur Häufigkeit zwischen 30 und 90%. Die Symptomatik ist vielgestaltig, keines der Symptome ist pathognomonisch. Die Diagnose der diabetischen Neuropathie stützt sich auf subjektive Symptome, klinische Befunde und bei Bedarf auf neurophysiologische Tests.

Klinisches Bild und Diagnostik

Sensomotorische Neuropathie

Die häufigste Form der diabetischen Neuropathie ist die symmetrische sensomotorische Neuropathie, die hauptsächlich in den unteren Extremitäten auftritt und sich subjektiv mit

- Parästhesien
- Taubheitsgefühl
- Schmerzen („burning feet")

äußert. Typisch für die Beschwerden ist, daß sie nachts am stärksten sind und sich beim Gehen bessern.
Bei der klinischen Untersuchung fallen fehlende oder abgeschwächte Muskeleigenreflexe, Sensibilitätsstörungen und vermindertes Vibrationsempfinden im Stimmgabeltest (Pallhypästhesie) auf. Elektrophysiologisch kann eine Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeiten gemessen werden. Motorische Ausfallerscheinungen sind deutlich seltener und manifestieren sich meist in Form isolierter Muskelschwäche oder -lähmung. Mononeuropathien können Hirnnerven und periphere Nerven betreffen. Eine seltene Form der Neuropathie stellt die diabetische Amyotrophie (lumbosakrale Plexusneuropathie) dar.

Autonome Neuropathie

Die autonome Neuropathie zeigt sich in ganz unterschiedlichen Krankheitsbildern an den autonom innervierten Organen.

Herz-Kreislauf-System: Im Bereich des kardiovaskulären Systems können Ruhetachykardie und orthostatische Hypotension auf eine Schädigung des autonomen Nervensystems hindeuten. Frühestes Zeichen ist die Einschränkung der Herzfrequenzvariation bei tiefer In- und Exspiration. Die kardiale Schmerzempfindung kann vermindert sein, weshalb bei Diabetikern wahrscheinlich gehäuft stumme Myokardischämien und -infarkte auftreten. Bei kardialer autonomer Neuropathie ist die Mortalität um mindestens das 5fache erhöht, nicht zuletzt aufgrund eines erhöhten Risikos für den plötzlichen Herztod.

Gastrointestinaltrakt: Hier ist die autonome Neuropathie vor allem durch Atonie und Sphinkterschwäche gekennzeichnet. So kann sich eine diabetische Gastroparese mit verzögerter Magenentleerung entwickeln, die sich klinisch durch Völlegefühl, rasche Sättigung, Übelkeit und postprandiale Hypoglykämien äußert. Der Nachweis der diabetischen Gastroparese kann nuklearmedizinisch oder mit Hilfe des ^{13}C-Oktansäure-Atemtests geführt werden. In distalen Darmabschnitten können ebenfalls Motilitätsstörungen auftreten, die meist mit unspezifischen Symptomen wie Obstipation oder Diarrhoe einhergehen.

Urogenitaltrakt: Im Bereich des Urogenitaltrakts muß mit Blasenatonie und erektiler Dysfunktion gerechnet werden. Einen ersten Hinweis auf eine Blasenentleerungsstörung kann eine sonographische Restharnbestimmung nach Miktion liefern. Jede Blasenentleerungsstörung muß durch urodynamische Untersuchungen weiter abgeklärt werden. Bei Männern ist die erektile Dysfunktion ein häufiges Symptom der autonomen Neuropathie. Differentialdiagnostisch muß an vaskuläre und vor allem psychogene Ursachen gedacht werden.

Therapie

Behandlung der sensomotorischen Neuropathie

Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt, eine kausale Behandlung ist bislang nicht möglich. Wirksamste präventive und therapeutische Maßnahme ist die Optimierung der Stoffwechseleinstellung. Bei chronisch schlechter Stoffwechsellage kann damit eine eindrucksvolle Besserung des Beschwerdebilds erreicht werden.

Medikamentöse Behandlung

Persistiert die Symptomatik, kann eine intravenöse Infusionsbehandlung mit α-Liponsäure (600 mg/d als Kurzinfusion in 100 ml NaCl für 10–15 Tage) durchgeführt werden. Eine subjektive Besserung ist in etwa 80% der Fälle zu erwarten. Der Nutzen einer oralen Therapie mit α-Liponsäure ist nicht sicher bewiesen. Wegen des fehlenden Wirknachweises können Vitamin-B-Präparate nicht empfohlen werden.
Für die symptomatische Therapie haben sich trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin, Desipramin) und das Antikonvulsivum Carbamazepin bewährt; der Einsatz dieser Substanzen ist besonders bei schmerzhafter Neuropathie gerechtfertigt. Falls diese Medikamente aufgrund von Nebenwirkungen schlecht toleriert werden, kommen die Serotonin-Reuptake-Hemmer Citalopram und Paroxetin in Betracht, die besser vertragen werden und nachgewiesenermaßen symptomatisch wirksam sind. Bei gleicher Indikation kommt auch die topische Anwendung von Capsaicin-Creme (0,075%, 3–4mal täglich für 4–8 Wochen) in Frage.

Behandlung der autonomen Neuropathie

Die verschiedenen Manifestationen sind therapeutisch schwer anzugehen.

Orthostatische Hypotonie: Zunächst physikalische Maßnahmen wie elastische Kompressionsstrümpfe, Schlafen mit erhöhtem Oberkörper und langsames Aufstehen über eine sitzende Position; medikamentös kommen in erster Linie Midodrin und/oder Fludrokortison in Frage.

Gastrointestinale Funktionsstörungen: Vorübergehend Prokinetika wie Metoclopramid, Domperidon oder längerfristig Cisaprid. Bei diabetischer Diarrhoe können Doxycyclin oder Clonidin, bei Obstipation ballaststoffreiche Kost sowie Laktulose oder Prokinetika versucht werden. Bei therapiere-

fraktären Symptomen kann als Ultima ratio Erythromycin eingesetzt werden.

Postprandiale Hypoglykämien aufgrund einer Gastroparese: Vor der Mahlzeit ein Glas Orangen- oder Apfelsaft.

Atonische Blasenstörungen: Auslösung der Miktion durch manuelle suprapubische Druckerhöhung, Phenoxybenzamin (Alphablocker) ist meist nur schwach wirksam. In Extremfällen ist eine kontinuierliche suprapubische Harnableitung indiziert.

Erektile Dysfunktion: Der Einsatz von Yohimbin ist sehr fragwürdig, die Gabe von Sexualhormonen kontraindiziert. Die intrakavernöse Selbstinjektion von Papaverin/Phentolamin oder PGE_1 (SKAT, Schwellkörper-Autoinjektionstherapie) ist verhältnismäßig erfolgreich, bedarf aber einer guten Anleitung. Mechanische Hilfen (beispielsweise Vakuumpumpen) bzw. intrakavernöse Penisprothesen bieten eine weitere erprobte Therapiemöglichkeit. Die Gabe des Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitors Sildenafil stellt einen neuen vielversprechenden Behandlungsansatz dar und wurde in den USA bereits mit großem Erfolg eingeführt. Vaskuläre Ursachen der Impotenz sind durch gefäßchirurgische Eingriffe zu beseitigen, bei psychischen Ursachen sollte eine entsprechende psychologische Betreuung vorgeschlagen werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei diabetesbedingten Nervenschäden gibt es heute – abgesehen von der Stoffwechselverbesserung – viele Möglichkeiten für eine symptomatische Behandlung. Dazu sollten rechtzeitig Spezialisten konsultiert werden.

Diabetische Makroangiopathie

Epidemiologie

70–80% der Diabetiker versterben an vaskulären Komplikationen, davon über die Hälfte an KHK. Damit ist die diabetische Makroangiopathie mit ihren Folgen die bei weitem wichtigste Todesursache.
KHK, zerebrale und periphere arterielle Verschlußkrankheit treten bei Diabetikern in Abhängigkeit vom Krankheitsbeginn um etwa 10–20 Jahre früher auf als bei stoffwechselgesunden Personen. Das Vorliegen einer der 3 Komplikationen ist gleichzeitig ein Risikoindikator für das Vorhandensein der beiden anderen. Die Inzidenz arteriosklerotischer Komplikationen ist bei Diabetikern um das 2–3fache höher als bei Nichtdiabetikern. Besonders auffällig ist, daß dieser Anstieg bei Diabetikerinnen vor dem 60. Lebensjahr wegen des niedrigeren Ausgangsniveaus noch ausgeprägter ist als bei diabetischen Männern (5–6fach höher gegenüber Nichtdiabetikerinnen). Offensichtlich geht bei Frauen der hormonell bedingte relative Schutz vor Herz-Kreislauferkrankungen frühzeitig verloren.

Pathophysiologie

Morphologisch entspricht die diabetische Makroangiopathie weitgehend der Arteriosklerose des Nichtdiabetikers. Besonderheiten sind
- periphere Verschlußlokalisation
- diffuser Befall
- gehäuftes Auftreten der Mönckeberg-Mediasklerose der unteren Extremitäten

Neben den atherogenen Risikofaktoren Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Hyperfibrinogenämie und Nikotin scheint die diabetische Stoffwechselstörung ein eigenständiger Risikofaktor zu sein. Wesentlicher ist aber die Assoziation Diabetes und genannte Risikofaktoren, die im Rahmen des Spätsyndroms (Typ-1- und Typ-2-Diabetes) bzw. des metabolischen Syndroms (Typ-2-Diabetes) fast regelhaft vorkommen. In diesem Kontext ist auch auf die Albuminurie als Indikator einer generell erhöhten Gefäßvulnerabilität hinzuweisen. Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lassen sich bei jedem zweiten bis dritten Typ-2-Diabetiker Zeichen einer Arteriosklerose nachweisen. Im Gegensatz dazu haben Typ-1-Diabetiker ohne Nephropathie und mit guter Stoffwechseleinstellung kaum ein erhöhtes Arterioskleroserisiko.
Arteriosklerotische Komplikationen nehmen bei Diabetikern generell einen ungünstigeren Verlauf als bei Stoffwechselgesunden.

Herzerkrankungen bei Diabetes

KHK

Die KHK ist die häufigste Todesursache bei Diabetikern. Früh- und Spätmortalität nach einem Infarktereignis sind bei Diabetikern erhöht. Häufiger als bei Nichtdiabetikern finden sich im Vorfeld stumme Ischämien, deren Ursache auf Grund verlorengegangener afferenter Schmerzimpulse auf die auffallend geringe oder fehlende Schmerzsymptomatik zurückgeht, auf deren frühzeitige Erkennung großer Wert zu legen ist.

Andere Herzerkrankungen

Weitere Gründe für die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sind die kardiale autonome Neuropathie, die mit einem gehäuften Auftreten gefährlicher Rhythmusstörungen einhergeht, sowie eine Mikroangiopathie des Herzmuskels, die zu Störungen der Ventrikelfunktion, vor allem während der Diastole, führt. Diese diabetische Kardiopathie ist zumindest partiell für eine eingeschränkte Koronarreserve verantwortlich. Die häufig assoziierte Hypertonie fördert infolge einer erhöhten Druckbelastung die Entstehung einer Linksherzhypertrophie und Myokardinsuffizienz.

Präventive Maßnahmen und Therapie

Wegen des hohen KHK-Risikos sind regelmäßige EKG-Kontrollen bei Diabetikern unabdingbar. Bei Vorliegen von Symptomen, die auf eine KHK hindeuten, ist frühzeitig eine kardiologische Funktionsdiagnostik zu veranlassen. Auch die Indikation zur invasiven Diagnostik sollte besonders bei jüngeren Patienten großzügig gestellt werden.
Wie die Diagnostik folgt auch die Therapie der KHK grundsätzlich den gleichen Regeln wie bei Nichtdiabetikern. Dies gilt nicht nur für die medikamentöse Therapie der KHK, sondern auch für interventionelle Techniken, von denen Diabetiker in hohem Maße profitieren (Angioplastie, aortokoronare Bypass-Operation). Da diese Verfahren nur bei proximaler bis mittlerer Lokalisation der arteriosklerotischen Komplikationen möglich sind, sind die Ergebnisse bei einer diffusen Koronarsklerose manchmal unbefriedigend. In der Postinfarktbehandlung ist der Nutzen einer Therapie mit kardioselektiven Betablockern auch bei Diabetikern gut belegt. Wegen der gestörten Hämostase sollten Thrombozytenaggre-

gationshemmer besonders in der Sekundärprävention großzügig eingesetzt werden. Hinsichtlich der Langzeitprognose kardialer Erkrankungen schneiden Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern generell schlechter ab.
Zu beachten ist, daß bei Diabetikern mit kardialer Vorschädigung Hypoglykämien möglichst vermieden werden, da diese infolge der begleitenden Sympathikusaktivierung eine akute Myokardischämie auslösen können. Aus dem gleichen Grund (Reflextachykardie) sollte auch auf die Gabe von kurzwirksamen Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (beispielsweise Nifedipin) verzichtet werden.
Bei begleitender Hypercholesterinämie ist, sofern diese nicht durch einen unbefriedigend eingestellten Diabetes bedingt ist, eine langfristige Therapie mit CSE-Hemmern zu empfehlen (Ziel: LDL-Cholesterin < 135 mg/d bzw. bei manifester KHK ≤ 100 mg/dl) (s.a. Kapitel Lipidstoffwechsel).

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Zur Vermeidung eines Herzinfarkts sollten alle beeinflußbaren Risikofaktoren aufgeschaltet werden. Nach einem solchen Ereignis können die modernen Therapiemöglichkeiten bei Diabetikern mit gutem Erfolg ausgeschöpft werden.

Zerebrale arterielle Verschlußkrankheit

Die Prognose der diabetischen zerebralen arteriellen Verschlußkrankheit ist schlechter als bei Nichtdiabetikern. Der ungünstigere Verlauf ist einerseits auf die diabetische Stoffwechselstörung und andererseits auf die besondere Bedeutung des Risikofaktors Hypertonie zurückzuführen. Häufiger bleiben irreparable neurologische Defekte zurück. Typisch ist, daß sich bei Diabetikern oft ein diffuser Befall der Hirnarterien unter Einschluß kleinerer peripherer Gefäße findet.

Diagnostisches Vorgehen

Einen hohen Stellenwert hat die Frühdiagnostik zerebraler Durchblutungsstörungen im extrakraniellen Stromgebiet der Arteria carotis. Mit der Doppler-Untersuchung und dem Farb-Duplexverfahren können bereits frühe Stadien der Arteriosklerose (beispielsweise Intimaverdickungen) nachgewiesen werden.

Therapeutisches Vorgehen

Die Behandlung der zerebralen AVK bei Diabetikern unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der bei Nichtdiabetikern. Neben der konsequenten Ausschaltung des Risikofaktors Hypertonie und anderer beeinflußbarer Risikofaktoren kommen bei Plaquenachweis bzw. bereits stattgehabter transitorisch-ischämischer Attacke als medikamentöse Basistherapie die Thrombozyten-Aggregationshemmer Acetylsalicylsäure (100 mg/d) oder Ticlopidin (500 mg/d) zum Einsatz. Die fortgeschrittene Retinopathie ist nur bei Anzeichen für Blutungen eine Kontraindikation für Thrombozytenaggregationshemmer. Bei höhergradigen Stenosen in der Carotis-Strombahn muß die Indikation für einen gefäßrekonstruktiven Eingriff geprüft werden.

Periphere arterielle Verschlußkrankheit

Die periphere arterielle Verschlußkrankheit (pAVK) wird bei Diabetikern auf Grund geringerer klinischer Beschwerden später diagnostiziert als bei Nichtdiabetikern. Daher ist bei der Betreuung von Diabetikern besonders sorgfältig auf die peripheren Pulse zu achten. Diabetes und Risikofaktor Rauchen bedeuten ein hohes Risiko für die Entstehung einer pAVK.

Diagnostisches Vorgehen

Die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen sind neben der Anamnese und der klinisch-angiologischen Untersuchung Dopplerdruckmessung an den unteren Extremitätenpulsen und Farb-Duplex. Als nichtinvasive Verfahren liefern sie gute funktionelle und morphologische Informationen, die oft für die primäre Therapieentscheidung ausreichen. Bei einem notwendigen invasiven Vorgehen sind zusätzliche angiographische Verfahren meist unverzichtbar.

Therapeutisches Vorgehen

In den Anfangsstadien der pAVK (vor allem Stadium II) stehen physikalische Maßnahmen wie Gehtraining, Ratschow-Lagerungsübungen und Zehenstände an erster Stelle.
Die Wirksamkeit einer intravenösen Behandlung mit Alprostadil in den Stadien II–IV ist zwar durch Studien belegt, zeigt aber im klinischen Alltag meist nur einen mäßigen Erfolg. Isovolämische Dilution, hyperbare Sauerstoff-Behandlung bzw. vasoaktive hämorheologische Substanzen sind Behandlungsformen, für die bisher kein überzeugender Wirksamkeitsnachweis erbracht werden konnte.
In den Stadien III und IV sind lumeneröffnende Maßnahmen wie Operation, Angioplastie, ggf. mit Lyse, anzustreben. Rekanalisierungsversuche (Angioplastie) sind bei kurzstreckigen Stenosen primär zu 95%, bei Verschlüssen zu 70–80% erfolgreich.
Wenn bei kritischer Ischämie angioplastische Maßnahmen nicht in Frage kommen (beispielsweise Mehretagenverschlüsse) oder nicht ausreichend effektiv waren, sind, in Absprache mit dem Gefäßchirurgen, umgehend gefäßrekonstruktive Eingriffe indiziert. Analgesie, bei feuchter Gangrän Antibiotika, Wattestiefel sowie die Gabe von Alprostadil sind die verbleibenden Maßnahmen bei Inoperabilität.

Der diabetische Fuß

Grundlagen

10–20% aller Diabetiker, die älter als 60 Jahre sind, weisen Läsionen im Sinne des diabetischen Fuß-Syndroms auf. Als diabetische Komplikationen werden an den Füßen Infektionen, Ulzera, Gangrän und Arthropathien beobachtet. Sie finden sich besonders bei langer Krankheitsdauer, Fußdeformitäten, inadäquater Fußpflege und chronisch schlechter Stoffwechseleinstellung.
Pathogenetisch werden primär neuropathische Ulzera (40–50%), primär ischämische Ulzera (20–30%) und gemischt neuropathisch-ischämische Ulzera (20–30%) unterschieden.
Die Klassifikation der diabetischen Fußläsionen erfolgt nach Wagner wie folgt:

Grad 0	keine Läsion, evtl. Fußdeformität und Hyperkeratosen
Grad 1	oberflächliches Ulkus
Grad 2	tiefes Ulkus bis zur Gelenkkapsel, zu Sehne oder Knochen
Grad 3	tiefes Ulkus mit Abzedierung, Osteomyelitis, Infektion der Gelenkkapsel
Grad 4	begrenzte Vorfuß- und Fersennekrose
Grad 5	Nekrose des gesamten Fußes

Klinisches Bild und Diagnostik

Beim neuropathischen Ulkus sind die Füße warm und rosig, die Fußpulse gut tastbar. Es finden sich Schwielen und Hyperkeratosen, die Haut ist trocken und neigt zu Rhagadenbildung. Neuropathische Ulzera entstehen bevorzugt an Stellen erhöhter Druckbelastung (beispielsweise am plantaren Vorfuß). Bei Bagatellverletzungen kommt es leicht zu Weichteilinfektionen, die auf den Knochen übergreifen können.
Beim ischämischen Ulkus sind die Füße kalt und livide verfärbt, die Läsionen sind sehr schmerzempfindlich, Fußpulse fehlen oder sind abgeschwächt. Meist besteht eine Claudicatio intermittens.
Die Osteoarthropathie („Charcot-Fuß") ist eine Sonderform des diabetischen Fußsyndroms, die durch eine deformierende Osteopathie bei neuropathischem Fuß charakterisiert ist. Die Diagnose wird klinisch und radiologisch gesichert.

Diagnostisches Vorgehen

Zum Untersuchungsprogramm bei Fußkomplikationen gehören
- Anamnese
- Inspektion der Füße
- Inspektion des Schuhwerks
- angiologische Diagnostik (Pulspalpation, Doppelerdruckmessung, Duplex-Sonographie, evtl. Angiographie)
- neurologische Untersuchung (Reflexstatus, Sensibilitätsprüfung, Stimmgabeltest)
- Fotodokumentation
- Wundabstrich
- Röntgenuntersuchung (Skelett)

Therapie

Behandlungsprinzipien beim neuropathischen Ulkus

- Druckentlastung (beispielsweise Vorfußentlastungsschub)
- tägliche Wundhygiene (Abtragung von Hyperkeratosen, Nekrosen)
- systemische antibiotische Behandlung
- Stoffwechseloptimierung
- Rezidivprophylaxe

Bei rechtzeitiger Erkennung und fachkundiger Betreuung können Amputationen fast immer vermieden werden. Die Abheilungstendenz beim neuropathischen Ulkus ist gut, allerdings ist die Rezidivgefahr hoch (50% innerhalb von 2 Jahren). Deshalb kommt der Prophylaxe
- richtige Fußpflege
- geeignetes, bei Bedarf orthopädisches Schuhwerk zur dauerhaften Druckentlastung

eine entscheidende Bedeutung zu.

Behandlungsprinzipien beim ischämischen Ulkus

Ischämische Ulzera sind oft an den Zehenendgliedern lokalisiert und heilen im Gegensatz zu neuropathischen Ulzera nur sehr langsam ab. In der Regel ist eine komplette angiologische Diagnostik einschließlich einer Angiographie nicht zu umgehen, da nur dann die Chancen für revaskularisierende Maßnahmen (perkutane transluminale Angioplastie, Bypass-Operation) beurteilt werden können. Je nach Schweregrad und Stadium sind Resektionen nicht zu vermeiden. Sie sollten aber möglichst begrenzt durchgeführt werden.
Die Gabe vasodilatierender Substanzen ist nutzlos, für Alprostadil konnte in Einzelfällen eine begrenzte Wirksamkeit nachgewiesen werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Besonders ältere Diabetiker und solche mit Neuropathie sind gefährdet, ein diabetisches Fußsyndrom zu entwickeln. Durch richtige Fußpflege lassen sich die meisten Komplikationen vermeiden. Neuropathische Ulcera können in der Regel alleine durch konservative Maßnahmen zur Abheilung gebracht werden.
Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei einer Osteoarthropathie ist die langfristige völlige Druckentlastung, um eine Knochenheilung zu erreichen.

Langzeitbetreuung bei Diabetes mellitus

Nur mit Hilfe eines langfristigen Betreuungskonzepts läßt sich eine gleichbleibend gute Diabeteseinstellung und damit möglichst hohe Lebenserwartung sichern. Es gibt einen breiten Konsens über die Anforderungen an ein solches Betreuungsprogramm. Dieses läßt sich nur bei partnerschaftlichem Umgang zwischen Therapeut und Diabetiker erfolgreich umsetzen. Der Patient muß gut geschult sein und von Beginn an in alle Therapieentscheidungen eingebunden sein. Um die gewünschte flächendeckende Wirkung zu erzielen, muß eine sinnvolle Aufgabenverteilung bzw. Abstimmung zwischen Allgemeinarzt, Diabetesspezialist und anderen beteiligten Disziplinen erfolgen.

Ersteinstellung und Schulung

Die Ersteinstellung und Schulung eines insulinpflichtigen Diabetikers sollte in der Hand eines Diabetesteams liegen, zu dem neben einem diabetologisch versierten Arzt eine Diabetesberaterin und eine Diätassistentin gehören. Die medizinische Behandlung des nichtinsulinabhängigen Diabetikers bleibt eine Domäne des praktischen Arztes oder Internisten, muß aber den heutigen Qualitätsanforderungen genügen. Vom Beginn der Erkrankung an ist die regelmäßige Überprüfung der Stoffwechseleinstellung und assoziierter Risikofaktoren obligatorisch. Mit zunehmender Diabetesdauer gewinnen Screeningmaßnahmen zur Früherkennung von Organkomplikationen an Bedeutung. Die Schwerpunkte der Betreuung müssen sich immer am individuellen Krankheitsverlauf orientieren.

Verlaufskontrollen

Verlaufskontrollen durch den behandelnden Arzt sollten alle 3 Monate und nur im Höchstfall im Abstand von 6 Monaten stattfinden. Bei multimorbiden Patienten oder bei fortgeschrittenen Komplikationen müssen die Betreuungsintervalle kürzer sein (s. Tab. 2.2.9).

Tab. 2.2.9 **Regelmäßige Verlaufskontrollen beim Typ-1- und Typ-2-Diabetes**

vierteljährlich (bis halbjährlich)
- Gewicht, Blutdruck
- Hb_{A1}/Hb_{A1c}
- postprandialer Blutzucker
- Albuminausscheidung im Urin
- Fußinspektion bei Risikopatienten

jährlich
- klinische Untersuchung und neurologischer Status
- Kontrolle Blutfette, Kreatinin, Elektrolyte, Urinstatus, Urinsediment
- Überprüfung der Stoffwechselselbstkontrolle und der Insulininjektionstechnik
- Augenhintergrund (Augenspiegel, Funduskamera)
- EKG
- zusätzlich evtl. Schulung und Ernährungsberatung

Gesundheitspaß Diabetes

Der Gesundheitspaß Diabetes DDG kann eine wertvolle Hilfe zur Sicherstellung einer optimalen Betreuung von Diabetikern bieten. Er enthält nicht nur Basisinformationen für den Patienten, sondern auch die individuell festgelegten Behandlungsziele und die Ergebnisse der regelmäßigen Verlaufskontrollen. Der Diabetiker weiß damit immer Bescheid, welche Untersuchungen anstehen. Er kann seinen Arzt an fällige Termine erinnern, andere Ärzte können sich rasch über den Diabetes informieren (Bezugsquelle s. Service).

Psychologische und sozialmedizinische Aspekte

Die psychischen Auswirkungen der Diagnose Diabetes mellitus und der lebenslangen intensiven Behandlung dürfen nicht unterschätzt werden. Besonders belastend kann die Angst vor Spätkomplikationen, aber auch vor Hypoglykämien sein, vor allem, wenn bereits traumatisierende Ereignisse stattgefunden haben. Bei jüngeren Diabetikern entstehen häufig bedrückende Zukunftsängste. Dementsprechend oft lassen sich bei Diabetikern depressive Reaktionen nachweisen, die eine zusätzliche psychologische Betreuung erfordern. Vor allem bei jüngeren Diabetikerinnen treten überdurchschnittlich häufig Eßverhaltensstörungen wie Anorexia nervosa auf, die dann meist große Therapieprobleme aufwerfen.
Der chronische Charakter der Erkrankung und der hohe Therapieaufwand führen zwangsläufig dazu, daß der Diabetiker im Berufs- wie im Privatleben mit krankheitsbedingten Problemen konfrontiert ist. Hierzu zählen Beschränkungen bei der Berufswahl (Verbot von Berufen, die eine unmittelbare Gefährdung von Menschen mit sich bringen können, beispielsweise Busfahrer), Benachteiligungen bei der Arbeitsplatzsuche bzw. im Berufsleben, Diskriminierungen beim Abschluß von Versicherungen, besondere Auflagen beim Erwerb des Führerscheins. Für spezielle Fragen stehen die Gesundheitsämter und der Deutsche Diabetiker-Bund zur Verfügung. Die psychologischen und sozialmedizinischen Aspekte der Erkrankung müssen im Rahmen der Schulung erörtert werden.

2.2.2 Hypoglykämie

Hans Hauner

Auf einen Blick

englisch: hypoglycaemia

Die klinische Diagnose Hypoglykämie ist gekennzeichnet durch das gleichzeitige Auftreten
- erniedrigter Blutglukosewerte (< 50 mg/dl oder 2,8 mmol/l)
- typischer adrenerger und zentralnervöser Symptome und einer
- raschen Besserung der Symptome nach Glukosezufuhr

Neben eher seltenen organischen Krankheiten, die vor allem für Hypoglykämien im Nüchternzustand verantwortlich sind, kommt es häufig zu reaktiven Hypoglykämien.
- Nüchternhypoglykämien weisen meist auf organische Ursachen, Hypoglykämien nach Mahlzeiten auf funktionelle Störungen hin
- für die Sicherung der Diagnose Hypoglykämie ist neben einer sorgfältigen Anamneseerhebung stets der laborchemische Nachweis erniedrigter Blutglukosewerte erforderlich
- zur diagnostischen Abklärung sind neben Anamnese, Klinik und Dokumentation erniedrigter Blutglukosewerte auch gezielte Maßnahmen zum Ausschluß organischer Ursachen erforderlich
- die Akuttherapie der Hypoglykämie besteht in einer oralen bzw. (bei kognitiver Beeinträchtigung) intravenösen Glukosegabe, eine intramuskuläre Glukagoninjektion ist möglich
- bei organisch bedingten Hypoglykämien muß die symptomatische Akuttherapie die Behandlung der Grunderkrankung ergänzen; bei reaktiven (funktionellen) Hypoglykämien können die Beschwerden durch gezielte Ernährungsmaßnahmen (geregelte Ernährung, vorzugsweise mit komplexen Kohlenhydraten) vermieden werden
- beim Insulinom ist die Therapie der Wahl die vollständige chirurgische Resektion des Tumors

Die Hypoglykämie-Anzeichen können interindividuell verschieden sein, sie sind bei der gleichen Person jedoch meist sehr ähnlich. Es gibt keine feste zeitliche Abfolge beim Auftreten der einzelnen Symptome. Gerade die Erfahrung mit Insulinompatienten zeigt, wie verschieden sich Hypoglykämien bei gleicher Krankheitsursache äußern können. Bei wiederholten Hypoglykämien kann es auch zu einer Symptomabschwächung kommen, so daß manche Patienten selbst Blutglukosewerte unter 30 mg/dl tolerieren.

Grundlagen

Physiologie

Bei gesunden Menschen sind die Blutglukosekonzentrationen relativ eng zwischen 60–150 mg/dl (3,3–8,3 mmol/l) reguliert. Die Glukosekonzentration im Blut wird vom Organismus permanent registiert und hormonell in diesem Zielbereich gehalten (s. Plus 2.2.8). Während Insulin nach einem Blutglukoseanstieg vermehrt sezerniert wird, sorgen neben Glukagon weitere Hormone mit kontrainsulinärer Wirkung dafür, daß die Blutglukosewerte ein Minimalniveau nicht unterschreiten, da nur auf diese Weise die Energieversorgung und damit Funktionsfähigkeit des Zentralnervensystems gesichert werden kann. Als Folge einer Unterzuckerung kommt es zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von
- Glukagon
- Adrenalin
- Noradrenalin
- Wachstumshormon
- Kortisol

Ätiologie und Pathogenese

Die bei weitem häufigste Ursache einer Hypoglykämie sind Therapiefehler bei Diabetikern. Gerade bei der intensivierten Insulintherapie, bei der eine möglichst normnahe Blutglukoseeinstellung angestrebt wird, sind gelegentliche Hypoglykämien unvermeidbar. Die Hypoglykämie entwickelt sich aus
- einem Mißverhältnis von Insulin, Kohlenhydratangebot und körperlicher Arbeit

Ebenso haben Typ-2-Diabetiker, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden, ein nicht zu unterschätzendes Hypoglykämierisiko (s. Beitrag Diabetes mellitus).
Zu selbst-induzierten Hypoglykämien kommt es bei Diabetikern unter Insulin- oder Sulfonylharnstofftherapie bei
- Verzögern oder Auslassen von Mahlzeiten
- Fehleinschätzung der Kohlenhydratmenge oder zu kleinen Mahlzeiten
- Eßstörungen
- Fehlern bei der Insulindosierung
- unabsichtlicher intramuskulärer Insulininjektion
- gesteigerter körperlicher Aktivität

Bei insulinbehandelten Diabetiker mit Magenentleerungsstörungen (diabetischer Gastroparese) können postprandial Hypoglykämien auftreten. Weitere Ursachen siehe Tabelle 2.2.10 und Plus 2.2.9.
Bei Kindern sind diabetesunabhängige Hypoglykämien deutlich häufiger als bei Erwachsenen, da Kleinkinder nur über eine begrenzte Fähigkeit zur Glukoneogenese und kleinere Glykogenreserve verfügen. Häufig sind Enzymdefekte im Kohlenhydratstoffwechsel, beispielsweise hereditäre Fruktoseintoleranz, Glykogenose Typ-1 oder Galaktosämie, die Ursachen (s. Tab. 2.2.10).

Tab. 2.2.10 **Hypoglykämie im Erwachsenen- und im Kindesalter**

Erwachsene
- Insulintherapie bei Diabetikern
- organischer Hyperinsulinismus, Insulinom
- Hypoglycaemia factitia
- Hypophyseninsuffizienz, vor allem Wachstumshormonmangel
- Nebennierenrindeninsuffizienz
- hereditäre Fruktoseintoleranz
- schwere Leber- oder Nierenerkrankung
- große Tumoren nichtpankreatischen Ursprungs
- Autoimmunsyndrome (Insulin-Autoantikörper, stimulierende Insulinrezeptor-Antikörper)
- exzessives Fasten
- Anorexia nervosa
- Schock, Sepsis
- Alkoholexzeß
- Medikamente (Sulfonylharnstoffe, Salizylate, Haloperidol, Betablocker, Pentamidin)
- sonstige reaktive Hypoglykämien

Kinder
- Frühgeborenen-Hypoglykämie
- transitorische Hypoglykämie bei Neugeborenen diabetischer Mütter
- Inselzellhyperplasie (Nesidioblastose)
- Endokrinopathien (Hypopituitarismus, Wachstumshormonmangel)
- leukinabhängige Hypoglykämie
- hereditäre Fruktoseintoleranz
- Glykogenose Typ-1
- Galaktosämie
- ketotische Hypoglykämie

Funktionelle Hypoglykämie

Mit diesem Begriff wird ein schwer zu definierendes Syndrom beschrieben, und es ist strittig, inwieweit ein eigenständiges Krankheitsbild vorliegt. In Verbindung mit eher grenzwertigen Blutglukosespiegeln (40–60 mg/dl) kommt es zu vegetativen Symptomen, die denen einer Hypoglykämie ähnlich sind und die sich nach Nahrungsaufnahme bessern. Eine sichere nosologische Einordnung der Beschwerden gelingt meist nicht, häufig handelt es sich um eine Verlegenheits- oder Ausschlußdiagnose. Auffällig ist, daß besonders jüngere, organisch gesunde Frauen in diese Kategorie fallen. Auch Personen, die in kurzer Zeit stark Gewicht abgenommen haben, geben häufig hypoglykämieähnliche Beschwerden an. Als Pathomechanismen der funktionellen Hypoglykämie werden sowohl eine inadäquate Insulinsekretion als auch Störungen der hepatischen Glukoneogenese bzw. Glykogenolyse diskutiert.

PLUS

2.2.8 Regulation des Blutglukosespiegels

Insulin fördert die Glukoseaufnahme und -verwertung in den peripheren Organen (Muskulatur und Fettgewebe, nicht jedoch im zentralen Nervensystem) und supprimiert die hepatische Glukoseproduktion, die sich aus Glykogenolyse und Glukoneogenese zusammensetzt. Im Nüchternzustand hält die Leber über diese beiden Mechanismen die Glukosekonzentration im Normbereich, bei längerem Fasten stellt die Glukoneogenese aus Metaboliten des Intermediärstoffwechsels die Glukoseversorgung sicher.
Ein Blutglukoseabfall beim Gesunden löst eine Reaktionskaskade aus, die einer bestimmten Hierarchie folgt, wobei die Schwellenwerte für die gegenregulatorische Antwort höher liegen als diejenigen für die Entwicklung von Hypoglykämiesymptomen. Als Sofortreaktion wird über die Sekretion von Glukagon ins Blut innerhalb weniger Minuten die hepatische Glykogenolyse und Glukoneogenese stimuliert. In der Regel reicht die Glukagonsekretion aus, um wieder zu einem normoglykämischen Zustand zurückzukehren. Gleichzeitig wird vermehrt Adrenalin freigesetzt, das ebenfalls die Glykogenolyse mobilisiert. Für die typischen adrenergen Symptome ist die Katecholaminsekretion verantwortlich.
Von der hormonellen Sofortreaktion ist eine Spätreaktion abzugrenzen, die durch einen Anstieg der Glukokortikoide und des Wachstumshormons gekennzeichnet ist. Glukokortikoide erhöhen die Blutglukosekonzentration über eine Steigerung der Glukoneogenese und eine Hemmung der Glukoseverwertung. Wachstumshormon wirkt insulinantagonistisch und erhöht so die Glukosekonzentration. Als physiologische Antwort auf eine Hypoglykämie sind beide Hormone nur von untergeordneter Bedeutung.

2.2.9 Insulintherapie-unabhängige Ursachen von Hypoglykämien im Erwachsenenalter

Insulinome
Insulinome sind sehr seltene Tumoren mit einer Inzidenz von etwa 0,5–1 : 100000/Jahr, die in jedem Lebensalter vorkommen können (Altersgipfel 40.–60. Lebensjahr), und nicht selten sind sie mit anderen Tumoren (6%) oder der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN-Typ-1) assoziiert. In etwa 10% der Fälle liegen mehrere insulinproduzierende Tumoren vor. Rund 10% der Insulinome sind maligne und metastasieren hauptsächlich in die Leber.
Die Erhöhung der basalen Insulinkonzentration ist abhängig von der Tumormasse und -aktivität, die Insulinsekretion kann aber auch nur sporadisch gesteigert sein. Ursache der Hypoglykämie ist eine autonome Insulinsekretion, die auch nach Blutglukoseanstieg abnorm gesteigert sein kann und durch Blutglukoseabfall nicht gehemmt wird.

Inselzellhyperplasien
Inselzellhyperplasien kommen vor allem im Kindesalter vor und lösen Hypoglykämien aus, weil die Sekretion von Insulin nur partiell geregelt ist.

Nichtpankreatische Tumoren
Große mesenchymale Tumoren wie retroperitoneale Mischtumoren oder Leberkarzinome können mit Spontanhypoglykämien einhergehen. Ursache kann einerseits eine vermehrte Synthese von Faktoren mit insulinähnlicher Wirkung wie z.B. IGF-II sein oder andererseits ein erhöhter Glukoseverbrauch durch das stoffwechselaktive Tumorgewebe.

Endokrine Ursachen
Beim Ausfall wichtiger kontrainsulinärer Hormone können Hypoglykämien auftreten, am häufigsten bei Nebennierenrindeninsuffizienz mit verminderter Glukokortikoidsynthese. Bei isoliertem Wachstumshormon-, Glukagon- oder Katecholaminmangel ist dagegen kaum mit Hypoglykämien zu rechnen, Mangelzustände gegenregulatorischer Hormone sind insgesamt seltene Ursachen von Hypoglykämien.

Autoimmunsyndrome
Beim extrem seltenen Krankheitsbild des Insulin-Autoimmunsyndroms werden Autoantikörper vom IgG-Typ gegen Insulin gebildet. Dissoziieren größere Insulinmengen von den zirkulierenden Immunkomplexen ab, kann zu es schweren Hypoglykämien kommen.
Eine Rarität ist auch die extreme Insulinresistenz Typ B, bei der Insulinrezeptor-Antikörper mit insulinmimetischer Wirkung Hypoglykämien auslösen können.

Medikamente
Je nach Wirkmechanismus können Insulinsekretion oder Glukoneogenese betroffen sein. Bei Typ-2-Diabetikern, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden, ist zu beachten, daß beispielsweise Salizylate, Fibrinsäurederivate, Sulfonamide, Allopurinol, Coumarine, MAO-Inhibitoren und Sympatholytika die hypoglykämische Wirkung verstärken.

Alkoholinduzierte bzw. hepatische Hypoglykämie
Alkohol hemmt in der Leber die Glukoneogenese und kann, insbesondere wenn bereits eine gestörte Leberfunktion vorliegt, zu einer Hypoglykämie und Neuroglukopenie, im Extremfall sogar zum hypoglykämischen Koma führen. Bei jedem schweren Leberparenchymschaden kann die Fähigkeit zur Glukosespeicherung oder -neusynthese erheblich gestört sein.

Weitere Ursachen
Schwerkranke hospitalisierte Patienten zeigen nicht selten Hypoglykämien. So kann es beispielsweise im Rahmen einer Sepsis zu einem bedrohlichen Blutglukoseabfall kommen. Die Hypoglykämie ist dabei nicht immer unmittelbar auf die Grunderkrankung zurückzuführen, sondern kann auch Folge medikamentöser oder anderer therapeutischer Maßnahmen sein.

Reaktive Hypoglykämien
Die häufigste organische Form einer reaktiven Hypoglykämie ist das Dumping-Syndrom. Dabei kommt es nach Magenoperationen zu sturzartiger Magenentleerung mit schnellem Blutglukoseanstieg, überschießender Insulinsekretion und nachfolgender Hypoglykämie.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die meisten Hypoklämien sind harmlos, werden aber vom Patienten als bedrohlich erlebt.
Je nach Schweregrad und Ursache kann eine Hypoglykämie aber auch lebensbedrohlich werden bzw. zu einer irreversiblen zerebralen Schädigung führen.
Die Diagnose Hypoglykämie kann grundsätzlich nur dann gestellt werden,
- wenn die Blutglukosekonzentration < 50 mg/dl beträgt

- wenn gleichzeitig die typischen Symptome einer Sympathikusaktivierung und/oder Neuroglukopenie (s. Tab. 2.2.11) vorliegen
- wenn sich die Symptome nach Kohlenhydratzufuhr bessern oder ganz verschwinden

Fehlen dagegen die charakteristischen Symptome, sollte erst bei Konzentrationen unter 40 mg/dl von einer Hypoglykämie gesprochen werden.

Symptomatik

Die hypoglykämischen Symptome werden üblicherweise in zwei Kategorien unterteilt (s. Tab. 2.2.11)
- Symptome, die über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Abfall der Plasmaglukose) vermittelt werden (adrenerge Symptome)
- Symptome, die durch einen Glukosemangel im Gehirn (Neuroglukopenie) ausgelöst werden

Das oder die Frühsymptome, mit denen sich eine Hypoglykämie anzeigt, sind individuell unterschiedlich, aber bei ein und demselben Patienten fast immer gleich. Auch gibt es keine feste zeitliche Abfolge für das Auftreten der einzelnen Symptome. Wie unterschiedlich Hypoglykämien bei ein und demselben Krankheitsbild sein können, zeigt die Erfahrung mit Insulinompatienten. Bei wiederholter Hypoglykämie können sich die Symptome so abschwächen, so daß selbst Blutglukosewerte unter 30 mg/dl toleriert werden (s. Beitrag Diabetes mellitus).
Hypoglykämien im Kindesalter imponieren klinisch mit zentralnervösen Störungen wie Krampfanfällen, Apnoen, Koordinationsstörungen, motorischen Ausfällen, Somnolenz bis hin zum Koma; bei längerer Dauer sind irreversible Hirnschäden zu erwarten.

Tab. 2.2.11 **Hypoglykämie – Symptomatik**

autonome Symptome
- Zittern
- Schweißausbruch
- Tachykardie
- Blutdruckanstieg
- Angst, innere Unruhe
- Hyperventilation
- Wärmegefühl

Die meisten Hypoglykämien (70%) werden überhaupt nicht wahrgenommen, da sie entweder nachts während des Schlafs (50%) oder tagsüber symptomlos (20%) auftreten.

Neuroglukopenie
- Schwindel
- Kopfschmerz
- Verwirrtheit bzw. inadäquates Verhalten
- Denk- und Sprechstörungen
- Konzentrationsschwäche
- Krämpfe
- Hypothermie
- Atem- und Kreislaufinsuffizienz
- evtl. irreversibles zerebrales Defektsyndrom

weitere Symptome
- Hunger
- Übelkeit
- Erbrechen
- Sehstörungen
- Benommenheit

Hinweis: Unter Behandlung mit Betablockern oder bei Vorliegen einer autonomen Neuropathie können diese Zeichen deutlich abgeschwächt sein.

Diagnostisch wertvolle Hinweise auf eine reaktive Hypoglykämie sind
- Magenoperationen in der Vorgeschichte
- Diabetesbelastung in der Familie
- Hypoglykämien im Zusammenhang mit Fasten, exzessiver Muskelarbeit oder größerem Alkoholkonsum
- starke Gewichtsabnahme
- radikale Diäten

Diagnostisches Vorgehen

Eine Differenzierung der Hypoglykämie nach klinischen Kriterien ist schwierig. In der Praxis hat es sich aber bewährt, zwischen Nüchtern-Hypoglykämien und postprandialen Hypoglykämien zu unterscheiden. Nüchternhypoglykämien weisen meist auf organische Ursachen hin und gehen oft mit neuroglukopenischen Symptomen einher, während es sich bei Hypoglykämien nach Mahlzeiten häufig um reaktive und damit weniger gefährliche Störungen handelt.

Anamnese

Der sorgfältigen Anamneseerhebung kommt bei der Abklärung der Verdachtsdiagnose Hypoglykämie eine besondere Bedeutung zu. Dabei müssen nicht nur die einzelnen Symptome genau erfaßt werden, sondern auch der Zeitpunkt und die Umstände ihres Auftretens. Es ist darauf zu achten, ob eher adrenerge oder zentralnervöse Symptome im Vordergrund stehen. Wichtig ist die Abklärung, ob die Symptome nüchtern oder reaktiv nach Mahlzeiten auftreten.

Bestimmung der Blutglukose

Der Nachweis erniedrigter Blutglukosewerte ist wegen der verschiedenen Fehlermöglichkeiten bei der Blutglukosebestimmung (Ungenauigkeit von Schnelltests und Reflektometern, falsch-niedrige Glukosekonzentrationen im Serum) nicht einfach. Deshalb müssen Angaben über erniedrigte Blutglukosewerte stets kritisch hinterfragt werden. Ein geeignetes Verfahren ist die Blutabnahme mit der Kapilletten-Methode und die nachfolgende enzymatische Blutglukosebestimmung. Aussagefähige Werte sind aber nur dann zu erwarten, wenn eine gute Abstimmung mit dem Labor besteht und der Patient bzw. dessen Angehörige die Blutgewinnung sicher beherrschen.
Zuverlässig gemessene normale Blutglukosewerte bei adrenergen Symptomen schließen eine Hypoglykämie aus. Nur bei einem Teil der Patienten, die vegetative Symptome im Sinne einer Hypoglykämie angeben, lassen sich tatsächlich erniedrigte Blutglukosekonzentrationen nachweisen. Die Beurteilung wird dadurch erschwert, daß Blutglukosewerte bei gesunden Menschen im Fastenzustand 50 mg/dl ohne Beschwerden unterschreiten können und dieser Befund keinen Krankheitswert besitzt.

Hungertest

Der Standardtest zur Abklärung „primärer" Hypoglykämien ist der Hungertest über 72 h. Die Untersuchung muß stationär unter standardisierten Bedingungen und ständiger Überwachung durchgeführt werden (s. Plus 2.2.10).

Oraler Glukosetoleranztest über 5 Stunden

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer reaktiven Hypoglykämie kann ein 5stündiger oraler Glukosebelastungstest mit Messung von Blutglukose und Insulin in 30minütigen Abständen sowie genauer Dokumentation eventuell auftretender Symptome durchgeführt werden. Bei Patienten in einem frühen Diabetesstadium können sich erhöhte 1- und 2-Stun-

den-Blutglukosewerte mit zunächst inadäquat niedriger und später überschießender Insulinantwort finden, was nach 3–5 Stunden einen Abfall der Blutzuckerwerte in den hypoglykämischen Bereich zur Folge haben kann. Typisch für das Dumping-Syndrom ist ein sehr schneller und hoher Blutzucker- und Insulinanstieg innerhalb der ersten Stunde und das Auftreten einer Hypoglykämie in der zweiten oder dritten Stunde nach Testbeginn. Zeigt sich im 5-Std.-OGTT bei Personen ohne erkennbare organische Erkrankung eine reaktive Hypoglykämie, kann von einer idiopathisch reaktiven Hypoglykämie gesprochen werden. Ein unauffälliges Testergebnis schließt jedoch wegen der niedrigen Sensitivität und Spezifität eine reaktive oder organische Hypoglykämie keinesfalls aus.

PLUS

2.2.10 72stündiger Hungertest, Durchführung und Interpretation

vor Testbeginn
- Dokumentation der letzten Nahrungsaufnahme
- Absetzen aller nichtessentiellen Medikamente

Durchführung
- kalorien- und koffeinfreie Flüssigkeit (ca. 2 Liter/24 h)
- Messung der Blutglukosekonzentration alle 4 Stunden, bei Blutglukosewerten < 50 mg/dl im Abstand von 15–60 min
- bei jeder Blutabnahme Serum für eine spätere Bestimmung von Insulin, C-Peptid oder Sulfonylharnstoffen asservieren
- Abbruch des Tests bei Blutglukosewerten < 40 mg/dl und Auftreten adrenerger und neuroglukopenischer Symptome

Interpretation
- Stoffwechselgesunde
- organischer Hyperinsulismus
  extrapankreatische Hypoglykämie

Die 72stündige Dauer des Hungertests sollte in jedem Fall eingehalten werden, sofern die Abbruchkriterien (s. oben) nicht erfüllt sind. Allerdings ist ein Abbruchzeitpunkt nicht immer einfach festzulegen, insbesondere wenn während der Nacht nur die Sofortmessung mit einem Reflektometer möglich ist. Wenn Patienten zwar hypoglykämieähnliche Symptome haben, aber mit den Blutglukosewerten lediglich im Grenzbereich zwischen 40 und 60 mg/dl liegen, ist eine Interpretation nur bei Kenntnis der Insulinspiegel möglich. Das Fehlen von Symptomen und Blutglukosewerte über 50 mg/dl während des Hungertests schließen eine hypoglykämische Störung aus.

Insulinom

Hypoglykämien treten vorwiegend im Nüchternzustand auf. Die klinischen Symptome sind bunt. Im Vordergrund stehen neuroglukopenische Symptome, Krampfanfälle oder hypoglykämische Komata werden häufig geschildert. Das Beschwerdebild ist progredient, die Progredienz kann sich aber über Jahre hinziehen.
Entscheidend für die Diagnosestellung ist der Nachweis inadäquat hoher Seruminsulinkonzentrationen im Hungertest (95%ige Sicherheit). Charakteristisch für ein Insulinom ist ein Insulin/Glukose-Quotient (μE/ml/mg/dl) > 0,30. Bei Adipositas kann dieser Quotient falsch-positiv erhöht sein.
Insulinome sind fast ausschließlich im Pankreas und nur selten ektopisch (1–2%) lokalisiert, sie haben einen Tumordurchmesser von 0,5–3 cm. Die Lokalisationsdiagnostik (Endosonographie, Angio-CT, transhepatische Pfortadersondierung) ist aufwendig und nicht für die Diagnosesicherung erforderlich, kann aber dem Chirurgen das Auffinden des Tumors erleichtern und das Risiko intraoperativer Organverletzungen niedrig halten.

Hypoglycaemia factitia

Diese Form der Hypoglykämie wird vor allem bei Frauen beobachtet, die in Gesundheitsberufen tätig sind oder waren und Zugang zu Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen haben, sowie bei Angehörigen von Diabetikern. Bei erniedrigten Blutzuckerwerten und dem Verdacht einer selbstinduzierten Hypoglykämie müssen im Serum Insulin, C-Peptid und Sulfonylharnstoffe gemessen werden. Nach Insulininjektion finden sich hohe Insulinkonzentrationen bei niedrigen bzw. supprimierten C-Peptid-Spiegeln. Bei einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie sind Insulin und C-Peptid wie beim Insulinom gleichsinnig erhöht, so daß die mißbräuchliche Einnahme betazytotroper Substanzen nur durch deren direkte Messung im Serum nachgewiesen werden kann.

Differentialdiagnose (s. DD 2.2.2)

Therapie

Allgemeine Behandlungsziele sind zum einen die Verhinderung akuter Symptome und zum anderen die Beseitigung bzw. Therapie organischer Ursachen.
Liegen der Hypoglykämie große nichtpankreatische Tumoren zugrunde, verschwinden oder bessern sich die Beschwerden meist mit der Resektion bzw. Verkleinerung des Tumors.
Fehler bei der Diabetestherapie: Gemeinsam mit dem Patienten nach den auslösenden Ursachen einer Hypoglykämie suchen und möglichst durch eine Anpassung der Therapie korrigieren (s. Beitrag Diabetes mellitus).

DD 2.2.2 Differentialdiagnose Hypoglykämie

Erkrankung	Befund/Hinweise
große Tumoren nichtpankreatischen Ursprungs	abdominelle Raumforderung
Leber- oder Niereninsuffizienz	fehlender Glukoseanstieg auf Glukagongabe
Nebenierenrindeninsuffizienz	klinische Symptome, endokrine Funktionsdiagnostik
Insulin-Autoimmunsyndrom	hohe Autoantikörpertiter gegen Insulin
hereditäre Fruktoseintoleranz	Hypoglykämie nach Verzehr fruktosehaltiger Speisen

Akutbehandlung der Hypoglykämie

Beim hypoglykämischen Patienten, der noch ansprechbar und schluckfähig ist, besteht die erste Maßnahme in der oralen Gabe rasch resorbierbarer Kohlenhydrate (z. B. Zuckerlösung, Fruchtsäfte). Beim bewußtseinsgestörten oder bewußtlosen Patienten muß der Blutglukosespiegel dagegen durch intravenöse Glukosezufuhr angehoben werden. Eine intravenöse oder intramuskuläre Glukagongabe (1 mg) ist ebenfalls möglich, führt aber nur bei ausreichenden Glykogenreserven in der Leber zum Blutzuckeranstieg. Sind die Glykogenspeicher dagegen nach längerem Fasten oder Muskelarbeit entleert, ist nach Glukagongabe keine blutzuckersteigernde Wirkung zu erwarten. Prinzipiell ist die intravenöse Infusion einer 10%igen Glukoselösung ausreichend und erlaubt auch bei prolongierter Hypoglykämie, z. B. unter Sulfonylharnstofftherapie, eine gute Steuerung der Blutglukosespiegel. Da bei unklarer Situation Rezidive nicht auszuschließen sind, muß der Patient zumindest über einen mehrstündigen Zeitraum engmaschig überwacht werden. Patienten mit schwerer zentralnervöser Symptomatik bedürfen außerdem einer neurologischen Verlaufskontrolle.

Insulinom

Nach Diagnosesicherung sollte eine rasche operative Entfernung des Tumors angestrebt werden. Wird das Insulinom bei der sorgfältigen chirurgischen Exploration nicht entdeckt (selten), wird meist eine subtotale Pankreasresektion durchgeführt. In über 80% der Fälle ist der Eingriff kurativ. Während der Operation muß die Blutglukose kontinuierlich gemessen und ggfs. Glukose infundiert werden, da die Manipulation am Tumor mit einer massiven Insulinausschüttung einhergehen kann. Nach erfolgreicher Tumorentfernung kommt es zunächst wegen der bestehenden Suppression der intakten Betazellen zur Hyperglykämie. Ist der Patient nicht operabel, kann zur Hemmung der Insulinsekretion eine medikamentöse Behandlung mit Oktreotid oder Diazoxid eingeleitet werden. Dabei kann das Somatostatin-Analogon Oktreotid mit gutem Erfolg auch über längere Zeit eingesetzt werden. Liegt ein metastasierendes Insulinom vor, kommt eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Streptozotozin in Betracht. Die Ansprechrate, partielle und komplette Remission zusammengefaßt, ist mit rund 60% relativ niedrig.

Andere organische Hypoglykämieformen

Patienten mit Glykogen-Speicherkrankheiten müssen häufige kleinere Mahlzeiten einhalten, um normoglykämisch zu bleiben. Nachts kann die Infusion einer mono- oder disaccharidhaltigen Lösung über eine Magensonde notwendig werden. Bei hereditärer Fruktoseintoleranz, die in milderer Form auch im Erwachsenenalter vorkommt, muß Fruchtzukker, aber auch Sorbit konsequent gemieden werden. Endokrine Ursachen sollten durch eine gezielte Therapie, wie beispielsweise Kortisolsubstitution beim M. Addison, beseitigt werden.

Hypoglycaemia factitia und medikamentös induzierte Hypoglykämie

Ist eine Hypoglycaemia factitia weitgehend zweifelsfrei gesichert, sollte der Patient mit der Diagnose konfrontiert werden. Unabhängig davon, ob die Manipulation geleugnet wird oder nicht, sistieren die Beschwerden danach in den meisten Fällen. Bei allen medikamentös induzierten Hypoglykämien kommt es nach Absetzen der jeweiligen Substanzen rasch zur Besserung bzw. Beschwerdefreiheit.

Sonstige reaktive und funktionelle Hypoglykämien

Beim Dumping-Syndrom sollten mehrere kleine Mahlzeiten mit eher niedrigem Kohlenhydratgehalt und wenig Flüssigkeit eingehalten werden. Daneben kann eine medikamentöse Therapie mit Anticholinergika, Oktreotid oder Betablokkern versucht werden.
Bei funktionellen Hypoglykämien ist es wichtig, vorzugsweise komplexe Kohlenhydrate in kleinen Portionen über den Tag verteilt zu essen. Da diese Empfehlung keinerlei Nachteile aufweist, gilt sie auch in den Fällen, in denen erniedrigte Blutzuckerwerte nicht gesichert sind.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer organischen Hypoglykämie ist stets ein Hungertest zum Auschluß eines Insulinoms durchzuführen. Handelt es sich (nach Ausschluß organischer Ursachen) vermutlich um eine funktionelle Hypoglykämie, sollten mehrere kleine Mahlzeiten mit komplexen Kohlenhydraten über den Tag verteilt werden.

2.2.3 Metabolisches Syndrom

Hans Hauner, Werner A. Scherbaum

Auf einen Blick

Synonym: endokrin-metabolisches Syndrom, Wohlstandssyndrom, Syndrom X, Insulinresistenz-Syndrom, tödliches Quartett
englisch: metabolic syndrome, syndrome X

Der Begriff des metabolischen Syndroms beschreibt das gemeinsame Auftreten mehrerer der folgenden Störungen

- abdominelle Adipositas
- Dyslipoproteinämie (Hypertriglyzeridämie, niedriges HDL-Cholesterin)
- essentielle Hypertonie
- Glukoseintoleranz/Typ-2-Diabetes

und damit eine enge Verflechtung kardiovaskulärer Risikofaktoren, die in einem hohen Maß arteriosklerotische Komplikationen begünstigt. Ursache scheint eine komplexe genetische Konstellation zu sein, die bei ungünstigen Umweltbedingungen manifest wird.

- Pathophysiologisch steht die Insulinresistenz als gemeinsames Kennzeichen und mögliches Bindeglied im Mittelpunkt, ihre Ausprägung ist bei den einzelnen Komponenten unterschiedlich. Die Insulinresistenz ist genetisch festgelegt und wird durch hyperkalorische Ernährung, Adipositas und Bewegungsmangel verstärkt, phänotypisches Charakteristikum ist ein stammbetontes abdominelles Fettverteilungsmuster.
- Das Vollbild der Erkrankung entwickelt sich nur langsam und schleichend und geht mit einem hohen Risiko für Gefäßkomplikationen einher; der Früherkennung gefährdeter bzw. betroffener Personen und der Frühintervention kommt deshalb besondere Bedeutung zu.
- Die therapeutischen Bemühungen sind vorrangig auf die Lebensführung, ausgewogene Ernährung, Normalisierung des Körpergewichts und regelmäßige körperliche Bewegung ausgerichtet. Die medikamentöse Therapie erfolgt symptomorientiert und darf die anderen Komponenten des Syndroms nicht negativ beeinflussen.

Die Diagnose metabolisches Syndrom sollte nur dann verwendet werden, wenn mindestens drei der vier Hauptmerkmale vorliegen.

Weitere Facetten des metablischen Syndroms sind:
- Hyperurikämie/Gicht
- gestörte Fibrinolyse
- Hyperandrogenämie bei Frauen

Grundlagen

Epidemiologie

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, daß arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und Dyslipoproteinämien selten allein, sondern häufig eng miteinander verknüpft vorkommen. So weisen beispielsweise mehr als die Hälfte aller Hypertoniker eine gestörte Glukosetoleranz auf. Zuverlässige Zahlen zur Prävalenz gibt es nicht; man schätzt aber, daß rund 25% der Bevölkerung im Laufe des Lebens ein metabolisches Syndrom entwickeln.

Genetik

Für alle beteiligten Störungen, auch für die Insulinresistenz, findet sich eine familiäre Häufung. Sowohl bei stoffwechselgesunden Nachkommen von Typ-2-Diabetikern als auch von Hypertonikern werden eine verminderte Insulinsensitivität und als kompensatorischer Mechanismus erhöhte Insulinkonzentrationen gemessen. Genetische Studien liefern zahlreiche Hinweise für einzelne umschriebene Genveränderungen (z.B. β_3-Adrenozeptor-Mutation), aber bisher noch keinen Gendefekt, der für das metabolische Syndrom spezifisch ist; man kann vielmehr davon auszugehen, daß es sich um ein komplexes polygenetisches Syndrom handelt.

Pathophysiologie

Im Mittelpunkt der pathophysiologischen Vorstellungen steht die Insulinresistenz, und zwar sowohl beim Glukose- als auch beim Lipidstoffwechsel (s. Plus 2.2.11). Tabelle 2.2.12 faßt die wichtigsten Störungen der Insulinwirkung im Rahmen des metabolischen Syndroms zusammen.

Tab. 2.2.12 **Metabolisches Syndrom – Störungen der Insulinwirkung bei Adipositas, Diabetes Typ 2 und Hypertonie**

Insulinwirkung	abdominelle Adipositas	Diabetes Typ 2	Hypertonie
Glukoseaufnahme	↓	↓↓	↓
oxidative Glukoseverwertung	↓	↓	n
nichtoxidative Glukoseverwertung (v.a. Glykogensynthese)	↓	↓↓	↓
hepatische Glukoseproduktion	↑	↑	n
Lipidoxidation	↑	n, ↑	n
Lipolysehemmung	↓	↓	n
↑ = Anstieg	↓ = Abnahme	n = normal	

Die Störungen finden sich besonders bei der abdominellen Adipositas, die, mit einer Vergrößerung der intraabdominellen Fettdepots einhergehend, der wichtigste Schrittmacher für die klinische Manifestation des metabolischen Syndroms ist. Deshalb werden einzelne Komponenten des metabolischen Syndroms häufig in Phasen der Gewichtszunahme klinisch manifest. Fettreiche, hyperkalorische Ernährung kann kurzfristig eine Insulinresistenz auslösen oder verstärken und alle Parameter des Glukose- und Lipidstoffwechsels ver-

schlechtern. Der hohe Triglyzeridumsatz bewirkt außerdem eine HDL-Senkung sowie eine veränderte Zusammensetzung der LDL-Partikel mit der Folge, daß bei normalen Serum-Cholesterinwerten der Anteil kleiner dichter LDL-Partikel, die als besonders atherogen gelten, erhöht ist.

PLUS

2.2.11 Insulinresistenz und metabolisches Syndrom

Unter dem Begriff Insulinresistenz wird im Bereich des Glukosestoffwechsels eine verminderte Glukoseaufnahme bzw. -verwertung im hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Versuch verstanden. Kontinuierliche Insulininfusion zur Erzeugung einer Hyperinsulinämie (ca. 80 µE/ml). Die benötigte Glukoseinfusionsmenge zur Aufrechterhaltung der Euglykämie ist ein Maß zur Insulinsensitivität des Gesamtorganismus! Welcher molekulare Defekt für die fehlerhafte Insulinsignalübertragung verantwortlich ist, ist noch nicht geklärt (s. Beitrag Diabetes mellitus).
Im Bereich des Lipidstoffwechsels bewirkt die Insulinresistenz erhöhte freie Fettsäurekonzentrationen (durch herabgesetzte antilipolytische Wirkung des Insulins) sowie erhöhte Triglyzeridkonzentrationen (verminderter Katabolismus triglyzeridreicher Partikel auf Grund der gestörten insulininduzierten Synthese und Aktivierung der Lipoproteinlipase). Man nimmt an, daß der Umsatz der freien Fettsäuren auf Grund der vergrößerten abdominellen Fettdepots bzw. der Insulinresistenz erhöht ist. Hohe freie Fettsäurekonzentrationen stören die hepatische Insulinextraktion und -degradierung und führen zu einer peripheren Hyperinsulinämie. Gleichzeitig verursacht das hohe Substratangebot in der Leber eine gesteigerte endogene Synthese triglyzeridreicher Lipoproteine und, indirekt, eine gesteigerte Glukoneogenese, wobei dieser Prozeß zusätzlich über einen erhöhten Rückfluß von Glyzerin und Laktat aus dem Fettgewebe gefördert wird. In der Muskulatur, dem Hauptorgan für die Glukoseverwertung, beeinträchtigen hohe freie Fettsäurespiegel über verschiedene Mechanismen die insulinabhängige Glukosemetabolisierung, was mit einer Verschlechterung der Glukosetoleranz einhergeht (s. Abb. 2.2.5).
In Clamp-Studien (Ferrannini E et al 1987) wurde bei essentieller Hypertonie, auch unabhängig von einer Adipositas, eine gestörte insulinabhängige Glukoseverwertung gemessen. Dies erklärt vermutlich die vor allem unter Stimulationsbedingungen beobachtete Hyperinsulinämie. Experimentell konnte gezeigt werden, daß Insulin die Sympathikusaktivität erhöht, die renale Natriumrückresorption steigert und eine direkte proliferative Wirkung auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand hat. Inwieweit diese Effekte beim Menschen tatsächlich zur Entwicklung der Hypertonie beitragen, ist bisher nicht geklärt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Auffällig ist eine stammbetonte Vermehrung der Körperfettmasse, weshalb die Patienten konstitutionstypologisch meist als Pykniker erscheinen; Frauen haben häufig ein fast männliches Fettverteilungsmuster. Über die Bestimmung des Taille/Hüft-Quotienten (waist-hip ratio = WHR) ist eine quantitative Erfassung des Fettverteilungsmusters möglich. Eine WHR > 1,0 bei Männern und eine WHR > 0,85 bei Frau-

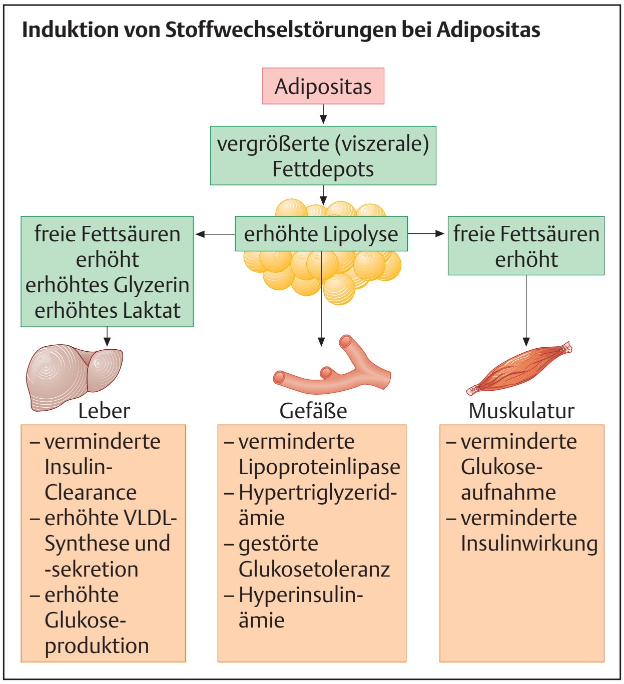


Abb. 2.2.5 Induktion von Stoffwechselstörungen bei Adipositas

en ist mit einem hohen Risiko für das Vorliegen metabolischer Störungen verknüpft (s. Beitrag Adipositas). Alternativ läßt die Bestimmung des Sagittaldurchmessers in Nabelhöhe indirekt eine Abschätzung der intraabdominellen Fettdepots zu.
Anamnestisch und familienanamnestisch muß nach Typ-2-Diabetes, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere nach einer koronaren Herzkrankheit, gefragt werden.

Diagnostisches Vorgehen

Bei der klinischen Untersuchung ist auf Xanthome, Tophi oder Arthropathien zu achten; neben der Blutdruckmessung unter standardisierten Bedingungen sollte der Schweregrad der Adipositas mit dem Body-Mass-Index erfaßt werden. Labordiagnostik siehe Tabelle 2.2.13.

Glukosestoffwechsel: Nüchternblutzuckerwerte ≥ 126 mg/dl im Plasma sind (bei wiederholter Messung) beweisend für das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Liegen die Nüchternblutzuckerwerte zwischen 110 und 125 mg/dl (Plasmaglukose), handelt es sich um einen gestörten Nüchternglukosewert. Bei einem Plasmaglukosewert zwischen 140 und 200 mg/dl nach 2 Stunden im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) liegt gemäß den Kriterien der WHO eine gestörte Glukosetoleranz vor, die einen Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines Diabetes mellitus darstellt (s. Beitrag Diabetes mellitus). Auch leichte Störungen der Glukosetoleranz sind von klinischer Bedeutung, da bereits im Stadium der gestörten Glukosetoleranz eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gefunden wird. Die Bestimmung der Insulinsensitivität bzw. der Insulinkonzentration spielt in der Praxis keine Rolle (s. Plus 2.2.12).

Lipidstoffwechsel: Die Untersuchung des Lipidstoffwechsels umfaßt das Gesamtcholesterin sowie HDL- und LDL-Cholesterin und Triglyzeride (nüchtern); um den postprandialen

Triglyzeridmetabolismus, der bereits sehr früh gestört ist, zu erfassen, werden derzeit Fettbelastungstests erprobt. Die Messung von Lp(a), Apo-E-Isotypen und anderen Apoproteinen bleibt speziellen Fragestellungen vorbehalten, ebenso die Bestimmung des Anteils kleiner dichter LDL-Partikel, die technisch und finanziell als Routinediagnostik zu aufwendig ist.

Außerdem: Erhöhte Harnsäurewerte sind vermutlich ebenfalls eine Folge der Insulinresistenz, machen aber eine medikamentöse Behandlung erst bei Werten > 8,0 mg/dl oder bei Komplikationen wie Gichtniere erforderlich. (s. Beitrag Gicht).
Zunehmende Bedeutung haben Parameter der Gerinnung und der Fibrinolyse wie Fibrinogen, Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), ein Hemmstoff der Fibrinolyse, sowie der von-Willebrand-Faktor, dessen Erhöhung im Blutserum als Indikator einer Endotheldysfunktion betrachtet werden kann. Hier bestehen offensichtlich nicht nur enge Beziehungen zu Stoffwechselstörungen, sondern auch zu akuten arteriosklerotischen Komplikationen.
Tabelle 2.2.14 zeigt die Normal- bzw. die Zielwerte für die wichtigsten Risikofaktoren auf sowie die grenzwertigen und pathologischen Bereiche, bei denen eine Risikoerhöhung zu erwarten ist.

Tab. 2.2.13 **Metabolisches Syndrom – Labordiagnostik**

Basisdiagnostik
- Nüchternblutzucker
- Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, LDL- Cholesterin, Chol./HDL-Chol.-Quotient
- Harnsäure
- Fibrinogenspiegel
- Albumin im Urin

erweiterte Diagnostik
- Nüchterninsulin
  evtl. stimuliertes Insulin im i. v. Glukagontest oder oGTT
- oGTT
- Testosteron, SHBG
- Lp(a), Apo B, Apo-E-Isoformen
- PAI-1, Faktor VII
- von-Willebrand-Faktor

HDL = High Density Lipoprotein
LDL = Low Density Lipoprotein
VLDL = Very Low Density Lipoprotein
SHBG = Sex Hormone Binding Globulin
LP (a) = Lipoprotein (a)
PAI-1 = Plasminogen-Aktivator-Inhibitor I

Tab. 2.2.14 **Metabolisches Syndrom – Diagnostische Parameter und Zielwerte**

	normal Zielbereich	**grenzwertig**	**pathologisch**
Body-Mass-Index (kg/m^2)	< 25	25–27	> 27
Taille/Hüft-Quotient			
– Männer	< 0,9	0,9–1,0	> 1,0
– Frauen	< 0,8	0,8–0,9	> 0,9
Blutdruck (mmHg)	< 140/90	140/90–160/95	> 160/95
Cholesterin (mg/dl)	< 200	–250	> 250
HDL-Cholesterin (mg/dl)	> 45	35–45	< 35
LDL-Cholesterin (mg/dl)	< 130	130–155	> 155
Triglyzeride (mg/dl)	< 150	150–200	> 200
Cholesterin/HDL-Cholesterin	< 4	4–5	> 5
Nüchternblutzucker im Plasma (mg/dl)	< 110	110–125	≥ 126
postprandialer Blutzucker (mg/dl)	< 160	160–180	> 180
Hb_{A1c} (%)	< 6,5	6,5–7	> 7
Fibrinogen (mg/dl)	< 300		> 300

Weitere diagnostische Maßnahmen

- Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin, da die Mikroalbuminurie ein wichtiger Prädiktor kardiovaskulärer Erkrankungen ist (Teststreifen als schnelle semiquantitative Screening-Methode, radioimmunologische und nephelometrische Verfahren zur genauen Verlaufskontrolle, s. Beitrag Diabetes mellitus)
- Gesamt-Testosteron und gegebenenfalls geschlechtshormonbindendes Globulin (SHBG, Indikator für freies Testosteron) bei klinischen Hinweisen auf eine Androgenüberproduktion (Hirsutismus, Zyklusstörungen)
- Ruhe-EKG, bei Verdacht einer KHK Belastungs-EKG
- Echokardiographie zur Erfassung linksventrikulärer Wandverdickungen
- Duplex-Sonographie zur Erfassung früher arteriosklerotischer Läsionen (Intimaverdickung, Plaques)
- in seltenen Fällen direkte quantitative Messung der Ausdehnung der intraabdominellen viszeralen Fettdepots mit dem CT, da der Taille/Hüft-Quotient nur ein indirektes Maß für die Körperfettverteilung ist; CT-Schnitt in Höhe L4
- 24 h-Blutdruckmessung zur Hypertoniediagnostik, da eine Belastungshypertonie vorliegen bzw. die nächtliche Blutdrucksenkung fehlen kann
- Oberbauch-Sonographie

PLUS

2.2.12 Bestimmung von Insulinsensitivität und Insulinspiegel

Die Bestimmung der Insulinsensitivität des Körpers ist aufwendig, und auch die sog. Minimal-Model-Technik ist noch keine praxisreife oder befriedigende Routinemethode.
Prinzip:
Nach intravenöser Glukose- und Tolbutamidgabe werden engmaschig Blutglukose und Insulin gemessen und mit Hilfe eines Computerprogramms analysiert.
Im klinischen Alltag hat die Bestimmung des Insulinspiegels nur geringen Wert, da die Insulinkonzentrationen relativ stark variieren können und von vielen Faktoren beeinflußt werden. Außerdem erfassen konventionelle Insulinassays auch das biologisch kaum wirksame Proinsulin und weitere Spaltprodukte. Im Einzelfall kann daher aus der Höhe der Insulinspiegel nicht mit ausreichender Sicherheit auf das Vorliegen einer Insulinresistenz geschlossen werden. In der Praxis kann die vorhandene Insulinsekretionskapazität mit dem Glukagontest rasch abgeschätzt werden.
Durchführung
- 1 mg Glukagon in 1 ml 0,9 % NaCl-Lösung als Bolus i. v.
- Messung von Insulin oder (bei insulinbehandelten Diabetikern) C-Peptid nach 6 min

Therapie

Da das metabolische Syndrom in erster Linie das Ergebnis unserer heutigen Lebensgewohnheiten ist, steht bei der Behandlung eine Änderung des Lebensstils im Vordergrund. Jede Verhaltensänderung setzt allerdings nicht nur eine hohe Motivation voraus, sondern stellt auch besondere Anforderungen an die Selbstdisziplin; Erfolge sind deshalb nur mühsam zu erreichen.
Schlüssel zum Erfolg sind
- umfassende Aufklärung über ursächliche Zusammenhänge und Risiken des Syndroms
- Annahme einer gesunden Lebensweise
- motivierende Unterstützung durch das unmittelbare soziale Umfeld
- regelmäßige ärztliche Betreuung

Die wesentlichen Komponenten der nichtmedikamentösen Therapie sind Ernährung, Bewegung und Entspannung (s. Tab. 2.2.15). Eine medikamentöse Behandlung sollte erst dann eingeleitet werden, wenn über einen Zeitraum von 3–6 Monaten bei Ausschöpfung aller nichtmedikamentösen Maßnahmen die Therapieziele (s. Tab. 2.2.14) nicht erreicht werden.

Nichtmedikamentöse Therapie

Ernährungsumstellung

Die meisten Patienten mit metabolischem Syndrom sind übergewichtig, weshalb eine Änderung der Ernährungsweise die wichtigste Einzelmaßnahme ist. Es geht nicht nur darum, die Kalorienaufnahme zu reduzieren, sondern auch die Zusammensetzung der Nahrung zu optimieren (s. Tab. 2.2.15). Je höher das Ausgangsgewicht und je größer die Gewichtsabnahme, desto eindrucksvoller sind die Auswirkungen auf die einzelnen Komponenten des Syndroms. Nahezu alle Störungen bessern sich oder verschwinden mit der

Tab. 2.2.15 **Metabolisches Syndrom – Nichtmedikamentöse Therapie**

Allgemeinmaßnahmen
- Schulung mit dem Ziel gesunde Ernährung, Änderung der Lebensweise
- Motivationsförderung, Unterstützung durch das soziale Umfeld
- Ermunterung, einer Selbsthilfegruppe beizutreten oder öffentliche Angebote zur Gesundheitsförderung wahrzunehmen
- Verzicht auf Nikotin
- kontinuierliche ärztliche Betreuung

Ernährung
- fettarm, kohlenhydrat- und ballaststoffreich
  Nährstoffrelation:
  Kohlenhydrate/Fett/Eiweiß 50–55/30/15–20 %
- komplexe Kohlenhydrate mit hohem Ballaststoffanteil
- Zuckeranteil der Gesamtkalorienmenge < 10 %
- Relation der Nahrungsfette:
  gesättigte/einfach ungesättigte/mehrfach ungesättigte Fettsäuren 1/1/1
- Einschränkung der Kochsalzzufuhr auf < 6 g/dl
- Verringerung der täglichen Alkoholmenge auf < 30 g/dl

Bewegungstherapie
- Steigerung der Bewegung im Alltag
  Treppensteigen, Radfahren u.s.w.
- regelmäßiges sportliches Ausdauertraining
  mind. 30–60 min an 3 Tagen/Woche
- evtl. Kraftausdauertraining
  cave: nicht bei Hypertonie!

Entspannungstraining
- Abbau von Streßfaktoren
- Entspannungsübungen
- autogenes Training

Gewichtsabnahme (s. Plus 2.2.13). Weitere Risikofaktoren wie Nikotin sollten nach Möglichkeit ebenfalls beseitigt werden.

Bewegungstherapie

Bewegungsmangel ist ein bislang meist unterschätzter Faktor in der Pathogenese der Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms. Die Kombination von Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität ist jeder Einzelmaßnahme überlegen (s. Plus 2.2.13).

Entspannungstherapie

Sofern bei Patienten mit metabolischem Syndrom eine auffällige Streßbelastung besteht, sollte diese nach Möglichkeit abgebaut werden. Chronischer Streß kann über eine Steigerung der Aktivität des sympathischen Nervensystems und der CRF-ACTH-Nebennierenrinden-Achse das Stoffwechselprofil verschlechtern und den Blutdruck erhöhen. Empfohlen werden autogenes Training oder Entspannungsübungen.

Medikamentöse Therapie

Die Indikation zur Pharmakotherapie ist streng zu stellen, da sie über einen langen Zeitraum durchgeführt werden muß und von unerwünschten Wirkungen begleitet sein kann. Prinzipiell sollten zur Behandlung des jeweils vorherrschenden Symptoms nur Medikamente zum Einsatz kommen, die einerseits keine ungünstige Wirkung auf die anderen Komponenten des Syndroms haben und deren langfristiger Nutzen andererseits nachgewiesen oder zumindest sehr wahrscheinlich ist.

Dyslipoproteinämie

Zur Behandlung der Dyslipoproteinämie sollten bevorzugt Fibrate und Statine (CSE-Hemmer) eingesetzt werden. Fibrate scheinen besonders sinnvoll zu sein, weil sie in erster Linie günstig auf den Triglyzeridstoffwechsel wirken (s. Beitrag Lipidstoffwechsel). Beide Substanzen führen bei mehrjähriger Einnahme zu einer sicheren Senkung erhöhter Blutfette, ein Rückgang der kardiovaskulären Mortalität ist bisher nur für die Statine belegt. Bei therapierefraktären Hypertriglyzeridämien können Fibrate und Acipimox kombiniert werden; alle anderen Nikotinsäurederivate und Fischöl verschlechtern die Glukosetoleranz. Die Anwendung von Statinen ist nur bei erhöhten Cholesterinspiegeln gerechtfertigt. Eine Kombination von CSE-Hemmern und Fibraten ist in Ausnahmefällen bei normaler Leber- und Nierenfunktion möglich. Da das Risiko einer Myositis besteht, sind unter der Therapie regelmäßige Kontrollen der CK erforderlich.

Diabetes mellitus

Der Nachweis, daß eine blutzuckersenkende medikamentöse Therapie im Stadium der gestörten Glukosetoleranz von Nutzen ist, fehlt bisher. Beim klinisch manifesten Diabetes werden orale Antidiabetika erfolgreich eingesetzt (s. Plus 2.2.13). Kritisch anzumerken ist, daß es keine Langzeitstudien gibt, die den Nutzen oraler Antidiabetika im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko belegen.

Hypertonie

Therapieziel ist die Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140/90 mmHg. Bei der Auswahl des Antihypertensivums müssen nicht nur die metabolischen Effekte der einzelnen Wirkstoffe berücksichtigt werden, sondern auch begleitende Erkrankungen wie Herzinsuffizienz oder KHK (s. Tab. 2.2.16). Vorteilhaft im Hinblick auf die metabolischen Effekte sind ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und α_1-selektive Rezeptorenblocker. Weniger günstig sind Thiaziddiuretika und Betablocker, auch wenn deren unerwünschte Wirkungen stark von der Dosierung und den Besonderheiten der jeweiligen Substanz bestimmt sind; neue Betablokker wie Celiprolol weisen diesbezüglich keine Nachteile mehr auf. Die medikamentöse Blutdrucksenkung setzt nachweislich das Arterioskleroserisiko herab.

Sekundärprävention

Thrombozytenaggregationshemmer sind nach dem derzeitigen Kenntnisstand zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse geeignet, vor allem bei Männern über 50 Jahren. Die Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern als Primärprophylaxe ist dagegen nicht eindeutig belegt. Eine Hormonersatztherapie mit kombinierten Östrogen-Gestagen-Präparaten bei Frauen im Klimakterium und postmenopausal kann eine Verschlechterung des Lipidprofils und eine Umverteilung der Fettdepots (Vergrößerung der viszeralen Depots) verhindern. Die Behandlung sollte nur nach sorgfältiger Indikationsstellung und individueller Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingeleitet werden.

Verlauf und Prognose

Die nichtmedikamentöse Therapie des metabolischen Syndroms kann nur dann erfolgreich sein, wenn der Patient vom Therapeuten immer wieder motiviert und in seinen Bemühungen unterstützt wird. Die Behandlung erfordert deshalb eine langfristige ärztliche Betreuung und Verlaufskontrollen in regelmäßigen Abständen (Gewicht, Blutdruck, Lipidstatus, Nüchtern-Blutzucker).
Im Verlauf der Erkrankung rücken Gefäßkomplikationen immer stärker in den Vordergrund, da sich auch bei erfolgreicher Behandlung eine Progression der metabolischen Störungen und der arteriosklerotischen Gefäßveränderungen nicht vollständig verhindern läßt.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Ernährungsumstellung
- Fettreduktion; weniger Nahrungsfette und ein erhöhter Verzehr komplexer Kohlenhydrate und Ballaststoffe bewirken innerhalb weniger Tage bis Wochen eine nachhaltige Besserung der gestörten Stoffwechselparameter (Abfall des Seruminsulins und der Serumtriglyzeride)
- Kochsalzbeschränkung führt zu einer Senkung erhöhter Blutdruckwerte ohne zusätzliche medikamentöse Unterstützung (erhöhter Körpernatriumbestand)
- Alkoholbeschränkung bewirkt einen raschen, signifikanten Abfall von Blutdruck und Serumtriglyzeriden

Tab. 2.2.16 **Auswirkungen verschiedener Antihypertensiva auf das Risikofaktorenprofil beim metabolischen Syndrom**

	Thiazide	Betablocker*	α_1-Blocker	Kalziumantagonisten	ACE-Hemmer
Cholesterin	↑	0	↓	0	0
Triglyzeride	↑–↑↑	↑–↑↑	↓	0	0
HDL-Cholesterin	0	0–↓↓	↑	0	0
LDL-Cholesterin	↑	0	↓	0	0
Glukosetoleranz	↓–↓↓	0–↓↓	0–↑	0	0–↑
Insulinresistenz	↑	0–↑	0–↓	0	0–↓
Albuminurie	0–↓	0–↓	0–↓	↓	↓–↓↓

↑ = Anstieg ↓ = Abnahme 0 = kein Einfluß * abhängig vom Wirkstoff

PLUS

2.2.13 Therapeutische Maßnahmen beim metabolischen Syndrom

Bewegungstherapie

Große Langzeitstudien haben nachgewiesen, daß Erwachsene, die regelmäßig körperlich aktiv sind, seltener einen Typ-2-Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen erleiden als Menschen, die sich wenig bewegen. Auch die kardiovaskuläre Mortalität ist deutlich reduziert. Die Art der körperlichen Bewegung ist dabei von untergeordneter Bedeutung; aerobes Ausdauertraining und Krafttraining wirken sich gleichermaßen günstig auf die Stoffwechselstörungen aus, in der Regel wird jedoch den Ausdauersportarten der Vorzug gegeben. Körperliches Ausdauertraining mittlerer Intensität aktiviert vor allem die Lipolyse in den intraabdominellen Fettzellen und baut die viszeralen Fettdepots ab.

Um meßbare Verbesserungen des Stoffwechsels zu erzielen, ist eine aerobe Belastung über 30–60 min an mindestens drei Tagen pro Woche erforderlich (entspricht einem zusätzlichen Energieverbrauch von etwa 1000–1500 kcal/Woche). Die Belastungsintensität sollte 60–80 % der maximalen Herzfrequenz nicht überschreiten.

Blutzuckersenkende Therapie

Metformin

Indikation
- Mittel der Wahl beim übergewichtigen Typ-2-Diabetiker

Wirkung
- Hemmung der hepatischen Glykoseneubildung,
- Verbesserung der Insulinwirkung,
- Senkung der Serumtriglyzeride
- schwach anorexigen, deshalb leichte Gewichtsabnahme

Kontraindikationen
- Niereninsuffizienz, Leberparenchymschaden u.a.

Acarbose

Indikation
- postprandiale Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes

Einzelheiten siehe Beitrag Diabetes mellitus

Sulfonylharnstoffe

Kurzwirksame Sulfonylharnstoffe (Tolbutamid, Glipizid) können bei gestörter Insulinsekretion, vor allem in der ersten Phase der postprandialen Insulinfreisetzung, sinnvoll sein, weil sie die Hyperglykämie mindern und infolge geringerer Glukosetoxizität auch die Insulinresistenz indirekt günstig beeinflussen. Insgesamt verstärken aber Sulfonylharnstoffe die Hyperinsulinämie und führen deshalb oft zu unerwünschter Gewichtszunahme. Sie sind deshalb für die Behandlung des Typ-2-Diabetes im Rahmen des metabolischen Syndroms weniger geeignet.

SERVICE Kohlenhydratstoffwechsel

Literatur Diabetes mellitus

Berger M (Hrsg): Diabetes mellitus. Urban & Schwarzenberg, München 1995

European IDDM Policy Group: Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type 1) diabetes. Medicom, Bussum 1993

European NIDDM Policy Group: A desk-top guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Kirchheim Verlag, Mainz 1993

Mehnert H, Schöffling K, Standl E, Usadel KH (Hrsg): Diabetologie in Klinik und Praxis. 4. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-512804-0

Waldhäusl W, Gries FA (Hrsg): Diabetes in der Praxis. 2. Aufl. Springer, Heidelberg 1996

Keywords

diabetes mellitus

Literatur Hypoglykämie

Comi RJ, Gordon P: Hypoglycemic disorders in the adult. In: Bekker KL (ed): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Lippincott, Philadelphia (1990) 1198–1205

Service FJ: Hypoglycemic disorders. N Engl J Med 332 (1995) 1144–1152

Keywords

hypoglycemia, insulinoma

Literatur Metabolisches Syndrom

Diehm C, Schettler G (Hrsg): Das metabolische Syndrom. Medikon, München 1996

Ferrannini E et al.: Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 317 (1987) 350–357

Hanefeld M, Leonhardt W (Hrsg): Das metabolische Syndrom. Ein integriertes Konzept zur Diagnostik und Therapie eines Clusters von Zivilisationskrankheiten. Gustav Fischer, Stuttgart 1996

Hauner H: Ernährung und metabolisches Syndrom. Internist 36 (1995) 1040–1045

Hauner H: Abdominelle Adipositas und koronare Herzkrankheit. Pathophysiologie und klinische Bedeutung. Herz 20 (1995) 47–55

Jahnke K, Daweke H, Liebermeister H, Schilling WH, Thamer G, Preiss H, Gries FA: Hormonal and metabolic aspects of obesity in humans. In: Diabetes. Proceedings of 6 th Congress of the International Diabetes Federation. Excerpta Medica, Amsterdam (1969) 533–539

Julius U, Hanefeld M: Integrierte medikamentöse Therapie beim metabolischen Syndrom. Internist 37 (1996) 722–730

Weidmann P, Müller-Wieland D, de Courten M, Krone W: Insulinresistenz und arterielle Hypertonie. Herz 20 (1995) 16–32

Wirth A: Nichtmedikamentöse Therapie des metabolischen Syndroms. Herz 20 (1995) 56–69

Keywords

insulin resistance (syndrome), metabolic syndrome

Ansprechpartner

Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Geschäftsstelle, BG Kliniken Bergmannsheil, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum, Tel 0234/3026429, Fax 0234/330734

Bei der DDG kann eine aktuelle Liste der deutschen Diabetesschulungszentren bezogen werden. Die DDG gibt in unregelmäßige Stellungnahmen zu aktuellen Fragen ab.

Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Blumenweg 1, 89294 Oberroth, Tel/Fax: 08333/4194

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), Im Vogelsgesang 40, 60488 Frankfurt am Main, Tel 069/9768030, Fax 069/97680399, Internet http://193.174.240.225/index.htm

Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V. – Deutsche Hypertonie Gesellschaft, Berliner Str. 46, 69120 Heidelberg, Tel 06221/411774, Fax 06221/402274, Internet http://www.paritaet.org/rr-liga/indexv2.htm

Deutsche Diabetes-Forschungs-Gesellschaft e.V., Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf, Tel 0221/3382-1, Fax 0221/342080

Fortsetzung

Von Bund und Land geförderte Einrichtung zur Erforschung und Therapie des Diabetes mellitus.

Deutscher Diabetiker-Bund e.V., Danziger Weg 1, 58511 Lüdenscheid, Tel 02351/989153, Fax 02351/989150
Größte Selbsthilfeorganisation für Diabetiker in Deutschland mit zahlreichen lokalen Gruppen und Untergruppierungen z.B. Insulinpumpenträger.

Lilly Deutschland GmbH, Saalburgstr. 153, 61350 Bad Homburg
Deutsch-türkische Broschüre für Typ-2-Diabetiker.
Diabetes im Internet: http://www.diabetes-forum.com/

Patientenliteratur

Kleine Auswahl aus dem großen Angebot an Zeitschriften, Ratgebern, Kochbüchern, Kalorientabellen

Diabetes-Journal,
monatlich erscheinende Patienten-Zeitschrift, zu beziehen über Kirchheim-Verlag, Postfach 2524, 55015 Mainz, Fax 06131/9607070

Diabetiker-Ratgeber,
erscheint monatlich, kostenlos in den meisten Apotheken erhältlich

Gesundheitspaß Diabetes,
zu beziehen über den Kirchheim Verlag, Postfach 2524, 55015 Mainz, Fax 06131/9607070

Kirchheim-Verlag:
großes Sortiment an Diabetes-Literatur verfügbar, darunter didaktisch gute Einführungen für Diabetiker mit und ohne Insulin. Postfach 2524, 55015 Mainz, Fax 06131/9607070

Standl E: Kohlenhydrat- und Fettaustauschtabelle für Diabetiker. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-448-1
Hrsg. vom Ausschuß „Ernährung“ der „Deutschen Diabetes-Gesellschaft“

Grüneklee D, Mellmann E: Diabetes. Falken Verlag, Niedernhausen

Petzoldt R: Sprechstunde Diabetes. Gräfe und Unzer, München

Schumacher W, Toeller M, Gries FA: KH-Tabelle. Schätzhilfen für Kohlenhydratportionen. Kirchheim Verlag, Mainz 1994

Standl E, Mehnert H: Handbuch für Diabetiker. 6. Aufl. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-420-1

Toeller M, Schumacher W, Groote A, Klischan A: Kochen & Backen für Diabetiker. Falken Verlag, Niedernhausen

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Davidson JK: Clinical Diabetes Mellitus. A problem-oriented approach. 2nd ed. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-661802-5

Froesch ER, Schoenle EJ: Diabetes. 5. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-331905-1

Mehnert H, Schöffling K, Standl E, Usadel KH: Diabetologie in Klinik und Praxis. 4. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-512804-0

Standl E, Mehnert H: Handbuch für Diabetiker. 6. Aufl. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-420-1
Zeitschriften: „Aktuelle Ernährungsmedizin“
Hormone and Metabolic Research

2.2.4 Lipidstoffwechsel

Wilhelm Krone und Dirk Müller-Wieland

Grundlagen

Fettstoffwechselstörungen sind häufig und von klinischer Bedeutung, da sie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sind und im Falle der schweren Hypertriglyzeridämie eine akute Pankreatitis auslösen können.
Eine Hyperlipidämie ist definiert als eine erhöhte Konzentration des Cholesterins, der Triglyzeride oder beider Lipide im Plasma. Auf Grund der Bestimmung ihrer Plasmakonzentrationen werden in der Praxis

- Hypercholesterinämie
- Hypertriglyzeridämie
- kombinierte Hyperlipidämie

sowie primäre von sekundären Stoffwechselstörungen unterschieden. Die Ursache primärer Hyperlipoproteinämien sind überwiegend autosomal-dominant vererbte Gendefekte. Zahlreiche Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, metabolisches Syndrom, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Cholestase und Hepatitis sowie der Konsum von Alkohol und die Einnahme verschiedener Medikamente können mit einer sekundären Hyperlipidämie einhergehen. Vor Beginn einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie müssen diese Krankheiten ausgeschlossen werden. Die Auswahl der Behandlung orientiert sich individuell am Gesamtrisiko für die koronare Herzkrankheit.

Diagnostisches Vorgehen

Wünschenswert ist ein vollständiges, nüchtern gemessenes Lipidprofil mit der Bestimmung

- des Gesamtcholesterins
- der Triglyzeride und
- des HDL-Cholesterins

Für die Praxis kann die semiquantitative Berechnung des LDL-Cholesterins nach der Friedewald-Formel

LDL-Cholesterin = Gesamtcholesterin – HDL-Cholesterin – Triglyzeride:5 (mg/dl)

herangezogen werden; Voraussetzung:

- Nüchternserum ohne Chylomikronen
- Plasmatriglyzeride < 400 mg/dl

Therapeutisches Vorgehen

Zielwerte für die Behandlung einer Hypercholesterinämie beziehen sich auf die Beurteilung des koronaren Gesamtrisikos des Patienten (s. Tab. 2.2.17). Bei klinisch manifester koronarer Herzkrankheit (bekannter Herzinfarkt, Angina-pectoris-Symptomatik oder positivem Belastungs-EKG) werden LDL-Cholesterinwerte < 100 mg/dl angestrebt. Bei hypercholesterinämischen Patienten ohne klinisch manifeste koronare Herzkrankheit werden bei Vorliegen von mindestens zwei weiteren Risikofaktoren LDL-Cholesterinwerte < 130 mg/dl angestrebt, bei nur einem weiteren Risikofaktor, LDL-Cholesterinwert < 160 mg/dl sowie < 190 mg/dl bei isolierter Hypercholesterinämie. Als positive Risikofaktoren gelten das Alter (Männer über 45 Jahre, Frauen über 55), positive Familienanamnese für frühzeitige koronare Herzkrankheit, gegenwärtiges Zigarettenrauchen, arterielle Hypertonie, niedriges HDL-Cholesterin (< 35 mg/dl) und Dia-

betes mellitus. Bei HDL-Cholesterin über 60 mg/dl kann ein Risikofaktor in der Bilanz abgezogen werden. Bei Patienten mit hohem Risiko und klinisch manifester koronarer Herzkrankheit werden Plasmatriglyzeride < 200 mg/dl empfohlen.

Zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen kommen im wesentlichen

- diätetische Maßnahmen (Gewichtsreduktion, lipidsenkende Diät)
- körperliche Aktivitäten
- medikamentöse Therapie (Cholesterinsynthesehemmer, Ionenaustauscher, Nikotinsäure und Fibrate)

in Frage. Cholesterinsynthesehemmer und Ionenaustauscher senken überwiegend das Plasmacholesterin, Fibrate vor allem die Plasmatriglyzeride.

Große epidemiologische Studien haben gezeigt, daß eine medikamentöse Cholesterinsenkung sowohl die koronaren Komplikationen als auch die Gesamtletalität bei koronarkranken Patienten mit erhöhten sowie fast normalen Cholesterinwerten im Plasma stark herabgesetzt. Zahlreiche angiographisch kontrollierte lipidsenkende Studien haben ebenfalls gezeigt, daß die medikamentöse Cholesterinsenkung assoziiert ist mit einer drastischen Reduktion der kardiovaskulären Komplikationen, aber nur mit geringfügigen Veränderungen des koronaren Stenosegrades. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, daß die Behandlung mit Cholesterinsynthesehemmern nicht nur die Plasmacholesterinspiegel senkt, sondern möglicherweise auch zur Stabilisierung arteriosklerotischer Plaque beiträgt.

Tab. 2.2.17 **Hypercholesterinämie – Risikoorientierte Therapie**

Risiko	Zielwert für LDL-Cholesterin
sehr hohes Risiko – manifeste KHK – weitere Risikofaktoren	≤100 mg/dl
hohes Risiko – periphere arterielle Verschlußkrankheit und/oder hohes Plasmacholesterin – keine nachgewiesene KHK – hohes Plasmacholesterin – mind. 2 weitere Risikofaktoren oder Diabetes mellitus	<130 mg/dl
mäßig erhöhtes Risiko – keine nachgewiesene KHK – hohes Plasmacholesterin – ein weiterer Risikofaktor	<160 mg/dl
leicht erhöhtes Risiko – hohes Plasmacholesterin – kein Risikofaktor	≤190 mg/dl <190 mg/dl tolerabel
Koronare Risikofaktoren: Familienanamnese, Alter, Nikotin, Hypertonie, Diabetes mellitus, niedriges HDL-Cholesterin (<35 mg/ dl)	

Physiologische Aufgaben der Lipoproteine

Diagnostische und therapeutische Prinzipien bei Dyslipoproteinämien

Lipide sind im wäßrigen Milieu kaum löslich und bilden daher komplexe Aggregate mit Proteinen. Diese Lipoproteine transportieren Triglyzeride und Cholesterin im Plasma. Stoffwechselstörungen entstehen durch Veränderungen der Synthese und des Abbaus ihrer Bestandteile. Nach ihrer Dichte werden Lipoproteine als High-, Low- und Very-low-density-Lipoproteine (HDL, LDL, VLDL) bezeichnet. Chylomikronen und VLDL sind relativ groß sowie triglyzeridreich, wohingegen LDL vorwiegend Cholesterinester transportieren. Die HDL sind proteinreich, klein und enthalten relativ wenig Lipide. Ein Überblick über die Stoffwechselwege von Lipoproteinen ist schematisch in Abbildung 2.2.6 dargestellt. Es werden der exogene und endogene Lipidtransport sowie der Cholesterinrücktransport unterschieden.

Exogener Lipidtransport

Beim exogenen Lipidtransport werden in der intestinalen Mukosa Triglyzeride und Cholesterin aus der Nahrung in Chylomikronen eingebaut. Chylomikronen erreichen dann

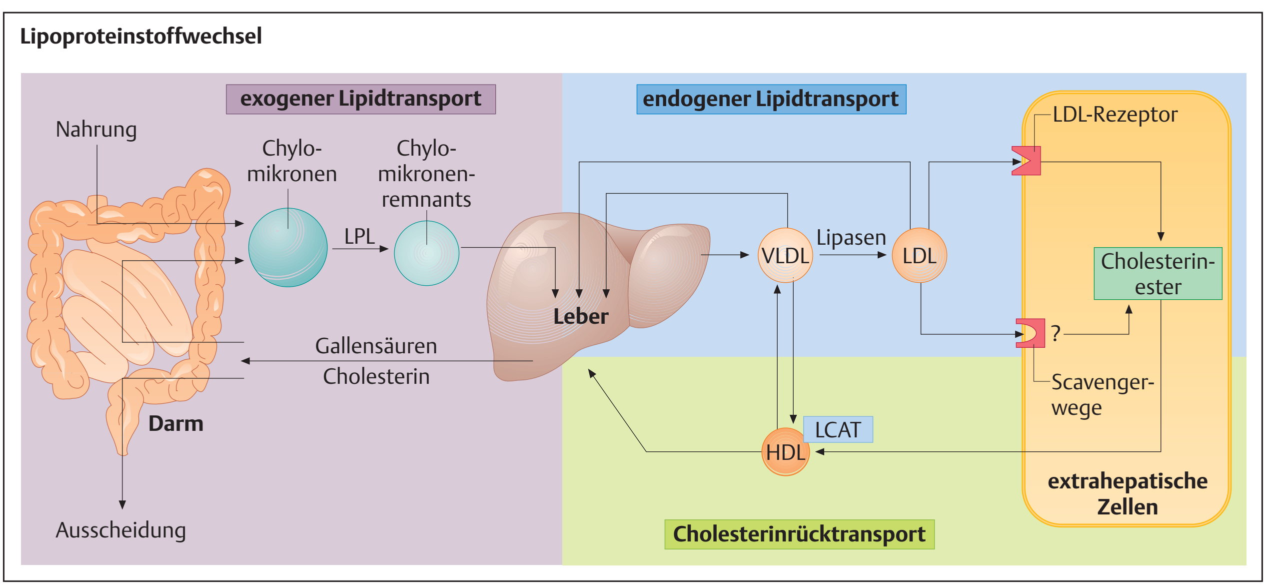


Abb. 2.2.6 Lipoproteinstoffwechsel: VLDL = Very-Low-Density-Lipoproteine, LDL = Low-Density-Lipoproteine, HDL = High-Density-Lipoproteine, LPL = Lipoproteinlipasen, LCAT = Lezithin-Cholesterin-Acyltransferase

über das intestinale Lymphsystem sowie den Ductus thoracicus die venöse Strombahn. Im Blutgefäßsystem werden Apoproteine mit anderen Plasmalipoproteinen ausgetauscht und Triglyzeride abgegeben, wodurch Chylomikronen-Remnants entstehen. Diese gelangen über das venöse System in die Leber, wo sie durch eine Apolipoprotein-E-vermittelte Bindung an spezifische Rezeptoren aufgenommen und abgebaut werden. Das so in die Leber aufgenommene Nahrungscholesterin wird zum einen mittels der Galle ausgeschieden, zum anderen über den endogenen Lipidtransport wiederum dem Körper zugeführt.

Endogener Lipidtransport

Bei einer kohlenhydratreichen Kost werden in der Leber vermehrt Triglyzeride gebildet, die zusammen mit Cholesterin als VLDL aus der Leber sezerniert werden. Diese VLDL-Partikel enthalten das Apolipoprotein B-100 und werden im Rahmen des endogenen Lipidtransportes im Kapillarbett durch Lipoproteinlipasen hydrolysiert, wodurch relativ cholesterinreiche IDL-(Intermediate-Density-Lipoproteine) und LDL-Partikel entstehen. Die LDL-Partikel werden dann via LDL-Rezeptoren in die Zellen aufgenommen. Ca. 70% des LDL-Cholesterins werden durch die Leber aus dem Plasma entfernt. Bei erhöhten Konzentrationen und dadurch bedingter verlängerter Verweildauer der LDL-Partikel im Plasma werden die LDL-Partikel vermehrt über LDL-rezeptorunabhängige Mechanismen in die Zellen aufgenommen sowie vermehrt oxidiert. Diese veränderten zellulären Aufnahmemechanismen der LDL-Cholesterin-Partikel spielen wahrscheinlich eine entscheidende Rolle bei der Entstehung arteriosklerotischer Läsionen.

Cholesterinrücktransport

Alle Zellen des Körpers können Cholesterin synthetisieren, aber keine kann Cholesterin abbauen. Dementsprechend ist der zelluläre Efflux von Cholesterin der erste Schritt im sog. Cholesterinrücktransport. Für diesen Rücktransport von Cholesterin aus peripheren Zellen zur Leber sind wahrscheinlich verschiedene Subklassen der HDL-Partikel sowie das Enzym LCAT verantwortlich.

Arteriosklerose

Kardiovaskuläre Komplikationen als Folge der Arteriosklerose sind immer noch mit weitem Abstand die häufigste Todesursache in der westlichen Hemisphäre. Zahlreiche epidemiologische Studien haben gezeigt, daß sich das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen mit dem Vorliegen von Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Zigarettenrauchen, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus erhöht.

Ätiopathogenese

An der Atherogenese sind Endothelzellen, Thrombozyten und Makrophagen sowie glatte Muskelzellen beteiligt. Pathophysiologisch spielen u. a. drei Phänomene eine Rolle:
- die Anreicherung von Lipiden in der Gefäßwand
- eine gesteigerte Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen
- die Bildung extrazellulärer Matrix

Das Endothel ist eine physiologische Barriere zwischen dem Blut und der Gefäßwand. Ferner reguliert das Endothel durch Sekretion vasokonstriktiver oder vasorelaxierender Substanzen den lokalen Gefäßtonus. Kommt es durch eine Hypercholesterinämie, Hypertonie oder z. B. Nikotinabusus zu einer veränderten Sekretion dieser endothelialen Substanzen oder zu einer mechanischen Veränderung der Endothelbarriere, können vermehrt Substanzen des Blutes, z. B. Entzündungszellen (Makrophagen) und/oder Lipoproteine (LDL) in die Gefäßwand einwandern und mit den glatten Gefäßmuskelzellen in Kontakt kommen. Hierdurch kommt es u. a. zu einer veränderten Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen, Lipidaufnahme sowie Zytokinfreisetzung durch Mastzellen bzw. Makrophagen und alterierter Bildung extrazellulärer Matrixproteine.
In den letzten Jahren haben zahlreiche pathomorphologische Untersuchungen und serielle Angiographien gezeigt, daß ca. ⅔ aller Herzinfarkte in Gefäßregionen auftreten, deren angiographischer Stenosegrad unter 50% liegt. Dies hat zu einer Änderung der bisherigen Vorstellungen, die man sich über atherosklerotische Plaques machte, und zu einem Umdenken geführt, denn es scheinen „stabile" und „instabile" Plaques vorzuliegen (s. Abb. 2.2.7).

Stabile versus instabile Plaque

Eine stabile Plaque ist charakterisiert durch
- ein verengtes Gefäßlumen
- einen kleinen lipidreichen Kern und
- hohe Stabilität auf Grund ihres hohen Anteils an extrazellulärer Matrix

die instabile bzw. vulnerable Plaque durch
- eine nichthochgradige Stenose
- einen großen lipidreichen Kern und
- eine dünne extrazelluläre Matrix

Eine Fissur der dünnen extrazellulären Matrix kann zu akuten Komplikationen einer koronaren Plaque führen, beispielsweise zu einer instabilen Angina pectoris oder einem akuten Myokardinfarkt. Bei der Plaquedestabilisierung scheint ein erhöhter Abbau der extrazellulären Matrix eine entscheidende Rolle zu spielen. Diese wird bedingt durch eine verminderte Bildung bei Apoptose glatter Gefäßmuskelzellen sowie einen erhöhten Abbau durch Metalloproteinasen, insbesondere durch aktivierte Mastzellen und Makrophagen. An der Aufklärung, welche pathophysiologischen Mechanismen zu einer verminderten extrazellulären Matrix führen, wird zur Zeit geforscht; untersucht wird auch, ob mit therapeutischen Mitteln eine Plaquestabilisierung zu erreichen ist.

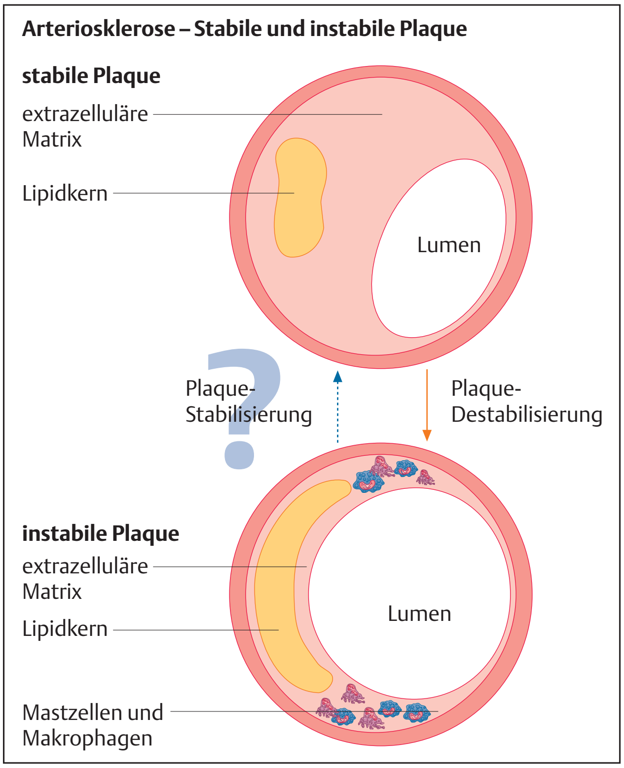


Abb. 2.2.7 Arteriosklerose – Stabile und instabile Plaque (modifiziert nach Libby und Davies)

Diagnostik

Während sich die Leistungsfähigkeit eines Organs unter definierten Bedingungen (Belastungs-EKG bei KHK, Gehstrekke bei arterieller Verschlußkrankheit) überprüfen läßt, sind die diagnostischen Möglichkeiten zur Beurteilung von Gefäßveränderungen von der Zugänglichkeit der Gefäße begrenzt. Dopplersonographisch können beispielsweise nichtinvasiv bereits frühzeitige Gefäßwandveränderungen der A. carotis erfaßt werden, invasive angiographische Verfahren werden zur Beurteilung des Stenosegrads herangezogen. Zur Zeit wird der Stellenwert des intrakoronaren Ultraschalls (IVUS) zur Beurteilung der koronaren Plaquestruktur evaluiert.

Therapie

Bei der koronaren Herzkrankheit sollten vor allem die Risikofaktoren reduziert werden. Substanzen wie Betablocker, Acetylsalicylsäure, Östrogene oder Cholesterinsynthesehemmer können möglicherweise auch die instabilen bzw. vulnerablen Plaques günstig beeinflussen. Zur Behandlung der Plaques im Stromgebiet der A. carotis werden Cholesterinsynthesehemmer und Aspirin, bei der arteriellen Verschlußkrankheit Aspirin eingesetzt. Bei der Therapie der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit sowie zur Verhinderung einer Restenosierung nach PTCA werden erste gentherapeutische Ansätze verfolgt.

Primäre Hyperlipoproteinämien

Primäre Hyperlipoproteinämien sind bedingt durch genetische Defekte, die eine erhöhte Synthese und/oder den Abbau der Lipoproteine und/oder ihrer Bestandteile, z.B. Apoproteine, verursachen. Defekte regulativer Mechanismen des Fettstoffwechsels, z.B. Rezeptoren von Lipoproteinen sowie Strukturen von Apoproteinen selbst oder deren Enzymen, führen häufig zu charakteristischen Veränderungen der Plasmalipide (s. Tab. 2.2.18).

Hypercholesterinämie

Grundlagen

Eine primäre Hypercholesterinämie wird bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, familiär kombinierter Hyperlipidämie und sog. polygener Hypercholesterinämie gefunden.

Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie ist eine autosomal-dominant vererbte Störung und tritt heterozygot mit einer Häufigkeit von 1 : 500 auf. Verursacht wird sie durch verschiedene genetische Defekte im LDL-Rezeptorgen. Diese strukturellen Veränderungen führen zu funktionellen Störungen des LDL-Rezeptorproteins, beispielsweise verminderte Synthese, Transport, Internalisierung oder reduzierte Bindung des LDL-Partikels an den Rezeptor auf der Zelloberfläche. Hierdurch wird der Abbau des LDL-Cholesterins vermindert, und die Plasmakonzentration von LDL-Cholesterin steigt an. Bei homozygoten Patienten mit komplett fehlendem LDL-Rezeptor wird das LDL ausschließlich über sog. „Scavenger-Rezeptoren" Wege abgebaut. Durch die fehlenden hepatischen LDL-Rezeptoren werden die Vorläufer (IDL) auch vermindert abgebaut und damit vermehrt in LDL umgewandelt. Ferner wird die hepatische Cholesterinbiosynthese nicht supprimiert, und es kommt zusätzlich zu einer vermehrten Produktion von LDL-Partikeln.

Familiär kombinierte Hyperlipidämie

Die familiär kombinierte Hyperlipidämie ist eine autosomal-dominant vererbte Stoffwechselstörung, bei der die betroffenen Familienangehörigen unterschiedliche Phänotypen von LDL-Partikeln aufweisen (Fredrickson-Klassifikation IIa, IIb oder IV, s. Tab. 2.2.18). Diese Stoffwechselstörung scheint durch eine Überproduktion von VLDL- bzw. LDL-Partikeln durch die Leber bedingt zu sein. Sie ist die häufigste genetische Form einer Stoffwechselstörung und wird bei ca. 30% aller Familienangehörigen von Patienten mit einem Myokardinfarkt beobachtet.

Polygene Hypercholesterinämie

Die Ursachen einer polygenen Hypercholesterinämie sind bislang ungeklärt. Bei ihr liegt keine monogene Form der Hypercholesterinämie vor, und wahrscheinlich spielen verschiedene genregulatorische Veränderungen eine Rolle.

Tab. 2.2.18 **Primäre Hyperlipoproteinämien – Charakterisierung**

Erkrankung	Klassifikation (Frederickson)	Defekt	Lipoprotein-erhöhung	typische Plasma-werte (mg/dl)
Hypercholesterinämie				
– familiäre Hypercholesterinämie	IIa	LDL-Rezeptor	LDL	Chol 350–600
– familiärer Apo B-100-Defekt	IIa	defektes Apo B-100	LDL	Chol 250–600
Hypertriglyzeridämie				
– familiäre Hypertriglyzeridämie	IV (V)	mehrere	VLDL (Chylo)	TG 500 Chol 200
– familiärer Lipoproteinlipasemangel	I	mangelnde LPL	Chylo	TG 10000 Chol 500
– familiärer Apo C-II-Mangel	I, V	Mangel des Apoproteins C-II	VLDL	
– familiäres Typ-V-Syndrom	V (IV)	mehrere	Chylo (VLDL)	TG 2000
kombinierte Hyperlipidämie				
– familiäre Typ-III-HLP	III	Apo E 2/2	Remnants	TG 350 Chol 400
– familiäre kombinierte HLP	IIa/IIb/IV	mehrere (VLDL-Produktion erhöht)	VLDL/LDL	TG 100–500 Chol 250–400

Chol = Cholesterin, TG = Trigyzeride, Chylo = Chylomikronen, VLOL = Very-Low-Density-Lipoprotein, LDL = Low-Density-Lipoprotein, Apo = Apoprotein

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Charakteristisch für familiäre Hypercholesterinämien ist das Auftreten von Sehnenxanthomen, die typischerweise über den Extensorensehnen der Hände, der Ellenbogen, der Patella und über den Achillessehnen gefunden werden. Gelegentlich werden planare Xanthome in den Handinnenflächen und Kniekehlen beobachtet. Hingegen haben Patienten mit einer familiär kombinierten Hyperlipidämie und polygenen Hypercholesterinämie meist keine typischen körperlichen Befunde.

Diagnostisches Vorgehen

Bei der familiären Hypercholesterinämie liegen die Plasmacholesterinkonzentrationen bei der heterozygoten Form meist im Bereich von 350–600 mg/dl, bei homozygoten Kindern finden sich Cholesterinspiegel in der Regel von über 600 mg/dl. Die polygene Hypercholesterinämie ist definiert als ein LDL-Cholesterin im Plasma oberhalb der 95. Perzentile, bei der eine monogene Form der Hypercholesterinämie nicht nachgewiesen werden kann. Bei der familiär kombinierten Hyperlipidämie finden sich unterschiedliche Phänotypen, häufig assoziiert mit leichten Erhöhungen der Plasmatriglyzeride. Klinisch und laborchemisch sind Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie oder polygenen Hypercholesterinämie meist nicht zu unterscheiden von Patienten mit einem familiären Apo-B-100-Defekt. Abzugrenzen hiervon ist eine Hyper-Apo-B-Lipoproteinämie, die definiert wird durch ein erhöhtes LDL-Apo-B über 130 mg/dl bei einem LDL-Cholesterinspiegel im Plasma unterhalb der 90. Perzentile und normalen oder erhöhten Triglyzeriden.

Kardiovaskuläres Risiko

Zur weiteren Diagnostik gehören eine Analyse der übrigen Familienmitglieder, ggf. genetische LDL-Rezeptor-Studien und insbesondere eine weitere kardiovaskuläre Abklärung. Das koronare Risiko ist bei allen Formen der primären Hypercholesterinämie erhöht. Bis zum Alter von 60 Jahren haben 85% aller Männer und 50% aller Frauen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie einen Myokardinfarkt erlitten. Das koronare Risiko ist bei Patienten mit familiärkombinierter Hyperlipidämie ebenfalls hoch. Typischerweise erleiden die Männer im Alter von ca. 40–50 Jahren (bei Frauen 10–15 Jahre später) eine symptomatische koronare Herzerkrankung. Bei Patienten mit prominenten Sehnenxanthomen ist die Prävalenz von klinischrelevanten Koronarstenosen wahrscheinlich. Patienten mit einer homozygoten Form der Hypercholesterinämie sind am schwersten betroffen und entwickeln Zeichen der koronaren Arteriosklerose schon im Alter von 10–15 Jahren. Herzinfarkte bei Kindern im Alter von 1,5–3 Jahren sind berichtet worden.
Neuere Befunde weisen darauf hin, daß die Karotis-Duplex-Sonographie in der Diagnostik hilfreich sein kann. Frühe sonographisch nachgewiesene Veränderungen der Karotis-Intima-Media-Verdickungen sind bei verschiedenen Hypercholesterinämien beschrieben worden, und es scheint eine relativ gute Korrelation zu Veränderungen im Koronarsystem zu bestehen.

Therapie

Extrakorporale Eliminationsverfahren

Bei der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie kann keine medikamentöse Cholesterinsenkung erreicht werden, da diese Patienten keine LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche haben, die induziert werden können. Das Mittel der Wahl bei diesen Patienten ist die spezifische Elimination des LDL-Cholesterins aus dem Patientenplasma. Diese extrakorporalen LDL-Eliminationsverfahren senken effektiv die LDL-Konzentration. Andere Risikofaktoren wie Fibrinogen und Lp(a) werden ebenfalls gesenkt.

Medikamentöse Behandlung

Cholesterinsynthesehemmer

Bei Patienten mit heterozygoter familiärer und polygener Hypercholesterinämie sowie mit familiärkombinierter Hyperlipidämie werden Zielwerte für die Behandlung einer

Hypercholesterinämie nach dem Gesamtrisiko der Patienten angestrebt. Dementsprechend sollte nach einer evtl. Gewichtsreduktion und einer allgemeinen Empfehlung einer lipidsenkenden Diät (weniger als 300 mg Nahrungscholesterin pro Tag, 30 Kalorien% oder weniger durch Fett und nicht mehr als 10% davon als gesättigte Fettsäuren) eine medikamentöse Behandlung angestrebt werden. Mittel der Wahl zur Cholesterinsenkung sind Cholesterinsynthesehemmer (z.B. Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastitin und Cerivastitin), die kompetitiv das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese, die HMG-CoA-Reduktase, hemmen. Hierdurch wird u.a. die LDL-Rezeptorzahl erhöht und das Serumcholesterin um 30–40% sowie das LDL-Cholesterin um 35–45% gesenkt. Die Triglyzeride werden ebenfalls leicht erniedrigt (10–15%) und das HDL-Cholesterin leicht erhöht (ca. 5%).
Unerwünschte Wirkungen: Obwohl Transaminasenerhöhungen selten sind, sollten die Transaminasen ca. sechs Wochen nach Beginn der Behandlung, dann nach drei Monaten und anschließend halbjährlich bestimmt werden. Sollten die Transaminasen im Serum das Dreifache der oberen Norm überschreiten, muß die Behandlung abgebrochen werden. Geringe und meist transiente Erhöhungen der Kreatininkinase werden gelegentlich beobachtet, symptomatische Myopathien mit Muskelschmerzen und Erhöhung der CPK bis zum Zehnfachen der oberen Norm sind sehr selten.

Ionenaustauscher

Bei leichteren Formen der Hypercholesterinämie oder in der Kombinationsbehandlung sind auch Ionenaustauscher indiziert. Sie werden nicht resorbiert, reduzieren die Resorption von Gallensäuren im Darm und steigern dementsprechend die Gallensäureproduktion. Die Senkung des LDL-Cholesterins und Serum-Cholesterins beträgt ca. 20%. Zu beachten ist, daß die Triglyzeride dabei leicht ansteigen können. Werden diese Substanzen nicht einschleichend über mehrere Wochen gegeben, führen sie häufig zu gastrointestinalen Beschwerden und insbesondere zu Obstipation.

Nikotinsäure

Bei kombinierten Hyperlipidämie ist Nikotinsäure ebenso wie zur Kombinationsbehandlung bei schweren Hypercholesterinämien indiziert. Nikotinsäure und ihre Derivate senken die VLDL- sowie IDL-Produktion und damit abhängig vom Typ der Stoffwechselstörung die Serumtriglyzeride und das Serumcholesterin unterschiedlich stark. Die Behandlung sollte einschleichend begonnen werden. Damit können unerwünschte Nebenwirkungen, vor allem Juckreiz und Flush, die bereits bei Behandlungsbeginn auftreten, gering gehalten werden. Weitere Nebenwirkungen sind
- Hyperurikämie
- Verschlechterung der Glukosetoleranz
- Erhöhung der Leberenzyme, Cholestase

Hypertriglyzeridämie

Den verschiedenen Hypertriglyzeridämien liegen unterschiedliche genetische Defekte der Lipoproteinlipase, des Apolipoproteins C-II u.s.w. zugrunde. Die Prädisposition zur Hypertriglyzeridämie sowie jede primäre Hypertriglyzeridämie können sich durch sekundäre Faktoren verschlechtern und behandlungsbedürftig werden. Typisch für die Hypertriglyzeridämie ist eine Erhöhung der Chylomikronen (Typ-I), der VLDL-Fraktion (Typ-IV) oder beider Lipoproteinfraktionen (Typ V, s. Tab. 2.2.18).

Klinisches Bild und Diagnostik

Klinisch auffallend sind tuberoeruptive Xanthome, erhabene erythematöse noduläre Läsionen, die sich zu großen Läsionen vereinen können. Sie treten bevorzugt in druckabhängigen Stellen auf, wie z.B. Ellenbeuge, Knie, Gesäß, und sind prinzipiell nach Reduktion der Hypertriglyzeridämie reversibel.
Bei der Blutabnahme sollte darauf geachtet werden, daß die Bestimmung der Triglyzeride nach mindestens 12 stündiger Nahrungskarenz erfolgt. Während dieser Zeit ist die Aufnahme von Wasser oder kalorienfreien Flüssigkeiten gestattet, während Alkoholkonsum zu einer akuten Erhöhung der Triglyzeridwerte führen kann und deshalb ca. 72 h vor Blutentnahme vermieden werden sollte. Sekundäre Ursachen für eine Hypertriglyzeridämie, vor allem eine mögliche Glukoseintoleranz, sollten mit einem oralen Glukosetoleranztest ausgeschlossen oder bestätigt werden. Bei Triglyzeridwerten über 1000 mg/dl ist das Pankreatitisrisiko erhöht.

Therapie

Bei der Behandlung der Hypertriglyzeridämie steht die Beseitigung sekundärer Ursachen im Vordergrund. Erhöhte Triglyzeride sprechen sehr gut an auf
- Gewichtsreduktion
- Alkoholkarenz
- körperlicher Aktivität

Allein eine Senkung des Körpergewichts um ca. 10% kann erhöhte Triglyzeride im Plasma normalisieren. Bei der diätetischen Beratung ist insbesondere darauf zu achten, daß – im Gegensatz zur Diät-Beratung bei Patienten mit Hypercholesterinämie – eine Reduktion von schnell resorbierbaren Kohlenhydraten anzustreben ist.
Therapieziel bei schwerer Hypertriglyzeridämie ist die Vermeidung einer Pankreatitis. Zur Zeit besteht immer noch kein Konsens zur medikamentösen Behandlung bei mäßiger Erhöhung der Triglyzeride, z.B. 200–400 mg/dl, mit gleichzeitig niedrigem HDL-Cholesterin, aber normalen LDL-Cholesterin-Konzentrationen. Bei koronaren Hochrisikopatienten sollte nach dem Ausschöpfen aller nichtpharmakologischen Maßnahmen eine medikamentöse Behandlung erwogen werden. Hierbei werden dann Plasmatriglyzeride <200 mg/dl angestrebt.
Medikamentös haben sich Fibrate bewährt. Diese erhöhen die Aktivität der Lipoproteinlipase, steigern den Abbau der VLDL-Triglyzeride und fördern den Einbau von Cholesterin in die HDL. Fibrate senken die Serum-Triglyzerid-Spiegel effektiv, und das LDL-Cholesterin wird um 5–25% vermindert. Unerwünschte Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Myositis, Impotenz und Erhöhung der Leberenzyme; auf eine Interferenz mit Antikoagulanzien muß geachtet werden.

Kombinierte Hyperlipidämie

Gleichzeitige Erhöhung von Cholesterin (280–700 mg/dl) und von Triglyzeriden (300–1500 mg/dl) im Serum.

Grundlagen

Ätiopathogenese

Für die Erhöhung von LDL bei bestehender Hypertriglyzeridämie (Typ IIb) können sekundäre Faktoren ebenso verantwortlich sein wie familiäre Hypercholesterinämie, familiär kombinierte Hyperlipidämie oder andere genetische Defekte. Die erhöhten VLDL-Spiegel sind meistens mit niedrigen HDL-Konzentrationen im Plasma assoziiert. Bei vielen Patienten mit phänotypischer Typ-IIb-Hyperlipoproteinämie wird die primär genetische Prädisposition durch sekundäre Faktoren wie Typ-2-Diabetes, Adipositas oder erhöhte Alkoholzufuhr klinisch manifest.

Ursache ist entweder eine Erhöhung normal zusammengesetzter LDL- und VLDL-Partikel (Typ IIb) oder das Auftreten abnormaler Chylomikronen- und VLDL-Remnant-Partikel, die typisch für die Dysbetalipoproteinämie (Typ III) sind (s. Plus 2.2.14). Die Differenzierung zwischen Typ IIb und Typ III erfolgt durch den Nachweis abnormer cholesterinreicher VLDL-Partikel durch Ultrazentrifugation bzw. durch Analyse der Apoproteine E in der isoelektrischen Fokussierung.
Beschrieben sind einzelne Fälle von kombinierter Hyperlipidämie auf dem Boden eines hepatischen Lipoproteinlipase-Mangels.

PLUS

2.2.14 Dysbetalipoproteinämie

Typ-III-Hyperlipoproteinämie bzw. die Dysbetalipoproteinämie oder „Broad-Beta"-Krankheit ist eine seltene Stoffwechselstörung (0,01–0,04% der Bevölkerung), charakterisiert durch das Vorhandensein abnormer VLDL- und IDL-Lipoproteinpartikel (d1,006–1,019) bzw. ein hohes Verhältnis von Cholesterin zu Triglyzeriden in den Lipoproteinen des Plasmas. Patienten mit dieser Erkrankung sind gewöhnlich homozygot für ein bestimmtes Allel des Apoproteins E (E-2-Allel). Die Plasmakonzentrationen des Cholesterins liegen im Bereich von 300–600 mg/dl und der Triglyzeride bei 400–800 mg/dl.
Klinisch haben die Patienten mit Typ-III-Hyperlipoproteinämie palmare und tuberöse Xanthome sowie ein erhöhtes Risiko für die koronare sowie periphere arteriosklerotische Gefäßkrankheit. Klinisch wegweisend für diese Erkrankung sind chrakteristische „Xanthoma striatum palmaris" und „tuberoeruptive Xanthome". Die Xanthoma striatum palmaris befinden sich an den Händen, können die einzige Hautmanifestation dieser Erkrankung sein und variieren von einer gelb-orangen Verfärbung der Handlinien bis zu Hautabhebung bzw. großen tuberösen Xanthomen. Die tuberoeruptiven Xanthome bestehen aus erhabenen erythematösen nodulären Läsionen (Durchmesser > 0,5 cm), die sich zu großen Läsionen vereinen können. Sie treten bevorzugt an druckabhängigen Stellen auf, wie z. B. Ellenbeuge, Knie und Gesäß. Xanthelasmen und Arcus corneae sind ungewöhnlich bei Patienten mit Typ-III-HLP.
Die phänotypische Manifestation der Typ-III-HLP findet man zu 60–80% bei Männern und kaum im Alter unter 20 Jahren. Typischerweise ist das klinische Bild dieser Fettstoffwechselstörung sehr häufig assoziiert mit anderen sekundären Faktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus und Hypothyreose. Adipositas besteht bei 75% der Patienten. Die Entwicklung einer klinisch manifesten Hyperlipidämie entsteht hingegen nur in ca. 5% der homozygoten Patienten, wenn zusätzlich eine erhöhte hepatische Produktion von VLDL vorliegt, die meistens durch sekundäre Faktoren bedingt ist. Die Typ-III-HLP ist ein sehr anschauliches Beispiel für die Interaktion einer genetischen Prädisposition und Umweltfaktoren bei der klinischen Manifestation einer Stoffwechselkrankheit.

Therapie

Bei der Therapie sollten neben diätetischen Maßnahmen vor allem auch die sekundären Ursachen bzw. Faktoren vermieden bzw. behandelt werden. In der medikamentösen Behandlung hat sich der Einsatz von Fibraten bewährt.

Sekundäre Hyperlipoproteinämien

Zahlreiche und oft auftretende Erkrankungen gehen mit einer sekundären Hyperlipidämie einher. Vor Beginn einer lipidsenkenden Therapie müssen diese Erkrankungen ausgeschlossen werden. Häufige Ursachen sekundärer Dyslipoproteinämien sind falsche Ernährung, vermehrter Alkoholkonsum, diabetische oder hypothyreote Stoffwechsellage, Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen sowie hormonelle und medikamentöse Behandlung (s. Tab. 2.2.19).
Endogene Östrogene, vor allem Östradiol, beeinflussen den Lipidstoffwechsel und können das koronare Risiko senken. Das Lipoproteinprofil von Frauen hängt von der jeweiligen hormonellen Situation (Einnahme von Ovulationshemmern, Schwangerschaft, Menopause) ab. Mit Eintritt der Menopause geht die kardioprotektive Wirkung der Östrogene zurück, und das kardiovaskuläre Risiko nimmt zu; eine Östrogensubstitution in der Menopause kann das koronare Risiko reduzieren. Die reine Gabe von Östrogenen in der Postmenopause führt zu einer Senkung des LDL-Plasmacholesterins von 10–15% und zu einem signifikanten Rückgang kardiovaskulärer Komplikationen. Ovulationshemmer erhöhen die Triglyzeridsynthese und sind bei Hypertriglyzeridämie nicht zu empfehlen. Bei Frauen mit Hypercholesterinämie sind Ovulationshemmer kontraindiziert, wenn ein zusätzliches Thromboserisiko besteht.

Tab. 2.2.19 **Sekundäre Hyperlipoproteinämie – Charakterisierung**

Erkrankung	Klassifikation (Fredrickson)	Lipoproteinerhöhung
Diabetes mellitus	IV (V)	VDL (Chylo)
Hypothyreose	IIa (III)	LDL (IDL)
Nierenerkrankungen		
– chronische Niereninsuffizienz und Dialyse	IV	VLDL, HDL
– Nierentransplantation und immunsuppressive Therapie	IIa, IIb	TG, LDL, VLDL
– nephrotisches Syndrom	IIb (IIa)	LDL (VLDL)
Leber- und Gallenerkrankungen		
– Hepatits	IIb, IV	VLDL, LDL
– Cholestase		Chol, PL
Alkohol	IV	VLDL
Medikamente z. B. Kontrazeptiva, Kortison, Androgene, Betablocker, hochdosierte Thiazide	IIa, IIb, IV	VLDL, LDL, HDL

Chol = Cholesterin, PL = Phospholipide, Chylo = Chylomikronen, VLDL = Very-Low-Density-Lipoproteine, LDL = Low-Density-Lipoproteine, HDL = High-Density-Lipoproteine, IDL = Intermediate-Density-Lipoproteine

Fettstoffwechselstörungen bei Diabetes mellitus

Mehr als die Hälfte aller Patienten mit Diabetes mellitus haben Hyper- bzw. Dyslipoproteinämien, die durch verschiedenste Formen charakterisiert sind und u. a. durch die Qualität der Stoffwechseleinstellung beeinflußt werden. Typische Veränderungen der Plasmalipide bzw. -lipoproteine sind eine Hypertriglyzeridämie, Erniedrigung des HDL-Cholesterins und – seltener – eine Hypercholesterinämie.

Hypertriglyzeridämie

Eine Hypertriglyzeridämie bei Diabetes mellitus ist häufig durch eine Erhöhung der VLDL verursacht. Eine Erhöhung der Plasmakonzentration von VLDL bei Patienten mit Diabetes mellitus scheint ein kardiovaskulärer Risikofaktor zu sein, insbesondere wenn die HDL-Cholesterinspiegel erniedrigt sind. Sie kann durch eine erhöhte Synthese der VLDL in der Leber sowie durch ihren verminderten Abbau bedingt sein. Beides – eine Erhöhung der VLDL-Syntheserate in der Leber und ein verminderter nichthepatischer Abbau der VLDL durch eine Verminderung der Lipoproteinlipaseaktivität – ist bei Insulinmangel und/oder Insulinresistenz nachgewiesen. Die Zusammensetzung der VLDL-Partikel ist beim Diabetes mellitus verändert. Die Partikel können größer und reicher an Triglyzeriden sein und Veränderungen ihrer Apoproteine C und E haben. Die Apoproteine C und E sind wichtige Regulatoren des enzymatischen und rezeptorvermittelten Abbaus der VLDL.
Bei schlechter diabetischer Stoffwechseleinstellung und dem damit verminderten Abbau von VLDL nimmt die HDL-Konzentration im Plasma ab. Die Bildung des HDL ist eng mit dem enzymatischen Abbau triglyzeridreicher Lipoproteine assoziiert und korreliert mit der Höhe des Insulinspiegels bzw. dem Grad der Insulinresistenz. Bei optimaler Insulineinstellung, z. B. bei Verwendung von Insulinpumpen, werden normale und teilweise auch erhöhte HDL-Spiegel gefunden. Beim Diabetes mellitus Typ 2 steigen die HDL-Spiegel im Plasma auch bei noch so guter Stoffwechseleinstellung häufig nicht adäquat an; Ursache könnte eine erhöhte HDL-Verstoffwechselung bei Hyperinsulinämie sein.

Hypercholesterinämie

Ursache der Hypercholesterinämie sind erhöhte LDL-Plasmakonzentrationen, die nachgewiesenermaßen mit einem erhöhten Arterioskleroserisiko assoziiert sind.
Die Erhöhung der LDL geht beim Diabetes mellitus unter anderem auf einen verminderten LDL-rezeptorvermittelten Abbau zurück. Insulin erhöht die Zahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche durch eine Aktivierung der Genexpression des LDL-Rezeptors. Demzufolge kann ein Insulinmangel oder eine verminderte Insulinwirkung zu einer erniedrigten LDL-Rezeptor-Aktivität führen. Der verminderte LDL-Abbau bedingt ein Ansteigen der LDL-Cholesterinspiegel im Blut und führt damit zu einem erhöhten Arterioskleroserisiko.
Eine weitere pathogenetische Ursache des LDL-Anstiegs im Plasma ist möglicherweise die Modifikation des Rezeptorliganden, da beim Diabetes mellitus die LDL durch Glykolysierung, Oxidierung und Triglyzeridanreicherung verändert sind. Triglyzeridreiche LDL-Partikel zeigen eine geringere Rezeptorbindung in Fibroblasten. Eine Glykolysierung der LDL wird durch eine Hyperglykämie verursacht, die wiederum zu einer reduzierten zellulären Aufnahme der LDL über die LDL-Rezeptoren führt. Auf der anderen Seite werden glykolysierte und beim Diabetes mellitus durch Gefäßzellen vermehrt oxidierte LDL von Makrophagen aufgenommen, diese stimulieren die Veresterung und Ablagerung von Cholesterin. Diese Aufnahme und Ablagerung von Cholesterinestern in die Makrophagen der Gefäßwände ist höchstwahrscheinlich das Korrelat für „Schaumzellen“, eine typische Erscheinung der atherosklerotischen Plaques.

Therapie

Therapieziele
- Gesamtcholesterin < 200 mg/dl
- LDL-Cholesterin < 130 mg/dl
- Triglyzeride < 150 mg/dl

Die Therapie der Hyperlipidämie beim Diabetes mellitus umfaßt Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität. Die Blutdruckmittel sollten, wenn möglich, durch lipidneutrale Antihypertensiva ersetzt und blutfetterhöhende Medikamente abgesetzt werden. Eine Normalisierung des Blutzuckers führt in der Regel zu einer drastischen Senkung von VLDL und der Triglyzeride sowie zu einem Rückgang des Cholesterins und der LDL. Gewichtsabnahme und körperliche Bewegung senken nicht nur die Blutzucker-, Cholesterin- und Triglyzeridspiegel, sondern erhöhen auch das HDL.

Fettstoffwechselstörungen bei Hypothyreose

Neben dem Diabetes mellitus ist die Hypothyreose die häufigste endokrine Ursache sekundärer Hyperlipidämien. Prinzipiell können alle Lipid-Phänotypen auftreten, führend sind Plasmacholesterinspiegel von 250–600 mg/dl mit oder ohne Erhöhung der Plasmatriglyzeride (s. Tab. 2.2.19).

Das Ausmaß der Hyperlipidämie scheint mit dem funktionellen Ausmaß der Hypothyreose zu korrelieren. Wird die Schilddrüsenunterfunktion gleichzeitig von einer familiären Hyperlipidämie begleitet, sind die Plasmaveränderungen der Lipide stärker ausgeprägt. So können bei jungen Patienten mit heterozygoter Form der familiären Hypercholesterinämie bei gleichzeitiger Hypothyreose Xanthome gefunden werden, die in Ausmaß und Schweregrad denen der Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ähneln.
Ein entscheidender Pathomechanismus der Hypercholesterinämie bei hypothyreoter Stoffwechsellage scheint ein verminderter rezeptorvermittelter Abbau der LDL zu sein. Ferner sind die biliäre Exkretion des Cholesterins sowie die Lipoproteinlipaseaktivität vermindert, die wiederum den Abbau der Plasmatrigylzeride regulieren.
Die Substitution der Hypothyreose mit Schilddrüsenhormonen normalisiert die erhöhten Plasmalipide in der Regel innerhalb von 3–6 Wochen. Auf Grund der engen Beziehung zwischen Fettstoffwechsel und Schilddrüsenfunktion sollte bei jedem Patienten mit Hyperlipidämie die Hormone überprüft werden.

Fettstoffwechselstörungen bei Nierenerkrankungen

Veränderungen der Plasmalipide und der Plasmalipoproteine sind bei Nierenerkrankungen häufig. Grundsätzlich müssen drei unterschiedliche klinische Situationen auseinandergehalten werden: die chronische Niereninsuffizienz mit Dialysebehandlung, der nierentransplantierte Patient unter immunsuppressiver Therapie und das nephrotische Syndrom.

Chronische Niereninsuffizienz

Charakteristisch bei chronischer bzw. terminaler Niereninsuffizienz und Patienten mit regelmäßiger Dialysebehandlung ist eine Hypertriglyzeridämie durch eine Erhöhung der VLDL (Typ IV). Erhöhte Plasmakonzentrationen des triglyzeridreichen Lipoproteins β-VLDL und verminderte HDL-Spiegel können ebenso gefunden werden wie eine veränderte Zusammensetzung der verschiedenen Lipoproteine, d. h. erhöhte Konzentrationen von Triglyzeriden und relativ veränderter Gehalt verschiedener Apoproteine. Reduzierte Aktivität der Lipoproteinlipase und verminderter Abbau der Triglyzeride führen zu einer Akkumulation im Plasma.

Nierentransplantation unter immunsuppressive Therapie

Nach Nierentransplantation mit konsekutiver immunsuppressiver Therapie sinken meistens die Triglyzeridspiegel, während das Cholesterin im Plasma ansteigt. Es kommt zur Ausbildung einer Hypercholesterinämie Typ IIa und IIb, da LDL-Cholesterin und VLDL-Cholesterin ansteigen.

Nephrotisches Syndrom

Über die Hälfte der Patienten mit einem nephrotischen Syndrom zeigen Veränderungen der Plasmalipide und der Lipoproteine, wobei die verschiedenen Ausprägungen und der Grad der Ausprägung möglicherweise auf den unterschiedlichen Ursachen und funktionellen Einschränkungen der Nierenfunktion beruhen. Typ IIb wird am häufigsten gefunden, bei Remission des nephrotischen Syndroms geht auch die Hyperlipidämie zurück.

Therapie

Bei der Therapie renal bedingter Hyperlipidämie ist zu berücksichtigen, daß die Haupttodesursache dieser Patientengruppe kardiovaskuläre Komplikationen sind. Bisher konnte nicht gezeigt werden, daß eine Behandlung der Hyperlipidämie bei Nierenerkrankungen die Morbidität und Mortalität senkt. Trotzdem sollten diese Patienten wegen des kardiovaskulären Risikos entsprechend behandelt werden. Werden Lipidsenker eingesetzt, muß die Dosierung dem Grad der Niereninsuffizienz angepaßt werden. Bei transplantierten Patienten wurde der Einsatz von HMG-CoA-Reduktasehemmern lange Zeit als kontraindiziert angesehen, da diese Substanzen bei gleichzeitiger Therapie mit Ciclosporin A zu schweren Rhabdomyolysen führen können. Bei Verordnung von CSE-Hemmern sollte die Behandlung einschleichend und niedrig dosiert begonnen und engmaschig (Kreatininkinase, Transaminasen im Serum) kontrolliert werden.

Fettstoffwechselstörungen bei Leber- und Gallenerkrankungen

Die Leber spielt eine entscheidende Rolle im gesamten Fettstoffwechsel, weshalb hepatozelluläre und cholestatische Erkrankungen zu qualitativen und quantitativen Veränderungen der Lipoproteine im Plasma führen.
Die Kombination von parenchymatösen und cholestatischen Störungen führt über einen verminderten Gallenfluß typischerweise zu einer Hyperlipidämie. Diese wird immer bei einer biliären Zirrhose und biliären Atresie beobachtet; das Cholesterin im Plasma steigt auf über 1,500 mg/dl an. Klinisch imponieren eruptive und planare Xanthome. Ähnlich, aber meist weniger ausgeprägt sind diese Veränderungen bei anderen biliären Obstruktionen, beispielsweise durch Steine oder Tumoren.
Die Hyperlipidämie bei Cholestase ist charakterisiert durch eine exzessive Erhöhung von freiem Cholesterin und von Phospholipiden im Plasma, bedingt durch das Auftreten des pathognomonischen Lipoproteins X (LP-X). Bei akuten hepatozellulären Störungen, hervorgerufen durch virale Hepatitis oder Alkohol, machen die meisten Patienten eine cholestatische Phase durch, in der die Lipidveränderungen ebenfalls beobachtet werden. Eine Leberzirrhose ohne Cholestase ist selten hyperlipidämisch, so daß primär hepatische Störungen ohne biliäre Obstruktion wahrscheinlich nur selten zu Veränderungen der Plasmalipide führen.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Alphalipoproteinämien

Epidemiologische Studien zeigen eine inverse Beziehung zwischen der Plasmakonzentration von HDL-Cholesterin und der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit. Möglicherweise ist der Mechanismus des postulierten antiatherogenen bzw. protektiven Effektes von HDL-Cholesterin der „reverse Cholesterintransport", d. h. die Fähigkeit von HDL, aus peripheren Zellen Cholesterin aufzunehmen und zur Leber zu transportieren, wo es dann durch die Galle ausgeschieden wird. Allerdings ist die genaue Rolle der HDL-Partikel bisher nicht bekannt. Möglicherweise sind niedrige HDL-Spiegel auch nur ein Zeichen für andere zugrundeliegende Stoffwechselstörungen, die das Arterioskleroserisiko erhöhen.
Reduzierte HDL-Cholsterinspiegel sind häufig assoziiert mit verschiedenen sekundären Faktoren, wie z. B. Hypertriglyzeridämie, Adipositas, Zigarettenrauchen, körperliche Inaktivität und Behandlung mit Probucol, anabolen Steroiden oder Betablockern. Therapeutische Maßnahmen sollten diese Faktoren entsprechend berücksichtigen. Die Bedeutung einer leichten HDL-Erhöhung im Plasma durch mäßigen Alkoholkonsum für das koronare Risiko ist unbekannt. Im Gegensatz dazu werden bei der familiären Hyperalphalipoproteinämie primär hohe HDL-Cholesterinspiegel gefunden.
Eine deutliche Erniedrigung der HDL-Cholesterinspiegel wird, abgesehen von einer schweren Hypertriglyzeridämie oder LCAT-Defizienz, bei verschiedenen Störungen beobachtet. Diese sehr seltenen genetischen Erkrankungen sind

- familiärer Apo-I- und -C-III-Mangel
- HDL-Mangel mit planaren Xanthomen
- Fischaugenkrankheit
- Apo-A-I-Mutanten
- Tangier-Krankheit
- familiäre Hypoalphalipoproteinämie

Familiärer Apolipoprotein-A-I- und -C-III-Mangel
Familiärer Apolipoprotein-A-I- und -C-III-Mangel beruht auf Gendefekten, die mit einer verminderten Synthese von Apo-A-I sowie -C-III assoziiert sind. Die HDL-Cholesterinkonzentration im Plasma ist stark erniedrigt. Klinisch haben die Patienten eine Linsentrübung, prominente planare Xanthome und ein erhöhtes koronares Risiko.

Fischaugenkrankheit
Der Name der Fischaugenkrankheit stammt von der schweren Linsentrübung, die bei diesen Patienten beobachtet wird. Die HDL-Spiegel im Plasma sind deutlich erniedrigt, und das LDL-Cholesterin sowie die Triglyzeride sind leicht erhöht. Der genaue Stoffwechseldefekt ist noch unbekannt.

Apoprotein-A-I-Strukturvarianten
Veränderte bzw. erniedrigte HDL-Spiegel können bei Patienten mit verschiedenen Mutationen des Apoproteins A-I (z. B. Apo-A-I Milano und anderer Apo-A-Mutanten) beobachtet werden. Möglicherweise verändern die durch Mutationen hervorgerufenen Strukturdefekte des Moleküls die Funktion und u. a. damit den Katabolismus von HDL. Die klinische Bedeutung und der Verlauf der verschiedenen Apoprotein-Mutationen sind noch unklar.

Tangier-Krankheit
Tangier-Krankheit (der erste Fall wurde von den Tangier Islands in Virginia berichtet) ist eine seltene Störung des HDL-Stoffwechsels, die durch die orange bzw. gelb gefärbte Ablagerung von Cholesterinestern in den Tonsillen charakterisiert ist. Molekulare Defekte im Apo-A-I scheinen zu einer erhöhten Abbaurate des Apoproteins zu führen und könnten damit die Ursache sein für eine vermehrte Aufnahme von cholesterinesterreichen Chylomikronen-Remnants in den Makrophagen des retikuloendothelialen Systems. Dementsprechend wird bei Homozygoten in ca. 80% eine Splenomegalie, in 30% eine Hepatomegalie und in 20% eine Lymphadenopathie gefunden. Heterozygote Patienten hingegen haben häufig erniedrigte HDL-Cholesterinspiegel im Plasma (25–30 mg/dl), sind aber im Gegensatz zu den homozygoten Individuen asymptomatisch bzw. ohne typischen klinischen Befund.

Familiäre Hypoalphalipoproteinämie
Die familiäre Hypoalphalipoproteinämie ist eine relativ häufige (Genfrequenz ca. 1 : 400), autosomal-dominant vererbte Stoffwechselkrankheit, die charakterisiert ist durch niedrige HDL-Cholesterinspiegel im Plasma (Männer < 30 mg/dl, Frauen < 35 mg/dl), fehlende sonstige klinische Befunde und erhöhtes koronares Risiko. Die Therapie sollte darauf abzielen, alle anderen potentiellen kardiovaskulären Risikofaktoren zu minimieren bzw. zu vermeiden und das LDL-Cholesterin < 100 mg/dl zu halten. Ob eine pharmakologisch induzierte Anhebung der HDL-Spiegel einen günstigen Effekt hat, ist unbekannt. Der Einsatz von Nikotinsäure (oder Gemfibrozil) zur Senkung des LDL-Cholesterins bei gleichzeitiger Erhöhung der HDL-Cholesterinspiegel könnte eine mögliche therapeutische Strategie sein.

Familiäre Hyperalphalipoproteinämie
Die familiäre Hyperalphalipoproteinämie ist gekennzeichnet durch erhöhte Konzentrationen von HDL-Cholesterin im Plasma in Verbindung mit normalen LDL- und VLDL-Cholesterinspiegeln. Das Gesamtcholesterin im Plasma ist meist leicht erhöht (230–280 mg/dl). Diese autosomal dominant vererbte Stoffwechselsituation sollte vermutet werden, wenn die HDL-Spiegel bei Männern über 70 mg/dl und bei Frauen über 85–90 mg/dl betragen. Es ist die einzige Hyperlipidämie, die mit einem erniedrigten kardiovaskulären Risiko und einer längeren Lebenserwartung assoziiert zu sein scheint.

Betalipoproteinämien

Den Hypobetalipoproteinämien liegt pathophysiologisch entweder eine verminderte Bildung von Lipoproteinen (Abetalipoproteinämie/Bassen-Kornzweig-Syndrom, Anderson-Krankheit/Chylomicron retention disease) oder ein Mangel des funktionell aktiven Apolipoproteins B (Hypobetalipoproteinämie) zugrunde.

Bei der Abetalipoproteinämie und homozygoten Hypobetalipoproteinämie besteht die Therapie darin, diätetisches Fett zu meiden und die fettlöslichen Vitamine A und E sowie Vitamin K (bei Vorliegen einer hämorrhagischen Diathese oder Hypoproteinämie) zu ersetzen. Für Patienten mit heterozygoter Ausprägung und unauffälliger Klinik ergeben sich kei-

ne therapeutischen Konsequenzen. Ob ihr koronares Risiko durch die relative Hypocholesterinämie vermindert ist, wird zur Zeit diskutiert.

Abetalipoproteinämie
Die Abetalipoproteinämie ist eine seltene autosomal-rezessive Stoffwechselstörung, bedingt durch das Fehlen eines mikrosomalen Triglyzeridtransportproteins. Typische klinische Symptome sind Wachstumsstörungen mit schwerer Steatorrhoe, Anämie mit Akanthozyten sowie neuromuskulären ophthalmologischen Veränderungen, die im allgemeinen schon in der Neonatalperiode beginnen. Die Triglyzeridspiegel sind drastisch erniedrigt oder kaum nachweisbar. Die Cholesterinspiegel im Plasma liegen meist zwischen 20–45 mg/dl. Ferner fehlt Lipoprotein A, und alle Lipoproteine sind in ihrer Zusammensetzung und Menge stark verändert. Heterozygote Merkmalsträger sind klinisch und laborchemisch unauffällig.

Anderson-Krankheit
Die Anderson-Krankheit ist eine seltene autosomal-rezessive Störung der Chylomikronenbildung und/oder -sekretion. Dementsprechend fehlt charakteristischerweise häufig ein Triglyzeridanstieg im Plasma nach oraler Fettbelastung. Da die VLDL-Bildung und -Sekretion unauffällig ist, sind typischerweise die Triglyzeride leicht erniedrigt bis normal, das Plasmacholesterin aber deutlich vermindert.

Hypobetalipoproteinämie
Der Hypobetalipoproteinämie liegen unterschiedliche genetische Defekte des Apolipoproteins B zugrunde. Das klinische Bild hängt häufig davon ab, zu welcher Störung der Apoproteinsekretion die entsprechende Mutation führt. Homozygote Merkmalsträger unterscheiden sich häufig nicht von Patienten mit homozygoter Abetalipoproteinämie. Die heterozygote Hypobetalipoproteinämie ist mit 1 : 500–1 : 1000 relativ häufig. Diese Merkmalsträger sind klinisch gesund, haben aber einen um ca. 50–80 % reduzierten Cholesterinspiegel und häufig auch erniedrigte Triglyzeridwerte. Diese Patienten fallen dementsprechend zufällig durch die Labor-Analytik auf.

Lipidspeicherkrankheiten

Die Lipidspeicherkrankheiten oder Lipidosen sind angeborene Fettstoffwechselstörungen, bei denen es durch genetische Enzymdefekte meist zu einem gestörten Katabolismus und damit zur Akkumulation verschiedener Sphingolipide kommt. Da Sphingolipide vor allem Membranbestandteile sind, führen diese veränderten Lipidzusammensetzungen besonders häufig im Nervensystem zu Störungen und zu Speicherdefekten im retikuloendothelialen System. Es werden hier schwerpunktmäßig die Störungen besprochen, die auch im Erwachsenenalter anzutreffen sind.

Gangliosidosen

GM1- und GM2-Gangliosidosen sind bedingt durch genetische Defekte im Abbau der Ganglioside, die vornehmlich in Synapsen gefunden werden. Dementsprechend führen solche Erkrankungen frühzeitig zu geistigem Verfall, Blindheit auf Grund einer Retinadegeneration und epileptischen Anfällen. Bei der GM3-Gangliosidose liegt hingegen eine Synthesestörung vor. Für die Gangliosidosen kann eine pränatale Diagnostik durchgeführt werden.
Den GM1-Gangliosidosen liegt ein Aktivitätsverlust der lysosomalen sauren β-Galaktosidase zugrunde, und beim klinischen Verlauf wird eine infantile, juvenile und adulte Form unterschieden. Bei der letzteren beginnen die Symptome erst im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt, beispielsweise Dystonien des Halses, der Extremitäten mit Gangstörungen und Dysarthrie. Es besteht eine zunehmende Lipidspeicherung vornehmlich in den Basalganglien, die für die extrapyramidalen Symptome verantwortlich ist. Die intellektuellen Leistungen sind meist nur gering eingeschränkt.
Bei den GM2-Gangliosidosen führen unterschiedliche Störungen zu einer verminderten Abspaltung von N-Acetyl-Galaktosamin. Diese Gruppe ist genetisch ebenfalls außerordentlich heterogen, wobei meist heterozygote Merkmalsträger klinisch asymptomatisch sind. Auch hier werden klinisch infantile, juvenile, adulte und asymptomatische Formen unterschieden.

Morbus Gaucher

Der Morbus Gaucher ist die häufigste angeborene lysosomale Speicherkrankheit. Die Störung beruht auf einem Mangel der sauren β-Glukosidase. Unterschieden werden drei Formen

- Typ I chronisch nichtneuronopathisch
- Typ II akut neuronopathisch
- Typ III subakut neuronopathisch

Der Erbgang ist bei allen Formen autosomal-rezessiv. Typ I kommt vor allem bei Ashkenazim-Juden vor und wird häufig auch im Erwachsenenalter beobachtet.
Morphologisch typisch ist das Auftreten lipidbeladener Zellen retikuloendothelialen Ursprungs, der sogenannten Gaucher-Zellen, die wahrscheinlich durch Speicherung von Zerebrosidenabgewandelte Makrophagen sind.
Eine Splenomegalie mit Thrombopenie und häufigen Blutungen sind Frühsymptome der Erkrankung, klinisch im Vordergrund stehen neben einer evtl. neuronalen Beteiligung eine Hepatosplenomegalie und Skelettbeteiligung. Differentialdiagnostisch muß bei einer Vergrößerung der Milz immer an einen Morbus Gaucher gedacht werden.

Diagnostisch wegweisend sind

- klinisches Bild
- Erhöhung der nichttartrathemmbaren sauren Phosphatase
- bioptischer Nachweis von Gaucher-Zellen im Knochenmark

Zusätzlich Bestimmung der Glukosidaseaktivität der Leukozyten oder Hautfibroblasten.
Therapeutisch steht eine partielle Milzentfernung oder Embolisation und bei Skelettschmerzen die Gabe von Diphosphonaten im Vordergrund. Erste Therapieerfolge mit einer Knochenmarktransplantation sind beschrieben.
Der Morbus Gaucher gehört zu den genetischen Erkrankungen, bei denen der klinische Verlauf bereits heute durch eine somatische Gentherapie erfolgreich beeinflußt werden kann.

Morbus Niemann-Pick

Der Morbus Niemann-Pick ist eine heterogene autosomal-rezessiv vererbte Lipidose. Typ A und Typ B sind lysosomale Speicherkrankheiten in Folge einer verminderten Aktivität der sauren Sphingomyelinase. Hingegen ist der etwa gleich häufige Typ C bedingt durch einen Defekt des zellulären Transports exogenen Cholesterins, der zu einer lysosomalen Akkumulation von unverestertem Cholesterin führt. Die veränderte Speicherung von Sphingomyelin und Cholesterin kann Lymphozyten und bioptisch in Fibroblasten der Leber bzw. der Lymphknoten festgestellt werden.
Bei Typ A und Typ B ist das pathologisch-morphologische Substrat die Niemann-Pick-Zelle bzw. Schaumzellen, die vom retikuloendothelialen System abstammen und in der Milz, im Knochenmark, in Lymphknoten sowie bei diffuser Beteiligung auch in der Lunge gefunden werden können. Je nach Ausmaß und Muster der Organbeteiligung führen die Lipidspeicherungen zu Veränderungen in Leber, Lunge, am Herzen und an den Augen sowie in endokrinen Organen; das Nervensystem ist im Sinn einer sekundären Demyelinisierung betroffen. Typ C ist charakterisiert durch eine variable Hepatosplenomegalie sowie zentralnervöse Veränderungen mit den möglichen Folgen einer progressiven Ataxie, Dystonie oder Demenz.
Therapeutisch steht die Milzexstirpation oder die kombinierte Transplantation von Knochenmark und Leber zur Verfügung. Gentherapeutische Ansätze erhofft man sich aus der Arbeit mit Tiermodellen.

Metachromatische Leukodystrophie

Bei dieser Erkrankung (MLD) handelt es sich um eine seltene autosomal-rezessive Störung des Myelinmetabolismus. Charakteristischerweise kommt es zu einer Akkumulation von Galaktosylsulfatid in der weißen Substanz des zentralen Nervensystems und in peripheren Nerven. Ursache ist eine reduzierte Aktivität oder Menge des Enzyms Zerebrosidsulfatase bzw. Arylsulfatase A bzw. seltener des Zerebrosidsulfat-Aktivator-Proteins Sapsonin B durch Mutationen an ihrem Genort. Dementsprechend kommt es zu einer progressiven neurologischen Degeneration der langen afferenten und efferenten Fasern mit diffuser bis segmentaler Entmarkung. Auch hier wird je nach klinischem Verlauf eine kongenitale, spätinfantile, juvenile und adulte Form unterschieden.
Bei der adulten MLD beginnt die Krankheit meist nach der Pubertät klinisch manifest zu werden. Die ersten Symptome sind Leistungsabfall, Persönlichkeitsveränderungen mit zunehmender Demenz und depressiv-paranoider Affektionsstörung. Hinzu kommen dann Dysarthrie, Inkontinenz und Zeichen einer pyramidalen bzw. extrapyramidalen Beteiligung inklusive Optikusatrophie und Nystagmen sowie spastischen Tetraparesen. Die Dezerebration ist das Endstadium der Erkrankung.

Morbus Fabry

Der Morbus Fabry bzw. das Angiokeratoma corpus diffusum ist eine X-chromosomal-rezessive Erkrankung, bei der der Abbau von Glykosphingolipid auf Grund eines Aktivitätsmangels der lysosomalen α-Galaktosidase gestört ist und bei der es zu einer Akkumulation von neutralen Glykosphingolipidenin Körperflüssigkeiten und Geweben kommt.
Da die Krankheit X-chromosomal-rezessiv vererbt wird, erkranken die hemizygoten Männer. Die weiblichen Merkmalsträger (heterozygote Frauen) sind klinisch meist asymptomatisch oder zeigen erst im höheren Lebensalter vereinzelte leichte Symptome. Typisch sind dystrophische Veränderungen im Kornealepithel. Hautläsionen treten häufig nur als Angiokeratome auf. Im Verlauf der Erkrankung führen die Lipidablagerungen am Herzen, in den Nieren und im Gehirn zu schweren Funktionsstörungen und entsprechenden Komplikationen. Charakteristisch sind punktförmige, dunkelrot bis blauschwarze Angiektasien in den oberflächlichen Hautschichten bzw. typisch lokalisierte Angiokeratome (zwischen Nabel und Knien). Differentialdiagnostisch muß eine Erythromelalgie abgegrenzt werden.

Fabry-Krise
Meist frühzeitig eintretende, oft nur wenige Minuten bis mehrere Tage dauernde, brennende und heftige Schmerzattacken an Hand- und Fußinnenflächen, die in die proximalen Extremitäten und andere Körperregionen ausstrahlen.

Organmanifestationen
Vaskuläre Lipidablagerungen können zu koronaren Herzerkrankungen, Linksherzhypertrophie, Hypertonie und Herzinsuffizienz führen; bei Jugendlichen ist häufig die Mitralklappe betroffen. Funktionsstörungen der Nieren werden meist zwischen dem 30.–50. Lebensjahr durch eine Proteinurie auffällig und führen ohne chronische Hämodialyse oder Nierentransplantation zum Nierenversagen. Typisch für eine Augenbeteiligung ist die „Fabry-Katarakt". Mit der Spaltlampe lassen sich charakteristische cremefarbene Trübungen in der Kornea und feine granulierte Ablagerungen in der Linse erkennen.
Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch den Nachweis der verminderten Enzymaktivität der lysosomalen α-Galaktosidase im Serum, in den Leukozyten oder kultivierten Hautfibroblasten.
Die Therapie besteht in der symptomatischen Schmerzbekämpfung, z. B. mit Diphenylhydantoin und/oder Carbamazepin. Die Niereninsuffizienz ist die häufigste Spätkomplikation und somit eine Indikation zur Nierentransplantation oder chronischen Hämodialyse.

Refsum-Syndrom

Die Heredopathia atactica polyneuritiformis ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der es durch einen Mangel der Phytansäure-α-Hydroxylase zu einer Abbaustörung im Phytansäuremetabolismus und zur Speicherung von Tetramethylhexadekansäure kommt.
Die Erkrankung ist sehr selten, der Beginn meist in der frühen Kindheit, gelegentlich auch um das 5. Lebensjahrzehnt; es erkranken homozygote Merkmalsträger.
Leitsymptome sind Retinitis pigmentosa, periphere Polyneuropathie, zerebrale Ataxie, Eiweißerhöhung im Liquor oder Pleozytose. Rasch bilden sich Nachtblindheit und schwächebedingte Gangunsicherheiten sowie ichthyosiforme Veränderungen der Haut aus. Sowohl im Plasma als auch im Gewebe werden erhöhte Phytansäurewerte gefunden. Die verminderte Phytansäureoxydase-Aktivität läßt sich in Fibroblastenkulturen nachweisen. Der Krankheitsverlauf ist langsam und progredient, unterbrochen von Remissionen.
Zur Behandlung kommen langfristig hauptsächlich diäteti-

schen Maßnahmen in Frage, wobei vor allem Milchprodukte sowie Fett und Fleisch von Rindern vermieden werden sollten. Akut werden Plasmapherese oder Plasmaaustausch zur Eliminierung großer Mengen von Phytansäure eingesetzt.

SERVICE Lipidstoffwechsel

Literatur

Davies MJ: Stability and instability: Two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White lecture 1995. Circulation 94 (1996) 2013–2020

Libby P: Molekular basis of the acute coronary syndrome. Circulation 91 (1995) 2844–2850

National Education Program: Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Pannel II) Circulation 89 (1995) 1329–1445

Pearson TA, Puster V: 27 th Bethesda Conference. Matching the intensity of risk factor management with the hazard of coronary events. J Am Coll Cardiol 27 (1996) 957–1047

Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology. European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 15 (1994) 1300–1331

Schwandt P, Richter WO: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Schattauer, Stuttgart 1995

Keywords

primary hyperlipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, lipidmetabolism, α/β lipoproteinemia, gangliosidosis

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V., Waldklausenweg 20, 81377 München, Tel 089/7191001, Fax 089/7142687, Internet http://www.lipid-liga.de

Gaucher-Gesellschaft Deutschland (GGD) e.V., An der Ausschacht 9, 59556 Lippstadt, Tel 02941/18870, Fax 02941/18870, Internet: http://bodensee-surfer.de/web/gesund/gaucher/gauch2.htm

Patientenliteratur

Schlierf G, Geiss RD, Vogel G: Der Cholesterin-Ratgeber. 4. Aufl. Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-210-1

2.2.5 Adipositas

Hans Hauner

Auf einen Blick

Synonym: Obesitas, Übergewicht, Fettleibigkeit, Fettsucht
englisch: obesity

Unter Adipositas versteht man eine pathologische Vermehrung des Körperfetts. Die epidemische Verbreitung der Adipositas ist vor allem auf chronische Überernährung und Bewegungsmangel auf dem Boden einer genetischen Prädisposition zurückzuführen, sekundäre Adipositasformen sind selten (am ehesten bei endokrinen Erkrankungen). In Abhängigkeit von Ausmaß und Dauer des Übergewichts ist mit einer Vielzahl von Gesundheitsstörungen zu rechnen, die nicht nur die Lebensqualität beeinträchtigen, sondern auch die Lebenserwartung verkürzen können. Fast alle Folgen der Adipositas sind bei Gewichtsverlust reversibel. Jedes Behandlungskonzept muß Ernährungsumstellung, Verhaltensänderung und Bewegungssteigerung beinhalten und auf eine langfristige Gewichtsreduktion zielen.

- Adipositas ist die häufigste ernährungsabhängige Erkrankung; ihre Prävalenz nimmt altersabhängig bei beiden Geschlechtern zu, etwa jeder dritte Erwachsene ist betroffen
- Adipositas ist das Ergebnis einer langfristig positiven Energiebilanz vor allem infolge unangepaßter, überkalorischer Ernährung und Bewegungsmangel bei genetischer Prädisposition
- Übergewicht ist der wichtigste Promotor vieler kardiovaskulärer Risikofaktoren (Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Typ-2-Diabetes mellitus, Störungen der Hämostase und Fibrinolyse), aber auch ein eigenständiger Risikofaktor für verschiedene Herz-Kreislauferkrankungen und bestimmte Karzinome
- die Komplikationen der Adipositas entwickeln sich meist langsam und werden erst nach Jahren bis Jahrzehnten klinisch manifest
- das Gesundheitsrisiko korreliert maßgeblich mit dem Fettverteilungsmuster und ist bei stammbetonter Adipositas besonders hoch
- Voraussetzungen für den Behandlungserfolg sind hohe Eigenmotivation, Ernährungsschulung, Einbeziehung des Betroffenen in die Therapieplanung sowie die Bereitschaft zur dauerhaften Veränderung der Lebensweise
- das breite Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten umfaßt Ernährungstherapie, Bewegungssteigerung, Modifikation des Eßverhaltens und, bei bestimmten Indikationen, auch Pharmakotherapie und chirurgische Verfahren
- das Therapieziel darf nicht zu hochgesteckt, das Therapiekonzept muß mehrgleisig und langfristig angelegt und auf die individuelle Situation des Patienten zugeschnitten sein

Klassifikation
Einteilung des Schweregrads der Adipositas nach dem „Body Mass Index“ (BMI = kg/m^2), international ist die folgende Klassifikation üblich:

		BMI (kg/m^2)
Normalgewicht		18,5–24,9
Übergewicht		25–29,9
Adipositas	Grad I	30–34,9
	Grad II	35–39,9
extreme Adipositas	Grad III	⩾40

Grundlagen

Epidemiologie

Nach repräsentativen Untersuchungen ist die Adipositas in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands weit verbreitet (s. Tab. 2.2.20). Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen, der stärkste Gewichtsanstieg erfolgt bei Männern zwischen dem 30.–40. Lebensjahr, bei den Frauen etwa 10 Jahre später, die höchste Adipositasprävalenz findet sich bei beiden zwischen dem 40.–60. Lebensjahr. Insgesamt ist die Prävalenz der Adipositas in den letzten Jahren weiter ansteigend, wobei die stärkste Zunahme bei Kindern und Jugendlichen beobachtet wurde.

Tab. 2.2.20 **Häufigkeit von Adipositas bei Erwachsenen**

BMI (kg/m^2)	Häufigkeit
25–29,9	ca. 40 %
30–39,9	18–20 %
40 und darüber	0,5–1 %

Physiologie

Der Körperfettanteil beträgt bei schlanken Männern ca. 10–20 %, bei schlanken Frauen 15–25 %. Bei leichteren Formen der Adipositas findet sich eine alleinige Fettzellhypertrophie. Vor allem bei der extremen Adipositas kommt es, wenn die vorhandenen Fettzellen eine „kritische Zellgröße" erreicht haben, zusätzlich zu einer Fettzellhyperplasie, also zu einer Vermehrung der Fettzellen über die Rekrutierung spezifischer Fettzellvorläuferzellen. Bei einer Gewichtsreduktion nimmt die Fettzellgröße ab, die Fettzellzahl aber bleibt zumindest kurzfristig erhalten. Die Fettdepots dienen in erster Linie der Sicherstellung der Energieversorgung. In unserer Wohlstandsgesellschaft hat dieser biologisch sinnvolle Mechanismus längst zu einem ernsten Gesundheitsproblem geführt.
Rund 80–85 % des Fettgewebes liegen in der Subkutanschicht, der Rest befindet sich überwiegend intra- und retroperitoneal. Beim Mann sind die viszeralen Fettdepots in der Regel größer als bei der Frau. Zur Vergrößerung der Fettdepots kommt es, wenn die Kalorienaufnahme langfristig den Kalorienverbrauch übersteigt. Übergewicht ist somit das Ergebnis einer chronisch positiven Energiebilanz. Wird mehr Energie aufgenommen als benötigt, werden bevorzugt Kohlenhydrate oxidiert und ein entsprechend höherer Anteil der Nahrungsfette in Form von Triglyzeriden im Fettgewebe gespeichert (s. Plus 2.2.15). Dies ist zugleich die effizienteste Form der Energiespeicherung (ca. 6000–7000 kcal/kg Körperfett).

Energiestoffwechsel

Energieaufnahme und -verbrauch sind nur partiell miteinander verknüpft. Der Gesamtenergieverbrauch des Menschen wird üblicherweise in 3 Komponenten unterteilt, die von verschiedenen Faktoren beeinflußt werden (s. Abb. 2.2.8). Der Ruheenergieumsatz Adipöser ist wegen der größeren Muskelmasse, die parallel zum Körpergewicht zunimmt, in der Regel höher als bei Schlanken.

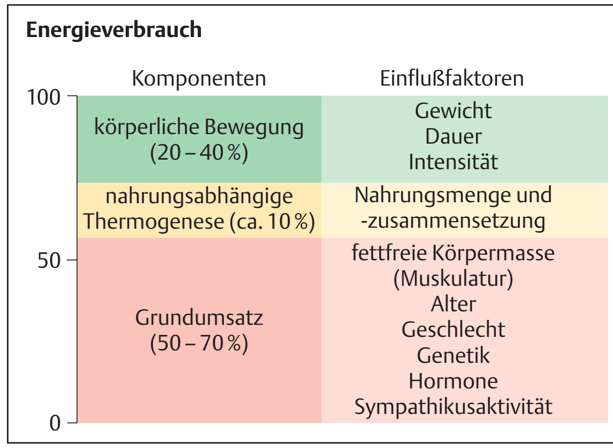


Abb. 2.2.8 Komponenten des Energieverbrauchs beim Menschen (nach Ravussin, 1992)

Der Grundumsatz kann von Mensch zu Mensch deutlich variieren, ist aber innerhalb von Familien relativ ähnlich, was für eine genetische Determinierung spricht. Es gibt Hinweise, daß ein niedriger Grundumsatz die Entstehung der Adipositas begünstigt.

Hunger- und Sättigungsregulation

Die physiologische Regulation von Hunger und Sättigung wird erst ansatzweise verstanden. Bislang ergaben sich keine Anhaltspunkte für umschriebene Defekte. Zahlreiche gastrointestinale und neuroendokrine Faktoren sind vermutlich an diesem komplexen Prozeß beteiligt. Sättigungsfördernd wirken beispielsweise

- Magendehnung
- Nährstoffe und Metabolite wie Glukosekonzentration
- β-adrenerge Stimulation

Ein wichtiger Regulator der Sättigung scheint das neu entdeckte Fettzellhormon Leptin zu sein (s. Plus 2.2.16). Daneben sind aber Hunger und Sättigung nicht nur biologisch gesteuert, sondern unterliegen vielfältigen psychischen und soziokulturellen Einflüssen.

Regulation des Körpergewichts

Das Körpergewicht des Menschen wird in sehr engen Grenzen reguliert und bleibt auch über längere Zeiträume relativ konstant. Der Organismus besitzt dafür sehr potente Anpassungsmechanismen. So wird der Energieverbrauch bei einer hypokalorischen Ernährung gedrosselt, der Appetit steigt nach einer Diät kompensatorisch an, bis das Ausgangsgewicht wieder erreicht ist. Inwieweit letzterer Effekt durch die fallenden Leptinspiegel bedingt ist, ist unbekannt. Weitere wichtige Mechanismen sind eine erhöhte LPL-Expression und Insulinsensitivität der verkleinerten Fettzellen, was eine erhöhte Bereitschaft zur Lipideinlagerung bedeutet. Diese Phänomene lassen das „Versagen" einer Kurzzeitdiät als physiologische Reaktion des Körpers auf die Kalorienrestriktion verstehen. Die Stellgröße für das Körpergewicht („body set point") läßt sich vermutlich nur langsam verändern.

PLUS

2.2.15 Speicherung von Nahrungstriglyzeriden im Fettgewebe

Die Speicherung von Nahrungstriglyzeriden im Fettgewebe erfolgt mit Hilfe der Lipoproteinlipase. Dieses Enzym spaltet Triglyzeride in Fettsäuren und Monoacylglyzeride und schafft damit die Voraussetzung für die Aufnahme in die Fettzellen. Dort werden die Fettsäuren mit α-Glyzerophosphat reverestert. Die De-novo-Lipidsynthese aus Glukose und anderen Metaboliten ist dagegen beim Menschen fast bedeutungslos. Triglyzeridspeicherung und -freisetzung unterliegen einer komplexen hormonellen Regulation. Das entscheidende anabol wirksame Hormon ist Insulin, das auch die Synthese und Aktivität der Lipoproteinlipase kontrolliert. Die Lipolyse wird vor allem über α- und β-adrenerge Rezeptoren nach Stimulation durch Katecholamine gesteuert. Je größer die Fettdepots insgesamt sind, um so höher ist die basale Lipolyse und der Fettsäureumsatz, erkennbar an erhöhten Plasmaspiegeln freier Fettsäuren.

2.2.16 Bedeutung von Leptin

Leptin wird ausschließlich von Fettzellen gebildet. Die Leptin-Plasmakonzentration reflektiert die Größe der Fettdepots. Leptin fungiert als afferentes Signal an übergeordnete, für Hunger- und Sattheitsgefühl verantwortliche hypothalamische Zentren und meldet den Füllungszustand der Fettspeicher. Nach bisherigen Erkenntnissen aus Tierversuchen wirkt Leptin dort als Sattheitsfaktor. Leptin steigert aber über eine zentrale Sympathikusaktivierung auch den Energieverbrauch. Da übergewichtige Menschen hohe Leptinkonzentrationen haben, wird spekuliert, daß bei ihnen eine Leptinresistenz vorliegt.
Ein wichtiger Gegenspieler des Leptins auf hypothalamischer Ebene scheint Neuropeptid Y zu sein, das eine appetitsteigernde Wirkung besitzt. Leptin hemmt dabei die Synthese von Neuropeptid Y im Hypothalamus. Auch GLP-1 und Cholecystokinin scheinen an der Regulation von Hunger und Sättigung unmittelbar beteiligt zu sein.

Pathophysiologie

Obwohl bei adipösen Menschen vielerlei Stoffwechselveränderungen beschrieben wurden, konnte bis heute kein primär metabolischer Defekt als Ursache der Adipositas gefunden werden. Bei den bisher postulierten Störungen wie verminderte Aktivität energieverbrauchender „Leerlaufzyklen", herabgesetzte Na^+/K^+-ATPase-Aktivität und verminderter postprandialer Thermogenese scheint es sich vorwiegend um sekundäre Veränderungen zu handeln, die nach Gewichtsnormalisierung reversibel sind.

Genetische Prädisposition

Aufgrund epidemiologischer Untersuchungen gilt heute als gesichert, daß bei der Ätiologie der Adipositas genetische Faktoren eine große Rolle spielen. Die verantwortlichen Gene konnten bisher noch nicht identifiziert werden. Bei gleichen Umweltbedingungen kann es somit auf Grund einer unterschiedlichen genetischen Ausstattung zu einer beachtlichen Variation im Gewichtsverhalten kommen. Der Anteil des genetischen Einflusses auf die Adipositasentstehung wird auf 30–40% geschätzt. Sind beide Elternteile adipös, dann entwickeln bis zu 80% der Nachkommen ebenfalls eine Adipositas im Gegensatz zu 15% der Kinder schlanker Eltern.

Nahrungsmittelpräferenzen

Viele, aber wahrscheinlich nicht alle adipösen Menschen scheinen eine gesteigerte Präferenz für fettreiche Speisen zu besitzen. Zahlreiche epidemiologische Studien zeigten außerdem einen engen Zusammenhang zwischen hohem Fettverzehr und Übergewicht, während hoher Kohlenhydratverzehr und Körpergewicht invers korreliert sind (s. Plus 2.2.17).

Ernährungsweise und Eßgewohnheiten

Die entscheidende Ursache für die Zunahme der Adipositas wird in der modernen Ernährungsweise gesehen (Steigerung des Fettanteils von 20–25% um 1900 auf 40–45% heute, Senkung des Kohlenhydratanteils von 60–65% auf 40–45%). Ein Überangebot schmackhafter, ständig verfügbarer Lebensmittel verführt zu überkalorischer Ernährung. Vielfach handelt es sich um fettreiche, kaloriendichte Speisen mit schlechter Sättigungswirkung, weil beispielsweise wenig Ballaststoffe oder komplexe Kohlenhydrate enthalten sind.
Auch veränderte Eßgewohnheiten begünstigen die Übergewichtsentwicklung: Viele Menschen halten keine regelmäßigen Mahlzeiten ein, essen statt dessen ungeregelt und damit meist auch unkontrolliert. Hinzu kommt, daß Kantinenessen und „fast food" meist sehr fett- und kalorienreich sind.

Bewegungsmangel

Eine vielfach unterschätzte Ursache für Gewichtszunahme ist der Mangel an körperlicher Bewegung. Auf Grund der fortschreitenden Technisierung des Berufs- und Alltagslebens war der durchschnittliche Energieverbrauch in den letzten Jahrzehnten deutlich rückläufig.
Bei Kindern und Jugendlichen hat sich das Freizeitverhalten zugunsten sitzender Tätigkeiten (Fernsehen, Computerspiele usw.) verändert, was für die steigende Prävalenz der Adipositas in diesem Alter mitverantwortlich sein dürfte.

Soziokultureller Status

Ein zunehmend wichtiger Aspekt ist die Sozialschichtabhängigkeit der Adipositas. Die Prävalenz der Erkrankung ist in sozial niederen Schichten um mindestens das 3–5fache erhöht. Als Gründe kommen u. a.
- ein geringerer sozialer Druck, schlank zu sein
- ein geringeres Gesundheitsbewußtsein
- schwierigere Wohn- und Lebensverhältnisse

in Frage. Die relative Bedeutung psychosozialer und kultureller Einflüsse auf das Gewichtsverhalten dürfte inzwischen größer sein als die genetischer oder metabolischer Faktoren.

PLUS

2.2.17 Körperreaktionen auf Fett- und Kohlenhydrataufnahme

Fett- und Kohlenhydrataufnahme haben unterschiedliche Reaktionen im Körper zur Folge, die möglicherweise die Gewichtsentwicklung beeinflussen. Im Vergleich zu Fett haben Kohlenhydrate eine bessere Sättigungswirkung und benötigen für ihre Aufnahme und Metabolisierung deutlich mehr Energie. Bei gleichgroßer Kalorienmenge liefern Fette dem Körper somit mehr verwertbare Energie als Kohlenhydrate.

Gesundheitsrisiken

Beim adipösen Patienten muß mit einer Vielzahl von Begleit- und Folgeerkrankungen gerechnet werden, die die Lebensqualität und Lebenserwartung einschränken können. Diese Komplikationen entwickeln sich in Abhängigkeit von Dauer und Ausmaß der Adipositas und korrelieren mit dem Fettverteilungsmuster: Das Komplikationsrisiko ist bei stammbetonter, abdomineller Fettverteilung größer als bei unspezifischer oder hüftbetonter Fettverteilung. Vor allem bei mäßigem Übergewicht (BMI 25–29,9 kg/m^2) läßt sich am Fettverteilungsmuster maßgeblich das Gesundheitsrisiko ablesen. Bei Adipositas (BMI $\geqslant 30\,kg/m^2$) ist das Komplikationsrisiko – unabhängig vom Fettverteilungsmuster – in jedem Fall erhöht.

Stoffwechselerkrankungen

Besonders eng ist der Zusammenhang zwischen Übergewicht und Hypertonie, Typ-2-Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie (Hypertriglyzeridämie, niedriges HDL-Cholesterin) und Gicht. Die Adipositas ist der mit Abstand wichtigste Manifestationsfaktor für den Typ-2-Diabetes, bei einem BMI von 30 kg/m^2 ist das Diabetesrisiko im Vergleich zu schlanken Personen um das 20fache erhöht. Bereits eine Gewichtszunahme von 10 kg verdreifacht das Diabetesrisiko bei erwachsenen Frauen und Männern.

Herz-Kreislauferkrankungen

Das gehäufte Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren erklärt die 2–3fach erhöhte Morbidität und Mortalität an Herz-Kreislauferkrankungen. Adipositas ist aber auch ein eigenständiger Risikofaktor für Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod. Infolge der hohen Volumenbelastung findet sich oft eine linksventrikuläre Hypertrophie. Bei Frauen häufiger als bei Männern finden sich außerdem Varikosis, Thrombophlebitis und Ulcus cruris.

Atemwegserkrankungen

Übergewicht kann eine Einschränkung der Lungenfunktion zur Folge haben. Besonders bei morbider Adipositas (BMI $\geqslant 40\,kg/m^2$) kann es zu schwerer alveolärer Hypoventilation mit Hyperkapnie, Zyanose, Polyglobulie und Tagesschläfrigkeit („Pickwick-Syndrom“) kommen. Übergewicht ist außerdem ein wichtiger Risikofaktor für das Schlaf-Apnoe-Syndrom.

Gastrointestinale Erkrankungen

Adipöse Personen klagen gehäuft über dyspeptische Beschwerden und Verdauungsstörungen. Infolge des hohen lithogenen Index der Gallenflüssigkeit treten oft Gallensteinleiden auf. Auch eine zu rasche Gewichtsabnahme (> 1,5 kg/Woche) kann die Entstehung von Gallensteinen begünstigen. Häufig findet sich eine Lebervergrößerung und -verfettung, die jedoch nur sehr selten in einer Zirrhose endet.

Erkrankungen des Bewegungsapparats

Zu den häufigsten Komplikationen zählen degenerative Gelenkveränderungen. Neben vorzeitiger Arthrose in den gewichtsbelasteten Knie-, Hüft- und Sprunggelenken werden von vielen Patienten Wirbelsäulenbeschwerden angegeben. Fußdeformitäten wie Senk- und Spreizfüße sind nicht selten.

Maligne Erkrankungen

Das Karzinomrisiko übergewichtiger Männer und Frauen ist um das 1,5–2fache erhöht. Bei Männern kommt es vor allem zu kolorektalen und Prostatakarzinomen, bei Frauen zu kolorektalen Karzinomen und zu östrogenabhängigen Tumoren (Mammakarzinom 1,5–2fach höhere Inzidenz, Endometriumkarzinom 5–10fach häufiger).

Auswirkungen auf den Organismus

Bei Krankheiten, die in keinem direkten Zusammenhang zur Adipositas stehen, ist zu beachten, daß ihr Verlauf bei übergewichtigen Patienten schwerer sein kann als bei normalgewichtigen. Adipöse sind außerdem mit einem generell höheren Narkose- und Operationsrisiko belastet. Wegen der eingeschränkten Beweglichkeit ist ihr Unfallrisiko erhöht.

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose ist unschwer durch Blick auf die Körperproportionen zu stellen. Dabei läßt sich auch das prognostisch wichtige Fettverteilungsmuster gut erkennen. Gewicht, Größe und Fettverteilung müssen aber in jedem Fall objektiviert werden. Daneben ist die Ernährungsanamnese entscheidender Ausgangspunkt für die Therapie.
Üblicherweise wird das Ausmaß des Übergewichts mit Hilfe von Gewichts-Größen-Indizes ermittelt. Am nützlichsten und international am gebräuchlichsten ist der sog. Körpermassenindex oder „Body Mass Index“ (BMI).

Größen-Gewichts-Indizes

Berechnung des BMI nach der Formel:

$$\mathrm{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

In der Praxis ist darauf zu achten, die tatsächlichen, durch Wiegen und Messen erhaltenen Werte zu verwenden und sich nicht auf Patientenangaben zu verlassen.
Die Broca-Formel sollte heute wegen verschiedener Nachteile nicht mehr verwendet werden.

Erfassung des Fettverteilungsmusters

Ein stammbetontes, abdominelles Fettverteilungsmuster stellt einen unabhängigen Rsikofaktor für metabolische Störungen und kardiovaskuläre sowie andere Komorbiditäten dar. Der Taillenumfang (gemessen in der Mitte zwischen Unterrand des Rippenbogens und Beckenkamm am stehenden Patienten) ist ein gutes Maß der abdominellen und insbesondere viszeralen Fettmasse und sollte daher bei jedem Patienten bestimmt werden. Folgende Grenzwerte weisen auf ein erhöhtes Risiko hin: > 102 cm beim Mann, > 88 cm bei der Frau.

Messung des Körperfetts

Die Messung des Körperfettgehalts (beispielsweise durch Hautfaltendickenmessung, Bioimpedanz-Analyse, Infrarot-Spektroskopie, DEXA, schweres Wasser) ist in der Regel entbehrlich und sollte speziellen Fragestellungen vorbehalten sein. Lediglich die Bioimpedanz-Analyse hat wegen ihrer Einfachheit eine gewisse praktische Bedeutung erlangt, darf aber hinsichtlich ihrer Genauigkeit und Zuverlässigkeit nicht überschätzt werden.

Anamnese

Bei der Familienanamnese ist nicht nur auf eine Häufung der Adipositas, sondern auch auf eine Vorbelastung mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen zu achten.

Die adipositasspezifische Anamnese umfaßt Beginn und Verlauf des Übergewichts, frühere Therapieversuche und Gründe für deren Scheitern. Die aktuellen Lebensverhältnisse einschließlich potentieller Konfliktpotentiale müssen ebenfalls eruiert werden. Zur Erfassung von Gesundheitsrisiken und Begleiterkrankungen dienen Fragen nach Beschwerden wie Belastungsdyspnoe, rasche muskuläre Ermüdbarkeit, Gelenkbeschwerden und Schlafstörungen.
Die Ernährungsanamnese dient dazu, die bisherigen Eßgewohnheiten, insbesondere Anzahl, Umfang und Zusammensetzung der Mahlzeiten und evtl. Snacks, detailliert zu dokumentieren. Hierfür sollten strukturierte Fragebögen eingesetzt oder mehrtägige Ernährungsprotokolle angefertigt werden. Gezielt sollte nach emotionalen Auslösern für Nahrungsaufnahme (z.B. Ärger am Arbeitsplatz) gefragt werden. Da nicht wenige Übergewichtige ein gestörtes Eßverhalten aufweisen, ist außerdem auf Hinweise für „binge eating“ (unkontrollierte Eßattacken) und Bulimie zu achten. Solche Störungen können mit speziellen Fragebögen erfaßt werden.

Klinische Untersuchung

Im Mittelpunkt der klinischen Untersuchung steht die Aufdeckung von Gesundheitsrisiken und Begleiterkrankungen (s. Tab. 2.2.21)
In den meisten Fällen ist die Adipositas das Ergebnis einer chronischen Hyperalimentation bei gleichzeitigem Bewegungsmangel. Sekundäre Adipositasformen sind dagegen selten und finden sich am ehesten bei endokrinen Erkrankungen (1–3% aller Adipositasfälle).
Hypothyreose, Cushing-Syndrom und Insulinom können zu einer Gewichtszunahme führen, erklären allerdings kein massives Übergewicht. Bei insulinbehandelten Diabetikern kommt es nicht selten infolge zu hoher Insulindosen zu einer Gewichtszunahme.
Bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom besteht infolge des Testosteronmangels häufig eine stammbetonte Adipositas. Auch Kinder mit Wachstumshormonmangel sind meist übergewichtig. Hypothalamische Dysfunktionen bei Kindern gehen häufig mit einer Adipositas einher.

Tab. 2.2.21 **Diagnostik von Gesundheitsrisiken und Begleiterkrankungen bei Adipositas**

körperliche Untersuchung
- kardiale Insuffizienz
- respiratorische Insuffizienz
- arterielle Hypertonie
- Thrombophlebitis, Varikosis, Ulcus cruris
- intertriginöse Ekzeme und Mykosen
- Akanthosis nigricans
- orthopädische Fehlstellungen

Laboruntersuchungen
- Typ-2-Diabetes mellitus (Nüchternblutzucker, ggf. oraler Glukosetoleranztest)
- Dyslipoproteinämien (Serumtriglyzeride, Gesamt-, HDL-, LDL-Cholesterin)
- Gicht (Harnsäure)

erweiterte Diagnostik bei geplanter Therapie mit hypokalorischen Diäten
- Kreatinin, Elektrolyte, Transaminasen, Gesamteiweiß, Blutbild
- Ruhe-EKG, bei Hinweis auf Angina pectoris: Belastungs-EKG

weitere diagnostische Maßnahmen
- endokrine Funktionsdiagnostik
- Lungenfunktionsuntersuchung
- 24-Std.-Blutdruckmessung
- Echokardiographie

DD 2.2.3 Differentialdiagnose Adipositas

- alimentäre Adipositas
- Cushing-Syndrom
- Hypothyreose
- Insulinom
- Kinder mit Wachstumshormonmangel
- Klinefelter-Syndrom
- Ullrich-Turner-Syndrom
- hypophysär-hypothalamische Tumoren (beispielsweise Kraniopharyngeom)
- chromosomale Störungen (Lawrence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom)
- autosomal-rezessiv vererbte Syndrome (Alström-Syndrom, Cohen-Syndrom)
- benigne symmetrische Lipomatose (Launois-Bensaude-Syndrom)
- medikamentös (Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glukokortikoide, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Lithium)

Bei chromosomalen Störungen wie Prader-Willi-Syndrom und Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom entwickelt sich infolge einer unkontrollierbaren Hyperphagie meist eine extreme Adipositas.

Differentialdiagnose (s. DD 2.2.3)

Therapie

Grundsätze

Eine erfolgreiche Behandlung setzt voraus, daß der Patient eine hohe Motivation mitbringt und bereit ist, seine Lebensgewohnheiten auf Dauer zu ändern (s. Plus 2.2.18). Eine positive Unterstützung durch das unmittelbare soziale Umfeld (vor allem die Familie) verbessert die Erfolgsaussichten. Therapeut und Patient müssen sich gleichermaßen bewußt sein, daß die Adipositas – ähnlich wie der Typ-2-Diabetes oder die Hypertonie – einer langfristigen Behandlung bedarf. Indikationen zur Gewichtsreduktion sind
- BMI ≥ 30
- BMI 25–29,9 und
  - stammbetontes Fettverteilungsmuster
  - oder assoziierte Risikofaktoren (Typ-2-Diabetes, Hypertonie, Dyslipoproteinämie)
  - oder sonstige bekannte Krankheiten, die sich durch eine Gewichtsreduzierung bessern lassen (Herzinsuffizienz, Gelenkbeschwerden)
  - oder hoher psychosozialer Leidensdruck

Ziel jedes Behandlungskonzepts ist eine negative Energiebilanz bei gleichzeitiger Sicherstellung einer ausgewogenen Nährstoffversorgung. Dabei sollte stets mehrgleisig vorgegangen werden. Verhaltenstherapeutisch orientierte Ansätze zur Änderung des Eßverhaltens sowie die Steigerung der körperlichen Aktivität sind unverzichtbare Komponenten. Der Behandlungserfolg wird sich am ehesten dann einstellen, wenn die Therapie sorgfältig geplant und möglichst gut auf die Situation des Patienten abgestimmt ist.

PLUS

2.2.18 Patientenschulung

Von wesentlicher Bedeutung für den Erfolg jeder Form der Adipositastherapie ist die Patientenschulung. Sie muß Informationen über die Ursachen, Risiken und Behandlungsmöglichkeiten des Übergewichts, insbesondere hinsichtlich gesunder Ernährung, richtigen Eßverhaltens und körperlicher Bewegung, vermitteln. Praktische Übungen in einer Lehrküche für eine fettarme, abwechslungsreiche Speisenzubereitung haben sich sehr bewährt.

Ernährungstherapie

Es existiert eine nahezu unüberschaubare Zahl von „Diäten“ oder Ernährungsempfehlungen, die sehr unterschiedlich zu bewerten sind. Von einseitigen „Crash-Diäten“ ist generell abzuraten, da die Mangelernährung gesundheitlich bedenklich ist und zu Komplikationen führen kann, eine längerfristige Gewichtssenkung nicht gelingt und die unvermeidliche rasche Wiederzunahme für den Patienten zu einem belastenden Frustrationserlebnis wird.

Ernährungstherapieformen

Grundsätzlich ist zwischen mäßig kalorienreduziert (> 1000 kcal/d) und drastisch kalorienreduziert (< 1000 kcal/d) zu unterscheiden. Erstere können über einen fast beliebig langen Zeitraum eingesetzt werden, die Anwendungsdauer letzterer sollte auf 4 bis höchstens 12 Wochen begrenzt werden.

Mäßig kalorienbegrenzte Ernährung: Die Bemessung der Kalorienmenge erfolgt unter Berücksichtigung von Alter und Ausgangsgewicht des Patienten (1000–2000 kcal/d). Es sollte sich um eine ausgewogene Mischkost handeln, bei der vor allem die Fettzufuhr auf 25–30% der Gesamtkalorien reduziert ist (s. Plus 2.2.19). Selbstverständlich sind die Ernährungsgewohnheiten und -vorlieben des Patienten zu berücksichtigen (s. Tab. 2.2.22).
Vorgefertigte Tagespläne mit vier bis fünf Mahlzeiten können zur Orientierung hilfreich sein, müssen aber ausreichend Wahlmöglichkeiten lassen. Um so konsequenter sollte auf die Portionsgrößen geachtet werden. Tägliches Kalorienzählen bzw. Protokollieren der Mahlzeiten ist nicht obligat erforderlich, kann aber zur besseren Selbstkontrolle hilfreich sein.

Tab. 2.2.22 **Voraussetzungen und Prinzipien einer kalorienreduzierten Mischkost** (nach Gries und Hauner 1991)

- Therapiebereitschaft und -fähigkeit des Patienten durch Motivationsförderung und wiederholte Ernährungsberatung
- Einhaltung einer selbstausgewählten Kost von 1000 bis max. 2000 kcal/d
- optimale Nährstoffrelation zwischen Kohlenhydraten, Fetten und Eiweiß von 50 : 30 : 20 (bezogen auf den Kaloriengehalt) mit einem Mindesteiweißgehalt von 50 g/d
- insbesondere deutliche Senkung des Verzehrs tierischer Fette und Steigerung des Verzehrs ballaststoffreicher pflanzlicher Lebensmittel
- Verteilung auf 4–5 kleinere Mahlzeiten/d
- ggfs. Abwiegen, Protokollieren und Berechnen der Nahrungszufuhr durch den Patienten

Der zu erwartende Gewichtsverlust liegt bei 0,5–1 kg/Woche über einen Zeitraum von 12 bis 24 Wochen. Unerwünschte Wirkungen oder Komplikationen sind kaum zu befürchten.

PLUS

2.2.19 Fettsparende Mischkost

Bei dieser Sonderform der mäßig kalorienbegrenzten Mischkost wird mit höchstens 60–80 g Fett pro Tag ausschließlich Fett eingespart, Kohlenhydrate sind dagegen „ad libitum“ erlaubt. Dahinter steht die Idee, daß damit allein die Kalorienaufnahme wirksam reduziert werden kann, da Kohlenhydrate auf Grund ihres Volumens und ihrer guten Sättigungswirkung kaum eine überkalorische Ernährung erlauben, und daß die Langzeitcompliance besser ist. Hier sollten vorzugsweise komplexe Kohlenhydrate zugeführt, größere Mengen schnell resorbierbarer Kohlenhydrate dagegen gemieden werden. Nach den bisherigen Erfahrungen ist damit nur eine bescheidene Gewichtsabnahme möglich, so daß sich diese Form eher zur Prävention der Adipositas bzw. zur Stabilisierung des Gewichtserfolgs nach hypokalorischer Kost eignet bzw. nur bei mäßigem Übergewicht eingesetzt werden sollte.

Drastisch kalorienreduzierte Ernährung: Viele Patienten wollen möglichst rasch möglichst viel Gewicht abnehmen. Dies kann sinnvoll sein bei Pickwick-Syndrom, vor Operationen oder zur Therapieeinleitung bei massiver Adipositas (BMI ⩾ 35). Diese Ernährungsform bedarf wegen der Risiken (s. Plus 2.2.20) einer gründlichen Voruntersuchung sowie einer engmaschigen ärztlichen Überwachung. Bei multimorbiden Patienten ist während der Diät meist eine Anpassung der medikamentösen Therapie erforderlich.
Für eine drastische Kalorienbegrenzung stehen vor allem Formuladiäten und drastisch kalorienreduzierte Mischkost zur Verfügung (s. Plus 2.2.21). Der Gewichtsverlust bei diesen Ernährungsformen liegt bei ca. 200–400 g/d oder 6–12 kg innerhalb von 4 Wochen. Wegen der knappen Nährstoffversorgung sollte eine drastisch kalorienreduzierte Ernährung in der Regel nicht länger als 4 Wochen (maximal 12 Wochen) durchgeführt werden; gegebenenfalls sind zusätzlich Multivitaminpräparate einzunehmen.
Formuladiäten sind im Vergleich zu einer selbst zusammengestellten Mischkost sehr einfach durchzuführen; der große Nachteil liegt jedoch im fehlenden Lerneffekt hinsichtlich einer gesünderen Ernährung. Der Rückfall in die alten Gewohnheiten ist vorprogrammiert, wenn nicht im Anschluß an eine Diät konsequent ein neues Eßverhalten eingeübt wird. Deshalb sollten diese Diäten immer in ein langfristiges Konzept eingebunden sein.

Weitere Kostformen

Nulldiät bzw. Wasserfasten sind grundsätzlich abzulehnen, da infolge des hohen Eiweiß- und Elektrolytverlusts mit einer unvertretbar hohen Rate schwerwiegender Komplikationen zu rechnen ist.
Die zahlreichen Außenseiterdiäten sind hinsichtlich ihrer ernährungsphysiologischen Zusammensetzung unterschiedlich zu bewerten. Oft liegt eine unausgewogene bzw. ungünstige Nährstoffrelation vor. Wegen Einseitigkeit in der Speisenauswahl und mangelnder geschmacklicher Attraktivität werden solche Diäten meist nach kurzer Zeit abgebrochen und bleiben erfolglos.

PLUS

2.2.20 Unerwünschte Wirkungen und Risiken einer drastisch kalorienreduzierten Ernährung

Eine drastische Kalorienbegrenzung ist nicht unproblematisch. Gravierende unerwünschte Wirkungen treten bei älteren Patienten mit Vorerkrankungen sowie Menschen mit nur leichtem Übergewicht häufiger auf als bei jüngeren, deutlich adipösen Personen.

Typische und nicht seltene Beschwerden
- Schwindel infolge des Blutdruckabfalls
- Hungergefühl
- Nervosität, Konzentrationsstörungen
- Müdigkeit
- verminderte Leistungsfähigkeit
- Kältegefühl, Frieren
- Verstopfung
- Haarausfall

Seltene und gefährliche Komplikationen
- Herzrhythmusstörungen infolge Kaliummangels
- Nierenversagen bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr (mindestens 2,5 l/d)
- Ketoazidose

2.2.21 Drastisch- kalorienbegrenzte Ernährungsformen

Formuladiäten
Es handelt sich um industriell hergestellte Nährstoffpulver, meist auf der Basis von entfettetem Milchpulver. Bei maximaler Kalorieneinsparung ist die Versorgung mit kritischen Nährstoffen sichergestellt. Die angebotenen Formuladiäten unterliegen den Anforderungen von § 14 a der Diätverordnung und werden als diätetische Lebensmittel geführt. Eine Tagesration muß danach mindestens 50 g hochwertiges Eiweiß, 90 g Kohlenhydrate, 7 g essentielle Fettsäuren sowie verschiedene Mineralstoffe (Kalzium, Eisen) und Vitamine (A, B1, B2, B6, C, D, E) in definierten Mengen enthalten. Die minimale Kalorienaufnahme liegt somit bei knapp 700 kcal/d. § 14 a der Diätverordnung wird demnächst durch eine neue EG-Richtlinie über Lebensmittel für kalorienarme Ernährung zur Gewichtsverringerung (96/8) abgelöst.

Drastisch kalorienreduzierte Mischkost
Durch starke Reduzierung der Fett- und Kohlenhydrataufnahme läßt sich eine drastisch kalorienreduzierte Mischkost mit einer täglichen Kalorienaufnahme von 600–800 kcal zusammenstellen. Mit mageren Fisch- und Fleischsorten sowie Quark wird der minimale Eiweißbedarf gedeckt. Mit reichlich Gemüse, Salat und Obst können wenig Kohlenhydrate und ausreichend Ballaststoffe, Vitamine und andere Mikronährstoffe aufgenommen werden. Diese Kost muß sorgfältig zusammengestellt werden, da sonst schnell Mangelzustände entstehen können.

Manche alternative Kostformen eignen sich durchaus zur Gewichtsreduktion, sofern sie vernünftig durchgeführt werden. In optimaler Weise erfüllt die vollwertige Kost der Deutschen Gesellschaft für Ernährung die heutigen Vorstellungen einer gesunden Kost. Der damit verbundene zeitliche und finanzielle Aufwand ist allerdings nicht unerheblich, so daß die Akzeptanz dieser Kost bei vielen Übergewichtigen niedrig ist.

Steigerung der körperlichen Bewegung

Regelmäßige körperliche Aktivität ist eine wichtige Begleitmaßnahme, die zwar per se zu keiner größeren Gewichtsabnahme führt, aber eine Reihe günstiger Wirkungen aufweist:
- neben einer akuten Steigerung des Energieverbrauchs durch die Muskelarbeit sind die Stoffwechselraten auch noch Stunden später geringgradig erhöht
- der diätetisch bedingte Verlust an Muskelmasse und der damit verbundene Abfall des Grundumsatzes wird begrenzt
- erneute Gewichtszunahme ist seltener
- begleitende kardiovaskuläre Risikofaktoren werden günstig beeinflußt

Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität liegt deutlich niedriger als bei inaktiven Adipösen. Neben einer höheren körperlichen Aktivität im Alltagsleben (Treppensteigen statt Liftfahren) bietet sich ein Trainingsprogramm an, das schrittweise gesteigert wird. Um eine meßbare Verbesserung metabolischer Parameter zu erzielen, muß mindestens 3mal wöchentlich für 30–60 min schweißtreibende Bewegungsarbeit geleistet werden. Besonders günstig sind gelenkschonende Bewegungsarten, die den Einsatz möglichst vieler Muskelgruppen erfordern, wie Schwimmen, Radfahren, Gymnastik oder schnelles Spazierengehen. Erfahrungsgemäß läßt sich aber nur ein kleiner Teil der übergewichtigen Patienten längerfristig zu einem Bewegungsprogramm motivieren. Um so stärker sollte eine Steigerung der Alltagsaktivität betont werden.

Änderung des Eßverhaltens

Ziel dieser Bemühungen ist die bewußte Kontrolle und langfristige Änderung des Eßverhaltens durch den übergewichtigen Patienten. Dies setzt eine detaillierte Analyse des bisherigen Eßverhaltens einschließlich des sozialen Umfelds voraus. Der übergewichtige Patient soll schrittweise lernen, Eßstimuli zu kontrollieren und den Eßvorgang von externen Auslösern abzukoppeln. Aus Gründen der besseren Compliance muß dieser Kontrollprozeß flexibel gehandhabt werden. Wichtig ist außerdem, daß der Übergewichtige in kritischen Alltagssituationen wie beispielsweise Einladungen, Restaurantbesuch oder Einkauf neue Verhaltensmuster einübt. Damit das neue Eßverhalten attraktiv bleibt und sich verfestigen kann, müssen schließlich Belohnungs- bzw. Verstärkerelemente eingebaut werden. Diese verhaltenstherapeutisch orientierte Strategie muß individuell angepaßt werden. Nur in Ausnahmefällen ist eine Psychotherapie indiziert.

Programme zur Gewichtsreduktion

Es handelt sich überwiegend um kommerzielle Angebote einer multidisziplinären Adipositastherapie, in der hypokalorische Ernährung (beispielsweise Formuladiät), Verhaltensmodifikationstraining und gesteigerte körperliche Aktivität kombiniert sind. In der Regel werden solche Programme in Gruppen durchgeführt. Allerdings sind die Langzeitergebnisse trotz der manchmal eindrucksvollen initialen Gewichtsabnahme enttäuschend.

Medikamentöse Gewichtsreduktion

Es gibt bisher nur wenige, auf das noradrenerge und/oder serotoninerge Transmittersystem zielende Substanzen, die eine begrenzte gewichtsreduzierende Wirkung besitzen (s. Plus 2.2.22). Grundsätzlich gilt, daß diese Medikamente die Ernährungsumstellung nicht ersetzen können und lediglich als adjuvante Therapie anzusehen sind. Die zusätzlich mögliche Gewichtsabnahme liegt bei 2–8 kg. Es gibt Hinweise, daß eine begleitende Pharmakotherapie die Einhaltung der nichtmedikamentösen Behandlungsmaßnahmen erleichtert und verbessert.
Wahrscheinlich wird die medikamentöse Behandlung der Adipositas nicht zuletzt auf Grund pharmakologischer Neuentwicklungen in Zukunft einen höheren Stellenwert gewinnen.
Die zahlreichen Schlankheitsmittel, die überwiegend rezeptfrei in Apotheken angeboten werden, sind meist wirkungslos oder sogar potentiell gefährlich (beispielsweise Diuretika).

PLUS

2.2.22 Medikamentöse Gewichtsreduktion

Appetitzügler mit nur sympathomimetischer Wirkung sollten wegen ihres Profils der unerwünschten Wirkungen (Herzfrequenz- und Blutdrucksteigerung, Schlaflosigkeit, pulmonale Hypertonie, Tachyphylaxie, hohes Suchtpotential) nicht mehr eingesetzt werden.
Die serotoninerge Substanz Dexfenfluramin, die ein rascheres Sättigungsgefühl auslöst, wurde wegen schwerwiegender Nebenwirkungen in seltenen Fällen (Herzklappenveränderungen, pulmonale Hypertonie) zurückgezogen.
Zwei neue Substanzen (Sibutramin, Orlistat) stehen kurz vor der Zulassung. Sibutramin ist ein selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Hemmer, der zusätzlich zu einer besseren Sättigung auch zu einer Steigerung des Energieverbrauchs führt. Orlistat ist ein Lipaseinhibitor, der im Intestinaltrakt die Fettresorption um bis zu 30 % reduziert.

Chirurgische Gewichtsreduktion

Bei extremer Adipositas (BMI $\geqslant$ 40) kann, wenn konservative Behandlungsversuche erfolglos geblieben sind, wegen des extrem hohen Gesundheitsrisikos eine chirurgische Therapie erwogen werden (s. Plus 2.2.23). Die so erreichbare drastische Gewichtsreduktion führt zu einer raschen Besserung oder Beseitigung adipositasbedingter Beschwerden und Krankheiten, die Patienten geben einen hohen Gewinn an Lebensqualität an. Nach den bisherigen Erfahrungen ist die Rezidivrate niedrig, der Gewichtserfolg meist dauerhaft. Somit wiegt der langfristige Nutzen dieses Eingriffs das Operationsrisiko (perioperative Komplikationen: 5–15 %, Mortalitätsrisiko < 0,5 %) innerhalb kurzer Zeit auf.
Für den Erfolg des chirurgischen Vorgehens ist aber eine gute Compliance unerläßlich, denn die Patienten müssen auch nach erfolgreicher Operation bestimmte Ernährungsempfehlungen (gutes Kauen, kleine Essensmengen mehrmals am Tag, keine übermäßigen Kalorien in flüssiger Form) beachten.

PLUS

2.2.23 Chirurgische Verfahren zur Gewichtsreduktion

Verfahren der Wahl ist derzeit die sog. vertikale Gastroplastik, bei der ein Minimagen mit einem maximalen Volumen von 30–50 ml und einem engen Magenauslaß angelegt wird. Dadurch können nur kleine, gut gekaute Mahlzeiten eingenommen werden. Der erreichbare Gewichtsverlust liegt in der Größenordnung von 20–50 kg, ohne daß gravierende Probleme bei der Nährstoffversorgung entstehen.
Die „Silikonband-Technik" nach Kuzmak erlaubt die laparoskopische Anlage eines Minimagens („Pouch"). Dabei wird der Magenfundus mit einem Silikonband eingeschnürt, dessen Durchlaß verstellbar ist. Die Ergebnisse scheinen ähnlich gut wie bei der Gastroplastik zu sein.
Obsolet sind Dünndarmbypass und andere interventionelle Therapien wie Kieferverdrahtung und intragastrale Ballons.

Unwirksame Methoden zur Gewichtsreduktion

Es gibt eine Vielzahl sonstiger, insbesondere alternativmedizinischer Methoden zur Gewichtsreduktion wie beispielsweise Hypnose oder Akupunktur. Praktisch alle diese Ansätze halten einer kritischen Prüfung nicht stand, so daß übergewichtigen Patienten davon abzuraten ist.

Rückfallprophylaxe

Um den Erfolg der Gewichtsabnahme langfristig zu sichern, haben sich vor allem
- regelmäßige körperliche Aktivität
- regelmäßiger Kontakt mit dem Therapeuten
- Einbeziehung der Familie in das langfristige Behandlungskonzept
- Einbindung in Selbsthilfegruppen

bewährt.

Prognose

Bei Übergewicht (BMI < 30 kg/m^2) ohne größere Komplikationen ist die Prognose der Adipositas in der Regel gut. Mit steigendem Übergewicht hängt die Prognose vom Vorliegen von Begleit- und Folgeerkrankungen ab. Langzeituntersuchungen zeigen, daß die Mortalität ab einem BMI von etwa 27–30 kg/m^2 signifikant anzusteigen beginnt. Bei extremer Adipositas ist das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko drastisch erhöht.

SERVICE Adipositas

Literatur

Bray GA, Bouchard C, James WPT (eds): Handbook of Obesity, Marcel Dekker, New York 1997

Hauner H: Abschätzung des Gesundheitsrisikos übergewichtiger Personen. Med Welt 43 (1992) 278–282

Hauner H: Strategien der Adipositastherapie. Internist 38 (1997) 244–250

Pudel V: Praxis der Ernährungsberatung. 2. Aufl. Springer, Heidelberg 1991

Stunkard AJ, Wadden TA (eds): Obesity: Theory and Therapy. 2nd ed. Raven Press, New York 1992

Wechsler JG, Schusdziarra V, Hauner H, Gries FA: Therapie der Adipositas. Dtsch Ärzteblatt (1996) A2214–A2218

Wirth A: Adipositas. Springer, Heidelberg 1996

Keywords

obesity, overweight, diet

Fortsetzung

Ansprechpartner

Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Blumenweg 1, 89294 Oberroth, Tel/Fax: 08333/4194

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), Im Vogelsgesang 40, 60488 Frankfurt/Main, Tel 069/9768030, Fax 069/97680399, Internet http://193.174.240.225/index.htm

Patientenliteratur

Hauner D, Hauner H: Leichter durchs Leben. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-335-3

Beschreibung des Gesundheitsproblems Adipositas und kritische Darstellung der wichtigsten Therapieformen.

Nickel C: Richtig abnehmen. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-711-1

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Biesalski HK, Fürst P, Kasper H: Ernährungsmedizin. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-100292-1

Ellrott T, Pudel V: Adipositastherapie. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-110362-0

Zeitschrift „Aktuelle Ernährungsmedizin“

2.2.6 Aminosäurestoffwechsel

Kathrin Drynda und Werner A. Scherbaum

Alkaptonurie

Die Alkaptonurie ist eine autosomal rezessiv vererbte Anomalie des Aminosäurestoffwechsels mit verminderter oder fehlender Aktivität des Enzyms Homogentisinsäure-Oxigenase. Die Folgen sind die Ausscheidung großer Mengen Homogentisinsäure im Urin und die Akkumulation von Homogentisinsäure und seinen Derivaten im Gewebe, die zu
- Alkaptonurie
- Ochronose
- Arthritis

führen. Die Häufigkeit der Alkaptonurie in der Bevölkerung wird mit 1 : 250000 angegeben.

Pathophysiologie

Homogentisinsäure ist ein Intermediärprodukt des Tyrosinkatabolismus. Bei der Alkaptonurie kann Homogentisinsäure nicht weiter metabolisiert werden. Durch die Nieren werden bis zu 7 g/d über den Urin ausgeschieden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Arthritis

Durch Ablagerung von Homogentisinsäure oder der dunkel gefärbten Oxidationsprodukte im Gewebe kommt es in der Folge zu entzündlich degenerativen Gelenkveränderungen (Arthrosis und Spondylosis alcaptonurica), wobei Hüft-, Knie- und Schultergelenke sowie die Lendenwirbelsäule bevorzugt befallen werden.

Ochronose

Auffällig ist eine schwärzliche Pigmentablagerung in den Ohrknorpeln, der Hornhaut, den Augenlidern und Nasenflügeln, die als Polymerisationsprodukt der Homogentisinsäure entstehen. Sind im Innenohr Bindegewebe und Knorpel befallen, kann es zu Hörstörungen kommen. Seltener findet man Anreicherungen dieser Metaboliten in der Arterienintima als Ursache für Aortenaneurysmen und Endokardveränderungen. Die Aussscheidung der Pigmente mit dem Schweiß kann zu einer Verfärbung der Haut im Genitalbereich und der Achselhöhlen führen. Die Lebenserwartung der Patienten ist in der Regel nicht beeinträchtigt.

Alkaptonurie

Infolge eines gestörten oxidativen Homogentisinsäureabbaus wird diese vermehrt im Urin ausgeschieden. Bei längerem Stehen kommt es an der Luft zu einer Braunfärbung des Urins, die durch Alkalizugabe beschleunigt werden kann (Alkaptonurie). Die Pigmentablagerungen im Knorpel (Ochronose) sind nicht identisch mit dem Farbstoff im Urin, der sich unter Luftzufuhr aus der Homogentisinsäure bildet.

Diagnostisches Vorgehen

Klinisch verdächtig ist der spontane Farbumschlag eines frischen hellen Urins an Luft in dunkel bis schwarz. Versetzt man den Urin mit Alkali, wird diese Schwarzfärbung deutlicher.

Zum Nachweis von Homogentisinsäure im Urin eignen sich folgende Suchtests
- Zusatz von Eisen-III-Chlorid führt zu einer dunkelrot-schwarzen Verfärbung,
- Zusatz von gesättigter Silbernitratlösung führt zu einer sofortigen Schwarzfärbung

Der exakte Nachweis der Homogentisinsäure kann spektrophotometrisch, enzymatisch oder chromatographisch erfolgen.

Röntgenaufnahmen, insbesondere der Lendenwirbelsäule, zeigen typischerweise Verkalkungen der Disci intervertebrales und eine Verengung der Intervertebralräume.

Therapie

Eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Therapieversuche mit Ascorbinsäure (1 g/d) vermindern die Braunfärbung des Urins und sollen vereinzelt eine geringe Reduktion der Ochronose bewirken. Die Wirksamkeit dieser Therapie ist nicht erwiesen. Entzündliche degenerative Gelenkveränderungen werden symptomatisch behandelt (s. Abschnitt Rheumatologie).

Phenylketonurie

Synonym: Oligophrenia phenylpyruvica, Morbus Fölling
Abkürzung: PKU

Die Phenylketonurie ist eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselanomalie, die durch eine Erhöhung von Phenylalanin im Plasma charakterisiert ist. Unbehandelt geht die Störung mit einer geistigen Retardierung einher. In Mitteleuropa beträgt die Inzidenz 1 : 10000 Geburten.

Pathophysiologie

Der PKU liegt eine Inaktivität der Phenylalanin-Hydroxylase zugrunde (s. Abb. 2.2.9). Derzeit sind über 200 verschiedene Mutationen bekannt, die zu einem vollständigen Mangel führen können. Das Enzym wird beim Menschen ausschließlich in der Leber gebildet. Als Folge der erhöhten Phenylalaninspiegel kommt es zu einer kompetitiven Hemmung des Transports anderer Aminosäuren (z. B. Tryptophan) über die Blut-Hirn-Schranke und die Nierentubulusmembran. Daraus resultiert eine gestörte Serotonin-, Noradrenalin- und Myelinsynthese. Phenylalanin hemmt kompetitiv die Tyrosinhydroxylase. Damit ist die Melaninbildung gestört. Klinisches Zeichen dafür ist eine Hypopigmentation der Haut und Haare.

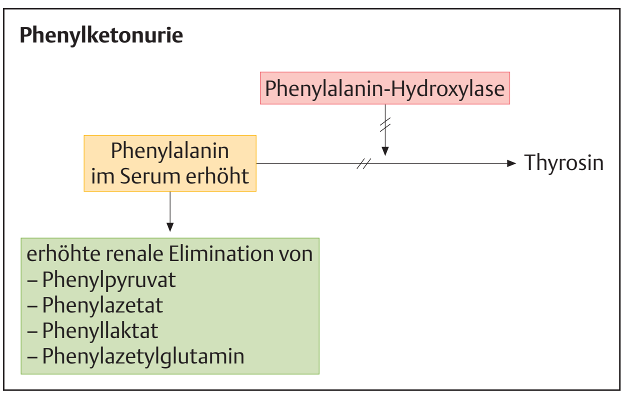


Abb. 2.2.9 Phenylketonurie – Störung der Biosynthese

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Kinder sind postnatal zunächst völlig unauffällig (Ausnahme maternale PKU); erst mit Beginn einer proteinhaltigen Nahrung entwickelt sich die Hyperphenylalaninämie. Klinische Symptome zeigen sich in der Regel ab dem 4.–6. Monat nach Geburt. Durch die Ausscheidung von Phenylacetat im Schweiß und im Urin riechen die Kinder nach Mäusekot. Unbehandelt weisen die Kinder neurologische Symptome wie Tremor, Hypertonie der Muskulatur, Krampfanfälle, extreme Hyperaktivität und eine meist schwere geistige und psychomotorische Retardierung auf. Aus diesem Grund sind heute bei Neugeborenen Screening-Tests (Guthrie-Test) vorgeschrieben (s. Plus 2.2.24).

Diagnostisches Vorgehen

Mit dem Guthrie-Test kann im Blut ein deutlich erhöhter Phenylalaninspiegel > 15 mg/d = 0,9 mmol/l nachgewiesen werden (bei Gesunden < 1 mg/d = 0,06 mmol/l).

PLUS

2.2.24 Phenylketonurie-Screening

Als obligater Suchtest wird der Guthrie-Test durchgeführt: Das Vorhandensein von Phenylalanin im Blut wird durch die bakterielle Hemmung quantitativ bestimmt. Bei positivem Ausfall (falsch positive Befunde bei Antibiotikatherapie) erfolgt eine chromatographische oder fluorometrische Bestimmung.
Ab dem 2. Lebensmonat sind im Urin extrem erhöhte Spiegel von Phenylalanin und seinen Metaboliten nachweisbar. Bei Familien mit Phenylketonurie ist eine pränatale Diagnostik möglich. Wenn die Phenylalanin-Spiegel vor und unter der Gravidität nicht streng innerhalb des Normbereichs gehalten werden, können die sich entwickelnden Kinder eine maternale Phenylketonämie erleiden. Solche Kinder (heterozygote Träger der Mutation im Phenylalanin-Hydroxylase-Gen) haben von Geburt an eine Mikrozephalie und häufig auch andere kongenitale Defekte. Nach der Geburt fällt eine verzögerte Hirnentwicklung und eine Wachstumsverzögerung auf.

Therapie

Die wichtigste Maßnahme ist die sofortige Beschränkung der Phenylalaninzufuhr, und zwar bereits in den ersten Lebenstagen. Um ein normales Wachstum und eine gesunde Entwicklung des Säuglings zu garantieren, muß die erforderliche Menge essentieller Aminosäuren zugeführt werden. Eine ständige Kontrolle der Phenylalaninspiegel ist notwendig.

Diät

- phenylalaninfreie Diätetika, z. B. PKU-1, PKU-2 Milupa, Phenylfree Mead Johnson
- proteinarme natürliche Nahrungsmittel sind Früchte, Gemüse, Kartoffeln

Auch wenn eine Diät erst nach dem 3. Lebensmonat eingesetzt wird, sind Krampfpotentiale und Hyperaktivität noch zu beeinflussen. Allerdings ist ein Teil der Symptome zu diesem Zeitpunkt bereits irreversibel.
Die Dauer der Diät ist umstritten, sollte aber mindestens bis zum Ende der Myelinisierung durchgeführt werden. Neue Ergebnisse empfehlen eine lebenslange Diät.

2.2.7 Purin- und Pyrimidinstoffwechsel

Kathrin Drynda und Werner Alfons Scherbaum

Klinisch bedeutsam sind Hyperurikämie und Gicht. Zu den seltenen Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels gehört die hereditäre Xanthinurie (Mangel an Xanthinoxidase). Als Sonderform der primären Gicht gilt das Lesch-Nyhan-Syndrom (Mangel an Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase).

Hyperurikämie und Gicht

Auf einen Blick

Synonym: Arthritis urica
englisch: hyperuricemia, gout

Die Hyperurikämie ist gekennzeichnet durch eine Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut. Bei der primären Hyperurikämie handelt es sich um eine erbliche Stoffwechselanomalie. Die sekundäre Form wird durch verschiedene andere Erkrankungen hervorgerufen, die mit einer vermehrten Harnsäurebildung oder einer eingeschränkten Harnsäureausscheidung einhergehen (s. Tab. 2.2.23).
Das klinische Spektrum reicht von der akuten Kristallsynovialitis bis zur chronischen Arthropathie
Arthritis urica = Gelenksymptome, die durch Gicht hervorgerufen werden
Gichtsyndrom = Gesamtheit der durch eine Hyperurikämie hervorgerufenen Stoffwechselveränderungen
Hyperurikämie = Erhöhung der Harnsäurewerte über die Löslichkeitsgrenze im Plasma von 6,4/100 ml (= 380 μmol/l)

Normalwerte für epidemiologische Studien
Serum
Männer: bis 7,4 mg/100ml (= 420 μmol/l)
Frauen: bis 6,2 mg/100ml (360 μmol/l)
Urin: 250–750 mg/24 h

Tab. 2.2.23 **Harnsäureerhöhung – Ursachen**

Primäre Gicht
– renale Ausscheidungsstörung (99 %) für Harnsäure
– Manifestation durch purinreiche Ernährung

Sekundäre Gicht
– vermehrte Harnsäurebildung bei Leukämien, Zytostatika- und Strahlentherapie, Hämolyse, Polyzythämie
– verminderte renale Harnsäureausscheidung bei Nierenerkrankungen, Laktatazidose, Ketoazidose (Diabetes mellitus, Fasten)

Medikamente wie Saluretika, Ciclosporin, Pyrazinamid, Ethambutol

Grundlagen

Eine Hyperurikämie findet sich in der Bevölkerung bei ca. 20 % der Männer und 3 % der Frauen oder im Rahmen eines metabolischen Syndroms (Adipositas, Typ-IIb-Diabetes oder gestörte Glukosetoleranz, Fettstoffwechselstörung, essentielle Hypertonie). Die Zunahme der Hyperurikämie bei Frauen nach der Menopause wird mit der urikosurischen Wirkung der Östrogene begründet. Purinstoffwechsel siehe Abbildung 2.2.10.

Pathophysiologie

Der normale Harnsäurepool des Körpers beträgt ca. 1 g. Durch eine allmähliche Vermehrung auf 30 g und mehr kommt es zu einer Ausfällung von Uratkristallen bei Überschreitung der pH-abhängigen Löslichkeitsgrenze von 6–8 mg/dl.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik des akuten Gichtanfalls

- plötzlich einsetzende, stark schmerzhafte Monarthritis
- heftiger Berührungsschmerz, Rötung, Schwellung, Überwärmung
- typisch: Befall Großzehengrundgelenk (Podagra)
- weitere Gelenklokalisationen: Daumengrundgelenk (Chiragra), Sprung- und Kniegelenk (selten)
- Begleitsymptome: allgemeine Entzündungszeichen wie Fieber, Leukozytose, erhöhte BSG
- seltener Kopfschmerzen, Erbrechen, Tachykardie
- spontanes Abklingen der Beschwerden nach einigen Tagen (maximal drei Wochen)
- oft Erstsymptom einer manifesten Hyperurikämie
- bei älteren Patienten: polyarthritische Gichtanfälle mit atypischen Gelenklokalisationen, in der Regel asymmetrisch
- auslösende Faktoren: Eß- und Alkoholexzesse, Streß, Fasten

Symptomatik der chronischen Gicht

- Uratablagerungen (Tophi) in Weichteilen oder Knochen
- Zerstörung des Gelenkknorpels
- gelenknahe Knochenusuren
- Knochenatrophie
- Nierenbeteiligung
- Uratnephrolithiasis
- Uratnephropathie (selten: Uratablagerungen im Interstitium)

Pathognomonisch für eine Gicht ist das Auftreten eines typischen akuten Gichtanfalls mit promptem Therapieeffekt

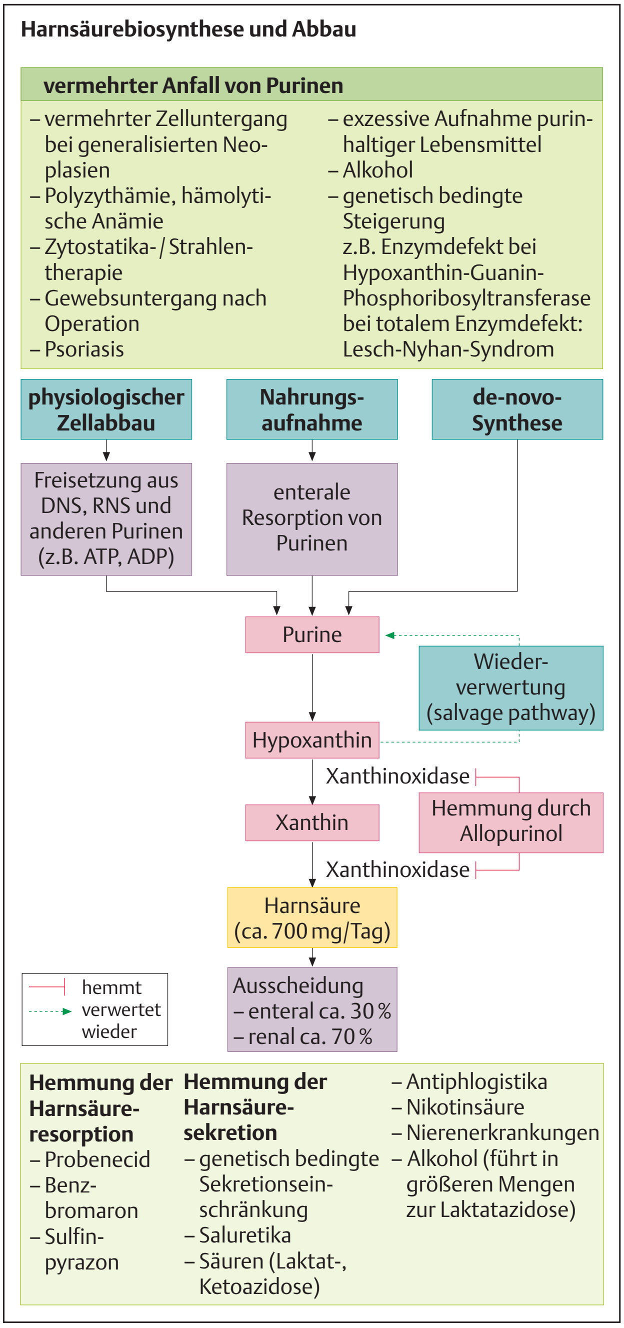


Abb. 2.2.10 Harnsäurebiosynthese und Abbau

durch Colchicin (Diagnose ex juvantibus). Neben dem laborchemischen Nachweis ständig erhöhter Harnsäurespiegel im Serum sind Gichttophi (Uratablagerungen im Gewebe) und Nierenkoliken oder Mikrohämaturie (Uratnephrolithiasis) hinweisend auf eine chronische Gicht. Im Röntgenbild zeigen sich typische Knochenveränderungen (s. Abschnitt Rheumatologie), im Synoviapunktat lassen sich Uratkristalle nachweisen.
Bei jeder Monarthritis, Urolithiasis oder beim metabolischen Syndrom ist differentialdiagnostisch an eine Gicht zu denken.

DD 2.2.4 Differentialdiagnose

– sekundäre Hyperurikämien
– Monarthritis anderer Genese
– Chondrokalzinose (Pseudogicht)
– aktivierte Arthrose des Großzehengrundgelenks

Differentialdiagnose (s. DD 2.2.4)

Therapie

Akuter Gichtanfall

Geeignet sind alle Antiphlogistika bzw. nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), das Colchicin, sowie Glukokortikoide und ACTH.
Bei bekannter Gicht ist die Gabe nichtsteroidaler Antirheumatika (Acemetacin, Indometacin, Diclofenac) sowie von Glukokortikoiden die erste Wahl. Es sollten Präparate mit kurzer Halbwertszeit und schnellem Wirkungseintritt (z.B. Diclofenac oder Indometacin in einer Dosis von 25–50 mg alle vier bis sechs Stunden) bevorzugt werden.
Colchicin hemmt als Mitosegift die Phagozytenaktivität im erkrankten Gewebe. Kontraindikationen sind Schwangerschaft und Stillzeit. Als unerwünschte Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe klinisch relevant und häufig.
Dosierung: im Anfall 1 mg oral, weiter 0,5 – 1 mg alle 1–2 Stunden bis zum Abklingen der Schmerzen, wobei die Maximaldosis von 8 mg/d nicht überschritten werden soll. Colchicin wirkt nur bei Gichtarthritis, nicht bei anderen Arthritiden.
Begleitende Therapie: Ruhigstellung des Gelenks, feuchte kühle Umschläge.

Medikamentöse Behandlung der manifesten Gicht

Therapieziele sind eine langfristige Normalisierung der Serumharnsäure auf Werte um 5,5 mg/dl und damit langfristig eine Auflösung aller Tophi sowie anhaltende Beschwerdefreiheit.

Urikostatika
Allopurinol hemmt die Aktivität der Xanthinoxidase und vermindert die Harnsäurebildung. Das Ziel ist die Senkung der Harnsäurewerte unter 5,5 mg/dl und damit die Lösung von Uratablagerungen. Die Dosis beträgt meist 100–300 mg/d. Bei Niereninsuffizienz ist die Allopurinoldosis zu reduzieren.

Urikosurika
wie Benzbromaron steigern die Harnsäureausscheidung durch Hemmung der tubulären Reabsorption von Harnsäure. Wegen der Gefahr der akuten Uratnephropathie sollte neben einer einschleichenden Dosierung reichlich Flüssigkeit gegeben und der pH-Wert des Urins auf über 6,4 eingestellt werden, um das Ausfüllen von Harnsäure zu verhindern.

Prophylaxe

- Einschränkung des Alkoholkonsums
- Alkohol führt zu einer Hemmung der renalen Harnsäureausscheidung
- Umstellung der Ernährung auf purinarme Kost
- Purinreich sind Fleisch und Fleischprodukte, Fisch und Innereien
- Bier enthält Alkohol und Purine und ist deshalb zu meiden (s. Abschnitt Ernährung)
- Normalisierung des Körpergewichts und körperliche Bewegung

Lesch-Nyhan-Syndrom

Es handelt sich um eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die mit einer Überproduktion von Harnsäure einhergeht. Dabei ist das Enzym Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HG-PRT) vermindert ($<1\%$ der normalen Aktivität).

Diagnostisch wegweisend ist die Trias
- Hyperurikämie
- progressive Niereninsuffizienz
- neurologische Symptome mit Neigung zur Selbstverstümmelung

Die Therapie entspricht der bei familiärer Hyperurikämie. Neben hohen Allopurinoldosen ist der Harn zu neutralisieren. Eine Diät ist unerläßlich (s. Hyperurikämie).

Xanthinurie

Die Xanthinurie ist eine erbliche Störung des Purinmetabolismus. Sie ist gekennzeichnet durch
- einen hohen Xanthin- und Hypoxanthingehalt im Urin
- sehr niedrige oder fehlende Harnsäureausscheidung im Urin
- niedrige Harnsäurespiegel im Blut

Ursächlich liegt ein Xanthinoxidasemangel vor. Xanthinoxidase katalysiert die Oxidation von Hypoxanthin zu Xanthin und von Xanthin zu Harnsäure. Verantwortlich für die klinischen Symptome ist eine Nephrolithiasis (Xanthinsteine). Die Xanthinurie kann mit anderen metabolischen Defekten wie beispielsweise einer Hämochromatose kombiniert sein. Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Zur Prophylaxe der Nephrolithiasis eignen sich purinarme Diät und reichliche Flüssigkeitszufuhr. Der pH-Wert im Urin sollte alkalisch gehalten werden (pH $> 7{,}7$).

2.2.8 Porphyrinstoffwechsel

Kathrin Drynda und Werner A. Scherbaum

Auf einen Blick

Porphyrien sind durch eine Störung der Hämbiosynthese gekennzeichnet. Nach dem Ursprungsort der Störung unterscheidet man erythropoetische und hepatische Porphyrien; hepatische Porphyrien sind häufiger.
- die akute Porphyrie zeigt sich klinisch durch plötzlich auftretende abdominelle, neurologische, kardiovaskuläre und psychiatrische Symptome
- chronische Porphyrien weisen oft Hautsymptome auf, insbesondere Lichtdermatosen
- bei den erythropoetischen und akuten hepatischen Porphyrien ist die primäre enzymatische Störung angeboren
- chronische hepatische Porphyrien werden durch einen Enzymmangel ausgelöst, der entweder genetisch oder toxisch bedingt ist
- sekundäre Porphyrinurien und Porphyrinämien finden sich vorwiegend bei Leber- und Blutkrankheiten, bei chronischen Intoxikationen sowie als unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln

Klassifikation und Erbgang siehe Tabelle 2.2.24.

Tab. 2.2.24 **Porphyrien – Klassifikation und Erbgang**

hepatische Porphyrie	
akute hepatische Porphyrie	
autosomal dominant – akute intermittierende Porphyrie – Porphyria variegata – hereditäre Koproporphyrie	autosomal rezessiv – akute hepatische Porphyrie mit Porphobilinogen-Synthase-Defekt
chronische hepatische Porphyrie	
autosomal dominant – Porphyria cutanea tarda (aber auch toxisch, „sporadisch“, paraneoplastisch)	autosomal rezessiv – hepatoerythropoetische Porphyrie
erythropoetische Porphyrie	
kongenitale erythropoetische Porphyrie – Morbus Günther (Uroporphyrinogen-III-Synthase-Defekt, autosomal rezessiv) – erythropoetische Protoporphyrie (Porphobilinogen-Synthase-Defekt, autosomal dominant)	
Bleiintoxikation	
– akute toxische Porphyrie – toxogenetische Porphyrie (bei Heterozygoten mit Porphobilinogen-Synthase-Defekt)	
sekundäre (erworbene) asymptomatische Stoffwechselstörungen	
– sekundäre Koproporphyrinurie – sekundäre Protoporphyrinämie	

Chronische hepatische Porphyrie

Synonym: Porphyria cutanea tarda
Abkürzung: CHP

Die Bezeichnung chronische hepatische Porphyrie bezieht sich auf das Auftreten mehrerer Latenzphasen vor der klinisch manifesten Porphyrie.

Epidemiologie

Die chronische hepatische Porphyrie ist die häufigste Porphyrieform des Erwachsenen (1 : 1000–3000). Männer erkranken häufiger als Frauen, bevorzugt ist das mittlere und höhere Lebensalter.

Pathophysiologie

Die Ursache der CHP besteht in einer Störung der Uroporphyrinogen-Dekarboxylase in der Leber. Es kommt zur Speicherung von Uro- und Heptakarboxyporphyrin (s. Abb. 2.2.11). Der Enzymdefekt kann genetisch, toxisch oder toxogenetisch hervorgerufen werden. Bei der genetischen Form ist die Aktivität des Enzyms um mehr als 50% vermindert.

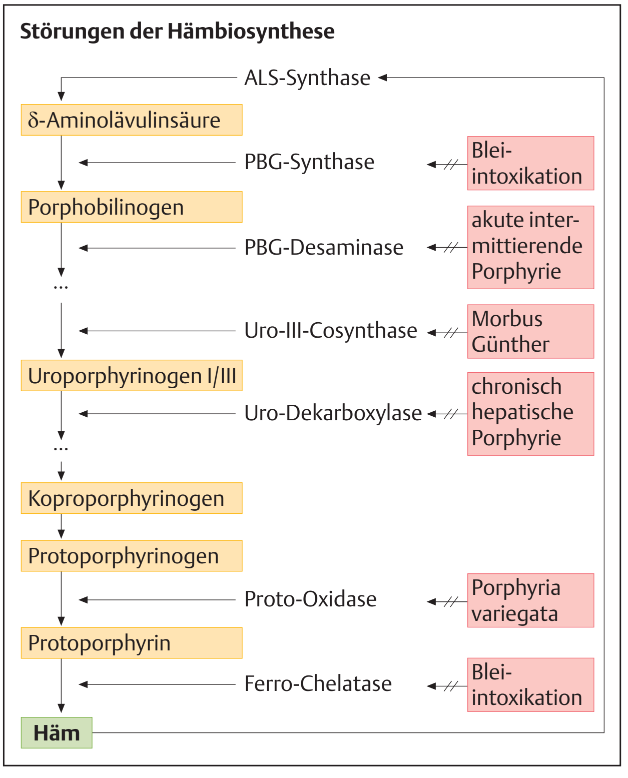


Abb. 2.2.11 Störungen der Hämbiosynthese

Klinisches Bild und Diagnostik

Leitsymptome sind Lichtdermatose und dunkel gefärbter Urin.

Symptomatik der kutanen Manifestation

- Photosensibilität der Haut
- kutane Läsionen (Blasen- und Narbenbildung an lichtexponierten Hautpartien)
- leichte Verletzbarkeit und Hypertrichose

Risikofaktoren für das Auftreten sind Alkohol und östrogenhaltige Kontrazeptiva. Alkohol vermindert die Aktivität der Uroporphyrin-Dekarboxylase.
Die CHP ist generell mit einem Leberschaden assoziiert (Fettleber, Hepatitis, Zirrhose) und bei etwa 70% der Patienten alkoholinduziert. Eine abdominell-neuropsychiatrische Symptomatik wie bei der akut intermittierenden Porphyrie besteht nicht. Die dermatologische Klassifikation als Porphyria cutanea tarda steht für die kutane Manifestation im Endstadium einer CHP.

Diagnostisches Vorgehen

- erhöhte Porphyrinausscheidung im Urin und Stuhl:
- Porphyrine > 15 µmol/24 h, normal: < 0,2 µml/24 h,
- besonders Uro- und Heptakarboxyporphyrin bei gleichzeitigem Anstieg im Plasma
- Leberbiopsie: unter UV-Licht leuchtend rote Fluoreszens

Bei der genetischen Form läßt sich eine verminderte Aktivität der Uroporphyrinogen-Dekarboxylase in den Erythrozyten nachweisen. Die Verminderung dieses Enzyms in der Leber ist die Voraussetzung für die chronisch hepatische Porphyrie. Sie ist entweder toxisch oder hereditär bedingt.

Therapie

Allgemeine Maßnahmen

Häufig läßt sich durch Alkoholkarenz alleine die klinische Manifestation verhindern, hormonelle Kontrazeptiva sollten abgesetzt werden. Zur Behandlung der Dermatosen sollten exzessive Lichtexposition vermieden und lokal Lichtschutzsalben angewendet werden.

Medikamentöse Behandlung

Chloroquin steigert die Porphyrinausscheidung, ohne die Hämsynthese in der Leber zu stimulieren. Bei erheblichen kutanen Symptomen können vorangehende Aderlässe die Siderose und Siderämie reduzieren. Bei Leberzirrhose ist diese Maßnahme wegen des Proteinverlusts kontraindiziert.
Dosierung
- 125 mg Chloroquin jeden 3. Tag

Bei schweren kutanen Verläufen
- initial 2 x 250 mg Chloroquin/Woche über 4 Wochen
- anschließend Langzeittherapie in niedriger Dosierung über etwa 1 Jahr

Höhere Chloroquindosen können zu einer Retinopathie führen, weshalb regelmäßige Kontrollen des Augenhintergrunds angezeigt sind.

Verlauf und Prognose

Bei frühzeitiger Erkennung verläuft die CHP subklinisch. Eine vollständige Normalisierung ist in Einzelfällen möglich. In der subklinischen Phase sind Verlaufskontrollen (Porphyrinurie) mindestens 1 x jährlich notwendig.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Vermeidung der Risikofaktoren Alkohol und orale Kontrazeptiva.

Akute hepatische Porphyrie

Bei den akuten hepatischen Porphyrien handelt es sich um intermittierend akut auftretende Erkrankungen mit abdominellen, neurologischen, kardiovaskulären Symptomen. Unterschieden werden
autosomal dominant vererbte Erkrankungen
- akute intermittierende Porphyrie (Uroporphyrinogen-Synthase-Defekt)
- hereditäre Koproporphyrie (Koproporphyrinogen-Oxidase-Defekt)
- Porphyria variegata (Protoporphyrinogen-Oxidase-Defekt)

autosomal rezessiv vererbte Erkrankungen
- Defekt der PBG-Synthase bzw.
- δ-ALS-Dehydratase

Akute intermittierende Porphyrie

Abkürzung: AIP

Unter dem Begriff der akuten intermittierenden Porphyrie (AIP) werden verschiedene Verlaufsformen zusammengefaßt. Sie kann neben der akuten Manifestation auch spontan, vor einer akuten Phase oder nach der Therapie in einer latenten Phase auftreten.
Die Häufigkeit der AIP wird mit 1 : 20000 angegeben, mit einem Häufigkeitsgipfel im 3. Lebensjahrzent. Im Gegensatz zur chronischen hepatischen Porphyrie erkranken Frauen 3–4mal häufiger als Männer. Patienten, bei denen der Enzymdefekt in den peripheren Blutzellen ohne klinische Manifestation festgestellt wird, sind Genträger.
Ursachen siehe Tabelle 2.2.25.

Tab. 2.2.25 **Akute intermittierende Porphyrie – Ursachen**

- porphyrinogene Medikamente
- Alkoholexzesse
- Östrogene, Progesteron (Pubertät, prämenstruell, Kontrazeptiva)
- stark eingeschränkte Energiezufuhr (Hunger, Diät, Übelkeit, Erbrechen)
- Infekte
- schwere Belastungssituationen

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik akute Phase

Klassische Symptomtrias
- kolikartige Bauchschmerzen
- neurologische und psychische Symptomatik mit Parästhesien, Lähmungen, psychischen Veränderungen
- kardiovaskuläre Symptomatik mit Tachykardie, Hypertonie

Typisch für die AIP ist ein roter, später nachdunkelnder Urin (50% der Patienten), weitere klinische Zeichen siehe Tabelle 2.2.26.

Tab. 2.2.26 **Akute intermittierende Porphyrie – Typische Beschwerden**

abdominell
- kolikartige Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhoe, Ileussymptomatik

neurologisch, psychisch
- Lähmungen an Armen und Beinen, Erregbarkeit, Verstimmungen, Krampfanfälle, Atem- und Schlafstörungen, Bewußtseinsstörungen

kardiovaskulär
- hypertensive Krisen, Tachykardien

andere
- Myopathien, Rückenschmerzen, Extremitätenschmerzen, Fieber, Störungen der Leber- und Nierenfunktion

Symptomatik Latenzphase

In der Latenzphase ist der Patient beschwerdefrei, in der Regel sind die Ausscheidungsparameter des Porphyrinstoffwechsels im Urin und im Stuhl deutlich erhöht (s. Tab. 2.2.27) Bereits in diesem Stadium werden deutlich erhöhte Mengen Porphyrinsynthesemetaboliten im Urin ausgeschieden.

Tab. 2.2.27 **Ausscheidung der Porphyrinmetaboliten bei akuter intermittierender Porphyrie und Porphyaria cutanea tarda**

	akute intermittierende Porphyrie	Porphyria cutanea tarda
im Urin		
– Porphobilinogen	erhöht	normal
– Porphyrine	erhöht	erhöht
– δ -Aminolävulinsäure	erhöht	normal
im Stuhl		
– Porphyrine	normal	variabel

Diagnostisches Vorgehen

Die mehrfache Erhöhung der Porphyrinvorläufer (δ-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen) sowie der Porphyrine über die Norm sichert die Diagnose der akuten hepatischen Porphyrie. Die Enzymdiagnostik wird zur Differentialdiagnose eingesetzt und hat ihre Bedeutung für die Familienuntersuchungen zur Erkennung von Genträgern; sie ist im Rahmen der klinischen Diagnostik nicht indiziert.

DD **2.2.5 Differentialdiagnose**

- akutes Abdomen anderer Ursache
- Alkoholintoxikation, Poliomyelitis, Neurosen, Depressionen, Psychosen
- KHK, Hypertonie, Hyperthyreose, Karditis

Therapie

Die akute intermittierende Porphyrie ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das intensivmedizinischer Überwachung bedarf. Erste Maßnahme: Alle porphyrinogenen Medikamente absetzen!

Initial, bereits bei Verdacht
- Glukose- und/oder Fruktoseinfusion, z.B. 500 ml 40% Glukose/24 h

keine Besserung
- Häminfusionen, z.B. Hämarignat 3 mg/kg/d als Kurzinfusion über 15 min an bis zu 4 aufeinanderfolgenden Tagen

Ziel dieser Therapie ist die Unterdrückung der Induktion der δ-Aminolävulinsäure-Synthase in der Leber.

Die symptomatische Behandlung besteht in einem Ausgleich der Elektrolyte und einer forcierten Diurese mit Furosemid 40–80 mg/d; Elektrolytkontrolle! Zur Verlaufskontrolle eignet sich die Messung der Porphyrinmetabolite in Urin und Stuhl.
Infektionen, Krämpfe, Subileus, Erbrechen oder Hypertonie, Tachykardie müssen mit porphyriegeeigneten Medikamenten behandelt werden:
- Infektionen mit Penicillin, Amoxycillin, Gentamicin
- Krämpfe mit Diazepam, Clonazepam
- Subileus mit Neostigmin
- Erbrechen mit Chlorpromazin
- Hypertonie, Tachykardie mit β-Rezeptoren-Blockern

Prophylaxe

Die Prophylaxe besteht in der Meidung auslösender Medikamente und Alkohol. Eine kohlenhydrat- und eiweißreiche Ernährung wird empfohlen. Bei der akuten Phase der AIP besteht das Therapieziel im Erreichen der Latenzphase.

Verlauf und Prognose

Bei rechtzeitiger Diagnostik sowie entsprechender Therapie und Prophylaxe können akute und progrediente Verlaufsformen meist verhindert werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Familienuntersuchung
- Frühdiagnostik von Genträgern und Patienten in der Latenzphase
- Porphyrieausweis
- Aufklärung über porphyrinogene Medikamente und Substanzen (s. Tab. 2.2.28)

Tab. 2.2.28 **Substanzen und Medikamente bei Porphyrie**

verboten	erlaubt
– Alkohol	– Acetylsalicylsäure
– Barbiturate	– Atropin
– Clonidin	– Digoxin
– Diclofenac	– Morphine und synhetische Opiate
– Hydantoine	– β-Rezeptoren-Blocker
– Griseofulvin	– Reserpin
– Halothan	– Neostigmin
– Imipramin	– Penicilline
– Methyldopa	– Tetracycline
– Östrogene	
– Progesteron	
– Pyrazolone	
– Sulfonamide	
– Schwermetallverbindungen	
– Theophyllin	

(s. Arzneimittelverzeichnis des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. – Rote Liste)

SERVICE Stoffwechselstörungen

Literatur Aminosäurenstoffwechsel

Eisensmith RC: Molecular basis of phenylketonuria and related hyperphenylalaninemias: Mutations and polymorphism in the human phenylalanine hydroxylase gene, Hum Mutat 1 (1992)

Cortina R: Familial ochronosis. Eur Heart J 16 (1995) 285–286

Literatur Purin- und Pyrimidinstoffwechsel

Emmerson BT: The management of gout. N Engl J Med 15 (1996) 445–451

Zöllner N: Hyperurikämie und Gicht. Springer, Heidelberg 1990

Keywords

purine/pyrimidine metabolism, hyperuricemia, gout, Lesch-Nyhan syndrom, Lesch-Nyhan disease, xanthinuria

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), Im Vogelsgesang 40, 60488 Frankfurt/M., Tel 069/9768030, Fax 069/97680399, Internet http://193.174.240.225/index.htm

Patientenliteratur

Anemueller H: Was essen und trinken bei erhöhtem Blutharnsäuregehalt und Gicht? Diaita Verlag GmbH, Frankfurter Landstr. 23, Bad Homburg 1990

Kalorien mundgerecht, 9. Aufl. Umschau Verlag, 1993
Mit Cholesterin-, Purin- und Ballaststoffangaben nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung.

Wolfram G, Husemeyer M: Ernährung bei Gicht, Purinarme Diät. Rezepte. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-162-8

2.3 Metabolische Knochenerkrankungen

Christian Wüster und Reinhard Ziegler

Osteoporose

Auf einen Blick

Synonym: Knochenschwund
englisch: osteoporosis
Abkürzung: OPO

Osteoporose ist eine Erkrankung, die durch eine verminderte Knochenmasse charakterisiert ist und mit typischen Frakturen (Wirbelkörper, Schenkelhals, Radius) einhergeht. Die Wirbelsäulenosteoporose kommt insbesondere bei Frauen >60 Jahren vor und führt zu Körpergrößenverlust und Rückenschmerzen. Bei der senilen Form kommt es bei Männern und Frauen gleich häufig zu Schenkelhalsfrakturen, in der Regel atraumatisch oder bei minimalem Sturz. Bleibende Pflegebedürftigkeit und Mortalität nach einer solchen Fraktur liegen bei ca. 30% im 1. Jahr.
Man teilt die Osteoporose in 3 klinische Stadien ein (nach WHO):
- erhöhtes Frakturrisiko bei niedriger Knochenmasse (T-Wert [Abweichung des Meßwertes vom Mittelwert bei 30jährigen gesunden Frauen] < -1 SD und >-2,5 SD)
- Osteoporose bei erniedrigter Knochenmasse oder Knochenstrukturveränderung (T-Wert <-2,5 SD)
- manifeste Osteoporose mit Frakturen

Die Prävention der Osteoporose beruht auf einer knochengesunden Lebensführung mit
- ausreichender Bewegung
- kalziumreicher Ernährung und
- Sturzprävention

Die Einnahme von Kalzium und Vitamin D oder Vitamin-D-Analoga stellt die mildeste Form der Osteoporose-Prophylaxe bzw. ihre Basistherapie dar. Bei Frauen in der Postmenopause führt eine über 10 Jahre durchgeführte Hormonsubstitution zu einer deutlich verminderten Frakturrate. Jährliche gynäkologische Kontrolluntersuchungen inkl. Mammographie sind anzuraten.
Bei der antiresorptiven Therapie zur Hemmung von Osteoklasten haben die Bisphosphonate das Kalzitonin in den Hintergrund treten lassen, da sie wirksamer sind und weniger unerwünschte Wirkungen haben. Sie werden vorzugsweise ein bis zwei Dekaden nach Eintritt der Postmenopause eingesetzt. Medikamente, die die Knochenbildung anregen (z.B. Fluoride, Parathormon oder Anabolika), stimulieren dazu Osteoblasten, insbesondere bei der senilen Low-turn-over-Osteoporose.
Um eine adäquate Lebensumstellung und die notwendige Therapiecompliance zu erreichen, sollten Menschen mit manifester Osteoporose zunächst in spezialisierten Zentren betreut werden.

Grundlagen

Definition und Demographie

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch niedrige Knochenmasse und Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist, was zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit und Frakturanfälligkeit führt (Konsensuskonferenz, Amsterdam 1996). Knochenmineral kann mit akzeptabler Präzision gemessen werden; dies bildet die Basis für eine klinisch praktikable Definition der Osteoporose.
Nach WHO werden folgende diagnostische Richtlinien für die Interpretation von Knochendichtemessungen bei Frauen empfohlen:
- **Manifeste Osteoporose:** BMD (Knochendichte, engl. bone mineral density): T-Wert <2,5 Standardabweichungen (SD) unterhalb des mittleren Wertes der Knochenmasse von 30jährigen gesunden Frauen sowie das Vorhandensein von Frakturen.
- **Osteoporose:** BMD: T-Wert < -2,5 SD unterhalb des Mittelwertes von 30jährigen Gesunden
- **Niedrige Knochenmasse (Osteopenie):** BMD: T-Wert zwischen -1 SD und -2,5 SD
- **Normal:** BMD: T-Wert nicht niedriger als -1 SD

Wie bei den meisten Erkrankungen sind auch für die Diagnostik und Beurteilung der Osteoporose
- Anamnese
- physikalische und
- biochemische Untersuchungen

unerläßlich.
Durch die steigende Lebenserwartung ist auch mit einer Zunahme der Fälle altersbedingter Osteoporose zu rechnen. Der Anteil der über 60jährigen in der Bundesrepublik wird sich bis zum Jahre 2030 von 20% auf etwa 26% erhöhen, d.h. im Jahre 2030 werden ca. 50% mehr ältere Menschen in Deutschland leben als 1990.

Epidemiologie

Frauen >50 Jahre haben ein stark erhöhtes Risiko, osteoporosebedingte Frakturen zu erleiden. Für die Prävalenz einer Wirbelkörper-Osteoporose beträgt der Mittelwert in Europa ca. 10% bei Frauen dieses Alters.

Man rechnet damit, daß sich die Rate der Schenkelhalsfrakturen von heute an bis zum Jahre 2030 verdoppeln wird. Zur Zeit geht man davon aus, daß sich weltweit jede Minute ca. 4000 Menschen den Schenkelhals brechen. Prospektive Studien für die Bundesrepublik liegen derzeit nicht vor.
Die Kosten für Diagnostik und Behandlung der Osteoporose setzen sich zusammen aus

- direkten Kosten, z.B. Krankenhaus- und ambulante Behandlung, Rehabilitation, Altenpflegeheime und Verschreibungen und
- indirekten Kosten, z.B. Arbeitsunfähigkeit, vorzeitige Berentung, entgangene Rentenbeiträge

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Osteoporose (DAGO) hat auf der Basis von Zahlen für 1990 bis 1993 Kosten von 2,28 Mrd. DM/Jahr für die alten Bundesländer errechnet. Dabei standen Daten für die Bereiche Heil- und Hilfsmittel, Kuren, häusliche Pflege und Selbstmedikation nicht zur Verfügung. Werden demographischer Trend, neue Länder und Inflation mitberücksichtigt, muß man von einer volkswirtschaftlichen Gesamtbelastung von mindestens 4 Mrd. DM/Jahr ausgehen.

Physiologie und Pathophysiologie

Knochenstruktur

Es gibt zwei Haupttypen von Knochengewebe:

- den kortikalen oder kompakten Knochen
- den spongiösen oder trabekulären Knochen

Die meisten Knochen setzen sich zusammen aus

- äußerer Kortikalis mit 2 Schichten: periostale und kortikal-endostale Oberfläche und
- innerem trabekulären Knochen und Markraum

Der spongiöse Knochen enthält trabekuläre Platten und Zapfen, die miteinander verbunden und vorwiegend an den Belastungslinien ausgerichtet sind.

Matrix und Mineral

Knochen enthält

- organische Matrix
- eine Mineralphase
- Knochenzellen

Die Matrix ist vorwiegend aus Kollagenfasern zusammengesetzt, welche 90% des Skelettgewichts beim Erwachsenen ausmachen. Das häufigste Kollagen ist der Typ I, der durch Osteoblasten gebildet wird. Jede Einheit eines Kollagens (Tropokollagen) bildet über Glykolisierung und Cross-Links (Vernetzung) mit anderen Tropokollagen-Makromolekülen die Kollagenfibrillen. Wichtige andere Proteine in der Matrix sind Proteoglykane, Glykoproteine, Osteokalzin und Osteonektin.
Die Mineralphase setzt sich aus Kalzium, Phosphat und Karbonat (10:6:1) zusammen, die Kristalle insbesondere in Form von Hydroxyapatit bilden. Hydroxyapatitkristalle sind länglich und hexagonal; sie richten sich nach der Orientierung der Kollagenfibrillen aus und enthalten außerdem andere Ionen wie Natrium, Magnesium und Fluorid.

Knochenoberflächen und Knochenzellen

Die Stoffwechselaktivität des Knochens spielt sich vorwiegend an seiner Oberfläche ab. Hierbei ist der Oberfläche/Massen-Quotient von trabekulärem Knochen ca. 10 mal größer als der von kortikalem Knochen. Alle Knochenoberflächen besitzen drei wichtige Zelltypen:

- Osteoblasten
- Osteoklasten
- Osteozyten

Die Osteoblasten sind für die Synthese von Kollagen und anderen Knochenproteinen verantwortlich. Sie spielen außerdem eine wesentliche Rolle bei der Mineralisierung der Matrix. Nach der Mineralisierung verbleiben einige Osteoblasten als „ruhende" Osteoblasten oder „lining cells" auf der Oberfläche. Osteozyten sind ehemalige Osteoblasten, die bei der Bildung von neuem Knochen „gefangen wurden" und längere Zell-„dendriten" oder -ausstülpungen entwickelt haben. Sie gelten als Mechanorezeptoren. Osteoklasten sind vielkernige Zellen, die aus dem Knochenmark stammen und durch Säure und lysosomale Enzyme das Knochengewebe abbauen.

Remodelling

Die Erneuerung bestehenden Knochens muß immer mit einem osteoklastären Abbau beginnen; die dadurch entstehenden Defekte werden durch ein „Umschalten" vom Ab- zum Anbau beim Gesunden bis auf das ursprüngliche Niveau wieder aufgefüllt. Bei der Osteoporose gelingt dies nicht mehr vollständig. Eine Osteoporose kann

- einerseits lokal dadurch entstehen, daß der osteoklastäre Abbau den osteoblastären Anbau überwiegt (High-turn-over-Osteoporose)
- andererseits kann der osteoblastäre Anbau gegenüber dem normalen osteoklastären Abbau vermindert sein (Low-turnover)

Dies kann verursacht sein durch

- endokrine Faktoren
- Störungen der Kalziumbilanz
- verminderte physikalische Belastung oder
- genetische Faktoren

Pubertät, Gewicht und Kalziumversorgung

Vor der Pubertät wächst das Skelettsystem ohne Einfluß der Sexualhormone. Das Knochenwachstum wird in dieser Zeit vorwiegend gesteuert durch

- die genetische Prädisposition
- das Kalzium-Vitamin-D-System und
- die physikalische Belastung

Ab der Pubertät wird der Knochen zu einem Sexualhormon-abhängigen Organ. Ohne Sexualhormone kann die mögliche Spitzenknochenmasse („peak bone mass") nicht aufgebaut werden. Es kommt zu einer sexuellen Differenzierung des Skeletts, wobei beim Mann das Testosteron und bei der Frau das Östradiol die Hauptsteuerungshormone sind. Andererseits haben Östradiol beim Mann und die Androgene bei der Frau ebenfalls eine wichtige regulierende Funktion, deren Bedeutung bisher nicht vollständig geklärt ist. Bei Menschen mit Pubertas tarda ist die „peak bone mass" vermindert.
Ein weiterer wichtiger Faktor für die Knochenentwicklung ist auch das Körpergewicht. Die durch eine Magersucht verminderte „peak bone mass" normalisiert sich auch nach erfolgreicher Behandlung nicht mehr. Unzureichend behandelte Magersüchtige haben eine 10%ige Mortalität, bzw. weitere 10% erleiden schwerste Osteoporose mit Frakturen. Eine ausgewogene körperliche Aktivität ist Grundvoraussetzung für das Erreichen einer adäquaten „peak bone mass". Sexualhormone können ohne ausreichende physikalische Belastung nur eingeschränkt den Knochenstoffwechsel regulieren. Sportliche Exzesse dagegen führen zu einer Unterdrückung der endogenen Sexualsteroide; Extremsportler/innen erleiden eine Reduktion der Knochenmasse, die zu Streßfrakturen führen kann.
Die Skelettmasse wird auch dann reduziert, wenn man zu wenig Kalzium zu sich nimmt. Dies gilt insbesondere für

Mengen < 300 mg/d. Vom National Institute of Health (NIH) in den USA und der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) wird deshalb für alle Erwachsenen empfohlen, 1000 mg/d zuzuführen; für Schwangere, Stillende, Jugendliche in der Pubertät und Frauen nach der Menopause 1500 mg/d. Der Kalziumbedarf wird durch die Matrix-Syntheserate gesteuert. Reicht die Zufuhr nicht aus, kommt es zur Hypokalzämie und verminderten Mineralisierung. Bei inadäquat hoher Kalziumzufuhr ist die Knochenumbaurate auf Grund eines Anstiegs der Aktivierungsfrequenz erhöht. Kinder mit ungenügender Kalziumzufuhr bleiben außerdem kleiner, da Kalzium auch das Knochenlängenwachstum fördert.

Um eine ausgewogene Kalziumabsorption aus dem Darm und eine adäquate Einlagerung in den Knochen zu gewährleisten, ist Vitamin D erforderlich. Langanhaltender Vitamin-D-Mangel führt zu Minderwuchs, verminderter peak bone mass und Osteomalazie. Eine adäquate Vitamin-D-Produktion kann durch Sonnenlicht erreicht werden. Insbesondere in nördlichen Ländern werden im Winter die erforderlichen Expositionszeiten jedoch meist nicht erreicht.

Alterung

Pathogenetisch sind beim Altern des Skeletts zwei Prozesse wichtig:

- in der Niere nimmt die Aktivität der 1-α-Hydroxylase ab, so daß weniger Kalzitriol gebildet wird. Es resultiert eine verminderte Kalziumaufnahme und Mineralisierung am Knochen. Laborchemisch zeigt sich in ausgeprägten Fällen ein sekundärer Hyperparathyreoidismus
- es kommt zu einer Reduktion der Osteoblastenaktivität und damit zu einer verminderten Neusynthese von Kollagen

Die Knochenmasse ist eine Funktion aus peak bone mass und nachfolgenden Verlusten. Der Verlust an Knochenmasse liegt beim Gesunden nach dem 30.–40. Lebensjahr bei 0,25–0,5% pro Jahr (s. Abb. 2.3.1). Bei Männern hält dies bis zum Lebensende an, wenn keine osteologischen oder gonadalen Erkrankungen auftreten. Bei Frauen kommt zusätzlich noch der postmenopausale Knochenmassenverlust hinzu. Die Alterung führt an den Röhrenknochen zu einer leichten Vergrößerung des Außen- bei deutlicher Zunahme des Innendurchmessers und zur Verschmälerung der Kompakta. Dadurch bewahrt sich das Skelett trotz Abnahme der Knochenmasse seine Tragfähigkeit.

Postmenopause

Durch den postmenopausalen Ausfall der Eierstockfunktion kommt es zu einem Östrogenmangel mit schwerwiegender Veränderung des Knochenstoffwechsels und der Knochenmasse. Der Östrogenmangel führt zu einem High-turnover mit Überwiegen des osteoklastären Abbaus. Dadurch entsteht ein beschleunigter Knochenverlust, der individuell unterschiedlich sein kann. So werden postmenopausal „fast loser“ und „slow loser“ unterschieden; man nimmt an, daß die Knochenmassen-Verlustrate als einer von mehreren Faktoren das spätere Frakturrisiko beeinflußt.

Vier verschiedene Mechanismen werden diskutiert, wie es durch den Östrogenmangel zu einer Osteoklastenaktivierung kommt:

- durch den fehlenden direkten Effekt von Östradiol (E2) auf Osteoblasten sinkt lokal das inhibierende IGF-Bindungsprotein 4
- fehlendes E2 führt zu einer Steigerung des OB-OCSF (osteoblast-derived osteoclast stimulating factor), wie z. B. IL-1-α, TNF, GMCSF, IL-6
- E2-Mangel führt zu einer Hemmung des OB-OCIF (osteoblast-derived osteoclast-inhibiting factor), wie z. B. TGF-β

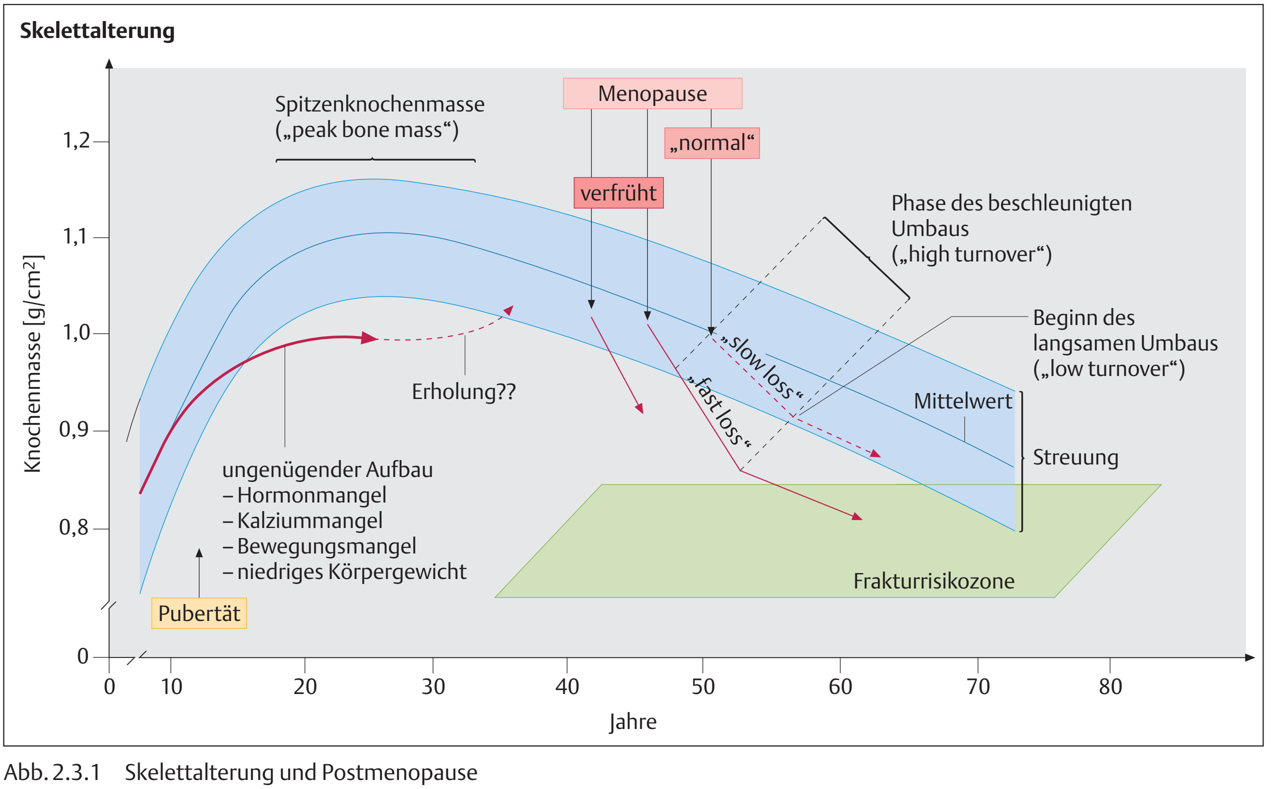


Abb. 2.3.1 Skelettalterung und Postmenopause

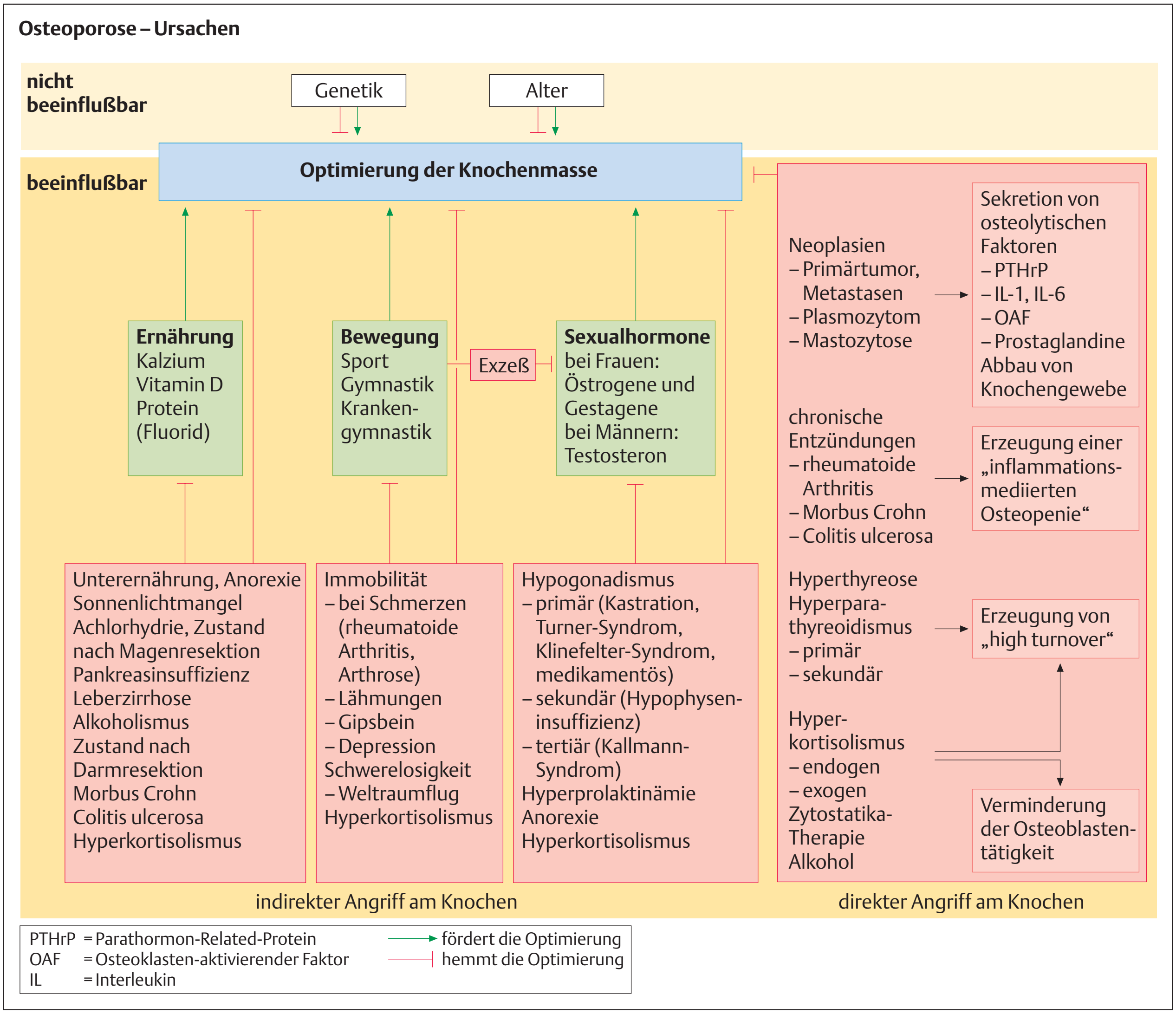


Abb. 2.3.2 Osteoporose – Ursachen

- E2-Mangel führt zu einer gesteigerten Überlebensrate der Osteoklasten durch verminderte Apoptosis

Ursachen der Osteoporose

Die Osteoporose ist multifaktoriell bedingt (s. Abb. 2.3.2).

Hypogonadismus

Häufigste Ursache einer hypogonadalen Osteoporose ist die Postmenopause. Ursachen eines prämenopausalen Hypogonadismus sind:

- bilaterale Ovarektomie
- vorübergehende ovarielle Dysfunktion infolge Hysterektomie (ohne Ovarektomie)
- medikamentös bedingter Östrogenmangel (z.B. durch LHRH-Agonisten)

Bei Männern mit Hypogonadismus kommt es auch zu einem Knochenmassenverlust und dadurch zu erhöhtem Osteoporoserisiko. Ein Menopausenäquivalent existiert jedoch nicht; der Testosteronspiegel kann bis ins hohe Alter normal bleiben, seltener fällt er im Laufe der Zeit ab. Häufigste Ursachen eines männlichen Hypogonadismus sind:

- Kastration (bds. Orchidektomie)
- Hypopituitarismus
- Klinefelter-Syndrom
- Medikamente (wie bei Frauen, s. oben)

Glukokortikoidexzeß

Osteoporose ist ein typisches Symptom des Morbus Cushing; unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung (zentral oder peripher) kommt es zu einer mehr oder weniger schweren Osteoporose. Diese kann beim zentralen Cushing gelegentlich Erstsymptom sein. Bei der paraneoplastischen ACTH-Produktion wird keine Osteoporose beobachtet, da die Foudroyanz der Grundkrankheit die Entwicklung einer solchen Langzeitkomplikation verhindert. Zur Problematik des iatrogenen Cushing-Syndroms siehe unten.

Hyperthyreose

In den dreißiger Jahren war die Hyperthyreose noch eine häufige Ursache einer Osteoporose, da sie relativ spät diagnostiziert wurde und somit lange Zeit auf den Knochen Einfluß nehmen konnte. Eine Hyperthyreose führt zu einem High-turnover am Knochen, es kommt zur Hyperkalzurie

und gelegentlich zu einer Hyperkalzämie. Bei älteren Patienten, insbesondere Frauen, wird die Hyperthyreose als Ursache einer Osteoporose häufig übersehen, da sie in diesem Alter häufig mono- oder oligosymptomatisch verläuft. Zur Thyroxintherapie und Osteoporose siehe unten.

Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

Der pHPT ist eine relativ häufige Erkrankung (s. Beitrag Nebenschilddrüse). Bei der milden Form kommt es zu einer Steigerung der Aktivierungsfrequenz des Knochen-Remodellings und zu einer deutlichen Reduktion des trabekulären Knochens. Die Konnektivität des trabekulären Knochens bleibt jedoch erhalten. Früher war der pHPT durch die „Stein-Bein-Magen-Pein" charakterisiert; der Knochenschmerz war häufig durch große Osteoklastome und pathologische Frakturen verursacht. Heute sieht man zunehmend den sog. asymptomatischen pHPT, der durch

- ein Serum-Kalzium > 3,0 mmol/l bei nur leicht erhöhtem Parathormon
- eine Hyperkalzurie > 10 mg/d
- eine normale Knochendichte (> 2,0 SD T-Wert)

charakterisiert ist und keine sonstigen pHPT-spezifischen Symptome aufweist. Das Risiko für Wirbelkörperfrakturen ist stark erhöht. Behandlung der Wahl bei Patienten mit Osteoporose wegen eines pHPT ist die chirurgische Entfernung des Epithelkörperchenadenoms. Bei asymptomatischen Patientinnen kann eine Östrogen-Gestagen- oder Bisphosphonat-Therapie versucht werden.

Insulinpflichtiger Diabetes mellitus (IDDM)

Eine verminderte Dichte vorwiegend der kortikalen Knochen wurde in einigen Studien beim IDDM gesehen. Je schlechter der Diabetes eingestellt ist, desto größer ist das Osteoporoserisiko. Ein erhöhtes Frakturrisiko ist nicht gesichert, jedoch fand sich eine hohe Zahl an Sprunggelenkfrakturen, insbesondere bei IDDM-Patienten mit peripherer Neuropathie.

Malignome

Erkrankungen, die eine paraneoplastische Hyperkalzämie induzieren, verursachen oft auch Bilder einer Osteoporose. Häufigste Ursache ist das Myelom. Hier kommt es durch Aktivierung von Zytokinen, wie Il-6 oder Lymphotoxin, zu einer Induktion der osteoklastären Osteolyse. Unter Chemotherapie sistiert die Knochenmarkerkrankung zwar häufig, die Osteoporose wird jedoch nicht geheilt. Deshalb sind hier osteotrope Medikamente, vor allem die Bisphosphonate, indiziert.

Gastrointestinale Erkrankungen

Nach partieller Gastrektomie und entzündlichen Darmerkrankungen ist eine Osteoporose mit Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus häufig. Auch bei asymptomatischen gastrointestinalen Erkrankungen und Osteoporose muß nach Malabsorptionssyndromen gefahndet werden.

Lebererkrankungen

Insbesondere die primäre biliäre Zirrhose ist mit einem Osteoporoserisiko assoziiert. Die immunologischen Mechanismen sind noch nicht geklärt. Bei Leberzirrhosen anderer Genese tritt eine Osteoporose infolge verminderter 25-Hydroxylierung des Vitamins D erst bei weitgehender Zerstörung des Leberparenchyms auf. Außerdem kommt es zu einem hohen endogenen Kortikosteroidspiegel und zu einer Gonadeninsuffizienz.

Mastozytose

Die systemische Mastozytose ist eine seltene paraneoplastische Erkrankung, charakterisiert durch eine diffuse Multiorganinfiltration durch Mastzellen. Es kommt zu einem gesteigerten Knochenumbau; Bisphosphonate sind Therapie der Wahl. Seltener findet sich eine osteosklerotische Verlaufsform.

Milchintoleranz

Laktasedefizienz führt häufig zu einer Vermeidung von Milchprodukten und dadurch zu einem Kalziummangel. Bei Patienten mit Osteoporose wurde in einer Studie in 35% ein Laktasemangel festgestellt. Bei Bevölkerungsstudien zeigte sich allerdings keine Assoziation zwischen Laktasemangel und Knochenmassenverlust. Wichtig bei der Diagnose des Laktasemangels ist die eindeutige Bewertung des pathologischen Laktosetoleranztests.

Osteoporosefördernde Medikamente

Glukokortikoide: Der zur Osteoporose führende Wirkungsmechanismus ist multifaktoriell und verursacht

- eine direkte Inhibition der Osteoblasten durch vermindertes Rekruitment sowie Verminderung der Osteokalzin- und Kollagensynthese
- eine Verminderung der Sexualhormone auf adrenaler und gonadaler Ebene
- eine Steigerung der PTH-Sekretion
- eine verminderte Sensitivität des Darms gegenüber Vitamin-D-Wirkung
- eine verminderte renale Kalziumreabsorption
- eine Verminderung der skelettalen Belastung durch Reduktion der Muskelmasse und Steigerung der Knochenimmobilisierung

Durch die letzten 5 Punkte kommt es zu einer Steigerung der Aktivierungsfrequenz und zu einem High-turnover.
Das Risiko, unter Steroidtherapie eine Osteoporose zu entwickeln, ist unterschiedlich ausgeprägt. Besonders gefährdet sind

- jüngere Patienten
- Patienten nach Organtransplantation (massiv erhöhtes Risiko!)
- Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen
- postmenopausale Frauen ohne Östrogensubstitution

Mengen ≤7,5 mg/d Prednison-Äquivalent oral scheinen nicht negativ auf den Knochen zu wirken.
Auch inhalative Kortikoide werden systemisch absorbiert, jedoch wesentlich geringer als oral applizierte.
Eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie kann neben der Osteoporose auch Skelettabnormitäten wie die avaskuläre Nekrose, insbesondere am Hüftkopf, verursachen.

L-Thyroxin: Einige Studien zeigen, daß die Langzeit-L-Thyroxin-Therapie einen Knochenmassenverlust induzieren kann, besonders wenn die Dosis TSH-suppressiv gewählt wurde. Das Frakturrisiko scheint jedoch nicht erhöht zu sein. Zu beachten ist insbesondere der Knochenmassenverlust am Schenkelhals bei postmenopausalen Frauen unter Langzeit-L-Thyroxin-Therapie. Hier sollte die Indikation zu einer Hormonsubstitutionstherapie mit Östrogen-Gestagen gestellt werden. Männer und prämenopausale Frauen sind kaum gefährdet.

Antikonvulsiva: Langzeit-Antiepileptika-Einnahme induziert eine Osteomalazie (s. dort). Es kommt zu einer Abnahme der Kalziumabsorption durch die Beschleunigung des Vitamin-D-Metabolismus mit der Folge einer Verminderung

der zirkulierenden 25-OH-Vitamin-D-Spiegel. Bei chronischer Lebererkrankung kommt es unter Antiepileptika häufig eher zu einer Osteoporose als zu einer Osteomalazie.

Heparin: Eine generalisierte Osteoporose und Spontanfrakturen kommen nur selten bei einer Hochdosis-Heparin-Therapie mit 10000–15000IU/d vor, insbesondere beschrieben bei Schwangerschaft, in der die Kalziumbilanz sowieso negativ ist.

Erbkrankheiten

Die meisten Erbkrankheiten, die eine Osteoporose induzieren, entstehen im Kindesalter; zwei Typen können allerdings auch erst im Erwachsenenalter manifest werden: die Hypophosphatasie (s. entsprechenden Beitrag) und die Osteogenesis imperfecta. Letztere ist eine typische Erkrankung des Typ-I-Kollagens, die eine sekundäre Form der Osteoporose darstellt (s. entsprechenden Beitrag).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die alleinige Erniedrigung der Knochendichte bei der postmenopausalen Osteoporose verursacht keine Schmerzen.

Wirbelkörperfrakturen

Kardinalsymptom bei Osteoporose mit Wirbelkörperfrakturen ist der Körpergrößenverlust, bedingt durch Abnahme der Wirbelkörperhöhe und Deckplatteneinbrüche. Ein Verlust der Körpergröße >4cm gegenüber der Paßgröße ist pathologisch und muß abgeklärt werden. Ursächlich kommt außer Frakturen oder der Osteoporose auch eine Skoliose in Betracht. Liegt keine Skoliose vor und ist die Wirbelsäule gleichzeitig druckschmerzhaft, besteht der hochgradige Verdacht auf Wirbelkörperfrakturen, der durch Röntgenaufnahmen abgeklärt werden muß.
Bei Lendenwirbelkörperfrakturen kommt es auch zu einer Verminderung des Abstandes zwischen Rippen und Beckenkante, die bei schwerer Osteoporose dazu führen kann, daß die Rippen in das Becken eintreten oder dem Beckenkamm aufsitzen, wodurch es in dieser Region zu Reibeschmerzen kommt. Die Patienten berichten über ein Vortreten des Bauches, ohne daß es zu einem Anstieg des Körpergewichts gekommen ist. Ästhetisch leiden die Patienten sehr unter dieser Veränderung der Körperkonturen. Am Rücken sieht man das typische Tannenbaumphänomen (s. Abb. 2.3.3).
Durch die chronischen Schmerzen und die veränderte Körperfunktion sind die Patienten häufig nicht mehr in der Lage, alle Tätigkeiten des täglichen Lebens durchzuführen. Manche Patienten haben bereits Probleme beim Ankleiden und bedürfen somit zeitweiser Hilfe durch andere Menschen. Durch die chronischen Schmerzen wird auch die Stimmung und die Lebensqualität stärkstens beeinträchtigt; es kommt zu Schlaflosigkeit und zur Einnahme von Sedativa, was die Sturzneigung fördert. Wirbelkörperfrakturen sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Periphere Frakturen

Periphere Frakturen führen zu starken Schmerzen und Funktionseinschränkung. Zwei wichtige Typen der proximalen Femurfraktur sind
- die Schenkelhalsfraktur
- die laterale oder trochantäre Fraktur

Letztere ist die mehr charakteristisch osteoporotische. Die pertrochantäre Schenkelhalsfraktur nimmt auch in der Inzidenz mehr zu als die eigentliche Schenkelhalsfraktur. Nach entsprechender chirurgischer Versorgung kommt es bei 30% der Patienten zu chirurgischen Komplikationen wie verminderte Kallusbildung und dadurch verzögerte Heilung, Hüftkopfnekrosen oder Lockerung der Prothesen. 30% der Patienten erreichen ihre volle Funktionstüchtigkeit nicht mehr, weitere 30% sind pflegebedürftig. Die Mortalität liegt zwischen 12 und 40% nach einem Jahr und ist wesentlich durch Immobilisierung und Komorbidität bedingt. Die Notwendigkeit der anschließenden Versorgung in Pflegeheimen besteht bei mehr als 50% der Patienten mit Femurfrakturen.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese

Vier Hauptgründe führen die Patienten zum Arzt:
- Abklärung von Rückenschmerzen oder Körpergrößenverlust
- Abklärung eines pathologischen Röntgenbefundes
- erniedrigte Knochendichte
- Risikofaktoren, z.B. Glukokortikoidtherapie, Östrogenmangel, familiäre Belastung

Wichtig ist die Frakturanamnese: Sind bisher Frakturen aufgetreten, gibt es Frakturhäufungen in der Kindheit oder in der Familie? Für die Schmerzanamnese sind wichtig:
- wann?
- wo?
- wie oft?
- wohin ausstrahlend?
- wodurch verbessert?

Die weitere Anamnese richtet sich danach, ob ggf. sekundäre Ursachen oder andere Osteoporose-Risikofaktoren vorliegen (s. Tab. 2.3.1).

Körperliche Untersuchung

Bei Abklärung von Rückenschmerzen und Körpergrößenverlust achtet man bei der Untersuchung der Wirbelsäule auf den Rippen-Becken-Abstand (normalerweise 4 Querfinger) und die Beweglichkeit (Finger-Boden-Abstand?). Eine Druckschmerzhaftigkeit einzelner Wirbel muß durch eine Untersuchung
- der Hautsensibilität im Wirbelbereich und
- der Motorik der unteren Extremitäten

abgeklärt werden. Ein neurologischer Ausfall ist für die Osteoporose untypisch und deutet immer auf eine Schädigung der Bogenwurzeln oder Beteiligung des Rückenmarks hin, was bei Osteoporose durch die Intaktheit der Wirbelhinterkante in der Regel nicht auftritt. Besteht ein Tannenbaumphänomen (s. Abb. 2.3.3), eine Brustkyphose oder eine Skoliose? Zum Vorgehen bei Verdacht auf sekundäre Ursachen und Risikofaktoren siehe Tab. 2.3.1.

Bildgebende Verfahren

Schmerzen des Bewegungsapparates müssen radiologisch abgeklärt werden. Zur Diagnosestellung einer Osteoporose sind die quantitative Computertomographie, quantitative Ultrasonometrie/-graphie oder Dual-Röntgenabsorptiometrie dem konventionellen Röntgenbild überlegen. Belichtungsprobleme können eine erhöhte Strahlentransparenz vortäuschen. Typisch für die Osteoporose ist die Osteopenie mit
- Vertikalisierung der Trabekel
- Verdünnung der Kortikalis und
- dem sog. Rahmenphänomen

Tab. 2.3.1 **Osteoporose – Diagnostik in Abhängigkeit von sekundären Erkrankungen und Risikofaktoren**

Risikofaktor/Erkrankung	Anamnese	körperliche Untersuchung und Labor
Sexualhormonexposition		
– Männer	Pubertätseintritt, Libido, Potenz, Rasurfrequenz, unerfüllter Kinderwunsch?	Hodengröße, sek. Behaarungstyp, Testosteron, LH, FSH
– Frauen	Menarche, Menopause, Oligo-/Amenorrhoe, Libido, unerfüllter Kinderwunsch, Galaktorrhoe, Schwangerschaften, Stillzeiten, Hormonsubstitution, Ovarektomie, Hysterektomie, Vorsorge/Mammographie?	sek. Behaarungstyp, Hautatrophie, gynäkologische Untersuchung; LH, FSH, 17-β-E2
Schilddrüsenerkrankung	Gewichtsabnahme, Nervosität, Schlaflosigkeit, Palpitationen, frühere Hyperthyreose?	Puls, Hautüberwärmung, Struma? (Sonographie), T3, T4, TSH
Nebenschilddrüsenleiden	Nierensteine, Magenulkus, Depressionen?	Ca^{++}, PO^4, AP, PTH, Kreatinin
Glukokortikoidexzeß	Medikamente, Gewichtszunahme, Papierhaut, Mondgesicht?	cushingoides Aussehen, Dexamethason-Hemmtest
gastrointestinale Erkrankungen	Durchfälle, Milchunverträglichkeit, Morbus Crohn/Colitis, primär biliäre Zirrhose, Leberzirrhose, Lebertransplantation?	Malabsorptionszeichen, Ödeme, Albumin, Xylose-/Laktose-Test, Dünndarmbiopsie, Gliadin-/Endomysium-AK
Gewichtsveränderungen	Gewichtszunahme seit dem 25. Lebensjahr?	Anorexie, Ernährungszustand
Kalziumzufuhr	Menge Milch/Milchprodukte/Tag?	Kalzium im 24 h-Urin
familiäre Erkrankungen	Oberschenkelhalsfraktur bei der Mutter, familiärer Brustkrebs?	
Genußmittel	Kaffee, Tee (> 2 Tassen/d, mit/ohne Milch), Alkohol, Rauchen?	γ-GT, CDT, gelbe Finger
Sonnenexposition	Expositionszeit bei Tageslicht, Bekleidung?	25-OH-D_3
körperliche Aktivität	Mobilitätszeiten/Tag?	körperlicher Allgemeinzustand
körperliche Fitneß	Bekleidungszeiten, Haushaltsarbeit möglich?	Muskelatrophie
Medikamente	Glukokortikoide, L-Thyroxin, Antiepileptika, Benzodiazepine, Immunsuppressiva	Bewegungs-Funktions-Einschränkungen, Ganganalyse
Sturzrisiken	Synkopen, Schwindel, Herzrhythmusstörungen, Apoplex, Parkinson, insulinpflichtiger Diabetes mellitus?	RR, Puls, Herzgeräusch, Stenosegeräusche über den Karotiden, neurolog. Untersuchung
Mastozytose		Hautblässe, Urticaria pigmentosa
Plasmozytom		Blutsenkung, Blutbild, Elektrophorese
Hypophosphatasie	Familienanamnese	AP, Phosphoäthanolamin



Abb. 2.3.3 Osteoporose – Tannenbaumphänomen

Die genannten Symptome können mit oder ohne Nachweis von Wirbelkörperfrakturen auftreten. Diese röntgenologischen Befunde korrelieren nicht immer mit einer erniedrigten Knochendichte. Pathognomonisch für die Osteoporose sind auch Wirbelkörperdeformierungen

- Keilwirbelbildung
- Fischwirbelbildung
- Kompressionsfrakturen

Bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose und bei der Osteomalazie sieht man typische milchige oder „leere“ Wirbelkörper, da die Knochenmasse so schnell abnimmt, daß der Knochen die belasteten Trabekel nicht entsprechend schützen kann. Die Wirbelkörperrahmenstruktur nimmt allerdings langsamer ab, so daß ein sog. „Bilderrahmen“-Phänomen entsteht.
Die Abnahme der Wirbelkörperhöhe kann anhand verschiedener Indizes quantifiziert werden. Ihnen gemeinsam ist die

- Höhenmessung an der vorderen, mittleren und hinteren Kante des Wirbelkörpers und
- die Relation zu einem Normkollektiv oder zu Nachbarwirbeln

Differentialdiagnostisch müssen an der Wirbelsäule
- degenerative Veränderungen, z.B. bei Morbus Scheuermann (ggf. vordere Kantenhöhe reduziert)
- spondyloepiphysäre Dysplasie an der Lendenwirbelsäule
- eine generalisierte Osteoarthrose (Keilwirbel insbesondere im mittleren Brustwirbelsäulenbereich)

ausgeschlossen werden.

Am Schenkelhals erfolgt die Diagnosestellung anhand der fünf anatomischen Trabekel-Gruppierungen (Singh-Index), eine computeranalysierte Auswertung der Dichtegradienten im Vergleich zu einem mitgemessenen Aluminiumkeil.

Die Skelettszintigraphie wird verwendet
- um das Alter einer Fraktur beurteilen zu können (eine Wirbelkörperfraktur speichert ca. 7 Monate lang); dies kann bei Zufallsbefunden für die klinische Bedeutsamkeit wichtig sein
- um ggf. den Knochenumbau beurteilen zu können; Sensitivität und Spezifität sind der Knochenmarkeruntersuchung im Blut aber weit unterlegen

Der Einsatz der Computertomographie und Magnetresonanztomographie bei der Abklärung von Wirbelsäulebeschwerden richtet sich nach der jeweiligen Differential- und Verdachtsdiagnose.

Diagnosesicherung

Osteodensitometrie

Die Knochendichtemessung ist das präziseste und genaueste Verfahren zur Bestimmung des Mineralsalzgehaltes, sie stellt die Basisuntersuchung in der Osteoporosediagnostik dar und ermöglicht eine Risikoeinschätzung für Frakturen. Verhältnismäßig kleine Veränderungen der Mineraldichte sind mit großen Veränderungen der biomechanischen Kompetenz assoziiert.
Der Befund enthält Angaben zur Meßmethode, die Absolutwerte und die Abweichung vom Mittelwert eines altersgleichen Referenzkollektivs (Z-Wert) bzw. die Abweichung des Meßwertes vom Mittelwert bei 30jährigen Gesunden (T-Wert).
Die Frakturvorhersage ist für Frakturen am jeweiligen Meßort am größten, dennoch kann eine Messung an einem peripheren Meßort signifikant Frakturen am Stammskelett (Wirbelkörper, Femur) voraussagen und vice versa.

Röntgenabsorptiometrie: Heute verwendet man die Einenergie-Röntgenstrahlabsorptiometrie (SXA) bzw. die Zweienergien-Röntgenstrahlabsorption (DXA). Diese Methode basiert auf der Absorption von Röntgenstrahlung durch Knochen- bzw. Weichteilgewebe. Die Röntgenquelle ist mechanisch mit einem Kollimator verbunden. Der interessierende Knochenbereich wird
- bei der Einstrahlmessung mäanderförmig oder
- bei der Fächerstrahlmessung flächig

abgetastet; die Absorptionen von Weichteil und Knochen werden dabei Punkt für Punkt gemessen und im Computer voneinander abgezogen. Die Dichte wird in g/cm^2 angegeben. Die gemessene Gewebedicke bleibt unberücksichtigt und kann die Messung evtl. beeinflussen.
Die DXA-Methoden können fast am gesamten Skelett angewendet werden und ermöglichen die Messung der Ganzkörperknochendichte. Nachteile:
- kortikaler und trabekulärer Knochen können nicht unabhängig voneinander gemessen werden
- an der Wirbelsäule können falsch-hohe Werte durch degenerative Veränderungen und durch Aortenverkalkung auftreten

Quantitative Computertomographie (QCT): Bei der QCT wird eine dünne „Körperscheibe" bildlich dargestellt. Im Vergleich mit einem mitgemessenen Phantom wird die volumetrische Dichte von kortikalem und von trabekulärem Knochen in g/cm^3 gemessen. Nachteile der QCT-Methode sind die hohe Strahlenbelastung (s. Tab. 2.3.2) und die erheblichen Kosten; vorteilhaft ist die selektive Messung von Kompakta und Spongiosa.

Quantitative Ultraschalldensitometrie (QUS): Die QUS ist die Messung der Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit bzw. der Abschwächung einer Ultraschallwelle nach Passieren eines Knochens. Für Messungen an Kalkaneus, Tibia und Phalangen stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Die Ergebnisse werden stärker durch die Knochenqualität/-struktur als durch den Knochenmineralsalzgehalt beeinflußt.

Tab. 2.3.2 **Osteodensitometrie – Strahlenbelastung***

DXA (Dual-Röntgenabsorptiometrie)	1 µSv
Quantitative CT (inkl. Topogramm)	300 µSv
pQCT (periphere quantitative CT) am Unterarm	< 1 µSv
laterales Röntgen der LWS/BWS	700 µSv
natürliche Umweltbelastung/Jahr	2400 µSv

* effektive Ganzkörperstrahlenbelastung bei einer Knochendichtemessung

Screening bzw. Indikationen

Für ein Screening in der Postmenopause ist die Knochendichtemessung nicht geeignet, der praktikable Einsatz beschränkt sich auf das sog. „Case finding". Derzeit werden folgende mögliche Indikationen für eine Osteodensitometrie diskutiert:
- vorangegangene osteoporotische Frakturen
- der Nachweis starker Osteoporose-Risikofaktoren
- der röntgenologische Nachweis einer Osteopenie
- Entscheidungshilfe für eine osteotrope Therapie
- Monitoring einer osteotropen Therapie (frühestens nach einem Jahr)
- sonstige metabolische Osteopathien

Knochenhistologie

Die Knochenhistologie ist ein weiterer wichtiger Baustein bei der Diagnostik der Osteoporose. Über sie gelingt die Einteilung nach Low- und High-turnover-Osteoporose. Dazu erfolgt die Evaluierung
- der Knochenstruktur mit Beurteilung der trabekulären Vernetzung, d.h. dem Ausmaß von Verbindungen zwischen den einzelnen Trabekeln sowie
- des Knochenumbaus
- der Knochenumbaudynamik (nach Tetrazyklin-Markierung; besonders wichtig bei Mineralisationsstörungen)

Anzahl, Differenzierung und Aktivität von Osteoblasten und die Dicke des Osteoids ermöglichen dabei Aussagen über den Aufbau, über Anzahl und Aktivitätszeichen der Osteoklasten sowie ggf. eine Fibroosteoklasie über das Ausmaß des Knochenabbaus.
Die Knochenbiopsien werden heute optimalerweise transiliakal an der Spina iliaca anterior superior nach der Bordier-

Methode entnommen, z.B. mit einem Gerät nach Delling. Die vertikale Entnahmetechnik nach Burkhardt ist komplikationsträchtiger und das Biopsat oft nicht beurteilbar, weil zuwenig Spongiosa gewonnen wurde. Die Technik mit einer Yamshidi-Nadel an der Spina iliaca posterior superior ist nicht geeignet, kann aber durchgeführt werden, wenn eine schnelle Probenentnahme notwendig ist.
Indikationen zur Knochenbiopsie sind:
- metabolische Osteopathien
- manifeste Osteoporose mit Wirbelkörperfrakturen
- Osteoporose ohne Fraktur, wenn Zweifel an der Dignität bestehen
- Therapiekontrollen bei Fluorid- oder Bisphosphonatgaben mit klinisch fragwürdiger Effektivität

Laboruntersuchungen

Das kleine Laborprogramm bei Verdacht auf Osteoporose umfaßt folgende Parameter (in Klammern differentialdiagnostisch abzugrenzende Erkrankungen):
- Blutsenkung und kleines Blutbild (Plasmozytom)
- Kalzium (primärer Hyperparathyreoidismus, pHPT)
- Phosphat
- Kreatinin (sekundärer HPT)
- alkalische Phosphatase und γ-GT (Osteomalazie, frische Frakturen)
- Eiweiß-/Immunelektrophorese (Plasmozytom)

Speziellere Untersuchungen erfolgen bei klinischem Verdacht auf eine Grunderkrankung oder bei pathologischen Werten des Basisprogramms (s. Tab. 2.3.1).
Mit Hilfe neuerer Knochenmarker kann auch im Blut bzw. Urin das Ausmaß des Knochenumbaus differenziert werden. Für den Knochenanbau sind dies
- die immunologische Bestimmung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase, ein sehr genaues Maß für die Osteoblastentätigkeit, wahrscheinlich jedoch der Beurteilung von Gesamt-alkalischer Phosphatase in Verbindung mit γ-GT nicht überlegen
- Osteokalzin als weiterer Marker der Osteoblasten ist bei High-turnover erhöht. Es wird aber nicht nur von den Osteoblasten freigesetzt, sondern auch, wenn Matrix abgebaut wird, und ist daher hervorragend zur Beurteilung des gesamten Knochenumbaus (An- und Abbau) geeignet
- das C-terminale Propeptid vom Typ-I-Prokollagen (PICP) im Serum ist ebenfalls ein guter Marker der Osteoblastentätigkeit

Als Parameter für den Knochenabbau werden die Pyridinolin-Crosslinks (PYD, DPD) im Urin bestimmt. Anders als das früher übliche Hydroxyprolin sind sie nahrungsunabhängig und können im Morgen-Spontanurin bestimmt werden. Für die Beurteilung von Therapieffekten einer antiresorptiven Therapie (z.B. Bisphosphonate) ist es allerdings erforderlich, zwischen freien und gebundenen Pyridinolinen zu differenzieren. Für die Bestimmung sind als Parameter des Knochenabbaus auch geeignet:
- das N-terminale Crosslinked-Telopeptid (NTX) im Urin
- das C-terminale T-Peptid vom Typ-I-Prokollagen (ICTP) im Serum oder
- das aminoterminale Kollagen Typ-I-crosslinked Telopeptid (INTP) im Serum

Letztere sind nicht so spezifisch wie die Urinparameter. Die Messung je eines relevanten An- und Abbaumarkers reicht aus, mehrere Marker zugleich erhöhen die Aussagekraft nicht. Alle Marker sind weniger zur Diagnose als zur Verlaufsbeurteilung geeignet.
Durch die Kombination von Ultraschall und Osteodensitometrie mit der Bestimmung eines Resorptionsmarkers wird die Vorhersagekraft von Schenkelhalsfrakturen erhöht. Zur Diagnose einer Osteoporose eignen sich diese Marker nicht. Ggf. können sie in Kombination mit einem Knochenmasseparameter die Indikationsstellung zu
- einer präventiven Östrogen/Gestagen-Therapie in der Postmenopause oder
- einer Kalzium/Vitamin-D-Therapie im Alter

erleichtern.
Die Kalziumbestimmung im 24 h-Urin erlaubt eine Aussage über die Kalziumversorgung des Körpers und/oder bei eingeschränkter Nierenfunktion über evtl. bestehende renale Kalziumverluste. Therapiebedingte Hyperkalzurien (bei Applikation von Schleifendiuretika) bzw. Hypokalzurien (bei Thiazid-Gabe) sind zu beachten.

Therapie

Die Behandlung der manifesten Osteoporose mit Frakturen ist wie die Genese multifaktoriell und langjährig.
- an 1. Stelle steht eine adäquate Schmerztherapie, die einerseits medikamentös, andererseits physikalisch ausgerichtet ist und schon bei der ersten Vorstellung eines Patienten eingeleitet werden sollte
- an 2. Stelle steht die Umstellung der Lebensweise mit entsprechender Diät, Steigerung der Mobilisierung und Verminderung von Sturzrisiken
- die 3. Schiene der Therapie beinhaltet die Induktion einer positiven Kalziumbilanz, entweder durch Kalzium- und Vitamin-D-Gaben oder z.B. durch Thiazide. Je älter der Patient ist, desto mehr sollte der Ausgleich eines Vitamin-D-Mangels durch genuines Vitamin D oder Vitamin-D-Analoga erfolgen
- bei Patienten mit akuten Frakturen muß eine adäquate Frakturheilung erreicht werden. Kalzitonine oder Bisphosphonate wirken hierbei günstig (s. Plus 2.3.1)
- bei postmenopausalen Patientinnen sollte als Basistherapie in jedem Fall eine Östrogen-/Gestagen-Therapie diskutiert werden (s. unten)
- zur Einleitung einer Knochenaufbautherapie (mit Antiresorptiva oder Formationsstimulatoren) muß ein medikamentöses Therapieschema für Jahre bis Jahrzehnte unter Berücksichtigung der Genese, Compliance und Lebenserwartung des Patienten erarbeitet werden (s. Abb. 2.3.4 und Plus 2.3.2)

Prävention

Knochengesunde Lebensführung

Ihre Pfeiler sind
- adäquate Ernährung
- ausreichende körperliche Betätigung

Die tägliche Kalziumaufnahme mit der Nahrung sollte mindestens 1000 mg betragen. Dies wird am ehesten durch Milch und Milchprodukte erfüllt, kann aber auch über kalziumreiche Heil- oder Mineralwässer erfolgen. Besonders im Alter muß auch auf eine ausreichende Kalorienzufuhr geachtet werden, da Mangelernährung mit Gewichtsverlust eine Osteoporose verstärkt.
Weitere wichtige Maßnahmen
- ausreichende Vitamin-D-Zufuhr bzw. Sonnenexposition zur Anregung der endogenen Vitamin-D-Produktion
- ausgewogene körperliche Betätigung, z.B. durch Vermeidung sog. bequemer Fortbewegungsmittel wie Auto, Fahr-

PLUS

2.3.1 Antiresorptiva

Kalzitonine

Es werden verschiedene Kalzitonine hergestellt, wobei sowohl synthetisches als auch Lachs- und Aal-Kalzitonin effektiver als das humane Kalzitonin beim Menschen zu sein scheinen. Kalzitonine hemmen die Knochenresorption in vitro und in vivo und stimulieren die Osteoblasten in vitro. Sie führen zu einer Verminderung des Serum-Kalziums; allerdings kommt es nach wiederholten Gaben zu einem sog. „escape“-Phänomen durch die Internalisierung des osteoklastären Kalzitoninrezeptors. Lachs-Kalzitonin führt dosisabhängig zu einem Knochenmassenanstieg innerhalb von einem Jahr, weniger ausgeprägt auch im zweiten. Effektive Dosen sind 100–200IU s.c./d. Nasal appliziertes Kalzitonin kann den postmenopausalen Knochenmassenverlust ebenfalls aufhalten. Effektiv sind:
– 50IU/d für 5 d pro Woche nasal (trabekulärer Knochen)
– bzw. bis zu 200IU/d nasal (kortikaler Knochen)

Für den analgetischen Effekt von Kalzitonin wird eine zentralnervöse Wirkung diskutiert. Studien zeigten auch einen positiven Effekt auf die Frakturrate. Unerwünschte Wirkungen sind häufig und zahlreich (z.B. gastrointestinal, vago-vasal). Humanes Kalzitonin ist besser verträglich als tierisches oder synthetisches.
Als Hauptindikation gilt heute die akute Osteoporose-bedingte Wirbelkörperfraktur.

Bisphosphonate

Bisphosphonate sind Analoga des Pyrophosphats. Sie haben eine charakteristische P-C-P-Struktur, wobei an das C-Atom jeweils zwei verschiedene Reste angebunden sind. Bisphosphonate werden durch ihre hohe Bindungsaffinität zum Hydroxyapatit in den Knochen eingelagert. Sie hemmen dort die skelettale und extraskelettale Kalzifikation sowie die osteoklastäre Knochenresorption. Etidronat führt außerdem zu einer verminderten Mineralisation durch Hemmung des Kristallwachstums (Indikation bei heterotropen Ossifikationen!). Durch die osteoklastäre Hemmung kommt es zu einer verminderten Tiefe der Erosionshöhlen. Insgesamt sinkt die Aktivierungsfrequenz von neuen Remodelling-Einheiten.
Bisphosphonate werden nur wenig gastrointestinal resorbiert (< 1%) und unverändert zu fast 30% durch den Urin wieder ausgeschieden (keine Lebermetabolisierung). Die Halbwertszeit im Blut ist sehr kurz (20–25 min). 70% erscheinen im Skelett, dort werden die potenteren Bisphosphonate ungleichmäßig verteilt, und manche erscheinen nur in Zonen mit erhöhtem Umbau, z.B. also besonders in Regionen neuer Frakturen oder osteoklastären Abbaus (Aminobisphosphonate). Mit der extrem langen Halbwertszeit der Bisphosphonate im Knochen (bis zu mehreren Jahren) wird der langandauernde Effekt auf die Knochenresorption erklärt, der gerade hinsichtlich einer Prävention erwünscht ist. Bereits kurz nach Therapiebeginn fallen die Knochenresorptionsmarker ab, insbesondere die freien Pyridinoline im Urin. Über das „coupling“ sinken anschließend auch die Formationsmarker (z.B. alkalische Phosphatase).
Die meisten Bisphosphonate können den postmenopausalen Knochenmassenverlust hemmen. Der Effekt ist dosisabhängig, der Knochendichteanstieg im ersten Jahr am stärksten. Langzeitstudien (> 10 Jahre) stehen noch aus. Folgende Dosen der Bisphosphonate werden verwendet:
– Etidronat (z.B. Didronel): 400 mg/d oral für 2 Wochen, anschließend 1000 mg Kalzium/d oral für weitere 10 Wochen. Wiederholung der Zyklen über 3–5 Jahre
– Alendronat (z.B. Fosamax): 10 mg/d oral mit 1000 mg Kalzium/d oral für 2–4 Jahre
– Pamidronat (z.B. Aredia): 30 mg in 250–500 ml NaCl 0.9% i.v. über 1–4 Stunden alle 3 Monate sowie 1000 mg Kalzium/d oral für 2–4 Jahre
– Clodronat (z.B. Ostac): 800 mg/d oral für 3 Monate, gefolgt von 3 Monaten nur 1000 mg Kalzium/d, Wiederholung für 4 Jahre
– Ibandronat (z.B. Bondronat): in klinischer Prüfung (evtl. 2 mg/i.v. als Bolus alle 3 Monate für 2–3 Jahre) plus 1000 mg Kalzium/d

Einige Bisphosphonate vermindern die Frakturrate bei Osteoporose, z.B. Etidronat (z.B. Didronel); für Alendronat (z.B. Fosamax) wurde eine signifikante Senkung der Frakturrate um 50–90% (je nach Ausgangssituation) gezeigt. Alendronat ist das einzige Bisphosphonat, bei dem eine gleichzeitige Reduktion der Frakturraten für Wirbelkörper, Radius- und Femurfrakturen in Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen werden konnte.
Die unerwünschten Wirkungen der Bisphosphonate können bei oraler Gabe selten schwerwiegend sein. Ca. 10% der Patienten leiden unter gastrointestinalen Beschwerden. Bei der i.v.-Gabe hängt die Rate der unerwünschten Wirkungen von der Infusionsgeschwindigkeit ab. Die Aminobisphosphonate (z.B. Pamidronat, Alendronat, Ibandronat) können grippeähnliche Symptome bis 24 h nach Infusion hervorrufen. Neuerdings werden Bolusinjektionen von Bisphosphonaten mit relativ wenigen unerwünschten Wirkungen durchgeführt (Ibandronat). Schwerwiegende Langzeitnebenwirkungen der Bisphosphonattherapie sind bis jetzt nicht bekannt, allerdings stehen Analysen bei Osteoporosepatienten noch aus.

Antiöstrogene (selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, engl. Abkürzung SERMs)

Einige Antiöstrogene wie Tamoxifen oder Raloxifen (z.B. Evista), wurden auf eine osteoprotektive Wirkung hin untersucht. Tamoxifen hat eine östrogenähnliche Wirkung auf den Knochen und wirkt bei Patientinnen mit Mammakarzinom osteoprotektiv. Raloxifen konnte den postmenopausalen Knochenmasseverlust aufhalten, die Knochendichte um ca. 2% steigern und die Frakturrate um 50% senken.
Cave: Die Langzeitapplikation von Tamoxifen erhöht das Endometriumkarzinomrisiko.

2.3.2 Medikamente zur Anregung der Knochenneubildung

Fluoride

Fluorid ist ein Spurenelement, das in allen menschlichen Geweben vorhanden ist und eine besondere Affinität zum Knochen hat. Es wird seit 30 Jahren zur Behandlung der Osteoporose verwendet, da es einen deutlichen anabolen Effekt auf den Knochen hat. Über die Wirksamkeit besteht allerdings erhebliche Diskrepanz. Fluorid hat eine geringe therapeutische Breite, daher spielen Pharmakokinetik, Galenik, Dosis und Dauer der Therapie eine große Rolle. Handelsübliche Präparationen bestehen aus Natriumfluorid oder Monofluorophosphat. Galenische Präparationen bieten sog. „slow-release“- oder „enteric-coated“-Versionen an, deren Bioverfügbarkeit zwar geringer, aber stabiler ist. Die Nahrungsaufnahme hat einen großen

Einfluß auf die Absorption. Die renale Clearance beeinflußt ebenfalls den Einbau von Fluorid in den Knochen.
In vitro stimulieren Fluoride die Proliferation und Kollagensynthese von Osteoblasten, und in vivo induzieren sie die Bildung von Fluorapatit, das weniger Hydroxyl-Ionen enthält als Hydroxyapatit. Es ist deshalb auch resistenter gegen die osteoklastär mediierte Knochenresorption. Bei Fluoridose kommt es zu einer Zunahme der Länge der Kristallstrukturen und dadurch zur Bildung von nichtlamellärem, sondern gewobenem („woven") Knochen. Hohe Fluoriddosen können auch Mineralisationsstörungen induzieren. Daher ist die Wirksamkeit der Fluoride abhängig von der gleichzeitigen Gabe von Kalzium und Vitamin D sowie vom Fluorid-Spiegel im Blut. Das Knochen-„remodelling" wird in allen Phasen (Resorption, Formation und Mineralisation) deutlich beeinflußt. Es kommt zu einem massiven Anstieg des trabekulären Knochenvolumens und der Dicke neuer Knochenstrukturen. Die „remodelling"-Folge ist bei fluoridbehandelten Patienten von 1 auf 3 Jahre verlängert. Die Anzahl an Trabekeln bleibt unverändert, nur ihre Dicke nimmt zu.
Klinisch imponiert am deutlichsten der Anstieg der Knochendichte im Stammskelett. Dieser dosisabhängige Effekt ist für trabekulären und kortikalen Knochen unterschiedlich. Ohne Kalziumgabe kann unter einer Fluoridtherapie die kortikale Dichte abnehmen.
Experimentell zeigt sich, daß fluorbehandelter Knochen resistenter für Druckkräfte erscheint, für Zug- bzw. Scherkräfte jedoch anfälliger ist. Viele Studien haben eine verminderte Wirbelkörperfrakturrate bei Patienten mit Osteoporose unter einer Natriumfluoridtherapie gezeigt, allerdings variiert die Güte der Vergleichsgruppen. Bei den meisten Studien, bei denen Kalzium und Vitamin D hinzugegeben wurden, war dieser Effekt ausgeprägter.
Unerwünschte Wirkungen einer Fluoridtherapie sind selten, aber klassisch (z. B. gastrointestinal oder knöchern). Typisches Zeichen einer relativen oder individuellen Überdosierung ist das sog. „Schmerzsyndrom der unteren Extremität" mit Schwellung und Rötung des Sprunggelenks. Röntgenologisch lassen sich sog. Streßläsionen in Kalkaneus oder Tibia darstellen, die szintigraphisch entsprechend mehr speichern. Die Symptome sind nach Absetzen des Fluorids reversibel, und der Patient kann 2–4 Wochen später mit der halben Fluoriddosis effektiv weiter therapiert werden.

Praktisch wird empfohlen, eine Natriumfluoridtherapie z. B. mit 25–50 mg/d eines langsam resorbierten Natriumfluorids (z. B. Ossiplex Retard) zu beginnen und je nach Knochendichteanstieg an der Wirbelsäule (Ziel: + 5 % pro Jahr) die Dosis anzupassen. Zusätzlich werden tageszeitlich versetzt (Fluorid abends, Kalzium morgens) 1000 mg Kalzium und 1000IE Vitamin D/d eingenommen. Die Therapie wird über 3–4 Jahre durchgeführt. Therapiekontrollen erfolgen über die jährliche Knochendichtemessung (s. o.) und Röntgen der Wirbelsäule. Ziel ist eine Fluoridose Grad I nach Roholm. Tritt diese vor Ablauf von drei Jahren auf, wird die Therapie unterbrochen. Die Monofluorophosphat-Therapie wird mit 20 mg Fluoridionen (entsprechend 2 Tbl. Mono-Tridin oder 4 Tbl. Tridin/d) begonnen. Bei Patienten mit Nierenversagen sind Fluoride kontraindiziert.

Anabolika

Die Anabolika sind Steroide und Testosteron-Abkömmlinge, die nicht nur Osteoblasten direkt stimulieren, sondern auch muskelanabol wirken. Hierdurch wird eine synergistische Wirkung auf die Knochenmasse erreicht. Die Knochendichte steigt um ca. 5 % pro Jahr in der Wirbelsäule sowie insbesondere im Bereich der kortikalen Knochenmasse. Studien zur Reduktion der Wirbelkörperfrakturrate existieren nicht. Unerwünschte Wirkungen sind rar und bei den „modernen" Anabolika nicht dramatisch. Die orale Applikation von Stanozolol führt zu einem Anstieg der hepatischen Transaminasen. Virilisierung kann auftreten, bei Stanozolol weniger als bei Nandrolol, ist aber nach Absetzen des Medikaments voll reversibel. Veränderungen der Lipide treten mehr beim Stanozolol als beim Nandrolon auf.
Empfohlen wird die i.m.-Gabe von 25–50 mg Nandrolondecanoat (z. B. Deca-Durabolin) alle 3 Wochen (bei immobilisierten Patienten wöchentlich über 3–6 Monate), insbesondere bei älteren Patienten, bei denen eine rasche Wirkung innerhalb von Monaten gefordert ist.
Bei Männern sind Androgene nur bei nachgewiesenem Hypogonadismus zu empfehlen – man substituiert dann mit dem genuinen Testosteron, z. B. 250 mg Testosteronpropionat i.m. alle 3 Wochen oder täglich mit Testosteronpflaster skrotal (Testoderm 15).

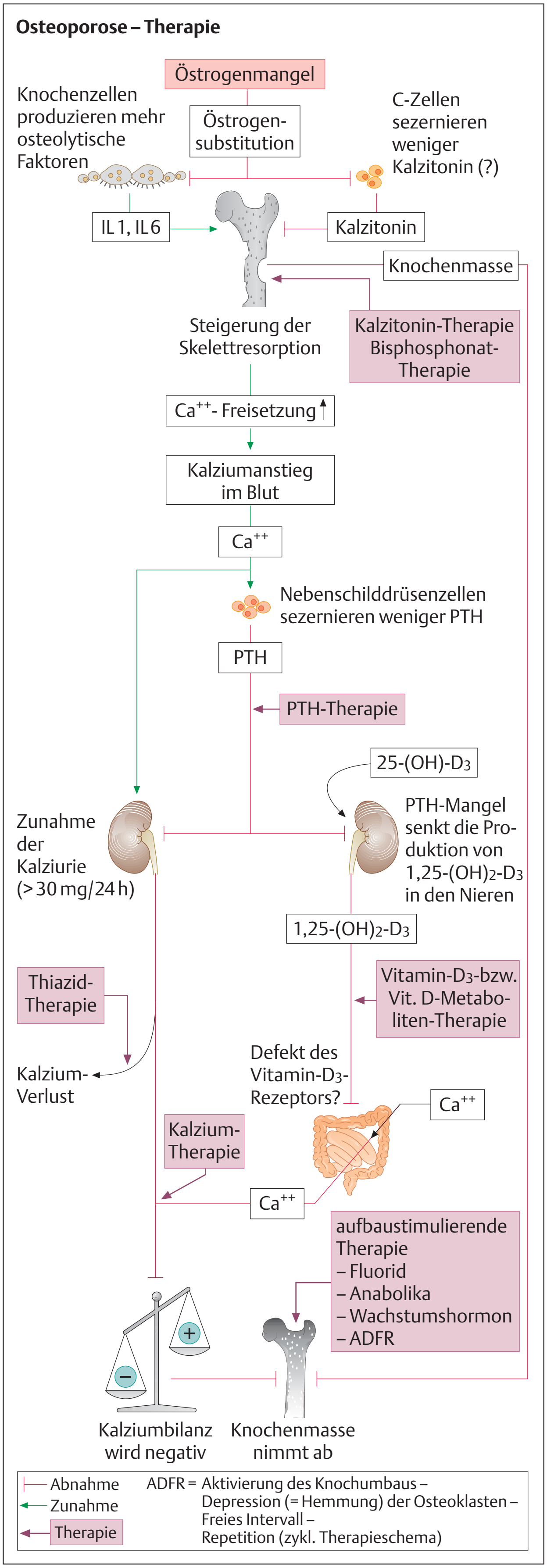
stühle oder Rolltreppen; statt dessen Fahrradfahren und Treppenlaufen
- Sturzprävention, besonders bei älteren Menschen, durch optimale menschliche und medizinische Betreuung, Entfernung von Stolperfallen und Vermeidung sonstiger Risikofaktoren

Hormonsubstitutionstherapie (HST)

Die HST mit Östrogenen und Gestagenen in der Postmenopause in nicht unumstritten: Sie gilt zum einen als Therapie der ersten Wahl bei Osteoporose, andererseits wird angemahnt, daß die Indikation besonders bei älteren Frauen im Einzelfall immer wieder neu überprüft werden muß. Die HST reduziert das Osteoporoserisiko um 50% (ebenso das kardiovaskuläre Risiko in Ländern mit hoher Inzidenz von Herzerkrankungen) und verbessert die Lebensqualität. Auch im hohen Alter sind Östrogene noch knochenprotektiv und können die Knochenmasse steigern, auch wenn dieser Effekt mit zunehmendem Alter nachläßt.

Die HST muß auf jede Patientin individuell abgestimmt werden. Die Art des Präparates hängt ab
- vom Zeitpunkt nach der Menopause
- von der gynäkologischen Vorgeschichte (Hysterektomie u. a.)

Frauen bis 4–6 Jahre postmenopausal erhalten meist eine zyklische HST, die eine regelmäßige Abbruchblutung hervorruft; danach können die Patientinnen mit einer kontinuierlichen HST ohne „Regelblutung" behandelt werden. Dabei können zwar initial gelegentlich Schmierblutungen auftreten, die dann aber nach einigen Monaten Therapie verschwinden. Übergewichtige Frauen brauchen meist geringere Östrogendosen (Metabolisierung der Östrogene durch die endogene Fettgewebs-Aromatase) als schlankere Frauen. Die Art der Hormonapplikation (oral oder transdermal) ist für die knochenprotektive Wirksamkeit unerheblich. Bei transdermaler Gabe wird die Leber weniger belastet.
Verwendet werden sollten nur noch östradiolhaltige Medikamente, da Östriol (z. B. in Ovestin und Synapause) nicht



knochenprotektiv wirkt. Beispiele für eine Hormonsubstitutionstherapie siehe Plus 2.3.3.

Unerwünschte Wirkungen: Bei der seltenen Unverträglichkeit kann sowohl die Östrogen- als auch die Gestagendosis titriert werden. Da sie eher gestagenbedingt ist, ist auch ein Präparatwechsel (MPA, NETA oder genuines Progesteron) möglich. Bei vorhandenem Uterus ist eine alleinige Östrogentherapie wegen des erhöhten Endometriumkarzinom-Risikos kontraindiziert und muß deshalb immer mit einem Gestagen kombiniert werden. Bei hysterektomierten Frauen kann eine alleinige Therapie mit Östradiol erfolgen.
Das Mammakarzinom-Risiko ist vermutlich unter einer Langzeit-Östrogen/Gestagen-Therapie, wie sie zur Knochenproduktion erforderlich ist, leicht erhöht; besonders bei Risikopatientinnen, z. B. mit
- Alkoholabusus oder
- positiver Familienanamnese

Deshalb sollte eine Risikoanalyse erfolgen, bevor die Indikation für eine HST gestellt wird. Dazu gehören
- (Familien-)Anamnese
- Mammographie
- gynäkologische Vorsorgeuntersuchung

Unter HST werden jährliche Mammographiekontrollen empfohlen.

Indikation: Ein osteoprotektiver Effekt ist erst nach langjähriger HST zu erreichen. Die Indikation aus osteologischer Sicht muß also von der Indikation zur Behandlung anderer postmenopausaler Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schleimhautatrophie) eindeutig abgegrenzt werden. Entscheidungshilfen können sein:
- Messungen der Knochendichte und
- evtl. der Knochenmarker in Serum oder Urin

Verlauf und Prognose

Der Verlauf und die Prognose bei Patienten sind sehr variabel und hängen ab vom Schweregrad des Ausgangsbefundes (Grad der Erniedrigung der Knochendichte) sowie der Anzahl der Risikofaktoren bzw. des Schweregrades der sekundären Osteoporoseursachen. Demzufolge ist der Verlauf natürlich auch abhängig von der Art der gewählten Therapie. Unbehandelt kommt es bei Osteoporose zu mehr oder minder schweren Frakturen (Radius, Wirbelkörper, Schenkelhals). Die Mortalität nach Wirbelkörperfrakturen ist auf das ca. Zweifache erhöht. Nach stattgehabter Schenkelhalsfraktur versterben im ersten Jahr bis zu 30 % der Patienten, bis zu 50 % sind dauerhaft pflegebedürftig. Nach Wirbelkörperfrakturen kann der Körpergrößenverlust bis zu 15 cm oder mehr betragen. Die chronischen Schmerzen führen zu massiven Funktionseinschränkungen, Einschränkungen der Lungenfunktion sind insbesondere bei BWK-Frakturen beschrieben. Der Verlauf im Frühstadium der Osteoporose ist variabel, der Knochendichteverlust kann phasenweise verlaufen, d. h. der im Mittel beschriebene Abfall von 0,5 % pro Jahr kann beim einzelnen Patienten über eine halbe bis ganze Dekade nicht nachvollziehbar sein. So sind unveränderte Knochendichten über Dekaden hinweg bei einzelnen Patienten beschrieben, dramatische Verlustraten von mehr als 5 % pro Jahr bis hin zu 10 % pro Jahr werden z. B. bei einer Hochdosis-Glukokortikoidtherapie gesehen.

Abb. 2.3.4 Osteoporose – Therapie

PLUS

2.3.3 Kalzium und Vitamin D_3

Die alleinige Gabe von Kalzium reicht nicht aus, um den postmenopausalen Knochenmasseverlust ebenso wirksam wie eine HST zu ersetzen. Sie wirkt aber therapieunterstützend und positiv auf Knochenmasse und Knochenbilanz. Der tägliche Bedarf liegt bei 1000 mg Kalzium (z. B. Ospur Ca 1000, Löskalzon 1000, Calcium Sandoz fortissimum), je nach Lebensphase auch mehr:

- in Schwangerschaft und Stillzeit 1500–2000 mg/d
- postmenopausal (ohne Östrogene) und peripubertär 1500 mg/d

Diese Prävention kann mit Vitamin-D-Gaben unterstützt werden. Bei älteren Menschen, insbesondere bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus, ist die Gabe von Vitamin D erforderlich: 1000 IU Vitamin D/d (z. B. Ospur D3, Vigorsan 1000, Vigantoletten 1000).
Weitere für die Osteoporosebehandlung in Deutschland zugelassene Vitamin-D-Metaboliten sind

- 1-α-Kalzidiol (z. B. EinsAlpha, DOSS)
- Kalzitriol (z. B. Rocaltrol)

Osteoporose – Therapieschemata

Prävention

- 1000 mg Kalzium oral/d
- 1000 E Vitamin D_3 oral/d
- 25–50 mg/d Hydrochlorothiazid (z. B. Esidrix)
- keine Kontrolluntersuchungen bei Gesunden
- bei präexistenter Hyperkalzurie (> 10 mmol/d) oder Nierensteinanamnese Kontrolle des 24 h-Urins sowie Serum-Kalzium (und nach 4 Wochen)

Hormonsubstitutionstherapie (HST) – ohne Hysterektomie

- vor Einleitung Vaginalabstrich und Mammographie o.B.
- nach Einleitung jährliche Kontrolle von Vaginalabstrich und Mammographie
- z. B. Presomen comp 0,6, Trisequens oder Estracomp (zyklische Therapie)
- z. B. Activelle 1 x 1/d oder Kliogest N 1 x 1/d oral (kontinuierlich)

Hormonsubstitutionstherapie – Z.n. Hysterektomie

- z. B. Presomen 0,6 1 Tbl./d, 1–2 mg Estradiol/d, Estraderm (kontinuierlich) oder Fem 7
- Kontrolle wie oben

Therapie

Basistherapie

- 1000 mg Kalzium, 1000 E Vitamin D, HST-Indikation überdenken
- dazu physikalische und orthetische Maßnahmen (bei Frakturen)

Bisphosphonate (Zulassungsbeschränkungen beachten)

- Etidronat (z. B. Didronel): 400 mg/d oral für 2 Wochen und 10 Wochen nur Basistherapie
- Alendronat (z. B. Fosamax) 10 mg 1 x 1/d oral kontinuierlich und Basistherapie
- Pamidronat (z. B. Aredia) 30 mg in 500 ml NaCl 0.9% über 2–4 h i. v. alle 3 Monate
- Ibandronat (z. B. Bondronat) 1–2 mg i. v. alle 3 Monate
- Dauer 2–4 Jahre

Kontrollen

- Knochendichte 2 x/Jahr
- Röntgen BWS/LWS 1 x/Jahr
- Knochenmarker 2 x/Jahr
- Routine (Klin. Chemie/BB) 2 x/Jahr

Fluoride

- Natriumfluorid, z. B. Ospur F25 oder Ossiplex Retard 1–2 Tbl./d (abends) oral
- Monofluorophosphat, z. B. Tridin 2-0-2/d oral oder
- Mono-Tridin 0-0-2/d oral + Kalzium (Gesamtmenge 1000 mg/d unter Berücksichtigung der Tridindosis)
- dazu sonstige Basistherapie
- Kontrolle: wie oben
- Dosisanpassung je nach BMD-Anstieg (Ziel: + 5%/Jahr), unerwünschten Wirkungen und Röntgenbefund

Anabolika

- 50 mg Decadurabolin alle (1–) 3 Wochen i.m.
- Dauer ½–5 Jahre und Basistherapie
- Kontrollen: wie oben sowie klinisches Bild alle 5 Monate (Virilisierung?)

Das Erreichen eines Knochenmassenanstiegs ist nicht in jedem Fall unter Therapie erforderlich. Ist die Knochendichte noch normal, reicht ein Anhalten des Knochenmassenverlustes aus. Ist die Knochendichte erniedrigt, ist therapeutisch ein Knochendichtezuwachs erforderlich. Dieser sollte nicht mehr als 5% pro Jahr betragen, da dies erfahrungsgemäß sonst mit einer unzureichenden Knochendichte, insbesondere unter Fluoridtherapie, vergesellschaftet ist. Andererseits ist die übermäßige Zunahme der Knochendichte auch artefiziell hervorhebbar, indem zum Beispiel nicht-mineralisierter Knochen bei Osteoidose durch Vitamin D mineralisiert wird. Dies führt dann zu rechnerischen Knochendichtezuwächsen von bis zu 50%.
Prognostisch kann generell gesagt werden, daß die Osteoporose im Frühstadium ohne Frakturen heilbar ist. Im Stadium mit Frakturen ist ein Aufhalten weiterer Frakturen unter adäquater Therapie möglich. Das wichtigste ist das Erstellen von Therapieplänen über Jahre bis Jahrzehnte hinweg, die dann unter Zusammenarbeit der verschiedenen Fachdisziplinen mit hoher Compliance auch durchgehalten werden müssen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Erklären der Erkrankung und Notwendigkeit adäquater Diagnostik
- Ausführliche Anamnese des Osteoporose-Risikoprofils
- Klinischer und laborchemischer Ausschluß von sekundären Ursachen
- Ausführliche Aufklärung, Anleitung über knochengesunde Lebensführung
  - kalziumreiche Ernährung
  - viel Bewegung
  - Belastung des Skelettsystems je nach Knochendichte
  - Ausreichende Vitamin-D-Zufuhr (Sonnenenexpostion usw.)
  - Förderung der Compliance medikamentöser Therapie
- Aufklärung über die Notwendigkeit der Durchführung medikamentös-therapeutischer Maßnahmen über Jahrzehnte hinweg
- Aufklärung über das Osteoporose-Team (Gynäkologe, Endokrinologe, Orthopäde usw.)
- Aufklärung über das zu erwartende Therapieziel

Osteomalazie

Synonym: Knochenerweichung
englisch: osteomalacia

Die Osteomalazie ist die eigentliche Knochenerweichung, im Unterschied zur Osteoporose, bei der zu wenig Knochen vorhanden ist. Bei der Osteomalazie werden
- kalzipenische und
- phosphopenische Formen

unterschieden. Klinisch ist das Krankheitsbild dabei verhältnismäßig gleichförmig, und die unterschiedlichen Formen überlappen sich. Für die Steuerung der Therapie ist jedoch eine strikte differentialdiagnostische Abklärung notwendig. Die Osteomalazie ist die Krankheitsbezeichnung für das Krankheitsbild beim Erwachsenen. Das gleiche Krankheitsbild des Kindes, die Rachitis, ist seltener. Eine dritte Gruppe ist die Hypophosphatasie, eine angeborene Störung der alkalischen Phosphatase.

Kalzipenische Osteomalazie

Synonym: Kalzium-/Vitamin-D-Mangel-Rachitis

Grundlagen

Die kalzipenischen Formen der Osteomalazie entstehen durch Vitamin-D-Mangel bzw. durch Vitamin-D-Stoffwechselstörungen. Einem Vitamin-D-Mangel liegen
- mangelhafte UV-Bestrahlung zugrunde:
- mangelhafte Zufuhr oder
- mangelhafte Absorption von Vitamin D

Letzteres ist bei verschiedenen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts häufig und kommt in Kombination mit anderen Malabsorptionssyndromen vor.
Ursachen für Osteomalazien durch Vitamin-D-Stoffwechselstörungen sind:
- vermehrter Katabolismus von Vitamin D bei langjähriger Einnahme von Antikonvulsiva oder bei verschiedenen Lebererkrankungen
- verminderte 1-α-Hydroxylierung bei chronischer Niereninsuffizienz oder bei der Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ I. Diese wird autosomal-rezessiv vererbt und wahrscheinlich durch einen genetischen Defekt der renalen 1-α-Hydroxylase verursacht
- Endorganresistenz gegenüber $1{,}25(OH)_2$-Vitamin D bei der Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ II. Diese beruht auf einem genetisch bedingten Defekt des intrazellulären $1{,}25(OH)_2$-D-Rezeptors

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Typische Merkmale der kindlichen Rachitis sind:
- Kraniotabes (Erweichungsbezirke am Hinterkopf)
- rachitischer Rosenkranz (verdickte Knorpel-Knochen-Grenzen beidseits parasternal)
- Muskelschwäche
- Gedeihstörung und Minderwuchs
- Deformitäten (Glockenthorax, Kartenherz-Becken)

Beim Erwachsenen kommen diffuse Skelettbeschwerden vor („Osteoporose"-ähnliches Bild). Gelegentlich treten allmählich Verbiegungen der langen Röhrenknochen auf, Schmerzen im Becken sind typisch. Durch die Kombination von Looser-Umbauzonen im Bereich der langen Röhrenknochen und Muskelschwäche entsteht ein typischer Watschelgang. Tetanien auf Grund der Hypokalzämie sind selten.
Die Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I erscheint klinisch wie eine „normale" Rachitis. Beim Typ II treten zusätzlich auf:
- eine totale Alopezie
- multiple Milien (Hautgrieß) und epidermale Zysten
- sowie Zahnausfall

Diagnostisches Vorgehen

Laboruntersuchungen

Siehe Tabelle 2.3.3. Laborchemisch imponiert bei allen Formen eine selektive Erhöhung der Gesamt-alkalischen Phosphatase bei normaler γ-GT. Die Aufschlüsselung zeigt eine erhöhte knochenspezifische und eine normale Leber-alkalische Phosphatase. Es besteht eine Hypokalzämie bei normalem Serum-Phosphat und eine erniedrigte Ausscheidung von Kalzium und Phosphat im Urin. Das Parathormon ist sekundär erhöht. Das 25-Hydroxy-Vitamin D ist bei Vitamin-D-Mangel erniedrigt. Die $1{,}25(OH)_2$-Vitamin-D-Spiegel im Serum fallen erst bei schwersten Veränderungen ab.
Bei den Störungen der 1-α-Hydroxylierung bei chronischer Niereninsuffizienz und den Vitamin-D-abhängigen Rachitiden Typ I und II ist das 25-Hydroxy-Vitamin D im Serum normal. Letztere werden durch die unterschiedlichen Werte des $1{,}25(OH)_2$-D3 im Serum unterschieden. Bei Typ I ist dieser Spiegel erniedrigt, bei Typ II erhöht. Diese Differentialdiagnose ist auch die einzige Indikation zur Bestimmung von $1{,}25(OH)_2$-Vitamin D im Serum.

Bildgebende Verfahren

Röntgenologisch läßt sich die Osteomalazie am ehesten an den langen Röhrenknochen nachweisen, die am frühesten und am häufigsten befallen sind. Typisch sind:
- Verdünnung der Kortikalis
- Rarefizierung des Schaftes mit Verbreiterung und Verplumpung des distalen Endes
- Verschwinden der Knochen-Knorpel-Grenzen (beim Kind)

Looser-Umbauzonen sieht man am häufigsten am proximalen Femurschaft oder am Sitzbein. Sie stellen Streßfrakturen dar, die nicht richtig mineralisiert sind. Die Knochendichte ist bei der Osteomalazie typischerweise stark erniedrigt. Deshalb muß sie auch immer in die Differentialdiagnosen der verminderten Knochendichte miteinbezogen werden. Knochenszintigraphisch speichern diese Umbauzonen mehr. Die Diagnosesicherung erfolgt histologisch durch den Nachweis der Osteoidose.

Therapie

Die Therapie der Vitamin-D-Mangel-Rachitis besteht in der Gabe von 5000–20000 IE Vitamin D/d oral bzw. 50000 IE i.m. 1 x/w bis zur Normalisierung der alkalischen Phosphatase, danach wird mit einer Prophylaxe mit 1000 IE Vitamin/d weitertherapiert. Bei chronischen Lebererkrankungen mit

weitgehendem Leberausfall kann die Gabe von aktiviertem 1-α-Hydroxycholecalciferol indiziert sein. Die chronische Niereninsuffizienz erfordert eine Therapie mit $1{,}25(OH)_2$-D. Weitere Indikationen und Dosierungen siehe Tabelle 2.3.3.

Als unerwünschte Wirkung ist die Vitamin-D-Intoxikation zu beachten, die
- bei unkontrollierten Gaben von genuinem Vitamin D > 3000 IE/d oder
- bei aktiven Vitamin-D-Metaboliten bereits bei Dosen > 1 µg/d 1-α-Calcidiol bzw. 1 µg/d $1{,}25(OH)_2$-D3

auftreten kann. Die Behandlung einer Intoxikation mit hydroxylierten Vitamin-D-Metaboliten ist einfacher, da die Halbwertszeit kürzer ist und es nach Weglassen des Medikaments schnell zu einer Normokalzämie kommt. Gelegentlich sind hochdosierte Glukokortikoide und andere kalziumsenkende Maßnahmen notwendig, z. B. Kalzitonin, Bisphosphonate, Volumengabe, forcierte Diurese mit Furosemidgabe (s. Beitrag 2.4.4 Hyperkalzämie).

Tab. 2.3.3 **Kalzipenische Osteomalazie – Formen und Therapie**

Art der Störung	Vitamin-D-Metaboliten im Serum		Therapie
	25-OH-D	$1{,}25\text{-}(OH)_2$-D	
mangelhafte UV-Bestrahlung, mangelnde orale Vitamin-D-Zufuhr	erniedrigt	normal bis erniedrigt	5000 – 10 000 IE Vit. D3/d über 3 Wochen, dann Prophylaxe mit 1000 IE/d
Antikonvulsiva-Osteopathie	erniedrigt	normal bis erniedrigt	1000 – 3000 IE Vit. D3/d
Malabsorption, Maldigestion	erniedrigt	normal bis erniedrigt	Behandlung der Grundkrankheit und 5000 – 20 000 IE Vit. D3/d oral oder 50 000 IE i.m. 1 x/Woche (unter engmaschiger Serum-Ca^{++}-Kontrolle)
Leberinsuffizienz	erniedrigt	normal bis erniedrigt	0,5–1,0 µg 1-α-Kalzidiol/d oder 1000–3000 IE Vit. D3/d
chronische Niereninsuffizienz Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I	normal	erniedrigt	0,5 – 1,0 µg $1{,}25\text{-}(OH)_2$-D/d
Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II	normal	erhöht	bis 50 µg $1{,}25\text{-}(OH)_2$-D/d, evtl. Kalzium i. v. oder oral
Präparateauswahl Vitamin D3: z. B. Vigantoletten 500 oder 1000, Vigorsan 500 oder 1000, Ospur D3 1000 und D-Tracetten (10 000 IE), 1-α-Kalzidiol, DOSS oder EinsAlpha, Kalzitriol ($1{,}25\text{-}(OH)_2$-D), Rocaltrol			

Verlauf und Prognose

Je nach Ursache ist die kalzipenische Osteomalazie ad integrum ausheilbar bzw. das weitere Krankheitsfortschreiten aufzuhalten. Bei mangelnder UV-Bestrahlung bzw. mangelnder oraler Vitamin-D-Zufuhr ist nach Therapie der knöchernen Veränderungen und Ausheilen der Looserschen Umbauzonen auf eine Prophylaxe mit 1000 IE Vitamin D/d die Krankheit geheilt. Bei der Antikonvulsiva-Osteopathie bzw. bei Malabsorption, Maldigestion bei Leberinsuffizienz bzw. chronischer Niereninsuffizienz ist in der Regel eine Linderung der knöchernen Beschwerden durch die Therapie zu erreichen. In Abhängigkeit von der Ausprägung der Grundkrankheit ist eine Heilung nicht möglich. Bei der Vitamin-D-abhängigen Rachitis II sind in der Regel knöcherne Deformitäten nicht aufzuhalten. Dies wäre die Domäne einer Gentherapie, die bislang nicht durchgeführt werden kann.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Aufklärung über die Ursache der Osteomalazie
- Unterschied zwischen Vitamin D bzw. Vitamin-D-Metaboliten erklären (lange bzw. kurze Halbwertszeit)
- Nebenwirkungen der Vitamin-D-Therapie (Hyperkalzämie, Nierensteine bei Überdosierung)
- Aufklärung über gute Prognose (außer Typ II)
- Genetische Beratung bei Vitamin-D-abhängiger Rachitis Typ II

Phosphopenische Osteomalazie

Grundlagen

Ursachen phosphopenischer Osteomalazien können sein:
- eine mangelhafte Phosphataufnahme
- Störungen der renal-tubulären Phosphatrückresorption (Phosphatdiabetes)

Mangelhafte Phosphataufnahme tritt im Erwachsenenalter nur als Ausnahme bei parenteraler Hyperalimentation auf. Dagegen kommt die mangelnde Phosphataufnahme beim Frühgeborenen durch eine phosphatarme Ernährung öfter vor.

Ein Phosphatdiabetes ist häufiger. Als klassische Form gilt die X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis, verursacht durch einen defekten Phosphattransport im proximalen Tubulus. Die Präsenz eines humoralen „hypophosphatämischen Faktors", der dieser Form zugrunde liegen könnte, wird vermutet, ist jedoch nicht nachgewiesen. Erworbene Ursachen des Phosphatdiabetes können sein:
- das Fanconi-Syndrom oder
- eine renal-tubuläre Azidose vom distalen Typ

Im Erwachsenenalter häufiger ist die sog. onkogene Rachitis/Osteomalazie, die bei Patienten mit einem mesenchymalen Tumor auftritt, der eine phosphaturische Substanz sezerniert. Diese Tumoren werden in 4 Kategorien eingeteilt:
- primitiv erscheinende, gemischte Bindegewebstumoren
- osteoblastomähnliche Tumoren
- nichtossifizierende, fibromähnliche Tumoren
- ossifizierende fibromähnliche Tumoren

Patienten mit onkogener Rachitis haben einen normalen Vitamin-D-Stoffwechsel. Gelegentlich ist der 1,25(OH)$_2$-D3-Spiegel vermindert, normalisiert sich aber nach Entfernung des Tumors. Die Aktivität der renalen 25(OH)-D-1-α-Hydroxylase ist vermindert. Der ursächliche Zusammenhang zwischen dem abnormalen renalen Phosphattransport und dem defekten Vitamin-D-Stoffwechsel bleibt unklar.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Erwachsenenformen der phosphopenischen Osteomalazie unterscheiden sich klinisch nicht von den kalzipenischen Formen. Patienten mit onkogener Rachitis stellen sich häufig mit Muskelschwäche, Knochenschmerzen und/oder pathologischen Frakturen vor.
Die klassische X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis äußert sich in der Trias

- Hypophosphatämie
- Verbiegung der unteren Extremität
- Minderwuchs

Die Zähne sind auffällig, es kommt zu einer Hypoplasie des Zahnschmelzes. Häufig treten durch den Dentindefekt Zahnabszesse auf, und die Zähne fallen im frühen Erwachsenenalter aus. Bei heterozygoten Frauen tritt die Hypophosphatämie auch isoliert auf, was als Marker der Mutation interpretiert wird.

Diagnostisches Vorgehen

Wurde eine Hypophosphatämie im Erwachsenenalter festgestellt, sollte zunächst nach einer renalen Ursache und einem Fanconi-Syndrom gesucht werden. Liegen diese nicht vor, muß sich eine umfangreiche Tumorsuche anschließen. Die Tumoren können sehr variieren, und häufig dauert es Jahre bis Jahrzehnte, bis einer gefunden wird. Dieser muß chirurgisch entfernt und weiter untersucht werden. Für die Annahme, daß er auch für die Osteomalazie verantwortlich ist, sprechen

- ein normaler Serum-25-OH-D3-Spiegel
- ein selektiver Mangel an 1,25(OH)$_2$-D
- der Nachweis einer Leichtkettenproteinurie
- die Demonstration der phosphaturischen Aktivität in Tumorextrakten
- die Induktion eines tumorassoziierten Osteomalaziesyndroms im Nacktmausmodell nach Heterotransplantation von Tumorgewebe

Sind alle anderen Ursachen der Osteomalazie ausgeschlossen, kann die seltene Erwachsenenform einer X-chromosomalen hypophosphatämischen Osteomalazie mit oder ohne Fanconi-Syndrom angenommen werden. Da noch kein genetischer Marker gefunden wurde, bleibt dies eine Ausschluß- und Verdachtsdiagnose.

Therapie

Patienten mit Phosphatmangelerkrankungen erhalten das Phosphat entweder als Nahrungszusatz oder per infusionem. Beim Phosphatdiabetes wird eine Kombination von Phosphat und 1,25(OH)$_2$-D3 oral gegeben. So erhalten

- Kinder 50-75 mg Phosphat (Reducto spezial) und 20–40 ng/ kg Körpergewicht Kalzitriol oral
- Erwachsene 1–3 g Phosphat (Reducto spezial) und 0,25–1,5 µg Kalzitriol/d oral

Bei der onkogenen Rachitis ist die Tumorexstirpation die Therapie der Wahl. Außerdem können höhere Dosen des Kalzitriols nötig sein. Unerwünschte Wirkungen hochdosierter Phosphat- und Kalzitrioltherapien sind Nephrolithiasis und Nephrokalzinosen. Während der Therapie müssen deshalb die Kalzium- und Phosphatwerte in Serum und Urin sorgfältig überwacht werden.

Verlauf und Prognose

Diese hängen wie immer von der Grundkrankheit bzw. dem Ausmaß der rachitischen Veränderungen ab. Wird die Diagnose frühzeitig gestellt, können die knöchernen Destruktionen verhindert werden. Vorherrschende Limitation ist allerdings die Verträglichkeit der oralen Phosphatsubstitution, die in der Regel schlecht ist. Bei onkogener Rachitis sind Verlauf und Prognose abhängig von dem Erfolg der Tumorsuche und seiner Exstirpation. Wird der Tumor entfernt, ist die Prognose gut.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Orale Phosphatsubstitution: Titrierung der Verträglichkeitsgrenze
- Ernährung: viele kleine Portionen über den Tag verteilt
- Serumphosphatspiegel

Bei Patienten mit onkogener Rachitis:

- Erklärung des Kausalitätsprinzips
- Erklärung der Notwendigkeit einer umfangreichen Tumorsuche

Hypophosphatasie

Grundlagen

Die Hypophosphatasie ist eine vererbte Form der Osteomalazie bzw. der Rachitis. Die Inzidenz beträgt ca. 1 : 100 000. Ihr liegt ein Defekt der alkalischen Phosphatase zugrunde und betrifft die Isoenzyme Leber, Knochen und Niere, deren Aktivität vermindert ist. Die Aktivität der anderen Isoenzyme ist normal. Verursacher sind meist Punktmutationen auf dem alkalischen Phosphatase-Gen, gelegentlich auch ein Regulationsdefekt dieses Gens. Eine pränatale Diagnostik ist möglich; dabei sucht man den Defekt auf dem Chromosom 1 p36.1–34.

Man kennt 4 Hauptformen:

- perinatale Form
- infantile Form
- Kindheitsform
- Erwachsenenform

Bei den Patienten kommt es zum Anstieg des Phosphoäthanolamins, des anorganischen Pyrophosphats und des Pyridoxal-5-Phosphats im Serum.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Schwerste Form ist die perinatale Hypophosphatasie, bei der die Kinder in der Regel nur wenige Tage leben.
Die infantile Hypophosphatasie wird klinisch nach sechs Monaten auffällig. Hauptsymptome sind meist

- inadäquate Gewichtszunahme
- Hypotonie und
- weite Fontanellen

Progressive rachitische Deformitäten sind typisch. Diese Form hat eine Letalität von 50%, die Prognose verbessert sich mit zunehmender Überlebensrate.
Die Kindheits-Hypophosphatasie zeigt große Schwankungen in der klinischen Ausprägung. Der Verlust der Milchzähne ist oft klinischer Wegweiser für die Diagnosestellung und kann alleinige klinische Abnormität sein („Odontohypophosphatasie"). Gelegentlich zeigen diese Kinder auch Rachitisformen.
Die Erwachsenenform der Hypophosphatasie ist ebenfalls äußerst unterschiedlich ausgeprägt. Einige Patienten zeigen lediglich eine Muskelschwäche, haben keine Knochenauffälligkeiten und im Labor lediglich eine deutlich erniedrigte Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase mit Werten um 10 IU/l. Typisch für schwere Formen sind häufig rezidivierende Frakturen der Ossa metatarsalia. Häufig finden sich in Gelenken Ablagerungen von Kalziumpyrophosphatdihydrat-Kristallen (Chondrokalzinose). Einige Patienten zeigen auch periarthritische Kalzifikationen. Streßfrakturen am Femur sind häufig.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose wird laborchemisch anhand der stark erniedrigten Aktivität der alkalischen Phosphatase gestellt. Der Nachweis einer erhöhten Ausscheidung von Phosphoäthanolamin im Urin ist nicht erforderlich. Serum-Kalzium und -Phosphat sind normal. Die Serum-Parathormonspiegel liegen im unteren Normbereich, 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel sind erhöht. Knochendichtemessungen zeigten erniedrigte Werte, auch bei asymptomatischen Trägern. Röntgenologische und histopathologische Veränderungen unterscheiden sich nicht von denen der kalzipenischen Osteomalazieformen.
Schwierig kann die Diagnose werden, wenn gleichzeitig ein primärer oder sekundärer Hyperparathyreoidismus besteht und dadurch die alkalische Gesamtphosphatase „falsch-normal" erscheint.

Therapie

Es gibt keine etablierte medikamentöse Therapie der Hypophosphatasie. Studien mit Fluoridtherapien zeigten keine Stimulation der alkalischen Phosphatase oder Verbesserung der klinischen Symptomatik. Bisher eindrücklichste Erfolge bei der Erwachsenenform wurden mit einer Bisphosphonattherapie erreicht. Dabei werden 15 mg Pamidronat (z. B. Aredia) in 500 ml NaCl i. v. alle 4 Wochen verabreicht.

Verlauf und Prognose

Der Verlauf der Hypophosphatasie ist abhängig vom Diagnosealter. Die Frühgeborenenform, die infantile Form und die Kindheitsform sind in der Regel schwerwiegend und haben eine schlechte Prognose. Kennzeichnend ist eine hohe Mortalität.
Die Prognose der Erwachsenenform hängt ab von der Lokalisation des Gendefekts und der Ausprägung der klinischen Manifestationen. Die knöchernen Destruktionen können durch Bisphosphonattherapie, die myopathischen Beschwerden analgetisch behandelt werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Vorherrschend ist das genetische Beratungsgespräch in Zusammenarbeit mit spezialisierten Zentren für Humangenetik.

Morbus Paget

Synonyme: Osteodystrophia deformans, Osteitis deformans
englisch: Paget's disease

Grundlagen

Der Morbus Paget ist eine lokalisierte Erkrankung eines oder mehrerer Knochen. Dort kommt es zu einer abnormen Stimulation des Knochenumbaus mit massiv gesteigerter Knochenresorption und überstürztem Knochenanbau. Dadurch entsteht eine chaotische Knochenarchitektur. Paget-Knochen sind

- weniger kompakt
- stärker vaskularisiert
- voluminöser
- häufiger deformiert
- frakturanfälliger als der gesunde Knochen

Paget-typische Veränderungen finden sich recht häufig, bleiben aber oft auch unentdeckt. Krankheitssymptome treten nur in 5% der Fälle auf, Männer sind evtl. etwas häufiger betroffen als Frauen. Die Krankheit manifestiert sich häufiger im letzten Lebenstertial. Bei einem Drittel der Betroffenen ist nur ein Knochen befallen (monostotischer Morbus Paget), bei zwei Dritteln zwei oder mehr, im Einzelfall bis über fünfzig (polyostotisch).

Die Pathogenese des Morbus Paget ist unklar. Diskutiert wird eine Slow-Virus-Erkrankung durch Paramyxoviren, da aus Paget-Knochen mRNS von Masernvirus-Nukleokapsiden und von Hundestaupeviren isoliert wurden. Ein Zusammenhang ist jedoch weiter umstritten.
Die Vermehrung der Osteoklastenzahl scheint primär, die vermehrte Rekrutierung der Osteoblasten reaktiv, also sekundär, zu entstehen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik und Befunde

Meist wird der Morbus Paget im Rahmen der Abklärung von Beschwerden durch

- Röntgenaufnahmen
- Knochenszintigramm oder
- Laboruntersuchungen

diagnostiziert. Klassische Zeichen des Morbus Paget sind Deformierungen insbesondere der langen Röhrenknochen mit Überwärmung und Schmerzen (s. Abb. 2.3.5). Das Bekken ist in zwei Drittel der Fälle betroffen, am zweithäufigsten Femur, Tibia, Schädel und Lendenwirbel. Die verminderte Stabilität, insbesondere von Femur und Tibia, kann einhergehen mit



Abb. 2.3.5 Morbus Paget

- Krümmungen
- schmerzhaften kortikalen Fissuren
- manifesten Frakturen

Durch Veränderungen an Gelenkflächen kommt es zu Sekundärarthrosen (z.B. Coxarthrose durch die Entwicklung einer Protrusio acetabuli bei Befall des Os ilium). Bei Befall von Wirbelkörpern und insbesondere der Schädelbasis kommt es zu Nervenkanaleinengungen und Nervenkompressionen an Durchtrittsstellen. Selten führt eine Verlegung des Liquorabflusses zu einem akuten Hydrocephalus internus. In 30–50% der Fälle mit Schädelbasisbefall ist eine Hypakusis beschrieben.
Die Hypervaskularisierung des Knochens imponiert klinisch als Überwärmung der Hautoberfläche. Systemische kardiovaskuläre Effekte durch vermehrte Volumenbelastung treten nur bei großen hypervaskularisierten Knochenbereichen auf.
Ob der Morbus Paget maligne entarten kann, ist umstritten; die Häufigkeit wird mit < 1% der symptomatischen Fälle angegeben. Beschrieben wurden meist Osteosarkome.

Bildgebende Verfahren

Die Röntgenveränderungen beim Morbus Paget sind charakteristisch und pathognomonisch und reichen in der Regel für die Diagnosestellung aus (s. Abb. 2.3.5).
Entsprechend der Pathophysiologie des Morbus Paget sind typisch:
- bei der Frühform osteolytische Befunde
- in der zweiten Phase ein Mischbild aus lytischen und sklerotischen Bezirken
- in der Spätphase vor allem Sklerosierungen

Am Schädel zeigen sich erstere als Osteolysis circumscripta, an den langen Röhrenknochen wird der sog. osteolytische Frontkeil zur Therapieüberwachung benützt. In der Spätphase kommt es zu einer Auftreibung der äußeren Kontur, wie es besonders bei Wirbelbefall gesehen wird. Die Kompakta ist faserig und unterminiert, die Trabekel sind vergröbert und in den beiden ersten Phasen von osteolytischen Herden durchsetzt.
Die Knochenszintigraphie zeigt intensive fokale Mehrspeicherungen. Sie besitzt eine hohe Sensitivität zur Erkennung von Arealen mit erhöhtem Knochenumbau und ist daher für das Staging die Methode der Wahl.

Laboruntersuchungen

Knochenanbaumarker: Die selektive Erhöhung der alkalischen Phosphatase ist ein wichtiges Zeichen beim Morbus Paget. Differentialdiagnostisch müssen
- das Körperwachstum (junge Patienten)
- osteoblastische Metastasen (ältere Patienten)

und bei gleichzeitig erhöhter γ-GT auch Leber- und Gallenerkrankungen in Betracht gezogen werden. Spezifischer ist die knochenspezifische alkalische Phosphatase. Andere Knochenanbaumarker (z.B. Serum-Osteokalzin, C-terminales Peptid vom Typ-I-Prokollagen) haben sich bisher beim Morbus Paget nicht bewährt. Das Serum-Kalzium ist in der Regel normal, ebenso das Intakt-Parathormon.

Knochenabbaumarker: Geeignet ist die Bestimmung von Pyridinolin (PYD) bzw. Desoxypyridinolin (DPD) im Urin. Sie sind Vernetzungsbruchstücke der Kollagenfibrillen und werden nichtmetabolisiert bei vermehrter Knochenresorption im Urin ausgeschieden. Beste Methode ist bisher die Bestimmung mittels HPLC.

Differentialdiagnose Morbus Paget

Im allgemeinen sind die röntgenologischen Veränderungen beim Morbus Paget typisch und machen zusammen mit dem klinischen Bild und der Laborkonstellation die Diagnose einfach. Knochenmetastasen sollten immer abgeklärt werden, wenn systemisch ein Anhalt für eine Tumorerkrankung besteht. Gelegentlich ist es schwierig, eine fibröse Dysplasie vom Morbus Paget abzugrenzen. Als Ultima ratio führt eine lokale Knochenbiopsie aus dem betroffenen Knochen zur richtigen Diagnose (Indikationsstellung erst nach Konsultation eines Röntgenologen mit Paget-Erfahrung).

Therapie

Bisphosphonate sind die Therapie der Wahl beim Morbus Paget (s. Tab. 2.3.4 und Beitrag Osteoporose). Symptomatisch werden Schmerztherapie und krankengymnastische Übungsbehandlung eingesetzt.
Auf Grund der stärkeren Wirksamkeit, der länger anhaltenden Wirkungsdauer und der besseren Verträglichkeit haben die Bisphosphonate das Kalzitonin als Antiresorptivum bei der Therapie des Morbus Paget verdrängt.

Indikationen zur Behandlung sind:
- erhebliche biochemische Aktivität (alkalische Phosphatase > 500 U/l; relative Indikation)
- Befall von Knochen in mechanisch besonders belasteten Arealen
- beginnende Deformierung bzw. Achsenabweichung (Tibia, Femur, Becken)
- Schmerzen oder andere beeinträchtigende Symptome (Überwärmung)
- Kompressionsgefahr für periphere Nerven oder ZNS

Tab. 2.3.4 **Morbus Paget – Bisphosphonattherapie**

Freiname	Präparat	Dosierung
Etidronat	Diphos	400 mg (2 x 1 Tbl.)/d über 6 Monate oral
Clodronat*	Ostac	800 mg (d. h. 2 x 1 Tbl.)/d über 6 Monate
Pamidronat*	Aredia	30 mg (2 x 1 Amp.)/d (i. v. in 500 ml NaCl 0,9 % über 4 h) über 2 – 6 d, Wiederholung nach 6 – 12 Monaten
Tiludronat	Skelid	400 mg (1 x 1 Tbl.)/d über 4 Wochen
Ibandronat*	Bondronat	2 mg i. v., Wiederholung je nach Ansprechen oder Wiederanstieg der alkalischen Phosphatase

* in Deutschland erhältlich, aber für die Indikation Morbus Paget (noch) nicht zugelassen

Die Therapiedauer richtet sich danach, wie schnell die Aktivitätsparameter supprimiert werden (insbesondere alkalische Phosphatase). Die Behandlung wird ggf. bei erneutem Anstieg der Aktivitätsparameter wiederholt.
Die Prognose ist in der Regel gut. Deformitäten bilden sich jedoch in der Regel auch bei optimaler Therapie nicht zurück; hier gilt es, Sekundärkomplikationen zu vermeiden.

Verlauf und Prognose

Der Verlauf und die Prognose beim M. Paget sind gut. Die Prognose ist abhängig vom Abfall der alkalischen Phosphatase nach Bisphosphonattherapie. Bei Therapieversagern kann die Kombination mit Kalzitonin versucht werden, oder es sollte auf ein stärker wirksames Bisphosphonat, im Zweifel ein Aminobisphosphonat, zurückgegriffen werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Aufklärung über die Benignität der Erkrankung
- Aufklärung über die Erfolgsprognose durch Bisphosphonattherapie
- Symptomatische Therapie
- Keine Vererbbarkeit

Osteogenesis imperfecta

Synonym: Glasknochenkrankheit
Abkürzung: OI
englisch: osteogenesis imperfecta

Grundlagen

Die Osteogenesis imperfecta (Glasknochenkrankheit) ist eine Erbkrankheit des Bindegewebes, die bei fast allen klinischen Typen durch einen Defekt der Synthese oder Struktur des Typ-I-Kollagens verursacht wird. Die verschiedenen Typen I–IV sind in Tabelle 2.3.5 zusammengefaßt. Die Osteogenesis imperfecta kommt in verschiedenen Ausprägungsgraden vor und wird häufig schon bei Kindern diagnostiziert, seltener erst im Erwachsenenalter.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik und Befunde

Klinische Kardinalsymptome der Osteogenesis imperfecta sind rezidivierende Frakturen und Skelettdeformitäten, assoziiert mit Osteopenie. Bei der OI Typ I sind blaue Skleren und ggf. eine Dentinogenesis imperfecta, Minderwuchs und/oder Hörverlust pathognomonisch.
Die Ausprägung der Erkrankung hängt davon ab, wo der Defekt auf dem Typ-I-Kollagen lokalisiert ist. Dies entscheidet auch, ob nur Knochen oder auch andere Bindegewebe betroffen sind. Eine Hypermobilität der Gelenke entsteht z. B. durch Mitbeteiligung der Bänder. Außer den o. g. pathognomonischen Zeichen treten bei OI Typ I auch
- hochfrequente Stimme
- Skoliosen
- Hernien
- eine dysproportionierte, gelegentlich dreieckige Kopfform
- Thoraxdeformitäten

und andere Symptome auf.

Die Intelligenz ist in der Regel normal. Sehr häufig kommt es bei der OI Typ I während der Kindheit bis zur Pubertät zu rezidivierenden Frakturen der langen Röhrenknochen. Danach wird die Erkrankung dann häufig als idiopathische Osteoporose oder auch postmenopausale Osteoporose verkannt. Häufig sind dies aber Spätformen einer Typ-I-OI.
Die Typ-II-OI ist die perinatal letale Form. Die OI Typ III ähnelt klinisch dem Typ I, geht aber nicht mit blauen Skleren einher. Deformitäten- und Frakturraten sind höher als beim Typ-I-OI. Die OI Typ IV ist selten (s. Tab. 2.3.5).

Bildgebende Verfahren

Die radiologischen Veränderungen bei Osteogenesis imperfecta sind charakteristisch, und anhand der Röntgenbilder wird die Diagnose gestellt. Typisch sind z. B. hirtenstabförmige Verkrümmungen der Femora, häufig mit Fraktur- bzw. Pseudarthrosebildung an den Krümmungsstellen. Die Spongiosastruktur ist dünn, teilweise weitmaschig (s. Abb. 2.3.6). Die Kortikalis ist ebenfalls verdünnt, die metaphysären Knochenpartien sind aufgetrieben. Die „Aussplitterung" des Schädeldachs in Form eines Nebeneinanders von unregelmäßigen Knocheninseln im Bereich des Hinterhauptes und entlang der Lambdanähte sind typisch für die Neugeborenenperiode.

Laboruntersuchungen und Histologie

Die Routineparameter sind typischerweise normal. Gelegentlich können die alkalische Phosphatase und die Pyridinoline erhöht sein, evtl. als Ausdruck von stattgefundenen Frakturen. Gelegentlich besteht eine Hyperkalzurie, besonders bei Kindern mit ausgeprägtem Krankheitsbild.
Histologisch zeigt sich eine abnormale Skelettmatrix, speziell bei schwerer Erkrankung. Im polarisierten Licht zeigt sich gar kein organisierter („woven") Knochen, und die Kollagenbündel im lamellären Knochen sind abnormal dünn. Manchmal findet sich eine große Anzahl von Osteozyten im kortikalen Knochen. Die Osteoblastenfunktion ist vermin-

Tab. 2.3.5 **Osteogenesis imperfecta – Klinische Einteilung**

Typ	Klinische Zeichen	Vererbung	Biochemische Defekte
I	– normales Wachstum – Deformitäten: wenig oder keine – blaue Skleren – Hörschwäche in 50% – Zahnmißbildungen selten	autosomal dominant	verminderte Bildung des Typ-I-Prokollagens, Aminosäuredefekt in der Triple-Helix von α-1(I)
II	– letale Form in der Perinatalperiode – minimale Mineralisation der Kalvarien – komprimierte Femora – verbogene Rippen – massive Fehlbildungen der langen Röhrenknochen	autosomal dominant (Neumutationen)	Neugliederung der COL1 A1- und COL1 A2-Gene, Substitution der Glycylreste in der Triple-Helix der α-1(I) α-2(I) Kette
III	– progressive Deformierungen der Knochen – bei Geburt gewöhnlich eher milde Dentinogenesis imperfecta und Hörverlust häufig – Minderwuchs	autosomal rezessiv autosomal dominant	Mutation, die die Inkorporation von pro α-2(I) in die Moleküle verhindert (nichtkollagene Defekte) Punktmutationen in der α-1(I)- oder α-2(I)-Kette
IV	– normale Skleren – Knochendeformierungen milde bis mäßig, Minderwuchs gelegentlich – Dentinogenesis imperfecta – Hörverlust selten	autosomal dominant	Punktmutationen in der α-2(I)-Kette, selten Punktmutationen in der alpha-1(I)-Kette, kleine Deletion in der α-2(I)-Kette



Abb. 2.3.6 Osteogenesis imperfecta

dert, häufig kommt es zu einem vermehrten Knochenumbau.

Differentialdiagnose Osteogenesis imperfecta

Im Kindesalter kommen differentialdiagnostisch vor allem traumatische Frakturen ohne zugrundeliegende Knochenerkrankung in Frage, im Erwachsenenalter sämtliche osteopenischen Osteopathien, wie z.B. idiopathische primäre Osteoporose, aber auch Formen der Osteomalazie. An pathologische Frakturen bei Knochenmetastasen muß gedacht werden. Die alleinige Dentinogenesis imperfecta ist zwar insgesamt eher selten, kommt aber bei der Typ-IV-Osteogenesis imperfecta vor. Minderwuchs ohne Deformitäten oder Knochenfrakturen ist nicht auf Osteogenesis imperfecta zurückzuführen; man muß an genetische Syndrome, hormonelle Ursachen oder an eine Sekundärform der Osteoporose bei konsumierenden Erkrankungen denken.

Therapie

Eine kausale Therapie existiert nicht. Ziel der Maßnahmen sollte deshalb sein:
- die Verhinderung von Frakturen
- der Ausgleich von Deformitäten (Gließmaßen, Kyphoskoliose, Zahnveränderungen)

insbesondere durch orthopädische und Rehabilitationsmaßnahmen. Psychosozial wertvoll kann auch der Kontakt zu Selbsthilfegruppen sein. Die genetische Beratung sollte allen Patienten empfohlen werden. Eine pränatale Diagnose schwerer Fälle durch Ultraschall während der 14.–18. Schwangerschaftswoche ist möglich.
Eine medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten brachte positive Resultate. Die Behandlung des Minderwuchses mit Wachstumshormon wird klinisch getestet, obwohl ein Mangel an Wachstumshormon bei diesen Patienten bisher nicht nachgewiesen wurde.

Verlauf und Prognose

Verlauf und Prognose bei Osteogenesis imperfecta sind abhängig vom Ausmaß der knöchernen Destruktion. Vorherrschendes Ziel ist die Verhinderung von Malformationen nach Frakturen. In der Regel heilt die Krankheit mit Beginn der Pubertät aus, d.h. die Inzidenz der Frakturen nimmt nach der Pubertät ab. Dies bedeutet, daß insbesondere die Verhinderung von Frakturen präpubertär ein vorherrschendes therapeutisches Ziel ist. Eine genetische Beratung sollte durchgeführt werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Genetische Beratung
- Verhinderung von Frakturen
- Aufklärung über positive Effekte von Bisphosphonattherapien in klinischen Studien

Osteopetrose

Synonym: Marmorknochenkrankheit
englisch: osteopetrosis

Die Osteopetrose ist eine sehr seltene erbliche systemische Erkrankung, die durch eine Knochensklerosierung charakterisiert ist. Der Mangel an CSF verursacht Osteoklastendefekte.

Grundlagen

Ätiopathogenese

Die maligne Form der Osteopetrose wird autosomal-rezessiv vererbt und tritt typischerweise im Säuglingsalter oder in der frühen Kindheit auf; der Verlauf ist in der Regel letal.
Die benigne Form der Osteopetrose mit Spätmanifestation wird autosomal-dominant vererbt und kann mit wenig oder keinen Symptomen verbunden sein.
Wesentlich seltener kommt die intermediäre Form vor, die zwar auch im Kindesalter auftritt, deren Symptome aber nicht zum Tode führen. Eine Sonderform ist die autosomal-rezessiv vererbte Form der Osteopetrose mit renal-tubulärer Azidose und zerebralen Kalzifikationen. Hier liegt ein Stoffwechseldefekt mit Mangel an Carboanhydrase-II vor.

Pathophysiologie

Pathophysiologisch entsteht die Osteopetrose durch eine defekte Osteoklastenfunktion, die in einer verminderten Knochenresorption resultiert. Hierdurch kommt es, daß die primäre Spongiosa (d. h. der kalzifizierte Knorpel, der während der enchondralen Knochenbildung entsteht) bis in das Erwachsenenalter hinein persistiert und charakteristische histologische und radiologische Veränderungen besonders metaphysär verursacht. In einem Osteopetrose-Tiermodell der Maus (op/op-mouse) wurde ein absoluter Mangel an CSF-1 nachgewiesen, der sekundär zu einem Mangel an INFα, IL-1α und G-CSF führte. Bei diesen Tieren entwickelte sich ein generalisierter Mangel an Makrophagen. Durch die Gabe von M-CSF konnte der Osteoklastendefekt in diesem Mausmodell korrigiert werden. Bei Kindern mit maligner Osteopetrose zeigte die Bestimmung von M-CSF im Serum keine erniedrigten Werte. Als Genese für den Osteoklastendefekt wird auch eine virale Infektion postuliert. So kann Osteopetrose durch Viren (z. B. MAV-2 [O]) induziert werden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik maligne Osteopetrose

Säuglinge fallen durch eine nasale „Plattheit“ (stuffiness) auf, die auf Grund einer Fehlbildung des Mastoids und der paranasalen Sinus entsteht. Das Vollbild der Erkrankung sind Gedeihstörung, Störung der Zahnbildung, multiple Frakturen, Schlafapnoe-Syndrom, Netzhautdegenerationen, rekurrente Infektionen sowie Komplikationen der Knochenmarkbildung. Hirnnervenausfälle entstehen durch die nicht vollständige Ausweitung der Schädel-Foramina. Durch eine Verminderung der Knochenmarkshöhle (Myelophthise) kommt es zu einer Anämie und Thrombozytopenie bis hin zur Panzytopenie, die zumeist mit Hepatosplenomegalie, Hypersplenismus und Hämolyse vergesellschaftet ist.
Bei der körperlichen Untersuchung imponieren der Minderwuchs, eine Vorwölbung der Stirn, ein zu großer Kopf und eine adenoide „Erscheinung“. Nystagmus, Hepatosplenomegalie und Genu valgum können ebenfalls auftreten. Unbehandelt sterben diese Kinder meist in der ersten Lebensdekade durch Blutungen, Pneumonie oder schwere Anämie bzw. Sepsis.

Symptomatik benigne Osteopetrose

Die Symptome der benignen Osteopetrose sind gering. Häufig wird die Erkrankung als Zufallsbefund im Röntgen erkannt. Manchmal kommt es im Rahmen der Abklärung einer Fazialisparese, eines Hörverlustes durch Hirnnervenkompression oder bei pathologischen Frakturen zur Diagnosestellung einer generalisierten Osteosklerose im Röntgen. Vereinzelt wird auch ein gehäuftes Auftreten einer Osteomyelitis im Bereich des Unterkiefers beschrieben.

Diagnostisches Vorgehen

Radiologische Veränderungen

Hauptmerkmal ist eine generalisierte symmetrische Osteosklerose. Der Knochen ist einheitlich dicht, gelegentlich kommen aber alternierende dichte und aufgehellte Banden vor, besonders im Becken und in der Nähe der Enden der langen Röhrenknochen. Typischerweise sind die Diaphysen und Metaphysen der langen Röhrenknochen verbreitert und können die sogenannte „Erlenmeyer-Kolben“-Deformität aufweisen. Besonders axial ist das Schädelskelett sehr dicht. Dies betrifft vor allem die Schädelbasis, die paranasalen Sinus und das Mastoid, welche unterpneumatisiert sind. In den Seitenaufnahmen der Wirbelsäule imponieren sogenannte „Knochen im Knochen“ („Endoknochen“); dies ähnelt Veränderungen wie bei einem „Sandwich“, der pathognomonisch für den Hyperparathyreoidismus ist. Die Osteodensitometrie zeigt wie bei jeder anderen Osteosklerose generalisiert erhöhte Werte mit Z-Werten oberhalb von $> +2$ SD. Dies ist nicht pathognomonisch für die Osteopetrose. Knochenszintigraphie und Kernspintomographie sind für die Diagnose von zweitrangiger Bedeutung; sie zeigen Komplikationen wie z. B. frische Frakturen oder Knochenmarkraumeinengungen.

Laboruntersuchungen und Histologie

Bei der malignen Osteopetrose sind die Serumkalziumspiegel in der Regel erniedrigt, es zeigt sich ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, und vereinzelt wurden erhöhte Spiegel von 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol im Serum nachgewiesen. Die Aktivität der sauren Phosphatase der Osteoklasten ist typischerweise erhöht. Bei der benignen Form sind die Marker des Knochenmineralstoffwechsels im Normbe-

reich. Histologisch findet sich die typische verminderte osteoklastäre Knochenresorption, die zum Verbleiben der mineralisierten primären Spongiosa führt. Die Anzahl der Osteoklasten ist erhöht. Bei diesen Osteoklasten fehlen aber typischerweise die „ruffled-borders". Die Havers-Kanäle zeigen einen Mangel an Fibrillen, die von einem Osteon zum nächsten kreuzen. Dies wird als Ursache für die erhöhte Knochenbrüchigkeit angesehen.

Differentialdiagnose Osteopetrose

Die Differentialdiagnose der Osteopetrose ist die der generalisierten symmetrischen Osteosklerose im Röntgenbild. Hier kommt an erster Stelle die Osteofluorose in Betracht, wobei nicht die endemische Fluorose gemeint ist, sondern die Fluoridintoxikation des Skelettes, wie sie bei Flußsäure-Arbeitern vorkommt oder bei einer unkontrollierten Fluoridtherapie in hohen Dosen über mehr als eine halbe Dekade. Wesentlich seltener ist die Pyknodysostose, die ebenfalls mit einer generalisierten Osteosklerose und rezidivierenden Frakturen einhergeht. Hier steht aber im Vordergrund der typische Habitus mit fronto-okzipitaler Prominenz, großem Kranium, verschmolzenem Kieferwinkel, Zahnmalokklusionen, kurzen, breiten Fingern mit Akroosteolysen und hypoplastischen Fingernägeln, einem generalisierten Minderwuchs, häufiger Trichterbrust und Kyphoskoliosen. Für die weitere Differentialdiagnose müssen entsprechende Röntgenatlanten zu Rate gezogen werden.

Therapie

Eine Behandlung der benignen Form der Osteopetrose ist in der Regel nicht nötig oder erfolgt symptomatisch. Therapie der Wahl bei der malignen Form der Osteopetrose ist die Knochenmarktransplantation, die den Krankheitsverlauf eindeutig positiv beeinflußt. Auffällig ist dabei, daß die Osteoklasten, aber nicht die Osteoblasten vom Spender stammen. Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, daß die Osteopetrose durch eine defekte osteoklastäre Knochenresorption verursacht wird. Die Progenitorzellen für die Osteoklasten stammen nämlich normalerweise aus dem Knochenmark. Da nicht alle Patienten von einer Knochenmarktransplantation profitieren (wahrscheinlich, da nicht alle Osteopetrosen der malignen Form einheitlich verursacht sind), wurden adjuvant andere Therapien versucht. Dies sind zum Beispiel eine kalziumarme Diät oder hochdosiertes Kalzitriol mit eingeschränkter Kalziumzufuhr. Bei Patienten mit Panzytopenie und Hepatomegalie werden hochdosiert Kortikoide eingesetzt. Neuere Therapieversuche wurden mit Interferon gamma beschrieben. Sonst ist die Behandlung symptomatisch und beschränkt sich auf die Behandlung der Komplikationen.

Verlauf und Prognose

Die maligne Form ist letal, die benigne Form kann therapeutisch aufgehalten werden. Der Erfolg hängt einerseits ab von der Ausprägung der knöchernen Destruktion bei Diagnosestellung, außerdem vom Ansprechen auf die medikamentöse Therapie.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Genetische Beratung
- Seltenheit der Erkrankung
- Therapie in osteologischen Zentren

Fibröse Dysplasie

Synonym: McCune-Albright-Syndrom (polyostotische Form)
englisch: fibrous dysplasia

Grundlagen

Die fibröse Dysplasie ist eine sehr seltene poly-, oligo- oder monostotisch auftretende lokale Fehldifferenzierung des knochenbildenden Mesenchyms. Die befallenen Knochen entwickeln spindelzellartiges Stroma mit Metaplasie einer Vielzahl schlankgliedriger, bizarr geformter Knochenbälkchen aus Faserknochen. Diese typische Fehldifferenzierung führt zu charakteristischen Knochendeformitäten.
Das McCune-Albright-Syndrom ist die polyostotische Form, die typischerweise einhergeht mit
- Pubertas praecox
- multiplen Pigmentationen der Haut und
- endokrinen Erkrankungen (Akromegalie, Hyperthyreose, Hyperprolaktinämie, Hyperparathyreoidismus)

Es handelt sich um Mutationen im Exon-8 des Gs-α-Gens. Sie bewirken eine erhöhte Aktivität des Gs-Proteins und einen Anstieg der c-AMP-Bildung. Diese somatischen Mutationen treten in der frühen Embryogenese auf und führen zu einer Mosaikbildung, was die große klinische Variabilität der Erkrankung erklärt.
Die unilaterale polyostotische fibröse Dysplasie ohne endokrine Orbitopathie wird als Jaffé-Lichtenstein-Syndrom bezeichnet.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Klinische Zeichen der monostotischen fibrösen Dysplasie entwickeln sich typischerweise während der 2. und 3. Lebensdekade. Es kommt zu Frakturen und Deformitäten mit Nervenkompressionen, insbesondere der Hirnnerven.
Die polyostotische Erkrankung wird bereits vor dem 10. Lebensjahr symptomatisch. Im Bereich der befallenen Knochen kommt es zu Verbiegungen, Deformitäten und Frakturen mit unterschiedlichen Heilungstendenzen. Schädel- und lange Röhrenknochen sind am häufigsten befallen, sarkomatöse Veränderungen sind möglich.
Die Klinik des McCune-Albright-Syndroms ist sehr variabel. Die polyostotischen Veränderungen sind häufig sehr ausgeprägt und betreffen, im Gegensatz zum Jaffé-Lichtenstein-Syndrom, häufig beide Seiten. Dies führt in der Regel zu ausgeprägten Bewegungseinschränkungen. Minderwuchs ist typisch. Die klassischen Café-au-lait-Flecken sind hyperpigmentiert und haben etwas zerrissene Ränder. Bei den betroffenen Mädchen tritt schon im Säuglingsalter eine Pubertas praecox auf. Auch die klinische Ausprägung weiterer Endokrinopathien ist sehr variabel. Häufig entstehen laborchemische Veränderungen ohne klinische Korrelation. Das McCune-Albright-Syndrom kann zusammen mit anderen Osteosklerosen oder Osteomalazien vorkommen.



Abb. 2.3.7 Fibröse Dysplasie

Diagnostisches Vorgehen

Der Röntgenbefund bei fibröser Dysplasie ist typisch (s. Abb. 2.3.7):
- ein- und mehrkammerige, glattwandige Knochenzysten
- die Kortikalis kann ausgebuchtet und endostal arrodiert sein, ohne daß die Kontinuität unterbrochen wird
- die sklerosierenden Formen betreffen vor allem Schädelveränderungen und gehen gelegentlich mit Kalottendefekten von 2–5 cm Größe einher

Gelegentlich ist die Differentialdiagnose gegenüber dem Morbus Paget schwierig. Bei der polyostotischen Form ist auf Grund der typischen röntgenologischen Veränderungen die Diagnose leichter zu stellen. Bei der monostotischen Form muß ggf. eine bioptische Abklärung erwogen werden. Szintigraphisch sieht man Mehrspeicherungen, die differentialdiagnostisch aber nicht weiterführen.

Laborchemisch sind
- alkalische Phosphatase erhöht
- Serum-Kalzium und Serum-Phosphat normal

Die Endokrinopathien müssen durch Bestimmung von
- Schilddrüsenhormonen
- Kortisol
- Wachstumshormon und Somatomedin-C und
- Prolaktin

im Serum abgeklärt werden.

Therapie

Es gibt keine etablierte Therapie dieser Osteopathie. Im Vordergrund stehen zum einen orthopädische Korrekturen, wenn klinisch erforderlich. Zum anderen können bei rezidivierenden Frakturen Bisphosphonate empirisch eingesetzt werden (s. Beitrag Morbus Paget). Am weitesten evaluiert ist hier die i. v.-Gabe von Pamidronat (Aredia). Die Dosis richtet sich nach der Höhe der alkalischen Phosphatase und der Ausprägung der röntgenologischen Veränderungen. Ferner werden behandelt:
- die Hyperthyreose thyreostatisch oder durch Radiojodtherapie
- die Hyperprolaktinämie mit Dopamin-Agonisten
- der Hypersomatotropismus mit Octreotide

Bei der häufig auftretenden Pubertas praecox sind Cyproteronacetat und/oder Gonadotropin-Releasing-Hormon-Super-Agonisten indiziert.

Verlauf und Prognose

Die Prognose der fibrösen Dysplasie ist generell als eher schlecht einzustufen. Unter Bisphosphonattherapie können die knöchernen Destruktionen aufgehalten werden, allerdings bleibt die Höhe der alkalischen Phosphatase und damit der Knochenumbau unverändert. Auch die begleitenden Endokrinopathien sind manchmal nicht so gut therapierbar wie die eigentlichen Erkrankungen, wenn sie allein auftreten.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Genetische Beratung
- Notwendigkeit der lebenslangen medikamentösen Therapie
- Notwendigkeit der Behandlung in osteologischen/endokrinologischen Zentren

SERVICE Metabolische Knochenerkrankungen

Literatur

Grauer A, Wüster C: Morbus Paget. In: Alolio B, Schulte HM (Hrsg): Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München (1996) 336–341

Rosen C, Wüster C: Hormone, Insulin-like Growth Factors – Potential Applications and Limitations in the Management of Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D (eds): Osteoporosis. Academic Press, San Diego (1996) 1313–1333

Wüster C, Engels K, Renner E, Hesch RD, Hadji P, Pourfard JY: Meßwertinterpretation in der Osteodensitometrie. Dtsch Ärztebl 95 (1998) 1990–1994

Wüster C, Heilmann P, Pereira-Lima J, Schlegel J, Anstätt K, Soballa T: Quantitative ultrasonometrie (QUS) for the evaluation of osteoporosis risk: Reference data for various measurement sites, limitations and application possibilities. Exp Clin Endocrinol Diabetes 106 (1998) 277–288

Wüster C: Osteosklerosen, Hyperostosen und Osteogenesis imperfecta. In: Allolio B, Schulte HM (Hrsg): Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München (1996) 342–351

Wüster C, Ziegler R: Reduced bone mineral density and low parathyroid hormone levels in patients with the adult form of hypophosphatasia. Clin Investig 70 (1992) 560–565

Wüster C, Ziegler R: Fluorid-Therapie der Osteoporose: „Auf die Dosis kommt es an". 11. Internationale Konferenz über Kalzium regulierende Hormone (ICCRH). Florenz 1992. Dtsch Ärztebl 1/2 (1993) 37–38

Wüster C, Allolio B, Grußendorf M, Hüfner M, Kruse HP, Minne HW, Raue F, Reiners C, Ringe JD, Schweickert HU, Ziegler R: Stellungnahme der Sektion Calcium reguliernde Hormone und Knochenstoffwechsel der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zur rationellen Anwendung der Knochendichtemessung. Endokr Inf 18 (1994) 11–15

Wüster C, Runnebaum B, Rabe T: Antiöstrogene und Knochenstoffwechsel. Der Frauenarzt 35 (1994) 1023–1027

Wüster C: Biphosphate bei Osteoporose und anderen Knochenerkrankungen. Der Kassenarzt 8 (1998) 42–47

Wüster C: Klinik und Therapie der Osteoporose. In: Seibel M, Stracke H (Hrsg): Metabolische Osteopathien. Schattauer, Stuttgart (1997) 161–193

Ziegler R, Wüster C: Thyroid hormones and bone in perimenopausal women. In: Osgiazzi J, Ledère J, Hostalek U (eds): The Thyroids and Tissues. Schattauer, Stuttgart (1994) 107–113

Keywords

osteoporosis, bone mass, menopause, glucocorticoids, calcitonin, bisphosphonates, fluorides, estrogen, calcium, vitamin D, osteomalacia, hypophosphatasia, Paget`s disease, brittle bone syndrome, osteogenesis imperfecta, osteopetrosis, Jaffé-Lichtenstein-disease, fibrous dysplasia

Ansprechpartner

Bundesselbsthilfeverband für Osteoporose e.V., Kirchfeldstraße 149, 40215 Düsseldorf, Tel 0211/319165, Fax 0211/332202 Internet: http://www.dsk.de/rds/00498.htm und http://www.medicineonline.de/Kontakt/shg/osteop.html

Deutsche Gesellschaft für Osteogenesis imperfecta (Glasknochen) Betroffene e.V., Karlheinz Henn (Vorsitzender), Postfach 1546, 63155 Mühlheim a.M., Tel 06108/69276, Fax 06108/76334

Kuratorium Knochengesundheit e.V., Leipziger Str. 6, 74889 Sinsheim, Tel 07261/92170, Fax 07261/64659, Internet: http: //www.dsk.de/rds/11925.htm

Patientenliteratur

Held T: Fit durch Gymnastik. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-070-2

Lauritzen C, Minne HW: Osteoporose. 2. Aufl. Trias, Stuttgart 1990, ISBN 3-89373-108-3

Wenn Knochen schwinden. Ursachen. Krankheitszeichen. Untersuchungen. Vorbeugung und Behandlung.

Minne HW, Leidig G, Wüster C, Kunczik T, Ziegler R: Osteoporose: Ein Patientenratgeber. Kuratorium Knochengesundheit e.V., Leipziger Str. 6, 74889 Sinsheim, Tel 07261/92170, Fax 0761/64659, Internet: http://www.dsk.de/rds/11925.htm

Ziegler R (Hrsg): Heidelberger Osteoporoseführer. Ein Patientenratgeber. Gustav Fischer, Stuttgart 1996

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Dören M, Faßbender WJ, Lauritzen C: Prophylaxe und Therapie der Osteoporose mit Östrogenen und Gestagenen. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-104431-4

Heuck A: Knochenerkrankungen und Gelenkerkrankungen. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-107071-4

Kaiser H, Ringe JD: Cortison und Osteoporose. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104041-6

Merlin C: Osteoporose. Leitfaden für die Praxis. Hippokrates, Stuttgart 1998, ISBN 3-7773-1312-2

Oldhafer M, Otto A, Zager A: Krankengymnastische Behandlung der Osteoporose. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-126701-1

Pollähne W, Grieser T, Pfeiffer M: Diagnostik und Differentialdiagnostik primärer und sekundärer Osteoporosen. Unter besonderer Berücksichtigung bildgebender Verfahren. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104241-9

Ringe JD: Osteoporose, Differentialdiagnose und Differentialtherapie. Praxiskompendium. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-104621-X

2.4 Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts

Die Evolution vom Einzeller bis zum Säugetier ist ohne Wasser und Elektrolyte nicht denkbar. Ursprünglich verteidigte der Einzeller seine zelluläre Integrität gegenüber einer konstanten Außenwelt, einem fast isotonen Meerwasser. Beim Übergang der Fische vom Salzwasser ins Süßwasser wurde eine Abschottung gegenüber der elektrolytarmen Umwelt notwendig. Dementsprechend kam es zur Ausbildung einer impermeablen Haut und damit zu einem eigenen Extrazellulärraum, um die Elektrolyte gegen die hypoosmolare Umwelt abzugrenzen. Der Extrazellulärraum ersetzte praktisch die ursprüngliche wäßrige Umgebung, wobei den Nieren die Aufgabe zukam, das aufgenommene Wasser ohne Elektrolytverluste zu eliminieren.
Demgegenüber lebt der Mensch in einer wechselnden Umwelt, die den Zellen eine eigenständige wäßrige Umgebung bieten muß. Die entscheidende Entwicklung, die den Menschen erst von seiner Umgebung weitgehend unabhängig gemacht hat, war die Fähigkeit, den Flüssigkeitshaushalt und damit das innere Milieu ohne große Verluste von Wasser und Elektrolyten „nach außen" zu erhalten. Die Stadien dieser Entwicklung sind an der Entwicklung des Nephrons abzulesen (s. Abb. 2.4.1). Das Nephron, das ursprünglich nur die Aufgabe hatte, Stoffwechselendprodukte auszuscheiden, hat sich unter wechselnden Umweltverhältnissen zu einer in allen Abschnitten hochspezialisierten „Recyclinganlage" entwickelt.

Evolution des Nephrons

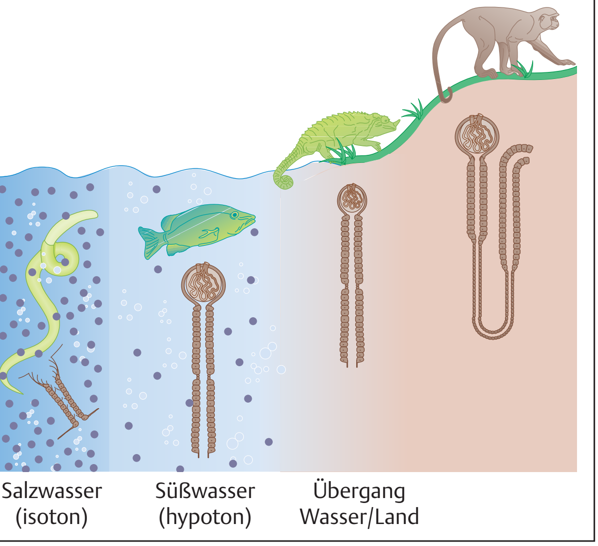


Abb. 2.4.1 Die Entwicklung des Nephrons in Abhängigkeit von der Umgebung (nach Smith, H.W.: Lectures on the kidney, 1943)

2.4.1 Natrium- und Wasserhaushalt

Teut Risler, Christiane Erley, Sabine Wolf

Das Natrium im Extrazellulärraum und das Wasser im Gesamtorganismus sind bestimmend für den Volumenhaushalt. Stellgröße ist die Natriumkonzentration im extrazellulären Raum, die genau geregelt wird. Da Wasser frei diffundieren kann, ist die Konzentration von Natrium im Serum ein Parameter für die Wasserbilanz; Volumenmangel oder -überschuß ist meist mit einer Bilanzstörung von Natrium und Wasser zu erklären.

Normalwerte

Osmolalität des Serums	275–300 mosm/kg
Osmolalität des Urins	40–1400 mosm/kg
zentraler Venendruck	5–10 mm H_2O

Wasserbilanz

Der Wassergehalt ist eng mit dem Salzgehalt des Körpers verbunden; jede Salzaufnahme hat eine Aufnahme von Wasser zur Folge. Wasser ist im menschlichen Organismus Baustoff, Lösungsmittel, Transportmittel und außerdem für die Regulation des Wärmehaushalts verantwortlich. Aufgenommene Wassermenge und Wasserverlust stehen normalerweise in einem Gleichgewicht. Pro Tag verliert der Mensch etwa ein Zwanzigstel seines Wasserbestandes.
Zur Ausscheidung der harnpflichtigen Substanzen benötigen die Nieren ein Harnvolumen von mindestens einem Liter. Zusammen mit der Perspiratio insensibilis, der Abatmung über die Lunge und der Ausscheidung geringer Mengen über den Darm beträgt der tägliche Wasserverlust insgesamt etwa 1,5–2 l, der durch entsprechende Flüssigkeitszufuhr ausgeglichen werden muß. Im Magen-Darm-Trakt ist der Wasserumsatz mit 10 l/d schon bei minimaler oraler Wasseraufnahme wesentlich höher, da neben dem mit der Nahrung und durch Getränke aufgenommenem Wasser auch alle wäßrigen Sekrete von Speicheldrüsen, Magen, Darm, Galle und Pankreas enteral absorbiert werden. Zu rund ⅔ erfolgt die Wasserresorption im Dünndarm, der Rest wird bis auf ein Prozent, das im Enddarm verbleibt, im Kolon absorbiert.
Während der Passage des Wassers durch den Magen und das Duodenum werden Elektrolyte vor allem als NaCl eingeschleust, wodurch das aufgenommene Flüssigkeitsvolumen

isoton wird, bevor es das hochpermeable Jejunum erreicht. So wird verhindert, daß bei einem Wasserexzeß große Mengen hypotoner Flüssigkeit innerhalb von Sekunden durch einen osmotischen Gradienten in den Blutkreislauf gelangen und diesen überlasten. Die Wasserresorption folgt dem aktiven NaCl-Transport.
Der Wasserhaushalt ist streng geregelt. Bereits Veränderungen von 0,22% des Körpergewichts als Folge von Wasserverlust oder -überschuß führen zu einer Gegenregulation. Dabei kontrolliert der Durstmechanismus die Wasseraufnahme, während das antidiuretische Hormon ADH (Vasopressin) die Ausscheidung reguliert. Entsprechend eng korreliert bei normaler Nierenfunktion die Urinkonzentration oder -verdünnung mit der Flüssigkeitszufuhr (s. Abb. 2.4.2).

Regulation des Salz- und Wasserhaushalts

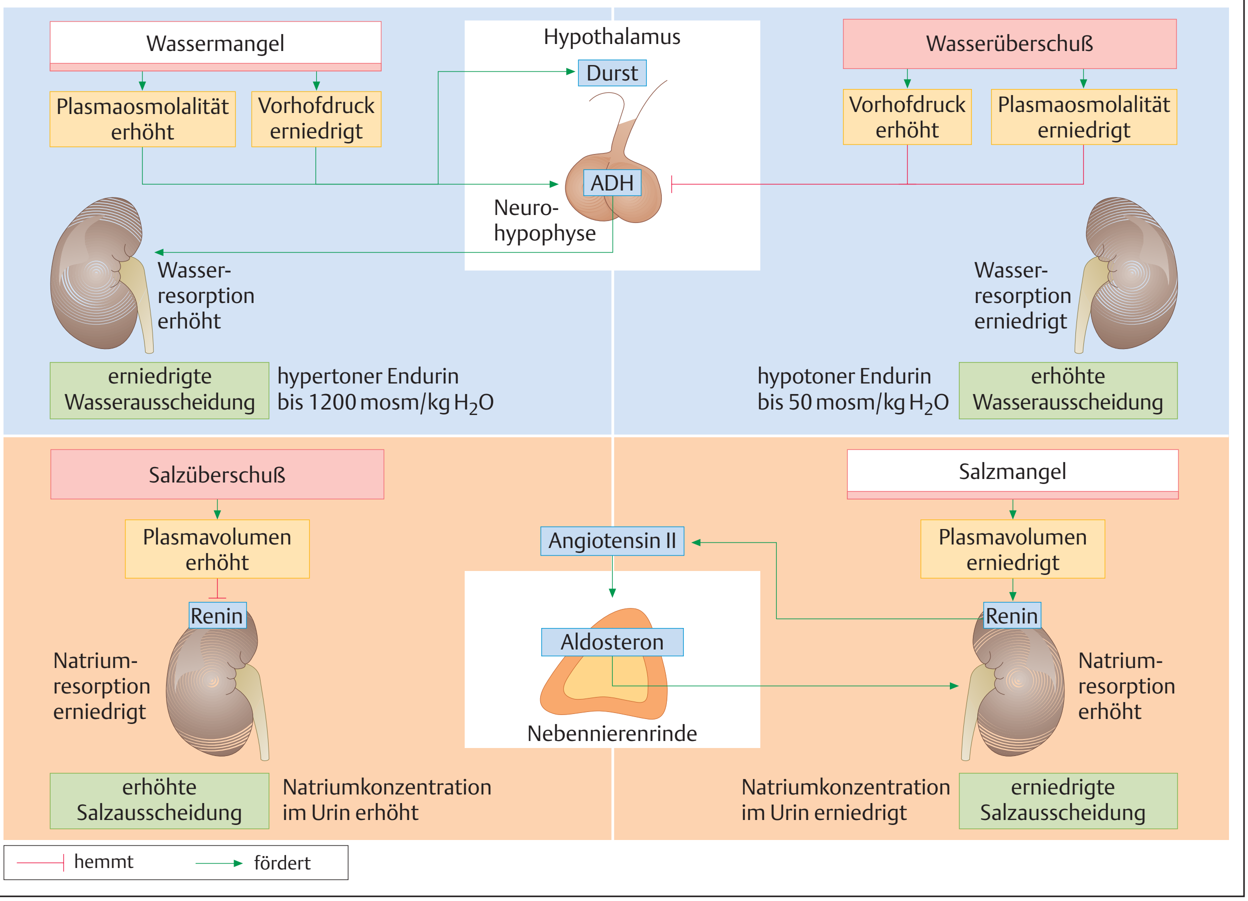


Abb. 2.4.2 Salz- und Wasserhaushalt

Wasserverteilung im Körper

Der menschliche Organismus besteht zu ca. 40–80% aus Wasser, abhängig vom Alter, Geschlecht und Fettanteil am Gewicht. Das durchschnittliche Flüssigkeitsvolumen von 60% verteilt sich auf drei Kompartimente (s. Abb. 2.4.3)

- Intrazellulärraum (40%)
- interstitieller Raum (15%)
- Plasmawasser (5%)

Interstitieller Raum und Plasmawasser bilden den Extrazellulärraum.
Bei gleicher Osmolalität unterscheiden sich intra- und extrazellulärer Flüssigkeitsraum durch ihre unterschiedliche Elektrolytzusammensetzung; das maßgebliche extrazelluläre Kation ist Natrium, das maßgebliche intrazelluläre Kalium. Die Natrium-Kalium-ATPase ermöglicht das Natriumkonzentrationsgefälle von intrazellulär 5 mmol/l zu extrazellulär 140 mmol/l. Damit befinden sich mehr als 90% der verfügbaren Natriummenge im Extrazellulärraum und machen 90% der extazellulären Osmolalität aus. Dieser „Puffer" ist notwendig, um bei Bedarf sofort, aber auch längerfristig eine wechselnde Natriumzufuhr ohne erhebliche Veränderungen der Osmolalität durch die renale Ausscheidung zu kompensieren.

Regulation des Wasserhaushalts

Die Kontrolle des Volumenhaushalts erfordert nicht nur eine genaue Bilanz der Flüssigkeits- und Natriumzufuhr, sondern auch der Ausscheidung. Die Stimulation verschiedener neurohumoraler Regelmechanismen ermöglicht eine relative Konstanz des effektiven Blutvolumens.
Osmorezeptoren im Hypothalamus, Druck- und Volumenrezeptoren im arteriellen und venösen System (druckvermittelt über Dehnungsrezeptoren, Carotis-Sinus, Aorta, Ventri-

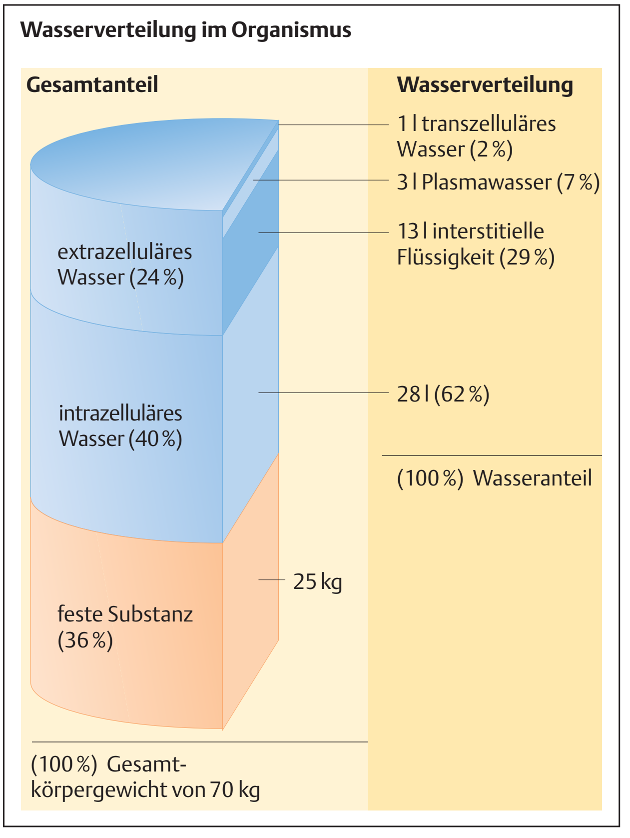


Abb. 2.4.3 Wasserverteilung im Organismus

kel, Vorhöfe) sowie elektrolyt-sensitive Rezeptoren im distalen Tubulus (juxtaglomerulärer Apparat der Nieren) schätzen das Verhältnis von Volumen und Kapazität der zentralen Zirkulation als Hinweis auf das effektive Blutvolumen ab. Ist es vermindert, spart der Organismus Salz und Volumen, ist es vermehrt, wird eine Diurese eingeleitet (s. Abb. 2.4.4).

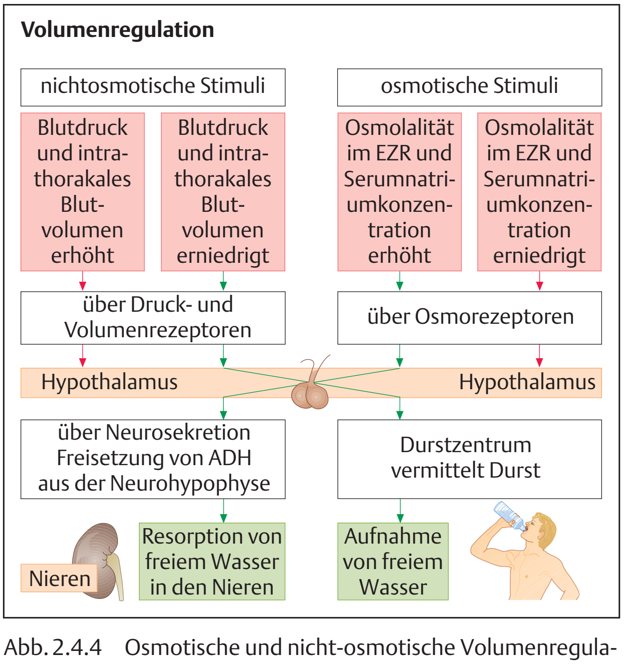


Abb. 2.4.4 Osmotische und nicht-osmotische Volumenregulation

Änderungen der Osmolalität werden durch eine Anpassung der Sekretion von ADH (antidiuretisches Hormon, Vasopressin) aus der Hypophyse ausgeglichen (s. Plus 2.4.1). Bereits eine 2 %ige Änderung der Osmolalität löst durch das Ansprechen von Osmorezeptoren eine Gegenregulation aus. ADH bewerkstelligt über die Serumosmolalität die „Feineinstellung“ der Volumenregulation und ist konzentrationsabhängig in der Lage, die Urinosmolalität zwischen 40–1400 mosm/kg zu variieren. Die übrigen synergistisch oder antagonistisch wirkenden Regelkreise sprechen erst später bei einer Volumenänderung von mehr als 350 ml voll an.
Volumenmangel aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS, s. Plus 2.4.1 und Abb. 2.4.5) und den Sympathikus, die über ein erhöhtes Herzzeitvolumen, eine Vasokonstriktion sowie eine verminderte Ausscheidung von Salz und Wasser diesen Volumenmangel kompensieren. Der Anteil, mit dem Aldosteron zur Volumen- und Salzretention im distalen Tubulus und in den Sammelrohren beiträgt, scheint mit etwa 1 % gering, ist aber für die Bilanzierung bei normaler Salz- und Wasseraufnahme ausreichend.

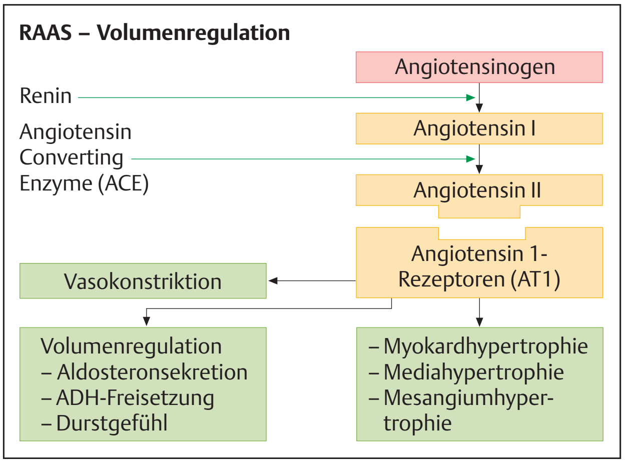


Abb. 2.4.5 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System – Volumenregulation

Bei Erhöhung des effektiven Blutvolumens werden natriuretische Systeme (atriales natriuretisches Peptid: ANP) aktiv und leiten eine Natriurese ein (s. Plus 2.4.1 und Abb. 2.4.6). Sympathikus und RAAS sind dann inaktiv. Neben einer gesteigerten renalen Natriumausscheidung bewirkt ANP auch eine Vasodilatation.
Veränderungen des Wasserhaushalts betreffen primär das extrazelluläre Volumen und führen entweder zu einer Dehydratation (Exsikkose) oder zu einer Hyperhydratation (Überwässerung). Je nach Änderung der Natriumkonzentration kommt es zu einem osmotischen Gradienten zwischen Extra- und Intrazellulärraum, der zur Flüssigkeitsverschiebung zwischen den beiden Kompartimenten führt. Die Folge ist eine Zellschwellung oder Zellschrumpfung, wobei die Zellen des Zentralnervensystems besonders empfindlich reagieren und die klinische Symptomatik bestimmen (s. Abb. 2.4.7). Bei längerdauernden Elektrolytveränderungen bleiben die zerebralen Symptome aus, weil durch Aufnahme oder Abgabe von Kalium und Aminosäuren ein osmotischer Ausgleich geschaffen wird.

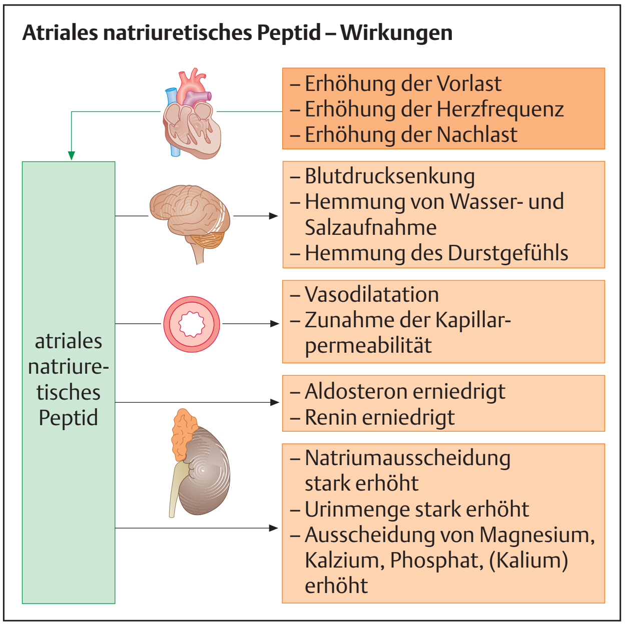


Abb. 2.4.6 Atriales natriuretisches Peptid – Wirkungen

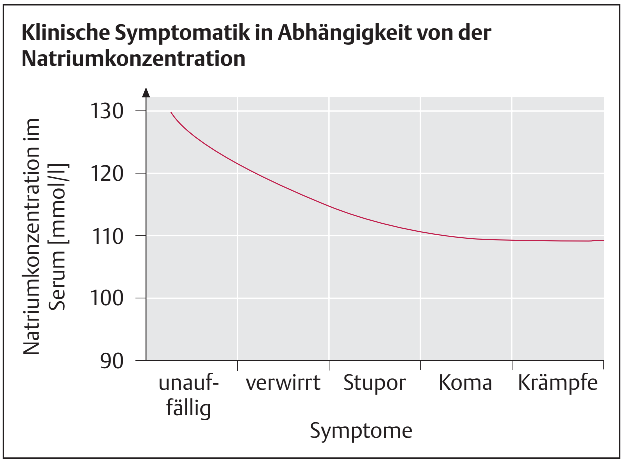


Abb. 2.4.7 Klinische Symptomatik in Abhängigkeit von der Natriumkonzentration

PLUS

2.4.1 Volumenregulation des Wasserhaushalts

Antidiuretisches Hormon (ADH)

Das antidiuretische Hormon Vasopressin hält nicht nur den Wasserhaushalt konstant, sondern reguliert auch die Osmolalität der Körperflüssigkeit, insbesondere des Extrazellulärraums. Osmorezeptoren im Hypothalamus vermitteln sehr empfindlich Änderungen der Serumosmolalität und kontrollieren darüber die Sekretion von Vasopressin. Druckrezeptoren messen lokal den Gefäßdruck als Hinweis auf das effektive Blutvolumen und aktivieren bei relativ geringen Druckabfällen das RAAS, das als nicht-osmotischer Stimulus zusammen mit den osmotischen Stimuli eine Freisetzung des Vasopressins aus der Neurohypophyse bewirkt (s. Abb. 2.4.4). Am Sammelrohr der Nieren wirkt Vasopressin durch den Einbau von Wasserkanälen antidiuretisch, über vaskuläre Rezeptoren vasokonstriktorisch. Bereits ein geringfügiger Anstieg des ADH im Plasma löst eine Vasokonstriktion und damit einen Anstieg des peripheren Widerstands aus. Daß es nicht zu einem Blutdruckanstieg kommt, verhindern reflektorische Gegenregulationen wie ein vermindertes Herzzeitvolumen.

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Das neurohumorale RAAS ist sowohl für den Druck- als auch für den Volumenanstieg im Kreislaufsystem verantwortlich und reagiert am empfindlichsten auf Änderungen des Extrazellulärvolumens und der Natriumkonzentration, wobei Hypovolämie und Hyponatriämie stimulieren, Hypervolämie und Hypernatriämie supprimieren. Das System ist sowohl im gesamten Kreislauf als auch parakrin in jeder Gefäßendothelzelle aktiv. Die Effektorsubstanz ist Angiotensin II, das rezeptor-vermittelt konstriktorisch auf die glatte Gefäßmuskulatur wirkt und gleichzeitig deren Ansprechbarkeit auf Adrenalin und Noradrenalin erhöht. Angiotensin II stimuliert die Sekretion von Aldosteron und ADH, macht durstig und bewirkt bei einer Minderperfusion der Nieren eine Konstriktion des Vas efferens. Dadurch wird der Filtrationsdruck trotz der gleichzeitigen Konstriktion des Vas afferens durch den Sympathikus aufrechterhalten. Die vermehrte Salz- und Wasserresorption im proximalen Tubulus ist zum einen eine direkte Wirkung von Angiotensin II auf die Tubuluszellen und zum anderen eine Wirkung des verminderten hydrostatischen Drucks, verbunden mit einem Anstieg des onkotischen Drucks in den peritubulären Kapillaren.

Atriales natriuretisches Peptid (ANP)

ANP ist das wichtigste diuretische Hormon (andere: Urodilatin, Brain natriuretic peptide, ouabain-like Hormon) und an der Blutvolumenregulation beteiligt. Das Hormon ist ein in den Zellen der Vorhöfe synthetisiertes und gespeichertes Peptid, das auf Vorhofdehnung (infolge Anstieg des Blutvolumens) hin freigesetzt wird. Eine „Überfüllung" des venösen Kreislaufsystems (Niederdrucksystem), das als Puffer zum Ausgleich von Volumenschwankungen im intravasalen Raum dient, wird mit der Sekretion von ANP beantwortet. Renal steigert ANP die glomeruläre Filtration und vermindert die tubuläre Salz- und Natriumresorption. Neben einer Steigerung der Natriurese und Diurese wirkt ANP vasodilatorisch und damit blutdrucksenkend. Im Gegensatz zu dem ouabain-like Hormon, das die Na^+-K^+-ATPase hemmt und dadurch den Blutdruck steigert. Über einen negativ rückgekoppelten Regelkreis wird die glomeruläre Filtration über die distal-tubuläre NaCl-Konzentration kontrolliert und damit das effektive Blutvolumen konstant gehalten.

Volumenmangel

Ein Volumenverlust läßt sich fast immer auf einen wenn auch unterschiedlichen Wasser- und Natriumverlust zurückführen (s. Tab. 2.4.1).
Der Volumenverlust kann renal oder intestinal nach außen erfolgen, aber auch nach innen in ein sog. „drittes Kompartiment" wie etwa die Bauchhöhle (Aszites), mit der Folge, daß diese Flüssigkeit der Volumenregulation des Extrazellulärraumes entzogen ist.

Tab. 2.4.1 **Volumenmangel Natrium- und Wasserverluste – Ursachen**

renale Verluste
- Therapie mit Diuretika
- osmotische Diurese (Glukose, Mannit, Sorbit, Röntgenkontrastmittel)
- Polyurie bei akutem Nierenversagen
- chronische Niereninsuffizienz
- Hyperkalzämie
- zentraler und renaler Diabetes insipidus
- Morbus Addison (Mineralokortikoidmangel)

gastrointestinale Verluste
- Erbrechen
- Durchfälle
- Magen-Darm-Erkrankungen
- Drainagen, Sonden, Fisteln
- wiederholte Aszitespunktionen

mangelnde Flüssigkeitsaufnahme
- herabgesetztes Durstempfinden im Alter
- unzureichende Wasserzufuhr bei Bewußtseinsstörungen und Pflegebedürftigkeit
- Schluckstörungen, Stomatitis, Ösophagitis, Stenosen

erhöhte Flüssigkeitsabgabe
- Fieber, gesteigerte Perspiratio insensibilis, Hyperventilation
- starker Schweißverlust
- Verbrennungen

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Symptome wie Durst treten bereits bei einem Wasserverlust von 2% des Körpergewichts (1,5 l bei 70 kg/KG) auf. Das klinische Bild hängt vom Ausmaß des fehlenden Volumens ab; ein akuter Volumenmangel ist auf Grund der Symptomatik leicht zu diagnostizieren (s. Tab. 2.4.2).
Chronischer Flüssigkeitsmangel zeigt sich zunächst in allgemeiner Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Kraftlosigkeit und geringem Durst. Beträgt der Flüssigkeitsverlust 5% des Körpergewichts (3–5 l), entwickelt sich das Vollbild der Exsikkose mit quälendem Durst, Verlust des Hautturgors, trockenen Schleimhäuten, Tachykardie, Temperaturerhöhung, Hypotonie und neurologischen Symptomen bis hin zum Koma.
Im klinischen Alltag ist der chronische Volumenmangel ein häufiges, oft übersehenes und vor allem unterschätztes Problem. An dem folgenden typischen Beispiel läßt sich zeigen, wie ein Flüssigkeitsverlust mäßig und über einen längeren Zeitraum oft unerkannt bleibt: Mit zunehmendem Alter läßt das Durstgefühl nach, die notwendige Flüssigkeitszufuhr wird nicht entsprechend angepaßt. Komplizierend verstärken diesen Mechanismus eine abnehmende Nierenfunktion mit unzureichender Konzentrationsleistung und nicht selten eine unkontrollierte Diuretika- oder Laxantientherapie.

Tab. 2.4.2 **Volumenmangel – Symptome und Befunde**

Symptome
- Durst
- trockene Haut und Schleimhäute
- verminderter Hautturgor
- plötzlicher Gewichtsverlust
- Schwäche, Muskelkrämpfe
- Tachykardie
- Schwindel, Kollaps
- Verwirrtheit, Bewußtseinsstörungen

Laborbefunde
- Hämatokrit und Gesamteiweiß erhöht
- wenig und hochkonzentrierter Urin

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnostik konzentriert sich auf die Ursachensuche (s. Tab. 2.4.1) und das Ausmaß des Flüssigkeitsverlusts, wobei Anamnese und klinisches Bild oft ausreichende Hinweise geben.
Der Hydratationszustand läßt sich aus der Höhe der Natriumkonzentration im Serum und der Serumosmolalität im Vergleich mit dem zentralen Venendruck oder dem Pulmonalisdruck (bei Herzinsuffizienz) sicher beurteilen. Die Messung der renalen Wasser- und Natriumausscheidung (24 h-Urin) sowie die Kontrolle gastrointestinaler und anderer Flüssigkeitsverluste wie Perspiratio geben Hinweise auf die Ursache von Volumendefiziten.
Bei den Laborbefunden sind Hämatokrit, Natrium im Serum, Kreatinin (geringfügig) und Gesamteiweiß erhöht, der wenige Urin ist hochkonzentriert (spez. Gewicht stark erhöht). Die Urinosmolalität ist nur begrenzt verwertbar, da sie vom Konzentrationsvermögen der Nieren abhängig ist (gestört bei vielen Nierenerkrankungen).
Eine scheinbar unerklärliche Hypotonie ist zunächst immer auf eine Hypovolämie verdächtig; in die diagnostischen Überlegungen sollte dabei immer ein Kortisolmangel als Ursache einbezogen werden.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung, doch sollte nach Beurteilung des Volumendefizits möglichst rasch eine Substitution mit Flüssigkeit und Elektrolyten entsprechend dem Defizit an freiem Wasser und Natrium erfolgen (Berechnung s. Plus 2.4.2). Gegebenenfalls sind Diuretika oder hyperosmolare Infusionen abzusetzen.
Mit Mineralwasser, Saft oder Tee sollte der Flüssigkeitsverlust wenigstens teilweise oral ausgeglichen werden. Bei parenteraler Volumensubstitution (langsam über Stunden) ist eine Überwachung über den zentralen Venendruck oder den Pulmonalisdruck, die Serumnatriumkonzentration und die Serumosmolalität zweckmäßig (wichtig bei Nieren- oder Herzinsuffizienz). Da die Therapie außerdem zu Elektrolytverschiebungen (z. B. Kalium) und Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts führen kann, sind entsprechende Überwachung und Substitution notwendig.

Volumenüberschuß

Ätiopathogenese

Bei Gesunden ist ein Volumenüberschuß selten, da normalerweise bei Volumenanstieg die ADH-Sekretion unterbleibt und die renale Ausscheidung (über ANP) rasch einsetzt; außerdem ist die orale Flüssigkeitsaufnahme auf Grund des fehlenden Durstgefühls eingeschränkt. Selbst bei exzessiver Flüssigkeitszufuhr (Polydipsie) von bis zu 20 l/d sind die Nieren in der Lage, diese „Überflutung" durch eine Polyurie zu kompensieren.
Häufigster Grund einer Hypervolämie sind verminderte Flüssigkeitsausscheidung bei Nieren-, Herz- und Leberinsuffizienz mit peripheren Ödemen oder Aszites. Daneben kommen inadäquate ADH-Sekretion (z. B. paraneoplastisch), aber auch Medikamente als Ursachen in Frage (s. Tab. 2.4.3).
Zwar weisen Symptome wie Polyurie und Polydipsie direkt auf eine Störung des Wasserhaushalts hin, die dabei beobachtete Hypernatriämie oder Hyponatriämie ist jedoch nur selten auf eine Störung des Natriumbestands zurückzuführen, sondern auf Störungen der Osmolalität infolge einer nicht angepaßten ADH-Sekretion oder -Wirkung. Je nachdem, auf welcher Ebene die Störung auftritt, unterscheidet man einen zentralen von einem nephrogenen Diabetes insipidus.

Tab. 2.4.3 **Volumenüberschuß (selten Natriumüberschuß) – Ursachen**

mangelnde Flüssigkeitsabgabe
- Herzinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- nephrotisches Syndrom
- dekompensierte Leberzirrhose
- Hypothyreose

inadäquate ADH-Sekretion (SIADH-Syndrom)
- paraneoplastische Syndrome (Bronchial-, Pankreas- oder Prostatakarzinom)
- Meningitis, Enzephalitis
- Schädeltrauma
- Hirntumoren, Aneurysmen
- Porphyrie

Lungenerkrankungen
- Pneumonie
- Tuberkulose

Medikamente
- Zytostatika
  Vincristin, Vinblastin, Cyclophosphamid
- Psychopharmaka
  Amitriptylin, Haloperidol, Carbamazepin
- Antidiabetika
  Tolbutamid, Chlorpropamid

erhöhte Flüssigkeitsaufnahme
- oral oder parenteral bei Niereninsuffizienz
- vermehrte Kochsalzzufuhr bei Niereninsuffizienz
- intensive Magenspülung

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Zu Beginn schnelle Zunahme des Körpergewichts, später Luftnot als Zeichen einer Lungenstauung bzw. eines interstitiellen Lungenödems. Periphere Ödeme in den abhängigen Körperpartien entstehen erst bei einem Volumenüberschuß von mehr als 3 l. Zu allgemeinen Störungen wie Müdigkeit, Schwäche oder Appetitlosigkeit kommen neurologische Symptome bis hin zu Verwirrtheit (s. Tab. 2.4.4).

Tab. 2.4.4 **Volumenüberschuß – Symptome und Befunde**

Symptome
- schnelle Zunahme des Körpergewichts
- Dyspnoe (Fluid-lung)
- Ödeme
- Verwirrtheit, Bewußtlosigkeit, Krämpfe

Laborbefunde
- Gesamteiweiß erniedrigt
- Hämatokrit erniedrigt

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese
- Flüssigkeitsaufnahme/-abgabe
- Gewichtszunahme
- Medikamente

und neurologischer Status
- Krampfanfälle
- Aphasie
- Hemiparese

sind entscheidend für die Diagnose.
Mit Bestimmung der Serumnatriumkonzentration, der Serumosmolalität und der Elektrolytausscheidung im Urin ist eine genaue Analyse der renalen und extrarenalen Wasser- und Natriumbilanz möglich. Gesamteiweiß und Hämatokrit können vermindert sein. Erst dann ist eine Hormonanalyse von Renin, Aldosteron und ANP sinnvoll. Der Schweregrad der Hypervolämie kann mit der Messung des zentralen Venendrucks bzw. des Pulmonalisdrucks oder indirekt über ein Röntgenbild der Lunge (Differentialdiagnose: interstitielles Lungenödem, Linksherzinsuffizienz) beurteilt werden.

Natriumstoffwechsel

Natrium wird hauptsächlich in Form von Kochsalz aufgenommen. Da praktisch alle Lebensmittel Natrium enthalten, überschreiten wir mit der Aufnahme von 12–15 g NaCl den täglichen Bedarf von 5 g etwa um das Dreifache (Japaner bis zu 30 g/d, Indianer im Amazonasdelta weniger als 1 g/d).
Der Natriumbestand des Körpers wird durch die Nieren kontrolliert, und selbst kleine Änderungen des Körpernatriums werden mit einer Zu- oder Abnahme der Natriumausscheidung durch die Nieren beantwortet. Normalerweise wird nur wenig Natrium über den Darm oder die Haut (Schweiß) ausgeschieden. Obwohl sich extrazellulär nur etwa 5% des Gesamtkörpernatriums befinden (40% „ruhen" im Knochen und spielen für die Regulation kaum eine Rolle), ist darüber eine äußerst effektive Kontrolle des Gesamtkörpervolumens

und der darin gelösten Substanzen möglich. So kann ein einmaliger Natriumexzeß innerhalb weniger Stunden korrigiert werden, während sich die Nieren erst nach einigen Tagen an eine chronisch erhöhte Natriumzufuhr adaptieren.

Normalwerte

Natriumkonzentration im	
Serum	136–148 mmol/l
Schweiß	5–80 mmol/l
Speichel	10–25 mmol/l
Magensaft	ca. 20 mmol/l
Galle	120–150 mmo/l
Pankreassaft	110–150 mmol/l
Darmsaft	
– Dünndarm	105–145 mmol/l
– Dickdarm	60–120 mmol/l
– Rektum	3–8 mmo/l

Renale Regulation

Beide Nieren filtrieren rund 25000 mmol Natriumionen täglich, etwa 24000 mmol davon werden im proximalem Tubulus, der Henle-Schleife und dem distalen Tubulus resorbiert. An den Natriumtransport ist die Resorption und Sekretion verschiedener organischer und anorganischer Substanzen energetisch gekoppelt. Wieviel der verbleibenden 1000 mmol Natriumionen mit dem Urin ausgeschieden werden, ist der Kontrolle des Aldosterons unterworfen, das die Natriumausscheidung der mit der Nahrung aufgenommenen Menge anpaßt.

Da die Natriumkonzentration im Serum ein guter Parameter für den Natriumbestand des Extrazellulärraums ist, wird sie zusammen mit dem Hydratationszustand als Grundlage für eine klinisch praktikable Einteilung der Verteilungsstörungen von Natrium herangezogen (s. Tab. 2.4.5).

Tab. 2.4.5 **Natriumverteilungsstörungen**

<table>
<tr><th colspan="4">Hyponatriämie</th></tr>
<tr><td colspan="2">Gesamtkörpernatrium vermindert
Natriumverlust > Wasserverlust
Volumenkontraktion</td><td>Gesamtkörpernatrium normal
Wasserretention, keine Ödeme
mäßige Volumenretention</td><td>Gesamtkörpernatrium erhöht
Hypervolämie, Ödeme</td></tr>
<tr><td>renal
– Mineralokortikoidmangel
– Salzverlustniere bei Pyelonephritis
– nach Entlastung obstruktiver Uropathie
– Nierenversagen mit Salzverlust
– polyurische Phase bei akutem Nierenversagen
– Tubulopathien
– diabetische Ketoazidose
– Diuretika</td><td>extrarenal
– Erbrechen
– Gastroenteritis
– intestinale Fisteln
– Verschiebungen in den sog. dritten Raum
– Schrankenstörung bei Sepsis
– Peritonitis
– Pankreatitis
– Verbrennungen
– postoperativer Volumenersatzmangel</td><td>– schwere akute und chronische Lungenerkrankungen
– SIADH
– erhöhte Empfindlichkeit des Osmorezeptors
– Glukokortikoidmangel
– Hypothyreose, Wasserintoxikation, zuviel hypotone Infusionslösung (intraoperativ)
– Medikamente
z. B. Carbamazepin, Clofibrat, Cyclophosphamid, Furosemid, Lithium</td><td>– Herzinsuffizienz
– nephrotisches Syndrom
– Leberzirrhose mit Aszites
– Niereninsuffizienz (mit Oligurie)</td></tr>
<tr><th colspan="4">Hypernatriämie</th></tr>
<tr><td colspan="2">Gesamtkörpernatrium vermindert
Wasserverlust > Natriumverlust</td><td>Gesamtkörpernatrium normal
Wasserverlust</td><td>Gesamtkörpernatrium erhöht
Natrium > Wasserretention</td></tr>
<tr><td colspan="2">– Verlust über den Gastrointestinaltrakt z. B. bei Gastroenteritis
– renaler Verlust bei Niereninsuffizienz (selten)
– Nebenniereninsuffizienz
– osmotische Diurese (Mannitol, Harnstoff)</td><td>– Diabetes insipidus
zentral, nephrogen
– Störung der Durstregulation
Adipsie, Hypodipsie
– verminderte Empfindlichkeit der Osmorezeptoren
– ausgeprägter Wasserverlust über Haut und Respirationstrakt</td><td>– Natriumchlorid-Intoxikation
– erhöhte Zufuhr von Natriumbikarbonat
– primärer Hyperaldosteronismus
(oft mit normalem Serumnatrium)</td></tr>
</table>

Natriummangel – Hyponatriämie

Als Hyponatriämie wird eine Verminderung des Serumnatriums unter 135 mmol/l bezeichnet. Ursache ist meist eine übermäßige Wasserretention und nur selten ein primärer Natriumverlust (s. Tab. 2.4.5). Die Hyponatriämie ist die häufigste Elektrolytstörung und wird bei bis zu 20% aller stationär behandelten Patienten (bei intensivmedizinischer Behandlung bis zu 30%) gefunden; meist entwickelt sich die Störung während des stationären Aufenthalts.

Grundlagen

Pathophysiologie

Natrium ist das bedeutendste osmotisch wirksame Ion des Extrazellulärraums und daher bestimmend für die Osmolalität. Störungen der Plasmaosmolalität sind häufige Ursachen für eine Hyponatriämie. Hyponatriämie als Folge eines entgleisten Diabetes mellitus mit sehr hohen Blutzuckerkonzentrationen und der Überdosierung von osmotischen Diuretika (z. B. Mannit) sind Ausnahmen, da hier neben der Hyponatriämie eine Hyperosmolalität und oft ein Volumenmangel besteht.

Ätiopathogenese

Natriummangel und „Verdünnungshypervolämie" treten meist zusammen auf, wobei häufig die gestörte Wasserausscheidung, beispielsweise infolge einer Niereninsuffizienz, für die Hyponatriämie verantwortlich ist. Bei gleichbleibender Zufuhr entwickelt sich ein Wasserüberschuß, der sich entsprechend auf den Intra- und Extrazellulärraum verteilt. Eine Verdünnungshyponatriämie wird zunächst durch ein herabgesetztes Durstgefühl und eine verringerte Flüssigkeitsaufnahme verhindert. Aber auch ohne Einwirkung von ADH sind die Tubuluszellen nicht völlig impermeabel für Wasser, so daß ein „vorverdünnter" Urin konzentriert wird und dadurch der Hyponatriämie weiteren Vorschub leistet. Mit zunehmender Niereninsuffizienz geht die Fähigkeit der Nieren, den Urin zu konzentrieren und damit das Extrazellulärvolumen zu kontrollieren, verloren. Ödeme treten jetzt sowohl bei Hyponatriämie mit und ohne Salzüberschuß auf. Im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz ist die Osmolalität durch die harnpflichtigen Substanzen erhöht, der Durst nimmt zu, oder die hohe Flüssigkeitsaufnahme wird nicht korrigiert, so daß sich akut eine Hypervolämie mit einem interstitiellen Lungenödem entwickelt und nicht selten eine Notfalldialysebehandlung erzwingt. Besonders gefährdet sind niereninsuffiziente Patienten, denen eine Flüssigkeitszufuhr von mehr als 2 l/d angeraten wurde und die im Stadium der dekompensierten Niereninsuffizienz weiter trinken, obwohl sie nicht mehr genügend Wasser ausscheiden. Eine extrem protein- und elektrolytarme Diät oder Ernährung, wie beispielsweise bei Alkoholikern, begünstigt eine Hyponatriämie.

SIADH

Eine Wasserretention infolge einer nicht angepaßten ADH-Sekretion führt zu einer Hyponatriämie und einer Vergrößerung des Extrazellulärvolumens, dem sog. Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) oder Schwartz-Bartter-Syndrom. Die Nierenfunktion ist meist normal, der Urin aber nie entsprechend verdünnt. Dadurch geht trotz einer Hyponatriämie, auch unter Natriumsubstitution, weiteres Natrium verloren. Da die Hyponatriämie durch die Wasserretention bedingt ist, ist eine Flüssigkeitsrestriktion das Mittel der Wahl zum Ausgleich der Hyponatriämie.
Das SIADH tritt auch paraneoplastisch bei Tumoren auf, die ADH oder -Analoga sezernieren, oder bei zerebralen Affektionen wie Enzephalitis, Meningitis, Ischämien, Tumoren oder einem Schädel-Hirn-Trauma auf Grund einer direkten Stimulation des Hypothalamus. Eine Hyponatriämie bei einer akuten Porphyrie oder einer schweren Lungenerkrankung (z. B. Tuberkulose) sollte immer an ein SIADH denken lassen. Zeigen die Osmorezeptoren im Hypothalamus zu hohe Werte an, wird eine Hyponatriämie induziert, obwohl die Nieren den Urin normal konzentrieren und verdünnen können. Diese essentielle Hyponatriämie ist häufig nicht sicher von einem SIADH abzugrenzen.

Medikamente

Zytostatika (Vincristin, Vinblastin, Cyclophosphamid), Psychopharmaka (Amitriptylin, Haloperidol, Carbamazepin) und Antidiabetika (Tolbutamid, Chlorpropamid) können die ADH-Sekretion stimulieren oder die tubuläre Antwort verstärken.

Postoperative Phase

Psychovegetative Stimuli wie Schmerzen können in Kombination mit Anästhetika in der postoperativen Phase meist vorübergehend die Wasserdiurese unterbrechen. Die genaue Bilanzierung von Ein- und Ausfuhr verhindert eine Hyponatriämie.

Metabolische Ursachen

Ein Mineralokortikoid- bzw. Aldosteronmangel bewirkt einen Natriumverlust; es kommt zu einer Hypovolämie, die eine Minderperfusion der Nieren mit einer vermehrten Natrium- und Wasserrückresorption im proximalen Tubulus zur Folge hat. Damit ist eine Hyponatriämie diagnostisch wegweisend für eine Nebenniereninsuffizienz. Eine Hyponatriämie als Folge einer übermäßigen ADH-Sekretion und einer Störung des renalen Konzentrationsvermögens findet sich oft bei einer ausgeprägten Hypothyreose.

Herz-, Nieren- und Lebererkrankungen

Im Verlauf einer Herzinsuffizienz, eines nephrotischen Syndroms oder einer Leberzirrhose entwickelt sich mit zunehmender Progredienz der Erkrankung eine Hyponatriämie. Obwohl in dieser Situation das Extrazellulärvolumen vermehrt ist (Ödeme), ist das intravaskuläre Volumen als das gemessene „effektive" Volumen vermindert. Ein vermindertes Herzzeitvolumen wird von den Barorezeptoren als relativer Volumenmangel registriert und über den Sympatikus mit einer Stimulation der volumensparenden Hormone (RAAS, Katecholamine, ADH) beantwortet. Die Hyponatriämie ist in diesen Fällen selten sehr ausgeprägt, aber schwer zu behandeln.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Hyponatriämie macht sich klinisch meist als hypotone Hyperhydratation bemerkbar. Die klinische Symptomatik (s. Tab. 2.4.6) ist abhängig von der Ausprägung (Serumnatrium < 125 mmol/l) und der Schnelligkeit mit der die Elektrolytstörung auftritt.
Da Gehirnzellen besonders empfindlich auf Wassermangel reagieren und mit einer Übererregbarkeit antworten, stehen bei schnellem Auftreten der Elektrolytstörung neurologische Symptome mit Hirndruckzeichenim Vordergrund. Diese reichen von Krämpfen über Kopfschmerzen bis zu schweren Bewußtseinsstörungen wie Lethargie, Verwirrtheit, Stupor oder Koma.
Das klinische Bild der Exsikkose entsteht nur bei einer hypertonen Hypohydratation (Hyponatriämie und Hyperosmolalität) wie beim diabetischen Koma. Im Gegensatz zu den dabei führenden Veränderungen anderer Elektrolyte und des Säure-Basen-Haushalts spielt bei dieser Komaform die Hyponatriämie klinisch nur eine geringe Rolle.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Tab. 2.4.6 **Hyponatriämie – Symptome**

Natriumkonzentration im Serum < 125 mmol/l
- Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Geschmacksverlust
- körperliche Schwäche, Apathie, Wadenkrämpfe, abgeschwächte Sehnenreflexe
- Durst, Hypotonie, Tachykardie, kalte Extremitäten
- orthostatische Beschwerden, Ödeme, Lungenödem, Krämpfe, Koma

Hinweis
bei langsamem Natriumverlust oft keine klinischen Symptome

Diagnostisches Vorgehen

- Anamnese
- körperliche Untersuchung
- Laboruntersuchungen (Serumnatrium, Serumosmolalität, Hämatokrit, Plasmagesamteiweiß, Urin)

Meist genügen Anamnese und körperliche Untersuchung zur Feststellung, ob das Extrazellulärvolumen vermehrt, normal oder verringert ist. Eine genaue Befragung des Patienten oder der Angehörigen klärt die wichtigsten Fragen nach Begleiterkrankungen, Flüssigkeitszufuhr und eingenommenen Medikamenten. Bei einer Überwässerung imponieren nicht nur Ödeme oder Höhlenergüsse, sondern sie weisen auch auf die Grunderkrankung hin. Das Ausmaß des Wassermangels zeigen

- Hautturgor
- Blutdruck
- Herzfrequenz sowie
- Beschaffenheit der Schleimhäute

an. Bei Unsicherheit, ob der Wassergehalt normal oder nur geringfügig vermindert ist, sind Laboruntersuchungen angezeigt.

Laboruntersuchungen

Wegweisend für die Schwere des Krankheitsbildes und die notwendigen therapeutischen Maßnahmen sind die Natriumserumkonzentration und die Serumosmolalität. Eine Exsikkose auf Grund eines Natrium- und Wasserverlusts ist durch einen Anstieg des Hämatokrits, der Gesamteiweißkonzentration im Plasma und der Serumosmolalität gekennzeichnet.
Sinkt die Natriumkonzentration < 120 mmol/l liegt ein Notfall vor, der intensivmedizinisch überwacht und behandelt werden muß. Konzentrationen > 120 mmol/l werden nur bei entsprechender klinischer Symptomatik stationär behandelt.

Urinbefunde

Die Natriumkonzentration im Urin beträgt bei extrarenalem Volumenverlust oder einer Überwässerung, die sichtbar mit Ödemen einhergeht, < 10 mmol/l, bei renalen Salzverlusten mit oder ohne Niereninsuffizienz > 20 mmol/l.
Die Osmolalität des Urins ist weniger hilfreich, da eine maximale Verdünnung nur bei extremer Wasserzufuhr (Polydipsie) vorkommt. Sie ist im frühen Stadium der Erkrankung bei extrarenalen Flüssigkeitsverlusten hoch, im Stadium des chronischen Nierenversagens geht das Konzentrationsvermögen verloren, so daß der Urin isoton wird.
Differentialdiagnose der Hyponatriämie siehe Abbildung 2.4.8.

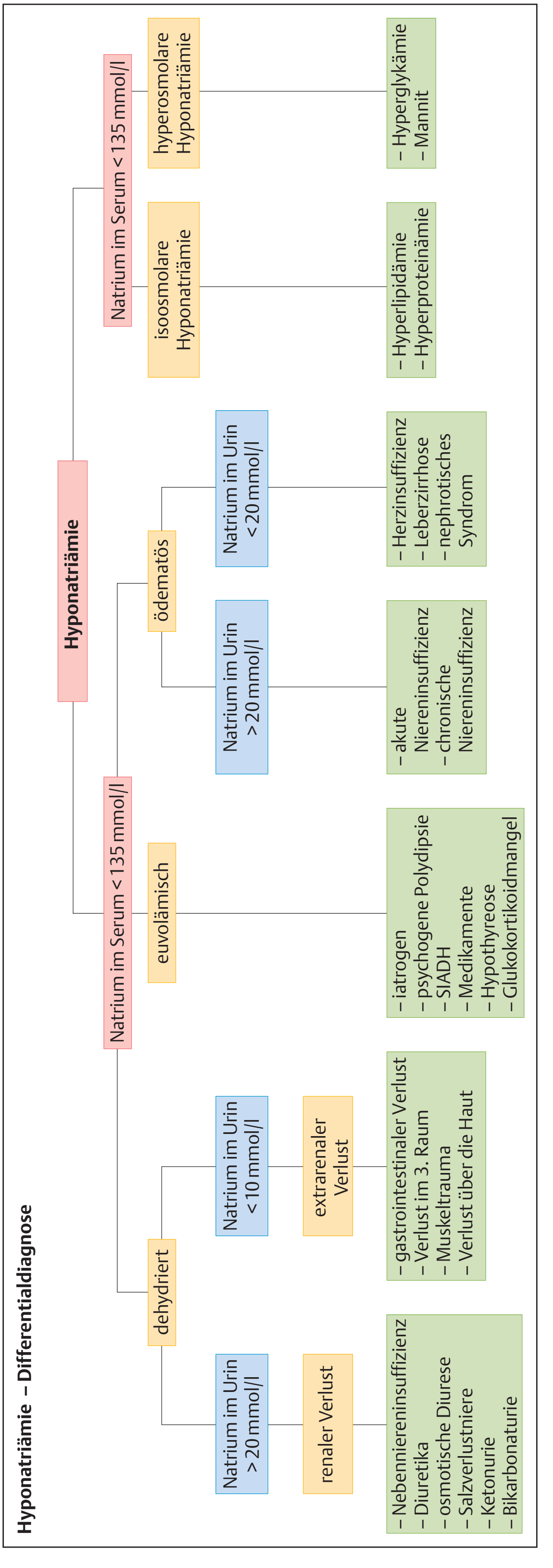


Abb. 2.4.8 Hyponatriämie – Differentialdiagnose

Therapie

Die Behandlung richtet sich nach der klinischen Symptomatik, die eng mit der Schnelligkeit des Auftretens und der Ausprägung der Hyponatriämie korreliert. Das Gesamtkörpernatrium kann erhöht, normal oder erniedrigt sein, ebenso das Volumen (Überschuß oder Defizit). Ist der renale oder extrarenale Natrium- und Wasserverlust nicht kurzfristig zu beheben, bleibt nur die konsequente Substitution. Welche Natriummenge zur Auffüllung des Extrazellulärraums substituiert werden muß, kann berechnet werden (s. Plus 2.4.2).

PLUS

2.4.2 Berechnung der Natriumsubstitution

75 kg schwerer Patient, Serumnatriumkonzentration 120 mmol/l, Ganzkörperwassergehalt 45 l (60 % des Körpergewichts).

Wasserüberschuß = 45 - (120 x 45/142) = 7 l Wasser
Natriumdefizit = 45 x (142 – 120) = 540 mmol Natrium

Die Substitution muß sehr vorsichtig und unter dauernder Kontrolle des Serumnatriumspiegels vorgenommen werden, da sich die errechneten Werte auf das geschätzte Gesamtkörperwasser beziehen.

Hyponatriämie, Gesamtkörpernatrium vermindert, Extrazellulärvolumen erniedrigt

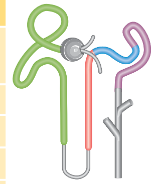
Ein echter Volumenmangel (verminderter Hautturgor, orthostatische Beschwerden, Tachykardie, keine sichtbaren Ödeme oder Aszites) wird durch Volumensubstitution behandelt. Bei einem Serumnatrium > 130 mmol/l kann das Wasser- und Natriumdefizit oral (Bouillon, NaCl-Oblaten) behoben werden. Unter 130 mmol/l wird, unter Beachtung der klinischen Symptomatik, 0,9% NaCl infundiert. Ist das Serumnatrium innerhalb von 24 h unter 120 mmol/l abgefallen, sollte der Natriumspiegel stündlich nicht schneller als um 1–2 mmol/l angehoben werden. Liegt eine chronische Hyponatriämie vor, darf die Konzentration stündlich nur um 0,5–1 mmol/l (bis 12 mmol/l in 24 h) erhöht werden; bei zu rascher Substitution droht ein zerebraler osmotischer Schaden (pontine Myelinolyse).

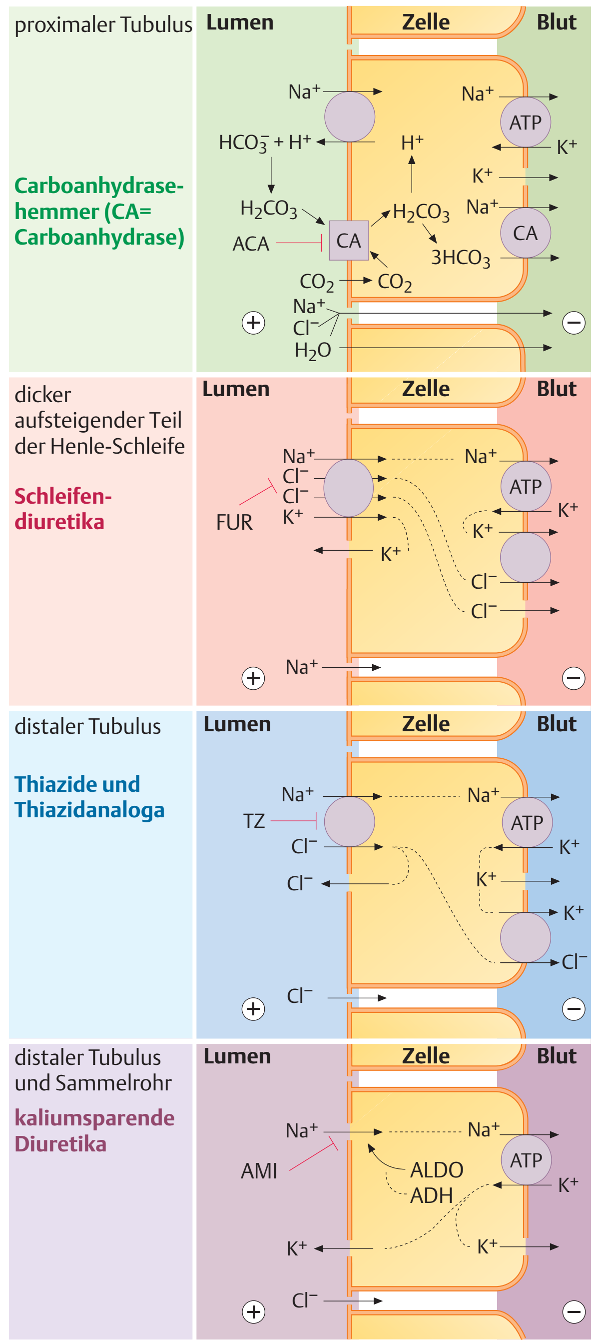
Hyponatriämie, Gesamtkörpernatrium normal oder erhöht, Extrazellulärvolumen normal oder erhöht

Bei normalem Hydratationszustand oder bei Zeichen einer Hyperhydratation müssen zu Behandlungsbeginn das Natriumdefizit und der mögliche Wasserüberschuß berechnet werden (s. Plus 2.4.2).
Ist das Gesamtkörpernatrium im Normbereich, das Extrazellulärvolumen aber erhöht, ist die Therapie der Wahl eine Einschränkung der Wasserzufuhr. Unter Berücksichtigung des täglichen Flüssigkeitsdefizits (Perspiratio insensibilis) von etwa 500 ml wird die Flüssigkeitszufuhr der renalen Ausscheidung angepaßt.
Bei Erhöhung des Gesamtköpernatriums und Erhöhung des extrazellulären Volumens sind Diuretika die Behandlung der

Wirkungsmechanismen verschiedener Diuretika am Nephron

	Natrium %	Natrium mmol/l	Kalium %
Glomerulus	100 %	145	100 %
proximal	30 %	145	30 %
frühdistal	10 %	30	20 %
spätdistal	3 %	50 – 100	20 %
Urin	< 1 %	30 – 150	10 – 100 %





Hinweis
Spironolacton und Canrenon sind kompetitive Aldosteronantagonisten und wirken am Sammelrohr

Abb. 2.4.9 Wirkungsmechanismus verschiedener Diuretika am Nephron

Wahl. Die Entscheidung, welche Substanz zum Einsatz kommt, hängt nicht nur von der Grunderkrankung, sondern ganz entscheidend von der Wirkung der Substanz am Nephron ab (s. Abb. 2.4.9, Tab. 2.4.7 und Plus 2.4.3). Zur Vermeidung von Komplikationen ist die Einbeziehung der Grundkrankheit (Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz, nephrotisches Syndrom) in das Behandlungskonzept notwendig. Ausgeprägte Ödeme oder ein Aszites erschweren die Behandlung. Zwar setzen eine strikte Begrenzung der Flüssigkeitsaufnahme und Bettruhe den hydrostatischen Druck herab und erleichtern auf längere Sicht die Mobilisierung der Ödeme, da die Patienten aber unter erheblichem Durst leiden, ist die Compliance für diese Maßnahme äußerst gering.

Spezielle Therapie

Eine Behandlung der essentiellen Hyponatriämie ist wegen der meist geringen Abweichung von den Normwerten nicht notwendig. Eine Hyponatriämie infolge einer Nebennierenrindeninsuffizienz oder einer Hypothyreose wird durch die Behandlung der Grunderkrankung (entsprechende hormonelle Substitution) behoben.

Schwere Herzinsuffizienz
Indikation für die Kombinationstherapie Diuretikum und ACE-Hemmer. Wirkung: Gleichzeitig Verminderung der tubulären Natriumreabsorption und Herabsetzung der ADH- und Aldosteronstimulation.

Nephrotisches Syndrom
Eine Therapie mit ACE-Hemmern führt zu einer Abnahme der Proteinurie und damit längerfristig zu einer Normalisierung des Gesamteiweiß. Eine Substitution mit 5% Albumin

Tab. 2.4.7 **Wirkungsweise der gebräuchlichsten Diuretika**

	Handelsname (Auswahl)	Handelsform		Wirkungseintritt nach	Wirkungsmaximum nach	Wirkdauer
Carboanhydrasehemmer						
Acetazolamid	Diamox	250 mg 500 mg 500 mg	T K A			
Schleifendiuretika						
Furosemid	Lasix Lasix	40; 500 mg 20; 40; 250 mg	T A	2–3 min 2–5 min	1–2 h 30–90 min	4–6 h 3–12 h
Etozolin	Elkapin	400 mg	T	2 h	4–8 h	12 h
Piretanid	Arelix	3; 6 mg 6; 12; 60 mg	T A	30 min 2–3 min	1 h 30–60 min	3–6 h 3–6 h
Torasemid	Unat	2,5; 5; 10; 200 mg 10; 20; 200 mg	T	1–2 h	4–8 h	12–24 h
Bumetanid	Burinex	1 mg 1; 5 mg	T A			
Thiazide und Thiazidanaloga						
Hydrochlorothiazid	Esidrix	25 mg	T	1–2 h	4–8 h	12–18 h
Trichlormethiazid	Esmarin	4 mg	T	1–2 h	4–8 h	10–14 h
Clopamid	Brinaldix	20 mg	T	1–2 h	2–6 h	12–24 h
Xipamid	Aquaphor	10; 20; 40 mg	T	1–2 h	3–6 h	12–24 h
Mefrusid	Baycaron	25 mg	T	1–3 h	6–12 h	18–24 h
Chlortalidon	Hygroton	25; 50; 100 mg	T	ca. 2 h	8–12 h	24–36 h
Indapamid	Natrilix	2,5 mg	D	ca. 2 h	6–12 h	18–24 h
Metolazon	Zaroxolyn	2,5; 5; 10 mg	T	ca. 2 h	6–12 h	18–24 h
kaliumsparende Diuretika						
Spironolacton[2,3]	Aldactone Osyrol	25,50 mg und 100 mg 50; 100 mg	D T T	48–72 h 48–72 h	48–72 h[1] 48–72 h	–96 h[1] –96 h[1]
Kaliumcanrenoat[3]	Aldactone p.i. Osyrol p.i.	200 mg 200 mg	A A	36–72 h 36–72 h	36–72 h[1] 36–72 h[1]	–96 h[1] –96 h[1]
Triamteren[4]	Jatropur	50 mg	K	1–2 h	2–8 h[1]	2–24 h[1]
Amilorid		30; 50; 100 mg	T			

A = Ampulle, **D** = Dragee, **K** = Kapsel, **T** = Tablette, **p.i.** = pro infusione
[1] dosisabhängig
[2] in Kombination mit 50 mg Thiabutazid (Aldactone 50-Saltucin)
[3] eingeschränkte Indikation und Anwendungsdauer für Kaliumcanrenoat parenteral
[4] Kombination mit 25 mg Hydrochlorothiazid (Dytide H, Esiteren, Tri-Thiazid Stada), Kombination mit 25 mg Bemetizid (diucomb)

PLUS

2.4.3 Diuretika

Eine Hyponaträmie mit Expansion des Extrazellulärvolumens ist bei der schweren Herz- und Leberinsuffizienz sowie dem Eiweißmangel eine Verdünnungshyponatriämie. Trotz der offensichtlichen Überwässerung mit Ödemen gegebenenfalls einem Aszites ist das intravasale Volumen reduziert. Die dadurch bedingte Stimulation von RAAS, Sympatikus und ADH begünstigt die Volumenretention. Da in dieser Situation das Glomerulumfiltrat vermindert und die Rückresorption im proximalen Tubulus vermehrt ist, erreicht nur wenig Natrium die Wirkorte der Diuretika im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und weiter distal. Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika, werden deshalb mit geringem Erfolg oft hochdosiert verabreicht.

cave!
Sie können im Gegenteil die intravasale Hypovolämie verschlimmern; insbesondere bei der Leberinsuffizienz mit einem Aszites kann die diuretische Therapie das gefürchtete hepatorenale Syndrom auslösen.
Bei der Therapie mit Diuretika sind die verschiedenen Abschnitte des Nephrons und ihre Rolle bei der Natriumrückresorption von entscheidender Bedeutung (s. Abb. 2.4.9). 65 % des filtrierten Natriums werden im proximalen Tubulus rückresorbiert. Dort wirken die Carboanhydraseinhibitoren, die nur wenig effektiv sind, da alle folgenden Abschnitte des Nephrons die verminderte Rückresorption des Natriums im proximalen Tubulus kompensieren können. Dies gilt auch für die osmotisch wirkenden Diuretika wie Mannit. Wird die Niere zum Beispiel bei einer Herzinsuffizienz minderperfundiert, ist eine Kombination von Acetazolamid oder Mannit mit einem Schleifendiuretikum wirksam, da vermehrt Natrium an den Wirkort der Schleifendiuretika gelangt, die die Reabsorption von 30% des filtrierten Natriums beeinflussen können. Da in dieser Situation die Natriumrückresorption im proximalen Tubulus durch Angiotensin II weiter verstärkt wird, ist ein ACE-Hemmer zusätzlich indiziert.
Die Bedeutung der aufeinanderfolgenden Nephronabschnitte wird auch bei einer über mehrere Tage andauernden Therapie mit Schleifendiuretika offensichtlich, wenn deren Wirkung abnimmt, weil das am aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife vorbeigeleitete Natrium kompensatorisch im distalen Tubulus (dort wird 4 % des filtrierten Natriums und weiter distal 1 % rückresorbiert) und den Sammelrohren rückresorbiert wird. Eine Kombinationstherapie mit einem Thiazid ist auch hier sehr effektiv. Nimmt man die fraktionelle Natriumausscheidung in den Urin als Maßstab, so läßt sich die durch Schleifendiuretika von 1% auf 2%, mit einem zusätzlichen Thiazid auf bis zu 20% erhöhen. Das Problem dieser Therapie ist der unter Umständen erhebliche Natriumverlust. Um genügend freies Wasser ausscheiden zu können, benötigt die Niere den letzten Abschnitt des distalen Tubulus und die Sammelrohre zur Natriumrückresorption. Eine Kombination eines Schleifendiuretikums mit einem Thiazid und einem Natriumkanalblocker (Kaliumsparer) ist deshalb besonders problematisch. Da die Schleifendiuretika den tubulo-glomerulären Feedback hemmen, kann ein erheblicher Volumenverlust eintreten, ohne daß die Nierenfunktion abnimmt. Jede andere Diuretikatherapie würde auf Grund der abnehmenden glomerulären Filtration bei zunehmendem Volumendefizit unwirksam.

ist nur bei einem ausgeprägten Eiweißmangel kurzfristig indiziert, um die Wirkung von Diuretika zu erhöhen (Albuminbindung, erhöhter onkotischer Druck). Streng kontraindiziert sind ACE-Hemmer bei Leberinsuffizienz mit Aszites, da Angiotensin II entscheidend den labilen Kreislauf der Patienten stützt.

SIADH
Im Vordergrund steht die Flüssigkeitsbeschränkung auf 1–1,5 l pro Tag; das gilt auch dann, wenn ADH-stimulierende Substanzen ursächlich für die Hyponatriämie verantwortlich sind. Zusätzlich kann die Wasserdiurese durch eine vermehrte Salz- und Proteinzufuhr gesteigert werden. Vorübergehend kann ADH auch durch Lithium oder Demeclocyclin antagonisiert werden. Bei Therapieresistenz sind hypertone NaCL-Infusionen zusammen mit Furosemid unter engmaschiger Kontrolle der Plasmaosmolalität indiziert.

Natriumüberschuß – Hypernatriämie

Als Hypernatriämie wird eine Erhöhung des Serumnatriums auf Werte über 152 mmol/l bezeichnet. Neben einer inadäquaten Zufuhr von Natrium sind die Ursachen vor allem renale oder extrarenale Flüssigkeitsverluste (s. Tab. 2.4.5, Tab. 2.4.8 und Abb. 2.4.10). Bei der Beurteilung des Krankheitsbildes ist zu beachten, daß die klinisch sichtbare Exsikkose den wahren Wasserverlust nur unzureichend wiedergibt.

Grundlagen

Unterschieden werden Hypernatriämie mit Wassermangel auf Grund renaler oder extrarenaler Wasserverluste und Hypernatriämie mit normalem Wassergehalt oder Wasserüberschuß, Ursachen siehe Tabelle 2.4.8. Teilweise reversible Funktionsstörungen der Neurohypophyse können eine Sollwertverstellung der Osmolalität mit einer sehr unterschiedlich ausgeprägten Hypernatriämie bewirken.

Pathophysiologie

Eine Hypernatriämie ist immer ein hyperosmolarer Zustand, der einerseits durstauslösend und andererseits ADH-stimulierend wirkt. Die durstausgelöste Flüssigkeitsaufnahme ist ein physiologischer Schutz vor Austrocknung, der nur dann versagt, wenn das Durstzentrum infolge einer zerebralen Schädigung nicht reagieren kann (z.B. bei Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma auf einer Intensivstation).
Im Sammelrohr der Niere steht wegen der Rückresorption von Natrium im distalen Tubulus nicht genügend Natrium zur Verfügung, um den Urin zu konzentrieren, das heißt, der Urinfluß bedeutet einen weiteren Wasserverlust und eine Verstärkung des Natriumüberschusses. Wasser ist im Extra-

Tab. 2.4.8 **Hypernatriämie – Ursachen**

Hypernatriämie mit Wassermangel renale Wasserverluste – Diabetes insipidus renalis und centralis – Tumoren oder Traumen im Bereich des Hypothalamus – nach neurochirurgischen Operationen – hyperosmolares diabetisches Koma extrarenale Wasserverluste – Fieber – Verbrennungen – Erbrechen – Diarrhoe – intestinale Fisteln oder Drainagen – Sport und Leistungssport
Hypernatriämie ohne Wassermangel bzw. mit Wasserüberschuß (selten) – iatrogene Zufuhr großer Natriummengen bei ausgeschaltetem Durstmechanismus – Resorption gesättigter Kochsalzlösungen bei therapeutischem Erbrechen (Vergiftungen) – beim Hyperaldosteronismus wird die vorübergehend erhöhte Serumosmolalität durch Flüssigkeitszufuhr (Durstgefühl) normalisiert

und Intrazellulärraum frei diffusibel, so daß der Wasserverlust zu ⅔ den Intrazellulärraum tifft. Damit repräsentiert die klinisch sichtbare Exsikkose nur unzureichend den wahren Wasserverlust.
Verantwortlich für die klinische Symptomatik ist der intrazelluläre Wasserverlust der Zellen im Gehirn, vor allem dann, wenn die Elektrolytstörung akut auftritt (s. Abb. 2.4.7). Bei einem mäßigen Natriumüberschuß, der sich über einen längeren Zeitraum entwickelt, kompensieren die Gehirnzellen das Überangebot an Natrium durch eine intrazelluläre Steigerung der Kalium- und Aminosäurekonzentration. Die klinischen Zeichen sind deshalb weniger deutlich ausgeprägt. Pathophysiologisch führt die Substitution von Wasser, das auf Grund der erhöhten intrazellulären Osmolalität sehr schnell in die Zellen einströmt, zu einer Zerstörung der Zelle; die Flüssigkeitssubstitution muß daher sehr langsam erfolgen.

Besonderheiten
Die osmotische Diurese beim hyperosmolaren diabetischen Koma erhöht die Osmolalität zusätzlich. Eine Hypernatriämie zeigt in diesem Fall einen erheblichen Wassermangel an.
Bei künstlicher Ernährung von Intensivpatienten wird eine hochkalorige eiweißreiche Diät verabreicht, die über eine vermehrte renale Harnstoffausscheidung zu einer Hypernatriämie führt, wenn die Flüssigkeitsverluste nicht ausgeglichen werden.
Eine Hypernatriämie mit normalem Wassergehalt oder Wasserüberschuß ist selten und beschränkt sich auf Fälle alleiniger Kochsalzzufuhr, bei denen irrtümlich große Mengen Natrium als Infusion verabreicht werden. Meist betrifft dies bewußtseinseingeschränkte Patienten auf einer Intensivstation, die dem natürlichen Durstgefühl nicht folgen können.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Symptome einer Hypernatriämie sind Zeichen einer Dehydratation der Gehirnzellen. Im Vordergrund steht eine ge-

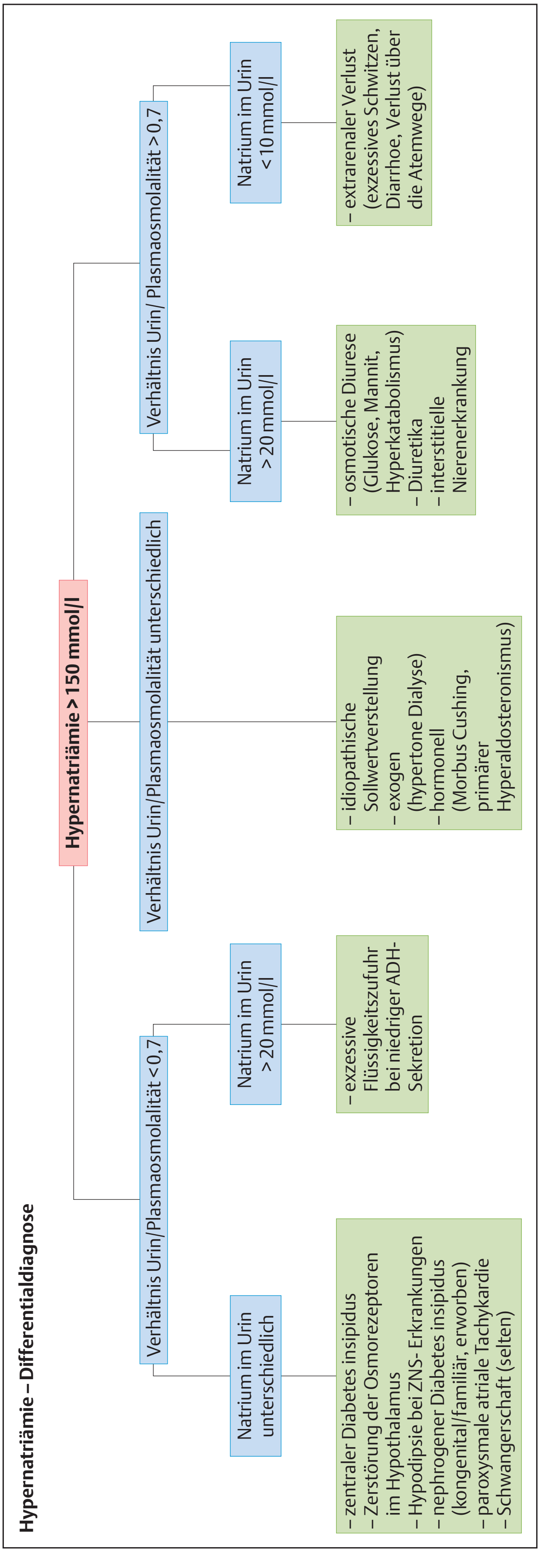


Abb. 2.4.10 Hypernatriämie – Differentialdiagnose

steigerte neuromuskuläre Erregbarkeit. Die Symptomatik korreliert mit dem Ausmaß der Hyperosmolalität (s. Abb. 2.4.7).
Je rascher die Hypernatriämie auftritt, desto ausgeprägter manifestieren sich Bewußtseinsstörungen, die von Verwirrtheit bis hin zum tiefen Komareichen. Es kommt zu Muskelkrämpfen und generalisierten Krampfanfällen, die von zerebralen Symptomen wie Hyperpnoe und Hyperpyrexie begleitet sein können. Sinusvenenthrombosen und Hämorrhagien durch Gefäßrupturen sind irreversibel. Bei einem Anstieg der Serumnatriumkonzentration über 160 mmol/l ist die Prognose quod vitam sehr schlecht.
Entwickelt sich die Hypernatriämie weniger ausgeprägt und über einen längeren Zeitraum, können die Symptome weniger eindrucksvoll sein. Dasselbe gilt bei einem reinen Wasserverlust, der klinisch zunächst eher unauffällig ist, da sich der Wasserverlust auf den Intra- und Extrazellulärraum verteilt.

Diagnostisches Vorgehen

Meist bringt bereits die Anamnese Klarheit über die Ursache extrarenaler Flüssigkeitsverluste. Bei Diabetikern wird die Möglichkeit einer osmotischen Diurese ausgeschlossen oder bestätigt. Die exakte Natrium- und Wasserbilanz aller Infusionen deckt bei Intensivpatienten eine iatrogen bedingte übermäßige Natriumzufuhr auf. In diesen Fällen ist die Urinosmolalität höher als die im Serum, im Gegensatz zu einem Diabetes insipidus. Differentialdiagnose siehe Abbildung 2.4.10.

Therapie

Die Behandlung richtet sich zum einen nach der Höhe des Gesamtkörpernatriums und zum anderen danach, ob das Extrazellulärvolumenerniedrigt oder erhöht ist.

Hypernatriämie, Gesamtkörpernatrium normal oder vermindert, Extrazellulärvolumen vermindert

Bei mäßiger Hypernatriämie (< 160 mmol/l) ohne klinische Symptomatik ist es ausreichend, wenn das Flüssigkeitsdefizit durch Trinken, beispielsweise von Wasser, behoben wird. Bei klinischer Symptomatik wird das berechnete Wasserdefizit mit 5 % Glukoseinfusionen langsam über mehrere Stunden ausgeglichen.
Bei Natriumkonzentrationen über 160 mmol/l muß die Flüssigkeitszufuhr so langsam erfolgen, daß das Natrium pro Stunde um 0,5 mmol/l gesenkt wird, um einem Hirnödem durch zu raschen Wassereinstrom vorzubeugen; angestrebt wird ein Serumnatrium von 150 mmol/l.
Bei Hypernatriämien, deren Ursache kombinierte Wasser- und Natriumverluste sind, wird zur Normalisierung der Ganzkörperflüssigkeit je nach Höhe des Natriumverlusts Wasser und Natrium als 0,45 % oder 0,9 %ige NaCl-Infusion zugeführt.

Hypernatriämie, Gesamtkörpernatrium erhöht, Extrazellulärvolumen erhöht

Besteht ein Wasser- und Natriumüberschuß, wird unter Kochsalzeinschränkung eine diuretische Therapie eingeleitet. Ist diese nicht erfolgreich, beispielsweise bei Niereninsuffizienz, ist eine Dialysebehandlung indiziert. Die modernen Hämodialysegeräte können die Natriumkonzentration im Dialysat stufenlos variieren; damit wird das Dialysatnatrium zunächst dem erhöhten Serumnatrium angepaßt und anschließend langsam über Stunden abgesenkt.

Spezielle Therapie

Diabetes insipidus centralis
ADH als Minirin 0,1–0,2 ml intranasal

Diabetes insipidus renalis
Kochsalzrestriktion und Thiazid (Abnahme der glomerulären Filtration, verminderte Urinproduktion); bei Lithiumtherapie Änderung der Behandlung.

Funktionsstörung der Neurohypophyse
Zentrale Sollwertverstellungen der Osmolalität sind behandlungsbedürftig, da sie auf Dauer zu zerebralen Schäden führen. Empfohlen wird eine bilanzierte Zufuhr 5 %iger Glukose bei gleichzeitiger Kaliumsubstitution bis zur Normalisierung der Natriumkonzentration im Serum. Diuretika sind unwirksam und fördern nur die Hypokaliämie.

2.4.2 Kaliumhaushalt

Teut Risler, Christiane Erley, Sabine Wolf

Kaliumstoffwechsel

Kalium ist das wichtigste Kation des Intrazellulärraums. Während die extrazelluläre Kaliumkonzentration zwischen 3,6–5,2 mmol/l schwankt, befindet sich der weitaus größte Teil des Körperkaliums mit etwa 160 mmol/l im Zellinneren und übersteigt damit die Kaliumkonzentration im Serum um das ca. 40fache. Quantitativ bedeutet das, daß sich von den etwa 3000 mmol Kalium nur ca. 2 % im Extrazellulärraum befinden. Deshalb haben bereits geringfügige Verschiebungen der Kaliumkonzentration im Serum einen außerordentlichen Einfluß auf den Konzentrationsgradienten (s. Abb. 2.4.11). Zur Bestimmung der Serumkaliumkonzentration siehe Tabelle 2.4.10.

Das Kaliumkonzentrationsgefälle, das unter Energieverbrauch von der Natrium-Kalium-ATPase aufrechterhalten wird, bestimmt das Membranruhepotential und ist nicht nur für die normale Muskeltätigkeit, sondern auch für die Funktion der Herzmuskulatur verantwortlich.
Die Kaliumhomöostase im Körper ist von der Kaliumpermeabilität der Zellen abhängig und untrennbar mit dem Säure-Basen-Gleichgewichtverbunden (s. Tab. 2.4.9 und Abb. 2.4.11).

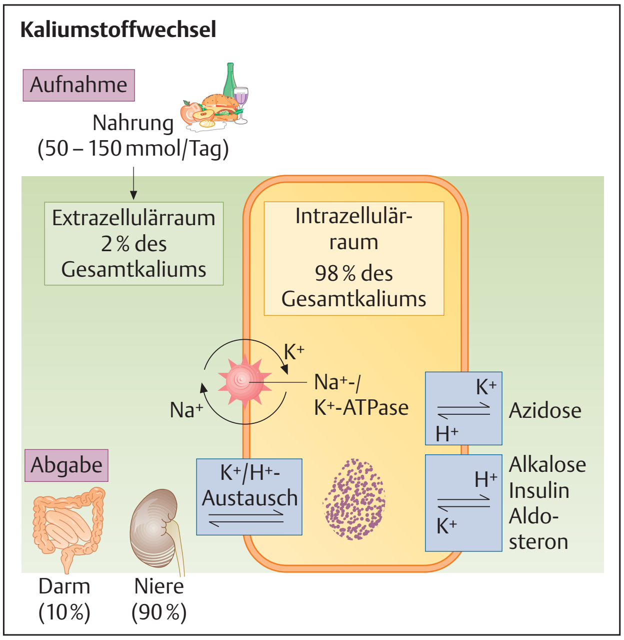


Abb. 2.4.11 Kaliumstoffwechsel

Normalwerte

Serum	3,6–5,2 mmol/l
Schweiß	5–15 mmol/l
Speichel	15–40 mmol/l
Magensaft	ca. 15 mmol/l
Pankreassaft	3–15 mmol/l
Darmsaft	
– Dünndarm	6–15 mmol/l
– Dickdarm	5–11 mmol/l
– Rektum	5–7 mmol/l

Physiologie

Durchschnittlich werden mit der Nahrung täglich 50–150 mmol Kalium aufgenommen, wobei Fleisch und frisches Gemüse, vor allem Kartoffeln, oder Obst wie Bananen, Aprikosen, Feigen sehr kaliumreich sind. Die Ausscheidung erfolgt zu 90 % über die Nieren, zu 10 % über den Intestinaltrakt und nur in geringen Mengen über den Schweiß. Störungen im Kaliumhaushalt können durch Änderungen der Zufuhr oder Ausscheidung oder durch eine Umverteilung im Intra- oder Extrazelluärraum auftreten (s. Abb. 2.4.11).

Kaliumregulation

Die Kaliumhomöostase ist an das Säure-Basen-Gleichgewicht sowie die Mineralokortikoidsekretion gekoppelt und von der Kaliumpermeabilität der Zellen und der Aktivität der Natrium-Kalium-Pumpe (Natrium-Kalium-ATPase) abhängig. Ein Überangebot an Kalium im Extrazellulärraum wird zum einen mit der sofortigen renalen Ausscheidung und zum anderen mit der Einschleusung von Kalium in die Zelle durch die Natrium-Kalium-ATPase beantwortet. Eine lebensgefährliche Hyperkaliämie ist nicht das Ergebnis einer übermäßigen Aufnahme, sondern die Folge einer gestörten Ausscheidung oder Aufnahme in die Zelle. Insgesamt schützt sich der Körper besser vor einer Hyper- als vor einer Hypokaliämie. Die Serumkonzentration wird im Vergleich zu der des Natriums weniger genau reguliert. Bei renalen oder gastrointestinalen Verlusten nimmt die Kalium-Konzentration, entsprechend der ausgeschiedenen Menge, im Extrazellulärraum bis zu einer Konzentration von 2 mmol/l ab, ohne daß ausreichende Kompensationsmechanismen wirksam werden. Erst danach wird der Konzentrationsabfall trotz weiterer Verluste langsamer. Dazu stehen 30% des intrazellulären Kaliums für die Regulation zur Verfügung.

Tab. 2.4.9 **Transzelluläre Verschiebungen von Kaliumionen in Abhängigkeit vom pH-Wert**

metabolische Azidose	+ 0,6
respiratorische Azidose	+ 0,1
metabolische Alkalose	– 0,3
respiratorische Alkalose	– 0,25

+ = Zunahme
– = Abnahme
der Plasmakaliumkonzentration pro Änderung des pH-Werts um 0,1 Einheiten (mmol/l pro 0,1 pH-Einheit)

Tab. 2.4.10 **Bestimmung der Serumkaliumkonzentration**

Indikation
Herzrhythmusstörungen, akute bzw. chronische Niereninsuffizienz, Überwachung einer Diuretikamedikation

erhöht
Niereninsuffizienz, Anurie, NN-Insuffizienz, Hämolyse, Azidose

erniedrigt
Flüssigkeitsverlust z. B. bei Diarrhoe, chronisches Erbrechen, Pylorusstenose, Alkalose, Conn-Syndrom, Bartter-Syndrom

Hinweis
Blut ungestaut entnehmen

weitere Untersuchungen
Natrium, Chlorid, Kalzium

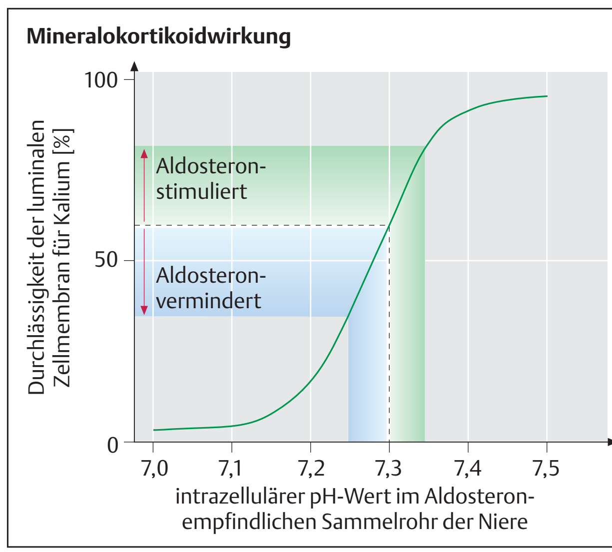


Abb. 2.4.12 Wirkung von Aldosteron auf die renale Kaliumelimination

Renale Ausscheidung

Kalium wird glomerulär filtriert und anschließend fast vollständig im proximalen Tubulus reabsorbiert. Die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt die tatsächlich ausgeschiedene Kaliummenge und ist abhängig

- vom Natriumangebot im distalen Tubulus: je höher die Natriumkonzentration, desto mehr Kalium wird ausgeschieden
- vom tubulären Durchfluß, der Kalium abtransportiert und den Diffusionsgradienten zwischen Tubuluszelle und Lumen erhöht: eine Diurese über 1000 ml/d verhindert eine Hyperkaliämie
- vom Säure-Basen-Status
- von der Wirkung der Mineralokortikoide: je höher die Aldosteronkonzentration im Plasma, desto mehr Kalium wird ausgeschieden

Siehe Abbildungen 2.4.9 und 2.4.12.

Pathophysiologie

Kaliumshift zwischen Intra- und Extrazellulärraum

Das Verhältnis von extra- zu intrazellulärem Kalium wird entscheidend vom Säure-Basen-Haushalt beeinflußt. Eine Azidose schleust Kalium aus der Zelle in den Extrazellulärraum, eine Alkalose schickt vermehrt Kalium im Austausch gegen Wasserstoffionen in die Zelle.
So kann bei einer Azidose die Höhe der Kaliumkonzentration im Serum zu einer falschen Beurteilung der Situation führen, da die Kaliumverluste durch die Azidose und den begleitenden Ausstrom von intrazellulärem Kalium verschleiert und deshalb nicht erkannt werden. Wird der Kaliumverlust erst nach dem Ausgleich der Azidose aufgedeckt, liegt bereits eine schwere Hypokaliämie vor, die zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen kann. Eine Alkalose kann ein überhöhtes Kaliumdefizit vortäuschen (s. Plus 2.4.4 und Abb. 2.4.13).
Die endogene Ausschüttung und die exogene Zufuhr von Katecholaminen können durch direkte Stimulation der Natrium-Kalium-ATPase zu einer Hypokaliämie führen. Dies ist möglicherweise die Ursache für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen in Streßsituationen oder bei der Behandlung von Asthmatikern mit β-adrenergen Substanzen.
Insulin stimuliert ebenfalls direkt die Natrium-Kalium-AT-Pase und führt zu einem verstärkten Shift von Kalium in die Zellen. Umgekehrt führt jede Erhöhung des Serumkaliums zu einer Glukose-unabhängigen Insulinausschüttung.

Abhängigkeit der Serumkaliumkonzentration vom Säure-Basen-Status

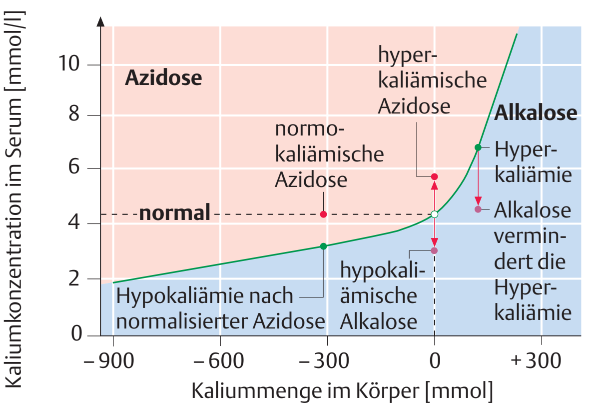


Abb. 2.4.13 Abhängigkeit der Serumkaliumkonzentration vom Säure-Basen-Status (nach Klinke R, Silbernagl S: Lehrbuch der Physiologie, 1996)

PLUS

2.4.4 Abhängigkeit des pH-Werts im Blut von der Kaliumkonzentration

Der pH-Wert im Blut steht in keinem festen Verhältnis zur Kaliumkonzentration, sondern ist abhängig vom Typ der Azidose (metabolisch oder respiratorisch), vom Zeitpunkt des Auftretens (akut oder chronisch) und von der Konzentrationsänderung des Plasmabikarbonats. Eine respiratorische Azidose beeinflußt den Kaliumspiegel weniger als eine metabolische Azidose, wie sie etwa für die zunehmende Niereninsuffizienz typisch ist. Die Laktat- und Ketoazidose ändern die Kaliumverteilung nur wenig (s. Tab. 2.4.9).

Kaliummangel – Hypokaliämie

Als Hypokaliämie wird eine Erniedrigung des Serumkaliums unter 3,5 mmol/l bezeichnet. Die Ursachen sind meist anamnestisch zu erfragen, in gut ⅓ der Fälle sind Diuretika für den Kaliummangel verantwortlich. Das Absinken der Kaliumkonzentration unter 3,0 mmol/l ist ein internistischer Notfall, der wegen der Gefahr lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen oder eines paralytischen Ileus sofort behandelt werden muß.
Der Kaliumgradient an der Zellmembran ist entscheidend für die muskuläre Funktion. Ein niedriges extrazelluläres Kalium führt zu einer Hyperpolarisation mit entsprechender Symptomatik besonders des Herzmuskels (Rhythmusstörungen), der Skelettmuskulatur (Adynamie bis zur Lähmung) und der Darmmuskulatur (Obstipation).

Grundlagen

Ätiologie

Die Hypokaliämie ist wahrscheinlich die häufigste Elektrolytstörung, deren Ursache neben der Einnahme von Diuretika in den wenigsten Fällen eine kaliumarme Ernährung ist, sondern gastrointestinale, renale oder metabolische Störungen wie Erbrechen oder Durchfälle sind (s. Tab. 2.4.11).

Pathophysiologie

Verminderte Kaliumzufuhr

Eine verminderte orale Kaliumzufuhr führt, da die Kaliumausscheidung konstant bleibt, zu einem Defizit, das erst Tage später durch eine verminderte renale Sekretion kompensiert wird. Auch bei renalen oder gastrointestinalen Kaliumverlusten nimmt die Kaliumkonzentration entsprechend der ausgeschiedenen Menge im Extrazellulärraum bis zu einer Konzentration von 2 mmol/l ab, ohne daß ausreichende Kompensationsmechanismen wirksam werden.

Tab. 2.4.11 **Kaliummangel – Ursachen**

gastrointestinal
verminderte Zufuhr
- Alkoholismus
- Anorexie
- Diät mit Kohlenhydraten

verminderte Resorption
- Erbrechen, Diarrhoe
- Malabsorption
- Laxantienabusus
- gastrointestinale Fisteln

renal
erhöhtes Natriumangebot im distalen Tubulus
- Diuretika
- osmotische Diurese (Mannit, Diabetes)

primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus
- reninproduzierende Tumoren
- Herzinsuffizienz mit Ödemen
- dekompensierte Leberzirrhose
- Bartter-Syndrom, Gitelman-Syndrom

Mineralokortikoidexzeß
- Cushing-Syndrom
- Lakritzabusus
- Steroidtherapie

Tubulopathien
- renal tubuläre Azidose
- chronische Pyelonephritis
- polyurische Phase bei akutem Nierenversagen

metabolische Alkalose

Kaliumshift in die Zelle
- hypokaliämische periodische Lähmung
- Insulinwirkung
- beta-adrenerge Aktivität

außerdem

Medikamente (s. Tab. 2.4.12)

Magnesiummangel

Gastrointestinale Verluste

Obwohl die Kaliumkonzentration in der Magenflüssigkeit nur bis zu 10 mmol/l beträgt, können bei Erbrechen oder über gastrointestinale Fisteln mit dem Flüssigkeitsverlust große Mengen an Kalium verlorengehen. Zudem führt Erbrechen zu einer metabolischen Alkalose, die wiederum die renale Kaliumausscheidung verstärkt .
Schwere Durchfälle werden unbehandelt immer von einer Hypokaliämie kompliziert, da im Darm bis zu 60 mmol/l Kalium enthalten sind. Kaliumverluste aus dem unteren Darmtrakt bei Laxantienabusus, Diarrhoe oder Darmfisteln sind außerdem von einer metabolischen Azidose begleitet.
Generell gilt, daß alle Flüssigkeitsverluste das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System stimulieren und der resultierende Hyperaldosteronismus das Kaliumdefizit weiter beschleunigt.
Ein spezieller Fall ist die Bulimie bei jüngeren Frauen, die häufig mit einem Laxantienabusus kombiniert ist.

Renale Verluste

Entscheidend für den renalen Kaliumverlust ist die Höhe des Natriumangebots im distalen Tubulus und in den Sammelrohren. Deshalb führen Carboanhydrase-Hemmer, Schleifendiuretika und Thiazide über eine Natriumerhöhung zu einer vermehrten Kaliumausscheidung. Derselbe Mechanismus führt bei einer osmotischen Diurese mit Mannit oder bei der diabetischen Ketoazidose durch die Ausscheidung von Glukose und Ketonsäuren zur Hypokaliämie. Da die renale Ausscheidung von Kalium außerdem durch die Mineralokortikoide reguliert wird, ist beispielsweise das Cushing-Syndrom von einer Hypokaliämie begleitet (s. Abb. 2.4.14).
Erkrankungen mit einer echten oder einer relativen Hypovolämie wie Herzinsuffizienz, nephrotisches Syndrom oder Leberzirrhose gehen nur mit einer mäßigen Hypokaliämie einher, da die Nierenperfusion vermindert ist und das bereits im proximalen Tubulus rückresorbierte Natrium für ein relativ geringes Natriumangebot im distalen Tubulus sorgt. Dadurch wird die Natriumausscheidung trotz eines Hyperaldosteronismus begrenzt.

Tab. 2.4.12 **Kaliummangel – Medikamentöse Ursachen**

Substanz	Indikation	Mechanismus
β-Blocker	koronare Herzkrankheit	Stimulation der Natrium-/Kalium-Pumpe
Insulin	Diabetes mellitus schwere Hyperkaliämie	Stimulation der Natrium-/Kalium-Pumpe
Glukokortikoide	– Autoimmunerkrankungen – Organtransplantation – Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	Mineralokortikoiddefizit
Diuretika – Carboanhydrasehemmer – Schleifendiuretika – Thiazide – Mannit	 – u. a. Glaukom – Ödeme, die auf andere Diuretika nicht ansprechen – Kombinationstherapie bei therapierefraktären Ödemen – Hirnödem, Glaukom	 Erhöhung des Natriumangebots im distalen Tubulus
Laxantien	cave: Abusus	intestinaler Verlust (verstärkt Darmträgheit)
Penicilline z. B. Carbenicillin	Staphylokokkeninfektion	vermehren als nicht resorbierbare Anionen die Kaliumsekretion
Amphotericin B	antimykotische Therapie	tubulärer Schaden
Aminoglykoside	Breitspektrum-Antibiotika	tubulärer Schaden

Tubulopathien, hochdosierte Penicilline und Aminoglykoside können wie weitere Medikamente (s. Tab. 2.4.12) den renalen Kaliumverlust verstärken.
Die metabolische Alkalose shiftet Protonen im Austausch gegen Kaliumionen in die Zelle. Die intrazelluläre Kaliumanreicherung bewirkt in der Tubuluszelle eine vermehrte Sekretion von Kalium im Austausch gegen Natrium. Ebenso führt das vermehrte Angebot von Bikarbonat in den Nieren zu einer vermehrten Kaliumausscheidung.
Die Kombination Hypokaliämie mit metabolischer Alkalose in Verbindung mit einem hyperreninämischen Hyperaldosteronismus ohne arterielle Hypertonie ist charakteristisch für das Bartter-Syndrom und in abgeschwächter Form für das Gitelman-Syndrom (s. Plus 2.4.5).
Die Kombination von Hypokaliämie, Hypokalzämie und Hypomagnesiämie ist typisch für einen Magnesiummangel (s. Magnesiumhaushalt).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik des akuten Kaliummangels

Eine Hypokaliämie verstärkt das negative Membranruhepotential und mindert die neuromuskuläre Erregbarkeit. Als Folge stellen sich bei leichten Hypokaliämien Muskelschwäche, beginnend in den Beinen, und Müdigkeit, bis hin zu Lähmungen der gesamten Muskulatur und Rhabdomyolysen bei Kaliumwerten < 2,5 mmol/l, ein (s. Plus 2.4.6).
Am Herzen zeigt sich die Hypokaliämie durch das Auftreten supraventrikulärer und ventrikulärer Extrasystolen und bei Kaliumwerten < 3 mmol/l als schwerste Rhythmusstörungen einschließlich Kammerflimmern (s. Abb. 2.4.14). Besonders gefährdet sind digitalisierte Patienten, da die Digitalistoleranz bei Hypokaliämie herabgesetzt ist. Zusätzlich kann sich eine Herzinsuffizienz entwickeln. Am Magen-Darm-Trakt führt die Lähmung der glatten Muskulatur zu Obstipation und in schweren Fällen zum paralytischen Ileus, im Bereich der Harnwege zu Blasenlähmung mit Harnretention.

Symptomatik des chronischen Kaliummangels

Eine eingeschränkte Urinkonzentrationsfähigkeit weist auf einen chronischen Kaliummangel und tubuläre Veränderungen hin, die über eine hypokaliämische Nephropathie zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen können. An den exkretorischen Zellen des Pankreas bewirkt der Kaliummangel eine herabgesetzte Insulinsekretion und damit eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage.
Eine chronische Hypokaliämie kann auch auf ein Bartter- oder Gitelman-Syndrom hinweisen (s. Plus 2.4.5).

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese
Die Aufklärung einer Hypokaliämie ist nicht einfach, deshalb sollte zuerst immer nach verordneten Medikamenten gefragt werden (s. Tab. 2.4.12); der chronische Abusus von Diuretika, Laxantien sowie ein dauerndes Erbrechen bei Bulimie werden nicht immer zugegeben. Hinweise auf eine Bulimie sind Zahnschäden, verursacht durch Magensäure, sowie Kratzspuren an Finger und Gaumen durch das induzierte Erbrechen.

EKG
Im EKG zeigt sich eine Hypokaliämie bereits frühzeitig durch eine Abflachung oder Umkehr der T-Welle und eine deutlich sichtbare U-Welle, die ST-Strecken können gesenkt sein (s. Abb. 2.4.14). Das Ausmaß der EKG-Veränderungen muß nicht mit dem Ausmaß der Hypokaliämie korrelieren.

EKG-Veränderungen

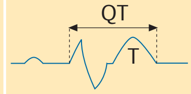
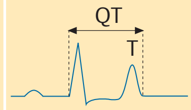
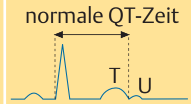
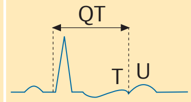
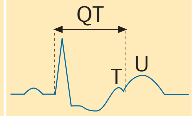
ausgeprägte Hyperkaliämie > 6,5 mmol/l		– QRS breit – S plump – T hoch und breit (zeltförmig) – QT verlängert – Rhythmusstörungen
leichte Hyperkaliämie 5 – 6,5 mmol/l		– eventuell leichte ST-Senkung – T schmal und hochpositiv – QT normal – P flach – PQ verlängert
normal 3,5 – 5 mmol/l		– keine ST-Senkung – T > 1/7 von R – U eventuell angedeutet – QT nicht verlängert
leichte Hypokaliämie 2,5 – 3,5 mmol/l		– angedeutete ST-Senkung – T bisphasisch bzw. leicht negativ – U deutlich positiv – ev. TU-Verschmelzung – QT nicht verlängert
ausgeprägte Hypokaliämie < 2,5 mmol/l		– deutliche ST-Senkung – T bisphasisch bzw. leicht negativ – U deutlich positiv – TU-Verschmelzung – QT nicht verlängert

Abb. 2.4.14 EKG-Veränderungen in Abhängigkeit von der Serumkaliumkonzentration

Laboruntersuchungen
Bestimmung der renalen Kaliumausscheidung im Urin, Säure-Basen-Status. Aldosteron und Plasmareninaktivität, zur Differentialdiagnose primärer/sekundärer Hyperaldosteronismus als Ursache der Hypokaliämie. Labordiagnostisch wertvolle Hinweise siehe Tabelle 2.4.13.

Tab. 2.4.13 **Kaliummangel – Labordiagnostische Hinweise**

Kaliumausscheidung im Urin < 25 mmol/l
– gastrointestinaler Verlust

Kaliumausscheidung im Urin > 25 mmol/l
– renaler Verlust

Säure-Basen-Status
metabolische Azidose und Kaliummangel
– diabetische Ketoazidose, Diarrhoe, renal tubuläre Azidose, Carboanhydrase-Hemmer
metabolische Alkalose und Kaliummangel
– Diuretika, Erbrechen, Bartter-Syndrom, Gitelman-Syndrom

Hinweis
Oft ist eine metabolische Azidose, vor allem, wenn sie akut auftritt, von einer Hyperkaliämie begleitet.

PLUS

2.4.5 Chronische Hypokaliämie bei Bartter- und Gitelman-Syndrom

Erwachsene Patienten werden durch eine schwer behandelbare Hypotonie und Adynamie auffällig. Kinder durch Polyurie, Bettnässen und Wachstumsstörungen.
Sind Diuretika- oder Laxantienabusus oder eine Bulimie im Sinne eines Pseudo-Bartter-Syndroms ausgeschlossen, sollte beim Vorliegen einer Hypokaliämie mit einer hypochlorämischen Alkalose an diese Syndrome gedacht werden. Während Diuretika, Laxantien und auch häufiges Erbrechen eine Hypovolämie mit einer Stimulation von Renin und Aldosteron bewirken, führt ein Konzentrationsdefekt der Nieren mit einer Polyurie zu den gleichen Effekten beim Bartter- und Gitelman-Syndrom. Neben der vermehrten renalen Chloridausscheidung (> 20 mmol/l) wie beim Bartter-Syndrom geht das Gitelman-Syndrom mit einem erheblichen Magnesiumverlust einher. Nicht geklärt ist, ob das selten diagnostizierte Bartter-Syndrom mit zusätzlichem Kalziumverlust nicht eine Form des meist kindlichen Gitelman-Syndroms beim Erwachsenen ist. Beide Syndrome treten meist hereditär, selten sporadisch auf.
Die Akuttherapie besteht in einer Substitution von Kalium-Chlorid beim Gitelman-Syndrom, zusätzlich Magnesium. Die Langzeittherapie stützt sich auf eine konsequente Elektrolytsubstitution und die Gabe von Aldosteronantagonisten und/oder ACE-Hemmern. Die Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika wird wegen der unerwünschten Wirkungen erst in zweiter Linie empfohlen.

2.4.6 Familiäre periodische Paralysen

Die periodischen hypokaliämischen Paralysen sind zu ⅔ autosomal dominant vererbt und kommen vor allem bei Männern unter 25 Jahren vor. Das Krankheitsbild geht mit einer Hypokaliämie einher, deren Genese nicht vollständig klar ist. Pathophysiologisch kommt es in Ruhe, und fast nie nach körperlicher Anstrengung, zu einem vermehrten Einstrom von Kalium in die Muskelzelle, wobei überwiegend die Muskulatur der proximalen Extremitäten betroffen ist. Trotz erheblicher körperlicher Schwäche sind die Patienten bei vollem Bewußtsein.
Die Diagnose beruht auf dem Ausschluß anderer Ursachen für die Hypokaliämie; Provokationsteste mit Glukose und Insulininfusionen sind gefährlich und Spezialeinrichtungen vorbehalten. Die Therapie akuter Attacken besteht in der Kaliumsubstitution. Da eine chronische Kaliumsubstitution als Prophylaxe allein nicht ausreicht, werden als Dauertherapie kaliumsparende Diuretika empfohlen.
Hyper- oder normokaliämische periodische Paralysen treten meist schon in den ersten Lebensjahren auf. Sie sind ebenfalls autosomal dominant vererbt. Ursache der Erkrankung ist eine gestörte Funktion des Natriumkanals der Skelettmuskelzellen. Die Attacken werden durch Kaliumsubstitution und Unterkühlung der Muskulatur ausgelöst. Die Kaliumkonzentration im Serum ist erhöht oder normal. Die Anfälle sind nicht bedrohlich, so daß eine anhaltende Prophylaxe mit Thiaziden die Therapie der Wahl ist.

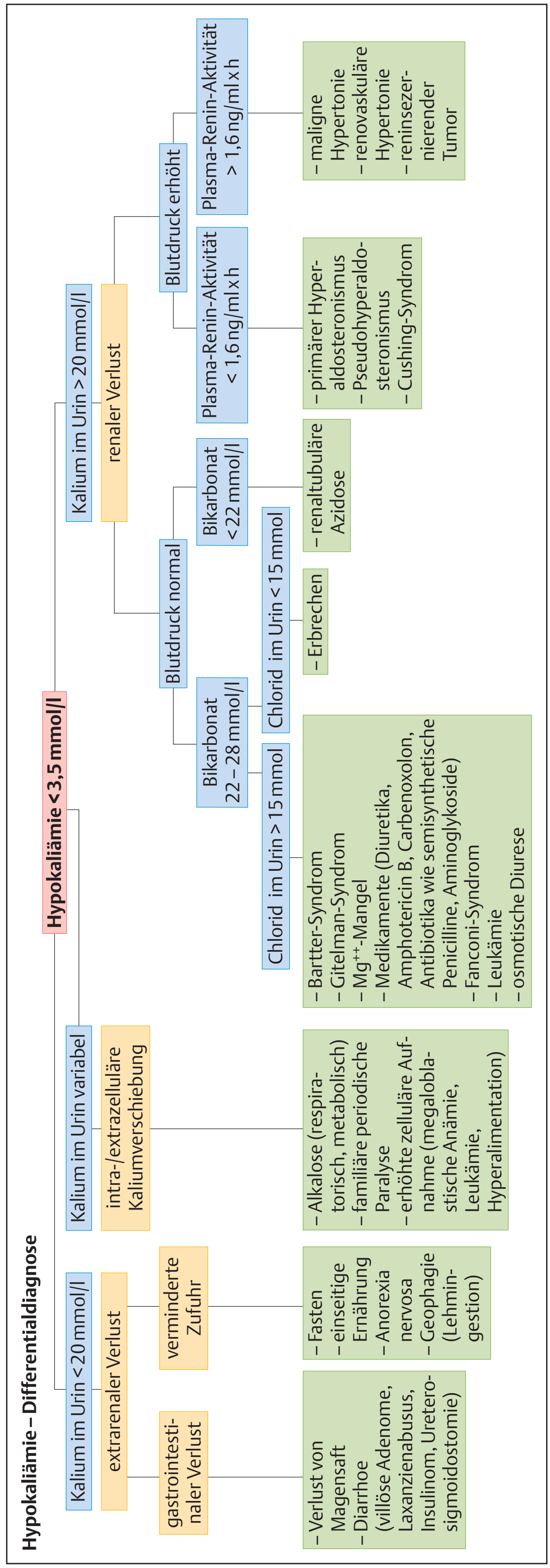


Abb. 2.4.15 Hypokaliämie – Differentialdiagnose

PLUS

2.4.7 Parenterale Kaliumsubstitution

Indikation
- Kalium-Serumkonzentration unter 3 mmol/l
- Herzrhythmusstörungen, periphere Lähmungen, Ileus

Sofortmaßnahmen
- Kaliumchlorid 7,45 % als Infusion, nie unverdünnt injizieren!! 1 ml entspricht 1 mmol KCl, Konzentration unter 40 mmol/l
- Infusionsgeschwindigkeit < 20 mmol/h
- Maximaldosis 100–150 mmol/l/24 h
- als Infusion Vollelektrolytlösung oder Kochsalzlösung verwenden
- engmaschige Überwachung von Serumkalium und Säure-Basen-Status
- wiederholte EKG-Registrierung

Vorteil
- gleichzeitige Korrektur einer metabolischen Alkalose

cave!
- Gefahr von Kammerflimmern bei zu rascher und zu hoch dosierter Infusion

Unerwünschte Wirkung
- Reizung der peripheren Venen, deshalb bei notwendiger rascher Substitution Zufuhr über zentralvenösen Katheter

Kontraindikationen
- kein Kalium bei
- Niereninsuffizienz
- hyporeninämischem Hypoaldosteronismus
- bei der seltenen hypokaliämischen metabolischen Azidose keine Substitution mit Kaliumchlorid

Hinweis
Bei schwerer kardialer Stauungsinsuffizienz ist Kochsalzinfusion kontraindiziert. Obwohl glukosehaltige Lösungen eine weitere Senkung des Serumkaliums durch Verschiebung in die Zelle bewirken, kann Kaliumchlorid langsam in isotoner Glukoselösung infundiert werden.

Sofortmaßnahmen bei Hypokaliämie mit Azidose
- Kaliumlaktat oder Kaliummalat i. v.
- bei zusätzlichem Phosphatmangel Kaliumphosphat i. v.
- engmaschige Überwachung wie oben

Dosierung
- 15–20 mmol/h
- Maximaldosis 100–150 mmol/24 h

Unerwünschte Wirkungen
- bei Ausgleich der Azidose sinkt der Kaliumspiegel weiter
- Venenreizung

cave!
- bei diabetischer Ketoazidose Gefahr einer tödlichen Hypokaliämie bei kombinierter Gabe von Glukose, Insulin und Natriumbikarbonat

Hinweis
Bei Verdacht auf Laktatazidose keine laktathaltigen Infusionen

2.4.8 Orale Kaliumsubstitution

Kaliumsubstitution und Korrektur einer metabolischen Alkalose
Kaliumchlorid in Form von Brausetabletten, Kapseln oder Dragees (z. B. Kalinor-Brausetabletten, Kalium Duriles Retardtabletten, Rekawan Granulat)

Dosierung
- 3 g/d
- Maximaldosis 5 g/d oder 50–80 mmol/24 h

Hinweis
- zusammen mit viel Flüssigkeit, am besten auf vollen Magen
- trinkfertige Lösungen verwenden

Unerwünschte Wirkungen
- Übelkeit, Erbrechen
- intestinale Ulzera bei Einnahme von Tabletten

Kontraindikationen
- siehe parenterale Kaliumsubstitution

Kaliumsubstitution und Korrektur einer metabolischen Azidose
Kaliumsalze organischer Säuren und Kaliumbikarbonat (Kalitrans)

Wirkung
- alkalisierende Wirkung durch Bikarbonatanteil

Dosierung
- bis 120 mmol/24 h

cave!
Nicht bei metabolischer Alkalose!

Kontraindikation
- siehe parenterale Kaliumsubstitution

2.4.9 Kaliumsparende Diuretika

Wirkung
- Natriumkanalblocker, die am Ende des distalen Tubulus und in den Sammelrohren die renale Kaliumausscheidung vermindern

Substanzen
- Aldosteronantagonisten (Spironolacton)
- Triamteren, Amilorid

verzögerter Wirkungseintritt nach etwa 4 Tagen

Kontraindikation
- Niereninsuffizienz und Serumkreatinin > 2,0 mg% wegen der Gefahr der Hyperkaliämie

beachten
Da ACE-Hemmer die Bildung von Aldosteron behindern, ist eine Kombinationstherapie mit Kaliumsparern nur unter Kontrolle der Serum-Kaliumkonzentration indiziert.

Differentialdiagnose (s. Abb. 2.4.15)

Der renale Kaliumverlust kann außerdem sekundär bedingt sein und durch eine metabolische Alkalose oder einen Hyperaldosteronismus (Hypovolämie auf Grund erheblicher gastrointestinaler Flüssigkeitsverluste) ausgelöst werden.

Therapie

Eine schwere Hypokaliämie < 3,0 mmol/l ist ein Notfall, der sofort intravenös behandelt werden muß (s. Plus 2.4.7). Da die peripheren Venen empfindlich auf Kalium in höherer Konzentration reagieren, sollte die Konzentration auf 40 mmol/l und 20 mmol/h beschränkt sein.

Das therapeutische Konzept besteht in einer Substitution des Kaliummangels bzw. einer Substitution der begleitenden Mangelzustände und der Normalisierung des Säure-Basen-Haushalts (s. Plus 2.4.8 und 2.4.9) sowie in der Behandlung der Grundkrankheit.
Oft führen bereits kaliumreiche Kost mit Gemüse, Obst oder Obstsäften und der Verzicht auf Laxantien ebenso zu einer Normalisierung des Kaliumdefizits wie der Übergang auf kaliumsparende oder die Dosisanpassung verwendeter Diuretika (s. Tab. 2.4.7).
Eine mäßiggradige Hypokaliämie sollte durch eine orale Kaliumsubstitution behoben werden, wobei sich Kaliumchlorid zur gleichzeitigen Korrektur einer Alkalose und Kaliumbikarbonat oder Kaliumsalze organischer Säuren zur gleichzeitigen Korrektur einer Azidose eignen (s. Plus 2.4.8).
Besteht neben der Hypokaliämie eine Hypokalzämie, müssen gleichzeitig beide Defizite ausgeglichen werden, da neuromuskuläre Störungen durch die gegensätzliche Wirkung beider Elektrolyte akut verschleiert werden können. Ist für den gemeinsamen Kalium- und Kalziummangel ein Magnesiumdefizit verantwortlich, normalisieren sich mit der Magnesiumkonzentration auch die Kalium- und Kalziumkonzentrationen. Gut geeignet sind entsprechend kombinierte Brausetabletten. Ein anhaltender renaler Kaliumverlust kann durch Na-Kanalblocker (Kaliumsparer) behoben werden (s. Plus 2.4.9).

Kaliumüberschuß – Hyperkaliämie

Als Hyperkaliämie wird eine Erhöhung des Serumkaliums über 5,5 mmol/l bezeichnet. Beim Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum kommt es anfangs über die Senkung des Membranruhepotentials zu einer neuromuskulären Übererregbarkeit, während später, bei Überschreiten des Schwellenpotentials, die zelluläre Erregung zum Erliegen kommt. Die Folgen sind kardiale Überleitungsstörungen, Parästhesien oder Lähmungen. Die kritische Grenze liegt bei 7,0 mmol/l. Ein Serumkalium in dieser Höhe ist ein internistischer Notfall, der wegen der Gefahr lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen sofort mit dem Ziel behandelt werden muß, die Kaliumkonzentration möglichst rasch auf 6,0 mmol/l zu senken.
Die häufigsten Ursachen einer Hyperkaliämie sind Niereninsuffizienz und Medikamente, die die renale Kaliumausscheidung hemmen. Das Auftreten einer Hyperkaliämie bei einer Niereninsuffizienz gilt als sicheres Zeichen der Dekompensation.

Tab. 2.4.14 **Hyperkaliämie – Ursachen**

renal
vermindertes Natriumangebot
- Oligurie bei akutem Nierenversagen
- terminales Stadium chronische Niereninsuffizienz

Mineralokortikoiddefizit
- M. Addison
- hyporeninämischer Hypoaldosteronismus

kaliumsparende Diuretika
Tubulopathien

Kaliumshift aus der Zelle
- Gewebeschaden
  Crush-Syndrom, innere Blutungen, Hämolyse
- Medikamente siehe Tabelle 2.4.15
- Azidose
- Hyperosmolalität bei Insulinmangel
- hyperkaliämische periodische Lähmung

Pseudohyperkaliämie
- fehlerhafte Blutabnahme

Grundlagen

Ätiologie

Ein Kaliumüberschuß ist in den meisten Fällen nicht das Ergebnis einer übermäßigen Kaliumaufnahme, sondern das Ergebnis einer verminderten renalen Ausfuhr oder einer gestörten Aufnahme von Kalium in die Zelle (s. Tab. 2.4.14). Ausgeprägte Thrombozytosen und Leukozytosen verursachen ebenso wie eine Blutentnahme bei stark gestautem Arm im Reagenzglas eine Hämolyse, die als Pseudohyperkaliämie zu einer Fehlinterpretation führen kann.

Physiologie

Ein plötzliches Überangebot an extrazellulärem Kalium wird vom Organismus entweder durch Ausscheidung in den Urin innerhalb von 12 h halbiert oder über einen Shift in die Zelle ausgeglichen, wobei vor allem chronisch erhöhte Kaliummengen auf diesem Weg abgebaut werden.
Geschädigte Nieren können die normale tägliche Kaliumaufnahme bis zu einem Glomerulumfiltrat von 20 ml/min noch durch renale Ausscheidung bewältigen, erst mit zunehmender Niereninsuffizienz nimmt die Bandbreite der Regulationsmöglichkeiten ab. Deshalb muß die Kaliumzufuhr bei einem Glomerulumfiltrat von weniger als 30 ml/min kontrolliert und bei einem weiteren Abfall begrenzt werden. Da das Kalium in die Nierentubuli ausgeschieden wird, verursachen tubuläre Schäden ebenfalls eine Hyperkaliämie. Beim akuten Nierenversagen steigen in 24 h sowohl das Kreatinin im Serum um ca. 1 mg % als auch das Kalium um etwa 0,5 mmol/l an.

Pathophysiologie

Hypovolämie oder Herzinsuffizienz sorgt mit einer Verminderung der renalen Durchblutung für ein eingeschränktes Natriumangebot im distalen Tubulus und damit für einen Kaliumanstieg. Beim M. Addison ist es die mangelhafte Sekretion von Aldosteron, die für den Volumenmangel und damit für die Hyperkaliämie verantwortlich ist. Als Ursache des hyporeninämischen Hypoaldosteronismus wird eine Sklerose des juxtaglomerulären Apparats angenommen. Zahlreiche Medikamente wie ACE-Hemmer, nichtsteroidale Antirheumatika oder Betablocker beeinflussen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und führen so zu einem Kaliumanstieg (s. Tab. 2.4.15). Eine Azidose verstärkt den Kaliumshift. Die diabetische Nephropathie geht immer mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und einer Hyperkaliämie einher.
Auf Grund der hohen intrazellulären Kaliumkonzentration führen Zelluntergänge, Blutungen oder ausgedehnte Verletzungen zu einer extrazellulären Hyperkaliämie. Diese wird aber klinisch erst relevant, wenn verstärkende Faktoren wie

Tab. 2.4.15 **Hyperkaliämie – Medikamentöse Ursachen**

Substanz	Indikation	Mechanismus
Betablocker	Hypertonie	Hemmung der Reninbildung
ACE-Hemmer	Hypertonie Herzinsuffizienz	Hemmung des RAAS
Diuretika – Amilorid – Triamteren – Spironolacton	Ödemtherapie	verminderte renale Kaliumausscheidung
Digitalis (bei Intoxikation)	Herzinsuffizienz	Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase
Natriumhydrochlorid	Alkalose	wegen pH-Erniedrigung Austritt von Kalium aus der Zelle
Antibiotika	Infektionen	enthalten Kaliumsalze

Azidose oder Niereninsuffizienz hinzukommen. Diese Trias tritt als typische Notlage beispielsweise bei Verschütteten eines Erdbebens auf.
Bei Digitalisierung zeigt die Hyperkaliämie eine schwerste Digitalisintoxikation mit fast vollständiger Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase an.
Einige Medikamente wie beispielsweise Betablocker beeinflussen die Verteilung des Kaliums zwischen Inter- und Extrazellulärraum (s. Tab. 2.4.15).
Nicht sicher ist, ob ein vermehrtes Kaliumangebot ursächlich für die hyperkaliämische periodische Paralyse verantwortlich ist.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik der akuten und chronischen Hyperkaliämie

Ein Kaliumanstieg über 7 mmol/l ist ein akuter Notfall und wegen der Gefahr der Asystolie eine lebensbedrohliche Situation. Betroffen sind Reizbildungs- und Reizleitungssytem, und es kommt zu atrialen, atrioventrikulären und im weiteren Verlauf zu ventrikulären Überleitungsstörungen mit Schenkelblockbildern, im fortgeschrittenen Stadium droht Kammerflimmern. Das EKG gibt Aufschluß über die Schwere der Hyperkaliämie (s. Abb. 2.4.14).
Neben den kardialen Komplikationen führen Hyperkaliämien zu neuromuskulären Symptomen wie Muskelschwäche der unteren Extremität oder perioralen Parästhesien, bei höheren Kaliumwerten auch zu Lähmungen.

Diagnostisches Vorgehen

EKG und Bestimmung des Serumkaliums sind die diagnostischen Mittel der Wahl, um den Schweregrad der Hyperkaliämie einzuordnen (s. Abb. 2.4.14). Wichtig ist auch eine sorgfältige Anamnese der verordneten Medikamente (s. Tab. 2.4.15). Bei der klinischen Untersuchung muß auf die Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz (Katecholaminmangel, Hypoaldosteronismus) geachtet werden.

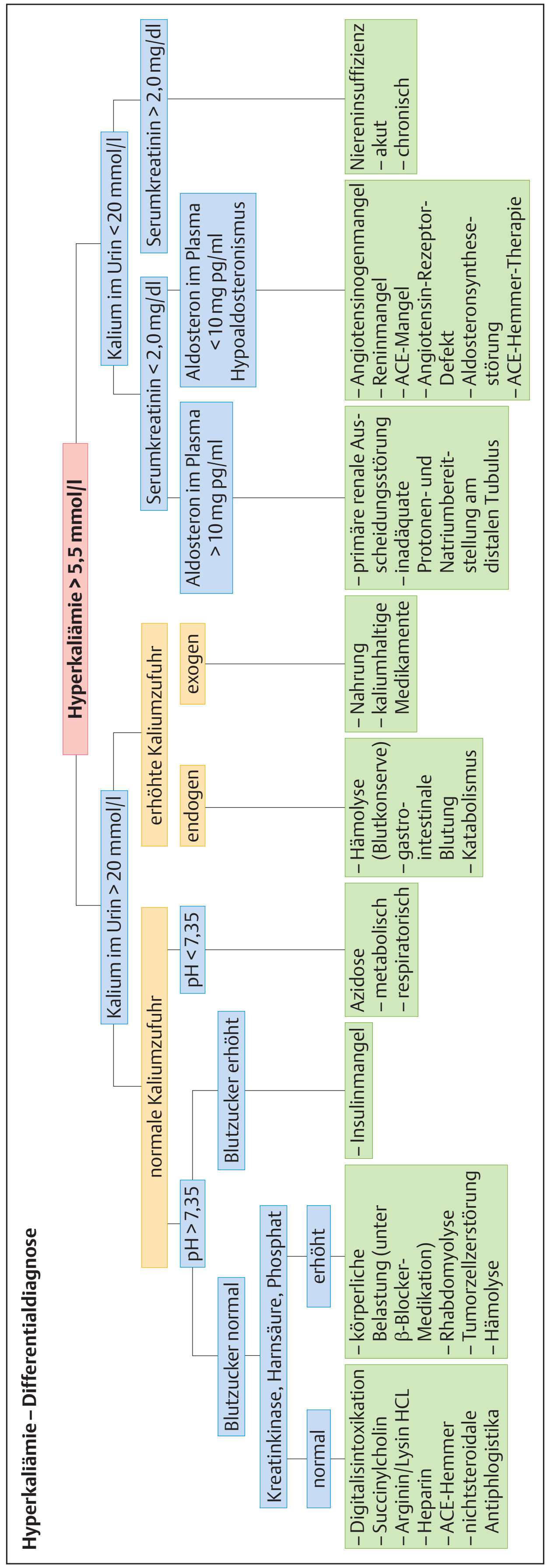


Abb. 2.4.16 Hyperkaliämie – Differentialdiagnose

PLUS

2.4.10 Behandlung der akuten Hyperkaliämie

Indikation
- Serumkalium > 7,0 mmol/l
- Herzrhythmusstörungen

Sofortmaßnahmen
- 10–30 ml Kalziumglukonat 5–10 %
- rasch in 2 min i. v. unter EKG-Kontrolle
- Wirkungseintritt nach 1–3 min
- Wirkungsdauer maximal 1 h

Bilden sich die Veränderungen im EKG nicht zurück, erneute Kalziuminjektion nach ca. 5 min

Wirkung
- Hemmung des depolarisierenden Kaliumeffektes am Myokard

Unerwünschte Wirkungen s. Hyperkalzämie

cave!
Kein Kalzium i. v. bei digitalisierten Patienten!

Glukose/Insulin
- 500 ml Glukose 10 % i. v. über 30 min
- gleichzeitig i. v. Infusion mit Alt-Insulin 0,5–1 E/g Glukose

Wirkung
- Kaliumumverteilung von extra- nach intrazellulär

Alternativ oder zusätzlich mit gleicher Wirkung
- 200 ml Natriumbikarbonat 8,4 % i. v. über 20 min
- Wirkungseintritt nach 15–20 min
- Wirkungsdauer etwa 2 h

Wirkung
- schnell, auch ohne metabolische Azidose

Unerwünschte Wirkung
- Volumenbelastung durch Natriumzufuhr

Nach erfolgreicher Akutbehandlung durch geeignete Maßnahmen die renale Kaliumausscheidung vermehren, siehe unten

2.4.11 Elimination von überschüssigem Kalium

Schleifendiuretika
- 40 mg Furosemid oder 20 mg Torasemid als Bolus
- anschließend 125–250 mg als Dauerinfusion über 6 h

Indikation
- nicht lebensbedrohlicher Kaliumüberschuß

Wirkung
- vermehrtes Natriumangebot im distalen Tubulus vermehrt die Kaliumausscheidung

Unerwünschte Wirkungen
- Volumenverlust
- Hypotonie

Bemerkung
- Flüssigkeits- und Natriumverlust entsprechend durch NaCl 0,9 % ersetzen
- bei Niereninsuffizienz sind unter Umständen 200–500 mg Furosemid oder 200 mg Torasemid in 12–24 h notwendig

Ionenaustauscher
Über eine verminderte intestinale Resorption von Kalium im Austausch gegen Kalzium bzw. Natrium kommt es zu einer Ausscheidung von Kalium über den Darm

Polystyrol-Sulfonat-Ionenaustauscher
- 3x20 g Sorbisterit in Kalziumphase oral oder
- 3x50 g Sorbisterit in 200 ml Glukose 5 % als Klysma, das 30–60 min gehalten werden muß

Indikation
- nicht lebensbedrohlicher Kaliumüberschuß

Wirkung
- Wirkungseintritt nach 8 h
- Resonium A ist Natriumionen-beladen, deshalb ungünstig bei Hypertonie und Hypervolämie

Kontraindikation
- chronische Obstipation und Ileus

Hämodialyse oder Peritonealdialyse
Indikation
- akute oder chronische Niereninsuffizienz
- wenn andere Maßnahmen nicht ausreichend sind

Wirkung
- effektivste Methode, um überschüssiges Kalium zu entfernen

Da die häufigste Ursache der Hyperkaliämie eine Niereninsuffizienz ist, gehört die Bestimmung der harnpflichtigen Substanzen ebenso zur Basisdiagnostik wie Säure-Basen-Status und Blutzucker; um eine Hämolyse oder Gewebsuntergänge auszuschließen, werden CK und LDH und evtl. Haptoglobin bestimmt. Die Messung von Kalium im Urin ist nicht notwendig.

Differentialdiagnose (s. Abb. 2.4.16)

Beim akuten Nierenversagen steigt das Serumkreatinin in 24 h um etwa 1 mg% und das Serumkalium um etwa 0,5 mmol/l an. Beträgt der Anstieg mehr als 0,5 mmol/24 h, ist dies entweder auf eine Azidose oder auf eine unbemerkte Kaliumzufuhr (Antibiotika, Ernährung) zurückzuführen. Verletzungen mit Hämatomen und Zerstörung der Muskulatur verstärken nicht nur zeitlich den Anstieg des Serumkaliums. Bleibt die Ursache unklar, sollte an eine Pseudo-Hyperkaliämie, etwa durch fehlerhafte Blutabnahme, gedacht werden.

Therapie

Die Behandlung richtet sich nach dem Schweregrad der Hyperkaliämie, als kritische Grenze gilt 7,0 mmol/l (s. Plus 2.4.10). Bei Serumkaliumwerten darunter zielen die therapeutischen Maßnahmen auf eine dauerhafte Senkung der erhöhten Kaliumwerte. Dies kann bedeuten
- die orale oder parenterale Kaliumzufuhr einzuschränken
- den Kaliumshift durch Ausgleich metabolischer Störungen zu unterbinden
- kaliumsparende Diuretika abzusetzen
- den Gluko- oder Mineralokortikoidmangel bei entsprechenden Erkrankungen auszugleichen
- überschüssiges Kalium zu eliminieren (s. Plus 2.4.11)

2.4.3 Magnesiumhaushalt

Teut Risler, Christiane Erley, Sabine Wolf

Magnesiumstoffwechsel

Magnesium ist essentiell für die Aktivierung aller ATP-abhängigen Enzymreaktionen (Glykolyse, Zitronensäurezyklus, Atmungskette) und deshalb unabdingbar für die normale Zellfunktion. Neben Kalzium ist Magnesium das führende zweiwertige Kation in der Zelle. Es liegt sowohl in ungebundener Form vor und ist damit austauschbar mit dem Extrazellulärraum, als auch gebunden, vor allem an organische Komponenten, hauptsächlich an ATP. Neben Kalzium ist Magnesium essentiell für die Reizbildung und Übertragung an der Muskelzelle.

Normalwerte

Magnesium im Serum	0,66–1,1 mmol/l
Magnesium im Urin	0,6–12 mmol/24 h

Tab. 2.4.16 **Magnesiumbestimmung im Serum**

Indikation
– Tremor
– Reflexsteigerung
– Tachyarrhythmien
– Erschöpfungszustände

erniedrigt bei
chronischer Diarrhoe, Hyperthyreose, Nebenschilddrüsenstörungen, nephrotischem Syndrom, Alkoholmißbrauch, Therapie mit Diuretika oder nephrotoxischen Substanzen

erhöht bei
– Nierenversagen
– Morbus Addison
– magnesiumhaltigen Antazida

Zur Bestimmung der Magnesiumkonzentration im Serum siehe Tabelle 2.4.16.

Physiologie

Die durchschnittliche Magnesiummenge eines Erwachsenen beträgt etwa 950–1150 mmol; 67 % davon befinden sich im Skelett, 31 % im Intra- und ca. 1 % im Extrazellulärraum.

Verteilung im Serum
- 50% in freier oder ionisierter (biologisch aktiver) Form
- 30% gebunden an Albumin
- 10% komplexgebunden an Phosphat und Zitrat

Freies und an ATP-gebundenes Magnesium stehen intrazellulär im Gleichgewicht.
Der tägliche Magnesiumbedarf wird zum überwiegenden Teil durch die Nahrungsaufnahme gedeckt und richtet sich nach der Zusammensetzung der Nahrung und nach dem Kalzium- und Eiweißgehalt. Magnesiumreich sind Nüsse und grüne Blattpflanzen. Im oberen Dünndarm werden etwa 40% des zugeführten Magnesiums absorbiert. Bei Mangelzuständen kann die Aufnahme verdoppelt und sowohl die enterale als auch die renale Magnesiumausscheidung gedrosselt werden. In den Nieren wird Magnesium frei filtriert und zum überwiegenden Teil in der Henle-Schleife wie Natrium und Kalzium reabsorbiert, weshalb Natrium- und Kalziumverluste immer mit einer erhöhten Magnesiumausscheidung einhergehen.

Magnesiummangel – Hypomagnesiämie

Sinkt die Konzentration des Magnesiums im Serum unter 0,7 mmol/l, liegt eine Hypomagnesiämie, bei Absinken unter 0,5 mmol/l ein schwerer absoluter Magnesiummangel vor.

Grundlagen

Ätiologie

Die Ursachen des Magnesiummangels können in einer verminderten Zufuhr bzw. Aufnahme, renalen Verlusten oder metabolischen Störungen liegen (s. Tab. 2.4.17). Da Magnesium, Kalium und Phosphor stoffwechselmäßig eng miteinander verbunden sind, führt der Verlust des einen Elements zum Verlust des anderen; reine Magnesiummangelzustände sind deshalb selten.

Pathophysiologie

Magnesiummangel führt in der Zelle zu einem Defizit von ATP und damit zu einem Verlust an Energieträgern. Das Magnesiumdefizit kann in den verschiedenen Geweben sehr unterschiedlich ausgeprägt sein, so daß beispielsweise ein erniedrigtes Serummagnesium wenig über den Bestand an Magnesium in der Muskulatur aussagt. Alkohol ist ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von Magnesiummangelzuständen, da Alkohol den renalen Verlust von Magnesium fördert. Während das Gesamtdefizit an Magnesium beim chronischen Alkoholismus mäßig ist, kommt es beim Alkoholentzug gleichzeitig zu einer Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie und Hypokaliämie (s. Plus 2.4.12).
Nephrotoxische Substanzen wie Aminoglykoside, Cisplatin oder Ciclosporin Aführen zu teilweise irreversiblen tubulären Schädigungen und damit zu einer verminderten tubulären Reabsorption und einer vermehrten Ausscheidung von Magnesium; häufig ist eine Hypokaliämie mitbeteiligt. Schleifendiuretika vermehren über eine gesteigerte Natriumausscheidung auch die Elimination von Magnesium, eine Kombination mit Thiaziden kann den Magnesiumverlust noch verschärfen.
Eine der häufigsten Ursachen für einen Magnesiummangel ist der enterale Magnesiumverlust bei chronischer Pankreasinsuffizienz, Malabsorptionssyndromen, Steatorrhoe oder Kurzdarmsyndrom. Wahrscheinlich kommt es über eine Verseifung zu nicht resorbierbaren Magnesium-Fettseifenkomplexen. Da der Magnesiummangel außerdem von ei-

Tab. 2.4.17 **Magnesiummangel – Ursachen**

verminderte Zufuhr/Aufnahme
- chronische Diarrhoe
- chronischer Alkoholismus
- Diät oder Mangelernährung
- parenterale Ernährung
- Malabsorptionssyndrome
- Antazida

renale Verluste
- Therapie mit Diuretika
- Therapie mit nephrotoxischen Substanzen wie Aminoglykoside, Cisplatin, Ciclosporin
- osmotische Diurese
- tubuläre Defekte
- nach Nierentransplantation
- Hyperthyreose
- Nebenschilddrüsenstörungen
- primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus
- Gitelman-Syndrom
- Bartter-Syndrom

Magnesiumshift
- diabetische Ketoazidose
- akute Pankreatitis
- Schwangerschaft
- nach Nebenschilddrüsenentfernung

ner Hypokaliämie und einer Hypophosphatämie begleitet wird, sorgt die gleichzeitige Hypokalzämie für einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen K, A und D.
Ein Magnesiumverlust kann auch bei einer Vergrößerung des Extrazellulärvolumens auftreten. Entsprechend kommt es bei Störungen der Nebenschilddrüse, bei Hyperthyreose und auch beim primären Hyperaldosteronismus zu einem relativen Magnesiummangel. Eine Stimulation der Vasopressinsekretion führt ebenso zu einer Hypomagnesiämie. Da die Magnesiumausscheidung vom extrazellulären Volumen mitbestimmt wird, kommt es bei hypermetabolischen Zuständen, wie beispielsweise in der Schwangerschaft, zu einer geringen Hypermagnesiämie.

PLUS

2.4.12 Chronischer Alkoholismus und Magnesiummangel

Die Ernährung mit einer ausreichenden Kalorienzahl bei normaler intestinaler Funktion verhindert auch beim chronischen Alkoholiker eine klinische relevante Hypomagnesiämie, obwohl Alkohol die renale Ausscheidung von Magnesium begünstigt.
Ist die Nahrungsaufnahme unzureichend oder besteht eine Malabsorption oder Steatorrhoe, kann ein erheblicher Magnesiummangel auftreten, der meist begleitet wird von einer Hypokalzämie, Hypophosphatämie und einer Hypokaliämie. Kommt es zu einem Alkoholentzug, verursacht die respiratorische Alkalose einen Shift von Phosphat, Magnesium und Kalium in die Zelle. Da eine Hypomagnesiämie eine Erhöhung des intrazellulären Kalziums bewirkt, sind die Reaktionen auf die im Entzug erhöhten Katecholamine wie Hypertonie und die Krampfbereitschaft durch den vermehrten Muskeltonus deutlich gesteigert. Dies erklärt die günstige therapeutische Wirkung der Kalziumantagonisten bei diesen Patienten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Das klinische Bild eines Magnesiummangels ist von neuromuskulären Symptomen wie Tremor, Krämpfen oder nachlassendem Konzentrationsvermögen geprägt. Daneben entwickelt sich meist über mehrere Wochen und Monate auch eine kardiovaskuläre und gastrointestinale Symptomatik (s. Tab. 2.4.18). Magnesiummangel kann auch eine Anorexie auslösen.

Tab. 2.4.18 **Magnesiummangel – Klinisches Bild**

neuromuskuläre Symptome
- Reflexsteigerung
- Tremor
- Muskelkrämpfe
- Parästhesien
- Erschöpfungszustände
- Konzentrationsdefizite
- Depressionen, Psychosen
- Bewußtseinsstörungen

kardiovaskuläre Symptome
- Herzrhythmusstörungen
- Herzinsuffizienz
- Stenokardien
- erhöhte Digitalisempfindlichkeit

gastrointestinale Symptome
- Dysphagie
- Ösophagusspasmen
- Darmkrämpfe

Diagnostik

Neben der Bestimmung von Magnesium im Serum ist immer auch eine Kontrolle von Kalzium und Kalium notwendig. Da das Serummagnesium keine verläßliche Auskunft über das Gesamtdefizit gibt, wird die Ausscheidung von Magnesium im 24 h-Urin gemessen; eine Erhöhung weist auf renale Verluste, eine Erniedrigung auf verminderte Aufnahme hin. Im EKG sind verbreiterter QRS-Komplex, ein negatives T und eine QT-Verlängerung diagnostisch wegweisend.

Differentialdiagnose (s. Abb. 2.4.17)

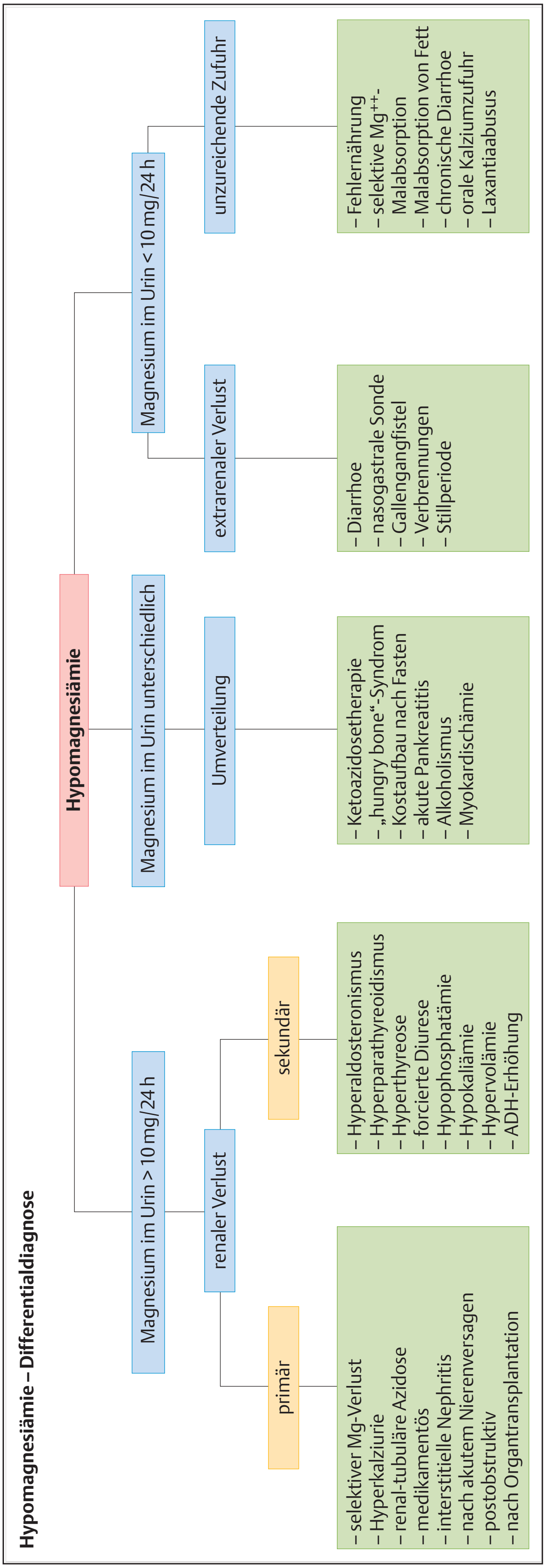


Abb. 2.4.17 Hypomagnesiämie – Differentialdiagnose

Therapie

Beim akuten symptomatischen Magnesiummangel mit Herzrhythmusstörungen besteht die Behandlung in einer parenteralen Magnesiumsubstitution (s. Plus 2.4.13). Chronische Defizite können mit Magnesiumsalzen und entsprechender Ernährung ausgeglichen werden (s. Plus 2.4.14). Nicht vergessen werden sollte die Magnesiumprophylaxe bei parenteraler Ernährung. Darüber hinaus wird Magnesium bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Osteoporose, Migräne, Herzrhythmusstörungen oder Krämpfen, aber auch wehenhemmend in der Geburtshilfe als Begleitmedikation eingesetzt. Obwohl nach wie vor nicht sicher ist, ob Herzrhythmusstörungen tatsächlich ein Magnesiummangel zugrunde liegt, zeigt Magnesiumsulfat bei der Beseitigung dieser Arrhythmien oftmals eine gute Wirkung. Ein Magnesiummangel behindert die Behandlung des Kaliummangels, so daß häufig erst die Magnesiumzufuhr auch die Kaliumkonzentration normalisiert.

PLUS

2.4.13 Parenterale Magnesiumsubstitution

Magnesiumsulfat, D-, L-Aspartat, -Chlorid und -Oxid
Indikation
– symptomatischer Magnesiummangel
Sofortmaßnahmen
– 50 % Magnesiumsulfat (6 mmol Mg^{++} in 100 ml Glukose 5 %) in 10–20 min i. v.
– anschließend 10 mmol Mg^{++} als Dauerinfusion/12 h, entspricht 1 g/6 h
– Maximaldosis 100 mmol/24 h
– langsam infundieren, um toxische Konzentrationen zu vermeiden
– sinnvoll ist die kombinierte Infusion mit Kaliumsalzen

Hinweis
Der Kaliumgehalt der Infusion ist meist begrenzend für die insgesamt zu verabreichende Menge.
Bei Niereninsuffizienz Dosierung entsprechend anpassen, engmaschige Überwachung der Serumspiegel
Vorteil
– gleichzeitige Behebung des Kaliummangels
Unerwünschte Wirkungen
– Blutdruckabfall und Atemdepression bei Überdosierung bzw. zu rascher Infusion
– Diarrhoe
Kontraindikationen
– Oxalose
– AV-Block

2.4.14 Orale Magnesiumsubstitution

Magnesiumsulfat, auch in Kombination mit Kalium oder Vitaminen
Die Dosierung richtet sich nach der Höhe des Defizits
– 10–20 mmol/d
– Substitutionen unter 4 mmol/d sind in der Regel nicht sinnvoll
magnesiumhaltige Nahrung
– Obst, Nüsse, grünes Gemüse

Magnesiumüberschuß – Hypermagnesiämie

Steigt die Magnesiumkonzentration im Serum über 1,6 mmol/l an, liegt eine Hypermagnesiämie vor.

Ätiologie

Wegen der hohen Magnesiumausscheidung durch die Nieren (5 g/d) ist ein Magnesiumüberschuß selten. Ursachen sind

- Einschränkung der Nierenfunktion auf etwa ⅓ (GFR 30 ml/min), vor allem wenn gleichzeitig magnesiumhaltige Antazida oder Laxantien eingenommen werden
- akutes Nierenversagen
- Hyperkalzämie (Hyperparathyreoidismus, Skelettmetastasen)
- Hypothyreose
- Nebenniereninsuffizienz

Die Lithiumintoxikation geht mit einer Hypermagnesiämie einher.

Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz haben häufig eine Hypermagnesiämie. Eine symptomatische Hypermagnesiämie ist ungewöhnlich, da die Serumkonzentrationen um das 2–3fache überschritten werden müssen, um ein Unwohlsein zu erzeugen (s. Tab. 2.4.19); Atmung und neuromuskuläre Reflexe sind erst ab einer 4fachen Erhöhung gestört. Steigt die Magnesiumkonzentration im Blut auf das 6–8fache, kann es zu Areflexie, Koma und Atemstillstand kommen.
Als Notfallmedikation antagonisiert Kalzium das Magnesium, Furosemid verstärkt die Ausscheidung. Magnesium kann außerdem über die Dialyse entfernt werden.
Therapeutisch wird Magnesium bei Präeklampsie eingesetzt; in diesen Fällen ist auf Vergiftungserscheinungen wie Adynamie und Atemdepression zu achten.

Tab. 2.4.19 **Beziehung zwischen der Magnesiumkonzentration im Serum und klinischer Symptomatik**

Konzentration	Symptomatik
2–2,5 mmol/l	– Schwindel, Gefäßerweiterung, Hypotonie
2–3,5 mmol/l	– Sedierung, Muskelschwäche und abgeschwächte Sehnenreflexe
2,5–5 mmol/l	– arterielle Hypotonie, Bradykardie, diffuse Vasodilatation
5–7,5 mmol/l	– Koma, Atemstillstand, Areflexie
6–9 mmol/l	– Herzstillstand

Differentialdiagnose (s. Abb. 2.4.18)

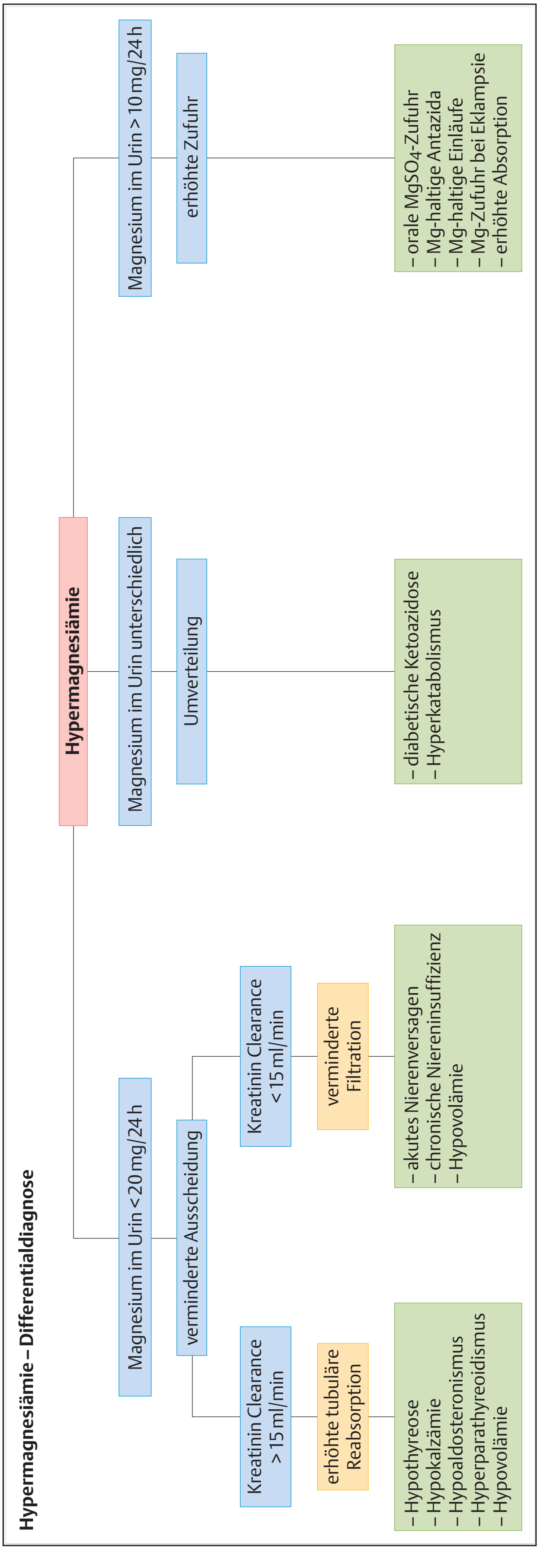


Abb. 2.4.18 Hypermagnesiämie – Differentialdiagnose

2.4.4 Kalziumhaushalt

Sabine Wolf, Christiane Erley, Teut Risler

Kalziumstoffwechsel

Kalzium bzw. Kalziumionen sind essentiell an der Blutgerinnung, an der Aktivierung des Komplementsystems, an der Übertragung neuromuskulärer Impulse und hormoneller Signale, an Enzymreaktionen, an Funktionen von Zellmembranen und an der Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts beteiligt; außerdem ist Kalzium zusammen mit Phosphat Hauptbestandteil der Knochen und Zähne. An der Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase sind Vitamin D, Kalzitonin und Parathormon (PTH) beteiligt.

Normalwerte
Kalzium im Serum
2,20–2,65 mmol/l (8,8–10,6 mg/dl)

ionisiertes Kalzium im Serum, pH-abhängig
1,12–1,32 mmol/l (4,5–5,3 mg/dl)

Kalzium im Urin
Männer: < 7,5 mmol/24 h (< 300 mg/24 h)
Frauen: < 6,2 mmol/24 h (< 250 mg/24 h)

Tab. 2.4.20 **Serumkalziumbestimmung**

Indikation
- Beurteilung des Kalziumstoffwechsels
- Beurteilung des Knochenstoffwechsels

erniedrigt
- Vitamin-D-Mangel, Mangelernährung, Malabsorptionssyndrom, Hypo- und Pseudohypoparathyreoidismus, terminale Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, akute Pankreatitis

erhöht
- primärer Hyperparathyreoidismus, NNR-Insuffizienz, HVL-Unterfunktion, Vitamin-D-Überdosierung, Sarkoidose (gesteigerte Vitamin-D-Empfindlichkeit), paraneoplastische Syndrome, osteolytische Veränderungen und Metastasen, Hyperthyreose, Milch-Alkali-Syndrom, Thiazid-Medikation

Physiologie

Die durchschnittliche Kalziummenge eines erwachsenen Organismus beträgt insgesamt etwa 1200 g; über 99 % davon befinden sich im Skelett und nur ca. 0,1–0,2 % im Extrazellulärraum (s. Abb. 2.4.19). Im Serum ist Kalzium
- zu 50 % in freier oder ionisierter (biologisch aktiver) Form verteilt
- zu 40 % an Proteine gebunden, und zwar 4/5 an Albumin, 1/5 an Globulin
- zu 10 % komplexgebunden, vor allem an Phosphat, Zitrat oder Bikarbonat

Die biologisch aktive Fraktion ändert sich mit dem pH-Wert des Blutes und der Serumeiweißkonzentration, so daß zur Beurteilung des aktuellen Kalziumwertes immer auch das Gesamtprotein bzw. das Albumin herangezogen werden muß (s. Plus 2.4.15).

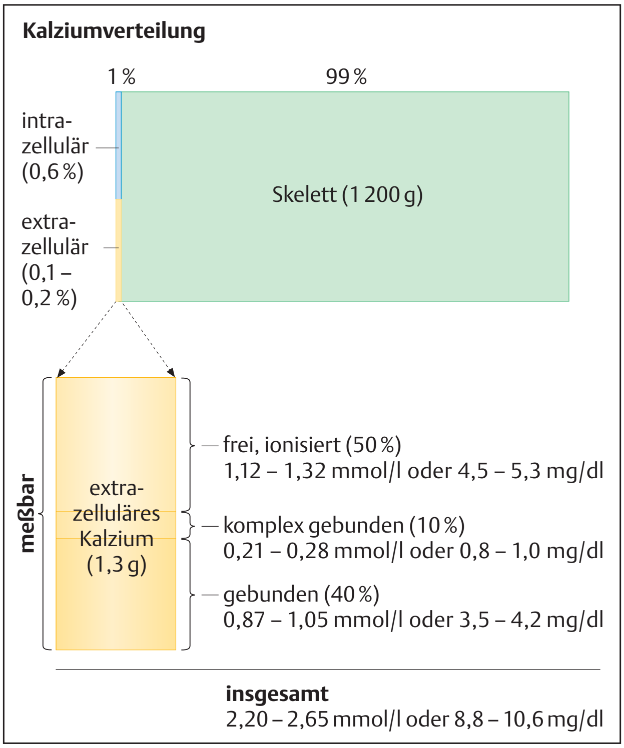
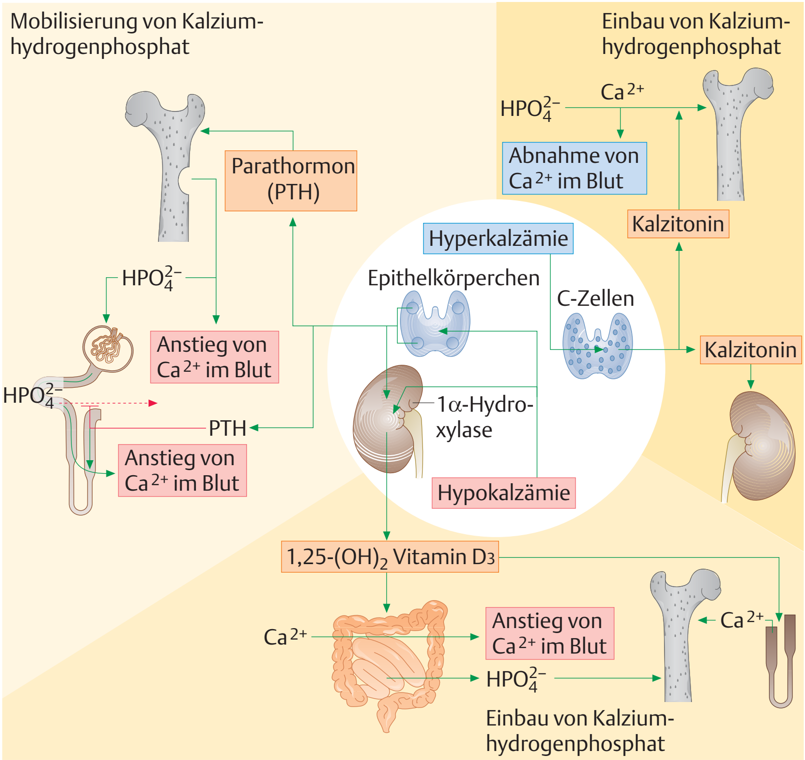


Abb. 2.4.19 Kalziumverteilung im Organismus

Kalziumregulation

Der Kalziumhaushalt bzw. die Kalziumhomöostase wird weitgehend durch das Parathormon (PTH), Vitamin D bzw. dessen Metabolite und Kalzitonin reguliert. Eng aufeinander abgestimmt, tragen Skelett, Nieren und Darm zur Aufrechterhaltung der normalen Kalziumkonzentration im Plasma bei (s. Abb. 2.4.20). Verantwortlich für die Einstellung einer konstanten Kalzium-Plasmakonzentration ist vor allem das Parathormon, das in der Nebenschilddrüse gebildet wird. Die Wirkung des PTH am Knochen wird durch 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 vermittelt.

Kalziumhomöostase



Parathormon (PTH)
- Mobilisierung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen
- direkte Stimulation der intestinalen Resorption von Kalzium
- Stimulation der renalen Rückresorption von Kalzium

Vitamin D, bzw. aktive Vitamin D-Metabolite
- indirekte Mobilisierung von Kalzium aus dem Knochen über PTH durch Vermittlung von 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D_3
- Förderung der Knochenmineralisation über Vitamin D_3
- Förderung der intestinalen Resorption von Kalzium

Kalzitonin
- Hemmung der Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen
- Steigerung der renalen Kalziumausscheidung

Abb. 2.4.20 Kalziumregulation im Organismus

Der tägliche Kalziumbedarf liegt bei ca. 1 g und wird hauptsächlich mit Milch oder Milchprodukten aufgenommen. Die intestinale Kalziumresorption (ca. 350 mg/d) erfolgt überwiegend im Duodenum und oberen Jejunum; verantwortlich dafür ist ein kalziumbindendes Proteinsystem in der Darmschleimhaut, dessen Bildung über 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 induziert wird. An der Kalziumausscheidung sind Nieren und Darm beteiligt. Somit kompensiert die tägliche orale Kalziumzufuhr bei ausgeglichener Knochenbilanz die kontinuierliche Kalziumausscheidung über die Nieren (bis zu 300 mg/d) und den Darm (ca. 700 mg/d). Das glomerulär filtrierte Kalzium wird zu ungefähr 95 % tubulär rückresorbiert. Nur das ionisierte und das komplexgebundene Kalzium können filtriert und mit dem Urin ausgeschieden werden. Durch Knochenabbau und -Umbau werden täglich ca. 500 mg (12,5 mmol) Kalzium mobilisiert. Dieses Kalzium wird zur Knochenneubildung benötigt, kann aber auch kurzfristig bei akuten Störungen zur Regulation der Kalziumhomöostase bereitgestellt werden.

PLUS

2.4.15 Beurteilung der Kalziumkonzentration im Serum

Die Höhe des ionisierten Kalziums hängt vom Eiweißgehalt des Serums ab. Bei normal hohem Serumgesamteiweiß ist das Gesamtkalzium in der diagnostischen Aussage dem ionisierten Kalzium gleichwertig. Weicht das Gesamtprotein von der Norm ab und besteht nur die Möglichkeit zur Messung des Gesamtkalziums, ist eine Korrektur des Serumkalziums z. B. auf einen Albuminwert von 4 g/dl (nach Payne) oder einem Gesamt-Eiweißwert von 7,76 g/dl (nach Husdan) notwendig.
Korrektur des Serumkalziums nach Payne

korrigiertes Kalzium (mmol/l) = gemessenes Kalzium (mmol/l) – 0,025 x Albumin (g/l) + 1,0

Korrektur des Serumkalziums nach Husdan

$$\text{korr. Kalzium (mg/dl)} = \frac{\text{gemessenes Kalzium (mg/dl)}}{0{,}6 + \text{Gesamteiweiß (g/dl)}}$$

Eine Azidose steigert, eine Alkalose senkt den ionisierten Anteil des Gesamtkalziums.

Kalziummangel – Hypokalzämie

Sinkt die Konzentration des Gesamtkalziums im Serum < 2,2 mmol/l (< 8,8 mg/dl) und die des ionisierten Kalziums < 1,15 mmol/l (< 4,6 mg/dl), liegt ein Kalziummangel vor.

Grundlagen

Ätiologie

Häufige Ursachen einer Hypokalzämie sind eine verminderte Parathormonwirkung auf Grund einer verminderten Sekretion oder eines fehlenden Ansprechens des Endorgans. Ursächlich für einen Vitamin-D-Mangel sind eine falsche Ernährung oder Malabsorption, zum Beispiel bei Gastrektomie, intestinaler Resektion, hepatobiliären Erkrankungen, Pankreatitis oder Sprue. Auch können Medikamente wie Antikonvulsiva eine chronische Niereninsuffizienz sowie eine Vitamin-D-abhängige Rachitis eine Hypokalzämie auslösen. Weitere Gründe für eine Kalziumelimination aus dem Extrazellulärraum sind eine Hyperphosphatämie sowie Ablagerungen in Weichteilgeweben und Knochen (s. Tab. 2.4.21).

Tab. 2.4.21 **Kalziummangel – Ursachen**

verminderte Parathormonwirkung
– angeborener Hypoparathyreoidismus (idiopathisch/immunologisch)
– erworbener Hypoparathyreoidismus (postoperativ)
– Magnesiummangel (Alkohol, Malabsorption)
– Pseudohypoparathyreoidismus
Vitamin-D-Mangel
– verminderte Zufuhr (falsche Ernährung, Mangel an Sonnenlicht)
– verminderte Resorption im Darm (intestinale Malabsorption)
gestörter Vitamin-D-Metabolismus
– chronische Niereninsuffizienz
– antikonvulsive Therapie
– Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I
– Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II
vermehrte extrazelluläre Kalziumelimination
– Hyperphosphatämie (exogene Phosphataufnahme, Chemotherapie bei Leukämie und Lymphomen, akute oder chronische Niereninsuffizienz)
– Ablagerungen in Weichteilgeweben (akute Pankreatitis, Rhabdomyolyse)
– Ablagerungen im Knochen (osteoblastische Metastasen, „hungry bone syndrome“, beispielsweise nach Parathyreoidektomie)

Pathophysiologie

Da nur ca. 0,1–0,2% der totalen Kalziummenge des Körpers extrazellulär vorliegt, führen bereits kleine Kalziumumverteilungen zu einer Hypokalzämie. Weiterhin ist PTH entscheidend an der Kalziumhomöostase beteiligt, so daß ein Mangel an PTH mit sekundärer Änderung des Vitamin-D-Metabolismus die renalen, intestinalen und knöchernen Regulationsmechanismen wie die Kalzium-Absorption, -Ausscheidung und -Freisetzung beeinflußt.

Verminderte Parathormonwirkung

- Kalziummangel und
- Phosphatüberschuß

sind die Leitsymptome bei Erkrankungen bzw. Unterfunktion der Nebenschilddrüse (s. Abschnitt Nebenschilddrüse). Ein erniedrigtes Parathormon führt über eine Verminderung der Kalziumfreisetzung aus dem Knochen, eine herabgesetzte Kalziumresorption aus dem Darm und eine verminderte tubuläre Rückresorption von Kalzium in den Nieren zur Hypokalzämie; gleichzeitig ist die Phosphatrückresorption in den Nieren erhöht, es kommt zusätzlich zur Hyperphosphatämie. Magnesiummangel, der bei chronischem Alkoholismus oder bei einem Malabsorptionssyndrom auftritt, hemmt die PTH-Sekretion und fördert eine Resistenz der Gewebe gegen das PTH. Mit einer Normalisierung der Hypomagnesiämie normalisieren sich auch die Plasmaspiegel für PTH.

Vitamin-D-Mangel

Das aus dem Darm und der Haut stammende Vitamin D_3 wird zunächst in der Leber zu 25-OH-Vitamin-D_3 und anschließend in den Nieren zum aktiven 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 hydroxyliert, das etwa 10x wirksamer ist als das ursprüngliche Cholekalziferol (s. Abb. 2.4.21). Dieser Vitamin-D-Metabolismus kann auf verschiedenen Stufen gestört sein.

Eine verminderte Vitamin-D-Zufuhr auf Grund einseitiger Ernährung oder Mangelernährung ist selten die Ursache eines Vitamin-D-Mangels, da Vitamin D_3 überwiegend in Milchprodukten enthalten ist und außerdem das Sonnenlicht die Vitamin-D_3-Synthese in der Haut stimuliert. Zu einer verminderten Vitamin-D-Resorption im Darm können chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Steatorrhoe, zum Beispiel bei chronischer Pankreatitis, langdauernde Cholestase und Laxantienabusus führen. Malabsorptionssyndrome bewirken über eine verminderte intestinale Resorption von Vitamin D und Kalzium sowie über eine Hypalbuminämie einen Kalziummangel.

Gestörter Vitamin-D-Metabolismus

Lebererkrankungen stören die Hydroxylierung des Cholekalziferols in der Leber und vermindern die Bildung von 25-OH-Vitamin-D_3 (Leberzirrhose). Antikonvulsive Medikamente stören ebenfalls die Metabolisierung von Vitamin D in der Leber (s. Plus 2.4.16). Dadurch kann bei Epileptikern eine Osteomalazieauftreten.

Chronische Niereninsuffizienz

Die 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3-Produktion in der Niere nimmt infolge des Strukturverlusts des proximalen Tubulus (Ort der Produktion) und des Funktionsverlusts der 1-α-Hydroxylase durch die Hyperphosphatämie ab und führt über eine Hypokalzämie zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus (s. Abb. 2.4.22). Der erhöhte PTH-Spiegel bedingt nicht nur eine Osteomalazie, sondern führt zu Ablagerungen von Kalziumphosphatkristallen in Weichteilgeweben und Organen, auch Nieren (Nephrokalzinose), und verstärkt dadurch die chronische Niereninsuffizienz.

Vermehrte extrazelluläre Kalziumelimination

Bei einer Hyperphosphatämie fällt Kalzium als Kalziumphosphat aus und führt neben Organ- und Weichteilverkalkungen zu einer Hypokalzämie (s. Phosphatstoffwechsel). Auch eine akute Pankreatitis kann über Fettnekrosen mit Kalziumablagerungen in der Bauchhöhle zu einer Hypokalzämie führen. Bei der Rhabdomyolyse kommt es zur Phosphatfreisetzung aus der Zelle und über Bildung von Kal-

Vitamin D-Metabolismus

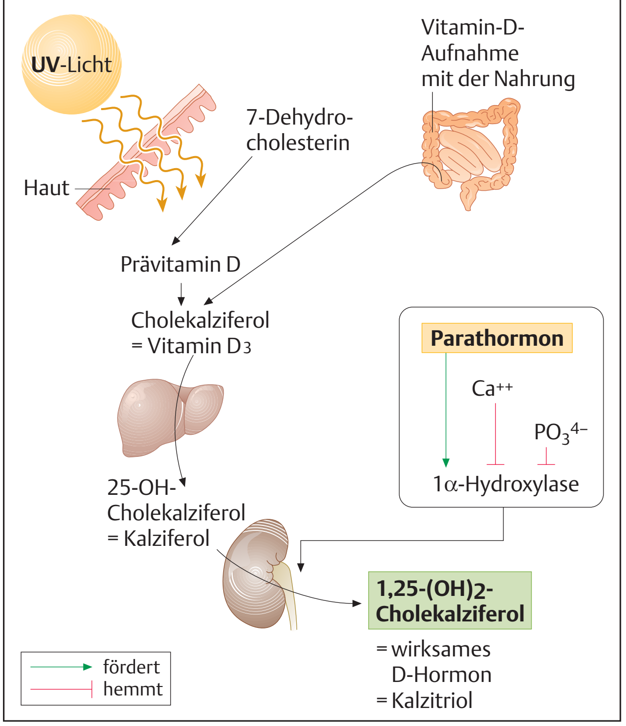


Abb. 2.4.21 Vitamin-D-Metabolismus

Teufelskreis chronische Niereninsuffizienz

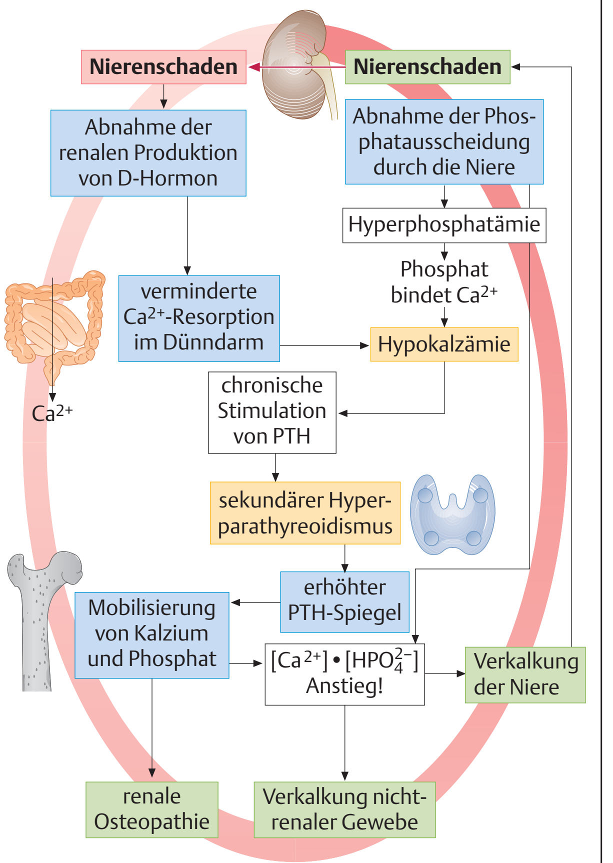


Abb. 2.4.22 Chronische Niereninsuffizienz und Hypokalzämie

zium-Phosphatkomplexen zum Kalziummangel. Über einen vermehrten Kalziumeinbau führen osteoblastische Knochenmetastasen bei Mamma-, Bronchial- und Prostatakarzinom sowie das „hungry bone syndrome", zum Beispiel nach Parathyreoidektomie, zum Kalziummangel.

PLUS

2.4.16 Gestörte Hydroxylierung des Cholekalziferols in der Leber

Antikonvulsiva (Barbiturate, Diphenylhydantoin) bewirken zusätzlich eine Induktion mikrosomaler Enzyme in der Leber, die zu einer erhöhten Clearance-Rate von Vitamin D führt.
Im Rahmen der akuten oder chronischen Niereninsuffizienz tritt eine Hypokalzämie durch Phosphatretention und verminderte 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3-Produktion auf. Beim nephrotischen Syndrom wird zusätzlich 25-OH-Vitamin-D_3 im Urin ausgeschieden.
Die Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der die Umwandlung von 25-OH-Vitamin-D_3 zu 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 gestört ist und die Plasmaspiegel von 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 erniedrigt sind. Typische Zeichen sind eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum, Tetanien und Krämpfe, Osteomalazie und Skelettdeformitäten. Im Gegensatz zur Vitamin-D-resistenten Rachitis bewirkt eine hochdosierte Vitamin-D-Therapie eine Besserung des Krankheitsbildes.
Bei der Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ II ist entweder die Produktion von 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 gestört, oder es besteht auf Grund eines Rezeptormangels für 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 eine Endorganresistenz.
Der Plasmaspiegel des aktiven Vitamins D liegt über dem 3fachen der Norm, das klinische Bild ähnelt der Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ I. Therapeutisch sind höhere Dosen Vitamin D notwendig als bei der Typ I-Erkrankung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik des Kalziummangels

Die Mannigfaltigkeit der Symptome erklärt sich aus der physiologischen Funktion des Kalziums im Organismus. Die gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit äußert sich in Hyperreflexie, Tetanie und bei schweren Hypokalzämien auch in Laryngospasmus oder Bronchospasmus sowie in fokalen oder generalisierten Krämpfen (s. Tab. 2.4.22). Art und Ausprägung der Symptome sind außerdem von der Geschwindigkeit, mit der der Serumkalziumspiegel abfällt, abhängig. Ein zusätzlicher Magnesiummangel und eine Alkalose erniedrigen die Tetanieschwelle, Kaliummangel und Azidose erhöhen sie. Leichte Hypokalzämien sind in der Regel symptomlos. Chronische Hypokalzämien im frühen Kindesalter führen zu Störungen der Zahnschmelzbildung.
Die häufigste Ursache einer normokalzämischen Tetanie ist eine Hyperventilation bei psychischer Erregung, betroffen sind vor allem Mädchen und jüngere Frauen. Ferner kommen Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie oder Alkalose in Betracht.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese

- Bestimmung von Kalzium, ionisiertem Kalzium, Phosphat, Magnesium, Gesamteiweiß und Albumin im Serum

- Nierenfunktionsprüfungen
- Messung der Urinausscheidung von Kalzium, Phosphat, cAMP (nur verwertbar bei normaler Nierenfunktion)
- Bestimmung von 25-OH-Vitamin-D_3, 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 und PTH
- Säure-Basen-Status

Tab. 2.4.22 **Klinische Zeichen eines Kalziummangels**

neuromuskuläre Störungen
- Parästhesien, vor allem perioral und an den Beinen
- schmerzhafte symmetrische Muskelkrämpfe an Armen und Beinen, seltener des Rumpfes
- anfallsweise Karpopedalspasmen mit Beugehaltung in den Fingergrundgelenken und Adduktion des Daumens bei Streckung der Finger
- selten Laryngospasmus, Bronchospasmus, Magen-, Darm- oder Blasenkoliken
- kein Bewußtseinsverlust

kardiovaskuläre Störungen
- Verlängerung der QT-Zeit
- Herzrhythmusstörungen
- Herzinsuffizienz
- Hypotonie

zentralnervöse Störungen
- fokale oder generalisierte Krampfanfälle

psychische Störungen
- Verwirrtheit, psychotische Erscheinungen, Depression

Haut
- trophische Störungen der Haut und Fingernägel, Allopezie, Ekzeme, Trockenheit

Knochen
- Störungen der Knochenmineralisation, Osteomalazie-ähnliches Bild

Gastrointestinaltrakt
- Diarrhoe, Achlorhydrie, Malabsorption von Vitamin B_{12}

Augen
- beidseitige Kataraktbildung, selten Papillenödem infolge erhöhten intrakraniellen Drucks

Diagnostisch wertvolle Hinweise

EKG: Abflachung der T-Welle, ST-Senkung, präterminale T-Negativität und Überhöhung der U-Welle, Verlängerung der Herzfrequenz-korrigierten QT-Zeit
Röntgen des Skeletts, evtl. CT des Schädels: typische aufgehobene Spongiosastruktur und Looser-Umbauzonen bei Osteomalazie (Stammganglienverkalkung)
Spaltlampenuntersuchung: Linsenkatarakt bei chronischer Hypokalzämie
Provokationstest der neuromuskulären Erregbarkeit: Chvostek-Zeichen, Trousseau-Phänomen
Ellsworth-Harvard-Test: Steigerung der Phosphatausscheidung im Urin nach Gabe von PTH beim Hypoparathyreoidismus um das 10–50fache, beim Pseudohypoparathyreoidismus höchstens um das 2fache

Differentialdiagnostisch wertvolle Hinweise

25-OH-Vitamin-D_3 erniedrigt
Vitamin-D-Mangel

25-OH-Vitamin-D_3 normal
mäßige Niereninsuffizienz, Hyperparathyreoidismus, Pseudohyperparathyreoidismus

1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 erniedrigt
terminale Niereninsuffizienz

Differentialdiagnose (s. DD 2.4.1)

Therapie

Behandlung der akuten symptomatischen Hypokalzämie

Bei Tetanie oder Laryngospasmus muß sofort Kalzium intravenös zugeführt werden (s. Plus 2.4.17). Bei der Hyperventilationstetanie mit normalem Serumkalzium sollte der Patient beruhigt bzw. sediert und gegebenenfalls eine Beutelrückatmung mit CO_2 durchgeführt werden.

DD 2.4.1 Hypokalzämie – Differentialdiagnose

Ursachen	Serumkalzium	Serumphosphat	Kalzium 24 h-Urin	Phosphat 24 h-Urin	PTH	cAMP im Urin nach PTH-Stimulation
Malabsorption oder Vitamin-D-Mangel	erniedrigt	erniedrigt	erniedrigt bis normal	erniedrigt	erhöht	erhöht
Hypoparathyreoidismus	erniedrigt	erhöht	erniedrigt	normal	erniedrigt bis normal	erniedrigt
postoperativ nach pHPT	erniedrigt	erniedrigt	erniedrigt	erniedrigt		
Pseudohypoparathyreoidismus Typ I	erniedrigt	erhöht	erniedrigt	normal	erhöht	normal
Pseudohypoparathyreoidismus Typ II	erniedrigt	erhöht	erniedrigt	normal	erhöht	erhöht
chronische Niereninsuffizienz	erniedrigt	erhöht	erniedrigt	erniedrigt	erhöht	
akute Pankreatitis	erniedrigt	normal	normal bis erniedrigt	normal		
Thiazide	erhöht	normal	erniedrigt	normal		
Furosemid Etacrynsäure	erniedrigt	normal	erhöht	normal		

Behandlung der chronischen Hypokalzämie

Grundlage der Behandlung eines chronischen Kalziummangels ist die orale Substitution mit Kalzium. Bei Vitamin-D-Mangel bzw. Kalzitriolmangelkann die Therapie um Vitamin D bzw. um die entsprechenden Substanzen unterstützt bzw. ergänzt werden (s. Plus 2.4.18).
Die therapeutische Breite von Vitamin-D-Präparaten ist gering und der Wirkungseintritt langsam (2–4d). Der individuelle Bedarf ist abhängig von der Höhe der Kalziumzufuhr, von der Vitamin-D-Empfindlichkeit und vom Alter des Patienten. Außerdem ist der Wirkungsbeginn verzögert, und die Wirkdauer kann durch Kumulation beträchtlich sein. Die Therapie muß deshalb durch regelmäßige Kontrollen der Serumkalzium- und Serumphosphatspiegel überwacht und der Behandlungseffekt über die renale Kalziumausscheidung beurteilt werden. Die Erhaltungsdosis der Vitamin-D_3-Therapie richtet sich nach der renalen Kalziumausscheidung, die 2,5–3,75 mmol = 100–150 mg/24 h nicht überschreiten soll, und nach der Annäherung der Serumkalziumkonzentration an Normalwerte. Eine Vitamin-D-Überdosierung führt zuerst zu einer Hyperkalzurie und erst später zu einer langanhaltenden Hyperkalzämie. Wegen der Gefahr der Überdosierung keine Verordnung von Kombinationspräparaten (Kalzium mit Vitamin D).

Zur Behandlung spezieller Situationen siehe Plus 2.4.19.

PLUS

2.4.17 Behandlung der akuten Hypokalzämie

Indikation
- Tetanie oder Laryngospasmus

Sofortmaßnahmen
- 10–40 ml 10 % Kalziumglukonat langsam i. v. über 10–15 min (10 ml enthalten 2,25 mmol Kalzium)
- anschließend Titration des Serumkalziums durch langsame Infusion von 10 %igem Kalziumglukonat i. v. bis zur Beendigung der Symptomatik
- anschließend orale Kalziumzufuhr
- bei unzureichendem Effekt Vitamin-D_3-Gabe, bei Niereninsuffizienz 0,5–2 µg 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3/d

Unerwünschte Wirkungen
- Hitzegefühl, Schweißausbruch, Übelkeit, Erbrechen bei zu rascher Injektion bzw. Infusion

cave!
- auf Grund synergistischer Wirkung von Kalzium und Digitalis auf die Reizbildung am Herzmuskel und der Gefahr von Herzrhythmusstörungen wird bei gleichzeitiger Digitalistherapie von einer i. v. Kalziumzufuhr abgeraten
- bei gleichzeitiger ausgeprägter Hyperphosphatämie kann es zur Ausfällung von Kalziumphosphatkomplexen kommen

Hinweis
- EKG-Überwachung während der parenteralen Kalziumzufuhr empfohlen

2.4.18 Behandlung der chronischen Hypokalzämie

Kalziumsubstitution
Dosierung
- 1000–3000 mg Ca^{++}/d oral als Kalziumlaktat, -glukonat, -karbonat oder -zitrat
- zusätzlich kalziumreiche Nahrungsmittel wie Milch und Milchprodukte (s. Abschnitt Ernährung)

Wechselwirkung mit Digitalis beachten!

zusätzliche Vitamin-D-Gabe
Wirkung
- Vitamin D_3 (Cholekalziferol) steigert die intestinale Kalziumresorption

Indikation
- Vitamin-D-Mangel, Kalzitriolmangel usw.

Dosierung
- Anfangsdosis Vitamin D_3 1,5–2 mg/d, 1 mg = 40000 IE
- Vitamin-D_3-Tagesmaximaldosis ca. 400000 IE (= 10 mg)

bei Rachitis und Osteomalazie infolge Mangelernährung
- Anfangsdosis 0,05–0,1 mg/d Vitamin D_3 (2000–4000 IE)
- Erhaltungsdosis 200–400 IE/d nach 6–12 Wochen

bei Osteomalazie infolge Malabsorption
- Anfangsdosis 1,0–2,5 mg/d Vitamin D_3 (40000–100000 IE)
- bei Bedarf 0,625 mg Vitamin D_3 i.m. (25000 IE)

bei chronischer Niereninsuffizienz, schwerer Malabsorption, Vitamin-D_3-resistenter Rachitis
- Anfangsdosis 0,25 µg 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3, 3 x pro Woche
- Maximaldosis 2 µg/d, mittlere Dosis 0,25–1 µg/d

alternativ
- Anfangsdosis ca. 1 µg/d Alfacalcidol
- Maximaldosis 6 µg/d oder 12 µg/Woche

Therapiekontrolle
- Serumkalzium, Serumphosphat, Kalziumausscheidung im Urin

Kontraindikation
- kalziumhaltige Nierensteine

beachten
Bei Frauen mit Kinderwunsch Vitamin-D_3-Gabe 2–3 Monate vor der Empfängnis absetzen oder auf 1 mg/d beschränken (Gefahr einer idiopathischen Hyperkalzämie oder von Fehlbildungen)

Unerwünschte Wirkungen
- Hyperkalzämie, Kalzium-Phosphatablagerungen im Gewebe
- Hyperkalzämie und Nephrokalzinose

gegebenenfalls Thiazidgabe zur Senkung der Kalziurie

2.4.19 Spezielle therapeutische Situationen

Hypoparathyreoidismus
- Kalzium 1–3 g/d oral
- Vitamin D_3 50000–100000 IE/d oder 1,25$(OH)_2$-Vitamin-D_3 (0,5–1,5 µg/d)
- Thiazid-Diuretika (Chlortalidon 50 mg/d) und Natriumrestriktion (50 mmol/d)

Vorteil: bessere Steuerung durch Kalzium und Kalzitriol oral infolge der kürzeren Halbwertszeit

Pseudohypoparathyreoidismus
- insgesamt höherer Vitamin-D-Bedarf

Postoperativer transitorischer Hyperparathyreoidismus
- Substitutionsbehandlung mit Kalzium nur bei subjektiven Beschwerden, da die Hyperkalzämie das verbliebene Nebenschilddrüsenparenchym stimuliert
- gegebenenfalls Behandlung mit Vitamin D_3 oder AT10 (Dihydrotachysterol)

Kalziumüberschuß – Hyperkalzämie

Maligne Tumoren und endokrine Störungen, vor allem der primäre Hyperparathyreoidismus sind die wesentlichen Ursachen einer Hyperkalzämie; wegen der komplexen Zusammenhänge werden die Einzelheiten bei den entsprechenden endokrinen Krankheitsbildern beschrieben. Oft wird die Hyperkalzämie als Zufallsbefund bei Laborscreenings gefunden, sie tritt bei ca. 1 % aller stationär behandelten Patienten auf. Weitere Ursachen siehe Tabelle 2.4.23.
In der Hälfte der Fälle ist die Kalziumerhöhung ohne spezifische Symptome; die Auswirkungen betreffen die Nieren, den Magen-Darm-Trakt, das Herz, die Skelettmuskulatur, die Haut und das ZNS. Die Behandlung richtet sich nach der ursächlichen Erkrankung. Das klinische Bild variiert sehr, und die Symptome von seiten der Grundkrankheit sind für die Differentialdiagnose wesentlich.

Tab. 2.4.23 **Hyperkalzämie – Ursachen**

maligne Tumoren mit und ohne Knochenmetastasen
- kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Mammakarzinom
- Plasmozytom
- Prostatakarzinom

primärer Hyperparathyreoidismus

seltene Ursachen

endokrine Erkrankungen
- Hyperthyreose
- Akromegalie
- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Phäochromozytom

unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Vitamin D bzw. Vitamin-D-Metabolite
- Vitamin A
- Thiaziddiuretika
- Lithium
- kalziumhaltige Kationenaustauscher
- Milch-Alkali-Syndrom

granulomatöse Erkrankungen
- Sarkoidose
- Tuberkulose

außerdem
- Immobilisation

Grundlagen

Ätiopathogenese

Ausgehend von der Grunderkrankung, können vermehrte Zufuhr (Ernährung, Medikamente), verstärkte intestinale Resorption (Vitamin-D-Überdosierung, Sarkoidose, HPT, NNR-Insuffizienz) oder verminderte renale Ausscheidung (Thiazide, Lithium) von Kalzium oder vermehrter Knochenum- oder -abbau (maligne Erkrankungen, PTH, Hyperthyreose, Immobilisierung) zu einer Hyperkalzämie bzw. zu hyperkalzämischen Krisen führen (s. Tab. 2.4.23).
In über 60 % sind maligne Tumoren bzw. metastasierende Bronchial- und Mammakarzinome oder das multiple Myelom Ursache der Hyperkalzämie (s. Plus 2.4.20); zur Hyperkalzämie bei primärem Hyperparathyreoidismus (ca. 20 %), Hyperthyreose und Nebennierenrindeninsuffizienz siehe entsprechende Krankheitsbilder, Abschnitt Endokrinologie.
Ein Kalziumüberschuß infolge Immobilisation ist selten (bei Kindern oder Jugendlichen in der Wachstumsphase, bei Erwachsenen nur bei einem Morbus Paget).
Sarkoidose, Tuberkulose, Berylliose, Histoplasmose oder Kokzidioidomykose beeinflussen den Kalziumstoffwechsel über eine gesteigerte renale oder extrarenale Hydroxylierung von 25-OH-Vitamin-D_3; lebensbedrohliche hyperkalzämische Krisen sind aber selten.

Medikamentös bedingte Hyperkalzämie

Substanzen wie Vitamin A, Thiazide oder Lithium greifen in die Kalziumregulation der Nieren im proximalen Tubulus ein (vermehrte Kalziumrückresorption) und führen über die Stimulation der Nebenschilddrüse und den Knochenumsatz als unerwünschte Wirkung zu einer Hyperkalzämie. Wegen der geringen therapeutischen Breite von Vitamin D (Halbwertszeit von Vitamin D_3 Wochen bis Monate, von 25-OH-Vitamin-D_3 1–2 Wochen) kann es, vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion mit verminderter Kalziumausscheidung, zu einer Vitamin-D-Intoxikation kommen. Therapeutisch besser steuern lassen sich Dihydrotachysterol (AT 10) oder 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3.

Milch-Alkali-Syndrom (Burnett-Syndrom)

Die Zufuhr leicht resorbierbarer alkalischer Antazida, beispielsweise Natriumbi- oder Kalziumkarbonat, über einen längeren Zeitraum kann zum sogenannten Milch-Alkali-Syndrom (Burnett-Syndrom) führen. Das Syndrom ist durch Hyperkalzämie, metabolische Alkalose, supprimierte PTH-Spiegel und Niereninsuffizienz infolge Nephrokalzinose mit Phosphatretention gekennzeichnet. Seit Säureblocker zur Behandlung peptischer Ulzera eingesetzt werden, hat die Häufigkeit dieses Krankheitsbildes abgenommen. Das gleiche Syndrom tritt auch bei einem Zuviel an Milch, bei exzessiven Mengen von kalziumhaltigen Ionenaustauschern sowie kalziumhaltiger Mittel zur Therapie einer Azidose bei gleichzeitiger chronischer Niereninsuffizienz auf.

PLUS

2.4.20 Gesteigerterter Knochenum- und -abbau bei malignen Erkrankungen

Die Genese der Hyperkalzämie kann durch Sekretion humoraler Mediatoren durch den Tumor und die Knochenmetastasen selbst oder durch die Resorption von Knochensubstanz infolge Knochenmetastasen bedingt sein.
Während man früher für Lymphome, das multiple Myelom und solide Tumoren eine ektope PTH-Produktion annahm, weiß man heute, daß diese Tumoren humorale Stoffe sezernieren, die die PTH-Wirkung kopieren. Diese Mediatoren stimulieren, unabhängig von Metastasen, die Knochenresorption am gesamten Skelett.
Der osteoblastenaktivierende Faktor (OAS) scheint die biologische Funktion verschiedener Zytokine wie beispielsweise Interleukin-1, Lymphotoxin und Tumornekrosefaktor zu repräsentieren. Ein weiterer Faktor ist das Parathyroidhormon-related Protein (PTHrP), das äquivalent an den PTH-Rezeptor anbindet.
Bei einigen Lymphomen, wie beispielsweise beim B-Zell-Lymphom, ist 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 erhöht. Unklar ist dabei, ob die Erhöhung des wirksamen D-Hormons auf eine Stimulation der renalen 1-α-Hydroxylase oder auf eine Produktion durch die Lymphozyten selbst zurückzuführen ist.
Prostaglandine der Gruppe E, die potente lokale osteoklastische Stimulatoren sind, werden von Mammakarzinomzellen produziert und sezerniert. Dabei gehen Ausmaß der Skelettmetastasierung und Ausmaß der Hyperkalzämie nicht miteinander parallel.

Klinisches Bild und Diagnostik

Ein Notfall ist die schwere Hyperkalzämie mit Serumkalziumwerten >3,7 mmol/l (15 mg/dl); es können Koma und Herzstillstand auftreten. Leichte Hyperkalzämien verlaufen dagegen über Jahre häufig symptomlos und werden oft erst zufällig im Rahmen einer Laboranalyse entdeckt. Symptome treten häufiger bei Kalziumspiegeln über 2,9–3 mmol/l (11,5–12 mg/dl) auf. Für die Ausprägung der Symptome spielen die Dauer, die Geschwindigkeit des Kalziumanstiegs und das Ausmaß der Hyperkalzämie eine Rolle.
Entscheidende Bedeutung hat die Aufdeckung der Grundkrankheit.

Symptomatik der akuten Hyperkalzämie

Kommt es innerhalb kurzer Zeit zu einem Anstieg des Serumkalziums über 4 mmol/l, droht eine hyperkalzämische Krise, oder spricht man, im Zusammenhang mit einem primären Hyperparathyreoidismus, von einer Parathyreotoxikose. Polyurie, Erbrechen, Flüssigkeitsverlust bis zur Exsikkose, Blutdruckabfall und Schock, Somnolenz bis hin zum Koma oder ein paralytischer Ileus kennzeichnen das durchaus lebensbedrohliche Krankheitsbild. Mit der Bestimmung des intakten Parathormons muß differentialdiagnostisch möglichst rasch geklärt werden, ob es sich um eine parathyreotoxische Krise, die operativ angegangen werden kann, oder um eine Tumorhyperkalzämie handelt.

Symptomatik der chronischen Hyperkalzämie

Bei der chronischen Hyperkalzämie stehen renale Symptome wie Polyurie, Exsikkose und Durst im Vordergrund, bei begleitender Hypernatriämie zusätzlich zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Verhaltensstörungen, Störungen der Merkfähigkeit, Halluzinationen oder Depressionen. Grundsätzlich können fast alle Organsysteme in unterschiedlicher Weise beteiligt sein (s. Tab. 2.4.24).

Diagnostisches Vorgehen

Richtungweisend sind Anamnese und klinisches Bild. Im wesentlichen kommt es darauf an, einen bösartigen PTH- oder PTHrP-sezernierenden Tumor oder einen Hyperparathyreoidismus auszuschließen oder zu bestätigen.

Laboruntersuchungen
Da eine Hyperkalzämie oft nur passager verläuft, sind mehrere Kalziumbestimmungen im Serum notwendig; kein Nüchternblut verwenden. Zu falsch-positiven Ergebnissen kommt es, wenn bei der Blutabnahme die Vene zu lang gestaut wird oder wenn das Gesamtprotein, vor allem das Albumin, im Serum erhöht ist.

Bestimmt werden
- Kalziumkonzentration im Serum
- freies/ionisiertes Kalzium
- Phosphatkonzentration im Serum
- (erniedrigt beim primären HPT, erhöht bei Niereninsuffizienz)
- PTH

außerdem
- PTHrP
- 0,25-OH-Vitamin-D_3 und 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3

bei Tumorsuche
- Sonographie Abdomen/Hals, Röntgenthorax und -skelett, Mammographie, Immunelektrophorese

Tab. 2.4.24 **Hyperkalzämie – Symptome und klinische Zeichen**

Allgemeinsymptome
- Müdigkeit
- Abgeschlagenheit
- Durst
- Polyurie
- Gewichtsverlust
- Pruritus
- Schlafstörungen

zentralnervöse Störungen
- Kopfschmerz
- Depression
- Verwirrtheit
- Psychosen
- Somnolenz bis Koma

Muskel- und Skelettveränderungen
- Muskelschwäche
- Hyporeflexie
- Chondrokalzinose
- Ostitis fibrosa generalisata cystica (Morbus Recklinghausen)
- Knochenschmerzen
- Knochendeformität und -fraktur

renale Störungen
- Polyurie
- Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen
- Hyperkalziurie mit Nephrokalzinose
- Urolithiasis (oft doppelseitig)
- Kalziumoxalat- und Kalziumphosphatsteine

kardiovaskuläre Störungen
- verkürzte QT-Zeit
- Herzrhythmusstörungen
- Hypertonie
- Gefäßverkalkungen

gastrointestinale Störungen
- Erbrechen
- Obstipation
- Ulcus duodeni
- selten Pankreatitis

metastatische Kalzifikationen
- Konjunktivitis (red-eye-Syndrom)
- Kalkablagerungen in Kornea, Gefäßen, Herzklappen und periartikulärem Gewebe

Sicherung der Diagnose

Parathormon normal oder erniedrigt
BSG, Blutbild, Eiweiß-Elektrophorese, Kreatinin, T3/T4, alkalische und saure Phosphatase, prostataspezifisches Antigen

Parathormon erhöht
primärer, sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

Parathormon-verwandtes Peptid (PTHrP) erhöht
Tumorhyperkalzämie

1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 erhöht
Sarkoidose, gelegentlich bei Vitamin-D-Intoxikationen, primärer Hyperparathyreoidismus

25-(OH)-Vitamin-D_3 erhöht
Vitamin-D-Überdosierung

Zyklisches AMP im Urin erhöht
Primärer Hyperparathyreoidismus (humoral bedingt), Malignom

Säure-Basen-Status
metabolische Azidose: beim primären Hyperparathyreoidismus über eine gesteigerte renale Elimination von Bikarbonat
metabolische Alkalose: häufig bei Tumorhyperkalzämie

Diagnostisch wertvolle Hinweise

- in 90% der Fälle sind Hyperparathyreoidismus oder Malignome die Ursache einer Hyperkalzämie
- besteht eine Hyperkalzämie länger als ein Jahr, kann ein Malignom für gewöhnlich ausgeschlossen werden
- ein Thiazidtest (200 mg Hydrochlorothiazid/d über 5d), der bei Normokalzämie und grenzwertig erhöhtem PTH zu einer Hyperkalzämie führt, erhärtet die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus
- die Bestimmung der Chloridkonzentration im Serum ermöglicht die Unterscheidung zwischen einem primärem HPT mit hyperchlorämischer metabolischer Azidose und einer Tumorhyperkalzämie mit metabolischer Alkalose

Therapie

Unabhängig von der auslösenden Ursache ist die hyperkalzämische Krise ein lebensbedrohlicher Notfall, der sofort behandelt werden muß (s. Plus 2.4.21).

Behandlung der chronischen Hyperkalzämie

Bei asymptomatischer oder geringer Hyperkalzämie (bis 3 mmol/l) ist eine Therapie nicht zwingend erforderlich.
Um eine Senkung des Kalziumspiegels zu erreichen, müssen in die therapeutischen Maßnahmen sowohl die Grunderkrankung als auch die Genese der Hyperkalzämie einbezogen werden (s. Tab. 2.4.25). Nur bei metastasierenden Malignomen kann man sich auf eine Senkung des Kalziumspiegels allein beschränken. In Frage kommen Substanzen oder Maßnahmen, die entweder
- die intestinale Kalziumresorption hemmen
- die renale Kalziumausscheidung steigern
- oder den Knochenumsatz herabsetzen

Sollten konservative Maßnahmen allein zu keiner ausreichenden Senkung des Kalziumspiegels führen, kommt als Ultima ratio auch eine Dialysebehandlung in Frage; bei Niereninsuffizienz ist sie die Therapie der Wahl.

Tab. 2.4.25 **Hyperkalzämie – Therapeutische Möglichkeiten**

Hemmung der intestinalen Kalziumresorption
Diät
– keine Milch oder Milchprodukte
– orale Phosphattherapie
Kortikosteroide
– Wirkung über Vitamin-D-Antagonismus

Steigerung der renalen Kalziumausscheidung
forcierte Diurese
– 0,9%ige NaCl-Infusion
– Schleifendiuretika (Furosemid, Torasemid)
zusätzlich Kalzitonin

Herabsetzung des Knochenumsatzes
– Kalzitonin
– Kortikosteroide
– Diphosphonate
– Plicamycin

Um den Circulus vitiosus, Volumenmangel, verursacht durch Hyperkalzurie mit begleitender vermehrter Natriumausscheidung und nachfolgender Störung der Natrium- und Wasserretention, zu durchbrechen, ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr mit anschließender forcierter Diurese die wichtigste Maßnahme zu Beginn der Behandlung (s. Plus 2.4.21, Plus 2.4.22).
Zur Rehydratation eignet sich am besten physiologische Kochsalzlösung i.v. (2–6 l/d, Vorsicht bei Herzinsuffizienz). Schleifendiuretika wie Furosemid werden zur Aufrechterhaltung der Wasserbilanz benötigt; sie sollten jedoch erst dann gegeben werden, wenn die Flüssigkeitszufuhr zu einer Normalisierung des Extrazellulärvolumens geführt hat. NaCl und Schleifendiuretika steigern die glomeruläre Filtrationsrate und bewirken eine vermehrte Ausscheidung von Kalzium und Natrium. Die Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie eine entsprechende Substitution von Kalium und Magnesium sind unbedingt erforderlich.
Chelatbildner wie Natrium-EDTA (15–50 mg/kgKG über 4 h i.v.) und Phosphatinfusionen (400–1000 mg über 12 h i.v.) bewirken eine sofortige Senkung des ionisierten Kalziums. Wegen der Gefahr von Organverkalkungen und Herzrhythmusstörungen mit Todesfolge sollten Chelatbildner nicht mehr angewendet und Phosphatinfusionen möglichst vermieden werden (Einsatz in extremen Notfällen).

PLUS

2.4.21 Behandlung der hyperkalzämischen Krise

Sofortmaßnahmen
– Rehydrierung und forcierte Diurese 4–6 l/d (max. 10 l/d)
40–80 mg Furosemid pro 1 l NaCl 0,9% i.v. alle 4 h (cave: Herzinsuffizienz)
wichtig
Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushalts über ZVD und Blasenkatheter; Kalium-, Magnesium- und gegebenenfalls auch Natriumsubstitution

Kalzitonin
Wirkung
Hemmung der Kalziummobilisierung aus dem Knochen und gleichzeitig Steigerung der renalen Kalziumausscheidung
Dosierung
– 2–8 IE/kgKG langsam i.v. alle 6–12 h
– anschließend 4 IE/kgKG s.c. alle 12–24 h
Wirkungseintritt nach 8–12 h

Nachteil: Senkung des Serumkalziums nur leichtgradig und vorübergehend für 2–3 Tage

bei Therapieresistenz
– Hämodialyse mit einem kalziumarmen Dialysat unter Kontrolle des Serumkalziumspiegels
Nachteil: meist rascher Anstieg des Serumkalziums nach 2–6 h
außerdem
Therapie der zugrundeliegenden Störung, z.B. rasche operative Entfernung der Nebenschilddrüse beim pHPT

Weitere adjuvante Maßnahmen zur Senkung der Hyperkalzämie

Glukokortikoide
Indikation
– vor allem bei Tumorhyperkalzämie, Vitamin-D-Überdosierung und Sarkoidose (nicht wirksam bei HPT)

Wirkung
- Verminderung der intestinalen Kalziumresorption und Mobilisation aus dem Knochen

Dosierung
- 0,5–1 mg Prednison/kgKG/d
  Wirkungseintritt nach 2–3 Tagen
- spätere stufenweise Dosisreduktion

Plicamycin

Indikation
- bei therapierefraktärer Hyperkalzämie osteolytischer Knochenmetastasen

Wirkung
Hemmung der Osteoklastenaktivität; inhibiert die RNA-abhängige DNA-Synthese (Zytostatikum)

Dosierung
- 10–15 (–25) µg/kgKG i. v. über 6 h
- Wirkungseintritt nach 12–18 h
- Wirkdauer 3–6 Tage
- frühestens nach 3–7 Tagen wiederholen
- wenn möglich max. 1 x wiederholen
- Dosisreduktion bei Leber-, Niereninsuffizienz sowie Thrombo-/Leukopenie
- maximale Anwendungszeit 2–3 Wochen

Unerwünschte Wirkungen
- Knochenmarkdepression mit Thrombo- und Leukozytopenie, Lebertoxizität

2.4.22 Behandlung der chronischen Hyperkalzämie

Diät
- Kalziumzufuhr über die Nahrungsaufnahme stoppen (Milch, Käse, Mineralwasser enthalten Kalzium)

Phosphat oral

Wirkung
- Eliminierung von Kalzium aus dem Darm

Dosierung
- 1,5–3 g/d
- Wirkungseintritt nach 2–3 Tagen

Unerwünschte Wirkungen
- Bildung von Kalziumphosphatkomplexen und Ablagerung in Geweben; Diarrhoe

Kontraindikation
- Niereninsuffizienz

Diphosphonate

Indikation
- erhöhter Knochenumbau, z. B. Tumorosteolysen

Wirkung
- Hemmung der Osteoklastenaktivität

Dosierung
- 100–300 mg/d Clodronat in 500 ml 0,9 %ige NaCl über 2 h für 5 Tage
- anschließend 4x400–800 mg/d oral zwischen den Mahlzeiten, da Komplexbildung möglich ist

Kontraindikation
- Niereninsuffizienz

2.4.5 Phosphathaushalt

Sabine Wolf, Christiane Erley, Teut Risler

Phosphatstoffwechsel

Phosphat ist nahezu an allen Stoffwechselvorgängen beteiligt und nimmt sowohl im Energiestoffwechsel als Energieträger als auch im Knochenstoffwechsel als Strukturelement eine zentrale Stellung ein. Nierenfunktionsstörungen, Erkrankungen der Nebenschilddrüse, Malabsorptionssyndrome, maligne Erkrankungen und insulinpflichtiger Diabetes mellitus führen zu Veränderungen der Phosphatwerte im Serum. Ein Mangel an extrazellulärem Phosphat führt zu schwerwiegenden Störungen der Energiespeicherung und Energiefreisetzung sowie über eine Herabsetzung der Sauerstofftransportkapazität des Hämoglobins zu einer verminderten Sauerstoffversorgung im Gewebe. Neben der Bereitstellung von ATP ist Phosphat außerdem an der Phosphorylierung verschiedener Enzyme, der Glykolyse und der Glukoneogenese beteiligt.

Die Höhe des Serumphosphatspiegels
- ist von Lebensalter, Geschlecht und Nierenfunktion abhängig
- unterliegt zirkadianen Schwankungen mit einem Maximum nachts und einem Minimum vormittags
- schwankt mit der Nahrungsaufnahme bis zu 50%, deshalb Nüchternbestimmung
- sinkt nach kohlenhydratreicher Kost über die ausgelöste Insulinstimulation
- ist in Abhängigkeit von der Östrogenkonzentration bei Frauen um 0,1–0,13 mmol/l höher als bei gleichaltrigen Männern

Zur Bestimmung des Serumphosphatspiegels siehe Tabelle 2.4.26.

Normalwerte

Phosphat im Serum
0,8–1,6 mmol/l (2,5–4,9 mg/dl)

Phosphat im Urin
10–32 mmol/24 h (300–1000 mg/24 h)

Physiologie

Die durchschnittliche Phosphatmenge eines erwachsenen Organismus beträgt etwa 700 g; ca. 85 % davon befinden sich im Knochen als Hydroxylapatit, 14% intra-, 1 % extrazellulär (s. Abb. 2.4.23).
Phosphat kommt im Plasma zu ca. 70 % als organische und zu ca. 30 % als anorganische Form vor (Orthophosphat). Ein Großteil des anorganischen Phosphats im Plasma ist frei (85 %) und physiologisch aktiv, und nur ein kleiner Teil ist an Albumin oder mit Kalzium und Magnesium komplex gebunden.

Tab. 2.4.26 **Serumphosphatbestimmung**

Indikation
– Knochenerkrankungen
– Nebenschilddrüsenerkrankungen
– chronische Niereninsuffizienz
erniedrigt bei
– primärem Hyperparathyreoidismus
– intestinaler Malabsorption
– Vitamin-D-Mangel
– Phosphat-Diabetes
erhöht bei
– Niereninsuffizienz
– Hypoparathyreoidismus
– Akromegalie
– Knochentumoren
– Knochenmetastasen

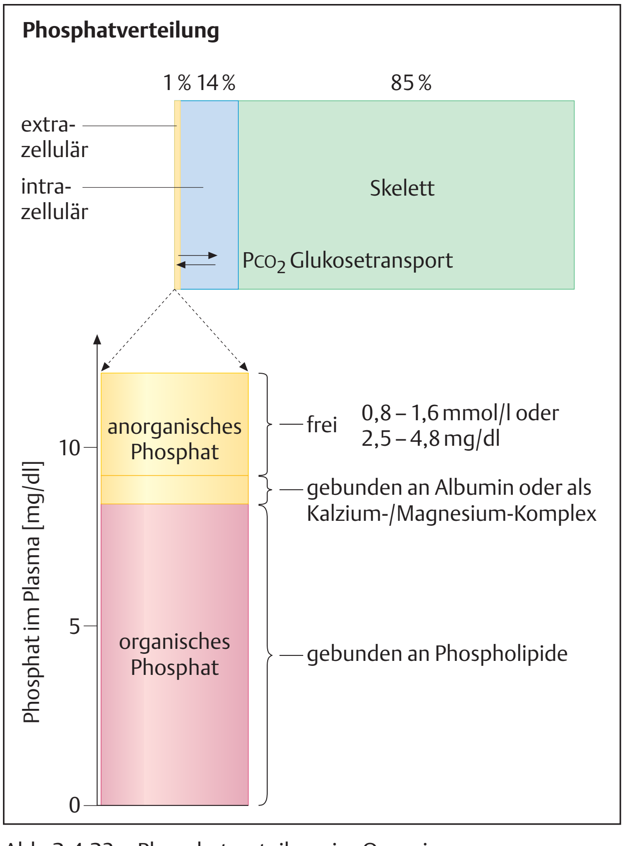


Abb. 2.4.23 Phosphatverteilung im Organismus

Die tägliche Phosphataufnahme beträgt durchschnittlich 1000 mg; Hauptlieferanten in löslicher Form sind Fleisch und Milchprodukte, in unlöslicher Form Getreide, Gemüse und Samen.

Phosphataufnahme und -ausscheidung werden hormonell über das Vitamin D bzw. das Parathormon (PTH, s. Plus 2.4.23 und Abb. 2.4.20) gesteuert.

Unter dem Einfluß von 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 werden ca. 70 % des Phosphats im Duodenum und Jejunum resorbiert, während die Ausscheidung hauptsächlich über die Nieren erfolgt. Es wird glomerulär filtriert und zu ca. 75 % im proximalen Tubulus und ca. 5 % im distalen Tubulus rückresorbiert (s. Plus 2.4.24).

Parathormon mobilisiert das Phosphat über eine Aktivierung der Osteoklasten aus dem Knochen und steigert die renale Phosphatausscheidung; denselben Effekt haben Glukokortikoide. Wachstumshormon erhöht, Östrogene senken die Serumphosphatkonzentration.

PLUS

2.4.23 Regulation des Phosphatstoffwechsels

Parathormon (PTH)
- Aktivierung der Osteoklasten im Knochen und Freisetzung von Phosphat
- Hemmung der renalen Phosphatrückresorption
- Stimulation der intestinalen Phosphatabsorption indirekt über die 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3-Synthese

Vitamin D
- intestinale Phosphatabsorption (neben Kalzium)
- renale tubuläre Absorption

nichthormonale Phosphatregulation
- direkter Einfluß der Phosphatzufuhr auf die Phosphatrückresorption; bei Phosphatrestriktion wird die tubuläre Rückresorption gesteigert und bei vermehrter Phosphatzufuhr vermindert
- eine erhöhte Phosphatkonzentration im Extrazellulärraum bewirkt eine verminderte Phosphatrückresorption, wie auch Diuretika
- die Rückresorption von Phosphat im Tubulus ist an einen Natrium-Co-Transport gekoppelt

2.4.24 Beurteilung der Phosphatausscheidung im Urin

Die Phosphatausscheidung im Urin ist abhängig von der Nahrungszufuhr, dem Knochenstoffwechsel, dem Glomerulumfiltrat und der tubulären Phosphatrückresorption, so daß die alleinige Bestimmung der Phosphatausscheidung im Urin zur Beurteilung des Phosphathaushaltes unzureichend ist.

Messung
- Phosphat-Clearance (C_P), Normalwert 5,4–16,2 ml/min, Nachteil: berücksichtigt nicht die Nierenfunktion
- prozentuale tubuläre renale Phosphatrückresorption (TRP): 82–90 %, Vorteil: Einbeziehung der Nierenfunktion

Berechnung

$$C_P\ \text{ml/min} = \frac{\text{Urin} - \text{P (mg/dl) x Urinvolumen (ml)}}{\text{Serum} - \text{P (mg/dl) x Sammelzeit (min)}}$$

$$\text{TRP}\,\% = 1 - \frac{C_P}{C_{cr}} \text{ x } 100$$

C_P = Phosphat-Clearance
C_{cr} = Creatinin-Clearance

Phosphatmangel – Hypophosphatämie

Auf einen Blick

Eine Hypophosphatämie liegt bei einer Serumkonzentration < 0,8 mmol/l (2,5 mg/dl), nüchtern gemessen, vor. Klinisch relevant sind Werte < 0,5 mmol/l (1,5 mg/dl).
Milde Hypophosphatämie
- Plasmaphosphatspiegel zwischen 0,3–0,8 mmol/l (1,0–2,5 mg/dl) (meist symptomarm)

Schwere Hypophosphatämie
- Plasmaphosphatspiegel < 0,3 mmol/l (< 1,0 mg/dl)

Ursachen einer schweren Hypophosphatämie
- Langzeitbehandlung mit phosphatbindenden Antazida
- Diabetes mellitus
- chronischer Alkoholismus
- respiratorische Alkalose
- parenterale Ernährung ohne Phosphatzufuhr

Folgen des Phosphatmangels
Phosphatmangel beeinträchtigt die Bereitstellung von ATP und führt damit vor allem in Organen und Geweben mit einem hohen Energiebedarf zu Funktionsausfällen. Phosphat ist ein Baustein lebenswichtiger Stoffwechselvorgänge und beispielsweise als 2,3-Bisphosphoglycerat für den Sauerstofftransport ins Gewebe verantwortlich. Organschädigungen betreffen sowohl das Skelett als auch das kardiovaskuläre, das hämatologische, das neurologische, das gastroenterologische und das renale System.

Grundlagen

Ätiologie

Verantwortlich für einen Phosphatmangel können eine verminderte gastrointestinale Resorption, eine vermehrte renale Ausscheidung oder eine Verschiebung von Phosphat aus dem Extrazellulär- in den Intrazellulärraum sein. Die zwei häufigsten Ursachen für die Phosphatumverteilung sind die akute respiratotische Akalose und die Zufuhr von Glukose (s. Tab. 2.4.27).

Pathophysiologie

Auf Grund der kleinen Mengen extrazellulären Phosphates entsteht bereits durch eine geringe Phosphatumverteilung eine Hypophosphatämie. Die schwere Hypophosphatämie führt zu einer verminderten Ausscheidungvon Hydrogen als Ammoniumionen (NH_4^+). Dadurch ist die Fähigkeit der Niere, Säuren auszuscheiden, eingeschränkt. Daß es trotzdem nur selten zu einer metabolischen Azidose kommt, ist auf eine Mobilisierung von Hydroxylapatit aus dem Knochen zurückzuführen, wodurch Karbonationen, die Hydrogenionen abpuffern können, bereitgestellt werden. Zur metabolischen Azidose kommt es erst, wenn Hydroxylapatit durch einen zusätzlichen Vitamin-D-Mangel, Magnesiummangel oder Aluminiumüberladung nicht mehr mobilisiert werden kann. Weiterhin bewirkt der Phosphatmangel eine verminderte Rückresorption von Kalzium, Magnesium, Bikarbonat und Glukose, eine herabgesetzte Reabsorption von Natrium im proximalen Tubulus mit Natriurese und erworbener distaler tubulärer Azidose. Auch die Ausscheidung von Harnsäure und Aminosäuren kann erhöht sein.

Verminderte gastrointestinale Resorption

Zahlreiche gastrointestinale Erkrankungen führen über ein Malabsorptionssyndrom zu einem Phosphatmangel. Da die Grunderkrankung meist mit weiteren Resorptionsstörungen einhergeht, steht der Phosphatmangel nicht im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes.
Während bei einer einfachen Diarrhoe eine Hypophosphatämie eher unwahrscheinlich ist, kann bei einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung die entzündlich veränderte Darmmukosa die Phosphatresorption erheblich beeinträchtigen. Zusätzlich beeinflußt das 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 die

Tab. 2.4.27 **Hypophosphatämie – Ursachen**

verminderte gastrointestinale Resorption
– Diarrhoe/sekretorische Diarrhoe/Steatorrhoe
– Erbrechen
– Malabsorption
– Vitamin-D-Mangel
– phosphatbindende Antazida
vermehrte renale Ausscheidung
– Hyperparathyreoidismus
– Defekte der Nierentubuli Phosphatdiabetes, Fanconi-Syndrom
– nach Nierentransplantation
– Diuretika
Verschiebung aus dem Extrazellulär- in den Intrazellulärraum
– respiratorische Alkalose Sepsis, Alkoholentzug, hepatisches Koma, Gicht, Depressionen, Panikzustände
– hormonale Wirkung Insulin, Glukagon, Adrenalin, Androgene, Glukokortikoide, Ovulationshemmer
– Nahrungszufuhr Kohlenhydrate (Glukose, Fruktose) Aminosäuren
außerdem
Lymphome und Leukämien verbrauchen mit ihrem energiereichen Zell-turn-over viel Phosphat

Phosphataufnahme über das Mukosazellwachstum, die Zahl und Höhe der Mikrovilli.
Cholestatische Lebererkrankungen, die mit einer Steatorrhoe einhergehen, sowie Lebererkrankungen, die die Produktion von 25-OH-Vitamin-D_3 beeinträchtigen, führen über einen Vitamin-D-Mangel ebenfalls zu einer Hypophosphatämie.
Rezidivierendes Erbrechen, allgemeine Mangelernährung oder längerdauernde parenterale Ernährung ohne Phosphatsubstitution verursachen eine Hypoplasie der Mukosa und beeinträchtigen damit die Phosphataufnahme ebenso wie eine intestinale Malabsorption bei einheimischer Sprue und regionaler Enteritis.
Ursache einer reduzierten Phosphatresorption kann die Interaktion diätetischer phosphorhaltiger Nahrungsmittel mit

anderen Nahrungsmitteln sein, indem Phytate, der Großteil des organischen Phosphats im Getreide, mit Kalzium Präzipitate bilden und so nicht mehr resorbiert werden können; dasselbe gilt für aluminium- und magnesiumhaltige Antazida.

Vermehrte renale Ausscheidung

Normalerweise werden im proximalen Tubulus 80–90% des filtrierten Phosphats rückresorbiert. Eine Hemmung durch Parathormon kann zur Hypophosphatämie führen.
In der polyurischen Phase eines akuten Nierenversagens kommt es meist zu einer leichten Hypophosphatämie, da das Parathormon durch die vorausgegangene Oligoanurie stimuliert wird.
Beim primären Hyperparathyreoidismus ist die Hypophosphatämie diagnostisch wegweisend (Verweis auf Endokrinologie).
Nach einer Nierentransplantation bildet sich die Hypophosphatämie meist erst nach einigen Wochen oder Monaten zurück, da der noch bestehende sekundäre Hyperparathyreoidismus zu einer gesteigerten renalen Phosphatausscheidung führt und durch die erneute Produktion von 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 vermehrt Phosphat in den Knochen eingebaut wird. Eine persistierende Phosphaturie trotz einer guten Nierentransplantatfunktion kann an einem erworbenen Defekt des tubulären Phosphattransports liegen.
Der phosphatausscheidende Effekt der Diuretika geht auf eine Hemmung der Carboanhydrase im Nierentubulus zurück und ist bei Acetazolamid am größten, bei Thiaziden, Furosemid und Etacrynsäure geringer.
Angeborene Defekte des tubulären Transportsystems führen ebenfalls zu einer Hypophosphatämie, die als renales Phosphatleck bezeichnet werden (s. Plus 2.4.25).

PLUS

2.4.25 Störungen des tubulären Transportsystems

Phosphat-Diabetes oder Vitamin-D-resistente Rachitis
Der Phosphat-Diabetes ist X-chromosomal dominant vererbt und durch Hypophosphatämie, Rachitis und Deformitäten der unteren Extremitäten gekennzeichnet. Ursache des Phosphatmangels ist eine Störung der Phosphatrückresorption in den proximalen Tubuluszellen. Während das 25-OH-Vitamin-D_3 im Normbereich liegt, ist das 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 erniedrigt, so daß neben einer hochdosierten oralen Phosphatsubstitutionauch eine Behandlung mit 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3lgen muß (unerwünschte Wirkungen: Nephrokalzinose oder Nephrolithiasis). Im Spätstadium kommt es auf Grund der Osteomalazie gehäuft zu Pseudofrakturen sowie zu Arthritiden der großen Gelenke und Kalzifizierung von Sehnen und Gelenkkapseln.

Fanconi-Syndrom
Ist die Störung der Tubulusfunktion mit einer Störung der Rückresorption für Aminosäuren, Glukose, Kalium und Harnsäure gekoppelt, spricht man von einem Debré-De-Toni-Fanconi-Syndrom. Das klinische Bild zeigt neben allgemeinen Wachstumsstörungen vor allem ein vermindertes Knochenwachstum mit Skelettdeformitäten.

Verschiebung aus dem Extrazellulär- in den Intrazellulärraum

Am häufigsten verursacht eine akute respiratorische Alkalose bei Sepsis, Schock oder Alkoholentzug eine Hypophosphatämie. Es kommt zu einem ausgeprägten Phosphateinstrom in die Zellen. Die Verminderung des intrazellulären pCO_2 infolge Hypoventilation sowie die Erhöhung des intrazellulären pH führt zu einer Stimulation der Glykolyse und einer vermehrten Bildung von Glukose-6-Phosphat mit entsprechendem Phosphatbedarf. Der Phosphatverlust bei einer metabolischen Alkalose ohne signifikanten reduzierten pCO_2 bewirkt nur eine geringe Hypophosphatämie (s. Säure-Basen-Haushalt).
Die parenterale Zufuhr von Kohlenhydraten und Insulin ohne ausreichende Phosphatsubstitution, intensivmedizinische Maßnahmen, bei denen Betaadrenergika oder Katecholamine eingesetzt werden, oder die Behandlung mit Androgenen führen infolge einer Phosphatverschiebung in die Zelle ebenfalls zur Hypophosphatämie.
Glukokortikoide erhöhen die Phosphatausscheidung indirekt über eine Stimulierung des Parathormons und direkt über die tubuläre Rückresorption.
Eine Hypophosphatämie unterschiedlichen Ausmaßes entwickelt sich bei Patienten mit Diabetes mellitus vor allem bei gleichzeitiger Ketoazidose über eine osmotische Diurese und metabolische Azidose mit nachfolgender Phosphaturie. Die Behandlung mit Insulin führt zusätzlich zu einem Phosphatshift in den Intrazellulärraum.
Die Zufuhr von Kohlenhydraten (Glukose/Fruktose) stimuliert die Phosphorylierung von Glukose zu Glukose-6- oder Fruktose-6-Phosphat und benötigt dazu intrazellulär vermehrt Phosphat. Hochkonzentrierte zuckerhaltige Infusionslösungen führen vor allem bei unter- oder mangelhaft ernährten Patienten mit bestehendem Mangel an intrazellulärem Phosphat zu erniedrigten Phosphatspiegeln mit klinischer Symptomatik, mit der Folge, daß energieverbrauchende Organe wie beispielsweise das ZNS zu wenig Phosphat erhalten, während andere, energiesparsame Organe noch ausreichend versorgt werden. Über einen ähnlichen Pathomechanismus kommt es bei einer Aminosäurenzufuhr zur Phosphatverschiebung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Im Vordergrund stehen die Folgen des intrazellulären ATP-Mangels und der erschwerten Sauerstoffabgabe aus den Erythrozyten ins Gewebe durch Mangel an 2,3-Bisphosphoglycerat. Betroffen sind vor allem Organe mit einem hohen Energieverbrauch wie Herz, Muskulatur und Gehirn. Zu lebensbedrohlichen Situationen kommt es, wenn die Phosphatkonzentration absinkt ($< 0{,}5$ mmol/l). Chronischer Phosphatmangel führt zu einer verminderten Mineralisation des Knochens und zu einem rachitisähnlichen Bild; bei ausgeprägter Demineralisation stehen Knochenschmerzen im Vordergrund. Vermehrte Infektanfälligkeit weist auf eine Dysfunktion der Leukozyten hin (erhöhtes Sepsisrisiko). Übelkeit und Erbrechen sind als unspezifische gastrointestinale Symptome zu werten.
Auswirkungen auf die verschiedenen Organsysteme
Herz
- Dilatation, Herzinsuffizienz, Hypotension, ventrikuläre Arrhythmien

Muskulatur
- Rhabdomyolysen mit Muskelschmerzen und Herabset-

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

zung der groben Kraft (Serum CK-Anstieg, Myoglobinurie), bei progredienter Muskelschwäche Dysarthrie und Hypoventilation

Gehirn
- Parästhesien, Verwirrtheit, epileptische Anfälle, Koma

Diagnostisches Vorgehen

Die Serumphosphatwerte sollten immer im Zusammenhang mit der Kalziumkonzentration und der alkalischen Phosphatase beurteilt werden; bei erhöhten Werten ist zur differentialdiagnostischen Beurteilung das Kreatinin, bei erniedrigten Werten die Phosphat- und Kalziumausscheidung im Urin von Bedeutung.
Diagnostisch wegweisend sind außerdem Anamnese, klinisches Bild und die arterielle Blutgasanalyse.

Differentialdiagnose

Bei einer Phosphatausscheidung < 1,3 mmol/l (4 mg/dl)/24 h und einem Serumphosphat < 0,7 mmol/l (2 mg/dl) ist ein renaler Verlust ausgeschlossen.
Liegt die Phosphatausscheidung über den angegebenen Grenzwerten, so müssen differentialdiagnostisch ein primärer bzw. sekundärer Hyperparathyreoidismus, eine Vitamin-D-resistente Rachitis oder eine hypophosphatämische Erkrankung über die Bestimmung des Serumkalziums, des Parathormonspiegels, der Vitamin-D-Metabolite im Serum und im Urin, der Glukose, der Aminosäuren und des Bikarbonats ausgeschlossen werden.

Therapie

Die Behandlung des Phosphatmangels ist abhängig vom Schweregrad, von der zugrundeliegenden Erkrankung und der klinischen Symptomatik. Ziel ist eine Normalisierung der Serumwerte. Therapeutisch im Vordergrund stehen dabei die Anhebung der oralen Phosphatzufuhr und die Steigerung der intestinalen Phosphatresorption. Neben der oralen Substitution kommen bei akuter bzw. schwerer Hypophosphatämie auch intravenöse Phosphatgaben in Betracht (s. Plus 2.4.26). Gutes Ansprechen auf die Therapie zeigt sich in einer raschen Rückbildung der Symptome und einer Normalisierung der CK im Serum meist innerhalb von wenigen Tagen.
Bei renalen Phosphatverlusten sollte in Abhängigkeit der Ursache neben einer oralen Phosphatgabe eine Vitamin-D-Substitution erfolgen, um eine Osteomalazie oder Rachitis zu vermeiden.

Phosphatprophylaxe bei parenteraler Ernährung
- täglicher Bedarf/kg Sollgewicht: ca. 0,2 mmol/kgKG
- ca. 15–30 mmol Phosphat pro Tag

Komplikationen einer parenteralen Phosphattherapie
- bei Überdosierung sekundäre Hypokalzämie und Hyperphosphatämie mit Ablagerung von Kalziumphosphatkristallen im Gewebe
- Auslösung einer osmotischen Diurese mit Hypovolämie

cave!
- Phosphatsalze dürfen nicht subkutan oder intramuskulär verabreicht werden
- keine Zugabe von Phosphat zu kalziumhaltigen Infusionslösungen

PLUS

2.4.26 Behandlung der Hypophosphatämie

Orale Phosphattherapie
- 1–2 g elementarer Phosphor oral/d als Kalium- oder Natriumphosphat; max. ca. 3 g/d
- 1 l Milch: ca. 1 g oder 33 mmol/l Phosphat (100 mg/dl)

Intravenöse Phosphattherapie

Indikation
- ungenügende orale Aufnahme
- schwere klinische Symptomatik, meist < 0,3 mmol/l (1 mg/dl)

Dosierung
- 1 mmol Natriumphosphat oder Kaliumphosphat/kgKG/24 h als isotonisch gepufferte Phosphatlösung sollte nicht überschritten werden
- entspricht ca. 40–60 mmol Phosphatpuffer/24 h

Unerwünschte Wirkungen
- wegen der Gefahr einer Ausfällung von Kalziumphosphat Vermeidung von Phosphatspitzen im Serum
- keine kalziumhaltigen Infusionslösungen oder Zusätze verwenden!

außerdem
Während der Infusionstherapie regelmäßige Kontrollen der Phosphat-, Kalium-, Natrium-, Kalzium- und Magnesiumwerte im Serum. Ab einem Phosphatwert von ca. > 0,5 mmol/l (1,5 mg/dl) und sobald die orale Aufnahme möglich ist, Übergang auf orale Phosphatgabe.

Nebenwirkungen
- Diarrhoe, meist ab Phosphatmenge > 1 g oral
- Hyperphosphatämie kann bei Patienten mit einer milden Niereninsuffizienz auftreten
- Hypokalzämie und metastatische Kalzifikationen
- Hyperkaliämie unter Gabe von Kaliumphosphat
- Natriumphosphat kann zur Volumenexpansion führen

Phosphattherapie bei Niereninsuffizienz
Bei Niereninsuffizienz muß die parenterale Phosphattherapie besonders vorsichtig durchgeführt werden. Elektrolytsubstitution nach engmaschiger Bilanzierung des Elektrolythaushalts

cave!
bei mehrtägiger parenteraler Ernährung ist auf einen Abfall der Phosphat- und Kaliumkonzentration zu achten

Phosphatüberschuß – Hyperphosphatämie

Auf einen Blick

Eine Hyperphosphatämie liegt vor, wenn die Serumkonzentration über 1,6 mmol/l (4,5 mg/dl) beträgt. Ursachen siehe Tabelle 2.4.28.

Tab. 2.4.28 **Hyperphosphatämie – Ursachen**

verminderte renale Phosphatausscheidung – akutes Nierenversagen – chronische Niereninsuffizienz – Hypoparathyreoidismus – Pseudohypoparathyreoidismus Typ I und II – Akromegalie/Wachstumshormonaktivität **vermehrte Phosphataufnahme** – intravenöse, orale oder rektale Gabe von Phosphatsalzen – parenterale Ernährung (Phospholipidinfusionen) – Vitamin-D-Zufuhr (vermehrte intestinale Resorption) – vermehrte Vitamin-D-Produktion durch granulomatöses Gewebe (Sarkoidose, Tuberkulose)	**Verschiebung aus dem Intrazellulär- in den Extrazellulärraum** – akute metabolische Azidose – akute respiratorische Azidose – Insulinmangel **vermehrte Phosphatfreisetzung** – Rhabdomyolyse, Gewebeinfarkte, akute Hämolyse – Tumorlyse-Syndrom (Burkitt-Lymphom, akute und chronische Leukämien, metastasierendes kleinzelliges Bronchial-Karzinom) – Hyperthyreose

Grundlagen

Ätiologie

Zu einem Phosphatüberschuß führen
- verminderte renale Phosphatausscheidung
- vermehrte Phosphataufnahme
- Verschiebung von Phosphat aus dem Intrazellulär – in den Extrazellulärraum
- eine vermehrte zelluläre Phosphatfreisetzung

Pathophysiologie

Der Überschuß von Phosphat bewirkt im Serum eine Senkung des ionisierten Kalziums und führt zu einer Stimulation der Hydroxylierung von 25-OH-Vitamin-D_3 (s. Abb. 2.4.20 und Abb. 2.4.22). Entsprechend kommt es über eine vermehrte Kalziumbindung an anorganisches Phosphat zur Bildung von Kalziumphosphatkomplexen im Serum, die bei Überschreiten des Löslichkeitsprodukts (normal 3,3 mmol/l bzw. 40 mg/dl, path. 5,7 mmol/l bzw. 70 mg/dl) ausfallen (Kalziumphosphatgicht). Dies kann unter anderem zu einer Demineralisierung der Knochen führen (renale Osteopathie s. Plus 2.4.27).

Verminderte renale Phosphatausscheidung

Häufigste Ursache einer Hyperphosphatämie ist die verminderte renale Ausscheidung von Phosphat infolge einer Niereninsuffizienz oder einer verminderten Parathormonwirkung.
In der oligourischen Phase des akuten Nierenversagens ist die Phosphatausscheidung durch Verringerung der glomerulären Filtration stark vermindert und bei zusätzlicher zellulärer Phosphatfreisetzung besonders ausgeprägt. Bei der chronischen Niereninsuffizienz geht die Zahl der funktionstüchtigen Nephrone zurück, und die fraktionelle Phosphatausscheidung wird von 5–15 % auf 60–80 % gesteigert. Über diesen Kompensationsmechanismus bleibt eine normale Serumphosphatkonzentration lange aufrechterhalten. Hierdurch ist auch eine milde Hypophosphatämie zu Beginn der chronischen Niereninsuffizienz erklärbar (s. Plus 2.4.27).

Eine verminderte Parathormonwirkung ist die Ursache des Phosphatüberschusses beim Hypoparathyreoidismus. Beim Pseudohypoparathyreoidismus Typ I und II ist eine PTH-Resistenz am renalen Tubulus für eine erhöhte tubuläre Phosphatrückresorption verantwortlich.
Wachstumshormone erhöhen und vermindern die Phosphatausscheidung mit dem Urin, ähnlich dem Parathormon, die tubuläre Phosphatrückresorption über den insulinähnlichen Wachstumsfaktor I. Somit kommt es bei der Akromegalie infolge der Somatotropinerhöhung zu einer geringgradigen Hyperphosphatämie, meist ohne klinische Ausprägung.
Bei Kindern sind höhere Phosphatspiegel physiologisch und Ausdruck einer erhöhten Wachstumshormonaktivität.

Vermehrte Phosphataufnahme

Wenn innerhalb kurzer Zeit hohe Phosphataufnahmen, wie beispielsweise bei phosphathaltigen Einläufen, Phosphatsalzinfusionen (Therapie einer Tumorhyperkalzämie oder eines Phosphatmangels) oder phospholipidhaltigen Infusionen bei parenteraler Ernährung, stattfinden, kann dies durch das Phosphatüberangebot auch bei normaler Nierenfunktion zur Hyperphosphatämie führen.
Die Zufuhr von Vitamin D erhöht sowohl die Konzentration von Phosphat als auch die Konzentration von Kalzium im Serum über eine gesteigerte intestinale Resorption.

Verschiebung aus dem Intrazellulär- in den Extrazellulärraum

Eine Hyperphosphatämie besteht sowohl bei der akuten respiratorischen Azidose als auch bei der akuten metabolischen Azidose (s. Säure-Basen-Haushalt) sowie bei Insulinmangel. Eine chronische respiratorische Azidose hingegen führt selten zu einer Hyperphosphatämie und ist dann nur von klinisch geringer Bedeutung.

Vermehrte zelluläre Freisetzung

Hämolysen, Gewebsuntergang und katabole Stoffwechselsituationen führen über einen gesteigerten Zelluntergang zur

schnellen zellulären Freisetzung von Phosphat und zu einem Ungleichgewicht, das über eine erhöhte Phosphatausscheidung im Urin nicht mehr kompensiert werden kann. Beispiele:

Hämolyse
- bei maligner Hyperthermie
- bei Vergiftungen
- bei akutem Nierenversagen

Gewebeuntergang
- bei malignen Erkrankungen
- zu Beginn einer zytostatischen Therapie bei Lymphomen, Leukosen und akuten myeloproliferativen Syndromen
- bei ausgedehnten Osteolysen metastasierender kleinzelliger Karzinome
- bei größeren Gewebeinfarkten
- bei Muskelerkrankungen

katabole Stoffwechsellage
- bei schwerer Hyperthyreose

PLUS

2.4.27 Pathomechanismus der Hyperphosphatämie in der chronischen Niereninsuffizienz

Bei beginnender Einschränkung der Nierenfunktion kann die Phosphatausscheidung zunächst durch eine PTH-vermittelte Hemmung der Phosphatrückresorption aufrechterhalten werden. Erst eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz führt zum Versagen der Phosphatausscheidung und zu einem steilen Anstieg der Phosphatretention. Während die Parathormonwerte kontinuierlich steigen, kommt es erst ab einer Kreatinin-Clearance < 30 mg/min bzw. einem Serumkreatinin von 4–5 mg/dl zu einem signifikanten Serumphosphatanstieg (sekundärer Hyperparathyreoidismus). Die Kalziumkonzentration im Serum ist leicht erniedrigt oder liegt an der unteren Normgrenze, wofür die vermehrte Bildung von Kalzium-Phosphat-Komplexen, die verminderte 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3-Produktion und verminderte Kalziumresorption verantwortlich sind.

Renale Osteopathie (Osteitis fibrosa cystica)
Bei einer chronischen Niereninsuffizienz kommt es über eine Hyperphosphatämie zur Senkung der extrazellulären Kalziumkonzentration und zur Stimulation des Parathormons. Als Folge treten am Knochen osteolytische Veränderungen und insgesamt eine fortschreitende Knochenentkalkung auf (s. Abb. 2.4.22). Ursächlich beteiligt sind außerdem die verminderte Synthese des 1,25-$(OH)_2$-Vitamins-D_3, die eingeschränkte enterale Kalziumresorption infolge Zottenatrophie in der Urämie, die urämische Azidose mit vermehrter Pufferung der H^+-Ionen durch den Knochen sowie die begleitende Freisetzung von Kalzium und die verminderte Eiweißsynthese.

Diagnostik

Symptomatik

Die klinischen Beschwerden einer akuten und ausgeprägten Hyperphosphatämie entsprechen den Symptomen der Hypokalzämie mit Tetanie. Die längerfristigen Zeichen sind Gewebekalzifikationen und der sekundäre Hyperparathyreoidismus.
Bei der chronischen Niereninsuffizienz und der verminderten Phosphatausscheidung stehen klinisch Ablagerungen von Kalziumphosphat in der Haut und am Auge im Vordergrund. In der Kornea und Konjunktiva imponieren sie als disseminierte, stecknadelkopfgroße rote Knötchen, begleitet von einem starken Juckreiz (red-eye-Syndrom). Als Kalziumphosphatgicht werden Ablagerungen in Gelenkkapseln und Muskulatur, bevorzugt im Bereich des Schultergelenks, mit erheblicher Schmerzausprägung bezeichnet, in den Nieren als Nephrokalzinose; ebenso können Lunge und Leber betroffen sein.
Diagnostisch wegweisend sind Anamnese (akute oder chronische Niereninsuffizienz, erhöhte exogene Phosphatzufuhr) sowie die Bestimmung von Kreatinin, Kalzium, Phosphat, 25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 und 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3, Parathormon und der renalen Kalzium- und Phosphatausscheidung.
Verdacht auf eine Osteopathie kann durch Röntgen des Skelettsystems bestätigt oder ausgeschlossen werden.

Differentialdiagnose (s. DD 2.4.2)

Hyperphosphatämie plus Hypokalzämie
- Hypoparathyreoidismus oder Pseudohypoparathyreoidismus

Gleichzeitige Erhöhung des Serumkalziums
- Vitamin-D-Überdosierung oder osteolytische Prozesse

Gleichzeitige Erhöhung des Serumkreatinins
- Niereninsuffizienz, gegebenenfalls mit sekundärem Hyperparathyreoidismus

Therapie

Eine akute schwere Hyperphosphatämie muß wegen der Gefahr der Ausfällung von Kalziumphosphatkristallen in Geweben bzw. Organen sofort behandelt werden (s. Plus 2.4.28). Im Vordergrund steht als wichtigste Maßnahme die Auffüllung des Extrazellulärvolumens durch Infusionen mit physiologischer NaCl-Lösung oder bei eingeschränkter Nierenfunktion die Hämodialyse.
Auch eine symptomatische Hypokalzämie verlangt eine sofortige Therapie.
Eine schmerzhafte Kalziumphosphatgicht wird unspezifisch mit Antirheumatika wie Indomethacin behandelt.
Bei der Behandlung der asymptomatischen chronischen Hyperphosphatämie steht die phosphatarme Diät von weniger

DD 2.4.2 Differentialdiagnose Hyperphosphatämie

Erkrankung	Serumkalzium	Serumphosphat	renale Ausscheidung Kalzium/24 h	renale Ausscheidung Phosphat/24 h
Niereninsuffizienz	↓	↑	↓	↓
Hypo-/ Pseudohypoparathyreoidismus	↓	↑	↓	n
Wachstumshormone	n	↑	↓	n
Knochentumoren / Metastasen	↑	↑, n	↑	↑, n

als 600 mg/d im Vordergrund (s. Plus 2.4.29). Bereits durch reduzierte Zufuhr von Fleisch- und Milchprodukten kann die Phosphatzufuhr von 1–2 g auf 0,5–1 g/d gesenkt werden. Orale Phosphatbinder zur Hemmung der intestinalen Phosphatresorption sollten zu den Mahlzeiten eingenommen werden. An erster Stelle wird der Einsatz kalziumhaltiger Phosphatbinder empfohlen, da sie zusätzlich die Hypokalzämie ausgleichen können und kein Aluminium enthalten (Kalziumkarbonat besser als Kalziumazetat).
Oft ist zur initialen Behandlung eine kombinierte Behandlung mit kalziumhaltigem Phosphatbinder und Aluminiumhydroxid erforderlich. Auf Grund der Nebenwirkungen bei Aluminiumüberdosierung sollte nach Normalisierung des Serumphosphats das Aluminium stark reduziert oder besser ganz abgesetzt werden (Kontrolle Aluminium im Serum < 40 µg/l).

PLUS

2.4.28 Behandlung der akuten schweren Hyperphosphatämie

bei normaler Nierenfunktion
- Erhöhung der Phosphatausscheidung im Urin durch physiologische Kochsalz- oder Natriumbikarbonatinfusion 1–2 l über 2 h
- bei Bedarf zusätzlich 500 mg Acetazolamid

bei eingeschränkter Nierenfunktion
- Hämodialyse (High-Flux-Dialysatoren)
- Verwendung eines phosphatfreien Dialysats

Hinweis
Glukoseinfusionen führen zu einer raschen Verschiebung des Phosphats vom Extrazellulär- in den Intrazellulärraum

2.4.29 Behandlung der chronischen Hyperphosphatämie

bei der Ernährung auf strenge Phosphatrestriktion achten (s. Tab. 2.4.29)
Phosphatbinder
- Kalziumazetat, -glukonat oder -karbonat. Wenn möglich aluminiumhydroxidhaltige Antazida vermeiden

beachten
entsprechend der Phosphatzufuhr und dem Grad der Niereninsuffizienz sind ca. 1,5–12 g/d eines Phosphatbinders zur Normalisierung der Phosphatkonzentration notwendig
Initialtherapie
- 0,5–1 g Phosphatbinder zu den Mahlzeiten, stufenweise Erhöhung, bis Serumphosphat im Normalbereich liegt

Unerwünschte Wirkungen
Phosphatbinder
- Obstipation

kalziumhaltige Phosphatbinder
- Gefahr der Hyperkalzämie

Aluminiumüberdosierung
- Osteomalazie
- Enzephalopathie
- mikrozytäre Anämie (Interferenz des Aluminiums mit der Eisenbindung)
- proximale Myopathie

Ersatz aluminiumhaltiger Phosphatbinder durch kalziumhaltige Phosphatbinder in gleicher Dosierung
empfohlen
halbjährliche neurologische Kontrollen und gegebenenfalls regelmäßige Knochenuntersuchung

Verlauf und Prognose

Mit Normalisierung der Serumphosphatspiegel bilden sich die Organverkalkungen meist zumindest teilweise zurück.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf die Bedeutung einer phosphatarmen Diät hinweisen, vor allem bei chronischer Niereninsuffizienz (s. Tab. 2.4.29)
- Tabellen bzw. Literatur zum Kalzium- und Phosphatgehalt verschiedener Nahrungsmittel empfehlen

Tab. 2.4.29 **Phosphatgehalt in Nahrungsmitteln**

hoch (> 250 mg)
Milchprodukte
- Vollmilch oder
- fettarme Milch
- Joghurt
- Käse
- Hüttenkäse

Fleisch
- Leber
- Huhn, Truthahn, Ente
- Schweinefleisch, Speck, Schinken
- Lamm, Rindfleisch

Fisch
Zerealien auf Weizenbasis
- Weizenkleie

Nüsse

mittel (150–250 mg)
Bohnen
Schalentiere (Krebse, Muscheln usw.)
Tofu
Eiscreme
Pilze
Erbsen
Pudding
Erdnußbutter

niedrig (< 150 mg)
Brot (1 Scheibe)
die meisten Zerealien
Speck (1 Scheibe)
Eier
die meisten Gemüsearten
Früchte
Kartoffeln
Reis
Gewürze (Salz und Pfeffer)
Getränke
- Softdrinks
- Tee, Kaffee
- Bier, Wein

2.4.6 Säure-Basen-Haushalt

Christiane Erley, Teut Risler, Sabine Wolf

Stoffwechsel

Die Aufrechterhaltung eines konstanten pH-Werts der Extrazellularflüssigkeit ist eine der vordringlichen Aufgaben des Organismus. Trotz eines hohes Durchsatzes an Säureäquivalenten werden täglich etwa 20000nmol flüchtige Säuren und 80nmol nichtflüchtige Säuren abgegeben, wird die Protonenkonzentration der Extrazellularflüssigkeit extrem konstant gehalten (35–45nmol/l bzw. pH 7,35–7,45). Dies ist von essentieller Bedeutung, da Protonen enzymatische Reaktionen und physiologische Prozesse maßgeblich beeinflussen und Konzentrationsverschiebungen damit weitreichende Konsequenzen haben.

Meßgrößen bzw. Normalwerte für die Analyse des Säure-Basen-Haushalts

- pH 7,40 (7,35–7,44)
- Standardbikarbonat 25 (23–27)mmol/l, bei pCO_2 40 mmHg
- pCO_2 arteriell 40 (37–43) mmHg
- pCO_2 venös 48 (44–52) mmHg
- Basenüberschuß 0 + 2 mmol/l
- Anionenlücke 12 mmol/l

Physiologie

Zur Aufrechterhaltung des pH-Werts bei übermäßigem Säure- oder Basenanfall stehen drei zeitlich versetzte Regulationsmechanismen zur Verfügung (s. Abb. 2.4.24).

- Puffersysteme, die sofort reagieren und entweder Protonen aufnehmen oder abgeben wie beispielsweise extrazelluläre Bikarbonat- und Phosphatpuffer oder intrazelluläre Phosphat- und Proteinpuffer (z.B. Hämoglobinpuffer in Erythrozyten)
- Änderung der Ventilation nach wenigen Minuten und entsprechende Abatmung oder Resorption von CO_2 über die Atemregulation
- Die Elimination von CO_2 durch die Lunge entspricht exakt der zellulär gebildeten Menge. Der zentrale Atemantrieb, der über den pH und pCO_2 gesteuert wird, reagiert auf Grund der verzögerten Äquilibrierung des pH-Werts im Liquor erst nach einigen Minuten auf Änderungen des pH-Werts im Serum.
- renale Regulation durch Ausscheidung von Protonen bzw. Resorption von Bikarbonat nach Stunden bis Tagen (s. Abb. 2.4.25 und Plus 2.4.30)

Regulation des Säure-Basen-Haushalts

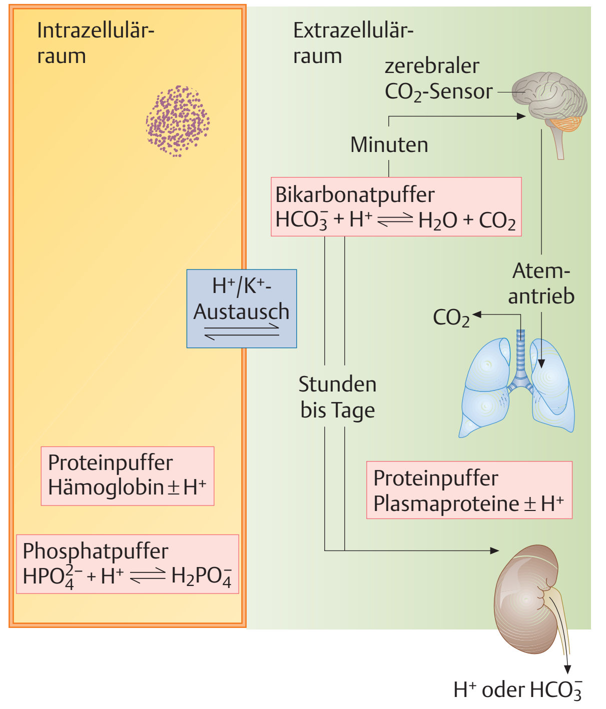


Abb. 2.4.24 Regulation des Säure-Basen-Haushalts

Puffersysteme

Der wichtigste Puffer der Extrazellularflüssigkeit ist das pCO_2/HCO_3-System, das im Gleichgewicht mit allen extra- und intrazellulären Puffersystemen steht:

$$HCO_3^- + H^+ \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$$

Die Regulation greift hier direkt durch Änderung der alveolären Belüftung (pCO_2) und der renalen Bikarbonatausscheidung (HCO_3^-) an. Während die Dissoziation von Kohlensäure (H_2CO_3) praktisch sofort erfolgt, laufen die Hydrierung von CO_2 zu H_2CO_3 und die Dehydrierung von Kohlensäure zu CO_2 spontan nur sehr langsam ab; sie werden im Körper durch die Carboanhydrase, die sich in Erythrozyten, Magenschleimhaut und Nierentubuli befindet, beschleunigt. Die Beziehung der drei Meßgrößen wird durch die Henderson-Hasselbalch-Formelbeschrieben (s. Plus 2.4.31).

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck pCO_2 ist nahezu ausschließlich von der alveolären Ventilation abhängig. Die Änderung der Atemfrequenz bewirkt nach wenigen Minuten einen Ausgleich der CO_2-Konzentration durch CO_2-Aufnahme oder -Abgabe. Die physiologische Elimination von CO_2 durch die Lunge entspricht exakt der zellulär gebildeten Menge. Ein Anstieg der CO_2-Konzentration durch Hypoventilation führt zur Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration und so zu einer Abnahme des pH-Werts; ein Abfall der CO_2-Konzentration durch Hyperventilation führt dementsprechend zu einer Minderung der Wasserstoffionenkonzentration und so zu einem Anstieg des pH-Werts. Der zentrale Atemantrieb, der durch den pH- und pCO_2-Wert gesteuert wird, reagiert auf Grund der verzögerten Äquilibrierung des pH-Werts im Liquor erst nach einigen Minuten auf Änderungen des pH-Werts im Serum.

Die Bikarbonatkonzentration (sog. Standardbikarbonat s. Plus 2.4.32) wird über die Nieren durch Änderung der HCO_3-Ausscheidung reguliert (s. Abb. 2.4.25). Die renale Regulation erfolgt nach Stunden bis Tagen. Ein Anstieg der Bikarbonatkonzentration im Extrazellulärraum führt zu einem pH-Anstieg, ein Abfall zu einer pH-Senkung.

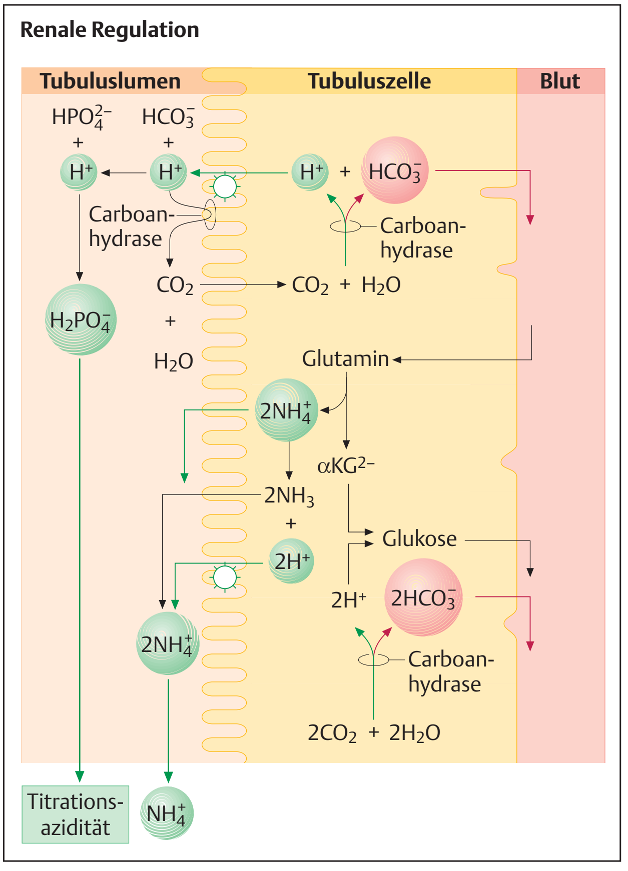


Abb. 2.4.25 Renale Regulation – Ausscheidung von Protonen und Resorption von Bikarbonat

Pathophysiologie

Respiratorische und metabolische Störungen

Pathologische Veränderungen der Protonenzusammensetzung des Extrazellulärraums werden je nach Verschiebung des pH-Werts grob in Azidosen und Alkalosen unterteilt.
Ist die Ursache für die pH-Wertänderung eine Erkrankung oder Funktionsstörung der Lunge mit Änderung des pCO_2, wird dies als respiratorische Störung bezeichnet. Die respiratorische Azidose ist durch einen primären Anstieg von pCO_2, die respiratorische Alkalose durch einen primären Abfall von pCO_2 gekennzeichnet.
Ist die Ursache ein exzessiver Überschuß bzw. Mangel an Basen oder nichtflüchtigen Säuren oder eine Erkrankungen der Leber oder Nieren mit entsprechendem Versagen der Regulationsmechanismen, spricht man von einer metabolischen Störung. Bei diesen metabolischen Störungen ändert sich primär die Bikarbonat (HCO_3^-)-Konzentration. Die metabolische Azidose ist durch einen primären Abfall der Bikarbonat (HCO_3^-)-Konzentration, die metabolische Alkalose durch einen primären Anstieg der Bikarbonat (HCO_3^-)-Konzentration im Extrazellulärraum gekennzeichnet. Die Gesamtkonzentration der Pufferbasen wird als Basenüberschuß bezeichnet (s. Plus 2.4.33).

Elektrolytveränderungen

Die vermehrt auftretenden Säuren in Stoffwechsel setzen eine Verschiebung von Protonen im Austausch gegen Kalium in die intrazelluläre Flüssigkeit in Gang. Hierdurch kommt es im Zug einer Azidose sehr schnell zum Auftreten einer Hyperkaliämie, während umgekehrt bei einer Alkalose eine Hypokaliämie auftritt. Für Kalzium gilt, daß eine Azidose den Anteil an ionisiertem Kalzium steigert, eine Alkalose ihn senkt.

Veränderungen im Liquorraum

Änderungen des Säure-Basen-Haushalts im peripheren Extrazellulärraum haben unterschiedliche Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt des Liquorraums.
Sauerstoff- und Kohlendioxidmoleküle können die Blut-Liquor-Schranke frei passieren, für Bikarbonat und Säuren besteht eine Schranke, weshalb die Pufferkapazität des Liquors gering ist. Während bei respiratorischen Störungen die schnelle Diffusion des CO_2 in den Liquorraum in kurzer Zeit zu pH-Wertveränderungen des Liquors führt, wirken sich metabolische Störungen dagegen nur zögernd aus. Anfänglich kann es sogar, als Folge der respiratorischen Kompensation einer metabolischen Störung, zu einer gegensinnigen Entwicklung des pH-Werts im Liquor kommen. Bei Behandlung einer metabolischen Azidose mit Natriumbikarbonat kann das freiwerdende CO_2 in den Liquorraum diffundieren und trotz Normalisierung des pH-Werts im Extrazellulärraum eine Liquorazidose (sogenannte paradoxe Liquorazidose) verursachen.

Kompensationsmechanismen

Um die Abweichung der Protonenkonzentration möglichst gering zu halten, werden metabolische Störungen über die Lunge und respiratorische Störungen über die Nieren kompensiert (s. Abb. 2.4.26).
Die Kompensationsmechanismen dienen der Aufrechterhaltung eines möglichst konstanten pH-Werts, wobei sich die Veränderungen von pCO_2 und HCO_3^- gleichsinnig verhalten. Liegt beispielsweise eine primäre alveoläre Hypoventilation vor, kommt es zu einem Anstieg des pCO_2 und infolgedessen zu einem Absinken des pH-Werts. Die kompensatorisch einsetzende Bikarbonatretention in den Nieren führt zu einer entsprechenden Steigerung der Bikarbonatkonzentration (s. Tab. 2.4.30 und Abb. 2.4.26). Im Fall einer vollständigen Kompensation liegt somit bei einem primär erhöhten pCO_2 der pH-Wert wieder im oder nahe am Normbereich bei kompensatorisch erhöhter Bikarbonatkonzentration.
Ist der Kompensationsmechanismus gestört, wirken sich Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt entsprechend gravierender aus, wie beispielsweise bei Patienten mit einem Lungenemphysem, bei dem es gleichzeitig zu einer metabolischen Azidose kommt.
Im klinischen Alltag ist es häufig schwierig, primäre Störungen von sekundären Kompensationsvorgängen zu unterscheiden. Mit Hilfe der in Tabelle 2.4.30 angegebenen Richtgrößen kann abgeschätzt werden, welche primäre Störung welchen quantitativen Kompensationsmechanismus erwarten läßt.

PLUS

2.4.30 Renale Regulation des Säure-Basen-Haushalts

Säureäquivalente werden renal sezerniert und in die Tubulusflüssigkeit ausgeschieden, wobei die Protonen gegen Na+ ausgetauscht werden. Im Tubuluslumen erfolgt die Umsetzung mit HCO_3^- zu CO_2, welches zurück in die Zelle diffundiert und wo mit Hilfe der Carboanhydrasereaktion wieder H^+ und HCO_3^- entstehen. Das Bikarbonat wird erneut ins Blut aufgenommen und steht damit zur Regulation des Säure-Basen-Haushalts zur Verfügung. Die Plasmakonzentration von Bikarbonat, dem wichtigsten Puffer des Extrazellulärraums, wird so durch Anpassung der tubulären Protonensekretion konstant gehalten.
Die Fähigkeit der Nieren, Protonen in freier Form auszuscheiden, ist allerdings begrenzt (der Urin-pH kann 4,5 nicht unterschreiten). Eine quantitativ ausreichende renale Elimination der anfallenden Protonen kann deshalb nur mit Hilfe von Puffersubstanzen erzielt werden. Durch sezernierte Protonen werden NH_3 und Phosphat als Puffer titriert, wobei sich die Ammoniumbildung und parallel dazu auch die Säureausscheidung je nach Bedarf auf bis zu 500nmol/d steigern lassen. Ausgeschieden werden NH_4^+ und H_2PO4^- (s. Abb. 2.4.25).
Die Chloridausscheidung bzw. -rückresorption ist so geregelt, daß Elektroneutralität, d. h. das Gleichgewicht zwischen Anionen und Kationen, gewahrt bleibt (siehe auch Anionenlücke im Serum und im Urin, Plus 2.4.35 und Plus 2.4.36).

2.4.31 Henderson-Hasselbalch-Formel zur Analyse des Säure-Basen-Haushalts

$pH = pK + \log([HCO_3^-]/[H_2CO_3])$
Nach pK = 6,1 und einem Löslichkeitskoeffizienten für CO_2 bei 37° = 0,03 können Störungen des Säure-Basen-Haushalts mit der folgenden Formel analysiert werden:
$pH = 6{,}1 + \log([HCO_3^-]/[0{,}03 x pCO_2])$

2.4.32 Standardbikarbonat

Die Bikarbonatkonzentration ist physikalisch-chemisch von der Kohlensäurekonzentration abhängig, da ein Teil dissoziiert und in Form von Bikarbonat und H+-Ionen vorliegt. Das heißt, nur bei normaler Ventilation spiegelt Bikarbonat exakt die renale Säure-Basen-Regulation wider.
Konventionell wird die Bikarbonatkonzentration als sog. Standardbikarbonat mit dem Wert angegeben, der bei normaler Ventilation (pCO_2 40 mmHg, gesättigtes Hämoglobin, Körpertemperatur 37 °C) im Blut zu finden wäre.
Bei Niereninsuffizienz nimmt das Standardbikarbonat ab, weshalb in die Berechnung der Kreatininwert einbezogen wird. Bikarbonat (mmol/l) = 24-0,6 x Kreatinin (mg/dl)

2.4.33 Basenüberschuß

Der Basenüberschuß (Base exzess, BE) ist das Maß für die Belastung der Puffersysteme durch metabolische Störungen und entspricht der Gesamtkonzentration der als Pufferbasen zur Verfügung stehenden Anionen schwacher Säuren (z. B. HCO_3^-, Hb^-, Proteinat$^-$). Der Wert gibt an, wieviel Säure bzw. Base (bei negativem BE) zur Rücktitration des Bluts auf den Normalwert benötigt werden.
Bei der metabolischen Alkalose entsteht ein Basenüberschuß (positiver BE), bei der metabolischen Azidose ein Basendefizit (negativer BE). Respiratorische Störungen wirken sich nicht primär, sondern nur über einen Kompensationsmechanismus gegensinnig auf den BE aus.

Kompensationsmechanismen

Störung	Kompensation	pH	pCO_2	HCO_3^-	BE	Kompensationsmechanismus
metabolische Azidose	kompensiert	→	↓	↓	negativ	alveoläre Hyperventilation
	dekompensiert	↓	(→)	↓↓	negativ	
metabolische Alkalose	kompensiert	→	↑	↑	positiv	alveoläre Hypoventilation
	dekompensiert	↑	(→)	↑↑	positiv	
respiratorische Azidose	kompensiert	→	↑	↑	positiv	verminderte renale Bikarbonatausscheidung, vermehrte NH_4^+-Ausscheidung
	dekompensiert	↓	↑↑	→	negativ	
respiratorische Alkalose	kompensiert	→	↓	↓	negativ	vermehrte renale Bikarbonatausscheidung, verminderte NH_4^+-Ausscheidung
	dekompensiert	↑	↓↓	→	positiv	

BE = Basenüberschuß ↑ primäre Veränderungen

Abb. 2.4.26 Säure-Basen-Haushalt – Kompensationsmechanismen metabolischer und respiratorischer Störungen

Tab. 2.4.30 **Säure-Basen-Haushalt – Berechnung der erwarteten Kompensation bei primären Stoffwechselstörungen**

Störung	zu erwartende Kompensation	
metabolische Azidose	erwarteter pCO_2 ↓	= 1–1,5 der Abnahme des HCO_3 oder letzte 2 Stellen vom pH
metabolische Alkalose	erwarteter pCO_2 ↑	= 0,25–1 der Zunahme des HCO_3 oder = 0,6 mmHg für 1 mmol/l Anstieg HCO_3^-
akute respiratorische Azidose	erwarteter HCO_3^- ↑	= pro mmHg ↑ des pCO_2 Zunahme des HCO_3^- um 0,1 mmol/l oder zu 0,1 x pCO_2-Anstieg
	HCO_3^-	= (Δ pCO_2 mmHg)/10
chronische respiratorische Azidose	erwarteter HCO_3^- ↑	= pro mmHg ↑ des pCO_2 Zunahme des HCO_3^- um 0,4 mmol/l oder
	HCO_3^-	= (Δ pCO_2 mmHg)/3
akute respiratorische Alkalose	erwarteter HCO_3^- ↓	pro mmHg ↓ des pCO_2 Abnahme des HCO_3^- um 0,2 mmol/l oder
	HCO_3^-	= (Δ pCO_2 mmHg)/5
chronische respiratorische Alkalose	erwarteter HCO_3^- ↓	pro mmHg ↓ des pCO_2 Abnahme des HCO_3^- um 0,4 mmol/l (max. 14 mmol/l) oder
	HCO_3^-	= (Δ pCO_2 mmHg)/2

Respiratorische Störungen

Respiratorische Azidose

Als respiratorische Azidose wird ein Abfall des arteriellen pH-Werts < 7,35 und ein Anstieg des arteriellen pCO_2 bei alveolärer Hypoventilation bezeichnet. Ursachen sind eine Abnahme des Atemminutenvolumens und/oder eine Änderung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses der Lunge.

Meßgrößen
- pCO_2 > 44 mmHg
- pH < 7,36
- Bikarbonat als Zeichen der Kompensation nach Stunden bis Tagen erhöht

Grundlagen

Ätiologie

Häufigste Ursache einer respiratorischen Azidose ist eine chronische Obstruktion der Atemwege wie beim Asthma bronchiale oder beim Lungenemphysem. Akute obstruktive Störungen können durch Aspiration oder Laryngospasmus ausgelöst sein, akute restriktive Ventilationsstörungen treten bei einem Pneumothorax oder einer Pneumonie auf. Eine schwere Form der restriktiven Ventilationsstörung ist das ARDS (adult respiratory distress syndrome), das mit einer schweren respiratorischen Azidose einhergeht. Weitere Ursachen siehe Tabelle 2.4.31.

Pathophysiologie

Der als Hyperkapnie bezeichnete Anstieg des pCO_2 ist meist durch eine akute oder chronische Störung der Ventilation und/oder Lungenperfusion bedingt. Da täglich große Mengen von CO_2 im Körper anfallen (20000 mmol/d), kommt es bei einer alveolären Hypoventilation sehr früh zu einem pCO_2-Anstieg, der erst nach Stunden bis Tagen renal kompensiert und zu einer kompensatorischen Bikarbonatretention und H^+ und $NH4^+$ -Ausscheidung führt. (s. Tab. 2.4.30). Erkrankungen, die mit einer schweren chronischen Hyperkapnie einhergehen, weisen ebenfalls eine Azidose auf, da

Tab. 2.4.31 **Respiratorische Azidose – Ursachen**

akute respiratorische Azidose
Atemwegsobstruktion – Fremdkörper – Aspiration oder Erbrechen – Larynxödem – schwerer Bronchospasmus – Schocklunge
Thorax- und Atemwegserkrankungen – instabiler Thorax – Pneumothorax – schwere Pneumonie – Rauchgasinhalation – schweres Lungenödem – massive Lungenembolie
Überdosierung von – Narkotika – Sedativa – Tranquilizern
maschinelle Beatmung – inadäquate Frequenz oder unzureichendes Zugvolumen – großes Totraumvolumen – totale parenterale Ernährung
neuromuskuläre Erkrankungen – Hirnstammschaden – hoher kortikaler Schaden – Guillain-Barré-Syndrom – Myasthenia gravis – Botulismus
chronische respiratorische Azidose
Thorax- und Atemwegserkrankungen – chronisch-obstruktive Lungenerkrankung – Kyphoskoliose – interstitielle Lungenerkrankung (end-stage)
chronische Einnahme von Narkotika oder Sedativa
neuromuskuläre Erkrankungen – Pickwick-Syndrom – Poliomyelitis – Zwerchfellähmung

lediglich leichte Veränderungen renal kompensiert werden können. Die begleitende Hypoxämie kann über anaerobe Stoffwechselvorgänge zu einer zusätzlichen metabolischen Säurebelastung durch Laktat führen; es entsteht eine gemischte Azidose, die durch sehr niedrige pH-Werte und nur geringe Änderungen von pCO_2 und HCO_3^- gekennzeichnet ist. Die in einigen Fällen bei einer milden bis moderaten chronischen Hyperkapnie zu beobachtende „Überkompensation" mit leicht erhöhten pH-Werten, ist bisher nicht geklärt. Dagegen scheint der erhöhte pCO_2 zerebral eine Vasodilatation, Zunahme des Hirndrucks und Entwicklung eines Papillenödems auszulösen. Beim chronisch hyperkapnischen Patienten, wie beispielsweise beim Lungenemphysem, wird der Atemantrieb nur über den Sauerstoffmangel aufrechterhalten, weshalb Sauerstoff als Therapie nur äußerst vorsichtig erfolgen darf.

Klinisches Bild und Diagnostik

Hinweis
Jede respiratorische Azidose ist von einer Hypoxie begleitet.

Symptomatik der akuten respiratorischen Azidose

Eine leichte Hyperkapnie hat bei langsamer Entwicklung keine oder nur geringe klinische Auswirkungen. Bei einem Anstieg des pCO_2 auf 45–50 mmHg kommt es auf Grund der begleitenden Hypoxämie zu Tachypnoe, Tachykardie und zum Blutdruckanstieg. Klinisch sichtbar sind Erweiterungen der Konjunktivalgefäße und der Gefäße der Gesichtshaut. Bei pCO_2-Werten $>$ 70 mmHg stellen sich zunehmend Verwirrung und Bewußtseinstrübung ein. Der steigende intrakranielle Druck (zerebrale Vasodilatation) führt zu einem Papillenödem und letztlich zu einem Koma, das auch als CO_2-Narkose bezeichnet wird.

Symptomatik der chronischen respiratorischen Azidose

Die chronische respiratorische Insuffizienz ist durch Zyanose und Atemnot gekennzeichnet. Blutdruckanstieg und Erhöhung des pulmonalen Widerstands durch Konstriktion der Lungengefäße führen langfristig zu einer Rechtsherzbelastung mit Ausbildung eines Cor pulmonale. Als Zeichen der chronischen Hypoxie können Polyglobulie und Trommelschlegelfinger vorhanden sein.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese und klinische Untersuchung zeigen die Ursache der verminderten CO_2-Abatmung (s. Tab. 2.4.32) auf, die Diagnose einer respiratorischen Azidose wird durch die Blutgasanalyse gesichert.

Differentialdiagnose

Die Veränderungen des Bikarbonats bei akuter und chronischer Hyperkapnie siehe Tabelle 2.4.30. Ergeben Blutgasanalysen eine signifikante pH-Erhöhung, kann die Ursache in einer komplizierenden metabolischen Alkalose liegen, die unter diuretischer Therapie und zu geringer Natriumzufuhr oder posthyperkapnisch auftreten kann.

Therapie

Behandlung der akuten respiratorischen Azidose

Erste und einzige Maßnahme ist die möglichst rasche Beseitigung der zugrundeliegenden respiratorischen Störung. Indikation für Intubation und Beatmung siehe Plus 2.4.34. Eine akute Azidose kann dadurch vollständig korrigiert werden.

PLUS

2.4.34 Indikation zur Intubation und Beatmung bei einer akuten respiratorischen Azidose

Respiratorische Insuffizienz mit
– Atemfrequenz $>$ 35/min
– $paCO_2 > 55$ mmHg
Ausnahme
– chronische Hyperkapnie!
Hyperkapnie mit
– Zyanose (kann bei O_2-Atmung fehlen, „rote Erstickung"), Kopfschmerzen, Gefäßerweiterung, Tremor, Tachykardie, Hypertonie, Somnolenz, Hirndruckzeichen, Koma
außerdem bei Zeichen der Erschöpfung der Atemmuskulatur durch erschwerte Atemarbeit

Behandlung der chronischen respiratorischen Azidose

Bei chronischer respiratorischer Insuffizienz ist eine Besserung des Grundleidens oft nicht möglich, deshalb steht die Verhütung von Komplikationen wie Pneumonie oder Rechtsherzdekompensation im Vordergrund. Da der Atemantrieb bei chronischer Hyperkapnie vorwiegend über den Sauerstoffmangel aufrechterhalten wird, ist die Zufuhr von Sauerstoff wegen der Gefahr des Atemstillstands und/oder der schweren CO_2-Narkose nur mit größter Vorsicht geboten.
Gute Therapieerfolge werden mit einer kontinuierlichen, niedrig dosierten Sauerstoffbehandlung beobachtet. Wird allerdings der pCO_2 zu schnell gesenkt, resultiert durch den Überhang von Bikarbonat eine metabolische Alkalose, die erst nach längerer Zeit renal ausgeglichen bzw. kompensiert wird.

beachten
Bei einer reinen respiratorischen Azidose ist die Gabe von Bikarbonat oder anderer Puffer kontraindiziert!

Respiratorische Alkalose

Als respiratorische Alkalose wird ein Anstieg des arteriellen pH $>$ 7,45 und ein Abfall des arteriellen pCO_2 bei alveolärer Hyperventilation bezeichnet.

Meßgrößen
- $pCO_2 < 36$ mmHg
- pH $>$ 7,44
- Bikarbonat bei metabolischer Kompensation erniedrigt

Grundlagen

Ätiologie

Häufigste Ursache einer alveolären Hyperventilation sind Angst und Erregungszustände (nervöses Angstsyndrom). Weitere Ursachen siehe Tabelle 2.4.32.

Tab. 2.4.32 **Respiratorische Alkalose – Ursachen**

zentral stimulierte Ventilation
– Angst
– Kopfverletzung
– Hirnschaden oder vaskulärer Schaden
– Salizylate
– Fieber
– Schmerz
– Schwangerschaft
peripher stimulierte Ventilation
– Lungenembolie
– Herzinsuffizienz
– interstitielle Lungenerkrankung
– Pneumonie
– „Stiff Lung“ ohne Hypoxie
– Höhenkrankheit
keine sichere Erklärung
– Leberinsuffizienz
– gramnegative Sepsis
außerdem
Hyperventilation bei künstlicher Beatmung

Pathophysiologie

Die Ursache des als Hypokapnie bezeichneten Abfalls von pCO_2 ist eine gesteigerte alveoläre Belüftung mit vermehrter Abatmung von CO_2. Auf Grund der Henderson-Hasselbalch-Gleichungkommt es zu einer Senkung der H_2CO_3-Konzentration und zu einem pH-Anstieg. Es erfolgt eine intrazelluläre Pufferung, die zu Beginn über den Zellstoffwechsel die Produktion von Laktat und anderen organischen Säuren steigert. Die Kompensationsvorgänge sind bei der akuten Hyperventilation meist nicht ausreichend, weshalb akute Störungen mit einer unkompensierten respiratorischen Alkalose einhergehen. Die renale Kompensation, die zeitlich deutlich verzögert einsetzt, besteht in einer verminderten renalen Säureelimination bzw. einer erhöhten Bikarbonatausscheidung; gleichzeitig können Natriurese und Kaliurese gesteigert sein. Chronische respiratorische Alkalosen sind meist renal sehr effektiv kompensiert und fallen, wenn überhaupt, durch eine Hypokaliämie auf.
Zerebral führt der verminderte pCO_2 zu einer Vasokonstriktion und damit zu einer Minderung der Hirndurchblutung mit Stoffwechselstörungen der Hirnrinde.

Klinisches Bild und Diagnostik

Auf Grund des verminderten Zellkalziums kommt es zu neuromuskulären Symptomen. Parästhesien an Lippen und Fingern, im Extremfall auch Karpopedalspasmen mit Pfötchenstellung der Hände und Plantarflexion der Füße, Schwindelgefühl und Verschwommensehen sind typisch. Die zerebrale Minderdurchblutung löst Unruhe und Bewußtseinsstörungen aus.
Die Diagnose ergibt sich aus der Anamnese und dem klinischen Bild. Differentialdiagnostisch ist die Abgrenzung einer sekundären Hyperventilation bei chronischer metabolischer Azidose (s. Tab. 2.4.30) wichtig. Die Diagnose wird durch die Blutgasanalyse gesichert.

Therapie

Die Behandlung konzentriert sich auf das Grundleiden. Bei chronischen Zuständen im Zuge einer zentralen oder peripheren Stimulation der Ventilation kommt es meist zu einer entsprechenden körpereigenen Gegenregulation.
Die Therapie des akuten nervösen Angstsyndroms besteht in Beruhigung, gegebenenfalls auch Sedierung (z. B. Diazepam 5–10 mg i. v.). Bei ausgeprägter Symptomatik kann über Rückatmung in einen Plastikbeutel versucht werden, das pCO_2 zu steigern. Die Rückatmung sollte nur unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden, da sich mit zunehmender Angst die Situation verschlechtern oder ein Atemstillstand provoziert werden kann.

Höhenkrankheit

Hypoxie mit respiratorischer Alkalose auf Grund eines Abfalls des Sauerstoffpartialdrucks. In Höhen ab 5500 m beträgt der Sauerstoffpartialdruck nur noch die Hälfte des Wertes auf Meeresbodenniveau.
Als Prophylaxe wird Acetazolamid (Diamox), ein Carboanhydrase-Hemmer, empfohlen; Acetazolamid verhindert die renale Rückresorption von Bikarbonat und beschleunigt die kompensatorische Verminderung der Bikarbonatkonzentration bei respiratorischer Alkalose.

Metabolische Störungen

Metabolische Azidose

Als metabolische Azidose wird ein Abfall des arteriellen pH bis 7,36 und eine Abnahme der Bikarbonatkonzentration im Blut bezeichnet.

Meßgrößen
- pH < 7,36
- HCO_3 < 20 mmol/l
- pCO_2 bei Kompensation erniedrigt
- BE negativ

Grundlagen

Ätiologie

Häufigste Ursache der metabolischen Azidose ist ein primärer Anstieg der Säureäquivalente, wobei der Bikarbonatspiegel durch die Aufnahme von Protonen sinkt. Seltener sind primäre renale oder gastrointestinale Bikarbonatverluste (s. Tab. 2.4.33).
Additionsazidose
- vermehrter Anfall endogener nichtflüchtiger Säuren

Retentionsazidose
- Verminderung der renalen Säureausscheidung

Subtraktionsazidose
- renale oder extrarenale Bikarbonatverluste

Aufschluß über die Ursache der metabolischen Azidose gibt die Anionenlücke im Serum (s. Plus 2.4.35 und Abb. 2.4.27). Mit ihrer Hilfe läßt sich die Ätiologie einer metabolischen Azidose weiter einengen.

PLUS

2.4.35 Anionenlücke im Serum

Definition

Normalerweise herrscht im Blut Elektroneutralität, d.h. im Serum ist die Summe der Kationen gleich der Summe der Anionen. Mit der Bestimmung der Natriumionen- und Kaliumionen-Konzentrationen lassen sich 95 % aller Serumkationen erfassen, mit der Bestimmung der Cl^-- und HCO_3^--Werte dagegen nur etwa 85 % der Serumanionen bestimmen. Diese Differenz zwischen den meßbaren Kationen (Na+ und K+) und den meßbaren Anionen (Cl^- und HCO_3^-) bezeichnet man als Anionenlücke; sie entspricht vor allem organischen und anorganischen Säuren, Phosphat und anionischen Eiweißen.

Berechnung

Anionenlücke = $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$

Wegen der geringen Schwankungen können die Kaliumionen vernachlässigt werden, so daß sich als Normalwert

140 - 105 - 23 = 12 mmol/l
(Na) (Cl^-) (HCO_3^-)

errechnet. Die Anionenlücke ist pH-abhängig und steigt bei einer Azidose stark an, während sie sich bei einer Alkalose verringert. Daneben spielt die Chloridionenkonzentration als Gegenregulation eine wichtige Rolle.

Erhöhte Anionenlücke

Entsteht eine Azidose durch Zunahme organischer Säuren wie Laktat oder Ketonsäuren, wird die Abnahme der (HCO_3)-Konzentration durch das Anion der entsprechenden Säure kompensiert und so die Elektroneutralität gewahrt. Die Chloridkonzentration bleibt normal, während die nicht gemessenen Anionen (Anionenlücke) zunehmen. Es handelt sich um eine normochlorämische metabolische Azidose.

Normale Anionenlücke

Muß dagegen ein intestinaler oder renaler Bikarbonatverlust ausgeglichen werden, steigt die Serumchloridkonzentration zum Ausgleich der Elektroneutralität an, und die Anionenlücke bleibt im Normbereich. Es handelt sich um eine hyperchlorämische metabolische Azidose.

Anionenlücke und Niereninsuffizienz

Bei Niereninsuffizienz steigt die Anionenlücke parallel zur Kreatininerhöhung, Sulfate und Phosphate werden retiniert, die Bikarbonatsynthese ist vermindert. Da auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz die Anionenlücke nicht größer als 20 mmol/l sein sollte, muß bei höheren Werten die Ursache der Veränderung abgeklärt werden. Dabei spricht eine hohe Anionenlücke bei normalem Serumkreatinin für einen vermehrten Anfall endogener oder exogener Säureäquivalente.

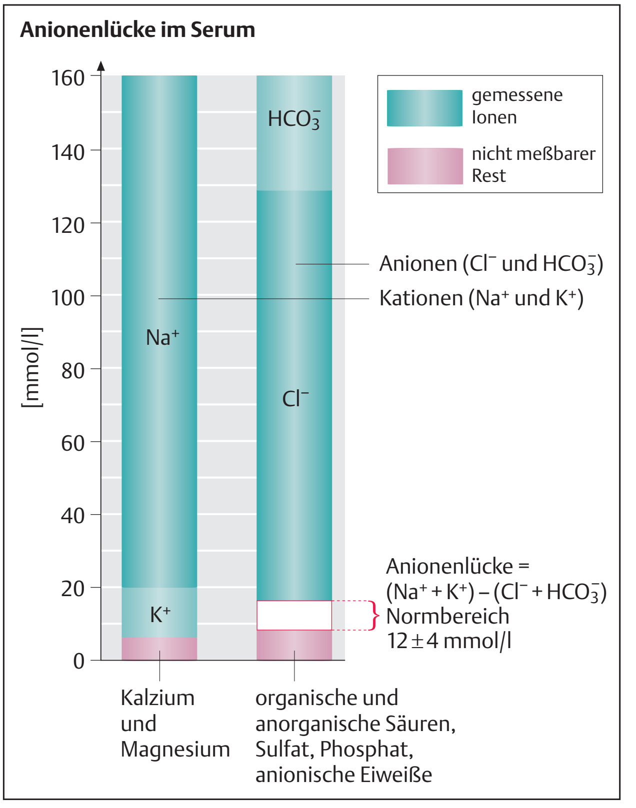


Abb. 2.4.27 Anionenlücke im Serum

Tab. 2.4.33 **Metabolische Azidose – Ursachen**

erhöhte Anionenlücke

gesteigerter Säureanfall, Additionsazidose
diabetische Ketoazidose
Laktatazidose
- sekundär bei Hypotension, Hypovolämie, Hypoxämie
- sekundär bei Vergiftungen
- Enzymdefekte

alkoholische Ketoazidose
Ketoazidose bei Fehlernährung, Fasten
Überdosierung von Medikamenten und Vergiftungen
- Salizylate
- Methanol
- Äthanol
- Paraldehyd

hyperosmolares hyperglykämisches nichtketoazidotisches Koma
verminderte renale Säureausscheidung, Retentions- oder Subtraktionsazidose
akutes Nierenversagen
chronisches Nierenversagen

normale Anionenlücke und Hyperchlorämie

renale tubuläre Azidose
urämische Azidose (Frühstadium)
intestinaler Verlust von Bikarbonat oder organischen Anionen
- Diarrhoe
- Pankreasfistel
- Ureteroenterostomie

Medikamente
- Acetazolamid
- Sulfamylon
- Cholestyramin
- azidifizierende Substanzen wie Ammoniumchlorid, Kalziumchlorid, Argininhydrochlorid, Lysinhydrochlorid
- Aldactone

schnelle intravenöse Volumensubstitution
Korrektur einer respiratorischen Alkalose
Hyperalimentation bei parenteraler Ernährung

Pathophysiologie

Der arterielle pH-Abfall stimuliert das Atemzentrum und führt sowohl zu einer Hyperventilation (lange vertiefte Atemzüge, Kußmaul-Atmung) als auch zu einer Abnahme des pCO_2 (s. Tab. 2.4.30), wobei Werte unter 10 mmHg selbst in Extremsituationen selten sind. Kritisch wird es, wenn sich die Atemmuskulatur erschöpft und die Atemarbeit nachläßt und der rasche Wiederanstieg des pCO_2 zu einem krisenhaftem Abfall des pH führt.
Bei der chronischen Azidose steigt, so sie nicht renal bedingt ist, die Ausscheidung von Ammoniumionen an; es wird ein deutlich azidotischer Urin ausgeschieden, gleichzeitig ist die renale Bikarbonatrückresorption und -synthese gesteigert. Die Ausscheidung der Ammoniumionenwird über die Bestimmung der Anionenlücke im Urin differentialdiagnostisch genutzt (s. Plus 2.4.36).

PLUS

2.4.36 Anionenlücke im Urin

Definition
Entsprechend dem Prinzip der Elektroneutralität wird durch die Bestimmung der Konzentrationen von Natrium, Kalium und Chlorid im Urin indirekt die Ammoniumausscheidung bzw. Ammoniumkonzentration im Urin bestimmt.

Berechnung
Urin-Anionenlücke = Cl^- + ungemessene Anionen [UA]
= Na^+ + K^+ + ungemessene Kationen [UK]
oder
UA - UK = Na^+ + K^+ - Cl^- = Urin-Anionenlücke

Normalwert 40 mmol/d

Aussage
Damit gibt die Urin-Anionenlücke, ähnlich wie die Anionenlücke im Serum, die Differenz zwischen den ungemessenen Anionen und Kationen wieder. Entsprechend der Abnahme der Anionen oder der Zunahme der Kationen wird die Urin-Anionenlücke kleiner. Damit ist es einfach, eine gesteigerte Ammoniumausscheidung, die von einer Chloridausscheidung begleitet wird, zu erfassen. Kommt es infolge einer endogenen oder exogenen Säurebelastung nicht zu einer entsprechenden Ammoniumausscheidung im Urin, steigt die Anionenlücke an.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Notfälle
- diabetische Ketoazidose
- Laktatazidose
- alkoholische Ketoazidose

gehen mit abdominellen Beschwerden und Erbrechen einher.

Symptomatik der akuten metabolischen Azidose

Die akute metabolische Azidose ist vor allem durch die vertiefte Atmung (Kußmaul-Atmung), aber auch durch die pH-abhängige Atemfrequenzzunahme gekennzeichnet. Eine Hyperventilation, die über längere Zeit besteht, ist klinisch oft unauffällig. Eine schwere dekompensierte metabolische Azidose geht mit Verwirrtheit, Stupor und Koma einher. Bei pH-Werten $< 7{,}20$ kommt es zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens, zu Herzrhythmusstörungen und einem Katecholamin-refraktären Blutdruckabfall.
Neben dem erniedrigtem pH-Wert und einem niedrigen Bikarbonat findet man oft auch eine kompensatorische Verminderung des pCO_2. Obwohl intrazellulär ein Kaliumdefizit besteht, zeigt sich im Serum eine Hyperkaliämie. Eine „normale“ Serumkaliumkonzentration ist deshalb immer Ausdruck eines Kaliummangels.

Diagnostisches Vorgehen

Für die Diagnostik ist die Bestimmung der Anionenlücke im Serum hilfreich (s. Abb. 2.4.28), für die Differentialdiagnostik der metabolischen Azidose die Bestimmung der Anionenlücke im Urin sowie die Konzentration von Kalium im Plasma und der Urin-pH (s. Plus 2.4.36 und Abb. 2.4.29).

Anionenlücke im Serum – Diagnostische Möglichkeiten

Anionenlücke (mmol/l)	Blut-pH	Erklärung
> 30	sauer	– schwere organische Azidose (z. B. Ketoazidose, Laktatazidose, Vergiftungen) – Rhabdomyolyse – hyperglykämisches Koma
23 – 30	sauer	organische Azidose
16 – 22	sauer	– Urämie – milde organische Azidose
	alkalisch	– schwere Alkalose und Hämokonzentration – Gabe anionischer Antibiotika (z. B. Carbenizillin) – Gabe metabolisierbarer Salze organischer Säuren (Laktat, Zitrat, Azetat)
	normal	– Fehlbestimmung (Luftbeimengung der Probe)
8 – 15	normal	– Normbereich
0 – 7	normal/ leicht alkalisch	– Hypoproteinämie – Hämodilution
	normal	– Artefakt (z. B. Fehlbestimmung der Natriumkonzentration, Hyperlipidämie) – kationische Proteine – kationische Antibiotika (z. B. Amphoterizin B) – Antibiotika – Intoxikation mit Lithium oder Magnesium
< 0	normal	– Artefakt

Abb. 2.4.28 Anionenlücke – Diagnostische Möglichkeiten (nach Oster et al., South Med J 81 (1988) 229–237)

Differentialdiagnose der metabolischen Azidose

Normochlorämische Azidose (s. Abb. 2.4.29)
- metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Hyperchlorämische Azidose
- metabolische Azidose mit normaler Anionenlücke

Differentialdiagnostische Hinweise

Diabetische Ketoazidose
Insulinmangel führt zu Hypoglykämie, Ketoazidose und Dehydratation, Exsikkose, Azetongeruch, Erbrechen, Tachykardie und Blutdruckabfall, Bewußtseinseinschränkung bis zum Koma

Anionenlücke > 12 mmol/l
Laktatazidose
Laktat im venösen Blut durch Gewebehypoxie oder toxische Zellschäden erhöht (Normalwert 0,6–1,2 mmol/l), z. B. bei Lungenembolie oder Schockzuständen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hyperventilation, gelgentlich plötzliche Blindheit, schließlich Koma
Anionenlücke > 12 mmol/l

Alkoholische Ketoazidose
Auftreten nach Alkoholkarenz für 1–2 Tage oder Erbrechen, Dehydratation, eingeschränkte Bewußtseinslage, Tachykardie, Azidoseatmung, Elektrolytstörung
Anionenlücke > 12 mmol/l

Renal tubuläre Azidose
tubuläre Defekte, Hypoaldosteronismus, Schwermetallvergiftung führen zu einer verringerten renalen Säureausscheidung und zu einer metabolischen Ketoazidose
normale Anionenlücke 12 mmol/l

Therapie

Im Vordergrund steht die Behandlung der Grunderkrankung; intensivmedizinische Maßnahmen bei Schock, Insulin, Hämodialyse bei Urämie oder Methanol-/Äthanolvergiftung, vor allem bei einer Laktatazidose.

Behandlung der akuten metabolischen Azidose

Bei pH ≤ 7,2 oder HCO_3-Konzentration < 15 mmol/l muß Bikarbonat intravenös gegeben werden (s. Plus 2.4.37). Bei einer Laktatazidose ist die Korrektur mit Bikarbonat schwierig, da Laktat weitergebildet wird; die Bikarbonatkorrektur sollte deshalb nur bis zu einem pH von 7,25 erfolgen, da durch die Bikarbonatzufuhr die Laktatproduktion gesteigert wird. Außerdem besteht die Gefahr einer Überkorrektur der Azidose.
Kann der pH-Wert nicht über 7,2 angehoben werden, ist eine Dialysebehandlung indiziert. Sind intestinale Bikarbonatverluste für die Azidose verantwortlich, ist primär ein Volumen- und Elektrolytersatz erforderlich.

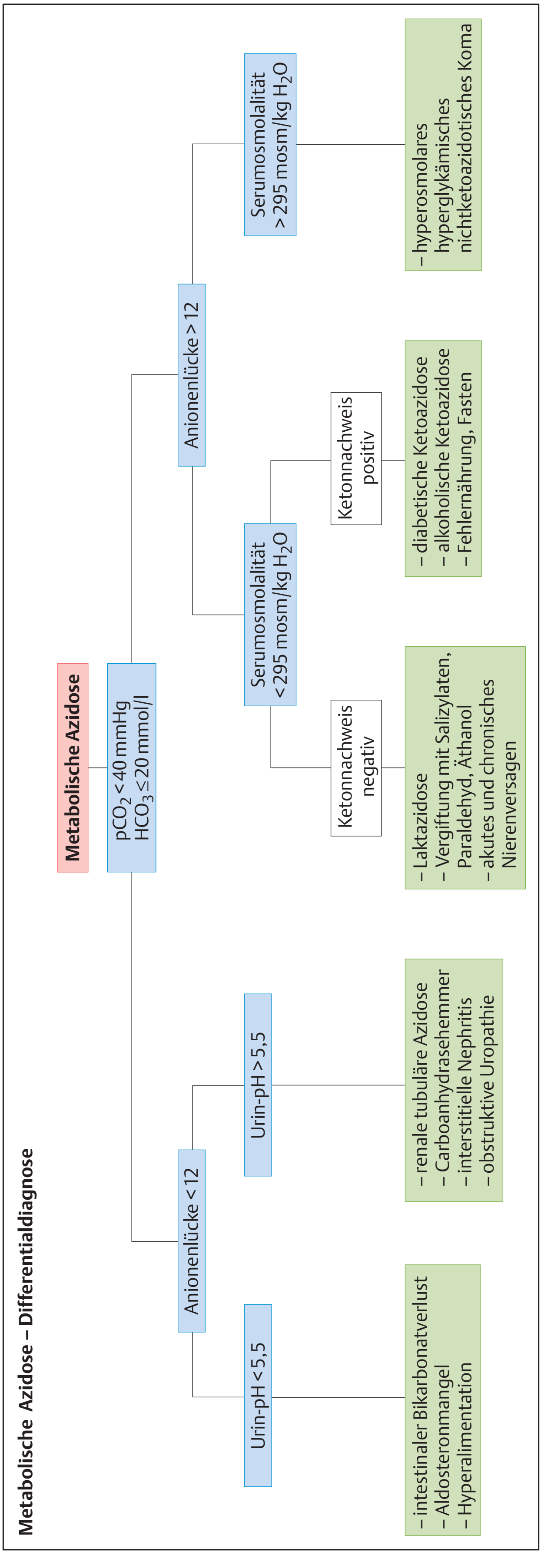


Abb. 2.4.29 Metabolische Azidose – Diagnostik und Differentialdiagnose mit Hilfe der Anionenlücke im Serum und Urin

PLUS

2.4.37 Therapie der akuten metabolischen Azidose

Indikation
- pH < 7,2
- HCO_3-Konzentration < 15 mmol/l

Maßnahme
- 0,16 molare/0,5 molare Natriumbikarbonatlösung

mittlere Infusionsrate
- 1,4%ige Lösung 250 ml/h
- 4,2%ige Lösung 50 ml/h

die notwendige Bikarbonatmenge läßt sich aus dem Basendefizit abschätzen (BE x 0,3 x kgKG)

bei kardiogenem Schock
- 1 molare (8,4%) Natriumbikarbonatlösung als Kurzinfusion

Richtdosis
- 1–2 mmol/kgKG unter häufiger Kontrolle des Säure-Basen-Status

wichtig
- häufige Kontrolle des Säure-Basen-Haushalts und des Serumkaliums

Unerwünschte Wirkungen
- bei Nieren- und Herzinsuffizienz kann die molare Lösung durch die hohe Natriumkonzentration zu Überwässerung führen
- bei sehr schneller Korrektur an das Phänomen der paradoxen Liquorazidose denken
- gesteigerte Laktatproduktion bei Laktatazidose

cave!
- bei Korrektur der Azidose kommt es zu einem vermehrten Einstrom von Kalium in die Zellen, deshalb frühzeitige Kaliumsubstitution bei Korrektur einer metabolischen Azidose!

außerdem
- eine Hypokalzämie wird durch Ausgleich der Azidose verstärkt!
- bei ketoazidotischem Koma frühzeitig Anlage eines zentralen Venenkatheters
- da oftmals die Korrektur der Störung (Insulingabe bei Ketoazidose) zu einem schnellen Ausgleich der Azidose führt, kann es bei gleichzeitiger Gabe von Bikarbonat zu einer überschießenden Alkalose kommen, deshalb nur 50% der Störung innerhalb von 2–4 h ausgleichen

Therapie der chronischen metabolischen Azidose

Die chronische metabolische Azidose ist meist renalen Ursprungs. Erst bei Bikarbonatwerten < 18 mmol/l ist eine orale Alkalisubstitution notwendig, wobei ein Kalziummangel und eine Neigung zu Hyperkaliämie beachtet werden sollten (s. Plus 2.4.38). So kann beispielsweise bei einer Niereninsuffizienz die orale Dauerbehandlung mit Bikarbonat (30–100 mmol/d) zur Behandlung der urämischen Symptome sinnvoll sein.

PLUS

2.4.38 Therapie der chronischen metabolischen Azidose

Indikation
- Bikarbonatkonzentration < 18 mmol/l
- chronische Niereninsuffizienz

Maßnahme
- Acetolyt (Hexakalzium-Hexanatrium-Heptazitrat-Hydrat-Komplex) 10 g/d bis zur pH-Normalisierung
- Erhaltungsdosis 5 g/d

bei Niereninsuffizienz

Indikation
- Bikarbonatkonzentration < 18 mmol/l
- intakte Nierenfunktion bei Kaliummangel (distal-tubuläre Azidose)

Maßnahme
- 4x2,5 g/d Uralyt-U (Hexakalium-Hexanatrium-Pentazitrat-Komplex) in Wasser nach den Mahlzeiten
- Bikarbonat oral

Unerwünschte Wirkung
- bei raschem Ausgleich der Azidose Gefahr der Hypokaliämie und Hypokalzämie
- Natriumzufuhr

Metabolische Alkalose

Als metabolische Alkalose wird ein Anstieg des arteriellen pH > 7,44 und eine Zunahme der Bikarbonatkonzentration im Blut als Zeichen eines absoluten oder relativen H^+-Ionen-Mangels bezeichnet. Ursachen sind meist eine primäre renale Retention von Bikarbonat (Additionsalkalose) oder Protonenverluste über den Gastrointestinaltrakt oder die Nieren (Subtraktionsalkalose).

- Meßgrößen
- pH > 7,44
- Bikarbonat > 28 mmol
- pCO_2 kann bei Kompensation bis 55 mmHg ansteigen
- BE positiv

Grundlagen

Ätiologie

Metabolische Alkalosen sind seltener als Azidosen, denn normalerweise können die Nieren bis zu 500 mmol/d Bikarbonat ausscheiden. Trotzdem kann es bei Mineralokortikoidexzeß (Conn-Syndrom), chronischen gastrointestinalen Verlusten oder länger andauerndem Volumenmangel zu einer metabolischen Alkalose kommen. Allerdings sind chronischer Volumenmangel bei chronischem Erbrechen, Magensaftverlust durch Drainagen oder Ausscheidung großer Mengen chloridreicher Darmflüssigkeit nur selten allein für eine metabolische Alkalose verantwortlich. Wesentlich häufiger dafür verantwortlich ist, vor allem bei jungen Frauen mit anorektischer Persönlichkeitsstruktur, der zusätzliche Mißbrauch von Diuretika und Laxantien (sog. Pseudo-Bartter-Syndrom). Weitere Ursachen siehe Tabelle 2.4.34.

Tab. 2.4.34 **Metabolische Alkalose – Ursachen**

NaCl-sensitiv (Chloridmangel, Urinchlorid $<$ 10 mmol/l)
gastrointestinale Erkrankungen – Erbrechen – Magensonden – villöse Kolonadenome – Chlorid-Diarrhoe massive diuretische Therapie schnelle Korrektur einer chronischen Hyperkapnie Mukoviszidose
NaCl-resistent (kein Chloridmangel, Urinchlorid $>$ 20 mmol/l)
Mineralokortikoidexzeß – Hyperaldosteronismus – Morbus Cushing – Bartter-Syndrom schwerer Kaliummangel
außerdem – Säurehemmer – Milch-Alkali-Syndrom – Hyperkalzämie (nichtparathyreoidal) – Transfusion von mehr als 10 Blutkonserven (Kalziumzitrat) – Glukoseaufnahme nach Hungerzuständen – hochdosiertes Carbenicillin oder Penicillin – Therapie einer organischen Azidose – Therapie mit Antazida bei Niereninsuffizienz

Pathophysiologie

Mineralokortikoide stimulieren die renale Säureausscheidung und erhöhen die Bikarbonatschwelle in den Nieren. Ein Mineralokortikoidüberschuß bewirkt außerdem über die Anhebung über der renalen Kaliumausscheidung eine Alkalose (s. Kaliummangel). Bei Volumenmangel unterbleibt die zur Korrektur der Alkalose notwendige $NaHCO_3$-Ausscheidung, um den Volumenmangel nicht durch weiteren Natriumverlust zu verstärken.
Kompensatorisch versucht der Organismus, dem HCO_3-Anstieg durch eine Verminderung des alveolären Gasaustausches (Hypoventilation) und über eine CO_2-Retention im Blut entgegenzuwirken. Die nötige CO_2-Anhebung ist allerdings durch die begleitende Hypoxie auf 55 mmHg begrenzt. Der verspätet einsetzende renale Kompensationsmechanismus ist oft ungenügend.
Obwohl eine Alkalose häufig mit einer Kaliumverarmung einhergeht, führt eine milde bis moderate Hypokaliämie nicht zu einer metabolischen Alkalose. Bei schweren Hypokaliämien kann die begleitende Alkalose nicht durch Chloridgabe gebessert werden. Hier ist die Kaliumsubstitution die wichtigste therapeutische Maßnahme.
Bei einer metabolischen Alkalose liegt die primäre Störung im Anstieg von HCO_3^- mit konsekutivem Anstieg des pH-Werts. Ursachen des Plasmabikarbonatanstiegs können

- Protonenverlust, v.a. durch Magensaft, und über die Nieren
- Verlust von chloridreicher und bikarbonatarmer Flüssigkeit
- Zufuhr von Bikarbonat oder dessen Vorstufen (z. B. Zitrat)

sein.
Beim Bartter-Syndrom ist es die angeborene tubuläre Rückresorptionsstörung für Chlorid, die die hypokaliämische Alkalose verursacht.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Bei Patienten mit chronischem Erbrechen oder Bulimie ist das Leitsymptom oft die zufällig entdeckte Hypokaliämie, die auch für die Symptome Muskelschwäche und Herzrhythmusstörungen verantwortlich ist. Dazu kommen infolge des Volumenmangels orthostatische Kreislaufregulationsstörungen und Hypotonie sowie Krämpfe auf Grund der Alkalose. Als Folge der kompensatorischen Hypoventilation kann es bei pulmonalen Erkrankungen zu einer erheblichen respiratorischen Insuffizienz kommen.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese und klinisches Bild (Diuretikaabusus, Erbrechen, Hypertonie, Volumenmangel) sowie die Analyse des Säure-Basen-Haushalts sichern die Diagnose.

Weitere diagnostische Hinweise

Bei jeder unklaren Alkalose muß an einen Diuretika- oder Laxantienabusus gedacht werden. Anamnestisch sollte nach Gewichtsproblemen, sog. idiopathischen Ödemen, wechselndem Körpergewicht und ständig wechselnden Urinmengen gefragt werden.

Sicherung der Diagnose

Bei ungeklärter metabolischer Alkalose

- Chloridmessung im 24 h-Sammelurin

Ist ein Chloridmangel die Ursache der Alkalose, liegt die Konzentration meist unter 10 mmol/l. Führt die Zufuhr von Chlorid und Volumen nicht zu einer Korrektur der Alkalose, ist an einen Mineralokortikoidexzeß zu denken (Urinchlorid $>$ 20 mmol/l).

- Therapieversuch mit intravenöser Zufuhr von NaCl
- toxikologische Urinanalyse (Diuretika bzw. entsprechende Metabolite)

Differentialdiagnose

Für chronisches Erbrechen sprechen

- Hypokaliämie, Hypochlorämie im Serum
- erhöhte Ausscheidung von Natrium und Kalium im Urin, alkalischer Urin trotz Alkalose (Überlaufbikarbonaturie) und extrem niedrige Chloridausscheidung

Für einen Diuretikaabusus

- hohe Chloridwerte im Urin

Für einen Laxantienabusus

- Säure-Basen-Haushalt meist normal
- niedrige Werte für Natrium, Kalium und Chlorid im Urin

Für ein Bartter-Syndrom

- hohe Chloridwerte im Urin

Bei einer Mineralokortikoid-induzierten Alkalose kommt es zur Volumenretention und Hypertonie (Conn-Syndrom, primärer Hyperaldosteronismus); damit lassen sich diese Krankheitsbilder gut von einer metabolischen Alkalose abgrenzen, die durch eine primäre Volumenverminderung bei fehlender Hypertonie hervorgerufen sind (sekundärer Hyperaldosteronismus).

Therapie

Eine spezifische Behandlung ist selten notwendig; meist genügt es, die Grunderkrankung zu beseitigen. Eine direkte intravenöse Säuresubstitution ist nur noch in Ausnahmefällen bei schwersten metabolischen Alkalosen indiziert (L-Argininhydrochlorid, Stereofundin). Bei Alkalosen mit Chloridmangel ist die Infusion mit 0,9%iger NaCl indiziert. Die intravenöse Zufuhr von NaCl ermöglicht den Nieren die Ausscheidung von Natriumionen und führt so zur Korrektur der metabolischen Alkalose. Häufig muß gleichzeitig Kalium substituiert werden.

Bei einer Nebennierenüberfunktion sollte möglichst die Ursache (Tumor) beseitigt werden, renale Kaliumverluste können durch Spironolacton (100–200 mg) ausgeglichen werden. Beim Bartter-Syndrom hat sich die Gabe von Cyclooxygenase-Hemmern wie Indomethacin bewährt.

Die Gabe von Acetazolamid (Carboanhydrasehemmer) zur Hemmung der tubulären Bikarbonatrückresorption ist ebenfalls nur bei schweren chronischen Alkalosen indiziert.

SERVICE Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts

Literatur Natrium- und Wasserhaushalt

Ayus JC, Arieff AI: Abnormalities of water metabolism in the elderly. Semin Nephrol 16 (1996) 277–288

Busch GL, Volkl H, Ritter M, Gulbins E, Haussinger D, Lang F: Water, electrolyte and acid base diturbances in renal insuficiency. Physiological and pathophysiological significance of cell volume. Clin Nephrol 46 (1997) 270–273

Cruz-Caudillo JC, Sabatini S: Diabetic hyperosmolar syndrome. Nephron 69 (1996) 201–210

Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, Wieringa B, Monnens LA, van Os CH, van Oost BA: Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. Science 264 (1994) 92–95

Donckerwolcke RA, Vande Walle JG: Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. Kidney Int Suppl 51 (1997) S72–74

Ellison DH: Diuretic drigs and the treatment of edema: from clinic to bench and back again. Am J Kidney Dis 23 (1994) 623–643

Gross P, Hensen J: Evaluation of hyponatremia: Is there a rational approach. Nephrol Dial Transplant 10 (1996) 1789–1791

Horisberger JD, Rossier BC: Aldosterone regulation of gene transcription leading to control of ion transport. Hypertension 19 (1992) 221–227

Mozdien G, Schinninger M, Zazgornik J: Nierenfunktion und Elektrolytstoffwechsel bei gesunden schwangeren Frauen. Wien Med Wochenschr 145 (1995) 12–17

Nicholls MG, Richards AM, Lewis LK, Yandle TG: Ouabain: A new steroid hormone? Lancet 346 (1995) 1381

Rose BD: Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 4th ed. Mc Graw-Hill, New York 1994

Shemin D, Dworkin LD: Sodium balance in renal failure. Curr Opin Nephrol Hypertens 6 (1997) 128–132

Wilkins HR, Renaldo J, Brown LA: The natriuretic peptide family. Lancet 349 (1997) 1307

Literatur Kaliumhaushalt

Bettinelli A, Bianchetti MG, Borella P, Volpini E, Metta MG, Basilico E, Selicorni A, Bargellini A, Grassi MR: Genetic heterogeneity in tubular hypomagnesemia-hypokalemia with hypocalcuria (Gitelman's syndrome). Kidney Int 47 (1995) 547–551

Clark BA, Brown RS: Potassium homeostasis and hyperkalemic syndromes. Endocrinol Metab Clin North Am 24 (1995) 573–591

Gowrishankar M, Cen CB, Mallie JP, Halperin ML: What is the impact of potassium excretion on the intracellular fluid volume: Importance of urine anions. Kidney Int 50 (1996) 1490–1495

Krapf R: Acid-base and potassium homeostasis. Nephrol Dial Transplant 10 (1995) 1537–1539

Rabelink TJ, Koomans HA, Hene RJ, Dorhout Mees EJ: Early and late adjustment to potassium loading in humans. Kidney Int 38 (1990) 942–947

Stein JU: The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. Kidney Int 28 (1985) 85

Unwin R, Capasso G, Giebisch G: Potassium and sodium transport along the loop of Henle: Effects of altered dietary potassium intake. Kidney Int 46 (1994) 1092–1099

Literatur Magnesiumhaushalt

Abbot LG, Rude RK: Clinical manifestations of magnesium deficiency. Miner Electrolyte Metab 19 (1993) 314–322

al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA: Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. Am J Kidney Dis 24 (1994) 737–752

Klein M: Magnesium therapy in cardiovascular disease. Cardiovasc Rev Rep 15 (1994) 9–11, 15–16, 21–27, 56

Whang R: Clinical disorders of magnesium metabolism. Compr Ther 23 (1997) 168–173

Literatur Kalziumhaushalt

Bilezikian JP: Etiologies and therapy of hypercalcemia. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 18 (1989) 389

Bilezikian JP: Management of acute hypercalcemia. N Engl J Med 326 (1992) 1196–1203

Blind E, Raue F, Zisterer A, Kohl B, Ziegler R: Epidemiologie der Hyperkalzämie. Bedeutung der Bestimmung des intakten Parathormons für die Differentialdiagnose. Dtsch med Wochenschr 115 (1990) 1739–1745

Lebowitz MR, Moses AM: Hypocalcemia. Sem Nephrol 12 (1992) 146–158

Mallette LE: The hypercalcemias. Sem Nephrol 12 (1992) 159–190

Mundy GR: Incidence and pathophysiology of hypercalcemia. Calcif Tissue Int 46 (1990) S3–S10

Schaiff RAB, Hall TG, Bar RS: Medical treatment of hypercalcemia. Clin Pharmacy 8 (1989) 108–121

Thomas M, Schneider W: Differentialdiagnose und Therapie tumorbedingter Hyperkalzämien. Dtsch med Wochenschr 114 (1989) 1576–1581

Literatur Phosphathaushalt

Berndt TJ, Knox FG: Renal regulation of phosphate excretion. In: Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney, Physiology and Pathophysiology. 2nd ed. Raven Press, New York (1992) 2511–2532

Dennis V: Renal handling of phosphate. In: Massry SG, Glassock RJ (eds): Textbook of Nephrology. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore (1989) 335–347

Knochel JP: The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. Arch Intern Med 137 (1977) 203–220

Markus R (ed): Hypercalcemia. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 18 (1989) 601–826

Nesbitt T, Davidai GA, Brazy PC, Drezner MK: Clinical disorders of phosphorus and vitamin D metabolism. In: Kleerekoper M, Kranke SM: Clinical disorders of bone and mineral metabolism. Mary Ann Liebert Publishers, New York 1989

Fortsetzung

Slatopolsky E, Rutherford WE, Rosenbaum R, Martin K, Hruska K: Hyperphosphatemia. Clin Nephrol 7 (1977) 138–146

Yanagawa N, Farid N, Kurokawa K, Lee DBN: Physiology of phosphorus metabolism. In: Maxwell M, Kleeman CR, Narins RG (eds): Clinical Disorders of Fluid and Elektrolyte Metabolism. 5 th ed. McGraw-Hill, New York (1994)

Literatur Säure-Basen-Haushalt

Adams LG, Polzin DJ: Mixed acid-base disorders. Vet Clin North Am Small Anim Pract 19 (1989) 307–326

Badrick T: Anion gap. Lancet 1 (1989) 157

Battle DC, Hizon M, Cohen E, Gutterman C: The use of urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. N Engl J Med. 318 (1988) 594–599

Oster JR, Perez GO, Materson BJ: Use of the anion gap in clinical medicine. South Med J 81 (1988) 229–237

Keywords

hypercalcemia, hypocalcemia, hyperchloremic metabolic acidosis, hypernatremia, hypomagnesemia, hyponatremia, hyperkalemia, hypokalemia, hyperphosphatemia, hypophosphatemia, metabolic acidosis, metabolic alkalosis, respiratory acidosis, respiratory alkalosis

Patientenliteratur

Scholz H: Mineralstoffe und Spurenelemente. Wichtige Quellen für unsere Gesundheit. Was sie bewirken – wie wir sie nutzen können – wann sie schaden. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-360-4

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Biesalski H-K, Classen H-G: Elektrolyte, Vitamine, Spurenelemente. Kriterien eines erhöhten Bedarfs in Zielorganen bei normalen Plasmawerten. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-102281-7

Schlaghecke R: Endokrine Notfälle, Krisenmanagement bei Hormonkrankheiten und Stoffwechselkrankheiten. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104111-0

Vetter H, Neyses L: Elektrolyte im Blickpunkt. Neue Ansätze in der Pathophysiologie und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-786101-2

3 Gastroenterologie Hepatologie



Gastroenterologie

3.1 Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (allgemein) 439

3.1.1 Leitsymptome bei gastroenterologischen Erkrankungen 439
Martin Zeitz

Abdominelle Schmerzen 439
Akutes Abdomen 441
Chronische abdominelle Schmerzen ungeklärter Ursache 442
Thorakale Beschwerden bei gastroenterologischen Erkrankungen 442
Gastrointestinale Blutung 443
Diarrhoe 445
Obstipation 448
Gewichtsverlust 449

3.1.2 Diagnostische Verfahren 449
Markus M. Lerch

Sonographie 449
Endoskopie 452
Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie 453
Perkutane transhepatische Cholangiographie und Drainage (PTCD) 454
Laparoskopie 455
Endosonographie 455
Röntgen-Kontrastmitteluntersuchung 456
Angiographie 458
CT und MRT 458
Funktionsdiagnostik (außer Motilitätsuntersuchungen) 458
Untersuchungen der Magenfunktion 458
Untersuchungen der exokrinen Pankreasfunktion 459
Untersuchungen bei Malassimilationssyndromen 459
Untersuchungen bei enteralem Eiweißverlust 460

3.1.3 Motilitätsstörungen/Funktionelle Syndrome 461
Jürgen Barnert, Maximilian Bittinger, Thomas Eberl, Martin Wienbeck

Ösophagus 461
Jürgen Barnert und Martin Wienbeck
Achalasie 461
Ösophagusspasmus 463
Hyperkontraktiler Ösophagus 464
Beteiligung des Ösophagus bei Systemkrankheiten 465
Fehlfunktionen des oberen Ösophagussphinkters 466
Magen 467
Jürgen Barnert und Martin Wienbeck
Verzögerte Magenentleerung 467
Pylorusspasmus 469
Beschleunigte Magenentleerung 470
Intestinale Pseudoobstruktion 470
Jürgen Barnert und Martin Wienbeck
Funktionelle Dyspepsie 472
Thomas Eberl und Martin Wienbeck
Syndrom des irritablen Darms 475
Maximilian Bittinger und Martin Wienbeck

3.1.4 Immunologie des Gastrointestinaltrakts 477
Martin Zeitz

Struktur des darmassoziierten Immunsystems 477
Funktionelle Besonderheiten der Immunantwort im Darm 478
Manifestationen von Immundefekten am Darm 480
Diagnostik bei Immundefektsyndromen 480
Selektiver Immunglobulin-A-Mangel 481
Erworbene Hypogammaglobulinämie 481
Weitere Immundefektsyndrome mit Beziehung zum Gastrointestinaltrakt 482
Kongenitale X-chromosomale Agammaglobulinämie 482
Schwerer kombinierter Immundefekt 482
DiGeorge-Syndrom 483
Septische Granulomatose 483
Andere kombinierte Immundefekte 483
Sekundäre Immundefekte 483
Exsudative Enteropathie und Immundefekt 483
Erworbenes Immundefektsyndrom 483
Neoplasien des lymphatischen Systems der Magen-Darm-Schleimhaut 484
Ätiologie und Pathogenese 484
Niedrigmalignes MALT-Lymphom des Magens 485
Immunoproliferative Dünndarmerkrankung 485
Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom 485
Andere Erkrankungen mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung eines gastrointestinalen Lymphoms 485

Diagnostisches Vorgehen bei gastrointestinalen Lymphomen ... 485
B-Zell-Lymphome des Gastrointestinaltrakts – lokalisierte Formen (MALT-Typ) ... 486
Immunoproliferative Dünndarmerkrankung (IPSID, mediterranes Lymphom) ... 487
Multiple lymphomatöse Polyposis ... 488
Primäre T-Zell-Lymphome des Gastrointestinaltrakts ... 488
Service: Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (allgemein) ... 489

3.2 Infektionen des Gastrointestinaltrakts ... 491
Thomas Schneider

3.2.1 Infektionen des Ösophagus ... 491

3.2.2 Infektionen des Dünn- und Dickdarms ... 492
Gastroenteritis durch Salmonellen ... 494
Typhus und Paratyphus ... 496
Dysenterie ... 496
Diarrhoe durch pathogene Escherichia coli ... 497
Enterokolitis durch Yersinien ... 498
Yersinia pseudotuberculosis ... 498
Cholera ... 499
Aeromonas ... 500
Plesiomonas ... 500
Campylobacter ... 500
Pseudomembranöse Kolitis ... 501
Lebensmittelvergiftungen durch bakterielle Toxine ... 502
Staphylococcus aureus ... 502
Botulismus ... 502
Clostridium perfringens ... 503
Bacillus cereus ... 503
Morbus Whipple ... 503
Gastrointestinale Tuberkulose ... 504
Tuberkulöse Peritonitis ... 505
Pilzinfektionen des Intestinaltrakts ... 505
Gastrointestinale Infektionen durch Protozoen ... 506
Helminthiasen ... 508
Ascaris lumbricoides ... 508
Enterobiasis ... 508
Trichuriasis ... 509
Kapillariasis ... 509
Zestodiasis ... 509
Trematodiasis ... 510
Gewebsnematodenlarven ... 510
Virale intestinale Infektionen ... 510
Gastrointestinale Beteiligung bei HIV-Infektion ... 511
Service: Infektionen des Gastrointestinaltrakts ... 514

3.3 Erkrankungen der Speiseröhre ... 515
Cornelius Moser

3.3.1 Anomalien ... 515
Divertikel ... 515
Webs und Ringe ... 516
Angeborene Mißbildungen ... 517
Hiatushernien ... 517
Hiatusgleithernie ... 517
Paraösophageale Hernie ... 518
Ösophagusvarizen ... 518

3.3.2 Entzündliche Erkrankungen ... 519
Gastroösophageale Refluxkrankheit ... 519
Barrett-Ösophagus ... 523

3.3.3 Präkanzerosen ... 524

3.3.4 Ösophagustumoren ... 525
Benigne Ösophagustumoren ... 525
Leiomyome ... 525
Lipome ... 525
Papillome ... 525
Maligne Ösophagustumoren ... 525
Plattenepithelkarzinom ... 526
Adenokarzinom ... 530
Kleinzellige Karzinome ... 530
Adenoidzystische Karzinome ... 530
Malignes Melanom ... 531
Pseudosarkom ... 531
Leiomyosarkom ... 531
Service: Erkrankungen der Speiseröhre ... 531

3.4 Erkrankungen des Magens und des Zwölffingerdarms ... 532
Wolfgang Schepp
Anomalien ... 532
Atresien und Membranen (Magen und Duodenum) ... 532
Magenduplikation ... 532
Teratome ... 532
Malrotation ... 532

Arteria-mesenterica-superior-Syndrom 532
Gastroduodenale Divertikel 532
Ektope Magenschleimhaut 533
Funktionsstörungen 533
Funktionsstörungen mit verzögerter Magenentleerung 533
Postoperative Syndrome 535
Anastomosenstenose 535
Syndrom der zuführenden Schlinge 535
Biliärer Reflux 536
Dumping-Syndrom 536
Diarrhoe 536
Untergewicht 536
Maldigestion 537
Anämie 537
Osteoporose 537
Gastritis 538
Chronisch atrophische Gastritis (A-Gastritis) 538
Helicobacter-pylori-Gastritis (B-Gastritis) 539
Reaktive Gastropathie (C-Gastritis) 542
NSAIDs-Gastropathie 542
Seltene Gastritisformen 544
Helicobacter-pylori-unabhängige infektiöse Gastritiden 544
Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni 544
Komplikationen der Ulkuskrankheit 552
Präkanzerosen 553
Atrophische Gastritis 553
Benigne Tumoren 554
Maligne Tumoren 554
Magenkarzinom 554
Lymphome 558
Mesenchymale Tumoren 558
Karzinoide 558
Magenmetastasen 558
Malignome des Duodenums 558
Service: Erkrankungen des Magens und des Zwölffingerdarms 560

3.5 Dünn- und Dickdarm 561
Jürgen Schölmerich

3.5.1 Grundlagen 561
Anatomie und Histologie 561
Physiologie 562
Nahrungsassimilation 563
Neuroendokrine Regulation 564
Barrierefunktion 564
Mukosa-assoziiertes Immunsystem 565
Bakterielle Flora 565
Gasbildung 566

3.5.2 Dünndarmerkrankungen 567
Jürgen Schölmerich
Anomalien 567
Divertikel 567
Funktionsstörungen 568
Malassimilation 568
Enzymdefekte des Dünndarms 576
Sprue 577
Tropische Sprue 580
Bakterielle Überbesiedlung 580
Morbus Whipple 581
Eosinophile Gastroenteritis 582
Exsudative Gastroenteropathie 582
Strahlenfolgen 583
Systemische Mastozytose 584
Allergische Enteropathie 584
Intestinale Beteiligung bei Systemerkrankungen 585
Entzündliche Systemerkrankungen 585
Nichtentzündliche nichtintestinale Erkrankungen 586
Ileus 586
Tumoren 589
Benigne Tumoren 589
Service: Dünndarmerkrankungen 590

3.5.2 Dickdarmerkrankungen 591
Andreas Stallmach und Georg Köhne
Anomalien 591
Malformationen des Anus und Anorektums 591
Megakolon 592
Megacolon congenitum 592
Erworbenes Megakolon 593
Akutes Megakolon 593
Erkrankungen der Perianalregion und des Anorektums 594
Hämorrhoiden 594
Analfissur 595
Anorektale Fisteln und Abszesse 595

Analekzem, Pruritus ani, Kondylome 595
Analkarzinom 596
Divertikelkrankheit 597
Divertikulitis 597
Divertikelblutung 599
Laxantienkolon 600
Melanosis coli 600
Cathartisches Kolon 600
Seltene entzündliche Darmerkrankungen 601
Kollagene Kolitis, lymphozytäre Kolitis 601
Strahlenkolitis 601
Tumoren 601
Kolorektale Adenome, Adenomkrankheit, Polypen 602
Kolorektale Karzinome 603
Service: Dickdarmerkrankungen 605

3.6 Polyposis-Syndrome 606
Susanne Weg-Remers und Andreas Stallmach
Hereditäre adenomatöse Polyposen 606
Familiäre adenomatöse Polyposis und Gardner-Syndrom 606
Turcot-Syndrom 608
Hereditäre hamartomatöse Polyposen 609
Peutz-Jeghers-Syndrom 609
Juvenile Polyposis 610
Cowden-Syndrom 610
Neurofibromatosis generalisata (Morbus Recklinghausen) 611
Nichthereditäre Polyposis-Syndrome 611
Cronkhite-Canada-Syndrom 611
Pseudopolyposis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen 611
Lymphomatöse Polyposis 611
Service: Polyposis-Syndrome 611

3.7 Vaskuläre Erkrankungen 612
Andreas Stallmach
Durchblutungsstörungen 612
Manifestation von Vaskulitiden im Gastrointestinaltrakt 613
Service: Vaskuläre Erkrankungen 614

3.8 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen . 615
Georg Köhne und Andreas Stallmach
Morbus Crohn 617
Colitis ulcerosa 619
Seltene entzündliche Darmerkrankungen ... 622
Service: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen 622

3.9 Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse 623
Markus M. Lerch
Angeborene Anomalien 623
Pancreas anulare 623
Pancreas divisum 623
Ektopes Pankreas 624
Pankreas-Aplasie und Agenesie 624
Seltene angeborene Anomalien 624
Erbkrankheiten der Bauchspeicheldrüse 624
Mukoviszidose (Zystische Fibrose) 624
Hereditäre Pankreatitis 625
Shwachman-Diamond-Syndrom 625
Hämochromatose 625
Entzündliche Erkrankungen 625
Akute Pankreatitis 625
Chronische Pankreatitis 631
Tumoren der Bauchspeicheldrüse 635
Pankreaskarzinom 635
Service: Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse 639

3.10 Gastrointestinale neuroendokrine Tumoren . 640
Bertram Wiedenmann
Grundlagen 640
Neuroendokrine Tumoren des Duodenums und Pankreas 642
Multiple endokrine Neoplasie 643
Insulinom 643
Gastrinome 643
Verner-Morrison-Syndrom 646
Glukagonom 647
GRFom 648
Nichtfunktionelle neuroendokrine Tumoren des Pankreas 648
Neuroendokrine Tumoren des Magens 649
Neuroendokrine Tumoren des Jejunums, Ileums und Kolorektums 649
Service: Gastrointestinale neuroendokrine Tumoren 652

3.11 Erkrankungen der Bauchhöhle und des Peritoneums ... 653
Tilo Andus und Jürgen Schölmerich

Peritonitis ... 653
Pseudomyxoma peritonei ... 655
Pneumatosis intestinalis ... 655
Chylöser Aszites ... 656
Retroperitoneale Fibrose ... 656
Service: Erkrankungen der Bauchhöhle und des Peritoneums ... 657

Hepatologie

3.12 Erkrankungen der Leber ... 659
Siegfried Matern

3.12.1 Physiologische Grundlagen ... 659

3.12.2 Leitsymptome ... 660
Carsten Gartung und Siegfried Matern

Ikterus ... 660
Cholestase ... 666
Portale Hypertension ... 671

3.12.3 Diagnostische Prinzipien ... 675
Elke Roeb, Heinz Chr. Rieband und Siegfried Matern

Diagnostisches Vorgehen ... 675
Symptome und Befunde bei chronischen Lebererkrankungen ... 675
Service: Erkrankungen der Leber ... 683

3.12.4 Akute Hepatitis ... 684
Norbert Busch und Siegfried Matern

Zugang zu akuten Virushepatitis-Infektionen ... 684
Hepatitis A ... 686
Hepatitis B ... 688
Hepatitis C ... 693
Hepatitis D ... 695
Hepatitis E ... 697
Hepatitis G ... 697
Systemische Virusinfektionen mit Begleithepatitis ... 698

3.12.5 Chronische Hepatitis ... 699
Norbert Busch und Siegfried Matern

Zugang zu chronischen Virushepatitis-Infektionen ... 699
Chronische Hepatitis B und chronische Hepatitis D ... 703
Chronische Hepatitis C ... 704
Autoimmunhepatitis ... 707
Service: Hepatitis ... 710

3.12.6 Toxische Leberschädigungen ... 710
Edmund Purucker und Siegfried Matern

Leberschädigung durch Alkohol ... 711
Grundlagen ... 711
Alkoholische Fettleber ... 712
Alkoholische Fettleberhepatitis ... 713
Alkoholische Leberzirrhose ... 714
Extrahepatische Organmanifestationen ... 715
Leberschädigung durch Arzneimittel ... 715
Akute Leberzellnekrose ... 716
Arzneimittelbedingte allergische Hepatitis ... 717
Arzneimittelbedingte intrahepatische Cholestase ... 718
Arzneimittelbedingte chronische Leberschädigungen ... 718
Arzneimittelbedingte vaskuläre Leberschädigungen ... 718
Arzneimittelbedingte Lebertumoren ... 718
Schädigung durch Mykotoxine ... 720
Leberschädigung durch halogenierte Kohlenwasserstoffe ... 721
Service: Toxische Leberschädigungen ... 722

3.12.7 Fettleber ... 722
Edmund Purucker und Siegfried Matern

Großtropfige Leberverfettung ... 723
Feintropfige Leberverfettung ... 724
Service: Fettleber ... 724

3.12.8 Amyloidose der Leber ... 725
Edmund Purucker und Siegfried Matern

Service: Amyloidose der Leber ... 726

3.12.9 Parasitosen ... 726
Edmund Purucker und Siegfried Matern

Amöbiasis ... 726
Malaria ... 727
Viszerale Leishmaniasis ... 727
Echinokokkose ... 727
Schistosomiasis ... 728
Toxokariasis ... 729
Askariasis ... 730
Fascioliasis ... 730
Clonorchiasis und Opisthorchiasis ... 730
Service: Parasitosen ... 730

3.12.10 Bakterielle Lebererkrankungen . . . 731
Edmund Purucker und Siegfried Matern

Bakterieller Leberabszeß . . . 731

Hepatische Begleitreaktionen bei systemischen bakteriellen Infektionen . . . 732

Leptospirose . . . 732

Tuberkulose . . . 733

Service: Bakterielle Lebererkrankungen . . . 733

3.12.11 Leberzirrhose . . . 734
Frank Lammert und Siegfried Matern

3.12.12 Komplikationen der Leberzirrhose . . . 739
Frank Lammert und Siegfried Matern

Ösophagusvarizenblutung . . . 739

Hepatische Enzephalopathie . . . 743

Aszites . . . 746

Hepatorenales Syndrom . . . 751

Spontane bakterielle Peritonitis . . . 753

3.12.13 Primär biliäre Zirrhose . . . 755
Radovan Keul und Siegfried Matern

3.12.14 Sekundär biliäre Zirrhose . . . 759
Radovan Keul und Siegfried Matern

Service: Leberzirrhose . . . 760

3.12.15 Angeborene Lebererkrankungen . . . 761
Elke Roeb und Siegfried Matern

Leberzysten und Zystenleber . . . 761

Kongenitale Leberzirrhose . . . 762

Caroli-Syndrom . . . 762

Idiopathische Hämochromatose . . . 762

Morbus Wilson . . . 764

α_1-Antitrypsinmangel . . . 767

Hepatische Porphyrie . . . 769

Service: Angeborene Lebererkrankungen . . . 769

3.12.16 Budd-Chiari-Syndrom . . . 770
Thomas Schönfelder und Siegfried Matern

Service: Budd-Chiari-Syndrom . . . 772

3.12.17 Akutes Leberversagen . . . 772
Thomas Schönfelder und Siegfried Matern

Service: Akutes Leberversagen . . . 775

3.12.18 Benigne Lebertumoren . . . 776
Thomas Schönfelder und Siegfried Matern

3.12.19 Maligne Lebertumoren . . . 778
Thomas Schönfelder und Siegfried Matern

3.12.20 Lebertransplantation . . . 781
Huan Nguyen und Siegfried Matern

Indikationen und Transplantationsziel . . . 781

Transplantation bei einzelnen Lebererkrankungen . . . 782

Technische Voraussetzungen . . . 783

Transplantationsnachsorge . . . 783

Service: Lebertumoren . . . 785

3.12.21 Differentialdiagnose Ikterus . . . 786
Huan Nguyen und Siegfried Matern

Service: Differentialdiagnose Ikterus . . . 790

3.13 Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege . . . 791
Hanns-Ulrich Marschall und Siegfried Matern

Grundlagen . . . 791

Cholelithiasis . . . 795

Cholezystolithiasis . . . 795

Choledocholithiasis . . . 799

Entzündungen . . . 800

Akute Cholezystitis . . . 801

Chronische Cholezystitis . . . 802

Cholangitis . . . 802

Papillenstenose . . . 803

Postcholezystektomiesyndrom . . . 804

Gallenwegsdyskinesie . . . 804

Primär sklerosierende Cholangitis . . . 805

Tumoren der Gallenblase und der Gallenwege . . . 806

Benigne Tumoren . . . 806

Maligne Tumoren . . . 806

Service: Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege . . . 808

Gastroenterologie

3.1 Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (allgemein)

3.1.1 Leitsymptome bei gastroenterologischen Erkrankungen

Martin Zeitz

Abdominelle Schmerzen

Schmerzen lassen sich definieren als unangenehme sensorische und emotionale Erfahrungen, die in aller Regel mit einer Gewebsschädigung verknüpft sind.
Der **akute Schmerz** signalisiert eine Gewebsverletzung, auf die der Organismus meist mit einer sympathisch-adrenergen Antwort reagiert. Die Reaktion entspricht in der Regel der Intensität des Reizes.
Beim **chronischen Schmerz** beträgt die Schmerzdauer >3–6 Monate. Häufig kommt es zum Verlust bzw. zur Habituation der sympathischen Akutreaktionen bei gleichzeitigem Auftreten einer erhöhten vegetativen Irritabilität. Chronische Schmerzen können kontinuierlich, schubweise oder chronisch rezidivierend auftreten (s. Abb. 3.1).
Zahlreiche gastrointestinale Erkrankungen machen sich primär durch Schmerzen bemerkbar, wobei die Schmerzen im Bereich des Thorax, des Abdomens oder im Bereich des Rückens lokalisiert sein können. Eine genaue Analyse des Schmerzes im Hinblick auf seine Entstehung, seine Charakteristika und seine Lokalisation erlaubt in vielen Fällen die Ursachenabklärung und somit die Einleitung einer spezifischen Therapie.

Pathophysiologie

Die Abdominalorgane sind normalerweise unempfindlich gegenüber verschiedenen Stimuli, die im Bereich der Haut schwere Schmerzen verursachen würden (s. Plus 3.1). So führt das Zerschneiden oder Zerreißen von viszeralen Organen üblicherweise nicht zu einer schmerzhaften Empfindung. Die hauptsächlichen Ursachen von Schmerzen im Bereich der Abdominalorgane sind Zug- und Dehnungskräfte. Typische Beispiele sind akute Erweiterungen von Hohlorganen, wie z.B. die Gallenkolik, die schmerzhafte Kontraktion des Darms beim mechanischen Darmverschluß oder der Zug am Peritoneum bei Tumoren.
Die schmerzübertragenden Nervenendigungen im Bereich der Hohlorgane (Darm, Gallenblase, Gallengang, Urether und Harnblase) liegen in der Muskelschicht. In parenchymatösen Organen wie Leber, Milz und Nieren finden sich Schmerzfasern in der Kapsel, und der Schmerz ist die Folge einer Kapselspannung. Das Peritoneum viscerale sowie das große Netz sind unempfindlich gegenüber schmerzinduzierenden Kräften, im Gegensatz zum Mesenterium, dem Peritoneum parietale und dem Peritoneum, das die Hinterwand des Abdominalraums überzieht.
Von Bedeutung ist ebenfalls, daß eine allmähliche Zunahme der Wandspannung meist keinen Schmerz verursacht. Ein Beispiel hierfür ist der sogenannte schmerzlose Ikterus bei einem sich langsam entwickelnden Gallengangverschluß mit z.T. massiver Erweiterung der Gallenblase.
Neben einer Erhöhung der Wandspannung führen prinzipiell auch entzündliche und ischämische Ereignisse im Bauchraum zu schmerzhaften Sensationen. Die Schmerzen als Folge von Entzündungen werden in aller Regel über Entzündungsmediatoren wie Histamin, Serotonin, Prostaglandine oder Leukotriene vermittelt. Diese aktivieren die Schmerzrezeptoren entweder direkt oder erhöhen deren Empfindlichkeit gegenüber anderen Schmerzstimuli. Bei einer Ischämie führt der Anstieg von Metaboliten im Bereich der sensorischen Nerven zu einer Schmerzsensation oder ebenfalls zu einer Verminderung der Empfindungsschwelle gegenüber anderen Noxen.
Beziehen Tumoren sensorische Nerven direkt mit ein, können chronische Schmerzen entstehen. Ein typisches Beispiel hierfür ist das Pankreaskarzinom, das durch seine retroperitoneale Lage häufig sensorische Nerven mit einbezieht. Tumoren von Hohlorganen verursachen in der Regel keine Schmerzen, es sei denn, die Wandspannung ist durch Obstruktion erhöht oder die Wand durch Ulzeration oder Perforation direkt geschädigt (s. Abb. 3.2).

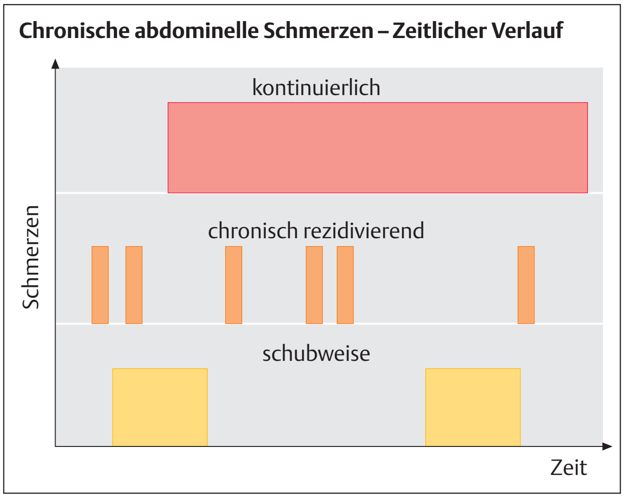


Abb. 3.1 Chronische abdominelle Schmerzen – Typische Verlaufsformen

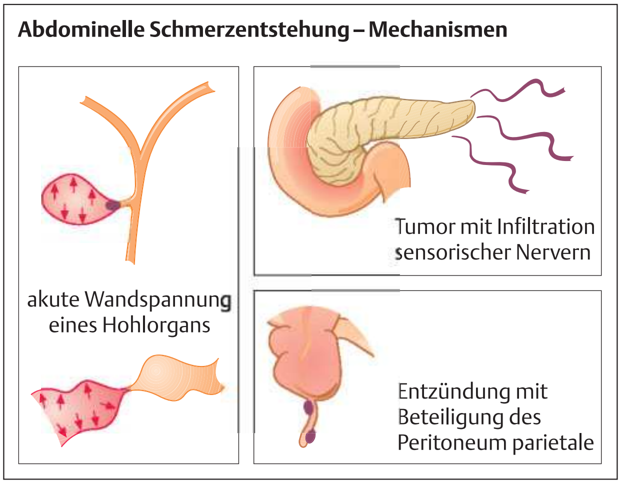


Abb. 3.2 Mechanismen der abdominellen Schmerzentstehung

PLUS

3.1 Schmerzentstehung und -fortleitung

Schmerzhafte Stimuli aktivieren Nozizeptoren, die aus freien Endigungen von kleinen A-δ- und afferenten C-Nervenfasern bestehen. Die viszeralen afferenten Fasern, die schmerzhafte Sensationen übermitteln, folgen in der Regel den sympathischen Nerven. Lediglich die Schmerzfasern im Bereich der Beckenorgane folgen den parasympathischen Nerven.
Die Zellkörper der viszeralen afferenten Neurone liegen im Bereich der Hinterhornganglien. Die Zellen im Bereich des Hinterhorns, die den viszeralen Schmerz übertragen, erhalten ebenfalls Signale von afferenten Fasern, die die Haut, das subkutane Gewebe sowie die Muskulatur versorgen. Diese doppelte Innervation ist die Grundlage für die Schmerzübertragung bei Erkrankungen der Abdominalorgane.
Die genauen pathophysiologischen Vorgänge der zentralen Schmerzverarbeitung und -empfindung sind bisher unbekannt. Verschiedene Einflüsse wie Ängstlichkeit, Grundstimmung, Dauer des Schmerzes und Schmerzverarbeitung modulieren in erheblicher Weise die Schmerzempfindung. Über 30 % aller Patienten mit Schmerzen reagieren auf Placebogaben. Dies weist auf eine erhebliche Bedeutung der zentralen Schmerzverarbeitung hin.

Schmerzarten

Unter Berücksichtigung der Schmerzursache sowie der sensorischen Innervation lassen sich unterscheiden:
- viszerale Schmerzen
- parietale Schmerzen
- übertragene bzw. projizierte Schmerzen

Der **viszerale** Schmerz entsteht im Abdominalorgan selbst, in der Regel durch eine Erweiterung oder eine Entzündung des Hohlorgans bzw. des parenchymatösen Organs. Der Schmerz kann häufig schlecht lokalisiert werden, da die Innervation der meisten viszeralen Organe multisegmental ist. Der Schmerzcharakter ist oft krampfartig, brennend oder beißend. Allgemeine Symptome wie Schwitzen, Unruhe, Übelkeit, Erbrechen und Blässe können den viszeralen Schmerz begleiten.
Meist ist der Schmerz im Bereich der Mittellinie lokalisiert. Schmerzen im Bereich der Leber, des Magens oder Duodenums bzw. der Gallenblase werden überwiegend im Oberbauch empfunden. Schmerzen, die vom Dünndarm ausgehen, werden im mittleren Abdomen angegeben. Schmerzhafte Erkrankungen des Ileums oder Kolons werden hingegen in den Unterbauch projiziert, jeweils rechts oder links der Mittellinie in Abhängigkeit von der Lokalisation. Erkrankungen des Genitales bzw. der Blase oder des Sigmas und Enddarms verursachen häufig Schmerzen im Unterbauch (s. Abb. 3.3).
Der **parietale** Schmerz ist intensiver und besser lokalisierbar. Er wird durch eine Reizung des Peritoneum parietale verursacht und ist somit in aller Regel Ausdruck einer lokalen Entzündung des Peritoneums. Der Schmerz verstärkt sich meist bei Bewegung, beim Husten oder Pressen. Ein typisches Beispiel ist der Schmerz im rechten Unterbauch am McBurney-Punkt bei der akuten Appendizitis.
Der **übertragene oder projizierte** Schmerz wird in Regionen verspürt, die von demselben Segment des erkrankten Organs versorgt werden. Dieser Schmerz kann im Bereich der Haut oder in tieferen Gewebsschichten verspürt werden. Er entsteht in aller Regel bei einer zunehmenden Schädigung des betroffenen Organs. Sehr selten wird er primär verspürt, ohne vorausgehenden oder parallel auftretenden viszeralen oder parietalen Schmerz. Ein typisches Beispiel sind Schmerzen, die bei Erkrankungen des Pankreas auftreten und in der Mitte des Rückens verspürt werden.

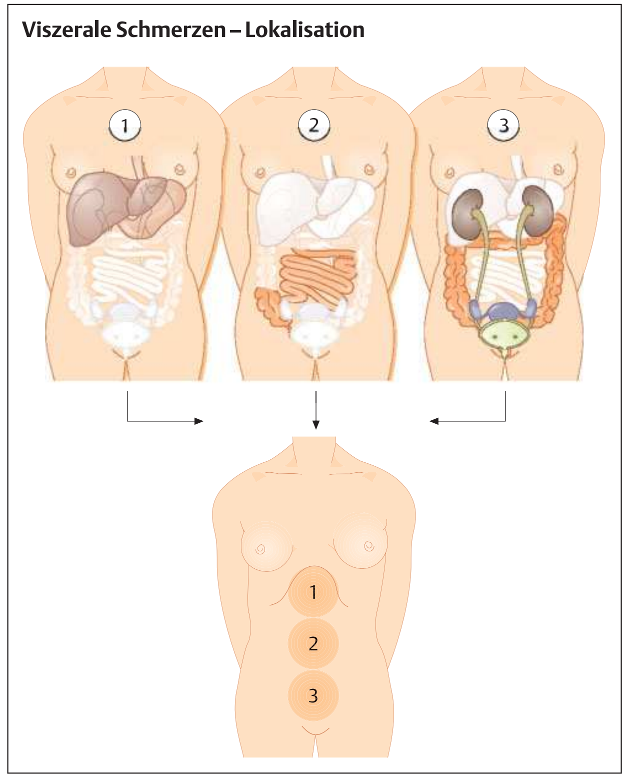


Abb. 3.3 Viszerale Schmerzen – Lokalisation
Schmerzen, die in den Organbereichen 1,2 oder 3 entstehen, werden im oberen Abdomen (1), im mittleren Abdomen (2) oder im Unterbauch (3) verspürt (nach Sleisinger & Fordtran's, Gastrointestinal and Liver Diseases)

Diagnostisches Vorgehen

Der prinzipielle Untersuchungsgang bei Patienten mit abdominellen Schmerzen unterscheidet sich nicht wesentlich von dem bei Patienten mit Schmerzen anderer Lokalisation. Im Vordergrund steht eine genaue Anamneseerhebung. Die Schwere des Schmerzes korreliert insbesondere bei chronischen Schmerzen nur gering mit der Stärke des schädigenden Stimulus. Eine Ausnahme bildet der akute vernichtende Schmerz bei einer Hohlorganperforation mit den darauffolgenden typischen klinischen Zeichen des brettharten Abdomens. Die Beziehung des Auftretens des Schmerzes zu anderen Faktoren, wie Nahrungsaufnahme, Streß oder Menstruationszyklusphase, kann zusätzliche Hinweise ergeben. Assoziierte Symptome wie Gewichtsverlust, Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Ikterus sind von diagnostischer Bedeutung und weisen auch auf die Chronizität eines zugrundeliegenden Leidens hin.

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung gliedert sich in
- Inspektion
- Auskultation
- Perkussion
- Palpation

des Abdomens. Die Untersuchung muß ergänzt bzw. abgeschlossen werden durch die rektale oder genitale Untersuchung.
Bei der **Inspektion** gilt das Hauptaugenmerk einer Distension des Abdomens sowie den gelegentlich zu beobachtenden Darmsteifungen bei einer Hyperperistaltik im Rahmen eines Darmverschlusses.
Bei der **Auskultation** wird das Vorhandensein oder Fehlen von Darmgeräuschen erfaßt bzw. ihre Charakteristika beschrieben. Die hochstehenden, metallisch klingenden und spritzenden Darmgeräusche sind ein wichtiges Zeichen des mechanischen Darmverschlusses. Entzündliche Prozesse im Abdominalraum gehen häufig mit einem Verlust der Darmmotilität, einem paralytischen Ileus, einher.
Bei der **Perkussion** ist schon eine lokale Peritonitis zu erkennen, da der Patient bereits bei leichtem Klopfen eine starke Schmerzhaftigkeit angibt. Im übrigen gibt die Perkussion Hinweise auf solide Raumforderungen sowie eine vermehrte Gasbildung im Sinne eines Meteorismus. Auch das Vorhandensein von Aszites läßt sich mittels der Perkussion nachweisen.
Bei der **Palpation** wird zunächst die Spannung der Bauchdecken hinsichtlich einer diffusen Abwehrspannung oder einer lokalen Abwehrspannung beurteilt, was auf lokale peritonitische oder diffuse peritonitische Reaktionen hindeutet. Gleichzeitig werden die Organgrößen ermittelt, ein lokaler Druckschmerz erfaßt und nach pathologischen Resistenzen gesucht. Der „Loslaßschmerz" (lateral oder kontralateral) ist ebenfalls Zeichen einer Peritonitis.
Die **rektale** und **gynäkologische Untersuchung** geben wichtige Hinweise auf Erkrankungen im Bereich des Unterbauchs. Auf die typischen Symptome und Zeichen im Rahmen der klinischen Untersuchung bei den einzelnen Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts wird in den einzelnen Beiträgen eingegangen.

Differentialdiagnose

Verschiedene extraabdominelle Erkrankungen können abdominelle Schmerzen verursachen, die nur schwer von primär gastroenterologischen Erkrankungen abgrenzbar sind (s. Tab. 3.1).

Tab. 3.1 **Extraabdominelle Ursachen akuter abdomineller Schmerzen**

metabolische
– Urämie, Diabetes mellitus, Porphyrie, Morbus Addison, Hyperlipidämie, Hyperparathyreoidismus
Infektionen
– Herpes Zoster, Osteomyelitis, Typhus
neurologische
– Radikulitis, Rückenmarktumoren, fokale Epilepsien (épilepsie abdominale), Tabes dorsalis
pulmonale
– basale Pneumonie, Pleurodynie, Pneumothorax, Lungenembolie, Empyem
hämatologische
– Sichelzellanämie, hämolytische Anämie, Morbus Schoenlein-Henoch, Akute Leukämie
toxische
– Bleiintoxikation
kardiale
– Myokardischämie, -infarkt, Myokarditis, Endokarditis, (Rechts-)Herzinsuffizienz
Verschiedenes
– Bauchwandhämatome, Drogenentzug, Mittelmeerfieber u. a.

Akutes Abdomen

Der Begriff „akutes Abdomen" wird in der Klinik für plötzlich auftretende abdominelle Symptome verwendet, bei denen in aller Regel der Schmerz im Vordergrund steht; oft kommen Erbrechen und Stuhlverhalt hinzu. Die klassische Definition des „akuten Abdomens" umfaßt die drei Leitsymptome:
- abdomineller Schmerz
- Abwehrspannung
- Schock

Die Ursachen des „akuten Abdomens" sind vielfältig. Eine unmittelbare Abklärung ist essentiell, da sich oft nur chirurgisch anzugehende Probleme unter diesem Symptomenkomplex verbergen. Die wichtigsten Ursachen des akuten Abdomens sind die akute Appendizitis, die Cholezystitis, der mechanische Darmverschluß, das perforierte Ulkus und die Divertikulitis. Differentialdiagnosen des akuten Abdomens bzw. akuten Abdominalschmerzes siehe Tabelle 3.2.
Zu beachten ist, daß die abdominelle Symptomatik beim alten Menschen fehlgedeutet werden kann, da häufig keine klaren Angaben über den Beginn und die Entwicklung gemacht werden und auch die Symptomatik trotz schwerwiegender zugrundeliegender Erkrankung gelegentlich nur sehr mild sein kann.
Die technischen Verfahren zur Abklärung abdomineller Schmerzen sind im Beitrag diagnostische Verfahren zusammengefaßt und bewertet.

Tab. 3.2 **Differentialdiagnose akutes Abdomen**

Erkrankung	Beginn	Lokalisation	Charakter
Appendizitis	allmählich	früh: periumbilikal spät: rechter unterer Quadrant	früh: diffus spät: lokalisiert
akute Cholezystitis	schnell	rechter oberer Quadrant	lokalisierter Dauerschmerz
akute Pankreatitis	schnell	epigastrisch, Rücken	Dauerschmerz (mit Vernichtungscharakter)
perforiertes Magen oder Duodenalulkus	plötzlich	epigastrisch	früh: lokalisiert spät: diffus brettharter Bauch
Bridenileus	plötzlich	periumbilikal, initial lokalisiert	kolikartig spät: Dauerschmerz
Mesenterialinfarkt	akut, dann oft freies Intervall	diffus	heftiger Akutschmerz, dabei initial weiches Abdomen

Chronische abdominelle Schmerzen ungeklärter Ursache

Charakterisierung und Definition siehe Plus 3.2.
Trotz des Einsatzes aller diagnostischen Möglichkeiten gibt es eine signifikante Zahl von Patienten, bei denen keine Ursache des abdominellen Beschwerdebildes gefunden werden kann. Die Betreuung dieser Patienten stellt ein wesentliches klinisches Problem dar, da sie häufig den Arzt wechseln und sogar mehrfach zur Abklärung ihrer Beschwerden operiert wurden. Die abdominellen Schmerzen sind oft im Rahmen einer Somatisierung einer psychischen oder sozialen Problematik zu sehen. Nicht selten wurden diese Patienten in der Vorgeschichte durch nahe Angehörige körperlich mißbraucht, oder die Schmerzsymptomatik ist Ausdruck eines überstarken Schuldgefühls (s. Abb. 3.4).

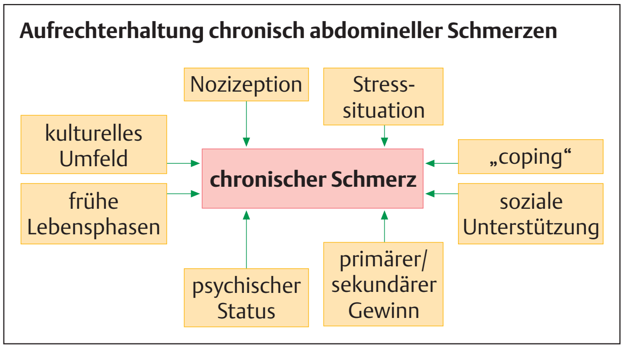


Abb. 3.4 Einflußfaktoren bei der Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen

Diagnostisches Vorgehen

Siehe Abbildung 3.5.
Technische Untersuchungen sollten in dieser Patientengruppe ihre Grundlage in klinischen Untersuchungsbefunden und nicht in der subjektiven Schmerzangabe haben. Eine Vorstellung bei einem psychosomatischen oder psychiatrischen Fachkollegen ist in jedem Fall notwendig. Die Diagnose eines psychogenen abdominellen Schmerzes darf jedoch nur nach Ausschluß somatischer Schmerzursachen gestellt werden.

Thorakale Beschwerden bei gastroenterologischen Erkrankungen

Beschwerden im Bereich des Thorax können bei verschiedenen Erkrankungen der Speiseröhre auftreten. Typische Symptome:
- Sodbrennen
- Dysphagie
- Odynophagie
- Globusgefühl
- nichtkardialer Thoraxschmerz

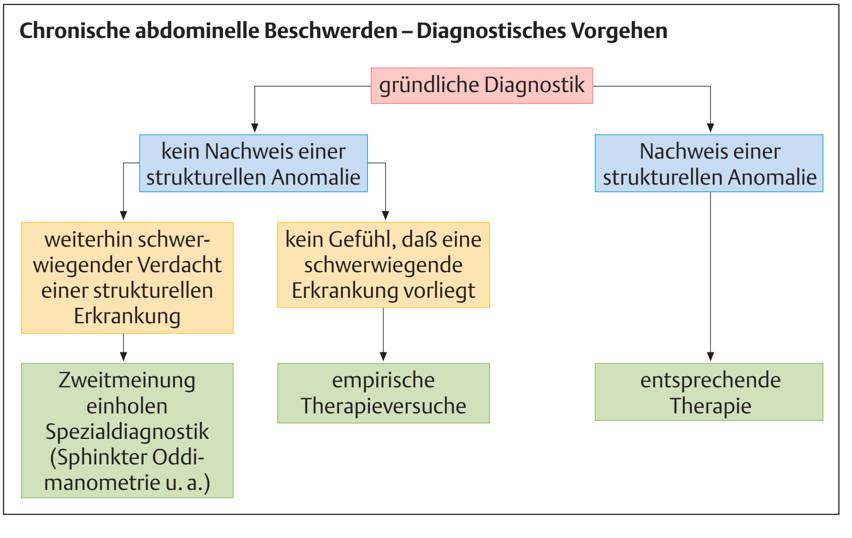


Abb. 3.5 Chronische abdominelle Schmerzen – Diagnostisches Vorgehen

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

PLUS

3.2 Definition

Zur Charakterisierung und besseren Definition wurde der Begriff „chronischer funktioneller abdomineller Schmerz" (CFAP – chronic functional abdominal pain) eingeführt. Die diagnostischen Kriterien (sog. Rom-Kriterien) sind:

- häufig rezidivierender oder kontinuierlicher abdomineller Schmerz über mindestens 6 Monate
- fehlender oder inkompletter Zusammenhang mit physiologischen Ereignissen (z. B. Essen, Defäkation, Menstruation)
- (partielle) Beeinträchtigung des Tagesablaufs
- kein Anhalt für eine organische Erkrankung oder andere funktionelle Störungen, die die Schmerzen erklären könnten

Sodbrennen ist ein sehr häufiges Symptom, das von den Patienten als Brennen hinter dem Brustbein, saures Aufstoßen, bitteres Aufstoßen oder Hitzegefühl beschrieben wird. Es ist in aller Regel Ausdruck eines gastroösophagealen Refluxes und kann Hinweis auf eine klinisch relevante Refluxösophagitis sein. In fortgeschrittenen Stadien der Refluxösophagitis mit Entwicklung einer zylinderepithelialen Metaplasie (sog. Barrett-Ösophagus) kann das Sodbrennen als Symptom wieder verschwinden.

Dysphagie nennt man das Gefühl, wenn die normale Passage der Speisen durch die Speiseröhre behindert ist. Dieses Symptom weist auf eine Funktionsstörung des Ösophagus oder auf ein mechanisches Passagehindernis hin. Es bedarf einer Abklärung zum Ausschluß einer schwerwiegenden zugrundeliegenden Ösophaguserkrankung.

Unter dem Begriff **Odynophagie** werden schmerzhafte Schluckstörungen zusammengefaßt. Eine Odynophagie tritt in aller Regel bei entzündlichen Prozessen im Bereich des Ösophagus auf. Am häufigsten steckt hinter diesem Symptom eine Verätzung der Speiseröhre, ein Tabletten-induziertes Ösophagusulkus oder eine infektiöse Ösophagitis.

Ein **Globusgefühl** ist das Gefühl eines Hindernisses oder Druckes im Halsbereich, unabhängig vom Schluckakt. Auch dies ist ein sehr häufiges Symptom, das sich nach dem Schlucken von Flüssigkeit oder festen Bestandteilen bessern kann. Störungen der Motilität des oberen Ösophagussphinkters konnten hierbei nicht eindeutig nachgewiesen werden. Da dieses Symptom häufig psychogener Ursache ist, wurde auch der Begriff eines Globus hystericus geprägt. Eine mechanische Behinderung, insbesondere durch Kompression von außen im Halsbereich, sollte jedoch ausgeschlossen werden.

Als **„nichtkardialer Thoraxschmerz"** werden immer wiederkehrende Schmerzen im Bereich des Brustraums bezeichnet, die eine Angina pectoris vortäuschen können. Patienten mit Thoraxschmerz und unauffälligem Koronarsystem weisen zu einem hohen Prozentsatz (18–56%) eine Ösophaguserkrankung auf, die für ihre Beschwerden verantwortlich gemacht werden kann. Die vom Ösophagus ausgehenden Schmerzen können in die Arme, zum Kinn und zum Rücken hin ausstrahlen und dadurch kaum von einer Angina pectoris unterschieden werden. Zugrunde liegen oft Störungen der Ösophagusmotilität, die am sichersten mittels einer Ösophagusmanometrie erfaßt werden können (s. Beitrag Motilitätsstörungen der Speiseröhre).

Erkrankungen der Speiseröhre mit einem pathologischen gastroösophagealen Reflux, einer Ösophagusstenose oder einer Motilitätsstörung können auch pulmonale Symptome im Sinne einer chronischen Bronchitis, einer obstruktiven Lungenerkrankung oder rezidivierender Pneumonien verursachen. Der Pathomechanismus hierbei besteht in immer wiederkehrenden Aspirationen, die insbesondere im Schlaf auftreten. Eine differenzierte Diagnostik zum Ausschluß von Ösophaguserkrankungen ist daher auch bei diesem pulmonalen Beschwerdekomplex angezeigt.

Gastrointestinale Blutung

Als gastrointestinale Blutung wird jeder akute oder chronische Blutverlust aus Läsionen im Bereich des Magen-Darm-Trakts vom oberen Ösophagusmund bis hin zum Analsphinkter bezeichnet. Man unterscheidet die **chronische** und **akute Blutung** sowie die **obere gastrointestinale Blutung** (Blutungsquelle bis in Höhe des Treitz-Bandes [Flexura duodeno-jejunalis]) und die **untere gastrointestinale Blutung** (Blutungsquelle distal des Treitz-Bandes). Vom klinischen Bild her kann sich die gastrointestinale Blutung in Form der **Hämatemesis** (Bluterbrechen), der **Melaena** (Teerstuhl) oder als **Hämatochezie** (analer Blutabgang) manifestieren. Eine Sonderform des gastrointestinalen Blutverlustes ist die **okkulte Blutung**. Hierbei ist der Blutverlust unsichtbar und nur durch Testverfahren erfaßbar. Die okkulte Blutung ist Folge geringer Blutungsaktivität.

Epidemiologie

Die Häufigkeit des Auftretens einer **akuten gastrointestinalen Blutung** hat sich in den letzten Jahren kaum verändert; die jährliche Inzidenz liegt bei etwa 50–100 pro 100000 Einwohner. Die Blutung stellt die häufigste Notfallsituation in der Gastroenterologie dar. Hinsichtlich der Lokalisation der Blutung überwiegen bei weitem Blutungen im Bereich des oberen Magen-Darm-Trakts (etwa 90%). Knapp 10% der Blutungsquellen liegen im Bereich des Dickdarms und nur etwa 1–3% im Dünndarm.

Bei der **okkulten Blutung** liegt die ursächliche Läsion meist im Dickdarm. Im Rahmen von Screening-Untersuchungen ist bei etwa 2–6% der Untersuchten mit einem positiven Nachweis von okkultem Blut im Stuhl zu rechnen. Bei positivem Testergebnis ist eine Koloskopie zur Ursachenklärung zu fordern, da in einem hohen Prozentsatz relevante Befunde (Adenome, Karzinome) zu erwarten sind.

Pathophysiologie

Die Lokalisation einer Blutungsquelle kann durch das klinische Erscheinungsbild grob abgeschätzt werden. Bei einer Hämatemesis liegt die Blutungsquelle praktisch immer im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts. Teerstuhl weist auf eine Blutungsquelle proximal des rechten Hemikolons hin. Teerstuhl tritt immer dann auf, wenn das Blut länger als 14 Stunden im Gastrointestinaltrakt verweilt; mit hoher

Wahrscheinlichkeit entsteht die Schwarzverfärbung durch einen bakteriellen Abbau des Blutes im Kolon. Bei einer Blutungsquelle distal der rechten Kolonflexur ist das Auftreten von Teerstuhl sehr unwahrscheinlich. Eine Hämatochezie weist zwar auf eine distale Blutungsquelle im Bereich des Dickdarms hin, sie kann jedoch auch bei einer oberen gastrointestinalen Blutung auftreten, da Blut eine stark abführende Wirkung hat und somit die Darmpassagezeit massiv verkürzt.

Ätiologie

Hinsichtlich der Blutungsursachen überwiegen bei weitem Ulzera im Bereich des Magens oder Duodenums, gefolgt von Ösophagus- oder Magenfundusvarizen (s. Tab. 3.3). Als Ursache für eine Hämatochezie findet man bei Kindern und Jugendlichen häufig ein Meckel-Divertikel, einen Polypen oder eine entzündliche Darmerkrankung. Bei älteren Patienten überwiegen Angiodysplasien sowie Blutungen aus Divertikeln. Eine zunehmende Rolle als Ursache für die Entstehung einer Schleimhautläsion, die dann zu einer gastrointestinalen Blutung führen kann, spielen die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) vom Typ der Acetylsalicylsäure. Insbesondere bei älteren Patienten kann die regelmäßige Einnahme dieser Medikamente zu Schleimhautläsionen im Bereich des Magens und Zwölffingerdarms führen.
Ursächlich für den okkulten Blutverlust sind meist gut- und bösartige Tumoren im Kolon, wie beispielsweise Polypen und das Kolonkarzinom. Gefäßanomalien oder Gefäßmißbildungen können ebenfalls eine okkulte Blutung verursachen.
Hinsichtlich der Schwere der gastrointestinalen Blutung sind die Begleitreaktionen wie Blutdruckabfall bzw. Entwicklung eines hypovolämischen Schocks von entscheidender Bedeutung.

Diagnostisches Vorgehen

Wichtige Hinweise auf die Blutungsquelle geben Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund. Besonders wichtig ist es, nach einer vorbestehenden Lebererkrankung, einer bekannten Ulkuskrankheit, Medikamenteneinnahme (insbesondere NSAR), vorbestehenden Operationen bzw. vorbestehenden Erkrankungen im Bereich des Gastrointestinaltrakts und begleitenden Symptomen wie Gewichtsverlust, abdominelle Schmerzen und Stuhlunregelmäßigkeiten zu fragen.
Im Vordergrund der Erstdiagnostik steht die Abschätzung des Blutverlustes (orientierend anhand von Schockkriterien). Bei der Erstversorgung soll sofort ein venöser Zugang gelegt werden, um gegebenenfalls Flüssigkeit, Blut oder Gerinnungsfaktoren zuführen zu können.

Endoskopie

Wichtigste diagnostische Maßnahme zur Lokalisation der Blutungsquelle ist die Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts, da hier 90% aller Blutungsquellen liegen. Die Endoskopie hat den Vorteil, daß gleichzeitig therapeutische Maßnahmen, wie z.B. Unterspritzung der Blutungsquelle, durchgeführt werden können.
Bei Ausschluß einer Blutungsquelle im oberen Gastrointestinaltrakt kommt gegebenenfalls als nächste Maßnahme die in dieser Situation technisch schwierigere Koloskopie in Betracht, die optimalerweise nach einer Darmspülung erfolgen sollte. Blutungsquellen im Dünndarm sind diagnostisch nur sehr schwer zu erfassen; das weitere Vorgehen sollte sich nach dem klinischen Bild richten.
Eine Angiographie ist dann sinnvoll, wenn die Blutungsquelle endoskopisch nicht lokalisiert werden kann und der Mindestblutverlust in das Darmlumen ca. 0,5–1 ml/min beträgt. Auch angiographisch ist es möglich, eine Blutungsquelle durch Embolisation des entsprechenden Gefäßes zu behandeln.
Als letzte Möglichkeit ist die intraoperative Pan-Endoskopie zu nennen, bei der der Chirurg den gesamten Dünndarm über das Endoskop fädelt und somit alle Schleimhautabschnitte des Dünndarms beurteilen kann.

Hämokkult-Test

Der okkulte Blutverlust wird üblicherweise chemisch nachgewiesen (s. Plus 3.3). Hauptindikation ist die Vorsorgeuntersuchung zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms bzw. seiner Vorstufen, der Adenome.

PLUS

3.3 Hämokkult-Test

Das Prinzip dieses Tests besteht darin, daß Hämoglobin eine Peroxidase-ähnliche Wirkung besitzt und Sauerstoff aus einem entsprechenden Donator auf ein Chromogen übertragen kann. Die Farbreaktion (Blauverfärbung des Filterpapiers) weist auf das Vorhandensein von Hämoglobin hin. Der Test eignet sich nur zum Nachweis einer Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt. Für die klinische Praxis haben sich Schnelltests durchgesetzt, bei denen das Chromogen (Guajakolsäure) auf Filterpapier fixiert ist. Die Stuhlprobe wird auf das Papier aufgebracht und nach Antrocknen Entwicklerflüssigkeit aufgetropft (stabilisiertes H_2O_2). Hämoglobin, Myoglobin oder pflanzliche und bakterielle Peroxidasen können zu einem falsch-positiven Ergebnis führen.

Tab. 3.3 **Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt – Ursachen und Häufigkeit** (Nach Kohler und Riemann: Gastrointestinale Blutung. In: Hahn EG, Riemann. F [Hrsg]: Klinische Gastroenterologie. Thieme, Stuttgart 1996)

Ursache	Häufigkeit
Gastroduodenalulkus	51%
Ösophagus-/Fundusvarizen	20%
Ösophagitis	6%
Anastomosenulkus	5%
Malignom	5%
Mallory-Weiss-Syndrom	3%
Angiodysplasien	1%
seltene Blutungsquellen – Zustand nach Papillotomie, Ulkus Dieulafoy, Boerhaave-Syndrom, Haemosukkus pancreaticus, Hämobilie	<1%
Kein Nachweis einer Blutungsquelle	1,2%

Therapeutisches Vorgehen

Im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen steht zunächst die Notfallversorgung des Patienten zur Kreislaufstabilisierung. Bei der sich anschließenden Notfall-Endoskopie können blutende Ulzerationen direkt unterspritzt, blutende

Varizen ebenfalls sklerosiert oder ligiert und Blutungen aus Polypen durch Abtragung des blutenden Polypen angegangen werden. Durch diese Maßnahmen läßt sich die Prognose der gastrointestinalen Blutung wesentlich verbessern. Die weitere Behandlung richtet sich nach der Grunderkrankung (siehe entsprechende Beiträge).

Prognose

Die Prognose der gastrointestinalen Blutung hat sich in den letzten Jahren durch den konsequenten Einsatz der Notfall-Endoskopie mit gleichzeitiger Therapie verbessert. Die Letalität der Ulkusblutung liegt in großen Zentren bei etwa 3–8% aller Patienten mit dieser Erkrankung. Die Letalität der Ösophagusvarizenblutung ist deutlich höher und liegt nach wie vor zwischen 20 und 40%.
Man kann davon ausgehen, daß etwa 80–90% aller Blutungsquellen spontan zum Stillstand kommen. Für die weitere Betreuung ist es wichtig zu wissen, daß in etwa 20–25% aller Fälle Rezidivblutungen auftreten, die die Prognose wesentlich verschlechtern. Für den weiteren klinischen Verlauf sind folgende Faktoren wesentlich:
- Alter > 60 Jahre
- Schocksymptome bei Aufnahme
- initialer Hämoglobinwert < 8 g/dl
- > 6 Blutkonserven pro 24 h
- Rezidivblutung
- gravierende Begleiterkrankungen

Neben diesen klinischen Prognosekriterien haben sich auch endoskopische Kriterien zur Prognoseeinschätzung bewährt. Allgemein durchgesetzt hat sich die Forrest-Klassifikation zur Beschreibung einer blutenden Läsion im oberen Gastrointestinaltrakt (s. Tab. 3.4).
Arteriell spritzende Blutungen weisen nach wie vor eine sehr hohe Letalität von ca. 20–30% auf und machen eine sofortige endoskopische oder chirurgische Behandlung zwingend erforderlich. Der sichtbare Gefäßstumpf beim älteren Patienten stellt eine Hochrisiko-Läsion dar, bei der zu einem sehr hohen Prozentsatz mit Rezidivblutungen zu rechnen ist; in diesen Fällen ist beim älteren Patienten die Letalität sehr hoch (bis ca. 50%). Verbessert werden kann die Prognose durch endoskopische Maßnahmen wie Unterspritzung bei Gefäßstümpfen auch ohne aktive Blutung zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Tab. 3.4 **Forrest-Klassifikation**

Forrest I
Läsion mit noch aktiver Blutung
– Ia: arteriell spritzend
– Ib: venös sickernd

Forrest II
Läsion mit Zeichen der stattgehabten Blutung
– IIa: sichtbarer Gefäßstumpf
– IIb: Läsion mit Koagel
– IIc: hämatinbedeckte Läsion

Forrest III
– Läsion ohne Blutungsstigmata

Diarrhoe

Bei der Diarrhoe kommt es zu gehäuften ungeformten Stuhlentleerungen mit vermehrtem Stuhlvolumen. Die normale Frequenz der Stuhlentleerungen variiert zwischen 3 mal täglich und 3 mal pro Woche. Das Stuhlgewicht beträgt bei normaler Ernährung in Mitteleuropa 100–200 g/d. Eine Diarrhoe ist häufig begleitet von starkem Stuhldrang, perianalen Mißempfindungen und Inkontinenz. Eine gebräuchliche Definition der **Diarrhoe** ist die Entleerung von > 3 dünnflüssigen Stühlen/d mit einem Gewicht von > 200 g/24 h. Eine Definition der Diarrhoe nur mittels des 24-Stunden-Stuhlgewichts ist problematisch, da gesunde Personen Stuhlgewichte bis 300 g/24 h haben können, ohne daß eine Diarrhoe besteht.
Zu unterscheiden ist die **akute** von der **chronischen Diarrhoe**. Von einer chronischen Diarrhoe spricht man, wenn der Durchfall länger als 3–6 Wochen anhält.
Unter einer **Steatorrhoe** versteht man eine Stuhlfettausscheidung von mehr als 7 g/24 h.
Von der echten Diarrhoe wird die **Pseudo-Diarrhoe** unterschieden. Hierbei handelt es sich um eine vermehrte Stuhlfrequenz ohne Konsistenzveränderung mit einem Stuhlgewicht < 200 g/d.
Das Symptom **Inkontinenz** (unfreiwilliger Stuhlabgang) muß von der echten Diarrhoe abgegrenzt werden; der Patient gibt dieses Symptom häufig als vermehrten Stuhldrang an.
Bei der **paradoxen Diarrhoe** kommt es zu teilweise flüssigen Stuhlabgängen bei Vorliegen einer distal gelegenen Dick- bzw. Enddarmstenose mit sekundärer Verflüssigung des Stuhls; hier muß ein Tumorleiden ausgeschlossen werden.
Bezüglich Ätiologie und Pathogenese können **osmotische Diarrhoe** und **sekretorische Diarrhoe** voneinander unterschieden werden.

Epidemiologie

Diarrhoe ist ein Symptom verschiedener Erkrankungen, weshalb Häufigkeitsangaben kaum möglich sind. Wegen der Relevanz der evtl. zugrundeliegenden Erkrankung ist bei einer chronischen Diarrhoe eine Ursachenabklärung erforderlich. Große sozioökonomische Bedeutung hat die Tatsache, daß die akute infektiöse Diarrhoe nach wie vor eine der hauptsächlichen Todesursachen bei Kindern in Entwicklungsländern ist. Man kann davon ausgehen, daß weltweit täglich ca. 10000 Kinder unter 5 Jahren an einer Durchfallerkrankung versterben.

Pathophysiologie

Zu einer Diarrhoe kommt es, wenn das Flüssigkeitsvolumen im Darmlumen die Resorptionskapazität des Dünn- und Dickdarms übersteigt (s. Abb. 3.6). Ursachen sind:
- vermehrte osmotisch aktive, schlecht resorbierbare Substanzen im Darmlumen
- eine erhöhte intestinale Sekretion
- Störungen der Darmmotilität
- Exsudation von Blut, Schleim und Proteinen der entzündeten Darmwand

Häufig sind als auslösende Faktoren mehrere Mechanismen gleichzeitig beteiligt.
Die Folgen eines vermehrten Volumens im Darm sind eine verstärkte Propulsion mit einer schnelleren Passage, was zu einer verminderten Resorption führt, die eine weitere Volu-

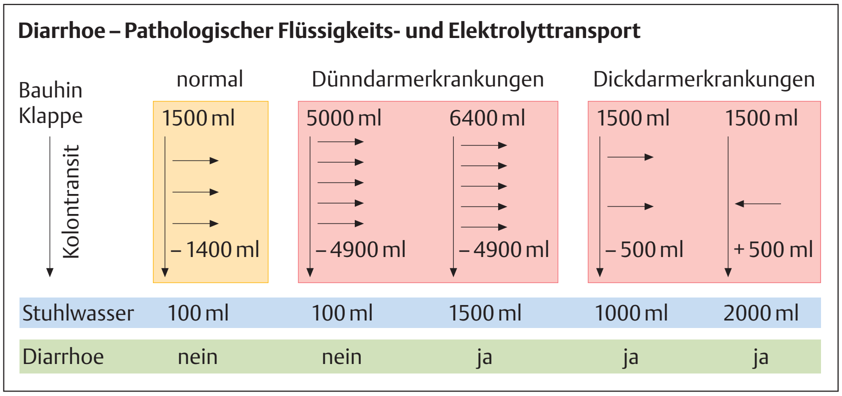


Abb. 3.6 Diarrhoe – Pathologischer Flüssigkeits- und Elektrolytverlust

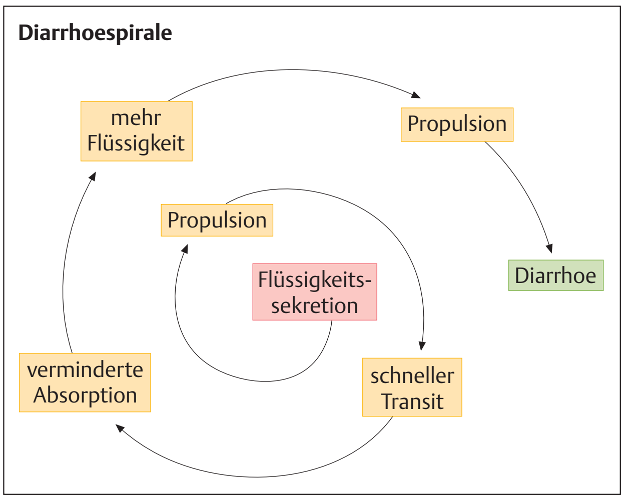


Abb. 3.7 Diarrhoespirale

menvermehrung im Darm bewirkt, wodurch sich der Kreislauf fortsetzt. Aus diesem Grund wird in der Pathophysiologie der Diarrhoe auch von einer „Diarrhoespirale“ gesprochen (s. Abb. 3.7). Pathophysiologischer Flüssigkeits- und Elektrolytverlust siehe Abbildung 3.6.

Osmotische Diarrhoe

Die osmotische Diarrhoe entsteht durch einen vermehrten Anfall osmotisch wirksamer, schlecht resorbierbarer Substanzen im Darmlumen (Ursachen siehe Tabelle 3.5 sowie Beitrag Dünn- und Dickdarmerkrankungen). Dies führt zu einer hypertonen Flüssigkeit im Dünndarm, zum Erreichen einer Isotonie strömt Wasser und Natrium in das Dünndarmlumen ein. Ileum und Kolon sind der Ort der Wasser- und Natriumrückresorption. Da der Stuhlgang in aller Regel isoton ist (300 mosmol/l) und die Osmolalität durch die nicht resorbierbaren Substanzen bestimmt wird, ist die Natrium- und Kaliumkonzentration bei der osmotischen Diarrhoe niedriger als im Normalfall. Man bezeichnet diesen Zustand als **osmotische Lücke** (s. Plus 3.4).

Tab. 3.5 **Osmotische Diarrhoe – Ursachen**

Kohlenhydratmalabsorption
- generalisierte Malabsorptionssyndrome
- Disaccharidasemangel (Laktase)
- seltene Enzymmangelerkrankungen

übermäßige Aufnahme schlecht resorbierbarer Kohlenhydrate
- Lactulosetherapie
- Sorbit („zuckerfreie Nahrungsmittel“)
- Fruktose in „soft drinks“
- Mannit in „zuckerfreien Nahrungsmitteln“
- schlackenreiche Kost

Mg^{++}-induzierte Diarrhoe
- Nahrungsmittelzusätze
- Antazida
- Abführmittel

salinische Laxantien
- Glaubersalz u. a.

PLUS

3.4 Osmotische Lücke bei osmotischer Diarrhoe

Die osmotische Lücke kann einfach durch Bestimmung der Natrium- und Kaliumkonzentration im Stuhl ermittelt werden. Die Summe aus der molaren Natrium- und Kaliumkonzentration multipliziert mit 2 kann zur Ermittlung der osmotischen Lücke herangezogen werden, die Differenz zu 300 ergibt die osmotische Lücke.
Osmotische Lücke = 300 - ([Na^+ mmol/l im Stuhl] + [K^+ mmol/l im Stuhl]) x 2
Osmotische Lücke $>$ 60 = osmotische Diarrhoe
Osmotische Lücke $<$ 60 = sekretorische Diarrhoe
Bei einer sekretorischen Diarrhoe findet sich in aller Regel keine osmotische Lücke.

Sekretorische Diarrhoe

Eine sekretorische Diarrhoe entsteht durch eine vermehrte Sekretion der Elektrolyte Natrium, Kalium, Chlorid und Bikarbonat bzw. durch eine Unfähigkeit, diese Elektrolyte adäquat zu resorbieren. Die Stuhlosmolalität bleibt auch bei der sekretorischen Diarrhoe bei ca. 300 mosmol/l, sie wird jedoch durch die Elektrolyte Natrium, Kalium, Chlorid und Bikarbonat bestimmt. Es ist daher keine osmotische Lücke nachweisbar. Ein wichtiges Unterscheidungskriterium zwischen einer osmotischen und einer sekretorischen Diarrhoe ist das Sistieren der Diarrhoe unter einer Fastenperiode. Bei der osmotischen Diarrhoe sistiert der Durchfall, bei der sekretorischen Diarrhoe persistiert der Durchfall.
Ein wesentlicher Pathomechanismus der sekretorischen Diarrhoe ist die vermehrte Chloridsekretion, die durch intrazelluläre zyklische Nukleotide induziert werden kann. Klassisches Beispiel ist die Cholera, bei der die schwere sekretorische Diarrhoe durch das Choleratoxin ausgelöst wird. Eine sekretorische Diarrhoe kann jedoch auch durch verschiede-

Tab. 3.6 **Sekretorische Diarrhoe – Ursachen**

- toxinbildende Mikroorganismen
- Laxantien (Sekretagoga)
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Gallensäuremalabsorption
- Sprue/Sprue-Syndrome
- Dünndarmlymphom
- Zollinger-Ellison-Syndrom
- VIPoma (pankreatisches Cholera-Syndrom)
- Karzinoid-Syndrom
- medulläres Schilddrüsenkarzinom
- Hyperthyreose
- Autoimmunerkrankungen (SLE, Slerodermie u. a.)

ne exogene und endogene Substanzen ausgelöst werden (s. Tab. 3.6).

Diagnostisches Vorgehen

Da die Diarrhoe Symptom einer Vielzahl von Erkrankungen sein kann, ist es notwendig, eine entsprechende Stufendiagnostik zu planen. Zunächst muß zwischen der akuten und der chronischen Diarrhoe unterschieden werden.

Akute Diarrhoe

Ursache einer akuten Diarrhoe ist in den meisten Fällen eine enterale Infektion, die fast immer von selbst ausheilt; eine Ursachenklärung ist nur in den seltensten Fällen notwendig. Ausnahmen sind:

- Persistieren der Diarrhoe über drei Tage
- hohes Fieber
- Abgang von Blut und Schleim
- immunsupprimierte Patienten
- ältere Patienten
- schwere Diarrhoe mit Exsikkose
- (Auslandsaufenthalt)

Die diagnostische Abklärung bei der akuten Diarrhoe erfolgt durch mehrfache, zeitlich unabhängige mikrobiologische Stuhluntersuchungen (siehe Beitrag Gastrointestinale Infektionen).

Chronische Diarrhoe

Die chronische Diarrhoe muß diagnostisch abgeklärt werden. Wichtige Hinweise auf die Ursache der Durchfallerkrankung kann bereits die Anamnese geben. Zahlreiche kleinvolumige Stühle, z. T. verbunden mit Tenesmen (krampfhafte Schmerzen), sprechen eher für eine Erkrankung des distalen Dickdarms, großvolumige wäßrige Durchfälle eher für eine Dünndarmerkrankung. Steatorrhoe (Fettstühle) tritt insbesondere bei einer exokrinen Pankreasinsuffizienz oder schweren Malabsorptionssyndromen auf. Diagnostisches Vorgehen bei chronischer Diarrhoe siehe Einzelbeiträge Erkrankungen des Dünn- und Dickdarms.

Therapeutisches Vorgehen

Zur Behandlung der Diarrhoe lassen sich supportive, symptomatische sowie kausale Ansätze unterscheiden. Da die Diarrhoe ein Symptom und keine Krankheit ist, sollte primär eine kausale Therapie der zugrundeliegenden Ursache angestrebt werden. In Abhängigkeit von der Schwere ist eine enterale oder parenterale supportive Therapie in Form von Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Energiestoffzufuhr notwendig. Eine symptomatische Behandlung kommt immer dann in Betracht, wenn

- der Patient durch die Symptome akut gefährdet ist
- die Kausaltherapie die Symptome nicht ausreichend bessert
- die symptomatischen Maßnahmen nicht mit der Kausaltherapie interferieren
- keine Kausaltherapie zur Verfügung steht

Antidiarrhoika sind Medikamente, die die Symptome der Diarrhoe günstig beeinflussen, indem sie die Stuhlfrequenz und das Stuhlvolumen reduzieren sowie die Stuhlkonsistenz erhöhen. Zum Einsatz kommen Substanzen mit motilitätshemmenden, antisekretorischen, adstringierenden, adsorbierenden und die Stuhlkonsistenz beeinflussenden Wirkmechanismen (s. Tab. 3.7). Viele dieser Medikamente werden schon sehr lange zur symptomatischen Therapie der Diarrhoe eingesetzt, sind jedoch z. T. nie einer exakten wissenschaftlichen Prüfung unterzogen worden.

Tab. 3.7 **Antidiarrhoika**

motilitätshemmende Substanzen
Opiate – Codein – Morphin – Diphenoxylat – Difenoxin – Loperamid – Loperamid-N-Oxide
Enkephalininhibitoren – Acetorphan
α_2-Rezeptor-Agonisten – Clonidin – Lidamidin
Somatostatin und Analoga – Octreotid – Vapreotid
Kalzium-Kanalblocker – Nifedipin
proabsorptive Substanzen
– Glukose, Aminosäuren
α_2-Rezeptor-Agonisten – Clonidin
antisekretorische Substanzen
Somatostatin und Analoga – Octreotid
Calmodulin-Inhibitoren – Zaldaridmaleat – Loperamid
Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese – Acetylsalicylsäure – Indomethacin
Chlorid-Kanalblocker
Kortikosteroide
intraluminal wirkende Substanzen
Adsorbentien – Kaolin-Pectin – Kohle – Colestyramin
Wismut
Stuhlkonsistenz-beeinflussende Substanzen – Psyllium – Polycarbophil – Methylzellulose

Obstipation

Klassischerweise ist die **Obstipation** definiert durch eine Stuhlfrequenz unter 3 Stuhlentleerungen pro Woche. Diese Definition ist jedoch in der Klinik wenig hilfreich, da Patienten in aller Regel dann von einer Obstipation sprechen, wenn sie einen verhärteten Stuhlgang haben und nur unter starken Anstrengungen Stuhl entleeren können. Von **akuter Obstipation** spricht man bei einem Ausbleiben der Stuhlentleerung über mehrere Tage bei zuvor normaler Stuhlfrequenz. Mit dem Begriff Obstipation sind verschiedene subjektive Symptome assoziiert:

- zu geringe Stuhlmenge
- zu harter Stuhl
- schwer zu entleerender Stuhlgang
- zu seltener Stuhlgang
- Gefühl der unvollständigen Entleerung

Epidemiologie

Beschwerden im Sinne einer Obstipation sind in der normalen Bevölkerung weit verbreitet. Verhärteter Stuhlgang, inkomplette Stuhlentleerung, abdominelle Beschwerden, die durch die Stuhlentleerung gebessert werden oder ein aufgetriebenes Abdomen werden von ca. 5–30% der Normalbevölkerung bei gezieltem Befragen angegeben. Eine Stuhlfrequenz <3 Stuhlentleerungen/Woche werden von etwa 4% der westlichen Bevölkerung angegeben, weniger als 2 Stuhlgänge/Woche bei 1–2% der Bevölkerung.

Pathophysiologie

Bei der Entstehung der Obstipation spielen allgemeine Faktoren wie Geschlecht, Alter, Diät und körperliche Aktivität eine wesentliche Rolle. Weitere Bedeutung haben Darmanatomie und Motilität, Defäkationsmechanismus sowie psychologische Faktoren (s. Tab. 3.8 und Tab. 3.9).

Tab. 3.8 **Obstipation – Allgemeine Ursachen**

Lebensweise
- Ernährung (faserarme Kost)
- Bewegungsarmut
- Unterdrückung des Stuhldrangs

exogene Faktoren
- Medikamente (Opiate, Anticholinergika, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Diuretika, Antihypertensiva u. a.)

endokrinologische und metabolische Ursachen
- Hypothyreose
- Diabetes mellitus
- Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
- Phäochromozytom
- 2. Zyklushälfte/Schwangerschaft

neurologische Erkrankungen
- Morbus Parkinson
- Multiple Sklerose
- spinale Läsionen
- autonome Neuropathien

psychische Faktoren
- Depression
- Eßstörungen (z. B. Anorexia nervosa)
- Zwangsverhalten

Tab. 3.9 **Obstipation – Anatomische und funktionelle Ursachen**

Kolon
- Obstruktion/Stenose
- Aganglionose (Morbus Hirschsprung, Chagas-Krankheit)
- Myopathien
- Neuropathien
- idiopathisches Megakolon

Anorektum
- anale Mißbildungen
- hereditäre Myopathie des Sphinkter ani internus
- Analstenosen
- Rektozele
- paradoxe Sphinkterkontraktion (Anismus)
- innerer Rektumprolaps
- solitäres Rektumulkus

Diagnostisches Vorgehen

Im Vordergrund der Diagnostik steht der Ausschluß einer schwerwiegenden zugrundeliegenden Erkrankung wie beispielsweise einer Stenose durch einen Tumor. Die endoskopische Untersuchung des Dickdarms hat hier ihren besonderen Stellenwert.
Die Labordiagnostik erfolgt zum Ausschluß einer Stoffwechselerkrankung bzw. zur Erkennung einer konsumierenden Erkrankung.
Nach Ausschluß einer organischen Dickdarmerkrankung kommen Untersuchungen zum Einsatz, die eine Funktionsbeurteilung des Kolons bzw. der Defäkation erlauben. Eine funktionelle Obstruktion wird am besten durch die Defäkographie erfaßt. Hierbei wird Kontrastmittel in das Rektum instilliert und die Defäkation unter Röntgenkontrolle beobachtet. Die Transitzeit im Kolon kann durch röntgendichte Marker, die der Patient schluckt, bestimmt werden. Bei speziellen Fragestellungen kann die Beckenbodenfunktion mittels der anorektalen Manometrie und der Elektromyographie erfaßt werden. Diese Untersuchungen sind jedoch spezialisierten Zentren vorbehalten.

Therapeutisches Vorgehen

Die Behandlung der chronischen Obstipation setzt an verschiedenen Punkten an. Im Vordergrund stehen die Aufklärung des Patienten über die Harmlosigkeit des Symptoms (nach Ausschluß einer relevanten organischen Erkrankung) sowie die Empfehlung, seine Lebensweise zu ändern. Hierzu gehört auch eine Ernährungsberatung (vermehrte Zufuhr von Ballaststoffen). Die Ernährung sollte reich an Obst, Gemüse, Vollkornbrot und anderen Faserstoffen sein; für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr muß gesorgt werden. Der Erfolg einer reinen Ernährungsbehandlung ist jedoch begrenzt.
Medikamente sollten nur in Ausnahmefällen verabreicht werden. Am unproblematischsten ist die Gabe von Disacchariden wie Lactulose oder Lactitol. Da diese Kohlenhydrate im Dünndarm nicht gespalten oder resorbiert werden, gelangen sie in den Dickdarm. Dort werden sie bakteriell zu kurzkettigen Fettsäuren abgebaut und sind osmotisch wirksam. Prokinetisch wirkende Substanzen wie Cisaprid können bei chronischer Obstipation eingesetzt werden, allerdings nur in Kombination mit einer ballaststoffreichen Ernährung und ausreichender Flüssigkeitszufuhr. Die klassi-

schen Laxantien wie Anthrachinone und Diphenole sollten nur in Ausnahmefällen angewendet werden, da sie durch ihre sekretagoge Wirkung zu einem Kaliumverlust mit Verstärkung der Obstipation führen können. Die Frage, ob diese Substanzen zu einer Funktionsstörung der enterischen Nerven führen, wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

Gewichtsverlust

Gewichtsverlust kann ein schwerwiegendes Symptom verschiedenster, nicht nur gastroenterologischer Erkrankungen sein. Vom Gewichtsverlust bei normaler Nährstoffzufuhr muß der bewußte Gewichtsverlust durch verminderte Nahrungsaufnahme oder spezielle Diätformen klar getrennt werden. Sinnvollerweise wird der Gewichtsverlust in % des individuellen Ausgangsgewichts angegeben und nicht in absoluten Vergleichszahlen aus anthropometrischen Tabellen. So ist z.B. die Definition des HIV-induzierten Wasting-Syndroms ein Gewichtsverlust von mehr als 10% des Ausgangsgewichts in einem Zeitraum von mehr als 30 Tagen.
Die anamnestische Erfassung des Gewichtsverlusts ist problematisch, da entsprechend klinischen Studien ⅓ der Patienten einen Gewichtsverlust nicht registriert und 25% einen Gewichtsverlust angeben, ohne daß er objektiviert werden kann. Bei objektiviertem, klinisch relevantem Gewichtsverlust ist damit zu rechnen, daß bei etwa ⅔ aller Patienten eine organische Ursache gefunden werden kann.

Pathophysiologie

Die Ursachen eines Gewichtsverlusts können sein:
- verminderte Nährstoffzufuhr
- gestörte Nährstoffaufnahme (Maldigestion, Malabsorption)
- erhöhter Grundumsatz (Hypermetabolismus)
- Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus)
- tumorinduzierter Gewichtsverlust
- Eßstörungen (Bulimie, Anorexia nervosa)
- psychiatrische Erkrankungen

Die jeweils zugrundeliegenden Mechanismen lassen sich zusammenfassen in:
- vermindertes Nährstoffangebot (Hungern, Eßstörungen, Malabsorption und Maldigestion)
- vermehrter Nährstoffumsatz (Hyperthyreose, Teilmechanismus bei Tumoren)
- gestörte Nährstoffverwertung (z.B. Diabetes mellitus)

Diagnostisches Vorgehen

Wegen der vielfältigen Ursachen ist eine möglichst gezielte Diagnostik des Gewichtsverlustes notwendig, die sich insbesondere an assoziierten Symptomen orientieren sollte. Bei ausschließlichem Gewichtsverlust ohne weitere begleitende Symptomatik muß an ein Tumorleiden gedacht und ein entsprechendes Untersuchungsprogramm geplant werden:
- Sonographie des Abdomens
- gynäkologische Untersuchung
- rektale Untersuchung
- Stuhluntersuchung auf okkultes Blut
- Röntgenthoraxuntersuchung
- Endoskopie des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts
- Computertomographie bzw. Kernspintomographie

Weitere Maßnahmen sind von der Schwere des Bildes abhängig. Zu berücksichtigen sind auch nicht erkannte Eßstörungen bzw. psychiatrische Erkrankungen (z.B. endogene Depression). Fachärztliche Untersuchungen sind somit im Rahmen der Abklärung eines ungeklärten Gewichtsverlustes angezeigt.

Therapeutisches Vorgehen

Die Basis jeder Therapie eines objektivierten Gewichtsverlustes ist die Behandlung der Grunderkrankung. In Abhängigkeit der Grunderkrankung und des zugrundeliegenden Pathomechanismus können unterschiedliche Ernährungsformen gezielt eingesetzt werden (z.B. zusätzliche enterale oder parenterale Ernährung). Die allgemeinen Prinzipien der Ernährungstherapie sind im Abschnitt Ernährung sowie bei den einzelnen Erkrankungen dargestellt.

3.1.2 Diagnostische Verfahren*

Markus M. Lerch

Sonographie

Prinzip

Die diagnostische Sonographie macht sich das physikalische Phänomen zunutze, daß Schallwellen im Gewebe an Grenzflächen reflektiert werden. Die Gewebedichte bzw. der Dichteunterschied an den Grenzflächen zwischen zwei Geweben bestimmt das Ausmaß der Reflexion. Für klinische Zwecke verwendet man, abhängig von der Fragestellung, Schallwellen von 3–10 MHz. Je höher die Schallfrequenz, desto geringer ist die Eindringtiefe des Signals in das Gewebe, aber desto besser ist auch die Detailauflösung. In der Gastroentero-

* Ein Teil der Abbildungen im Text wurden zur Verfügung gestellt von Dr. G. Schüder, Dr. C. Moser und Prof. Dr. B. Kramann, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar

logie werden überwiegend Schallköpfe mit 5 MHz benutzt, für oberflächennahe Prozesse auch solche mit 7,5 MHz. Die Intensität des gemessenen Echos wird als Helligkeitsgrad dargestellt (B-mode, real-time-Sonographie), so daß ein Querschnittsbild durch das beschallte Areal entsteht. Gut beurteilen lassen sich so parenchymatöse Organe, deren Form und Echodichte Rückschlüsse auf pathologische Veränderungen zulassen. Hohlorgane werden ebenfalls im Querschnittsbild erfaßt, wobei man typischerweise die unterschiedlichen Wandschichten im Gastrointestinaltrakt identifizieren, über die lumenseitigen Oberflächen aber in der Regel keine Aussage machen kann. Ein weiterer Nachteil liegt in der Tatsache, daß der Darm meist nicht kontinuierlich, sondern nur in einzelnen Segmenten abgebildet werden kann.

Methodische Vorteile

- die Sonographie ist eine für den Patienten ungefährliche Untersuchung
- die Energie der absorbierten Schallwellen führt zu keinen bisher bekannten Schädigungen im Gewebe
- Kontrolluntersuchungen können daher bedenkenlos wiederholt werden
- in Notfällen ist eine engmaschige Dokumentation des Verlaufs möglich
- der Patient muß für die Untersuchung nicht aufwendig vorbereitet werden; je nach Fragestellung ist es jedoch günstig, wenn der Patient nüchtern und entbläht ist
- für spezielle Fragestellungen stehen intravenöse Kontrastmittel (zur besseren Darstellung der Gefäße) zur Verfügung
- um das unter dem Magen liegende Pankreas besser darstellen zu können, kann der Magen mit Flüssigkeit gefüllt werden
- bei Untersuchungen des Unterbauchs sollte die Harnblase gefüllt sein
- bei bestimmten Befunden bietet sich zusätzlich die sonographisch gesteuerte Punktion an (zur Gewinnung von Material für chemische, bakteriologische, zytologische oder histologische Untersuchungen, zur Entlastung und Drainage von Sekret- und Eiteransammlungen)

Die heutigen Ultraschallgeräte sind sehr leicht und transportabel, so daß schwerkranke Patienten direkt im Krankenbett oder auf einer Untersuchungsliege in der Notaufnahme untersucht werden können. Der technisch-apparative Aufwand ist sehr gering und damit kostengünstig.

Nachteile

Das Untersuchungsergebnis und die Reproduzierbarkeit sind sehr stark von der Erfahrung und dem Ausbildungsstand des Untersuchers abhängig.

Duplexsonographie

Bei der Duplexsonographie wird zusätzlich zum zweidimensionalen Ultraschallbild ein gepulster Doppler eingesetzt, dessen Signal entweder zweidimensional (als Amplitude, s. Abb. 3.9) oder farbkodiert dargestellt wird. Damit lassen sich im sonographischen Querschnittsbild Blutfluß und durchströmte Strukturen sichtbar machen.
Im Bereich des Abdomens kommt die Duplexsonographie vorwiegend bei der Untersuchung der Leber und der benachbarten Gefäße (Einzelheiten s. Beitrag Erkrankungen der Leber) sowie bei mesenterialen Durchblutungsstörungen zur Anwendung. Kontraindikationen für das Verfahren sind nicht bekannt. In der Schwangerschaft wird eine Darstellung des Föten wegen der mit der Duplexsonographie verbundenen Wärmeentwicklung erst ab dem 3. Trimenon empfohlen.

Indikationen

Übersicht siehe Tabelle 3.10. Die Indikation zur Durchführung einer abdominellen Ultraschalluntersuchung ergibt sich aus der Anamnese, bestimmten Laborkonstellationen, die bereits eine Verdachtsdiagnose ermöglichen, oder aus anderen vorangegangenen Untersuchungen. Im Idealfall ist die Fragestellung vor der Untersuchung so präzise wie möglich formuliert.

Bewertung

Bewertung der Einzelabschnitte des Magen-Darm-Trakts siehe Plus 3.5, Ultraschalluntersuchung des hepatobiliären Systems siehe Erkrankungen der Leber bzw. der extrahepatischen Gallenwege.
Die sonographisch gezielte Punktion wird entweder als sonographisch kontrollierte Freihandpunktion oder mit der aufsteckbaren Nadelführung eines speziellen Punktionsschallkopfs durchgeführt. Je nach Nadelkaliber und -konstruktion gewinnt man aus soliden Organen Material für die Zytologie (besonders der Lymphknoten) oder Histologie. Zystische Prozesse oder freie Flüssigkeitsansammlungen werden oft zur Materialgewinnung für die Bakteriologie und klinische Chemie punktiert, ggf. läßt sich im gleichen Untersuchungsgang eine Drainage plazieren.

Tab. 3.10 **Sonographie und Duplexsonographie im Magen-Darm-Trakt – Indikationen**

- Tumoren parenchymatöser Organe (z. B. Leber, Pankreas)
- Aszites
- Tumoren von Hohlorganen
- Magen-/Darmwandveränderungen bei entzündlichen Erkrankungen
- Motilitätsstörungen
- Durchblutungsstörungen der Mesenterial- oder Lebergefäße

PLUS

3.5 Wertigkeit der Sonographie für die einzelnen Abschnitte des Magen-Darm-Trakts

Ösophagus
Der Ösophagus ist bei der transabdominellen Sonographie nur schwer einsehbar. Beurteilbar sind das obere Drittel von links-lateral am Hals, z. B. bei anamnestischen Schluckstörungen, Regurgitation, Globusgefühl sowie der ösophagogastrale Übergang. In der Regel wird hier zuerst eine endoskopische oder röntgenologische Untersuchung durchgeführt.

Magen und Duodenum
Im Bereich von Magen und Duodenum lassen sich Retention von Speisen, eine abnorme Peristaltik und Wandverdickungen darstellen. Bei Verdacht auf eine Entleerungsstörung im oberen Gastrointestinaltrakt und zu deren Ursachenklärung kann die Sonographie sinnvoll sein. Liegt eine im Oberbauch lokalisierte Resistenz vor, kann die anatomische Zuordnung gelingen.

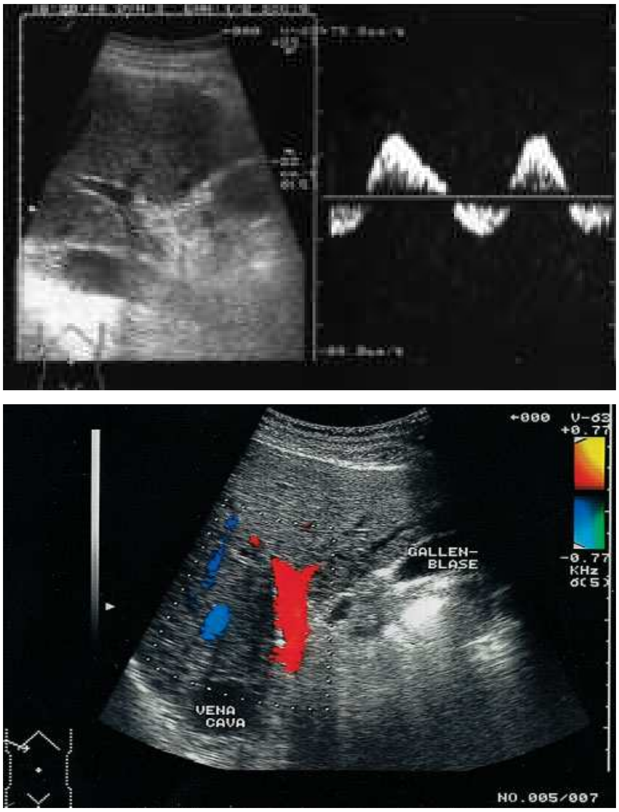
Dünn- und Dickdarm
Dünn- und Dickdarm sind der Sonographie nur schwer zugänglich. Beim „akuten Abdomen" ist eine orientierende Erstuntersuchung gerechtfertigt, u. U. kann die Indikation zur Laparotomie vom Ultraschallbefund abhängen. Warnzeichen ist der Nachweis von freier Flüssigkeit oder freier Luft. Diagnostisch wertvoll kann die Duplexsonographie des Intestinums beim Ileus sein, und auch beim Verdacht auf mesenteriale Gefäßverschlüsse lassen sich diagnostische Hinweise gewinnen. Tastbare Resistenzen und druckdolente Zonen können anatomisch zugeordnet werden. Zunehmend wird auch die Diagnose und Verlaufskontrolle von akuten (Appendizitis, Sigmadivertikulitis) und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine Domäne der Sonographie, besonders wenn es um den Nachweis oder Ausschluß von lokalen Komplikationen wie z. B. Abszedierung oder Fistelbildung geht. Nicht zuletzt ist die Sonographie geeignet, Größenausdehnungen maligner Tumoren einschließlich ihrer Infiltration in benachbarte Organe zu beurteilen. Lokale Lymphknotenmetastasen sowie Fernmetastasen (Leber) sind ebenfalls gut darstellbar.

Pankreas
Am Pankreas sind Indikationen zur Sonographie gegeben beim klinischen Verdacht auf eine akute oder chronische Pankreatitis sowie beim Pankreaskarzinom. Sie ist besonders geeignet zur Diagnostik von Komplikationen (s. Abb. 3.8), wobei das Ausmaß der Gewebsnekrose einer akuten Pankreatitis nicht gut beurteilbar ist. Die Kontrolle eines malignen Tumors, ggf. mit Punktion, ist eine typische Domäne des Ultraschalls.

Milz
Sonographische Untersuchungen der Milz sollen in der Regel den Nachweis von Raumforderungen erbringen oder die Milzgröße klären, um damit Hinweise auf eine Systemerkrankung zu gewinnen. Dies gilt insbesondere bei klinisch tastbarer Milz. Nach einem stumpfen Bauchtrauma ist die Sonographie zum Ausschluß einer Milzruptur oder eines Milzhämatoms wiederholt möglich. Auch fokale Prozesse wie Abszesse usw. lassen sich darstellen und punktieren.



Abb. 3.8 Ultraschall des Abdomens über dem mittleren Oberbauch – Runde, flüssigkeitsgefüllte Struktur im Bereich des Pankreasschwanzes (markiert durch Fadenkreuz zur Größenmessung), die einer Pseudozyste bei chronischer Pankreatitis entspricht



a

b

Abb. 3.9 Duplexsonographie der Leber
a) Sonographischer Längsschnitt durch die Leber mit Doppler-Messung in der Pfortader, das Doppler-Signal (rechte Bildhälfte) zeigt charakteristische Pendelpulsationen bei Leberzirrhose (cirrhose cardiaque); bei Gesunden laminarer Fluß in der Pfortader
b) Farbkodiertes Doppler-Signal; Strömungen, die auf den Schallkopf zulaufen (Pfortader), erscheinen rot, Strömungen, die vom Schallkopf weg verlaufen, (Lebervenen) blau; unbewegte Strukturen sind als Graustufen abgebildet

Kontraindikationen

Für diagnostische Ultraschalluntersuchungen ohne Punktion sind keine Kontraindikationen bekannt. Kontraindiziert sind sonographisch gezielte Punktionen
- bei starker Blutungsneigung
- bei Leberzysten durch Echinokokken
- bei Raumforderungen der Nebenniere mit Verdacht auf ein Phäochromozytom (Induktion von Blutdruckkrisen)

Komplikationen

Mögliche, aber seltene Komplikationen einer Punktion sind Blutungen, Infektionen, Schmerzen während und nach der Punktion oder die Aussaat von Tumorzellen im Stichkanal.

Endoskopie

Prinzip

Bei der Endoskopie, die heute mit flexiblen, fiberoptischen oder Videoendoskopen durchgeführt wird, kann die Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts direkt betrachtet und nach pathologischen Veränderungen abgesucht werden. Der obere Gastrointestinaltrakt kann bis ins Duodenum (Ösophagogastroduodenoskopie), mit speziellen Geräten bis tief ins Jejunum (Intestinoskopie), der untere Gastrointestinaltrakt bis etwa 25 cm weit ins terminale Ileum (Ileokoloskopie) untersucht und die Beschaffenheit der Schleimhaut makroskopisch beurteilt werden. Der Nachweis von Rötungen, Erosionen, Ulzerationen und Raumforderungen in oder auf der Schleimhaut läßt oft schon makroskopisch eine definitive Diagnosestellung zu, erlaubt aber fast immer die gezielte Entnahme einer Biopsie für die histologische Diagnosesicherung. Weiter können Stenosen, lokalisierte Wandstarren und generalisierte Motilitätsstörungen sowie Impressionen durch extraluminale Raumforderungen erkannt werden. Submuköse Prozesse lassen sich nur indirekt diagnostizieren. Abhängig vom Befund können sofortige therapeutische Interventionen wie Blutstillung, Polypabtragung, Stentimplantation, Bougierung, Kryotherapie, Lasertherapie erfolgen.

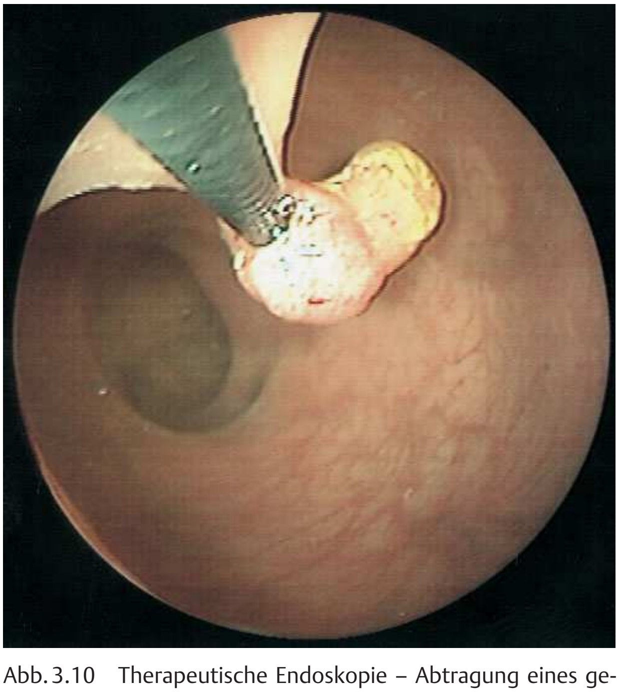


Abb. 3.10 Therapeutische Endoskopie – Abtragung eines gestielten Polypen im Rektum

Tab. 3.11 **Endoskopie im Magen-Darm-Trakt – Indikationen**

Ösophagogastroduodenoskopie
- Passagestörung im oberen Gastrointestinaltrakt (Dysphagie, Odynophagie, Regurgitation von Speisen, Erbrechen)
- nichtkardiale Thoraxschmerzen
- Sodbrennen
- unspezifische Oberbauchbeschwerden in unterschiedlicher Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme
- Eisenmangelanämie (mit oder ohne positiven Blutnachweis im Stuhl)
- Nachweis oder Ausschluß einer Blutungsquelle
- Primärtumorsuche

Notfall-Ösophagogastroduodenoskopie
- akute obere gastrointestinale Blutung
- Verdacht auf Ingestion von Laugen oder Säuren
- verschluckte Fremdkörper

Koloskopie
- anamnestische Angaben über Stuhlunregelmäßigkeiten
- analer Blutabgang bzw. okkultes Blut im Stuhl
- manifeste Metastasen eines möglicherweise gastrointestinalen Tumors
- Erstdiagnose und Verlaufskontrolle chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (primäre Diagnosesicherung, Festlegung der Befundausdehnung)
- Screening-Untersuchung zur Früherkennung von Dickdarmkarzinomen (bei familiär erhöhtem Tumorrisiko, individuell)

Therapeutische Endoskopie
- Blutstillung im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt
- Fremdkörperextraktion
- Polypektomie (s. Abb. 3.10)
- palliative Tumortherapie
- Plazierung von Ernährungssonden bei Stenosen (perkutane endoskopische Gastrostomie oder Jejunostomie)
- Tubusimplantation im Ösophagus
- Laser- und Kryotherapie maligner Stenosen
- Bougierung von Engstellen
  - diagnostisch, um die Passage des Geräts zu ermöglichen
  - therapeutisch (Achalasie, nichtmaligne Stenosen, z. B. nach Verätzung)
- Reposition von Invaginationen
- akute Pseudoobstruktion
- Plazierung von Druckentlastungssonden
- Dilatation benigner Stenosen

Alle diagnostischen und therapeutischen endoskopischen Verfahren sind mit einer, wenn auch zum Glück geringen, Komplikationsrate behaftet. Deshalb muß vor jeder endoskopischen Untersuchung ein rechtsgültiges und schriftliches Einverständnis des Patienten vorliegen. Eine Ausnahme stellen Notfalleingriffe dar. In der Regel sollten nach heutiger Rechtsauffassung Aufklärung und Einverständniserklärung mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung erfolgen.

Indikationen

Übersicht siehe Tabelle 3.11.

Kontraindikationen

- Peritonitis nach Ruptur oder Perforation eines Hohlorgans
- akuter Schub einer entzündlichen Darmerkrankung (relativ)
- Verdacht auf Zenker-Divertikel
- hämorrhagische Diathese
- dekompensierte kardiopulmonale Erkrankungen
- hochgradige koronare Herzkrankheit

Durchführung

Die Ösophagogastroduodenoskopie wird nüchtern nach eventueller Prämedikation (Midazolam, Ketaminsulfat, Atropin) in Linksseitenlage durchgeführt. Bei älteren Patienten ist die pulsoxymetrische Überwachung eine Routinemaßnahme, die nasale Sauerstoffgabe erfolgt nach Bedarf.
Vor einer Ileokoloskopie wird eine orthograde Spülung des Darms durchgeführt, d. h. eine Darmspüllösung wird entweder zügig getrunken oder über eine Magensonde so lange appliziert, bis nur noch wäßrige Flüssigkeit abgesetzt wird. Der Erfolg der Untersuchung hängt entscheidend von der Gründlichkeit dieser Maßnahme ab. Bei Notfällen oder bei einer Rektosigmoideoskopie allein ist ein rektaler Einlauf ausreichend. Bei Bedarf wird vor Beginn der Untersuchung eine Prämedikation zur Sedierung, Analgesie und Spasmolyse verabreicht, dies kann auch während der Untersuchung nachgeholt werden. Die Untersuchung wird in Linksseitenlage durchgeführt.

Komplikationen

Die wesentlichen Komplikationen bei Spiegelungen des oberen Gastrointestinaltrakts sind Perforation, Blutung und kardiopulmonale Ereignisse (Rate ca. 0,08%, Letalität 0,007%). Sehr viel häufiger sind Bakteriämien (4%), die meist folgenlos bleiben; bei gefährdeten Patienten ist jedoch auf eine prophylaktische und ausreichende Antibiotikagabe zu achten (z. B. Endokarditisprophylaxe).
Bei der diagnostischen Koloskopie kommt es in 2% der Fälle zur Bakteriämie, eine antibiotische Abschirmung gefährdeter Patienten ist deshalb erforderlich. Die Perforationsrate liegt bei 0,16% (nach Polypektomien ca. 0,34%), zur Blutung kommt es bei 0,02% der Patienten (nach Polypektomie 2,2%). Die Gesamtletalität nach Polypektomien liegt unter 0,05%.

Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie

englisch: endoscopic retrograde Cholongio-pancreatography
Abkürzung: ERCP

Prinzip

Bei der endoskopisch-retrograden Cholangio-Pankreatikographie wird ein Endoskop mit Seitblickoptik verwendet, um die Papilla Vateri im Duodenum aufzusuchen. Zu diagnostischen Zwecken wird über einen dünnen Katheter Kontrastmittel in die Gallenwege (s. Abb. 3.11) und in den Pankreasgang instilliert und der Patient gleichzeitig radiologisch durchleuchtet. Bei Steinen in den Gallenwegen oder im Pankreasgang kann eine therapeutische Papillotomie durchgeführt werden, die die Papille so sehr erweitert, daß die Konkremente mit einem kleinen Drahtkorb entfernt werden können. Bei Stenosen im Pankreaskopfbereich, die sowohl den Abfluß aus dem Pankreas- als auch aus dem Gallengang verlegen, und bei höhergelegenen Choledochusstenosen kann nach der Papillotomie die Einlage eines Kunststoff- oder Metallgitterstents den Abfluß wieder herstellen. Hierbei ist die endoskopische Ableitung der Gallenwege zur Behebung eines mechanischen Ikterus heute Routine, während die künstliche Ableitung des Pankreasgangs sich noch in der klinischen Erprobung befindet. Bei speziellen Indikationen ist auch die Plazierung einer nasobiliären Sonde möglich, über die die Galle zeitweilig nach außen in einen Beutel abgeleitet wird. Die cholangioskopische Untersuchung, bei der ein sog. „Babyscope" durch den Arbeitskanal des „Muttergeräts" in den Gallengang vorgeschoben wird, erlaubt die direkte optische (im Gegensatz zur rein röntgenologischen) Darstellung des Gallengangs. Mit sog. „Minisonden", die durch den Arbeitskanal des Endoskops in die Gallenwege oder den Pankreasgang geführt werden, lassen sich die Gangwände und die benachbarten Strukturen endosonographisch beurteilen. Die Cholangioskopie und die „Minisonden"-Endo-Sonographie gehören derzeit noch nicht zu den Routineverfahren und sind sehr ausgewählten Indikationen vorbehalten.



Abb. 3.11 ERCP – Spitze des Duodenoskops am unteren Bildrand links, Vorschub eines dünnen Füllkatheters durch die Papille in den Gallengang; nach Füllung mit Kontrastmittel stellen sich die intra- und extrahepatischen Gallenwege normal schlank dar, in der Gallenblase mehrere große Steine (bis 8 mm); der Pankreasgang ist noch nicht mit Kontrastmittel gefüllt und daher nicht abgebildet

Indikationen

Übersicht siehe Tabelle 3.12.
Ergänzend zu Anamnese, Laborbefunden und anderen technischen Untersuchungsergebnissen ist die ERCP bei Verdacht einer Störung im Bereich der ableitenden Gallenwege oder des Pankreas indiziert (erhöhte Cholestaseparameter und Hinweise auf die extrahepatische Ursache eines Ikterus, Abklärung des Verdachts auf chronische Pankreatitis oder Pankreastumor). Bei der akuten biliären Pankreatitis kann durch die Steinextraktion nach Papillotomie die Ursache der Erkrankung behoben werden (s. Abb. 3.12).

Tab. 3.12 **ERCP – Indikationen**

Papilla Vateri
- benigne Papillenstenose
- Adenom, Karzinom der Papille

Gallenwege
- zystische Dilatation
- atypischer anatomischer Verlauf
- Choledocholithiasis
- benigne/maligne Gallengangstenose oder -verschluß
- Entzündung der Gallengänge (primär sklerosierende Cholangitis, steinbedingte Cholangitis)
- Impression durch Lebermetastasen
- Mirizzi-Syndrom
- Caroli-Syndrom
- Verlegung des Ductus cysticus durch Stein oder Tumor

Pankreas
- P. divisum, P. anulare
- chronische Pankreatitis, Pankreasgangsteine
- Verletzungen des Pankreasganges
- Pankreaskarzinom

Durchführung

Für die Untersuchung muß der Patient nüchtern sein, Prämedikation und pulsoxymetrische Überwachung sind obligat. Das Gerät wird in Linksseitenlage durch den Mund eingeführt, bis ins Duodenum vorgeschoben und der Patient dann vor Sondierung der Papille auf den Bauch gedreht. Zur Ruhigstellung des Duodenums bei starker Peristaltik kann Buscopan hilfreich sein. Nach Ansondieren der Papille mit einem dünnen Füllkatheter, der durch den Arbeitskanal des Endoskops geschoben wird, wird Kontrastmittel in den Pankreas oder Gallengang instilliert und die Gangsysteme nacheinander unter Röntgendurchleuchtung dargestellt und auf Film aufgenommen. Je nach Befund erfolgt dann eine therapeutische Intervention (s. Abb. 3.12).

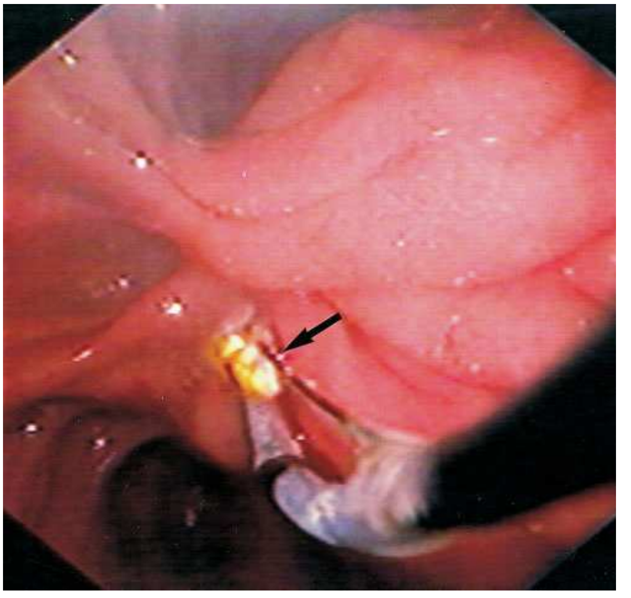


Abb. 3.12 Papillotomie – Eröffnung der Papilla Vateri wegen eines eingeklemmten Gallensteins; Pfeil: kleines Konkrement zwischen Katheter und dem zum Schneiden verwendetem Draht

Komplikationen

In 1–2% der Fälle kommt es zu Komplikationen wie einer akuten Pankreatitis, die von der sehr viel häufigeren reaktiven Hyperamylasämie unterschieden werden muß. Cholangitiden sind ebenfalls beschrieben. Viele Patienten klagen über Bauchschmerzen, die manchmal durch die Luftinsufflation bedingt sind und auf Buscopan gut ansprechen. Die Gesamtletalität nach therapeutischer ERCP liegt bei etwa 0,1%.

Perkutane transhepatische Cholangiographie und Drainage (PTCD)

Beim Vorliegen einer extrahepatischen Cholestase ist eine endoskopische Untersuchung und Ableitung der Gallenwege dann schwierig, wenn entweder der Tumor das Duodenum so weit komprimiert, daß es mit dem Endoskop nicht mehr passiert werden kann, oder Voroperationen (z. B. Magenresektion nach Billroth II) das Erreichen der Papille nicht mehr erlauben. In 95% dieser Fälle können die erweiterten Gallenwege dann mit einer langen Feinnadel perkutan und transhepatisch punktiert und nach Kontrastmittelinstillation röntgenologisch dargestellt werden. Dies erlaubt die differentialdiagnostische Abklärung der extrahepatischen Cholestase (Stein oder Tumor), die genaue Lokalisation innerhalb der Gallenwege sowie die therapeutische Ableitung der Galle. Letztere erfolgt entweder durch eine eingelegte Drainage nach außen oder durch einen perforierten Katheter, der durch die Papille vorgeschoben wird und Galle in den Dünndarm drainiert (s. Abb. 3.13).

Vorgehen

Der Eingriff wird unter Sedierung nach Lokalanästhesie der Einstichstelle durchgeführt. Die Plazierung der Nadel und des Katheters in den intrahepatischen Gallenwegen erfolgt entweder sonographisch oder röntgenologisch. Da sowohl die Komplikationsrate (4–8%) als auch die Letalität des Eingriffs (0,1–0,6%) höher als bei der therapeutischen ERCP ist, bleibt dieses Verfahren der Gallenwegsdarstellung und Entlastung den Fällen vorbehalten, bei denen die endoskopische Intervention nicht möglich ist.



Abb. 3.13 Perkutane transhepatische Cholangiographie mit Drainage (PTCD) – Erweiterte intrahepatische Gallenwege, Kontrastmittelstop in der Leberpforte; Pfeil: Ableitungssonde drainiert die Galle über die Tumorstenose hinweg durch den Gallengang ins Duodenum

Laparoskopie

Nichtinvasive bildgebende Verfahren wie Ultraschall und CT haben die diagnostische Laparoskopie heute in den Hintergrund gedrängt. Bei der Diagnostik von Erkrankungen des Peritoneums, bei unklarem Aszites und beim Nachweis kleinster Lebermetastasen ist die Laparoskopie diesen Verfahren überlegen. Die wichtigste Indikation ist der Ausschluß einer Peritonealkarzinose vor der Laparotomie bei einem potentiell resezierbaren Tumor. Eine Renaissance erlebt die Laparoskopie z. Zt. in der minimal-invasiven Chirurgie.

Endosonographie

Prinzip

Bei der Endosonographie ist ein Ultraschallkopf an der Spitze eines Endoskops montiert, der unter Sicht an die Lumenseite abdomineller Hohlorgane angekoppelt werden kann. Dies erlaubt die sonographische Beurteilung verschiedener Strukturen im Gastrointestinaltrakt von innen bis zu einer Tiefe von einigen Zentimetern (maximal 9 cm).

Indikationen

Die Endosonographie wird immer dann angewendet, wenn die Darstellung der Wandschichtung im Gastrointestinaltrakt von Bedeutung ist. Es läßt sich beispielsweise beim Tumorstaging erkennen, ob ein Malignom die Serosa bereits erreicht oder überschritten hat (s. Abb. 3.14) und ob die benachbarten Organe infiltriert sind oder sich vergrößerte Lymphknoten in der unmittelbaren Umgebung finden. Bei submukösen Raumforderungen kann der wandständige Tumor von einer Impression von außen abgegrenzt werden. Im Bereich des Pankreaskopfes können transduodenal auch sehr kleine endokrine Tumoren mit großer Sicherheit nachgewiesen werden.

Bewertung

Abgesehen von der transduodenalen Darstellung des Pankreaskopfes erfolgt die Endosonographie fast immer zur genaueren Klärung eines bereits lokalisierten Befundes. Häufig handelt es sich um endoskopisch identifizierte raumfordernde Prozesse, die von makroskopisch und histologisch unauffälliger Schleimhaut bedeckt und deshalb tieferliegenden Strukturen zuzuordnen sind. Eine weitere Domäne der Endosonographie ist die Beurteilung der Tiefenausdehnung eines endoskopisch identifizierten Prozesses. Mit einigen Geräten ist auch eine Nadelbiopsie des sonographisch identifizierten Befundes möglich. Auf die Möglichkeiten der „Minisonden"-Endosonographie in engen Tumorstenosen, den Pankreasgängen und Gallenwegen wurde bereits hingewiesen.

Durchführung und Komplikationen

Vorbereitung des Patienten wie bei Endoskopie. Komplikationen sind selten und entsprechen denen der Gastroskopie und Koloskopie.

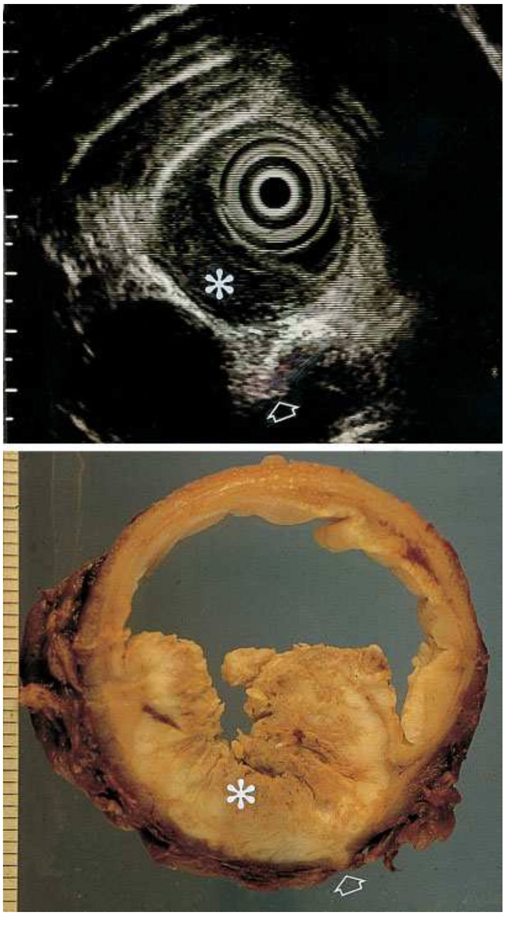


Abb. 3.14 Endosonographie des Ösophagus (360° rotierender Schallkopf) bei einem Ösophaguskarzinom (Sterne); oben: Endosonogramm, unten: korrespondierendes Operationspräparat; der Tumor (Stadium T3) hat die Wandschichten bereits durchbrochen (Pfeile)

Röntgen-Kontrastmitteluntersuchung

Eingesetzt werden
- Röntgen der Speiseröhre
- Röntgen des Magens
- Röntgen des Dünndarms (Selling oder Emonds)
- Röntgen des Kolon (Doppelkontrast oder konventionell)

Prinzip

Neben der einfachen Abdomenübersicht im Stehen oder in Linksseitenlage zum Nachweis freier Luft bei Perforation und von überblähten Darmschlingen bei Ileus (s. Abb. 3.15) steht mit der Kontrastmitteluntersuchung ein Verfahren zur Verfügung, das genauere Aussagen über die Lumenweite und die Schleimhautbeschaffenheit im Gastrointestinaltrakt zuläßt.
Eine Domäne der diagnostischen Radiologie sind Darmveränderungen zwischen dem Treitz-Band und dem Ileum, also dem endoskopisch schwer zugänglichen Dünndarm. Dabei werden die Hohlorgane mit Kontrastmittel (Bariumsulfat, Gastrografin) gefüllt und bei der Doppelkontrasttechnik zusätzlich nach Spasmolyse mit Luft gebläht. Man erhält so eine Abbildung des Oberflächenreliefs der betreffenden Schleimhaut und kann unter Durchleuchtung auch die Motilität während der Passage des Kontrastmittels beurteilen.
Für die meisten klinischen Fragestellungen ist heute die Endoskopie (bei der Beurteilung der Motilität die Manometrie) der radiologischen Kontrastmitteldarstellung in ihrer dia-



Abb. 3.15 Abdomenübersicht ohne Kontrastmittel im Stehen – Zahlreiche luftgefüllte Darmschlingen bei einem Dünndarmileus

gnostischen Aussagekraft überlegen, vor allem da die Endoskopie bei nichteindeutigen Befunden eine Biopsieentnahme erlaubt.

Indikationen

Übersicht siehe Tabelle 3.13.
Grundsätzlich ist die radiologische Darstellung von Abschnitten des Magen-Darm-Trakts mit Kontrastmittel immer dann indiziert, wenn diese mit einem Endoskop nicht erreicht oder passiert (z.B. Tumorstenosen) werden können. Bei Kontraindikationen gegen die mit einer endoskopischen Untersuchung verbundene Luftinsufflation (Perforation eines Hohlorgans) ist die Darstellung mit wasserlöslichem Kontrastmittel ebenfalls eine wichtige Alternativuntersuchung.

Bewertung

Einzelheiten zur Wertigkeit für die Einzelabschnitte des Magen-Darm-Trakts siehe Plus 3.6.

Durchführung

Für eine Kontrastmittelpassageuntersuchung muß das Kontrastmittel entweder geschluckt oder über eine Sonde ins Jejunum instilliert werden. Je nach Fragestellung wird der Weg des Kontrastmittels unter Durchleuchtung kontinuierlich oder in Intervallen verfolgt. Beim Kolonkontrasteinlauf wird das Kontrastmittel peranal instilliert und die Schleimhaut durch Blähen mit Luft entfaltet.

Komplikationen

Bei der Doppelkontrasttechnik ist als Komplikation die Perforation beschrieben, besonders nach vorangegangenen Manipulationen wie Operation, Polypektomie oder Biopsieentnahme. Hieraus ergeben sich auch die Kontraindikationen: Nach einer der o.g. Interventionen sollte auf einen Kontrasteinlauf für einige Tage möglichst verzichtet werden. Auch beim toxischen Megakolon, im akuten Schub einer entzündlichen Darmerkrankung und bei akuter Divertikulitis ist die Perforationsgefahr hoch. Ist die freie Perforation nachgewiesen oder liegt bereits eine diffuse Peritonitis vor, ist der Kolon-Kontrasteinlauf kontraindiziert. Auch bei der Auswahl des Kontrastmittels ist Vorsicht geboten. Bei Gefahr von Aspiration oder Übertritt in Mediastinum und Peritoneum ist Bariumsulfat kontraindiziert und statt dessen ein wasserlösliches resorbierbares jodhaltiges Kontrastmittel zu verwenden (Gastrografin, Urografin).

Tab. 3.13 **Röntgenuntersuchungen im Magen-Darm-Trakt – Indikationen**

Röntgen Ösophagus
- Schluckstörungen
- Achalasie
- chemische Verletzungen
- Raumforderungen und Stenosen
- Ösophagusdivertikel
- Fremdkörper
- Rupturen
- Kontrolle nach endoskopischer Dilatation

Röntgen Magen
- Ulzera, vor allem bei Verdacht auf Perforation
- Fremdkörper
- Stenosen und Raumforderungen
- Motilitätsstörungen

Röntgen Dünndarm
- entzündliche Dünndarmerkrankungen
- Stenosen und Raumforderungen
- Divertikel

Röntgen Kolon
- entzündliche Dickdarmerkrankungen
- Divertikulose
- Stenosen und Raumforderungen

PLUS

3.6 Wertigkeit der Röntgen-Kontrastmitteluntersuchung für die einzelnen Abschnitte des Magen-Darm-Trakts

Ösophagus
Gut geeignet zur Diagnostik von Motilitätsstörungen oder Schluckstörungen, auch zur Abklärung nichtkardialer Thoraxschmerzen; organische Stenosen und Divertikel kommen ebenfalls gut zur Darstellung. Postoperativ kann mit Gastrografin die Dichtigkeit von Anastomosen geprüft werden, ohne daß, wie bei der Endoskopie, die Gefahr der Keimverschleppung ins Mediastinum besteht.

Magen
Gute Darstellung von Fehlbildungen (vor allem bei Kindern). Der Verdacht auf eine Motilitätsstörung, Anastomoseninsuffizienz oder -stenose rechtfertigt ebenfalls die Durchführung einer Kontrastmitteluntersuchung. Seit Einführung der flexiblen Endoskopie ist die Bedeutung der radiologischen Ulkus- und Karzinomdiagnostik weit zurückgegangen.

Duodenum
Die radiologische Ulkus- und Karzinomdiagnostik wurde zugunsten der flexiblen Endoskopie verdrängt. Doppelkontrastuntersuchungen werden präoperativ zur Darstellung der anatomischen Verhältnisse (Pankreas- und Gallenwegschirurgie) durchgeführt, bei Kindern zur Diagnostik angeborener Fehlbildungen.

Dünndarm
Der Dünndarm ist die Domäne der Kontrastmittel-Röntgenuntersuchung, da dieser Darmabschnitt der Endoskopie kaum zugänglich ist. Indikationen sind, je nach Befundlage, unklare Diarrhoe, Verdacht auf Divertikel (Meckel) oder Tumoren (z.B. Karzinoid), Malabsorptionssyndrom und unspezifische abdominelle Beschwerden. Radiologisch lassen sich auch Dünndarmfisteln und -tumoren sowie Stenosen (auch postoperativ) und Briden darstellen. Auch die Ausdehnung eines Dünndarmbefalls bei Morbus Crohn läßt sich mit einer Röntgenkontrastuntersuchung zuverlässig klären.

Dickdarm
Typische Befunde bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Tumoren, zum Teil kommen auch funktionelle Störungen zur Darstellung. Ein therapeutischer Nebeneffekt des wasserlöslichen Kontrastmittels Gastrografin ist seine laxierende Wirkung. Bei Kindern kann ein Kontrasteinlauf zur Reposition einer Invagination führen.

Angiographie

Indikation

Übersicht siehe Tabelle 3.14.
Bei der Angiographie werden nach intravasaler Applikation von Kontrastmittel Gefäßanatomie und Funktion beurteilt. Hierzu sind spezielle Techniken wie digitale Subtraktionsangiographie (DSA) oder superselektive Katheterisierung notwendig (Details s. Lehrbücher der Radiologie). In der Regel geht es in der Gastroenterologie um den Nachweis akuter oder chronischer Gefäßverschlüsse bei intestinaler Ischämie, um die Lokalisation einer Blutungsquelle im Dünndarm, die endoskopisch nicht erreicht werden kann, oder um die präoperative Darstellung der Gefäßanatomie (Normvarianten, Tumorvaskularisation). In manchen Fällen kann in der gleichen Sitzung therapeutisch interveniert (lokale Lyse, Vasodilatatoren, Angioplastie, Embolisation) und so eine Operation umgangen werden.
Bei speziellen Fragestellungen können weiterführende Untersuchungen wie transhepatische Portographie, direkte Splenoportographie, retrograde Lebervenendarstellung oder die Angiographie über einen transumbilikalen Zugang indiziert sein.

Relative Kontraindikationen

- Kontrastmittelunverträglichkeit
- Gerinnungsstörungen
- Hyperthyreose
- Niereninsuffizienz

Komplikationen

In 1 % der Fälle kommt es zu gefäßbedingten Komplikationen (Blutung, Dissektion, Thrombose, 0,1 % Embolie). Kontrastmittelreaktionen (systemisch, lokal bei Paravasat) oder akutes Nierenversagen bei entsprechender Disposition (vorbestehende Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Proteinurie) belasten das Verfahren mit einer Häufigkeit von 1,2 %.

Tab. 3.14 Angiographische Untersuchungen im Magen-Darm-Trakt – Indikationen

Mesenterikographie
– Lokalisation einer Blutungsquelle im abhängigen Gefäßgebiet (Nachweis möglich bei Blutungsintensität von 0,5–1 ml/min)
– Ischämiediagnostik (Verschlußlokalisation, Unterscheidung zur „Non-occlusiven“-Form, Darstellung von Kollateralen)
– direkte therapeutische Intervention (z. B. Angioplastie einer Gefäßstenose, Papaverininfusion bei nicht-occlusiver mesenterialer Ischämie)
– Venenthrombose
– Gefäßmalformationen (Angiodysplasie, AV-Malformation, mesenteriale AV-Fistel, Aneurysmen)
– Tumorangiographie
– postoperative Kontrolle nach Shunt-Operation bei portaler Hypertonie
Zöliakographie
– präoperative Lebergefäßdarstellung (Shunt-Operation, Lebertransplantation, Tumorchirurgie, Gefäßmalformationen)
– präoperativ vor Pankreaseingriffen
– Lokalisation endokriner Pankreastumoren
– Milzarterienaneurysmen
– Milztumoren

CT und MRT

CT und MRT werden vor allem zur Abklärung und Differentialdiagnostik raumfordernder Prozesse im Bereich des Abdomens und Retroperitoneums eingesetzt. Wegen des größeren technischen Aufwands und der höheren Kosten erfolgt ein CT meist nach einer vorausgegangenen Ultraschalluntersuchung. Während sich im CT Verkalkungen mit großer Sicherheit nachweisen lassen, stellen sich im MRT Gefäßverläufe besser dar; seit einiger Zeit wird die MRT auch zur Darstellung des Pankreasgangs und der Gallenwege eingesetzt. Schwerpunktmäßig wird die CT-Untersuchung genutzt zum Tumorstaging, besonders wenn es um die Frage der Infiltration in Nachbarorgane oder Gefäße geht, sowie zur Diagnostik von Fernmetastasen, zur OP-Planung und zur Tumornachsorge. Auch die Differentialdiagnose parenchymatöser Pankreaserkrankungen ist eine Domäne des CT.

Funktionsdiagnostik (außer Motilitätsuntersuchungen)

Untersuchungen der Magenfunktion

pH-Metrie

Die Bestimmung des pH im Ösophagus und Magen wird meist als 24-Stunden-Untersuchung über eine nasale Sonde durchgeführt, die mit einem elektrochemischen Element die H^+-Ionen-Konzentration bestimmt. Die gemessenen Werte werden gespeichert und am Ende der Testphase ausgewertet. Je nach Fragestellung wird die pH-Sonde im Ösophagus (etwa 5 cm oberhalb der Kardia) plaziert und dient dem Nachweis eines Refluxes von Magensäure in den Ösophagus. Alternativ wird die Sondenspitze in den Magen plaziert (ca. 8 cm distal der Kardia) und bestimmt die Säureproduktion semiquantitativ. Die pH-Metrie hat vor allem bei der Refluxdiagnostik und zur Überprüfung des Therapieerfolges von magenresezierenden Eingriffen die Magensaftsekretionsanalyse weitgehend verdrängt.

Magensaftsekretionsanalyse

Bei der Magensaftsekretionsanalyse wird nach Plazierung einer Sonde das Sekret in Linksseitenlage des Patienten im Abstand von 15 Minuten aspiriert und die Gesamtsäuremenge durch Titration bestimmt. Alternativ kann auch die In-vivo-Titration durchgeführt werden. Der Patient muß vor der Untersuchung 12 Stunden nüchtern sein (einschließlich Nikotinkarenz), Sekretionshemmer sollen mind. 72 Stunden vorher abgesetzt werden.
Durchgeführt wird die Quantifizierung der Magensäuresekretion heute fast nur noch bei Verdacht auf das Vorliegen eines Gastrinoms und zur Kontrolle nach Magenteilresektion oder Vagotomie sowie zum Nachweis einer Hypochlorhydrie.

Untersuchungen der exokrinen Pankreasfunktion

Chymotrypsin und Elastase im Stuhl

Die vom Pankreas sezernierte Chymotrypsinmenge ist zu etwa 5% in aktiver Form im Stuhl noch nachweisbar. Es werden drei verschiedene Stuhlproben gemessen, ohne daß der Patient unter oraler Substitution mit Pankreasenzymen stehen darf. Bei normaler Pankreasfunktion findet man eine Chymotrypsin-Aktivität von >6U/g Stuhl, bei exokriner Pankreasinsuffizienz liegt die Aktivität <3U/g. Bei Durchfallerkrankungen anderer Art finden sich ebenfalls pathologische Werte.
Nach einem ähnlichen Prinzip wird die Bestimmung der Elastase im Stuhl eingesetzt. Letztere scheint gegenüber der Chymotrypsinausscheidung sensitiver und vor allem spezifischer, ist aber auch teurer. Ein Absetzen der Enzymsubstitution beim Patienten ist vor der Elastasebestimmung nicht erforderlich.

Pankreolauryltest im Serum oder Urin

Das Prinzip beim Pankreolauryltest beruht darauf, daß Fluorescein-Dilaurat spezifisch von Pankreas-Esterasen gespalten wird. Der Patient nimmt die Substanz als Kapsel mit einer definierten Testmahlzeit auf, die Freisetzung und Resorption von Fluorescein nach Abspaltung im Darm durch Pankreas-Esterasen wird dann photometrisch im Serum nach bestimmten Zeitintervallen bestimmt (s. Abb. 3.16); alternativ wird die Gesamtmenge im 10h-Sammelurin bestimmt und verglichen mit der Ausscheidung nach Gabe von reinem Fluorescein-Na. Diese zweite Messung dient zur Korrektur intraindividuell unterschiedlicher Resorptionskinetiken des Fluoresceins und einer unterschiedlichen renalen Elimination. Der Pankreolauryltest erfaßt eine ausgeprägte exokrine Pankreasinsuffizienz bei erniedrigtem Anstieg von Fluorescein in Serum oder Urin.

Stuhlfettanalyse

Nach einer Phase konstanter oraler Fettzufuhr von etwa 80–100g/d wird über drei Tage der Stuhl des Patienten gesammelt. Bei einer exokrinen Pankreasinsuffizienz mit mehr als 90% Funktionsverlust steigt die ausgeschiedene Fettmenge pro Gramm Stuhlfeuchtgewicht meßbar an (Fettmaldigestion). Da das Fett aus dem Gesamtstuhl zur Messung extrahiert werden muß und nicht etwa aus Einzelproben bestimmt wird wie bei der Elastase und Chymotrypsinbestimmung, ist diese Methode weitgehend verlassen worden. Einen indirekten Hinweis auf die Fettassimilation über mehrere Wochen liefert die Bestimmung von β-Karotin im Serum. Sie ist spektrophotometrisch sehr einfach zu messen und ein guter Parameter zur Erfassung einer Steatorrhoe.

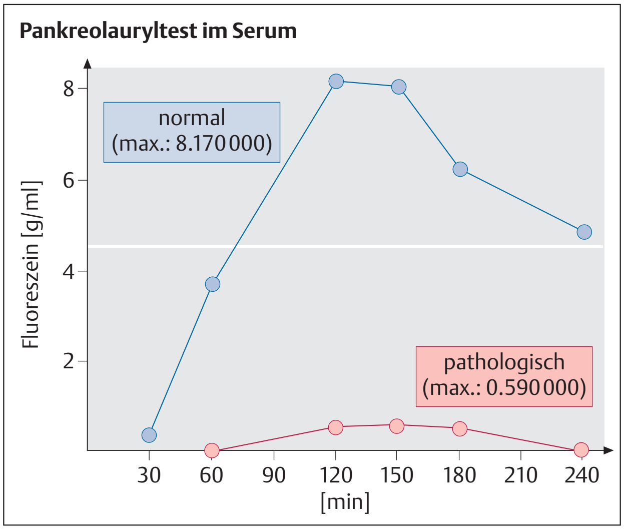


Abb. 3.16 Pankreolauryltest im Serum

Stuhlgewicht

Beim Gesunden beträgt das normale Stuhlgewicht bei gemischter Kost etwa 50–200g/d. Liegt eine Malassimilation vor, z.B. bei exokriner Pankreasinsuffizienz, ist das Stuhlgewicht auf mehr als 300g/d erhöht.
Weitere Untersuchungen siehe Plus 3.7.

Untersuchungen bei Malassimilationssyndromen

H_2-Atemtest

Im menschlichen Körper wird bei keinem Stoffwechselvorgang Wasserstoff gebildet. Das Prinzip der Wasserstoffatemtests beruht darauf, daß nichtresorbierte Kohlenhydrate im Darm (physiologischerweise nur im Kolon) bakteriell fermentiert werden, wobei freier Wasserstoff entsteht, der in der Atemluft nachweisbar wird. Unter normalen Bedingungen ist die Kohlenhydratabsorption im Darm fast vollständig, so daß kaum Kohlenhydrate das Kolon erreichen. Je nach Testsubstanz werden verschiedene Störungen untersucht (s. Abb. 3.17).
Bei der oralen Gabe von Laktose kommt es nur dann zu einem Anstieg von Wasserstoff in der Atemluft, wenn ein Laktasemangel im Dünndarm vorliegt und die Laktose ungespalten und nichtresorbiert das Kolon erreicht oder eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms vorliegt. Manche Patienten haben gleichzeitig mit dem H_2-Anstieg in der Atemluft nach Laktosegabe auch eine Diarrhoe.
Verwendet man den vom Darm nicht resorbierbaren synthetischen Zucker Laktulose als Testsubstanz, kann man die Transitzeit zwischen oraler Aufnahme und dem Erreichen des Kolons im H_2-Atemtest bestimmen. Laktulose kann vom menschlichen Körper nicht gespalten werden und steht deshalb in jedem Fall für die bakterielle H_2-Produktion zur Ver-

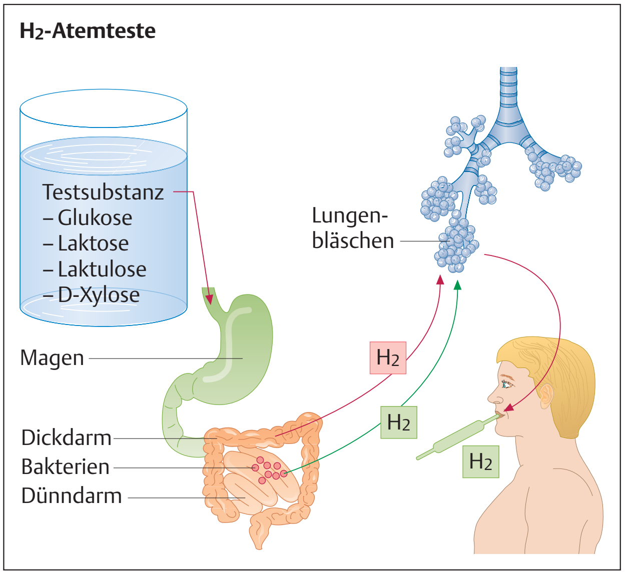


Abb. 3.17 H_2-Atemtest – Prinzip

fügung. Der H_2-Anstieg fällt mit der Passage ins Zökum zusammen.
Bei der Gabe von Glukose ist normalerweise nicht mit einem meßbaren H_2-Anstieg zu rechnen, da Glukose sofort im Dünndarm resorbiert wird. Leidet der Patient unter einer bakteriellen Besiedlung des Dünndarms, so kommt es schon dort zu einer H_2-Produktion und einem frühen H_2-Anstieg in der Atemluft.
Alle H_2-Atemtests sind nichtinvasiv und in der Klinik leicht durchzuführen. Sie beruhen allerdings auf dem Prinzip der Verstoffwechselung von Mono- und Disacchariden durch Bakterien, die Wasserstoff produzieren. Liegt beim Patienten eine Bakterienflora vor, die keinen Wasserstoff bildet (ca. 10%), oder wurde die Bakaterienflora durch Antibiotika oder Darmspülung verändert, kommt es zu entsprechend verfälschten Testresultaten.
Hinweis: Bei einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms fallen alle 3 Tests pathologisch aus.

Xyloseabsorptionstest

Nach oraler Gabe von 25 g Xylose wird die Ausscheidung im Urin bestimmt. Normal ist eine Xyloseausscheidung im 5 h-Sammelurin > 4 g. Der Test ist relativ unspezifisch, weist aber bei pathologischem Ergebnis auf eine Resorptionsstörung im oberen Dünndarm hin und korreliert grob mit der Dünndarmoberfläche.

Schilling-Test

Zur Diagnostik von Malabsorptionssyndromen wird noch ^{57}Co-markiertes Vitamin B_{12} zusammen mit Intrinsic-factor oral verabreicht. Die körpereigenen Speicher werden durch 1 mg Vitamin B_{12} (nicht markiert) i.m. gesättigt. Im 24 h-Sammelurin werden bei normaler Resorption dann mehr als 8% der oral aufgenommenen Dosis ausgeschieden. Ist die Ausscheidung vermindert, muß eine Resorptionsstörung im terminalen Ileum vorliegen.
Weitere Untersuchungen siehe Plus 3.8.

Untersuchungen bei enteralem Eiweißverlust

Fäkale α_1-Antitrypsin-Clearance

Aus dem Gewicht eines 72 h-Sammelstuhls, der α_1-Antitrypsin-Konzentration im Stuhl und der Konzentration im

PLUS

3.7 Untersuchungen der exokrinen Pankreasfunktion

Sekretin-Pankreozymin-Test
Die exokrine Pankreasfunktion kann über die Bestimmung von Enzymaktivitäten und Bikarbonatmenge im Duodenalsekret abgeschätzt werden. Hierzu wird eine mind. zweilumige Sonde so plaziert, daß der Magensaft möglichst vollständig nach außen abgeleitet wird, um eine undefinierte Stimulation zu vermeiden. Das andere Lumen liegt so vor dem Treitz-Band, daß das Duodenalsekret im Abstand von 15 Minuten aspiriert werden kann; eventuelle Verluste werden über die Wiederfindungsrate eines nicht absorbierbaren Markers (PEG, Phenolrot) korrigiert.
Wertigkeit: Objektivierung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Wegen des mit der Methode verbundenen Aufwands wird diese direkte Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion heute fast nur noch in klinischen Zweifelsfällen und zur Evaluation anderer, weniger aufwendiger, indirekter Testmethoden eingesetzt (z. B. Chymotrypsin oder Elastaseausscheidung im Stuhl). Obwohl es sich beim Sekretin-Pankreozymin-Test um das genaueste Verfahren zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz handelt, wird diese Untersuchung heute nur an spezialisierten Zentren für klinische Studien eingesetzt.

Lundh-Test
Im Prinzip wird der Lundh-Test wie der Sekretin-Pankreozymin-Test durchgeführt. Die Stimulation erfolgt aber nicht durch synthetische Peptidhormone, sondern durch eine definierte Testmahlzeit (Lundh-Testmahlzeit). Durch diesen physiologischen Stimulus wird gleichzeitig der Einfluß intakter Innervierung und Passage miterfaßt. Die gemessenen Parameter geben Aufschluß über die exokrine Pankreasfunktion.

3.8 Untersuchungen bei Malassimilationssyndromen

$^{13}CO_2$($^{14}CO_2$)-Glykocholat-Atemtest
Gallensäuren können bakteriell dekonjugiert und abgebaut werden. Bei einer bakteriellen Dünndarmbesiedlung ist dies der Fall. Oral verabreichte ^{13}C-markierte Gallensäuren führen dann bei der Dünndarmpassage zu einem Anstieg von $^{13}CO_2$ in der Atemluft. Liegt eine Gallensäurenmalabsorption vor, tritt ein $^{13}CO_2$-Anstieg erst bei der Passage ins Kolon auf. Dieser Test wird heute fast ausschließlich mit dem nichtradioaktiven Isotop ^{13}C durchgeführt und nicht mehr mit dem radioaktiven ^{14}C.

^{75}Se-HCAT-Test
Selen-75-markierte Homotaurocholsäure wird oral verabreicht und die Radioaktivität über dem Abdomen gemessen. Pathologisch ist ein schneller Abfall der Aktivität, dies weist auf eine gestörte Gallensäurenreabsorption im terminalen Ileum hin.

Serum läßt sich die Clearance berechnen. Normal ist eine Clearance von < 35 ml/d. Mit dieser Methode läßt sich der enterale Eiweißverlust berechnen.

Hormonbestimmungen

Bei verschiedenen endokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts können die Konzentration von Peptidhormonen im Plasma deutlich erhöht sein.

- Gastrin: normal < 100 µg/l
  - erhöht beim Gastrinom, nach Vagotomie, unter Protonenpumpenblockern
- VIP: normal < 100 mg/l
- pankreatisches Polypeptid (PP): normal < 100 pmol/l
  - erhöht bei verschiedenen endokrinen Tumoren
- GIP: normal 8–10 pmol/l

Andere meßbare Hormone sind Enteroglukagon, Motilin, Neurotensin, Bombesin und Somatostatin

3.1.3 Motilitätsstörungen/Funktionelle Syndrome

Jürgen Barnert, Maximilian Bittinger, Thomas Eberl, Martin Wienbeck

Ösophagus

Jürgen Barnert und Martin Wienbeck

Die verschiedenen Ösophagusmotilitätsstörungen lassen sich durch die Manometrie zuverlässig erkennen und abgrenzen.
Klassische Ösophagusspasmen imponieren als mehrgipflige repetitive Kontraktionen von abnormer Höhe (> 180 mmHg) und Dauer (> 6 s) (s. Abb. 3.19). Bei unauffälliger Ruhemanometrie können durch Edrophonium (Tensilon, 80 µg/KG i. v.) in 18–30 % der Fälle bei nichtkardialen Brustschmerzen Ösophagusspasmen zusammen mit den typischen Beschwerden provoziert werden. Mit der Entwicklung miniaturisierter elektronischer Druckaufnehmer ist es möglich, den Druck im Ösophagus über mehr als 24 Stunden aufzuzeichnen. Der Stellenwert der Langzeitmanometrie in der Diagnostik des nichtkardialen Brustschmerzes und speziell der Ösophagusspasmen ist noch nicht geklärt.

Achalasie

Auf einen Blick

Synonym: idiopathischer Megaösophagus, Kardiospasmus (beides nicht mehr gebräuchlich)
englisch: achalasia

Die Achalasie ist charakterisiert durch das Symptom der Dysphagie und durch zwei objektivierbare Befunde: Erstens bleibt die vollständige Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters beim Schlucken aus, und zweitens beobachtet man statt peristaltischer Kontraktionen nur simultane, meist schwache Kontraktionen im distalen Ösophagus. Ursache ist eine Degeneration von Neuronen im Plexus myentericus möglicherweise immunologischer Genese. Die jährliche Inzidenz wird mit 0,5–1 Patienten pro 100000 Einwohner angegeben. Beide Geschlechter sind in gleichem Maße betroffen. Die Erkrankung tritt in jedem Alter auf, bei Kindern jedoch nur selten. Die Therapie der Wahl ist die pneumatische Dilatation des unteren Ösophagussphinkters. Nur wenn diese Therapiemaßnahme wiederholt ohne Erfolg angewendet wurde, ist eine chirurgische Intervention (Myotomie) angezeigt.
Wichtig: Bei bis zu 7 % der Achalasiekranken kommt es auch nach erfolgreicher Behandlung zu Ösophaguskarzinomen, d. h. 7 mal häufiger als bei der Normalbevölkerung.

Grundlagen

Ätiopathogenese

Die Ursache der Achalasie ist noch nicht geklärt (Ausnahme: Chagas-Krankheit, chronisches Stadium).
Pathologisch-anatomisch ist die Achalasie durch eine Reduktion der Ganglienzahl im Plexus myentericus der Speiseröhre charakterisiert. Durch eine Degeneration inhibitorischer Neuronen im Bereich des unteren Ösophagussphinkters bleibt dessen Relaxation aus. Die Folge ist eine Dauerkontraktion des glattmuskulären unteren Ösophagussphinkters. Im Ösophagus selbst kommt es mit zunehmendem Ganglienverlust zu einer Dilatation und zu Aperistaltik, wobei die Speiseröhrenweite gelegentlich monströse Ausmaße annehmen kann (sog. Megaösophagus). Die glatte Muskulatur des Ösophagus selbst ist nicht betroffen.
Die Achalasie scheint nicht auf den Ösophagus beschränkt zu sein: Mit speziellen Untersuchungsmethoden lassen sich bei Achalasiepatienten eine gestörte Relaxation des Magenfundus und bei einzelnen Patienten auch Zeichen einer kardialen autonomen Neuropathie nachweisen. Klinische Bedeutung haben diese extraösophagealen Manifestationen nicht.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Das führende Symptom bei der Achalasie ist die Dysphagie. Diagnostisch wertvoll in Hinblick auf die Abgrenzung zu organischen Ursachen der Dysphagie (peptische Ösophagusstenose, Karzinom) ist die Angabe der Patienten, daß feste und flüssige Speisen gleichermaßen Probleme beim Schluk-

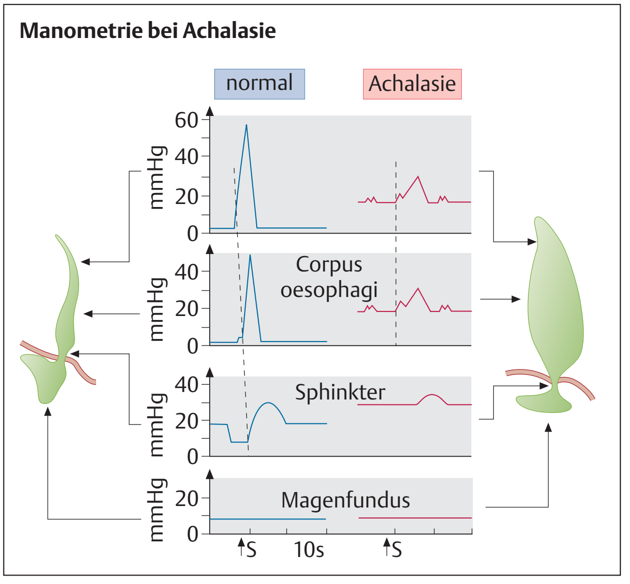


Abb. 3.18 Manometrischer und Röntgenbefund bei Achalasie im Vergleich zum normalen Ösophagus (schematisch)

ken bereiten. Starker Gewichtsverlust innerhalb kurzer Zeit ist untypisch für eine Achalasie und muß entweder an ein Ösophaguskarzinom oder an eine sekundäre Achalasie bei einem Malignom (auch extraösophageal) denken lassen.
Im Krankheitsverlauf kommt Regurgitation unverdauter Nahrung hinzu, was oft fälschlicherweise als Erbrechen bezeichnet wird. Nächtliche Regurgitation begünstigt die Entwicklung bronchopulmonaler Komplikationen wie rezidivierender Bronchitiden und Aspirationspneumonien.
Retrosternale Schmerzen sind nicht typisch für die „klassische" Achalasie. Sie weisen auf die Sonderform der hypermotilen Achalasie (englisch: vigorous achalasia) hin. Diese Variante der Achalasie ist gekennzeichnet durch besonders kräftige und repetitive simultane Kontraktionen (Spasmen) im tubulären Ösophagus.

Diagnostisches Vorgehen

Im Vordergrund steht der Ausschluß einer organischen Engstellung oder einer sekundären Achalasie, z. B. bei einem Kardiakarzinom durch Endoskopie oder Kontrastmitteluntersuchung (Bariumschluck, s. Abb. 3.18). Diagnostisch wegweisend im Thoraxübersichtsbild sind

- verbreiterte Mediastinalsilhouette (Megaösophagus)
- Flüssigkeitsspiegel im hinteren Mediastinum
- fehlende Magen-Luftblase

Sicherung der Diagnose

Die Ösophagusmanometrie erlaubt nicht nur eine differentialdiagnostische Abgrenzung der Achalasie gegenüber anderen Ösophagusmotilitätsstörungen, sondern auch die zuverlässige Erkennung von Frühformen.
Charakteristisch für die Achalasie sind

- fehlende oder unvollständige Erschlaffung des unteren Ösphagussphinkters beim Schluckakt
- keine peristaltischen, sondern simultan ablaufende Kontraktionen im tubulären Ösophagus, die mit zunehmender Krankheitsdauer schwächer werden
- positiver Ruhedruck im Ösophagus (infolge des behinderten Abflusses verschwindet der physiologischerweise negative Druckgradient von der Speiseröhre zum Magen)

Therapie

Ziel der Therapie bei der Achalasie ist eine Verbesserung der Speiseröhrenentleerung. Dabei soll eine Sphinkterinsuffizienz mit nachfolgendem gastroösophagealem Reflux vermieden werden. Eine kausale Therapie mit Wiederherstellung der Speiseröhrenperistaltik ist nicht möglich.

Pneumatische Dilatation

Therapie der Wahl ist bei der Achalasie die pneumatische Dilatation des unteren Ösophagussphinkters. In 70–80 % der Fälle kommt es zu einem dauerhaften Behandlungserfolg mit entscheidender Besserung oder völligem Verschwinden der Dysphagie und Regurgitation. Um den Druck im unteren Ösophagussphinkter dauerhaft zu senken, muß dieser auf mindestens 3 cm aufgedehnt werden. Der Maximaldurchmesser der verwendeten Ballons darf aber 4 cm nicht überschreiten, will man das Perforationsrisiko auf ein vertretbares Maß reduzieren. Bei unzureichendem Therapieerfolg oder bei einem Rezidiv kann die Dilatation bis zu 3mal wiederholt werden. Perforationen im unteren Ösophagusdrittel werden bei bis zu 3 % der Patienten beobachtet. Spätkomplikationen wie eine sekundäre Refluxösophagitis als Folge einer zu starken Sphinkterdehnung sind sehr selten.

Operatives Vorgehen

Bei Versagen der pneumatischen Dilatation muß die Indikation zur operativen Therapie rechtzeitig und nicht erst bei Auftreten eines Megaösophagus gestellt werden. Die Opera-

Differentialdiagnose

DD 3.1 Differentialdiagnose Achalasie

Erkrankungen	Befund/Hinweise
Kardiakarzinom	diagnostisch wegweisend: Endosonographie; achalasietypische Manometriebefunde schließen ein Kardiakarzinom nicht aus!
sekundäre Achalasie	paraneoplastisches Syndrom (Pankreas-, Bronchial-, Prostatakarzinom, Lymphome)
peptische Stenose Amyloidose chronische intestinale Pseudoobstruktion diffuser Ösophagusspasmus Chagas-Krankheit	Anamnese, Röntgen, Endoskopie , Ösophagusmanometrie

tion wird als vordere longitudinale Myotomie (nach Gottstein-Heller) durchgeführt. In erfahrenen Händen sind mit dieser Methode sehr gute Ergebnisse zu erzielen. Andererseits stehen Erfolgsraten von 64–88% (bezüglich der Dysphagie) Berichte von bis zu 52% einer postoperativen Refluxösophagitis gegenüber. Lecks und Fisteln komplizieren in ca. 2% die Myotomie.

Endoskopie

Ein neues endoskopisches Therapieverfahren ist die lokale Injektion von Botulinus-Toxin (z.B. 4x80E Dysport) in den unteren Ösophagussphinkter. Injektion des Botulinustoxin verhindert die Freisetzung von Azetylcholin aus den noch vorhandenen exzitatorischen Neuronen des Plexus myentericus und setzt damit den Muskeltonus im unteren Ösophagussphinkter herab. Die Erfolgsraten sind ähnlich wie bei der pneumatischen Dilatation, wobei die Injektion in der Regel nach einem halben Jahr wiederholt werden muß. Der Stellenwert dieses in der Neurologie beim Torticollis und Blepharospasmus erfolgreichen Therapieprinzips ist bei der Achalasie noch nicht ganz klar.

Medikamentöse Behandlung

Mit Substanzen wie Kalziumantagonisten (z.B. Adalat), Nitraten (Nitrolingual) oder Molsidomin (Corvaton), die zur Gefäßdilatation verwendet werden, läßt sich der Druck des unteren Ösophagusphinkters temporär herabsetzen. Die Substanzen sind für eine Dauertherapie wenig geeignet (meist nur kurzfristiger Effekt) und sollten wegen der unzuverlässigen Ösophaguspassage sublingual oder als Spray verabreicht werden; unerwünschte Wirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindel und Hautrötung.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Der Patient muß wissen, daß auch nach erfolgreicher Therapie keine völlige Normalisierung der Schluckfunktion zu erwarten ist. Ein Rest von Dysphagie kann persistieren. Auf die Notwendigkeit von endoskopischen Kontrollen (Malignomrisiko) muß hingewiesen werden.

Ösophagusspasmus

englisch: diffuse esophageal spasm

Das Krankheitsbild des diffusen Ösophagusspasmus ist definiert durch nichtperistaltisch ablaufende, d.h. simultane Ösophaguskontraktionen. Klinische Manifestationen sind retrosternale Schmerzen und/oder Dysphagie. Diagnostisch wegweisend ist der manometrische Befund.

Grundlagen

Epidemiologie

Zur Häufigkeit dieses Krankheitsbildes gibt es bisher nur Schätzungen, die sich auf das Problem des nichtkardialen Brustschmerzes beschränken: Bei ca. ⅓ aller Herzkatheteruntersuchungen findet man koronarangiographische Befunde, die die Angina pectoris der untersuchten Patienten nicht erklären. Etwa 10% dieser Patienten haben manometrisch nachweisbare Ösophagusspasmen. Frauen scheinen häufiger als Männer betroffen zu sein, das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 40.–70. Lebensjahr.

Ätiopathogenese

Ösophagusspasmen können nicht nur idiopathisch, sondern auch sekundär als Folge eines gastroösophagealen Refluxes vorkommen. Befunde bei nichtorganisch bedingter Dysphagie deuten darauf hin, daß die nachweisbaren Ösophagusspasmen Folge eines gestörten peristaltischen Reflexes sein könnten. Bläht man bei diesen Patienten im Ösophagus einen Ballon auf, so kommt es nicht wie bei Gesunden zu einer Erschlaffung des distal davon gelegenen Ösophagusabschnitts, sondern vielmehr zu Spasmen distal des Ortes der Dehnung.
Pathologisch-anatomisch ist die Muskulatur des Ösophagus verdickt, ultrastrukturell aber normal. Das nicht selten gemeinsame Vorkommen von Ösophagusspasmus mit der sog. „small-vessel-disease" des Herzens und dem Mitralklappenprolaps wird als Indiz für einen generalisierten Defekt der glatten Muskulatur gewertet.
Neuere Forschungsergebnisse werfen die gründsätzliche Frage auf, ob es sich bei den Ösophagusspasmen um ein primäres Phänomen handelt oder um ein motorisches Epiphänomen bei Hypersensitivität gegenüber viszeralen Schmerzreizen. Möglicherweise ist die Pathogenese polyätiologisch und deshalb so schwer als Entität zu fassen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Oft ist die manometrische Diagnose ein Zufallsbefund. Manche Patienten geben selbst auf intensives Nachfragen keine Symptome an. Am häufigsten wird über Brustschmerzen geklagt, die in Form und Ausstrahlung nicht selten eine Angina pectoris imitieren können. Teilweise imponieren die Schmerzen als Sodbrennen. Auslösend kann die Nahrungsaufnahme sein, besonders kalte und/oder kohlensäurehaltige Getränke. In ca. ⅓ der Fälle klagen die Patienten über Dysphagie; die Einklemmung eines Speisebolus kann oft nur durch Nachtrinken überwunden werden. Regurgitation unverdauter Nahrung kommt kaum vor, ebensowenig eine Aspiration in die Atemwege. Da nennenswerter Gewichtsverlust die Ausnahme ist, muß hier an eine organische Ursache der Dysphagie oder an eine Achalasie gedacht werden.

Diagnostisches Vorgehen

Der endoskopische Ausschluß einer organischen Erkrankung der Speiseröhre (benigne oder maligne Stenose, Entzündungen) steht diagnostisch an erster Stelle. Bei der Ösophagoskopie können nur gelegentlich spontane oder provozierte (Luftinsufflation) Spasmen beobachtet werden. Die Röntgendiagnostik ist diagnostisch ergiebiger. Im Anfall wird die Kontrastmittelsäule durch die Spasmen korkenzieherartig oder perlschnurartig deformiert (s. Abb. 3.19). Kontrastmittelgetränkte Gelatinekugeln objektivieren die von Patienten beklagte Dysphagie und Impaktion von Speisen. Organische Stenosen können durch die Kontrastmitteluntersuchung nachgewiesen und diagnostisch eingeordnet werden; der Vorteil der Endoskopie liegt in der Möglichkeit zur Entnahme von Gewebeproben.
Diagnostisch aufwendiger ist die Szintigraphie. Die verzögerte Passage der mit 99m Technetium (HWZ 6h) radioaktiv markierten flüssigen Testmahlzeit läßt Ösophagusspasmen gut erkennen.

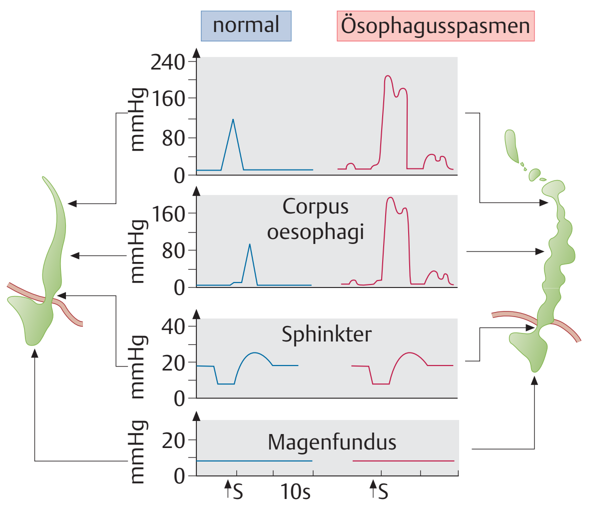


Abb. 3.19 Manometrischer und Röntgenbefund bei diffusen Ösophagusspasmen im Vergleich zum normalen Ösophagus (schematisch)

Differentialdiagnose Ösophagusspasmus

Die differentialdiagnostischen Überlegungen sind ähnlich wie bei der Achalasie. Zusätzlich sollte mittels einer Langzeit-pH-Metrie eine gastroösophageale Refluxkrankheit ausgeschlossen werden. Wichtige Voraussetzung zur Diagnosestellung eines nichtkardialen Brustschmerzes ist natürlich der definitive Ausschluß einer koronaren Herzkrankheit. Kompliziert wird die Situation aber dadurch, daß manche Patienten mit einer koronaren Angiopathie gleichzeitig auch Ösophagusspasmen aufweisen und daß saurer gastroösophagealer Reflux den Koronartonus erhöhen und den Koronarfluß drosseln kann.

Therapie

Wichtig ist es zunächst, den Patienten von der Harmlosigkeit seiner Beschwerden zu überzeugen. Sollte eine medikamentöse Therapie auf Grund des Leidensdrucks notwendig werden, genügt oft schon die sublinguale Gabe von Nitrolingual oder Adalat zur Anfallskupierung. Obwohl Kalziumantagonisten die objektiven manometrischen Befunde bessern, konnte ein reproduzierbarer therapeutischer Effekt in wissenschaftlichen Studien bisher nicht nachgewiesen werden. Bei gleichzeitigem Nachweis von Ösophagusspasmen und pathologischem gastroösophagealem Reflux sollte zunächst die Refluxkrankheit effektiv mit säurehemmenden Medikamenten (z. B. Protonenpumpenhemmern) behandelt werden.
Dilatation mit Bougies bringt manchmal eine Besserung, vor allem wenn Dysphagie das Leitsymptom darstellt. Mit unterschiedlichem Erfolg wurde auch eine Längsmyotomie des Ösophagus durchgeführt.

Verlauf und Prognose

Die Prognose ist prinzipiell gutartig. Die Beschwerden können aber in ausgeprägten Fällen die Lebensqualität beeinträchtigen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Der Patient muß von der Harmlosigkeit der Beschwerden überzeugt werden. Die Ursache der Beschwerden sollte in leicht verständlicher Weise erklärt werden.

Hyperkontraktiler Ösophagus

Synonym: Nußknacker-Ösophagus
englisch: nutcracker esophagus

Von einem hyperkontraktilen Ösophagus spricht man bei peristaltisch ablaufenden, aber abnorm kräftigen Kontraktionen. Das Krankheitsbild ist nur manometrisch zu diagnostizieren. Es ist umstritten, ob es sich um ein eigenständiges Krankheitsbild oder nur um eine Anomalie handelt. Hyperkontraktile Ösophaguskontraktionen werden bei ca. ⅓ aller Patienten mit nichtkardialem Brustschmerz beobachtet.

Pathogenese

Es wird diskutiert, ob die abnorm kräftigen und lang andauernden Kontraktionen eine Ischämie der Ösophaguswand und damit die Brustschmerzen auslösen. Die Pathogenese dieser Motilitätsanomalie ist unklar. Möglicherweise ist sie Ausdruck einer gewissen „Irritabilität“ des Ösophagus auf verschiedene Reize (z. B. Streß). Der Ausdruck „irritabler Ösophagus“ (englisch: irritable oesophagus) wurde in Analogie zum Syndrom des irritablen Darms geprägt.

Diagnostisches Vorgehen

Die abnorm kräftigen und langandauernden Kontraktionen in der Manometrie werden mit der Entstehung des nichtkardialen Brustschmerzes in Verbindung gebracht. Da die Kontraktionen peristaltisch ablaufen, klagen die Patienten nicht über eine Dysphagie.
Endoskopie und Röntgen können zur Diagnose nichts beitragen, ebenso nicht die Ösophagusszintigraphie, da der peristaltische Ablauf nicht gestört ist. Trotzdem sollte endoskopisch eine Refluxösophagitis als Ursache ausgeschlossen werden. Ergibt die Ösophagoskopie einen unauffälligen Schleimhautbefund, sollte ergänzend eine ösophageale Langzeit-pH-Metrie durchgeführt werden, um einen symptomatischen gastroösophagealen Reflux auszuschließen. Differentialdiagnostisch muß bei Brustschmerzen an eine koronare Herzkrankheit gedacht werden.

Therapeutisches Vorgehen

Eine effektive Therapie ist nicht bekannt. Kalziumantagonisten und Nitrate zeigen keinen gesicherten Therapieerfolg. Bei Nachweis eines pathologischen gastroösophagealen Refluxes sollte ein Therapieversuch mit einem effektiven Säurehemmer über mindestens 8 Wochen erfolgen. Patienten mit hohem Leidensdruck sprechen nicht selten auf trizyklische Antidepressiva in niegriger Dosierung (z. B. 25–50 mg/d Imipramin, Tofranil) gut an.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Der Patient muß von der Harmlosigkeit seiner Beschwerden überzeugt werden. Dies setzt natürlich voraus, daß eine koronare Herzkrankheit ausgeschlossen wurde.

Beteiligung des Ösophagus bei Systemkrankheiten

Systemische Erkrankungen wie Kollagenosen gehen häufig mit einer Beteiligung der Speiseröhre, die nicht immer symptomatisch sein muß, einher (s. Tab. 3.15). Je nach Beteiligung der glatten und/oder der quergestreiften Muskulatur treten Kontraktionsanomalien im proximalen und/oder distalen Ösophagus auf.

Pathogenese

Die Pathogenese der Ösophagusbeteiligung ist bei den einzelnen Krankheitsbildern sehr unterschiedlich. Bei der Sklerodermie kommt es zu einer Atrophie und Fibrose der glatten Muskulatur, was die im Endstadium fehlende Peristaltik erklärt. Daneben scheinen bei der Sklerodermie die Neuronen des Plexus myentericus schon sehr früh geschädigt zu werden. Bei den übrigen Kollagenosen wird neben der neurogenen Schädigung eine myogen-entzündliche Pathogenese diskutiert.
Die fehlende Druckbarriere am unteren Ösophagussphinkter begünstigt bei gleichzeitig fehlender Peristaltik im tubulären Ösophagus eine meist ausgeprägte gastroösophageale Refluxkrankheit. Diese verläuft insbesondere bei der Sklerodermie nicht selten kompliziert. Die Motiliätsstörungen bei Myopathien und bei Myositiden erklären sich aus der Grundkrankheit.

Tab. 3.15 **Erkrankungen, die mit einer Beteiligung des Ösophagus einhergehen**

Kollagenosen
- Sklerodermie
- Morbus Behçet
- Sharp-Syndrom
- Panarteriitis nodosa
- chronische Polyarthritis

Stoffwechselkrankheiten
- Diabetes mellitus mit fortgeschrittener autonomer Neuropathie
- Hypothyreose
- Amyloidose

weitere
- chronische intestinale Pseudoobstruktion
- Myopathien
- Myositis
- Myasthenia gravis

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Führendes Symptom ist die Dysphagie. Ösophagusbeteiligung bei Kollagenosen ist meist asymptomatisch. Eine neu auftretende Dysphagie bei der Sklerodermie ist höchst verdächtig auf eine peptische Stenose. Obwohl bei der Sklerodermie die Ösophagusperistaltik fast völlig fehlt, klagen die Patienten nur ausnahmsweise über Dysphagie. Patienten mit Myopathien und Myositiden klagen bei ausgeprägter Beteiligung der Ösophagusmuskulatur in der Regel über Dysphagie. Diabetiker mit autonomer Neuropathie weisen dagegen selbst in fortgeschrittenen Stadien nur selten eine Dysphagie auf.

Diagnostisches Vorgehen

Die Manometrie zeigt bei Systemerkrankungen in wechselnder Ausprägung eine herabgesetzte Kontraktionskraft der Speiseröhre, ein gehäuftes Vorkommen simultaner Kontraktionen und einen erniedrigten Druck des unteren Ösophagussphinkters an. Besonders typisch ist der Manometriebefund beim CREST-Syndrom bzw. bei der Sklerodermie. Man sieht hier nur noch simultane Kontraktionen von minimaler Amplitude, und die Druckbarriere am unteren Ösophagussphinkter fehlt meist völlig.
Bei Myopathien und Myositiden ist der peristaltische Ablauf im tubulären Ösophagus in der Regel erhalten, die Kontraktionsamplituden sind aber sehr niedrig oder nicht mehr erkennbar. Die Fehlfunktion der Ösophagusmotilität ist beim radiologischen Kontrastmittelschluck meist gut erkennbar, ebenso wie komplizierende peptische Stenosen.

Therapie

Therapeutische Ansätze ergeben sich nur über die Grundkrankheit; für Sklerodermie gibt es keine effektive Therapie. Ein gastroösophagealer Reflux sollte möglichst früh mit säuresupprimierenden Medikamenten behandelt werden, um Komplikationen zu vermeiden.

Verlauf und Prognose

Verlauf und Prognose werden meist von der Grundkrankheit bestimmt. Vor allem bei der Sklerodermie kann die Ösophagusbeteiligung mit schwerer, komplizierter Refluxösophagitis zu einem Hauptproblem werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Insbesondere bei komplizierendem gastroösophagealem Reflux muß auf die hierfür empfohlenen Allgemeinmaßnahmen hingewiesen werden. Bei dysphagischen Beschwerden muß auf sorgfältiges Kauen der Mahlzeit und Nachspülen mit Flüssigkeit hingewiesen werden.

Fehlfunktionen des oberen Ösophagussphinkters

Auf einen Blick

Synonyme: Krikopharyngeale Achalasie, obere Achalasie
englisch: oropharyngeal dysphagia

Der obere Ösophagussphinkter besteht aus quergestreiftem Muskel ebenso wie die Muskulatur des Hypopharynx und die des oberen Ösophagusdrittels. Das subtile Zusammenspiel einer Vielzahl von Einzelmuskeln kann sowohl durch Schädigungen der versorgenden Hirnnerven als auch durch Erkrankungen der Skelettmuskulatur empfindlich gestört werden (s. Tab. 3.16). Leitsymptome sind Einschluckstörung und tracheale Aspiration. Neurogene Ursachen sind am häufigsten wie z. B. vaskuläre Stammhirninsulte und der Morbus Parkinson. Myogene Ursachen sind Myositiden, Muskeldystrophien sowie die Myasthenia gravis. Eine idiopathische Erkrankung ist die sog. krikopharyngeale Dysfunktion mit gestörter Relaxation des oberen Ösophagussphinkters.

Tab. 3.16 **Oropharyngeale Dysphagie – Ursachen**

neurogen
- ischämische Insulte oder Hirnblutungen im Bereich der Hemisphären (supranukleäre Pseudobulbärparalyse)
- Hirnstamminsulte (Ischämie, Blutung)
- Schädigung der Hirnnerven bei Erkrankungen an der Schädelbasis
- Morbus Parkinson
- Hirnstammtumor
- entzündliche Hirnstammerkrankungen (Tuberkulose, Lues, granulomatöse Entzündungen)
- amyotrophe Lateralsklerose
- Multiple Sklerose
- Poliomyelitis
- diphtherische Polyneuropathie
- chronische progressive Bulbärparalyse

myogen
- Polymyositis
- Einschlußkörperchen-Myositis
- Myotonia dystrophica
- Schilddrüsenfunktionen (Hyperthyreose, Myxödem)
- Myasthenia gravis
- okuläre (okulopharyngeale) Myopathie

neuromuskulär
- Amyloidose
- Strahlenschäden
- Z.n. Operationen im HNO-Bereich

unklare Genese
- krikopharyngeale Dysfunktion (idiopathisch)

Pathogenese

Der Schluckakt wird vom sog. Schluckzentrum in der Medulla oblongata koordiniert und gesteuert. Die Übertragung der Signale auf die Muskulatur des Schlundes geschieht über die Hirnnerven (V, VII, IX, X und XII). Je nach Ausmaß und Lokalisation der Schädigung im Stammhirngebiet wird die Steuerung der Schlundmuskulatur unterschiedlich beeinträchtigt. Neben unilateralen Hypopharynxparesen gibt es auch bilaterale Ausfälle. Meist wird gleichzeitig mit Störung des Schluckaktes auch die Abdichtung des Larynx beim Einschlucken von Nahrung gestört, was zu Aspiration von Nahrung in die Trachea führt. Der Beginn der Dysphagie ist bei Patienten mit ischämischem Insult im Stromgebiet der A. cerebelli inferior anterior und der A. vertebralis meist abrupt. Bei unbehandelten Patienten mit Morbus Parkinson findet man nicht selten eine gestörte Relaxation des oberen Ösophagussphinkters und einen fehlenden Weitertransport der eingeschluckten Nahrung im Hypopharynx. Die Pathogenese der idiopathischen krikopharyngealen Dysfunktion mit gestörter Relaxation des oberen Ösophagussphinkters ist unklar. Durch die andauernde Druckerhöhung im Schlund kommt es zur Ballonierung der Hypopharynxwand. Nicht selten entwickelt sich dann dorsal oberhalb der M. krikopharyngeus (oberer Ösophagussphinkter) ein sog. Zenker-Divertikel.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Leitsymptom ist die Dysphagie. Nicht selten wird bei zerebrovaskulären Insulten auch eine Aspiration in die Luftwege beobachtet. Die Folgen sind Hustenattacken beim Essen, therapierefraktäre Bronchitis und rezidivierende Pneumonien. Patienten mit Morbus Parkinson klagen meist über erstaunlich geringe Probleme beim Schlucken. Beim Zenker-Divertikel kann typischerweise der erste und oft auch zweite Schluck mühelos getätigt werden. Dann ist aber das Divertikel aufgefüllt, und es kommt zu einem Überlaufphänomen mit Regurgitation und Husten.

Diagnostisches Vorgehen

Methode der Wahl ist die Ösophagusvideographie oder -kinematographie. Dabei wird mit einer Röntgendurchleuchtung der Schluckvorgang mit flüssigem Kontrastmittel oder röntgendichten Gelatinekugeln aufgezeichnet und später in Zeitlupe betrachtet. Die Methode erlaubt auch die sichere Erfassung und diagnostische Zuordnung diskreter Störungen im Ablauf des Schluckvorgangs. Zur Differentialdiagnose sind neurologische Untersuchungen und evtl. auch eine Muskelbiopsie indiziert.

Therapie

Bei einer idiopathischen krikopharyngealen Dysfunktion mit gestörter Relaxation des oberen Ösophagussphinkters wird eine Myotomie dieses Muskels zusammen mit einer Abtragung eines vorhandenen Zenker-Divertikels durchgeführt. Beim Morbus Parkinson kann durch medikamentöse Behandlung der Grundkrankheit in der Regel auch das Schluckproblem beherrscht werden. Bei den übrigen Grunderkrankungen kann durch speziell ausgebildete Schlucktherapeuten eine Kompensation und damit eine Besserung der Beschwerden erreicht werden. Nicht selten ist aber die Anlage einer PEG (perkutanen endoskopischen Gastrostomie) zur Sicherstellung der Ernährung und Verhinderung von Aspirationspneumonien unvermeidlich.

Verlauf und Prognose

Die Prognose und der Verlauf werden von der Grundkrankheit bestimmt. Durch Unterernährung und Aspiration kann es aber zu lebensbedrohlichen Situationen kommen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Dem Patienten können auf Grund der erfolgten diagnostischen Untersuchungen gewisse Tips zur Palliation der Dysphagie gegeben werden. So ist es bei vielen Einschluckstörungen günstig, breiige Nahrung zu bevorzugen. Flüssigkeiten werden erfahrungsgemäß häufiger aspiriert. In ausgeprägten therapierefraktären Fällen darf nicht mit der Empfehlung zur PEG-Anlage gezögert werden.

Magen

Jürgen Barnert und Martin Wienbeck

Der Magen läßt sich hinsichtlich der Motilität in 2 funktionelle Abschnitte unterteilen. Der proximale Teil umfaßt den Fundus und das orale Korpus, der distale das aborale Korpus und das Antrum. Bei Nahrungsaufnahme kommt es zu einer Relaxation des Magenfundus, der sich anschließend wieder langsam tonisiert. Dadurch wird der Mageninhalt Richtung Antrum und Pylorus geschoben. Flüssige Nahrungsbestandteile werden durch den Pylorus in das Duodenum entleert, wobei die Entleerungsgeschwindigkeit u. a. von dem Kaloriengehalt und der Osmolarität des Mageninhalts abhängt. Die zugehörigen Rezeptoren sitzen im Zwölffingerdarm. Durch diesen Feedbackmechanismus stellt der Organismus sicher, daß dosiert nur die Nahrungsmenge in den Dünndarm gelangt, die optimal aufgespalten und resorbiert werden kann. Feste Nahrungsbestandteile werden im distalen Magen durch phasische peristaltische Kontraktionen so lange mühlenartig zerkleinert, bis eine Partikelgröße von 1–2 mm erreicht ist. Erst dann werden diese Teile durch den Pylorus in das Duodenum entleert. Im Abstand von je etwa zwei Stunden beobachtet man im Nüchternzustand eine Kontraktionsfront, den sog. migrierenden Motorkomplex (MMC, s. Abb. 3.20), der meist im Antrum beginnt und dann über das Duodenum bis ins Jejunum/Ileum wandert. Dieser Motorkomplex bewirkt, daß nicht zerkleinerbare Nahrungsbestandteile aus dem Magen hinausbefördert werden. Gesteuert wird die Frequenz der Antrumkontraktionen von einem Schrittmacher im Magenkorpus, der mit einer Frequenz von etwa drei pro Minute „feuert".

Antroduodenojejunale Manometrie

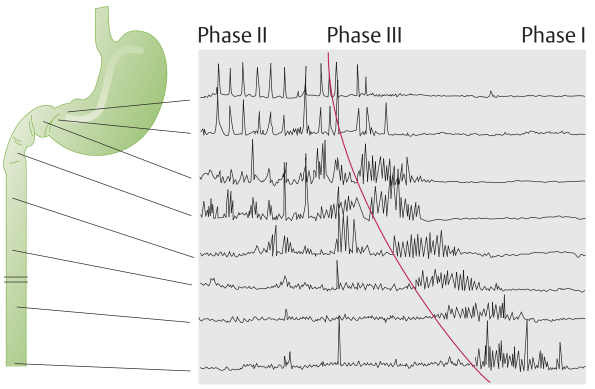


Abb. 3.20 Normalbefund bei antroduodenojejunaler Manometrie (8lumiger Katheter); Phase I: motorische Ruhe, Phase II: sich langsam steigernde Kontraktionstätigkeit, Phase III: hochfrequente Aktivität vom Antrum über das Duodenum ins Jejunum

Verzögerte Magenentleerung

Auf einen Blick

Synonym: Gastroparese
englisch: gastroparesis

Als Gastroparese wird eine gestörte Magenentleerung bezeichnet, die idiopathisch vorkommen kann, aber auch bei einer Vielzahl von Systemerkrankungen zu beobachten ist (s. Tab. 3.17). Klinische Bedeutung haben hier der Diabetes mellitus mit autonomer Neuropathie und die Kollagenosen. Verzögerungen der Magenentleerung können aber auch Folge von unerwünschten Medikamentenwirkungen, zerebralen Erkrankungen und postoperativen Folgezuständen sein (s. Tab. 3.16). Die Symptomatik ist nur locker mit der meßbaren Entleerungsverzögerung assoziiert und umfaßt postprandiale Übelkeit, Erbrechen, vorzeitige Sättigung und Oberbauchschmerzen. Als Folge einer Gastroparese können sich sog. Bezoare im Magen bilden. Zahlen zu Häufigkeit und Geschlechtsverteilung gibt es nicht.

Tab. 3.17 **Gastroparese – Ursachen**

akut
- Virusinfekte
- Medikamente
  Anticholinergika, Betamimetika, Dopamin, L-Dopa, Opiate
- postoperativ, Intensivpatienten

chronisch
- idiopathisch
- Diabetes mellitus
- Polymyositis
- chronische intestinale Pseudoobstruktion
- Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Reizung des N. vestibularis
- Hypothyreose
- Amyloidose
- progressive Muskeldystrophie
- Dystrophia myotonica
- familiäre Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom)

Grundlagen

Pathogenese

Die Pathogenese ist unklar und bei der Vielzahl der in Frage kommenden Erkrankungen nicht verwunderlich (s. Plus 3.9). Teilweise wird eine gestörte Funktion des Magenschrittmachers angeschuldigt; beschrieben sind Dysrhythmien und retrograde Erregungsausbreitung. Diese Befunde sind aber nicht unumstritten. Wesentlich wichtiger scheint aber eine gestörte Antrummotilität mit zu niedrigen Kontraktionsamplituden zu sein. In Extremfällen fehlten diese sogar völlig. Ein weiterer Pathomechanismus scheint die gestörte Koordination zwischen den Kontraktionen im Antrum und Duodenum zu sein. Vereinzelt werden bei diabetischer Gastroparese anhaltende „spastische" Kontraktionen des Pylorus beobachtet, die in der Folge zu einer funktionellen Magenausgangsstenose führen sollen.
In der Mehrzahl der Fälle läßt sich keine Ursache für eine klinisch relevante Magenentleerungsverzögerung finden (idiopathische Gastroparese). Möglicherweise ist dies Ausdruck lokalisierter Formen einer chronischen idiopathischen intestinalen Pseudoobstruktion, die ihrerseits häufig mit einer Gastroparese assoziiert ist. Neben chronischen Formen kann die Störung akut oder passager verlaufen (z.B. bei Virusinfektionen oder postoperativ).

PLUS

3.9 Pathophysiologie der Gastroparese bei Systemerkrankungen, medikamentös, nach operativen Eingriffen

Diabetes mellitus
Bei der diabetischen Gastroparese ist ursächlich eine Schädigung des enterischen Nervensystems als Folge der autonomen Neuropathie verantwortlich. Eine noch wichtigere Rolle spielt aber wahrscheinlich die schlechte Einstellung des Blutzuckerspiegels. Experimentelle Befunde zeigen, daß ein Blutzucker über 200 mg% die Magenentleerung deutlich bremst. Nach Normalisierung des Blutzuckers ist diese Entleerungsverzögerung wieder reversibel. Dies könnte auch die in der Literatur unterschiedlichen Angaben zur Häufigkeit der Gastroparese beim Diabetiker erklären, wobei die Zahlen zwischen 0,08 und 20% schwanken. Schwere Fälle einer diabetischen Gastroparese sind insgesamt selten.

Sklerodermie
Bei der Sklerodermie hat die Gastroparese ebenso wie die Ösophagusbeteiligung sowohl eine neurogene als auch eine myogen-degenerative Komponente. Klinisch relevant und häufig anzutreffen ist aber eine Gastroparese bei der Sklerodermie nicht. Zu den übrigen Kollagenosen gibt es nur vereinzelte Berichte über Gastroparesen.

Morbus Parkinson
Dopaminagonisten, wie sie beim Morbus Parkinson verwendet werden, verursachen eine verzögerte Magenentleerung durch Stimulation dopaminerger Rezeptoren in Magen und Duodenum, die wiederum die Motilität hemmen. Medikamente mit anticholinerger Komponente hemmen ebenfalls die Magenentleerung.

Z.n. Vagotomie
Der N. vagus ist für die Relaxation des Magenfundus mitverantwortlich und stimuliert die Kontraktionstätigkeit des Antrums. Deshalb ist nach einer Vagotomie zu erwarten, daß die Entleerung von Flüssigkeiten beschleunigt und die von festen Speisen verzögert ist. Um nach Vagotomie eine Retention fester Nahrung zu vermeiden, wurde die Vagotomie oft mit einer Pyloroplastik kombiniert. Klinisch relevant werden diese pathophysiologischen Veränderungen nach Vagotomie nur in Einzelfällen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptome sind vielfältig und reichen von der vorzeitigen Sättigung beim Essen bis zum postprandialen Erbrechen (identisch mit Dyspepsie). Gewichtsverlust oder Mangelernährung werden selten beobachtet.
Unklar ist, warum nicht wenige Patienten mit nachweisbarer verzögerter Magenentleerung keine klinische Symptomatik entwickeln. Möglicherweise ist dies Folge einer parallel laufenden Störung von gastraler Motorik und viszeraler Sensibilität. Zumindest bei Diabetikern konnte dieser Mechanismus wahrscheinlich gemacht werden. Einziges Symptom der Gastroparese kann bei diesen Patienten dann ein schlecht einstellbarer Blutzuckerspiegel sein als Folge der unkalkulierbaren Entleerung der Nahrung in den Dünndarm.

Diagnostisches Vorgehen

Mit Hilfe der Endoskopie und der Röntgendiagnostik muß zunächst eine organische Ursache der gestörten Magenentleerung wie narbige Magenausgangsstenosen oder ein Magenkarzinom ausgeschlossen werden. Gelegentlich findet man trotz 12stündiger Nahrungskarenz noch feste Speisereste im Magen. Im Extremfall kann man auf einen Bezoar aus impaktierten unverdaulichen Nahrungsresten stoßen (Folge der gestörten Zerkleinerungsfunktion).
Methode der Wahl ist die Szintigraphie. Je nach technischen Möglichkeiten erfolgt die Untersuchung mit fester und flüssiger Testmahlzeit an 2 verschiedenen Tagen oder gleichzeitig an einem Tag. Die am häufigsten verwendeten Marker sind Technetium-99 m und Indium-113 m (s. Abb. 3.21). Das methodische Prinzip besteht in der Messung der Radioaktivitätsänderung über der Magenregion in Abhängigkeit von der Zeit.
Antroduodenale Manometrie und sonographische Messung der Magenentleerung von Testmahlzeiten haben noch keinen Eingang in die Klinik gefunden.

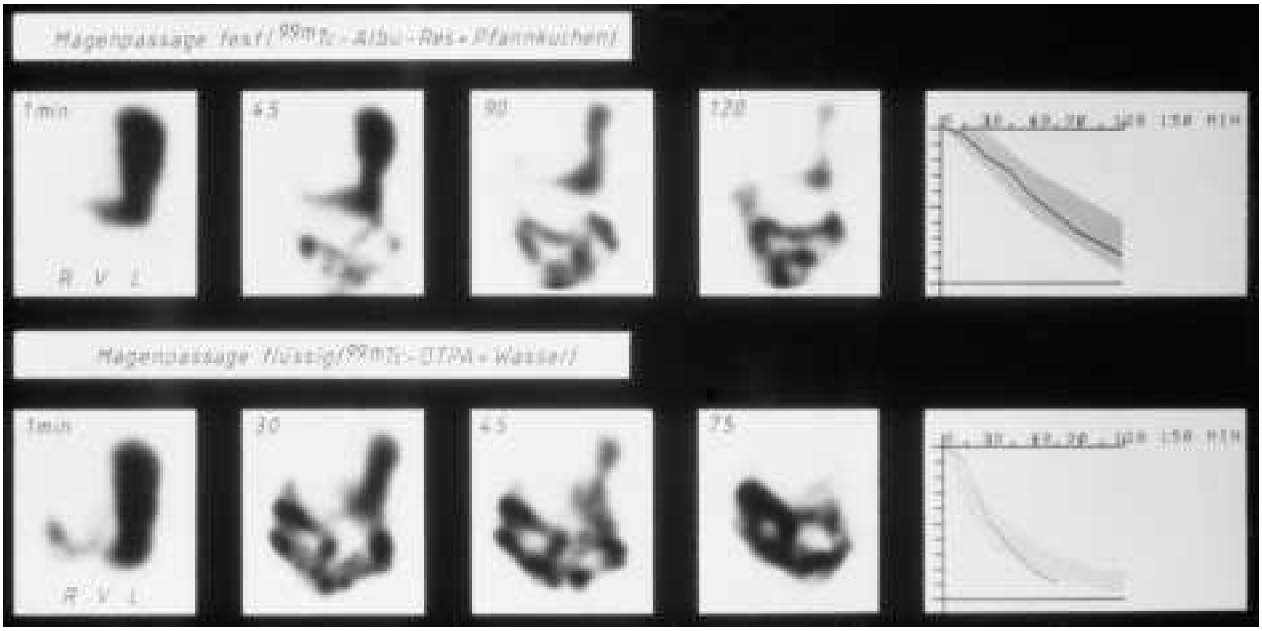


Abb. 3.21 Normale Magenentleerungsszintigraphie bei fester und bei flüssiger Testmahlzeit (zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. Heidenreich, Institut für Nuklearmedizin des Zentralklinikums Augsburg)

Therapie

Zur medikamentösen Behandlung werden Dopaminantagonisten wie Metoclopramid (Paspertin) und Domperidon (Motilium) eingesetzt, die die motilitätshemmenden dopaminergen Rezeptoren im Magen und Duodenum inhibieren und somit motilitätssteigernd wirken.

Metoclopramid wirkt zentral antiemetisch und peripher prokinetisch und beschleunigt die Mangenentleerung; bei längerer Anwendung läßt die Wirkung rasch nach, vor allem bei der diabetischen Gastroparese. Unerwünschte Wirkungen sind Müdigkeit und Benommenheit. Dosierung 3x10 mg/d oral.

Serotonin-5-HT4-Rezeptoragonisten wie Cisaprid (Propulsin) setzen Acetylcholin an der motorischen Endplatte frei. Cisaprid beschleunigt im Gegensatz zu den Dopaminantagonisten nicht nur die Magenentleerung, sondern wirkt am gesamten Magen-Darm-Trakt prokinetisch. Dosierung 3x5–3x20 mg oral/d. Wirkungsverlust oder unerwünschte Wirkungen wurden bisher nicht verzeichnet.

Motilide, die sich vom Makrolidantibiotikum Erythromycin ableiten, setzen am Rezeptor des Peptidhormons Motilin an. Motilin steigert die Motilität in Magen und Dünndarm. Der Effekt von Erythromycin auf die antroduodenale Motilität ist dosisabhängig, wobei bereits geringe Dosen (50 mg) eine Phase-III-Aktivität der migrierenden Motorkomplexe (s. Abb. 3.20) auslösen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei Gastroparesen sollten möglichst viele, über den Tag verteilte kleine Mahlzeiten eingenommen werden. Wegen der Refluxgefahr sollten die Patienten sich nach dem Essen nicht hinlegen.

Pylorusspasmus

englisch: pylorospasm

Bei Neugeborenen kann es auf Grund degenerativer Veränderungen im enterischen Nervensystem zu einer Dauerkontraktion des Pylorus kommen. Die Folge ist schwallartiges Erbrechen während und nach jeder Mahlzeit. Die Erkrankung ist nicht selten, Knaben sind häufiger als Mädchen betroffen (5 : 1).

Pathogenese

Pathologisch-anatomisch findet sich eine Verdickung der pylorischen Ringmuskulatur zusammen mit einer Hypertrophie der Neurone im Plexus myentericus und eine gestörte Plexusarchitektur. Verantwortlich für die Spastik ist ein fehlendes Enzym in den pylorischen Neuronen, das für die Synthese von Stickoxid verantwortlich ist (Stickoxid bewirkt die Relaxation der glatten intestinalen Muskulatur).

Symptomatik

1–5 Wochen nach der Geburt kommt es zunehmend zu einem schwallartigen Erbrechen während und nach der Mahlzeit; in schweren Fällen finden sich Blutbeimengungen. Charakteristischerweise ist das Erbrochene nicht gallig tingiert. Die retrograden antiperistaltischen Wellen der Magenmuskulatur vor dem Erbrechen kann man durch die Bauchdecken sehen und auch tasten. Der hypertrophierte Pylorus imponiert palpatorisch als „Tumor“. Durch das unstillbare Erbrechen treten mit der Zeit Zeichen einer Mangelernährung auf.

Diagnostisches Vorgehen

Die typische Symptomatik sowie der radiologische Nachweis von 8 ml Mageninhalt 6 Stunden nach der letzten Mahl-

zeit und peristaltische Magenwellen nach 60–100 ml Tee (Teeversuch) sind diagnostisch beweisend. Pathognomonisch sind die Entleerungsverzögerung des Kontrastmittels und der Nachweis eines 1–2,5 cm langen Strichs (Kolibrischnabel), der den Pyloruskanal darstellt. Der hypertrophierte Pylorus ist auch bei der Sonographie des Oberbauchs darstellbar.
Differentialdiagnostisch müssen habituelles Erbrechen, Hiatushernie, adrenogenitales Salzverlustsyndrom, angeborene Duodenalstenose, Tumoren, Ileus und Pachymeningeosis abgegrenzt werden.

Therapeutisches Vorgehen

Nach Rehydratation sollte die Pyloromyotomie nach Weber-Ramstedt durchgeführt werden.

Beschleunigte Magenentleerung

Synonym: Dumping-Syndrom
englisch: dumping syndrome

Eine klinisch relevante beschleunigte Magenentleerung sieht man nur nach chirurgischen Eingriffen. Durch die ungehinderte Entleerung des hyperosmolaren Mageninhalts kommt es zum sog. Dumping-Syndrom.
Postoperative Syndrome siehe Beitrag Erkrankungen des Magens und des Duodenums.

Pathogenese

Nach einer Vagotomie ist die Relaxation des Magenfundus gestört. Die Folge ist eine beschleunigte Entleerung, vor allem flüssiger Mahlzeiten. Wurde gleichzeitig mit der Vagotomie der Pylorus als Strömungswiderstand ausgeschaltet, z.B. durch eine Antrektomie oder Pyloroplastik, potenziert sich der Effekt, und die Magenentleerungsbeschleunigung kann klinisch relevant werden. Zeichen eines Dumping-Syndroms sind dann in bis zu 30% nachweisbar, schwere Formen werden aber bei weniger als 5% beobachtet. Durch die hyperosmolare Nahrung kommt es zu einer Überdehnung des Dünndarms und zu einem raschen Einstrom von Flüssigkeit in das Lumen des Darms. Die Folge ist eine Verminderung des Plasmavolumens.

Therapeutisches Vorgehen

Meist läßt sich mit einer Umstellung der Nahrungsgewohnheiten
- Verteilung der Mahlzeiten auf mehrere kleinere Portionen
- Verzicht auf aufschließbare Kohlenhydrate wie Zucker und weißes Mehl
- feste Nahrung und Getränke getrennt zu sich nehmen

eine Besserung der Beschwerden erreichen. Sind diese diätetischen Maßnahmen erfolglos, kann versucht werden, durch Pektine die Magenentleerung oder durch Disaccharidasehemmer (Acarbose) eine Aufspaltung der Kohlenhydrate zu verzögern. Auch Somatostatin wurde in Form von Octreotide (Sandostatin) erfolgreich angewendet. Chirurgische Eingriffe wie Einschaltung einer antiperistaltischen Dünndarmschlinge werden als Ultima ratio angesehen.

Verlauf und Prognose

Obwohl in manchen Fällen die Lebensqualität deutlich beeinträchtigt werden kann, hat das Dumping-Syndrom quo ad vitam keine schlechte Prognose.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Der Patient muß auf die Wichtigkeit der diätetischen Maßnahmen hingewiesen werden.

Intestinale Pseudoobstruktion

Jürgen Barnert und Martin Wienbeck

Auf einen Blick

englisch: chronic intestinal pseudoobstruction
Abkürzung: CIPO

Die intestinale Pseudoobstruktion ist gekennzeichnet durch das Bild eines Ileus, ohne daß eine mechanische Behinderung der Darmpassage vorliegt. Das Krankheitsbild nimmt oft einen rezidivierenden Verlauf.

Grundlagen

Physiologie

Entsprechend den unterschiedlichen Aufgaben unterscheidet sich die Motilität des Dünndarms im Nüchternzustand deutlich vom postprandialen. Im Nüchternzustand wechseln sich lange Phasen motorischer Ruhe mit Perioden intensiver Kontraktionstätigkeit ab, wobei 3 Phasen unterschieden werden (s. Abb. 3.20).

Phase I: motorische Ruhe, die ungefähr 90% der Zeit einnimmt
Phase II: kurze Phase mit langsam zunehmender Kontraktionstätigkeit
Phase III: 2–10 min lang dauerndes Intervall mit intensiver, rhythmischer Kontraktionstätigkeit, an die sich wieder eine Ruheperiode (Phase I) anschließt

Die Kontraktionsfront der Phase III wandert mit 5–10 cm/min im Dünndarm nach aboral. Dieser Zyklus wiederholt

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

sich ca. alle 2 Stunden. Nahrungsaufnahme induziert ein sog. postprandiales Muster mit intensiver, unregelmäßig erscheinender Kontraktionstätigkeit. Aufgabe der Nüchternmotilität ist die Reinigung des Dünndarms von Bakterien und Nahrungsresten. Die postprandiale Motilität garantiert eine Durchmischung des Chymus mit Verdauungssäften und eine Verteilung über die gesamte resorptive Dünndarmfläche. Insgesamt ist die intestinale Mobilität komplex und schwierig zu deuten. Peristaltische, rhythmische und Pendelbewegung wechseln sich in verschiedener Reihenfolge ab (s. Abb. 3.22).

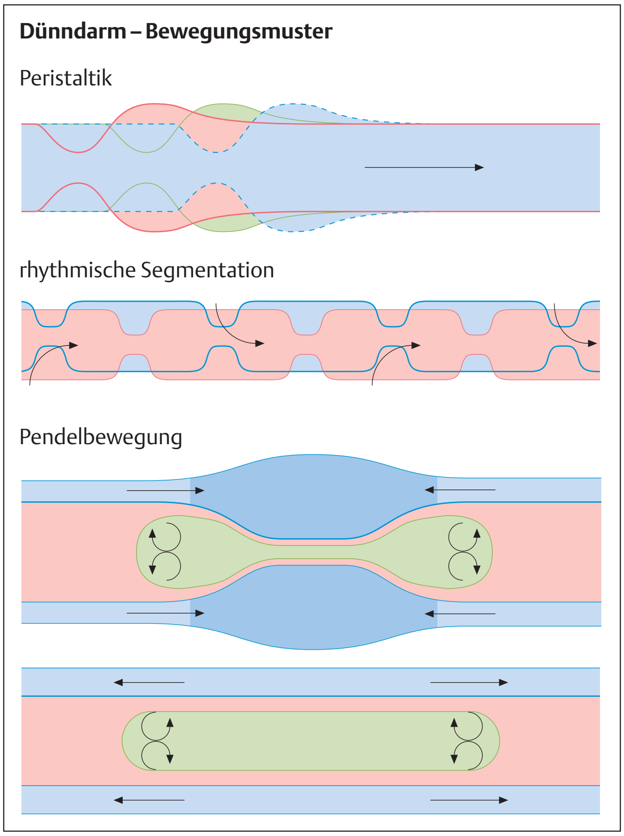


Abb. 3.22 Dünndarm-Bewegungsmuster

Pathophysiologie

Das klinische Bild eines Obstruktionsileus ohne mechanisches Hindernis wird als intestinale Pseudoobstruktion bezeichnet. Die Störung kann akut, passager oder chronisch-rezidivierend auftreten (chronische intestinale Pseudoobstruktion, CIPO). CIPO ist selten und tritt primär oder sekundär auf (s. Tab. 3.18).

Pathogenese

Akute Pseudoobstruktion

Die akuten Formen der Pseudoobstruktion trifft man bei Infektionen (Zytomegalie), postoperativ und bei kritisch kranken Patienten einer Intensivstation an. Auch die medikamentös-induzierten Formen fallen in diese Kategorie. Verantwortlich sind in diesen Fällen Medikamente wie Clonidin, Vincristin und trizyklische Antidepressiva.

Tab. 3.18 **Intestinale Pseudoobstruktion – Ursachen**

akut
Infektionen – Zytomegalie, Chagas-Krankheit, Borreliose
Tumoren – Infiltration der Mesenterialwurzel
Medikamente – Clonidin, Katecholamine, trizyklische Antidepressiva, Phenothiazine, Opiate, Vincristin, Bromocriptin
Endokrinopathien – Phäochromozytom, Hyperthyreose, Myxödem
postoperative „Darmatonie“ – Intensivpatienten, postoperativ
chronisch
primär myogen – familiäre viszerale Myopathie (autosomal rezessiv, autosomal dominant) – sporadische viszerale Myopathie
sekundär myogen – Dystrophia myotonica – progressive Muskeldystrophie – Polymyositis – Sklerodermie – Lupus erythematodes – Amyloidose, Strahlenschäden am Dünndarm
primär neurogen – familiäre viszerale Neuropathie (autosomal rezessiv, autosomal dominant) – sporadische viszerale Neuropathie
sekundär neurogen – Diabetes mellitus – Multiple Sklerose – Hirnstammerkrankungen

Chronische Pseudoobstruktion

Ursache der CIPO ist entweder eine viszerale Myopathie oder eine Schädigung des enterischen Nervensystems; kombinierte Formen kommen vor. Bei der neurogenen Form ist die Koordination der intestinalen Kontraktionstätigkeit gestört, die verschiedenen Phasen der Nüchternmotilität werden nicht mehr differenziert, es fehlt die „Umschaltung“ auf das postprandiale Motilitätsmuster. Bei der myogenen Form sind die Motilitätsmuster zwar geordnet, die Kontraktionen aber abnorm schwach und nicht mehr effektiv. Ist trotz intensiver Diagnostik keine zugrundeliegende Systemerkrankung erkennbar, spricht man von einer chronischen idiopathischen intestinalen Pseudoobstruktion (CIIPO).
Bei den sekundären Formen ist an eine Vielzahl von Grunderkrankungen zu denken (s. Tab. 3.18). Klinisch relevant ist hier die Dünndarmbeteiligung bei der Sklerodermie, der Amyloidose und der progressiven Muskeldystrophie. Als Folge der gestörten Dünndarmmotilität kommt es neben rezidivierenden Ileuszuständen zu einer bakteriellen Überwucherung des Dünndarms als Folge der gestörten Selbstreinigung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptome sind vielfältig, Phasen von hochakuten Ileuszuständen können sich abwechseln mit relativ symptom-

freien Intervallen, in denen allenfalls über Völlegefühl, Blähungen, Obstipation und uncharakteristische Bauchschmerzen geklagt wird. Selten ist ein Ileus anhaltend und macht eine enterale Ernährung unmöglich. Mildere Verlaufsformen erinnern an einen Reizdarm oder an eine hartnäckige Obstipation. Bei bakterieller Überwucherung sind Durchfälle das Leitsymptom. Viele Patienten haben eine lange Anamnese mit mehrfachen erfolglosen Laparotomien.

Diagnostisches Vorgehen

Ist ein mechanischer Dünndarmileus ausgeschlossen, wird die Diagnose meist per exclusionem gestellt. Die Röntgen-Abdomenübersichtsaufnahme in der Akutsituation unterscheidet sich nicht von der eines mechanischen Ileus. Man sieht luftgefüllte Dünndarmschlingen mit mehrfacher Spiegelbildung. Bei Gabe von Barium oder eines wasserlöslichen Kontrastmittels fällt eine deutlich verlangsamte Dünndarmpassage auf. Der körperliche Untersuchungsbefund zeigt in der Akutsituation das Bild eines Ileus, im Intervall fällt oft nur das aufgetriebene und meteoristisch geblähte Abdomen auf. In fortgeschrittenen Fällen kommt es zu Zeichen einer Mangel- und Unterernährung.
Mit Hilfe manometrischer Messungen nach Intubation des Jejunums kann die Diagnose erhärtet werden. Als pathologisch werden das Ausbleiben oder der atypische Ablauf der Phase III der Nüchternmotilität und ein fehlendes postprandiales Muster nach Nahrungsaufnahme gewertet. Bei der myogenen Form der CIPO sieht man, wenn überhaupt, nur schwache Kontraktionsamplituden (Hypomotilität). Für eine histologische Untersuchung und damit Bestätigung der Verdachtdiagnose benötigt man eine Keilexzision der Dünndarmwand, die im Rahmen einer Laparotomie gewonnen wird.

Therapie

Bisher gibt es keine überzeugende medikamentöse Behandlung, ein Versuch kann mit dem Prokinetikum Cisaprid (Propulsin) gemacht werden. Bei bakterieller Überwucherung ist ein Tetrazyklin oral über 2 Wochen indiziert.
Die Akutphase mit Ileuszustand muß durch parenterale Ernährung überwunden werden. In schweren Fällen bleibt als Ultima ratio nur die totale heimparenterale Ernährung. Wird eine enterale Ernährung toleriert, sollte man auf eine ausgewogene, leicht resorbierbare Nahrung Wert legen.
Die bei diabetischer Enteropathie auftretenden Diarrhoen, die sich mit Obstipation abwechseln können, sprechen nicht selten auf den α_2-Agonisten Clonidin (Catapresan) gut an. Wahrscheinlich ist hier auch eine sekretorische Komponente in der Pathogenese beteiligt. Chirurgische Maßnahmen sind selten erfolgreich und deshalb nur bei segmentärem Darmbefall durchzuführen. Eine ausgeprägte abdominelle Distension kann durch Anlage eines intestinalen Stomas (venting enterostomy) erleichtert werden.

Funktionelle Dyspepsie

Thomas Eberl und Martin Wienbeck

Synonym: Reizmagen
englisch: functional dyspepsia

Der Begriff der nichtulzerösen Dyspepsie (NUD) sollte nicht mehr verwendet werden, da er sich unpräzise nur auf die Abgrenzung zur Ulkuskrankheit bezieht und eine Negativumschreibung darstellt, die auch dem betroffenen Patienten nur schwer zu vermitteln ist.
Die Dyspepsie stellt ein volkswirtschaftliches Problem dar, vor allem wegen des oft mit ihr verbundenen Arbeitsausfalls. Die sozioökonomische Bedeutung dieses Krankheitsbildes äußert sich nicht zuletzt in der Tatsache, daß bei „Dyspepsiepatienten“ die krankheitsbedingten Fehlzeiten im statistischen Mittel 26 Tage länger sind als bei anderen Arbeitnehmern und daß bei 17% dieser Patienten die krankheitsbedingten Fehlzeiten 90 Tage pro Jahr überschreiten.

Grundlagen

Episodische oder kontinuierliche Symptome, die vom Patienten im Oberbauch empfunden und vom behandelnden Arzt auf den oberen Gastrointestinaltrakt unter Einschluß von Leber, Pankreas und Gallenwegen bezogen werden, gelten als funktionelle Dyspepsie. Die Symptome persistieren länger als 4 Wochen oder treten chronisch rezidivierend auf. Überschneidungen mit dem Reizdarm sind häufig; bei manchen Patienten ist eine klare Zuordnung von Symptomen zu einem der beiden funktionellen Syndrome kaum möglich.

Epidemiologie

Epidemiologische Daten zeigen, daß 20–40% der Bevölkerung zumindest intermittierend an dyspeptischen Symptomen leiden; rund 5 Prozent der Bevölkerung sind wegen Dyspepsie in ärztlicher Betreuung. Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen, die Beschwerden treten überwiegend zwischen dem 20.–50. Lebensjahr auf.

Ätiologie

Die funktionelle Dyspepsie ist Ausdruck einer heterogenen Gruppe mehrerer zugrundeliegender pathophysiologischer Störungen, die für die Symptome des Reizmagen-Patienten verantwortlich sind. Letztendlich ist die Pathophysiologie jedoch in vielen Punkten noch nicht geklärt. Als pathogenetische Faktoren werden bei der funktionellen Dyspepsie diskutiert:

- Hyperazidität
- unverträgliche Speisen
- Helicobacter-pylori-Infektion
- psychische Störungen
- Motilitätsstörungen
- veränderte viszerale Sensibilität

Obwohl wegen der Heterogenität der Erkrankung die erstgenannten Faktoren nicht völlig ausgeschlossen werden können, spielen nach dem heutigen Kenntnisstand in erster Linie Störungen der Motilität und der viszeralen Sensitivität die wichtigste Rolle. Selbst die Hypothese der Motilitätsstörung wird erneut in Frage gestellt, da weder die Verzögerung der Magenentleerung noch andere Motilitätsphänomene einheitlich gefunden werden und weil Art und Ausmaß der

Motilitätsstörungen nicht mit der klinischen Symptomatik korrelieren.

Pathophysiologie

Motilität

Ähnlich wie beim Reizdarm stand auch bei der funktionellen Dyspepsie lange Zeit die abnorme Motilität im Mittelpunkt der pathophysiologischen Überlegungen (s. Plus 3.10). Gestörte Motilitätsabläufe oder eine verlangsamte Magenentleerung dürfen aber nicht die einzige Zielrichtung in der Ursachenforschung der funktionellen Dyspepsie sein, denn nur etwa die Hälfte der Patienten zeigt hier abnorme Befunde.

Entzündliche Veränderungen

Morphologische und histologische Veränderungen der gastroduodenalen Schleimhaut wurden zu Beginn der Endoskopieära in der Dyspepsiediagnostik überbewertet. Inzwischen ist klar, daß die Diagnose „Gastritis“ per se keine Erklärung für dyspeptische Symptome bietet. Die Diskussion darüber, ob eine sog. „aktive Gastritis“ mit betonter neutrophiler Schleimhautinfiltration eine Beziehung zu dyspeptischen Symptomen aufweist oder zu einer Hypersensitivität gegenüber Säure führt, ist noch nicht abgeschlossen. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine klaren Beweise für eine Beziehung zwischen „Gastritis“ und funktioneller Dyspepsie. Gleiches gilt auch für die Helicobacter-assoziierte Gastritis.

Azidität

Säure scheint in der Pathogenese der funktionellen Dyspepsie keine Rolle zu spielen. Dafür sprechen Ergebnisse vieler klinischer Studien mit säuresupprimierenden Substanzen und der fehlende Nachweis einer vermehrten Säuresekretion bei Patienten mit Reizmagen.

PLUS

3.10 Motilitätsstörungen bei funktioneller Dyspepsie

Beschrieben wurden eine verminderte Kontraktionstätigkeit des Antrums nach dem Essen, verzögerte Magenentleerung und abnorme Bewegungsabläufe im Duodenum. In keiner der publizierten Studien konnte aber ein überzeugender Zusammenhang zwischen dyspeptischen Beschwerden und abnormer Motilität nachgewiesen werden. Auch eine verzögerte Magenentleerung korreliert nicht mit den Symptomen. Ein wichtiges Argument für die Motilitätshypothese ist aber das Ansprechen von Medikamenten, deren Angriffspunkt die Bewegungsabläufe im Verdauungstrakt sind. Andererseits liegen Hinweise dafür vor, daß manche sog. Prokinetika auch die viszerale Sensitivität beeinflussen. Als Brücke zwischen diesen beiden konträr erscheinenden Hypothesen „Dysmotilität“ und „Hyperalgesie“ könnte folgende Erklärung dienen: Das Hauptproblem bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie ist nicht die verzögerte Magenentleerung, sondern eine abnorme intragastrale Verteilung der Nahrung im Magen. Bei gesunden Personen sammelt sich die Nahrung zunächst im proximalen Magen und wandert dann langsam in das Antrum. Bei Reizmagenpatienten sammelt sich dagegen die Nahrung sofort im Antrum an und dehnt dieses auf. Dies paßt gut zu sonographischen Befunden, die bei Reizmagenpatienten eine stärkere postprandiale Aufdehnung des Antrums zeigen als bei Kontrollpersonen. Dieses Phänomen ist aber nicht nur postprandial zu beobachten. Auch im Nüchternzustand ist das Antrum bei Patienten mit Reizmagen weitergestellt als bei beschwerdefreien Kontrollpersonen. Zwischen Zahl und Schweregrad der Symptome, gemessen anhand eines Symptom-Scores, und der sonographisch bestimmten Weite des Nüchternantrums, läßt sich eine enge Korrelation aufzeigen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Klassische Symptome der funktionellen Dyspepsie sind
- Blähungen
- Völlegefühl
- vorzeitiges Sättigungsgefühl und Appetitlosigkeit
- Übelkeit und Erbrechen
- epigastrische Schmerzen

Das zusätzliche Auftreten anderer Symptome wie Sodbrennen und Aufstoßen kann auf einen pathologischen gastroösophagealen Reflux hinweisen, bei Defäkationsbeschwerden kann ein Reizdarmsyndrom vermutet werden. Die Symptome müssen länger als 4 Wochen vorhanden sein und zwar ohne Bezug zu körperlicher Aktivität; für sie kann keine organische oder systemische Erkrankung verantwortlich gemacht werden. Die klassischen Symptome bei funktioneller Dyspepsie müssen in jedem Fall von Alarmsymptomen wie Hämatemesis, Ikterus, Dysphagie, Fieber und Gewichtsverlust differenziert werden. Das Vorliegen eines dieser Alarmsymptome erfordert eine unverzügliche weitere gastrointestinale Abklärung, da sie für eine organische Erkrankung, insbesondere auch für ein Malignom, wegweisend sein können.
Je nach Leitsymptom (refluxartige Dyspepsie, ulkusartige Dyspepsie, dysmotilitätsartige Dyspepsie) ist es möglich, die Patienten in Subgruppen zu unterteilen, die auf den kausalen pathophysiologischen Mechanismus hinweisen. Diese Unterteilung hat sich jedoch in der Praxis nicht bewährt.

Diagnostisches Vorgehen

Der Grundsatz, daß vor der Einleitung einer Therapie eine vollständige Diagnostik stehen soll, kann bei der Dyspepsie aus ökonomischen Gründen nicht strikt eingehalten werden. Beim Fehlen von Alarmzeichen (häufig) besteht ein Wechselspiel zwischen Diagnostik und Therapie: Ein erfolgloser Therapieversuch führt zu weiteren Untersuchungen, negative Untersuchungsergebnisse führen zu einer Änderung der Therapie. Entscheidend ist die Erfassung organischer Krankheiten, deren Prognose durch eine Frühtherapie verbessert werden kann.
In erster Linie handelt es sich bei der Diagnostik der funktionellen Dyspepsie um eine Ausschlußdiagnostik. In der Basisdiagnostik werden aus der Anamnese, aus der klinischen Untersuchung (palpabler abdomineller Tumor, Hepatomegalie) und aus einfachen Labortests (Kleines Blutbild: BSG, C-reaktives Protein, AP, Transaminasen, Semiamylase, Urinstatus) Hinweise für eine organische Krankheit gesucht (s. Tab. 3.19). Weitere diagnostische Methoden wie Ultraschall des Abdomens oder Ösophagogastrobulboduodenoskopie werden nach Bedarf zusätzlich angewandt.

Anamnese

Eine lange Vorgeschichte über Jahre oder Jahrzehnte macht eine funktionelle Dyspepsie sehr wahrscheinlich; Alarmsymptome wie Blutung, Ikterus, Dysphagie, Fieber, kürzlicher ungewollter Gewichtsverlust, Krankheitsgefühl und rasch progrediente Beschwerden sprechen für eine organische Krankheit. Hinterfragt werden müssen

- derzeit eingenommene Medikamente (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika, Anticholinergika und Psychopharmaka mit unerwünschten anticholinergen Wirkungen)
- Alkoholkonsum und Nikotin
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- psychische und soziale Probleme

Sicherung der Diagnose

Eine Sicherung der Diagnose ist bislang nur unzureichend möglich, da keine diagnostischen Standardmethoden zur Verfügung stehen. Szintigraphie und Manometrie sind aufwendige und für den Patienten belastende Untersuchungen, sie beeinflussen die Therapie selten entscheidend. Eine annähernde Diagnosesicherung erfolgt quasi durch Ausschluß anderweitiger organischer Oberbaucherkrankungen mittels diagnostischer Standardmethoden wie Ultraschall und Endoskopie. Mittels sonographischer Messung der Antrumfläche steht erstmals eine objektive Untersuchungsmethode zur Evaluierung der Diagnose zur Verfügung (s. Abb. 3.23).

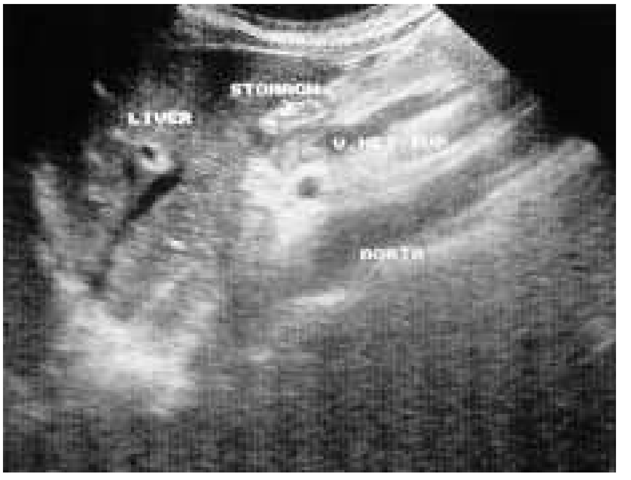


Abb. 3.23 Oberbauchsonographie bei funktioneller Dyspepsie (Sonogramm)

Tab. 3.19 **Anamnestische Differenzierung zwischen funktioneller Dyspepsie und organischen Oberbaucherkrankungen**

Merkmale	organisch	funktionell
Anamnesedauer	kurz	lang
Qualität der Beschwerden	monoton	variabel
Schmerzlokalisation	umschrieben	diffus, wechselnd
Gewichtsverlust	ja, z. T. ausgeprägt	weniger, eher diätbedingt
Streßabhängigkeit der Beschwerden	nein	ausgeprägt
Nahrungsabhängigkeit der Beschwerden (Qualität, zeitlich)	ja	eher nein
gestörte Nachtruhe	ja	eher nein
funktionelle Begleitsymptome		
– abdominal	ja	ausgeprägt
– extraabdominal	eher weniger	ausgeprägt

Therapie

Bei in der Regel nicht definitiv eliminierbaren Störungen wie der funktionellen Dyspepsie kommt den nichtmedikamentösen Maßnahmen eine wichtige Rolle zu.

Allgemeinmaßnahmen

Für den Patienten einleuchtend sind Diätvorschriften, die individuell verschrieben werden sollten. Dabei können die anamnestisch eruierbaren Angaben über Nahrungsmittelintoleranzen als Richtlinien ausgenützt werden. Andere Maßnahmen wie Einstellen des Rauchens, Reduktion des Alkoholkonsums oder Änderung der beruflichen und sozialen Bedingungen sind meist schwierig zu erreichen. Die „kleine Psychotherapie" durch den Hausarzt ist oft nützlich.

Medikamentöse Behandlung

Eine initiale medikamentöse Probetherapie mit Prokinetika für eine Zeitdauer von etwa 3–4 Wochen ist sinnvoll. Da in vielen Fällen Motilitätsstörungen als zugrundeliegende Pathomechanismen für die dyspeptischen Beschwerden verantwortlich sind, stellen Prokinetika die wirksamste Substanzklasse dar. Die wichtigsten Substanzen sind Cisaprid, Metoclopramid und Domperidon, die bei etwa 70–80% der Patienten in placebokontrollierten Studien einen signifikanten Effekt zeigen. Zusätzlich werden Säurehemmer, z. B. H_2-Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpenblocker, eingesetzt, die in ihrer Wirkung den prokinetischen Substanzen unterlegen sind. Peripher wirksame Opiatagonisten (z. B. Opioide) erhöhen über eine viszerale Perzeption an peripheren Nervenendigungen afferenter Nervenbahnen die Schmerzschwelle. Zentralnervöse Effekte treten dabei nicht auf. Die medikamentöse Behandlung sollte nicht länger als 3–4 Wochen durchgeführt und bei Erfolglosigkeit durch nichtmedikamentöse Maßnahmen ersetzt werden.

Verlauf und Prognose

Da es sich bei der funktionellen Dyspepsie nicht um eine organische Erkrankung handelt, ist die Prognose quo ad vitam sehr gut. Allerdings ist der natürliche Verlauf der funktionellen Dyspepsie nicht bekannt, da die Patienten in der Regel therapiert werden. Immerhin sind über einen Zeitraum von

mehr als 20 Jahren 50–70% der Patienten beschwerdefrei oder zumindest gebessert. Auch bleibt noch offen, ob die Abnahme der Beschwerdeintensität im Laufe der Zeit durch bestimmte Lebens- oder umweltbedingte Konditionierung, wie z.B. die Abnahme von Streßfaktoren, bedingt ist.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Ein Therapiegespräch sollte möglichst immer und an erster Stelle vom Hausarzt, d.h. dem primär für den Patienten verantwortlichen Arzt, vorgenommen werden. Dabei gilt es, die zahlreichen differentialdiagnostisch in Frage kommenden und durch den vorausgegangenen diagnostischen Prozeß ausgeschlossenen organischen Erkrankungen anzusprechen, um mit Fakten dem Patienten seine Angst vor Krebs oder anderen schwerwiegenden Erkrankungen nehmen zu können. Weiterhin dürfen in diesem Gespräch die Beschwerden nicht bagatellisiert werden; vielmehr sollte dem Patienten klargemacht werden, daß er sich die Beschwerden nicht einbildet, sondern daß diese durch Regulationsstörungen der Funktionsabläufe im oberen Gastrointestinaltrakt verursacht werden. Dies stärkt das Vertrauensverhältnis und erhöht die Bereitschaft des Patienten, die funktionelle Dyspepsie als Funktionsstörung zu begreifen und zu akzeptieren.

Syndrom des irritablen Darms

Maximilian Bittinger und Martin Wienbeck

Auf einen Blick

Synonym: Reizdarmsyndrom
englisch: irritable bowel syndrome

Das Reizdarmsyndrom ist eine variable Kombination von chronisch persistierenden und rezidivierend auftretenden gastrointestinalen Symptomen, die sich nicht durch organische (d.h. strukturelle oder biochemische) Ursachen erklären lassen. Im Vordergrund stehen vor allem abdominelle Schmerzen in Verbindung mit Stuhlgangsstörungen und/oder Aufgeblähtsein (Blähungen). Die Symptome können den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen, deshalb sollten ältere Begriffe wie Colon irritabile oder Colon spasticum nicht mehr verwendet werden.

Grundlagen

Epidemiologie

Das Reizdarmsyndrom ist häufig, entsprechende Symptome finden sich bei 10–22% der erwachsenen Bevölkerung; Frauen sind etwas häufiger betroffen. Die Symptomatik beginnt zwar meist im jüngeren Erwachsenenalter, die Prävalenz der Erkrankung zeigt aber keine Bevorzugung eines bestimmten Lebensalters. Nur ca. 25% der Betroffenen suchen ärztliche Hilfe. Dabei scheint die Intensität der Beschwerden nicht von entscheidender Bedeutung zu sein, sondern eher ein verändertes allgemeines Krankheitsverhalten.

Ätiologie

Die Entwicklung eines Reizdarmsyndroms wird gehäuft nach akuten Magen-Darm-Infektionen beobachtet. Betroffen sind in erster Linie ängstliche und depressive Patienten, die zu Somatisierung und Neurotisierung neigen. Es ist unbekannt, inwieweit dabei die Entzündung eine Triggerfunktion ausübt.

Pathophysiologie

Viszerale Hyperalgesie

Neben einer Störung der gastrointestinalen Motilität, die vermutlich durch veränderte viszeroviszerale Reflexe hervorgerufen wird, liegt wahrscheinlich eine selektive Störung der viszeralen Schmerzperzeption, d.h. eine viszerale Hyperalgesie, vor. Die viszerale Hyperalgesie läßt sich durch eine verminderte Schmerzschwelle bei Dehnungsreizen im Dünn- und Dickdarm nachweisen: Reizdarmpatienten verspüren bei Blähung eines Ballons im Rektum Schmerzen bereits bei Volumina, die bei Gesunden entweder noch nicht bemerkt oder allenfalls als unspezifisches Druckgefühl bzw. als Stuhldrang empfunden werden. Zusätzlich wird dieser viszeral ausgelöste Schmerz auf ein größeres abdominales Areal projiziert als bei Gesunden. Die Hyperalgesie der Reizdarmpatienten äußert sich häufig auch durch eine überschießende Schmerzreaktion auf die Luftinsufflation bei endoskopischen Untersuchungen, die zum Ausschluß struktureller Veränderungen durchgeführt werden. Die somatischen Schmerzschwellen sind hingegen bei Reizdarmpatienten nicht vermindert, sie liegen sogar oft höher als bei gesunden Kontrollpersonen. Eine generalisierte „Schmerzüberempfindlichkeit" besteht daher beim Syndrom des irritablen Darms nicht.

Gestörte Motilität

Zur Frage einer gestörten gastrointestinalen Motilität als Ursache des Reizdarmsyndroms wurden zahlreiche Studien durchgeführt. Abnorme Motilitätsmuster konnten v.a. im Dünndarm nachgewiesen werden, wo sich häufig im Nüchternzustand gruppierte repetitive Kontraktionen im Jejunum (sog. discrete clustered contractions) nachweisen lassen. Allerdings ist dieses Motilitätsmuster nicht für das Reizdarmsyndrom spezifisch, da es sich auch bei der intestinalen Pseudoobstruktion und v.a. bei mechanischen Stenosen des Dünndarms findet. Noch weniger eindeutig sind die Befunde bei der Kolonmotilität.
Insgesamt scheint die Nüchternmotilität des Kolons nicht sicher pathologisch verändert zu sein, hingegen läßt sich manchmal eine gesteigerte und verlängerte motorische Antwort im Rektosigmoid nach Nahrungsaufnahme und nach Streßreizen finden. Es muß aber betont werden, daß keines der geschilderten Phänomene so spezifisch ist, daß damit ei-

ne positive Diagnose des Syndroms des irritablen Darms möglich wäre.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptome des Reizdarmsyndroms sind unspezifisch und von Patient zu Patient unterschiedlich. Führendes Symptom ist zumeist ein chronischer abdomineller Schmerz, der mit Defäkationsproblemen assoziiert ist und der sich durch Stuhlentleerung bessert; die krampfartigen und oft 1–1½h nach dem Essen auftretenden Schmerzen können im gesamten Abdomen auftreten, werden aber am häufigsten im (linken) Unterbauch angegeben. Oft besteht ein imperativer Stuhldrang und insbesondere ein Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung trotz intensiven Pressens, ohne daß sich hierfür ein entsprechendes Korrelat nachweisen ließe. Zusätzlich findet man vielfach ein alternierendes Stuhlverhalten mit Obstipation und Diarrhoe im Wechsel. In Phasen mit Obstipation tritt häufig schafskotartiger Stuhl auf. Auch Blähungen und das Gefühl des Aufgetriebenseins werden oft angegeben. Neben intestinalen Symptomen wird über Rükkenschmerzen, migräneartige Kopfschmerzen, pektanginöse Beschwerden, Miktionsstörungen und Menstruationsbeschwerden geklagt. „Alarmsymptome", die nicht zum Reizdarmsyndrom gehören und an eine organische Ursache denken lassen müssen, sind Gewichtsabnahme, Fieber, Blut im Stuhl und nächtliches Auftreten der Symptome (Reizdarmpatienten sind in der Regel nachts während des Schlafs symptomlos).

Diagnostisches Vorgehen

Auf Grund der Unspezifität der Symptome wurde 1986 eine standardisierte Definition des Syndroms des irritablen Darms festgelegt (s. Tab. 3.20), im Vordergrund steht der Ausschluß einer organischen Erkrankung (s. Tab. 3.21). Die Anamnese muß die genannten Symptomkriterien erfüllen. Weitere Untersuchungen sind nur bei Auftreten von „Alarmsymptomen" erforderlich und sollten dann symptomorientiert erfolgen.

Tab. 3.20 **Diagnose Reizdarmsyndrom – Kriterien**

- seit mindestens 3 Monaten fortdauernde oder rezidivierend auftretende Bauchschmerzen oder Unwohlsein, die durch Stuhlentleerung vermindert werden und/oder mit einer veränderten Häufigkeit oder Konsistenz des Stuhls einhergehen

plus

- unregelmäßige Veränderungen des Stuhlgangs während mindestens ¼ der Zeit und mindestens 2 der folgenden Kriterien:
  - veränderte Häufigkeit des Stuhlgangs
  - veränderte Konsistenz des Stuhlgangs (fest oder dünn/wäßrig)
  - veränderte Stuhlpassage (starkes Pressen, plötzlicher imperativer Stuhldrang, Gefühl der unvollständigen Darmentleerung)
- Schleimausscheidung
- Blähungen oder „Trommelbauch"

Tab. 3.21 **Basisprogramm zum Ausschluß einer organischen Erkrankung**

- körperliche Untersuchung (einschließlich rektaler Untersuchung)
- rotes und weißes Blutbild
- Bestimmung eines Entzündungsparameters (BSG oder C-reaktives Protein)
- Urinstatus
- Screening-Test auf okkultes Blut im Stuhl (Hämokkult)
- Sonographie Abdomen
- Rekto-Sigmoidoskopie, ab 40. Lebensjahr besser Koloskopie
- bei Diarrhoe als führendem Symptom: Stuhl auf Parasiten und Wurmeier untersuchen, Überprüfung der Schilddrüsenwerte, Laktose-H_2-Atemtest

Differentialdiagnose

DD 3.2 Differentialdiagnose Reizdarmsyndrom

Erkrankung	Befund/Hinweise
Neoplasien (Adenome, Karzinome)	höheres Lebensalter
chronisch-entzündliche Darmerkrankung	häufig jüngere Patienten, meist mit „Alarmsymptomen" einhergehend
vaskuläre Ursachen	postprandialer Dauerschmerz und Gewichtsverlust bei chronischer Insuffizienz der mesenterialen Blutversorgung (Angina abdominalis)
unerwünschte Medikamentenwirkung	gründliche Anamnese
Zöliakie (einheimische Sprue)	Gewichtsabnahme, Antikörper gegen Gliadin und Endomysium, tiefe Duodenalbiopsie
Laktoseintoleranz	Anamnese (Auftreten nach Milchgenuß), zeitlich begrenzter Versuch einer laktosefreien Diät, Laktose-H_2-Atemtest
bakterielle Fehlbesiedlung	Diarrhoe, meist mit Gewichtsabnahme, häufig bei Diabetes mellitus, H_2-Atemtest
Infektionen	Stuhluntersuchung, evtl. Untersuchung des Duodenalsaftes (Lamblien)
Endometriose	synchrones Auftreten der Beschwerden mit der Menstruation
psychiatrische Erkrankungen	schwierige Abgrenzung bei somatisierter Depression oder sog. „panic disorder"

Therapie

Die Therapie des Reizdarmsyndroms ist schwierig und muß individuell geplant werden. Grundlage ist eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung. Neben diätetischen Maßnahmen (Meiden unverträglicher Speisen) kommen in Einzelfällen zusätzlich oder als Alternative Psychotherapie oder Hypnose in Betracht. Antidepressiva wie Desipramin

(2–3 x 25 mg) oder Imipramin (2–3 x 10–25 mg) können die viszerale Schmerzschwelle anheben. Eine am Hauptsymptom ausgerichtete medikamentöse Therapie kann versucht werden (s. Plus 3.11), obwohl eine medikamentöse Therapie des Reizdarmsyndroms wissenschaftlich umstritten ist.

Allgemeine Maßnahmen

Die erste therapeutische Maßnahme beim Reizdarmsyndrom ist der Aufbau einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung. Sie trägt einerseits dem chronischen Chrarakter der Beschwerden Rechnung und vermittelt dem Patienten gegenüber das Gefühl von Verständnis seiner Beschwerdeproblematik, andererseits klärt sie den Patienten über die Gutartigkeit seiner Erkrankung und über seine exzellente Langzeitprognose quo ad vitam auf.
Diät führt bei einem Teil der Patienten zur Besserung der Symptome. Individuelle Nahrungsunverträglichkeiten wie Nüsse, Kakao oder Tomaten sollten ermittelt und nach Möglichkeit eliminiert werden. Steht die Obstipation im Vordergrund, kann eine ballaststoffreiche Kost, insbesondere Psylliumsamenschalen (Plantago), hilfreich sein.
Kurzzeitige problemzentrierte Gesprächstherapien können sowohl den psychischen Leidensdruck als auch die körperlichen Symptome lindern. Auch Hypnoseverfahren haben sich in erfahrener Hand als wirksame therapeutische Option erwiesen.

Verlauf und Prognose

Die Prognose quo ad vitam ist sehr gut, hingegen zeigt sich nur bei einem kleinen Teil der Patienten (ca. 20%) eine dauerhafte Rückbildung der Symptome. Bei den meisten Patienten besteht die Symptomatik über lange Zeit hinweg weitgehend unverändert fort.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Dem Patienten muß vermittelt werden, daß der Arzt die Beschwerden ernst nimmt, daß er den mit den Beschwerden verbundenen Leidensdruck erkennt, daß aber den Beschwerden keine gefährliche oder gar lebensbedrohliche Erkrankung zugrunde liegt.

PLUS

3.11 Medikamentöse Behandlung des Reizdarmsyndroms

Obstipation
Cisaprid
- 3–4 x 5–10 mg

Diarrhoe
Loperamid
- bis 6 x 2 mg

Schmerzen
- Spasmolytika, z. B. Butylscopolamin 1–3 x 10 mg

3.1.4 Immunologie des Gastrointestinaltrakts

Martin Zeitz

Das körpereigene Immunsystem setzt sich aus mehreren immunologischen Kompartimenten zusammen, von denen das **mukosale Immunsystem** (mucosa associated lymphoid tissue - MALT) hinsichtlich seiner Funktion eine besondere Rolle spielt, da es sich an der Grenzfläche zwischen Außenwelt und Körperinnerem befindet. Man kann das **intestinale Immunsystem** (gut associated immune system - GALT), das Bronchus-assoziierte Immunsystem und immunologische Elemente im Bereich anderer mukosaler Oberflächen (Genitale, Brustdrüsen, Blase u. a.) unterscheiden. Zwischen den Immunsystemen dieser Schleimhautoberflächen besteht eine enge Beziehung, da sowohl B- als auch T-Zellen aus der Zirkulation gezielt in diese Kompartimente einwandern (sog. mukosales Homing), was für die Körperabwehr und auch für Impfstrategien bedeutungsvoll ist.

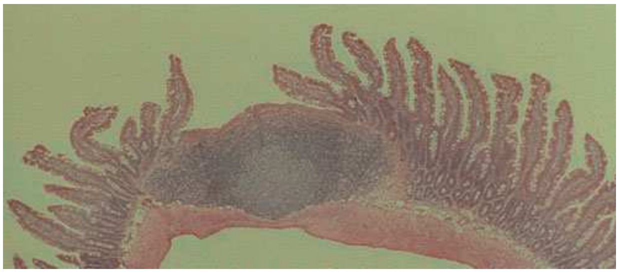
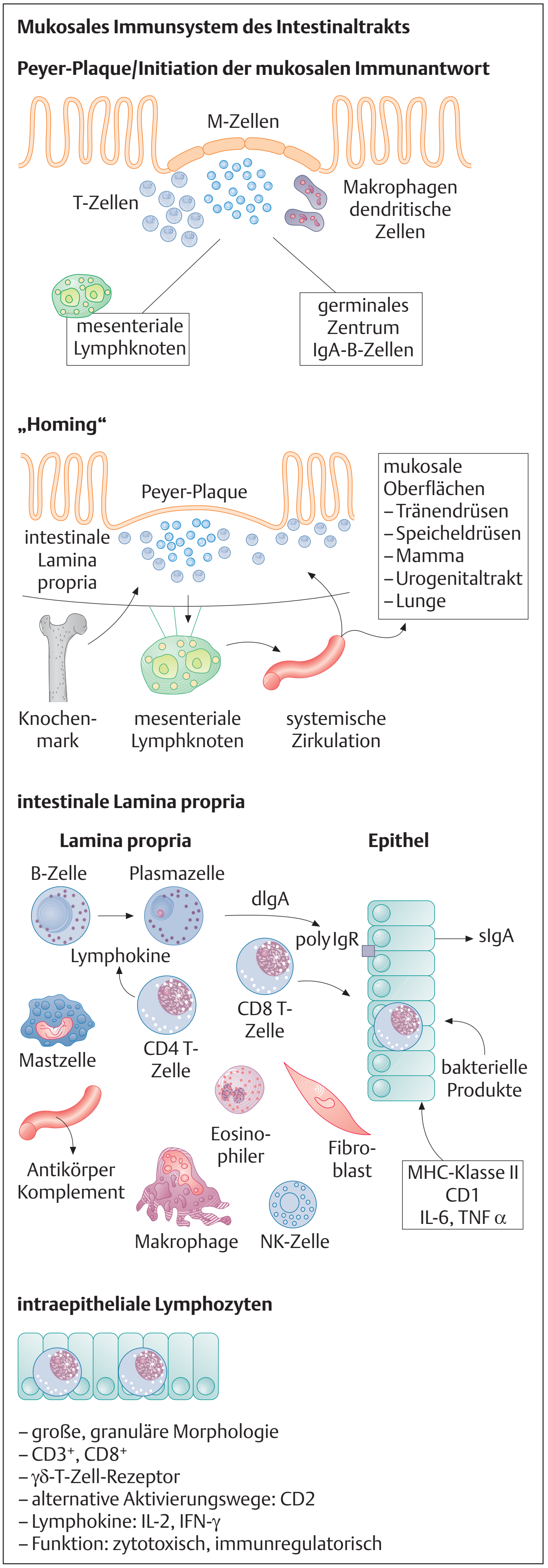


Abb. 3.24 Mukosa-assoziiertes Immunsystem (Histologie Dünndarm Ratte); im Zentrum ist ein Lymphfollikel mit spezialisiertem Epithel erkennbar (Initiierung der Immunantwort); die mononukleären Zellen in der Lamina propria und zwischen den Epithelzellen bilden das sog. Effektorkompartiment

Struktur des darmassoziierten Immunsystems

Nach Schätzungen sind etwa 50% aller lymphatischen Zellen des Gesamtorganismus im Gastrointestinaltrakt lokalisiert. Anatomisch und funktionell kann das intestinale Immunsystem aufgeteilt werden in einen induktiven oder afferenten Anteil, in dem die lymphoiden Zellen den initialen Kontakt mit den Antigenen bekommen, und in einen efferenten Anteil, in dem die Antigen-stimulierten Zellen nach erneutem Antigenkontakt ihre Effektorfunktionen ausüben (s. Abb. 3.24). Unter dem induktiven Anteil werden die organisierten lymphatischen Strukturen der Mukosa, die **Peyer-Plaques** und die Lymphfollikel der Mukosa, zusammengefaßt. Der Effektoranteil wird durch die unterhalb des Epithels liegenden, diffus verteilten Lymphozyten der Lamina propria (**Lamina-propria-Lymphozyten – LPL**) und die zwischen den Epithelzellen liegenden **intraepithelialen Lymphozyten (IEL)** repräsentiert.
Der Dom der Peyer-Plaques wird zum Darmlumen hin von einem speziellen Antigen-transportierenden Epithel, den **M-Zellen,** bekleidet. Dieses Epithel unterscheidet sich struktu-

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999



rell und funktionell von den übrigen Darmepithelien. Antigene aus dem Darmlumen werden von den M-Zellen in die Follikel transportiert und kommen hier in Kontakt mit den immunkompetenten Zellen. Nach Eintritt in die Peyer-Plaques werden Antigene von ortsständigen Makrophagen und/ oder dendritischen Zellen aufgenommen. Analog zu den Verhältnissen in anderen lymphatischen Organen können die Antigene dann, vermittelt über den Antigen-spezifischen T-Zell-Rezeptor in Verbindung mit MHC-Klasse-II-Molekülen auf den Antigen-präsentierenden Zellen, die mukosale Immunantwort initiieren.

Von den intestinalen Lymphfollikeln gelangen die Antigen-stimulierten T- und B-Zellen über die afferenten Lymphbahnen in die mesenterialen Lymphknoten und dann weiter über den Ductus thoracicus in die Blutbahn. Von hier aus findet eine erneute Einwanderung in die Mukosa statt. Lymphozyten des Darm-assoziierten Immunsystems wandern nicht nur in die intestinale Mukosa ein, sondern werden auch in der Bronchialschleimhaut sowie in Sekreten exokriner Drüsen wie Brustdrüse und Speicheldrüsen gefunden. Beim selektiven Einwandern von Lymphozyten in bestimmte Zielorgane, wie z. B. den Darm, scheinen besondere Oberflächenantigene (Adhäsionsmoleküle oder sog. Homing-Rezeptoren) auf den Lymphozyten und entsprechende Erkennungsstrukturen auf Gefäßendothelien (sog. mukosale Addressine) eine spezielle Rolle zu spielen (s. Abb. 3.25).

Funktionelle Besonderheiten der Immunantwort im Darm

Da sich im intestinalen Lumen eine enorme Vielzahl von Antigenen befindet, müssen im intestinalen Immunsystem sehr effektive Möglichkeiten bestehen, um den Organismus sowohl vor dem Eindringen der Antigene als auch vor einer zu starken systemischen Immunantwort zu schützen. Zwei besonders wichtige immunologische Mechanismen sind:

- Synthese von sekretorischem Immunglobulin A (sIgA, s. Plus 3.12)
- Induktion einer Immuntoleranz (sog. orale Toleranz, s. Plus 3.13)

Sekretorisches Immunglobulin A: sIgA wird von der überwiegenden Zahl der Plasmazellen in der Lamina propria als

Abb. 3.25 Mukosales Immunsystem des Intestinaltrakts
a) die Initiation der Immunantwort findet zum überwiegenden Teil in den organisierten Lymphfollikeln (Peyer-Plaques) statt; Antigene werden durch die M-Zellen in den Follikel transportiert; aktivierte Zellen wandern aus der Mukosa in die mesenterialen Lymphknoten und dann weiter über den Ductus thoracicus in die Zirkulation
b) primär im mukosalen Lymphfollikel aktivierte Lymphozyten wandern aus der Zirkulation zurück in mukosale Oberflächen („Homing“)
c) in der intestinalen Lamina propria finden sich differenzierte Effektorzellen wie Plasmazellen, die bevorzugt dimeres IgA (dIgA) produzieren, das über einen speziellen Poly-Ig-Rezeptor auf den Epithelzellen ins Lumen als sekretorisches IgA (sIgA) transportiert wird; aktivierte CD4-positive T-Zellen produzieren Zytokine, die die Immunantwort regulieren
d) intraepitheliale Lymphozyten sind eine spezialisierte Subpopulation von CD8-positiven T-Zellen, die vermutlich in der Primärabwehr eine wichtige Rolle spielen

dimeres Immunglobulinmolekül gebildet und über einen speziellen Transportmechanismus der Epithelzellen (Poly-Ig-Rezeptor) ins Darmlumen transportiert. sIgA kann Antigene im Darmlumen neutralisieren und dadurch ihre Aufnahme behindern. Gleichzeitig besitzt es nur eine sehr geringe Komplement-aktivierende Eigenschaft und ist somit ein „anti-inflammatorisches Immunglobulin“.

Orale Toleranz: Die Aufnahme von Antigenen, insbesondere Proteinen, über die Darmschleimhaut bewirkt in den meisten Fällen, daß eine systemische Immuntoleranz auftritt. Dies bedeutet, daß in der Regel keine zirkulierenden IgG-Antikörper auftreten oder daß ein zweiter (parenteraler) Kontakt mit dem Antigen nicht zu einer T-Zell-Proliferation führt. Dieses wichtige Phänomen wird als „orale Toleranz“ bezeichnet. Diese immunologische Toleranz scheint über verschiedene Mechanismen vermittelt zu werden:

- zirkulierende regulatorische T-Zellen, die supprimierende Zytokine bilden
- klonale Reaktionslosigkeit (Anergie)
- klonale Deletion durch Apoptose

Intestinale Epithelzellen: Neben dem klassischen Weg der Initiierung einer Immunantwort im Darm-assoziierten Immunsystem in den Peyer-Plaques scheinen auch intestinale Epithelzellen eine Funktion in der Antigenaufnahme und Antigenpräsentation zu besitzen. Intestinale Epithelzellen können lösliche Antigene aufnehmen und eine T-Zell-Immunantwort induzieren. Bemerkenswert bei dieser Form der Antigen-Präsentation ist, daß bevorzugt CD8-positive T-Lymphozyten, die supprimierende Eigenschaften besitzen, stimuliert werden. Intestinale Epithelzellen können somit in ihrer Funktion als Antigen-präsentierende Zellen auch zu einer Regulation der lokalen Immunantwort beitragen.

PLUS

3.12 Besonderheiten des sIgA

Die Antigen-spezifische Immunantwort in Peyer-Plaques ist verknüpft mit einer Differenzierung von B-Lymphozyten, die IgM auf der Oberfläche tragen (IgM^+-B-Zellen) zu IgA-tragenden B-Zellen (IgA^+), den charakteristischen Zellen in der Mukosa. Die Mechanismen, die zu einer IgA-spezifischen Differenzierung von B-Lymphozyten führen und somit für das Überwiegen dieser Subpopulation von B-Zellen in den mukosalen Lymphfollikeln verantwortlich sein könnten, sind nur unvollständig bekannt. T-Zellen aus den Peyer-Plaques, besonders die von ihnen synthetisierten Zytokine, scheinen für den Wechsel von IgM-B-Zellen zu IgA-B-Zellen hauptsächlich verantwortlich zu sein.
sIgA besteht aus zwei monomeren IgA-Molekülen, die durch ein Glykoprotein („J-Chain“) über Disulfidbrücken miteinander verknüpft sind (dimeres [d]IgA); zusätzlich enthält es ein Kohlenhydrat (sekretorische Komponente – SC), das an die schweren Ketten des IgA-Moleküls gebunden ist. Nach der Synthese von dIgA (IgA-J-IgA) in den Plasmazellen der Lamina propria erfolgt die Sekretion in den Extrazellulärraum. Die intestinalen Epithelzellen besitzen einen Rezeptor, der polymeres Immunglobulin erkennt (Poly-Ig-Rezeptor). An diesen bindet das dimere IgA und wird internalisiert. Die endozytotischen Vesikel wandern zur apikalen Zellmembran des Enterozyten, wo sie erneut mit der Zellmembran verschmelzen und durch Exozytose das sekretorische IgA-Molekül ins Lumen freigeben. Die sekretorische Komponente ist ein Teil des Poly-Ig-Rezeptors.
Sekretorisches IgA ist relativ resistent gegenüber proteolytischen Enzymen, wodurch es auch im Bereich der intestinalen Mukosa seine Funktion behält. Es wirkt als blockierender Antikörper, der eine Adhärenz und Kolonisation von Bakterien an der Mukosa und die Aufnahme von Makromolekülen im Magen-Darm-Trakt behindert. Neben der Antigen-neutralisierenden Funktion im Darmlumen kann dimeres IgA auch Antigene binden, die in die Lamina propria eingedrungen sind. Diese Antigen-Antikörper-Komplexe werden dann Rezeptor-vermittelt ins Darmlumen transportiert und somit unschädlich gemacht. Sogar intrazellulär, während des transzellulären Transports durch die Epithelzelle, können z. B. virale Antigene von IgA gebunden und aus der Zelle ins Lumen geschleust werden. sIgA hat somit drei wichtige Funktionen im Bereich der Immunabwehr im Darm:

- Neutralisierung von Fremdstoffen im Darmlumen
- Exklusion von Fremdstoffen in der Lamina propria
- Exklusion von intrazellulären Antigenen in Epithelzellen der Mukosa

An zweiter Stelle in der Häufigkeit Immunglobulin-produzierender Zellen in der Mukosa stehen die IgM-B-Lymphoblasten bzw. -Plasmazellen (IgG-Plasmazellen machen lediglich einen Anteil von 2–5 % aus). Dieses Verhältnis der Isotypen in der Mukosa verschiebt sich wesentlich bei verschiedenen entzündlichen Darmerkrankungen. Beim IgA-Mangel kann IgM die Funktion von IgA übernehmen; es kann ebenfalls über den Weg des Poly-Ig-Rezeptors sezerniert werden.

3.13 Mechanismen der oralen Toleranzinduktion

Die oral induzierte Immuntoleranz wird vermittelt durch ein komplexes Wechselspiel zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und regulatorischen T-Zellen im Mukosa-assoziierten Immunsystem, insbesondere in den Peyer-Plaques. So kommt es zur Bildung antigenspezifischer T-Zellen, die bei einer erneuten Antigenstimulation supprimierende Zytokine wie transforming growth factor-β (TGF-β), Interleukin-4 oder Interleukin-10 produzieren. Hierdurch wird außerhalb der Mukosa in Gegenwart des Antigens die Immunantwort aktiv unterdrückt. Diese Form der Toleranzinduktion tritt besonders nach Applikation kleiner Antigendosen auf.
Nach oraler Gabe größerer Mengen von Antigen kann eine Anergie von T-Zellen beobachtet werden. Dies bedeutet, daß die T-Zelle weder proliferiert noch wesentliche Mengen an Zytokinen bildet.
Unter bestimmten Bedingungen wird auch die Induktion des programmierten Zelltodes (Apoptose) von antigenspezifischen T-Zellen in der Mukosa beobachtet. Eine Apoptose tritt verstärkt auch nach höheren Antigendosen auf. Sie wird moduliert durch das Zytokin Interleukin-12, das physiologischerweise eine sog. TH1-Immunantwort (bevorzugte Synthese von Interleukin-2 und Interferon-γ) unterstützt. Die Blockade von Interleukin-12 bewirkt eine verstärkte Apoptose nach oraler Antigengabe.
Im Tierexperiment ist es möglich, Autoimmunerkrankungen in verschiedenen Organen (z. B. Gehirn, Gelenk, Auge) durch die orale Gabe des auslösenden Autoantigens antigenspezifisch zu unterdrücken. Ob dieses attraktive Konzept auch beim Menschen erfolgreich eingesetzt werden kann, ist noch ungeklärt.

Pathologische Veränderungen der Induktion der Immunantwort im Darm können zur Entwicklung systemischer und/oder lokaler Krankheitszustände führen. Als Beispiele sind die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa), die einheimische Sprue und auch bestimmte Formen sog. reaktiver Arthritiden zu nennen.

Lamina-propria- und intraepitheliale T-Lymphozyten: Sowohl Lamina-propria-Lymphozyten als auch intraepitheliale Lymphozyten unterscheiden sich in vieler Hinsicht von Lymphozyten in anderen Kompartimenten des Organismus:

Lamina-propria-T-Lymphozyten gehören den Gedächtnis-T-Zellen an und besitzen eine hohe Potenz, verschiedene Zytokine zu bilden. Ihre Reaktivität nach Stimulation des T-Zell-Rezeptors mit Antigen ist vermindert. Daher können sie als differenzierte Effektorzellen charakterisiert werden, die in erster Linie durch die Synthese von Zytokinen die Immunantwort regulieren.
Intraepitheliale Lymphozyten liegen zwischen den intestinalen Epithelzellen oberhalb der Basalmembran. Sie gehören zum weit überwiegenden Teil der CD8-positiven Population an, haben eine zytotoxische Funktion und besitzen ein eingeschränktes T-Zell-Rezeptor-Repertoire. Es wird angenommen, daß intraepitheliale Lymphozyten eine Bedeutung bei der Erstabwehr gegen luminale Antigene besitzen.

Manifestationen von Immundefekten am Darm

Die unterschiedlichen Formen der primären Immundefektsyndrome sind bedingt durch Störungen in der Entwicklung und Funktion der B- und T-Lymphozyten-Reihe bzw. der Makrophagenfunktionen (s. Plus 3.14). Diese Störungen wirken sich auch entscheidend auf die lokalen immunologischen Reaktionen an mukosalen Oberflächen aus. Daher manifestieren sie sich häufig mit Infektionen und Funktionsstörungen im Bereich des Magen-Darm-Trakts und der Lunge. Die Immundefektsyndrome können eingeteilt werden in überwiegende Störungen der humoralen Immunantwort, in überwiegende Störungen der zellulären Immunantwort sowie in kombinierte Immundefektsyndrome (s. Tab. 3.22).

Tab. 3.22 **Primäre Immundefektsyndrome – Klassifikation**

überwiegend humorale Immundefektsyndrome (Antikörpermangel-Syndrome)
- kongenitale (X-chromosomale) Agammaglobulinämie
- selektiver IgA-Mangel*
- selektiver Mangel anderer Immunglobulin-Isotypen bzw. -Subklassen
- erworbene Hypogammaglobulinämie („common variable immunodeficiency-CVID")*
  - mit überwiegendem B-Zell-Defekt
  - mit überwiegendem T-Zell-Defekt
  - Helferzelldefekt
  - Suppressorzelldefekt
  - mit Autoantikörpern gegen B- oder T-Lymphozyten

überwiegende Defekte des zellulären Immunsystems
- DiGeorge-Syndrom (kongenitale Thymushypoplasie)
- septische Granulomatose

kombinierte Immundefekte
- schwerer kombinierter Immundefekt („severe combined immunodeficiency-SCID ")
  - mit Adenosin-Desaminase-Mangel
  - mit Purin-Nucleosid-Phosphorylase-Mangel
  - mit RAG1- oder RAG2-Defekt
- X-chromosomal vererbtes SCID
- Wiskott-Aldrich-Syndrom
- Ataxia teleangiectatica (mit zerebellärer Ataxie)
- „bare lymphocyte syndrome" (gestörte Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen)
- Störungen der T-Zell-Aktivierung

* für den Gastrointestinaltrakt besonders wichtige Krankheitsbilder

PLUS

3.14 Pathogenese der Immundefektsyndrome

Das Verständnis der verschiedenen Immundefektsyndrome setzt die Kenntnis der normalen Entwicklung und der Funktion der verschiedenen immunkompetenten Zellen voraus. Eine physiologische Antikörperantwort bedingt eine ungestörte Reifung von B-Zellen und eine normale Helfer-T-Zell-Funktion mit einer adäquaten Synthese von Lymphokinen. Das Vorhandensein supprimierender T-Zellen kann ebenfalls bedeutungsvoll sein. Störungen der humoralen Immunantwort können also einerseits in der B-Zell-Reifung liegen (z.B. kongenitale Dysglobulinämien), andererseits kann auch eine gestörte T-Zell-Funktion einen Defekt der humoralen Immunantwort zur Folge haben (Unterformen des CVID). Frühe Störungen in der Reifung immunkompetenter T- oder B-Zellen aus den hämatopoetischen Stammzellen führen zu kombinierten Immundefekten. Zu nennen sind hier Enzymdefekte wie der Adenosin-Desaminase(ADA)-Mangel, der Purin-Nucleosid-Phosphorylase(PNP)-Mangel sowie Störungen von Enzymen, die für die Rekombination von T-Zell-Rezeptor- oder Immunglobulingenen verantwortlich sind (RAG1- oder RAG2-Defekte).
Die verschiedenen Immundefektsyndrome können zu charakteristischen Erscheinungen am Gastrointestinaltrakt führen, die z.T. durch die Besonderheiten des darmassoziierten Immunsystems erklärbar sind. Die klinisch bedeutungsvollsten Immundefektsyndrome bezüglich gastrointestinaler Manifestationen sind die erworbene Hypogammaglobulinämie (CVID) und der selektive IgA-Mangel.

Diagnostik bei Immundefektsyndromen

Die Anamneseerhebung einschließlich der Familienanamnese, die körperliche Untersuchung und die sinnvolle Bestimmung von Laborparametern, die in jedem klinischen Labor verfügbar sind, erlauben in der Mehrzahl der Fälle schon eine grobe Einordnung eines Immundefektsyndroms. Zu den laborchemischen Basisuntersuchungen gehören das komplette Blutbild einschließlich Differentialausstrich und die quantitative Bestimmung der Immunglobuline. Eine relevante Hypogammaglobulinämie kann bei Serumkonzentrationen unter 0,5 g/l für IgG, unter 0,04 g/l für IgM und unter 0,05 g/l für IgA angenommen werden. Die genaue Einordnung der verschiedenen Immundefektsyndrome ist in der Regel nur durch Spezialuntersuchungen in einem immunologischen Labor möglich. Die auf der Basisdiagnostik aufbauende immunologische Diagnostik umfaßt die Messung der humoralen und zellulären Immunantwort nach In-vivo-Immunisierung mit verschiedenen Antigenen und spezialisierte In-vitro-Testverfahren.

Selektiver Immunglobulin-A-Mangel

Der selektive IgA-Mangel ist durch eine stark erniedrigte IgA-Konzentration im Serum und einen entsprechenden Mangel von sekretorischem IgA an mukosalen Oberflächen charakterisiert. Serum- und sekretorisches IgA können jedoch auch in unterschiedlicher Weise betroffen sein. Der Gastrointestinaltrakt steht ganz im Vordergrund der klinischen Symptomatik.

Epidemiologie

Der selektive IgA-Mangel stellt vermutlich die häufigste Form eines Immundefekts dar. Die Häufigkeit weist regionale und rassische Unterschiede auf: Sie beträgt in der relativ homogenen Population in Finnland etwa 1 : 400, in den USA (überwiegend weiße Bevölkerung) 1 : 800 und in Japan 1 : 15000; bei Afroamerikanern ist die Erkrankung selten.

Ätiologie

Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht geklärt. Eine familiäre Häufung, die Assoziation mit anderen Chromosomenanomalien sowie eine Assoziation mit bestimmten HLA-Haplotypen weisen auf einen genetischen Hintergrund hin. Der Defekt beim selektiven IgA-Mangel liegt aller Wahrscheinlichkeit nach in einer B-Zell-Reifungsstörung. In der Mukosa ist die Zahl von IgA-Plasmazellen stark erniedrigt. Es sind ebenfalls getrennte Defekte für die IgA-Subklassen IgA1 und IgA2 beschrieben worden. IgA1 macht etwa 90% des Serum-IgA aus, an mukosalen Oberflächen beträgt das Verhältnis IgA1 : IgA2 etwa 0,5; bei einem IgA1-Mangel kann also die mukosale IgA-Sekretion noch erhalten sein. Eine Folge des fehlenden sIgA ist eine vermehrte Resorption von Makromolekülen im Darm mit dem konsekutiven Auftreten von Antikörpern gegen Nahrungsmittelallergene in der Zirkulation. Eine Kreuzallergie solcher Antigene mit körpereigenen Zellen oder zirkulierende Immunkomplexe könnten das vermehrte Auftreten verschiedener Autoimmunerkrankungen beim IgA-Mangel erklären.

Symptomatik

Der selektive IgA-Mangel ist in etwa 80% der Fälle klinisch asymptomatisch. Symptomatische Patienten leiden meist unter chronischen bronchopulmonalen Infektionen, die in der Regel für den Krankheitsverlauf bestimmend sind. Rezidivierende Durchfallepisoden kennzeichnen die gastrointestinalen Manifestationen der Erkrankung. Ursächlich sind meist enterale Infektionen mit Gardia lamblia oder auch Viren. Assoziationen bestehen mit der einheimischen Sprue; bei etwa 2% der Sprue-Patienten kann ein IgA-Mangel nachgewiesen werden. Auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen und verschiedene Autoimmunerkrankungen werden in Verbindung mit einem IgA-Mangel häufiger gefunden.

Diagnostisches Vorgehen

Der selektive IgA-Mangel wird zunächst durch eine Erniedrigung der Serum-IgA-Konzentration (< 0,05 g/l) diagnostiziert. Die nähere Charakterisierung des Defekts, ob es sich um eine B-Zell-Reifungsstörung oder um eine T-Zell-Funktionsstörung handelt, kann durch Spezialtests erfolgen. Die parallele Bestimmung von sIgA in Sekreten sowie die IgA-Subklassen-Bestimmung erlaubt die genaue Einordnung. Auch Assoziationen mit IgG-Subklassen-Mangel (IgG2 oder IgG4) kommen vor.

Therapie und Prognose

Eine spezifische Therapie des selektiven IgA-Mangels gibt es nicht. Insbesondere gibt es keine Substitutionstherapie von IgA. Im Gegenteil gilt bei Patienten mit IgA-Mangel, daß sie häufig nach Gabe von Blut oder Blutprodukten, die IgA enthalten, mit einer schweren Allergie reagieren können. Dies ist durch das Vorkommen von Anti-IgA-Antikörpern vom IgG-Typ bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel bedingt. Gaben von Blutprodukten sollten daher bei dieser Personengruppe mit besonderer Vorsicht erfolgen, am besten von Spendern, die ebenfalls einen IgA-Mangel haben. Die Therapie der assoziierten Erkrankungen erfolgt nach etablierten Therapieschemata.
Die Erkrankung selbst hat eine günstige Prognose, das Schicksal der Patienten wird durch die assoziierten Erkrankungen bestimmt.

Erworbene Hypogammaglobulinämie

englisch: common variable immunodeficiency
Abkürzung: CVID

CVID stellt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, die weniger durch ihre gemeinsame Pathogenese als vielmehr durch ihr verzögertes Auftreten charakterisiert sind. Die Erkrankung ist durch stark erniedrigte Serumkonzentrationen aller Immunglobulinklassen und eine gestörte spezifische Antikörperbildung nach Immunisierung gekennzeichnet. Klinisch stehen infektiöse Komplikationen im Vordergrund; der Gastrointestinaltrakt kann in vielfältiger Weise in die Erkrankung einbezogen sein. CVID ist durch verschiedene B-Zell-Reifungsdefekte oder durch eine gestörte T-Regulation der Immunglobulinsynthese bedingt.

Epidemiologie

Eine exakte Zahl zur Häufigkeit des CVID kann wegen der Heterogenität dieser Erkrankungsgruppe nicht angegeben werden. Es muß von einer Prävalenz von etwa 1 bis 1,5 pro 100000 Einwohner ausgegangen werden. Der Altersgipfel der Manifestation dieser Erkrankung liegt bei 20 bis 30 Jahren, Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

Symptomatik

Das klinische Bild der Patienten mit CVID ist in erster Linie durch Infektionen des oberen und unteren Respirationstrakts, wie Sinusitis, Otitis media und Bronchitis, gekennzeichnet. Daneben treten in mindestens 60% der Fälle

Krankheitserscheinungen von seiten des Gastrointestinaltrakts auf, insbesondere eine Diarrhoe. Ganz im Vordergrund steht die Infektion mit Giardia lamblia. Die Lamblien-Infektion kann zu einer Epithelzellschädigung mit Malabsorption führen. Die in der Regel selbst-limitierte akute Infektion kann bei CVID chronisch werden, sie spricht jedoch gut auf eine Therapie mit Metronidazol an. Campylobacter-jejuni-Infektionen sind in den letzten Jahren gegenüber der Lamblien-Infektion zunehmend in den Vordergrund getreten.

Noduläre lymphatische Hyperplasie

Ein Teil der Patienten mit CVID entwickelt im Bereich des Gastrointestinaltrakts das Bild der nodulären lymphatischen Hyperplasie. Es ist gekennzeichnet durch multiple, etwa 5 mm große Knötchen, die Lymphfollikeln entsprechen (s. Abb. 3.26). Sie entstehen vermutlich durch eine kompensatorische B-Zell-Proliferation, um den Pool an Antikörper-produzierenden Zellen zu erhöhen. Obwohl diese Veränderung in der Regel als gutartig anzusehen ist, gibt es Fallbeschreibungen von malignen Lymphomen bei Patienten mit CVID und nodulärer lymphatischer Hyperplasie. Die noduläre lymphatische Hyperplasie wird seltener beim selektiven IgA-Mangel oder bei der kongenitalen (X-chromosomalen) Agammaglobulinämie beobachtet. Unabhängig vom Vorkommen einer nodulären lymphatischen Hyperplasie besteht bei Patienten mit CVID ein erhöhtes Risiko, an einem malignen Lymphom, insbesondere an einem gastrointestinalen Lymphom, zu erkranken. Etwa 25% der Patienten mit CVID haben eine atrophische Gastritis, die mit einer perniziösen Anämie vergesellschaftet sein kann.

Diagnostisches Vorgehen

Das variable Immundefektsyndrom wird durch stark erniedrigte bzw. nicht meßbare Immunglobuline aller Klassen diagnostiziert. Eine nähere Charakterisierung des Defekts muß durch immunologische Spezialuntersuchungen erfolgen. Das weitere diagnostische Vorgehen wird durch die Komplikationen der Erkrankung bestimmt. Hinsichtlich des Gastrointestinaltrakts ist eine regelmäßige Untersuchung des Magens zur Früherkennung eines Magenkarzinoms erforderlich. Die Röntgendarstellung des Dünndarms dient dem Nachweis einer nodulären lymphatischen Hyperplasie. Bei chronischer Diarrhoe und Zeichen einer Malabsorption ist eine Dünndarmbiopsie zum Ausschluß einer Zottenatrophie erforderlich. Von wesentlicher Bedeutung ist die mikrobiologische Stuhldiagnostik.

Therapie und Prognose

Die Basis der Therapie besteht in der Substitution von Immunglobulinen, wobei nur für IgG eine effektive Zufuhr möglich ist. Nur Patienten mit nachgewiesenem IgG-Mangel und einer gestörten spezifischen Antikörperantwort nach Immunisierung sollten substituiert werden. Eine Indikation zur Substitution besteht bei einer Anamnese von chronisch rezidivierenden Infektionen. Die anzustrebenden Serumkonzentrationen liegen bei 1–3 g/l für IgG. Eine orale Zufuhr von Immunglobulinpräparationen zur Substitution des Mangels an sekretorischen Immunglobulinen hat keine eindeutig bewiesene Effektivität. Bronchopulmonale und gastrointestinale Infektionen werden entsprechend der Erregerempfindlichkeit behandelt.
Die Prognose der Erkrankung wird durch Komplikationen wie bronchopulmonale Infektionen, Malignome im Bereich des Magens und des Darms sowie Malabsorptionssyndrome bestimmt.

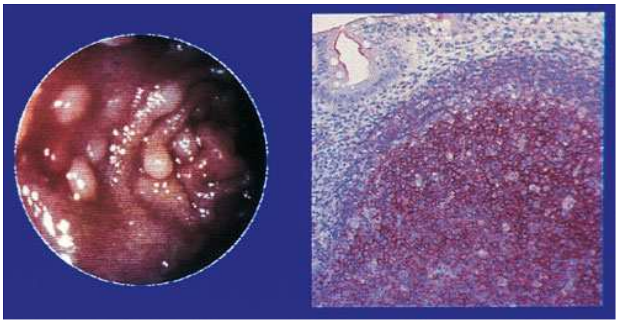


Abb. 3.26 Noduläre lymphatische Hyperplasie bei CVID; die starke Vermehrung der B-Zellen im Follikel ist in der immunhistologischen Oberflächenfärbung für B-Zellen erkennbar (Endoskopie und Histologie)

Weitere Immundefektsyndrome mit Beziehung zum Gastrointestinaltrakt

Kongenitale X-chromosomale Agammaglobulinämie

Bei der kongenitalen Agammaglobulinämie (Typ Bruton) besteht ein Defekt der Tyrosinkinase, der zu einer B-Zell-Reifungsstörung auf der Stufe der Prä-B-Zellen führt. Die Zahl und Funktion der T-Lymphozyten ist normal. Bei dieser Reifungsstörung werden keine Plasmazellen im Blut oder in lymphatischen Organen einschließlich der intestinalen Mukosa gesehen, ebenso sind keine Immunglobuline meßbar.
Die auf das männliche Geschlecht beschränkte Krankheit manifestiert sich kurz nach der Geburt, wenn die mütterlichen Antikörper in ihrer Konzentration abfallen. Im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes stehen schwere bakterielle Infektionen.

Schwerer kombinierter Immundefekt

englisch: severe combined immunodeficiency
Abkürzung: SCID

Der schwere kombinierte Immundefekt ist durch Störungen in der B- und T-Zell-Funktion charakterisiert. Die Patienten haben in der Regel eine Lymphopenie und keine reifen T-Lymphozyten im Blut, die Immunglobuline sind stark erniedrigt. Verschiedene Varianten mit normaler B-Zell-Zahl und -Funktion bzw. mit einer B-Zell-Störung sind beschrieben worden. Die Erkrankung existiert in verschiedenen Formen. Sie ist entweder X-chromosomal oder autosomal-rezessiv vererbt. Ein Teil der Fälle ist mit einem Adenosin-Desaminase-Mangel verknüpft, bei anderen fehlt die Purin-Nu-

kleosid-Phosphorylase. Daneben konnte bei einer X-chromosomal vererbten Form des SCID eine Mutation der gemeinsamen γ-Kette verschiedener Zytokinrezeptoren identifiziert werden, wodurch sich die Reifungsstörungen immunkompetenter Zellen und die immunologischen Defekte erklären.
SCID manifestiert sich früh nach der Geburt in Form schwerster, lebensbedrohlicher bakterieller, viraler und Pilzinfektionen. Die gastrointestinale Beteiligung ist durch profuse blutige Diarrhoe und eine Malabsorption gekennzeichnet. Auch in der Lamina propria ist die Zahl der Lymphozyten stark erniedrigt. Die Erkrankung wird durch Immunglobulingaben nicht beeinflußt, der einzige therapeutische Ansatz besteht in der Knochenmarktransplantation. Die Gentherapie wird derzeit in ihrer Wertigkeit überprüft.

DiGeorge-Syndrom

Beim DiGeorge-Syndrom handelt es sich um eine kongenitale Thymushypo- bzw. -aplasie durch eine Entwicklungshemmung der 3. und 4. Kiemenbogentasche, wodurch auch eine Nebenschilddrüsenhypoplasie vorliegt. Gleichzeitig bestehen häufig kongenitale Herzfehler, die meist die frühe Prognose bestimmen. Der Immundefekt ist durch eine T-Zell-Funktionsstörung mit allen ihren Konsequenzen gekennzeichnet.

Septische Granulomatose

Synonym: chronisch granulomatöse Erkrankung

Bei dieser seltenen X-chromosomal oder autosomal rezessiv vererbten Erkrankung liegt eine Makrophagenfunktionsstörung vor. Es kommt zu chronischen oder rezidivierenden bakteriellen Infektionen mit Ausbildung von Granulomen und Abszessen. Neben der Haut können die Lunge, Lymphknoten oder der Gastrointestinaltrakt betroffen sein. Die Darmmanifestationen können einem Morbus Crohn ähneln.

Andere kombinierte Immundefekte

Das **Wiskott-Aldrich-Syndrom** mit X-chromosomal rezessivem Erbgang ist durch einen kombinierten Immundefekt mit einer progredienten T-Zell-Funktionsstörung, einem IgM-Mangel bei erhöhten IgA- und IgE-Konzentrationen und einer gestörten Immunantwort auf Polysaccharid-Antigene charakterisiert. Gleichzeitig bestehen eine Thrombozytopenie und ein Ekzem. Zugrunde liegt eine Störung des CD43-Antigens, das für die interzelluläre Bindung mitverantwortlich ist (Ligand des „intercellular adhesion molecule-1" – ICAM-1). Meläna und Hämatemesis bestimmen die gastrointestinalen Manifestationen.
Ein weiteres autosomal-rezessives Erbleiden mit einem kombinierten Immundefekt ist die **Ataxia teleangiectatica**. Neben einer zerebellären Ataxie und Teleangiektasien besteht ein Helfer-T-Zell-Defekt sowie ein IgG- und ein IgA-Mangel. Die Patienten haben rezidivierende sinopulmonale Infektionen. Maligne Tumoren des lymphoretikulären Gewebes bestimmen häufig die Prognose.

Sekundäre Immundefekte

Exsudative Enteropathie und Immundefekt

Ein laborchemisch nachweisbarer Mangel an Immunglobulinen kann auch bei allen Erkrankungen auftreten, die mit einem starken intestinalen Eiweißverlust in Form einer exsudativen Enteropathie einhergehen. Bei diesen Patienten ist die Immunantwort auf exogene Antigene normal, die Immunglobulinsynthese eher erhöht. Krankheitsbilder mit einer exsudativen Enteropathie schließen die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, den Morbus Whipple, die intestinale Lymphangiektasie, die Sprue sowie andere Enteropathieformen und den Morbus Ménétrier ein. Eine Therapie des Immunglobulinmangels durch Substitution ist in der Regel nicht indiziert.

Erworbenes Immundefektsyndrom

Synonym: HIV-Infektion
englisch: acquired immunodeficiency syndrome
Abkürzung: AIDS

Ein wichtiges Beispiel eines sekundären Immundefektsyndroms mit ausgeprägten gastrointestinalen Manifestationen stellt die HIV-Infektion dar. In der intestinalen Lamina propria überwiegen unter normalen Bedingungen CD4-positive T-Zellen, die im Vergleich zu anderen T-Zell-Populationen im Organismus vermehrt aktiviert sind. Diese intestinalen T-Zellen stellen daher potentielle Zielzellen für eine Infektion mit HIV dar. Der gleichzeitige Kontakt mit den zahlreichen Antigenen und mitogenen Substanzen im Darmlumen kann die HIV-Replikation unterstützen. So kommt es im Verlauf der HIV-Infektion bereits früh zu einem Verlust CD4-positiver T-Zellen in der Mukosa. Diese Veränderungen im lokalen Immunsystem der Mukosa können die zahlreichen gastrointestinalen Manifestationen der HIV-Infektion mit erklären. Ganz im Vordergrund stehen sekundäre bzw. opportunistische parasitäre, bakterielle oder virale Infektionen und Malignome (maligne Lymphome, Kaposi-Sarkom). Daneben scheint das HIV auch die Mukosa selbst zu schädigen mit der Entwicklung eines Malabsorptionssyndroms (HIV-Enteropathie).

Neoplasien des lymphatischen Systems der Magen-Darm-Schleimhaut

Auf einen Blick

Die primären gastrointestinalen Lymphome leiten sich von Lymphozyten des Mukosa-assoziierten Immunsystems ab. Es hat sich daher der Begriff „MALT-Lymphome" durchgesetzt. Diese Lymphome kommen gehäuft in Assoziation mit chronischen Entzündungen der Magen-Darm-Schleimhaut vor (Helicobacter-pylori-Infektion des Magens, einheimische Sprue, bakterielle Überwucherung des Dünndarms). Die Mehrzahl aller extranodalen malignen Lymphome ist im Gastrointestinaltrakt lokalisiert. Die Symptomatik ist uncharakteristisch und meist durch die Komplikationen dieser Tumorerkrankung bedingt. Die Diagnostik sollte der Stadieneinteilung dienen, da die Therapieplanung hiervon abhängig ist.

Klassifikation
Die MALT-Lymphome stellen eine insgesamt seltene und uneinheitliche Krankheitsentität dar; in aller Regel handelt es sich um Non-Hodgkin-Lymphome. Ihre Ursprungszellen liegen im Mukosa-assoziierten Immunsystem. Weitere Einteilungen gründen sich auf die regionale Häufigkeit: mediterraner und westlicher Typ intestinaler Lymphome. Oder es wird der Manifestationsort berücksichtigt: Magen-, Dünndarm- und Kolonlymphome. Die phänotypische Charakterisierung der Tumorzellen erlaubt die Unterscheidung in B- und T-Zell-Lymphome.

Der Magen-Darm-Trakt ist der häufigste Manifestationsort maligner extranodaler Non-Hodgkin-Lymphome, wobei die weitaus größte Zahl im Bereich des Magens lokalisiert ist:
- 30–40% aller primär extranodalen malignen Lymphome liegen im Gastrointestinaltrakt
  - 50–60% im Magen
  - 20–30% im Dünndarm
  - 10% im Dickdarm

Die gastrointestinalen Lymphome werden histologisch bzw. bioptisch nach der Kiel-Klassifikation und in zunehmendem Maße nach der MALT-Klassifikation (nach Isaacson) eingeordnet (s. Tab. 3.23).

Tab. 3.23 **MALT-Klassifikation primärer gastrointestinaler Lymphome** (nach Isaacson)

primäre B-Zell-Lymphome
- MALT-Typ (Marginalzonen-Zell-Lymphom)
  - niedrigmaligne
  - hochmaligne
- immunoproliferative Dünndarmerkrankung (IPSID, mediterranes Lymphom)
- lymphomatöse Polypose (Mantelzell-Lymphom)
- Burkitt-Lymphom
- andere Formen (wie nodale Lymphome)

primäre T-Zell-Lymphome
- Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphome (EATL)
- nicht-Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphome
- andere Formen (wie nodale Lymphome)

Ätiologie und Pathogenese

Primäre gastrointestinale Lymphome werden häufig in Assoziation mit chronischen Entzündungen der Schleimhaut beobachtet
- chronische Helicobacter-pylori-bedingte Gastritis: niedrigmalignes MALT-Lymphom des Magens
- bakterielles Überwucherungssyndrom des Dünndarms: immunoproliferative Dünndarmerkrankung (IPSID)
- einheimische Sprue: Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)

Es wird daher diskutiert, daß eine chronische Stimulation des darmassoziierten Immunsystems pathogenetisch bedeutungsvoll ist.
Histopathologisch gesehen leiten sich die gastrointestinalen Lymphome von Ursprungszellen im Immunsystem der Mukosa ab (s. Tab. 3.24).

Tab. 3.24 **Ursprungszellen gastrointestinaler Lymphome und Krankheitsassoziationen**

Entität	Ursprungszelle	assoziierte Erkrankungen
Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom	Intraepitheliale Lymphozyten	Sprue, andere Enteropathien
IPSID	IgA-produzierende B-Zellen	bakterielles Überwucherungssyndrom
MALT-Lymphom	B-Lymphozyten der Marginalzone in Peyer-Plaque bzw. Lymphfollikel	Helicobacter-pylori-Infektion des Magens
multiple lymphomatöse Polypose	Mantelzellen	?
andere Formen maligner Lymphome des Gastrointestinaltrakts	transformierte B-Zellen	Immundefektsyndrome? chronisch entzündliche Darmerkrankungen?

Niedrigmalignes MALT-Lymphom des Magens

Abkürzung: MALTom

Nahezu 100% aller primären niedrigmalignen Magenlymphome entstehen in Assoziation mit einer Helicobacter-pylori-induzierten Gastritis. Die gesunde Magenschleimhaut weist kein organisiertes lymphatisches Gewebe auf. Lymphfollikel der Magenschleimhaut werden erst durch die Infektion mit Helicobacter pylori erworben. Aus diesem lymphatischen Gewebe können Lymphome entstehen, deren Wachstum zumindest partiell von einer antigenen Stimulation mit Helicobacter pylori abhängig ist. Ein weiteres Argument für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Infektion und der Entstehung eines MALT-Lymphoms des Magens ist die nachgewiesene Lymphomregression nach Eradikation von Helicobacter pylori. Da bei weitem nicht alle Patienten mit einer Helicobacter-pylori-Infektion ein Lymphom entwickeln, müssen zusätzliche Faktoren in der Ätiopathogenese sowohl von seiten des Wirtes als auch von seiten des Erregers angenommen werden. Niedrigmaligne Magenlymphome können in hochmaligne übergehen, eine Koexistenz von niedrig- und hochmalignen Anteilen eines multifokalen primären Magenlymphoms ist möglich.

Immunoproliferative Dünndarmerkrankung

Abkürzung: IPSID

Die Erkrankung tritt häufig im Mittelmeerraum in niedrigen sozioökonomischen Schichten mit schlechten hygienischen Verhältnissen und in Verbindung mit gastrointestinalen Infektionen auf. Es wird daher eine chronische Stimulation des darmassoziierten Immunsystems als pathogenetisch bedeutungsvoll diskutiert. Hinzu kommen vermutlich genetische Faktoren.
Die Erkrankung beginnt mit einer Infiltration reifer Plasmazellen und kann in eine maligne immunoblastische Form übergehen. Ob die Erkrankung zwangsläufig zu einem malignen Lymphom führt, ist nicht vollständig geklärt. Auf Grund der Histologie lassen sich verschiedene Stadien der Erkrankung unterscheiden: In der frühen Phase besteht das Infiltrat aus reifen Plasmazellen und ist in der Regel auf die Mukosa und die mesenterialen Lymphknoten begrenzt. Im späteren Stadium greift das Infiltrat auf die Submukosa über, es finden sich unreifere Zellformen mit dysplastischen Veränderungen, und die Architektur der mesenterialen Lymphknoten wird zerstört. Das Lymphomstadium zeigt die typische Morphologie eines malignen immunoblastischen Lymphoms.
Die Mukosaarchitektur und die Enterozytenmorphologie werden durch das plasmazelluläre Infiltrat beeinflußt: Es findet sich eine Rarefizierung der Krypten, die Zotten können aufgetrieben und verplumpt sein, die Epithelzellen wandeln sich kuboid um, der Kern ist nicht mehr basalständig, und das Epithel kann von lymphoiden Zellen durchwandert werden. Diese Veränderungen der Mukosa sind für die Malabsorptionssymptomatik der Patienten verantwortlich.

Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom

Abkürzung: EATL

T-Zell-Lymphome des Dünndarms treten gehäuft in Assoziation mit einer einheimischen Sprue bzw. anderen Formen der Enteropathie auf. Möglicherweise gehören Patienten mit klassischer glutensensitiver Sprue oder Enteropathie-assoziierten T-Zell-Lymphomen unterschiedlichen Gruppen an. So besitzen nahezu alle Sprue-Patienten ohne Lymphom α-Gliadin-Antikörper im Serum, während dies für die Lymphomgruppe nicht zutrifft. Ein klinischer Hinweis bezüglich der Bedeutung des Glutens in der Pathogenese dieser Lymphom-Entität ist die Beobachtung, daß eine strikte glutenfreie Diät das Risiko senkt, an einem T-Zell-Lymphom des Dünndarms zu erkranken.
Die Morphologie des EATL ist sehr variabel. Phänotypische und molekularbiologische Untersuchungen konnten eindeutig den T-Zell-Charakter dieses Lymphoms belegen. Der Phänotyp der Tumorzellen dieses Lymphoms gleicht dem der intraepithelialen Lymphozyten. Da bei der einheimischen Sprue und anderen Enteropathieformen die intraepithelialen Lymphozyten eine erhöhte Mitoserate aufweisen, ist es wahrscheinlich, daß sich die T-Zell-Lymphome bei Enteropathien von den intraepithelialen Lymphozyten ableiten.

Andere Erkrankungen mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung eines gastrointestinalen Lymphoms

Es finden sich Hinweise für eine Assoziation maligner Lymphome mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn. Obwohl die Zahlen zur Festlegung eines definitiven Zusammenhangs zu klein sind, scheint eine überdurchschnittliche Häufung zu bestehen.
Ein Zusammenhang zwischen Immundefektsyndromen, nodulärer lymphatischer Hyperplasie des Intestinaltrakts und intestinalem Lymphom ist mehrfach gezeigt worden (siehe Kapitel Immundefektsyndrome).
Besonders erwähnenswert sind die gastrointestinalen Lymphome bei HIV-Infektion. HIV-Infizierte haben im Vergleich zu einer Referenzpopulation ein etwa 4fach höheres Risiko, an einem malignen Non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken. Die hochmalignen undifferenzierten bzw. diffusen B-Zell-Lymphome werden daher auch zum Krankheitsspektrum des erworbenen Immundefektsyndroms - AIDS - gezählt und als HIV-assoziiert angesehen. Die malignen Lymphome bei HIV-Infektion betreffen in einem hohen Prozentsatz den Gastrointestinaltrakt. Mit etwa 40% ist der Gastrointestinaltrakt die häufigste extranodale Manifestation. Pathogenetisch scheinen eine gestörte Kontrolle der B-Zell-Proliferation und -Reifung durch den Verlust von $CD4^{+}$-T-Zellen und eine Zerstörung der Keimzentren im Lymphfollikel bedeutungsvoll zu sein.

Diagnostisches Vorgehen bei gastrointestinalen Lymphomen

Die Diagnostik der gastrointestinalen Lymphome schließt endoskopische, (endo-)sonographische, röntgenologische sowie zytologische und histologische Verfahren ein.

Zur Standarddiagnostik gastrointestinaler Lymphome gehören, neben der Endoskopie mit dem Versuch der bioptischen Sicherung und der Kontrastmitteldarstellung von Magen, Dünndarm und Kolon, die abdominelle Sonographie, die Computertomographie bzw. Kernspintomographie von Thorax und Abdomen und die zytologische und histologische Knochenmarkuntersuchung. Die Endosonographie erlaubt die Beurteilung der Infiltration der Magenwand sowie die Beteiligung lokaler Lymphknotenstationen. Diese Untersuchungen dienen gleichzeitig der Stadienfestlegung des Lymphoms, was für den Therapieplan von wesentlicher Bedeutung ist. Bei unklaren Befunden, besonders im Bereich des Dünndarms, ist eine Probelaparatomie notwendig. Die zytologische Untersuchung des Liquor cerebrospinalis sollte insbesondere beim lymphoblastischen Lymphom erwogen werden. Eine Laryngoskopie ist zum Ausschluß einer Beteiligung des Waldeyerschen Rachenrings erforderlich.
Die Stadieneinteilung der Lymphome erfolgt in der Regel nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Diese Einteilung, die ursprünglich für den Morbus Hodgkin entwickelt wurde, besitzt bei den gastrointestinalen Lymphomen Schwächen. So wird die Prognose auch dadurch bestimmt, ob der Lymphknotenbefall im Stadium IIE die primär drainierenden Lymphknotenstationen oder weiter entfernt liegende Lymphknoten im Abdominalbereich betrifft. Diese unterschiedlichen Befallsmuster werden daher in Modifikationen der Ann-Arbor-Klassifikation für die malignen Lymphome des Gastrointestinaltrakts einbezogen (s. Tab. 3.25).

Tab. 3.25 **Stadieneinteilung gastrointestinaler Non-Hodgkin-Lymphome** (Ann-Arbor-Klassifikation in der Modifikation von Musshoff und Radaskiewicz)

Stadium IE	begrenzter extranodaler Organbefall auf einer Seite des Zwerchfells oder multilokulärer Magenbefall ohne Lymphknotenbeteiligung
– Stadium IE1	Beschränkung auf Mukosa und Submukosa
– Stadium IE2	Ausdehnung über die Submukosa hinaus
Stadium IIE	extranodaler Organbefall und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenstationen auf einer Seite des Zwerchfells
– Stadium IIE1	lokal drainierende (regionale) Lymphknotenstationen (1.–2. Kompartiment) oder Organinfiltration per continuitatem
– Stadium IIE2	entfernte Lymphknotenstationen betroffen und Organinfiltration per continuitatem
Stadium IIIE	extranodaler Organbefall auf einer Seite des Zwerchfells und Befall von Lymphknotenstationen beidseits des Zwerchfells
Stadium IVE	diffuser oder disseminierter Befall extralymphatischer Gewebe mit und ohne Lymphknotenbeteiligung

B-Zell-Lymphome des Gastrointestinaltrakts — lokalisierte Formen (MALT-Typ)

Die typischen MALT-Lymphome treten als (multi-)fokale Läsionen auf. Die nicht von dem Lymphom betroffene Schleimhaut ist unaufffällig. Diese Definition beinhaltet eine klare Abgrenzung zu den Lymphomen bei der immunoproliferativen Dünndarmerkrankung.

Epidemiologie

Der Gastrointestinaltrakt ist der häufigste Manifestationsort aller extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome. Von den malignen Tumoren des Magens sind etwa 1–7% primäre Lymphome. Maligne Lymphome machen etwa 20% der insgesamt sehr seltenen Dünndarmtumoren aus. Bei den Kolonmalignomen beträgt der Anteil der Lymphome weniger als 1%. Männer scheinen etwas häufiger betroffen zu sein als Frauen, in der Altersverteilung gibt es einen Gipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Symptomatik

Magen-Lymphome: Die Symptome des Magenlymphoms sind prinzipiell ähnlich denen des Magenkarzinoms und umfassen in abnehmender Häufigkeit Oberbauchschmerzen (80%), Gewichtsverlust (40–70%), Übelkeit und Erbrechen (30-40%) sowie die gastrointestinale Blutung (20%). Zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung liegen etwa 1–3 Jahre.
Dünndarm-Lymphome: Die primären umschriebenen Lymphome des Dünndarms machen sich klinisch durch Zeichen der Dünndarmobstruktion wie abdominelle Schmerzen (etwa 70%) und Erbrechen (etwa 40–50%), durch Gewichtsverlust und anorektalen Blutverlust bemerkbar. In etwa 10–15% der Fälle wird das Lymphom erst intraoperativ beim akuten Notfall einer Dünndarmperforation diagnostiziert. Insbesondere bei Kindern kann als Initialsymptom eine Intussuszeption auftreten.
Kolon-Lymphome: Die Symptome der sehr seltenen Kolon-Lymphome sind identisch mit denen des Kolon-Karzinoms: abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, anorektaler Blutabgang. Fieber stellt bei allen Formen des Lymphoms in der Regel ein Spätsymptom dar.

Besonderheiten der Diagnostik

Das endoskopisch-makroskopische sowie das röntgenologische Erscheinungsbild des Magen-Lymphoms sind sehr variabel, beide können zahlreiche andere Läsionen imitieren. Die Magenschleimhaut kann diffus infiltriert sein, mit einer nodulären Oberfläche und vergröberten Falten. Die Infiltration kann umschrieben plaqueartig sein, oder das Lymphom erscheint unter dem Bild eines polypösen oder exulzerierten Tumors. Jeder suspekte Befund muß eine bioptische Abklärung nach sich ziehen. Die einfache Zangenbiopsie ist in etwa 20–30% der Fälle negativ, bei negativer Zangenbiopsie und suspektem makroskopischen Befund sollte eine Makrobiopsie („hot biopsy“ oder Schlingenbiopsie) durchgeführt werden, um eine klare histologische Aussage zu ermöglichen. Dies beinhaltet auch die Asservierung von Gewebe zur immunhistologischen Aufarbeitung mit phänotypischer Charakterisierung des Lymphoms. Bezüglich der Wandinfiltration hat die Endosonographie einen besonderen Stellenwert.
Für die Makromorphologie des Kolon-Lymphoms gelten ähnliche Kriterien wie für die des Magen-Lymphoms. Charakteristische Befunde sind eine tumoröse Destruktion der Schleimhaut, große gelappte Tumoren, eine noduläre

Schleimhautumformung ähnlich der Pseudopolyposis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die Wandinfiltration mit starrem und/oder stenotischem Segment sowie der große extraluminale Tumor. Das röntgenologische Erscheinungsbild der Dünndarm-Lymphome umfaßt den Nachweis einer Darmwandverdickung und -infiltration, eine Verplumpung der Falten, ulzeröse Läsionen sowie umschriebene Stenosen. Die häufigste Lokalisation der Dünndarm-Lymphome ist das terminale Ileum.

Therapeutisches Vorgehen

Die Therapie der lokalisierten gastrointestinalen Lymphome umfaßt die Operation, die Radiotherapie und die Chemotherapie, perspektivisch kommt in frühen Stadien des Helicobacter-pylori-assoziierten niedrigmalignen Magen-Lymphoms auch eine Eradikationstherapie in Betracht. Die derzeitigen Empfehlungen sind jedoch Gegenstand laufender Therapiestudien.

Eradikationstherapie bei MALT-Lymphom

Da das Wachstum des MALT-Lymphoms im Magen von der Stimulation durch Helicobacter pylori abhängig zu sein scheint, wurde eine Eradikation von Helicobacter pylori als Therapieoption zur Heilung des Lymphoms bei einer begrenzten Patientenzahl überprüft: Innerhalb weniger Monate nach erfolgreicher Keimeradikation wurde bei 70% der Patienten eine komplette und bei 12% eine partielle Remission erzielt. Die Patienten, die nicht auf diese Therapie ansprachen, wiesen bei erneutem Staging ein hochmalignes Lymphom auf. Die Nachbeobachtungszeiten sind noch begrenzt, dennoch sind die bisherigen Ergebnisse ermutigend. Da klinische Erfahrungen erst an einer begrenzten Auswahl selektionierter Patienten in streng kontrollierten Studien über begrenzte Zeit vorliegen, kann die Eradikation von Helicobacter pylori zur Therapie niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome des Magens im Stadium IE1 ausschließlich im Rahmen von Studien empfohlen werden.

Stadiengerechte Behandlung

Patienten im Stadium EI sollten einer Operation mit möglichst radikaler Tumorentfernung unterzogen werden. Die Entscheidung zu einer anschließenden Radiatio oder Chemotherapie hängt von der Infiltrationstiefe und dem Malignitätsgrad des Lymphoms ab. Eine Bestrahlung sollte im Stadium EII angeschlossen werden. Bei Lymphomen im Stadium EII–EIV wird nur dann eine Gastrektomie durchgeführt, wenn durch ausgedehnte transmurale Lymphom-Massen eine erhebliche Perforationsgefahr durch Einschmelzen unter Chemotherapie besteht. Die Indikation zur Operation mit Tumorresektion in den Stadien EII–IV ist nicht endgültig geklärt. Für eine Tumorresektion sprechen die häufig auftretenden klinischen Probleme der gastrointestinalen Lymphome wie Obstruktion, Perforation und Blutung. Diese Patienten müssen in jedem Fall einer weitergehenden Therapie zugeführt werden. Während früher eher eine postoperative Radiatio empfohlen wurde, wird jetzt die Chemotherapie vorgezogen, insbesondere auch vor dem Hintergrund, daß eine Bestrahlung des Abdomens durch die Strahlensensibilität des Darms limitiert ist. Die Indikation zur aggressiven Chemotherapie wird auch durch den Malignitätsgrad des Tumors beeinflußt.

Kombinations-Chemotherapie

Das am häufigsten verwendete Kombinationsschema bei hochmalignen Lymphomen des Gastrointestinaltrakts ist das CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon). Die Anwendung einer aggressiven Kombinations-Chemotherapie bei den malignen Non-Hodgkin-Lymphomen anderer Lokalisationen (primär nodal) hat zu einer deutlich verbesserten Überlebensrate dieser Patienten geführt; auch bei den gastrointestinalen Non-Hodgkin-Lymphomen sind solche Ergebnisse erkennbar.
Da bisher keine eindeutigen Therapierichtlinien existieren, sollten alle Patienten mit gastrointestinalen Lymphomen in spezialisierten Zentren im Rahmen von Therapiestudien behandelt werden.

Prognose

Die Prognose der Patienten mit gastrointestinalen Lymphomen wird von verschiedenen Faktoren beeinflußt. Im Vordergrund stehen das Tumorstadium und der Malignitätsgrad. Die 5-Jahresüberlebensraten aller Patienten mit primären gastrointestinalen Lymphomen liegen bei etwa 40%, in den Stadien EI und EII mit niedrigmalignem Tumor bei 75–90%, bei hochmalignen Formen jedoch nur bei etwa 35–40%. In den Stadien III und IV findet sich nur eine geringe Zahl von Überlebenden nach 2 Jahren. Eine erneute Manifestation der malignen gastrointestinalen Lymphome im Bereich des Gastrointestinaltrakts wird in 8–33% der Fälle beobachtet, was für ein gewisses „Homing“-Phänomen dieser Tumoren spricht.

Immunoproliferative Dünndarmerkrankung (IPSID, mediterranes Lymphom)

englisch: immunoproliferative small intestinal disease
Abkürzung: IPSID

Unter dem Begriff immunoproliferative Dünndarmerkrankung wird ein Spektrum von Erkrankungen gefaßt, das durch eine diffuse ausgeprägte lympho-plasmazelluläre Infiltration des oberen Dünndarms und der mesenterialen Lymphknoten gekennzeichnet ist. Bei der Mehrzahl der Patienten mit immunoproliferativer Dünndarmerkrankung (etwa 70%) wird im Serum ein pathologisches Immunglobulin, nämlich die schwere α-Kette des IgA, gefunden. Eine ältere Bezeichnung dieser Erkrankung ist daher auch α-Ketten-Krankheit. Die Erkrankung kann in ein malignes Lymphom übergehen (mediterraner Typ des intestinalen Lymphoms).

Epidemiologie

Der überwiegende Teil der Patienten mit immunproliferativer Dünndarmerkrankung stammt aus dem Mittelmeergebiet, dem Mittleren Osten, Zentral- und Südafrika, Südostasien und aus Süd- und Mittelamerika. Dieses geographische Verteilungsmuster ist auch für die Bezeichnung „mediterranes Lymphom“ verantwortlich. Innerhalb dieser Gebiete sind Personen mit niedrigem sozioökonomischen Status mit einer hohen Rate an intestinalen Infektionen, insbesondere auch einem bakteriellen Überwucherungssyndrom des Dünndarms, besonders betroffen. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen 10 und 40 Jahren.

Symptomatik

Im Vordergrund stehen der chronische Durchfall mit Zeichen der Malabsorption, Gewichtsverlust und abdominelle Schmerzen. Im Anfangsstadium kann die Symptomatik phasenweise auftreten. Die intestinale Symptomatik erklärt sich durch die Veränderungen der Mukosaarchitektur, durch Motilitätsstörungen oder auch durch eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms. Trommelschlegelfinger und -zehen gehören zum charakteristischen klinischen Erscheinungsbild. Ileuszustände und Dünndarmperforation sind seltene Ereignisse und zeigen meist die Entwicklung eines malignen Lymphoms an. Infektionen des Gastrointestinaltrakts sind häufig, Giardia lamblia läßt sich bei etwa ⅓ der Patienten nachweisen. Eine exsudative Enteropathie kann ebenfalls vorliegen.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose einer immunoproliferativen Dünndarmerkrankung kann nur durch multiple tiefe Duodenal- bzw. Dünndarmbiopsien gestellt werden. Eine mehrfach negative Dünndarmbiopsie schließt eine immunoproliferative Dünndarmerkrankung nahezu aus. Röntgenologisch finden sich ein Sprue-ähnliches Bild sowie verdickte Schleimhautfalten und ein granuläres Bild. Im Stadium der Lymphomentwicklung kommen infiltrierende und polypoide Tumorläsionen hinzu.
Laborchemisch pathognomonisch für die Erkrankung ist der Nachweis von α-Schwerketten in Serum, Urin oder Körpersekreten. Die Identifizierung dieses Paraproteins ist erschwert durch die Polymerisationsneigung, wodurch in der Proteinelektrophorese häufig nur eine breitbasige uncharakteristische Komponente in der α_2- bzw. β-Stellung auftritt. Eine eindeutige Identifizierung gelingt nur mittels Immunelektrophorese unter Verwendung von Antikörpern gegen IgA-Schwerketten.

Therapie und Prognose

Im Stadium der lympho-plasmazellulären Infiltration ohne Lymphomnachweis ist eine antibiotische Langzeittherapie mit Tetrazyklinen von nachgewiesener Wirksamkeit. Diese Behandlung kann zu einer klinischen und histologischen Remission führen. Im Stadium der Lymphomentwicklung kommt eine aggressive Polychemotherapie (CHOP oder C-MOPP) zur Anwendung. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit assoziiertem Lymphom mit Bestrahlung und/oder Polychemotherapie liegt bei etwa 20 Monaten.

Multiple lymphomatöse Polyposis

Synonym: Mantelzell-Lymphom

Der Begriff „multiple lymphomatöse Polyposis" wurde 1961 für eine seltene besondere Entität eines gastrointestinalen Lymphoms eingeführt, das durch eine polypoide Akkumulation von malignen lymphatischen Zellen in der Submukosa längerer Segmente des Intestinaltraktes gekennzeichnet ist. Der Hauptmanifestationsort dieser Erkrankung liegt in der Ileozökalregion. Diese Form des intestinalen Lymphoms weist einige Besonderheiten auf, die es von den lokalisierten B-Zell-Lymphomen und der immunoproliferativen Dünndarmerkrankung unterscheiden. Der Tumor setzt sich aus homogenen Zellen zusammen (Mantelzell-Lymphom).
Obwohl der Tumor histologisch als niedrigmaligne eingestuft wird, tritt sehr frühzeitig eine extraintestinale Aussaat auf, was die schlechte Prognose dieses Tumors bedingt.

Primäre T-Zell-Lymphome des Gastrointestinaltrakts

Synonym: Enteropathie-assoziiertes Lymphom
Abkürzung: EATL

Das Enteropathie-assoziierte Lymphom ist eine Sonderform des intestinalen Lymphoms, die sich durch ein charakteristisches histologisches Erscheinungsbild und durch einen T-Zell-Phänotyp auszeichnet. Dieses Lymphom wird meist in Zusammenhang mit Krankheiten beobachtet, die mit einer partiellen oder totalen Zottenatrophie (Enteropathie-assoziiert) einhergehen. Zu diesen Erkrankungen zählen die einheimische Sprue und die nicht auf Glutenentzug reagierenden Sprue-Syndrome einschließlich der idiopathischen ulzerierenden Enteritis.

Epidemiologie

Die Häufigkeit der Entwicklung eines malignen Lymphoms bei einheimischer Sprue ist unklar. In älteren Studien wurde das Risiko mit etwa 6 pro 100 Patienten angegeben. Die Konsequenz, mit der eine glutenfreie Diät eingehalten wird, scheint ebenfalls von Bedeutung zu sein. Die Lymphome werden eher im höheren Lebensalter gefunden (Altersgipfel zwischen 50 und 80 Jahren). Ein besonders hohes Risiko scheinen Patienten zu haben, bei denen die Sprue erst im höheren Lebensalter diagnostiziert wird. Patienten mit einem Enteropathie-Syndrom oder mit dem schlecht definierten Krankheitsbild der idiopathischen ulzerierenden Enteritis gehören ebenfalls zur Risikogruppe.

Symptomatik und diagnostisches Vorgehen

Das klinische Erscheinungsbild der intestinalen T-Zell-Lymphome ist durch ihre Assoziation mit einer Enteropathie geprägt. Bei einem Teil der Patienten mit klassischer glutensensitiver Sprue tritt im Verlauf eine auf Glutenentzug refraktäre Form auf, die an die Entwicklung eines Lymphoms denken lassen muß. Eine weitere Patientengruppe hat ein primär atypisches Sprue-Syndrom, das nicht auf Glutenentzug anspricht; auch hier muß ein T-Zell-Lymphom ausgeschlossen werden. Bei einigen Patienten manifestiert sich das T-Zell-Lymphom jedoch unabhängig von der Enteropathie durch Obstruktion, Perforation, gastrointestinale Blutung, abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust. Die Symptomatik des EATL in absteigender Häufigkeit: Ge-

wichtsverlust, abdominelle Schmerzen, Durchfall, körperliche Schwäche und Fieber. Im Labor charakteristisch: Anämie, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und Hypalbuminämie. Die häufigste Lokalisation des Lymphoms ist das Jejunum.
Kommt es bei einem Patienten mit glutensensitiver Sprue zu einer relevanten Veränderung im klinischen Verlauf mit der Entwicklung einer erneuten abdominellen Symptomatik unter glutenfreier Diät, sollte ein Lymphom diagnostisch ausgeschlossen werden.

Therapie und Prognose

Wegen der geringen Patientenzahlen des Enteropathie-assoziierten Lymphoms liegen keine klaren Therapieempfehlungen vor. Bei umschriebener Tumorlokalisation sollte eine möglichst radikale Resektion angestrebt werden. Postoperativ muß eine aggressive Polychemotherapie und/oder Radiatio entsprechend den Regeln der Behandlung der malignen Non-Hodgkin-Lymphome diskutiert werden, wobei die Erfahrungen diesbezüglich in dieser Patientengruppe sehr gering sind. Hier gilt insbesondere die Notwendigkeit des Einschlusses in kontrollierte Therapiestudien.
Die Prognose der Patienten ist in der Regel sehr schlecht. Die Lebenserwartung liegt bei einigen Monaten, obwohl nach Resektion des Lymphoms auch sehr lange Verläufe beobachtet wurden.

SERVICE Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (allgemein)

Literatur Diagnostische Verfahren

Classen M, Siewert JR (Hrsg): Gastroenterologische Diagnostik. Schattauer, Stuttgart 1993

Hahn EG, Riemann JF (Hrsg): Klinische Gastroenterologie. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-477703-7

Keywords

esophageal manometry, esophagoscopy, gastroscopy, coloscopy, endoscopy, angiography, abdominal sonography, contrast radiography, scintiscanning

Literatur Motilitätsstörungen / Funktionelle Syndrome

Ösophagus

Barnert J, Wienbeck M: Motilitätsstörungen im Verdauungstrakt. Dtsch Ärztebl 4 (1996) A176–185
Übersicht zu funktionellen Störungen wie Reizmagen und Reizdarm.

Christensen J, Dent J, Malagelada JR, Wingate DL: Pseudoobstruction. Gastroenterol Int 3 (1990) 107–119
Umfassende Darstellung der Pseudoobstruktion durch internationale Experten.

Kumar D, Gustavsson S (eds): An illustrated guide to gastrointestinal motility. J Wiley & Sons, Chichester 1988
Umfassende Darstellung der normalen und gestörten gastrointestinalen Motilität.

Minami H, McCallum RW: The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. Gastroenterology 86 (1984) 1592–1610
Grundsätzliche Darstellung der normalen und gestörten Magenentleerung, Diagnostik und Therapie.

Funktionelle Dyspepsie

Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, Caletti T, Gaiani S, Labo G: Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. Gastroenterology 89 (1985) 752–759
Sonographische Messung der Antrumfläche: Beschreibung der Methode.

Colin-Jones DG: Management of dyspepsia: Report of a working party. Lancet 1 (1988) 576–579
Übersichtliche Darstellung der Pathophysiologie und Behandlung der funktionellen Dyspepsie.

Dobrilla G, Comberlato M, Steele A, Vallaperta P: Drug treatment of functional dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Gastroenterol 11 (1989) 169–177
Meta-Analyse klinischer Studien bezüglich verschiedener medikamentöser Behandlungsversuche bei funktioneller Dyspepsie.

Dumitrascu DL, Barnert J, Kirschner T, Wienbeck M: Antral emptying of a semisolid meal, measured by real-time ultrasonography, in chronic renal failure. Dig Dis Sci 40 (1995) 636–644
Möglicher Zusammenhang zwischen Magenmotilität und dyspeptischen Symptomen.

Eberl T, Barnert J, Wienbeck M: Cisapride in functional dyspepsia: does it affect gastric tone? Gastroenterology 110 (1996) A660
Wirkung von Cisaprid auf die sonographisch gemessene Antrumfläche bei funktioneller Dyspepsie.

Eberl T, Barnert J, Wienbeck M: Non-ulcer dyspepsia: Is ultrasonography of diagnostic use? Gastroenterology 106 (1994) A 491
Zusammenhang zwischen sonographischer Antrumflächenmessung und Symptomausprägung bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie.

Troncon LEA, Bennett RJM, Ahluwalia NK, Thompson DG: Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. Gut 35 (1994) 327–332
Neue Erkenntnisse über die Magenmotilität bei funktioneller Dyspepsie.

Irritables Darmsyndrom

Mayer EA, Gebhart GF: Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. Gastroenterology 107 (1994) 271–293
Umfassende Darstellung des Konzepts der viszeralen Hyperalgesie.

McKee DP, Quigley EMM: Intestinal motility in irritable bowel syndrome: Is IBS a motility disorder? Part 1: Definition of IBS and Colonic motility. Part 2: Motility of small bowel, esophagus, stomach and gall-bladder. Dig Dis Sci 38 (1993) 1761–1782
Review zu Motilitätsstudien beim Syndrom des irritablen Darms.

Thompson WG: Irritable bowel syndrome: pathogenesis and management. Lancet 341 (1994) 1569–1572
Übersicht zu verschiedenen Aspekten der Pathogenese des Reizdarmsyndroms.

Thompson WG, Creed F, Drossman DA, Heaton KW, Mazzacca G: Functional bowel disease and functional abdominal pain. Gastroenterol Int 5 (1992) 75–91
Übersicht zu diagnostischen Kriterien, Pathophysiologie und Therapie des Reizdarmsyndroms.

Keywords

achalasia, esophageal spasm, esophageal dysrhythmia, oropharyngeal dysphagia, gastroparesis, pylorospasm, dumping syndrome, gastric emptying, functional dyspepsia, chronic intestinal pseudoobstruction, irritable bowel syndrome, visceral hyperalgesia

Literatur Störungen des darmassoziierten Immunsystems

Isaacson PG: Gastrointestinal lymphoma. Hum Pathol 25 (1994) 1020–1029
Übersicht zur Klassifikation der primären Lymphome des Gastrointestinaltraktes.

Isaacson PG, Spencer J: Gastric lymphoma and Helicobacter pylori. Important Adv Oncol (1996) 111–121
Übersicht zum Zusammenhang der Helicobacter-pylori-Infektion und der Entstehung des Magenlymphoms.

Fortsetzung

Jones DV, Levin B, Salem P: Intestinal lymphomas, including immunoproliferative small intestinal disease. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds): Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases. 6th ed. Saunders, Philadelphia 1998

Umfangreiche Zusammenfassung der pathophysiologischen und klinischen Aspekte intestinaler Lymphome.

Lai-Ping-So A, Mayer L: Gastrointestinal manifestations of primary immunodeficiency disorders. Semin Gastrointest Dis 8 (1997) 22–32

Übersicht zu den besonderen Manifestationen der primären Immundefektsyndrome am Magen-Darm-Trakt.

Peter HH, Pichler WJ: Klinische Immunologie. Urban & Schwarzenberg, München 1996

Lehrbuch der klinischen Immunologie.

Puck JM: Primary immunodeficiency diseases. JAMA 278 (1997) 1835–1841

Aktuelle Zusammenstellung der primären Immundefektsyndrome und ihrer genetischen Basis.

Riecken EO, Zeitz M, Stallmach A, Heise W (eds). Malignancy and chronic inflammation in the gastrointestinal tract – new concepts. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1995

Zusammenfassung wichtiger Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen chronischen Entzündungen im Gastrointestinaltrakt und der Entstehung maligner Tumoren beleuchten.

Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ: The primary immunodeficiencies. N Engl J Med 333 (1995) 431–440

Übersicht zu den verschiedenen Aspekten der primären Immundefektsyndrome.

Keywords

gastrointestinal immune system, mucosa associated immune system, immunodeficiency syndromes, immunoglobulin A, T cell deficiencies, B cell maturation, humoral immunodeficiencies, gastrointestinal lymphomas, MALT lymphoma, Helicobacter pylori, immunoproliferative disease, celiac disease, enteropathy associated T cell lymphoma

Ansprechpartner

Gastro-Liga e.V. - Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Erkrankungen von Magen, Darm, Leber. Liebigstr. 13, 35390 Gießen, Tel 0641/974810, Fax 0641/9748118

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Prof. Dr. med. P. Manns (Schriftführer), MHH, Abt. Gastroenterologie/Hepatologie, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Tel 0511/5324237, Fax 0511/5324237, Internet http: www.DGVS.de

Patientenliteratur

Bachmann RM: Gesunder Darm – Gesunder Mensch. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-333-7

Ernährung nach F.X. Mayr. Mit Anleitung für die Milch-Semmel-Kur.

Loebert L: Darmkrankheiten. Ursachen und Behandlung von Erkrankungen des Dünn-, Dick- und Mastdarmes. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-160-1

Loebert L: Die Erkrankungen des Magens, der Speiseröhre und des Zwölffingerdarms. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-159-8

Krankheitszeichen, Untersuchungen, Behandlungsmöglichkeiten.

Loebert L: Magen und Darm. Beschwerden und ihre Behandlung. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-710-3

Alles über die häufigsten Krankheiten und Störungen. Keine Angst vor Untersuchungen. Richtig essen und trinken.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Block B, Meier PN, Manns MP: Lehratlas der Gastroskopie. Untersuchungstechnik und Befundinterpretation bei der Ösophago-, Gastro- und Duodenoskopie. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-106321-1

Burgener FA, Kormano M: Differential Diagnosis in Conventional Gastrointestinal Radiology. Excerpt from „Differential Diagnosis in Conventional Radiology". Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-107621-6

Dancygier H: Endoskopische Sonographie in der Gastroenterologie. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-100711-7

Frieling T, Häussinger D: Farbkodierte Duplexsonographie in der Gastroenterologie. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-107171-0

Frommhold H, Koischwitz D: Sonographie des Abdomens. 2. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-613202-5

Hahn EG, Riemann JF, Demling L: Klinische Gastroenterologie. 3. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-477703-7

Maratka Z, Armengol MJR: Endoscopic View. 1 CD-ROM m. Begleitheft. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-103521-8

Reeders JWAJ, Rosenbusch G: Clinical Radiology and Endoscopy of the Colon. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-116201-5

Rösch T, Classen M: Gastroenterologic Endosonography. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-784501-7

Schölmerich J, Manns MP: Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie. 2. neubearb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-115802-6

Silverstein FE, Tytgat GNJ: Gastroenterologische Endoskopie. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-133002-3

Soehendra N, Binmoeller KF, Seifert H, Schreiber HW: Praxis der therapeutischen Endoskopie. Operative Technik im Gastrointestinaltrakt. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-107561-9

Tytgat GNJ, Mulder CJJ: Endoskopie bei Magenerkrankungen, Darmerkrankungen und Lebererkrankungen. Thieme, Stuttgart 1990, ISBN 3-13-739501-1

Wenz W: Checkliste Bildgebende Verfahren Bd. 1, Abdomen. Thieme, Stuttgart 1988, ISBN 3-13-702601-6

3.2 Infektionen des Gastrointestinaltrakts

Thomas Schneider

Auf einen Blick

Infektionen des Gastrointestinaltrakts sind weltweit ein ernsthaftes Problem und insbesondere bei Kindern in Entwicklungsländern mit einer hohen Mortalität belastet. In Industrieländern werden sowohl Diagnostik als auch Behandlung intestinaler Infektionen zunehmend schwieriger. Gründe dafür sind
- das Auftreten neuer Erreger in den letzten Jahren sowohl bei Immunkompetenz als auch bei Immuninkompetenz
- der stetig wachsende weltweite Tourismus, durch den immer mehr gastrointestinale Infektionen importiert werden
- die zunehmende Zahl immunsupprimierter Patienten (z.B. Chemotherapie bei Tumorerkrankungen, immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation, angeborene oder erworbene Immunschwäche, HIV-Infektion, AIDS, Alter, Dialyse)

Weltweit wird von jährlich mindestens 500 Mio. infektiösen Durchfallepisoden ausgegangen, von denen 5–10 Mio. direkt oder indirekt zum Tode führen. Damit haben Durchfälle von allen Erkrankungen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, den größten Anteil an der Morbidität und der Mortalität (s. Tab. 3.26).

Tab. 3.26 **Infektionen des Gastrointestinaltrakts – Morbidität und Mortalität** (weltweit)

Krankheit	geschätzte Morbidität (Tausend/Jahr)	geschätzte Mortalität(Tausend/Jahr)
Diarrhoe	300 000–500 000	5000–10 000
Amöbiasis	1500	7–10
Schistosomiasis	20 000	600–1000
kolorektales Karzinom	500	

3.2.1 Infektionen des Ösophagus

Infektionskrankheiten des Ösophagus sind bei Immunkompetenz selten, bei Immunsuppression jedoch von großer Bedeutung. Wichtigste Erreger und Symptome siehe Tabelle 3.27.

Pathophysiologie

Das am häufigsten angegebene Symptom ist erschwertes, schmerzhaftes Schlucken (Dys- bzw. Odynophagie), es betrifft 59–95% aller Patienten mit einer Infektion der Speiseröhre. Neben der direkten Schleimhautschädigung durch den Erreger spielt sicherlich der Säurereflux eine große Rolle. Auch bei Gesunden kommt es im Laufe des Tages mehrmals zu einem Reflux von Magensaft. Doch wird bei Gesunden, im Gegensatz zu Patienten mit entzündeter Speiseröhrenschleimhaut, die Säure durch Speichel und Peristaltik schnell neutralisiert bzw. entfernt. Es ist anzunehmen, daß sich häufiger Säurereflux auf die Bezirke der entzündlich veränderten Schleimhaut sowohl für die Symptome als auch für die Entstehung bzw. Vergrößerung von Ulzerationen verantwortlich zeichnet. Deshalb ist neben der spezifischen Therapie gegen den jeweiligen Erreger auch eine Säureblockade wichtig.

Erregerspektrum

Candida: Candida zählt zu den Erregern, die die Speiseröhre am häufigsten befallen. In vielen Fällen findet sich gleichzeitig ein Befall in Form von weißlichen Belägen in der Mundhöhle. Neben Candida albicans können auch C. tropicalis und C. glabrata Ursache eines Soorbefalls sein. Die Läsionen reichen von einzelnen kleineren weißlichen Belägen bis zur Auskleidung des gesamten Lumens. Auch Ulzerationen der Schleimhaut und schwere Formen der Ösophagitis sind möglich. Die Behandlung kann lokal mit Fluconazol- oder Amphotericinsaft und systemisch mit Fluconazol erfolgen.
Herpes-simplex-Virus (HSV): Die Herpes-simplex-Infektion ist die am weitesten verbreitete virale Ursache einer Infektion der Speiseröhre. Auch hier zeigt in vielen Fällen die Mundhöhle einen Befall in Form von kleinen Bläschen. Die

Tab. 3.27 **Ösophagusinfektionen – Wichtigste Erreger und Symptome** (Überblick)

Symptome	Candida	HSV	CMV	TB	HIV
Schluckbeschwerden	63%	79%	59%	64%	95%
abdominelle Schmerzen	5%	2%	19%	1%	5%
Übelkeit, Erbrechen	5%	15%	42%	1%	1%
orale Läsionen	37%	29%	–	6%	27%
Blutung	2%	17%	10%	4%	15%
Gewichtsverlust	1%	2%	25%	35%	27%
Diarrhoe	–	2%	20%	–	20%
Fieber	2%	4%	20%	–	12%

Schleimhautläsionen reichen von typischen Vesikeln über Aphthen bis hin zu schweren Ulzerationen. Meist werden kleinere Ulzerationen mit gelblichen Rändern beobachtet. Bei immunkompetenten Patienten heilen die Veränderungen in der Regel spontan ab, und es bedarf keiner spezifischen Therapie. Bei komplizierten Verläufen, die sich zumeist bei Immunsupprimierten einstellen, sollte eine systemische Therapie mit Aciclovir durchgeführt werden.

Zytomegalie-Virus (CMV): CMV-Infektionen der Speiseröhre werden vor allem bei HIV-infizierten Patienten beobachtet und spielen insbesondere im Endstadium der HIV-Erkrankung eine Rolle. In der Speiseröhre findet man meist große, einzelne Ulzerationen. Solche Veränderungen heilen bei diesen Patienten nicht von allein ab und müssen systemisch mit Ganciclovir oder Foscarnet behandelt werden.

Human Immunodeficiency Virus (HIV): Bei der HIV-Infektion kann es neben dem Befall der Speiseröhre durch die schon erwähnten Viren und in seltenen Fällen durch das Epstein-Barr-Virus oder Papillomaviren auch zu einer direkten Schädigung der Ösophagusschleimhaut durch das HIV kommen. Die dabei beobachteten, teilweise sehr großen Geschwüre (giant ulcera) könnten durch eine gestörte Immunantwort mit Autoaggression von aktivierten zytotoxischen T-Lymphozyten hervorgerufen werden. Für diese Annahme spricht neben immunologischen Befunden auch die Tatsache, daß diese Läsionen sehr gut durch Kortison behandelt werden können.

Parasiten: Parasitäre Erkrankungen der Speiseröhre sind äußerst selten und kommen vorwiegend in Endemiegebieten vor. Hier sind Infektionen mit Trypanosoma cruzi, Entamoeba histolytica und Echinokokken zu nennen.

Mykobakterien: Manifestationen einer Tuberkulose (Mycobacterium tuberculosis) durch direkten Befall aus infizierten mediastinalen Lymphknoten sind heute selten geworden. Hingegen werden bei Immunsupprimierten, vor allem bei HIV-infizierten Patienten, gelegentlich Infektionen mit atypischen Mykobakterien (z.B. Mycobacterium avium-intracellulare) beobachtet. Die Behandlung besteht meist aus einer Drei- bis Sechsfachtherapie. Zu den klassischen Tuberkulostatika (Isoniacid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol) kommen bei den atypischen Mykobakterien noch weitere Antibiotika wie Clarithromycin, Rifabutin und Clofazimin zum Einsatz.

Weitere bakterielle Infektionen: Andere bakterielle Infektionen der Speiseröhre sind äußerst selten und kommen nur bei geschwächter Immunantwort vor, besonders bei granulozytären Defekten, Diabetes mellitus oder bei Neutropenie im Rahmen einer Chemotherapie bzw. immunsuppressiven Therapie. Neben Streptokokken und Staphylokokken wurden auch Lactobacillus acidophilus und Klebsiellen als Ursache eines Befalls der Speiseröhre nachgewiesen. Früher kam es manchmal im tertiären Stadium der Lues und im Rahmen einer Diphtherie zum Befall des Ösophagus.
In Endemiegebieten können entsprechende Erreger wie Histoplasma capsulatum (Nordamerika) oder Trypanosoma cruzi, Erreger der Chagas-Krankheit (Südamerika), den Ösophagus befallen.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose wird endoskopisch durch Abstrich oder Entnahme von Biopsien gesichert (siehe bei den einzelnen Erregern).

Therapeutisches Vorgehen

Siehe unter den jeweiligen Erregern

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Siehe unter den jeweiligen Erregern

3.2.2 Infektionen des Dünn- und Dickdarms

Auf einen Blick

Das am häufigsten vorkommende Symptom bei Infektionen des Dünn- und Dickdarms sind Durchfälle, die zu einem Flüssigkeits- und Elektrolytverlust führen. Als Pathomechanismen bei bakteriellen Infektionen kommen in Frage:
- Enterotoxinbildung
- Zytotoxinbildung
- Invasion
- Adhärenz

Bei einigen Infektionen (Lamblien, HIV, Tropheryma whippelii) wird über einen zusätzlichen immunologischen Pathomechanismus diskutiert.

- wichtigste therapeutische Maßnahme ist deshalb die Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten
- in milderen Fällen ist vermehrtes Trinken ausreichend, in schweren Fällen (Substitution von bis zu 20 l Flüssigkeit pro 24 h) ist eine parenterale Zufuhr nicht zu umgehen
- zeigt die symptomatische Therapie nach 3 Tagen keine Besserung, ist auch bei Immunkompetenz eine eingehendere Diagnostik erforderlich (s. Abb. 3.27)
- der Nachweis von Leukozyten im Stuhl ist ein wichtiges diagnostisches Kriterium; sie sind vor allem bei invasiven Erregern nachweisbar (s. Abb. 3.27)
- bei Säuglingen, alten Menschen und bei Immuninkompetenz können sonst eher harmlose intestinale Infekte einen schweren Verlauf nehmen

Zum Überblick über die wichtigsten bakteriellen Infektionen des Intestinaltrakts siehe Tabelle 3.28.

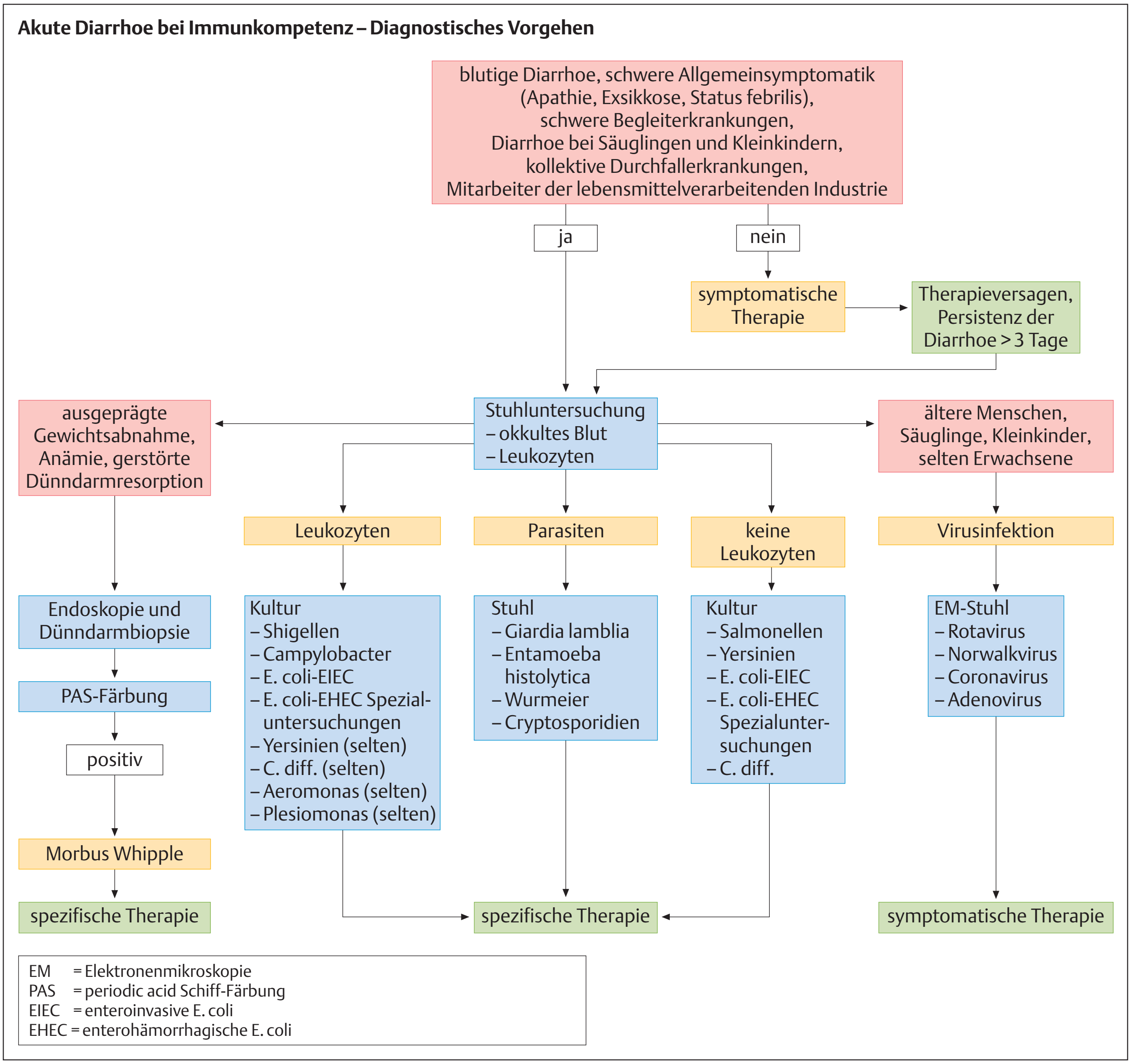


Abb. 3.27 Diarrhoe – Diagnostisches Vorgehen bei Immunkompetenz

Tab. 3.28 **Wichtigste bakterielle Darminfektionen**

Erreger	**Infektionsquelle**	**Pathomechanismus**	**Diagnostik**	**Therapie**	**meldepflichtig**
enteritische Salmonellen	Eier, Milch, Fleisch, Geflügel	Enterotoxin	Anzucht aus Stuhl	Flüssigkeitssubstitution, keine Antibiotika	Verdacht, Erkrankung, Tod, Dauerausscheider
Salmonella typhi und paratyphi	Schmierinfektion über Dauerausscheider oder Infizierte	Invasion	Anzucht aus Blut und Stuhl	Ciprofloxacin, Chloramphenicol, Ampicillin	Verdacht, Erkrankung, Tod, Dauerausscheider
Shigellen	Schmierinfektion von Mensch zu Mensch, selten über Nahrungsmittel	Invasion + Zytotoxin	Anzucht aus Stuhl plus Zytotoxinnachweis (Plasmidnachweis über PCR)	Flüssigkeitssubstitution, Ciprofloxacin, Sulfonamide, Ampicillin	Verdacht, Erkrankung, Tod, Dauerausscheider
EPEC	Schmierinfektion von Mensch zu Mensch	Zelladhärenz	Anzucht aus Stuhl plus Nachweis des O-Antigens	Flüssigkeitssubstitution	bei Enteritis: Verdacht, Erkrankung, Tod
ETEC	kontaminierte Nahrung und Wasser	Enterotoxin	Enterotoxin (LT, ST)-Nachweis	Flüssigkeitssubstitution	bei Enteritis: Verdacht, Erkrankung, Tod

Tab. 3.28 *Fortsetzung*

Erreger	Infektionsquelle	Pathomechanismus	Diagnostik	Therapie	meldepflichtig
EIEC	Schmierinfektion von Mensch zu Mensch, selten über Nahrungsmittel	Invasion + Zytotoxin	Anzucht aus Stuhl plus Zytotoxinnachweis (Plasmidnachweis über PCR)	Flüssigkeitssubstitution, Ciprofloxacin, Sulfonamide, Ampicillin	bei Enteritis: Verdacht, Erkrankung, Tod
EHEC	Rindfleisch, Milch	Zytotoxin	Verotoxinnachweis	Flüssigkeitssubstitution	bei Enteritis: Verdacht, Erkrankung, Tod
Yersinia enterocolitica	Schweinefleisch, Milch, Salat, Geflügel	Invasion, Enterotoxin, Zytotoxin	Anzucht aus Stuhl	Flüssigkeitssubstitution, Ciprofloxacin, Sulfonamide, Tetrazyklin	bei Enteritis: Verdacht, Erkrankung, Tod
Yersinia pseudotuberculosis	Milch, Salat, Geflügel, Wasser	Invasion	Anzucht aus Stuhl	Flüssigkeitssubstitution	bei Enteritis: Verdacht, Erkrankung, Tod
Vibrio cholerae	Fäkalien, verunreinigtes Wasser	Enterotoxin	Anzucht aus Stuhl	Flüssigkeitssubstitution	Verdacht, Erkrankung, Tod, Dauerausscheider
Campylobacter	Milch, Fleisch, Geflügel, Wasser	Invasion	Anzucht aus Stuhl	Flüssigkeitssubstitution	bei Enteritis: Verdacht, Erkrankung, Tod
Clostridium difficile	endogen, Ausbreitung unter Antibiotika	Zytotoxin	Anzucht aus Stuhl plus Zytotoxinnachweis	Flüssigkeitssubstitution, oral Vancomycin	–
Clostridium botulinum	Konserven	Neurotoxin	Toxinnachweis im Blut	Gabe von toxinneutralisierenden Antikörpern	Verdacht, Erkrankung, Tod
Staphylokokken	kalte Speisen, oft aus Milch, Eiern oder Fleisch	Enterotoxin	Toxinnachweis im Stuhl	Flüssigkeitssubstitution	Verdacht, Erkrankung, Tod
Tropheryma whippelii	?	Malabsorption	PAS-Färbung Dünndarmbiopsie, PCR	Tetrazyklin, Sulfonamide	–
Mykobakterien	orale Aufnahme (z. B. Milch), Reaktivierung	Invasion, nekrotisierende Enzyme, Exo- u. Endotoxine	Ziehl-Neelsen-Färbung, Anzucht	INH, Rifampicin, Pyrazinamid	Erkrankung, Tod
Abkürzungen	EPEC = enteropathogene E. coli ETEC = enterotoxische E. coli EIEC = enteroinvasive E. coli EHEC = enterohämorrhagische E. coli		LT = hitzelabiles Toxin ST = hitzestabiles Toxin		

Gastroenteritis durch Salmonellen

Synonym: Salmonellose
englisch: salmonellosis

Erreger: Salmonella typhimurium, S. enteritidis, Serovars
Salmonellen sind enteropathogene, peritrich begeißelte gramnegative Stäbchen, die in großer Zahl bei Mensch und Tier vorkommen und eine Enteritis auslösen. Während Infektionen mit anderen enteropathogenen Bakterien in Deutschland rückläufig sind, nimmt die Zahl der akuten Gastroenteritiden durch Salmonella typhimurium, S. enteritidis und andere Salmonellenarten (Serovars) zu.

Grundlagen

Epidemiologie

Nach oraler Aufnahme einer relativ großen Bakterienmenge ($>10^5$/ml) aus der Salmonellengruppe kann eine akute Gastroenteritis entstehen. Bei Säuglingen und resistenzgeminderten oder sehr alten Personen genügen wahrscheinlich weitaus geringere Bakterienzahlen. Lebensmittel, die vorzugsweise diese Keime enthalten können, sind vorrangig Fleisch und Fleischprodukte, insbesondere Schweine- und Geflügelfleisch, Eier und Eiprodukte, Milcherzeugnisse und Speiseeis. Da die Bakterien säurelabil sind, überstehen normalerweise nur wenige die Magenpassage; ein erniedrigter Magensäurespiegel begünstigt daher eine Salmonelleninfektion. Die Infektion erfolgt also meistens durch kontaminierte Speisen. In Krankenhäusern und Altenheimen sind je-

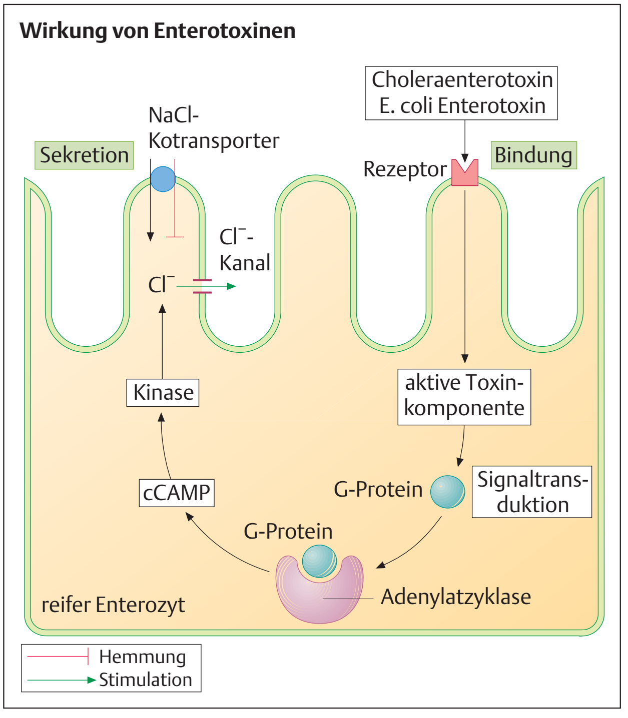


Abb. 3.28 Wirkung von Enterotoxinen (Cholera, E. coli) auf reife Enterozyten (schematisch)

doch bei mangelnden hygienischen Bedingungen auch Übertragungen von Mensch zu Mensch möglich. Der Pathomechanismus, der schließlich zu den gastrointestinalen Symptomen führt, ist nicht vollständig aufgeklärt (s. Plus 3.15); wahrscheinlich spielen Enterotoxine dabei eine tragende Rolle (s. Abb. 3.28).

PLUS

3.15 Pathogenese der Salmonellenenteritis

Für die Pathogenese ist auch das Invasions- und Penetrationsvermögen der Salmonellen in die Mukosa bedeutsam. Dabei und auch bei der Anheftung der Keime an das mukosale Endothel sind die Pili besonders wichtig. Die Virulenz der einzelnen Salmonellenarten kann erheblich schwanken und ist vermutlich zum Teil von ihrer Penetrationsfähigkeit abhängig. Die Salmonellen erreichen die Peyer-Plaques neben der Invasion durch die Epithelzellen auch über M-Zellen (s. Beitrag Immunologie des Gastrointestinaltrakts). Dort werden sie von Monozyten und Makrophagen phagozytiert und bleiben in der Regel in den Peyer-Plaques oder den regionalen Lymphknoten. Manche pathogene Bakterienstämme disseminieren auch außerhalb dieser lymphatischen Gewebe. Disseminierung wird auch bei Kindern, die jünger als 3 Monate sind, und bei Immunsupprimierten beobachtet. Hierbei kann jedes Organ befallen werden; häufig sind die Leber, die Gallenwege, Milz, Meningen, Knochen und Knochenmark betroffen. Meist bleibt die Disseminierung jedoch asymptomatisch. Die Salmonellen können in den Gallenwegen und in der Gallenblase persistieren, was zu Langzeitausscheidung führen kann. Bei Säuglingen und Immungeschwächten kann die Salmonellenenteritis so schwer verlaufen, daß sie zum Tod führt. Flüssigkeits- und Elektrolytverlust werden von einer vermehrten Aufnahme von Endotoxinen in den Kreislauf begleitet.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik, Verlauf und Prognose

Nach einer Inkubationszeit zwischen 6 Stunden und 2 Tagen setzt plötzlich ein akuter Brechdurchfall mit zahlreichen wäßrigen, meist unblutigen Stühlen ein. Die Patienten können Fieber bis 39 °C entwickeln und schwer erkranken. Durch den massiven Flüssigkeits- und Elektrolytverlust sowie durch die vermehrte Enterotoxinresorption kann es zur Kreislaufschwäche bis hin zum Kreislaufversagen kommen. Die Symptomatik klingt normalerweise nach 1–2 Tagen ab, nach spätestens 1 Woche ist die Erkrankung überstanden; Salmonellen werden im Stuhl ca. 4 Wochen lang ausgeschieden. Nach ausgestandener Erkrankung besteht keine Immunität vor erneuter Infektion und Krankheit.

Komplikationen

Ein toxisches Megakolon wird bei einer Salmonellenenteritis selten beobachtet. Tödliche Ausgänge treten z. T. bereits am ersten Krankheitstag auf. Vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern kann neben Herz-Kreislauf-Versagen eine Sepsis einen letalen Ausgang der Erkrankung bewirken.

Diagnostisches Vorgehen

Der Erregernachweis erfolgt durch Anzüchtung aus dem Stuhl, was vom 1. Krankheitstag an möglich ist; das Ergebnis liegt frühestens nach 2–3 Tagen vor. Blutkulturen sind in der Regel negativ. Bei Salmonellensepsis lassen sich die Erreger auch aus den Blutkulturen anzüchten (Antibiogramm anfordern).

Differentialdiagnose Gastroenteritis durch Salmonellen

Siehe Tabelle 3.28.

Therapie

Eine akute Salmonellenenteritis bei ansonsten gesunden Erwachsenen und älteren Kindern sollte nicht antibiotisch behandelt werden. Die symptomatischen Maßnahmen richten sich nach der Schwere des Krankheitsbildes und bestehen in erster Linie in Flüssigkeitssubstitution. Ausnahme: Bei HIV-Infektion, älteren Patienten, Säuglingen und Kleinkindern sind Gyrasehemmer wie Ciprofloxacin indiziert. Eine antibiotische Behandlung verkürzt die Dauer der Salmonellenausscheidung nicht, kann sie im Gegenteil sogar verlängern. Klinisch signifikante septische Verlaufsformen sollten antibiotisch behandelt werden. Sie kommen vor allem bei immunsupprimierten Patienten und bei Abszeßbildungen vor (z. B. in der Leber, seltener auch in anderen Organen). Hier kommt neben Gyrasehemmern auch Chloramphenicol in Betracht.

Prophylaxe und Aspekte für das Gespräch mit dem Patienten

Salmonelleninfektionen können durch eine hygienische Tierhaltung (keine Massentierhaltung auf zu engem Raum!) vermieden werden. Beispielsweise gingen in Dänemark durch die Sterilisation von Tierfutter die Salmonellenfälle drastisch zurück.
Bei der Zubereitung tierischer Produkte ist eine ausreichend lange Kochzeit sowie die hygienische Trennung von schon

gekochten und noch rohen tierischen Nahrungsbestandteilen zu beachten.
Des weiteren müssen bestehende Infektionsquellen möglichst frühzeitig aufgedeckt und eingedämmt werden. Im zwischenmenschlichen Kontakt ist ein gründliches Händewaschen sowie die Benutzung von getrennten Toiletten in der Zeit der Salmonellenausscheidung wichtig.

Typhus und Paratyphus

Siehe Abschnitt Infektionen, Beitrag Systemische Erkrankungen.

Dysenterie

Synonym: Ruhr
englisch: shigellosis

Erreger: Shigella dysenteriae, S. flexneri, S. boydii, S. sonnei (gramnegative sporenlose unbegeißelte Stäbchenbakterien).

Pathogenese

Die Erreger werden oral aufgenommen. Im Darminhalt von Erkrankten findet man 10^7–10^9/ml Shigellen. Die Virulenz der Shigellen wird durch Invasion und Toxinproduktion bestimmt (s. Plus 3.16). Die Erreger überschreiten die Epithelbarriere, indem sie Epithelnekrosen hervorrufen. Auf Grund der Bildung von Geschwüren und einer ausgeprägten Entzündungsreaktion an der Darmmukosa entwickeln die Patienten teilweise Fieber.

PLUS

3.16 Pathogenese der Dysenterie

Als wichtiger Pathogenitätsfaktor wird ein Toxin gewertet, das von einem großen Plasmid kodiert wird und große Ähnlichkeit mit einem von enteroinvasiven E. coli (EIEC) produzierten Toxin hat. Das Shigatoxin von S. dysenteriae ist ein weiterer Virulenzfaktor und für den Epithelzelltod sowie die Invasion verantwortlich. Es ist eine N-Glykosidase, die die Proteinsynthese in eukaryonten Zellen durch die Spaltung der 60 S ribosomalen Untereinheit vom Nukleotid A 4324 hemmt. Das Toxin tötet Epithelzellen in Kultur, ein Vorgang, der auch diagnostisch genutzt wird. Es ist identisch mit dem Toxin von enterohämorrhagischen E. coli (EHEC) O157, welches bei Kindern das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) hervorrufen kann (s. weiter unten!). Die beschriebenen Pathogenitätsfaktoren demonstrieren eine nahe Verwandtschaft von Shigellen zu E. coli, die so weit reicht, daß manche humanpathogene E. coli den Shigellen näherstehen als den eigentlichen E. coli. Zu einer generalisierten Ausbreitung des Erregers kommt es nicht.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Ruhr ist eine lokale Darminfektion. Nach einer Inkubationszeit von 2–7 Tagen beginnt die Erkrankung mit einer Zunahme der Stuhlentleerungen. In den folgenden Tagen kommt es zu wäßrigen Diarrhoen, oft mit Beimengungen von Schleim, Eiter und Blut; bei leichteren Verläufen (häufig S. sonnei) fehlen diese Beimengungen. Die häufigen Stuhlentleerungen sind von Tenesmen begleitet, die Temperatur ist meistens erhöht. Das klinische Bild ist geprägt von den Folgen der Wasserverarmung und den toxischen Begleitreaktionen des ZNS und des Herz-Kreislauf-Systems, die einen letalen Verlauf nehmen können. Zusätzliche, oft tödliche Komplikationen sind Darmblutungen oder eine Perforationsperitonitis.
Nach 1–2 Wochen klingen die Symptome meist ab. Die Rekonvaleszenz schwer erkrankter Patienten kann längere Zeit dauern.
Manche Patienten entwickeln nach der akuten Erkrankung eine chronische Verlaufsform mit wechselnden Durchfällen und endoskopisch nachweisbaren ulzerösen Veränderungen. Eine gefürchtete Folgeerkrankung ist der mit starken Gelenkschmerzen einhergehende „Ruhrrheumatismus“.
Neben den schweren, meist durch S. dysenteriae verursachten Verlaufsformen gibt es mildere, sogar asymptomatische Krankheitsverläufe mit vorübergehender Ausscheidung des Erregers.

Diagnostisches Vorgehen

Der Erregernachweis im Stuhl sichert die Diagnose; Keime sind vom 1. Krankheitstag an nachweisbar. Die diagnostische Sensitivität wird erhöht, wenn Schleimhautfetzen im Stuhl vorhanden sind oder durch endoskopisch gewonnene Schleimhautabstriche für den Erregernachweis zur Verfügung stehen.

Differentialdiagnose Dysenterie

Siehe Tabelle 3.28.

Therapie

Wie bei allen Durchfallerkrankungen hat die Flüssigkeitssubstitution vorrangige Bedeutung. Die Shigellen können mit den gegen Enterobacteriaceae wirksamen Antibiotika erfolgreich behandelt werden. Entsprechend vielen anderen Vertretern aus dieser Gruppe können auch die Shigellen Träger von R-Plasmiden und damit mehrfach resistent sein.

Diarrhoe durch pathogene Escherichia coli

Synonym: Diarrhoe durch E. coli
englisch: E. coli colitis

Erreger: E. coli

Definition

Normalerweise gehört E. coli zur Darmflora. Unter bestimmten pathogenen Faktoren führen einige Vertreter der Kolibakterien zu Diarrhoe; gesichert ist dies für
- enteropathogene E. coli (EPEC)
- enterotoxische E. coli (ETEC)
- enteroinvasive E. coli (EIEC)
- enterohämorrhagische E. coli (EHEC)

Enteropathogene E. coli (EPEC)

Epidemiologie und Pathophysiologie

Die Zahl der EPEC-Infektionen in den Industrienationen ist rückläufig.
EPEC zeichnet sich durch eine Adhärenz an HEp-2-Zellen aus. Diese Eigenschaft wird durch ein großes Plasmid kodiert, das mittlerweile in seiner Sequenz z.T. bekannt ist und diagnostisch genutzt werden kann.

Klinisches Bild

Klinisch imponiert eine wäßrige Diarrhoe ähnlich der Shigelleninfektion, meist in milder Verlaufsform. Säuglinge sind häufiger als Erwachsene betroffen.
Ein geringer Prozentsatz von EPEC-Infektionen führt zu schwerem Erbrechen und massivem Flüssigkeitsverlust. Dies erfordert eine parenterale Rehydration sowie oft auch eine parenterale Ernährung.

Therapie

Ein eindeutiger Vorteil einer antibiotischen Therapie konnte bisher in größeren randomisierten Studien nicht nachgewiesen werden. Allerdings gibt es kleinere Studien, die auf den positiven Einfluß einer antibiotischen Therapie bei länger anhaltenden Durchfällen hinweisen.

Enterotoxische E. coli (ETEC)

Epidemiologie

ETEC ist eine verbreitete Ursache für Diarrhoen bei Kindern. Darüber hinaus ist ETEC der bei der Reisediarrhoe am häufigsten detektierte Erreger. Gelegentlich verursacht ETEC lokale Epidemien von Durchfällen durch kontaminierte Speisen oder Getränke.

Pathophysiologie

Für die Pathogenität sind Enterotoxine verantwortlich, die einen ähnlichen Wirkmechanismus haben wie das Choleratoxin (s. Abb. 3.28). Beschrieben sind
- ein hitzelabiles Toxin (LT), das bei Erhitzung auf 60 °C über einen Zeitraum von 15 Minuten wirkungslos wird
- ein hitzestabiles Toxin (ST), das auch nach dem Kochen (ca. 100 °C) über einen Zeitraum von 15 Minuten noch wirksam bleibt

ETEC kann eines der obengenannten Toxine oder auch beide produzieren. Das LT ist besser untersucht als das ST. Es handelt sich hierbei um ein Protein mit hohem Molekulargewicht, das funktionell, strukturell und immunologisch sehr eng mit dem Choleratoxin verwandt ist. Beide Toxine binden an GM1 Gangliosid, was teilweise auch diagnostisch genutzt wird.

Klinisches Bild

Das klinische Bild ist geprägt von wäßrigen Durchfällen und gleicht dem der Cholera.

Therapie

Die wichtigste Therapie ist wie bei allen Durchfallerkrankungen die Flüssigkeitssubstitution. Die Wirksamkeit von Antibiotika wie z.B. Gyrasehemmern auf eine Verkürzung der Symptomatik ist umstritten.

Enteroinvasive E. coli (EIEC)

Zwischen EIEC und Shigellen besteht eine große Antigenverwandtschaft. Die Symptomatik ist bei beiden Infektionen identisch (siehe unter Shigellen). Deshalb sollten Dysenteriefälle, bei denen keine Shigellen nachweisbar sind, auf -EIEC getestet werden. Auch hier kodieren Plasmide für die pathogenen Eigenschaften. Für den Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) werden Sequenzen aus diesen Plasmiden genutzt.

Enterohämorrhagische E. coli (EHEC)

Epidemiologie und Pathophysiologie

EHEC produzieren ein zelltoxisches Toxin, das Verotoxin oder Shigella-like Toxin (SLTs). Dieses Toxin ist mit dem von S. dysenteriae Typ 1 identisch. Mehr als 30 E.-coli-Serotypen können SLTs produzieren. In Europa und Nordamerika ist jedoch der Serotyp O157:H7 der häufigste Vertreter unter den Krankheitserregern von EHEC. Dieser Keim ist hochinfektiös. Der Erreger wird über die Nahrung, häufig rohes oder unzureichend gebratenes oder gekochtes Fleisch, oral aufgenommen. EHEC ist auch als Ursache des hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) bei Kindern erkannt worden.

Klinisches Bild

Nach der Infektion mit EHEC treten ab dem 2.–3. Krankheitstag häufig blutige Stühle auf. Wegen der Entwicklung schwerer Verlaufsformen hat diese Erkrankung mittlerweile große Bedeutung gewonnen.

Therapie

Die Frage, ob eine adäquate und rechtzeitige Antibiose die Entwicklung eines HUS beeinflussen kann, wird zur Zeit kontrovers diskutiert. In einer Studie kam es bei fünf von fünf Patienten, die mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol behandelt wurden, und nur bei zwei von sieben Patienten ohne Antibiose zur Entwicklung eines HUS. Andere Studien haben den Vorteil einer antibiotischen Behandlung gegenüber einer Therapie ohne Antibiotika nachgewiesen. Auch die In-vitro-Daten sind widersprüchlich: Die einen berichten über eine vermehrte SLT-Produktion von E. coli O157:H7 unter Ciprofloxacin, die anderen über eine verminderte Toxinproduktion unter demselben Antibiotikum.

Differentialdiagnose Diarrhoe durch pathogene Escherichia coli

Siehe Tabelle 3.28.

Enterokolitis durch Yersinien

Synonym: Yersiniose
englisch: yersiniosis

Erreger: Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis (gramnegative, peritrich begeißelte, kapsel- und sporenlose Stäbchenbakterien).
Y. enterocolitica kommt weltweit vor. Die sporadischen Infektionen treten jedoch meist in Ländern mit kühlem Klima auf. In solchen Ländern (wie z.B. Deutschland) sind diese Infektionen oftmals die dritthäufigste bakterielle Ursache für Durchfälle.
Nach oraler Aufnahme des Erregers durch Nahrungsmittel (ungegartes Fleisch von Schwein, Rind oder Geflügel; nichtpasteurisierte Milch, Salat, kontaminiertes Wasser usw.) kommt es in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis zu einer Diarrhoe.

Pathogenese

Siehe Plus 3.17.

> **PLUS**
>
> **3.17 Pathogenese der Enterokolitis durch Yersinien**
>
> Die Fähigkeit von Y. enterocolitica, die Epithelschicht zu überschreiten, ist für die Pathogenität ausschlaggebend. Voraussetzung für die Pathogenität ist das Vorhandensein eines Virulenzplasmids (Episom) von 70 Kilobasen, das für mehr als 15 Proteine kodiert. So ist die äußere Membran von Y. enterocolitica durch Kooperation einiger dieser Proteine resistent gegenüber der Phagozytose und der Komplement-vermittelten Lyse. Außerdem werden durch dieses Plasmid weitere Pathogenitätsfaktoren wie Kollagenbildung und Zytotoxität vermittelt. Daneben sind einige der Proteine (Yersinia outer protein, Yop) auch immundominante Antigene, die für die serologische Diagnostik genutzt werden können. Andere Pathogenitätsfaktoren, wie die Produktion eines hitzestabilen Enterotoxins, werden chromosomal kodiert. Das gleiche gilt auch für andere interessante Virulenzfaktoren. So vermag Y. enterocolitica Eisenaufnahmedeterminanten, die von anderen Bakterien produziert werden, zu nutzen.

Pathophysiologie

Nach der Invasion meist über M-Zellen vermehrt sich Y. enterocolitica in den Peyer-Plaques und breitet sich im lymphatischen Gewebe aus. In dieser Phase kann es auch zu einer Pseudoappendizitis kommen. Die Infektion bleibt in der Regel auf das lokale lymphatische Gewebe beschränkt, Immungeschwächte können septische Krankheitsbilder entwickeln. Es konnte gezeigt werden, daß Yersinien im lymphatischen Gewebe und in der Submukosa der Darmwand persistieren, weshalb eine Beteiligung von Yersinien an chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen diskutiert wird.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Nach einer Inkubationszeit von 2–5 Tagen treten eine fieberhafte Enteritis und Enterokolitis mit Diarrhoe auf. Die breiigen bis wäßrigen Stuhlentleerungen, seltener mit Blut- und Schleimbeimengungen, werden von abdominellen Schmerzen begleitet; die Symptome können unterschiedlich stark ausgeprägt sein und klingen nach einigen Tagen oder spätestens nach 2 Wochen wieder ab. Die Erkrankung ist selten chronisch oder rezidivierend.
Etwa 10–20% der Patienten entwickeln ein akutes Abdomen mit mesenterialer Lymphadenitis, akuter terminaler Ileitis oder Pseudoappendizitis. Septikämische Verlaufsformen sind selten (0,5–1,5%) und finden sich vor allem bei Immunsuppression (z.B. Alkoholismus, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Tumoren). Gefürchtet sind Folgeerkrankungen wie Mono- oder Polyarthritis, Arthralgien oder Erythema nodosum, die in der Regel 1–3 Wochen nach, gelegentlich bereits mit Krankheitsbeginn auftreten. Manchmal fehlen vorausgegangene enterale Symptome. 85–95% der Patienten, die eine Arthritis entwickeln, tragen den Histokompatibilitätsfaktor HLA-B27.
Als seltene Komplikationen treten Glomerulonephritis, Myokarditis, Uveitis oder Reiter-Syndrom auf.

Diagnostisches Vorgehen

Der Erreger wird aus Stuhl, Darmbiopsien oder Blutkulturen angezüchtet. Der Erregerisolierung muß immer eine Serotypisierung, Biotypisierung und der Nachweis von Pathogenitätsfaktoren folgen, da neben pathogenen auch apathogene Yersinien im Stuhl vorkommen.
Serotypisierung: Die Widal-Agglutination wird heute durch die Immunoblot-Technik ergänzt (plasmidkodierte Antigene, Yop). Serologische Untersuchungen von Blutspendern zeigen einen hohen Prozentsatz (40%) von IgG-positiven Gesunden, was auf einen häufigen subklinischen Verlauf hindeutet.
Inzwischen gelingt der Nachweis von Yersinien-DNS durch PCR aus verschiedenen Proben von infizierten Patienten.

Differentialdiagnose Enterokolitis durch Yersinien

Siehe Tabelle 3.28.

Therapeutisches Vorgehen

Akute Krankheitsbilder durch Yersinien können mit Tetrazyklin, Co-Trimoxazol, Cephalosporinen der 3. Generation, Aminoglykosiden oder Gyrasehemmern wirksam behandelt werden. Die Frage, ob eine yersiniainduzierte reaktive Arthritis antibiotisch behandelt werden sollte, kann bisher noch nicht beantwortet werden.

Yersinia pseudotuberculosis

Das klinische Bild einer Infektion mit Y. pseudotuberculosis ist vielfältig, am häufigsten ist der pseudoappendizitische Verlauf (75–90%). Typischerweise kommt es zu einer akuten bis subakuten mesenterialen Lymphadenitis, vornehmlich im Ileozökalwinkel. Seltener kann auch eine akute terminale Ileitis (Kinder und Jugendliche von 6–18 Jahren) auftreten. Eine Enteritis ist selten und wird vorwiegend bei über 18jährigen gesehen. Lymphknotenpakete können zu Invaginationen und einer Ileussymptomatik führen.

Cholera

Synonym: Gallebrechdruchfall
englisch: cholera

Grundlagen

Erreger: Vibrio cholerae 01 oder 0139 oder Vibrio cholerae Biotyp El Tor (kommaförmiges gramnegatives Stäbchenbakterium).
Cholerafälle treten heute in Europa kaum noch auf, Choleraepidemien gibt es vor allem in Asien (Indien).

Ätiopathogenese

Die Übertragung erfolgt meist oral über Fäkalien, verunreinigtes Wasser oder Nahrungsmittel. Sofern die Vibrionen die Magenpassage überleben (Vibrionen sind säureempfindlich), können sie sich im alkalischen Milieu des Dünndarms vermehren und ein hochwirksames thermo- und säurelabiles Enterotoxin produzieren (Einzelheiten s. Plus 3.18 und 3.19).

Pathophysiologie

Nach mehreren Kulturpassagen verlieren die Choleravibrionen häufig ihre typische Kommaform, werden länger und gestreckter und sind dann mikroskopisch kaum noch von anderen gramnegativen begeißelten Bakterien zu unterscheiden.

PLUS

3.18 Epidemiologie

Die klinisch typischen Cholerafälle werden meistens durch die Biovarietäten Vibrio cholerae und El Tor hervorgerufen. Morbidität und Letalität von El-Tor-Infektionen sind wesentlich geringer als bei der klassischen Cholera asiatica. Das Verhältnis von schweren zu leichten bis symptomlosen Verläufen wird für die Varietas cholerae auf 1 : 5–1 : 10 und für den El-Tor-Erreger zwischen 1 : 25 und 1 : 100 geschätzt. Epidemiologische Untersuchungen aus Bangladesh weisen darauf hin, daß schwere Verläufe signifikant häufiger bei Patienten mit der Blutgruppe 0 auftreten.

3.19 Pathogenese der Cholera

Das Enterotoxin besteht aus 2 großen Untereinheiten A und B. Die B-Untereinheit ist für die Bindung an den Rezeptor, das Gangliosid GM1, auf den Enterozyten verantwortlich. Danach wird die A-Untereinheit ins Zellinnere eingeschleust. Die A-Untereinheit bzw. ihr A1-Fragment aktiviert das membrangebundene Enzym Adenylatzyklase, welches wiederum die Überführung von ATP in zyklisches 3,5-Adenosinmonophosphat (cAMP) katalysiert. Der daraus resultierende Anstieg der cAMP-Konzentration in der Darmschleimhaut führt mittels einer Kinase zu einer massiven Hypersekretion von Anionen, insbesondere von Cl-, zur Hemmung von Na- und Cl-Rückresorption und zum passiven Ausstrom von Wasser ins Darmlumen (s. Abb. 3.28). Damit erklärt sich das Hauptsymptom der Cholera, der exzessive Wasser- und Elektrolytverlust durch unstillbares Erbrechen und wäßrige Durchfälle.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Nach einer Inkubationszeit von wenigen Stunden bis zu 5 Tagen treten die ersten Krankheitssymptome auf. Der Verlauf der schweren (klassischen) Erkrankung läßt sich in 3 Stadien einteilen:
- Brechdurchfall (Choleradiarrhoe)
- Kollaps (Cholera algida)
- Reaktion

Die Choleradiarrhoe beginnt ohne Prodromi mit breiigen Stühlen, die schnell an Häufigkeit zunehmen, immer wäßriger werden und schließlich kleine Schleimfetzen (Reiswasserstuhl) enthalten. Zusätzlich kommt es zu Erbrechen, das zunehmend häufiger wird. Bei schweren Verlaufsformen können dadurch Flüssigkeitsverluste von 20 Litern und mehr innerhalb von 24 Stunden entstehen. Der massive Wasser- und Elektrolytverlust führt zu einem raschen körperlichen Verfall. Die Stimme wird heiser (Vox cholerica), großes Durstgefühl und Wadenkrämpfe stellen sich ein (Cholera algida). Hier können lebensbedrohliche Komplikationen wie Nierenversagen, Blutdruckabfall und Tachykardie auftreten. Das Bewußtsein bleibt klar, aber die Patienten sind ausgesprochen apathisch. Überleben die Patienten das Stadium des Kollapses, erholen sie sich im Stadium der Reaktion innerhalb weniger Tage.
Die Cholera fulminans oder sicca (ohne Diarrhoe und Erbrechen) führt in wenigen Stunden durch Kreislaufversagen zum Tod.

Diagnostisches Vorgehen

Der direkte Erregernachweis gelingt häufig mikroskopisch im Direktpräparat aus dem Reiswasserstuhl (Dunkelfeldtechnik). Zur Sicherung der Diagnose kann die Beweglichkeit der Vibrionen durch Zugabe eines Antiserums gehemmt werden. Für die Anzüchtung des Erregers werden 2–3 Tage benötigt.

Differentialdiagnose Cholera

Siehe Tabelle 3.28.

Therapie

Wichtig ist der rasche Ausgleich von Flüssigkeit und Elektrolyten. Bei Flüssigkeitsverlusten von 10–30 Litern erfolgt die Substitution parenteral. In leichteren Krankheitsfällen ohne zu starkes Erbrechen kann NaCl in Glukoselösung oral verabreicht werden (WHO-Lösung).
Eine antibiotische Behandlung verkürzt in erster Linie die Erregerausscheidung; Mittel der Wahl sind Tetrazykline, die außerdem helfen, Zahl und Volumen der Durchfallentleerungen zu verringern. Möglicherweise wird durch die Hemmung der prokaryonten Eiweißsynthese auch die Toxinproduktion eingeschränkt bzw. verhindert.

Verlauf und Prognose

Die Letalität schwerer Verlaufsformen der Cholera liegt unbehandelt bei 30–60%. Durch rechtzeitige Behandlung kann aber die Letalität auf 1% gesenkt werden. Die überstandene Cholera hinterläßt eine vollständige und lang anhaltende

Immunität, die auf der Bildung von spezifischen sekretorischen IgA-Antikörpern beruht.

Prophylaxe und Impfung

Zu den Maßnahmen, die langfristig die Cholera eindämmen, gehören die Verbesserung der Lebensmittel- und Trinkwasserhygiene sowie die Abwasserentsorgung.

Schutzimpfung

Die aktive Immunisierung mit abgetöteten Erregern ist bei Epidemien und im Reiseverkehr immer noch üblich. Der nach zweimaliger intra- oder subkutaner Injektion erzielte Impfschutz ist jedoch nicht vollständig und hält meist nur 6 Monate an.

Aeromonas

Aeromonas ist weltweit im Erdreich und in natürlichen Gewässern verbreitet und als Krankheitserreger von Fischen und Amphibien bekannt. Beim Menschen ist Aeromonas der Erreger von Reisediarrhoen. Die Symptome reichen von milder, selbstlimitierender Diarrhoe bis hin zu chronisch wäßrigen Durchfällen, die über Wochen bis Monate anhalten können. Bei immunkompromittierten Patienten kann es zu septischen Krankheitsverläufen kommen. Neben gastrointestinalen Symptomen verursachen Aeromonas Wundinfektionen und Zellulitis. In schweren Fällen ist eine antibiotische Therapie mit Tetrazyklinen, Chloramphenicol, Aminoglykosiden, evtl. Polymyxin, indiziert.

Plesiomonas

P. shigelloides ist im Darm von Fischen und im Oberflächenwasser zu finden. Die Übertragung erfolgt durch kontaminiertes Wasser oder mit diesem zubereitete ungegarte Nahrung. Da sich die Erreger nur im warmen Wasser (> 8 °C) vermehren, kommen Infektionen mit diesem Keim hauptsächlich im Sommer oder in warmen Ländern vor. Klinisch präsentiert sich die Infektion meist als Gastroenteritis oder Ruhr-ähnlich.

Campylobacter

Nach der letzten Ausgabe von „Bergey's Manual of Systematic Bacteriology“ ist die familiäre Zuordnung von Campylobacter z.Zt. nicht geklärt; die Keime werden deshalb als aero-mikroaerophile motile helical/vibrioid-förmige gramnegative Bakterien geführt.
Gastrointestinale Symptome rufen
- C. jejuni
- C. coli

hervor. Erregerreservoir sind vor allem Haustiere. Die beiden Erreger sind eng verwandt und zeigen weder pathogenetisch noch klinisch relevante Unterschiede.

Pathogenese

Die Infektion erfolgt oral, meist über kontaminiertes Wasser oder Milch. Für eine manifeste Infektion können schon 500 Bakterien ausreichen. Die Faktoren, die die Adhäsion dieser Erreger an die Darmepithelzellen ermöglichen, sind noch nicht genau bekannt. Für das Eindringen in die Mukusschicht ist die Beweglichkeit der Erreger durch eine Geißel an einem Pol oder je eine Geißel an beiden Polen verantwortlich. C. jejuni kann zwei Toxine bilden, ein choleraähnliches hitzelabiles Enterotoxin und ein Zytotoxin. Die Bakterien können im Darm sowohl ohne Invasion (wie die Choleravibrionen) nur über die Toxinbildung Symptome hervorrufen, aber auch in die Epithelzellen (wie die Shigellen) oder sogar durch die Epithelschicht in die Lamina propria eindringen und sich in lokalen Lymphorganen vermehren (wie einige Salmonellen). Im letzteren Fall ist es möglich, daß auch transistorische Bakteriämien auftreten.
Mischinfektionen mit Salmonellen, Shigellen, enteropathogenen E. coli und Rotaviren sind beschrieben.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Meist kommt es nach einem fieberhaften Prodromalstadium (12–24 Stunden) zu einem allgemeinen Krankheitsgefühl mit Kopfschmerzen, Schwindel u. a.; die Temperatur steigt häufig bis auf 40 °C. In ca. 25 % der Fälle tritt Erbrechen auf. Die Diarrhoe setzt meist plötzlich und heftig ein und ist von periumbilikalen Bauchschmerzen und kolikartigen Krämpfen begleitet. Schwere Infektionen präsentieren sich als akutes Abdomen und veranlassen eine stationäre Aufnahme, gelegentlich auch eine Laparotomie. Die Stuhlentleerungen (bis zu 20 pro Tag) sind zunächst wäßrig und enthalten ab dem 3. Krankheitstag Blut und Schleimbeimengungen. In diesem Stadium erinnert die Campylobacter-Enteritis manchmal an die Colitis ulcerosa und macht differentialdiagnostisch Schwierigkeiten (Endoskopie: Schub einer Colitis ulcerosa, s. Abb. 3.29, Histologie: typische Kryptenabszesse). Unbehandelt werden bei schwereren Verlaufsformen die Erreger über 2–7 Wochen ausgeschieden.

Komplikationen

Als Folgeerkrankung kann 1–2 Wochen nach Beginn der enteritischen Symptome ein Erythema nodosum mit reaktiven aseptischen Arthritiden (z. B. Knie oder mehrere Gelenke) auftreten (s. Abb. 3.30). Die Dauer der Gelenkbeschwerden kann Tage bis Wochen betragen.

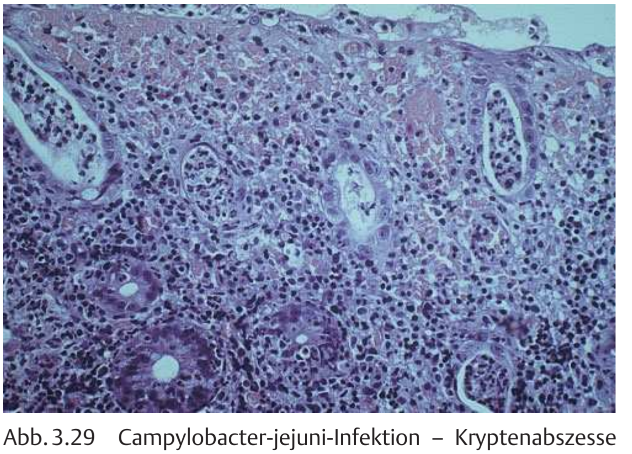


Abb. 3.29 Campylobacter-jejuni-Infektion – Kryptenabszesse und Alteration des Kryptenepithels (zur Verfügung gestellt von Dr. M. Salomon-Looijen, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar)



Abb. 3.30 Erythema nodosa nach Campylobacter-Infektion

Diagnostisches Vorgehen

Die klinische Diagnosestellung ist schwierig. Differentialdiagnostisch kommen andere infektiöse Enteritiden oder die Erstmanifestation einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (z.B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in Frage. Der Erregernachweis gelingt vor einer antibiotischen Therapie meist leicht aus dem Stuhl und in der Phase der Allgemeinsymptome mit Fieber serologisch.
Diagnostisch verwertbar sind deutliche Titerbewegungen im zeitlichen Abstand von mehr als 8 Tagen.

Differentialdiagnose Campylobacter

Siehe Tabelle 3.28.

Therapie

Die enteritische Form verläuft selbstlimitierend. Leichtere Fälle sollten deshalb nicht antibiotisch behandelt werden. Bei schweren Krankheitsverläufen sind Erythromycin, Ciprofloxacin oder Aminoglykoside Mittel der Wahl.

Pseudomembranöse Kolitis

Synonym: Antibiotika – induzierte Kolitis
englisch: pseudomembranous colitis

Erreger: Clostridium difficile, grampositives bewegliches Stäbchenbakterium mit der Fähigkeit zur Sporenbildung.

Ätiologie

Die normale Standortflora des Darms hat viele Funktionen. Eine ihrer Schlüsselrollen ist der Schutz des Intestinaltrakts vor pathogenen enteralen Erregern. Wenn durch Antibiotika ein Großteil dieser Flora zerstört wird, können sich andere Keime, wie z.B. Clostridium difficile, vermehren und durch die Toxinbildung zur Erkrankung führen.

Pathogenese

C. difficile ist bei Erwachsenen normalerweise kein Vertreter der Darmflora und nur in geringer Zahl im Stuhl präsent (0–4%). Unter antibiotischer Therapie hat der Erreger jedoch einen Wachstumsvorteil. Er vermehrt sich stark und produziert Toxine, die zur Entwicklung der pseudomembranösen Kolitis führen (s. Plus 3.20).

PLUS

3.20 Pathogenese der pseudomembranösen Kolitis

C. difficile produziert mindestens zwei Toxine, und zwar das Zytotoxin A und B, sowie einen Motilitätsfaktor. Von den beiden Enterotoxinen ist das Zytotoxin B das aktivere (ca. 1000fach wirksamer als Zytotoxin A). Beide Toxine scheinen durch Autolyse der vegetativen Bakterienformen freigesetzt zu werden. Toxin A bindet dann an einen Galaktose enthaltenden Rezeptor und wird durch Endozytose aufgenommen. Innerhalb der Zelle entwickelt das Molekül seine toxische Aktivität. Das Zytotoxin B – mit 270 kDA eines der größten Zytotoxine – ist monoglukosyliert und gehört zu den Ras-verwandten, niedrig molekularen GTPasen der Rho-Subfamilie. Die Toxinwirkung führt schließlich zu Zellrundung und Zelltod. Die Folgen sind Gewebeschädigung, Erosionen der Mikrovilli und Austritt von seröser Flüssigkeit in das Darmlumen. Zusätzlich kommt es zu einer heftigen entzündlichen Reaktion, die zum schweren Krankheitsbild der pseudomembranösen Kolitis beiträgt. Die Rolle des Zytotoxins B ist noch wenig bekannt. Allein bleibt es am intakten Intestinaltrakt ohne Wirkung. Aber schon in Anwesenheit von geringen Dosen an Zytotoxin A zeigt es im Tierexperiment starke Wirkung, die bis zum Tod der Tiere führen kann. Die bisherigen Befunde sprechen für eine synergistische Wirkung von Zytotoxin A und B. Vermutlich wird ein Eindringen von Zytotoxin B in die Zelle erst durch eine Vorschädigung des Gewebes durch das Zytotoxin A ermöglicht.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Krankheit beginnt meist unter der Antibiotikatherapie oder kurz danach und variiert von leichter Diarrhoe bis zur schweren pseudomembranösen Kolitis mit typischem endoskopischen Bild. Die Darmschleimhaut ist ödematös verändert, leicht verletzlich und mit erhabenen gelblich-weißen Plaques übersät (s. Abb. 3.31). Neben der Diarrhoe, die teilweise mit blutigen Stuhlentleerungen und krampfartigen Bauchschmerzen einhergehen kann, zählen auch Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl zu den klinischen Symptomen. Gefährliche Komplikationen sind Schock, Kolonperforation und toxisches Megakolon.

Diagnostisches Vorgehen

Klinisches Bild und Anamnese sowie der Nachweis von Clostridium difficile (Zytotoxin A und B) sind diagnostisch wegweisend. Retrospektiv wird die Diagnose durch eine erfolgreiche orale Behandlung mit Vancomycin oder Metronidazol gesichert.



Abb. 3.31 Pseudomembranöse Kolitis – Endoskopisches Bild

Differentialdiagnose Pseudomembranöse Kolitis

Siehe Tabelle 3.28.

Therapie

Eine der wichtigsten Maßnahmen ist natürlich das Absetzen aller Antibiotika, soweit dies möglich und vertretbar ist. Oral gegeben sind sowohl Metronidazol als auch Vancomycin gut wirksam. Vancomycin wird enteral kaum absorbiert, weshalb vor Ort hohe Konzentrationen ohne unerwünschte systematische Wirkungen erreicht werden können. Für Teicoplanin als Therapieempfehlung liegen noch zu wenige Studien vor. Aus Kostengründen sollte zuerst der Einsatz von Metronidazol erfolgen, da dieses Medikament wesentlich billiger als Vancomycin ist.
Hinweis: Da Vancomycin auf sich vermehrende Bakterien durch Inhibition der Zellwandbildung wirkt, aber nicht die Sporen tötet, kann es nach einer initialen erfolgreichen Behandlung durch überlebende Sporen zu einem Rückfall kommen.
Anionenaustauscher wie Colestyramin, die die Zytotoxine binden, sind mit gewissem Erfolg eingesetzt worden. Die Wirkung ist deutlich geringer als bei Vancomycin und Metronidazol. Die Substanzen werden vor allem bei Rezidiven angewandt.

Rezidivbehandlung

Saccharomyces boulardii zusätzlich zur antibiotischen Therapie oder mit Lactobacillus direkt im Anschluß an die letzte antibiotische Therapie.

Lebensmittelvergiftungen durch bakterielle Toxine

Einige Bakterien produzieren Toxine, die in Lebensmitteln auch noch nach dem Absterben der Bakterien wirksam sein können.

Staphylococcus aureus

S.-aureus-Toxine sind hitzestabil und können deshalb auch nach Erhitzen, wenn die Bakterien schon abgetötet sind, wirksam werden. Geringe Mengen (100–200 ng) an S.-aureus-Toxin lösen bereits einen Brechdurchfall aus. Meist sind vorbereitete Speisen, die nicht sofort verzehrt wurden, die Ursache der Erkrankung. Innerhalb von 6 Stunden nach Verzehr kontaminierter Nahrung entwickeln sich Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen und Durchfall ohne Fieber. Die Erkrankung verläuft meist kurz und ist in der Regel nach 24 Stunden überstanden.
Aufgrund des zumeist milden Krankheitsverlaufs kommt der Diagnostik aus medizinischer Sicht keine große Bedeutung zu. Für die Lebensmittelüberwachung gibt es einen ELISA zum Nachweis der Toxine.

Botulismus

Synonym: Lebensmittelvergiftung
englisch: botulism

Erreger: C. botulinum
C. botulinum bildet in anaeroben proteinhaltigen Medien, z. B. Nahrungsmitteln, ein Toxin, das die Ursache für eine schwere, oft tödlich verlaufende Nahrungsmittelvergiftung ist. Alle 7 serologisch unterscheidbaren Toxine sind Neurotoxine und gehören zu den stärksten bisher bekannten bakteriellen Giften. Das Toxin ist hitzelabil und kann durch Kochen über einen Zeitraum von 15 Minuten inaktiviert werden. Da es sich um gasbildende Sporenbakterien handelt, können die durch C. botulinum kontaminierten Konserven balloniert sein. Solche nach außen gewölbten Konserven sollten nicht geöffnet werden, da bereits die Inhalation des Toxins oder die geringe Aufnahme beim Abschmecken zu einer tödlichen Vergiftung führen kann!

Pathophysiologie

Das Neurotoxin wirkt durch Blockade an der Nervenendplatte und verhindert die Freisetzung von Acetylcholin aus den Vesikeln an der motorischen Endplatte.
Das Toxin wird nach Inhalation gut über die Schleimhaut des Nasen-Rachen-Raums aufgenommen, was die Verwendung als biologische Waffe erklärt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Innerhalb von wenigen Stunden oder bis zu 6 Tagen nach Verzehr kontaminierter Nahrungsmittel treten Übelkeit, Schwindel und Erbrechen auf. Die ersten Lähmungserscheinungen betreffen die Augenmuskeln mit Lichtscheue, Flimmern, Doppelbildern sowie Pupillenstarre. Lähmung der Schlund- und Zungenmuskulatur führt zu Schluckbeschwerden, Versiegen der Speichelsekretion zur Austrocknung der Schleimhäute; Fieber besteht nicht.
Seit 1976 kennt man aus den USA, später auch aus Kanada, England und Australien Fälle von Säuglingsbotulismus. Es wird angenommen, daß C.-botulinum-Sporen mit der Nahrung in den Darm der Säuglinge gelangen, dort auskeimen und zur Intoxikation führen. Dabei treten häufig Obstipation, Mattigkeit, Schluckbeschwerden und allgemeine Muskelschwäche auf. Gelegentlich kommt es durch Atemlähmung zum plötzlichen Tod des Säuglings. Im Stuhl der 1–6 Monate alten Säuglinge kann man C. botulinum und Toxin des Typs A oder B nachweisen.

Diagnostisches Vorgehen

Am wichtigsten ist der Nachweis des Toxins in Patientenserum, Erbrochenem oder in kontaminierter Nahrung. Der Nachweis erfolgt meist im Tierversuch. Der Toxintyp wird durch spezifische Antiseren ermittelt. Weiterhin sollte die Isolierung des Erregers aus dem Nahrungsmittel angestrebt werden.

Differentialdiagnose Lebensmittelvergiftungen durch bakterielle Toxine

Siehe Tabelle 3.28.

Therapie

Frühzeitige Diagnosestellung und die Gabe von polyvalentem Antitoxin ist die Therapie der Wahl. Bereits gebundenes Toxin kann nicht neutralisiert werden. Um die Resorption des Toxins zu vermindern, ist eine Magen- und Darmspülung indiziert. Als weitere wichtige symptomatische Therapie gilt die Bekämpfung der Obstipation. Antibiotika haben keine therapeutische Bedeutung.
Die Schwere des Krankheitsbildes schwankt erheblich. Je nach Menge und Typ des aufgenommenen Toxins gibt es leichte Fälle mit Rekonvaleszenz oder schwere Verläufe mit tödlichem Ausgang. Die Letalität liegt zwischen 25–70%. Der Tod tritt meist nach 3–8 Tagen durch Atemlähmung ein.

Clostridium perfringens

Enterotoxine von C. perfringens Typ A verursachen ein dem S.-aureus-Toxin ähnliches Krankheitsbild. Die Symptomatik ist meist mild, die Patienten sind in der Regel nach 2–3 Tagen wieder gesund.
C. perfringens Typ F kann eine seltene Lebensmittelvergiftung mit nekrotisierender Kolitis bewirken. Diese Erkrankung ist durch einen plötzlichen Beginn mit schweren abdominellen Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe und Erschöpfung charakterisiert. Die Patienten können im Toxinschock versterben.

Bacillus cereus

Lebensmittelvergiftungen durch B.-cereus-Enterotoxine führen entweder 8–16 Stunden nach Verzehr kontaminierter Nahrung zu Diarrhoe und abdominellen Krämpfen oder zu Erbrechen 1–5 Stunden nach Verzehr meist von Reisgerichten.

Morbus Whipple

Synonym: Whipple-Krankheit, intestinale Lipodystrophie
englisch: Whipple's disease

Erreger: Tropheryma whippelii
Der Morbus Whipple ist eine chronisch-rezidivierende Multisystemerkrankung, die sich meist bei Männern mittleren Alters klinisch manifestiert. Schon bei der Erstbeschreibung dieser Erkrankung 1907 wurde eine infektiöse Genese vermutet, aber erst fast 90 Jahre später konnte mittels der Polymerasekettenreaktion eine bakterielle RNS aus dem Gewebe infizierter Patienten charakterisiert werden und eine systematische Einordnung des erst kürzlich auf inaktivierten Makrophagen anzüchtbaren Erregers erfolgen. Auf Grund dieser genetischen Analysen wurde Tropheryma whippelii in die Familie der Aktinomyzeten eingeordnet, die relativ eng mit den atypischen Mykobakterien verwandt sind.

Pathogenese

Herkunft und Übertragungsweg dieser Bakterien sind nicht bekannt. Eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung des Erregers ist bisher nicht beschrieben worden. Man geht davon aus, daß ein bestimmter Immundefekt bei den Patienten mit Morbus Whipple zugrunde liegt. Die in der Lamina propria pathognomonischen PAS-positiven Monozyten/Makrophagen lassen vermuten, daß diese Patienten einen Makrophagendefekt aufweisen. Möglicherweise liegt auch eine verminderte Kapazität, aktiviertes Lymphozyten-Interferon γ zu produzieren, vor. Dieses Zytokin spielt bei der Elimination phagozytierter Keime durch Makrophagen eine entscheidende Rolle. Nach der Invasion des Erregers in die intestinale Schleimhaut kann es zu einer Dissemination über die Blut- und Lymphbahn kommen. Dabei scheint der Erreger einen Tropismus für Herz, Gehirn und Gelenke zu haben, da diese Organe die häufigsten extraintestinalen Manifestationsorte des Morbus Whipple repräsentieren. Im Dünn-

darm führt die Infektion zu einer Abflachung und Auftreibung der Zotten, was sicherlich zur Malabsorption beiträgt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Der Morbus Whipple verläuft unbehandelt meist in drei Stadien. Die ersten klinischen Symptome sind häufig Gewichtsverlust, Gelenkschmerzen, Unwohlsein und Anämie. Diesem Stadium folgt meist eine Phase mit Durchfällen und Abdominalschmerzen. Das letzte Stadium ist durch Kachexie, neurologische und oft auch kardiale Manifestationen charakterisiert. Meist stehen die intestinalen Symptome wie Gewichtsverlust von 5–15 kg (95%), Diarrhoe (78%) und epigastrische Abdominalschmerzen (60%) im Vordergrund. Die Arthralgien können den intestinalen Symptomen 3–24 Jahre vorausgehen. Die Diarrhoe kann sowohl wäßrig als auch fettig sein. Interessanterweise haben auch Patienten ohne Diarrhoe meist einen ausgeprägten Gewichtsverlust. Okkulte intestinale Blutungen sind häufig, was zum Teil zur beobachteten Anämie beiträgt. Als Zeichen der Malabsorption ist der D-Xylose-Test bei 78% der Patienten pathologisch, während nur ca. 18% eine gestörte Vitamin-B_{12}-Resorption zeigen. Ein zuverlässiger Parameter ist das β-Karotin, das bei über 90% der Patienten mit Morbus Whipple erniedrigt ist. Nicht selten besteht bei Patienten mit einem Morbus Whipple wegen der beschriebenen Symptome ein Tumorverdacht. Dieser Verdacht wird oft durch vergrößerte paraaortale und retroperitoniale Lymphknoten im CT bestärkt. Endoskopisch finden sich im Dünndarm häufig gelblich-weißliche Plaques oder Erosionen (s. Abb. 3.32).
Neben den intestinalen Symptomen und den Gelenkbeschwerden kann es auch zu kardialen Symptomen bis hin zu Klappenfehlern und neurologischen Ausfällen kommen. Auch andere Organe können befallen werden. Früher war die Krankheit fatal, dank Antibiotikatherapie ist die Prognose inzwischen gut.
Bei jedem Verdacht auf einen Morbus Whipple sollten mehrere Duodenal- oder Dünndarmbiopsien entnommen und histologisch mittels der PAS(Periodic acid Schiff)-Färbung untersucht werden. PAS-positive Makrophagen in der Lamina propria gelten als pathognomonisch. Verwechslungen können manchmal bei HIV-positiven Patienten mit atypischen Mykobakterien auftreten. Im Gegensatz zu den Mykobakterien, die auch in den Makrophagen vorkommen und elektronenoptisch sehr ähnlich aussehen, lassen sich die Whipple-Erreger jedoch nicht mit der Ziehl-Neelsen-Färbung darstellen. Neuerdings kann mittels Primer aus der spezifischen Region der 16 S rRNS auch die PCR diagnostisch genutzt werden. Zur Therapiekontrolle scheint diese Methode jedoch nicht geeignet, da sie oft schon kurz nach Therapiebeginn negativ wird, obwohl die PAS-Färbung noch deutlich positiv ist und der Patient beim Abbruch der Therapie ein Rezidiv erleiden würde. Für die Beurteilung einer Infektion des Zentralnervensystems ist auch bei fehlender Klinik eine Liquordiagnostik angezeigt. Der Liquor sollte auf jeden Fall frisch auf PAS-positive Zellen und mittels PCR auf T.-whippelii-spezifisches Genom untersucht werden.



Abb. 3.32 Morbus Whipple im Dünndarm – Endoskopisches Bild

Differentialdiagnose Morbus Whipple

Siehe Tabelle 3.28.

Therapie

Seit Einführung der Antibiotika in die Behandlung des Morbus Whipple können die Patienten geheilt werden. Am häufigsten werden Tetrazykline und Cotrimoxazol eingesetzt. Wichtig ist, die Therapie konsequent mindestens über 1–2 Jahre durchzuführen, auch wenn die Symptome meist nach 2–3 Wochen Behandlung abgeklungen sind. Einzelne PAS-positive Zellen können bei einigen erfolgreich behandelten Patienten auch noch nach Abschluß der Antibiotikatherapie nachweisbar sein. In seltenen Fällen können unter einer antibiotischen Therapie und bis zu mehreren Jahren danach zerebrale Symptome auftreten. In diesen Fällen ist eine Therapie mit einem gut liquorgängigen Antibiotikum wie Chloramphenicol, Rifampicin oder Cephalosporinen sowie hochdosierten Penicillinen für vier Wochen angezeigt, da Todesfälle beim Morbus Whipple meist bei zerebralen Manifestationen vorkommen.

Gastrointestinale Tuberkulose

Synonym: Intestinale Tuberkulose
englisch: intestinal tuberculosis
Abkürzung: intestinale TBC

Erreger: Mycobacterium tuberculosis
Die Tuberkulose kann jeden Abschnitt des Verdauungstrakts befallen sowie eine tuberkulöse Peritonitis verursachen. Man nimmt an, daß die Infektion des Peritoneums durch eine Ausbreitung des Erregers von abdominellen Lymphknoten verursacht wird.

Symptomatik

Die Infektion des Gastrointestinaltrakts erfolgt häufig durch das Verschlucken von Mykobakterien, die aus der Lunge stammen. In der heutigen Zeit findet man allerdings bei weniger als der Hälfte der Patienten mit gastrointestinalen Manifestationen der Tuberkulose einen Lungenbefall. Als Infektionsherde kommen in diesen Fällen auch Lymphknoten in Frage. Auf den verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts manifestiert sich die Tuberkulose unterschiedlich häufig. So wurde bei einer Zusammenstellung von 46 Patienten mit gastrointestinaler Tuberkulose bei über der Hälfte der Patienten eine Beteiligung der Ileozökalregion gefunden. Die Symptome variieren je nach Befallsort. Über 80% der Patienten weisen jedoch einen z.T. erheblichen Ge-

wichtsverlust auf, mehr als 80% klagen über abdominelle Schmerzen, über 50% haben erhöhte Temperaturen, ca. 50% leiden an Durchfällen und Erbrechen. Durch granulomatöse Entzündungen der Darmmukosa und vergrößerte regionale und auch periphere Lymphknoten in Kombination mit Kachexie kann bei diesen Patienten leicht ein neoplastischer Prozeß vermutet werden. Die Analtuberkulose mit Entwicklung von Abszessen kann mit der Bildung von Fisteln einhergehen und an einen Morbus Crohn erinnern.

Diagnostisches Vorgehen

Der Nachweis von Mykobakterien im Magensaft gelingt nur selten, auch der Tuberkulintest ist oft negativ. Nur in ca. 25% der Fälle können säurefeste Stäbchen im Sputum oder Bronchialaspirat nachgewiesen werden. Hinweise im Thoraxröntgenbild finden sich in der Hälfte der Fälle. Die Diagnose wird durch den Nachweis von Mykobakterien aus biopsierten Lymphknoten oder betroffenen Bezirken des Intestinaltrakts gesichert.

Differentialdiagnose Gastrointestinale Tuberkulose

Siehe Tabelle 3.28.

Therapeutisches Vorgehen

Siehe Abschnitt Pneumologie, Beitrag Tuberkulose

Tuberkulöse Peritonitis

Eine tuberkulöse Peritonitis ist in Deutschland selten und wird meist bei Patienten aus Afrika oder dem Mittleren Osten beobachtet. Die Beteiligung des Peritoneums ist bei der Miliartuberkulose durch die hämatogene Aussaat von Mykobakterien sekundär. Die Identifizierung eines intestinalen oder pulmonalen Herdes ist nicht immer möglich. Es kann eine reaktivierte Tuberkulose vorliegen. Eine Infektion des Peritoneums, ausgehend von rupturierten abdominellen Lymphknoten, ist denkbar.
Histopathologisch kommt es zu einer granulomatösen Entzündung des Peritoneums, so daß die normalerweise glatte Oberfläche mit gelblich-weißen Tuberkeln übersät ist. Häufig bildet sich ein eiweißreicher Aszites aus (viele Leukozyten, hauptsächlich Lymphozyten, die Glukose meist >30 mg/dl). Aus der Aszitesflüssigkeit können die Tuberkelbakterien sowohl direkt durch Zentrifugation oder durch Anzucht nachgewiesen werden. Eine noch höhere Sensitivität hat die Untersuchung eines laparoskopisch gewonnenen Peritoneumbiopsats.

Pilzinfektionen des Intestinaltrakts

Bei Gesunden können in ca. 25% der Fälle Hefepilze im Stuhl nachgewiesen werden, ohne daß diesem Befund eine medizinische Bedeutung beizumessen ist. Zum Auftreten einer symptomatischen intestinalen Candidiasis kommt es in seltenen Fällen bei Immuninkompetenz; Risikofaktoren sind

- Säuglingsalter
- hohes Alter
- Diabetes mellitus
- HIV-Infektion
- Tumorerkrankung
- Chemotherapie, Antibiotika, Immunsuppressiva

Ätiopathogenese

Die häufigsten opportunistischen Krankheitserreger sind Candida albicans und Candida glabrata.
Bei Immuninkompetenz ist die Zahl der Pilze im Darm stark erhöht. Die körpereigene Immunabwehr ist normalerweise in der Lage, bei intaktem Epithel die Pilzbesiedlung der Darmmukosa durch sekretorisches IgA zu verhindern. Bei Störung der Abwehrmechanismen kommt es zu einer Kandidabesiedlung mit Zerstörung der Epithelschicht und Auslösung von Entzündungsreaktionen bis hin zur Ausbildung von Ulzerationen.

Symptomatik

Das klinische Bild ist im wesentlichen durch die Lokalisation der Kandidainfektion bestimmt. Der Befall des Dünndarms führt zu wäßrigen Durchfällen mit Übelkeit, meist ohne Blutbeimengungen und Schmerzen. In vielen Fällen bleibt die Candidiasis des Darms, trotz Ausbildung massiver Ulzerationen, symptomfrei.

Diagnostisches Vorgehen

Endoskopie und histologische Untersuchung der Biopsien (Invasion von Kandidahyphen mit Epithelerosionen) sichert die Diagnose. Häufig kann der Erreger auch in Blutkulturen nachgewiesen werden.

Therapeutisches Vorgehen

Die Behandlung erfolgt in der Regel systemisch mit Fluconazol, Ketoconazol oder Itraconazol.

Differentialdiagnose von Pilzinfektionen des Gastrointestinaltrakts

Siehe Plus 3.21.

PLUS

3.21 Differentialdiagnose von Pilzinfektionen des Gastrointestinaltrakts

Aspergillose

- A. fumigatus
- A. flavus
- A. niger

Anamnese: Immundefekt, Immunsuppression; Verbreitung: durch Inhalation; Befall: Ösophagus, Magen, Dünndarm, Kolon, Thrombosen intestinaler Gefäße mit nachfolgender Gangrän, Perforation und Peritonitis, antibiotikaresistentes Fieber; Erregernachweis: schwierig; Therapie: Amphotericin B, schlechte Prognose mit hoher Mortalität (50 %).

Kryptokokkose

- Cryptococcus neoformans

Selten. Anamnese: Immunsuppression, HIV-Infektion; Verbreitung: durch Inhalation, primäre Lungenmanifestation; Befall: Ulzerationen im Bereich der Mundhöhle und der Speiseröhre; Erregernachweis: Biopsie und Histologie; Therapie: Kombination von Amphotericin B und Fluorcytosin.

Histoplasmose

- Histoplasma capsulatum

Endemiegebiete: Zentralstaaten der USA, Flußtäler von Missisippi und Ohio, systemische Infektion; Übertragung: durch Inhalation; Befall: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, tiefe Ulzerationen mit Perforation und Peritonitis; Erregernachweis: kulturell, histologisch (typische Granulome, Giemsa-Färbung von H. capsulatum), KBR; Therapie: Amphotericin B, unbehandelt hohe Mortalität (83–93 %).

Blastomykose

- Blastomyces dermatitidis

Selten. Vor allem pulmonale, ossäre oder kutane Manifestationen; Befall: Mund- und Oropharyngealbereich, Erregernachweis: kulturell, histologisch; Therapie: Amphotericin B, in leichten Fällen Ketoconazol.

Kokzidioidomykose

- Coccidioides immitis

Selten. Endemiegebiete: Südwesten der USA, Mexiko; Übertragung: durch Inhalation, primäre pulmonale Manifestation; Befall: abdominelle Lymphwege, Aszites.

Parakokzidioidomykose

- Paracoccidioides brasiliensis

Endemiegebite: Mittel- und Südamerika; Übertragung: durch Inhalation; Befall: Oropharynx, Bläschen, Ulzerationen; Erregernachweis: Gel-Immundiffusion; Therapie: Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol; Hinweis: Männer sind häufiger betroffen als Frauen (15 : 1), Latenzzeit bis zu 30 Jahre.

Zygomykose

- Rhizopus arrhizus

Selten. Anamnese: Tumorerkrankung mit einer bereits zugrundeliegenden gastrointestinalen Erkrankung, dialysepflichtige Karzinompatienten; Befall: Magen, Darm, nekrotische Geschwüre mit ischämischer Gangrän; Therapie: operative Entfernung des betroffenen Gewebes und Amphotericin B, schlechte Prognose.

Hyalohyphomykose

Anamnese: Immunsuppression, Neutropenie bei Chemotherapie, disseminierter Befall; Therapie: ausgeprägte Resistenzen gegen 5-Fluorcytosin, Azole, gelegentlich gegen Amphotericin B, in Einzelfällen Kombination von Amphotericin B und Rifampicin, zusätzlich Granulozytentransfusion.

Gastrointestinale Infektionen durch Protozoen

Lambliasis

Synonym: Giardiasis
englisch: giardiasis

Erreger: Giardia lamblia

Ätiopathogenese

Übertragung: fäkal-oral (Zystenstadium)
Kinder infizieren sich häufiger als Erwachsene, was auf ein unterschiedliches Hygieneverhalten zurückgeführt wird. Patienten mit einem IgA-Mangelsyndrom neigen häufig zu symptomatischen Giardiainfektionen. Bei HIV-Infektion verläuft die Erkrankung symptomatisch, wenn sie zeitlich nach der Immunschwäche auftritt; wurde vorher eine protektive IgA-Antwort erworben, bleibt die Lamblieninfektion asymptomatisch.
Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist unbekannt. Die Besiedlung der Darmmukosa kann zu einer extremen Abflachung der Villi wie bei der Sprue führen. Parasiten werden außerdem in den Gallengängen, in der Gallenblase und im Pankreas gefunden.

Symptomatik

Die Symptomatik reicht von der inapparenten Erkrankung bis hin zu massiven Diarrhoen und Malabsorption. Die Patienten klagen oft über breiig-flüssigen Stuhlgang ohne Blut- oder Schleimauflagerungen, ein leichtes Rumoren im Darm und Flatulenz.

Diagnostisches Vorgehen

Normalerweise können die Erreger im warmen Stuhl mikroskopisch (meist Zysten) nachgewiesen werden. Ist die Stuhlprobe negativ, sichert die Endoskopie die Diagnose (mikroskopischer Nachweis in der Duodenalflüssigkeit). In Duodenalbiopsien lassen sich die Erreger sowohl lichtmikroskopisch als auch elektronenmikroskopisch nachweisen (s. Abb. 3.33).

Differentialdiagnose gastrointestinale Infektionen durch Protozoen, Kokzidien, Mikrosporidien und Algen (s. DD 3.3)



Abb. 3.33 Lamblien im Duodenum – EM-Aufnahme; Feinaufbau der Flagellen (kleine Pfeile) und der Haftscheiben (große Pfeile), zur Verfügung gestellt von G. Bogusch, Benjamin-Franklin, FU Berlin

Therapeutisches Vorgehen

Die Erkrankung verläuft meist selbstlimitierend; eine medikamentöse Behandlung ist nur beim Auftreten von Symptomen indiziert:

- Metronidazol 400 mg, 2 x tgl. für 7 Tage
  oder 200 mg, 2 x tgl. für 3 Tage

Alternativ:

- Tinidazol 1 g tgl. für 5 Tage
  oder 2 g tgl. für 2 Tage

DD 3.3 Differentialdiagnose gastrointestinale Infektionen durch Protozoen, Kokzidien, Mikrosporidien und Algen

Erkrankung	Befund/Hinweise
Protozoen	
Amöbiasis – Entamoeba histolytica	Einzelheiten siehe Abschnitt Infektionen
Balantidiose – Balantidium coli	Vorkommen: häufiger in Tropen als in Mitteleuropa, Tierreservoir ist das Schwein, deshalb erhöhtes Risiko bei Menschen, die mit Schweinen umgehen, Übertragung: oral, Befall: Kolitis, Ruhr-ähnliches Bild, milde Form: leichte Diarrhoe, Schleimbeimengungen im Stuhl, leichter Gewichtsverlust, schwere Form: blutiger eitriger Stuhl, Ulzerationen mit Perforation, Erregernachweis: im Stuhl, Kolonbiopsie, Therapie: 4 x 500 mg/d Tetrazyklin über 10 Tage
Blastocystis-hominis-Infektion – B. hominis	Humanpathogenität umstritten, meist zusammen mit anderen Durchfallserregern im Stuhl, Therapie: Metronidazol, Iodoquinol
Isosporiasis – Isospora belli	Vorkommen: häufig in Südamerika, Haiti, Afrika, Südostasien, Anamnese: Immunschwäche, Befall: chronische schwere wäßrige Diarrhoe, gelegentlich Fieber, Gewichtsabnahme und abdominelle Koliken, Erregernachweis: Stuhl, Dünndarmbiopsie, Therapie: Sulfonamide, Metronidazol
Sarkozystiasis – Sarcocystis hominis	überwiegend tierpathogen, Übertragung: rohes Fleisch, Befall: schwere Durchfälle, Bauchschmerzen, Fieber, Muskelschmerzen durch Befall der Muskulatur, Erregernachweis: Muskelbiopsie, Therapie: nicht bekannt
Kokzidien	
Kryptosporidiose – Cryptosporidium parvum	Anamnese: Immunschwäche, HIV-Infektion, Befall: Schädigung der Enterozyten mit schweren Diarrhoen und Malabsorption, bei HIV-Infektion Flüssigkeitsverluste bis zu 20 l/d, Erregernachweis: Stuhl, Dünndarmbiopsie, Therapie: nicht bekannt, deshalb schlechte Prognose, kasuistische Erfolge mit Paromomycin
Mikrosporidien	
Mikrosporidiasis – Enterozytozoon bieneusi – Septata intestinalis	häufig bei AIDS, Erregernachweis: Stuhl, Dünndarmbiopsie, Befall: Enterozyten, chronische Durchfälle mit Gewichtsabnahme, Therapie: bisher nicht gesichert, Versuch mit Albendazol HIV-Infektion
Algen	
Zyklosporiasis – Blaualgen	Anamnese: Reisediarrhoe, Immunschwäche, Erregernachweis: Stuhl (Ziehl-Neelsen-Färbung), gelegentlich Verwechslung mit Kryptosporidien, Therapie: nicht bekannt

Helminthiasen

Intestinale Wurmerkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten Parasitosen bei Menschen und Säugetieren. Man schätzt, daß ca. ein Viertel der Weltbevölkerung an Wurminfektionen leidet. Bei Kindern in der Dritten Welt ist eine der häufigsten Anämieformen die, die durch Hakenwurminfektionen verursacht wird. In den Industrienationen sind Wurmerkrankungen seltener, werden aber auch häufig nicht erkannt oder erst nach langem Leidensweg des Patienten diagnostiziert.

Differentialdiagnose

DD 3.4 Differentialdiagnose von Wurmerkrankungen

Erreger	Befund/Hinweise
Rund- oder Fadenwürmer	
– Madenwurm (Enterobius vermicularis)	
– Spulwurm (Ascaris lumbricoides)	Infektionsquelle: fäkal gedüngte Salate
– Peitschenwurm (Trichuris trichiura)	
Oxyuriasis (Enterobius vermicularis)	

Ascaris lumbricoides

Infektionsweg

Aus den oral aufgenommenen Eiern der Würmer schlüpfen im Dünndarm Larven, die nach Durchwanderung der Dünndarmwand über einen komplizierten Weg in den portalen Blutkreislauf, in die Leber, das Herz, die Pulmonalarterien, den Respirationstrakt, den Rachen und von da aus wieder in den Dünndarm gelangen, wo sie bis zu einer Länge von 35 cm heranwachsen können.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Symptomatik kann inapparent verlaufen. Bei Infektion mit mehreren Würmern können schmerzhafte Bauchsymptome bis hin zum mechanischen Ileus auftreten. Beim Befall der Gallen- und Pankreasgänge (s. Abb. 3.34 a und b) kommt es meist zu einem Verschluß mit entsprechender Symptomatik. Die Diagnose wird meist durch Nachweis der Wurmeier im Stuhl nach Konzentrierung gestellt. Manchmal werden die Würmer auch direkt endoskopisch (s. Abb. 3.34 a) oder im Stuhl (Abgang von toten Würmern) oder bei Röntgenuntersuchungen des Darms mit Kontrastbrei (s. Abb. 3.34 b) nachgewiesen.

Therapie

Die Therapie besteht neben der gelegentlichen endoskopischen Extraktion in der Gabe von Pyrantel (Helmex) 10 mg/kgKG und Mebendazol (Vermox) 2 x 100 mg/d über 3 Tage.

Enterobiasis

englisch: enterobiasis

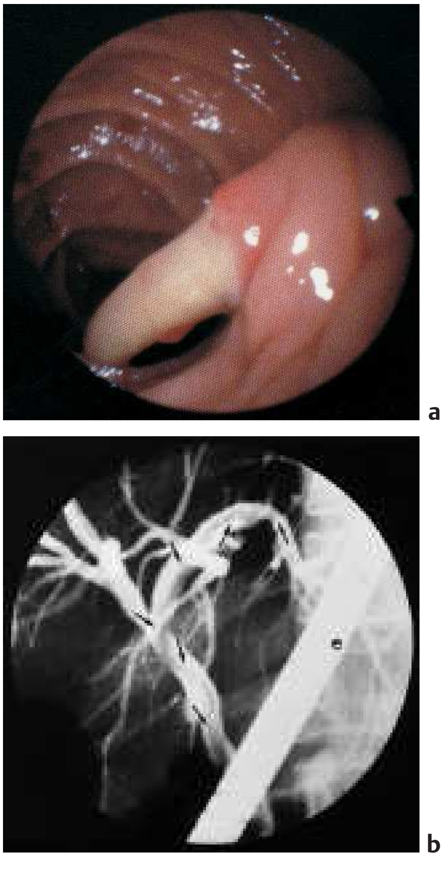
Erreger: Oxyuris oxyura

Epidemiologie

Vorkommen: Häufig bei Kindern; bei Frauen können die Würmer über die Vagina und den Uterus in die Eileiter gelangen und bei Auswanderung der Würmer ins Abdomen eine Granulombildung verursachen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Charakteristisch ist ein starker Juckreiz im Perianalbereich, den die weiblichen Würmer beim Auswandern zur Eiablage verursachen. Die Diagnose wird meist durch den Nachweis adulter beweglicher Würmer (Männchen 2–5 mm, Weibchen 8–13 mm) im Stuhl gestellt; Eier im Stuhl sind selten. Eine sichere Methode zum Nachweis von Oxyureneiern ist das Abklatschen mit einer Klebefolie im Perianalbereich mit nachfolgender direkter mikroskopischer Untersuchung.



a

b

Abb. 3.34 Adulter Ascaris lumbricoides
a) Endoskopisches Bild: Eindringen durch die Papilla Vateri in den Ductus choledochus und Verursachung einer Cholestase
b) Zugehöriges ERC-Bild: Kontrastmittelaussparung durch den Wurm (Pfeile, e = Endoskop)

Therapie

Die Therapie besteht in der einmaligen Gabe von 100 mg Mebendazol (Vermex) und der Gabe von 5 ml/10 kgKG Pyrviniumembonat-Suspension (Molevac). Reinfektionen sind häufig. Zur Prophylaxe sind gründliche hygienische Vorsichtsmaßnahmen angezeigt.

Trichuriasis

englisch: trichuriasis

Erreger: Trichuris trichiura

Infektionsweg

Die Infektion erfolgt durch die Aufnahme von Eiern mit kontaminierter Nahrung. Die Larven schlüpfen im Dünndarm und wandern in den Dickdarm. Dort penetrieren sie das Epithel und wachsen zu adulten Würmern heran. Die Eier werden mit dem Stuhl ausgeschieden.

Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Neben Durchfallerkrankungen sind abdominelle Krämpfe mit rektalen Tenesmen häufig. Bei Kindern kann es zu einem Rektumprolaps kommen. Bei ausgeprägter Infektion sind die Beschwerden Ruhr-artig.
Die Diagnose wird durch den Nachweis von Eiern im Stuhl gestellt.
Die Behandlung besteht in der Gabe von Mebendazol 2 x 300 mg/d über 4 Tage.

Kapillariasis

englisch: capillariasis

Erreger: Capillaria philippinensis
Infektionsquelle: roher Fisch
Verbreitungsgebiet: Südostasien
Die im Stuhl nachweisbaren Eier ähneln denen von Trichuris trichiura.
Das klinische Bild reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zu ausgeprägter intestinaler Malabsorption mit Flüssigkeits- und Elektrolytverlust bei wäßrigen Stühlen, oft einhergehend mit Gewichtsverlust.
Diagnostik: Einachweis im Stuhl nach Konzentrationsverfahren.
Therapie: wie Trichuris trichiura.

Zestodiasis

Synonym: Bandwurmbefall
englisch: cestodiasis

Rinderbandwurm

englisch: taeniasis

Erreger: Taenia saginata
Vorkommen: weltweit, bei nicht ordnungsgemäßer Fleischbeschau
Infektionsquelle: kontaminiertes rohes Fleisch
Nach Infektion durch den Verzehr von entzystierten Taenia-saginata-Larven entwickelt sich der Bandwurm im Jejunum. Reife Würmer erreichen eine Größe zwischen 1–6 m und können gelegentlich bis zu 12 m lang werden. Die Würmer haben 1000–2000 Proglottiden. Die Infektion wird meist erst dann erkannt, wenn die beweglichen Proglottiden aktiv auswandern oder im Stuhl gefunden werden. Die Symptome sind uncharakteristisch. Zur Therapie wird Praziquantel 5–10 mg/kgKG als Einmaldosis oder Niclosamid 2 g als Einmaldosis eingesetzt.

Schweinebandwurm

englisch: taeniasis

Erreger: Taenia solium
Für den Schweinebandwurm sind Mensch und Schwein sowohl End- als auch Zwischenwirt. Der Schweinebandwurm ist kleiner als der Rinderbandwurm und besitzt am Kopf ein mit Haken bewaffnetes Rostellum.
Mit rohem oder nicht ausreichend gekochtem Schweinefleisch werden Zystizerken aufgenommen, die im Dünndarm zu adulten Würmern heranwachsen. Die mit dem Stuhl ausgeschiedenen Eier können Schweine infizieren. Die abdominelle Symptomatik ist gering und ähnelt der Infektion mit dem Rinderbandwurm.
Ist der Mensch Zwischenwirt, nimmt er die Eier mit der Nahrung auf. Die Larven schlüpfen im Dünndarm und können über die Blutbahn andere Gewebe und Organe, z. B. das Gehirn (Neurozystozerkose), erreichen.

Diagnostisches Vorgehen

Mensch als Endwirt: Nachweis von Proglottiden und Eiern im Stuhl.
Mensch als Zwischenwirt: Serologie oder Histologie.

Therapeutisches Vorgehen

Mensch als Endwirt: Praziquantel 5–10 mg/kgKG als Einmaldosis oder Niclosamid 2 g als Einmaldosis.
Mensch als Zwischenwirt: schwierig, medikamentös mit Praziquantel in hoher Dosierung; teilweise chirurgische Exstirpation.

Fischbandwurm

englisch: diphyllobothriasis

Erreger: Diphyllobothrium latum
Infektionsquelle: roher Fisch
Das klinische Bild ist uneinheitlich und reicht von leichten Durchfällen über starke Bauchschmerzen bis hin zum Darmverschluß. Die Diagnose wird über den Nachweis von Eiern oder Proglottiden im Stuhl gesichert. Therapie: 2 g Niclosamid als Einmaldosis oder 10 mg/kgKG Praziquantel als Einmaldosis.

Zwergbandwurm

englisch: hymenolepiasis

Erreger: Hymenolepis nana
Bei starkem Befall mit dem Zwergbandwurm, der meist zwischen 1–5 cm mißt, können intestinale Symptome wie Bauchschmerzen und Durchfälle auftreten. Eine Infektion von Mensch zu Mensch ist möglich, ein Zwischenwirt ist nicht erforderlich. Eine Infektion ist deshalb unter Kindern verbreitet. Die Diagnose wird durch den Nachweis von Eiern im Stuhl, seltener durch den Nachweis von Proglottiden ge-

stellt. Therapie: 2 g Niclosamid als Einmaldosis oder 15–25 mg/kgKG Praziquantel als Einmaldosis.

Gurkenkernbandwurm

englisch: dipylidiasis, dog tapeworm infection

Erreger: Dipylidium caninum
Dipylidium caninum befällt normalerweise Hunde und Katzen und kann gelegentlich den Menschen infizieren. Eine Infektionsgefahr besteht in einer Wohngemeinschaft mit Hunden oder Katzen vorwiegend für Kinder, da die Infektion durch Verschlucken von Hunde- oder Katzenflöhen oder Haarlingen erfolgt. Bei ausgeprägtem Befall klagen die Patienten über Appetitlosigkeit oder Verdauungsbeschwerden. Manchmal weisen aus dem Anus auswandernde Proglottiden auf die Infektion hin. Die Diagnose wird durch den Einachweis im Stuhl gesichert. Therapie: 2 g Niclosamid als Einmaldosis.

Trematodiasis

Synonym: Saugwürmer oder Egel
englisch: trematodiasis

Erreger: Echinostoma ilocanum, Heterophyes heterophyes. Metagonimus yokogawai
Vorkommen: überwiegend in Südostasien
Die Bluttrematoden Schistosoma mansoni, S. japonicum und S. intercalatum sind die Erreger der Schistosomiasis (Synonym Bilharziose) und können ausgeprägte gastrointestinale Symptome mit abdominellen Schmerzen und blutigen Durchfällen verursachen. Bei chronischer Darmbesiedlung entstehen Granulome, die an einen Morbus Crohn erinnern, und in Polypen übergehen können. Diagnostik: Einachweis im Stuhl oder histologisch. Therapie: Praziquantel 40–50 mg/kgKG über 1–3 Tage.

Hakenwurminfektion

englisch: ancylostomiasis, Hookworm infection

Erreger: Ancylostoma duodenale, Necator americanus
Vorkommen: feuchtwarme Regionen
Übertragung: Beim Barfußlaufen können filariforme Larven durch die Haut in den Wirt eindringen. Die Larven wandern über die Blutbahn in Herz, Lunge und Alveolen sowie über den Respirationstrakt in den Rachen, wo sie geschluckt werden, in den Dünndarm gelangen und zu adulten Würmern heranwachsen. Die intestinale Symptomatik ist bei starker Infektion durch abdominelle Schmerzen, Erbrechen und blutige Durchfälle gekennzeichnet. Diagnostik: Einachweis im Stuhl. Therapie: Mebendazol 2 x 300 mg/d über 2–4 Tage und Pyrantelembonat 10–20 mg/kgKG als Einmaldosis.

Strongyloidiasis

englisch: strongyloidiasis

Erreger: Strongyloides stercoralis
Ähnlich wie bei den Hakenwürmern können die ubiquitär vorkommenden Larven durch die Haut eindringen und über den oben geschilderten Weg den Darm erreichen. Die Nematoden überleben den Wirt wahrscheinlich um Jahrzehnte. Unter Immunsuppression (z. B. AIDS) kann es zu einer Reaktivierung der Infektion mit gesteigerter Vermehrung und zu einer Invasion der Erreger in andere Gewebe und Organe kommen (Hyperinfektionssyndrom). Diese Infektionen können tödlich verlaufen. Interessanterweise ist die symptomatische Infektion mit Strongyloidiasis stercoralis gehäuft mit einer HTLV-I-Infektion assoziiert.
Die intestinalen Symptome variieren sehr stark und imitieren oft andere Erkrankungen wie peptische Ulzera oder Morbus Crohn (differentialdiagnostisch hilfreich: ausgeprägte Eosinophilie). Diagnostik: Nachweis von lebenden Larven im frischen Stuhl oder in der Bronchiallavage. Therapie: Thiabendazol 25 mg/d über 4 Tage bei Immunkompetenz bzw. über 7–9 Tage bei Immuninkompetenz. Außerdem wirksam sind Mebendazol, Albendazol und Ivermectin.

Gewebsnematodenlarven

Eine Reihe von Nematodenlarven können bei der Wanderung durch den Wirt intestinale Symptome verursachen:
- Trichinella spiralis (Trichinose)
- Ancylostoma canium (humane eosinophile Enteritis)
- Toxocara canis
- Toxocara cati (Toxokariasis)
- Gnathostoma spinigerum (Gnathostomiasis)
- Anisakis marina (Heringswurm)

Die Larven können sich im Menschen nicht weiterentwikkeln, so daß der Mensch für diese Würmer ein Fehlwirt ist. In seltenen Fällen verursachen die Larven dramatische Krankheitsverläufe, wie z. B. die Larven des Heringswurms (Anisakiasis), die infolge der ausgeprägten eosinophilen Entzündungsreaktion in der Dünndarmschleimhaut zu einer Ileussymptomatik führen.
Die Sicherung der Diagnose ist schwierig, da die Würmer sich nicht zum adulten Tier entwickeln und deshalb keine Eier produzieren. Die meisten Nematodenlarven können serologisch durch das Auftreten spezifischer Antikörper nachgewiesen werden.
Eine wirksame medikamentöse Behandlung ist nicht bekannt. Einige Infektionen verlaufen selbstlimitierend (z. B. Toxokariasis), andere müssen chirurgisch saniert werden (Gnathostomiasis, Anisakiasis, Trichinose).

Virale intestinale Infektionen

Im Darmbereich existiert eine große Zahl an Viren, nur wenige sind enteropathogen. Über den Pathomechanismus ist wenig bekannt, die Kenntnisse sind zum Teil von tierpathogenen Viren übernommen.
Teilweise läßt sich die Symptomatik durch den präferentiellen Befall verschieden reifer Enterozyten erklären. Bei Immunkompetenz ist die Diagnostik von rein wissenschaftlichem oder epidemiologischem bzw. seuchenhygienischem Interesse. Die Therapie besteht in der Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten.

Differentialdiagnose

DD 3.5 Differentialdiagnose viraler intestinaler Infektionen

Erreger	Befund/Hinweise
Rotaviren der Gruppe A, B, C – Doppelstrang-RNS	weltweit, häufigste Ursache für schwere Durchfälle bei Kindern (in 35–52% der Fälle bei stationärer Behandlung einer akuten Diarrhoe), hohe Infektiösität, schnelle Ausbreitung in Kindergärten oder innerhalb der Familie, Diagnostik: Stuhluntersuchung (Elektronenmikroskopie), serologisch, PCR, Therapie: Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten
Norwalk-Virusgruppe, Caliciviren – Einzelstrang-RNS	hohe Infektiösität, akute Gastroenteritis, bei Kindern: plötzlicher Beginn mit Erbrechen, bei Erwachsenen: Beginn mit Durchfall, Dauer: höchstens 48 Stunden, Diagnostik in Speziallabors: Immunelektronenmikroskopie, Radioimmunassay, ELISA, Therapie: Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten
Adenoviren (Serotypen 40, 41) – Doppelstrang-DNS	häufig, Inkubationszeit 8–10 Tage, wäßrige Durchfälle, Erregernachweis: direkt im Stuhl (Elektronenmikroskopie, s. Abb. 3.35), ELISA, kulturell, Therapie: Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten
Astroviren – Einzelstrang-RNS	endemische Diarrhoen bei Kindern, Inkubationszeit 3–5 Tage, Durchfall oder Erbrechen (auch gleichzeitig), außerdem Fieber und abdominelle Schmerzen, Dauer: 3–6 Tage, Erregernachweis: Stuhl (Elektronenmikroskopie), ELISA oder Immunfluoreszenz, Therapie: Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten
Viren bei Immunsuppression: Herpes-Virus Typ I und Typ II, Zytomegalie-Virus	
als weitere Erreger werden diskutiert: Coronaviren, Togaviren, Picornaviren, Reoviren, Enteroviren, Parvoviren, HIV	

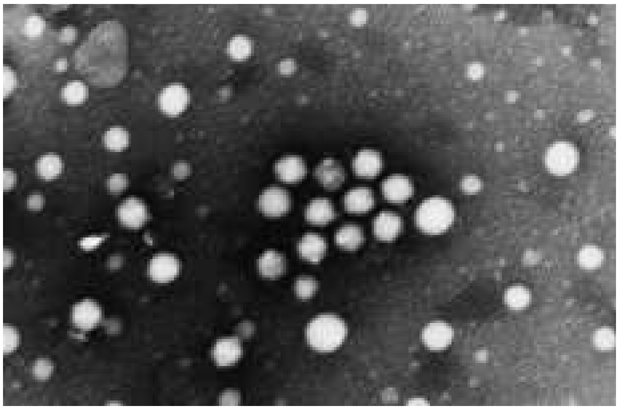


Abb. 3.35 Adenoviren im Stuhl – EM-Aufnahme (zur Verfügung gestellt von Prof. M. Stöffler-Meilicke, Institut für klinische und experimentelle Virologie, Berlin)

Gastrointestinale Beteiligung bei HIV-Infektion

Im Verlauf der HIV-Infektion kommt es zu sekundären Infektionen mit opportunistischen und nichtopportunistischen Erregern mit gastrointestinalen Symptomen. In Europa und Nordamerika entwickeln 18–50% der AIDS-Patienten eine Diarrhoe, in Entwicklungsländern (z.B. Zaire, Haiti) liegt der Anteil bei 90%. Von den 22 Indikatorerkrankungen, die entsprechend der Definition der Centers for Disease Control (CDC) zur Diagnose AIDS führen, betreffen 11 ausschließlich oder teilweise den Gastrointestinaltrakt. Das HIV-Kachexie-Syndrom (wasting syndrome) ist als AIDS-definierende Erkrankung in die CDC-Falldefinition aufgenommen worden.

Ätiopathogenese

Zahlreiche gastrointestinale Erkrankungen sind Folge des Zusammenbruchs der lokalen Immunantwort durch das HIV. In der intestinalen Lamina propria sind die vermehrt aktivierten CD4-positiven Lymphozyten sowie Makrophagen und dendritische Zellen potentielle Zielzellen für die HIV-Infektion. Infizierte Makrophagen und Monozyten könnten wegen ihrer relativen Resistenz für den zytopathischen Effekt als Reservoir für das HIV im Organismus dienen. Neuere Untersuchungen zur Quantifizierung von HIV in Lymphknoten und Darm weisen darauf hin, daß der HIV-Gehalt in diesen Organen wesentlich höher als im Blut ist, was auf eine Reservoirfunktion dieser Organe hindeutet.

Sekundäre Infektionen mit opportunistischen und nichtopportunistischen Erregern

Opportunistische bakterielle Erreger

Bei 13–40% der HIV-Infizierten kommt es zu bakteriellen Infektionen; charakteristisch sind die Tendenz zu Bakteriämie, Persistenz und schlechtes Ansprechen auf eine antibiotische Therapie. Die intestinale M.-avium-Komplexinfektion scheint der Dissemination voranzugehen, sie ist eine typische opportunistische Erkrankung bei AIDS. Das Spektrum der Mykobakterienarten in dieser Patientengruppe wird ständig größer, resistenter und aggressiver. Die histologische Aufarbeitung von Dünndarmbiopsien mit anschließender PAS-Färbung oder die elektronenmikroskopische Untersuchung der Biopsien von Patienten mit intestinalem Mykobakterienbefall kann durchaus ein Whipple-ähnliches Bild aufweisen (s. Abb. 3.32). Makroskopisch kann das Bild bei Befall des Darms durch M.-avium-Komplex dem der intestinalen Mykobakteriose bei Immunkompetenten ähneln.

Nichtopportunistische bakterielle Erreger

- Salmonellen
- Shigellen
- Campylobacter
- Clostridium difficile
- Vibrio parahaemolyticus

treten bei HIV-infizierten Patienten deutlich häufiger auf als bei Nicht-HIV-Infizierten, z. T. bereits zeitlich vor AIDS-definierenden Erkrankungen. Yersinien spielen keine Rolle.

Unter dem antibiotischen Selektionsdruck scheinen sich Untergruppen innerhalb der gleichen Bakterienspezies durchzusetzen, die sich auch in ihren pathogenen Eigenschaften von denen bei HIV-negativen Patienten auftretenden unterscheiden können.

Parasiten

Protozoen sind die häufigsten Durchfallerreger bei AIDS (s. Plus 3.22); für Kryptosporidien und Mikrosporidien gibt es keine gesicherte Therapie. Es zeigt sich jedoch, daß unter einer effektiven antiretroviralen Kombinationstherapie (HAART = high active antiretroviral therapy), Kryptosporidien- und Mikrosporidieninfektionen sowie die durch sie verursachten, zum Teil schwersten Diarrhoen verschwinden.

Viren

Das Zytomegalie-Virus (CMV) ist der am weitestens verbreitete pathogene Erreger, der im Gastrointestinaltrakt bei HIV-infizierten Patienten gefunden wird (in vivo bis zu 45% bei AIDS) und regelmäßig mit gastrointestinalen Symptomen assoziiert ist. Die CMV-Infektion des Gastrointestinaltrakts ist ein Krankheitsbild im fortgeschrittenen Stadium der AIDS-Erkrankung mit sehr niedriger CD4-Lymphozytenzahl. Am häufigsten ist das Kolon betroffen, es können aber auch alle anderen Abschnitte des Verdauungstrakts befallen sein. Bei CMV-Kolitis klagen die Patienten oft über heftige abdominelle Schmerzen und blutige wäßrige Stühle, starken Gewichtsverlust, Fieber, Übelkeit und Brechreiz. Eine schwere CMV-Enterokolitis bietet das Bild eines akuten Abdomens.

PLUS

3.22 Gastrointestinale Infektionen durch Protozoen bei AIDS

Kryptosporidien

Zu den häufigsten Protozoen im Intestinaltrakt bei AIDS-Patienten gehören die Kryptosporidien, die in den USA und in Europa bei etwa 10%, in Haiti und Afrika bei bis zu 50% der Patienten mit Diarrhoe gefunden werden. Neuere Arbeiten zur Abwehr von Cryptosporidium parvum haben gezeigt, daß Antikörper gegen verschiedene Entwicklungsstadien zur Abwehr und Eliminierung des Erregers beitragen. Dies hat zu Therapieversuchen mit anti-kryptosporidienhaltigem bovinem Kolostrum geführt. Die Studien sind jedoch an kleinen Patientenzahlen durchgeführt worden und haben bisher zu keinen eindeutigen Ergebnissen geführt. Einige vorläufige In-vitro- und In-vivo-Studien haben gezeigt, daß Paromomycin eine gute Wirksamkeit auf Kryptosporidien hat. Allerdings gibt es bisher keine gesicherte Therapie der Kryptosporidiose. Wie oben erwähnt, ist eine effektive antiretrovirale Therapie bei diesen Erregern wirksam.

Mikrosporidien

Seit der Erstbeschreibung 1985 werden bei AIDS-Patienten zunehmend Infektionen mit einer neuen Mikrosporidienspezies, Enterozytozoon bieneusi, gefunden. Kürzlich wurde eine zweite Mikrosporidienart beschrieben, die außer in Enterozyten auch in Makrophagen im Dünndarm von AIDS-Patienten gefunden wurde (Septata intestinalis). Die Prävalenz der intestinalen Mikrosporidiose bei HIV-infizierten Patienten lag in New York bei 20 von 67 Patienten mit Diarrhoe, in Deutschland scheint die Zahl bei Patienten mit chronischen Durchfällen ähnlich hoch zu sein. Somit sind die Mikrosporidien ein wichtiger Durchfallerreger bei HIV-infizierten Patienten. Der Nachweis von Mikrosporidien im Gallengangsystem von AIDS-Patienten mit Cholangitis ungeklärter Ursache spricht für eine ätiologische Bedeutung der Mikrosporidien neben den bisher bekannten opportunistischen Infektionen im Gallengangsystem, wie Kryptosporidien und Zytomegalie-Virus. Eine gesicherte Behandlung der Mikrosporidiose existiert bisher nicht. Eine effektive Anti-HIV-Therapie führt jedoch zu einer Wiederherstellung des Darmimmunsystems mit Elimination der Erreger und Verschwinden der Symptome.

Lamblien

Die unterschiedliche Korrelation von Lamblien mit Diarrhoe bei AIDS-Patienten scheint darauf zu beruhen, daß sich ein Großteil der HIV-Erkrankten mit diesem Erreger schon vor der Infektion mit HIV auseinandergesetzt hat und durch die Bildung von spezifischem sekretorischem IgM asymptomatisch bleibt, wenn eine nochmalige spätere Infektion mit Lamblien auftritt. Hingegen kann möglicherweise eine Erstinfektion bei schon existierender Immundefizienz zu einem symptomatischen Verlauf bei reduzierter Bildung von sekretorischem IgM gegen Giardia lamblia führen. In den Fällen, wo die Lamblien mit einer Diarrhoe assoziiert sind, sollten sie behandelt werden.

Isospora belli

Isospora belli ist ein Protozoon, das in endemischen Gebieten wie Haiti häufig vorkommt und bei AIDS-Patienten immer mit chronischen Diarrhoen und Malabsorption gekoppelt ist. Darmperforationen können den Isospora-belli-Verlauf komplizieren. In Deutschland wird diese Infektion meist bei Tropenrückkehrern diagnostiziert. Da sie behandelbar ist, sollte sie in die diagnostischen Überlegungen immer einbezogen werden.



Abb. 3.36 Perianale Herpes-Typ-II-Infektion bei HIV-Infiziertem

Endoskopisch findet man meist fleckförmige Rötungen, Schleimhautblutungen und Ulzerationen. Die Diagnose wird histologisch durch den Nachweis von nukleären Einschlußkörpern oder von Eulenaugenzellen gestellt. Der Erreger kann aus Biopsiematerial angezüchtet werden. Eine direkte Darstellung des Erregers (Elektronenmikroskopie) im betroffenen Gewebe gelingt nur selten, häufiger läßt sich das CMV histologisch durch enzym- oder fluoreszenzmarkierte monoklonale Antikörper identifizieren. Eine Wechselwirkung auf molekularer Ebene zwischen CMV und HIV könnte möglicherweise eine biologische Bedeutung haben. Die Behandlung der CMV-Infektion des Dünn- und Dickdarms erfolgt mit Ganciclovir oder Foscarnet über mehrere Wochen intravenös.
Ulzerationen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts und im Anus können auch durch Herpesvirus Typ I und II (s. Abb. 3.36) hervorgerufen werden.
Die Bedeutung anderer enteraler Viren wie Adenoviren (s. Abb. 3.35) oder Coronaviren in der Pathogenese gastrointestinaler Symptome bei HIV-Infektion ist nur wenig charakterisiert und wird z. T. sehr unterschiedlich eingeschätzt.

AIDS-Enteropathie

Von einigen Autoren wurde der Begriff AIDS-Enteropathie eingeführt. Wenn auch bisher keine Einigkeit über die genaue Definition dieses Begriffes besteht, so werden darunter HIV-Patienten mit Diarrhoe ohne Nachweis eines sekundären intestinalen Pathogens zusammengefaßt (s. Plus 3.23).

Diagnostisches Vorgehen

Um behandelbare Ursachen der gastrointestinalen Symptome bei AIDS-Patienten zu identifizieren, sind wegen der Vielzahl der möglichen Ursachen und der geringen Spezifität der klinischen Zeichen meist eingehende Untersuchungen zur diagnostischen Klärung notwendig (s. Abb. 3.37).

Therapeutisches Vorgehen

Die Behandlung der AIDS-Patienten mit Diarrhoe ohne nachweisbaren intestinalen Krankheitserreger ist schwierig

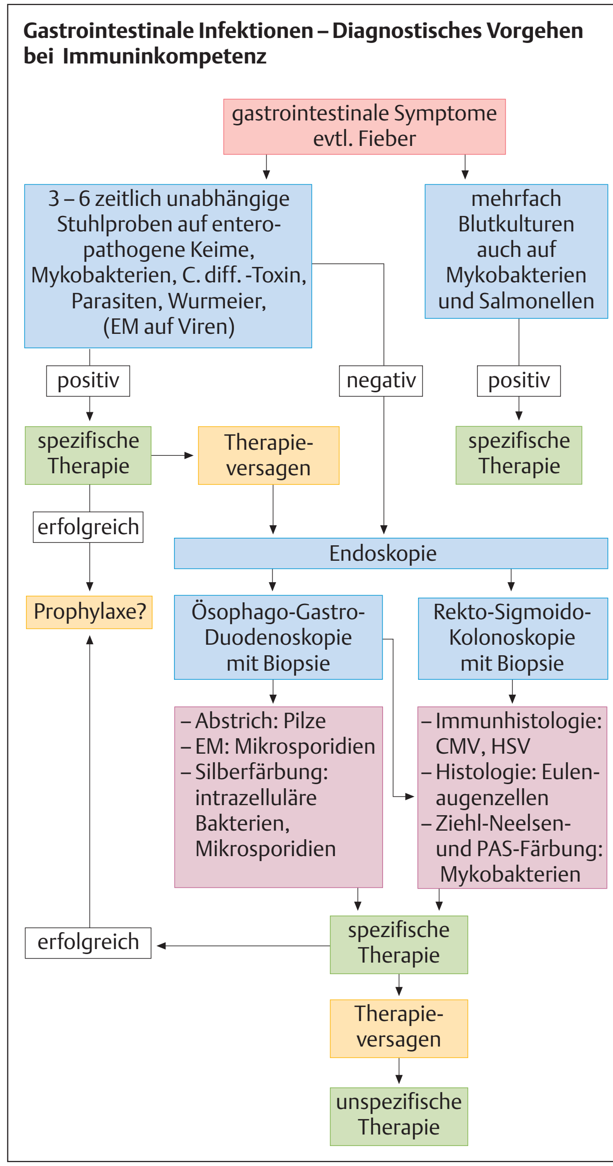


Abb. 3.37 Gastrointestinale Beteiligung bei HIV-Infektion – Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

und kann nur symptomatisch erfolgen. Diätetische Maßnahmen, wie mehrere kleine Mahlzeiten am Tag, laktosearme Kost und Formuladiät, haben nur begrenzten Erfolg. Die im nächsten Schritt angewendete unspezifische Therapie beinhaltet die Darmmotilität hemmende Medikamente wie Imodium (Loperamid), Lomotil (Diphenoxylat mit Atropin) und Opiumtinkturen, die individuell dosiert werden müssen. Darüber hinaus wurde von partiellen Erfolgen mit Somatostatinanaloga wie Octreotid berichtet, die der sekretorischen Diarrhoe entgegenwirken. In einigen Studien wurde auch ein positiver Effekt von Saccharomyces boulardii verzeichnet.

Verlauf, Prognose und wichtige Aspekte für das Gespräch mit dem Patienten

Nach Einführung der effektiven antiretroviralen Therapie (HAART) zeigt sich ein deutlicher Rückgang an intestinalen Symptomen bei der HIV-Infektion und ebenso ein Rückgang

von sekundären intestinalen Infektionen. Dies führt aller Voraussicht nach auch zu einer Lebensverlängerung dieser Patienten. Deutlich verkürzte Krankenhausaufenthalte und eine verbesserte Lebensqualität der HIV-infizierten Patienten durch die neuen Therapieansätze sind schon jetzt klar zu erkennen.

PLUS

3.23 Pathogenese der AIDS-Enteropathie

Da bei manchen dieser Patienten HIV-Antigen in der Lamina propria nachweisbar ist, wird angenommen, daß HIV selbst zu Diarrhoe führen kann. Durch die HIV-bedingte Abnahme der aktivierten T-Helferzellen kann die bei HIV-Patienten beobachtete hyporegenerative Schleimhautatrophie im Dünndarm erklärt werden. Bei diesen Patienten findet man eine leichte Zottenatrophie bei verminderter Mitoserate in den Krypten. Weitere indirekte Hinweise für eine enteropathogene Wirkung von HIV selbst ergeben sich aus dem Auftreten einer Malabsorption und gastrointestinaler Symptome in frühen Stadien der HIV-Infektion und in Abwesenheit nachweisbarer sekundärer Pathogene. Diese Theorie wird zudem gestärkt durch die reduzierte Bürstensaum-Enzymaktivität in der duodenalen Schleimhaut von HIV-infizierten Patienten, die bei Patienten unter Zidovudintherapie deutlich geringer ausgeprägt ist.

Für eine HIV-induzierte Diarrhoe sprechen auch tierexperimentelle Befunde, in denen gezeigt wurde, daß durch Peptidfragmente des HIV-Proteins gp41 eine gesteigerte Chloridsekretion der Kolonschleimhaut induziert werden kann, die durch das Somatostatinanalogon Octreotid inhibiert wird.

Ein weiterer möglicher Mechanismus, der zur AIDS-Enteropathie führen könnte, wäre eine Schädigung der autonomen Nervenfasern im Jejunum durch HIV selbst. Dies wird durch Untersuchungen nahegelegt, die bei HIV-infizierten Patienten auch ohne Nachweis anderer intestinaler Krankheitserreger degenerative Veränderungen sowie Rarefizierung dieser Nervenfasern nachweisen konnten.

SERVICE Infektionen des Gastrointestinaltrakts

Literatur

Beaver PC, Jung RC, Cupp EW: Clinical Parasitology. Lea & Febiger, Philadelphia 1984
Umfassende Monographie der humanpathogenen Parasiten.

Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL: Infections of the gastrointestinal tract. Raven Press, New York 1995
Bisher ausführlichstes Werk zu diesem Thema.

Farthing MJG, Keusch GT: Enteric Infection 1. Chapman & Hall, London 1989
Hervorragende Monographie über die intestinalen Parasiten sowie deren Pathophysiologie.

Farthering MJG, Keusch GT, Wakelin D: Enteric Infection 2. Chapman & Hall, London 1995
Hervorragende Monographie über die intestinalen Bakterien und Viren sowie deren Pathophysiologie.

Kapikian AZ (ed): Viral infections of the gastrointestinal tract. Infectious disease and therapy. Marcel Dekker, New York 1994
Umfassende Monographie über intestinale Viren.

Rippon JW (ed): Medical Mycology. WB Saunders, Philadelphia 1988
Umfassende Monographie zu humanpathogenen Pilzen.

Sun T: Color atlas and text book of diagnostic parasitology. Igaku-Shoin, New York 1988
Schöner Farbatlas mit auch seltenen parasitären Erkrankungen.

Keywords

diarrhea, infection, infection of the gastrointestinal tract, enteric infection, infectious disease, mycotic infection, intestinal parasite, colitis, HIV

Ansprechpartner

Dr. med. Dr. rer. nat. Th. Schneider, Universitätskliniken des Saarlandes, Medizinische Klinik und Poliklinik, Innere Medizin II, Kirrberger Str., 66421 Homburg/Saar, Tel 06841/163218, Fax 06841/163264, E-Mail inthsc@med-rz.uni-sb.de

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNI), Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg, Tel 040/31182401, Fax 040/31182400, E-Mail bni@bni.uni-hamburg.de, Internet http://www.bni.uni-hamburg.de

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V., Geschäftsstelle: Fr. Fellhauer, Rudolf-Virchow-Klinikum der HU-Berlin, II. Medizinische Klinik, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel 030/45053638, Fax 030/45053 911, E-Mail dgi@ukrv.de, Internet http://www.dgi.mwn.de/noframes/pages/

Gastro-Liga e.V. - Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Erkrankungen von Magen, Darm, Leber, Liebigstr. 13, 35390 Gießen, Tel 0641/974810, Fax 0641/9748118

Patientenliteratur

Loebert L: Darmkrankheiten. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-160-1
Ursachen und Behandlung von Erkrankungen des Dünn-, Dick- und Mastdarms.

Loebert L: Magen und Darm. Beschwerden und ihre Behandlung. Trias Gesundheit kompakt, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-710-3
Alles über die häufigsten Krankheiten und Störungen. Keine Angst vor Untersuchungen. Richtig essen und trinken.

Maushagen-Schnaas E, Waldmann W: Pilzerkrankungen erkennen und behandeln. Trias Gesundheit kompakt, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-717-0
Wie Pilze sich im Körper auswirken. Die wichtigsten Testverfahren und Medikamente. Körperhygiene und spezielle Ernährung.

Rost J: Candida-Mykose: Die Pilzerkrankung mit vielen Gesichtern. 2. Aufl. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-348-5
Krankheitsursachen. Behandlung mit Antimykotika. Biologische Therapie. Hinweise zu Hygiene und Ernährung.

Vetter C: Viren – harmlos bis tödlich. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3–89373-255-1
Grippe, Masern, Herpes, AIDS. Die medizinische Forschung im Wettlauf mit der Zeit.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Alexander M, Raettig H: Infektionskrankheiten. Epidemiologie, Klinik, Immunprophylaxe. 5. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-441305-1

Diesfeld HJ, Krause G: Praktische Tropenmedizin und Reisemedizin. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-108341-7
Hinweise zur Patientenberatung und Empfehlungen zur Diagnose und Therapie von Tropenkrankheiten.

Dönges J: Parasitologie. 2. überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1988, ISBN 3-13-579902-6
Mit besonderer Berücksichtigung humanpathogener Formen.

Lang W: Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-785802-X

Quadripur SA: Pilze und Pilzerkrankungen. Ein Leitfaden für die Praxis. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-102041-5

Röllinghoff M, Rommel M (Hrsg): Immunologische und molekulare Parasitologie. Enke, Stuttgart 1994, ISBN 3-432-28431-4

3.3 Erkrankungen der Speiseröhre

Cornelius Moser

Auf einen Blick

Der Ösophagus hat die Funktion des Nahrungstransports. Die Kardinalsymptome
- Dysphagie (Schluckstörung)
- Odynophagie (Schmerzen beim Schlucken)
- Sodbrennen (Pyrosis, engl.: heartburn)
- Regurgitation (Rückstrom) unverdauter Nahrung
- Hämatemesis (Bluterbrechen)
- nichtkardialer Thoraxschmerz (engl.: non cardiac chest pain)

leiten sich aus den funktionellen und anatomischen Besonderheiten ab. Die retrosternalen Schmerzen lassen sich oft nur schwer von pektanginösen Beschwerden differenzieren.

- die Speiseröhre ist ein etwa 20 cm langer Muskelschlauch, der sich aus quergestreifter Muskulatur (die ersten Zentimeter) und zum größten Teil aus glatter Muskulatur zusammensetzt und von einem unverhornten mehrreihigen Plattenepithel ausgekleidet wird
- Besonderheiten sind die fehlende Serosa und die starke lymphatische Vernetzung
- von Pharynx und Magen wird die Speiseröhre durch statische Hochdruckzonen abgegrenzt (oberer bzw. unterer Ösophagussphinkter; OÖS bzw. UÖS)
- die Erschlaffung der Sphinkteren beim Schluckakt sowie die peristaltischen Kontraktionen werden durch das enterische Nervensystem koordiniert

3.3.1 Anomalien

Divertikel

Auf einen Blick

Divertikel sind Ausstülpungen einer oder mehrerer Ösophaguswandschichten. Sie entstehen meist im Laufe des Lebens und kommen selten bei Kindern vor. Die Anomalie wird hauptsächlich in 3 Regionen gefunden:
- oberhalb des oberern Ösophagussphinkters
- in der Mitte des tubulären Ösophagus
- oberhalb des unteren Ösophagussphinkters

- Pulsionsdivertikel entstehen auf Grund einer unvollständigen Relaxation des oberern Ösophagussphinkters, OÖS (Zenker-Divertikel) bzw. des unteren Ösophagussphinkters, UÖS (epiphrenisches Divertikel)
- Traktionsdivertikel im mittleren tubulären Ösophagus erklärte man bisher durch narbigen Zug entzündlicher mediastinaler Prozesse; neuere Erkenntnisse lassen jedoch darauf schließen, daß Traktionsdivertikel (epibronchiale Divertikel) ebenfalls auf Motilitätsstörungen zurückzuführen sind

Grundlagen

Epidemiologie

Divertikel sind insgesamt selten. Am häufigsten trifft man das Zenker-Divertikel an, das häufiger bei Männern im höheren Lebensalter gefunden wird und etwa 1–2% aller Dysphagieursachen ausmacht. Traktionsdivertikel sind meist asymptomatisch.

Pathogenese

Von ihrem Entstehungsmechanismus her bezeichnet man das Zenker- und das epiphrenische Divertikel auch als Pulsionsdivertikel, weil es auf Grund einer gestörten Relaxation der Sphinkteren zu abnormen Druckspitzen im Lumen mit Aussackung der Hypopharynx- bzw. der Ösophaguswand kommt. Traktionsdivertikel im mittleren Ösophagus wurden bisher durch mediastinale Entzündungsprozesse mit narbigem Zug (Traktion) an der Ösophaguswand erklärt. Neuere Untersuchungen machen jedoch ebenfalls komplexe Störungen der Motilität für ihre Entstehung verantwortlich. Das Zenker-Divertikel entsteht durch Aussackung von Mukosa und Submukosa des Hypopharynx oberhalb des OÖS zwischen der Pars horizontalis und der Pars obliqua (Killiansches Dreieck) des Musculus cricopharyngeus. Funktionell handelt es sich um eine Einschluckstörung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptomatik hängt von der Divertikelgröße ab. Schon bei kleinen Zenker-Divertikeln können Schluckstörungen auftreten. Bei großen Divertikeln berichten die Patienten über Hustenattacken durch Eindringen von Speisen in die Trachea (Aspiration), über ein Gurgeln im Hals oder über die Regurgitation von unverdauten Speisen. Ein Fremdkörpergefühl ist häufig anzutreffen. Auch eine Vorwölbung der linken hinteren Halsseite wird des öfteren beschrieben. Sehr große Divertikel verdrängen den oberen Ösophagus und verhindern damit den Speisetransit, was zur Gewichtsabnahme führt. Viele Patienten erfinden unterschiedliche Manöver wie Druck auf den Nacken oder provoziertes Husten, um das Divertikel zu entleeren.
Überwiegend nächtlich auftretende Regurgitationen großer Flüssigkeitsmengen sind ein charakteristisches Symptom von Pulsionsdivertikeln.

Diagnostisches Vorgehen

Zenker-Divertikel: Neben einer genauen Anamnese ist die Röntgenkontrastmitteldarstellung die diagnostische Methode der Wahl. Der körperliche Untersuchungsbefund ist meist untypisch. Sehr selten sind große Divertikel an der lateralen Halsseite zu tasten. Als Röntgen-Videographie oder Kinematographie können die schnellen Bewegungsabläufe im Hypopharynx in Zeitlupe betrachtet und analysiert werden. Bei einem normalen Breischluck bleiben kleine Divertikel hinter der Kontrastmittelsäule evtl. unerkannt. Die endoskopische Untersuchung kann gerade bei großen Divertikeln auf Grund des nicht mehr achsengerechten Ösophagusverlaufs ausgesprochen schwierig und gefährlich sein (Divertikelperforation). Zum Ausschluß weiterer Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts ist sie jedoch oft unverzichtbar und bleibt dem erfahrenen Untersucher vorbehalten.

Traktionsdivertikel: Bei Röntgenkontrastmittel- oder endoskopischen Untersuchungen als trichterförmige Ausziehungen der Ösophaguswand zu erkennen; echte sackförmige Ausstülpungen sind sehr selten.

Epiphrenische Divertikel: Die Diagnose wird durch die Röntgenkontrastmitteluntersuchung gestellt. Schwierig ist die klinische Einschätzung, ob das Divertikel selbst oder die zugrundeliegende Motilitätsstörung für die Beschwerdesymptomatik verantwortlich ist. Ein Karzinom des distalen Ösophagus muß endoskopisch ausgeschlossen werden.

Differentialdiagnose

Alle funktionellen und organischen Ösophaguserkrankungen.

Therapie

Die Therapie des Zenker-Divertikels besteht in der überwiegend einzeitig durchgeführten Divertikelabtragung mit gleichzeitiger Myotomie des OÖS. Divertikelrezidive treten lediglich bei 4% der Patienten auf.
Traktionsdivertikel im mittleren Ösophagus und epiphrenische Divertikel benötigen meist keine Therapie, da die Patienten überwiegend asymptomatisch sind; Ausnahme: sehr große epiphrenische Divertikel, die auf Grund großer Regurgitationsmengen zu weiteren Komplikationen führen können.
Die Indikation zur operativen Divertikelexzision mit gleichzeitiger Myotomie des UÖS sollte beim epiphrenischen Divertikel im Gegensatz zum Zenker-Divertikel zurückhaltend gestellt werden. Das operative Vorgehen bleibt therapieresistenten Fällen vorbehalten.

Verlauf und Prognose

Der Operationszeitpunkt sollte beim Zenker-Divertikel nicht allzulange hinausgeschoben werden, da mit zunehmendem Lebensalter die Operationsmortalität und das Risiko divertikelassoziierter Komplikationen steigt (pharyngotracheale Aspiration, divertikulotracheale Fistel, Medikamentenulzera durch Retention, sehr selten maligne Entartung).

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Es besteht kein Entartungsrisiko. Die Therapie richtet sich nach dem Ausmaß der Beschwerden.

Webs und Ringe

englisch: esophageal rings and webs

Webs sind definitionsgemäß segelartige asymmetrische plattenepitheliale Membranen ohne muskulären Anteil. Zur Ringbildung führt eine Muskelverdickung (häufiger bei Hiatushernien). Webs und Ringe sind oft endoskopische oder röntgenologische Zufallsbefunde, die meist keine Symptome verursachen.
In der medizinischen Literatur werden die Begriffe Ringe und Webs oft durcheinandergebracht, ohne auf ihre klare Definition zu achten. So ist z.B. der als Ring bezeichnete Schatzki-Ring strenggenommen ein Web, weil er keinen Muskularisanteil besitzt, sondern auf der proximalen Seite von Platten-, auf der distalen Seite von Zylinderepithel bedeckt ist.

Grundlagen

Epidemiologie

Webs und Ringe sind äußerst seltene Befunde. Sie werden meist zufällig bei endoskopischen Untersuchungen gefunden. Über die tatsächliche Häufigkeit gibt es wenige Erkenntnisse.

Ätiopathogenese

Webs sind netz- oder segelartige asymmetrische plattenepitheliale Membranen, die überall im Ösophagus vorkommen können, eine Dicke von etwa 2–3 mm haben, lediglich aus Mukosa und Submukosa bestehen und häufig transparent sind.
Im zervikalen Ösophagusanteil werden Webs beim Plummer-Vinson-Syndrom (Synonym: Paterson-Brown-Kelly-Syndrom) gefunden. Hierbei handelt es sich um anteriore Webs meist bei älteren Patienten mit ausgeprägter Eisenmangelanämie (einschließlich Cheilosis und Glossitis), die zur Dysphagie führen. Webs im mittleren Ösophagus sind oft singulär, doppelt oder multipel vorhanden. Sie werden als Residuen der embryonalen Entwicklung gedeutet und kommen deshalb fast ausschließlich bei Kindern vor.
Ringe enthalten außer Mukosa und Submukosa einen Muskularisanteil und befinden sich immer im distalen Ösopha-

gus, meist 2–3 cm oberhalb der Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze. Das Ösophaguslumen wird mehr oder weniger konzentrisch eingeengt. Die Ringbildung ist möglicherweise die Folge einer Muskelverdickung. Bei axialen Hiatushernien sind echte muskuläre Ringe häufig.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die meisten Webs und Ringe verursachen keine Symptome; einige Patienten leiden unter einer leichten intermittierenden Dysphagie. Normalerweise ist mit einer Dysphagie erst bei einer Lumeneinengung < 13 mm zu rechnen. Die echten muskulären Ringe im distalen Ösophagus können zur Bolusobstruktion führen. Eine permanente tägliche Dysphagie ist in den seltensten Fällen auf Ringe und Webs zurückzuführen.

Diagnostisches Vorgehen

Methode der Wahl ist die Röntgen-Kontrastmitteluntersuchung mit Barium; vor allem Webs lassen sich oft nur in seitlicher Projektion erkennen. Muskuläre Ringe zeigen sich bei tiefer Inspiration während des peristaltischen Ablaufs als dünne symmetrische Einschnürungen. Die Endoskopie wird in erster Linie zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber entzündlichen oder narbigen Strikturen bzw. zum Ausschluß eines Karzinoms eingesetzt.

Therapie

Die Patienten sind selten symptomatisch; Erleichterung bringen meist bereits langsameres Essen und besseres Kauen. Endoskopisch können Webs leicht durchtrennt oder abgetragen und Nahrungsboli bei Obstruktion entfernt werden. Die Indikation zur endoskopischen Dilatation oder Bougierung ergibt sich gelegentlich bei distalen muskulären Ringen.

Angeborene Mißbildungen

Hierbei handelt es sich entweder um Hemmungsmißbildungen im Sinne einer Ösophagusatresie, kongenitale Stenosen oder Gefäßanomalien wie bei der Dysphagia lusoria. Krankheitsbilder siehe pädiatrische Lehrbücher.

Hiatushernien

Auf einen Blick

Synonym: Herniation
englisch: hiatal hernia, hiatus hernia

Hiatusgleithernien entstehen durch Herniation von Magenanteilen einschließlich des ösophagogastralen Übergangs in den Thorax. Paraösophageale Hernien entstehen durch Herniation von Magenanteilen (meist Fundus) in den Thoraxraum bei korrekter Lage des ösophagogastralen Übergangs. Etwa 90 % der Hernien sind Gleithernien. Ein kleiner Teil sind gemischte Hernien. Extremform der paraösophagealen Hernie ist der Upside-down-Magen.
Auf Grund einer häufig gleichzeitig vorliegenden Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) prädisponieren Hiatusgleithernien zur gastroösophagealen Refluxkrankheit, während paraösophageale Hernien zu einem akuten Abdomen führen, wenn es zur Inkarzeration oder Strangulation des herniierten Magenteils kommt.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz von Hiatusgleithernien ist mit 5 : 1000 in der westlichen Welt wesentlich häufiger als in Afrika oder Asien; sie nimmt im höheren Lebensalter zu, bei etwa 60 % der älteren Menschen kann radiologisch eine Hiatusgleithernie nachgewiesen werden.

Ätiopathogenese

Eine Verlagerung von Magenanteilen in den Brustkorb wird als Hiatushernie bezeichnet. Etwa 90 % der Hernien entstehen, indem Magenanteile einschließlich des ösophagogastralen Übergangs durch den Hiatus ösophagei des Zwerchfells in den Thorax gleiten. Man spricht hier von Gleithernien oder axialen Hernien (gleiten entlang der Korpus-Ösophagus-Längsachse).
Im Gegensatz dazu entstehen die seltenen paraösophagealen Hernien, indem Anteile des Magenfundus oder der großen Kurvatur bei anatomisch korrekter Lage des ösophagogastralen Übergangs durch den Hiatus ösophagei in den Thorax gepreßt werden (s. Abb. 3.38). Eine Extremform der paraösophagealen Hernie ist der Upside-down-Magen mit vollständiger Herniation des gesamten Magens in den Brustkorb. Etwa 10 % der Hernien sind Mischhernien mit sowohl gleitenden als auch paraösophagealen Anteilen.
Für die Entstehung der Hiatushernien sind Druckunterschiede zwischen abdominellem und thorakalem Kompartiment, Lockerung des Halteapparats im Bereich der Kardia, Fixierung der Kardia bei Erweiterung der Hiatuslücke sowie intrathorakale Zugkräfte beim Schluckakt verantwortlich.

Hiatusgleithernie

Symptomatik

Die Mehrzahl der Hiatusgleithernien verursacht keine Symptome. Bei etwa 10–20 % besteht gleichzeitig eine Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters mit der Symptomatik einer gastroösophagealen Refluxkrankheit wie Regurgitation, Sodbrennen oder retrosternale Schmerzen.

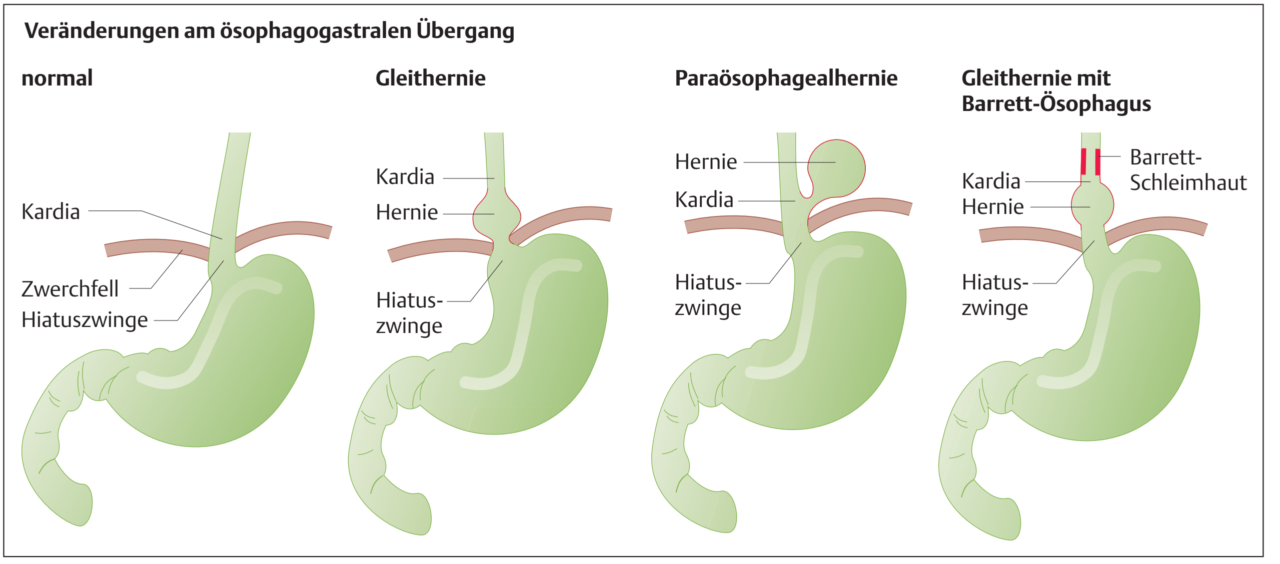


Abb. 3.38 Ösophagogastraler Übergang – Normalzustand und anatomische Veränderungen

Diagnostisches Vorgehen

Hiatusgleithernien werden meist zufällig bei Röntgen-Kontrastmittel- oder endoskopischen Untersuchungen gefunden. Eine gezielte endoskopische Diagnostik ist nur bei Verdacht auf eine gastroösophageale Refluxkrankheit bzw. zur differentialdiagnostischen Abgrenzung anderer Ösophaguserkrankungen indiziert.

Therapeutisches Vorgehen

Die Therapie ist immer die Therapie der Komplikationen wie z.B. der Refluxösophagitis. Bei jungen Patienten ist eine schwere, sonst nicht zu beeinflussende Refluxösophagitis eine Indikation zur operativen Antirefluxbehandlung (z.B. Fundoplikatio).

Paraösophageale Hernie

Symptomatik

Oft sind die Beschwerden im Sinne von Völlegefühl, Übelkeit oder linksthorakalen Schmerzen unspezifisch. Durch Stase in den herniierten Magenanteilen kann komplizierend eine chronische Eisenmangelanämie auf Grund von Gastritis, Erosionen oder Ulzerationen entstehen. Gefährlich und auch lebensbedrohlich ist die Strangulation oder Inkarzertation des herniierten Magens. Klinisch imponiert neben heftigen epigastrischen Schmerzen eine zunehmende Schocksymptomatik, selten eine schwere gastrointestinale Blutung.

Diagnostisches Vorgehen

Hilfreich ist bereits eine konventionelle Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen. Eine sichtbare Gasblase oder ein Flüssigkeitsspiegel oberhalb des Zwerchfells liefert wertvolle Hinweise. Paraösophageale Hernien werden durch die Kontrastmitteluntersuchung (einschließlich Kopftieflage) am sichersten nachgewiesen. Die endoskopische Untersuchung kann den Patienten durch Luftinsufflation gefährden. Präsentiert sich die paraösophageale Hernie als akutes Abdomen, ist eine sofortige Laparotomie indiziert.

Therapeutisches Vorgehen

Paraösophageale Hernien sollten wegen der schweren Komplikationen chirurgisch korrigiert werden. Schwierig ist die Entscheidung zur Operation bei alten und hinfälligen Patienten. Hier müssen Operations- und Komplikationsrisiko der Hernie, Symptomatik und Lebenserwartung individuell abgewogen werden.

Ösophagusvarizen

englisch: esophageal varices

Einzelheiten siehe Abschnitt Erkrankungen der Leber.
Ösophagusvarizen werden aus der V. gastrica sinistra (V. coronaria), den Vv. gastroepiploicae bzw. gastricae breves gespeist. Die Varizen sind im distalen Ösophagusdrittel lokalisiert, wo sie intraepithelial oder paraösophageal im Mediastinum verlaufen und nach Größe und Längenausdehnung variieren können. Etwa 10–15% der Patienten mit Ösophagusvarizen haben gleichzeitig Fundusvarizen. Als Komplikation ist die lebensbedrohliche Varizenblutung gefürchtet.
Ursache der Ösophagusvarizen ist meist eine portale Hypertension.
Von den klassischen Ösophagusvarizen abzugrenzen sind die sog. Downhill-Varizen im oberen Ösophagusdrittel, die durch einen Ausflußblock in Höhe der Einmündung der V. azygos in die obere Hohlvene entstehen. Ursache sind meist Tumoren des oberen Mediastinums oder Schilddrüsenvergrößerungen. Im Vergleich zu Ösophagusvarizen bei portaler Hypertension ist das Blutungsrisiko bei Downhill-Varizen zu vernachlässigen.

3.3.2 Entzündliche Erkrankungen

Im Vordergrund entzündlicher Ösophaguskrankheiten steht die gastroösophageale Refluxkrankheit. Infektiöse Erkrankungen siehe Beitrag Gastrointestinale Infektionen.

Gastroösophageale Refluxkrankheit

Auf einen Blick

englisch: gastroesophageal reflux disease
Abkürzungen: GERD

Der Begriff gastroösophageale Refluxkrankheit beschreibt sowohl das klinische Beschwerdebild als auch die histopathologischen Veränderungen der Ösophagusmukosa durch einen häufigen Reflux von Magensäure. Von Refluxösophagitis spricht man, wenn es als Folge der Refluxkrankheit zu morphologischen Veränderungen der Ösophagusschleimhaut kommt.
Von der gastroösophagealen Refluxkrankheit sind gelegentliche symptomatische Refluxepisoden, beispielsweise nach übermäßigem Alkoholkonsum oder Nahrungsexzessen, sowie der physiologische asymptomatische Reflux abzugrenzen.

Saurer Reflux beschreibt das Zurückfließen von saurem Mageninhalt in die Speiseröhre, was bei vielen Patienten zu Sodbrennen führt. Das Fehlen einer Refluxösophagitis schließt einen pathologischen Reflux nicht aus.

- bei Refluxbeschwerden liegt in der Hälfte der Fälle auch eine Refluxösophagitis vor
- die Prävalenz der Refluxösophagitis beträgt 3–4%; Zunahme mit dem Alter
- Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen
- Komplikationen der gastroösophagealen Refluxkrankheit sind Strikturen, Stenosen und der Barrett-Ösophagus, eine präkanzeröse Zylinderzell-Metaplasie

Grundlagen

Epidemiologie

Sodbrennen gehört zu den häufigsten gastrointestinalen Beschwerden. Untersuchungen mit der 24 h-pH-Metrie zeigen, daß bei 48–79% der Patienten mit Refluxbeschwerden ein pathologischer Reflux vorliegt. Die Prävalenz der Refluxösophagitis liegt bei etwa 3–4%, bei über 55jährigen bei etwa 5%, weitere Zunahme mit steigendem Alter. In bezug auf die klinischen Refluxbeschwerden sind Männer und Frauen gleich häufig betroffen. Bei Männern ist nicht nur die Ösophagitis mit 2 : 1 häufiger, sondern auch die Ausbildung eines Barrett-Ösophagus (Zylinderzellmetaplasie, 10 : 1). 65–97% der Patienten mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit leiden an milden bis mäßigen Formen der Ösophagitis.

Pathophysiologie

Den physiologischen Antirefluxmechanismen (protektive Faktoren)
- Druck des UÖS
- Antirefluxbarriere durch die Zwerchfellschenkel
- Motilität der Speiseröhre (Säureclearance)

die direkt oder indirekt eine Schädigung der Ösophagusschleimhaut verhindern, stehen aggressive Faktoren (Magensäure, Galle) gegenüber. Funktionelle oder anatomische

PLUS

3.24 Pathophysiologie der Refluxkrankheit

Eine Refluxkrankheit entsteht, wenn das empfindliche Gleichgewicht von aggressiven und protektiven Faktoren gestört wird. Der aggressiven Noxe Säure steht eine Vielzahl von Antirefluxmechanismen gegenüber. Der untere Ösophagussphinkter schließt als statische Hochdruckzone das saure Magenkompartiment vom Ösophaguskompartiment ab. Physiologischerweise ist der untere Sphinkterdruck postprandial niedriger als in der interdigestiven Phase und nachts am höchsten. Bei der primären Sphinkterinsuffizienz ist sowohl der Ruhedruck als auch der physiologische Druckanstieg bei Erhöhung des intraabdominellen Drucks erniedrigt, was den Säurereflux begünstigt. Eine Vielzahl von Faktoren wie Hormone, α-adrenerge Antagonisten, β-adrenerge Agonisten, Nahrungsmittel wie Fett, Alkohol, Schokolade oder Medikamente wie Diazepam und Kalziumantagonisten senken zusätzlich den Druck des unteren Ösophagussphinkters.

Bei der sekundären Sphinkterinsuffizienz spielen anatomische und funktionelle Besonderheiten des umgebenden Milieus eine Rolle. Fällt die Verstärkung des UÖS-Drucks als Antirefluxbarriere durch die Zwerchfellschenkel weg oder ist diese durch eine Hiatusgleithernie weitgehend aufgehoben, wird der Säurereflux begünstigt und die Säurekontaktzeit verlängert. Eine verzögerte Magenentleerung unterstützt diesen Pathomechanismus. Die Motilität der tubulären Speiseröhre ermöglicht physiologischerweise eine rasche Reinigung nach einem Säurereflux. Motilitätsstörungen wie beispielsweise bei der Sklerodermie führen durch die gestörte Clearance häufig sekundär zu einer Refluxkrankheit. Umgekehrt wird bei langjährigem Säurereflux sehr wahrscheinlich auch die Ösophagusmotilität herabgesetzt und dadurch die Antirefluxbarriere weiter geschädigt. Nicht zu vergessen ist der zelluläre „mucosal defense"-Mechanismus des Plattenepithels, der die Neutralisierung eines Säurerefluxes > pH5 ermöglicht.

Veränderungen in diesem empfindlichen System begünstigen einen pathologischen Reflux (s. Plus 3.24).

Klinisches Bild und Diagnostik

Die meisten Patienten leiden seit 1–3 Jahren an Refluxbeschwerden, bevor sie deshalb ärztliche Hilfe aufsuchen. Es gibt keine klare Korrelation zwischen der Symptomstärke, dem Schweregrad einer Ösophagitis oder der Größe des Refluxvolumens.

Symptomatik

Die häufigsten Symptome sind
- retrosternale Schmerzen
- retrosternal aufsteigendes Brennen

Verstärkt und ausgelöst werden die Beschwerden häufig durch Bücken, Nachtschlaf in horizontaler Körperlage, Nikotin, Alkohol und voluminöse Mahlzeiten. Im Laufe ihrer Erkrankung klagen etwa 30% der Patienten mit einer Refluxkrankheit über Dysphagie. Ursache dafür sind entzündliche Strikturen, Motilitätsstörungen oder auch ein Schatzki-Ring. Adipositas oder Schwangerschaft begünstigen ebenfalls den sauren Reflux durch einen erhöhten intraabdominellen Druck.

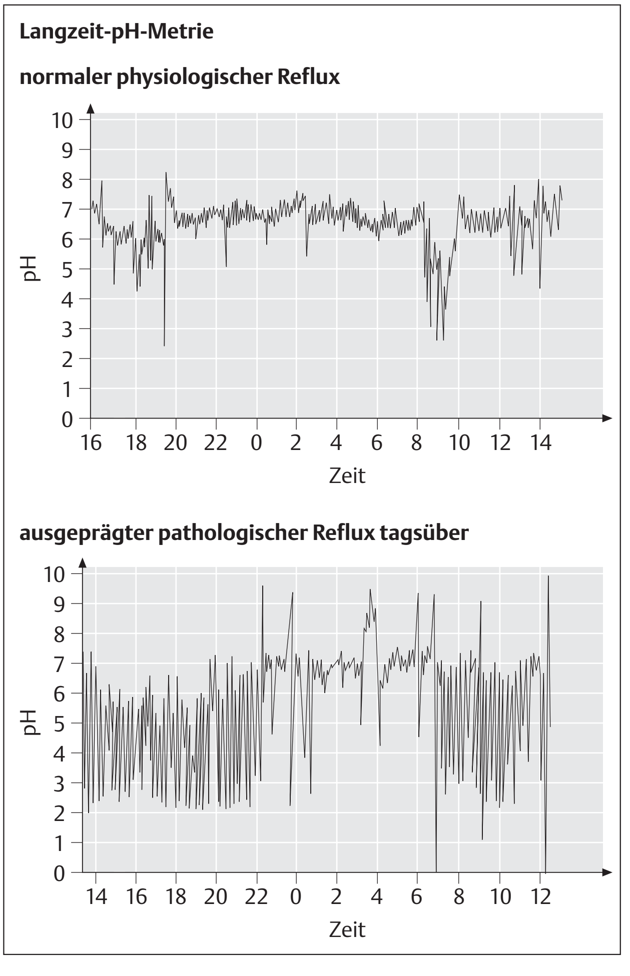


Abb. 3.39 Langzeit-pH-Metrie
a) Physiologischer Reflux
b) Pathologischer Reflux

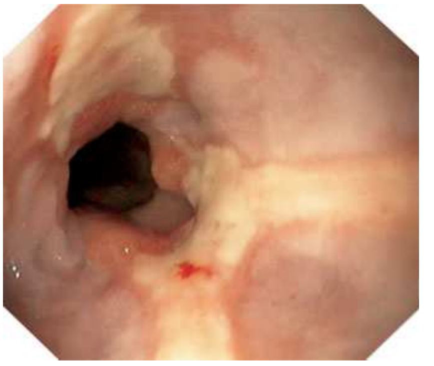


Abb. 3.40 Refluxösophagitis Stadium 2 mit Erythem der Ösophagusmukosa und teilweise konfluierenden Erosionen (Endoskopie)

Nächtlicher Husten, asthmatische sowie nichtallergische Atemwegserkrankungen, chronische Heiserkeit und Pharyngitis sind gelegentlich Folgen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit mit laryngotrachealer Aspiration. Langzeit-pH-Metrien bei erwachsenen Asthmatikern zeigten in über 80% pathologische Refluxepisoden. Bei Kindern ist die Regurgitation mit respiratorischen Folgeerkrankungen meist das Leitsymptom, über Sodbrennen oder retrosternale Schmerzen wird nur selten geklagt.
Die Zylinderzellmetaplasie (Barrett-Ösophagus) ist eine Defektheilung und eine schwere Komplikation der gastroösophagealen Refluxkrankheit, die bei vielen Patienten völlig asymptomatisch verläuft.
Die Refluxkrankheit kann sich aber auch völlig atypisch präsentieren und von anderen Thoraxerkrankungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit, klinisch sehr schwer abzugrenzen sein, vor allem dann, wenn mehrere Krankheitsentitäten gleichzeitig vorliegen.
Eine seltene Komplikation ist die Blutung aus einer hämorrhagischen Ösophagitis (< 2%).

Diagnostisches Vorgehen

Ein normaler Ösophagoskopiebefund schließt einen symptomatischen Reflux nicht aus!
Im Vordergrund steht die Beantwortung folgender Fragen:
- liegt ein pathologischer Reflux vor?
- besteht zusätzlich zum Reflux eine Ösophagitis; wenn ja, in welchem Ausmaß?
- sind Komplikationen der Refluxkrankheit vorhanden?
- welche refluxbegünstigenden Erkankungen oder refluxassoziierten Begleiterkrankungen liegen noch vor?

Tab. 3.29 **Endoskopische Stadieneinteilung der Refluxösophagitis nach Savary und Miller**

Stadium	Befund
Stadium 0	normale Mukosa
Stadium 1	vereinzelte Schleimhauterosionen, die nicht konfluieren; Schleimhauterythem
Stadium 2	konfluierende Erosionen, die jedoch nicht die gesamte Zirkumferenz einnehmen
Stadium 3	zirkulär konfluierende Schleimhautläsionen
Stadium 4	eines oder mehrere Ulzera in der Ösophagusschleimhaut, Strikturen oder Barrett-Ösophagus

Wichtigste diagnostische Methode ist die 24 h-Langzeit-pH-Metrie (s. Abb. 3.39), wobei als Reflux ein pH-Abfall < 4 im distalen Ösophagus definiert ist. Pathologisch:

- Gesamtrefluxzeit > 8 % bei aufrechter Haltung
- Gesamtrefluxzeit > 3 % im Liegen
- mehr als 4 Refluxepisoden von über 5 Minuten Dauer

Endoskopie

Die endoskopische Untersuchung, meist verbunden mit einer Gastroduodenoskopie, erlaubt die makroskopische Einteilung des Schweregrads (s. Tab. 3.29 und Abb. 3.40) einer Ösophagitis und die Abgrenzung von anderen Ösophagus- und Magenerkrankungen (Soor- bzw. Virusösophagitis). Außerdem können Biopsien zur histopathologischen Untersuchung bei unklaren Befunden oder Malignitätsverdacht entnommen werden. Eine Klassifizierung der Beschwerden ist mit dieser Methode nicht möglich.
Im diagnostischen Ablauf ist die endoskopische Untersuchung bei persistierenden und typischen Refluxbeschwerden als alleinige Untersuchungsmethode oft ausreichend. Bei atypischen Beschwerden oder atypischer Ösophagitis liefert die 24 h-pH-Metrie oft entscheidende Informationen. Bei unklaren nichtkardialen thorakalen Schmerzen sind weitere Untersuchungsmethoden einschließlich der Manometrie zur differentialdiagnostischen Klärung notwendig.

Röntgenuntersuchungen

Der Bariumbreischluck eignet sich nicht zur Primärdiagnostik. Ein negativer Röntgenbefund (fehlender Reflux in Kopftieflage) schließt einen Säurereflux nicht aus. Der Stellenwert des Bariumbreischlucks liegt in der Beurteilung der anatomischen Gegebenheiten und der funktionellen Abläufe. Ist beispielsweise das Leitsymptom die Dysphagie (Striktur bei langjähriger Refluxkrankheit oder Karzinom) und nicht das Sodbrennen, dann sollte ein Bariumbreischluck als erste diagnostische Maßnahme noch vor der Endoskopie durchgeführt werden (s. Abb. 3.41). Der Bariumbreischluck ist ebenfalls geeignet bei Verdacht auf eine Magenentleerungsstörung.

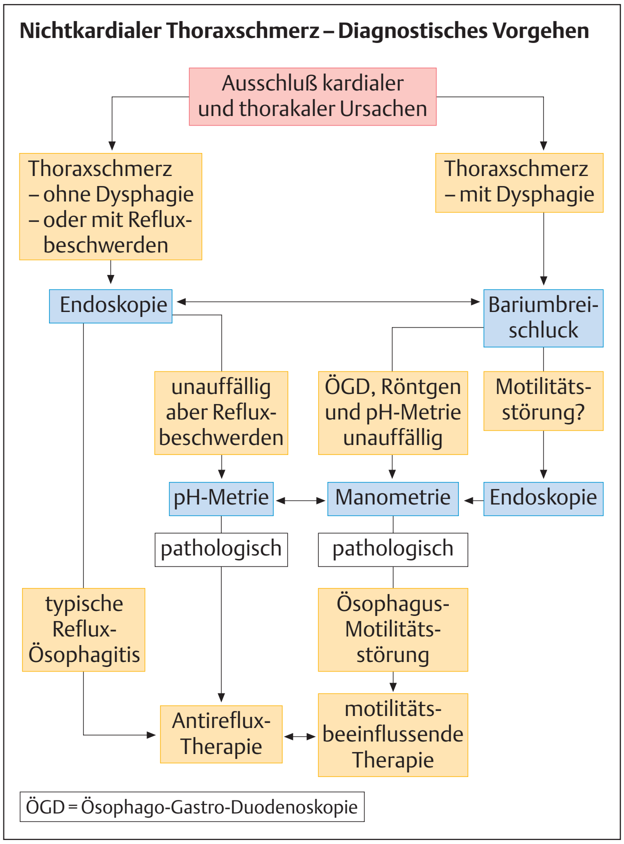


Abb. 3.41 Gastroösophageale Refluxkrankheit – Diagnostisches Vorgehen bei nichtkardialem Thoraxschmerz

Differentialdiagnose (s. DD 3.6)

Thoraxschmerzen sind zur Hälfte auf eine nichtkardiale Ursache zurückzuführen. Wiederum die Hälfte der nichtkardialen Erkrankungen wird von Ösophaguserkrankungen verursacht, wobei in etwa 40 % eine Refluxkrankheit vorliegt. 60 % der ösophagealen Störungen, die zu retrosternalen Schmerzen führen können, teilen sich auf in strukturelle Erkrankungen (Ösophagitis durch Infektionen, Tablettenulzera, alkalischer Reflux bei Zustand nach Gastrektomie, Karzinome, Divertikel, Motilitätsstörungen).
Extraösophageale Ursachen retrosternaler Schmerzen sind insbesondere kardiale (wie KHK, Perikarditis), pleuropulmonale (Pleuritis, Pleurodynie, Bronchialkarzinom), mediastinale (Mediastinaltumor) und muskuloskelettale (Bewegungsapparat) Erkrankungen sowie die gastroduodenale Ulkuskrankheit.

Therapie

Behandlungsziele

- Beschwerdefreiheit
- Verhinderung von Komplikationen
- Therapie der Komplikationen

Durch den Einsatz antisekretorischer Substanzen ist die gastroösophageale Refluxkrankheit als Zivilisationskrankheit in der Mehrzahl der Fälle gut behandelbar. Problematisch ist die große Gruppe der unerkannten Refluxpatienten, die keine ärztliche Hilfe aufsuchen trotz langjähriger persistierender Beschwerden („Eisberg-Prinzip“).

Allgemeine Maßnahmen

Ratschläge zu einer angepaßten Lebensführung gelten gleichermaßen für die unkomplizierte als auch für die komplizierte Refluxkrankheit:

- Gewichtsreduktion bei Übergewicht (70 % der Refluxkranken sind übergewichtig)
- Nachtschlaf mit erhöhtem Oberkörper
- Nikotinkarenz
- Einschränkung des Alkoholkonsums
- Umstellung der Ernährungsgewohnheiten (mehrere kleine Mahlzeiten täglich)
- keine Mahlzeiten spätabends
- Einschränkung von Schokolade, Fett, Kaffee
- Medikamente wie Theophyllin, Barbiturate, Diazepam oder Kalziumantagonisten möglichst vermeiden

Medikamentöse Behandlung

Eingesetzt werden
Prokinetika, die die Ösophagusmotilität steigern (Erhöhung der Säureclearance) und die Magenentleerung beschleunigen. Der Effekt ist jedoch moderat. Gegenüber Placebo weisen Prokinetika lediglich 20 % höhere Heilungsraten auf.
Antazida, die die Azidität des Refluats vermindern, aber nur kurzfristig bei geringen Beschwerden Abhilfe schaffen. Sie

DD 3.6 Differentialdiagnose Refluxösophagitis

Erkrankung	Befund/Hinweise
Thoraxschmerzen extraösophagealer Ursache – koronare Herzkrankheit – Pleuritis – Perikarditis – Lungen- oder Mediastinaltumoren – muskuloskelettale Erkrankungen gastroduodenale Ulzera	nichtkardialer Genese 50%
ösophageale Erkrankungen	
– Entzündungen	Viren, Pilze
– alkalischer Reflux nach Gastrektomie	Z.n. Gastrektomie, 24h-pH-Metrie, Endoskopie, gelegentlich operative Refluxtherapie
– Motilitätsstörungen	Sklerodermie, Achalasie, Strikturen oder Tumor
– Medikamente (z.B. Tetrazykline, Chinolone, Eisenpräparate, Kaliumchlorid, nichtsteroidale Antirheumatika, Chinidin)	Ösophagitis oder Ulzera; ältere, vor allem bettlägerige Patienten, die Medikamente mit nur wenig Flüssigkeit einnehmen; retrosternale Schmerzen Stunden, Tage oder Wochen nach Einnahme; akute gastrointestinale Blutung oder Perforation selten; Absetzen der Medikamente, Säuresekretionshemmung, selten chronische Strikturen
– systemische Chemotherapie (z.B. Bleomycin, Cytarabin, Methotrexat, Vincristin, Cyclophosphamid)	Mukositis oder Ösophagitis, ausgeprägte oropharyngeale Mukositis, einige Tage nach Einnahme, meist vollständig reversibel
– Strahlentherapie	Mukositis oder Ösophagitis, Schleimhautschädigung und Mikrozirkulationsstörungen, verminderte Salivation mit Verschlechterung der ösophagealen Reinigungsfunktion, häufig Komplikationen wie Strikturen, karzinomatöse Entartung nach Jahren möglich
– Schädigung durch Varizensklerosierung	Nekrosen des Ösophagusepithels, langfristig behandlungsbedürftige Strikuren in etwa 2–10% der Fälle
– Säure- und Laugenverätzungen	suizidal oder akzidentell, Ausmaß der entzündlichen Veränderungen abhängig von Kontaktzeit und Toxizität, Koagulationsnekrosen sind eher oberflächlich und prognostisch günstiger, Kolliquationsnekrosen verursachen transmurale Nekrosen bis hin zur Perforation und prognostisch ungünstig (Superinfektionen, Nierenversagen, Mediastinitis), Spätkomplikationen: Verätzungsstrikturen, erhöhtes Karzinomrisiko nach etwa 20 Jahren
– Beteiligung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (z.B. Morbus Crohn)	Anamnese, Ulzerationen, entzündliche Veränderungen, systemische Therapie mit Glukokortikoiden, gelegentlich langfristig behandlungsbedürftige Strikturen oder Fisteln
– entzündliche Veränderungen bei Systemerkrankungen (z.B. Kollagenosen, Pemphigus vulgaris)	Veränderung der Motilität, sekundäre entzündliche Läsionen (Superinfektion, Stase, Reflux)
– Graft-versus-Host-Disease (GVHD)	nach allogener Knochenmarktransplantation, Ösophagitis sowohl in der akuten als auch in der chronischen Abstoßungsphase
– Ösophaguskarzinome	(siehe entsprechenden Beitrag)
– Divertikel	(siehe entsprechenden Beitrag)
– Motilitätsstörungen	(siehe entsprechenden Beitrag)

sind zur Rezidivprophylaxe ungeeignet und führen hochdosiert nur bei geringer Ösophagitis zur Abheilung.
Säuresekretionshemmer: Zur Abheilung einer Ösophagitis ist eine Anhebung des Magen-pH >4 für über 15h/d erforderlich. Dieses Ziel ist nur durch den Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren zu erreichen (z.B. Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol). Die Effektivität der Histamin-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Ranitidin, Famotidin) liegt selbst bei hoher Dosierung deutlich unter der der Protonenpumpenhemmer.

Unkomplizierte Refluxkrankheit

Bei typischen Refluxbeschwerden ist eine probatorische Behandlung mit den o.g. Medikamenten gerechtfertigt. Der Therapieversuch erfolgt über vier Wochen. Bei Therapieversagern oder Frührezidiven sollte dann eine Diagnostik eingeleitet werden.

Endoskopisch gesicherte leichte Ösophagitis

Eine Ösophagitis Grad I oder II bzw. eine pH-metrisch gesicherte Refluxkrankheit (Grad 0) mit Therapieversagen wird mit 20mg Omeprazol (alternativ Lansoprazol oder Pantoprazol) über 4 Wochen behandelt. Bei anschließender Beschwerdefreiheit und Einhaltung der allgemeinen Maßnahmen zur angepaßten Lebensführung erfolgt eine Therapiepause (s. Abb. 3.42).

Endoskopisch gesicherte schwere Ösophagitis

Die Dosis des Protonenpumpeninhibitors wird bei der Ösophagitis Grad III und IV auf morgens und abends jeweils 20mg Omeprazol (oder Alternativpräparate) über einen Behandlungszeitraum von sechs Wochen verdoppelt.

Rezidive

Patienten mit häufigen Frührezidiven werden einer Langzeittherapie mit 10 mg bzw. 20 mg Omeprazol je nach Schweregrad der Refluxösophagitis zugeführt (s. Abb. 3.43).

Operatives Vorgehen

Die Indikation zur Antirefluxoperation, meist im Sinne einer Fundoplicatio nach Nissen, ergibt sich bei therapierefraktären Patienten sowie bei jungen Patienten, die auf Grund häufiger Rezidive jahrzehntelang medikamentös behandelt werden müßten, ebenso bei Patienten mit rezidivierenden Strikturen oder bei Medikamentenunverträglichkeit.

Behandlung der Komplikationen

Peptische Strikturen werden durch eine endoskopische Dehnungsbehandlung (Bougierung oder pneumatische Dilatation unter begleitender konsequenter medikamentöser Refluxtherapie) behandelt. Der Barrett-Ösophagus muß als Präkanzerose regelmäßig endoskopisch überwacht werden. Nach Ausschluß einer Malignität werden Ulzera hochdosiert nach dem Prinzip der schweren Refluxösophagitis behandelt.

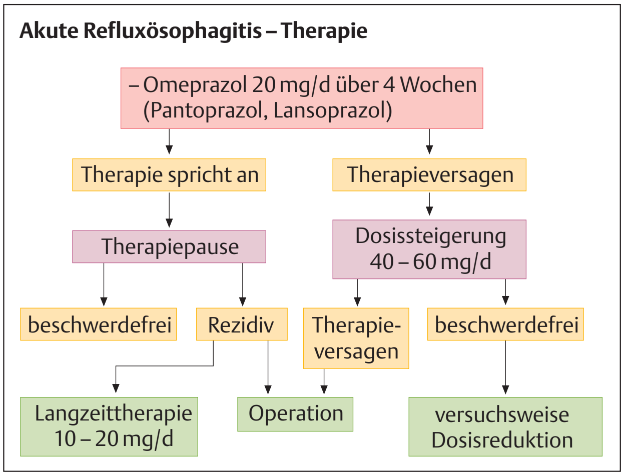


Abb. 3.42 Aktue Refluxösophagitis – Therapeutisches Vorgehen

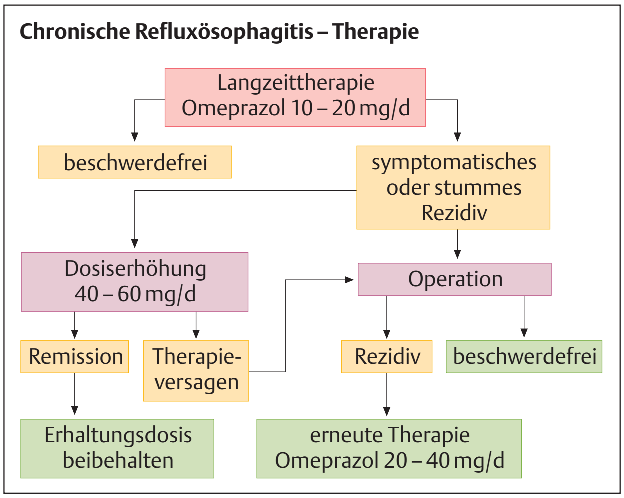


Abb. 3.43 Chronische Refluxösophagitis – Therapeutisches Vorgehen

Verlauf und Prognose

Nach mehrjährigem chronischem Verlauf bei nicht oder nur unzureichend therapierten Patienten können sich Strikturen mit Stenosierung des Ösophaguslumens (klinisch Dysphagie) entwickeln; Prävalenz ca. 8–20% bei Ösophagitis. Nach metaplastischem Ersatz des zerstörten Plattenepithels durch Zylinderepithel kommt es bei ca. 8–20% der chronischen Ösophagitisverläufe zur Defektheilung. Die Zylinderzellmetaplasie wird als Barrett-Schleimhaut oder Barrett-Ösophagus bezeichnet (s. Abb. 3.38). Bei diesem Krankheitsbild steht weniger die klinische Symptomatik im Vordergrund (die Patienten sind häufig asymptomatisch) als vielmehr das 30–50fach erhöhte Risiko einer malignen Entartung durch Entwicklung eines Adenokarzinoms. Maligne Vorstufen sind bereits Dysplasien oder Ulzera, die durch engmaschige endoskopische Kontrollen mit Biopsieentnahme frühzeitig erkannt und weiter abgeklärt werden müssen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Chronische Refluxbeschwerden erfordern eine invasive Diagnostik. Daraus leiten sich unterschiedliche therapeutische Strategien unter Berücksichtigung von Alter und Komplikationen ab.

Barrett-Ösophagus

englisch: Barrett's esophagus

Unter einem Barrett-Ösophagus versteht man den Ersatz des normalen Plattenepithels durch Zylinderepithel im Sinne einer Defektheilung im Laufe einer gastroösophagealen Refluxkrankheit.

Grundlagen

Epidemiologie

10–20% aller Patienten mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit entwickeln einen Barrett-Ösophagus; die Prävalenz beträgt weltweit 7,4 : 1000 mit einer Erhöhung des Krebsrisikos gegenüber der Normalbevölkerung um das 30–125fache. In Deutschland ist bereits jedes 3. Ösophaguskarzinom ein Adenokarzinom auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus, in den USA jedes zweite. Männer sind bevorzugt betroffen (5 : 1); weiße Bevölkerungsschichten 10mal häufiger als schwarze.

Ätiopathogenese

Der tubuläre Ösophagus ist normalerweise mit Plattenepithel ausgekleidet. Meist ist der Übergang von Plattenepithel zu Zylinderepithel (Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze oder auch Z-Linie genannt) endoskopisch als zarte, manchmal auch gezackte Linie scharf gezeichnet zu erkennen. Unter einem Barrett-Ösophagus versteht man den Ersatz des normalen ösophagealen Plattenepithels im distalen Anteil der Speiseröhre durch Zylinderepithel. Der Schleimhautübergang ist oft unscharf und asymmetrisch. Die Barrett-Schleimhaut ist samtartig gerötet, das normale Ösophagusplattenepithel blaßgrau. Auf Grund der Verkürzung des ei-

gentlichen Ösophagus mit kranialer Verlagerung des Schleimhautübergangs vom Plattenepithel zum Zylinderepithel sprach man früher auch von einem Endobrachy-Ösophagus. In über 90% der Fälle besteht gleichzeitig eine Hiatusgleithernie (s. Abb. 3.38). Zungenartige Schleimhautausläufer von Zylinderepithel am gastroösophagealen Übergang bezeichnet man als „short segment Barrett".

Pathophysiologie

Die Entwicklung einer Barrett-Schleimhaut wird als Defektheilung des durch langjährigen Reflux geschädigten Plattenepithels verstanden, das allmählich durch Zylinderepithel ersetzt wird. Die Barrett-Schleimhaut kann aus Kardiaschleimhaut, Fundusschleimhaut mit Parietal- und Hauptzellen sowie aus einer Metaplasie vom intestinalen Typ mit Becherzellen bestehen. In der Barrett-Schleimhaut entwickeln sich Dysplasien unterschiedlichen Schweregrades, die als Vorstufen eines Adenokarzinoms anzusehen sind. Besonders gefährdet sind Patienten mit Dysplasien vom intestinalen Typ (spezialisiertes Epithel). Unterschieden werden niedrig- und hochgradige Dysplasien. Die Interpretation der Dysplasien ist für den Pathologen äußerst schwierig, da auch regeneratorisches Epithel dysplasieähnlich sein kann. Auch die Länge der Barrett-Schleimhaut scheint mit dem Risiko der malignen Entartung zu korrelieren. Ob der „short segment Barrett" mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden ist, ist unklar.

Klinisches Bild und Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

Goldstandard in der Diagnostik des Barrett-Ösophagus ist die histologische Diagnostik. Größere Barrett-Segmente sind endoskopisch gut erkennbar. Wird bei der endoskopischen Untersuchung des Ösophagus Barrett-Schleimhaut diagnostiziert, sollten aus der Barrett-Schleimhaut Stufenbiopsien entnommen und histologisch begutachtet werden. Bei niedriggradigen Dysplasien, die nach dreimonatiger konsequenter Refluxtherapie persistieren, werden bei fortgesetzter Säuresekretionshemmung jährlich endoskopische und histologische Kontrollen durchgeführt. Bei hochgradigen Dysplasien mit multifokalem Befall wird dem Patienten zur Ösophagusresektion geraten. Das Ziel der Diagnostik ist die Erfassung des prämalignen Zustands und nicht des Adenokarzinoms. Die alleinige makroskopische Überwachung ohne Entnahme von Stufenbiopsien ist zur Frühdiagnostik prämaligner Veränderungen nicht geeignet. Bei Vorliegen eines Barrett-Ösophagus ist neben der endoskopischen Überwachung die Stufenbiopsie zu fordern.

Komplikationen

Neben dem Adenokarzinom verursacht der Barrett-Ösophagus häufig Ulzera und Strikturen. Die Ulzera entstehen meist im Schleimhautübergangsbereich durch den gastroösophagealen Reflux oder durch die lokale Säureproduktion aus metaplastischen Parietalzellen. Strikturen sind meist Folge der Ulzera und bedürfen einer weiteren Therapie.

Therapie

Bei multifokalen hochgradigen Dysplasien besteht die Behandlung in einer Ösophagusresektion, bei niedriggradigen Dysplasien in einer Langzeittherapie mit Protonenpumpenhemmern.

Verlauf und Prognose

Ein allmähliches Fortschreiten von fehlenden Dysplasien in der Barrett-Schleimhaut, über niedriggradige bis hin zu hochgradigen Dysplasien, gilt als gesichert. Mindestens ⅓ der Patienten mit hochgradigen Dysplasien entwickelt innerhalb von 5 Jahren ein Adenokarzinom, wenn vorher nicht die Indikation zur Ösophagusresektion gestellt wurde. Eine spontane Rückbildung von hochgradigen Dysplasien zu niedriggradigen unter dem Einfluß einer konsequenten Antirefluxtherapie scheint vorzukommen, ist aber sicherlich die Ausnahme. Auf Grund des stark erhöhten Krebsrisikos werden diese Patienten in ein festes Überwachungsprogramm mit regelmäßiger Endoskopie und Biopsieentnahme einbezogen. Die Indikation zur Überwachung ist unabhängig vom persönlichen Beschwerdebild des Patienten.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Auch beim beschwerdefreien Patienten mit einem Barrett-Ösophagus ist eine endoskopische bzw. histobioptische Überwachung notwendig.

3.3.3 Präkanzerosen

englisch: precancerous lesions

Die häufigste und wichtigste Präkanzerose für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms (Adenokarzinom) ist der Barrett-Ösophagus. Achalasie und Tylosis als Präkanzerosen eines Plattenepithelkarzinoms sind weitaus seltener. Eine weitere, ebenfalls sehr seltene und im klinischen Alltag eigentlich keine Rolle spielende Präkanzerose des Plattenepithelkarzinoms ist das Plummer-Vinson-Sydrom bei ausgeprägter Eisenmangelanämie.

Die Tylosis ist eine hereditäre Erkrankung mit Hyperkeratosis palmaris et plantaris und Schleimhautleukoplakien sowie Kolonpolypen, die autosomal dominant mit hoher Penetranz vererbt wird. Alle Patienten mit einer Tylosis entwickeln im Laufe ihres Lebens ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.
Etwa 5% aller Plattenepithelkarzinome lassen sich anamnestisch auf eine Verätzung zurückführen. Meist liegt die Schädigung jedoch 20–30 Jahre vor der Tumormanifestation.

3.3.4 Ösophagustumoren

Benigne Ösophagustumoren

Etwa 5% aller Ösophagustumoren sind gutartig. Zwei Drittel der benignen Geschwülste sind Leiomyome, die auch multipel vorkommen können. Lipome, Papillome, Fibrome oder Neurinome sind äußerst selten.

Leiomyome

⅔ der gutartigen Ösophagustumoren sind Leiomyome, die meist in der glattmuskulären Ringmuskelschicht im distalen Ösophagusdrittel lokalisiert sind. Die Größe der Tumoren schwankt zwischen 3–8 cm. Nicht selten kommen Leiomyome multipel vor. Häufiger werden sie in anderen Kompartimenten des Gastrointestinaltraktes gefunden.
Die meisten Leiomyome sind asymptomatisch. Nehmen sie an Größe zu, kommt es zur Dysphagie oder zu retrosternalen Schmerzen.
In der Endosonographie ist eine umschriebene echoarme Raumforderung in der Muscularis propria zu erkennen. Endoskopisch imponieren Leiomyome häufig nur als umschriebene Vorwölbung der Ösophaguswand mit intaktem und glattem Ösophagusepithel. Die Biopsieentnahme trägt selten zur Diagnosefindung bei und sollte deshalb nicht angestrebt werden.

Die operative Therapie bleibt den symptomatischen Patienten und den Fällen mit differentialdiagnostischen Abgrenzungsschwierigkeiten (insbesondere Ösophaguskarzinom und Leiomyosarkom) vorbehalten. Etwa 10% der Ösophagusleiomyome werden operiert.

Lipome

Lipome sind ausgesprochen selten, ebenso wie Fibrolipome, Fibromyxome und Hamartome. Sie sind von unterschiedlicher Form und Größe und verursachen selten Symptome. Lipome sind nicht selten gestielt und von polypöser Gestalt.

Papillome

Gelegentlich werden Papillome im Plattenepithel bei endoskopischen Untersuchungen für kleine Ösopaguskarzinome gehalten, biopsiert oder im Sinne einer Schlingenbiopsie abgetragen. Sie verursachen keine Beschwerden.

Maligne Ösophagustumoren

Auf einen Blick

Weltweit ist das Ösophaguskarzinom einer der häufigsten Tumoren; in Mittel- und Westeuropa kommt das Ösophaguskarzinom relativ selten vor. Das Ösophaguskarzinom gehört zu den Tumoren mit der schlechtesten Prognose. Auf Grund des natürlichen Verlaufs und der meist späten Diagnosestellung sind viele Patienten nicht mehr kurativ behandelbar.

- die Inzidenz beträgt 4–7 : 100000
- Männer sind 3 mal häufiger als Frauen betroffen
- Verteilung in Mitteleuropa: ⅔ Plattenepithelkarzinome, ⅓ Adenokarzinome; Verschiebung zugunsten der Adenokarzinome
- Plattenepithelkarzinome sind in 10–16% der Fälle mit weiteren Tumoren im Kopf-Hals-Bereich assoziiert
- Karzinome über 5 cm Länge sind bereits zu 90% in Lymphknoten metastasiert
- zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt die Längenausdehnung meist über 4 cm

Plattenepithelkarzinom

Auf einen Blick

englisch: squamous cell carcinoma

Plattenepithelkarzinome machten vor über 10 Jahren etwa 90% der Ösophaguskarzinome aus. In der Zwischenzeit ist eine Verschiebung zugunsten der Adenokarzinome eingetreten. In den USA ist jedes 2., in Europa etwa jedes 3. Ösophaguskarzinom ein Adenokarzinom. Die diagnostischen Bemühungen werden dahin gelenkt, Tumoren und besser noch prämaligne Veränderungen frühzeitig zu erkennen.
In Ländern mit großer endoskopischer Erfahrung und Verbreitung werden auch Frühkarzinome (englisch: early cancer) diagnostiziert. Dies betrifft hauptsächlich Japan, Nordamerika und Europa. Die endoskopische Frühdiagnose eines Karzinoms, das sich auf Mukosa und Submukosa beschränkt, liegt jedoch unter 1%. Patienten mit einem Frühkarzinom sind heilbar.
Klassifikation siehe Tabelle 3.30.

Tab. 3.30 **Plattenepithelkarzinom des Ösophagus – TNM-Klassifikation**

T0	kein nachweisbarer Primärtumor
Tis	Carzinoma in situ
T1	Tumor auf Mukosa und Submukosa begrenzt
T2	Tumorausbreitung bis in die Muscularis propria
T3	Tumorausbreitung bis in die Adventitia
T4	Turmorausbreitung in Nachbarstrukturen
N0	kein Lymphknotenbefall
N1	regionärer Lymphknotenbefall (mediastinal, epigastrisch)
M0	keine nachweisbaren Metastasen
M1	Nachweis von Metastasen
– M1 a	Lymphknotenmetastasen (zervikal, zöliakal)
– M1 b	andere Fernmetastasen

Grundlagen

Epidemiologie

Obwohl das Plattenepithelkarzinom in Westeuropa und Nordamerika relativ selten ist, gehört es weltweit zu den häufigsten bösartigen Tumoren. In westlichen Ländern liegt die jährliche Inzidenz bei 4–7 : 100000; Männer sind 3mal häufiger als Frauen betroffen. Die Inzidenz in Südafrika, Iran, China, Indien, Ceylon und Puerto Rico ist je nach Region 20fach höher als in der westlichen Welt; Männer und Frauen sind in diesen Regionen gleich häufig betroffen. Das Erkrankungsrisiko ist bei schwarzen Amerikanern etwa 10fach erhöht.

Ätiologie

Ursache und Ablauf der Karzinomentstehung des Plattenepithelkarzinoms sind immer noch unklar. Epidemiologische Untersuchungen konnten folgende Risikofaktoren aufzeigen:
- Alkoholabusus
- Ein täglicher Alkoholkonsum von 80 g und mehr steigert das Risiko um das 18fache gegenüber der Normalbevölkerung, allerdings gibt es große regionale Unterschiede
- Nikotinkonsum, insbesondere in der Kombination mit Alkohol
- nutritive Mangelzustände
- Riboflavin, Vitamin A, Folsäure, Eisen (s. a. Plummer-Vinson-Syndrom), Zink, Magnesium, Molybdän
- Exposition von Karzinogenen
- Nitrosamine
- Pilzkontamination
- Candida-Ösophagitis, Aflatoxin
- Ernährungsgewohnheiten
- heiße Speisen und Getränke
- Präkanzerosen, Achalasie, Verätzung (insbesondere Laugen) und Tylosis

Pathogenese

Auf dem Weg der Karzinomentstehung werden unterschiedliche pathomorphologische Veränderungen beobachtet
- chronische Entzündungen
- Hyperplasien
- Atypien
- Dysplasien
- Carcinoma in situ

Meistens befinden sich die Plattenepithelkarzinome im mittleren Drittel des tubulären Ösophagus. Symptome treten erst dann auf, wenn die Submukosa bereits infiltriert ist. Der Differenzierungsgrad ist sehr unterschiedlich und korreliert nicht mit der Symptomatik des Patienten. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung überschreitet die Längenausdehnung der Karzinome fast immer 4 cm. Gelegentlich haben die Tumoren bei Diagnosestellung eine Länge von 10 cm.

Metastasierung

Über submukosale Lymphbahnen kommt es entlang der Ösophaguslängsachse zur raschen Tumorausdehnung in beide Richtungen. Die starke Vernetzung außerhalb des Organs mit zervikalen, thorakalen, gastralen bzw. zöliakalen Lymphknoten erklärt die schnelle Tumorausbreitung. Die Größe des Karzinoms korreliert mit der Lymphknotenmetastasierung. Bei einem Karzinom > 5 cm liegen zu 90% regionäre Lymphknotenmetastasen vor. Zur Stenosierung des Ösophaguslumens und damit zur Dysphagie kommt es erst relativ spät. Durch den fehlenden Serosaüberzug bricht der Tumor mühelos in andere Mediastinal- und Thoraxorgane ein. Am häufigsten betroffen sind Trachea, Bronchien, Lungen, große Gefäße und das Zwerchfell. Ösophagopulmonale oder ösophagotracheale Fisteln treten bei 6–12% der Patienten im Laufe der Tumorerkrankung auf.
Die hämatogene Metastasierung ist beim Plattenepithelkarzinom von untergeordneter Bedeutung. Am häufigsten wer-

den Metastasen in der Leber entdeckt (47% der hämatogenen Metastasen).

Klinisches Bild und Diagnostik

Das Plattenepithelkarzinom ist bei 10–16% der Patienten mit weiteren Tumoren im Kopf- und Halsbereich (z.B. Mundbodenkarzinom) assoziiert. Vor Einleitung einer Therapie sollte deshalb eine gründliche Umfelddiagnostik durchgeführt werden.

Symptomatik

Das Leitsymptom des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms ist die Dysphagie.
Beim Auftreten der ersten Schluckbeschwerden sind die meisten Patienten nicht mehr heilbar. Tritt eine Dysphagie auf, sind meist bereits ⅔ der Ösophaguszirkumferenz infiltriert. Der Tumor besteht seit Monaten oder wenigen Jahren. Vor dem Auftreten der Dysphagie bemerken viele Patienten ein leichtes retrosternales Beklemmungs- oder Völlegefühl, das durch unbewußte Änderung der Ernährungsgewohnheiten wieder verschwindet. Die Patienten ernähren sich zunehmend von flüssiger oder gut gekauter Kost. Vom Auftreten dieser Symptome bis zum Aufsuchen ärzlicher Hilfe vergehen etwa 3–6 Monate. Durch die zunehmende Stenosierung kommt es zur Hypersalivation (Sialorrhoe), was den Patienten häufig ebenso belästigt wie die Dysphagie.
Im weiteren Verlauf klagen die Patienten über Regurgitation von Speisen und Schmerzen beim Schluckakt (Odynophagie). Regurgitation und Hypersalivation sind die Auslöser bronchopulmonaler Infekte bis hin zur Aspiration. Liegen Regurgitationen vor, entwickelt sich fast immer ein beträchtlicher Gewichtsverlust. Durch die Stase entsteht häufig eine Ösophagitis, sei es durch Irritation oder Superinfektion des intakten Epithels, was ebensfalls zur Odynophagie führt.

Komplikationen

Bei Einbruch des Tumors in benachbarte Mediastinalorgane treten starke Thoraxschmerzen bis hin zur Opiatpflichtigkeit auf. Ösophagotracheale oder -pulmonale Fisteln führen beim Schlucken zu starkem, quälendem Husten und häufigen Pneumonien, die in fortgeschrittenen Stadien bei den hinfälligen Patienten oft zum Tode führen. Durch Infiltration des N. vagus und N. laryngeus recurrens treten bei einigen wenigen Patienten Heiserkeit und Singultus auf.

Diagnostisches Vorgehen

Trotz der Vielzahl an Symptomen erlaubt kein Symptom das frühzeitige Erkennen eines Ösophaguskarzinoms. Das Frühkarzinom ist immer noch ein Zufallsbefund.

Anamnese

Ein genaues und sorgfältiges Abfragen der oben beschriebenen Symptome ist sehr wichtig. Das Symptom Dysphagie ist nie psychischen Ursprungs und sollte äußerst ernst genommen werden.

Klinische Untersuchung

Nur 10% der Patienten weisen bei Diagnosestellung noch ihr Ausgangsgewicht auf. Der größte Teil berichtet über einen beträchtlichen Gewichtsverlust, der vom Untersucher als Unterernährung und manchmal sogar Marasmus erkannt wird. Zeichen der Fernmetastasierung sind klinisch meist nicht evident. Auf Heiserkeit oder zervikale Lymphknoten ist genau zu achten.

Laboruntersuchungen

Viele Patienten weisen eine leichte hypochrome mikrozytäre Anämie auf, meist bedingt durch eine verminderte orale Eisenaufnahme, selten durch okkulten Blutverlust aus dem Karzinom. Eine Tumorhyperkalzämie ist bei etwa 15% der Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien zu finden. Auf Grund einer zu niedrigen Sensitivität und Spezifität ist von der Bestimmung von Tumormarkern im Serum generell abzuraten.

Röntgenuntersuchungen

Der Bariumbreischluck ist die wichtigste und aussagekräftigste radiologische Untersuchungsmethode bei Verdacht auf ein Ösophaguskarzinom (s. Abb. 3.44). Gerade polypoide und ulzerative Tumore können durch Füllungsdefekte mit irregulären Konturveränderungen erkannt werden. Weitere radiologische Verdachtsmomente sind die asymmetrische Stenosierung des Ösophaguslumens und dabei gerade, langstreckige Stenosen mit Achsenabweichung. Das Ösophaguslumen proximal der Stenose ist oft erweitert, der Kontrastmittelabfluß deutlich verzögert. Der radiologische Befund eines Bariumbreischlucks ist richtungweisend und häufig dringend verdächtig, jedoch nie beweisend.
Durch eine konventionelle Röntgenthoraxaufnahme im Stehen können zusätzlich Mediastinum und Lungen beurteilt werden.

Endoskopie

Endoskopisch präsentieren sich Plattenepithelkarzinome des Ösophagus meist als exophytisch-ulzeriend oder szirrhös-stenosierend wachsende Tumoren im mittleren Ösophagusdrittel (s. Abb. 3.45). Ein ulkusähnliches Bild ist eher die Ausnahme. Häufig ist die Stenose auch mit einem dünnen Endoskop nicht mehr passierbar. Nach Aufbougierung in Neuroleptanalgesie werden aus dem Tumorareal zahlreiche Biopsien entnommen. In 98% der Fälle gelingt durch Endoskopie mit Biopsieentnahme der histologische Tumornachweis. Wichtig ist die genaue Abgrenzung der distalen Tumorausdehnung (Kardiainfiltration?) sowie die Beurteilung von Magen und Duodenum vor einem eventuellen operativen Eingriff.

Staging

Die Therapieplanung erfordert eine möglichst genaue prä- und postoperative Festlegung des Tumorstadiums. Die Wahl der therapeutischen Möglichkeiten und damit die Prognose hängt entscheidend vom Tumorstadium ab. Mit zunehmender Tumorgröße nimmt die Lymphknotenmetastasierung zu. Befallene regionäre Lymphknoten:

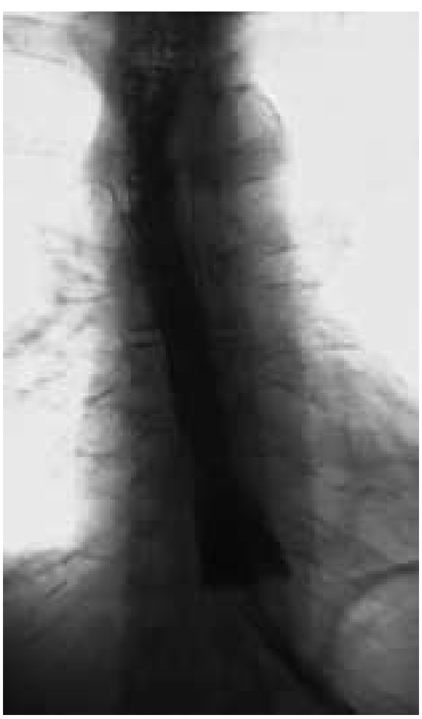
- Ca in situ Tis 6%
- Stadium T1 31%
- Stadium T2 64%
- Stadium T3 75%
- Stadium T4 71%

Endosonographie (EUS)

Zur genauen Beurteilung des T- und N-Stadiums werden hochauflösende Endosonographiegeräte (engl.: EUS endoscopic ultrasound) eingesetzt. Sie lassen die normale Fünfschichtung der Ösophaguswand gut erkennen. Die EUS-



a



b

Abb. 3.44 Langstreckig stenosierendes Ösophaguskarzinom
a) Bariumbreischluck
b) selbstexpandierender Metallgitterstent

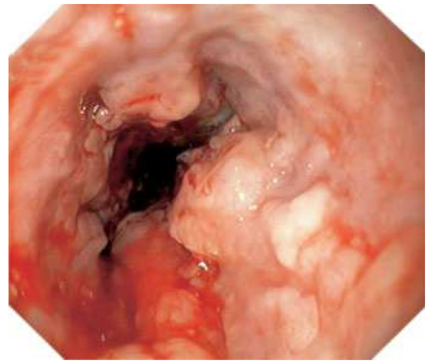


Abb. 3.45 Stenosierendes Ösophaguskarzinom mit Exulzeration der Schleimhautoberfläche (Endoskopie)

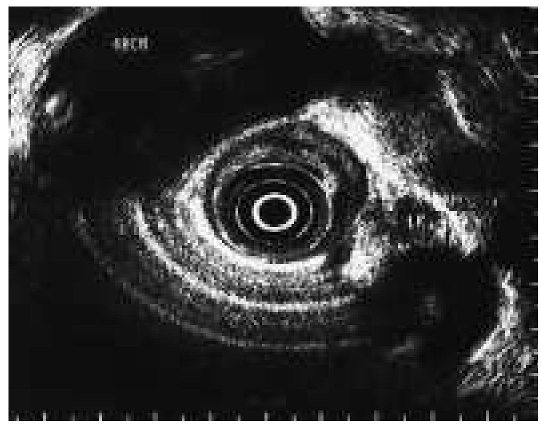


Abb. 3.46 Kardianahes Ösophaguskarzinom mit Tumorausbreitung bis in die Adventitia, regionäre Lymphknotenmetastase (Stadium T3 N1, Endosonographie)

Treffsicherheit des Tumor-Stagings liegt für das T-Stadium bei 87 %, für das N-Stadium bei 84 %. Wie bei der Endoskopie muß häufig vor der Endosonographie eine Bougierung der Tumorstenose durchgeführt werden (s. Abb. 3.46).

Computertomographie

Die Computertomographie ist bei kleinen Tumoren (T1 und T2) zu ungenau und im Staging der EUS deutlich unterlegen. Unverzichtbar ist sie jedoch zur Beurteilung der Tumorbeziehung zu den Nachbarorganen (Organinfiltration, Lungen- bzw. Lebermetastasen).
Zusatzuntersuchungen wie die Knochenszintigraphie werden nicht obligat gefordert. Bei Hyperkalzämie oder bei unklarer Erhöhung der alkalischen Phosphatase kann damit eine Knochenmetastasierung nachgewiesen werden.

Therapie

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach dem präoperativen Staging. Prognosefaktoren sind:
- Eindringtiefe
- Lymphknotenbefall
- Fernmetastasen
- Tumorlokalisation und Tumorlänge

Eine Prognoseverbesserung durch ein operatives Vorgehen ergibt sich nur, wenn das Therapieziel eine vollständige Tumorentfernung ohne Residualtumor (sog. R0-Resektion) ist. Entscheidend für die R0-Resektion ist die Tumoreindringtiefe (s. Tab. 3.31).

Tab. 3.31 **Operative Differentialtherapie des Ösophaguskarzinoms**

R0-Resektion wahrscheinlich	
T1 N0–T3 N0	Tumorlokalisation distal der Trachealbifurkation
T1 N0–T2 N0	Tumorlokalisation proximal der Trachealbifurkation
R0-Resektion fraglich	
T1 N1–T2 N1	Tumorlokalisation distal der Trachealbifurkation
R0-Resektion unwahrscheinlich	
T3	Tumorlokalisation proximal der Trachealbifurkation
T1 N1–T2 N1	Tumorlokalisation proximal der Trachealbifurkation
R0-Resektion nicht möglich	
T4	jedes N, jede Lokalisation sowie bei Fernmetastasen bzw. zöliakalen und zervikalen Lymphknotenmetastasen

Operatives Vorgehen

Die Indikation zur primären Ösophagusresektion wird gestellt, wenn auf Grund des präoperativen Stagings eine R0-Resektion möglich erscheint. Bei fraglicher R0-Resektion muß eine operative Therapie kritisch überdacht werden. Eine palliative Resektion kann den Schluckakt zwar wiederherstellen, ist allerdings mit einem hohen Risiko verbunden. Einzelheiten siehe Plus 3.25.

Multimodale Behandlungskonzepte

Die Rolle der kombinierten adjuvanten Radio-Chemotherapie im Anschluß an eine Operation ist noch nicht hinlänglich geklärt und deshalb bisher nicht als Therapiestandard anzusehen. Ermutigend sind erste Untersuchungen über den Einsatz der Radio-Chemotherapie bei kleinen, hochsitzenden Ösophaguskarzinomen im Vergleich zur Resektion. Eindeutige Richtlinien gibt es noch nicht. Eine präoperative Radiochemotherapie kann bei lokal inoperablen Tumoren die Rate der RO-Resektionen steigern.

Palliative Behandlung

Die palliative Therapie orientiert sich an der Wiederherstellung des Schluckakts bzw. an der Behandlung von Komplikationen. Im Vordergrund stehen Bestrahlung bei Plattenepithelkarzinomen bzw. endoskopische Behandlungsverfahren von Tumorstenosen und Fisteln. Die Rolle der kombinierten Radio-Chemotherapie kann noch nicht abschließend beurteilt werden.
Die schlechte Prognose des inoperablen Ösophaguskarzinoms läßt sich durch palliative Maßnahmen nicht wesentlich verbessern. Deshalb muß sich das Ziel an der Wiederherstellung der Lebensqualität des Patienten orientieren. Im Vordergrund der Beschwerden stehen ausgeprägte Dysphagie mit Gewichtsverlust, Aspiration von Speichel, Schmerzen und ösophagobronchiale Fisteln. Die Wahl der Maßnahmen sollte individuell angepaßt werden. Eine alleinige Chemotherapie beim inoperablen Ösophaguskarzinom verlängert das Überleben nicht und ist deshalb nicht indiziert.

PLUS

3.25 Therapie des Ösophaguskarzinoms

Operative Ösophagusresektion
Nur eine vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion) führt zur Prognoseverbesserung. Eine R0-Resektion ist wahrscheinlich in den Tumorstadien T1 N0–T3 N0 und Tumorsitz distal der Trachealbifurkation bzw. T1 N0–T2 N0 proximal der Trachealbifurkation.
Bei der R0-Resektion wird eine subtotale Ösophagusresektion mit Magenhochzug unter Belassung eines zervikalen Speiseröhrenabschnitts von 4–5 cm Länge durchgeführt. Bei proximalen Tumoren wird ein transthorakales Vorgehen gewählt, bei distalen ein transmediastinales ohne Eröffnung des Thorax. Wahrscheinlich verbessert eine extensive Lymphadenektomie die Überlebensrate bei lymphknotennegativen Patienten, während lymphknotenpositive Patienten nicht von einer Lymphadenektomie profitieren. Die Mortalität der Ösophagusresektion liegt in den ersten 30 Tagen zwischen 2–15 %. Die präoperative adjuvante Bestrahlung bringt keine Erhöhung der Überlebensrate, möglicherweise sogar mehr Komplikationen.

Strahlentherapie
Die perkutane Strahlentherapie (meist 60 Gy in 30 Fraktionen innerhalb von 6–9 Wochen) war bisher die wichtigste Alternative zur Operation, da Plattenepithelkarzinome gegenüber den Adenokarzinomen strahlensensibel sind. Die Wirkung der Strahlentherapie tritt erst nach etwa 6 Wochen ein und hält selten länger als sechs Monate an, so daß sie nur den Patienten empfohlen werden kann, die statistisch eine Lebenserwartung von mehr als sechs Monaten haben. Der Nachteil besteht in der langen Hospitalphase sowie im gelegentlichen Auftreten radiogener Strikturen. Frühe, jedoch inoperable Tumorstadien profitieren von einer Radiotherapie.
Die kombinierte Radio-Chemotherapie als Palliativmaßnahme ist der alleinigen Strahlentherapie überlegen. Allerdings ist die Rate der unerwünschten Wirkungen deutlich höher. Die Ergebnisse sind stadienabhängig und in Frühstadien durchaus den Ergebnissen der Resektion vergleichbar.

Palliative Endoskopie
Die palliativen endoskopischen Therapiemöglichkeiten orientieren sich überwiegend am Lokalbefund. Tumorstenosen können dilatiert, gelasert (bei sehr kurzstreckigen Stenosen) oder durch Tuben und Stents überbrückt werden. Erfolgversprechend ist die Einlage von selbstexpandierenden Metallendoprothesen, die eine niedrige Komplikationsrate aufweisen. Vorteil der endoskopischen Methoden ist die hohe primäre Erfolgsquote innerhalb von einigen Minuten oder Stunden. Meist kann der Patient nach kurzer Zeit wieder essen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß die Patienten für den Eingriff nur eine leichte Sedierung benötigen (s. Abb. 3.44).

Verlauf und Prognose

Weniger als 40 % aller Ösophaguskarzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnose noch operabel. Die 5-Jahres-Überlebensrate operierter Patienten beträgt im T1-Stadium 48,5 %, im T2-Stadium nur noch 29,5 %. Auch der Lymphknotenbefall korreliert mit der Überlebensdauer. Patienten mit einer Tumorlänge von weniger als 2 cm zeigen die besten 5-Jahres-Überlebensraten.

Adenokarzinom

Auf einen Blick

englisch: adenocarcinoma

Adenokarzinome machen etwa ein Drittel der Ösophaguskarzinome aus. 80–90% entstehen in einer Zylinderzellmetaplasie (Barrett-Schleimhaut). Das diagnostische Vorgehen entspricht dem des Plattenepithelkarzinoms. Die Therapie besteht in einer Ösophagogastrektomie. Die Mehrzahl der Karzinome ist nicht mehr kurativ therapierbar. Strahlen- und Chemotherapie zeigten schlechte Ansprechraten. Zur Wiederherstellung der Nahrungspassage werden endoskopische Verfahren eingesetzt.

Grundlagen

Etwa ⅓ aller Ösophaguskarzinome sind Adenokarzinome, die sowohl bei der weißen Bevölkerung als auch bei Männern häufiger auftreten. Etwa 80–90% der Adenokarzinome entstehen in einer Zylinderzellmetaplasie-Schleimhaut (Barrett-Schleimhaut) des Ösophagus (s. Beitrag Präkanzerosen des Ösophagus). Bis zur Karzinomentstehung vergehen Jahre mit unterschiedlichen Zwischenstufen (Metaplasien, niedrig- und hochgradige Dysplasien). Viele dieser Patienten haben neben einer langjährigen Refluxkrankheit eine ausgiebige Alkohol- und Nikotinanamnese. Adenokarzinome, die nicht mit einem Barrett-Ösophagus assoziiert sind, entstehen in versprengten Magenschleimhautinseln im Ösophagus. Adenokarzinome im distalen Ösophagus sind oft als Ulzera in der Barrett-Schleimhaut oder als polypoide Tumoren zu erkennen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Eine eindeutige Unterscheidung zwischen Plattenepithel- oder Adenokarzinom des Ösophagus anhand der Symptomatik ist nicht möglich. Patienten mit Adenokarzinomen des distalen Ösophagus haben häufiger eine Refluxanamnese. Dysphagie und Gewichtsabnahme sind oft Zeichen eines fortgeschrittenen Tumorleidens.

Diagnostisches Vorgehen

Röntgenuntersuchung

Der Bariumbreischluck weist häufig auf eine maligne distale Ösophagusstenose hin. Die Kardia ist bei Adenokarzinomen oft nicht mehr abzugrenzen. Die Computertomographie ist nicht zur initialen Diagnostik geeignet. Sie liefert erst in zweiter Linie Aussagen über periösophageale Metastasen und über die Wanddicke des Ösophagus. Zur Evaluation des T-Stadiums ist die Computertomographie der Endosonographie unterlegen.

Endoskopie

Allein der endoskopisch geführte histobioptische Tumornachweis ist für ein Adenokarzinom beweisend.
Bei der endoskopischen Untersuchung erkennt man häufig einen zirkulär wachsenden stenosierenden Tumor mit höckeriger, nodulärer Oberfläche und starker Kontaktvulnerabilität im distalen Ösophagus. Durch die Stase des Speisebreis im proximalen Ösophagus ist die Schleimhaut nicht selten entzündlich verändert. Eine Soor-Ösophagitis kann begleitend vorliegen. Der Vorschub des Endoskops in den Magen kann auf Grund einer hochgradigen, nicht achsengerechten Stenosierung unmöglich sein. Die Passage in den Magen ist zur Bewertung der distalen Tumorausdehnung für die weitere Planung sehr wichtig. Deshalb wird bei unpassierbaren Stenosen häufig unter radiologischer Sicht eine endoskopische Bougierungsbehandlung des Tumorareals durchgeführt. Diese hat einerseits den Vorteil der Möglichkeit zur ausgiebigen Biopsieentnahme, andererseits ermöglicht sie die Durchführung einer Endosonographie (EUS). Bei primär inoperablen Tumoren kann ein Metallgitterstent eingelegt werden, was dem Patienten die sofortige Nahrungsaufnahme wieder ermöglicht.

Therapie

Schwierig und oft unmöglich ist die Unterscheidung eines Kardiakarzinoms, das in den unteren Ösophagus infiltrierend hineinwächst, von einem primär im Ösophagus (Barrett-Segment oder ektope Magenschleimhaut) entstandenen Adenokarzinom. Die chirurgische Therapie operabler Adenokarzinome besteht in der Ösophagogastrektomie, die mit einer erhöhten Mortalität und postoperativen Komplikationsrate verbunden ist. Besonders häufig sind Anastomosenstrikturen. Die Mehrzahl der Adenokarzinome ist nicht kurativ therapierbar. Die Wertigkeit einer präoperativen Radiochemotherapie zur Tumormassenreduktion bei fortgeschrittenen Karzinomen und damit die Verbesserung der Resektabilität wird derzeit überprüft. Die palliativen Behandlungsmethoden umfassen die oben geschilderte Bougierungstherapie mit Tubus- oder Metallgitterstenteinlage oder bei kleineren Tumoren eine lasergesteuerte oder photodynamische Tumorzerstörung. Ziel dieser palliativen Behandlungsmaßnahmen ist die Wiederherstellung der ösophagogastralen Nahrungspassage und damit der Lebensqualität. Die Stenteinlage kann mit relativ niedrigem Komplikationsrisiko beim sedierten Patienten ohne Narkose durchgeführt werden.

Verlauf und Prognose

Die Prognose des Adenokarzinoms ist schlecht. Bei Diagnosestellung liegen meist fortgeschrittene Tumorstadien vor. Langfristige Heilungschancen sind bei prä- und frühmalignen Läsionen beim Barrett-Ösophagus möglich, wenn diese bei einem Überwachungsprogramm auffällig werden.

Kleinzellige Karzinome

Diese Karzinome stammen von neuroendokrinen argyrophilen Zellen ab (APUDome). Die Tumoren wachsen sehr aggressiv und führen frühzeitig zur Metastasierung. Etwa 0,8–2,4% aller malignen Ösophagustumoren sind kleinzellige Karzinome. Die medianen Überlebensraten liegen bei wenigen Monaten ab Diagnosestellung.

Adenoidzystische Karzinome

Meist wachsen adenoidzystische Karzinome im mittleren Ösophagusdrittel bei älteren Männern. Die Prognose ist

schlecht. Bei Diagnosestellung finden sich häufig bereits Fernmetastasen.

Malignes Melanom

Maligne Melanome im Ösophagus sind eine Rarität. Sie machen etwa 0,1% aller Ösophagustumoren aus. Die Tumoren sind meist groß und ulzeriert, nicht selten können sie jedoch von normalem Plattenepithel bedeckt sein.

Pseudosarkom

Das Pseudosarkom ist eine seltene Tumorform des Ösophagus mit zwei unterschiedlichen, nebeneinanderliegenden Gewebsformationen. Zum einen findet sich ein in das Ösophaguslumen hineinragender polypoider Tumor aus Sarkomgewebe, zum anderen am Tumorrand plattenepitheliales Tumorgewebe.

Leiomyosarkom

Leiomyosarkome sind ausgesprochen seltene Ösophagustumoren, die durch ein langsames, oft jahrelanges Wachstum gekennzeichnet sind, was zur allmählichen Dysphagie des Patienten führt. Häufig liegen die Tumoren unterhalb des intakten Plattenepithels. Eine genaue Unterscheidung vom Leiomyom gelingt nur durch die operative Resektion. Mittlerweile wird die radikale Ösophagusresektion kritischer bewertet. Weniger radikale chirurgische Resektionen scheinen gleichwertig in ihrer Effektivität zu sein. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 20–25%.

SERVICE Erkrankungen der Speiseröhre

Literatur

Ell C, May A: Self-Expanding Metal Stents for Palliation of Stenosing Tumors of Esophagus and Cardia: A Critical Review. Endoscopy 29 (1997) 392–398

Pope CE: Acid-reflux disorders. N Engl J Med 331 (1994) 656–660
Vertiefendes Wissen zur gastroösophagealen Refluxkrankheit.

Sahm S, Caspary W (Hrsg): Gastroenterologische Onkologie: klinischer Leitfaden für Diagnostik und Therapie. Schattauer, Stuttgart 1998

Sleisenger MH, Fordtran JS: Gastrointestinal Disease. 6th ed. WB Saunders, Philadelphia 1998
Umfassende Monographie über alle Aspekte von Ösophaguserkrankungen.

Keywords

esophageal diverticulum, esophageal rings and webs, hiatal (hiatus) hernia, esophageal varices, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, precancerosis, esophageal carcinoma, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma

Ansprechpartner

Arbeitsgemeinschaft Gastroenterologische Onkologie (AGO) der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Prof. Dr. W. Schmiegel (Sprecher der AGO), Medizinische Universitätsklinik, Knappschaftskrankenhaus, In der Schornau 23–25, 44892 Bochum, Tel 0234/2993408, Fax 0234/2993409, Internet http://www.ruhr-uni-bochum.de/ago-dgvs/

Gastroösophageale Refluxkrankheit: American College of Gastroenterology, Internet http://www.acg.gi.org

Tumortherapie des Ösophaguskarzinoms: National Cancer Institute, Internet http://cancernet.nci.nih.gov

Patientenliteratur

Loebert L: Die Erkrankungen des Magens, der Speiseröhre und des Zwölffingerdarms. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-159-8
Krankheitszeichen, Untersuchungen, Behandlungsmöglichkeiten.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Dancygier H: Endoskopische Sonographie in der Gastroenterologie. Grundlagen, Untersuchungstechnik, Befunde. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-100711-7

Steiner W: Endoskopische Laserchirurgie der oberen Luftwege und Speisewege. Schwerpunkt Tumorchirurgie. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-102241-8

3.4 Erkrankungen des Magens und des Zwölffingerdarms

Wolfgang Schepp

Anomalien

Atresien und Membranen (Magen und Duodenum)

Embryonale Anlagestörungen, bei denen der Magen im Antrum oder Pyloruskanal blind endet und nicht mit dem Duodenallumen kommuniziert, werden als Atresien bezeichnet; analog dazu kommuniziert das atretische Duodenum nicht mit dem Magenlumen.
Ursache von Atresien und Membranen ist die fehlende oder unvollständige Rekanalisierung des in der embryonalen Frühphase durch Epithel verschlossenen Lumens des Magens oder Duodenums.
Komplette Atresien werden bereits bei Neugeborenen symptomatisch, inkomplette Atresien (lumenverengende, nicht aber -verschließende Membranen) dagegen meist erst im frühen Erwachsenenalter. Beide Anomalien sind häufig mit dem Down-Syndrom assoziiert. Führendes Symptom ist acholisches Erbrechen. Bei kompletter Atresie ist der Magen im Röntgenbild mit Luft überbläht, der gesamte Dünn- und Dickdarm luftfrei. Bei inkompletter Atresie kann das Antrum zwischen einer Membran und dem Pylorus endoskopisch wie ein zweiter Bulbus duodeni imponieren.
Die Behandlung der Atresie besteht in einem sofortigen chirurgischen Eingriff. Bei Magenatresie wird die das Lumen verschließende Membran exzidiert und eine Pyloroplastik angeschlossen; bei langstreckigen Magenatresien kann Gastroduodenostomie oder Gastrojejunostomie erforderlich werden. Proximale duodenale Atresien werden durch Gastrojejunostomie umgangen, distale durch Duodenojejunostomie. Eine endoskopische Alternative zur Therapie von Membranen ist die endoskopische Lasertherapie.

Magenduplikation

Die Magenduplikation ist eine Anlagestörung, die alle Wandschichten enthält und die mit oder ohne weitere Duplikationen anderer Abschnitte des Gastrointestinaltrakts auftritt. Das Duplikat kommuniziert im Regelfall nicht mit dem Magen. Die häufigsten Symptome sind Oberbauchschmerzen oder Erbrechen durch Obstruktion des eigentlichen Magenlumens; Perforation und Peritonitis sind selten. Die Behandlung besteht in chirurgischer Exzision des Duplikats. Beschwerden können auch im Erwachsenenalter auftreten.

Teratome

Teratome sind sehr seltene dysontogenetische Tumoren des Magens, die manchmal erst im Erwachsenenalter diagnostiziert werden. Radiologisch erkennbar sind Kalzifikationen, die Knochen- oder Zahnsubstanz entsprechen. Zur Behandlung der meist großen Tumoren ist häufig eine Gastrektomie erforderlich. Die Prognose ist günstig.

Malrotation

Wenn während der Embryonalentwicklung die Rotation des Zökums in den rechten Unterbauch unterbleibt, können Pars ascendens und Pars horizontalis duodeni durch mesenteriale Bänder komprimiert werden; dasselbe gilt auch, wenn die rechte Kolonflexur medial des Duodenums zu liegen kommt. Weiter kann durch eine inkomplette Rotation des Duodenums selbst das Treitz-Band rechts der Mittellinie liegen und die Pars horizontalis duodeni komprimieren. Abhängig vom Schweregrad der Symptome (galliges Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Gewichtsabnahme), kann sich die überwiegend pädiatrische Diagnose bis ins frühe Erwachsenenalter verzögern. Diagnostisch wegweisend ist der radiologische Nachweis eines luftgeblähten distendierten Magens und Duodenums; die Duodenalkompression wird radiologisch durch Doppelkontrast gesichert und chirurgisch durch Trennung der mesenterialen Bänder behoben. Häufig ist eine gleichzeitige Fixierung des malrotierten Zökums erforderlich, um einen Volvulus einschließlich der Komplikationen (Blutung, Perforation, Peritonitis, Sepsis) zu verhindern.

Arteria-mesenterica-superior-Syndrom

Die Kompression der Pars horizontalis duodeni durch die A. mesenterica superior gegen retroperitoneale Strukturen ist eine umstrittene, weil bildgebend schwer zu belegende Verdachtsdiagnose. Sie wird gestellt, wenn klinische Symptome wie bei Verschluß des Duodenums durch Membranen oder Atresie bestehen, ohne daß es einen endoskopischen Hinweis auf diese Anomalien gibt. Die radiologische Darstellung zeigt einen abrupten Kontrastmittelstopp in der Pars horizontalis duodeni mit prästenotischer Dilatation. Die Therapie ist symptomatisch (kleine, möglichst flüssige Nahrungsportionen, postprandiale Linksseitenlage), nur ausnahmsweise wird man sich zu einer Duodenojejunostomie entschließen.

Gastroduodenale Divertikel

Divertikel an der Hinterwand des Magenkorpus sind meist angeboren. Präpylorische Antrumdivertikel sind dagegen meist erworben infolge von Ulkusnarben oder prästenotischer Dilatation vor einem entzündlich oder maligne geschrumpften Magenausgang. Bei den erworbenen Magendivertikeln steht die Therapie der Ursache, also der Magenaus-

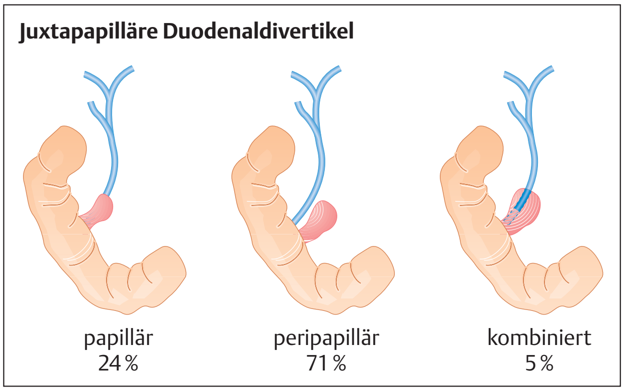


Abb. 3.47 Juxtapapilläre Duodenaldivertikel

gangsstenose, im Vordergrund. Die erworbenen Divertikel selbst, ebenso wie die angeborenen, erfordern dagegen keine spezifische Therapie. Angeborene Duodenaldivertikel liegen zumeist im Bereich der Vaterschen Papille, die sogar innerhalb eines Divertikels lokalisiert sein kann (s. Abb. 3.47). Hierbei kann es zur Behinderung des Abflusses von Galle und Pankreassekret mit Cholestase und/oder Pankreatitis kommen, vor allem, wenn sich das Divertikel mit Nahrungsresten füllt. In diesem Fall ist eine endoskopische Papillotomie indiziert; falls diese erfolglos bleibt, kann eine Choledochoduodenostomie erforderlich werden. Erworbene Duodenaldivertikel sind dagegen im Bulbus duodeni lokalisiert und Folge rezidivierender Duodenalgeschwüre. Sie sind asymptomatisch und bedürfen keiner Therapie.

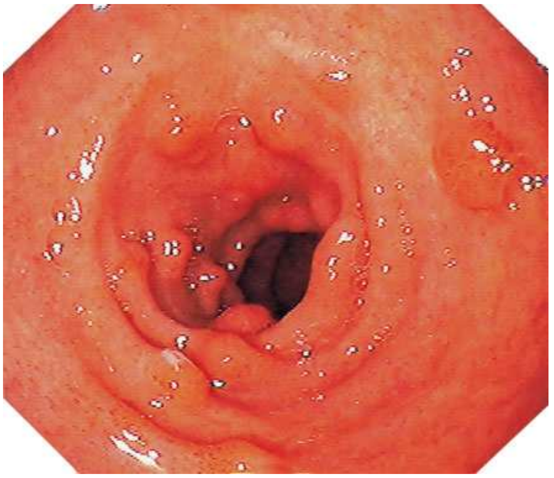


Abb. 3.48 Prograder Blick in den Bullbus duodeni; multiple winzige polypoide Läsionen, histologisch gastrale Schleimhautmetaplasien

Ektope Magenschleimhaut

Als anlagebedingte Anomalie kann sich fakultativ säureproduzierende Magenschleimhaut im Duodenum finden (s. Abb. 3.48). Sie darf nicht mit der erworbenen gastralen Metaplasie der Duodenalschleimhaut verwechselt werden, die als adaptive Reaktion auf eine chronische Säureüberladung des Duodenums zu verstehen ist, aus Schleimzellen besteht und keine Parietalzellen enthält. Säureproduzierende ektope Magenschleimhaut kann eine seltene Ursache für Ulzera und Blutungen im Zwölffingerdarm sein.

Funktionsstörungen

Siehe auch Beitrag Motilitätsstörungen/Funktionelle Syndrome.

Funktionsstörungen mit verzögerter Magenentleerung

Postoperative Magenatonie

Die postoperative Magenatonie ist durch eine Entleerungsverzögerung fester und flüssiger Nahrungsbestandteile mehrere Wochen nach einem chirurgischen Eingriff am Magen gekennzeichnet (Vagotomie mit Pyloroplastik, Antrektomie oder subtotale Gastrektomie), ohne daß eine anatomisch faßbare Obstruktion vorliegt. Der Störung liegt eine abgeschwächte antrale Motilität nach Durchtrennung antraler Vagusfasern sowie eine Abschwächung der migrierenden Motorkomplexe zugrunde, aber auch eine abgeschwächte Kontraktilität des Magenkorpus.

Magendysrhythmien

Magendysrhythmien sind Störungen der elektrischen Schrittmacherpotentiale, die sich von der Mitte der großen Kurvatur mit einer Frequenz von 3/min über die ganze Magenzirkumferenz in Richtung auf den Pylorus hin ausbreiten und Taktgeber einer geordneten propulsiven Magenmotilität sind. Ektope Schrittmacher in der Magenwand können den regulären Schrittmacher mit ihrer Frequenz überholen. Diese Störpotentiale können die orthograde Motilität schwächen, in ihrer Koordination stören und möglicherweise zu einer retrograden Motilität führen.
Primäre Dysrhythmien sind meist nur von kurzer Dauer (Sekunden bis Minuten); über ein Persistieren ist nur kasuistisch berichtet. Sekundäre Dysrhythmien können sich dagegen längerfristig manifestieren.

Symptomatik

Die Symptomatik der verzögerten Magenentleerung ist, unabhängig von ihrer Ursache, durch
- frühzeitiges Sättigungsgefühl
- Völlegefühl
- Aufstoßen
- Brechreiz
- Erbrechen meist unverdauter Nahrung

gekennzeichnet. Bezoare (Fremdkörper aus Pflanzenfasern, schlecht gekauten groben Nahrungsresten, Pilzen und Schleim) finden sich gehäuft bei der diabetischen Gastroparese mit verminderter interdigestiver Motoraktivität. Die Verzögerung der Magenentleerung und damit auch die der intestinalen Absorption von Nahrungsbestandteilen kann zu postprandialen Hypoglykämien, Mangelernährung und Gewichtsabnahme führen und die Einstellung mit Insulin erschweren. Das Intervall zwischen Insulininjektion und

Mahlzeit muß verkürzt werden, evtl. werden postprandiale Hypoglykämien nur durch Insulininjektion nach den Mahlzeiten vermieden.

Diagnostisches Vorgehen

Bildgebende Verfahren

Methode der Wahl zur Erfassung einer Magenentleerungsverzögerung ist die Szintigraphie (Gammakamera) mit flüssigen, festen oder unverdaulichen Testmahlzeiten (Technetium-99-markiert). Das Verfahren ist sensitiv und nur gering strahlenbelastend.
Kontrastmitteluntersuchungen erfassen nur weit fortgeschrittene Spätstadien mit Verzögerung der Entleerung flüssiger Nahrung (Barium-Luft-Doppelkontrast: Retention von Kontrastmittel- und Nahrungsresten in einem atonisch distendierten Magen).
Die gastrale Impedanzmessung oder die Applied-potential-Tomographie ist für den klinischen Einsatz noch nicht geeignet. Die Real-time-Sonographie ist ein elegantes quantitatives Verfahren zur Bestimmung der Magenentleerung, das jedoch bei Adipositas nur eingeschränkt verwertbar ist und nur in wenigen klinischen Zentren zur Verfügung steht.

Elektrogastrographie

Durch Elektrogastrographie können die elektrischen Schrittmacherpotentiale des Magens aufgezeichnet werden. Hierfür waren anfangs endoskopisch plazierte Saugelektroden oder chirurgisch implantierte Serosaelektroden erforderlich. Inzwischen sind transkutane Messungen durch elektronische Filterung und Signalverstärkung möglich. Dieses Verfahren eignet sich zum Nachweis von Magendysrhythmien als Ursache einer Magenentleerungsverzögerung, nicht jedoch für die Diagnose und Quantifizierung der Entleerungsverzögerung selbst.

Ergänzende Untersuchungen

Ösophagogastroduodenoskopie, um eine mechanische Obstruktion der Nahrungspassage durch Ulzera, Pylorus-Stenose oder Tumoren auszuschließen.

Therapeutisches Vorgehen

Eine Behandlung von Störungen der Magenentleerung ist nur bei entsprechender Symptomatik indiziert. Magenentleerungsstörungen bei Magendysrhythmien werden durch Prokinetika (s. Tab. 3.32) häufig nur symptomatisch gebessert, ohne die Rhythmusstörung zu beheben.

Chirurgisches Vorgehen

Läßt sich die postoperative Atonie durch Prokinetika nur unzureichend bessern, bleibt als Ultima ratio nur die operative Korrektur (Umwandlung einer Billroth-I- in Billroth-II- oder einer Billroth-II- in eine Billroth-I-Rekonstruktion des Magenausgangs, Besserung der Symptomatik in ca. 50 % der Fälle).

Endoskopisches oder chirurgisches Vorgehen

Bezoare als Folge oder Ursache einer Magenentleerungsstörung können manchmal durch die Kombination von proteolytischen (Papain) oder zellolytischen Enzymen (Zellulase) mit mukolytischen Substanzen (Acetylcystein) aufgelöst werden. Bei Versagen dieser Therapie wird der Bezoar endoskopisch entfernt. Die Verwendung eines Overtube zur Verhinderung von Aspiration oder Schleimhautverletzungen

Tab. 3.32 **Prokinetika – Wirkmechanismen und unerwünschte Wirkungen**

Substanz Dosierung Applikation	Wirk-Mechanismus	Wirkort oberer GI	Wirkort unterer GI	Dopamin-vermittelte Korpusrelaxation	Korpuskontraktionen	Antrumkontraktionen	Relaxation von Pylorus und Bulbus duodeni	Gastroduodenale Koordination	Induktion interdigestiver Phase-III-Molität	antiemetische Effekte: ZNS und peripher	unerwünschte Wirkungen
Bethanechol 4 x 25 mg/d oral, i.v.	Cholinergikum	+	+	–	↑	↓	–	–	–	–	cholinerg
Metoclopramid 4 x 10 mg/d oral, i.V.	peripherer und zentraler Dopamin-Antagonist; Verstärker cholinerger Effekte	+	(+)	↓		(↑)	↑	↑	?	+	zentralnervös induzierte irreversible Dyskinesien, reversible Hyperprolaktinämie (Glalaktorrhoe, Amenorrhoe, Impotenz)
Domperidon 4 x 20–40 mg/d oral	peripherer Dopamin-Antagonist	+	–	↓	–	↑	↑	↑	?	+	reversible Hyperprolaktinämie (Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Impotenz)
Cisaprid 3–4 x 10–20 mg/d oral	Serotonin-Antagonist; Verstärker cholinerger Effekte?	+	+	–		↑	?	?	?		–

durch die Extraktion des Fremdkörpers empfiehlt sich ebenso wie vorherige Fragmentation durch endoskopische Zangen, Schlingen, Jet-Wasserstrahl oder Laser. Falls die endoskopische Extraktion nicht gelingt oder akute Komplikationen durch den Bezoar auftreten (Perforation, Blutung, Lumenobstruktion), ist die chirurgische Entfernung indiziert. Besteht die Grundkondition (z. B. diabetische Gastroparese) weiter, die die Magenentleerungsverzögerung begünstigt hat, wird zur Prophylaxe eines Rezidivbezoars eine Dauertherapie mit Prokinetika angeschlossen.

Postoperative Syndrome

Auf einen Blick

Chirurgische Eingriffe am Magen werden als subtotale oder totale Gastrektomie zur Therapie von Magenkarzinomen oder -lymphomen durchgeführt. Nach totaler Gastrektomie wird als Ersatzmagen meist eine Jejunumschlinge hochgezogen und mit dem distalen Ösophagus anastomosiert.

Resektionen des Antrums nach Billroth I oder II wurden früher zur Therapie rezidivierender Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre durchgeführt – Indikationen, die heute zugunsten der medikamentösen Hemmung der Magensäuresekretion und der Eradikation von Helicobacter pylori verlassen sind. Bei Resektionsverfahren geht der funktionelle Verschluß des Magens durch den Pylorus verloren. Die Resektion nach Billroth I, nicht aber II erhält die Duodenalpassage durch Anastomosierung des Magenrestes mit der abgesetzten Pars superior duodeni. Bei Resektionen nach Billroth II wird dagegen der abgesetzte Stumpf der Pars superior duodeni blind verschlossen und die Pars horizontalis/ascendens duodeni zur Wiederherstellung der Nahrungspassage mit dem Magenrest anastomosiert. Durch die aus der Nahrungspassage ausgeschaltete Duodenalschlinge, in die auf der Vater-Papille Gallen- und Pankreasgang münden, gelangen Galle und Pankreassekret zur gastroduodenalen Anastomose und in die daraus abführende Jejunalschlinge.

Eine Vagotomie wird heute nur noch selten durchgeführt, und zwar ausschließlich in der Variante der proximal gastrischen (selektiven proximalen) Vagotomie (PGV, SPV). Hierbei werden selektiv die Vagusfasern durchtrennt, die den säureproduzierenden Magenfundus versorgen. Die Schonung der zum Antrum ziehenden Vagusfasern vermeidet die Magenentleerungsverzögerung durch tonische Kontraktion des Pylorus, die eine Komplikation der früher üblichen Verfahren der „trunkulären" und der selektiv-gastralen Vagotomie waren und eine Pyloroplastik als Drainageoperation bedingten. Diese entfällt bei der PGV.

Anastomosenstenose

englisch: anastomosal stenosis

Unmittelbar postoperativ kann es zu ödematösen Stenosen der Anastomose (ösophagojejunal, gastroduodenal nach Billroth I oder II) kommen; die Stenosesymptome bilden sich jedoch meist innerhalb weniger Tage zurück. Persistierende Symptome (Dysphagie und/oder Erbrechen von Nahrungsresten) bzw. erstmaliges Auftreten dieser Beschwerden zu einem späteren Zeitpunkt können durch narbige Schrumpfung der Anastomose bedingt sein. Wenn auch mit passierter Kost keine ausreichende Nahrungszufuhr erreicht werden kann und die Symptome fortbestehen, läßt sich die Anastomosenstenose durch endoskopische Dilatation beheben. Wegen der Neigung zur Restenose sind endoskopische Dilatationen oft mehrfach erforderlich. Alternativ ist eine chirurgische Korrektur der Anastomose angezeigt.

Dysphagie und Erbrechen Jahre bis Jahrzehnte nach einer Magenresektion zur Behandlung von Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren können durch ein Rezidivulkus bedingt sein (nach Billroth-I-Resektion im Restmagen, nach Billroth-II-Resektion meist auf dem Steg zwischen zu- und abführender Schlinge oder im abführenden Schenkel der Jejunumschlinge). Die Behandlung erfolgt mit Protonenpumpen-Inhibitoren über einen längeren Zeitraum oder, bei positivem Nachweis der Infektion, durch Eradikation von Helicobacter pylori.Treten die Symptome der Anastomosenstenose 10–30 Jahre nach Magenresektion wegen eines peptischen Ulkus auf, kann die Ursache auch ein Magenstumpfkarzinom sein.

Nach Gastrektomie wegen Magenkarzinom sind Dysphagie und Erbrechen von Nahrungsresten häufig das erste Symptom eines Rezidivtumors, der endo-, häufiger jedoch extraluminal wächst. Extraluminale Stenosen sind endoskopisch oft nur schwer zu passieren, die Schleimhaut ist intakt (Diagnostik: CT oder Endosonographie); eine Punktionszytologie oder -histologie ist beweisend.

Die Therapie ist meist palliativ und besteht in wiederholten Bougierungen. Mit selbstexpandierenden Prothesen wird versucht, die Nahrungspassage durch die Stenose wiederherzustellen. Oft muß die Stenose vorher endoskopisch bougiert werden. Ist technisch eine Beseitigung der Stenose nicht möglich, wird chirurgisch eine Gastroenterostomie angelegt. Alternativ kann die Nahrungszufuhr über chirurgisch angelegte perkutane Jejunalkatheter erfolgen, ggf. nach Einlage eines weiteren proximalen Katheters zur Ableitung von Speichel und Magensekret, um einer Aspiration vorzubeugen.

Syndrom der zuführenden Schlinge

englisch: afferent loop syndrome

Dieses Syndrom kann nach Billroth-II-Magenresektionen auftreten. Der postprandiale epigastrische Druckschmerz entsteht durch Überdehnung der zuführenden Schlinge im Bereich zwischen dem postbulbär abgesetzten Duodenalstumpf und der mit dem Restmagen anastomosierten Pars horizontalis/ascendens duodeni. Charakteristisch ist, daß sich die Beschwerden nach Erbrechen (gallig) schlagartig bessern. Ursachen der Überdehnung sind

- Entleerung des Mageninhalts überwiegend in die zu- statt in die abführende Schlinge
- Behinderung der Entleerung von Galle und Pankreassekret über die Anastomose in die abführende Schlinge

Auch Stenosen der abführenden Schlinge (z. B. durch ein Rezidivulkus als Ulcus pepticum jejuni) können die Entleerung der zuführenden Schlinge behindern. Die Therapie besteht in einer chirurgischen Rekonstruktion der Anastomose.

Biliärer Reflux

Synonym: Gallereflux
englisch: biliary reflux

Infolge des fehlenden funktionellen Verschlusses durch den Pylorus gelangen bei distaler Magenresektion nach Billroth-I oder -II Galle, Pankreas- und Dünndarmsekret ungehindert in den Restmagen. Vor allem postprandial, aber auch im Liegen kann das Refluat den Ösophagus erreichen. Die Patienten klagen häufig über Refluxbeschwerden und galliges Erbrechen, brennende epigastrische Schmerzen sind selten. Endoskopisch finden sich eine hyperämische, ödematös geschwollene Magenschleimhaut, Refluxösophagitis, Anämie und Gewichtsverlust. Da das Refluat alkalisch und die Säureproduktion des Restmagens meistens gering ist, sind säuresekretionshemmende Substanzen wenig hilfreich, vielmehr sind filmbildende Substanzen wie Sucralfat angezeigt. Chirurgische Korrekturen durch Anlage einer Roux-Y-Gastrojejunostomie können den Galleabfluß in den Magen vermindern, die Erfolgsrate liegt unter 50%.

Dumping-Syndrom

Das Dumping-Syndrom ist nach der überstürzten Entleerung (dumping) benannt und kann nach allen Resektionen, bei denen der Pylorus entfernt wurde, sowie nach Pyloroplastik zur Erweiterung des in situ belassenen Pyloruskanals auftreten.

Pathophysiologie

Frühdumping

Frühdumping tritt innerhalb einer Stunde postprandial auf. Große Mengen hyperosmolaren Speisebreis werden schlagartig in den Dünndarm entleert, dessen Wand dadurch überdehnt wird. Diese Dehnung wird durch den osmotisch bedingten Übertritt von interstitieller und damit letztlich intravasaler Flüssigkeit in das Darmlumen verstärkt. Die resultierende Hypovolämie wird durch die Freisetzung vasoaktiver Peptide (Substanz P, vasoaktives intestinales Peptid, Neurotensin), Kinine (Bradykinin) und biogener Amine (Serotonin) verstärkt, die eine periphere Vasodilatation bewirken. Die abdominalen, durch intestinale Dehnung und Serotonin hervorgerufenen Symptome sind Schmerzen und Durchfall, die systemischen Manifestationen Schwäche, Schwitzen, Tachykardie und Palpitationen sind vor allem Folge der aus dem Dünndarm freigesetzten vasoaktiven Substanzen.

Spätdumping

Spätdumping tritt dagegen erst in der zweiten Stunde nach dem Essen auf. Aus dem überstürzt in den Dünndarm entleerten Speisebrei werden schlagartig große Mengen Kohlenhydrate resorbiert. Die resultierende Hyperglykämie führt zu einer überschießenden Insulinsekretion. Diese wird jedoch sehr rasch inadäquat, da die Kohlenhydratresorption nach der überstürzten Magenentleerung weitaus rascher abnimmt als die Insulinsekretion. Dieses Mißverhältnis führt zu einer postprandialen Hypoglykämie, die durch die massive Sekretion von Enteroglukagon aus dem Dünndarm verstärkt wird.

Therapeutisches Vorgehen

Grundlage der Behandlung ist die Verzögerung der beschleunigten Magenentleerung. Im Vordergrund der Maßnahmen stehen

- kohlenhydratarme niedrigosmolare Nahrung
- keine Flüssigkeitsaufnahme zu den Mahlzeiten, da hyperosmolare Nahrungsbestandteile sonst noch schneller aus dem Magen entleert werden
- Hinlegen unmittelbar nach den Mahlzeiten (wirkt der Magenentleerung durch Schwerkraft entgegen)
- Zusatz von Guar oder Pektin zur Nahrung (erhöht die Viskosität des Speisebreis und verzögert die Entleerung aus dem Magen)
- Ephedrin (verhindert die hypovolämiebedingte Hypotonie)
- Octreotid (Somatostatinanalogon mit Langzeitwirkung, hemmt die Freisetzung und die Wirkung von vasoaktiven Substanzen und von Insulin)

Bei Versagen dieser Maßnahmen ist die chirurgische Umwandlung einer Billroth-I- in eine -II-Anastomose (oder umgekehrt) oder die Anlage einer Roux-Y-Gastrojejunostomie zu erwägen oder die antiperistaltische Interposition eines Jejunalsegments zwischen Magen und Duodenum. Diese Maßnahmen stellen jedoch eine Ultima ratio dar, da sich die Beschwerden des Dumping-Syndroms spontan oder unter den genannten konservativen Maßnahmen bei den meisten Patienten bessern oder völlig beheben lassen.

Diarrhoe

Diarrhoen nach subtotaler Gastrektomie sind die Folge

- einer überstürzten Magenentleerung, die zu einem beschleunigten intestinalen Transit führt
- mangelhafter Kohlenhydratresorption, da die bakterielle Kolonflora von den nichtresorbierten Kohlenhydraten profitiert
- bakterieller Fehlbesiedelung des Dünndarms

Die Therapie ist schwierig. Breitspektrumantibiotika sind selten effektiv, ebenso gallensäurenbindende Substanzen (Cholestyramin). Diätetische Maßnahmen wie die Einschränkung von Milch, Obst und Obstsäften verschaffen am ehesten eine Besserung.

Untergewicht

englisch: weight loss

Magenresektionen, aber auch proximal selektive Vagotomien führen häufig zu einer deutlichen Gewichtsabnahme. Ursachen sind vorzeitiges Sättigungsgefühl auf Grund einer verminderten Magenkapazität (Folge des chirurgisch verminderten Magenvolumens bzw. Verlust des neuralen Reflexes), Diarrhoen und Maldigestion.

Maldigestion

Die rasche Entleerung unzureichend zerkleinerter Nahrung aus dem Magen sowie der schnelle intestinale Transit des Speisebreis verhindern die adäquate Aufschlüsselung der Nahrungsbestandteile. Nach Gastrojejunostomie gelangt der Speisebrei oft vor Galle und Pankreassekret in tiefere Dünndarmabschnitte, wodurch die zeitgerechte Durchmischung (Voraussetzung für eine optimale Digestion) verhindert wird. Weitere Ursachen sind bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms durch Hypo- oder Anazidität infolge Korpusresektion, Gastrektomie oder proximal gastrale Vagotomie.

Anämie

Die Resorption von 3wertigem Eisen aus der Nahrung wird durch Reduktion in 2wertiges Eisen deutlich verbessert. Diese Reduktion wird durch Säure erleichtert und ist folglich nach Gastrektomie oder weitgehender Resektion des Magenfundus erschwert. Darüber hinaus vermindert der beschleunigte intestinale Nahrungstransit die Eisenresorption. Der mittelfristig resultierende Eisenmangel manifestiert sich zunächst in Müdigkeit und Adynamie, erst später in einer hypochromen mikrozytären Anämie, die sich bei menstruierenden Frauen früher als bei Männern manifestiert. Weitere Symptome des Eisenmangels sind brüchige Nägel, Haarausfall, Zungenbrennen oder Schluckstörungen (Plummer-Vinson-Syndrom). Die Therapie besteht in der enteralen Substitution von 2wertigem Eisen, bei Bedarf auch in der intravenösen Eisensubstitution.

Das Auftreten megaloblastärer Anämien nach subtotaler oder totaler Gastrektomie ist auf die verminderte bzw. fehlende Sekretion des Intrinsic-Factors, der in der Nahrung enthaltenes Vitamin B_{12} bindet und dessen Resorption im terminalen Ileum ermöglicht, zurückzuführen. Die neurologischen Symptome der funikulären Myelose können der megaloblastären Anämie vorausgehen. Die Therapie besteht in der lebenslangen parenteralen Substitution von Vitamin B_{12} im Abstand von 4 Wochen. Megaloblastäre Anämie und funikuläre Myelose können auch durch Folsäuremangel hervorgerufen werden (Malabsorption nach Magenresektion). Die Kombination von Folsäure- und Vitamin-B_{12}-Mangel kann bei Besiedlung der zuführenden Schlinge einer Billroth-II-Anastomose durch vitaminkonsumierende Bakterien auftreten; hier ist eine parenterale Substitution von Vitamin B_{12} und Folsäure notwendig.

Osteoporose

englisch: osteoporosis

Eine Osteoporose kann Jahre bis Jahrzehnte nach einer Magenresektion oder Gastrektomie auf Grund mangelhafter intestinaler Absorption von Kalzium und Vitamin D entstehen, für die überstürzte Magenentleerung und beschleunigter intestinaler Transit verantwortlich sind. Der Vitamin-D-Mangel kann außerdem durch die Besiedlung der zuführenden Schlinge einer Billroth-II-Anastomose mit vitaminkonsumierenden Bakterien begünstigt werden. Darüber hinaus dürfte der Verlust des in den enterochromaffin-like ECL-Zellen des Magenkorpus produzierten Peptidhormons Gastrokalzin für die verminderte Kalziumresorption und die nachfolgende Osteoporose von großer Bedeutung sein.

Gastritis

Auf einen Blick

Die Entzündung der Magenschleimhaut wird als Gastritis bezeichnet. Gastritis ist eine pathohistologische Diagnose, keine klinische oder endoskopische. Entsprechend der Vielzahl der zugrundeliegenden Ätiologien bezeichnet der Terminus Gastritis kein einheitliches, sondern ein sehr heterogenes Krankheitsbild.
Je nach klinischem Verlauf wird zwischen akuter und chronischer Gastritis unterschieden. Unter ätiologischen Gesichtspunkten ist dies jedoch unbefriedigend, da einige Gastritiden zunächst akut und anschließend chronisch verlaufen. Darüber hinaus können sich ätiologisch unterschiedliche Gastritiden in ihrer Pathogenese oder endoskopisch vollkommen oder teilweise gleichen. Der folgenden Darstellung der Gastritiden liegt daher eine im wesentlichen ätiologisch orientierte Klassifikation zugrunde (s. Tab. 3.33). Die Bezeichnung A-, B- und C-Gastritis bezieht sich auf das chronische Stadium der jeweiligen Gastritis, entsprechend der Klassifikation nach Stolte und Heilmann (1989).

Tab. 3.33 **Gastritis – Klassifikation**

akute Gastritis

akute Helicobacter-pylori-Gastritis

akute hämorrhagische/erosive Gastritis
- NSAIDs (nichtsteroidale Antiphlogistika)
- Helicobacter-pylori-unabhängige infektiöse Gastritiden

chronische Gastritis
häufig
- chronisch atrophische Gastritis (A-Gastritis)
- Helicobacter-pylori-Gastritis (B-Gastritis)
- reaktive Gastropathie (C-Gastritis)
  - NSAIDs-Gastropathie
  - Gastritis bei duodenogastralem Reflux
  - Alkoholgastritis
  - Gastritis nach oraler Einnahme von Kaliumchlorid, Eisen, Fluorid
  - Gastritis nach Zytostatika
  - Gastritis nach Strahlentherapie
  - Gastritis durch Hypoxie/Ischämie

selten
- Morbus Crohn
- Sarkoidose
- lymphozytäre Gastritis
- Morbus Ménétrier
- eosinophile Gastritis

infektiös (Helicobacter-pylori-unabhängig)
- Gastritis bei Tuberkulose
- Gastritis bei Syphilis
- phlegmonöse bzw. emphysematöse Gastritis
- Zytomegalie-Virus-Gastritis
- Herpes-simplex-Virus-Gastritis
- Candida-Gastritis
- parasitäre Gastritis

Chronisch atrophische Gastritis (A-Gastritis)

englisch: chronic-atrophic gastritis

Grundlagen

Bei der chronisch atrophischen Gastritis (3–5% aller Gastritiden) handelt es sich um eine seltene autosomal-dominant erbliche Autoimmunerkrankung mit inkompletter Penetranz, die mit der Blutgruppe A assoziiert ist und gehäuft in Nordeuropa vorkommt.

Pathophysiologie und Histologie

Endoskopisch ist die gesamte Magenschleimhaut oft regelrecht, nur bei ausgeprägter Atrophie wirkt die Korpusschleimhaut durchscheinend mit sichtbaren Blutgefäßen in der Submukosa. Das Antrum ist dagegen auch jetzt unauffällig. Histologisch findet sich eine auf das Korpus beschränkte lymphozytäre Infiltration mit Untergang der spezifischen Drüsen. Initial noch erhaltene Parietalzellen weisen kompensatorisch eine Vergrößerung ihrer sekretorischen Canaliculi auf. Parietal- und Hauptzellen werden zunehmend durch Schleimzellen ersetzt, wie sie für den Magenausgang typisch sind (pseudopylorische Metaplasie). Darüber hinaus wandeln sich Zellen der Magengrübchen in Becherzellen sowie in ausdifferenzierte absorptive und endokrine Darmzellen um (intestinale Metaplasie). Infolge des Verlustes von Parietalzellen ist die Säuresekretion vermindert. Gegenregulatorisch kommt es zu einer Hyperplasie gastrinproduzierender G-Zellen im Antrum. Durch den trophischen Gastrineffekt hyperplasieren die histaminproduzierenden ECL-Zellen im Korpus. Dieser Prozeß ist zunächst diffus, kann jedoch bis zur Entwicklung von singulären oder multifokalen ECL-Zell-Karzinoiden fortschreiten, die als noduläre oder polypöse Strukturen endoskopisch auffallen. Der trophische Effekt der Hypergastrinämie induziert fokal überschießendes Schleimhautwachstum in Form adenomatöser Korpuspolypen. Hyperplastische Korpuspolypen sind dagegen gastrinunabhängig und Ausdruck der entzündlichen Aktivität. Diese ist im Endstadium der Atrophie nur noch sehr gering. Bei der chronisch atrophischen Gastritis sind entzündliche Veränderungen in der Antrumschleimhaut selten und nur gering ausgeprägt, in dieser Lokalisation kommt es zu keiner Atrophie. Die Prävalenz von Helicobacter pylori bei der chronisch atrophischen Gastritis ist niedrig, wahrscheinlich auf Grund des neutralen intragastralen pH, der für diesen Keim

ungünstig ist und die Kolonisation mit anderen Bakterien fördert. Möglicherweise ist aber auch das metaplastische Epithel ungeeignet für die Kolonisation durch Helicobacter pylori.
Die Atrophie der Korpusschleimhaut betrifft mit den Parietalzellen den für diese Region funktionell entscheidenden Zelltyp. Er ist für die luminale Sekretion von Säure und Intrinsic-Factor verantwortlich. Demzufolge findet sich bei der chronisch atrophischen Gastritis der Korpusschleimhaut eine verminderte Säuresekretion, die bis hin zur Achlorhydrie fortschreiten und einen gegenregulatorischen Anstieg der Serum-Gastrinspiegel bedingen kann. Eine weitere Folge der Parietalzellatrophie ist die verminderte Sekretion von Intrinsic-Factor, einem Peptid, das Vitamin B_{12} bindet und für dessen Resorption im Ileum unerläßlich ist. Trotz intakter Ileumschleimhaut resultiert daher eine verminderte Resorption von Vitamin B_{12}.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Spezifische Symptome wie epigastrische Schmerzen oder Zeichen der Maldigestion infolge Achlorhydrie fehlen. Dagegen können bei manifestem Vitamin-B_{12}-Mangel Symptome der perniziösen Anämie (Müdigkeit, rasche Erschöpfbarkeit) und neurologische Defekte auftreten (Zungenbrennen, Parästhesien an Händen und Füßen, Paresen und Ataxien [„funikuläre Myelose“], Antriebsarmut, Depression).

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose einer Typ-A-Gastritis wird bioptisch-histologisch gestellt.
Pepsinogen wird im Magen in Form der Isoenzyme I und II in das Magenlumen, zu einem geringen Anteil jedoch auch ins Blut sezerniert und ist dort meßbar. Während Pepsinogen I ausschließlich in Haupt- und Schleimzellen der Korpusschleimhaut gebildet wird, stammt das Isoenzym II sowohl aus der Korpus- als auch aus der Antrumschleimhaut. Bei der chronisch atrophischen Gastritis finden sich im Serum niedrige Pepsinogen-I-Spiegel und ein niedriges Verhältnis von Pepsinogen I:II. Die Serumspiegel der Pepsinogen-Isoenzyme sowie die Hypergastrinämie sind nichtinvasive Parameter, mit denen sich das Ausmaß der Atrophie der Korpusschleimhaut beurteilen läßt. Die Bestimmung der Magensäuresekretion hat heute keine diagnostische Bedeutung mehr.
Eine perniziöse Anämie wird durch Blutbild (Megaloblasten), Schilling-Test, Autoantikörper im Serum gegen Intrinsic-Factor und H^+,K^+-ATPase erfaßt. Autoantikörper gegen Schilddrüsengewebe fallen seltener positiv aus.

Therapie

Eine kausale Behandlung der chronisch atrophischen Gastritis ist nicht bekannt. Durch parenterale Substitution von Vitamin B_{12} (1000 µg i.m. initial 1–2 x pro Woche, später alle 1–3 Monate) ist die megaloblastäre Anämie innerhalb weniger Wochen vollständig reversibel; die neurologischen Symptome bessern sich dagegen meist nur unvollständig.

Verlauf und Prognose

Das Risiko für ein Adenokarzinom vom intestinalen Typ im Magenkorpus ist durch die chronisch atrophische Gastritis gering (etwa 5fach) erhöht. Eine endoskopische Langzeitüberwachung ist daher nur bei Nachweis adenomatöser (nicht: hyperplastischer) Korpuspolypen und bei intestinaler Metaplasie vom Typ II und III sinnvoll und kosteneffektiv. Bei diesen inkompletten Metaplasien liegen gastrale Schleimzellen und Becherzellen gemischt vor, die letzteren enthalten Sialomucin (Typ II) bzw. Sulfomycin (Typ III).
Ein erhöhtes Adenokarzinomrisiko haben Typ-III-Metaplasien, nicht Typ I (komplette intestinale Metaplasie, ausschließlich sialomucinhaltige Becherzellen, keine gastralen Schleimzellen).
Eine endoskopische Langzeitüberwachung ist bei ECL-Zell-Karzinoiden indiziert. Kleinere solitäre oder vereinzelte Karzinoide sollten durch endoskopische Schlingenabtragung entfernt werden, größere werden offen chirurgisch exzidiert. Karzinoide bei chronisch atrophischer Gastritis haben ein geringeres Risiko der malignen Transformation als spontan auftretende Magenkarzinoide. Metastasen (lymphogen 9%; Fernmetastasen 2%) werden meist erst bei Primärtumoren mit einem Durchmesser > 2 cm beobachtet. Metastasierung und Symptome können durch Octreotid häufig erfolgreich kontrolliert werden.

Helicobacter-pylori-Gastritis (B-Gastritis)

Grundlagen

Epidemiologie

Helicobacter pylori ist mit 80% die häufigste Ursache der chronischen Gastritis. Die Infektion wird meist in der Kindheit erworben, bei Erwachsenen liegt die jährliche Neuinfektionsrate dagegen < 0,5%. Als Hauptrisikofaktor begünstigen beengte, hygienisch unzureichende Wohnverhältnisse während der Kindheit die Infektion, weshalb in Entwicklungsländern bereits > 80% der 10jährigen infiziert sind. In den Industrieländern hat die stetige Verbesserung des sozioökonomischen Status während der vergangenen Jahrzehnte zu einer deutlichen Abnahme der Infektionsrate in der Kindheit geführt. In diesen Ländern spiegelt der lineare Anstieg der Infektionsrate mit dem Lebensalter keine kontinuierliche Rate von Neuinfektionen wider, sondern ein Kohortenphänomen: Die zu 50% infizierten 60jährigen entsprechen einer Generation, die sich unter den schlechten hygienischen Bedingungen ihrer Kindheit in diesem hohen Prozentsatz infiziert haben.

Übertragung

Helicobacter pylori ist ein gramnegatives spiralförmiges Bakterium, das unipolar 2–6 Geißeln trägt. Für Helicobacter pylori ist kein tierisches Reservoir bekannt, in Industrieländern spielt die Übertragung durch Trinkwasser keine Rolle. Vielmehr wird der Keim von Mensch zu Mensch übertragen. Unklar ist, ob Helicobacter pylori fäkooral durch Stuhl übertragen wird, orooral über Speichel und Dentalplaque oder gastrooral durch Kontakt mit Erbrochenem oder unzureichend desinfizierten Endoskopen.
Über infektionsbegünstigende Wirtsfaktoren ist noch wenig bekannt. Möglicherweise begünstigt die relative Hypoazidität des kindlichen Magens die Infektion. Zwillingsstudien haben gezeigt, daß die Empfänglichkeit für die Infektion auch genetisch determiniert ist.
Kolonisations- und Virulenzfaktoren siehe Tabelle 3.34.

Tab. 3.34 **Kolonisations- und Virulenzfaktoren von Helicobacter pylori**

Kolonisationsfaktoren
- Begeißelung
- Urease
- P-Typ-ATPase
- Lipopolysaccharide
- antisekretorisch wirksame Proteine (?)
- Adhäsin

Virulenzfaktoren
- Lipopolysaccharid-Endotoxine
- Neutrophile-aktivierendes Protein
- Porine
- VacA
- CagA
- picA
- picB
- Hitzeschockprotein HspA, HspB

Ätiopathogenese

Verschiedene Eigenschaften von Helicobacter pylori begünstigen die Kolonisation der Magenschleimhaut (s. Plus 3.26).

Pathophysiologie

Akute Gastritis

Die Infektion ist immer von einer akuten Gastritis gefolgt (s. Plus 3.27). Helicobacter pylori dringt nur selten durch Zerstörung der tight junctions in das Epithel vor. Im Regelfall findet er sich in der epithelnahen Schleimschicht und unmittelbar auf der Schleimhautoberfläche. Die Gastritis wird also weniger duch das Bakterium selbst als durch die Virulenzfaktoren hervorgerufen, die in das Epithel abgegeben werden und gegen die sich die entzündliche Reaktion richtet. Dementsprechend gering ist die Fähigkeit des Epithels, den Keim selber spontan zu eliminieren. Der Übergang der akuten in eine chronische Gastritis ist daher die Regel. Nur 25% der Infizierten erleiden später eine Folgekrankheit der chronischen Gastritis (z.B. Ulcera ventriculi oder duodeni). Die bisherige Kenntnis der Kolonisations- und Virulenzfaktoren reicht jedoch nicht aus (s. Plus 3.26), um zwischen mehr oder weniger pathogenen Helicobacter-pylori-Stämmen unterscheiden und daraus folgern zu können, welcher Stamm antibiotisch eradiziert werden sollte und welcher als relativ harmlos ignoriert werden kann.

Chronische Gastritis

Die chronische Helicobacter-pylori-Gastritis tritt als diffuse, antral betonte Pangastritis oder als multifokale atrophische Gastritis auf. Es ist noch unklar, ob Umweltfaktoren (Diät, Rauchen, bakterieller Überwuchs) oder das Lebensalter bei Infektion mit Helicobacter pylori determinieren, in welcher der beiden Formen sich die Gastritis bei einem individuellen Patienten manifestiert.
Bei der diffusen, antral betonten Pangastritis ist das entzündliche Infiltrat in der Korpusschleimhaut weniger intensiv als im Antrum, bei Ulcus-duodeni-Patienten kann es fehlen. Diese Form der Gastritis hat keine Tendenz zur Atrophie oder Metaplasie. Dementsprechend korreliert sie nicht mit dem Ulcus ventriculi oder dem Magenkarzinom, sondern mit dem Ulcus duodeni, da die infolge antraler Entzündung gesteigerte G-Zell-Funktion die Säuresekretion des intakten Korpus stimuliert. Nach antibiotischer Sanierung der Infektion sind die entzündlichen Veränderungen innerhalb von ca. zwei Jahren vollständig reversibel, im Korpus schneller als im Antrum.

PLUS

3.26 Ätiopathogenese der Helicobacter-pylori-Infektion

Kolonisation
Die monopolare Begeißelung erlaubt es dem Bakterium, aus dem Magenlumen rasch durch die Schleimschicht bis zum Epithel vorzudringen. Dort ermöglicht ein nahezu neutraler pH dem Keim das Wachstum. Die Urease-Aktivität von Helicobacter pylori ist stärker als die der meisten anderen Bakterien. Das Enzym hydrolysiert Harnstoff zu Ammonium und CO_2. Ammoniak trägt lokal zum für das Keimwachstum förderlichen neutralen pH bei. Eine P-Typ-ATPase tauscht Ammoniak gegen H^+-Ionen aus und verhindert so, daß Helicobacter pylori an seinen basischen Stoffwechselprodukten zugrunde geht. Lipopolysaccharide und Proteine von Helicobacter pylori hemmen die Säuresekretion des Magens, die gerade im Frühstadium der Infektion die Kolonisierung der Magenschleimhaut verhindern könnte. Ein fibrilläres Glykoprotein auf der Hülle von Helicobacter pylori bindet sich als Adhäsin an spezifische Glyzerolipidrezeptoren der Schleimzellen des Magenepithels. Hierdurch verhindert der Keim, den einmal gewonnenen Kontakt zur Schleimhaut wieder zu verlieren.

Schädigung des Magenepithels
Zu den Virulenzfaktoren (s. Tab. 3.34) gehören Lipopolysaccharide mit Endotoxineigenschaften. Sie induzieren die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, zerstören Laminin und damit den Zusammenhalt des epithelialen Zellverbandes, hemmen die Schleim- und stimulieren die Pepsinogensekretion. Neutrophileaktivierendes Protein und Porine sind Oberflächenproteine, durch die Helicobacter pylori die Rekrutierung von Entzündungszellen in die Magenschleimhaut und ihre Aktivierung induziert. VacA ist ein von Helicobacter pylori gebildetes 90 kd-Protein, das die Epithelzellen durch Vakuolenbildung schädigt. Das Gen wird zwar bei allen Stämmen des Keims gefunden, von denen jedoch nur 50% das ursprüngliche Genprodukt zum zytotoxisch wirksamen Protein prozessieren können. Diese Eigenschaft korreliert weitgehend mit der Expression des Allels s1 der Signalsequenz des VacA-Gens. Etwa 60% der Helicobacter-pylori-Stämme exprimieren das CagA-Gen, das ein weiteres zytotoxisches Protein (CagA) codiert. Das CagA-Gen wird ausschließlich in Helicobacter-pylori-Stämmen exprimiert, die das Allel s1 der Signalsequenz des VacA-Gens aufweisen. Möglicherweise sind s1/CagA-positive Stämme virulenter, verursachen eine intensivere Entzündung und höhere Interleukin-8-Produktion und führen vermehrt zu Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren. Alternativ könnte CagA auch lediglich ein Marker für zwei eng hiermit assoziierte Gene (picA, picB) sein, die für die höhere Virulenz der s1/CagA-positiven Stämme verantwortlich sind. Die Bedeutung der von Helicobacter pylori exprimierten Hitzeschockproteine HspA und B ist dagegen noch unklar.

Die multifokale atrophische Form der Helicobacter-pylori-Gastritis ist dagegen durch zahlreiche kleine entzündliche, atrophische und metaplastische Herde charakterisiert. Im Initialstadium finden sich diese Herde kleinkurvaturseitig im Bereich der Übergangszone zwischen Antrum und Korpus. Im weiteren Verlauf können die Herde konfluieren und das gesamte Antrum erfassen. Die Übergangszone verschiebt sich kardiawärts, und weitere entzündlich-atrophisch-metaplastische Herde treten auch im Korpus auf.

PLUS

3.27 Pathophysiologie der akuten Gastritis

Aus dem entzündlichen Zellinfiltrat werden proinflammatorische Zytokine (Interleukin-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α, PAF) freigesetzt. Hierdurch werden Neutrophile rekrutiert und aktiviert, Sauerstoffradikale freigesetzt und eine Hochregulation von CD11 b/CD18 auf Neutrophilen induziert. Diese zeigen daraufhin eine verstärkte, durch das interzelluläre Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) vermittelte Adhärenz an Schleimhautendothelzellen. Am Ende dieser Kaskade stehen verminderte mikrovaskuläre Schleimhautperfusion und dadurch bedingte Schädigung des Epithels. Eine weitere Folge der massiven Zytokinproduktion in der infizierten Schleimhaut ist die Beeinflussung der endo- und exokrinen Magensekretion: Die Zytokine tragen wahrscheinlich zur Hemmung der Säuresekretion im Frühstadium der Infektion bei, indem sie die Histamin- und Säuresekretion der ECL- und Parietalzellen hemmen. Andererseits tragen sie zur Hyperazidität bei chronischer Gastritis im Antrum und Ulcus duodeni bei, indem sie die Somatostatinsekretion der D-Zellen hemmen und die Gastrinsekretion der G-Zellen stimulieren.

Wie bei der chronisch atrophischen Gastritis (Typ A) finden sich sowohl intestinale als auch pseudopylorische Metaplasien. Die multifokale atrophische Gastritis korreliert mit einer erhöhten Prävalenz von Ulcus ventriculi und Magenkarzinom. Ulcera duodeni sind dagegen selten, möglicherweise wegen der verminderten Säuresekretion infolge Korpusatrophie und wegen der verminderten Gastrinsekretion infolge Antrumatrophie. Eradikation von Helicobacter pylori beseitigt mittelfristig die entzündlichen Veränderungen, Atrophie und Metaplasie sind dagegen wahrscheinlich nicht reversibel.

Histologie

Die akute Helicobacter-pylori-Gastritis ist histologisch durch ein oberflächliches Neutrophileninfiltrat in der Lamina propria gekennzeichnet, daneben kann es zu degenerativen Veränderungen (Exfoliation der Deckepithelien) kommen.

Die Histologie der chronisch aktiven Helicobacter-pylori-Gastritis ist geprägt von einem entzündlichen Zellinfiltrat der Lamina propria. Die Intensität des Infiltrats aus polymorphonukleären Leukozyten, eosinophilen Granulozyten, B- und T-Lymphozyten, Monozyten und Plasmazellen korreliert eng mit der Dichte der Keimbesiedlung. Lymphfollikel sind ein typischer Befund, der bei Helicobacter-pylori-Negativen nie beobachtet wird. Aktivität und Schweregrad der Gastritis korrelieren mit der Dichte der granulozytären bzw. der lympho-plasmazellulären Infiltration.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Infektion mit Helicobacter pylori führt innerhalb von wenigen Tagen zu einer akuten Gastritis. Übelkeit, Erbrechen und heftige epigastrische Schmerzen scheinen die Ausnahme zu sein; Fieber fehlt regelhaft. Mit der akuten Helicobacter-pylori-Gastritis beginnt eine mehrmonatige passagere Hypochlorhydrie mit neutralem gastralem pH. Epidemische Infektionen sind beobachtet worden.

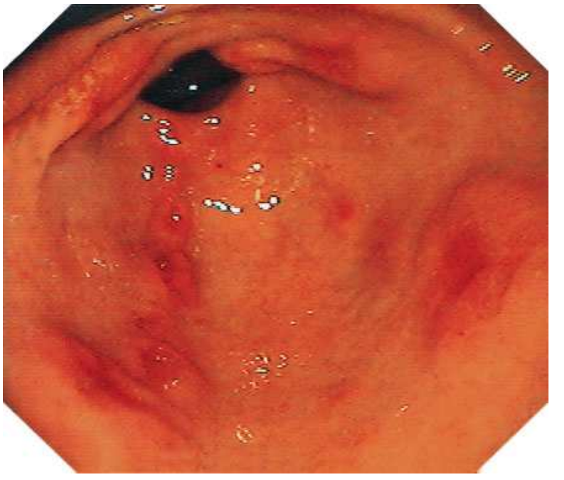


Abb. 3.49 Prograder Blick auf das Antrum; im Hintergrund erkennt man die Pylorusöffnung, den oberen Bildrand bildet die Angulusfalte der kleinen Kurvatur; straßenförmig angeordnete erhabene („komplette") Erosionen ziehen auf den Pylorus zu

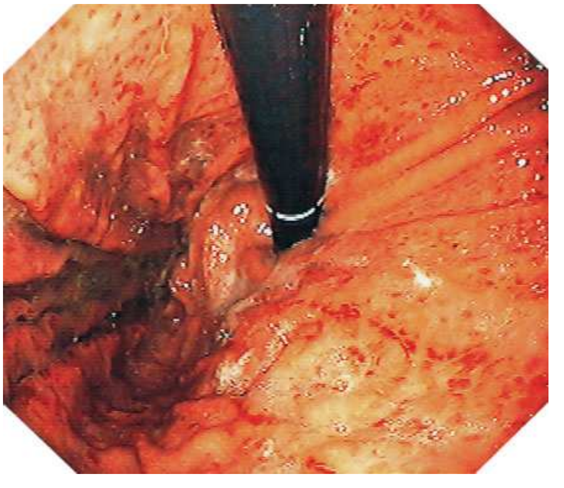


Abb. 3.50 Erosive Korpusgastritis

Normalerweise geht die akute in eine chronische Gastritis ohne typische klinische Symptome über. Bei einem Teil der Patienten, die unter einer nichtulzerösen Dyspepsie leiden, scheint die Entzündung für die Oberbauchbeschwerden verantwortlich zu sein. Der größere Teil dieser Patienten wird allerdings nach Sanierung der Infektion nicht dauerhaft beschwerdefrei.

Diagnostisches Vorgehen

Endoskopie

Die endoskopischen Befunde bei Helicobacter-pylori-Gastritis sind uncharakteristisch, häufig normal; die Diagnose wird primär histologisch gestellt. Ein feinfleckiges bis streifiges, antral betontes Erythem, flache („inkomplette") oder erhabene („komplette") Erosionen (s. Abb. 3.49 und Abb. 3.50) sind für die Helicobacter-pylori-Gastritis weder spezifisch noch beweisend. Endoskopisch sind allenfalls durchscheinende submukosale Blutgefäße als Zeichen einer ausgeprägten Schleimhautatrophie erkennbar.

Biopsie

Die Diagnose der Helicobacter-pylori-Gastritis wird bioptisch-histologisch gestellt. Mangels spezifischer endoskopischer Zeichen müssen Biopsien auch aus unauffälliger Schleimhaut entnommen werden. Hierfür wird sowohl das Antrum als auch das Korpus biopsiert, da unter antisekretorischer Therapie oder bei fortgeschrittener Atrophie oder Metaplasie des Antrums Helicobacter pylori häufig nur noch im Korpus nachweisbar ist. Aus Antrum (2–3 cm oral des Pylorus) und Korpusmitte werden je 2 Biopsien entnommen, jeweils eine von der Vorder- und eine von der Hinterwand, um herdförmige Infektionen zu erfassen. Optional ist eine weitere Biopsie aus dem Angulus, um dort häufigere atrophische und metaplastische Herde in der Übergangszone zwischen Antrum und Korpus zu erfassen. Darüber hinaus werden alle endoskopisch auffälligen Läsionen biopsiert. An Biopsien aus der kleinen Kurvatur wird das Ausmaß einer Atrophie überschätzt, da die Schleimhaut hier schon physiologischerweise dünner ist.
Durch intravitale endoskopische Spray-Färbung der Magenschleimhaut mit Methylenblau lassen sich intestinale Metaplasien nachweisen (atrophische Areale).

Das weitere diagnostische Vorgehen entspricht der Diagnostik bei Ulcus ventriculi bzw. duodeni.

Therapie

Eine Helicobacter-pylori-Gastritis allein ist keine Indikation zur Sanierung der Infektion. Ausnahmen: ausgeprägte erosive Gastritis und Bulbitis, Therapie mit NSAIDs und ein gastrales MALT-Lymphom im Stadium IE1 (in Studien). Die Therapie der Helicobacter-pylori-Gastritis zur Prophylaxe des Magenkarzinoms ist nicht indiziert. Einzelheiten zur Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion durch Kombination eines Säuresekretionshemmers mit zwei Antibiotika siehe Abschnitt Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni. Eine neue Perspektive stellen möglicherweise spezifische Inhibitoren der P-Typ-ATPase von Helicobacter pylori dar. Diese Substanzen sollen die Entsorgung von Ammoniak aus dem Keim blockieren, so daß er an seinem basischen Stoffwechselprodukt zugrunde geht. Eine weitere Zukunftsperspektive ist die therapeutische Impfung.

Reaktive Gastropathie (C-Gastritis)

Veränderungen der Magenschleimhaut durch chemische (Antiphlogistika, andere Pharmaka, Gallensäuren, Pankreassekret) oder physikalische Noxen (Radiatio) oder als Reaktion auf eine Hypoxie der Magenschleimhaut (s. Tab. 3.35). Charakteristisch ist die geringe Intensität entzündlicher Zellinfiltrate in der Mukosa. Der Anteil der reaktiven Gastropathien an chronischen Gastritiden beträgt ca. 10–15 %.

Tab. 3.35 **Reaktive Gastropathie – Ursachen**

nach distaler Magenresektion
- duodenogastraler Reflux von Gallensäuren
- Pankreassekret

chemische Noxen
- NSAIDs
- Alkohol
- orale Medikation von Kaliumchlorid, Eisen, Fluorid
- Zytostatika (oral, systemisch)
- Strahlentherapie

Hypoxie/Ischämie der Magenschleimhaut
- Intensivpatienten (Beatmung)
- Vaskulitis
- Purpura Schoenlein-Henoch
- Amyloidose

NSAIDs-Gastropathie

englisch: NSAIDs gastropathy
Abkürzung: NSAIDs

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz der NSAIDs-Gastropathie ist nicht genau bekannt. Schätzungsweise zeigen 10–45 % aller mit NSAIDs behandelten Patienten endoskopisch sichtbare Schädigungen der Magenschleimhaut. NSAIDs erhöhen die Prävalenz der Helicobacter-pylori-Infektion nicht. Mehr als 50 % der älteren Patienten mit NSAIDs-Gastropathie weisen eine Infektion durch Helicobacter pylori auf.

Ätiopathogenese

Antiphlogistika schädigen die Magenschleimhaut direkt durch topische Effekte und indirekt durch Eingriffe in den Eikosanoidstoffwechsel (s. Plus 3.28). NSAIDs und Helicobacter pylori können unabhängig voneinander die Magenschleimhaut schädigen. Wahrscheinlich verstärken sich beide wechselseitig, so daß NSAIDs bei Helicobacter-pylori-Infizierten rascher und zahlreicher Erosionen induzieren als bei Nichtinfizierten.

PLUS

3.28 Pathogenese der NSAIDs-Gastropathie

Direkte Schädigung
Saure Antiphlogistika wie beispielsweise Salizylate akkumulieren in den Magenschleimhautzellen. Sie hemmen deren Energiegewinnung durch oxidative Phosphorylierung und vermindern die Hydrophobizität des Magenschleims, so daß luminale Noxen (H^+, Pepsin, Gallensäuren) zum Epithel vordringen und es schädigen können. Durch Hemmung der Zyklooxygenase vermindern NSAIDs die Produktion protektiver Prostaglandine (PGE_2, PGI_2) in der Magenschleimhaut. Gleichzeitig steigt die mukosale Produktion proinflammatorischer Zytokine (TNF-α, LTB_4, PAF). Diese NSAID-Effekte führen zu einer vermehrten Expression von ICAM-1, wodurch es zu einer gesteigerten Adhärenz von Neutrophilen an das Endothel kapillarer Schleimhautgefäße im Magen kommt. Die Neutrophilen ballen sich zu „weißen Thromben" zusammen. Aus diesen werden O_2-Radikale und Proteasen freigesetzt, die das Endothel schädigen und dadurch die Perfusion vermindern. Auch mechanisch führt die Verlegung der kapillaren Schleimhautgefäße durch „weiße Thromben" zur Minderperfusion und Hypoxie der Schleimhaut. Dies ist die gemeinsame Endstrecke der Mechanismen, durch die NSAIDs schließlich Erosionen und Ulzera der Magenschleimhaut auslösen.

Indirekte Schädigung
Salizylate, Indometacin, Ketoprofen, Tolmetin und Meclofenamat schädigen die Magenschleimhaut bis zu 15fach stärker als Sulindac, Naproxen, Diclofenac, Ibuprofen und Salsalat. Es ist noch offen, ob diese Unterschiede durch das Verhältnis bedingt sind, in dem diese NSAIDs die Isoenzyme1 (COX-1) und 2 (COX-2) der Zyklooxygenase hemmen. Möglicherweise hemmen COX-2-selektive Antiphlogistika selektiv die Produktion proinflammatorischer Prostaglandine durch dieses Isoenzym und schonen die Produktion protektiver Prostaglandine durch COX-1. Derzeit klinisch einsetzbare NSAIDs bevorzugen COX-2 beim Menschen in vivo jedoch erst 70–100fach gegenüber COX-1, sind also nicht eigentlich COX-2-selektiv. Die Bedeutung COX-2-selektiver NSAIDs für die magenschonende antiphlogistische Therapie ist also noch offen.

Histologie

Histologisch findet sich im Gegensatz zur Helicobacter-pylori-Gastritis nur ein geringes entzündliches Zellinfiltrat der Magenschleimhaut, vorwiegend mit Neutrophilen. Charakteristische Befunde sind ausgeprägte foveoläre Hyperplasie, Ödem der Lamina propria, Dilatation der Schleimhautkapillaren, Vermehrung der glatten Muskelfasern in der Lamina propria und verminderter Schleimgehalt der Schleimzellen des Drüsenhalses. Im eigentlichen Sinne liegt also keine Gastritis, sondern eine Gastropathie vor. Der histologische Befund einer chronisch aktiven Gastritis bei älteren NSAIDs-Patienten ist demnach stets durch eine koexistente Helicobacter-pylori-Infektion bedingt. Erosionen bleiben auf die Mukosa beschränkt und durchbrechen nicht die Muscularis mucosae.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Sowohl akute als auch chronische NSAIDs-Gastropathien verlaufen sehr häufig asymptomatisch, möglicherweise auf Grund des analgetischen Effektes der Substanzen. Im Rahmen einer akuten erosiven hämorrhagischen Gastritis kann eine obere gastrointestinale Blutung das erste und einzige Symptom sein. Hierbei kann es zu profusen lebensbedrohlichen Blutungen kommen, bei denen die zusätzliche Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion durch NSAIDs eine Rolle spielt. Die Blutung kann diffus und ohne endoskopisch nachweisbare umschriebene Blutungsquelle sein. Die chronische NSAIDs-Gastropathie kann Ursache einer hypochromen Anämie bei okkultem Blutverlust sein.

Diagnostisches Vorgehen

Endoskopie
Eine endoskopische Diagnostik ist nur bei symptomatischem Verlauf (Schmerzen, akute oder chronische Blutung) indiziert. Biopsien werden vor allem wegen der Frage nach koexistenter Infektion mit Helicobacter pylori entnommen. Das typische endoskopische Bild der durch NSAIDs geschädigten Magenschleimhaut ist durch das Nebeneinander multipler akuter Erosionen und petechialer subepithelialer Blutungen gekennzeichnet (s. Abb. 3.51). Diese Veränderungen sind schon nach wenigen NSAIDs-Dosen endoskopisch sichtbar, oft bereits wenige Stunden nach der ersten Einnahme. In diesem frühen Stadium sind die Erosionen auf Korpus und Fundus beschränkt, im weiteren Verlauf breiten sie sich über die gesamte Schleimhaut aus. Typisch ist die extrem schnelle Reepithelialisierung innerhalb weniger Stunden.

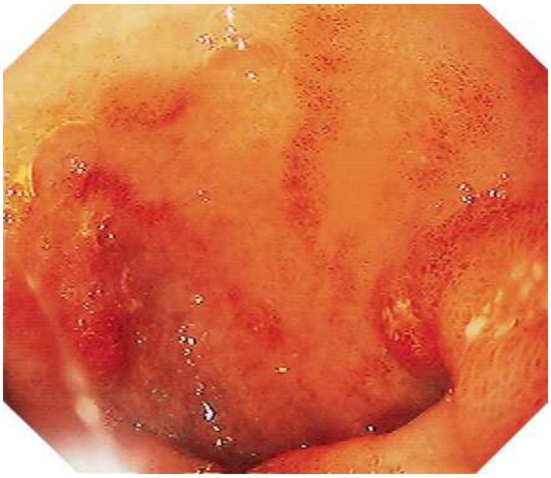


Abb. 3.51 Prograder Blick in den Bulbus duodeni; straßenförmig angeordnete Rötungen und Erosionen unter Einnahme von ASS

Therapie

Bei symptomatischer NSAIDs-Gastropathie muß zunächst die Indikation für die Antiphlogistika überprüft werden. Diese müssen nach Möglichkeit abgesetzt, in ihrer Dosis reduziert oder auf ein weniger ulzerogenes Präparat (Ibuprofen, Diclofenac) umgestellt werden. Unter Einsatz von Protonenpumpenhemmern bilden sich die Erosionen meist rasch zurück.

Diffuse Magenblutungen ohne umschriebene Blutungsquelle sind eine weitere Indikation für Protonenpumpenhemmer, initial meist intravenös. Diffuse Blutungen werden zusätzlich endoskopisch verschorft (Argon-Beamer). Umschriebene Blutungsquellen lassen sich endoskopisch durch Unterspritzung mit Suprarenin stillen. Bei Helicobacter-pylori-positiver NSAIDs-Gastropathie sollte die Behandlung von Blutungskomplikationen immer durch die Sanierung der Infektion ergänzt werden (Kombination von Protonenpumpenhemmern und Antibiotika).

Prophylaxe

Vor allem ältere Patienten (>60 Jahre) mit Ulkusanamnese sollten mit Beginn der NSAIDs-Therapie prophylaktisch Protonenpumpenhemmer oder Prostaglandinderivate erhalten; H_2-Rezeptorantagonisten sind weniger effektiv. Eine Helicobacter-pylori-Infektion sollte vor Beginn einer Behandlung mit NSAIDs antibiotisch saniert werden, auch wenn dadurch die NSAIDs-Gastropathie sowie ihre Komplikationen nicht verhindert werden. Das zusätzliche, durch den Keim bedingte Ulkus- und Blutungsrisiko wird dagegen durch Sanierung der Infektion beseitigt.

Seltene Gastritisformen

Der Anteil dieser ätiologisch sehr unterschiedlichen Krankheitsbilder (s. Tab. 3.33) an chronischen Gastritiden liegt unter 5%.

Helicobacter-pylori-unabhängige infektiöse Gastritiden

Diese Gastritiden (s. Tab. 3.33) finden sich gehäuft bei Immunsuppression (ältere Patienten, Alkoholiker, AIDS, nach Organtransplantation, Chemotherapie) und sind bis auf die CMV-Gastritis und die Gastritis bei AIDS sehr selten. Eine bakterielle phlegmonöse Gastritis nach endoskopischer Intervention (z. B. Polypektomie) ist eine Rarität.

Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni

Auf einen Blick

Synonym: Magen-, Zwölffingerdarmgeschwür
englisch: gastric, duodenal ulcer

Die Symptome von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren ähneln sich nicht nur untereinander, sondern decken sich auch mit denen anderer abdominaler Krankheiten. Daher kann auf Grund der Symptomatik allein weder auf eine Ulkuskrankheit geschlossen werden noch eine Differenzierung zwischen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür erfolgen.

Grundlagen

Epidemiologie

Das Ulcus ventriculi ist mit einer Prävalenz von 0,3% und einer jährlichen Inzidenz von 50 : 100000 Einwohnern seltener als das Ulcus duodeni (Prävalenz 1,4%, jährliche Inzidenz 150 : 100000 Einwohner). Magengeschwüre sind bei Frauen und Männern gleich häufig, das Zwölffingerdarmgeschwür betrifft Männer 3,5 mal häufiger als Frauen. Das Maximum der altersspezifischen Erkrankungshäufigkeit liegt für das Ulcus ventriculi bei den 60–65jährigen, für das Ulcus duodeni erst bei den 75–80jährigen. Erstgradige Verwandtschaft zu Ulkuspatienten, Blutgruppe 0 und fehlende Sekretion der Blutgruppenantigene AB in den Speichel steigern das Erkrankungsrisiko für beide Formen der Ulkuskrankheit etwa um das 1,5fache.

Ätiopathogenese

Helicobacter-pylori-Infektion

Die Infektion mit Helicobacter pylori ist inzwischen als der bedeutendste ulzerogene Faktor anerkannt. Dies widerspricht nicht früheren Erkenntnissen, die die Magensäure ins Zentrum der Ätiologie der Ulkuskrankheit gestellt hatten. Vielmehr werden viele Anomalitäten der Säuresekretion bei Ulkuspatienten erst durch die Infektion und ihre Folgen erklärbar (s. Plus 3.29).

Helicobacter pylori findet sich in der Antrumschleimhaut von 95% der Patienten mit Ulcus duodeni und von 70% der Patienten mit Ulcus ventriculi. Werden von den letzteren diejenigen außer Betracht gelassen, die NSAID einnehmen, findet sich die Infektion auch in über 90% der Patienten mit Magengeschwür. Gegenüber Nichtinfizierten steigert die Infektion das Ulkusrisiko vierfach, bei Beschränkung der Infektion auf das Antrum sogar 25fach. Die Dichte der Besiedlung der Antrumschleimhaut mit Helicobacter pylori korreliert eng mit der entzündlichen Aktivität der chronischen B-Gastritis und bestimmt wahrscheinlich wesentlich die Ulkusinzidenz. Sanierung der Infektion fördert die Ulkusheilung und verhindert die sonst üblichen Rezidivgeschwüre zuverlässig. Während diese epidemiologischen Daten die Kausalität der Infektion für die Ulkuskrankheit belegen, ist andererseits gesichert, daß nur etwa 25% aller Helicobacter-pylori-Infizierten im Verlauf ihres Lebens jemals an einem Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür erkranken. Die Infektion ist also eine notwendige, jedoch nicht hinreichende Voraussetzung für die Ulkuskrankheit. Es ist offen, ob stammspezifische Virulenzfaktoren des Keims oder Wirtsfaktoren, z. B. genetische Prädisposition, darüber entscheiden, ob ein Infizierter lediglich eine chronische Gastritis oder darüber hinaus eine Ulkuskrankheit entwickelt.

PLUS

3.29 Auswirkungen der Helicobacter-pylori-Infektion

Die durch Helicobacter pylori induzierte Gastritis vermindert die Dichte somatostatinproduzierender D-Zellen der Magenschleimhaut. Die resultierende drastische Reduktion der Somatostatinproduktion kann anhand sinkender Expression der spezifischen m-RNA bis auf Transkriptionsebene nachgewiesen werden. Verantwortlich für die verminderte Somatostatinproduktion sind wahrscheinlich die Zytokine (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNFα), die aus dem entzündlichen Zellinfiltrat in der Magenschleimhaut freigesetzt werden. Somatostatin ist ein parakriner Inhibitor der Gastrin- und Säuresekretion der G- und Parietalzellen der Magenschleimhaut. Dies erklärt, warum seine verminderte Produktion zu Hypergastrinämie und Hyperazidität führt, die sowohl unter basalen Bedingungen als auch postprandial nachweisbar sind. Physiologischerweise wird durch nahrungsbedingte Dehnung der Magenwand die Gastrin- und konsekutiv die Säuresekretion gesteigert. Eine überschießende Sekretion wird verhindert, indem Säure zur Freisetzung des Inhibitors Somatostatin führt. Diese somatostatinvermittelte Feedbackhemmung der Gastrinsekretion ist ein Kontrollmechanismus, der durch die Helicobacter-pylori-Gastritis beeinträchtigt wird. Die Hypergastrinämie wird durch die direkte Stimulation der G-Zellen durch Zytokine noch verstärkt.

Diese Störungen der endokrinen Kontrolle der Säuresekretion durch die Helicobacter-pylori-Gastritis erklären zahlreiche lange bekannte Befunde bei Patienten mit Ulcus duodeni. Bis zu 50% dieser Patienten weisen eine erhöhte Parietalzellmasse auf, wahrscheinlich auf Grund des trophischen Effekts von Gastrin, das ein potenter Wachstumsfaktor für die Korpusschleimhaut ist. Die erhöhte Parietalzellmasse erklärt die bei Ulcus-duodeni-Patienten gegenüber Gesunden gesteigerte Säuresekretion nach Stimulation mit Gastrin, Histamin oder einem Pepton-Testmahl. Bei den Patienten ist die totale Sekretionsrate pro 24 h doppelt so hoch wie bei Gesunden, vor allem auf Grund einer gesteigerten nächtlichen Säuresekretion. Diese gilt als besonders ulzerogen, weil sie während der nächtlichen Nüchternperiode nicht durch Nahrung gepuffert wird. Die fehlende Feedbackhemmung wird daran erkennbar, daß trotz der gesteigerten Säuresekretion bei Patienten mit Duodenalulkus die Serum-Gastrinspiegel nicht erniedrigt sind. Die postprandialen Spiegel sind sogar höher als bei Gesunden.

Zusätzlich zur vermehrten Säuresekretion führt bei Ulcus-duodeni-Patienten eine beschleunigte Magenentleerung zur Überladung des Bulbus duodeni mit Magensäure. Auch diese Motilitätsstörung ist wahrscheinlich durch die Verminderung der gastralen Somatostatinproduktion im Rahmen der Helicobacter-pylori-Gastritis bedingt. Hierdurch scheint die Rückkoppelung gestört zu werden, durch die nach duodenaler Ansäuerung die Magenentleerung physiologischerweise verzögert wird. Weitere Ursachen einer Übersäuerung des Bulbus sind retrograde Peristaltik und eine mangelhafte Koordination der propulsiven antro-duodenalen Motilität, durch die die Kontaktzeit der Duodenalschleimhaut zur Säure verlängert wird.

Schließlich ist bei Ulcus-duodeni-Patienten die lokale Säureneutralisation im Bulbus duodeni eingeschränkt, da in ihrer Duodenalschleimhaut die Produktion von Prostaglandinen vermindert ist, die die duodenale Bikarbonatsekretion stimulieren. Durch die verminderte Produktion von Prostaglandinen ist auch deren mukosaprotektive Wirkung eingeschränkt, so daß die mit einem Säureüberschuß konfrontierte Duodenalschleimhaut ihre Integrität nicht mehr aufrechterhalten kann. Sie versucht dies durch gastrale Metaplasien zu kompensieren. Hierbei handelt es sich um multiple kleine Areale histologisch typischer Magenschleimhaut, die primär im Duodenum nicht vorkommt, sondern sekundär als Reaktion auf die Säureüberladung des Bulbus duodeni entstanden ist. Der physiologische Sinn der Metaplasie liegt darin, daß die magentypischen Schleimzellen niedrigen pH-Werten weit besser standhalten als das autochthone Duodenalepithel. Nahezu 100% der Ulcus-duodeni-Patienten weisen gastrale Metaplasien im Bulbus duodeni auf, die bei 50% durch Helicobacter pylori besiedelt sind. Die gastrale Metaplasie als physiologisch sinnvolle Reaktion gegen die duodenale Säureüberladung erweist sich also als „trojanisches Pferd", durch das dem auf magentypische Schleimzellen angewiesenen Keim die Besiedlung des Duodenums erst ermöglicht wird.

Der Keim kann durch seine toxischen Produkte die metaplastische Magenschleimhaut im Duodenum direkt schädigen. Ein stammspezifisches Zytotoxin ist das vakuolisierende Antigen (VacA). Gemeinsam hiermit wird fast immer das zytotoxinassoziierte Antigen (CagA) exprimiert. Beide Proteine finden sich in nahezu allen Helicobacter-pylori-Stämmen bei Ulkuspatienten, jedoch auch bei 70% der Infizierten, die lediglich eine chronisch-aktive Gastritis ohne Ulkus aufweisen. Diese Antigene erlauben also keine Unterscheidung zwischen obligat ulzerogenen und harmlosen Helicobacter-pylori-Stämmen, sondern weisen lediglich auf ein erhöhtes Ulkusrisiko hin.

Stammunspezifische Produkte sind proteolytische Bestandteile von Helicobacter pylori, die die Schleimschicht abbauen oder für luminale Noxen durchlässiger machen, ferner NH_4Cl, ein zelltoxisches Reaktionsprodukt, das aus NH_3 entsteht, welches die Urease des Keims aus dem Harnstoffangebot aus der entzündeten Mukosa produziert. Die Phospholipase A_2 des Keims vermindert die hydrophoben Eigenschaften des Magenschleims und bildet das zelltoxische Lysolezithin. Die Alkoholdehydrogenase von Helicobacter pylori schädigt die Mukosa durch ihr Reaktionsprodukt Acetaldehyd. Der Keim produziert Platelet-activating-Factor, ein Phospholipid, das die Blutgefäße der Magenschleimhaut schädigt, ulzerogen wirkt und die Infiltration von Neutrophilen in die Magenschleimhaut fördert. Helicobacter pylori aktiviert das entzündliche Zellinfiltrat in der metaplastischen Schleimhaut, aus dem vermehrt zelltoxische freie O_2-Radikale freigesetzt werden. Die durch diese Vielfalt der Mechanismen angegriffene Schleimhaut kann der Säureüberladung des Bulbus duodeni nicht mehr standhalten, zumal Helicobacter pylori die duodenale Bikarbonatsekretion und dadurch die lokale Pufferkapazität vermindert. Am Ende dieser Kausalkette steht das Ulcus duodeni, das durch Säure als permissivem Faktor in einer durch Helicobacter vorgeschädigten gastral-metaplastischen Schleimhaut entsteht.

Bei Patienten mit Ulcus ventriculi nimmt die durch Helicobacter pylori induzierte Gastritis einen anderen Verlauf als beim Zwölffingerdarmgeschwür. Es ist offen, ob hierfür stammspezifische Faktoren des Keims verantwortlich sind oder Wirtsfaktoren wie die genetisch determinierte Größe der Korpusschleimhaut oder das Lebensalter des Patienten zum Zeitpunkt der Infektion. Die zunehmende Intensität der Entzündung im Antrum schädigt die Schleimhaut und schafft dort die Voraussetzung für Ulzerationen. Bei diesen Patienten mit Geschwüren im distalen Magen liegen Säuresekretion und Serumgastrinspiegel meist im Normbereich, lediglich bei unmittelbar präpylorischen Geschwüren sind sie erhöht. Es ist offen,

warum die diffuse Gastritis Geschwüre induziert, die vorzugsweise kleinkurvaturseitig auf der Angulusfalte lokalisiert sind. Möglicherweise wird hier eine besonders hohe lokale Säurebelastung durch die auf den Angulus zulaufenden Schleimhautfalten erzielt. Andere hypothetische Erklärungen sind erhöhte Wandspannung und schlechtere lokale Durchblutung durch ein zirkuläres Muskelbündel oder unzureichende Anastomosen der Schleimhautgefäße.
Im weiteren Verlauf überschreitet die Gastritis das Antrum, erfaßt den Korpus, induziert auch hier Ulzera und führt allmählich zur Schleimhautatrophie. Für diese Patienten mit proximalen Magengeschwüren ist eine verminderte Säuresekretion typisch, die bis zur Achlorhydrie reichen kann. Ursächliche Faktoren hierfür sind Parietalzellverlust, intestinale Metaplasie der Korpusschleimhaut, ferner Phospholipidprodukte von Helicobacter pylori und aus dem entzündlichen Mukosainfiltrat freigesetzte Zytokine (IL-1, TNFα), die die Parietalzellen hemmen. Gegenregulatorisch können die Serumgastrinspiegel erhöht sein.
Nach Sanierung der Helicobacter-pylori-Infektion durch geeignete Medikamente sind die entzündlichen Schleimhautschäden und die Veränderungen der endo- und exokrinen Magensekretion reversibel. Hierdurch wird ihre ätiologische Bedeutung für die Ulkuskrankheit unterstrichen. Immunhistochemisch wird wieder eine regelrechte D-Zell-Dichte gefunden, die gastrale Somatostatinproduktion einschließlich ihrer spezifischen mRNA renormalisiert sich, ebenso Serumgastrinspiegel und Säuresekretion. Die letztere kehrt bei Ulcus-duodeni-Patienten freilich erst 6–12 Monate nach Keimeradikation zu Normalwerten zurück. Wahrscheinlich ist dieses Intervall erforderlich, um die unter dem trophischen Effekt der Hypergastrinämie bei Helicobacter-pylori-Gastritis aufgebaute Parietalzellmasse zu reduzieren.

Helicobacter-pylori-unabhängige Faktoren

Erhöhter Vagotonus: Gesteigerter Vagotonus könnte eine weitere Ursache der Hyperazidität bei einigen Patienten mit Ulcus duodeni sein. Dieser stimuliert die Säuresekretion sowohl direkt über cholinerge Rezeptoren auf den Parietalzellen als auch indirekt über solche auf G- und histaminproduzierenden Zellen der Magenschleimhaut.

Zollinger-Ellison-Syndrom: Patienten mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom, die aus endokrinen Tumoren (Gastrinom) exzessive Mengen des Hormons Gastrin sezernieren, weisen eine massiv gesteigerte Säuresekretion auf. Bei diesen Patienten treten multiple, sehr große (> 2 cm) Ulzera nicht nur in Magen und Bulbus duodeni auf, sondern auch in ungewöhnlichen Lokalisationen (Ösophagus, distales Duodenum, Jejunum). Wohl infolge der massiven Säureproduktion wird der Magen dieser Patienten nicht von Helicobacter pylori kolonisiert, so daß diese Ulzera ausschließlich säurebedingt sind.

NSAID: Nach Helicobacter pylori ist die Einnahme von NSAID der wichtigste ulzerogene Faktor. Verschreibungen von NSAID haben in Deutschland während der letzten 10 Jahre gerade bei den über 65jährigen um 25 % zugenommen. Ältere Patienten haben das größte Risiko für Ulkuskomplikationen, die sich nach zunächst schmerzlosem Verlauf plötzlich mit einer Blutung oder Perforation klinisch manifestieren. Bei älteren Patienten steigern NSAID das Ulkusrisiko 25fach. Insgesamt beträgt die Punktprävalenz von Erosionen und Ulzera 60 % aller NSAID-Patienten, bei Langzeittherapien mit NSAID beträgt die Prävalenz chronischer Ulzera 10–30 %. Kortikosteroide scheinen für sich allein keinen ulzerogenen Effekt zu haben, solange sie kürzer als 30 Tage oder in einer Gesamtdosis von weniger als 1 g eingenommen werden. Die Komedikation mit Kortikosteroiden steigert jedoch die ulzerogene Wirkung von NSAID. Antiphlogistische Therapie steigert die Prävalenz von Magen-, nicht jedoch von Zwölffingerdarmgeschwüren. Pathogenese siehe Plus 3.30.
NSAID erhöhen die Prävalenz der Helicobacter-pylori-Infektion nicht. Es ist offen, ob NSAID und Helicobacter pylori voneinander unabhängige, additive oder einander potenzierende ulzerogene Faktoren sind. Dementsprechend ist umstritten, ob Ulzera und Ulkuskomplikationen bei Helicobacter-pylori-positiven NSAID-Patienten häufiger sind als bei Helicobacter-pylori-negativen.

Schleimhauthypoxie: Blutende Ulzera (Streßulzera) treten vor allem bei Intensivpatienten auf, die über mehr als 4 Tage beatmungspflichtig sind, eine eingeschränkte zelluläre oder plasmatische Blutgerinnung aufweisen oder eine protrahierte schockbedingte Hypotension. In dieser Risikogruppe finden sich viele Patienten mit Sepsis, Multiorganversagen, schwerem Schädelhirntrauma und ausgedehnten Verbrennungen. Streßulzera sind im Magenkorpus häufiger als im Antrum oder Duodenum. Ätiologisch steht die unzureichende Versorgung der gastroduodenalen Schleimhaut mit oxygeniertem Blut im Vordergrund. Die Säuresekretion ist bei diesen Patienten meist reduziert. Dennoch ist sie ein permissiver ätiologischer Faktor in der Streßulkusgenese, da die hypoxisch geschädigte Schleimhaut sogar durch eine reduzierte Säuresekretion geschädigt wird. Es ist noch unklar, ob Helicobacter pylori in der Streßulkusgenese von Bedeutung ist.

Verminderte Sekretion von Wachstumsfaktoren: Bei Ulkuspatienten ist eine verminderte Sekretion des protektiven epidermalen Wachstumsfaktors (EGF) aus der Glandula parotis

PLUS

3.30 Pathogenese der Ulkuskrankheit durch NSAID

Für die Pathogenese des NSAID-assoziierten Ulkus spielt die Hyperazidität keine Rolle, vielmehr ist die Hemmung der Zyklooxygenase und damit die verminderte Synthese protektiver Prostaglandine von zentraler Bedeutung. Statt derer werden aus essentiellen Fettsäuren ulzerogene Entzündungsmediatoren (Leukotriene, Platelet-activating-Factor) gebildet. Durch diese Veränderungen der Prostanoidsynthese steigern NSAID die Adhärenz von Granulozyten an die Kapillarwände der Magenschleimhaut. Es entstehen „weiße Thromben", die zu lokalen Minderperfusionen der Magenschleimhaut führen. Infolgedessen sind in den betroffenen Arealen protektive Mechanismen wie Bikarbonat- und Schleimsekretion sowie die Aufrechterhaltung der hydrophoben Schleimschicht und die reparative Zellproliferation vermindert. Dies prädisponiert die Schleimhaut zu lokalen Läsionen durch aggressive Faktoren wie H^+-Ionen, Pepsin, Gallensäuren, direkte toxische NSAID-Effekte sowie vor allem durch lysosomale Proteasen und O_2-Radikale aus Granulozyten. die schließlich zu erosiven und ulzerösen Schleimhautläsionen führen.

beobachtet worden. Dieses Peptid fördert, wie sein in der Magenschleimhaut gebildetes Analogon Transforming Growth Factor α, die Reepithelialisierung von Schleimhautdefekten und hemmt die Säureproduktion der Parietalzellen.

Motilitätsstörungen: Im Gegensatz zum Ulcus duodeni scheint das Ulcus ventriculi mit anderen Motilitätsstörungen verbunden zu sein, bei denen ein Zusammenhang mit der Infektion mit Helicobacter pylori nicht klar ist. Patienten mit Magengeschwür weisen eine verzögerte Entleerung von festen Speisen aus dem Magen auf. Gleichzeitig liegt ein gesteigerter duodenogastraler Reflux vor, der die Magenschleimhaut vermehrt ulzerogenen Gallensäuren aussetzt. Ursächlich sind Störungen der Koordination der Motilität von Antrum und Duodenum.

Psychische Faktoren: Depressive Grundhaltung, Ich-Schwäche, Unfähigkeit zur adäquaten Äußerung von Ärger und Aversion und chronischer, nicht aber akuter Streß (Schichtarbeit; Frustration, Bedürfnisse und Ambitionen) werden mit Magen- und Duodenalulzera in einen Zusammenhang gebracht, der jedoch wohl eher als sekundär denn als ursächlich für die Geschwürskrankheit anzusehen ist.

Pathophysiologie

Ulcera ventriculi und duodeni sind Schleimhautdefekte, deren Durchmesser von wenigen mm bis zu mehr als 3 cm reichen kann. Magengeschwüre sind meist im Antrum lokalisiert. Hier finden sie sich vor allem auf der Angulusfalte unmittelbar aboral vom Übergang in die Korpusschleimhaut (Johnson-Typ I). Präpylorische Magengeschwüre (Johnson-Typ II) und Geschwüre in der Schleimhaut von Magenkorpus und -fundus (Johnson-Typ III) sind seltener. Endoskopisch finden sich häufig entzündliche Veränderungen bis hin zu Erosionen, bei Magengeschwüren vom Johnson-Typ III zeigt sich häufig eine atrophische Antrum- und Korpusschleimhaut. Zwölffingerdarmgeschwüre sind zu über 90% an der Vorderwand des Bulbus duodeni zu finden, seltener an dessen Hinterwand. In dieser Lokalisation sind sie auf Grund der engen Nachbarschaft zu retroduodenalen arteriellen Gefäßen häufig Ursache bedrohlicher Ulkusblutungen. Ulzera im Pyloruskanal heilen schlechter, bedingen Komplikationen (Magenausgangsstenose) und rezidivieren häufiger als Geschwüre im Bulbus duodeni. Ulzera in den aboralen Duodenalabschnitten (Pars II, Pars III) sind selten und können auf exzessive Sekretion von Magensäure im Rahmen eines Gastrinoms hinweisen. Endoskopisch können sich zusätzlich zum Zwölffingerdarmgeschwür entzündliche Veränderungen der Schleimhaut von Duodenum und Antrum bis hin zu Erosionen zeigen. Ulcera ventriculi und duodeni können einzeln oder multipel auftreten. Bei den meisten Ulkuspatienten finden sich entweder Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre, Ulcera duodeni können jedoch vor allem mit präpylorischen Magengeschwüren (Johnson-Typ II) kombiniert sein, nicht dagegen mit Geschwüren im Magenkorpus und -fundus (Johnson-Typ III). Vor allem im Magen sind chronische, schlecht heilende Geschwüre von einem entzündlichen Randwall umgeben. Sie können sich bis zu 1 cm tief in die Schleimhaut einsenken.

Histologie

Histologisch gesehen bedeckt bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren eine Fibrinschicht den Geschwürsgrund, der die Muscularis mucosae durchbricht und die Serosa erreichen oder in die freie Bauchhöhle bzw. benachbarte Organe penetrieren kann.
Die Ulkusheilung erfolgt durch Reepithelialisierung von den Rändern her. Nach vollständiger Heilung kann eine bindegewebige, endoskopisch weißlich-strichförmige Narbe zurückbleiben.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Am häufigsten klagen die Patienten über epigastrische Schmerzen, deren Entstehungsmechanismus unklar ist. Diskutiert werden direkte Einwirkung von Säure auf nozizeptive Neurone der Schleimhaut, Störungen der Magenmotilität oder Irritation der Serosa durch das penetrierende Geschwür. Die Schmerzen werden meist im mittleren Epigastrium lokalisiert und in das rechte Epigastrium, den Unterbauch oder das Mediastinum projiziert. In den Rücken ausstrahlende Schmerzen können Zeichen einer Ulkuspenetration oder -perforation sein. Schmerzinduktion durch Nahrungsaufnahme oder das Auftreten vor allem nächtlicher Nüchternschmerzen erlaubt keine Differenzierung zwischen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, da sowohl nahrungsabhängige als auch Nüchternschmerzen bei beiden Formen der Ulkuskrankheit auftreten.
Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre können völlig symptomlos verlaufen und nur zufällig entdeckt werden. Bis zu 60% der Ulzera, die bei Patienten auftreten, die mit NSAID behandelt werden, verlaufen asymptomatisch, wodurch sich die Prognose auf Grund des gleichzeitig erhöhten Komplikationsrisikos gegenüber Patienten ohne NSAID-Einnahme verschlechtert.
Erbrechen kann auf eine funktionelle Magenausgangsstenose hinweisen und Folge akuter Ulzera oder schrumpfender Ulkusnarben im Pyloruskanal oder Bulbus duodeni sein. Erbrechen kann jedoch auch als Ulkussymptom ohne Behinderung der Magenentleerung auftreten; der Mechanismus ist unklar.
Gewichtsverlust ist bei vielen Ulzera die Folge von Erbrechen, Appetitlosigkeit oder Nahrungskarenz (zur Vermeidung nahrungsabhängiger Ulkusschmerzen). Unverträglichkeit für bestimmte, jedoch von Patient zu Patient unterschiedliche Nahrungsmittel wird häufig angegeben, ohne daß ein ätiologischer Zusammenhang zur Ulkuskrankheit hergestellt werden kann. Blutungen können unter Umständen auch das erste Symptom eines Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwürs sein. Sie können sich als Hämatemesis oder als Teerstühle manifestieren oder als okkulter Blutverlust mit dem Stuhl und den Zeichen einer Eisenmangelanämie auftreten.

Diagnostisches Vorgehen

Die Anamnese kann nur Hinweise auf ein Ulkus geben, da es keine spezifischen Beschwerden gibt. Im Vordergrund steht daher die Frage nach früheren, evtl. endoskopisch gesicherten Ulkusschüben und deren Therapie, evtl. nach der Zusammensetzung früher eingenommener Antibiotikakombinationen zur Eradikation von Helicobacter pylori (Sekundärresistenz?) und nach dem Nikotinkonsum.
Die körperliche Untersuchung ist beim unkomplizierten Ulkus unauffällig. Eine Ulkusperforation kann dagegen zur Anspannung der Bauchdecken bis hin zum „bretthharten" Bauch führen oder eine Ileussymptomatik mit fehlenden Darmge-

räuschen hervorrufen. Ulkusblutungen können an Zeichen der Anämie bis hin zur Schocksymptomatik erkannt werden.

Indikationen zur Endoskopie

- unklare epigastrische Schmerzen
- frühere Ulzera (Anamnese, Endoskopie, Röntgen)
- Z. n. Ulkuskomplikationen
- aktuelle Einnahme von NSAID

Indikationen zur radiologischen Doppelkonstrastdarstellung des Magens

- Intoleranz des Patienten gegenüber Endoskopie
- klinischer Verdacht auf Magenausgangsstenose (nur präoperative Dokumentation)

Indikationen zur Sonographie

- differentialdiagnostischer Ausschluß extragastraler Schmerzursachen (Gallenwege, Gallenblase, Pankreas)

Indikationen zur Labordiagnostik

- Serum-Gastrinspiegel vor und nach Sekretin i.v. (1–2 klin E/kgKG); nur bei Verdacht auf Gastrinom bei therapierefraktären, häufig rezidivierenden oder atypischen lokalisierten Ulzera und bei Ulkuskomplikationen
- Säuresektretionsanalyse; nur noch zur Differentialdiagnose der Hypergastrinämie (kompensatorisch bei Atrophie der Korpusschleimhaut? Gastrinom? G-Zell-Überfunktion?)
- Ratio Isoenzyme Pepsinogen I:II im Serum; Norm: 6 : 1. Bei Absinken verwendbar als nichtinvasiver Parameter der Atrophie der Korpusschleimhaut
- Hämoglobinkonzentration im Blut (Serumeisen); bei Verdacht auf akute (chronische) Ulkusblutung

Helicobacter-pylori-Nachweis

Siehe Tabelle 3.36.

Tab. 3.36 **Helicobacter-pylori – Nachweis**

Verfahren	Prinzip	Wertigkeit
Urease-Schnelltest in endoskopisch entnommenen Biopsien der Magenschleimhaut	extrem hohe Ureaseaktivität des Keims metabolisiert Harnstoffsubstrat zu Ammoniak; pH-Erhöhung, Farbumschlag in 0,5–2 h	falsch-negativ bei Vorbehandlung mit Antibiotika, Protonenpumpenhemmern, Wismut
Histologie	Färbungen: Hämatoxilin/Eosin, Giemsa (sensitiver), Silbernitrat (Warthin/Starry; spezifischer, aufwendiger, teurer)	Goldstandard, falsch-negativ bei herdförmiger Besiedlung, intestinaler Metaplasie, Atrophie
Kultur	auf Spezialnährböden	nur zur Resistenzprüfung nach frustranem Eradikationsversuch
Serologie	Anti-Hp-IgG	trockenchemische Schnelltests nach 0,5 h positiv; bei positivem Nachweis Therapieindikation nur, wenn endoskopisch/anamnestisch Ulkus; zu träge für eine Kontrolle des Eradikationserfolges (signifikanter Titerabfall 6 Monate nach Behandlungsende)
$[^{13}C]$-Harnstoff-Atemtest	Hp–Urease spaltet das mit Testtrunk applizierte nichtradioaktive Isotop $[^{13}C]$ ab, infrarotspektrometrischer Nachweis in der Atemluft 30 min nach Testtrunk	nichtinvasive Kontrolle des Eradikationserfolges; 4 Wochen nach Behandlungsende; Therapieindikation siehe Serologie

Therapie

Unkomplizierte Ulzera werden ambulant behandelt, Bettruhe ist nicht erforderlich. Säuresekretionshemmende Substanzen beseitigen die Oberbauchschmerzen im allgemeinen innerhalb von 2–7 Tagen, eine darüber hinausgehende Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung ist dann nicht indiziert. Diätetische Maßnahmen beschleunigen die Ulkusheilung nicht; die Patienten dürfen alles essen, was ihre Beschwerden nicht steigert. Rauchen verzögert die Ulkusheilung und erschwert die Eradikation von Helicobacter pylori, so daß der Nikotinkonsum eingestellt werden sollte. NSAID und Kortikosteroide wirken ulzerogen und verzögern die Ulkusheilung. Ihre Indikation sollte daher bei Ulkuspatienten streng überprüft werden. Psychosomatische Maßnahmen haben in der Ulkustherapie keinen Stellenwert. Einzelheiten siehe Plus 3.31.
Ziele der Therapie der Ulkuskrankheit sind rasche Schmerzbefreiung, Ulkusheilung und Rezidivprophylaxe. Schmerzbefreiung und Ulkusheilung werden am schnellsten durch Pharmaka erreicht, die die Sekretion von Magensäure hemmen. Die Kombination von Säurehemmern mit Antibiotika ist darüber hinaus geeignet, die Infektion mit Helicobacter pylori zu sanieren. Hierdurch wird die Ulkusheilung durch Säurehemmer zusätzlich beschleunigt und eine effektive Prophylaxe von Rezidivulzera erreicht. Mukosaprotektive filmbildende Substanzen wie Sucralfat sind auf die spezielle Indikation der Streßulkusprophylaxe beschränkt, Prostaglandinanaloga auf die Rezidivprophylaxe NSAID-assoziierter Geschwüre. Antazida haben, wie andere alte Magentherapeutika auch, keinen therapeutischen Stellenwert mehr und werden allenfalls als Analgetika bei der initialen Therapie eingesetzt. Einzelheiten siehe Plus 3.32.

Helicobacter-pylori-Eradikation

Sowohl bei Ulzera, die die Erstmanifestation der Ulkuskrankheit darstellen, als auch bei Rezidivgeschwüren ist die Sanierung der Helicobacter-pylori-Infektion als primäre Therapiemaßnahme indiziert. Hierdurch wird nicht nur das aktuelle Geschwür geheilt, sondern auch eine effektive Prophylaxe von Rezidivulzera betrieben. Die konventionelle Behandlung ausschließlich mit Säuresekretionshemmern heilt das aktuelle Geschwür langsamer als die Kombination mit

PLUS

3.31 Therapieschema bei unkompliziertem Helicobacter-pylori-positivem Ulkus

modifizierte Triple-Therapie
„italienische" Triple-Therapie
Dosierung
- Protonenpumpenhemmer
  2 x 1 Standarddosis*/d über 7 Tage
- Clarithromycin 2 x 250 mg/d über 7 Tage
- Metronidazol 2 x 400 mg/d über 7 Tage

unerwünschte Wirkungen
- ca. 15 %

Kosten
- ca. DM 210,00

Therapieabbrüche
- < 5 %

alternativ
„französische" Triple-Therapie
Dosierung
- Protonenpumpenhemmer
  2 x 1 Standarddosis*/d über 7 Tage
- Clarithromycin 2 x 500 mg/d über 7 Tage
- Amoxicillin 2 x 1 g/d über 7 Tage

unerwünschte Wirkungen
- ca. 30 %

Kosten
- ca. DM 330,00

Therapieabbrüche
- < 5 %

Reserveschema: **Quadrupel-Therapie**
Dosierung
- Protonenpumpenhemmer
  2 x 1 Standarddosis*/d, Tag 1–10
- Wismutsalz 4 x täglich, Tag 4–10
- Tetrazyklin 4 x 500 mg/d, Tag 4–10
- Metronidazol 3 x 400 mg/d, Tag 4–10

Kosten
- DM 280,00

unerwünschte Wirkungen
- ca. 80 %

Therapieabbrüche
- 5–10 %

In der Regel ist nach der H.-p.-Sanierungstherapie nur dann eine antisektretorische Nachbehandlung erforderlich, wenn der Patient persistierende Beschwerden hat oder ASS/NSAR einnimmt.

* Standarddosen der Protonenpumpenhemmer
- 20 mg Omeprazol
- 30 mg Lansoprazol
- 40 mg Pantoprazol

3.32 Medikamentöse Behandlung der Ulkuskrankheit

Säurehemmer
Zur Hemmung der Säureproduktion stehen histamin- und muskarinerge Rezeptoren sowie die H^+/K^+-ATPase (Protonenpumpe) der Parietalzellen als pharmakologische Angriffspunkte zur Verfügung. Der in Parietalzellen selektiv exprimierte H_2-Subtyp des Histaminrezeptors wird kompetitiv durch spezifische Antagonisten gehemmt, die mit dem in den ECL-Zellen der Korpusschleimhaut gebildeten Histamin als wichtigstem physiologischen Stimulus der Säuresekretion konkurrieren. Cimetidin und Ranitidin stehen inzwischen als preisgünstige Generika zur Verfügung, für die moderneren H_2-Rezeptor-Antagonisten (Famotidin, Nizatidin, Roxatidin) ist dies absehbar. Auf Grund geringer hepatischer Metabolisierung haben Famotidin und Nizatidin Vorteile bei Leberinsuffizienz. Alle H_2-Rezeptor-Antagonisten werden renal eliminiert, so daß ihre Dosis an die Kreatininclearance angepaßt werden muß. Äquipotente Dosen sind 400 mg Cimetidin, 150 mg Ranitidin oder Nizatidin, 75 mg Roxatidin und 20 mg Famotidin, das also der potenteste H_2-Rezeptor-Antagonist ist und mit 14 Stunden die längste Halbwertszeit aufweist. H_2-Rezeptor-Antagonisten werden in einer morgendlichen und einer abendlichen Dosis verabreicht, eine gemeinsame Gabe beider Dosen zur Nacht ist möglich. Durch H_2-Rezeptor-Antagonisten kann der intragastrale pH für 10–12 h/d auf über drei angehoben werden. Das Überschreiten dieses pH-Wertes ist für die Ulkusheilung von entscheidender Bedeutung. H_2-Rezeptor-Antagonisten hemmen die nächtliche Säuresekretion weitaus stärker als die am Tage.

Protonenpumpenhemmer
Protonenpumpeninhibitoren hemmen die H^+/K^+-ATPase, das Enzym, das jenseits der Ebene der regulatorischen H_2- und M_3-Rezeptoren H^+-Ionen aus den Parietalzellen ins Magenlumen ausschleust und dafür im Austausch K^+-Ionen unter Verbrauch von ATP in die Parietalzellen hineintransportiert. In Deutschland sind die substituierten Benzimidazole Omeprazol, Lansoprazol und Pantoprazol zugelassen, die die Protonenpumpe irreversibel blockieren. Äquipotente Einzeldosen dieser drei Pharmaka liegen bei 20–40 mg. Das Maximum der Säurehemmung durch Protonenpumpenhemmer wird erst nach dreitägiger Therapie erreicht, die Säuresekretion kehrt erst 24–72 h nach der letzten Dosis zu Normalwerten zurück. Dieses Intervall wird zur Synthese neuer H^+/K^+-ATPase-Moleküle benötigt. Die lange Wirkdauer ermöglicht, daß durch morgendliche Einmaldosierung eine ausreichende Säurehemmung über 24 h erzielt wird, die durch eine zweite Dosis am Abend weiter gesteigert werden kann, nicht jedoch durch die Verdoppelung der Morgendosis. Im Gegensatz zu H_2-Rezeptor-Antagonisten hemmen Protonenpumpeninhibitoren die Säuresekretion am Tag genauso effektiv wie in der Nacht. Mit Protonenpumpeninhibitoren kann der intragastrale pH für 18–20 h/d auf Werte über drei angehoben werden. Diese gegenüber H_2-Rezeptor-Antagonisten überlegene antisekretorische Potenz hat Protonenpumpenhemmer als Referenzsubstanz in der Ulkustherapie etabliert. Unerwünschte substanzspezifische Wirkungen sind nicht bekannt. Maldigestions- oder Malassimilationssyndrome sind unter Säurehemmern nicht zu befürchten. Die Besiedlung des pharmakologisch hypaziden Magens durch enteropathogene Keime ist möglich, führt jedoch im Regelfall zu keinen klinischen Konsequenzen. Die gegenregulatorische Hypergastrinämie ist voll reversibel und auf die Dauer der Therapie mit Protonenpumpenhemmern beschränkt. Sie erreicht bei weitem nicht das zur Induktion von Karzinoidtumoren der Korpusschleimhaut erforderliche Ausmaß. Karzinogene Wirkungen von Protonenpumpenhemmern sind nicht bekannt.

Sucralfat
Sucralfat ist ein basisches Aluminiumsalz des Saccharosesulfats und bildet einen festen Komplex mit Proteinen des Ulkusgrundes. Diese Reaktion ist auf einen sauren pH angewiesen, so daß Sucralfat nicht mit antisekretorischen Pharmaka kombiniert wird. Neben dem mechanischen Schutzeffekt stimuliert Su-

cralfat die Produktion lokal protektiver Prostaglandine in der Magenschleimhaut. Die Resorption des in Sucralfat enthaltenen Aluminiums ist minimal. Unerwünschte Wirkungen sind, abgesehen von Obstipation, nicht bekannt.

Prostaglandin-E-Analoga

Prostaglandin-E-Analoga (Misoprostol) steigern die Bikarbonat- und Schleimsekretion der Magenschleimhaut sowie ihre Durchblutung und halten eine hydrophobe Epitheloberfläche aufrecht. Es ist offen, ob diese protektiven Mechanismen für die Ulkustherapie und -prophylaxe nutzbar sind. In höheren Dosierungen hemmt Misoprostol über einen EP_3-Rezeptor auf Parietalzellen die Säureproduktion. Durchfälle sind die häufigste unerwünschte Wirkung. Die Indikation zur Therapie mit Prostaglandinanaloga ist auf die Prophylaxe von NSAID-assoziierten Ulzera beschränkt.

Wismutsalze

Wismutsalze spielen lediglich eine begrenzte Rolle als Komponente einer Quadrupeltherapie zur Eradikation von Helicobacter pylori (s. Plus 3.31). Hierbei macht man sich die antibiotische Wirksamkeit von Wismut gegen den Keim zunutze, durch die vor allem die Resistenzentwicklung von Helicobacter pylori unterdrückt wird. Unerwünschte Wirkungen, die zum Therapieabbruch führen, sind häufig.

Pirenzepin

Pirenzepin hemmt M_1-Rezeptoren der parasympathischen Ganglien der Magensubmukosa deutlich stärker als M_3-Rezeptoren auf den Parietal-, ECL- und G-Zellen der Magenschleimhaut. Hierdurch erklärt sich die im Vergleich zu H_2-Rezeptor-Antagonisten deutlich geringere antisekretorische Potenz der Antimuskarinika, die deshalb in der modernen Ulkustherapie keine Rolle mehr spielen.

einer Sanierung der Helicobacter-pylori-Infektion und bietet keinen Schutz vor dem Rezidivulkus, das in Magen und Zwölffingerdarm innerhalb eines Jahres nach Therapieende zu 60–80% zu erwarten ist.
Zur Sanierung der Helicobacter-pylori-Infektion wird heute die Kombination eines Protonenpumpenhemmers mit Clarithromycin und entweder Metronidazol oder Amoxicillin empfohlen. Hiermit kann in 85–100% der Fälle eine erfolgreiche Sanierung der Infektion erzielt werden. Die Compliance, also die regelmäßige und vollständige Einnahme der Eradikationsmedikation, entscheidet ganz wesentlich über den Therapieerfolg und wird durch die Beschränkung der Therapiedauer auf sieben Tage gefördert. Die Eradikationstherapie sollte immer mit allen drei Medikamenten gleichzeitig begonnen werden. Beginn mit einem Protonenpumpenhemmer allein und spätere Zulage der Antibiotika vermindert den Therapieerfolg. Nach sieben Tagen ist die Behandlung beendet. Im Regelfall muß keine anschließende Monotherapie mit einem Säuresekretionshemmer durchgeführt werden, es sei denn, der Patient ist noch nicht beschwerdefrei. Normalerweise wird die Heilung von Duodenal- bzw. Magengeschwüren innerhalb von 4 bzw. 8 Wochen erreicht, wenn an eine 7tägige Eradikationstherapie keine Monotherapie mit Protonenpumpenhemmern angeschlossen wird. In Deutschland muß mit 5% primär gegen Clarithromycin und 20% primär gegen Metronidazol resistenten H.-pylori-Stämmen gerechnet werden. Nach erfolglosem Eradikatonsversuch sind 50–60% der H.-pylori-Stämme sekundär gegen diese beiden Antibiotika resistent. Gegen Amoxicillin gibt es dagegen weder Primär- noch Sekundärresistenzen; die Anwendung wird jedoch durch allergische Nebenwirkungen eingeschränkt.

Verlaufskontrolle

8 Wochen nach Beginn der Eradikationstherapie eines Helicobacter-pylori-positiven Ulcus ventriculi wird eine endoskopische Kontrolle durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt sind 85–90% der Magengeschwüre vollständig geheilt. Aus der Ulkusnarbe werden Biopsien entnommen, um die benigne Dignität erneut zu sichern, da auch maligne Geschwüre unter säurehemmender Therapie nach endoskopischen Kriterien eine Heilung vortäuschen können. Gleichzeitig werden aus Antrum- und Korpusschleimhaut Biopsien zum Nachweis von Helicobacter pylori durch Ureasetest und/oder Histologie entnommen. Ein negatives Ergebnis belegt nur dann eine erfolgreiche Sanierung der Infektion, wenn die letzte Einnahme von Protonenpumpenhemmern 4–6 Wochen zurückliegt. Ist dies zum Zeitpunkt der endoskopischen Kontrolle noch nicht gegeben, wird 4–6 Wochen nach Beendigung der Eradikationstherapie ein [^{13}C]-Harnstoff-Atemtest durchgeführt.
Ist bei der Kontrollgastroskopie acht Wochen nach Beginn der Sanierung der Helicobacter-pylori-Infektion ein Magengeschwür noch nicht vollständig abgeheilt, werden Biopsien aus dem Ulkusrand und aus dem Ulkusgrund entnommen, um ein Magenkarzinom auszuschließen. Die Sanierung der Helicobacter-pylori-Infektion wird in zusätzlichen Biopsien histologisch kontrolliert. War die Eradikationstherapie erfolgreich und liegt keine Malignität vor, wird der endoskopische Befund nach vierwöchiger Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer (zweimal eine Standarddosis) kontrolliert. War sie jedoch nicht erfolgreich und ist Malignität ausgeschlossen, wird ein erneuter Sanierungsversuch unternommen. Als benignes Ulkus fehlgedeutete Karzinome sind im Duodenum selten. Daher ist nach Sanierung der Helicobacter-pylori-Infektion bei Ulcus duodeni eine endoskopische Befundkontrolle in der Regel nicht erforderlich.
Ist die Infektion nach einem Eradikationsversuch nicht saniert, wird eine Gastroskopie mit Biopsieentnahme aus der Schleimhaut von Antrum und Korpus durchgeführt. Helicobacter pylori wird aus diesen Biopsien zur Resistenztestung kulturell angezüchtet. Bei Metronidazolresistenz wird ein erneuter Versuch zur Sanierung der Infektion mit einer Triple-Therapie unternommen, in der Metronidazol durch Amoxicillin ersetzt wird. 4–6 Wochen nach Beendigung dieses zweiten Sanierungsversuches wird der Erfolg erneut durch [^{13}C]-Harnstoff-Atemtest überprüft. Ist die Infektion immer noch nicht saniert, wird ein erneuter Versuch mit einer Quadrupel-Therapie unternommen (s. Plus 3.31), die auch das Regime der Wahl bei sekundärer Clarithromycinresistenz ist.
Die Reinfektionsrate nach erfolgreicher Sanierung der Helicobacter-pylori-Infektion liegt in westlichen Industrieländern mit hohem Hygienestandard bei unter 1% p.a. Die Sanierung der Infektion ist also dauerhaft. Dementsprechend liegen die Rezidivulkusraten nach erfolgreicher Keimeradikation bei 2–5% p.a., verglichen mit 7% p.a. unter kontinuierlicher Einnahme von Protonenpumpenhemmern, 12% p.a. unter kontinuierlicher Einnahme von H_2-Rezeptor-Antagonisten und 60–80% p.a. ohne Rezidivprophylaxe.

Gegenüber der konventionellen Rezidivulkusprophylaxe durch kontinuierliche Einnahme von Säuresekretionshemmern über 10–15 Jahre hat die Sanierung der Helicobacter-pylori-Infektion deutliche Vorteile. Sie ermöglicht nicht nur eine wesentlich sicherere Rezidivulkusprophylaxe ohne fortgesetzte Medikation, sondern ist auch konkurrenzlos kosteneffektiv. Während für eine Eradikationstherapie einmalig DM 210–330 aufgewandt werden müssen, betragen die jährlichen Therapiekosten für H_2-Rezeptor-Antagonisten DM 300 (Generika) bzw. DM 750 (Originalpräparate), für Protonenpumpenhemmer sogar DM 1700. Der Wegfall indirekter Kosten einer rezidivierenden Ulkuskrankheit (Arbeitsunfähigkeit, Berentung) steigert die Wirtschaftlichkeit der Eradikationstherapie noch über die direkten Preisvorteile gegenüber säurehemmender Langzeittherapie hinaus.

Behandlung NSAID-positiver Ulkuspatienten

Wenn Patienten unter Therapie mit NSAID und/oder Steroiden Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre entwickeln, sollte die antiphlogistische Therapie nach Möglichkeit abgesetzt werden, um die Ulkusheilung zu erleichtern und um Rezidivgeschwüre zu verhindern. Falls erforderlich, kann die Ulkusheilung jedoch auch unter fortgesetzter antiphlogistischer Therapie erreicht werden. Protonenpumpenhemmer sind in dieser Indikation den H_2-Rezeptor-Antagonisten noch weiter überlegen als bei NSAID-negativen Geschwüren. Sind die antiphlogistisch behandelten Patienten Helicobacter-pylori-negativ, werden Zwölffingerdarmgeschwüre über 4 Wochen mit einer morgendlichen Standarddosis eines Protonenpumpenhemmers behandelt, Magengeschwüre über 8 Wochen mit je einer Standarddosis morgens und abends. Anschließend ist für die gesamte Dauer der antiphlogistischen Therapie eine Rezidivulkus-Prophylaxe erforderlich. Diese kann mit Protonenpumpenhemmern (1 x 1 Standarddosis morgens) oder mit Prostaglandin-Analoga (2–4 x 200 μg/d Misoprostol) erfolgen. Beide reduzieren das Risiko von Rezidivgeschwüren in Magen und Zwölffingerdarm um ca. 70%. H_2-Rezeptor-Antagonisten sind dagegen nur im Duodenum protektiv wirksam, enttäuschen jedoch bei der Prophylaxe von Magengeschwüren. Protonenpumpenhemmer sind frei von unerwünschten Wirkungen, während unter Prostaglandin-Analoga Durchfälle auftreten können.

Prophylaxe

Weisen Patienten mit NSAID-assoziierten Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren gleichzeitig eine Infektion mit Helicobacter pylori auf, muß die Rezidivulkus-Prophylaxe beide ulzerogenen Konditionen berücksichtigen. Der Protonenpumpenhemmer zur Ulkusheilung wird von Anfang an mit 2 Antibiotika zur Eradikation von Helicobacter pylori kombiniert (s. Plus 3.31). Nach 7 Tagen werden die Antibiotika abgesetzt und die Protonenpumpenhemmer (1 x 1 Standarddosis morgens) für die Gesamtdauer der antiphlogistischen Therapie beibehalten.

Behandlung von Ulzera nach Magenresektion

Benigne Ulzera im resezierten Magen sind in den ersten Jahren nach Resektion meist Helicobacter-pylori-positiv. In den folgenden Jahren wird der Keim jedoch häufig spontan eliminiert, möglicherweise durch den kontinuierlichen Gallereflux. Daher ist die Keimeradikation bei diesen Patienten nicht indiziert. Vielmehr erfolgen Therapie des aktuellen Geschwürs und Rezidivulkus-Prophylaxe durch Monotherapie mit einem Protonenpumpenhemmer, da Ulzera im resezierten Magen wahrscheinlich meist Folge einer unzureichenden Resektion und damit einer persistierenden Hyperazidität sind.

Chirurgisches Vorgehen

Chirurgische Verfahren sind in der Therapie unkomplizierter akuter Ulcera ventriculi und duodeni bedeutungslos. Darüber hinaus hat effektive Rezidivulkus-Prophylaxe durch Sanierung der Helicobacter-pylori-Infektion oder durch Langzeittherapie mit Säurehemmern die selektive proximale Vagotomie abgelöst, eine Durchtrennung der die säureproduzierende Korpusschleimhaut innervierenden Äste des Nervus vagus, die die Säuresekretion hemmt und dadurch prophylaktisch wirkt. Die Rezidivulkus-Raten nach Vagotomie (15% in 5 Jahren) liegen über denen nach Sanierung der Helicobacter-pylori-Infektion. Darüber hinaus ist die Vagotomie durch postoperative Morbidität belastet und deutlich teurer als die Keimeradikation. Eine Indikation zur Vagotomie besteht nur in den extrem seltenen Fällen, in denen Helicobacter pylori nicht eradiziert werden kann oder wenn eine säurehemmende Langzeittherapie ineffektiv bleibt, zu unerwünschten Wirkungen führt oder vom Patienten abgelehnt wird. Rezidivulzera nach Vagotomie können säurebedingt sein, wenn der Eingriff primär unvollständig durchgeführt wurde oder wenn postoperativ im Verlauf von Jahren die chirurgische Denervation der Korpusschleimhaut durch Wiedereinsprossen von Vagusfasern rückgängig gemacht wird. Bei diesen Patienten erfolgen Akuttherapie und Rezidivprophylaxe mit Protonenpumpenhemmern. Bei den meisten Rezidivgeschwüren nach Vagotomie ist die Säurehemmung jedoch ausreichend und die Infektion mit Helicobacter pylori der bedeutendste ulzerogene Faktor. Bei diesen Patienten ist die Sanierung der Infektion indiziert.

Verlauf und Prognose

Ulcera ventriculi und duodeni weisen eine hohe Spontanheilungsrate von 50% in acht Wochen auf. Diese Placeboheilungsrate wird durch säuresekretionshemmende Therapie auf 85–100% gesteigert. Diese Heilungsraten werden bei Ulcera duodeni bereits nach vierwöchiger Therapie erreicht, bei Ulcera ventriculi erst nach acht Wochen. Unter Protonenpumpenhemmern heilen beide Geschwüre schneller als unter H_2-Rezeptor-Antagonisten. Gleichzeitige Sanierung der Helicobacter-pylori-Infektion beschleunigt die Ulkusheilung im Vergleich zur Monotherapie mit Säuresekretionshemmern. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, Hyperparathyreoidismus, Zustand nach Organtransplantation, NSAID und Nikotinkonsum verzögern die Ulkusheilung.

Im Langzeitverlauf ist die Ulkuskrankheit jedoch durch einen spontan rezidivierenden Verlauf gekennzeichnet. Bis zu 80% der Patienten erleiden innerhalb eines Jahres ein Rezidivulkus, wenn zur Heilung des vorangegangenen Geschwürs lediglich säuresekretionshemmende Pharmaka eingesesetzt wurden. Die Ursache hierfür ist, daß durch Säureblocker die der Ulkuskrankheit ätiologisch zugrundeliegende Infektion mit Helicobacter pylori nicht saniert wird und die daraus resultierende Gastritis unvermindert fortbesteht. Wird ohne vorherige Sanierung der Infektion eine Rezidivulkus-Prophylaxe durch jahrelange Dauertherapie mit Säureblockern durchgeführt, kann sich die Gastritis sogar verschlimmern. Ein Fortschreiten bis zur Atrophie ist jedoch umstritten.

Daher ist die Rezidivulkus-Prophylaxe durch Dauertherapie mit Protonenpumpenhemmern oder H_2-Rezeptor-Antagonisten nicht sinnvoll, auch wenn sie die Rezidivrate auf ca. 10%/Jahr reduziert. Hierzu ist jedoch eine gute Compliance der Patienten über Jahre hinweg erforderlich. Beendigung der Säuresuppression führt auch nach Jahren wieder zu einem Anstieg der Rezidivraten wie vor Langzeittherapie, so daß diese häufig lebenslang durchgeführt werden müßte. Neben Fragen der Arzneimittelsicherheit sprechen auch die erheblichen kumulativen Kosten gegen ein solches Vorgehen.
Die Sanierung der Helicobacter-pylori-Infektion beseitigt dagegen die der Ulkuskrankheit zugrundeliegende Gastritis und senkt die Rezidivulkusrate auf 0–2,5%/Jahr. Rezidivulzera sind meist Folge einer späten Rekrudeszenz des vermeintlich eradizierten Keims, selten Folge einer Reinfektion. Beide Konditionen können durch eine erneute Eradikationstherapie beherrscht werden.
Die Prognose der Ulkuskrankheit ist günstig. In Deutschland liegt die jährliche Mortalität des Magengeschwürs bei 6 : 100000 Einwohnern, die des Ulcus duodeni bei 4 : 100000 Einwohnern. Tödliche Komplikationen betreffen vor allem Patienten, die über 70 Jahre alt sind, Männer doppelt so häufig wie Frauen.

Komplikationen der Ulkuskrankheit

Blutendes Ulkus

Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre können bereits bei ihrer Erstmanifestation bluten, aber auch als Rezidivgeschwüre im Rahmen einer chronischen Ulkuskrankheit. Therapie mit NSAID allein oder in Kombination mit Steroiden ist der wichtigste Risikofaktor. Auch männliches Geschlecht, höheres Lebensalter (> 60 Jahre), frühere Ulkuskomplikationen und Durchmesser des Geschwürs > 2 cm erhöhen das Risiko der Ulkusblutung. Etwa 10% aller Ulzera bluten, 10% der Blutungen enden letal. Auf Grund ihrer Nähe zu größeren retroduodenalen Blutgefäßen sind blutende Ulzera an der Hinterwand des Bulbus duodeni besonders gefürchtet.
Chronische okkulte Ulkusblutungen bleiben häufig lange unbemerkt und fallen erst bei der Diagnostik einer hypochromen mikrozytären Anämie auf. Akute Ulkusblutungen können dagegen hochdramatisch verlaufen. Symptome sind z. T. massiver Verlust von hellrotem Blut mit dem Stuhl, Bluterbrechen und Volumenmangelschock. Schon bei Verdacht auf eine Ulkusblutung ist daher die notfallmäßige Klinikeinweisung indiziert. Hier steht zunächst die intensivmedizinische Schockbehandlung (Volumensubstitution, Erythrozytentransfusion) im Vordergrund. Nach oder parallel zur Kreislaufstabilisierung wird die Blutungsquelle endoskopisch lokalisiert. Die Intensität der Blutung wird nach Forrest klassifiziert (s. Tab. 3.4). Aktive Blutungen (Forrest Ia und Ib) werden durch endoskopische Unterspritzung mit Suprarenin und/oder Fibrinkleber gestillt. Andere Techniken (Argon-Laser, Nd:YAG Laser, Wärmesonde) kommen nur ausnahmsweise zum Einsatz. Versagen die endoskopischen Techniken, ist die notfallmäßige chirurgische Blutstillung indiziert. Sie besteht im Regelfall aus Umstechung oder Ulkusexzision. Magenteilresektion, evtl. verbunden mit einer selektiven proximalen Vagotomie, ist dagegen nur noch selten erforderlich. Bei Ulzera, die nicht mehr aktuell bluten (Forrest II und III), sind keinerlei endoskopische oder chirurgische Maßnahmen zur Blutstillung erforderlich.
Nach Möglichkeit sollte während der Notfallendoskopie die Diagnostik der Helicobacter-pylori-Infektion versucht werden (Urease-Schnelltest, Histologie oder serologischer Schnelltest). Etwa 60% aller Ulkusblutungen sind mit der Infektion assoziiert, nach Ausschluß antiphlogistisch behandelter Patienten nahezu 100%. Wird die Infektion nicht saniert, ist innerhalb eines Jahres bei 30–50% der Patienten mit einer potentiell tödlichen Rezidivblutung zu rechnen. Daher sollten Helicobacter-pylori-positive Patienten mit allen Forrest-Stadien der Ulkusblutung einer Keimeradikation unterzogen werden. Ist eine orale Therapie nicht möglich, wird ein intravenöses Eradikationsregime angewandt. Dieses beinhaltet eine hochdosierte Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer zur Beschleunigung der Ulkusheilung und zur Prophylaxe früher Rezidivblutungen (s. Plus 3.31). Im weiteren Verlauf kann diese Therapie auf ein orales Regime umgestellt werden (s. Plus 3.32), sobald orale Ernährung und Therapie wieder möglich sind. Orale Regimes zur Keimeradikation werden bei allen Patienten primär angewandt, die unmittelbar nach Blutstillung bzw. Diagnostik oral therapierbar sind. Wichtig ist, daß mit der Keimeradikation nicht erst begonnen wird, wenn ein histologischer Keimnachweis mehrere Tage nach der Blutstillung vorliegt, in denen der Patient bereits mit einem hochdosierten Protonenpumpenhemmer behandelt wurde, da hierdurch die Erfolgsrate einer anschließenden Keimeradikation deutlich reduziert wird. Bei Blutungspatienten, bei denen Antiphlogistika als Blutungsursache glaubhaft ausgeschlossen wurden oder ein positiver serologischer oder bioptischer Schnelltest vorliegt, sollte sofort eine Keimeradikation begonnen werden. Eine Fortsetzung der oralen Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer für vier Wochen ist im Anschluß an eine Keimeradikation empfehlenswert, um das Geschwür sicher abzuheilen.

Streßulkus

Streßulzera gefährden schwerkranke Intensivpatienten, vor allem durch lebensbedrohliche Blutungen, die eine Letalität von ca. 30% bedingen. Patienten mit Langzeitbeatmung, Sepsis und protrahiertem Schock sind daher die Zielgruppe einer primären Streßulkus-Prophylaxe, deren unselektierte Anwendung bei allen Intensivpatienten medizinisch nicht erforderlich und ökonomisch nicht tragbar ist. Die Primärprophylaxe mit Protonenpumpenhemmern oder H_2-Rezeptor-Antagonisten ist etwas effektiver als die mit Sucralfat. Es ist jedoch noch umstritten, ob die Säurehemmung bei Intensivpatienten die Besiedlung des Magens mit gramnegativen Bakterien intestinalen Ursprungs begünstigt. Diese könnten retrograd durch gastroösophagealen Reflux den Pharynx kolonisieren, durch Mikroaspiration am Tubus vorbei in die Lunge gelangen und eine nosokomiale Pneumonie mit gesteigerter Mortalität verursachen. Das Pneumonierisiko scheint geringer zu sein, wenn die Streßulkus-Prophylaxe nicht mit Säuresekretionshemmern durchgeführt wird, sondern mit Sucralfat (4 x 1 g/24 h über Magensonde). Die Effizienz der Streßulkus-Prophylaxe mit Sucralfat ist akzeptabel, wenngleich wahrscheinlich geringer als die mit Protonenpumpenhemmern. Antazida spielen auf Grund ihrer geringen ulkusprophylaktischen Effizienz und des gesteigerten Risikos nosokomialer Pneumonien keine Rolle mehr.

Penetrierendes und perforierendes Ulkus

Penetrationen und Perforationen gehen häufiger von Zwölffingerdarm- als von Magengeschwüren aus. Sie schaffen eine Verbindung zwischen dem Duodenal- oder Magenlumen

und Nachbarorganen (Pankreaskopf, Colon transversum) oder der freien Peritonealhöhle. Der bedeutendste Risikofaktor ist die Einnahme von NSAID. Typisch sind plötzlich einsetzende heftigste Oberbauchschmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken. Die Röntgenaufnahme des Thorax im Stehen zeigt bei Perforation ins Peritoneum freie Luft unter den Zwerchfellkuppeln. In diesem Fall ist die Indikation zur chirurgischen Intervention ohne weitere Diagnostik gegeben. Der pathognomonische radiologische Befund der freien Luft fehlt jedoch bei Penetration oder gedeckter Perforation. Bei entsprechendem klinischen Verdacht erfolgt eine radiologische Monokontrastdarstellung von Magen und Duodenum mit Gastrographin. Ist auch damit keine Perforation nachweisbar, wird das Ulkus endoskopisch nachgewiesen. Die anschließende erneute Röntgenaufnahme des Thorax im Stehen weist bei zuvor gedeckter Perforation die endoskopisch in den Magen insufflierte Luft unter den Zwerchfellkuppeln nach. Penetrierte und gedeckt oder offen perforierte Ulzera werden unverzüglich unter hochdosierter intravenöser Antibiotikagabe operiert. Im Regelfall erfolgt eine Übernähung oder Exzision des Geschwürs, Magenteilresektionen sind selten erforderlich.

Magenausgangsstenose

Magenausgangsstenosen werden durch Ulzera im Pyloruskanal oder im Bulbus duodeni verursacht. Sie können Folge entzündlicher Schleimhautschwellung rund um akute Geschwüre sein oder sind durch narbige Schrumpfung nach Ulkusheilung bedingt. Die Patienten nehmen nur noch kleine Nahrungsportionen zu sich. Die resultierende Gewichtsabnahme wird durch Erbrechen verstärkt, das Hypokaliämie und Alkalose versursachen kann. Die Diagnose erfolgt endoskopisch. Die Beurteilung des Ausmaßes der Passagebehinderung und der prästenotischen Magendilatation durch radiologische Monokontrastdarstellung mit Gastrographin ist nur erforderlich, wenn eine chirurgische Therapie der Stenose erwogen wird.
Magenausgangsstenosen durch entzündliche Schleimhautschwellung rund um akute Ulzera sind nach Ulkusheilung durch Eradikation von Helicobacter pylori und nach Therapie mit Protonenpumpenhemmern meist reversibel. Bei hochgradiger Magenausgangsstenose werden oral zugeführte Protonenpumpenhemmer bereits im Magenlumen aus ihren Darreichungsformen freigesetzt und im sauren Milieu inaktiviert. Bis zum Abschwellen der Magenausgangsstenose sollten Protonenpumpenhemmer daher intravenös verabreicht werden. Chronische Magenausgangsstenosen infolge narbiger Schrumpfung können durch endoskopische Ballondilatation wieder eröffnet werden. Die Restenoserate ist jedoch auch unter prophylaktischer Gabe von Säuresekretionshemmern erheblich. In diesem Fall ist die chirurgische Wiederherstellung der Passage durch Pyloroplastik erforderlich. Eine gleichzeitige selektive proximale Vagotomie zur Rezidivprophylaxe erübrigt sich durch Sanierung einer Helicobacter-pylori-Infektion oder durch Dauertherapie mit säurehemmden Pharmaka.

Präkanzerosen

englisch: premalignant conditions

Atrophische Gastritis

Bis zu 90% aller Patienten mit Magenkarzinom weisen eine chronisch atrophische Gastritis auf, die autoimmunologisch (Typ-A-Gastritis) oder überwiegend durch Infektion mit Helicobacter pylori bedingt ist (Typ-B-Gastritis).
Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat Helicobacter pylori als definitives Karzinogen eingestuft. Die Helicobacter-pylori-induzierte Typ-B-Gastritis ist jedoch wahrscheinlich nur einer von vielen Faktoren in der multifaktoriellen Magenkarzinogenese. Der Nachweis der Infektion und einer Typ-B-Gastritis erfordert daher keine Keimeradikation zur Karzinomprophylaxe. Diese Maßnahme ist allenfalls bei jungen Patienten mit fortgeschrittener Atrophie und/oder intestinaler Metaplasie zu erwägen, vor allem, wenn Verwandte ersten Grades bereits an einem Magenkarzinom erkrankt sind.

Zustand nach Antrumresektion

Antrumresektionen steigern das Magenkarzinomrisiko auf das 4–6 fache, Resektionen nach Billroth-II stärker als nach Billroth-I. Die Ätiologie ist unklar. Biliärer Reflux in den Restmagen sowie bakterielle Fehlbesiedlung mit N-Nitrosaminbildnern werden diskutiert. Eine siginifikante Erhöhung des Karzinomrisikos wird erst 15–25 Jahre nach der Resektion erkennbar. Endoskopische Kontrollen zur Früherkennung des Magenstumpfkarzinoms sind also frühestens nach dieser Zeit indiziert.

Magenpolypen

Adenomatöse Polypen weisen histologisch eine Drüsenstruktur auf und sind meist in Antrum und Kardia lokalisiert. Sie sind zunächst klein, können jedoch bis zu einer Größe von mehreren Zentimetern heranwachsen und sich über Zellatypien bis zum Adenokarzinom entwickeln. Adenomatöse Polypen werden häufig in der chronischen atrophischen Gastritis Typ A gefunden. Flache Adenome erheben sich kaum über das Schleimhautniveau; sie können ebenfalls Zelldysplasien aufweisen und sich zum Adenokarzinom entwickeln. Multiple Magenpolypen im Rahmen eines Gardner- oder eines Peutz-Jeghers-Syndroms sind noch seltenere Präkanzerosen des Magens.
Alle Magenpolypen müssen biopsiert werden. Handelt es sich um hyperplastische Polypen, sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Bei adenomatösen Polypen und flachen Adenomen reicht die Zangenbiopsie jedoch nicht aus, um schwergradige Dysplasien oder Malignität auszuschließen. Daher ist die endoskopische Polypektomie mit einer thermischen Schlinge immer anzustreben. Jährliche Kontrolluntersuchungen zur Rezidivprophylaxe sind erforderlich.

Duodenale Präkanzerosen (einschließlich Papillenadenome)

Zöliakie erhöht das Risiko für duodenale Adenokarzinome und Dünndarmlymphome, zum Teil mit einer Latenz von mehreren Jahrzehnten. Villöse Polypen sind jedoch die bedeutsamste Präkanzerose des Zwölffingerdarms. Sie sind meist spontan, können jedoch auch im Rahmen familiärer

Syndrome (familiäre adenomatöse Polypose, Gardner-, Peutz-Jeghers-Syndrom) entstehen. Wie im Kolon entstehen auch duodenale Adenokarzinome durch eine Adenom-Karzinom-Sequenz. 25% der villösen Duodenalpolypen enthalten bereits ein invasives Adenokarzinom. Die Polypen sind meist in der Pars horizontalis und descendens duodeni lokalisiert und involvieren häufig die Vatersche Papille.
Symptome sind selten. Behinderung der Nahrungspassage mit Oberbauchschmerz, Erbrechen und Gewichtsabnahme sind Symptome sehr großer, lumenverlegender Duodenalpolypen. Bei Papillenadenomen kann ein Ikterus auftreten. Okkulter Blutverlust mit dem Stuhl ist häufig, offene peranale Blutungen sind äußerst selten.
Duodenalpolypen werden durch endoskopische Schlingenabtragung entfernt und zur histologischen Begutachtung geborgen. Die Mehrzahl der villösen Polypen erhebt sich breitbasig (sessil) aus der Schleimhaut. Ihre endoskopische Abtragung ist daher mit einem höheren Perforations- und Blutungsrisiko verbunden als die der meist benignen gestielten tubulären Polypen. Große Duodenalpolypen werden in mehreren Stücken abgetragen, Reste werden durch Laser- oder Elektrokoagulation entfernt. Papillenadenome können durch endoskopische Abtragung entfernt werden, wenn sie nicht in den ampullären gemeinsamen Ausführungsgang von Gallen- und Pankreasgang reichen. In diesem Fall ist eine chirurgische Enukleation der Papille erforderlich. Sehr große, endoskopisch nicht angehbare Duodenalpolypen werden durch chirurgische Duodenotomie entfernt. Eine Whipple-Operation wird nur bei in den periampullären Bereich vorwachsenden Adenomen erforderlich. Finden sich in endoskopisch oder chirurgisch entfernten Polypen mittel- bis schwergradige Zellatypien und Dysplasien, muß eine prophylaktische Duodenektomie nach Whipple erwogen werden. Nach endoskopischer Polypektomie sind Kontrolluntersuchungen erforderlich, da die Rezidivrate 30% beträgt.

Benigne Tumoren

englisch: benign tumors

Hyperplastische Polypen des Magenschleimhautepithels werden in Kardia, Korpus und Antrum gefunden. Sie sind nur wenige Millimeter groß, keine echten Neoplasien und weisen kein malignes Potential auf. Dagegen werden adenomatöse Polypen, flache Adenome und hamartöse Polypen im Rahmen des Peutz-Jeghers- und des Gardner-Syndroms als Präkanzerosen angesehen. Polyposis ventriculi wird bei Nachweisen von >50 Magenpolypen diagnostiziert. Drüsenkörperzysten sind zystische Erweiterungen der Korpusdrüsen und vergrößern sich nach Stimulation der Magensekretion.

Leiomyome, Neurinome, Neurolemmome, Neurofibrome und Lipome sind benigne mesenchymale Magentumoren. Sie werden von verschieblicher, intakter oder allenfalls sekundär mechanisch alterierter Schleimhaut bedeckt. Heterotopes Pankreasgewebe kann an der großen Magenkurvatur als Polyp imponieren, hat jedoch kein malignes Potential. Meist werden Magenpolypen zufällig entdeckt und können für die Symptomatik, die die Indikation zur Gastroskopie war, nicht verantwortlich gemacht werden. Als Quelle selbst okkulter Blutungen kommen sie selten in Betracht, Lumenobstruktion ist eine Rarität.

Maligne Tumoren

englisch: gastric malignancies

Magenkarzinom

Synonym: Magenkrebs
englisch: gastric cancer

Grundlagen

Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz des Magenkarzinoms beträgt in der Bundesrepublik Deutschland 20 : 100 000 Einwohner. Sie erreicht damit lediglich 30% der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit ist für Männer und Frauen gleich, lediglich für das Kardiakarzinom haben Männer ein zweifach höheres Risiko. Ein niedriger sozioökonomischer Status erhöht das Risiko dreifach. Der Erkrankungsgipfel liegt bei den 50–70jährigen. Vor dem 40. Lebensjahr sind Magenkarzinome selten. Sie sind dann meist vom diffusen Typ und haben eine besonders schlechte Prognose. 1994 wurden in Deutschland 15 929 Sterbefälle auf Grund eines Magenkarzinoms registriert. Die Mortalität dieses Tumors nimmt seit ca. 50 Jahren weltweit ab, am stärksten in Industrieländern wie Deutschland. Es wird diskutiert, ob die rückläufige Karzinominzidenz Folge der rückläufigen Inzidenz der Helicobacter-pylori-Infektionen und der dadurch bedingten chronisch atrophischen Gastritis Typ B ist, letztendlich also Folge des verbesserten Hygienestandards. Zeitgleich wurden aber auch andere mutmaßliche ätiologische Faktoren des Magenkarzinoms reduziert, z. B. wurde die Nahrungsmittelkonservierung mit Salz durch den Kühlschrank ersetzt.

Ätiopathogenese

Präkanzerosen siehe Tabelle 3.37, Risikofaktoren siehe Tabelle 3.38.
Geringe Säuresekretion und hoher intragastraler pH begünstigen die Besiedlung des Magens mit Bakterien, die diätetische Nitrate zu Nitrit reduzieren. Aus Nitrit und diätetischen sekundären Aminen entstehen N-Nitrosamide und -amine, die Nukleinsäuren alkylieren und dadurch potentiell karzi-

Tab. 3.37 **Magenkarzinom-Präkanzerosen**

Präkanzerosen
- chronisch atrophische Gastritis
- intestinale Metaplasie
- adenomatöse Magenpolypen
- Helicobacter pylori
- Antrumresektion

Tab. 3.38 **Magenkarzinom-Risikofaktoren**

Risikofaktoren
- kohlenhydrat- und salzreiche Ernährung
- hohe Nitratzufuhr mit Trinkwasser oder bestimmten Gemüsen
- geringer Verzehr von Frischobst
- geringe Säuresekretion
- hoher intragastraler pH

nogen wirken können. Die Vitamine C und E hemmen die Bildung von N-Nitrosoverbindungen und wirken dadurch möglicherweise antikanzerogen.
Dennoch ist die Rolle der N-Nitrosoverbindungen unzureichend geklärt. Starke medikamentöse Hemmung der Säuresekretion steigert die Magenbesiedlung mit nitritreduzierenden Bakterien, nicht jedoch die Konzentration der N-Nitrosoverbindungen im Magensekret und die Magenkarzinominzidenz. Hypo- und Achlorhydrie scheinen also keine eigenständigen karzinogenen Risikofaktoren zu sein. Die bedeutsamste Rolle spielt vielmehr die atrophische Gastritis, die der verminderten Säuresekretion zugrunde liegt.
Magenkarzinome weisen selten Mutationen des familiären Polyposis-Gens, des ras-Onkogens oder eine gesteigerte Expression des ERBB2-Proteins auf. Gesteigerte Expression des p53-Proteins in Magenkarzinomen ist dagegen häufiger und hat eine schlechtere Prognose.

Pathogenese

Magenkarzinome sind überwiegend im Antrum lokalisiert, die Inzidenz von Korpus- und vor allem von Kardiakarzinomen nimmt zu. Nach Borrmann werden polypöse (Typ I) von ulzerierenden (Typ II), ulzerös infiltrierenden (Typ III) und infiltrierenden (Typ IV) Magenkarzinomen unterschieden (s. Abb. 3.52). Als Linitis plastica werden diffus infiltrierende Magenkarzinome mit flächiger, weitreichender submuköser Infiltration des gesamten Magens, der eine rigide, „Lederflaschen"-artige Konsistenz annimmt, bezeichnet. Das Tumorwachstum ist aggressiv, die Prognose schlecht.

Frühkarzinom

Frühkarzinome (early cancer), die auf Mukosa und Submukosa begrenzt sind, ohne die Muscularis propria zu infiltrieren, weisen eine günstige Prognose auf (Formen s. Abb. 3.53). Das Frühkarzinom wird durch die Infiltrationstiefe, nicht durch die Ausbreitungsfläche definiert; regionale Lymphknoten können befallen sein.

Histologie

Histologisch handelt es sich meist um Adeno-, adenomuzinöse, undifferenzierte und nicht klassifizierbare Karzinome. Nach Laurén werden intestinale von diffusen Magenkarzinomen unterschieden. Der intestinale Typ ist der häufigere in Ländern mit hoher Magenkarzinominzidenz. Er entsteht aus intestinalen Metaplasien und weist eine der intestinalen Muskosa ähnliche Drüsenstruktur auf. Seine Prognose ist

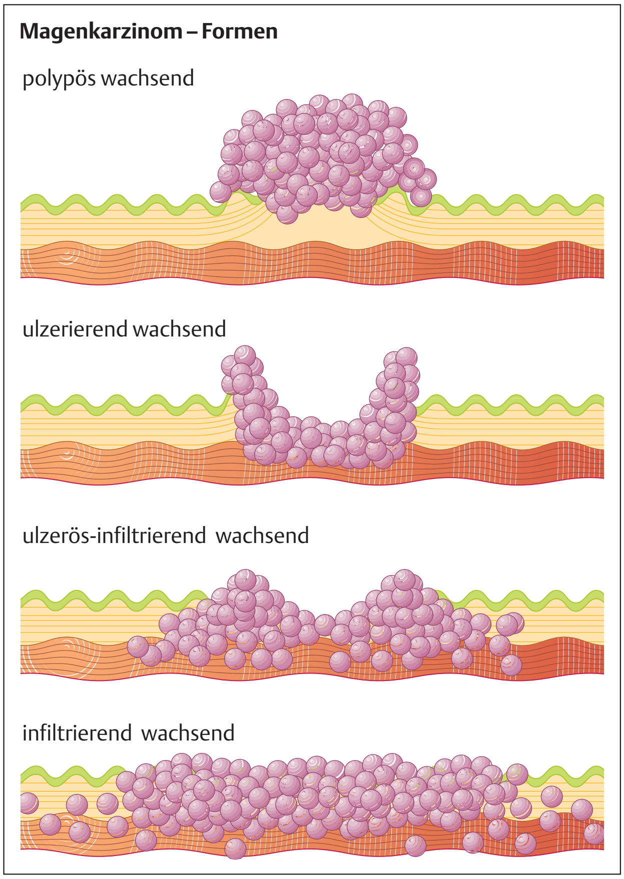


Abb. 3.52 Magenkarzinom – Formen

günstiger als die des diffusen Typs, der in Ländern mit niedrigem Magenkarzinomrisiko häufiger ist. Er entsteht seltener aus intestinalen Metaplasien, weist keine Drüsenstruktur auf, ist zytologisch schlechter differenziert und findet sich als Siegelringzell- oder muzinöses Karzinom.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Das Magenkarzinom zeigt bis in fortgeschrittene Stadien keine spezifische Symptomatik. Einige Patienten klagen über uncharakteristische dyspeptische Beschwerden, epigastrische Schmerzen sind selten. Abneigung gegenüber bestimmten Speisen (Fleisch) wird vermehrt angegeben. Okkulte Tumorblutungen führen zu mikrozytärer Eisenmangelanämie, Leistungsminderung, Müdigkeit und Schwäche. Alarmsymptome meist fortgeschrittener Karzinome sind Hämatemesis, Erbrechen, Dysphagie und Gewichtsabnahme, die auf stenosierende Karzinome vor allem im Kardia- und Pylorusbereich hinweisen.

Metastasierung

Die hämatogene Metastasierung erfolgt zunächst in die Leber, dann in Lunge, Skelett und Hirn. In fortgeschrittenen Stadien finden sich Lymphknotenmetastasen supraklavikulär (Virchow-Drüse) sowie linksaxillär und inguinal. Im Endstadium breiten sich Magenkarzinome disseminiert über das gesamte Peritoneum bis hin ins kleine Becken aus, wo sie Ovarialmetastasen setzen können („Krukenberg-Tumoren").

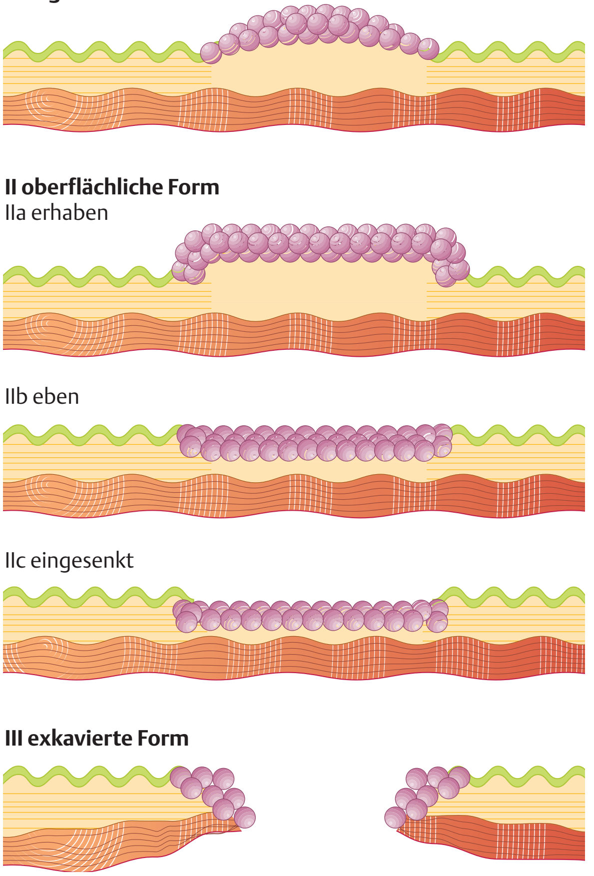


Abb. 3.53 Magenfrühkarzinom – Klassifikation (Empfehlungen der japanischen Gesellschaft für gastrointestinale Endoskopie)

Magenkarzinome der Stadien IA–IIIB (T-Stadien T1–T3) werden operiert, während Patienten mit Stadien IIIB–IV (T-Stadium T4) als inoperabel eingestuft werden.

Diagnostisches Vorgehen

Diagnose in einem möglichst frühen Stadium ist die einzige Möglichkeit, die Patienten einer kurativen Therapie zuzuführen und eine günstige Prognose zu erreichen. Die meist fehlende oder uncharakteristische Symptomatik verzögert jedoch häufig eine adäquate Diagnostik. Die Verdachtsdiagnose Magenkarzinom muß daher bei Vorhandensein folgender Risikofaktoren stets berücksichtigt werden:

- ältere Patienten mit chronisch atrophischer Gastritis
- inkomplette intestinale Metaplasie
- perniziöse Anämie
- Magenpolypen
- vorangegangene Antrumresektion
- unter adäquater Therapie verzögert (8–12 Wochen) heilendes Ulcus ventriculi

Über die Befunde Anämie und Gewichtsabnahme hinaus ist die körperliche Untersuchung meist unergiebig. Ein palpabler Oberbauchtumor, epigastrische Druckschmerzen, vergrößerte Leber, eventuell mit höckriger Oberfläche, Lymphknotenvergrößerungen und Aszites sind Zeichen eines fortgeschrittenen Tumors.

Laboruntersuchungen

Die Labordiagnostik ist wenig spezifisch. Neben der Anämie finden sich Dysproteinämie und BKS-Beschleunigung. Der serologische Tumormarker CEA ist nur in bis zu 65 % der Fälle erhöht. Seine Spezifität ist gering, er korreliert nicht mit der Prognose. Die Erhöhung serologischer Cholestaseparameter (alkalische Phosphatase, γ-Glutamyltransferase, Bilirubin) weist auf Lebermetastasierung hin. Erhöhte Serumspiegel des Isoenzyms Pepsinogen I sind ein Parameter der atrophischen Gastritis. Die Spezifität dieser Laborbefunde ist durch weitgehende Überlappung mit benignen Magenerkrankungen für die Diagnostik des Magenkarzinoms ungeeignet.

Endoskopie

Entscheidend ist die Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsie und Histologie. Endoskopisch wird die Lokalisation des Tumors festgestellt. Bei Kardiakarzinomen muß die Ausdehnung in den distalen Ösophagus ermittelt werden. Sie sind häufig nur durch Inversion, d. h. Rückwärtswendung der im Magenkorpus liegenden Endoskopspitze, zu erkennen, da erst so eine Übersicht über Kardia und Magenfundus möglich wird. Fehlendes Verstreichen der Magenfalten durch endoskopische Luftinsufflation deutet auf eine Linitis plastica hin. Vor allem oberflächliche Frühkarzinome (Typ II, s. Abb. 3.53) werden leicht übersehen. Endoskopische Besprühung verdächtiger Schleimhautbereiche mit Kongorot erleichtert die Diagnose, da die Färbung auf Frühkarzinomen innerhalb weniger Minuten verschwindet, während säuresezernierende Schleimhaut schwarz und intestinale Metaplasien blau gefärbt werden. Ulzerierende Magenkarzinome können von benignen Ulcera ventriculi endoskopisch nur mit unzureichender Spezifität anhand indirekter Zeichen unterschieden werden.

Biopsie

Es werden so viele Biopsien wie möglich entnommen. Bei ulzerierenden Läsionen werden 5–10 Biopsien aus dem Randwall entnommen, vier aus dem Ulkusgrund, deren histologische Bewertung jedoch durch nekrotisches Material erschwert sein kann. Bei Verdacht auf submuköses Tumorwachstum wird eine Schlingen- oder eine Knopflochbiopsie durch wiederholte Partikelentnahme aus der gleichen Stelle erforderlich. Submuköses Tumorwachstum kann auch durch Endosonographie nachgewiesen werden, die eine Aufhebung der typischen dreifachen Schichtung der Magenwand zeigt. Bei der Beurteilung der Infiltrationstiefe bzw. des wandüberschreitenden Wachstums von Magenkarzinomen und des Vorliegens von regionalen Lymphknotenmetastasen ist die Endosonographie der Computertomographie überlegen. Daher ist die Endosonographie hauptsächlich dann indiziert, wenn computertomographisch kein Hinweis auf Organüberschreitung, Infiltration der Nachbarorgane oder Lymphknotenmetastasen gefunden wird. Endoskopisch entnommene Bürstenzytologien suspekter Läsionen werden nur durchgeführt, wenn sich trotz dringenden Verdachts die Malignität histologisch nicht sichern läßt.

Bildgebene Verfahren

Die radiologische Diagnostik des Magenkarzinoms durch Doppelkontrast aus Barium und Luft ist weniger sensitiv als die endoskopische. Vor allem fehlt bei der Doppelkontrastuntersuchung des Magens die Möglichkeit zur Biopsie-Entnahme, durch die die Endoskopie erst ihre hohe Spezifität erreicht. Daher ist die radiologische Diagnostik ulzerierender Magenprozesse auf ähnliche indirekte Zeichen angewie-

sen wie die Endoskopie. Radiologische Verfahren haben ihren Platz also nicht in der Primärdiagnostik des Magenkarzinoms, sondern lediglich im Nachweis stenosierender Malignome im Bereich von Kardia und Magenausgang. Ultraschall trägt zur primären Diagnostik des Magenkarzinoms nichts bei.

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung folgt den endosonographischen Befunden wandüberschreitendes Wachstum und Befall regionaler Lymphknoten. Abdominelle Fernmetastasen (z.B. in der Leber) werden entweder durch Computertomographie oder sonographisch (höhere Sensitivität) nachgewiesen. Beide Verfahren eignen sich auch zum Nachweis von Aszites als Zeichen der Peritonealkarzinose. Deren Nachweis gelingt sicherer durch Laparoskopie. Das Tumorstadium korreliert mit der 5-Jahres-Überlebenszeit (s. Tab. 3.39).

Differentialdiagnose des Magenkarzinoms

- Ulcus pepticum ventriculi
- Morbus Ménétrier
- primäres Magenlymphom
- Metastasen extragastraler Tumoren (Mamma, Lunge, Melanom)
- Sarkom
- Kaposi-Sarkom

Tab. 3.39 **Stadieneinteilung des Magenkarzinoms und kumulative 5-Jahres-Überlebensrate (%)**

Stadium	TNM	
Stadium IA	T1N0M0	91%
Stadium IB	T1N1M0 T2N0M0	82%
Stadium II	T1N2M0 T2N1M0 T3N0M0	49%
Stadium IIIA	T2N2M0 T3N1M0 T4N0M0	49%
Stadium IIIB	T3N2M0	28%
Stadium IV	T1,T2,T3 N3M0 T4N1, N2, N3M0 jedes T, jedes NM1	5%

T1 Tumor auf Mukosa/Submukosa beschränkt
T2 Tumor bis Serosa reichend
T3 Tumor durchbricht Serosa, Nachbarorgane frei
T4 Tumorbefall auch der Nachbarorgane

N0 keine Lymphknotenmetastasen
N1 perigastrale Lymphknotenmetastasen < 3 cm vom Tumor
N2 perigastrale Lymphknotenmetastasen > 3 cm vom Tumor
N3 Lymphknotenmetastasen im Bereich der Vena gastroepiploica sinistra, Arteria hepatica communis und des Truncus coeliacus

M0 keine Fernmetastasen
M1 Fernmetastasen

Therapie

Kurative Behandlung

Frühkarzinome ohne regionale Lymphknotenmetastasen können endoskopisch durch Hyperthermieschlinge oder Laserkoagulation kurativ entfernt werden. Wenn Lymphknotenbefall nicht sicher auszuschließen ist oder Schlingenabtragung und Laserkoagulationen keine sichere vollständige Entfernung der Läsion ermöglichen, muß eine Magenresektion durchgeführt werden.

Chirurgische Behandlung

Alle übrigen operablen Magenkarzinome werden primär einer chirurgischen Therapie zugeführt. Hierbei müssen Vor- und Nachteile der partiellen Resektion nach Billroth-I oder -II und der Gastrektomie gegeneinander abgewogen werden. Die Gastrektomie ist durch eine höhere Operationsmortalität belastet (5–10%), die möglicherweise durch präoperative Hyperalimentierung und Atemtraining reduziert wird. Auch die postoperative Morbidität, vor allem der biliäre alkalische Reflux in den Ösophagus, ist nach Gastrektomie höher. Die Morbidität kann durch Schaffung eines ausreichend großen Ersatzmagens (Roux-en-Y-Ösophago-Jejunostomie, Jejunumreservoir) vermindert werden. Nach partieller Magenresektion treten in bis zu 40% der Fälle intramurale oder Lymphknoten-Rezidive auf.
Daher können lediglich kleine Antrumkarzinome vom intestinalen Typ durch Resektion nach Billroth-I oder -II behandelt werden. Große Antrum- und alle Korpus- und Kardiakarzinome vom intestinalen Typ sowie alle Karzinome vom diffusen Typ werden dagegen durch Gastrektomie behandelt. Die Einhaltung tumorfreier Resektionsränder mit einem Mindestabstand von 5–10 cm zu den Tumorgrenzen ist bei Resektion und Gastrektomie obligatorisch. Sie kann bei Korpus- und Kardiakarzinomen einen thorakoabdominalen Zweihöhleneingriff erforderlich machen. Lediglich bei Karzinomen im Stadium I werden nur die unmittelbar perigastrischen Lymphknoten entfernt, bei Karzinomen der Stadien II und höher wird dagegen eine radikale Dissektion von mindestens 25 Lymphknoten durchgeführt. Bei fortgeschrittenen Karzinomen der Stadien IIIa–IV werden im Rahmen einer erweiterten Gastrektomie Teile infiltrierter Nachbarorgane (Ösophagus, Pankreas, Duodenum, Kolon, Leber, großes und kleines Netz) en bloc entfernt.
Operabilitäts- und Resektabilitätsraten können durch präoperative neoadjuvante Chemotherapie (Methotrexat/5-Fluorouracil/Adriamycin = FAMTX oder Adriamycin/Cisplatin/Etoposid = EAP) gesteigert werden. Es ist offen, ob mutmaßlich kurativ resezierte Patienten von einer adjuvanten postoperativen Chemotherapie profitieren.

Palliative Behandlung

Tumoren, die sich intraoperativ als nicht mehr kurativ resektabel erweisen, werden durch palliative Resektion behandelt, solange diese keine Gastrektomie oder Anastomose im tumorösen Gewebe verlangt. In diesen Fällen wird statt dessen eine Gastrojejunostomie zur Aufrechterhaltung der Nahrungspassage angelegt. Eventuell wird hierfür intraoperativ ein intragastraler Stent eingelegt.
Der Verdacht auf ein Lokalrezidiv nach Resektion wird in endoskopisch entnommenen Biopsien histologisch erhärtet, bei extraluminalen Rezidiven in CT- oder endosonographisch gezielt entnommenen Biopsien. Nur unmittelbar im

Anastomosenbereich liegende Rezidive werden durch erneute Resektion behandelt, alle übrigen werden einer palliativen Radio- und/oder Chemotherapie zugeführt. Es ist offen, ob die Patienten von der Resektion isolierter Fernmetastasen profitieren, die erst nach in kurativer Absicht durchgeführter Magenresektion aufgetreten sind.
Bei primär inoperablen Magenkarzinomen erfolgt die palliative Therapie zunächst endoskopisch. Die Nahrungspassage kann durch Laserkoagulation von Tumorstenosen und ggf. durch endoskopische Stenteinlage aufrechterhalten werden, die auch zur Stillung von Tumorblutungen geeignet ist. Die chirurgische Gastrojejunostomie wird nicht prophylaktisch angelegt, sondern ist erst bei manifesten Symptomen der blockierten Nahrungspassage indiziert, wenn endoskopische Verfahren versagt haben. Es ist nicht gesichert, ob palliative Chemotherapie die Überlebenszeit von Patienten mit inoperablem Magenkarzinom verlängert. Neuere Protokolle (FAMTX, Etoposid/Folinsäure, 5-Fluorouracil = ELF, Etoposid/Doxorubicin/Cisplatin = EAP) sind dem bisherigen Standardschema (5-Fluorouracil/Adriamycin/Mitomycin C = FAM) überlegen. Die Ergebnisse einer palliativen Bestrahlung sind enttäuschend. Mechanisch bedingte Cholestase durch Infiltration des Leberhilus oder Kompression des Ductus choledochus durch Lymphknotenmetastasen wird durch endoskopische oder perkutane Stenteinlage behandelt.

Verlauf und Prognose

Durch die präoperative Diagnostik werden 80 % der Patienten mit Magenkarzinom als in kurativer Absicht operabel eingestuft. Tatsächlich erweisen sich jedoch nur 60 % als R0-resektabel, da bei den übrigen Patienten intraoperativ ein fortgeschritteneres Tumorstadium diagnostiziert wird, als auf Grund des Stagings angenommen wurde. Lediglich 40–50 % der in kurativer Absicht resezierten Patienten sind fünf Jahre nach der Operation noch am Leben, die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten aller Stadien sinkt damit auf 30 %. Dies zeigt die Schwierigkeit, selbst intraoperativ die exakte Tumorausbreitung zu bestimmen. Die deutlich günstigeren Überlebensraten der Stadien IA–II (s. Tab. 3.39) belegen die entscheidende Bedeutung der Frühdiagnose für die Prognose.
Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit R0-, also mutmaßlich tumorfrei resezierten Frühkarzinomen, beträgt 83 % und entspricht der normalen Lebenserwartung 60jähriger.

Lymphome

Siehe Beitrag Immunologie des Gastrointestinaltrakts.

Mesenchymale Tumoren

englisch: mesenchymal tumors

Mesenchymale Tumoren wie Sarkome, Leiomyosarkome und Leiomyoblastome machen etwa 1 % aller Malignome des Magens aus. Die Prognose der Sarkome ist schlecht, die chirurgische Therapie entspricht derjenigen der Adenokarzinome.
Kaposi-Sarkome des Magens können in fortgeschrittenen Stadien der erworbenen Immunschwäche AIDS gefunden werden. Es handelt sich um multifokale Tumoren, die lokal infiltrierend, jedoch nicht metastasierend wachsen. Magenbefall kann isoliert oder in Kombination mit Kaposi-Sarkomen des gesamten Gastrointestinal- und Respirationstraktes sowie der Haut auftreten. Endoskopisch finden sich diskrete polypoide Läsionen in der Magenschleimhaut bis hin zu ausgedehnten Ulzerationen, z. T. dunkel livide verfärbt. Diese Tumoren sind klinisch meist stumm und führen selten zu epigastrischen Beschwerden oder Blutungen, die endoskopisch gestillt werden können. Chemotherapie (Bleomycin, Vinblastin, Vincristin oder Doxorubicin und Interferon α) ausgeprägter disseminierter Kaposi-Sarkome kann eine Regression dieser Tumoren auch im Magen bewirken, isolierter unkomplizierter Magenbefall ist jedoch keine Indikation zur Therapie.

Karzinoide

Siehe Beitrag Neuroendokrine Tumoren.

Magenmetastasen

englisch: gastric metastases

Magenmetastasen bösartiger Tumoren außerhalb des Gastrointestinaltrakts sind selten und stammen meist von Mamma-, Bronchial- und Schilddrüsenkarzinomen sowie von Melanomen. Etwa ¼ aller Melanompatienten weist zum Teil multiple pigmentierte oder amelanotische Magenmetastasen auf, die meist asymptomatisch sind, in späten Stadien jedoch bluten und perforieren können.

Malignome des Duodenums

englisch: duodenal malignancies

Grundlagen

Epidemiologie

0,5 % aller bösartigen Tumoren des Verdauungstraktes betreffen den Zwölffingerdarm. Im Vergleich zu Magen- und kolorektalen Karzinomen ist die Inzidenz um den Faktor 800 bzw. 4000 niedriger. Jährlich wird mit einer Neuerkrankung pro 100 000 Einwohner gerechnet. Das Prädilektionsalter liegt bei 50–70 Jahren. Männer sind 1,5–2fach häufiger betroffen als Frauen (vor allem bei primären Lymphomen). Malignome treten auf als
- Adenokarzinome
- Papillenkarzinome
- Karzinoide
- primäre Duodenallymphome
- Leiomyosarkome

Ätiopathogenese

Adenokarzinome des Zwölffingerdarms werden vermehrt bei Zöliakie, villösen Duodenalpolypen (spontan oder im Rahmen einer familiären adenomatösen Polypose) gefunden, die als Präkanzerosen gelten. Sie sind meist in der Pars superior und descendens duodeni lokalisiert und können die Vatersche Papille involvieren. Adenokarzinome und Karzinoide sind 3–10fach häufiger als primäre Lymphome und Leiomyosarkome.

Duodenale Infiltration von Pankreaskopfkarzinomen ist in Spätstadien häufig, duodenale Metastasen von Malignomen mit primärer Lokalisation innerhalb oder außerhalb des Gastrointestinaltraktes sind eine Rarität.
Die im Vergleich zum Kolon geringe Malignominzidenz im Dünndarm könnte durch den schnellen Transit des flüssigen Dünndarminhalts bedingt sein, aber auch durch enzymatischen Abbau potentieller Karzinogene (Benzpyrenhydroxylase), durch das Fehlen einer anaeroben Bakterienflora und ihrer potentiell karzinogenen Metabolite sowie durch eine höhere Apoptoserate.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Obstruktion der Nahrungspassage durch zirkuläre Infiltration der Duodenalwand oder durch große polypöse Malignome kann zu Oberbauchschmerzen durch prästenotische Dilatation führen, ferner zu Erbrechen, Ileus-Symptomatik und Gewichtsverlust. Okkulter Blutverlust mit dem Stuhl ist häufig, Bluterbrechen und Perforation selten (meist Lymphome oder Leiomyosarkome). Adenokarzinome der Papilla Vateri oder andere duodenale Malignome, die die Papille infiltrieren, führen zum schmerzlosen Ikterus. Intermittierende kolikartige Oberbauchschmerzen durch Intussuszeption polypoider Tumoren sind auf Grund der retroperitonealen Lage des Duodenums eine Rarität.

Diagnostisches Vorgehen

Gelegentlich können bei der körperlichen Untersuchung duodenale Malignome im rechten Oberbauch zu tasten sein. Bei Malignomen der Pars superior oder descendens duodeni ist die endoskopische Diagnostik mit Biopsie führend; Ultraschalluntersuchungen sind wenig sensitiv und spezifisch. Die meisten Tumoren können mit einer Geradeaus-Optik gesehen werden, bei Karzinomen der Papilla Vateri ist jedoch der Einsatz eines Seitblick-Endoskops erforderlich. Zur histologischen Diagnostik werden polypöse Tumoren durch Schlingenbiopsie abgetragen, hierbei ist das Perforationsrisiko höher als im dickwandigeren Magen. Bei Verdacht auf Papillentumoren erfolgen multiple Zangenbiopsien zunächst von der luminalen Papillenschleimhaut, nach endoskopischer Papillotomie auch aus dem ampullären gemeinsamen Ausführungsgang des biliären und Pankreasgangsystems. Benigne Biopsieergebnisse trotz endosonographisch erhärtetem Verdacht auf Papillentumor erfordern erneute Biopsieentnahmen oder den Entschluß zum chirurgischen Vorgehen.
Die radiologische Diagnostik mit Barium-Luftdoppelkontrast beschränkt sich auf endoskopisch nicht erreichbare Tumoren des distalen Duodenums. Weitere Indikationen sind allenfalls die Beurteilung des Stenosegrades oder die präoperative Darstellung der anatomischen Verhältnisse.

Therapie

Behandlung der Adenokarzinome

Operatives Vorgehen

Indikationen zur Pankreatiko-Duodenektomie nach Whippel
- Adenokarzinome ohne Fernmetastasen
- Adenokarzinome der Papilla Vateri

Papillenkarzinome im frühen Stadium, bei denen Malignität nur in Biopsien von der Papillenoberfläche, nicht aber aus dem ampullären Bereich nachgewiesen wurde, können dagegen durch chirurgische Enukleation oder durch endoskopische Schlingenabtragung der Papille geheilt werden, wodurch Operationsmortalität und postoperative Morbidität der Whippel-Operation vermieden werden. Bei nichtresektablen Adenokarzinomen wird die Nahrungspassage durch palliative Resektion und Anastomose aufrechterhalten. Bei fortgeschrittenen Papillenkarzinomen wird der Galleabfluß palliativ durch endoskopische oder perkutane Prothesen-einlage gesichert. Weder Chemotherapie noch Bestrahlung sind aussichtsreich. Die 5-Jahres-Überlebensrate selbst der mutmaßlich kurativ Resezierten beträgt lediglich 15%.

Leiomyosarkome

Leiomyosarkome werden vollständig reseziert. Sie haben nur eine geringe Tendenz zur lymphatischen Metastasierung, so daß eine extensive Lymphknotenresektion nicht erforderlich ist. Nichtresektable fortgeschrittene Stadien werden durch Radiochemotherapie behandelt, die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 20–50%.

SERVICE Erkrankungen des Magens und des Zwölffingerdarms

Literatur

Böttcher K, Roder JD, Busch R, Fink U, Siewert JR, Hermanek P, Meyer HJ für die Deutsche Magenkarzinom-Studiergruppe: Epidemiologie des Magenkarzinoms aus chirurgischer Sicht. Dtsch med Wschr 93 (1993) 329–339

Böttcher K, Siewert JR, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ für die Deutsche Magenkarzinom-Studiergruppe: Risiko der chirurgischen Therapie des Magenkarzinoms in Deutschland. Chirurg 65 (1994) 298–306

Hamlet AJ, Dalenback J, Olbe L, Fändricks L: Does antral distension inhibit gastric acid secretion or stimulate bicarbonate secretion in healthy subjects? Scand J Gastroenterol 28 (1993) 999–1004.

Prinz C, Neumayer N, Mahr S, Classen M, Schepp W: Functional impairment of rat enterochromaffin-like cells by interleukin-1 β. Gastroenterology 112 (1997) 364–375

Schepp W, Dehne K, Herrmuth H, Pfeffer K, Prinz C: Identification and functional importance of IL-1 receptors on rat parietal cells. Am J Physiol 275 (1998) G1094–105

Schepp W, Schusdziarra V, Classen M: Streßulkusprophylaxe 1995. Dtsch med Wschr 120 (1995) 573–579

Taha AS, Russel RI, Sturrock RD: Mucosal erosions in long term non steroidal antiinflammatory drug users: Predisposition to ulceration and relation to Helicobacter pylori. GUT 36 (1995) 334–336.

Wallace JL: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: The second hundred years. Gastroenterol 112 (1997) 1000–1016

Weigert N, Schaffer K, Schusdziarra V, Classen M, Schepp M: Gastrin secretion from primary cultures of rabbit antral G-cells: stimulation by inflammatory cytokines. Gastroenterology 110 (1996) 147–154

Keywords

afferent loop syndrome, biliary reflux, dumping syndrome, diarrhea, maldigestion, acute/chronic gastritis, chronic atrophic gastritis, Helicobacter pylori, reactive gastropathy, NSAIDs gastropathy, gastric/duodenal ulcer, gastric/duodenal malignancies, gastric cancer

Ansprechpartner

Prof. Dr. R. Arnold, Philipps-Universität Marburg, Medizinische Klinik, Abt. Gastroenterologie, Baldingerstraße, 35033 Marburg/Lahn, Tel 06421/286460, Fax 06421/288922, E-Mail arnoldr@mailer.uni-marburg.de, Internet http://www.med.uni-marburg.de/gastro/gastro.htm

Prof. Dr. P. Malfertheiner, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Klinik, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Tel 0391/6713100, Fax 0391/6713440, E-Mail gastroenterologie@uni-magdeburg.de, Internet http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/zim/kghi/

Prof. Dr. W. Schepp, Städtisches Krankenhaus München-Bogenhausen, II. Medizinische Abteilung, Englschalkinger Str. 77, 81925 München, Tel 089/92702060(1), Fax 089/092702486

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Prof. Dr. med. J. Mössner (Präs.), Medizinische Klinik und Poliklinik II, Zentrum für Innere Medizin, Philipp-Rosenthal-Str. 27, 04103 Leipzig, Tel 0341/9712200, Fax 0341/9712209, E-Mail gastro99@medizin.uni-leipzig.de

Gastro-Liga e.V. - Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Erkrankungen von Magen, Darm und Leber, Liebigstr. 13, 35390 Giessen, Tel 0641/974810, Fax 0641/9748118

Patientenliteratur

Loebert L: Magen und Darm. Beschwerden und ihre Behandlung. Trias Gesundheit kompakt, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-710-3
Alles über die häufigsten Krankheiten und Störungen. Keine Angst vor Untersuchungen. Richtig essen und trinken.

Loebert L: Darmkrankheiten. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-160-1
Ursachen und Behandlung von Erkrankungen des Dünn-, Dick- und Mastdarmes.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Hahn EG, Riemann JF, Demling L: Klinische Gastroenterologie. 3. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-106173-1

Malfertheiner P: Helicobacter pylori – Von der Grundlage zur Therapie. 2. neubearb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-127402-6
Eigenschaften, Pathogenese, Nachweis, Eradikation.

Reeders JWAJ, Tytgat GNJ: Ösophagus, Magen, Darm. Referenzreihe Radiologische Diagnostik.Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-751601-3

Senn HJ, Drings P, Glaus A: Checkliste Onkologie. 4. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-685504-3

3.5 Dünn- und Dickdarm

Jürgen Schölmerich

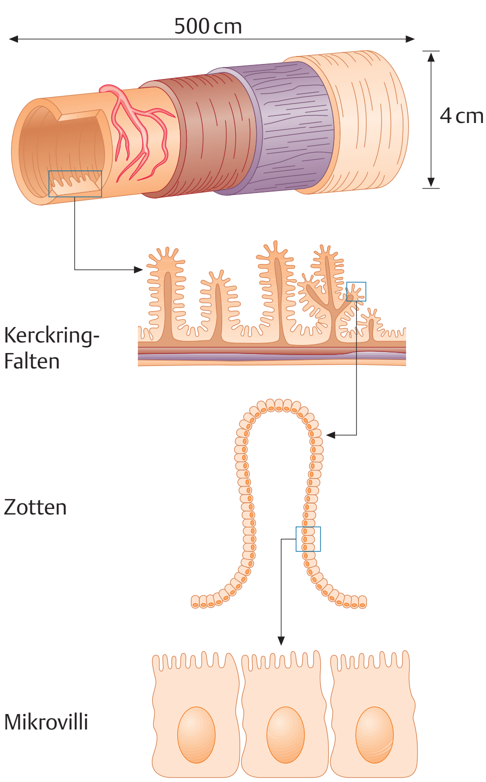
3.5.1 Grundlagen

Anatomie und Histologie

Dünn- und Dickdarm sind muskuläre Hohlorgane, die durch die Ileozökalklappe voneinander abgegrenzt sind. Der Dünndarm hat im Mittel eine Länge von 5–7 m, der Dickdarm von ca. 110 cm. Im proximalen und distalen Abschnitt bestehen enge Beziehungen zu anderen Organen. Im Duodenum münden Ductus choledochus und Ductus Wirsungianus, das Rektum hat in gefülltem Zustand Kontakt zum rechten Ureter und zu den weiblichen Genitalorganen. Der Enddarm wird abgeschlossen durch ein Kontinenzorgan, das sich aus Schleimhaut, glatter Muskulatur und gestreifter Muskulatur zusammensetzt und durch die Plexus hämorrhoidalis und nervale Elemente mit hochsensiblen Rezeptoren in der tastsensiblen Analschleimhaut und der Darmwand ergänzt wird. Das funktionelle Zusammenspiel dieser Komponenten stellt den komplizierten Verschluß- und Entleerungsmechanismus des Kontinenzorgans sicher.

Träger von Stoff- und Wasseraufnahme im engeren Sinne ist die Schleimhaut, die ein sehr hohes Regenerationspotential aufweist und durch Falten, Zotten und Mikrozotten eine Austauschfläche von 200–300 m^2 erhält (s. Abb. 3.54). Kapillar- und Lymphgefäßsystem sind unterhalb dieser Oberfläche dicht verzweigt und ausgedehnt. Die Schleimhaut und die darunter liegenden Strukturen verfügen über ein System von Immunzellen, die Teil der intestinalen Barriere sind. Intraepithelial finden sich weitgehend T-Lymphozyten, wobei in der Schleimhaut vorwiegend Zellen vom CD-8-Typ (Suppressor-zytotoxisch) vorhanden sind, während in der Lamina propria vorwiegend CD-4-positive Helferzellen dominieren. In die Schleimhaut eingebettet sind die Peyer-Plaques, die vornehmlich aus B-Lymphozyten bestehen. Submukosal finden sich Lymphfollikel, die sämtliche Zelltypen des Immunsystems beherbergen. In diesen Kompartimenten wird die Immunantwort initiiert. Die Lymphozyten des Darmes gelangen nach Antigenkontakt in die Zirkulation und wandern später wieder in die Lamina propria ein.

Dünndarmarchitektur



	relative Oberflächenvergrößerung	Oberfläche in cm²
(Darmrohr)	1	3 300
Kerckring-Falten	3	10 000
Zotten	30	100 000
Mikrovilli	600	200 000 000

Abb. 3.54 Dünndarmarchitektur; Oberflächenvergrößerung durch Kerckring-Falten, Zotten und Mikrovilli (nach Meyer zum Büschenfelde KH, Baumgartner G, Schölmerich J: Perspektiven der Gastroenterologie, 1994)

Der Darm wird sympathisch von postganglionären Fasern des Plexus coeliacus, des Plexus mesentericus superior (Dünndarm) und posterior sowie des Plexus hypogastricus (Kolon) innerviert. Die parasympathischen Fasern verlaufen präganglionär und erreichen den Darm über den Vagus, die Plexus hypogastrici und die Nervi splanchnici des Beckens. Beide Systeme führen efferente und afferente Fasern.

Physiologie

Die Zusammensetzung der Nahrung und des Darminhaltes sowie die ortsständige Darmflora beeinflussen Motilität, Absorption und Sekretion im Intestinaltrakt. Regulatoren von Transport und Motilität sind die intrinsischen Nervenplexus der Darmwand und das Mukosa-assoziierte neuroendokrine Zellsystem. Störungen der Regulation können Motilität, Absorption oder Sekretion isoliert oder in verschiedenem Ausmaß kombiniert betreffen.

Absorption von Wasser und Elektrolyten

Im Intestinaltrakt wird täglich eine Menge von 9 l Wasser absorbiert. Die überwiegende Menge wird dabei vom Dünndarm aufgenommen, und nur ein bis maximal zwei Liter erreichen pro Tag das Zökum. Das Kolon absorbiert davon nochmals etwa 90 %, so daß die tägliche Stuhlwassermenge im Schnitt 100 ml beträgt (s. Abb. 3.55).

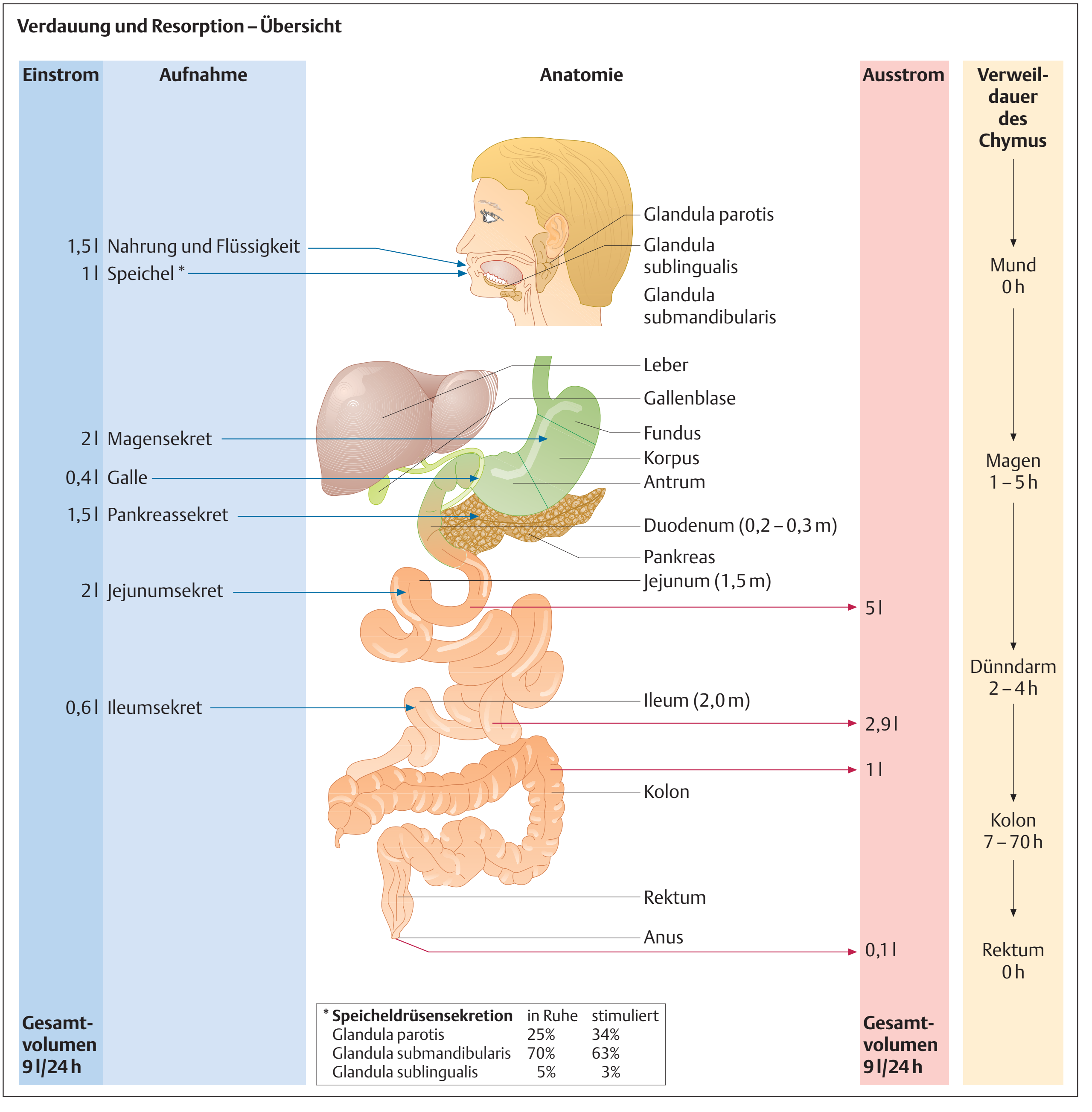


Abb. 3.55 Verdauung, Resorption, gastrointestinale Flüssigkeitsbilanz sowie Passagezeiten bzw. Verweildauer des Chymus (nach Schmidt RF, Physiologie, 1995)

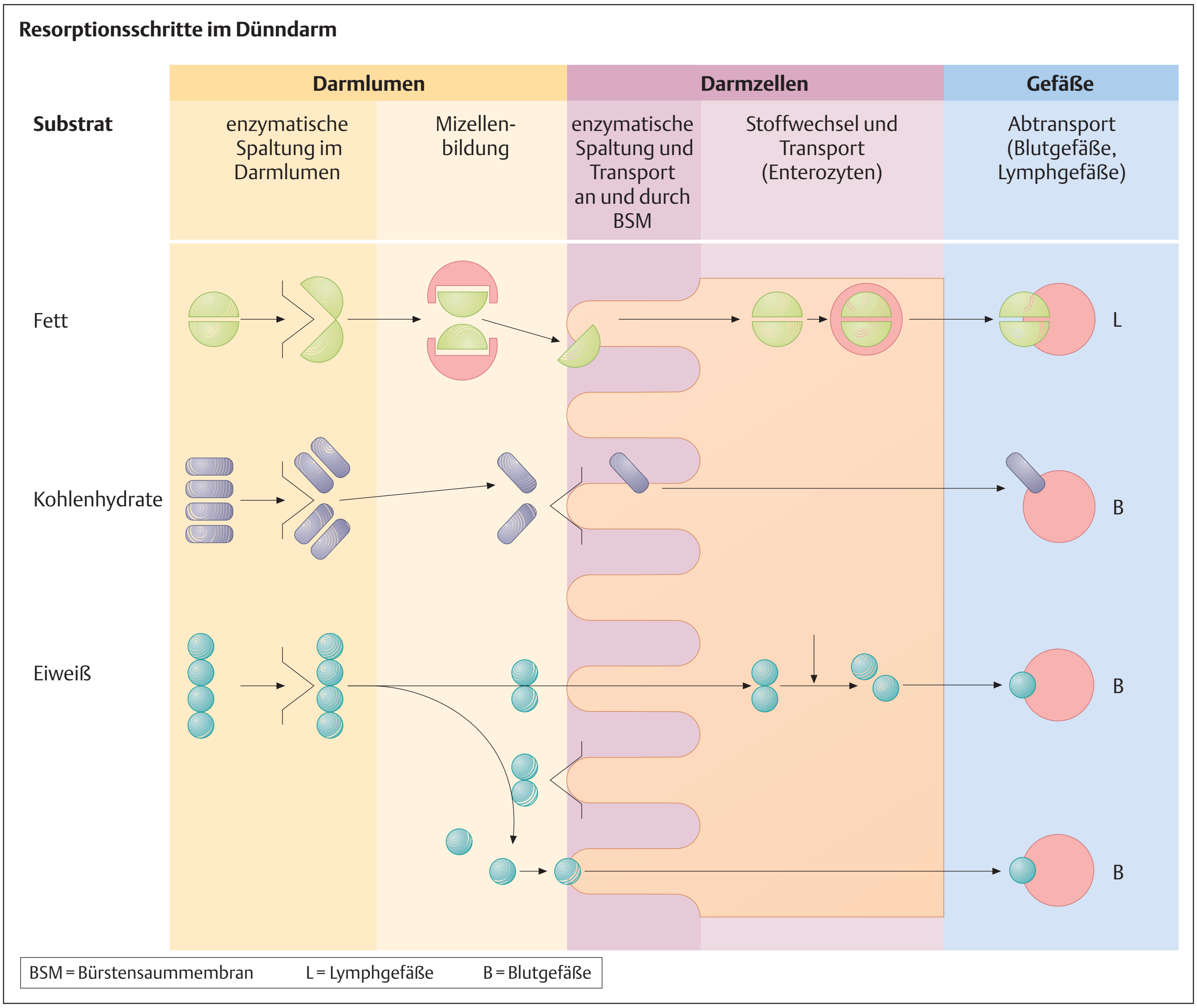


Abb. 3.56 Resorptionsschritte im Dünndarm (nach Riecken)

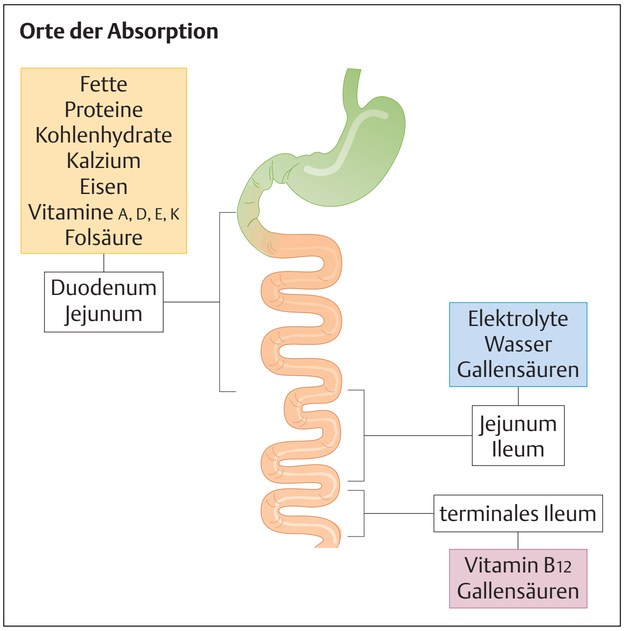


Abb. 3.57 Orte der Absorption verschiedener Nährstoffe im Dünndarm

Nahrungsassimilation

Die Aufgaben des Dünndarms sind mannigfaltig. Die Durchmischung des Nahrungsbreis mit Verdauungsenzymen, die Sekretion von Peptidhormonen und seine immunologische Funktion einschließlich der Barrierefunktion gehören dazu. Die wesentliche Funktion des Dünndarms besteht jedoch in der Assimilation von Nahrung. Die Assimilation umfaßt die Verdauung (Digestion) und die Aufnahme (Resorption, Absorption) von Nahrung. Beide Prozesse stehen dabei in enger Wechselwirkung miteinander. Störungen dieser Prozesse werden als Malassimilation bezeichnet. Um der digestiv-resorptiven Aufgabe gerecht zu werden, benötigt der Dünndarm eine große Oberfläche (s. Abb. 3.54).

Digestion

Im Magen werden durch die muskuläre Kontraktion Nahrungsmittelbestandteile zerkleinert und mit gastraler Lipase, Pepsin und Säure in Kontakt gebracht. Pankreas und oberer Dünndarm sezernieren Flüssigkeit und Bikarbonat. Sie verdünnen und neutralisieren den Nahrungsbrei nach seiner Passage durch den Magen. Im Duodenum und im oberen Dünndarm wird der Nahrungsbrei mit Hilfe der Galle und pankreatischer Enzyme weiter aufgeschlossen. Störungen dieser Vorgänge werden als Maldigestion bezeichnet.

PLUS

3.33 Resorption von Kohlenhydraten, Eiweiß, Fetten, Vitaminen und Spurenelementen

Kohlenhydrate (α-Grenzdextrine, Maltotriose, Saccharose, Laktose und Trehalose) werden nach ihrer Zwischenverdauung durch Pankreasenzyme (Amylase usw.) in freie Monosaccharide (Glukose, Galaktose, Fruktose) hydrolysiert. Dies geschieht durch α- und β-Glukosidasen, die an der Oberfläche der Bürstensaummembran lokalisiert sind. Ein natriumabhängiges Carriersystem, das in enger Nachbarschaft zu den Glukosidasen lokalisiert ist, besorgt den Transport der Monosaccharide durch die Zellmembran (s. Abb. 3.56).
Eiweiße werden durch gastrische und pankreatische Enzyme (Pepsin, Trypsin usw.) in Oligopeptide und Aminosäuren gespalten. Diese werden durch einen natriumabhängigen Carrier für Aminosäuren und ein Dipeptidtransportsystem resorbiert und über die Pfortader abtransportiert (s. Abb. 3.56).
Fette werden durch Emulgieren in Anwesenheit von Gallensäuren bei einem pH von 7,0 durch Lipase gespalten, die an der Fettwassergrenzschicht aktiv ist. Die Kolipase ist essentiell für diesen Prozeß. Die Lipolyseprodukte werden teilweise durch Gallensäuren zu Mizellen verpackt und gelangen zur Bürstensaummembran. Der Transport über die Membran erfolgt meist durch passive Diffusion. Mittel- und kurzkettige Fettsäuren können ohne vorangegangene digestive Prozesse resorbiert werden. In der Epithelzelle erfolgt eine Resynthese von Triglyzeriden und Phospholipiden sowie eine Reesterifizierung von Cholesterin. Die Fette werden dann als Chylomikronen lymphatisch abtransportiert (s. Abb. 3.56).
Vitamine und Spurenelemente sowie eine Vielzahl weiterer Stoffe werden ebenfalls im Dünndarm – Vitamin B_{12} selektiv im distalen Ileum – resorbiert. Konjugierte Gallensäuren werden selektiv im distalen Ileum aufgenommen. Diese Resorption ist Grundlage ihrer enterohepatischen Zirkulation und der Regulation der Cholesterinbiosynthese (s. Abb. 3.57). Diese lokal differenzierte Aufnahme für unterschiedliche Substanzen hat wesentliche Bedeutung für das pathophysiologische Verständnis verschiedener Dünndarmerkrankungen.

Resorption

Die aufgeschlossenen Nahrungsprodukte werden im oberen Dünndarm resorbiert und über Pfortader und Lymphsystem abtransportiert (s. Plus 3.33, Abb. 3.56 und 3.57). Störungen der Resorption werden als Malabsorption bezeichnet.

Neuroendokrine Regulation

Der Gastrointestinaltrakt ist das umfangreichste endokrine Organ des Organismus, und der Dünndarm ist neben Magen, Pankreas und Dickdarm wesentlicher Sitz des diffusen endokrinen Zellsystems und der nervalen Strukturen, aus denen regulatorische Peptide freigesetzt werden (s. Tab. 3.40 und Plus 3.34). Diese Peptide beeinflussen direkt oder indirekt verschiedenste Funktionen des Darmes. Die Wirkung ist häufig parakrin, d.h. durch Übertragung auf benachbarte Zellen vermittelt. Die Freisetzung der Hormone wird chemisch (Nahrung) und mechanisch (Dehnung) induziert.

PLUS

3.34 Physiologie der neuroendokrinen Regulation

Untersuchungen in jüngerer Zeit haben ergeben, daß es Wechselwirkungen zwischen den enteroendokrinen hormonproduzierenden Zellen und dem Immunsystem gibt, die für die Aufrechterhaltung der mukosalen Barriere von wesentlicher Bedeutung sein können. Zahlreiche regulatorische Peptide werden ausschließlich in endokrinen Zellen synthetisiert, andere sind in Nervenzellen oder Nervenfasern nachweisbar, wieder andere finden sich sowohl in nervalen als auch in endokrinen Zellen. Einzelne Peptide werden auch in Strukturen des zentralen Nervensystems gefunden.
Die Mehrzahl der in Tabelle 3.40 aufgeführten Effekte dieser Hormone ist in ihrer physiologischen Bedeutung nicht definitiv geklärt, Überproduktion einzelner Hormone kann zu Krankheitsentitäten (s. Beitrag Neuroendokrine Tumoren) führen. Ein Mangel der entsprechenden Peptide ist in seiner pathophysiologischen Bedeutung bislang nicht geklärt.

Barrierefunktion

Häufig übersehen, aber wichtig ist die Barrierefunktion des Dünndarmepithels. Das Eindringen verschiedener Substanzen, wie H^+-Ionen, chemotaktischer Peptide, potentiell antigen wirkender Proteine sowie von Bakterienbestandteilen und -produkten, wird verhindert. Unterschieden wird eine extrinsische und eine intrinsische Barriere (s. Abb. 3.58). Komponenten der extrinsischen Barriere sind die Schleimschicht (Mukus), der sogenannte unstirred layer (Diffusionsbarriere), das sekretorische IgA, die Bikarbonatsekretion im Austausch gegen H^+-Ionen und die hydrophobe Membranoberfläche. Beim Transport durch eine Epithelzelle muß eine Substanz 3 serielle Hindernisse, die intrinsische Barriere, passieren:
- die apikale Membran
- das Zytosol
- die basolaterale Membran

Während die meisten Nahrungsprodukte transzellulär über spezifische Transportproteine aufgenommen werden, besteht für kleinere Moleküle auch die Möglichkeit, durch die engen Schlußleisten zwischen den Zellen (tight junctions) parazellulär in das Körperinnere zu gelangen. Der Dünndarm zeigt von allen gastrointestinalen Epithelien die höchste Permeabilität; sie wird durch die Länge der tight junctions und die Anzahl der Kontaktstellen in diesen determiniert.
Eine Zerstörung der Barriere bewirkt ein gesteigertes Eindringen von schädlichen luminalen Bestandteilen und führt zur Aktivierung des intestinalen Immunsystems. Sekundär kann der epitheliale Transport und damit wiederum die Barrierefunktion beeinflußt werden. Reparaturmechanismen dieser Barriere sind komplex, wobei Erneuerung und gesteigerte epitheliale Zellproliferation eine wichtige Rolle spielen. Eine Schädigung der Barriere kann insbesondere durch eine Aktivierung des Immunsystems entstehen, so (vor allem) durch eine Hypersensitivitätsreaktion (z.B. Sprue) oder durch andere Mechanismen (z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa).
Nachweis der gestörten Barrierefunktion siehe Plus 3.35.

Tab. 3.40 **Die wichtigsten regulatorischen Peptide des gastroenteropankreatischen Systems** (nach Riecken)

Peptid	Hauptvorkommen	Wirkungsweise	Hauptwirkung
Gastrin	Antrum, Duodenum	endokrin	Magensäure ↑, Trophik ↑
Cholecystektokinin	Duodenum, Jejunum	endokrin	Pankreasenzyme ↑, Gallenblasenkontraktion ↑
Sekretin	Duodenum, Jejunum	endokrin	Pankreasbikarbonat ↑
Enteroglukagon	Ileum, Kolon	endokrin	Magensäure ↑
Gastric inhibitory protein (GIP)	Duodenum, Jejunum	endokrin	Magensäure ↓, Insulin ↑
Motilin	Duodenum, Dünndarm	endokrin	Magen-Darm-Motilität ↑
Neurotensin	Ileum	endokrin	Magensäure ↓, Vasodilatation ↑
Somatostatin	Magen, Darm, Pankreas	parakrin/neurokrin	Freisetzung und Wirkung regulatorischer Peptide ↓, Magensäure ↓, Pankreassekretion ↓
Peptid YY (PYY)	Ileum, Kolon	endokrin	Magensäure ↑, Pepsin ↓
Insulin	Pankreas	endokrin	Kohlenhydratstoffwechselregulation
pankreatisches Polypeptid	Pankreas	endokrin	Pankreasenzyme ↓, Gallenblasenkontraktion ↓
Glukagon	Pankreas	endokrin	Kohlenhydratstoffwechselregulation, Magen-Darm-Motilität
Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)	Magen, Darm, Pankreas	neurokrin	Wasser-Elektrolyt-Sekretion ↑, Vasodilatation ↑, Darmmuskelkontraktion ↓
Substanz P	Duodenum, Kolon	neurokrin/endokrin	Darmmuskelkontraktion ↑, Sekretion ↑, Vasodilatation ↑
Bombesin/Gastrin releasing peptide (GRP)	Magen, Darm	neurokrin	Freisetzung regulatorischer Peptide ↑, Darmmuskelkontraktion ↑
Enkephalin	Ösophagus, Magen, Darm	neurokrin	Magensäure ↓, Darmmuskelkontraktion ↓, Sekretion ↓
Calcitonin gene related peptide (CGRP)	Magen, Darm, Pankreas	neurokrin	Magensäure ↓, Pepsin ↓, Freisetzung regulatorischer Peptide ↓

Barrieren der Dünndarmepithelzelle

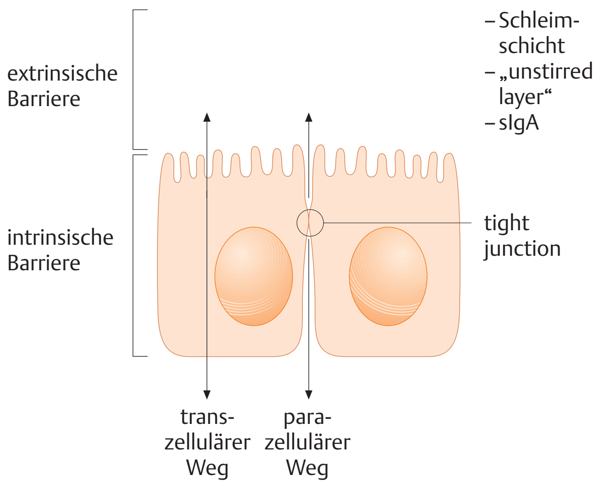


Abb. 3.58 Extrinsische und intrinsische Barrieren der Dünndarmepithelzelle (nach Meyer zum Büschenfelde KH, Baumgartner G, Schölmerich J: Perspektiven der Gastroenterologie, 1994)

PLUS

3.35 Nachweis der gestörten Barrierefunktion

Störungen der Barrierefunktion lassen sich durch eine erhöhte Permeabilität der Dünndarmmukosa nachweisen. Hierzu werden kleinmolekulare Substanzen wie Laktulose, Ramnose, Mannit oder C^{51}-EDTA oral appliziert, die normalerweise die Darmmukosa kaum oder nicht durchdringen können. Das erhöhte Erscheinen dieser Substanzen im Urin wird als Hinweis für eine gesteigerte Permeabilität gewertet. Interessanterweise bewirken nichtsteroidale Antirheumatika insbesondere im Dickdarm eine Permeabilitätssteigerung, die auch den Schub einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung induzieren kann.

Mukosa-assoziiertes Immunsystem

Siehe Beitrag Immunologie des Intestinaltrakts.

Bakterielle Flora

Der gesunde Dickdarm beherbergt eine reichliche und vielfältige, überwiegend anaerobe Flora (etwa 1010–1012 Keime/ml Darminhalt), die beim einzelnen Menschen quantitativ und qualitativ relativ konstant ist. Sie besitzt die Fähigkeit zur Autoregulation (beispielsweise durch Substratkompetition) und zur Fermentation oral aufgenommener, im

Dünndarm nicht aufspaltbarer und nichtresorbierbarer Kohlenhydrate zu kurzkettigen flüchtigen Fettsäuren (beispielsweise Essig-, Propion- und Buttersäure), die in ihrer anionischen Form die quantitativ wichtigsten Anionen des Koloninhaltes darstellen und auch dessen Ernährung dienen. Wesentliche Kohlenhydrate sind dabei Zellulose und Pektine pflanzlicher Zellwände (täglich 15 g) sowie Stärke, von der 10% der aufgenommenen Menge das Kolon erreichen (etwa 15 g/d). Auch eine Fermentation endogener Substanzen (beispielsweise Mukus, abgeschilferte Epithelien) findet statt. Das Trockengewicht des Stuhles entfällt zu ⅓ auf die Bakterienflora.

Die bei intakter Rückresorption der Gallensäuren noch in das Kolon gelangenden 5% der in der Galle zufließenden Gallensäuren werden dort durch Bakterien dekonjugiert und durch 7-α-Dehydroxylierung zu den sekundären Gallensäuren Desoxy- und Lithocholsäure umgewandelt. Etwa 50% dieser weniger polaren Metaboliten werden im Dickdarm pro Tag passiv aufgenommen, 300–600 mg werden täglich mit dem Stuhl ausgeschieden.

Die metabolische Aktivität der Dickdarmflora weist interindividuelle Unterschiede auf. Bei etwa 50% der Erwachsenen ist sie nicht zur Methanbildung, bei etwa 10% nicht zur Wasserstoffbildung befähigt, was beispielsweise bei den H_2-Atemtesten von Bedeutung ist. Diese interindividuellen Differenzen sind auch in der Arzneimitteltherapie von Bedeutung, da beispielsweise Digitalispräparate zu unwirksamen Metaboliten verstoffwechselt werden können, dies aber nicht bei allen Personen in gleicher Weise stattfindet. Auch Antibiotika können dadurch bakteriell inaktiviert werden.

Saures Magenmilieu, propulsive Darmmotilität und Hemmwirkungen der Gallensäuren auf das Bakterienwachstum führen dazu, daß im Dünndarm physiologischerweise höchstens bis zu 103–105 Keime pro ml Darmsaft (im Jejunum 0–104) gefunden werden (meist Vertreter der Rachenflora). Kolonkeime finden sich nur in geringer Menge im distalen Dünndarm und werden durch die Darmmotilität wieder abtransportiert. Vitamin B_{12} wird von Bakterien zu unwirksamen Metaboliten verstoffwechselt. Eine pathologische Vitamin-B_{12}-Resorption ist deshalb bei einer bakteriellen Überbesiedlung des Dünndarms die Regel.

Triglyzeride, die bei fehlender Resorbierbarkeit vom Dünndarm in den Dickdarm gelangen, werden dort bakteriell zu freien Fettsäuren und Hydroxyfettsäuren abgebaut, wobei letztere laxativ wirken. Die durch Fermentation entstehenden kurzkettigen Fettsäuren bewirken eine Steigerung der Osmolarität im Dickdarm und führen zu osmotisch bedingten Durchfällen, die mit einem sauren Stuhl-pH einhergehen. Die im Dickdarm entstehenden kurzkettigen Fettsäuren können dort wieder rückresorbiert werden, so daß trotz Malabsorption im Dünndarm ein Teil der zugeführten Kalorien im Dickdarm noch energetisch verwertet werden kann. Außerdem entstehen bei der bakteriellen Fermentation Gase, die zu den klinischen Symptomen Meteorismus und Flatulenz führen.

Gasbildung

Das Gasvolumen des Gastrointestinaltraktes beträgt beim Gesunden zu einem gegebenen Zeitpunkt lediglich etwa 100 ml. 99% hiervon entfallen auf die Gase N_2, O_2, H_2, CH_4 und CO_2, 1% auf weitere Gase wie H_2S oder NH_3.

Im Magen findet sich wenig Gas in Form der Magenblase. Dabei handelt es sich weitgehend um atmosphärische Luft, die während des Essens und Trinkens dorthin gelangt. Im oberen Dünndarm entstehen besonders nach einer Mahlzeit große Mengen CO_2 infolge Neutralisation der Salzsäure des Magens durch das Natriumbikarbonat des Pankreas und des Duodenalsekretes. Dieses Gas wird weitgehend durch Diffusion resorbiert. Das Kolon weist den höchsten Gasgehalt auf. Die Fermentation organischer Ballaststoffe und weiterer, im Dünndarm nichtresorbierter oder nichtresorbierbarer Substanzen durch die anaerobe Dickdarmflora führt neben der Generation von kurzkettigen Fettsäuren zur Bildung von CO_2 und besonders von H_2. Tabelle 3.41 gibt eine Übersicht über die Gaszusammensetzung im Darm bei gesunden Probanden. Die gesamte Gasproduktion pro Tag im Kolon ist immens, so werden beispielsweise etwa 10 Liter Wasserstoff pro Tag generiert. Dies liegt unter anderem daran, daß von den komplexen Kohlenhydraten 30–35 g pro Tag das Kolon erreichen.

Diese gewaltige Gasmenge wird teilweie abgeatmet, teilweise ist die methanogene Dickdarmflora, die etwa 30–50% der Bevölkerung der westlichen Welt beherbergt, zur Utilisation von CO_2 und H_2 befähigt. Individuen, die keine methanogene Flora besitzen, beherbergen sulfatreduzierende Bakterien. Auch sie vermindern das Gasvolumen durch eine wasserstoffverbrauchende Reaktion. Die bakterielle Utilisation von Wasserstoff ist wahrscheinlich in quantitativer Hinsicht der wesentlichste Vorgang zur Reduktion des Gasvolumens im Kolon. Weiterhin wird der Gasgehalt des Dickdarms durch anale Windabgänge vermindert: Das physiologische Flatusvolumen beträgt etwa 500–1200 ml pro Tag, die Flatusfrequenz liegt bei 8–20 Flatus/d. Die Zusammensetzung variiert innerhalb weiter Grenzen und ist abhängig von der aufgenommenen Nahrung. Für den charakteristischen Geruch der Flatus sind Gase und leichtflüchtige Substanzen verantwortlich, deren Menge ebenfalls von der Nahrung und, nach neueren Erkenntnissen, auch von der Zufuhr von Spurenelementen wie beispielsweise Zink abhängig ist.

Tab. 3.41 **Gaszusammensetzung im Darm** (nach Lewitt)

H_2	35% (28–40)
CO_2	39% (28–47)
CH_4	2% (0–13!)
0_2	3% (0,8–2,4) (sex)
N_2	20% (18–32)
H_2SO_3	selten

3.5.2 Dünndarmerkrankungen

Jürgen Schölmerich

Anomalien

Divertikel

Auf einen Blick

englisch: small intestinal diverticula, Meckel's diverticulum

Divertikel und Aussackungen der Darmwand, wobei entweder alle Wandschichten (angeboren) oder nur die Mukosa, die sich durch Muskellücken ausstülpt (erworben), beteiligt sind.

Meckel-Divertikel
- Relikt des Ductus omphalomesentericus, enthält oft ektope Schleimhaut (Magen, Duodenum, Pankreas, Kolon)
- Komplikationen: Entzündung, Ulzeration, Blutung, Perforation
- meist asymptomatisch
- bei ektoper Magenschleimhaut (90%) wird die Diagnose szintigraphisch gestellt

Duodenaldivertikel
- meist erworben
- meist Zufallsbefund
- 60% peripapillär
- Symptome (rezidivierende Schmerzen, Cholangitiden) in der Regel nur, wenn der Ductus choledochus im Divertikelbereich mündet

Jejunaldivertikel
- seltener als Duodenaldivertikel
- meist Zufallsbefund
- gelegentlich Ursache einer bakteriellen Überbesiedlung
- selten Perforation

Weitere Anomalien sind selten von klinischer Bedeutung und treten vorwiegend im frühen Kindesalter auf (Atresie, konnatale Stenose, Omphalozele, Dünndarmduplikatur, intestinale Innervationsstörungen).

Grundlagen

Das Meckel-Divertikel stellt ein Relikt des Ductus omphalomesentericus dar (s. Abb. 3.59) und findet sich bei 2% aller Menschen. Es ist meist innerhalb der distalen 100 cm des Ileums lokalisiert und stülpt die dem Mesenterialansatz gegenüberliegende Wand aus (s. Abb. 3.59). Ektope Schleimhaut findet sich in 50% (davon 85% Magenschleimhaut, 5% Pankreasgewebe). 96–99% der Divertikel bleiben asymptomatisch.
Peripapillär gelegene Duodenaldivertikel können je nach Füllung und Lage den Abfluß aus dem Ductus choledochus bzw. Wirsungianus behindern und Ursache von intermittierenden Oberbauchschmerzen und selten von rezidivierenden Pankreatitiden sein. 90% bleiben jedoch asymptomatisch.
Jejunaldivertikel können zu einem vermehrten Bakterienwachstum im Divertikel (Stase) führen. Bei multiplen Divertikeln kann es zum Syndrom der bakteriellen Überwucherung mit Diarrhoe und Steatorrhoe kommen. 70% der Divertikel bleiben lebenslang asymptomatisch.

Meckel-Divertikel

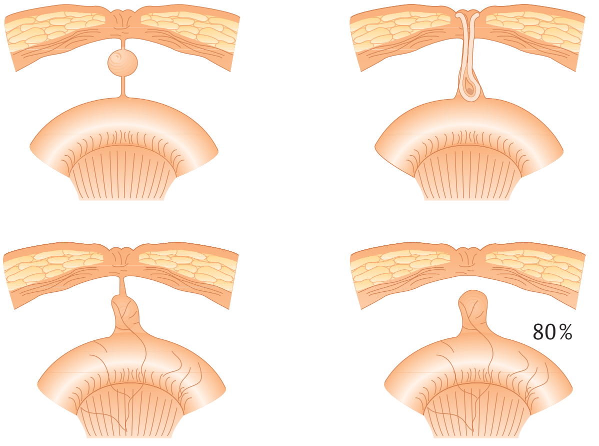


Abb. 3.59 Meckel-Divertikel – Entstehung und Formen

Klinisches Bild und Diagnostik

Bei unklaren unteren gastrointestinalen Blutungen bei jungen Patienten (< 20 Jahre) läßt sich die Blutungsquelle bei aktiver Blutung durch eine Mesenterikographie lokalisieren. Bei sistierter Blutung und nach Ausschluß anderer Blutungsquellen durch Endoskopie und evtl. Dünndarm-Doppelkontrastuntersuchung läßt sich ein Meckel-Divertikel mit ektoper Schleimhaut (nur dieses blutet) durch eine Technetiumszintigraphie sichern.
Bei rezidivierenden Pankreatitiden oder intermittierenden Oberbauchschmerzen wird ein Duodenaldivertikel in der Regel endoskopisch gefunden. Größe und Füllungsverhalten lassen sich am besten radiologisch darstellen. Die seltenen Duodenalwandzysten lassen sich computertomographisch oder (weniger exakt) sonographisch darstellen.
Bei unklaren abdominellen Beschwerden und Zeichen der Malabsorption von Fett oder eventuell nur Vitamin B_{12} kann eine Dünndarm-Doppelkontrastuntersuchung die Diagnose Jejunaldivertikel sichern.

Therapie

Ein blutendes Meckel-Divertikel und obstruierende Duodenaldivertikel müssen nach Sicherung des kausalen Zu-

sammenhangs zur Symptomatik operativ saniert werden. Bei Symptomen der bakteriellen Überbesiedlung und Nachweis von Jejunaldivertikeln ist eine antibiotische Behandlung mit Tetrazyklinen (z.B. 2x100mg Doxycyclin am 1.Tag, weiter mit 1x100mg über 7 Tage) oder Metronidazol (2x400mg/d über 7 Tage) als erster Versuch sinnvoll. Bei Versagen dieser Therapie, rezidivierender Symptomatik und ausreichendem Ausschluß anderer Ursachen einer gravierenden Symptomatik ist eine chirurgische Sanierung zweckmäßig.

Funktionsstörungen

Auf einen Blick

Funktionsstörungen des Dünndarms betreffen die mangelhafte Aufnahme von Nahrungsbestandteilen (Malassimilation), den gesteigerten Verlust von Wasser und Elektrolyten (Diarrhoe) sowie Defekte der intestinalen Barrierefunktion.
Die wichtigsten Folgen von Maldigestion und Malabsorption sind Diarrhoe, Gewichtsverlust und Mangelzustände sowie Nieren- und Gallensteine (selten).

- Malassimilation kann durch Störung der Verdauung (Maldigestion) und eine Störung der Resorption (Malabsorption) bedingt sein
- man unterscheidet eine globale Malassimilation bei Störung der Aufnahme aller Nahrungsbestandteile (bei Reduktion der Absorptionsfläche oder ausgedehnten morphologischen Schleimhautveränderungen) und eine partielle Malassimilation (bei Defekten der Aufnahme einzelner Stoffe)
- Maldigestion tritt angeboren oder erworben auf, wenn Enzyme des Pankreas oder der Darmmukosa oder Gallensäuren vermindert sind oder fehlen bzw. die Durchmischung im zeitlichen Ablauf gestört ist (z.B. nach Magenresektion)
- Malabsorption tritt bei intakter Digestion auf, wenn Transportvorgänge der Mukosa primär (ohne morphologische Veränderungen) oder sekundär (infolge krankheitsbedingter morphologischer Veränderungen) defekt sind
- Leitsymptome der globalen Malassimilation: chronische (osmotische) Diarrhoe, Fettstühle, Gewichtsverlust; weitere Symptome sind auf Mangelzustände einzelner Nährstoffe (z.B. Anämie bei Eisenmangel) zurückzuführen
- Leitsymptome der partiellen Malabsorption: vielfältig, abhängig von der betroffenen Substanz
- diagnostisch kommen einerseits Globaltests (Stuhlfettbestimmung, Xyloseresorptionstest) und andererseits selektive Tests (Aufnahme einzelner Substanzen) zum Einsatz
- die Therapie richtet sich nach der Ursache und besteht oft in diätetischen Maßnahmen (Vermeidung oder Substitution einzelner Nährstoffe)
- bei entzündlichen Erkrankungen kommt es durch den gesteigerten Verlust von Flüssigkeit und Elektrolyten zu einer sekretorischen Diarrhoe
- Defekte der Barrierefunktion treten bei toxischen Schäden (Alkohol, Medikamente) und bei Erkrankungen mit morphologischen Veränderungen der Schleimhaut auf; wichtigste Folgen sind der Übertritt intestinaler Bakterien in Lymph- und Blutbahn und das Auftreten einer spontanen bakteriellen Peritonitis

Malassimilation

englisch: malabsorption syndroms, intestinal fluid loss, intestinal barrier defects

Grundlagen

Pathophysiologie

Eine Maldigestion kommt bei allen ausgeprägten Funktionsstörungen von Magen, Pankreas und hepatobiliärem System sowie bei angeborenem oder erworbenem Mangel von spezifischen, kohlenhydratspaltenden Enzymen der Dünndarmschleimhaut vor. Von besonderer Bedeutung sind Erkrankungen oder Zustände, die einen völligen oder weitgehenden Funktionsverlust mit sich bringen, wie die Resektion von Magen oder Pankreas, eine ausgeprägte Cholestase oder eine fortgeschrittene chronische Pankreatitis. Auch Medikamente, die die Säuresekretion des Magens weitgehend blokkieren (beispielsweise Protonenpumpenhemmer) oder Gallensäuren binden (z.B. Colestyramin), können eine Maldigestion verursachen. Schließlich sind alle Situationen, bei denen die zeitliche oder örtliche Abfolge der Sekretion der verschiedenen Produkte und ihrer Beziehung zur Nahrungspassage gestört sind (z.B. pankreatikocibiale Asynchronie nach Magenresektion), mögliche Ursachen.
Wichtigste Ursachen einer Malabsorption sind Reduktion der Absorptionsfläche (z.B. durch intestinale Ischämien, insbesondere wenn sie zu einer ausgedehnten Dünndarmresektion führen (Kurzdarmsyndrom), medikamentöse Schäden, Strahlenfolgen, ausgedehnte Dünndarmerkrankungen wie die Sprue und der Morbus Whipple, Infektionen und das Syndrom der bakteriellen Überwucherung (s. Tab. 3.42).
Maldigestion und Malabsorption verursachen ähnliche Symptome. Die Kardinalsymptome sind Diarrhoe (s. Tab. 3.43) und Gewichtsverlust. Die Diarrhoe entsteht in den meisten Fällen als Folge der fehlenden Resorption verschiedener Substanzen, die dann das Kolon erreichen und eine osmotische Diarrhoe auslösen. Weitere Mechanismen beinhalten den Übertritt von nicht reabsorbierten Gallensäuren und Fettsäuren, die über verschiedene Mechanismen eine Diarrhoe auslösen können. Eine Diarrhoe durch osmotisch aktive Substanzen findet sich beispielsweise bei Laktasemangel oder beim Fehlen anderer spezifischer kohlenhydratspaltender Bürstensaumenzyme (s. Plus 3.36).
Der Gewichtsverlust ist durch den Nährstoffmangel erklärbar. Teilweise spielt auch eine Reduktion der Nahrungsaufnahme aus Angst vor den ausgelösten Symptomen wie Diarrhoe, Blähungen und Schmerzen eine Rolle.

Tab. 3.42 **Malassimilation – Ursachen**

	Maldigestion	Malabsorption
genetisch	angeborener Enzymmangel, zystische Fibrose	einheimische Sprue, selektiver IgA-Mangel
dysregulativ/metabolisch	diabetische Neuropathie	Endokrinopathien
vaskulär	–	intestinale Ischämie, Lymphgefäßfehlbildungen
entzündlich/infektiös	Hepatitis, bakterielle Fehlbesiedelung	mikrobielle Infektionen des Darms, Morbus Whipple, Morbus Crohn
neoplastisch	Karzinome und endokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts	Karzinoide, Karzinome, endokrine Tumoren, Lymphome des Gastrointestinaltrakts
toxisch/medikamentös	Leberzirrhose, Alkoholhepatitis, Medikamente (Colestyramin)	Alkoholenteritis, Medikamente (Kolchizin, Zytostatika, Neomycin, Biguanide, Digitalis, Acarbose), Strahlenschäden
mechanisch	operativ angelegte Blindsäcke, Cholestase, Pankreasresektion, Magenausgangsstenose	Dünndarmresektion, Dünndarmdivertikel, Dünndarmstrikturen, Fisteln
sonstige/unklar	intrahepatische Cholestase	

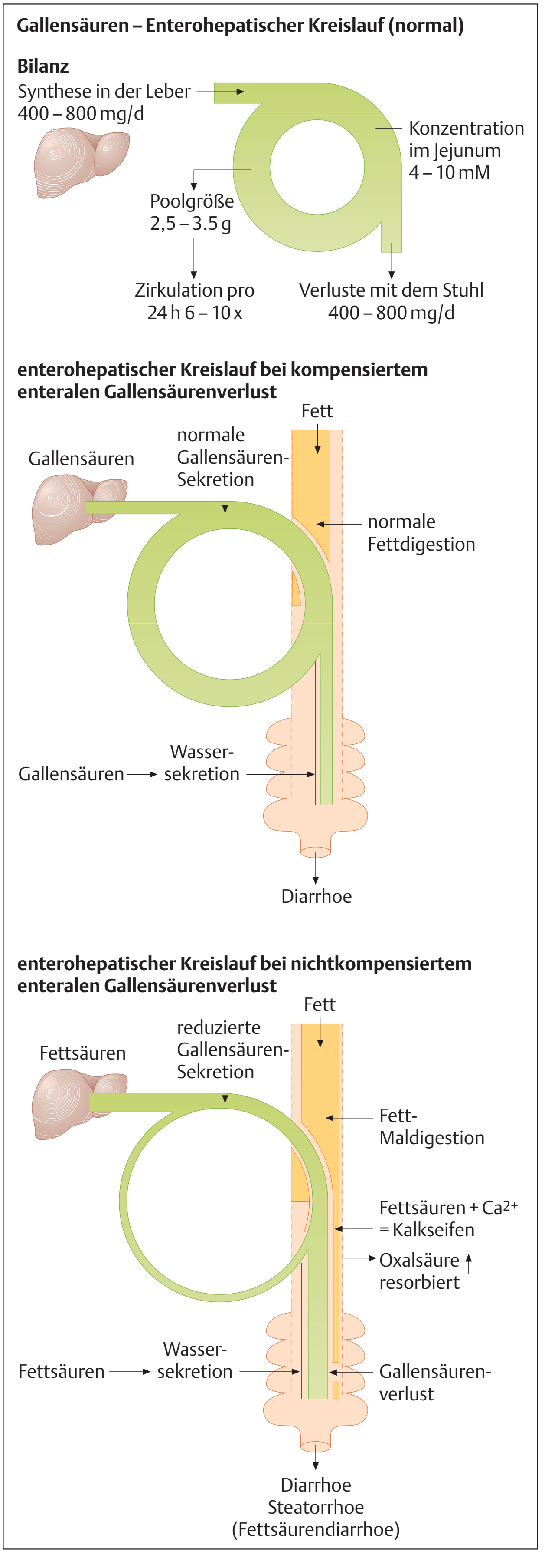
Tab. 3.43 **Sicherung der echten Diarrhoe**

	echte Diarrhoe	falsche Diarrhoe	funktionelle Störung
Stuhlentleerung > 3/d	+	+	+
Stuhl flüssig	+	+	normal
Stuhlvolumen 250 g/d	+	normal	normal
Ursache	z. B. Entzündung	Stenose im distalen Kolon oder Rektum, sekundäre Verflüssigung	Colon irritable

Tab. 3.44 **Malassimilation – Symptome und Ursachen**

Symptom	Ursache
Diarrhoe	Malabsorption von Gallensäuren, Hydroxyfettsäuren und organischen Säuren oder osmotisch aktiven Substanzen (Kohlenhydrate) → intestinale Sekretion von Flüssigkeit und Elektrolyten
Gewichtsverlust	Nährstoffmangel, reduzierte Nahrungsaufnahme (Angst vor Schmerz)
Blähungen	bakterielle Fermentation nichtabsorbierter Kohlenhydrate
abdominelle Schmerzen	Darmwandüberdehnung, muskuläre Spasmen, Peritonealbeteiligung der Grunderkrankung
Glossitis, Stomatitis, Cheilosis	Eisenmangel, Riboflavinmangel, Niacinmangel
makrozytäre Anämie	Folsäuremangel, Vitamin-B_{12}-Mangel
Blutungsneigung	Vitamin-K-Mangel
Osteopenie	Kalziummangel, Vitamin-D-Mangel, Proteinmalabsorption
Neigung zu Tetanie	Kalziummangel, Magnesiummangel, Vitamin-D-Mangel
Dyskeratose, Hyperkeratose, Dermatitis	Vitamin-A-Mangel, Zinkmangel, Mangel an essentiellen Fettsäuren und Niacin
Ödeme, Aszites	Proteinmangel
Xerophthalmie, Nachtblindheit	Vitamin-A-Mangel
periphere Neuropathie	Vitamin-B_{12}-Mangel, Thiaminmangel
Hyperparathyreoidismus	protrahierter Kalzium- und Vitamin-D-Mangel
Amenorrhoe, Infertilität	generalisierte Malabsorption und Malnutrition

Blähungen entstehen durch die bakterielle Fermentation nichtabsorbierter Kohlenhydrate, wobei erhebliche Gasmengen gebildet werden können.
Weitere Symptome wie Nierensteine und Gallensteine werden durch die gestörte Gallensäurenabsorption bei Veränderungen oder Fehlen des distalen Ileums erklärt. Gallensäuren sind an ihren Aufnahmemechanismus im Ileum gebunden, nur geringe Mengen werden auch in nichtionisierter Form im proximalen Dünndarm aufgenommen. Die Gallensäuren liegen im Darm konjugiert vor, zirkulieren physiologischerweise im enterohepatischen Kreislauf 6–10 x/d, wobei der Gallensäurenpool etwa 3 g Gallensäuren enthält. Nur ein kleiner Teil wird mit dem Stuhl ausgeschieden, dieser Teil wird durch Neusynthese in der Leber ersetzt (s. Abb. 3.60). Bei zu großen Verlusten und fehlender Kompensation durch die Leber kommt es zum Gallensäurenmangel



und dadurch zum Ausfallen von Cholesterinkristallen in der Galle. Der Verlust von Gallensäuren in das Kolon führt zu Diarrhoen, die Malabsorption von Fettsäuren in Folge des Gallensäurenmangels führt zu Verseifung von Kalzium und dadurch zur Erhöhung der Oxalsäurekonzentration im Kolon. Die daraus resultierende vermehrte Oxalsäureresorption führt zur Hyperoxalurie und in der Folge zu Nierensteinen. Zahlreiche weitere Symptome sind Folge eines Mangels spezifischer Stoffe wie Elektrolyte, Spurenelemente und Vitamine. Die verschiedenen Symptome und ihre Ursachen sind in Tabelle 3.44 zusammengefaßt.

PLUS

3.36 Ursachen von Malassimilation und Diarrhoe

Pathophysiologie der Malassimilation von Fett
Tabelle 3.45 gibt anhand der Fettmalassimilation ein Beispiel für die Differenzierung der unterschiedlichsten Störungen, die einer Malassimilation zugrunde liegen können.

Dünndarmfunktionsstörung durch Pharmaka und Strahlentherapie
Verschiedene Medikamente und andere Therapieformen können über unterschiedliche Mechanismen eine verminderte Resorption verschiedenster Nährstoffe mit sich bringen (s. Tab. 3.46).

Pathophysiologie der Diarrhoe
Die Diarrhoe entsteht in den meisten Fällen als Folge der fehlenden Resorption verschiedener Substanzen, die dann das Kolon erreichen (s. Abb. 3.61). Insbesondere wenn bakteriell modifizierte Gallensäuren oder Fettsäuren ins Kolon gelangen, kommt es über eine durch cAMP vermittelte gesteigerte Chloridsekretion zur Wasserretention im Lumen. Die Chloridsekretion erfolgt über einen Chloridkanal in der apikalen Membran und einen sekundär aktiven $Na^+K^+2\,Cl$-Kotransporter in der basolateralen Membran (sekretorische Diarrhoe). Gelangen Monosaccharide ins Kolon, erfolgt eine Flüssigkeitssequestration im Darm (osmotische Diarrhoe).
Übersteigt die Flüssigkeitsmenge die Reabsorptionskapazität des Dickdarms, kommt es zur Diarrhoe. Findet sich noch viel nichtabsorbiertes Fett im Stuhl, liegt eine Steatorrhoe vor. Eine Diarrhoe infolge einer Gallensäurenmalabsorption wird beispielsweise bei Morbus Crohn mit Befall des terminalen Ileums und insbesondere nach Ileumresektion beobachtet. Nach einer ausgedehnten Ileumresektion ist die Leber nicht mehr in der Lage, den Gallensäurenverlust durch Neusynthese zu kompensieren. Es kommt zur Gallensäurenmangelsituation und zur konsekutiven Fettmalassimilation. Die ins Kolon gelangten Fette und Fettsäuren stimulieren die Flüssigkeitssekretion. Es kommt zur Steatorrhoe. Gleichzeitig wird Kalzium gebunden und ausgeschieden, so daß ein Kalziummangel resultiert. Fehlendes Kalzium im Dickdarmlumen führt zur Resorption nicht kalziumgebundener Oxalsäure. Hyperoxalurie und Nierensteine sind die Folge (s. Abb. 3.62).

Abb. 3.60 Enterohepatischer Kreislauf der Gallensäuren und dessen Störungen
a) Bilanz des normalen Gallensäurenstoffwechsels
b) Enterohepatischer Kreislauf bei kompensiertem enteralen Gallensäurenverlust
c) Enterohepatischer Kreislauf bei nichtkompensiertem enteralen Gallensäurenverlust

Osmotische und sekretorische Diarrhoe

Erkrankungen des Dünn- und des Dickdarms gehen häufig mit Durchfällen einher. Eine Diarrhoe kann durch unterschiedliche Mechanismen entstehen

- abnorme Resorption – osmotische Diarrhoe
- abnorme Sekretion – sekretorische Diarrhoe
- abnorme Motilität – motorisch bedingte Diarrhoe

Osmotische und sekretorische Diarrhoe lassen sich durch klinische Beobachtung und einzelne Laboruntersuchungen meist trennen (s. Tab. 3.47). Normalerweise beträgt die Osmolalität des frischen Stuhls 290 mosmol/kg Wasser, das heißt, der Stuhl ist isoton zum Plasma; sie muß daher nicht gemessen werden. Um die obligaten Anionen im Stuhl zu bestimmen, benötigt man die Konzentration von Natrium und Kalium und muß diese mit 2 multiplizieren. Die Differenz zwischen Stuhl-Osmalität und der doppelten Konzentration von Natrium und Kalium sollte unter 100 mosmol/kg liegen. Liegt das Stuhlnatrium über 90 mmol/l und die osmotische Lücke ist unter 50 mosmol/kg, handelt es sich um eine sekretorische Diarrhoe. Liegt das Stuhlnatrium unter 60 mmol/l und die osmotische Lücke über 100 mosmol/kg, liegt eine osmotische Diarrhoe vor, das heißt, das Natrium wird unter Wahrung der Isotonie durch fehlresorbierte Nahrung oder deren Fermentationsprodukte (beispielsweise kurzkettige Fettsäuren) ersetzt bzw. verdrängt. Auch die Vortäuschung eines Durchfalls durch Wasserzusatz ist an dieser Bestimmung erkennbar, da die Osmolalität dann < 200 absinkt.

Erst spät wurde entdeckt, daß der Dünndarm auch Wasser und Elektrolyte sezernieren kann. Eine Vielzahl von Stoffen ist in der Lage, die intestinale Sekretion zu fördern (s. Tab. 3.48). Verschiedene dieser Substanzen fördern die Sekretion durch Veränderung des intrazellulären cAMP, cGMP oder ionisierten Kalziums. Während die Sekretionsmechanismen im Dünndarm in der Kryptenregion lokalisiert sind, findet die Resorption an der Oberfläche der Mikrozotten statt. Sekretorische Diarrhoen werden durch spezifische Veränderungen der Transportmechanismen, meist durch Stimulation der Chlorid- und Bikarbonatsekretion und Hemmung der Natrium- und Chloridresorption, induziert. Die Tatsache der unterschiedlichen Lokalisation von Resorptions- und Sekretionsmechanismen im Dünndarm ermöglicht es, den übermäßigen Flüssigkeitsverlust bei einer sekretorischen Diarrhoe durch maximale Resorption zu kompensieren.

Die Vorgänge der Resorption, Sekretion und Motilität des Dünndarms stehen eng mit dem enteralen Nervensystem in Verbindung und werden durch dieses reguliert. Dies erklärt die Durchfälle bei lang bestehendem Diabetes mellitus, wo die α-adrenerge Innovation im Dünndarm gestört ist. Da die α-adrenerge Wirkung die Resorption von Wasser und Elektrolyten steigert, überwiegt bei langjährigem Diabetes mit autonomer Neuropathie die Sekretion von Wasser und Elektrolyten in das Lumen.

Tab. 3.45 **Malassimilation von Fett – Ursachen**

Störungen der Lipolyse
exokrine Pankreasinsuffizienz (Lipase, HCO_3)
– chronische Pankreatitis, zystische Fibrose, Pankreaskarzinom

Störungen endogener Cholezystokininfreisetzung
– einheimische Sprue
– Zustand nach Billroth-II-Operation mit Roux-Y-Anastomose
– pharmakologische Inhibition (Octreotid)

Lipaseinaktivierung
– Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom, ZES)

pankreatikocibiale Asynchronie
– segmental inadäquater Transit („dumping")
– Emulgierungsstörungen

kongenitaler Lipase- und Kolipasemangel

Störungen der Mizellenbildung
hepatobiliäre Störungen
– Verschlußikterus, intrahepatische Cholestase
– schwere Leberparenchymschädigung
– Störung der Gallenblasenkontraktion (Cholezystektomie?)

luminale Beeinflussung der Konzentration konjugierter Gallensäuren
– Präzipitation durch pH-Erniedrigung (ZES, chronische Pankreatitis)
– Dekonjugation und Resorption (bakterielle Überbesiedlung)
– Sequestrierung (z. B. Neomycin, Colestyramin)

Ileumfunktionsstörungen
– Morbus Crohn, Ileumresektion

Störungen der Resorption
Verminderung der resorptiven Fläche
– einheimische Sprue, Kurzdarmsyndrom

Störung der enterozytären Reveresterung
– A-β-Lipoproteinämie

Lymphabflußstörungen
– genuine intestinale Lymphangiektasie (Morbus Waldmann)
– sekundär (beispielsweise Morbus Whipple)

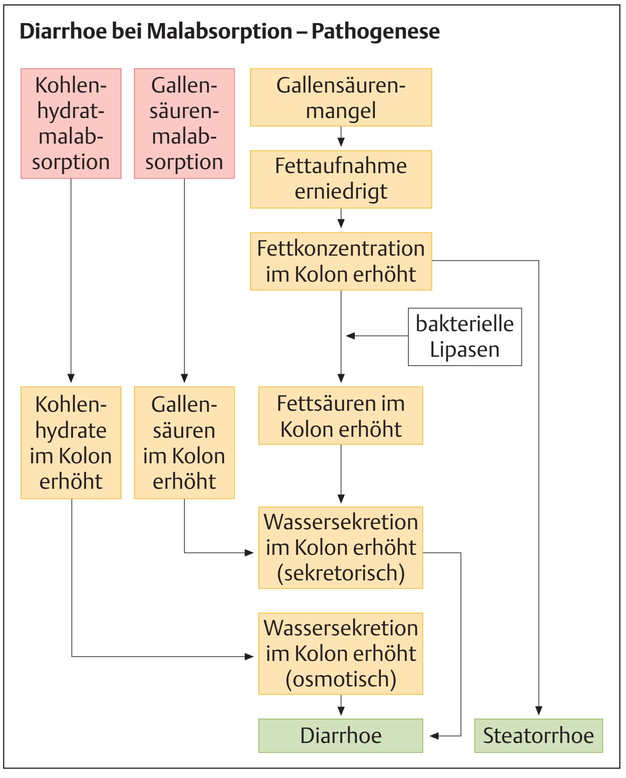


Abb. 3.61 Pathogenese der Diarrhoe bei Malabsorption unterschiedlicher Genese

Tab. 3.46 **Dünndarmfunktionsstörung durch Pharmaka und Strahlentherapie**

Noxe	Mechanismus	verminderte Resorption von
Colestyramin	Reduktion der Gallensäuren im Dünndarm mit Störung der mizellaren Phase der Fettdigestion	Fetten, Cholesterin, fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K)
Neomycin und Kanamycin	Neomycin: Laktasemangel	Fetten, Eiweiß, β-Carotin, Vitamin B_{12} und Glukose
Kolchizin	reduziert die Aktivität membranständiger Digestionsenzyme (Disaccharidasen)	Vitamin B_{12}, Fetten, Kohlenhydraten, Laktose
Biguanide	hemmen die Resorption aktiv resorbierter Substanzen im Dünndarm	Kohlenhydraten, Aminosäuren, Gallensäuren und Vitamin B_{12} (Metformin)
Acarbose	hemmt kompetitiv die α-Glukosidasen in der Dünndarmmukosa	Kohlenhydraten
Paraaminosalicylsäure (PAS; tuberkulostatische Therapie)	unklar	Fetten, Vitamin B_{12}, Folsäure, Eisen
Strahlenschäden	Schädigung der Schleimhaut (häufiger im Dickdarm als im Dünndarm), Adhäsionen im Ileozökalbereich, Motilitätsstörungen	Fetten, Gallensäuren (Folge: Diarrhoe), Vitamin B_{12}

Tab. 3.47 **Osmotische versus sekretorische Diarrhoe** (nach Kreijs)

	osmotisch	sekretorisch
Stuhlvolumen	<1 l	>1 l
24 h-Hungern	Diarrhoe stoppt	Diarrhoe persistiert
Stuhlosmolarität (mosm/kg H_2O)	320	290
Na(mmol/l)	30	100
K(mmol/l	30	40
Anionenlücke (Osm – [Na + K] x 2)	200	10 (<50)

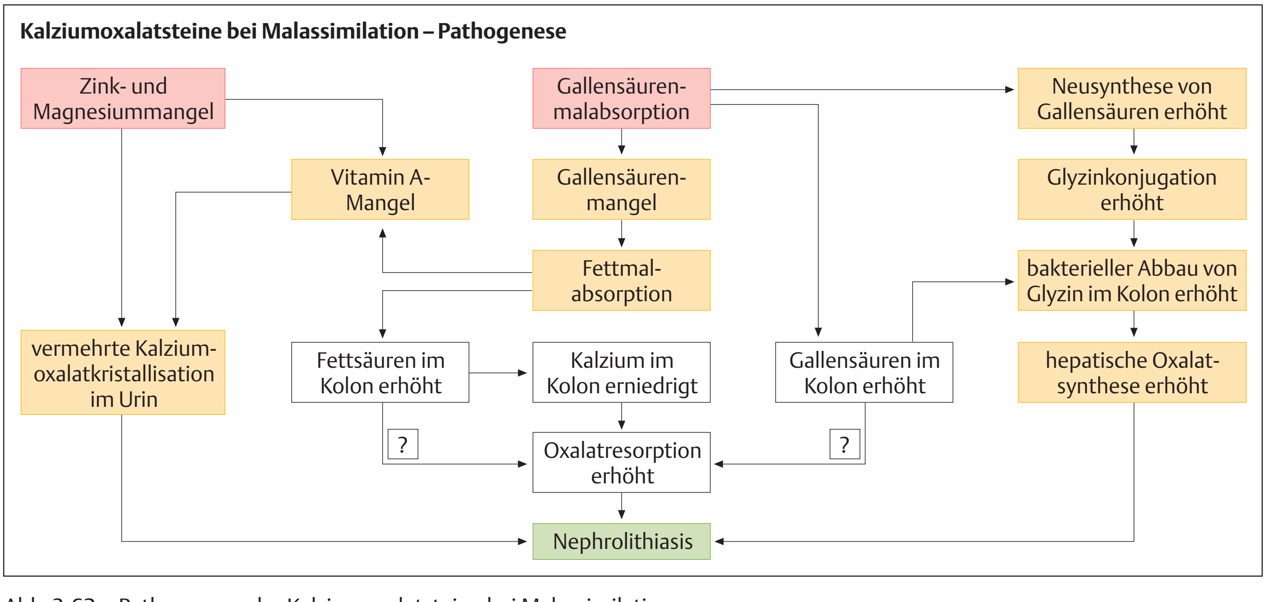


Abb. 3.62 Pathogenese der Kalziumoxalatsteine bei Malassimilation

Tab. 3.48 **Substanzen und Mechanismen, die die intestinale Sekretion fördern**

Hormone
Gastrin, Sekretin, Cholezystokinin, Glukagon, Enteroglukagon, GIP, Kalzitonin

neuroendokrine Substanzen
Acetylcholin, VIP, Substanz P, Bombesin, Neurotensin, Serotonin, ATP, Helodermin

andere
Histamin, Bradykinin, Prostaglandine

Enterotoxine
Cholera, Escherichia coli, Campylobacter, Yersinien, Salmonellen, Shigellen, Clostridium difficile, Staphylokokkus aureus, Klebsiella pneumoniae, Aeromonas, Amoeben

Medikamente
Gallensäuren, Laxantien (Rhizinus, Bisadocyl, Phenolphthalein, Coffein, Theophyllin)

mechanisch
Dehnung

Mukosaschädigung
virale Gastroenteritis, Shigellen, Escherichia coli, Sprue, Morbus Crohn, Lymphom, Ischämie

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose einer Malassimilation stellt sich bei Vorliegen der o.g. Leitsymptome oder typischer Veränderungen einzelner Laborwerte (s. Tab. 3.49). So muß beispielsweise bei einer Anämie nach Ausschluß gängiger Ursachen an eine Eisen- oder Vitamin-B_{12}-Malabsorption gedacht werden.
Bei Zeichen einer globalen Malassimilation mit der vollen Ausprägung der genannten Symptome ist der pathologische Ausfall eines Globaltestes (Stuhlfettbestimmung: >7 g Fett im Stuhl/d über drei Tage unter 70 g täglicher Fettzufuhr) für die Diagnose ausreichend und leitet zur Ätiologieklärung über.
Zur weiteren Klärung steht eine Palette von Testverfahren zur Verfügung (s. Tab. 3.50 und Abb. 3.63). Die gezielte Anamnese kann eine Reihe von Hinweisen auf die Ätiologie geben. So sind Fehlen oder Vorhandensein von Schmerzen, Gewichtsverlust und Fettstuhl wesentliche Hinweise für die weitere Klärung (s. Abb. 3.64). Auch Operationen, insbesondere Dünndarmresektion, weisen auf ein Kurzdarmsyndrom hin. Fieber und entsprechende Reiseanamnese lassen an Lambliasis und tropische Sprue denken. Schmerzen, vor allem im rechten Unterbauch, und Vorliegen von Entzün-

Tab. 3.49 **Klinische Zeichen und Laborbefunde bei Maldigestion und Malabsorption**

Malassimilation	klinische Zeichen	Laborbefunde erniedrigt	Laborbefunde erhöht
Kalorien	Gewichtsverlust bei gutem Appetit		
Fett	Stuhl hell, vermehrt, übelriechend, Diarrhoe, kein geblähtes Abdomen, keine Flatulenz	Cholesterin, Kalzium i. S., β-Carotin	Steatorrhoe: Stuhlfett >7 g/d, Oxalsäure im Urin
Proteine	Ödeme, Muskelatrophie	Serum: Gesamteiweiß und Albumin	Stickstoffausscheidung im Stuhl
Kohlenhydrate	wäßrige, schwimmende Stühle, starke Flatulenz, Meteorismus, Laktose-Intoleranz	Stuhl-pH, Anionenlücke	H_2-Exhalation in der Atemluft nach Kohlenhydrat oral
Vitamin B_{12}	makrozytäre Anämie, neurologische Symptome	Panzytopenie, Vitamin B_{12} i. S., pathologischer Schilling-Test	MCV$>$95 fl, MCH$>$34 pg
Folsäure	makrozytäre Anämie	Panzytopenie, Folsäure i. S.	MCV$>$95 fl, MCH$>$34 pg
B-Vitamine	Cheilosis, schmerzlose Glossitis, Akrodermatitis	Vitamin B_1 und B_6	
Eisen	schmerzhafte Glossitis, hypochrome (normozytäre) Anämie	Eisen, Ferritin i. S., Hämoglobin, Hämatokrit, MCH$<$28 pg, MCV$<$80 fl	
Kalzium, Vitamin D	Knochenschmerzen oder Frakturen, positives Chvostek- oder Trousseau-Zeichen, Parästhesien, Tetanie	Kalzium i. S., Vitamin-D-Hormone: 25-Hydroxycholekalziferol, 1,25-Dihydroxycholekalziferol	alkalische Phosphatase Parathormon
Vitamin A	Nachtblindheit, follikuläre Hyperkeratose	β-Carotin i. S., Vitamin A i. S.	
Vitamin K	Blutungsneigung, Hämatome	Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren	Prothrombinzeit

MCV = mittleres Erythrozyteneinzelvolumen, MCH = mittlerer Hb-Gehalt des einzelnen Erythrozyten

dungszeichen verweisen auf einen Morbus Crohn. Gelenkbeschwerden und Lymphome lassen an Sprue und Morbus Whipple denken, Analfisteln wiederum an einen Morbus Crohn. Anamnestisch angegebene Abneigung gegen Milch macht einen Laktasemangel wahrscheinlich. Bekannte Schübe einer Pankreatitis führen zur Pankreasinsuffizienz, eine Magenresektion deutet in Richtung pankreatikocibiale Asynchronie oder Syndrom der zuführenden Schlinge. Ein Diabetes ebenso wie die Medikamentenanamnese geben weitere Hinweise.

Der D-Xylosetest prüft die Funktion des Glukosetransports. D-Xylose wird im proximalen Jejunum aufgenommen und unverstoffwechselt renal wieder ausgeschieden. Das Maß der Ausscheidung in einer gegebenen Zeit (5 h) gibt die Resorption wieder. Inzwischen läßt sich dieser Test auch als Atemtest durchführen. Der Schilling-Test mißt die Fraktion einer oralen Vitamin-B_{12}-Dosis, die im 24 h-Urin ausgeschieden wird. Bei Störung der Intrinsic-Factor-Bildung werden Vitamin-B_{12}- und Intrinsic-Factor gemeinsam appliziert. Dieser Test prüft infolge der dort ausschließlich lokalisierten Vitamin-B_{12}-Absorption die Funktion des terminalen Ileums.

Verschiedene H_2-Atemtests (Laktose, Glukose, Xylose, Fruktose) können eine Malabsorption dieser Zucker bestimmen, wobei Xylose als Globaltest des oberen Dünndarms (s. oben), Glukose der Diagnose einer bakteriellen Fehlbesiedelung und die anderen Tests der Diagnose einer spezifischen Kohlenhydratmalassimilation dienen. Der Test beruht darauf, daß nichtresorbierte Kohlenhydrate durch Dickdarmbakterien metabolisiert werden, wobei sie Wasserstoff freisetzen, der nach Diffusion im Blut über die Lungen abgeatmet wird (s. Abb. 3.17).

Mit Hilfe der genannten Tests und einfacher Laboruntersuchungen gelingt es in der Regel, die wesentlichen Ursachen zu charakterisieren. Sind eine Pankreasfunktionsstörung, eine Operationsfolge und eine Cholestase ausgeschlossen,

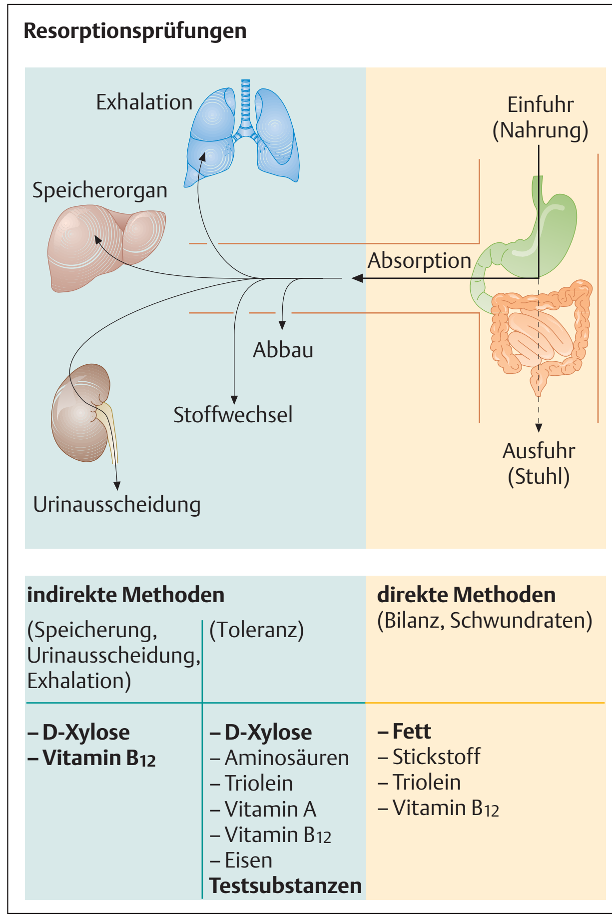


Abb. 3.63 Direkte und indirekte Resorptionsprüfungen (modifiziert nach U.B. Haemmerli und R. Amann)

Tab. 3.50 **Differenzierung der Malassimilation – Testverfahren**

Test	Normalwert	Aussage
Stuhlgewicht	< 250 g/24 h	bei Malassimilation erhöht
mikrobiologische Untersuchung des Stuhls	negativ	Nachweis von Parasiten oder Bakterien
Stuhlfett	< 7 g/24 h	bei Malassimilation erhöht
Xylosetest (25 g)	> 4 g im 5 h-Harn	bei Resorptionsstörungen erniedrigt (oberer Dünndarm)
Schilling-Test (Vitamin B_{12})	> 7 % im 24 h-Harn	bei Resorptionsstörungen erniedrigt (Ileum)
Laktosetoleranztest (100 g)	Blutzuckeranstieg über 20 mg/dl	Laktasemangelnachweis
Gallensäuren im Stuhl	negativ	Gallensäurenverlust, Resorptionsstörungen im Ileum, bakterielle Fehlbesiedlung
SeHCAT-Retentionstest	Retention > 19 %, SeHCAT über 7 Tage	Gallensäurenmalabsorption
H_2-Atemtests:		
– Glukose	(methodenabhängig)	bakterielle Fehlbesiedlung
– Laktose	kein Anstieg	Laktasemangelnachweis
– α_1-Antitrypsin im Stuhl	(methodenabhängig)	enteraler Eiweißverlust
Pankreasfunktionstest:		
– Elastase im Stuhl	> ???	Pankreasfunktion ↓
– PABA-Test	(methodenabhängig)	Pankreasfunktion ↓
– Pankreozymin-Ceruletid	(methodenabhängig)	Pankreasfunktion ↓

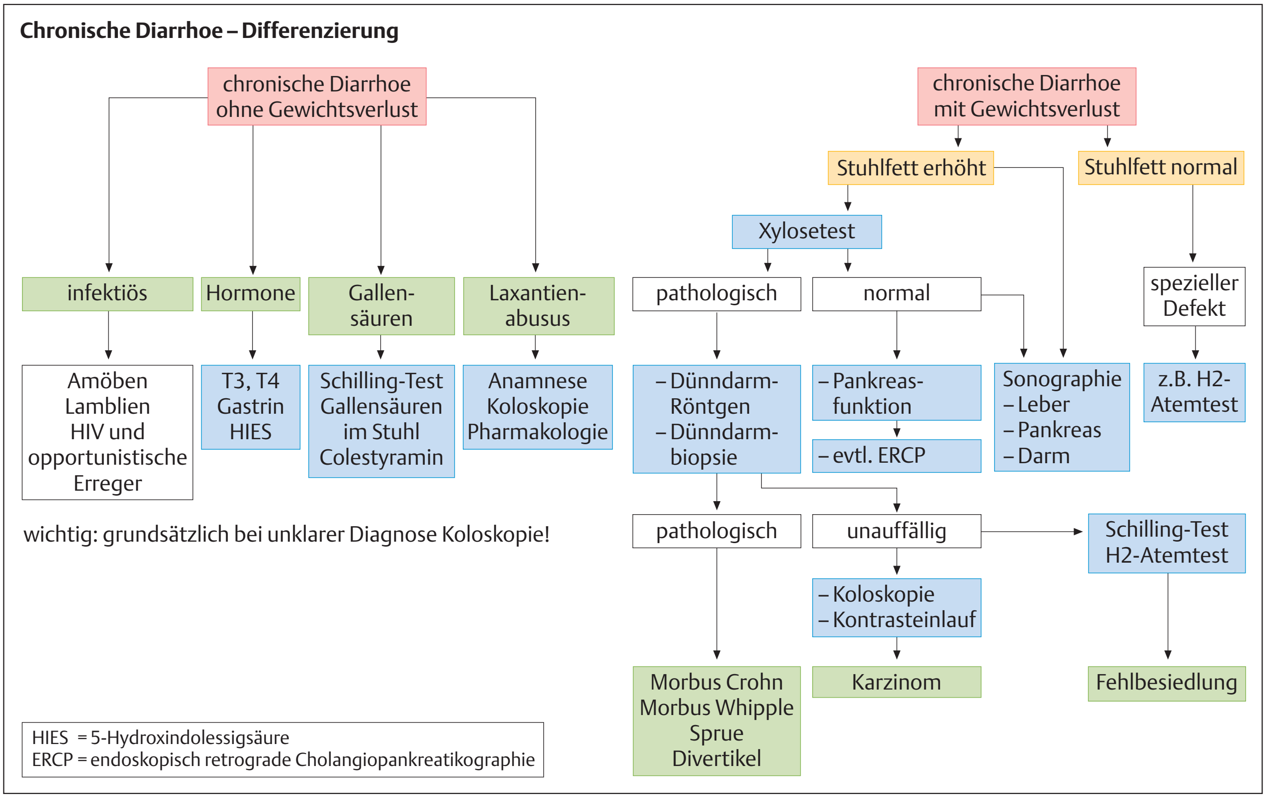


Abb. 3.64 Differenzierung der chronischen Diarrhoe anhand der Hauptparameter Gewichtsverlust und Stuhlfettgehalt

muß eine Dünndarmdiagnostik erfolgen. Die **Röntgenuntersuchung** im Doppelkontrastverfahren vermag lediglich Divertikel, Fisteln und Tumoren darzustellen, ist ansonsten aber unspezifisch. Eine schnelle Passage oder eine Reduktion der Faltenzahl liefert Hinweise auf einen morphologischen Defekt, aber nicht spezifisch.
Die **Biopsie** aus dem oberen Dünndarm ist wesentlich zur Abklärung und erlaubt die Diagnose einer Sprue (s. unten), eines Morbus Whipple und einer eosinophilen Gastroenteritis (s. unten). Eine Untersuchung des Duodenalsaftes kann Lamblien diagnostizieren.

Differentialdiagnose

Abzugrenzen sind die exsudative Enteropathie, die Amyloidose, die Sklerodermie, hormonelle Ursachen wie Hyperthyreose, Dünndarmtumoren wie Lymphome und neuroendokrine Tumoren. Schließlich sind verschiedene Formen der Diarrhoe bei Dickdarmerkrankungen differentialdiagnostisch zu berücksichtigen.

Diagnostisch wertvolle Hinweise

Bei jedem Patienten mit chronischer Diarrhoe und Gewichtsverlust sollte eine Koloskopie mit Biopsie durchgeführt werden.

Tab. 3.51 **Substitution bei Malassimilation**

Vitamine
A, D, E, K, B_{12}, Folsäure
Mineralien
K, Na, Ca, Fe, Mg, PO_4
Spurenelemente
Zn, Se

Therapie

Angesichts der Vielfalt der zugrundeliegenden Erkrankungen gibt es verständlicherweise keine einheitliche Therapie. Die Behandlung einiger spezieller Erkrankungen wird an anderem Orte abgehandelt:

- Sprue
- tropische Sprue
- Morbus Whipple
- bakterielle Fehlbesiedelung
- Pankreasinsuffizienz

Bei spezifischer Malassimilation von Laktose und anderen Kohlenhydraten muß auf diese Nährstoffe verzichtet werden. In Ländern mit hoher Prävalenz eines Laktasemangels stehen Laktasepräparate zur Substitution zur Verfügung. Joghurt, das selbst laktasehaltige Bakterien enthält, wird von vielen Patienten vertragen.
Endokrine Erkrankungen werden kausal behandelt, toxische Schäden durch Medikamente oder Alkohol sind durch Weglassen der Noxe zu behandeln. Infektionen werden gezielt therapiert.
Von wesentlicher Bedeutung ist bei Mangelzuständen eine entsprechende Substitution (s. Tab. 3.51), die unter Umständen lebenslang erfolgen muß (beispielsweise Vitamin B_{12} bei Zustand nach Resektion des terminalen Ileums und pathologischem Schilling-Test 10 Wochen postoperativ). Dieser Aspekt ist besonders wichtig beim Kurzdarmsyndrom. Einzelheiten siehe Plus 3.37.

PLUS

3.37 Therapie des Kurzdarmsyndroms

Da der proximale Dünndarm nicht in der Lage ist, die Funktion des distalen Dünndarms zu übernehmen, ist eine distale Resektion mit mehr Komplikationen behaftet als eine proximale Resektion. Bei Resektionen des Ileums von bis zu 100 cm kommt es zur Gallensäurenrückresorptionsstörung und zum Ausfall der Vitamin-B_{12}-Resorption. Resultierend ist eine chologene Diarrhoe, weiterhin tritt eine enterale Hyperoxalurie mit möglichen Nierensteinen auf. Therapie der Wahl ist Colestyramin 4x2 g/d, wodurch Gallensäuren effektiv gebunden werden.
Werden mehr als 100 cm Ileum reseziert, kommt es zusätzlich zur erhöhten Stuhlfettausscheidung (Steatorrhoe), da die Gallensäurensynthese den gesteigerten Gallensäurenverlust nicht mehr kompensieren kann. Hier muß ein Teil der oralen Fettzufuhr durch mittelkettige Triglyzeride (MCT-Fette) ersetzt werden, Colestyramin verschlimmert die Situation und muß daher abgesetzt werden.
Aus dem mittleren Dünndarm können ohne schwerwiegende Komplikationen etwa 50% entfernt werden. Ein intaktes Duodenum und mindestens 30–40 cm Jejunum sind unabdingbar für ein Überleben ohne parenterale Ernährung. Das Kurzdarmsyndrom kommt häufig infolge ausgedehnter Resektionen bei Mesenterialischämie zustande, aber auch nach mehrfachen Resektionen wegen Morbus Crohn. Es tritt eine ausgedehnte globale Malabsorption mit ausgeprägten Durchfällen und Exsikkose auf, hinzu treten Folgen der Malabsorption wie Anämie, Blutungsneigung, Tetanie, Hypalbuminämie und verschiedene Vitaminmangelsyndrome.

Initialtherapie
Voraussetzung für die Therapie ist eine Bilanzierung mit regelmäßiger Feststellung des zentralen Venendrucks, des Körpergewichts, der Urinmenge, des enteralen Flüssigkeitsverlustes, der Elektrolytausscheidung und der Serumwerte von Elektrolyten-pH, Albumin und Gerinnungsparametern.
Initial ist immer eine total parenterale Ernährung erforderlich, nach einer Woche wird dann zusätzlich oral ernährt. Die enterale Ernährung sollte bereits frühzeitig erfolgen, um eine Reduktion der verbleibenden Darmoberfläche infolge des fehlenden Nahrungsstimulus zu vermeiden. In der Anfangsphase wird diese Ernährung oral oder über eine dünnlumige Duodenalsonde mit niederosmolaren Elementardiäten unter Zusatz mittelkettiger Triglyzeride und Glutamin durchgeführt, höher konzentrierte Lösungen bewirken eine osmotische Diarrhoe. Die Menge der Nahrung wird entsprechend dem Ausmaß der Stuhlvolumina langsam gesteigert.
Längerfristig sollte die parenterale Ernährung abgesetzt werden, wobei darauf zu achten ist, daß das Urinvolumen 2 l/d beträgt. Der Genuß von Milch ist zu vermeiden, da fast immer ein sekundärer Laktasemangel vorliegt. Laktosefreie Elementardiäten sind zu bevorzugen. Es muß eine Substitution der Vitamine A, D, E, K, B_{12} und Folsäure und die Gabe von Kalzium, Magnesium, Eisen, Zink, Phosphat und essentiellen Fettsäuren erfolgen, die Spurenelementkonzentrationen sollten kontrolliert werden (s. Tab. 3.51).
Häufig kann in dieser Phase langsam einschleichend auch eine normale Kost verabreicht werden, wobei die Pankreasfunktion durch die Gabe von pankreatinhaltigen Präparaten unterstützt wird. Auch die Gabe von Colestyramin zur Reduktion der Diarrhoe kann versucht werden. Bei hohen Stuhlvolumina ist ein Versuch mit dem Somatostatinanalogon Octreotid oft erfolgreich. Zur Prophylaxe der Oxalatnierensteine sollte die Diät oxalatarm sein. Gleichzeitig sollten große Mengen Kalzium oral (4x1000 mg Ca^{2+}/d) gegeben werden, da Kalzium Oxalat im Darm durch Bildung von Kalziumoxalat binden kann.

Enzymdefekte des Dünndarms

Die weltweit häufigste Ursache einer Kohlenhydratmalabsorption ist der Laktasemangel.
Ursache des primären Laktasemangels ist ein genetisch determinierter isolierter Verlust des Bürstensaumenzyms Laktase im heranwachsenden Alter. Seltener sind entsprechende Defekte der Enzyme Saccharase und Trehalase. Ein sekundärer Enzymmangel kommt bei zahlreichen Dünndarmerkrankungen vor, z. B. bei der Sprue und bei infektiösen Darmerkrankungen. Charakteristische Symptome nach dem Genuß von Milch und milchhaltigen Produkten sind Meteorismus, Flatulenz, Durchfälle und Bauchkrämpfe.

Sprue

Auf einen Blick

Synonyme: gluteninduzierte Enteropathie, einheimische Sprue, Zöliakie (Kinder)
englisch: celiac disease, gluten sensitive enteropathy

Die Sprue (bei Kindern Zöliakie) ist durch eine abnorme Zottenabflachung und Zottendestruktion gekennzeichnet und geht mit einer konsekutiven globalen Malabsorption einher (s. Abb. 3.65); Ursache ist eine Überempfindlichkeit gegen Gluten (Protein in Getreideprodukten). Charakteristisch sind eine Rückbildung der klinischen und histologischen Veränderungen unter einer glutenfreien Diät und das Wiederauftreten der Veränderungen innerhalb von 2 Jahren nach Reexposition.

- die Erkrankung ist relativ häufig (1 : 250–1 : 3000 in Europa)
- bekannt ist eine familiäre Häufung und Assoziation zu HLA-Antigenen
- außerdem besteht eine Assoziation zu Diabetes (bei Kindern) und zu verschiedenen, meist autoimmunen Lebererkrankungen
- die Mukosa reagiert auf eine Fraktion von Gluten (großmolekulares Getreideprotein) mit Hyperregeneration, die morphologisch als Zottenabflachung imponiert (s. Abb. 3.65)
- die Sprue manifestiert sich meist als globales Malabsorptionssyndrom, kann aber auch als isolierte Malabsorption, z. B. von Eisen nur durch eine Anämie, klinisch manifest werden
- der Nachweis von Anti-Endomysium-Antikörpern und typische Biopsie sind diagnostisch
- die Therapie besteht in konsequenter lebenslanger glutenfreier Diät
- es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines intestinalen Lymphoms

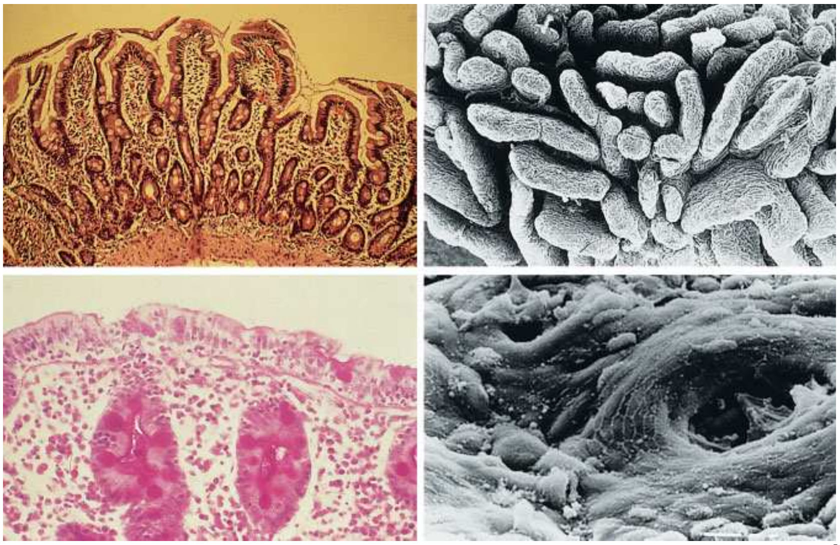


Abb. 3.65 a) Normale Dünndarmschleimhaut mit Zotten, Krypten und oberflächlicher Schleimschicht
b) Abgeflachte Mukosa mit fehlenden Zotten und hypertrophen Krypten bei Sprue
c) Normale Dünndarmmukosa (Rasterelektronenmikroskopie)
d) Aufnahme einer abgeflachten Mukosa mit völligem Zottenverlust bei Sprue (Rasterelektronenmikroskopie)
(Abbildungen zur Verfügung gestellt von PD Dr. Koch, Freiburg)

Grundlagen

Epidemiologie

Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer. Die Disposition in der Bevölkerung für die Sprue ist an genetische Faktoren geknüpft. Direkte Verwandte sind zu 10% betroffen. Die Histokompatibilitätsantigene HLA-B8 und HLA-DW3 sind bei Spruepatienten gehäuft. Es findet sich eine familiäre Prädisposition, die nicht den Mendel-Gesetzen folgt, so daß es sich um eine multigene oder multifaktorielle Pathogenese handelt. Die Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen liegt bei 75%, die Konkordanz zwischen HLA-identischen Geschwistern bei 30%. Die Häufigkeit der Erkrankung ist in verschiedenen Populationen unterschiedlich. In Irland liegt sie mit 1 : 300 hoch, in Westberlin bei 1 : 2700. Screeninguntersuchungen mit Hilfe von Anti-Endomysium-Antikörpern ergaben höhere Prävalenzen von bis zu 1 : 250.

Ätiopathogenese

Gesichert ist eine abnorme Reaktion der Schleimhaut auf die alkohollösliche Fraktion des Glutens (Gliadin). Nach neueren Untersuchungen konnte das Membranenzym Transglutaminase, das Gliadin binden kann, als Antigen für die sog. Anti-Endomysium-Antikörper identifiziert werden. Die Aktivierung von T-Lymphozyten durch Gluten führt zur Freisetzung zytotoxischer Zytokine und zu einer hyperregenerativen Transformation der Schleimhaut (s. Abb. 3.66).
Die Sprue ist mit verschiedenen anderen Erkrankungen assoziiert (s. Tab. 3.52) oder kann sich als Dermatitis herpetiformis manifestieren, eine Erkrankung, die zum Spektrum der glutensensitiven Enteropathie gehört.

Tab. 3.52 **Sprue und assoziierte Krankheiten** (nach Riecken)

	nachgewiesen	vermutet
endokrine Erkrankungen	Typ-1-Diabetes mellitus, Schilddrüsenkrankheiten	Morbus Addison
Herz-/Lungen-Erkrankungen	Syndrom des idiopathisch verlängerten QT-Intervalls	Bauernlunge, Taubenhalterlunge
Leber-/Magen-Darm-Erkrankungen	Autoimmunhepatitis, kollagene Kolitis, exokrine Pankreasinsuffizienz	primäre biliäre Zirrhose
Nierenerkrankungen		IgA-Glomerulonephritis
Augenerkrankungen	Keratokonjunktivitis, Chorioiditis	
neurologische/psychiatrische Erkrankungen	zerebrale Kalzifikationen	Schizophrenie
rheumatische Erkrankungen	rheumatoide Arthritis, nichtspezifische Arthritiden, Sarkoidose, Sjögren-Syndrom	
Malignome	maligne Lymphome, Dünndarm-Adenokarzinom	Speiseröhrenkarzinom, Pankreaskarzinom

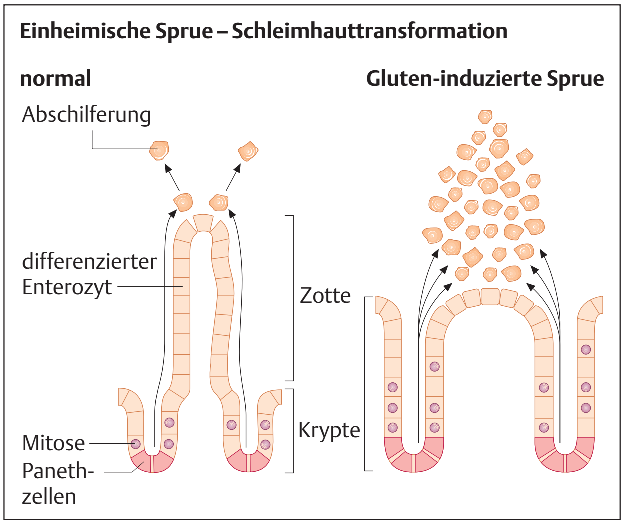


Abb. 3.66 Transformation der Schleimhaut bei einheimischer Sprue (nach A. L. Blum)

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Symptomatik beginnt meist zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr. Daneben besteht ein 2. Häufigkeitsgipfel im höheren Lebensalter; erst zu diesem Zeitpunkt entwickelt sich das vollausgeprägte klinische Bild. Durchfälle und Gedeihstörungen in der Kindheit sind aber meist anamnestisch zu erfragen.

Symptomatik

Die Symptome der Sprue sind vielfältig; das Vollbild der Sprue ist gekennzeichnet durch
- massige, fettig glänzende Durchfälle
- aufgetriebenes Abdomen
- Gewichtsabnahme
- Adynamie

Weitere Leitsymptome sind Anämie, Ödeme und Knochenschmerzen als Zeichen der Kalziumstoffwechselstörung (s. Tab. 3.53). Zunehmend häufiger werden oligo- und monosymptomatische Erkrankungen, wie Eisenmangelanämie, Folsäuremangel oder ungeklärte Osteopathie, gesehen; sie erschweren die Diagnose. In etwa ⅓ der Fälle tritt die Erkrankung in dieser untypischen Form und ohne typische Symptome wie Durchfall, Meteorismus und Gewichtsverlust auf. Bei Kindern können ungeklärte Wachstumsstörungen das führende Erstsymptom sein.

Tab. 3.53 **Einheimische Sprue – Symptome und Häufigkeit**

Symptom	Häufigkeit
Adynamie	95 %
Diarrhoe	90 %
Gewichtsverlust	88 %
Flatulenz	69 %
Zungenbrennen	66 %
abdominelle Beschwerden	55 %
Tetanie	40 %
Inappetenz	39 %
Übelkeit/Erbrechen	30 %
Parästhesien	25 %
hämorrhagische Diathese	23 %
Knochenschmerzen	19 %
nächtliche Polyurie	19 %

Offensichtlich existiert auch eine latente Form der Erkrankung (z. B. bei Verwandten 1. Grades) mit einer makroskopisch normalen Mukosa, auffälligen Antikörpern und histologisch und immunologisch auffälliger Schleimhaut. Auch eine gesteigerte intestinale Permeabilität bei Verwandten 1. Grades wurde beschrieben. Die Mortalität dieser Erkrankungsform ist gegenüber der Normalbevölkerung erhöht, das Malignitätsrisiko scheint gesteigert.

Diagnostisches Vorgehen

Vorgehen bei Sprueverdacht siehe Abbildung 3.67.
Die Malabsorption läßt sich durch einen globalen Absorptionstest (Xylose-Atemtest) nachweisen. Positive Gliadin-Antikörper sind verdächtig, positive Endomysium-Antikörper diagnostisch beweisend für eine Sprue (s. Abb. 3.67). Endomysium-Antikörper eignen sich zur Screeninguntersuchung.

Sicherung der Diagnose

Der bioptische Nachweis einer zottenlosen Dünndarmschleimhaut mit verlängerten Krypten und einem abge-

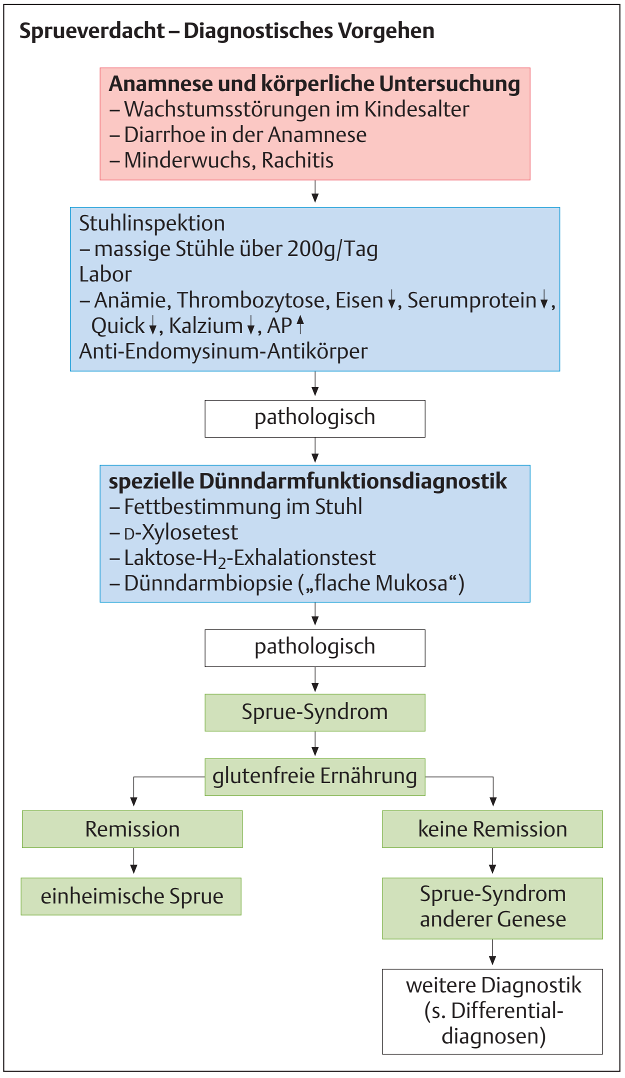


Abb. 3.67 Sprueverdacht – Diagnostisches Vorgehen

flachten Oberflächenepithel sichert die Diagnose. Beweisend ist jedoch die Reversibilität der histologischen Veränderungen bei einer glutenfreien Diät.

Sonderform: Kollagene Sprue, bei der es zu Verdickungen der Basalmembran- und Kollagenablagerungen in der Lamina propria kommt und die sich durch Therapieresistenz gegenüber einer glutenfreien Diät auszeichnet; die Prognose ist ungünstig.

Kontrolluntersuchungen unter Therapie

Neben wiederholten Biopsien sind ein globaler Resorptionstest und die Bestimmung von Blutbild, Gesamteiweiß, Kalzium, Prothrombinzeit, Vitamin A und evtl. Stuhlfett zweckmäßig.

Differentialdiagnose gluteninduzierte Enteropathie (s. DD 3.7)

Therapie

Therapeutisches Vorgehen siehe Abbildung 3.68.
Wesentliche therapeutische Maßnahme ist eine möglichst komplette glutenfreie Ernährung, die praktisch durch eine

DD 3.7 Differentialdiagnose gluteninduzierte Enteropathie

histologisch nicht sicher abgrenzbar
- glutenrefraktäres Sprue-Syndrom
- tropische Sprue
- Nahrungsmittelallergie
- Sojabohnenintoleranz
- Milcheiweißintoleranz des Säuglings
- Dermatitis herpetiformis Duhring
- intestinales Lymphom (Frühstadium)

histologisch abgrenzbar
- Morbus Whipple
- kollagene Sprue
- eosinophile Gastroenteritis
- Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)
- Verner-Morrison-Syndrom (VIPom)
- Karzinoid
- intestinales Lymphom (fortgeschritten)
- Blindsack-Syndrom
- erworbenes Immundefekt-Syndrom
- Hypogammaglobulinämie
- Laktasemangel
- Amyloidose
- infektiöse Diarrhoen
- chronisch entzündliche Darmerkrankung
- Pankreasinsuffizienz
- Hyperthyreose
- kollagene Kolitis

außerdem
- alle Erkrankungen, die zu einer Malassimilation führen können (s. Tab. 3.42)

weizen-, roggen-, gerste- und haferfreie Diät erreicht werden kann (s. Tab. 3.54). Die klinischen Beschwerden bessern sich meist innerhalb von Tagen, eine histologische Normalisierung tritt erst nach Wochen oder Monaten auf. Zu Beginn der Behandlung
- müssen meist chronische Mangelerscheinungen ausgeglichen werden
- ist gelegentlich eine parenterale Ernährung notwendig
- muß häufig auf Milchprodukte verzichtet werden, da meist ein erworbener aber reversibler Laktasemangel besteht

Bei fehlendem Ansprechen auf die diätetischen Maßnahmen muß zuallererst an eine schlechte Compliance gedacht werden. Eine echte refraktäre Sprue oder ein bereits bestehendes Lymphom als Ursache ist selten. Nach Ausschluß eines intestinalen Lymphoms, einer sekundären Disaccharidase-Insuffienz, einer bakteriellen Dünndarmüberwucherung oder einer Nahrungsmittelintoleranz können in diesen Fällen Kortikosteroide hilfreich sein.

Verlauf und Prognose

Neuere Daten zeigen, daß das Überleben unter gut kontrollierter Therapie bei hoher Compliance von 90% sich nicht wesentlich von dem der Normalpopulation unterscheidet. Eine strikt durchgehaltene glutenfreie Diät scheint auch eine protektive Rolle bezüglich der Malignomentstehung zu haben: Nach Durchführung einer solchen Diät von mehr als 5 Jahren scheint bei Fortsetzung derselben kein erhöhtes Risiko eines Malignoms mehr zu bestehen. Dennoch müssen die Patienten bezüglich der Entwicklung von intestinalen Lymphomen überwacht werden.
Hinweis: Bei Übergang in ein refraktäres Sprue-Syndrom an ein Lymphom denken! Siehe Kapitel Immunologie des Gastrointestinaltrakts.

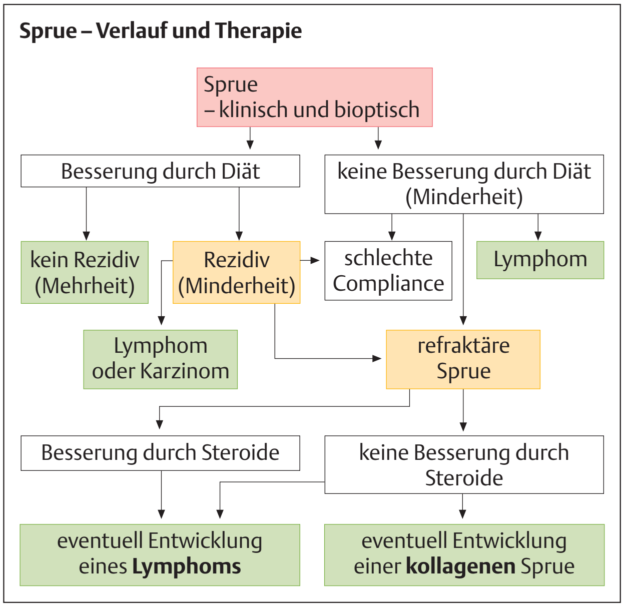


Abb. 3.68 Sprue – Therapeutisches Vorgehen

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Bedeutung der strikten Diäteinhaltung
- Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen

Tab. 3.54 **Diät bei glutensensitiver einheimischer Sprue**

verboten, da glutenhaltig	
– Weizen	Brot, Kuchen, Kekse
– Roggen	Teigwaren (Nudeln, Spätzle)
– Gerste	Grieß
– Hafer	Haferflocken
– zusammengesetzte Nahrungsmittel	
– Fleisch- und Gemüsekonserven	
– Trockensuppen	
– Pralinen	
erlaubt	
– Reis-, Mais-, Kartoffelstärke	
– Sago, Maisgrieß (z. B. Maizena, Mondamin)	
Fett	
– anfänglich begrenzen (20–30 g/d)	
– möglichst MCT-Fette (z. B. Ceres-Öl, Ceres-Margarine)	
Eiweiß	
– anfänglich Vorsicht mit Milchprodukten oder Milchzucker, da Laktoseintoleranz stets vorhanden	
zusätzlich	
anfänglich i. v., später orale Zufuhr von Kalzium, Magnesium, Eisen, Vitaminen	
manchmal erforderlich	
initial parenterale Ernährung	

Tropische Sprue

englisch: tropical sprue

Bei der tropischen Sprue handelt es sich um ein globales Malabsorptions-Syndrom, das bei Bewohnern bestimmter tropischer Regionen oder Besuchern dieser Gegenden vorkommt.
Die Ätiologie ist unbekannt. Da die Erkrankung auf Antibiotika und Folsäure anspricht, handelt es sich vermutlich um eine chronische Kontamination des Dünndarms mit enteropathogenen Keimen. Das histologische Bild entspricht dem der einheimischen Sprue, die Zottenreduktion ist meist weniger ausgeprägt.

Klinisch imponieren Durchfälle, Blähungen, Anorexie und abdominelle Distension, Übelkeit, Erbrechen und Fieber. Reiseanamnese und Dünndarmbiopsie sichern die Diagnose.
Unbehandelt verläuft die Erkrankung progredient; therapeutisch werden

- 5–15 mg Folsäure täglich plus 1000 µg Vitamin B_{12}/Woche über 6–8 Wochen
- zusätzlich Tetrazyklin (4 x 250 mg Vibramycin) oral über mehrere Monate

eingesetzt.

Bakterielle Überbesiedlung

Auf einen Blick

Synonyme: Blindsack-Syndrom, bakterielle Fehlbesiedlung
englisch: bacterial overgrowth syndrom

Es handelt sich um eine bakterielle Überbesiedlung des Dünndarms auf Grund verschiedener Ursachen, die zum Auftreten hoher Keimzahlen führt, wobei vor allem Bakteroides, E. coli, Enterokokken, Clostridien und Lactobazillus von Bedeutung sind. Die Überbesiedlung manifestiert sich mit Malassimilations-Syndromen, insbesondere mit einem Vitamin-B_{12}-Mangel.

- Ursachen: Motilitätsstörungen, anatomische Besonderheiten (Divertikel), chirurgische Darmrekonstruktionen, Obstruktion oder Leberzirrhose
- Kohlenhydrat-Malabsorptions-Symptome einschließlich Diarrhoe und Meteorismus sowie ein Vitamin-B_{12}-Mangel als Folge des gesteigerten bakteriellen Stoffwechsels im Dünndarm sind die Hauptsymptome
- der diagnostische Nachweis wird durch einen H_2-Exhalationstest mit Glukose geführt
- therapeutisch müssen anatomisch zugrundeliegende Veränderungen beseitigt werden; ist dies nicht möglich, ist eine antibiotische Dauerbehandlung indiziert

Ätiopathogenese

Während der Dünndarm normalerweise wenig Bakterien enthält, kann es bei Vorliegen bestimmter klinischer Situationen zu einer Fehlbesiedlung des Magens und vor allem des Dünndarms mit Bakterien kommen (s. Tab. 3.55). Diese Situation tritt zunehmend häufiger auf, da die Langzeittherapie mit starken Säureblockern in letzter Zeit zugenommen hat.
Weitere Risikofaktoren sind fehlende lokale Defensivmechanismen (z. B. angeborene oder erworbene Hypogammaglobulinämie oder selektiver IgA-Mangel).
Folgen bakterieller Überbesiedlung des Dünndarms siehe Tabelle 3.56.

Diagnostisches Vorgehen

Der H_2-Atemtest mit Glukose ist meist pathologisch, allerdings störanfällig. Die direkte Bestimmung der Keimzahl aus dem Dünndarm ist wegen Kontamination aus dem Nasen-Rachen-Raum problematisch. Meist finden sich zusätzlich eine erhöhte Stuhlfettausscheidung, ein pathologischer Xylosetest und ein pathologischer Schilling-Test. Die Normalisierung dieser Tests sowie der klinischen Symptomatik unter einer antibiotischen Behandlung sichert ex juvantibus die Diagnose mit hoher Sicherheit.

Tab. 3.55 **Bakterielle Überbesiedlung – Ursachen** (nach Brummer)

gestörte Barrierefunktion des Magens
- atrophische Gastritis mit Hypo-/Achlorhydrie
- prolongierte Hypochlorhydrie bei Protonenpumpenhemmern
- Vagotomie
- (partielle) Magenresektion

Stagnation des Dünndarminhalts
anatomische Besonderheiten
- Syndrom der zuführenden Schlinge nach BII-Magenresektion
- Dünndarmdivertikulose
- Syndrom der blinden Schlinge nach chirurgischen Eingriffen
- Obstruktion (Strikturen, Adhäsionen, Entzündungen, Neubildungen)

Motilitätsstörungen
- diabetische autonome Neuropathie
- systemische Sklerose
- Ehlers-Danlos-Syndrom
- ungeordneter „Migrating Motor Complex“
- idiopathische intestinale Pseudoobstruktion
- Bestrahlungsenteropathie

abnormale Verbindung zwischen dem proximalen und dem distalen Gastrointestinaltrakt
- gastro-jejuno-kolische Fisteln
- Resektion oder Dysfunktion der Ileozökalklappe

weitere
- Leberzirrhose
- chronische Pankreatitis
- zystische Fibrose
- Immunmangelerkrankungen

Tab. 3.56 **Folgen eines gesteigerten bakteriellen Metabolismus im Dünndarm** (nach Caspary)

Substrat	Produkt	Bedeutung für den Patienten
Kohlenhydrate	organische Säuren Wasserstoff (H_2) Methan D-Laktat	Resorption im Kolon, energetische Verwertung, osmotische Diarrhoe H_2-Atemtest für Malabsorption Ursache der Implosion bei Koloskopie Störung der zerebralen Funktion
Triglyzeride	Fettsäuren Hydroxyfettsäuren	Diarrhoe Diarrhoe
Proteine	Ammoniak, Amine Indole, Skatole	metabolische Enzephalopathie fraglich
Vitamin B_{12}	Cobamide	Vitamin-B_{12}-Mangel
Gallensäuren (GS)	dekonjugierte GS dehydroxylierte GS	Durchfälle, gestörte Mizellenbildung Durchfälle, gestörte Mizellenbildung, Steigerung der Mukosapermeabilität, Hyperresorption von Oxalsäure, Hyperoxalurie, Nierensteine

Therapeutisches Vorgehen

- Tetrazyklin 4 x 250 mg
- alternativ: 2 x 250 mg Ciprofloxazin

über 7–10 Tage.
Erweist sich die Behandlung als erfolgreich, ist über eine Beseitigung eventuell faßbarer Ursachen (s. Tab. 3.55) nachzudenken. Ist eine kausale Behandlung nicht möglich, ist die langfristige Therapie mit Vibramycin/Doxycyclin die Methode der Wahl.
Ergänzende Maßnahmen:
- Laktose- und Fettrestriktion
- Erhöhung der Kalorienzufuhr
- Vitaminsubstitution

Morbus Whipple

Siehe Beitrag Infektionen des Dünn-und Dickdarms.

Eosinophile Gastroenteritis

Synonym: Entzündlich-ödematöse Polypose
englisch: eosinophilic gastroenteropathy

Eine Erkrankung, die durch eine eosinophile Infiltration des Gastrointestinaltrakts und eine periphere Bluteosinophilie geprägt ist und mit Malassimilationssymptomen, abdominellen Beschwerden und einer allergischen Diathese im Respirationstrakt einhergeht.
Die Erkrankung ist selten und wird häufig fehlinterpretiert. Sie ist durch die Infiltration eosinophiler Zellen in die Mukosa und Submukosa oder Muscularis propria bzw. Serosa des Magen-Darm-Trakts gekennzeichnet und geht meist mit einer Bluteosinophilie einher. Häufiger sind die umschriebenen Formen, die als entzündlich-ödematöse Polypen bekannt sind.

Ätiologie und Pathogenese sind unklar. Für eine Typ-I-Hypersensitivitätsreaktion sprechen systemische allergische Symptome, erhöhtes IgE und Ansprechen der Erkrankung auf Steroide.
Die Symptomatik umfaßt Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Eisenmangelanämie sowie allergische Symptome des Respirationstrakts (Asthma, allergische Rhinitis). Die Diagnose wird histologisch gestellt (neben der eosinophilen Infiltration der Mukosa findet sich häufig auch eine erhebliche Zottenreduktion wie bei einer Sprue). Die Laborwerte zeigen eine Malabsorption an, zusätzlich IgE-Erhöhung, Eisenmangelanämie und periphere Eosinophilie; die BSG ist normal.
Die Therapie besteht in der Gabe von Prednisolon (40–60 mg/d, langsame Dosisreduktion). Um die Symptome zu kontrollieren, ist häufig eine Langzeittherapie mit 5–10 mg Prednisolon/d erforderlich.

Exsudative Gastroenteropathie

Auf einen Blick

Synonym: exsudative Enteropathie
englisch: protein loosing gastroenteropathy

Krankheitsbilder mit pathologisch gesteigertem Verlust von Plasmaproteinen über den Darm, häufig zusammen mit einer intestinalen Lymphangiektasie.

- über 20 verschiedene Krankheiten können einen enteralen Eiweißverlust bewirken
- die intestinale Lymphangiektasie kann angeboren und erworben auftreten, wobei die angeborene Form nicht nur auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt ist
- bei der erworbenen Form liegt eine Störung des Lymphabflusses vor; Ursache sind extraintestinale Erkrankungen (überwiegend kardiologisch)
- klinisch steht die Ödembildung im Vordergrund, auch Aszites und Pleuraergüsse treten neben Symptomen der Malassimiliation auf
- diagnostisch führend ist eine Erniedrigung aller Serumeiweißfraktionen wie des Serumkalziums bei fehlender Proteinurie
- die Diagnose wird durch die intestinale α_1-Antitrypsin-Clearance gestellt

Physiologie

Untersuchungen über den Eiweißumsatz haben ergeben, daß auch beim Gesunden ständig Plasmaproteine in den Gastrointestinaltrakt übertreten und für etwa 10% des Katabolismus, z. B. von Albumin, verantwortlich sind. Dieser Eiweißverlust kann als Passivsekretion von Plasmaprotein angesehen werden. Dabei folgen die Plasmaproteine einerseits ihrem Konzentrationsgradienten, andererseits ist bei lymphatischer Abflußbehinderung oder Rechtsherzinsuffizienz der erhöhte hydrostatische Druck in den Lymphgefäßen als treibende Kraft wirksam.

Diagnostisches Vorgehen

Die intestinale Lymphangiektasie geht mit einem enteralen Proteinverlust, Hypoproteinämie, Ödemen, Lymphozytopenie, Malabsorption und abnorm erweiterten Lymphgefäßen des Dünndarms einher. Sie betrifft meist Kinder und junge Erwachsene.
Der fäkale Eiweißverlust wird entsprechend der Clearanceformel aus der α_1-Antitrypsin-Konzentration im Serum und der Stuhlausscheidung (über 3 Tage) ermittelt.

Die Diagnose erfolgt durch eine Dünndarmbiopsie, wobei Biopsien aus verschiedenen Dünndarmetagen entnommen werden sollten, da häufig nur einzelne Teile betroffen sind.

Differentialdiagnose exsudative Gastroenteropathie

Angesichts der Vielzahl von möglichen Ursachen ist eine differentialdiagnostische Klärung von Bedeutung (s. Tab. 3.57). Zur Lokalisationsdiagnostik ist die Sonographie hilfreich, die Lymphome, Darmwandödem und Aszites erkennt. Selten wird bei Verdacht auf Lymphangiektasie eine Lymphangiographie erforderlich sein.

Therapeutisches Vorgehen

Bei der primären Form ist zur Behandlung im allgemeinen eine entsprechende Diät ausreichend. Mittelkettige Fettsäuren werden über den Blutweg aufgenommen, sie verstärken deshalb nicht wie langkettige Fettsäuren den intestinalen Lymphfluß und damit den Eiweißverlust und die Steatorrhoe.

Ist die Lymphangiektasie auf einen resezierbaren Darmabschnitt begrenzt, ist auch eine operative Therapie zu bedenken. Bei entzündlicher Genese der Lymphangiektasie ist der Einsatz von Kortikosteroiden sinnvoll.
Bei den sekundären Formen muß die Grunderkrankung behandelt werden (z. B. antimikrobielle Therapie bei Tuberkulose).

Tab. 3.57 **Eiweißverlust-Syndrom – Klassifikation** (nach Caspary)

Erkrankungen mit Schleimhautulzerationen
- erosive Gastritis/Enteritis
- Graft-versus-Host-Krankheit
- Neoplasien (Karzinoid, Kaposi-Sarkom, α-Ketten-Krankheit, Morbus Waldenström, Lymphome)
- Morbus Crohn
- pseudomembranöse Kolitis

mukosale Erkrankungen ohne Ulkuskrankheit
- Morbus Ménétrier (foveoläre Hyperplasie)
- hypertrophe hypersekretorische Gastropathie (glanduläre Hyperplasie)
- virale Enteritiden
- bakterielle Überwucherung
- parasitäre Erkrankungen
- eosinophile Gastroenteritis
- einheimische Sprue
- systemischer Lupus erythematodes

Erkrankungen, die zu einer Lymphabflußstörung führen
- kongenitale intestinale Lymphangiektasie
- Obstruktion der mesenterialen Lymphgefäße (Tuberkulose, Sarkoidose, Lymphome, retroperitoneale Fibrose)

kardiale Erkrankungen
- Pericarditis constrictiva
- Kardiomyopathie

außerdem
- Morbus Whipple

Strahlenfolgen

Auf einen Blick

englisch: radiation enteritis

Strahlenschäden des Dünndarms führen direkt zu einer akuten Enteritis mit Übelkeit, Brechreiz, Schmerzen und Diarrhoe; chronische Folgen sind Malabsorption, Blutung, Obstruktion, Ulkus und Fistelbildung. Die Häufigkeit von Strahlenspätschäden wird zwischen 1–20% angegeben.

- eine Strahlenbehandlung im Abdomen geht bei 30–70% der Patienten mit einer akuten Enteritis einher
- die Reepithelialisierung nach Beendigung der Strahlenbehandlung erfolgt schnell und ist normalerweise nach 96 Stunden abgeschlossen
- die akuten unerwünschten Strahlenwirkungen sind in der Regel medikamentös und diätetisch zu beherrschen
- die Häufigkeit von Strahlenspätschäden wird zwischen 1–20% angegeben
- Strahlenspätschäden machen sich 3–408 Monate (Mittelwert 2 Jahre) nach Bestrahlung bemerkbar (je früher sie auftreten, desto schwerer ist ihr Ausprägungsgrad)
- typische Symptome sind intermittierende Durchfälle, Abwechslung mit Obstipation, Schleimabgang, Blutbeimengungen im Stuhl sowie Tenesmen
- bei 2–5% der im Abdominalbereich bestrahlten Patienten werden operative Eingriffe erforderlich
- die Therapie ist schwierig und oft erfolglos; sie beinhaltet Sulfasalazin, Prednisolon, Diät bis zur vollständigen parenteralen Ernährung

Grundlagen

Pathophysiologie

Es besteht keine Korrelation zwischen akuten und chronischen Strahlenfolgen, da unterschiedliche biologische Systeme betroffen sind. Es ist also nicht zwingend, eine chronische Schädigung als Folge eines akuten Strahlenschadens zu erwarten.

Akute Strahlenfolgen

Die akuten unerwünschten Strahlenwirkungen spielen sich überwiegend am Epithel des Verdauungstraktes ab. Diese Zellen sind einem stetigen schnellen Wechsel unterworfen und befinden sich somit häufig in sensiblen Phasen des Zellzyklus. Dies bedeutet, daß das Epithel sehr strahlenempfindlich ist und daß sich Strahleneffekte früh bemerkbar machen. Andererseits besitzt das Epithel eine hohe Repopulationskapazität, das heißt, Akutschäden können in kurzer Zeit behoben werden.

Spätfolgen

Chronische Folgen beruhen in der Regel auf einer Schädigung der Gefäße (Thrombosen, Fibrosierungen, Stenosen). Der Umsatz der Zellen des Gefäßsystems ist deutlich gerin-

ger; sie reagieren somit später, und zur Verursachung von Spätfolgen sind höhere Dosen erforderlich. Diese Spätfolgen zeigen kaum eine Tendenz abzuheilen, sondern sind sogar häufig progredient.

Diagnostisches Vorgehen

Unerwünschte Akutwirkungen bedürfen keiner spezifischen Diagnostik, bei laufender Bestrahlung sind unerwünschte Wirkungen in jedem Fall anzunehmen; eine infektiöse Erkrankung sollte ausgeschlossen werden.
Bei Verdacht auf chronische Strahlenfolgen sind Endoskopie, Computertomographie und Dünndarm-Doppelkontrastuntersuchung geeignet, die Diagnose zu sichern. Zur Lokalisation einer Blutungsquelle ist gelegentlich die Angiographie erforderlich.

Therapeutisches Vorgehen

Akute Strahlenwirkungen werden medikamentös und diätetisch behandelt, z. B. mit Kohle, Loperamid, Tinctura opii, Spasmolytika, Elektrolyt- und Flüssigkeitssubstitution, ballaststoffarmer Diät sowie Fasten für wenige Tage.
Bei chronischen Veränderungen sind medikamentös Sulfasalazin und Neomycin indiziert, bei Nichtansprechen Prednisolon. Wesentlich ist eine gleichzeitige diätetische Behandlung. Empfohlen wird eine hochkalorische, fettarme, vitaminreiche und ballaststoffarme Ernährung. Vermieden werden sollten Frischobst, rohes Gemüse, Fruchtsäfte, Nüsse, fettreiche Nahrungsmittel und stark gewürzte Speisen. Gelegentlich ist eine vollständige parenterale Ernährung erforderlich.
Wenn die konservative Behandlung erfolglos ist oder im Falle eines Ileus, einer Perforation oder einer Fistelbildung ist die Operation Therapie der Wahl, obwohl sie mit hohen Komplikations- und Letalitätsraten verbunden ist, da die Anastomosen schlecht heilen.

Prophylaxe

Durch Reduktion der Einzelstrahlendosis und Hyperfraktionierung durch mehrmalige tägliche Bestrahlung kann das Risiko von Strahlenschäden gesenkt werden; ebenso trägt die Verminderung des Zielvolumens dazu bei, Spätschäden zu reduzieren. Besondere Vorsicht ist bei Kombination von Radio- und Chemotherapie geboten, insbesondere wenn simultan Aktinomycin, Bleomycin, Cisplatin oder Methotrexat appliziert werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Hinweis auf schlechte Heilungstendenz
- Notwendigkeit der Langzeitbehandlung

Systemische Mastozytose

Erkrankung, die durch eine Mastzellproliferation in der Haut, in Knochen, Lymphknoten und parenchymatösen Organen gekennzeichnet ist (s. Abschnitt Hämatologie).

Allergische Enteropathie

Auf einen Blick

Synonyme: gastrointestinal vermittelte Allergie, Nahrungsmittelunverträglichkeit
englisch: food allergy

Die allergische Enteropathie umfaßt alle am Magen-Darm-Trakt auftretenden allergischen Krankheitsbilder. Der Begriff Nahrungsmittelallergie bezeichnet zusätzlich Krankheitsmanifestationen an anderen Organen, die durch eine primär allergische Immunreaktion des Gastrointestinaltraktes induziert werden. Eine Nahrungsmittelunverträglichkeit kann angenommen werden, wenn regelmäßig ein zeitlicher Bezug zwischen der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel und den Beschwerden festgestellt werden kann. Die Häufigkeit gastrointestinaler Allergien wird auf 0,5–7% der Bevölkerung geschätzt.

- zahlreiche Gesunde empfinden gegenüber verschiedenen Nahrungsmitteln eine Unverträglichkeit
- die meisten allergischen Enteropathien sind nicht-immunologisch vermittelte Reaktionen, die unter dem Begriff Nahrungsmittelunverträglichkeit zusammengefaßt werden
- immunologisch vermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeiten können isoliert auftreten; die Reaktionen entsprechen der Typ-I-, Typ-III- und Typ-IV-Allergie, die meisten Reaktionen verlaufen nach dem IgE-vermittelten Soforttyp (Typ-I-Allergie)
- Mastzellen spielen ebenso wie Eosinophile und Granulozyten die entscheidende Rolle für die immunvermittelten Nahrungsmittelallergien
- die Symptomatik ist vielgestaltig und reicht von intestinalen Beschwerden (z. B. chronische Diarrhoe) bis hin zu allen systemischen Zeichen einer Allergie
- die Diagnose ist schwierig und gelingt am ehesten durch Eliminationsversuche
- Hauttests sowie serologische Untersuchungen sind wenig hilfreich
- die Bestätigung der Diagnose muß durch einen Provokationstest mit dem Nahrungsmittel in steigender oraler Dosis erfolgen
- die Therapie besteht in der Karenz; Hyposensibilisierungsverfahren haben sich als wenig hilfreich erwiesen
- Chromoglyzinsäure, Ketotifen, Histaminrezeptor-Antagonisten und Prednisolon werden bei Versagen oder Unmöglichkeit der spezifischen Karenz eingesetzt

Grundlagen

Ätiopathogenese

Nahrungsmittelallergie

Obwohl Nahrungsmittel die häufigsten Allergene für eine allergische Manifestation am Magen-Darm-Trakt sind, sind sie keineswegs immer die alleinauslösenden Antigene. Nahrungsmittelallergien im strengeren Sinne umfassen nur die immunologischen Reaktionen, wobei alle 4 allergischen Reaktionstypen in Frage kommen. Die meisten nahrungsmittelallergischen Reaktionen verlaufen nach dem IgE-vermittelten Soforttyp (Typ-I-Allergie), das heißt, der Organismus bildet gegen das auslösende Antigen IgE-Antikörper, die zu einer Mastzelldegranulation führen.
Seltener sind die Allergietypen II, III und IV, bei denen zytotoxische oder immunpräzipitierende Antikörper über Komplementaktivierung bzw. spezifisch sensibilisierte Lymphozyten die immunologische Überempfindlichkeit vermitteln.

Nahrungsmittelunverträglichkeit

Alle anderen Reaktionen des Organismus, z.B. auf Hülsenfrüchte, Gurkensalat, frittierte Speisen, Weißkohl oder CO_2-haltige Getränke, die wesentlich häufiger auftreten, müssen als Nahrungsmittelunverträglichkeit zusammengefaßt werden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptome können außerordentlich vielfältig sein. Oft veranlassen die Beschwerden den Einsatz des gesamten diagnostischen Spektrums gastroenterologischer und immunologischer Erkrankungen. In 30% der Fälle betreffen die Beschwerden nur den Gastrointestinaltrakt, in 55% der Fälle treten die Beschwerden mit extraintestinalen Manifestationen auf.

Diagnostisches Vorgehen

Oft findet sich als einziges Symptom eine chronische Diarrhoe ohne weitere Atrophiezeichen. Wenn sich trotz intensiver Diagnostik kein krankheitspezifischer Befund erheben läßt, muß in diesen Fällen bei Verdacht einer Nahrungsmittelunverträglichkeit die Diagnose durch Elimination und Provokation gestellt werden. Unter einer allergenarmen Diät (Kartoffel-Reis-Diät, Tee, Mineralwasser) oder unter einer allergenfreien Oligopeptidkost sollte es möglich sein, die eindeutige Abhängigkeit des Krankheitsbildes von der Nahrungsaufnahme herauszufinden.

Provokationstests

Die Sicherung der Diagnose gastrointestinale Allergie erfolgt durch einen oralen Provokationstest mit vorsichtig steigenden Testdosen mit dem verdächtigen Allergen, unabhängig davon, ob Hauttests oder RAST-Tests negativ oder positiv ausfallen. Bei der Auswahl der zu testenden Allergene kann ein Haut- und/oder RAST-Test hilfreich sein.
Provokationstests sollten nach objektiven Kriterien beurteilt werden und idealerweise doppelblind erfolgen, bei anamnestisch bekannten Typ-I-Reaktionen unter stationären Bedingungen.

Hinweis
Vor der aufwendigen Allergiediagnostik sollten häufige Ursachen einer nichtimmunologisch vermittelten Nahrungsmittelunverträglichkeit (z.B. Laktoseintoleranz, organische Erkrankungen) ausgeschlossen werden.

Therapie

Wichtigstes therapeutisches Prinzip ist die spezifische Karenz gegenüber dem auslösenden Allergen, was bei Beteiligung des Gastrointestinaltrakts oft nicht einfach ist, da viele Allergene vielen Lebensmitteln beigemischt sind. In diesem Fall werden mastzellstabilisierende Maßnahmen wie Chromoglyzinsäure oder bei gleichzeitig bestehenden extraintestinalen Symptomen mit Ketotifen und Histaminrezeptor-Antagonisten angewandt. Nur bei schweren Verlaufsformen erfolgt eine zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden. Unter einer solchen Therapie ist ein weiteres Fortschreiten der Allergie in der Regel nicht zu erwarten, unbehandelt kann es zu einer Chronifizierung mit Fortschreiten der Allergie auch auf andere Organe kommen.

Intestinale Beteiligung bei Systemerkrankungen

Der Dünndarm kann bei zahlreichen entzündlichen und nichtentzündlichen Erkrankungen des Gesamtorganismus oder anderer Organe morphologisch oder funktionell beteiligt sein.

Entzündliche Systemerkrankungen

Vaskulitiden wie die Purpura Schoenlein-Henoch, das Churg-Strauss-Syndrom oder die Polyarteriitis nodosa können sich auch am Intestinaltrakt und damit am Dünndarm manifestieren (s. Abb. 3.69). Diese Manifestationen äußern sich meist in einer sekretorischen Diarrhoe, gelegentlich auch in Schmerzen. Die Diagnose wird klinisch und endoskopisch/bioptisch gestellt. Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung.



Abb. 3.69 Churg-Strauss-Syndrom – Dünndarmschlinge mit erheblichen entzündlichen Veränderungen (Serosal)

Nichtentzündliche nichtintestinale Erkrankungen

Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hyper- und Hypothyreose, Hyper- und Hypoparathyreoidismus, Amyloidose und Sklerodermie führen zu Störungen der Dünndarmfunktion.

Endokrine Erkrankungen

Wichtigste und häufigste Störung ist die diabetische Gastroenteropathie (s. Beitrag Diabetes mellitus).
Durchfälle bei Hyperthyreose sind vermutlich motilitätsbedingt; die Behandlung der Grunderkrankung beseitigt auch die Symptome. Bei der Hypothyreose kann es zu einer Malabsorption kommen, deren Genese unklar ist. Auch hier beseitigt die Behandlung der endokrinen Störung die Symptome.
Die Hyperkalzämie bei Hyperparathyreoidismus verursacht eine Vielzahl gastrointestinaler Symptome, darunter Durchfall und Oberbauchschmerzen. Bei einigen Patienten besteht ein Malabsorptions-Syndrom, dessen Pathogenese nicht geklärt ist. Auch der Hypoparathyreoidismus geht mit Steatorrhoe und Malabsorption einher, obwohl die Dünndarmschleimhaut morphologisch völlig unauffällig ist. Die Therapie besteht in der Behandlung der endokrinen Störung.
Amyloidose und Sklerodermie können ein Malabsorptions-Syndrom bedingen, wobei es in der Regel durch Störungen der Motilität zur bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms kommt. Die Therapie erfolgt primär durch die Gabe von Antibiotika.

Ileus

Auf einen Blick

Synonym: Darmlähmung
englisch: Ileus, paralytic or mechanical

Der Ileus ist gekennzeichnet durch eine schwere Motilitätsstörung mit mehr oder minder starker Aufhebung der peristaltischen Beförderung des Darminhalts; unterschieden wird zwischen einem mechanischen (Darmverschluß) und einem funktionellen Ileus (Darmlähmung).

- charakteristisch für den mechanischen Ileus ist die Verlegung des Darmlumens von außen (Okklusion) oder von innen (Obturation)
- beim funktionellen (paralytischen) Ileus findet sich kein Passagehindernis
- ein mechanischer Ileus führt primär zur Hyperperistaltik, ein funktioneller Ileus stellt eine Darmparalyse dar
- Folgen des Ileus sind Hypovolämie (Sequestration von Darmflüssigkeit) und Endotoxinämie
- eine schwere Komplikation ist die Durchwanderungsperitonitis
- die Diagnose wird durch Auskultation der Darmgeräusche (Druckspritzgeräusche beim mechanischen, Totenstille beim paralytischen Ileus) und durch eine Abdomenleeraufnahme im Stehen (Spiegelbildung) gestellt
- die Therapie richtet sich nach der Ursache und ist meist chirurgisch

Grundlagen

Ätiologie

Siehe Tabelle 3.58.

Pathogenese

Der **mechanische Ileus** kann durch Strangulation mit Störung der Blutzirkulation verursacht werden, hierbei kommt es rasch zu einer Darmnekrose (z.B. bei einer Invagination von Dünndarm in den Dickdarm, s. Abb. 3.70). Ohne Störung der Blutzirkulation kann ein mechanischer Ileus durch eine Obstruktion von außen oder innen ausgelöst werden. Hier kommt es zunächst nicht zur Darmwandnekrose. Der Ileus kann unter Umständen ohne Resektion von Darmabschnitten operativ behandelt werden. Zunächst findet sich eine Hyperperistaltik in dem Darmabschnitt, der dem Hindernis vorgeschaltetet ist. Erst mit zunehmender Schädigung der Darmwand in diesen vorgeschalteten Abschnitten kommt es zur sogenannten Ileuskrankheit.
Der funktionelle (paralytische) Ileus kann metabolisch, beispielsweise durch eine Hypokaliämie, reflektorisch bei verschiedensten intraabdominellen und anderen Erkrankungen und vor allem infektiös-toxisch ausgelöst werden. Die Motilität des Darmes ist dabei weitgehend aufgehoben, auch hier besteht eine Darmwanddistension durch die Stase des Darminhalts als Folge der Parese.

Pathophysiologie der Ileuskrankheit

Wenn die zugrundeliegende Störung sowohl bei mechanischem als auch bei funktionellem Ileus über einen längeren Zeitraum anhält, kommt es zur Ileuskrankheit, die letztlich zu einem hypovolämisch-toxisch-septischen Schock führt. Wesentlicher Mediator ist die Darmwanddistension, die über 4 unabhängige Mechanismen zur Schockbildung führen kann (s. Plus 3.38). Die Veränderungen führen sowohl zu einer gestörten Absorption als auch zu einer gestörten Sekretion des Darmepithels. Daraus resultieren Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen, die das intrazelluläre, das interstitielle und das intravasale Kompartiment betreffen. Zunächst findet sich ein vermehrtes Abwandern von Wasser in das Darmlumen. Die Schädigung der Absorptionsfunktion des Darmepithels führt zu einer verminderten Rückresorption von Verdauungssäften und induziert so einen Verlust an Natrium-, Kalium-, Chlorid- und Bikarbonat-Ionen.

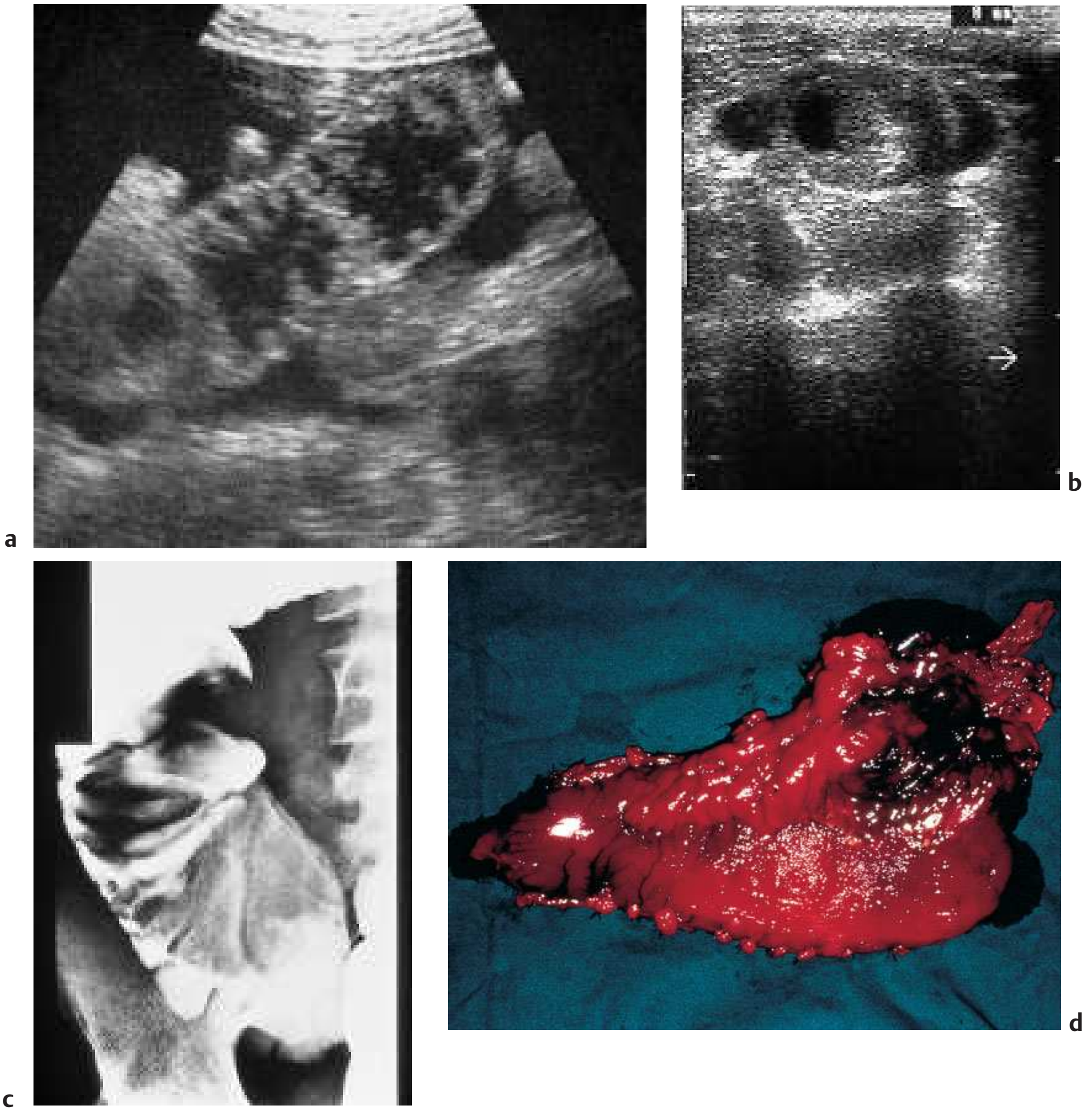


Abb. 3.70 Ileus bei Invagination
a) Mechanischer Ileus mit Klaviertastenphänomen (Sonogramm), b) Doppelkokarde bei Invagination(Sonogramm), c) Doppelkontrasteinlauf, d) Invaginierter nekrotischer Darmabschnitt (Operationspräparat)

PLUS

3.38 Pathomechanismen der Ileuskrankheit

Ein durch Erbrechen und Sequestration von Darmflüssigkeit entstandener Verlust von Wasser, Elektrolyten und Proteinen bedingt eine weitere Darmwandschädigung mit Zunahme der Permeabilitätsstörung und weiterem Volumenverlust; dies führt letztlich zur Hypovolämie.
Davon unabhängig bedingt die Stase des Darminhaltes eine vermehrte Gasbildung von Bakterien mit Zunahme der Darmwanddistension.
Die Endotoxinbildung der Bakterien kann eine Durchwanderungsperitonitis mit septisch-toxischem Schock zur Folge haben. Gas- und Flüssigkeitsansammlung in den Darmschlingen können einen Zwerchfellhochstand mit Minderbelüftung der Lungen und damit eine allgemeine Hypoxie induzieren, die die lokale Hypoxie der Darmwand überlagert.
Schließlich kann es als Folge einer lokalen Abflußbehinderung zu einer Mikrozirkulationsstörung in der Darmwand und zur intravasalen Aggregation von Erythrozyten kommen. Diese zur organischen Schleimhautschädigung führende Mikrozirkulationsstörung hat wiederum eine Durchwanderungsperitonitis zur Folge.

Tab. 3.58 **Ileus – Ursachen**

mechanischer Ileus (Darmverschluß)
Strangulation (mit Störung der Blutzirkulation)
– inkarzerierte Hernien
– Volvulus
– Invagination
– Malrotation
Obstruktion (ohne Störung der Blutzirkulation)
– Briden
– Tumoren
– Adhäsionen
– Gallensteine
– Askariden
– Koprostase
– Atresie
– Stenosen
funktioneller Ileus (Darmlähmung)
metabolisch
– z. B. Hypokaliämie
reflektorisch
– postoperativ
– Koliken
– Pankreatitis
– Trauma
– Herzinfarkt
– Apoplex
nerval
– Querschnittslähmung
– neurologische Erkrankungen
infektiös-toxisch
– Peritonitis
– Urämie
– Pneumonie
– ketoazidotisches Coma diabeticum

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Der Wasser- und Elektrolytverlust zeigt sich als
- Exsikkose
- Verminderung des Hautturgors
- trockene Zunge
- ungenügende Venenfüllung
- Abfall des Urinvolumens bis hin zum prärenalen Nierenversagen

In der Regel geben die Patienten als Beschwerden Schmerzen, Erbrechen, Stuhl- sowie Windverhalt an.

Diagnostisches Vorgehen

Bei der klinischen Untersuchung finden sich beim mechanischen Ileus eine Asymmetrie des Abdomens, hochgestellte Darmgeräusche und Druckspritzgeräusche. Beim paralytischen Ileus findet sich eine Totenstille im Abdomen. Gesichert wird die Diagnose durch die Abdomenleeraufnahme in



Abb. 3.71 Subileus bei Morbus Crohn mit liegender DENIS-Sonde

Seitenlage oder im Stehen.
Die Diagnostik muß bei funktionellem Ileus auf die in Tabelle 3.58 genannten Ursachen ausgedehnt werden. Metabolische Störungen sind korrigierbar und sollten deshalb rasch aufgedeckt werden.

Therapie

Kausale Behandlung

Beim mechanischen Ileus ist die Therapie in der Regel chirurgisch. Dabei muß, in Abhängigkeit von der Ursache, eine Resektion vorgenommen oder die Ursache der Obstruktion beseitigt werden. Bei Strangulation muß in der Regel ebenfalls eine Resektion des beteiligten Darmabschnitts erfolgen.
Beim funktionellen Ileus ist die Therapie eher konservativ, lediglich bei Peritonitis und selten bei Pankreatitis sind chirurgische Eingriffe erforderlich.

Supportive Behandlung

Supportive Maßnahmen beinhalten eine Ableitung des Darminhalts nach oral mit einer DENIS-Sonde (s. Abb. 3.71) sowie die Verabreichung von Substanzen, die die Darmtätigkeit stimulieren (Bepanthen, Prostigmin). Bei distaler Stenose wird eine endoskopisch plazierte Kolonentlastungssonde eingesetzt.

Tumoren

Auf einen Blick

Tumoren des Dünndarms können benigne oder maligne sein, bei den malignen Tumoren sind endokrine Tumoren abzugrenzen.

- Dünndarmtumoren sind mit 3–6% aller gastrointestinalen Neoplasien selten
- die Symptome sind meist uncharakteristisch, die Tumoren werden oft als Zufallsbefund entdeckt
- bei rezidivierenden ungeklärten abdominalen Schmerzen, bei rezidivierendem mechanischem Ileus, bei einer Invagination beim Erwachsenen, bei chronisch intestinalen Blutungen oder bei einem Flush-Syndrom sollte immer an einen Darmtumor gedacht werden.
- Da die Dignität der Tumoren in der Regel weder radiologisch noch klinisch zu klären ist, muß jeder Dünndarmtumor operiert werden

Benigne Tumoren

Am häufigsten sind Adenome, Leiomyome, Lipome und Angiome. Die Tumoren kommen meistens im 5. und 6. Lebensjahrzehnt vor und sind häufiger im distalen als im proximalen Dünndarm lokalisiert.
25% der benignen Dünndarmtumoren sind Adenome, die in ihrer Histologie und der malignen Entartungstendenz den Kolonadenomen entsprechen. Leiomyome wachsen submukös und subserös, häufigstes Symptom ist die Blutung durch zentralen nekrotischen Zerfall.

Nichtendokrine maligne Tumoren

Überblick siehe Tabelle 3.59.
Maligne primäre Neubildungen des Dünndarms sind das Adenokarzinom und das Leiomyosarkom. Alle histologisch bekannten Lymphome können primär oder sekundär im Dünndarm vorkommen (s. Beitrag Immunologie des Gastrointestinaltrakts). Das primäre Lymphom geht vom lymphatischen Gewebe des Darms selbst aus, das sekundäre Lymphom befällt den Darm bei der Non-Hodgkin-Lymphom- oder bei der Hodgkin-Lymphom-Erkrankung (s. Abschnitt Hämatologie).
Karzinome und maligne Sarkome treten gehäuft bei der einheimischen Sprue (s. Abb. 3.72) und bei Morbus Crohn auf. Röntgenologische Darstellung eines Dünndarmkarzinoms siehe Abb. 3.73.

Tab. 3.59 **Maligne Dünndarmtumoren** (nach Caspary)

Tumor	Vorkommen	Symptomatik	Diagnostik	Therapie	Prognose
Adenokarzinom	am häufigsten im Duodenum	Blutung, mechanischer Ileus	endoskopisch/bioptisch oder radiologisch	Operation	schlecht
Leiomyosarkom	meist im Jejunum oder Ileum	Blutung, Obstruktion	oft sehr groß und deshalb durch die Bauchwand palpabel, Endoskopie, Sonographie, CT, Enteroklysma	Operation	schlecht
Lymphom	im Jejunum und Ileum häufiger als im Duodenum, intramural, intraluminal, polypoid, Befall des Mesenteriums und der angrenzenden Lymphknoten, diffuser Befall	Malabsorptionssyndrom bei diffusem Befall	Röntgen (Enteroklysma), Ultraschall, bei Verdacht Laparotomie und Resektion der befallenen Darmabschnitte	im Anschluß an Operation Strahlentherapie oder Chemotherapie (je nach Resektabilität und Histologie)	stadienabhängig

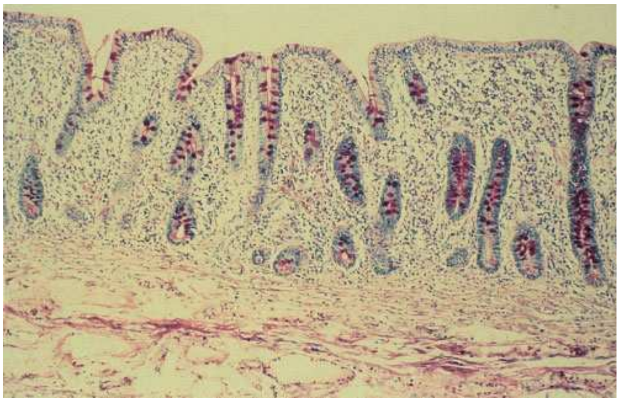


Abb. 3.72 Jejunalkarzinom bei Sprue



Abb. 3.73 Dünndarmkarzinom (Magen-Darm-Passage)

SERVICE Dünndarmerkrankungen

Literatur Anomalien/Divertikel

Sibille A, Wilcox R: Jejunal Diverticulitis. Am J Gastroenterol 87 (1992) 655–658

Keywords

diverticulosis, diverticulitis, small bowel

Literatur Funktionsstörungen / Malassimilation

Brasitus T, Sitrin MD: Intestinal malabsorption syndromes. Annu Rev Med 41 (1990) 339–347

Levin MS: Diagnosis and management of small intestine disease. Curr Opin Gastroenterol 10 (1994) 143–148

Madara IL: Loosening tight junctions – lessions from the intestine. J Clin Invest 83 (1989) 1089–1094

Keywords

malabsorption, short bowel syndrome, bile acid malabsorption, steatorrhea

Literatur Sprue/ Zöliakie

Caspary WF: Zöliakie/Sprue – 100 Jahre nach der detaillierten Erstbeschreibung durch Samuel Gee. Z Gastroenterol 27 (1989) 344–351

Ferguson A, Arranz E, O`Mahony S: Clinical and pathological spectrum of celiac disease – active, silent, latent, potential. Gut 34 (1993) 150–151

O`Mahony S, Howdle PD, Losowsky S: Review article: management of patients with non-responsive coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 27 (1996) 671–686

Mäki M, Collin P: Celiac disease. Lancet 349 (1997) 1755–1759

Trier JS: Celiac sprue. N Engl J Med 325 (1991) 1709–1719

Keywords

gluten, transglutaminase, gluten enteropathy, celiac disease, antiendomysium antibodies

Literatur Bakterielle Überbesiedlung des Dünndarms

Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, Avanzini P, Chezzi C, Gasberrini G: The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Gastroenterology 98 (1990) 302–309

Kirsch M: Bacterial overgrowth. Am J Gastroenterol 85 (1990) 231–237

Keywords

bacterial overgrowth, malabsorption

Literatur Strahlenfolgen

Schnabel K, Niefalt M, Berberich W: Strahlenfolgen am Verdauungstrakt. In: Hahn EG, Riemann JF, Demling L (Hrsg): Klinische Gastroenterologie. 3. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-477703-7

Keywords

acute/chronic radiation enteritis

Literatur Allergische Enteropathie

Raithel M: Allergische Enteropathie. In: Hahn EG, Riemann JF, Demling L (Hrsg): Klinische Gastroenterologie. 3. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-477703-7

Pfau A, Stolz W, Lanfthaler M, Przbilla B: Neue Aspekte zur Nahrungsmittelallergie. DMW 121 (1996) 346–350

Keywords

allergic enteropathy, food allergy, intestinal mast cells

Literatur Systemerkrankungen

Hiepe F, Burmester GR: Verdauungsorgane bei Vaskulitis. In: Hahn EG, Riemann JF, Demling L (Hrsg): Klinische Gastroenterologie. 3. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-477703-7

Keywords

intestinal vasculitis, amyloidosis

Fortsetzung

Literatur Ileus

Brolin RE: Partial small bowel obstruction. Surgery 95 (1984) 145–149

Deitch EA, Bridges WM, Ma WJ, Ma L, Berg RD, Specian RD: Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection. Am J Surg 159 (1990) 394–401

Keywords

paralytic ileus, mechanical ileus, peritonitis

Literatur Tumoren

Donohue JH: Malignant tumors of the small bowel. Surg Oncol 3 (1994) 61–68

Keywords

intestinal lymphoma, leiosarcoma, leiomyoma

Ansprechpartner

Arbeitskreis der Pankreatektomierten e.V., Friedrichstr. 17, 65343 Eltville 1, Tel 06123/4557, Internet http://www.helfer.de/selbsthi/pankreat.htm

Gastro-Liga e.V. - Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Erkrankungen von Magen, Darm, Leber. Liebigstr. 13, 35390 Gießen, Tel 0641/974810, Fax 0641/9748118

Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung - DCCV e.V., Paracelsusstraße 15, 51375 Leverkusen, Tel 0214/876080, Fax 0214/8760888, E-Mail: info@dccv.de, Internet http://www.dccv.de/

Deutsche Zöliakie-Gesellschaft e.V., Filderhauptstr. 61, 70599 Stuttgart, Tel 0711/454514, Fax 0711/4567817, E-Mail DZG.e.V.@t-online.de, Internet http://home.t-online.de/

Dr. med. S. C. Bischoff, Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum Innere Medizin und Dermatologie, Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Tel 0511/532348974-2753, E-Mail Bischoff.stephan@mh-hannover.de

M. Raithel, Medizinische Klinik I, Abteilung Gastroenterologie, Krankenhausstr 12, 91054 Erlangen, Tel: 09131/850, Fax: 09131/8536909

Patientenliteratur

Bachmann RM: Gesunder Darm–Gesunder Mensch. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-333-7
Ernährung nach F.X. Mayr. Mit Anleitung für die Milch-Semmel-Kur.

Betz-Hiller A: Zöliakie–na und? 2. Aufl. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-332-9
Sinnvoll leben und mit Freude essen trotz Unverträglichkeit gegen Klebereiweiß (Gluten). Mit Back- und Kochrezepten. Ein Ratgeber für Menschen mit Zöliakie und einheimischer Sprue.

Loebert L: Darmkrankheiten. Ursachen und Behandlung von Erkrankungen des Dünn-, Dick- und Mastdarmes. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-160-1

Loebert L: Magen und Darm. Beschwerden und ihre Behandlung. Trias Gesundheit kompakt, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-710-3
Alles über die häufigsten Krankheiten und Störungen. Keine Angst vor Untersuchungen. Richtig essen und trinken.

Tecker G (Hrsg): Morbus Crohn–Colitis ulcerosa. Trias, Stuttgart 1989, ISBN 3-89373-058-3

Thiel C: Gut leben trotz Nahrungsmittel-Allergie. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-404-X
Wie der Arzt Ihre persönlichen Auslöser erkennt. Viele Empfehlungen für jeden Tag. Mit praktischer Lebensmittelkunde: Was ist wo drin?

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Anemueller H (Hrsg): Lebensmittelkunde und Lebensmittelqualität in der Ernährungsberatung. Hippokrates, Stuttgart 1993, ISBN 3-7773-1054-9

Hahn EG, Riemann JF, Demling L: Klinische Gastroenterologie. 3. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-106173-1

König W: Grundlagen und Mechanismen der allergischen Reaktion. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-138001-2

Trevino RJ, Dixon HS: Food Allergy. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-103721-0

Trüber E, Engelbrecht V: Dünndarmradiologie. Referenzreihe Radiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-107091-9

3.5.2 Dickdarmerkrankungen

Andreas Stallmach und Georg Köhne

Anomalien

Angeborene Anomalien des Dickdarms werden im Erwachsenenalter nur sehr selten symptomatisch. Meist handelt es sich um Malrotationen und anorektale Malformationen, deren Korrektur in der Regel bereits im Kindesalter durch operative Verfahren erfolgt.

Malformationen des Anus und Anorektums

Anorektale Fehlbildungen zählen mit zu den häufigsten angeborenen Mißbildungen. Die Inzidenz liegt bei etwa 1 : 3500–1 : 9630 Lebendgeborenen. Ursachen sind Störungen der Embryonalentwicklung zwischen der 5. und der 6. Woche post conceptionem. Die anorektalen Fehlbildungen werden entsprechend ihrer Lage zum Musculus levator ani in tiefe (Translevatorgruppe), intermediäre und hohe (Supralevatorgruppe) Fehlbildungen eingeteilt (s. Tab. 3.60). 90% der anorektalen Fehlbildungen entfallen auf die 2 Hauptgruppen der hohen und tiefen Fehlbildungen, wovon die Anal- und Rektumatresie wiederum am häufigsten ist. Die Hälfte der Patienten mit anorektalen Fehlbildungen vom Supralevatortyp weisen weitere Entwicklungsanomalien im Bereich der lumbosakralen Wirbelsäule auf. Neben Fehlbildungen des Genitourethraltrakts treten auch andere Fehlbildungen, wie die Ösophagusatresie und angeborene Herzerkrankungen, in dieser Gruppe gehäuft auf.

Tab. 3.60 **Anorektale Fehlbildungen**

tiefe Fehlbildungen der Translevatorgruppe
- Analstenose
- Persistenz der Analmembran
- anokutane Fisteln bei inkompletter Analmembran
- Verlagerung des Anus nach ventral auf dem Perineum

intermediäre Fehlbildungen
- Analagenesie
- anorektale Stenose

hohe Fehlbildungen
- Agenesie des Anorektums, die häufig mit rektourethralen oder rektovaginalen Fisteln einhergeht

Anorektale Fehlbildungen werden meist direkt nach der Geburt diagnostiziert. Andernfalls werden die Kinder wenige Tage nach der Geburt mit einer Ileussymptomatik auffällig. Die Therapie besteht in der operativen Korrektur der Fehlbildung, die in der Regel eine gewisse Zeit nach einer initial angelegten entlastenden Kolostomie erfolgt. Bei der isolierten Analstenose können auch Bougierungsverfahren oder die Sphinkteromyotomie angewendet werden.

Megakolon

englisch: megacolon

Die Bezeichnung Megakolon ist ein deskriptiver Begriff, der keine ätiologischen oder pathophysiologischen Inhalte umfaßt. Die Diagnose eines Megakolons basiert auf dem Lumendurchmesser des Kolons auf einer Abdomenübersichts-Röntgenaufnahme. Definitionsgemäß sollte der Durchmesser des Rektosigmoids bzw. des Colon descendens > 6,5 cm, der des Colon ascendens > 8 cm oder des Zökums > 12 cm sein. Ein Megakolon kann auf der Basis ganz verschiedener klinischer Entitäten wie etwa dem Morbus Hirschsprung (kongenitale Form des Megakolons), als idiopathisches Megakolon in Assoziation mit chronischer Obstipation oder auf dem Boden einer intestinalen Pseudoobstruktion entstehen. Unter dem toxischen Megakolon versteht man eine akute entzündliche Komplikation bei infektiöser oder toxischer Kolitis oder bei chronischen entzündlichen Darmerkrankungen.

Megacolon congenitum

Synonym: Morbus Hirschsprung
englisch: Hirschsprung's disease/congenital megacolon

Beim kongenitalen Megakolon (Morbus Hirschsprung) liegt eine Aganglionose vor, d.h. das Fehlen des intramuralen Nervenplexus in einem isolierten Darmsegment, meist in einem Rektumsegment. Der betroffene Darmabschnitt kann nicht mehr relaxieren und verursacht eine funktionelle Stenose (Sphinkterachalasie, s. Abb. 3.74).

Epidemiologie

Die Häufigkeit des Morbus Hirschsprung wird mit etwa 1 : 5000 Lebendgeburten angegeben. Jungen sind ca. 5 x häufiger betroffen als Mädchen. Ursache ist wahrscheinlich eine gestörte Kaudalwanderung von Zellen des Neuralrohrs, aus denen sich der intramurale Plexus entwickelt. Die Erkrankung wird offenbar über einen autosomal-dominanten Erbgang mit inkompletter Penetration weitergegeben. In jüngerer Zeit konnte ein Gendefekt auf dem Chromosom 10 q11.2 lokalisiert werden, der vermutlich für Mutationen der extrazellulären Domäne des RET-Proto-Onkogens verantwortlich zeichnet, einer Protein-Tyrosinkinase, die in sich vom Neuralrohr ableitenden Zellen exprimiert wird. RET-Mutationen werden auch bei der multiplen endokrinen Neoplasie MEN-2 A beobachtet. Assoziierte Fälle beider Erkrankungen wurden bereits beschrieben.

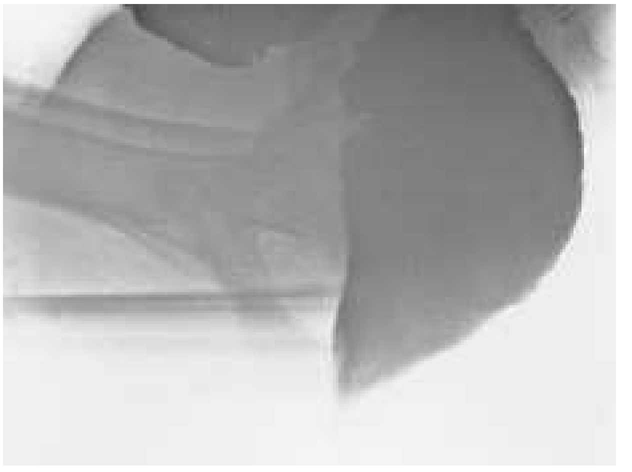


Abb. 3.74 Pseudo-Hirschsprung des Kolorektums mit weinglasartigem Megarektum bei Sphinkterachalasie

Pathophysiologie

Beim Morbus Hirschsprung ist immer ein beweglicher Bereich betroffen, der am inneren Analsphinkter beginnt und über eine variable Länge nach proximal zieht. In ca. 80% erstreckt sich das aganglionäre Segment auf den rektosigmoidalen Bereich, in etwa 20% reicht es nach proximal darüber hinaus. Seltener ist ein isolierter Befall des inneren Analsphinkters.

Symptomatik

Die betroffenen Kinder fallen in der Regel nach der Geburt durch ein geblähtes Abdomen bei nur geringem Absetzen von Mekonium auf. Ein Mekoniumileus kann die Folge sein.

Diagnostisches Vorgehen

Bei klinischem Verdacht wird die Diagnose durch den histologischen Nachweis des Fehlens der Ganglionzellen anhand einer operativ entnommenen, die gesamte Wand umfassenden Biopsie bzw. mukosalen/submukosalen Saugbiopsie gestellt. Durch immunhistochemische Verfahren (Färbung auf Acetylcholinesterase, neuronenspezifische Enolase oder andere Neuropeptide) kann das Fehlen des Nervenplexus dokumentiert werden. Die Unfähigkeit des Analsphinkters beim Morbus Hirschsprung, auf einen Dehnungsreiz des Rektums zu relaxieren, kann manometrisch erfaßt werden.

Therapeutisches Vorgehen

Zunächst ist eine Entlastung mit einem Darmrohr oder einem Klistier möglich. Ist die Erkrankung gesichert, sollte eine definitive chirurgische Therapie angestrebt werden. Diese kann vorläufig in der Anlage eines entlastenden Ileosto-

mas bestehen, sollte aber einzeitig auch die Resektion des aganglionären Segments umfassen.

Verlauf und Prognose

In seltenen Fällen manifestiert sich das Krankheitsbild erst im Verlauf der späteren Kindheit oder gar erst im Erwachsenenalter. Ursache sind bei diesen Patienten meist Varianten mit sehr kurzen aganglionären Segmenten oder mit einer fleckigen Verteilung der aganglionären Segmente. Klinisch präsentieren sich die Betroffenen mit einer chronischen Obstipation. Die Diagnose kann in der Regel nicht radiologisch gestellt werden, da hier das typische Bild fehlt. Hinweise auf die richtige Diagnose ergeben sich aus histologischen Untersuchungen oder Manometriebefunden. Auch diese Patienten profitieren von einer chirurgischen Intervention.

Erworbenes Megakolon

englisch: acquired megacolon and megarectum

Ein erworbenes Megakolon liegt vor, wenn durch frühere Untersuchungen eine Dilatation des Kolons ausgeschlossen wurde; diese Situation liegt aber nur in Ausnahmefällen vor. Wenn sich kein Anhalt für ein Megacolon congenitum ergibt, kann im Sinne einer Ausschlußdiagnose von einem erworbenen Megakolon ausgegangen werden. Grundsätzlich meint der Begriff Megakolon eine Dilatation, die nicht auf dem Boden einer mechanischen Obstruktion entstanden ist. Unterschieden werden Formen, bei denen das Kolon unter Aussparung des Rektums, das Rektum ohne das Restkolon oder aber das gesamte Kolon befallen sind. Der Begriff Megakolon muß von der Kolonelongation abgegrenzt werden, die oft bei Patienten mit chronischer Obstipation vorliegt.
Daneben hat das Megakolon bei Infektion mit Trypanosoma cruzi (Chagas-Krankheit) klinische Bedeutung. Hier entsteht das Megakolon auf Grund der Schädigung enteraler Neurone durch das Neurotoxin der Trypanosomen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Genese des so definierten Megakolons ist nicht bekannt. Als Leitsymptom steht klinisch die chronische Obstipation im Vordergrund. Die eine Hälfte der Patienten wird in der frühen Kindheit symptomatisch, die andere im Alter von zehn oder mehr Jahren bis hin zum Erwachsenenalter. Beide Gruppen unterscheiden sich im Beschwerdekomplex. Während bei jüngeren Patienten neben der Obstipation vorrangig die Impaktation von Stuhl und eventuell Kotschmieren im Sinne einer Überlaufinkontinenz auftritt (die stuhlgefüllte Ampulle führt zu einem ständigen inhibitorischen Reiz für den Musculus sphincter ani internus), sind bei der zweiten Gruppe abdominelle Schmerzen häufiger. Bei allen Patienten fällt jedoch eine ausgeprägte Obstipation mit teilweise nur einer Stuhlentleerung pro Woche auf. Oft ist das stuhlgefüllte Kolon auch als Masse im Unterbauch zu palpieren. Bei einigen Patienten kann auch eine Inkontinenz das führende Symptom sein, da die stuhlgefüllte Ampulle einen ständigen inhibitorischen Reiz auf den Musculus sphincter ani internus ausübt.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose wird nach Ausschluß eines Megacolon congenitum oder einer mechanischen Obstruktion durch das typische Bild in einem Einlauf mit wasserlöslichem Kontrastmittel gestellt. Die anorektale Manometrie kann für die Differenzierung gegenüber dem Morbus Hirschsprung wichtig sein. Ein intakter rektoanaler inhibitorischer Reflex schließt einen Morbus Hirschsprung nahezu aus, andererseits fehlt der Reflex auch bei einem kleinen Teil gesunder Probanden. Die Kolontransitzeit ist bei der Untergruppe mit komplettem Kolonbefall vermindert.

Therapie

Zur Behandlung eignen sich konsequent durchgeführte abführende Maßnahmen:
- manuelle Stuhlausräumung
- Verhaltensschulung (Darmentleerung möglichst täglich zur selben Zeit)
- ausreichende Flüssigkeitszufuhr
- Aufnahme von Ballaststoffen

Laxantien

Vorteilhaft sind Laxantien, die osmotisch wirksam sind (z. B. Lactulose). Präparate mit Bisacodyl oder Senna und andere stimulierende Substanzen sollten gemieden werden. Zusätzlich sind Glyzerinsuppositorien oder salinische Klysmen zur Erleichterung der Defäkation hilfreich.

Chirurgische Behandlung

Sind konservative Maßnahmen erfolglos, kann eine chirurgische Intervention notwendig werden (die Anlage eines Ileostomas oder einer ileoanalen Anastomose). Bei normal weitem Rektum ist eine Ileorektostomie indiziert.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Verlauf oft langwierig, konservative Maßnahmen selten mit raschem Erfolg verbunden. Körperlicher Zustand des Patienten wenig beeinträchtigt. Psychische Faktoren beachten.
- Chirurgische Maßnahmen nur als Ultima ratio diskutieren.

Akutes Megakolon

Synonym: Ogilvie-Syndrom
englisch: acute megacolon

Ein akutes Megakolon kann als toxisches Megakolon bei schweren entzündlichen Erkrankungen des Kolons (infektiöse Kolitiden wie z. B. die pseudomembranöse Enterokolitis, toxische Kolitiden, chronisch entzündliche Darmerkrankungen) auftreten. Hiervon abzugrenzen ist eine Krankheitsentität, bei der ein akutes Megakolon ohne erkennbare zugrundeliegende Kolonerkrankung oder mechanische Obstruktion entsteht: das sog. Ogilvie-Syndrom.
Betroffen sind meist Patienten mit schweren Grunderkrankungen (Polytrauma, Schock, Zustand nach großen Operationen, metabolische Störungen oder neurologische Erkrankungen). Als Ursache vermutet man eine Dysbalance im Bereich des autonomen Nervensystems. Klinisch präsentieren sich die Patienten mit einem stark geblähten Abdomen,

meist ohne Leukozytose und Peritonitis. Die Abdomenübersicht zeigt dann den deutlich erweiterten Kolonrahmen. Therapeutisch ist zur Entlastung des distalen Intestinaltrakts eine komplette parenterale Ernährung indiziert. Ein Einlauf mit wasserlöslichem Kontrastmittel hilft, eine mechanische Obstruktion auszuschließen, und wirkt gleichzeitig laxierend. Zeigen diese Maßnahmen keinen Erfolg, kann das Kolon endoskopisch dekomprimiert („Absaugen der Luft durch das Gerät") und eine Dekompressionssonde eingelegt werden. Indikationen für eine chirurgische Intervention sind Fieber, Leukozytose oder Peritonitis (Anlage eines Zäkostomas, Resektion).

Erkrankungen der Perianalregion und des Anorektums

Auf einen Blick

englisch: anorectal disorders

Die Anatomie der Perianalregion erklärt sich aus der embryonalen Entwicklung und ist für das Verständnis organischer und funktioneller Störungen relevant.

- es werden Hautkrankheiten (Ekzeme, Marisken, Kondylome und Analkarzinome) von Erkrankungen mit inneren prolabierenden Knoten (Hämorrhoiden, Analfibrome, hypertrophe Analpapillen, Papillitis) unterschieden
- funktionelle Störungen des inneren und äußeren Sphinkters führen zu Störungen der Kontinenz (Inkontinenz, Obstipation, funktionelle Obstruktion)

Anatomische Vorbemerkungen
Der Analkanal entwickelt sich aus einer Invagination des Ektoderms, während das Rektum endodermalen Ursprungs ist. Entscheidend für das Verständnis und die Behandlung anorektaler Erkrankungen sind die anatomischen Unterschiede.
Im Analkanal findet sich das Anoderm, eine kontinuierliche Fortsetzung des Plattenepithels der äußeren Haut, in der Rektummukosa einschichtiges Zylinderepithel (Grenze ist die Linea pectinata). Die nervale Versorgung des Analkanals erfolgt überwiegend über somatische sensorische Nervenfasern (Schmerzempfindlichkeit), die Rektummukosa wird dagegen durch das autonome Nervensystem (Schmerzintensität) versorgt. Das venöse Blut aus dem Rektum wird in das Portalstromgebiet drainiert, das Blut aus dem Analkanal fließt in die Vena cava. Der Lymphabfluß aus dem Rektum erfolgt über das obere Hämorrhoidalnetz zu Lymphknotenstationen im Bereich der A. mesenterica inferior und Aorta abdominalis, die Lymphe aus dem Analkanal wird über die Lymphknoten der A. iliaca interna und der inguinalen Lymphknotenstationen weitergeleitet.

Hämorrhoiden

englisch: hemorrhoids

Als Ursachen werden sitzende Lebensweise, schlechte Eß- bzw. Trinkgewohnheiten und vermehrtes Bauchpressen bei der Defäkation diskutiert. Unterschieden werden innere und äußere Hämorrhoiden.

Symptomatik und diagnostisches Vorgehen

Bei inneren Hämorrhoiden bemerken Patienten als Symptome Blutungen während des Stuhlgangs bzw. nach dem Stuhlgang als hellrotes Blut am Toilettenpapier. Nach der Defäkation klagen sie über das Gefühl der unvollständigen Entleerung, Brennen und Jucken. Äußere Hämorrhoiden werden als nichtschmerzhafte Knoten am Analrand symptomatisch und treten meist zusammen mit inneren Hämorrhoiden auf.
Bei der Diagnostik (rektale Untersuchung, Proktoskopie) finden sich innere Hämorrhoiden proximal der Linea pectinata. Sie sind mit Mukosa bedeckt und imponieren als varikös erweiterte, bläuliche Wülste innerhalb der Submukosa.
- Grad 1: Hämorrhoiden wölben sich in das Proktoskop, nicht tastbar
- Grad 2: Hämorrhoiden prolabieren bei der Defäkation nach außen (s. Abb. 3.75)
- Grad 3: Reponieren nur noch digital möglich, Knoten sicht- und tastbar fibrotisch verändert



Abb. 3.75 Prolabierte Hämorrhoiden

Bei Thrombosierung sind Hämorrhoiden hart und druckschmerzhaft. Ihre Lokalisation in Steinschnittlage entspricht der Zuführung der arteriellen Gefäße (bei 3, 7 und 11 Uhr).

Differentialdiagnose Hämorrhoiden (s. DD 3.8)

Therapeutisches Vorgehen

Die Behandlung ist, in Abhängigkeit vom Stadium, symptomatisch (Salben, Analhygiene, Stuhlgangsregulierung) über die Sklerosierungs- bzw. Ligaturbehandlung bis hin zu chirurgischem Vorgehen zu wählen.

DD 3.8 Differentialdiagnose Hämorrhoiden

Erkrankung	Hinweis/Befunde
innere Hämorrhoiden	
– symptomatische Hämorrhoiden bei Rektumkarzinom	– Blutung unabhänigig vom Stuhlgang, arterielle Blutung
– hypertrophierte Analpapillen	– in der Linea pectinata gelegen, harte, blaß-rosa polypenartige Gebilde
– Rektumprolaps	– konzentrischer Vorfall
äußere Hämorrhoiden	
– Marisken	– lassen sich nicht ausdrücken
– perianale Thrombose	– sehr schmerzhaft
– Condylomata lata	– breitbasig aufsitzend, ulzeriert

Analfissur

englisch: anal fissure

Die akute Analfissur zeigt sich klinisch durch heftige, schneidende oder brennende Schmerzen während des Stuhlgangs, die ca. 1 Stunde anhalten. Die Schmerzen strahlen in Blase, Prostata, Uterus und Oberschenkel aus. Gelegentlich berichten Patienten über Blutungen nach dem Stuhlgang (tropfend oder fließend). Der diagnostisch führende Sphinkterkrampf verhindert die digitale Untersuchung. Bei der Inspektion zeigt sich ein längsverlaufendes, schlitzförmiges Ulkus der Haut des Analkanals. Distal der Fissur ist häufig eine Mariske (Wachtposten) zu finden.
Als Differentialdiagnose kommen in Frage:
- Fisteln bei Morbus Crohn
- Ulzerationen bei luischem Primärkomplex
- Karzinomulkus
- innere Hämorrhoiden Grad 2 und 3

in Frage.
Die akute Analfissur wird unter Lokalanästhesie behandelt (mehrmals täglich Einführen eines Dilatators, der mit Lokalanästhetika bestrichen ist); sorgfältige Analhygiene begünstigt die Abheilung. Chronische Fissuren werden chirurgisch behandelt.

Anorektale Fisteln und Abszesse

englisch: anorectal abscess

Fisteln werden in komplette innere, komplette äußere und inkomplette Fisteln differenziert. Wichtig ist die Lage der Fistel zum Sphinkter, die eine Unterscheidung in subkutane, intrasphinktäre, transsphinktäre und extrasphinktäre Fisteln zuläßt. Abszesse werden nach ihrer Lage und anatomischen Beziehung unterteilt (s. Tab. 3.61). Ursachen sind Abszesse im Analbereich, thrombosierte Hämorrhoiden, Morbus Crohn (!) und Infektionen (Tuberkulose, Aktinomykose, Lues, Gonorrhoe).

Symptomatik

Rezidivierendes Auftreten von perianalen Schwellungen mit Spannungsschmerz. Eventuell Abgang von Eiter und Sekret aus dem Fistelgang. Bei inkompletten Analfisteln typischer „Intervallschmerz" (wenige Minuten nach dem Stuhlgang).

Tab. 3.61 **Perirektale Abszesse – Einteilung**

subkutaner Abszeß
– ausgehend von Proktodealdrüsen mit innerer Fistel und nachfolgendem Perianalabszeß
submuköser Abszeß
– druckschmerzhafte Schwellung oberhalb der Linea pectinata
ischiorektaler Abszeß
– Druckschmerz bei tiefer Palpation zwischen Anus und Steißbeinhöcker
– Verwölbung und Rötung der perianalen Region
pelvirektaler Abszeß
– weite Vorwölbung der Rektumampulle, Lage oberhalb des Beckenbodens

Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

Bei Inspektion auf überhäutete Fistelöffnungen achten, Fisteln enden oft submukös vor dem Anus in einem Radius von ca. 2,5 cm. Die subkutanen Gänge lassen sich in der Regel als strangförmige Gänge (Sekret- und Eiterentleerung auf Druck) ertasten. Bei Verdacht auf innere Fisteln ist eine sorgfältige endoskopische Inspektion, z.T. unter Narkose, erforderlich. Endosonographie bzw. MRT können die Diagnostik ergänzen.
Eine spontane Heilung ist selten, in der Regel ist ein chirurgisches Vorgehen indiziert („Entdeckelung", Resektion).

Analekzem, Pruritus ani, Kondylome

englisch: pruritus ani, condylomata acuminata

Leitsymptom des Analekzems ist der Juckreiz (Pruritus ani), der sehr quälend sein kann; viele Patienten geben an, daß sich der Juckreiz bei Wärme verstärkt. Problematisch für die Diagnose sind Patienten, die über einen Pruritus ani ohne morphologisches Korrelat klagen.

Diagnostisches Vorgehen

Liegt ein Analekzem vor, ist die wesentliche Aufgabe der Diagnostik die Ursachenerkennung. Hier kommt einer detaillierten Anamneseerhebung eine zentrale Bedeutung zu. Kontaktekzeme, deren Ursache Allergene sind, werden meist durch Kosmetika und Hygienemittel ausgelöst. Beim infizierten Ekzem ist eine differenzierte mykologische und bakteriologische Diagnostik indiziert. Eine Infektion mit Viren der Papillomagruppe (karyotrope DNS-Viren) zieht Con-

dylomata acuminata („Feuchtwarzen, Feigwarzen“) nach sich, die sich ebenfalls durch Juckreiz und Nässen bemerkbar machen. Diese können von Condylomata lata durch eine Lues-Serologie unterschieden werden.

Therapeutisches Vorgehen

Die Behandlung des Analekzems ist, insbesondere bei chronischen Formen mit verdickter lichenifizierter Haut (Vergröberung der Felderung der Haut), langwierig und schwierig. Im Vordergrund steht die Beseitigung der Noxen. Nach Defäkation wird die Haut mit warmem Wasser (keine Seife, kein Toilettenpapier!) gründlich gereinigt, dann die perianale Region mit adstringierenden Lösungen (1%iger Borsäure) abgetupft. Zur symptomatischen Behandlung sind glukokortikoidhaltige Salben oder Suppositorien für eine begrenzte Zeit (maximal 2 Wochen) indiziert.

Analkarzinom

englisch: anal carcinoma

Epidemiologie

Über 90% der Malignome in der Analregion sind Karzinome. In den westlichen Ländern beträgt die Relation Rektum: Analkarzinom 25–33 : 1; in unterentwickelten Ländern kommt das Analkarzinom wesentlich häufiger vor.

Ätiopathogenese

Analkarzinome werden unterschieden in Tumoren des Analkanals (Plattenepithelkarzinom: großzellig-verhornend, großzellig-nichtverhornend, basaloid; s. Abb. 3.76) und Analrandkarzinome, die Hautkarzinomen anderer Lokalisation gleichen. Das Karzinom des Analkanals breitet sich nach oben in das Rektum aus; der Lymphabfluß erfolgt nach kranial, lateral und inguinal. Im Gegensatz dazu fließt die Lymphe des Analrandkarzinoms ausschließlich nach inguinal ab. Als präkanzeröse Läsionen sind Dysplasien, das Carcinoma in situ, der Morbus Bowen oder der extramammäre Morbus Paget beschrieben. Condylomata acuminata sind nur in Ausnahmefällen Präkanzerosen.

Diagnostisches Vorgehen

Juckreiz, Brennen, Druckgefühl, Schmerzen, Schleimabgang und Blutungen sind diagnostisch wegweisend. Obwohl die Diagnostik relativ einfach ist (Inspektion und Palpation, bei Verdacht Biopsie!), werden Analkarzinome relativ spät erkannt. Begleitende Ekzeme, Hämorrhoiden oder Fisteln erschweren die Diagnose.

Therapeutisches Vorgehen

Kleine Karzinome des Analrands, bei denen eine lokale Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm möglich ist, können primär chirurgisch behandelt werden. Therapie der Wahl ist die kombinierte Radiochemotherapie (45–50 Gy innerhalb von 5–6 Wochen, Mitomycin und 5-Fluorouracil); Operationsfolgen wie Kolostoma und Verlust der sexuellen Funktion lassen sich dadurch vermeiden. Die Prognose ist bei kombinierter Radiochemotherapie mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 85–100% gut.



Abb. 3.76 Analkarzinom (Plattenepithelkarzinom)

Divertikelkrankheit

Divertikulitis

Auf einen Blick

Synonym: Divertikulose
englisch: diverticulosis, diverticulitis, diverticular bleeding

Divertikel sind eine häufige erworbene Abnormität des Kolons, wobei es zu einer Herniation der Mukosa und Submukosa durch die muskuläre Kolonwand, teilweise bis in die Serosa hinein, kommt. Divertikel treten meist gehäuft auf (Divertikulose). Komplikationen der Divertikulose sind Divertikulitis oder Divertikelblutung.
Korrekterweise handelt es sich um Pseudodivertikel.

- für die Entstehung zeichnen neben einer ballaststoffarmen Diät auch genetische Faktoren verantwortlich
- die Prävalenz von Kolondivertikeln nimmt mit steigendem Lebensalter deutlich zu
- Zu Komplikationen wie Divertikulitis oder Divertikelblutung kommt es in ca. 10% der Fälle
- Divertikel treten vor allem im Bereich des Sigmas auf; eine Sigmadivertikulitis wird wegen des klinischen Erscheinungsbildes auch als „Linksseitenappendizitis“ bezeichnet
- das klinische Bild der Divertikulitis reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zum „akuten Abdomen“
- die Akuttherapie stützt sich auf ballaststoffarme Ernährung und die Gabe von Breitspektrumantibiotika
- bei Komplikationen ist die chirurgische Intervention erforderlich

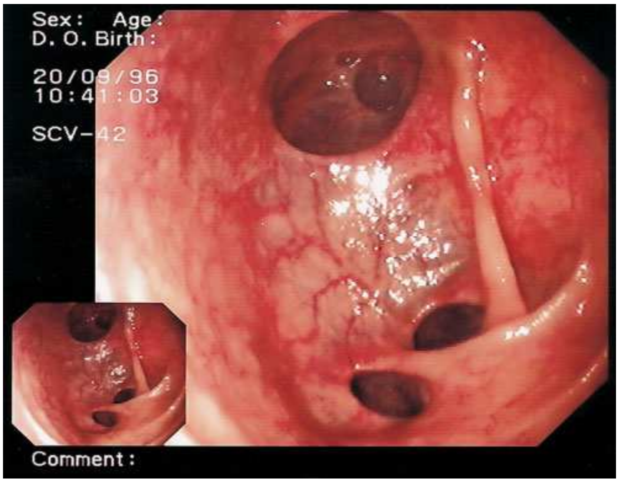


Abb. 3.77 Sigma-Divertikel

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz von Divertikeln und Divertikulitis zeigt weltweit große Unterschiede, sie ist in Ländern mit überwiegend pflanzlicher Ernährung selten. In Westeuropa liegt die jährliche Inzidenz der Divertikulitis bei ca. 13 : 100000, mit steigendem Lebensalter nimmt sie deutlich zu. Als Richtwert gilt, daß hier ca. ⅓ der Bevölkerung mit 50 Jahren und ca. ⅔ der Bevölkerung mit 80 Jahren Kolondivertikel aufweisen. Schätzungsweise erleiden 10% aller Patienten mit Divertikulose Komplikationen wie Divertikulitis oder Blutung. Ca. 30% der wegen einer Divertikulitis stationär aufgenommenen Patienten müssen während des ersten Aufenthalts operiert werden.

Ätiologie

Divertikel im Bereich des Kolons sind in der Regel eine im Laufe des Lebens erworbene strukturelle Veränderung der Darmwand. Das Entstehen von Kolondivertikeln ist sehr eng an bestimmte Ernährungsgewohnheiten gekoppelt. Darüber hinaus spielen auch genetische Faktoren eine Rolle.

Pathophysiologie

Lebensgewohnheiten kommt eine tragende Rolle bei der Entstehung der Divertikulose mit ihren Komplikationen zu (s. Plus 3.39).
Weiterhin scheinen Toilettengewohnheiten eine Rolle zu spielen. Die Defäkation in Hockstellung soll auf Grund niedriger Druckanstiege im Kolon günstiger sein als die sitzende Stellung.
Kolondivertikel entstehen bevorzugt an den Durchtrittsstellen der Gefäße durch die Kolonwand. Diese sind Orte verminderter Widerstandsfähigkeit und somit Prädilektionsstellen für die Entstehung von Kolondivertikeln. An diesen Prädilektionsstellen kommt es auf Grund eines erhöhten intraluminalen Drucks zur Herniation von Kolonschleimhaut im Sinne eines Pseudodivertikels (s. Plus 3.40). Divertikel können im Kolon an jeder Stelle auftreten, betreffen jedoch besonders häufig das Sigma (s. Abb. 3.77). Die Divertikulitis ist durch die Entzündung von Divertikeln oder eines Teils der Divertikel charakterisiert, die z. B. infolge Lumenobstruktion des Divertikels durch einen Kotstein begünstigt wird. Das entzündliche Bild kann von einer milden Peridivertikulitis bis hin zur Ausbildung von nekrotisierenden Formen reichen. Ödematöse, phlegmonöse und abszedierende Formen sind möglich. Wiederholte Episoden einer Divertikulitis können über eine zunehmende Fibrosierung der Darmwand zur Ausbildung von Stenosen führen. Über eine Arrosion der in der Regel im Bereich eines Divertikels gelegenen Gefäße entwickelt sich eine Divertikelblutung. Hiervon sind überwiegend Divertikel im rechtsseitigen Kolon betroffen.

PLUS

3.39 Historischer Rückblick zur Ätiopathogenese der Divertikulitis

Die Divertikulose und die Divertikulitis besaßen noch im letzten Jahrhundert absoluten Seltenheitswert. Erstmals beschrieb Virchow 1853 eine „Perisigmoiditis", das vollständige klinische Krankheitsbild wurde erst 1917 von Telling publiziert. Man vermutet, daß diesen Arbeiten eine deutliche Zunahme der Erkrankungen zugrunde liegt, zumal die Weizenmühlen gegen Ende des letzten Jahrhunderts auf Techniken umgestellt wurden, die ein sehr faserarmes Mehl entstehen lassen. Der Anstieg der Todesrate auf Grund von Divertikulitis seit Beginn dieses Jahrhunderts und deren Einbruch in den Zeiten der Weltwirtschaftskrise und während des Zweiten Weltkriegs untermauert die Hypothese der Divertikulitis als Zivilisations- und Wohlstandserkrankung. Dies und tierexperimentelle Daten lassen den Schluß zu, daß die Divertikulose mit einer ballaststoffarmen, fleischreichen Diät assoziiert ist.

3.40 Pathomechanismus

Für die Entstehung von Kolondivertikeln scheint neben den Darmwandeigenschaften der intraluminäre Druck zentrale Bedeutung zu besitzen. Für den intraluminalen Druck im Kolon gilt das Gesetz von Young und Laplace:
$P = kT/R$
Der intraluminale Druck P ist proportional der Wandspannung T und umgekehrt proportional dem Radius R. Es kommt demnach im Bereich anatomischer Engen wie der des Sigmas, das im Vergleich zum Restkolon einen reduzierten Durchmesser aufweist, zu einer Druckerhöhung im Lumen. Eine Reduktion des Ballaststoffgehalts der Nahrung verursacht offenbar über ähnliche Mechanismen eine intraluminale Druckerhöhung, da der Stuhldurchmesser sinkt und so der Druck im Lumen steigt. Zusätzlich kann es anscheinend bei niedrigem Stuhlvolumen nach einer Ringmuskelkontraktion zur Ausbildung von „abgeschlossenen Kammern" kommen, in denen bei weiteren Muskelkontraktionen exponentielle Druckanstiege auftreten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik der Divertikulose

Die meisten Kolondivertikel rufen keine Symptome hervor und werden häufig zufällig bei Endoskopien oder radiologischen Kolonuntersuchungen entdeckt. Teilweise berichten Patienten über abdominelle, auch kolikartige Schmerzen im unteren Quadranten, die nach dem Stuhlgang wieder abnehmen. Das klinische Bild kann einem „irritablen Kolon" sehr ähnlich sein.

Symptomatik der Divertikulitis

Typisch für die Divertikulitis sind
- Dauerschmerz im linken Unterbauch
- erhöhte Körpertemperatur

Bei einer Divertikulitis des Colon ascendens werden die Schmerzen im rechten Oberbauch, bei einer Divertikulitis anderer Kolonabschnitte an jeder anderen Stelle des Abdomens angegeben. Teilweise geht mit der Erkrankung eine Änderung der Stuhlgewohnheiten einher.

In einigen Fällen ist Fieber das einzige Symptom. Besonders bei alten und immunsupprimierten Patienten kann die Klinik jedoch auch atypisch oder symptomarm sein, hier muß differentialdiagnostisch bei unklaren abdominellen Krankheitszuständen an eine Divertikulitis gedacht werden.

Diagnostisches Vorgehen

Bei der körperlichen Untersuchung findet sich neben dem typischen Druckschmerz im linken Unterbauch bei der Sigmadivertikulitis oft auch eine walzenförmige Resistenz in diesem Bereich. Die Darmgeräusche sind in der Regel vermindert. Eine lokalisierte oder generalisierte Abwehrspannung ist typisch. Kommt es zur Perforation, entwickelt sich eine Peritonitis mit einem „akuten Abdomen", das von einer Ileussymptomatik begleitet sein kann.
Laborchemisch zeigt sich eine Leukozytose, ein Anstieg des CRP oder der BSG. Neben dem typischen klinischen Bild besitzt in der Akutphase der Erkrankung die abdominelle Computertomographie (CT) die größte diagnostische Aussagekraft. Zwar kann durch einen Kontrasteinlauf, der bei floriden Krankheitsbildern mit wasserlöslichem Kontrastmittel (Gastrografin) durchgeführt werden muß, auch die Diagnose einer Divertikulose gestellt und auf eine Divertikulitis geschlossen werden, das intraluminale Kontrastmittel kann jedoch nach Ausschluß einer Divertikulose den weiteren diagnostischen Gang behindern. Ein entscheidender Vorteil der abdominellen CT-Untersuchung besteht in der Überprüfbarkeit eines Großteils der Differentialdiagnosen durch diese Maßnahme.
Nach Abklingen der akuten Entzündung sollte stets eine Koloskopie zur endgültigen Sicherung der Diagnose und zum Ausschluß der wichtigen Differentialdiagnose des Kolonkarzinoms durchgeführt werden. Auf Grund der hohen Perforationsgefahr darf nur in Ausnahmefällen bei besonderen Fragestellungen während der floriden Divertikulitis endoskopiert werden.

Komplikationen

Besonders zu fürchten ist die gedeckte oder offene Perforation in die freie Bauchhöhle. Abszedierungen sind ebenfalls häufig. Bei Perforation nach retroperitoneal kann Beinschmerz das einzige Symptom sein. Weiterhin besteht die Möglichkeit der Ausbildung von Fisteln zu anderen Darmabschnitten. Es können gelegentlich auch kolovaginale oder kolovesikale Fisteln entstehen. Für die kolovesikale Fistel sind rezidivierende Harnwegsinfekte und die Pneumaturie typisch. Bei einigen Patienten mit länger bestehender oder rezidivierender Divertikulitis können sich Stenosen ausbilden, die differentialdiagnostische Schwierigkeiten in der Abgrenzung zum Kolonkarzinom bereiten können. Darüber hinaus können selten auch extraintestinale Manifestationen wie Arthritiden oder das Pyoderma gangraenosum auftreten.

Differentialdiagnose Divertikulitis

ältere Patienten
- Ischämie
- Karzinom
- Volvulus
- Obstruktion, z. B. Briden
- penetrierendes Ulkus
- Nephrolithiasis
- Urosepsis

jüngere Patienten
- Appendizitis
- gynäkologische Erkrankungen (z.B. Salpingitis)
- entzündliche Darmerkrankungen
- penetrierendes Ulkus
- Urosepsis

Therapie

Therapeutisches Vorgehen siehe Abbildung 3.78.

Behandlung der akuten Divertikulitis

Eine Divertikulitis mit Fieber, Leukozytose und deutlichen abdominellen Beschwerden muß stationär behandelt werden. Die konservative Therapie umfaßt eine Nulldiät mit parenteraler Flüssigkeitssubstitution oder in weniger schweren Fällen die Gabe einer ballaststofffreien Elementardiät. Die initiale antibiotische Therapie richtet sich gegen das zu erwartende Keimspektrum (gramnegativ: Escherichia coli, Klebsiella, Proteus; grampositiv: Aerobier, Streptokokken, Enterokokken, Staphylokokken; grampositiv: Anaerobier bacteroides, Peptostreptokokken, Clostridium). Geeignet sind Breitspektrumpenicilline in Kombination mit β-Laktamase-Inhibitoren (z.B. Piperacillin/Tazobactam 4 g/0,5 g alle 8 h). Alternativ kann Imipenem eingesetzt werden (0,5 g alle 8 h).
Bei Zeichen der Peritonitis oder Perforation ist die Indikation zur operativen Therapie zu prüfen, wobei die Notoperation eine deutlich höhere Letalität aufweist als ein frühelektives operatives Vorgehen.

Langzeitbehandlung

Nach Überwinden der akuten Entzündungsphase und vorsichtigem Kostaufbau muß langfristig eine ballaststoffreiche Diät angestrebt werden. Nach erfolgreicher konservativer Therapie weisen jüngere Patienten ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko auf, weshalb, besonders bei kompliziertem Primärverlauf, eine elektive Operation indiziert ist. Bei älteren Patienten ist zunächst ein konsequenter Behandlungsversuch mit ballaststoffreicher Diät indiziert. Rezidive sollten ebenfalls operativ saniert werden.

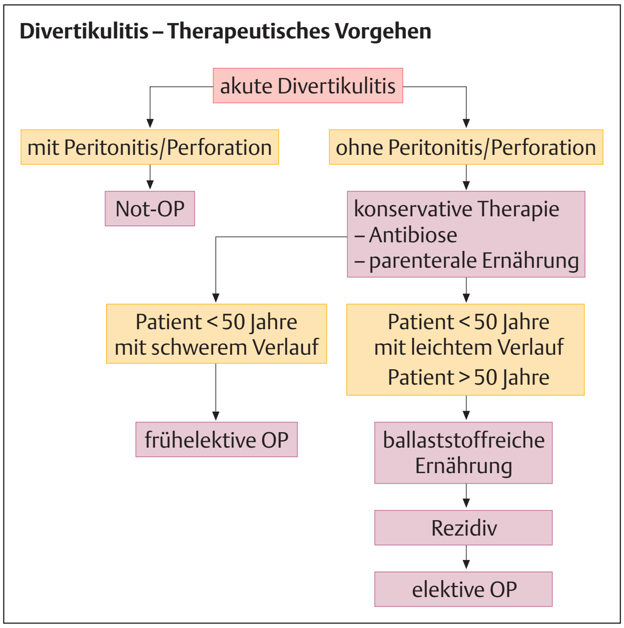


Abb. 3.78 Divertikulitis – Therapeutisches Vorgehen

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei Rezidiven ist eine Operation indiziert.

Divertikelblutung

englisch: diverticular bleeding

Die Divertikelblutung tritt typischerweise als akute, heftige untere gastrointestinale Blutung auf und betrifft zumeist ältere Menschen. In vielen Fällen sistiert die Blutung spontan, Rezidivblutungen sind jedoch nicht selten. Das Risiko einer Rezidivblutung steigt mit jeder weiteren Blutung.

Diagnostisches Vorgehen

Erste Maßnahmen sind
- Inspektion des Anus
- Rektoskopie zur Diagnostik von Fissuren und Hämorrhoiden bzw. von Veränderungen im Rektum (Malignome, Ulzerationen).

Finden sich keine richtungweisenden Befunde, wird als zweite Maßnahme eine Ileokoloskopie durchgeführt. Vorher sollte eine Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt ausgeschlossen werden.
Die Notfallkoloskopie bei unterer gastrointestinaler Blutung hat eine diagnostische Genauigkeit von 70%–94%. Läßt sich auch endoskopisch die Blutungsquelle nicht identifizieren, ist eine Angiographie indiziert (nur bei aktiver Blutung sinnvoll).
Als Alternative wird deshalb die Szintigraphie unter Verwendung radioaktiv markierter autologer Erythrozyten bevorzugt. Repetitive szintigraphische Untersuchungen ergeben insbesondere bei intermittierenden Blutungen Hinweise auf die Blutungsquelle. Können Blutungsquellen proximal des Kolons ausgeschlossen und keine andere Blutungsquelle gesichert werden, sind nachgewiesene Kolondivertikel als Blutungsquelle anzunehmen, auch wenn sich die Divertikelblutung nicht darstellen läßt.

Differentialdiagnose Divertikelblutung

- Hämorrhoiden
- Karzinome
- Angiodysplasie
- Mesenterialischämie
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn)

Therapeutisches Vorgehen

Bei massiver unterer gastrointestinaler Blutung steht die Sicherung der Vitalfunktionen, ggf. unter intensivmedizinischen Bedingungen, an erster Stelle; Zeitverluste durch überflüssige Diagnostik sind unbedingt zu vermeiden. Durch Flüssigkeitssubstitution und Gabe von Erythrozytenkonzentraten kann in der Regel eine Stabilisierung des Patienten erreicht werden. Endoskopische Versuche, eine Divertikelblutung zu behandeln, sind häufig frustran. Ist eine Operation (Segmentresektion) nicht möglich, kann als therapeutische Maßnahme die intraarterielle Gabe von Vasopressin über einen angiographisch plazierten Katheter diskutiert werden.

Verlauf und Prognose

- in 80% spontaner Blutungsstopp
- in 25% Rezidive; dann hohe Morbidität (in Abhängigkeit vom Alter und von Begleiterkrankungen bis zu 50%)
- Bei einer Divertikelblutung als Komplikation der Divertikulose Operationsindikation diskutieren.

Laxantienkolon

englisch: laxative colon

Der Begriff Laxantienkolon umschreibt Veränderungen im Bereich des Kolons, die beim chronischem Laxantienabusus auftreten können. Unterschieden werden die Melanosis coli und das cathartische Kolon, das Laxantienkolon im engeren Sinne.
Bei der Melanosis coli liegt eine bräunliche oder schwarze Verfärbung der Kolonschleimhaut auf Grund von Lipofuszin enthaltenden Makrophagen in der Lamina propria vor, das cathartische Kolon wird durch radiologisch erkennbare morphologische Veränderungen definiert.

Weitere unerwünschte Wirkungen chronischer Laxantieneinnahme

Die sekretorisch stimulierende Aktivität der diphenolischen Abführmittel oder der Laxantien vom Antrachinontyp kann wegen der Erhöhung der Kaliumausscheidung im Stuhl eine Hypokaliämie bewirken. Klinisch äußert sich diese oft als Muskelschwäche. Die Hypokaliämie kann eine metabolische Alkalose bedingen. Weiterhin kann die Hypokaliämie auch zu Einschränkungen der Nierenfunktion führen. Trommelschlegelfinger sollen ebenfalls eine unerwünschte Wirkung von chronischem Laxantienabusus sein.

Melanosis coli

Synonyme: Pseudomelanosis coli, Lipofuscinosis coli
englisch: melanosis coli

Epidemiologie

Die Angaben über die Prävalenz der endoskopisch diagnostizierten Melanosis coli schwanken zwischen 1–8% (selektioniertes Patientengut!), die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter. Histologisch findet sich meist eine Melanose, die bei Laxantien vom Antrachinontyp in bis zu 50% der Fälle diagnostiziert werden kann.

Ätiologie

Eine Melanosis coli wird nahezu ausschließlich nach längerer Laxantieneinnahme beobachtet; selten sind die Fälle einer Melanosis, die ein Kolonkarzinom ohne vorhergehende Laxantieneinnahme begleiten. Die Melanosis coli wird vorwiegend nach längerer Einnahme von Laxantien vom Antrachinontyp (z. B. Danthron, Rheianthron, Sennoside und Sennidin) beobachtet; allerdings kann sie auch nach Einnahme anderer, z. B. diphenolischer, Laxantien (z. B. Bisacodyl) auftreten.

Pathogenese

Pathologisch-anatomisch findet man eine braunschwärzliche Verfärbung der Kolonschleimhaut, die in der Regel am stärksten im Zökum ausgeprägt ist, oft aber das gesamte Kolon betrifft. Die Veränderungen sind nur sehr selten im terminalen Ileum nachzuweisen. Mikroskopisch zeigen sich typische, pigmentbeladene Makrophagen in Mukosa und Submukosa. Daneben findet sich ein generelles Mukosaödem und eine Vermehrung von Plasma- und Mastzellen. Bei den Pigmenten innerhalb der Makrophagen handelt es sich um Autolysosomen. Es gibt Hinweise darauf, daß diese Pigmente durch die Phagozytose apoptierter Epithelzellen entstehen. Die Apoptose (programmierter Zelltod) der Epithelzellen wird offenbar durch toxische Einflüsse der Laxantien ausgelöst. Zusätzlich findet sich ein Verlust submukosaler Neurone.

Symptomatik

Die Melanosis coli allein weist keine klinische Symptomatik auf. Patienten mit chronischer Laxantieneinnahme klagen über eine hartnäckige Obstipation. Gelegentlich zeigt sich eine Melanosis coli aber auch bei Patienten ohne Laxantienabusus (Gewichtsreduktion, z. B. bei anorektischen oder bulimischen Patienten).

Therapeutisches Vorgehen

Alle Veränderungen der Melanosis coli sind nach Absetzen der Laxantien vollständig reversibel. Ist ein völliger Verzicht auf Laxantien nicht zu erreichen, kann die Umstellung auf Quellmittel oder osmotisch wirksame Laxantien (z. B. Laktulose) versucht werden.

Cathartisches Kolon

englisch: cathartic colon

Das cathartische Kolon wird radiologisch diagnostiziert. Es gilt ebenfalls als unerwünschte Wirkung chronischer Laxantieneinnahme, insbesondere von Podophyllin. Heute wird das cathartische Kolon auf Grund des veränderten Spektrums der gebräuchlichen Substanzen nur noch sehr selten angetroffen. Als Ursache wird eine Störung in der neurogenen Regulation der Kolonmotorik nach Laxantieneinnahme diskutiert. Radiologisch finden sich ein Verlust der Haustrierung, eine Dilatation des Kolons und des terminalen Ileums, eine klaffende Ileozökalklappe und Pseudostrikturen (inkonstante sanduhrförmige Stenosen). Klinisch zeigen sich unspezifische Beschwerden wie eine Obstipation, Meteorismus oder diffuse abdominelle Schmerzen. Die Therapie besteht im Absetzen der auslösenden Laxantien.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Absetzen der auslösenden Laxantien

Seltene entzündliche Darmerkrankungen

Kollagene Kolitis, lymphozytäre Kolitis

Synonym: nichtulzerierende Kolitis
englisch: collagenous colitis
Synonym: mikroskopische Kolitis
englisch: lymphocytic colitis

Kollagene Kolitis und lymphozytäre Kolitis (mikroskopische Kolitis) sind zwei seltene, ätiologisch nicht geklärte Erkrankungen des Kolons. Typischerweise sind Frauen mittleren Alters betroffen, Neuerkrankungen sind jedoch in allen Altersstufen möglich. Die kollagene Kolitis kann gemeinsam mit Kollagenosen auftreten. Pathologisch-anatomisch findet man bei der kollagenen Kolitis eine Verdickung des subepithelialen interstitiellen Kollagenbandes (nicht der Basalmembran!) (> 10 µm, normal 2–6 µm); die Veränderungen treten segmental auf.
Die mikroskopische Kolitis ist durch vermehrte intraepitheliale Lymphozyten gekennzeichnet. Für beide Erkrankungen ist typisch, daß sowohl makroskopisch als auch endoskopisch und radiologisch in den betroffenen Darmabschnitten keine entzündlichen Läsionen zu sehen sind. Die Diagnose wird bioptisch gestellt.
Charakteristisch ist eine wäßrige Diarrhoe (sekretorische Diarrhoe), in der Regel ohne Blutbeimengungen, die von Gewichtsverlust begleitet sein kann. Zeichen einer schweren Malabsorption sind selten. Eine kausale Therapie ist nicht bekannt, die Behandlung erfolgt symptomatisch, z. B. mit Loperamid, in einzelnen Fällen auch Salazosulfapyridin oder Mesalazin. Bleibt dies ohne Erfolg, kann eine kurze systemische Steroidtherapie durchgeführt werden.
Erfolglose konservative Therapie und jahrelange Beschwerden sind die Indikation für eine chirurgische Behandlung (Proktokolektomie).

Strahlenkolitis

Siehe Beitrag Dünndarmerkrankungen.

Tumoren

Auf einen Blick

Der Begriff Polyp ist deskriptiv und bezeichnet eine breitbasige oder gestielte Vorwölbung der Schleimhaut im Kolorektum. Gutartige Dickdarmtumoren sind vor allem Adenome.
Maligne Tumoren des Dickdarms treten überwiegend als Kolonkarzinom oder Rektumkarzinom auf. Bei den malignen Kolontumoren handelt es sich zu 95% um Adenokarzinome, die sich entweder sporadisch aus Adenomen oder bei entsprechenden genetischen Veränderungen (Lynch-Syndrom) aus Epithelzellen der normalen Mukosa heraus entwickeln. Weitere Malignome des Kolorektums sind das Leiomyosarkom, maligne Karzinoide und maligne Melanome. Bei AIDS kann sich im Kolon ein Kaposi-Sarkom manifestieren.

- über 70% der Polypen im Kolorektum sind Adenome, die histologisch als epitheliale Neoplasie definiert werden
- der Übergang von präneoplastischem zu neoplastischem Wachstum ist durch die Akkumulation genomischer Alterationen gekennzeichnet
- ca. 85% der kolorektalen Karzinome (KRK) entwickeln sich aus der Adenom-Karzinom-Sequenz; 15% sind Folge genomischer Mutationen (Familienstammbaum beachten!); Adenome müssen endoskopisch entfernt werden
- die Prognose des kolorektalen Karzinoms ist abhängig vom Ausbreitungsgrad
- Vorsorgeuntersuchungen (Suche nach okkultem Blut) führen zur Frühdiagnose
- Therapie der Wahl ist die Resektion
- die Indikation einer adjuvanten oder palliativen Chemotherapie ist vom Gesamtzustand des Patienten und vom Tumorstadium abhängig

Klassifikation kolorektaler Polypen siehe Tabelle 3.62.

Tab. 3.62 **Kolorektale Polypen – Klassifikation**

Klassifikation
neoplastisch
epithelial
– Adenom (tubulär, tubulovillös, villös)
– Adenom mit Adenokarzinom
– Karzinom
endokrin
– Karzinoidtumor
nichtepithelial
– Lipom
– Leiomyom
– Neurilemmom
– Neurofibrom
– Ganglioneurom
– malignes Lymphom
nichtneoplastisch
hamartös
– Peutz-Jeghers-Polyp
– juveniler Polyp
Heterotopien
– Magenschleimhaut
benigner lymphoider Polyp
entzündlich
– entzündlicher Polyp (Pseudopolyp, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Schistosomiasis)
– postoperative reaktive Polypen
sonstige
– hyperplastischer Polyp
– Pneumatosis cystoides intestinalis

Kolorektale Adenome, Adenomkrankheit, Polypen

englisch: colorectal adenoma

Kolonpolypen werden wie Polypen des übrigen Gastrointestinaltrakts in neoplastische (70–80%, zu über 95% Adenome) und nichtneoplastische Neubildungen unterteilt (s. Tab. 3.62).

Grundlagen

Epidemiologie

Bei 30–50% der Bevölkerung im Alter von über 55 Jahren können Adenome im Kolon oder Rektum nachgewiesen werden; darunter finden sich zu 10% Adenome, die im Durchmesser größer als 1 cm sind. Kolonadenome entwickeln meist keine Symptome und werden in der Regel als zufällig bzw. bei der Abklärung eines positiven Hämokkults oder einer chronischen Anämie entdeckt. Blutabgänge und krampfartige Schmerzen finden sich gelegentlich bei größeren Adenomen. Villöse Adenome können sich durch wäßrige Diarrhoen und Kaliumverluste manifestieren. Das kumulative Risiko der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms beträgt für Patienten mit Adenomen, die größer als 1 cm sind und nicht abgetragen werden, innerhalb von zehn Jahren 14%.

Pathophysiologie

Der Übergang von präneoplastischen zu neoplastischen Veränderungen wird durch die Akkumulation verschiedener genomischer Alterationen verursacht (s. Plus 3.41). Das morphologische Substrat einer präkanzerösen Erkrankung im Kolorektum ist die Dysplasie. Sie entspricht einer eindeutig neoplastischen Alteration des Epithels und wird von entzündlichen Veränderungen abgegrenzt. Dysplasien werden auf Grund ihres Schweregrades in niedriggradige Dysplasien, hochgradige Dysplasien (HGD) und nicht klassifizierbare Dysplasien differenziert.

Risikofaktoren für die Karzinomentwicklung sind
- villöse Anteile im Adenom
- Größe (> 1 cm) (relatives Risiko: 3,6)
- gehäuftes Auftreten (relatives Risiko: 6,6)

Da Adenome stets gehäuft vorkommen und die Rezidivrate (Neubildung von Adenomen) innerhalb von 3 Jahren bei bis zu 30% liegt, sollte besser von einer „Adenomkrankheit" als von Adenomen gesprochen werden.

PLUS

3.41 Genetische Veränderung bei der Adenom-Karzinom-Sequenz

Neben der Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, wie z. B. dem APC-Gen (adenomatous polyposis coli), das als Ursache der familiären adenomatösen Polyposis coli identifiziert wurde, oder dem Verlust des Tumorsuppressorgens p53, ist die Aktivierung von Protoonkogenen zu Ki-ras- und c-myc-Onkogenen beschrieben worden (s. Abb. 3.79). Weiterhin konnten Defekte in DNA-Reparatursystemen, die durch die Mikrosatelliten-Instabilität charakterisiert sind (s. Lynch-Syndrom), identifiziert werden. Als weitere genomische Alteration findet sich der Verlust des DCC-Gens (deleted in colorectal cancer), dessen Genprodukte Homologien zu Adhäsionsmolekülen aufweisen, die die Zell-Zell-Bindung und Zell-Matrix-Bindung vermitteln. Die Transformation von Karzinomen zu Metastasen ist durch eine Vielzahl von zusätzlichen genomischen und zellulären Veränderungen charakterisiert, wie z. B. Deletionen des sog. nm23-Gens, Veränderungen von Wachstumsfaktoren, Matrix-degradierenden Enzymen oder Zell-Adhäsionsrezeptoren.

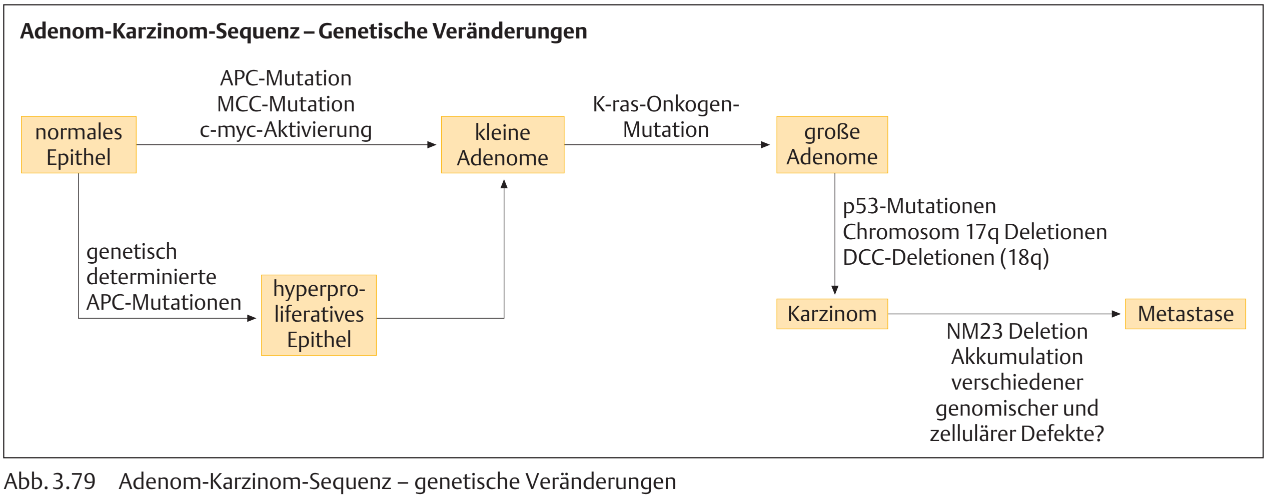


Abb. 3.79 Adenom-Karzinom-Sequenz – genetische Veränderungen

Klinisches Bild und Diagnostik

Adenome werden meist bei Vorsorgeuntersuchungen entdeckt. Die Sensitivität eines einmalig durchgeführten Hämokkult-Tests beträgt 50%–60% für große Adenome; kleine Adenome < 1 cm lassen sich mit diesem Verfahren nicht mit ausreichender Sicherheit ausschließen. Durch jährliches Screening (Hämokkult) läßt sich die sog. kumulative Sensitivität deutlich steigern. Kontrollierte Studien belegen, daß durch die vermehrte Diagnose von präkanzerösen Neoplasien die Mortalität des kolorektalen Karzinoms signifikant gesenkt wird. Ein positiver Hämokkult-Test muß immer durch eine komplette Koloskopie abgeklärt werden. Ist eine diagnostische Koloskopie bei Verdacht auf eine kolorektale Neoplasie aus technischen Gründen (z. B. bei intraabdominellen Verwachsungen) nicht möglich, wird eine röntgeno-

logische Barium-Doppelkontrast-Darstellung des Kolons durchgeführt. Systematische Studien zeigen, daß die Koloskopie der Barium-Doppelkontrast-Darstellung hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen ist.

Therapie

Adenome, die < 5 mm groß sind, werden mit der Biopsiezange, Adenome zwischen 5 mm–3 cm Größe endoskopisch mit der elektrischen Schlinge abgetragen; bei Adenomen > 3 cm, insbesondere bei sessilen Polypen, ist eine chirurgische Abtragung indiziert.
Die endoskopische Therapie ist kurativ, wenn das Adenom oder ein Adenom mit schweren Dysplasien (früher „Carcinoma in situ"), im Gesunden abgetragen wird. Bei einem Adenom mit einem Karzinom, das über die Muscularis mucosae hinaus die Submukosa infiltriert, ist das weitere Vorgehen von der Ausprägung der Risikofaktoren (niedriggradiger Differenzierungsgrad, Invasion von Gefäßen, infiltrierter Polypenrand) abhängig. Fehlen Faktoren, die ein hohes Risiko anzeigen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung < 3% und somit kleiner als das Operationsrisiko. Liegen ein oder mehrere Risikofaktoren vor, steigt die Wahrscheinlichkeit von lokalen Lymphknoteninfiltrationen auf 10–25%, und die endoskopische Abtragung ist nicht kurativ.

Kontrolluntersuchungen

Nach therapeutischer Intervention bei kolorektalen Adenomen sollte eine Kontrolluntersuchung innerhalb von 1–3 Jahren erfolgen, um „übersehene" Polypen und Rezidive rechtzeitig zu erkennen. Ist das Adenom nicht vollständig im Gesunden abgetragen, muß eine kurzfristige Kontrolle (innerhalb von 3 Monaten) durchgeführt werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Notwendigkeit der Kontrolluntersuchung als Schutz vor Malignomentwicklung betonen

Kolorektale Karzinome

englisch: colorectal cancer
Abkürzung: KRK

Grundlagen

Epidemiologie

Das KRK ist mit ca. 10–16% aller malignen Erkrankungen weltweit eine der häufigsten Neoplasien. Die relative Zahl der Neuerkrankungen beträgt in den westlichen Ländern 75–100 : 100000. In Industrieländern sind bei Männern und Frauen zusammen 12,8% aller Malignome KRK und somit die verbreitetsten malignen Tumoren.

Ätiopathogenese

Neben kumulativen genomischen Alterationen in Epithelzellen als Ursache für die maligne Transformation spielen Umweltfaktoren (Ernährungsgewohnheiten: hoher Konsum an tierischen Eiweißen und Fetten, niedriger Konsum an Ballaststoffen) eine begünstigende Rolle. In ca. 80% der Fälle handelt es sich um differenzierte Adenokarzinome und in je 10% um schleimbildende Karzinome bzw. undifferenzierte

Tab. 3.63 **Kolorektale Karzinome – Klassifizierung**

UICC (Duke-Stadium)	TNM	5-Jahres-Überlebensrate
Stadium I (A)	T1–2 N0 M0	95%
Stadium II (B1, B2)	T3–4 N0 M0	80–95%
Stadium III (C)	Tx N1 M0 Tx N2 M0	70–75% 45%
Stadium IV (D)	Tx Nx M1	2–25%

T1 = Submukosa, T2 = Muscularis propria, T3 = Subserosa, nicht-peritonealisiertes perikolisches, perirektales Gewebe, T4 = viszerales Peritoneum/andere Organe oder Strukturen, N1 = < 3 perikolische/perirektale LK, N2 = > 3 perikolische/perirektale LK, N3 = LK an Gefäßstämmen erfaßt

oder seröse Karzinome. 60% aller Adenome und Karzinome sind im distalen Kolon lokalisiert. Die Tumorausbreitung erfolgt per continuitatem, lympho- und/oder hämatogen. Metastasen treten auf in

- regionalen Lymphknoten
- Leber
- Lunge
- Skelett
- Gehirn

Das Tumorstadium ist prognostisch relevant und wird nach der TNM-Klassifikation erfaßt (s. Tab. 3.63).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Symptome treten bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen meist erst spät in Erscheinung, da der Tumor relativ langsam wächst. Als Folge einer Eisenmangelanämie (chronischer Blutverlust über den Tumor) manifestieren sich Müdigkeit, Schwäche und Atemnot. Kolikartige Schmerzen sind bei distaler Lokalisation und stenosierendem Wachstum typisch. Auskultatorisch finden sich bei stenosierendem Wachstum hochgestellte Darmgeräusche. Änderungen der Stuhlbeschaffenheit, Wechsel von Diarrhoe und Obstipation sind verdächtig und müssen abgeklärt werden. Auch heutzutage kommen immer noch Patienten erst mit einem Ileus oder einer unteren intestinalen Blutung als Symptom eines KRK zur Diagnostik.
Erkrankt ein junger Patient (mittleres Manifestationsalter 45 Jahre) an einem Kolonkarzinom, insbesondere an einem im rechtsseitigen Kolon lokalisierten muzinösen Karzinom, ist der Verdacht auf ein Lynch-Syndrom zu überprüfen (s. Plus 3.42).

Diagnostisches Vorgehen

Bei Verdacht auf ein KRK ist die komplette Koloskopie das diagnostische Verfahren der Wahl, das nicht nur den direkten Nachweis des Tumors, sondern auch die bioptische Sicherung ermöglicht. Die Kolon-Doppelkontrast-Röntgenuntersuchung ist indiziert, um präoperativ bei einem stenosiert wachsenden Tumor, der mit dem Endoskop nicht zu passieren ist, ein proximal lokalisiertes Zweitkarzinom (2–4% der Fälle) auszuschließen.
Serologische Untersuchungen (Tumormarker) haben für die Primärdiagnostik keine Bedeutung. Abdominelle Sonographie, die Röntgenthoraxaufnahme, ggf. Knochenszintigramm werden eingesetzt, um Fernmetastasen auszuschlie-

ßen. Beim Rektumkarzinom wird präoperativ durch Computertomographie bzw. Endosonographie des kleinen Beckens das TNM-Stadium festgelegt, da ggf. eine präoperative neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt werden muß, um eine chirurgische Resektion des Tumors zu ermöglichen.

PLUS

3.42 Lynch-Syndrom

englisch: hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma
Abkürzung: HNPCC

Etwa 5–10% der Kolonkarzinome sind erblich durch das Lynch-Syndrom bedingt. Die Erkrankung ist autosomal-dominant. Bei 4 Genen – hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 – sind Keimbahnmutationen beschrieben, deren Genprodukte dem DNA-Reparatursystem zugeordnet sind. Möglicherweise sind das Lynch-Syndrom und das Turcot-Syndrom als 2 klinisch unterschiedliche Manifestationsformen von Gendefekten des DNA-Reparatursystems zu interpretieren.
Durch Erhebung einer Familienanamnese mit Aufzeichnen eines Stammbaums können in der Regel folgende Kriterien erfragt werden:

- mindestens ein Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
- mindestens zwei Generationen betroffen
- mindestens drei Verwandte ersten Grades betroffen

Neben kolorektalen Karzinomen treten andere Karzinome (Lynch-Syndrom Typ A: Magen, Dünndarm, Pankreas; Lynch-Syndrom Typ B: Uterus, Mamma, Nieren, Harnleiter sowie Leukämien und Sarkome) gehäuft auf. Metachrone oder synchrone kolorektale Karzinome kommen oft vor. Über 10% der an einem kolorektalen Karzinom erfolgreich behandelten Patienten entwickeln innerhalb von fünf Jahren Rezidive. Deshalb wird nach humangenetischer Sicherung der Diagnose Lynch-Syndrom die prophylaktische Kolektomie empfohlen. Alternativ kann lebenslang ein endoskopisches Überwachungsprogramm durchgeführt werden.

Therapie

Beim KRK ist die radikale Tumorresektion unter Einbeziehung der lokalen Lymphknoten und eines Mindestabstands von 5 cm die Therapie der Wahl. Beim Rektumkarzinom kann eine kontinenzerhaltende Resektion durchgeführt werden, wenn ein Mindestabstand von 5 cm zum Anus eingehalten werden kann. Bei nachgewiesener Fernmetastasierung liegt der Sinn einer chirurgischen Therapie (ggf. lediglich als Entlastungsstoma) in der Vermeidung des Ileus.
Nach erfolgter Operation hat sich bei Kolonkarzinompatienten im UICC-Stadium III eine adjuvante Chemotherapie zur Reduktion des Lokalrezidivrisikos und der Fernmetastasierung (5-Fluorouracil [5-FU] in Kombination mit Folinsäure oder Levamisol) bzw. bei Patienten mit einem Rektumkarzinom im Stadium II und III als kombinierte Radiochemotherapie etabliert. Dies bewirkt eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
Bei Fernmetastasierung kann eine palliative Chemotherapie mit 5-FU, ggf. als Hochdosistherapie, eine Tumorregression mit Verlängerung der Überlebenszeit bedingen.

Nachsorge

Bei über 30% der potentiell kurativ operierten Patienten mit einem kolorektalen Karzinom tritt im weiteren Verlauf ein Tumorrezidiv auf, wobei sich 70% der lokoregionären Rezidive bzw. der Lebermetastasen innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre manifestieren. Leider kann nur bei jedem fünften Patienten mit einem Rezidiv eine erneute potentielle Operation durchgeführt werden. Durch regelmäßige Nachsorge werden diese Rezidive früher diagnostiziert. Ob sich hieraus eine Verbesserung der Gesamtprognose ergibt, ist zweifelhaft. Für die Nachsorge werden folgende Untersuchungen empfohlen:

- klinische Untersuchung und Anamneseerhebung
- CEA-Bestimmung nur, wenn der Wert präoperativ erhöht war
- Oberbauchsonographie
- Koloskopie
- Röntgenthoraxaufnahme

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf familiäre Häufung von KRK hinweisen (insbesondere bei KRK-Patienten unter 50 Jahren) und gegebenenfalls Vorsorgeuntersuchungen bei Angehörigen initiieren
- der positive Effekt der adjuvanten und palliativen Chemotherapie auf die Überlebenszeit ist durch zahlreiche Studien gesichert

SERVICE Dickdarmerkrankungen

Literatur

Bresalier RS, Kim YS: Malignant neoplasms of the large intestine. In: Sleisenger MH, Fordtran JS: Gastrointestinal Disease. WB Saunders, Philadelphia (1993) 1449–1493

Moertel CG: Chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med 330 (1994) 1136–42

Pohl C, Kruis W: Problem: Überwachung des kolorektalen Malignitätsrisikos. In: Schölmerich J, Bischoff SC, Manns MP: Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie. 2. neubearb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart (1997) 289–297

Keywords

megacolon, megarectum, Hirschsprung's disease, anorectal disorders, hemorrhoids, anal fissure, anorectal abscess, pruritus ani, condylomata acuminata, anal carcinoma, diverticulosis, diverticulitis, melanosis coli, laxative colon, colorectal cancer

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie, Prinzregentenstr. 121, 81677 München, Tel 089/4708279, Fax 089/4701809

Arbeitsgemeinschaft Coloproctologie, Sophien-Klinik, Abteilung für Coloproctologie, Dieterichstr. 33, 30159 Hannover, Tel 0511/36671, Fax 0511/8093729

DVET Fachverband Stoma + Inkontinenz e.V., Andrea Schulte (Vors.), Augustenburgerstr. 74, 49078 Osnabrück, Tel 0541/42110, Fax 0541/49924

Deutsche Ileostomie-Colostomie-Urostomie-Vereinigung e.V., Kepserstr. 50, 84909 Freising, Tel 08161/84909 o. 84911, Fax 08161/85521, Internet http://home.t-online.de/home/Medizin_Verlag/_sh_ileo.htm

Patientenliteratur

Bachmann RM: Gesunder Darm – Gesunder Mensch. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-333-7
Ernährung nach F. X. Mayr. Mit Anleitung für die Milch-Semmel-Kur.

Loebert L: Darmkrankheiten. Ursachen und Behandlung von Erkrankungen des Dünn-, Dick- und Mastdarmes. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-160-1

Salzmann P: Enddarmerkrankungen. 3. Aufl. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-157-1
Hämorrhoiden, Fissuren, Fisteln, Entzündungen, Geschwülste. Krankheitszeichen, Untersuchungen, Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten.

von Gaisberg U, Waldmann W: Wirksame Hilfe bei Hämorrhoiden. Trias Gesundheit kompakt, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-757-X
Was Sie selbst gegen Schmerzen tun können. Die vielen Möglichkeiten moderner Behandlung. Drei Schlüssel zur Heilung: Bewegung, Ernährung, Hygiene.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Rosenbusch G, Reeders JWAJ: Kolon. Klinische Radiologie, Endoskopie. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-769401-9

Winkler R, Otto P: Proktologie. Ein Leitfaden für die Praxis. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-101161-0

3.6 Polyposis-Syndrome

Susanne Weg-Remers und Andreas Stallmach

Auf einen Blick

englisch: gastrointestinal polyposis syndromes

Unter dem Begriff Polyposis-Syndrome des Gastrointestinaltrakts wird eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammengefaßt, bei denen zahlreiche, oft über 100 Polypen (Schleimhautvorwölbungen) im Gastrointestinaltrakt verteilt zu finden sind.

- einige Syndrome treten familiär gehäuft auf
- der Erbgang ist meist autosomal-dominant
- teilweise konnte der zugrundeliegende Gendefekt identifiziert werden
- erbliche Polyposis-Syndrome werden histologisch als adenomatöse oder hamartomatöse Polyposis klassifiziert (s. Tab. 3.64)
- das Risiko für das Auftreten eines Malignoms ist für die verschiedenen Syndrome unterschiedlich, weshalb eine sorgfältige histologische Diagnose und Zuordnung notwendig ist
- Krankheitsverlauf, Erkrankungsrisiko für Familienangehörige sowie diagnostische oder therapeutische Maßnahmen sind von der entsprechenden Zuordnung abhängig

Tab. 3.64 **Polyposis-Syndrome – Klassifizierung**

adenomatöse Polyposis
hereditär
– familiäre adenomatöse Polypose
– Gardner-Syndrom
– Turcot-Syndrom
nichthereditär
– Cronkhite-Canada-Syndrom
– Pseudopolyposis bei Colitis ulcerosa
– lymphomatöse Polyposis
– hyperplastische Polyposis
hamartomatöse Polyposis
hereditär
– Peutz-Jeghers-Syndrom
– familiäre juvenile Polyposen
– Cowden-Syndrom
– Neurofibromatosis generalisata

Hereditäre adenomatöse Polyposen

Familiäre adenomatöse Polyposis und Gardner-Syndrom

englisch: familial adenomatous polyposis/Gardner's syndrome
Abkürzung: FAP

Die familiäre adenomatöse Polyposis und das Gardner-Syndrom sind Bezeichnungen für die unterschiedlichen Manifestationsformen einer autosomal-dominant vererbten Erkrankung, die durch das Auftreten multipler Adenome im gesamten Intestinaltrakt und extraintestinale Manifestationen von wechselndem Ausmaß charakterisiert ist. Beide Erkrankungen sind die am häufigsten vorkommenden Polyposis-Syndrome. FAP ist eine obligate Präkanzerose!

Grundlagen

Epidemiologie

In 80% der Fälle tritt die Erkrankung familiär gehäuft auf, wobei sich die multiplen Adenome bereits im jugendlichen Alter im gesamten Gastrointestinaltrakt entwickeln. In sporadischen Fällen ist mit einer Neumutation des APC-Gens zu rechnen. Bereits die Hälfte der 15jährigen FAP-Patienten weist Adenome auf, bei den 35jährigen sind es 95%. Das mittlere Alter der Patienten bei Diagnose eines kolorektalen Karzinoms beträgt 34,5–43 Jahre. Es sind jedoch einzelne Fälle einer malignen Entartung im Kindesalter beschrieben.

Pathogenese

Beiden Syndromen liegt ein Gendefekt des APC-Gens (Adenomatous Polyposis Coli-Gen), das auf dem kurzen Arm von Chromosom 5 lokalisiert ist, zugrunde. In den meisten Fällen handelt es sich um Punktmutationen, die ein Fehlen oder eine verminderte Expression des Genprodukts zur Folge haben. Die Häufigkeit dieses Defektes wird auf 1:8300 geschätzt, die Penetranz beträgt 57–100%. Das durch das APC-Gen kodierte Protein reguliert die Expression von Cadherinen, die u. a. die Bindung zwischen Epithelzellen vermitteln.

Pathophysiologie FAP

FAP ist eine obligate Präkanzerose! Verlaufsbeobachtungen zeigten, daß ungefähr 10–15 Jahre nach Erkrankungsbeginn kolorektale Karzinome auftreten, die häufig multifokal, mit Bevorzugung des Rektums und Sigmoids, lokalisiert sind. Die Karzinome entwickeln sich aus vorbestehenden Adenomen im Rahmen der Adenom-Karzinom-Sequenz; die Ent-

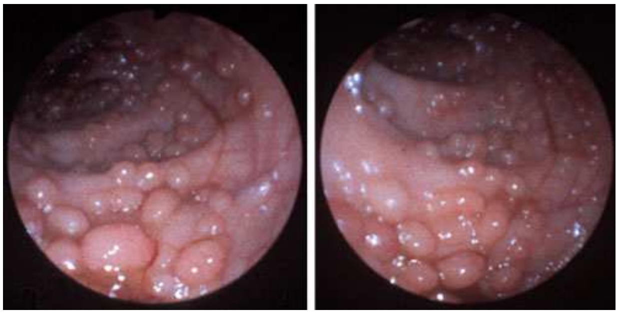


Abb. 3.80 Familiäre adenomatöse Polyposis (endoskopisches Bild)

wicklung von Karzinomen im Krankheitsverlauf ist obligat. Bevorzugt befallen ist das Kolon. Hier werden gewöhnlich etwa 1000, im Extremfall bis zu 10000 meist winzige Adenome gefunden, deren Dichte zum distalen Kolon hin zunimmt. Histologisch treten tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome auf (s. Abb. 3.80). Die Polypen können sowohl im Magen als auch im Dünndarm (bevorzugt periampullär) sowie im Duodenum und im Ileum wachsen. Im Magen finden sich neben wenigen adenomatösen Polypen überwiegend nichtadenomatöse glanduläre Hyperplasien der Fundusdrüsen, die kein erhöhtes Entartungsrisiko aufweisen. Demgegenüber sind Duodenalpolypen in der Regel adenomatös und zeichnen sich durch ein hohes Entartungspotential aus.

Pathophysiologie Gardner-Syndrom

In variablem Ausmaß können bei Patienten mit FAP benigne und maligne extraintestinale Manifestationen auftreten, wobei der Übergang zum klinischen Vollbild des Gardner-Syndroms fließend ist.
Die Ursache der unterschiedlichen Expression des APC-Gendefekts, die dazu führte, daß die beiden Syndrome bis vor kurzem als voneinander distinkte Krankheitsentitäten beschrieben wurden, ist derzeit noch unklar. Typisch für die als Gardner-Syndrom bezeichnete Manifestationsform sind benigne Osteome, die in der Mandibula, im Schädel oder in langen Röhrenknochen auftreten, sowie benigne Bindegewebstumoren wie Lipome, Fibrome und Epidermoidzysten oder Anomalien der Zähne und des Zahnhalteapparats.
Desmoidtumoren sind fibröse Neoplasien des Bindegewebes, die sich durch ein lokal invasives Wachstum auszeichnen und die im Bereich der Extremitäten bzw. der Bauchwand nach Laparotomien vorkommen. Eine Sonderform des Desmoidtumors ist die mesenteriale Fibromatose, die klinisch häufig zu Komplikationen führt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

FAP bzw. Gardner-Syndrom verlaufen meist bis ins junge Erwachsenenalter asymptomatisch. Auffällig wird die Erkrankung mit unspezifischen Beschwerden wie Diarrhoe, abdominellen Schmerzen oder Blut im Stuhl. Periampulläre Adenome können u. U. eine lokale Abflußbehinderung bewirken und eine Cholestase/Cholangitis oder eine akute Pankreatitis auslösen. Ein kolorektales Karzinom kann sich durch Zeichen eines fortgeschrittenen Tumorleidens (Anämie oder Kachexie, durch die Bauchdecke tastbarer Tumor, Aszites) bemerkbar machen.

Extraintestinale Manifestationen

Mesenteriale Fibromatose: Auftreten nach Laparotomie oder spontan, Komplikationen durch Strikturen oder Fistelbildungen im Bereich des Gastrointestinaltrakts (mechanischer Ileus), des Urogenitaltrakts (Ureterstenosen mit Harnstau, Gefahr der Urosepsis) oder durch Stenosen der großen Gefäße (arterielle oder venöse Durchblutungsstörungen). Neben der malignen Entartung die schwerwiegendste Komplikation.
Kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE): nach Literaturangaben 70–90% aller Patienten mit FAP oder Gardner-Syndrom; klinisch harmlose Augenhintergrundveränderungen, die bereits bei Säuglingen vorliegen und als Familienscreening genutzt werden können.

Diagnostisches Vorgehen

Die Erstdiagnose einer FAP wird endoskopisch-histologisch gestellt (s. Abb. 3.80). Besteht vom makroskopischen Befund bei der Koloskopie der Verdacht auf ein Polyposis-Syndrom, d. h. werden mehr als 100 Polypen gesehen, so sollten mindestens zehn dieser Polypen endoskopisch abgetragen und histologisch aufgearbeitet werden. Handelt es sich bei den Polypen um Adenome, so ist die Diagnose einer adenomatösen Polypose gesichert und eine nichtadenomatöse Polypose ausgeschlossen. Zur Beurteilung des übrigen Gastrointestinaltrakts werden Ösophagogastroduodenoskopie und radiologische Darstellung des Dünndarms in Doppelkontrasttechnik herangezogen.
In Abhängigkeit von Anamnese und klinischen Befunden muß mit verschiedenen bildgebenden Verfahren gezielt nach extraintestinalen Manifestationen gesucht werden. Eine ophthalmologische Untersuchung sollte zum Nachweis charakteristischer Augenhintergrundveränderungen im Sinne einer CHRPE bei der FAP bzw. dem Gardner-Syndrom durchgeführt werden (einzelne oder multiple rundliche, dunkel pigmentierte Areale am Augenhintergrund).

Familienscreening

Patienten ohne Familienanamnese einer FAP haben in ca. 60% der Fälle bei Diagnosestellung bereits ein kolorektales Karzinom. Demgegenüber weisen nur 10% der asymptomatischen Patienten, die z. B. im Rahmen eines Familienscreenings entdeckt werden, bei Erstdiagnose eine maligne Entartung auf. Dies unterstreicht die große Bedeutung, die die Frühdiagnose von erkrankten Personen im Rahmen der Familienuntersuchung für die Prognose hat. Von entscheidender Bedeutung sind daher die gewissenhafte Erhebung der Familienanamnese und das endoskopische Screening sowie die ophthalmoskopische Funduskontrolle von Familienangehörigen, um gleichfalls erkrankte, aber noch asymptomatische Patienten zu identifizieren und einer adäquaten Diagnostik und Therapie zuzuführen. Sinnvoll ist für betroffene Familien eine humangenetische Beratung und ggf. eine humangenetische Untersuchung (s. Plus 3.43).

PLUS

3.43 Humangenetische Untersuchung bei FAP

Durch die Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus-Analyse (RFLP) von Genloci, die eng mit dem APC-Gen gekoppelt sind, können in einem Teil der Familien FAP-Patienten bereits in jungem Alter identifiziert werden, noch bevor sie Adenome entwickelt haben. Dafür wird beim Indexpatienten der Familie die Mutation charakterisiert und bei den Angehörigen nach Vorliegen dieser Mutation gesucht. Bei Angehörigen mit dieser Mutation müssen regelmäßig (jährlich) endoskopische Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden, um das Auftreten von Adenomen frühzeitig zu erkennen. Ein negativer Befund schließt innerhalb einer betroffenen Familie ein Polyposis-Syndrom zwar mit hoher Wahrscheinlichkeit (über 95%) aus, kann jedoch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen nicht ersetzen.

Nachsorgeuntersuchungen

Patienten mit FAP sollten einem differenzierten Krebsnachsorgeprogramm zugeführt werden, das auch nach totaler Proktokolektomie lebenslang fortgeführt werden muß. Nicht nur Patienten, bei denen ein Rektumstumpf erhalten wurde, sondern auch Patienten mit ileoanalem Pouch müssen nach der Operation weiter regelmäßig endoskopisch in halbjährlichen bzw. jährlichen Abständen kontrolliert werden, da karzinomatöse Entartungen im Bereich des terminalen Ileums und der Anastomose vorkommen. Um Karzinome des übrigen Gastrointestinaltrakts und extraintestinal lokalisierte Malignome rechtzeitig zu erkennen, sollte jährlich eine Gastroduodenoskopie und eine radiologische Dünndarmdarstellung im Doppelkontrast durchgeführt werden sowie eine sonographische Untersuchung der Schilddrüse und des Abdomens.

Therapie

Chirurgisches Vorgehen

In den letzten Jahren hat sich die kontinenzerhaltende totale Proktokolektomie mit ileoanaler Anastomosierung unter Bildung eines ileoanalen Pouches durchgesetzt. Bei der Diagnose eines Rektumkarzinoms ist ein kontinenzerhaltendes Vorgehen nicht möglich (totale Proktokolektomie mit Ileostomie). Finden sich im Bereich des Rektums nur wenige Adenome, so kann eine totale Kolektomie mit Erhalt eines Rektumstumpfs und ileorektaler Anastomose diskutiert werden. Diese Technik ist mit einer geringeren postoperativen Morbidität belastet; um dort lokalisierte karzinomatöse Entartungen rechtzeitig zu erkennen, müssen halbjährlich Endoskopien des Rektumstumpfs durchgeführt werden.
Bei jugendlichen Patienten kann unter engmaschiger endoskopischer Kontrolle das Erreichen des Erwachsenenalters abgewartet werden.

Medikamentöse Therapie

Eine Reihe von klinischen Studien zur medikamentösen Therapie der FAP mit Antioxidantien wie Vitamin C oder α-Tocopherol oder nichtsteroidalen Antiphlogistika (z. B. Sulindac) wurde in den letzten Jahren durchgeführt, wobei in einigen Fällen eine Regression der Adenome unter der Medikation beobachtet wurde. Diese Medikamente haben jedoch auf Grund fehlender Daten zum langfristigen Effekt auf die Überlebensrate der Patienten derzeit noch keinen Eingang in die klinische Routine gefunden.

Verlauf und Prognose

Neben der im Krankheitsverlauf obligaten malignen Entartung der kolorektalen Adenome und einem erhöhten Entartungsrisiko der Adenome im übrigen Gastrointestinaltrakt haben Patienten mit FAP/Gardner-Syndrom im Vergleich zur Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko, an malignen Tumoren der Schilddrüse, der Nebennieren, der Leber, der Gallenwege oder des Pankreas zu erkranken. Bei einigen Betroffenen entwickeln sich bereits in der Kindheit Hepatoblastome oder Medulloblastome (hochmaligne embryonale Tumoren der Leber bzw. des ZNS).

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- chirurgische Therapie (Proktokolektomie) bei Erwachsenen indiziert, anschließend regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen
- Untersuchung von Familienangehörigen unbedingt erforderlich
- humangenetische Beratung

Turcot-Syndrom

englisch: Turcot's syndrome (Glioma-Polyposis)

Das Turcot-Syndrom ist durch eine hereditäre adenomatöse Polypose des Gastrointestinaltrakts sowie maligne ZNS-Tumoren gekennzeichnet. Die kolorektalen Adenome können maligne entarten, die malignen Tumoren des Zentralnervensystems treten bereits in der Jugend bzw. im jungen Erwachsenenalter auf; die Prognose ist infaust.

Pathophysiologie

Stammbaumuntersuchungen bei Familien mit Turcot-Syndrom weisen auf einen autosomal-dominanten Erbgang mit möglicherweise unvollständiger Penetranz hin. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß bei einigen Familien mit Turcot-Syndrom Keimbahnmutationen der DNA-Reparaturgene hMLH1 oder hPMS2 gefunden werden, die auch beim Lynch-Syndrom eine Rolle spielen.
Beim Turcot-Syndrom sind die kolorektalen Adenome meist weniger zahlreich, dafür aber größer als bei der FAP. Karzinomatöse Entartungen sind häufig. Zusätzlich ist dieses Syndrom durch das Auftreten maligner zentralnervöser Tumoren gekennzeichnet (histologisch meist Glioblastome oder Astrozytome). Der ZNS-Tumor manifestiert sich meist vor, gelegentlich auch nach der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms; die betroffenen Patienten sind meist noch sehr jung.

Diagnostisches Vorgehen

Abdominelle Symptome wie Schmerzen, Diarrhoe oder gastrointestinale Blutung sowie eine neurologische Symptomatik sind diagnostisch wegweisend.
Die Erstdiagnose erfolgt wie bei der FAP endoskopisch-histologisch. Neurologische Beschwerden oder auffällige neurologische Befunde sind die Indikation für entsprechende bildgebende Verfahren (CT oder MRT). Ein Familienscreening mittels Endoskopie und sorgfältiger neurologischer Untersuchung sowie eine humangenetische Beratung sollten erfolgen.
Zur Abgrenzung gegenüber der FAP, bei der ebenfalls ein erhöhtes Risiko maligner Tumoren des ZNS besteht, sollte eine humangenetische Untersuchung der Familie auf das Vorhandensein von Mutationen des APC-Gens durch genetische Marker durchgeführt werden. Methoden zum molekulargenetischen Nachweis des genetischen Defekts der DNA-Reparaturgene beim Turcot-Syndrom sind z. Zt. als klinische Routineuntersuchung noch nicht verfügbar.

Therapeutisches Vorgehen

Behandlungsmöglichkeiten sind Proktokolektomie sowie neurochirurgische Maßnahmen, kombiniert mit Strahlen- und Chemotherapie, beim Auftreten zerebraler Malignome.

Verlauf und Prognose

Normalerweise verläuft die Erkrankung letal. Die Prognose ist im wesentlichen vom Zeitpunkt des Auftretens der zentralnervösen Malignome bestimmt, da dann keine kurativen Therapieoptionen mehr bestehen.

Hereditäre hamartomatöse Polyposen

Peutz-Jeghers-Syndrom

englisch: Peutz-Jeghers syndrome

Das Peutz-Jeghers-Syndrom ist eine hereditäre gastrointestinale Polypose, bei der im Gastrointestinaltrakt multiple hamartomatöse Polypen auftreten, zusammen mit charakteristischen Pigmentflecken der Lippen- und Gesichtshaut und der Mundschleimhaut (s. Abb. 3.81). Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom haben ein erhöhtes Risiko, an gastrointestinalen oder extraintestinalen malignen Tumoren zu erkranken. Das Syndrom ist jedoch keine obligate Präkanzerose.

Pathogenese

Auf Grund von Stammbaumanalysen betroffener Familien kann man von einer autosomal-dominanten Erkrankung mit variabler Penetranz ausgehen. Mutationen eines Serin/Threonin-Kinase-Gens auf dem Chromosom 19 sind als Ursache identifiziert.

Pathophysiologie

Unter Hamartomen werden tumorähnliche Fehlbildungen aus ortsständigen Gewebeanteilen verstanden, die sich während der Ontogenese ausbilden. Beim Peutz-Jeghers-Syndrom treten multiple hamartomatöse Polypen überwiegend im Dünndarm aber auch im Magen und im Kolon auf. Die gastrointestinalen Polypen zeichnen sich durch eine charakteristische Histologie mit einer baumförmig verzweigten Lamina muscularis mucosae aus, die von glandulärem Epithel umgeben ist. Die maligne Entartung der Polypen geht von den adenomatösen Anteilen aus, ist jedoch keine obligate Entwicklunpg im Krankheitsverlauf.
Daneben sind Karzinome des Magens, des Kolons und des Intestinums, aber auch des Pankreas und der Gallenwege beschrieben, bei Frauen werden gehäuft Ovarialzysten, Ovarialkarzinome (in 5–12%) und Mammakarzinome, bei Männern häufig feminisierende Sertoli-Zelltumoren des Hodens beobachtet.
Die pathognomonische orofaziale Pigmentation entwickelt sich bereits frühkindlich. Die bräunlichen bis schwarzen Flecken können außer im Bereich der Lippen und Mundschleimhaut auch an Händen, Füßen und in der Genitalregion auftreten. Im Erwachsenenalter verblassen die Melaninflecken in den meisten Fällen.

Symptomatik

Charakteristisch ist die periorale Pigmentierung, die auch die Mundschleimhaut einbezieht. Von gewöhnlichen Sommersprossen könnnen die Maculae der hamartomatösen Po-

a



b



Abb. 3.81 Peutz-Jeghers-Syndrom – charakteristische Pigmentflecken der Lippen (a) und der Mundschleimhaut (b)

lypose leicht abgegrenzt werden, da bei Sommersprossen die Mundschleimhaut nie mitbetroffen ist.

Komplikationen

Das allmähliche Wachstum der Polypen kann zu gastrointestinalen Obstruktionen oder zu Invaginationen mit der Symptomatik eines mechanischen Ileus führen. Stielgedrehte, hämorrhagisch infarzierte Polypen verlaufen unter dem klinischen Bild eines akuten Abdomens. Weitere Komplikationen sind akute oder chronische gastrointestinale Blutungen.

Diagnostisches Vorgehen

Gesichert wird die Diagnose endoskopisch-histologisch. Da die Peutz-Jeghers-Polypen eine charakteristische Histologie aufweisen, können andere gastrointestinale Polyposen rasch abgegrenzt werden.

Therapeutisches Vorgehen

Die Behandlungsmaßnahmen richten sich nach den vorherrschenden Symptomen und Organmanifestationen. Gastrointestinale Blutungen, Obstruktionen oder Invaginationen können Laparotomien mit Polypektomien oder Segmentresektionen des Darms notwendig machen, da die vorwiegend im Dünndarm lokalisierten Polypen meist endoskopisch nicht erreicht werden können. Maligne Tumoren werden ebenso therapiert wie sporadisch aufgetretene Tumoren der jeweiligen Lokalisation.

Verlauf und Prognose

Das Risiko der betroffenen Patienten, an weiteren malignen Tumoren zu erkranken, ist signifikant erhöht, weshalb regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen, die die häufigsten Organlokalisationen berücksichtigen, dringend empfohlen werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- wesentliche ärztliche Maßnahme ist die sorgfältige Durchführung von Vorsorgeuntersuchungen zur Krebsfrüherkennung
- Untersuchung der Familienangehörigen
- humangenetische Beratung bei Kinderwunsch

Juvenile Polyposis

englisch: juvenile polyposis

Juvenile Polyposen sind durch das Auftreten multipler juveniler Polypen im Gastrointestinaltrakt gekennzeichnet. Im Gegensatz zu solitären juvenilen Polypen zeigen multiple juvenile Polypen ein erhöhtes Risiko einer karzinomatösen Entartung.

Grundlagen

Bei 30% der Patienten mit multiplen juvenilen Polypen des Gastrointestinaltrakts ist eine familiäre Häufung der Erkrankung zu beobachten, wobei Stammbaumanalysen auf einen autosomal-dominanten Erbgang hinweisen. In Abhängigkeit von den vorherrschenden Lokalisationen – Kolon, Magen oder gesamter Intestinaltrakt – werden drei Unterformen der juvenilen Polyposen differenziert, bei denen sich zwischen 10–200 Polypen finden. Möglicherweise handelt es sich um jeweils unterschiedliche Manifestationsformen eines Gendefekts, der jedoch bis heute noch nicht identifiziert ist. Histologisch finden sich typische juvenile Polypen, aufgebaut aus einem gefäßreichen, lockeren, häufig entzündlich infiltrierten Bindegewebssockel mit elongierten, zystisch erweiterten Krypten. Es werden gemischte juvenile Polypen mit adenomatösen Anteilen beschrieben.

Klinisches Bild und Diagnostik

Klinisch werden betroffene Patienten meist schon in der Kindheit oder Jugend durch gastrointestinale Blutungen, Obstruktionen oder Invaginationen auffällig. Sie haben im weiteren Verlauf ein deutlich erhöhtes Risiko, bereits in relativ jungem Alter an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, wobei bei der juvenilen Polyposis wie beim Peutz-Jeghers-Syndrom sich die Karzinome von adenomatösen Anteilen der Polypen herleiten. Es wird zudem beschrieben, daß bei diesen Patienten im Vergleich zur Normalpopulation Magen-, Pankreas- und Duodenalkarzinome mit etwas höherer Häufigkeit auftreten.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose wird endoskopisch-histologisch gestellt, wobei bei positivem Befund eine komplette Durchuntersuchung des Gastrointestinaltrakts (Ösophagogastroduodenoskopie, Darstellung des Dünndarms in Doppelkontrasttechnik, Koloskopie) erfolgen sollte, um weitere Lokalisationen zu erkennen. Auf Grund des erhöhten Entartungsrisikos werden regelmäßige endoskopische Kontrollen mit multiplen Biopsieentnahmen empfohlen. Eine Familienuntersuchung sollte erfolgen.

Therapie

Komplikationen wie gastrointestinale Blutungen oder Ileussymptomatik sind absolute Indikationen zur Laparotomie oder endoskopischen Polypektomie; das Auftreten eines Kolonkarzinoms ist die Indikation zur Proktokolektomie. Eine Proktokolektomie sollte außerdem bei allen Patienten, die noch keine Karzinome haben, in Abhängigkeit vom Ausmaß des Befalls und dem Grading histologischer Befunde diskutiert werden.

Cowden-Syndrom

englisch: Cowden's syndrome

Das Cowden-Syndrom ist eine seltene autosomal-dominant erbliche Hamartomatose, bei der multiple Hamartome subkutan und in der Mundschleimhaut, faziale Dysmorphien und eine progrediente Fibroadenomatose der Mammae gefunden werden. Auch der Gastrointestinaltrakt ist mit histologisch recht charakteristischen Polypen des Magens, des Dünndarms und des Kolons beteiligt, die jedoch meist asymptomatisch bleiben. Es besteht insbesondere bei Patientinnen ein hohes Risiko für das Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen oder Mammakarzinomen, eine maligne Entartung der gastrointestinalen Polypen ist dagegen eher untypisch.

Neurofibromatosis generalisata (Morbus Recklinghausen)

englisch: neurofibromatosis (von Recklinghausen's syndrome)

Bei der Neurofibromatosis handelt es sich um eine autosomal-dominant erbliche neuroektodermale Systemerkrankung, die durch das Auftreten multipler Neurofibrome der Haut und des Subkutangewebes sowie des zentralen und peripheren Nervensystems gekennzeichnet ist. Es kommen gehäuft Phäochromozytome und Wilms-Tumoren vor. Eine gastrointestinale Beteiligung in Form multipler submukosaler Neurofibrome kann in seltenen Fällen zu abdominellen Beschwerden oder gastrointestinalen Blutungen führen und ein endoskopisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig machen.

Nichthereditäre Polyposis-Syndrome

Cronkhite-Canada-Syndrom

englisch: Cronkhite-Canada-syndrome

Das Cronkhite-Canada-Syndrom ist eine Erkrankung, die durch
- eine diffuse gastrointestinale Polypose
- Fingernageldystrophien
- Alopezie
- kutane Hyperpigmentation

gekennzeichnet ist. Histologisch ähneln die gastrointestinalen Polypen Hamartomen (juvenile Polyposis), die Nester von adenomatösem Gewebe enthalten, das maligne entarten kann. Die Ursache dieses seltenen, nichterblichen Syndroms ist unbekannt.
Klinisch fallen die Patienten (mittleres bis höheres Lebensalter) auf durch abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Diarrhoe mit Elektrolytverschiebungen und Malnutrition, die zu sekundären Folgeerkrankungen führt. Die Entwicklung gastrointestinaler Karzinome ist eher selten, da die Prognose dieser Patienten durch das progrediente und zumeist therapierefraktäre Malabsorptionssyndrom limitiert ist.
Diagnostisch wegweisend ist die Kombination von Malabsorption und endoskopisch-histologischem Befund einer gastrointestinalen Polyposis mit überwiegend juvenilen Polypen sowie den typischen Haut- und Nagelveränderungen.
Differentialdiagnostisch müssen andere Formen des Malabsorptionssyndroms und sonstige gastrointestinale Polyposen voneinander abgegrenzt werden.
Spezifische therapeutische Optionen sind nicht bekannt. Mit Kortikosteroiden, Anabolika, Antibiotika und operativen Maßnahmen lassen sich nur teilweise Remissionen erreichen. Limitierend für die Prognose des Patienten ist das Ausschöpfen einer enteralen bzw. parenteralen Ernährungstherapie.

Pseudopolyposis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Vor allem bei der Colitis ulcerosa tritt im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf ein Bild auf, das endoskopisch-makroskopisch mit einer Polyposis verwechselt werden kann. Durch rezidivierende Ulzerationen kommt es zur Zerstörung der Kolonmukosa mit Narbenbildung; übriggebliebene Schleimhautinseln erscheinen als Pseudopolypen (Einzelheiten s. Beitrag Colitis ulcerosa).

Lymphomatöse Polyposis

Die benigne lymphoide Polypose ist durch multiple kleine Lymphfollikel unter normaler Schleimhaut charakterisiert, die makroskopisch als beetartiger Befall von Dünn- und Dickdarm erscheint. Die Veränderung ist als reaktiv und gutartig zu beurteilen.
Multiple lymphomatöse Polyposis: siehe Beitrag Intestinale Lymphome.

Hyperplastische Polyposis

Die hyperplastische Polyposis ist durch das Auftreten multipler hyperplasiogener Polypen im Gastrointestinaltrakt, vor allem im Magen, gekennzeichnet. Eine maligne Entartung wird in der Regel nicht beobachtet.

SERVICE Polyposis-Syndrome

Literatur

Boland CR, Young SK: Gastrointestinal Polyposis Syndromes. In: Sleisenger MH, Fordtran JS (eds): Gastrointestinal Disease. WB Saunders, Philadelphia 1993

Ponz de Leon M: Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. Recent Results Cancer Res 136 (1994) 238–264

Keywords

gastrointestinal polyposis syndrome, juvenile polyposis, Gardner's syndrome, Turcot's syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, juvenile polyposis, Cowden's syndrome, neurofibromatosis

Ansprechpartner

Familienhilfe Polyposis coli e.V., Bundesverband, Florstädter Str. 20 a, 60385 Frankfurt/Main, Tel 069/459325, Fax 069/459325

3.7 Vaskuläre Erkrankungen

Andreas Stallmach

Durchblutungsstörungen

englisch: ischemic lesions of the bowel

Grundlagen

Minderperfusion im vaskulären System des Gastrointestinaltrakts. Die Nomenklatur berücksichtigt das Stromgebiet (Arterien, Venen), die Genese (okklusiv, nicht-okklusiv), die Akuität (akut, chronisch) und das Ausmaß (partiell bis total, s. Abb. 3.82).

Ätiopathogenese

Arterielle Gefäßverschlüsse resultieren aus arteriellen Embolien (zu 90% aus dem linken Herzen bzw. aus einer Thrombose auf dem Boden einer lokalen Arteriosklerose). Eine venöse Thrombose mit Rückstau und vermindertem Bluteinstrom resultiert entweder aus einer lokalen Gefäßwandschädigung (Trauma, Pankreatitis), einer generalisierten Hyperkoagulabilität (z.B. bei der Polycythaemia vera) oder einer Flußverlangsamung im Pfortaderstromgebiet. Beim nichtokklusiven Mesenterialinfarkt wird die Minderperfusion des Darms durch ein zu niedriges Herzminutenvolumen (Myokardinfarkt, Schock) und/oder durch Vasokonstriktion indiziert.

Pathophysiologie

Sinkt das O_2-Angebot im Rahmen einer Minderperfusion unter 50%, resultiert zunächst eine Funktionsstörung (Motilitätsstörungen); sinkt es unter 20%, entwickelt sich eine Nekrose, die zunächst die Mukosa (Permeabilitätsstörung mit bakterieller Translokation, Peritonitis, Sepsis), dann die gesamte Wand (Freisetzung von Mediatorsubstanzen wie Arachidonsäure, O_2-Radikale, Laktat) einbezieht.

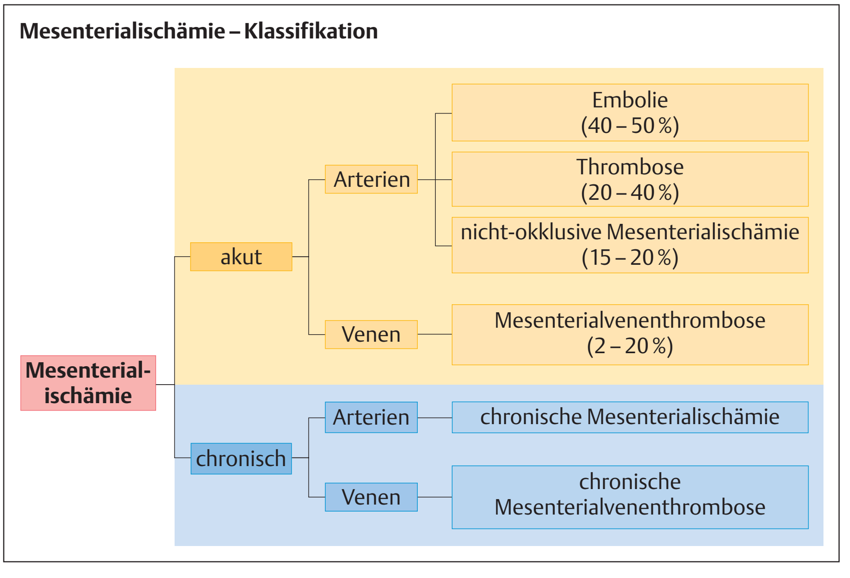


Abb. 3.82 Akute und chronische Mesenterialischämie – Ursachen und Häufigkeit

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Akute Mesenterialischämie

Typisch für die akute Mesenterialischämie ist ein plötzlich einsetzender kolikartiger Schmerz im linken Unter-/Mittelbauch (bei rascher Diagnosestellung relativ günstige Prognose), gefolgt von einem relativ beschwerdefreien Intervall. Es folgt die Entwicklung einer Darmwandgangrän (Laktatanstieg somit erst im Spätstadium) mit paralytischem Ileus, Durchwanderungsperitonitis und akutem Abdomen, evtl. blutigen Diarrhöen (in diesem Stadium hohe Letalität). Es ist ein seltenes Krankheitsbild, das bei ca. 0,2–4% der Patienten mit einem akuten Abdomen und 2–5% der Patienten mit einem Ileus zu diagnostizieren ist. Das Durchschnittsalter der betroffenen Patienten beträgt ca. 70 Jahre, das Geschlechtsverhältnis 1 : 1.

Akute Mesenterialvenenthrombose

Wie akute Mesenterialschämie, meist langsamere Progredienz.

Ischämische Kolitis

Der Begriff „ischämische Kolitis" bezeichnet einen Formenkreis von Erkrankungen, die den größten Anteil an den

Durchblutungsstörungen des Intestinaltrakts ausmachen. Hierzu gehören die transiente (mit sub- und intramuralen Blutungen einhergehend) bis hin zur fulminanten nekrotisierenden ischämischen Kolitis (s. Abb. 3.83). Meist sind ältere Patienten betroffen, die unter plötzlich einsetzenden linksabdominellen Schmerzen mit Defäkationsdrang leiden. Innerhalb von 24 h kommt es zum Absetzen blutigen Stuhls.

Chronische Mesenterialischämie (Angina abdominalis. Lig.-arcuatum-Syndrom)

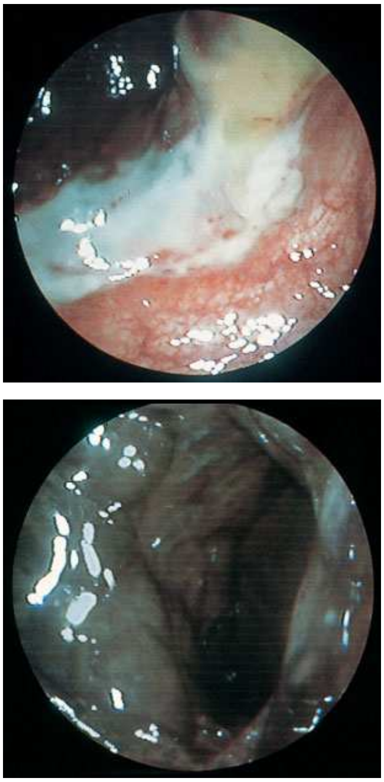
Bei den Patienten setzen typischerweise (10–30 min) nach der Nahrungsaufnahme Schmerzen ein, die rasch zunehmen und nach ca. 3 h wieder abklingen. Die Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme führt zur Reduktion der Kalorienzufuhr beim Betroffenen (Entwicklung einer Kachexie).

Diagnostik

Bei vaskulären Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ist eine rasche Diagnostik indiziert. Bei Verdacht auf eine akute Mesenterialischämie sollte nach Risikofaktoren (Angina abdominalis, Herzrhythmusstörungen, hämatologische Erkrankungen) gefahndet werden. Meist findet sich bei den Laborparametern eine ausgeprägte Leukozytose ($>20000/mm^3$), ein Anstieg der LDH und eine metabolische Azidose. Das Serumlaktat ist meist deutlich erhöht (insbesondere in Phase 2 und 3). Die Röntgen-Abdomenleeraufnahme zeigt meist unspezifische Befunde mit dilatierten Dünndarmschlingen und einzelnen Spiegeln. Gelegentlich läßt sich eine Wandverdickung des Kolons mit „Daumeneindrücken" (Thumbprint-Zeichen) nachweisen. Von zentraler Bedeutung in der Diagnostik der akuten Mesenterialischämie ist die Arteriographie bzw. bei erfahrenen Untersuchern die Doppelspiral-Computertomographie des Abdomens. Mit der farbkodierten Dopplersonographie kann unter günstigen Bedingungen eine Embolie bzw. eine Thrombose im Bereich der A. mesenterica superior ausgeschlossen werden. Bei unklaren Befunden sollte eine laparoskopische Klärung durchgeführt werden, die ggf. zur therapeutischen Laparotomie erweitert werden kann.

Therapie

Die Therapie der Durchblutungsstörungen muß sich an deren Ausmaß und Stadium orientieren. Während bei der akuten Mesenterialischämie im Frühstadium die Revaskularisierung im Vordergrund steht, kann im Stadium 3, insbesondere bei der kompletten Darmgangrän, nur noch eine Resektion erfolgen. Die Revaskularisierung kann bei ausgewählten jungen Patienten ohne Zeichen der Peritonitis durch eine Kurzzeitlysetherapie (Streptokinase oder Urokinase) erreicht werden; in der Regel wird jedoch eine operative Embolektomie bzw. Thrombektomie durchgeführt. Bei der ischämischen Kolitis ist ebenfalls in Abhängigkeit von der Akuität und dem Ausmaß eine konservative Therapie (parenterale Ernährung, antibiotische Behandlung, Optimierung der Blutviskosität, ggf. Einlage einer Kolondekompressionssonde) bzw. eine chirurgische Intervention indiziert.



a

b

Abb. 3.83 Darmgangrän bei akuter nichtokklusiver Ischämie im Bereich der A. mesenterica inferior als Folge eines Myokardinfarkts (Endoskopie)
a) Darmgangrän, Grenzzone
b) Totalnekrose

Manifestation von Vaskulitiden im Gastrointestinaltrakt

englisch: vasculitis of the splanchnic circulation

Grundlagen

Vaskulitiden sind entzündliche Erkrankungen der Blutgefäße mit einer infektiösen oder nichtinfektiösen Genese, die primär oder sekundär bei bekannter Grunderkrankung sowie systemisch oder isoliert (begrenzt auf ein Organ) auftreten können. Das klinische Bild wird durch die Organbeteiligung bestimmt. Bei Manifestation im Gastrointestinaltrakt können chronisch-rezidivierende orale Ulzerationen (beim Morbus Behçet), kolikartige Bauchschmerzen, gastrointestinale Blutungen, intestinale Ischämien bis hin zum akuten Mesenterialinfarkt (bei der Panarteriitis nodosa) das klinische Bild bestimmen.

Ätiopathogenese

Die Ätiologie der primären Vaskulitiden ist weitgehend unbekannt. Aus immunpathogenetischer Sicht ist zwischen komplementverbrauchenden Immunkomplexvaskulitiden, den ANCA- (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) assoziierten Vaskulitiden, die keine Immunkomplexablagerungen in der Gefäßwand aufweisen, und den granulomatösen Riesenzellarteritiden, die mit monoklonalen T-Zell-Infiltraten der Gefäßwand einhergehen, zu unterscheiden.

Tab. 3.65 **Panarteriitis nodosa, Morbus Behçet, Purpura Schoenlein-Henoch – Histologische und klinische Charakteristika**

Erkrankung	Vaskulitis-Typ	Histologie	GI-Symptome	Diagnose
Panarteriitis nodosa	systemische nekrotisierende Immunkomplexvaskulitis	histologisch fibrinoide Verquellung aller Wandschichten mit Medianekrosen und Intimaproliferation	– 50–60% – kolikartige Bauchschmerzen – Mesenterialinfarkte	– Angiographie – HBs-Antigen bei 30% nachweisbar
Morbus Behçet	Immunkomplexvaskulitis	Deposition von Immunglobulinen in Venolen	– 50% – orale Ulzerationen – Übelkeit – Erbrechen – Diarrhoen	Klinisches Bild Trias: – Ulzeration – Augenbeteiligung – Hautveränderungen
Purpura Schoenlein-Henoch	benigne leukozytoklastische Hypersensitivitätsvaskulitis	Vaskulitis der kleinen Gefäße (postkapilläre Venolen) mit fibrinoiden Nekrosen, Leukozytoklasie und extravasaler Ansammlung von Erythrozyten	– 50–70% – abdominelle Schmerzen – GI-Blutung – Infarzierungen – Perforationen	Klinisches Bild Kinder, Trias: – Purpura – abdominelle Schmerzen – Arthralgien

Symptomatik

Die initialen klinischen Symptome einer Vaskulitis sind uncharakteristisch (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, Leistungsminderung, Arthralgien und Myalgien). Die für die verschiedenen Vaskulitiden charakteristischen Leitsymptome (s. Tab. 3.65) manifestieren sich oft erst im weiteren Verlauf. Die Symptomatik hängt dabei wesentlich von dem befallenen Gefäßtyp und der Organmanifestation ab. Sind kleine Gefäße betroffen, manifestieren sich Ulzerationen mit okkulten Blutungen. Beim Befall mittlerer und großer Gefäße kommt es zur chronischen Mesenterialischämie bis hin zum Mesenterialinfarkt.

Diagnostik

Sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung sowie Laboruntersuchungen (BSG, CRP, Differentialblutbild, spezifische Parameter [ANCA, ANA, HBs-Antigen, Kryoglobuline, Komplementfaktoren, Anti-dsDNA-Antikörper, Antikardiolipin-Antikörper]) stehen im Vordergrund. Wenn möglich, sollte die Diagnose histologisch gesichert werden.

Therapie

Die Therapie hängt vom Schweregrad, dem Ausmaß der Organbeteiligung, der Akuität und der Prognose der jeweiligen Erkrankung ab. Glukokortikoide und Immunsuppressiva sind Medikamente der ersten Wahl. Bei schwereren systemischen Vaskulitiden ist in der Regel eine Therapie mit Cyclophosphamid (2–4 mg/kgKG/d per os) indiziert.

SERVICE Vaskuläre Erkrankungen

Literatur

Fries JF, Hunder GG: The American College of Rheumatology. Criteria for the classification of vasculitis. Summary. Ann Rheum Dis 33 (1990) 1135–1136

Gross WL: Klassifikation nekrotisierender Vaskulitiden. Internist 34 (1993) 599–614

Keywords

ischemic lesions, acute mesenteric ischemia, mesenteric infarction, mesenteric vein thrombosis, ischemic colitis, Ortner's disease, abdominal angina, vasculitits

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Kopp H, Ludwig M: Checkliste Doppler- und Duplexsonographie. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-110931-9

Neuerburg-Heusler D, Hennerici MG: Gefäßdiagnostik mit Ultraschall. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-707503-3
Dopplerkodierte und farbkodierte Duplexsonographie der großen Körperarterien und Körpervenen. Kompendium und Atlas.

3.8 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Georg Köhne und Andreas Stallmach

Auf einen Blick

englisch: inflammatory bowel diseases

Unter dem Begriff chronisch entzündliche Darmerkrankungen werden der Morbus Crohn, die Colitis ulcerosa sowie nichtklassifizierbare Formen (Colitis indeterminata) zusammengefaßt.

- es handelt sich um chronische, entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, deren Ätiologie letztlich noch unbekannt ist
- von diesen Erkrankungen sind vorwiegend junge Menschen betroffen
- die Diagnose wird nach klinischen und pathologisch-anatomischen Kriterien gestellt
- Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unterscheiden sich in Klinik, Verlauf und Therapie
- zur Therapie werden antiinflammatorische Substanzen, wie z.B. Prednisolon, Mesalazin und Sulfasalazin, aber auch Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin) verwandt

Epidemiologie

Die Inzidenzraten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zeigen deutliche regionale und ethnische Unterschiede. Die Inzidenz dürfte in Mitteleuropa etwa 16 : 100000 im Jahr betragen (Morbus Crohn 5–6 : 100000, Colitis ulcerosa 10 : 100000). In Nordeuropa ist die Erkrankung häufiger als in Südeuropa. In einigen Bevölkerungsgruppen (z.B. Teile der jüdischen Bevölkerung der USA) kommen sie ebenfalls gehäuft vor. Weiße sind häufiger als Farbige betroffen. Männer und Frauen erkranken etwa gleich häufig. Wahrscheinlich ist die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten bis etwa zu Beginn der 80er Jahre angestiegen. Die Prävalenz wird mit etwa 50–100 : 100000 angegeben. Das Alter der Erstmanifestation liegt meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr, allerdings können alle Altersgruppen betroffen sein. Es besteht ein familiäres Risiko. So ist das Erkrankungsrisiko für Geschwister eines Patienten mit Morbus Crohn ca. 17–35mal höher als das der Allgemeinbevölkerung. Sozioökonomisch besser gestellte Schichten scheinen etwas häufiger betroffen zu sein.

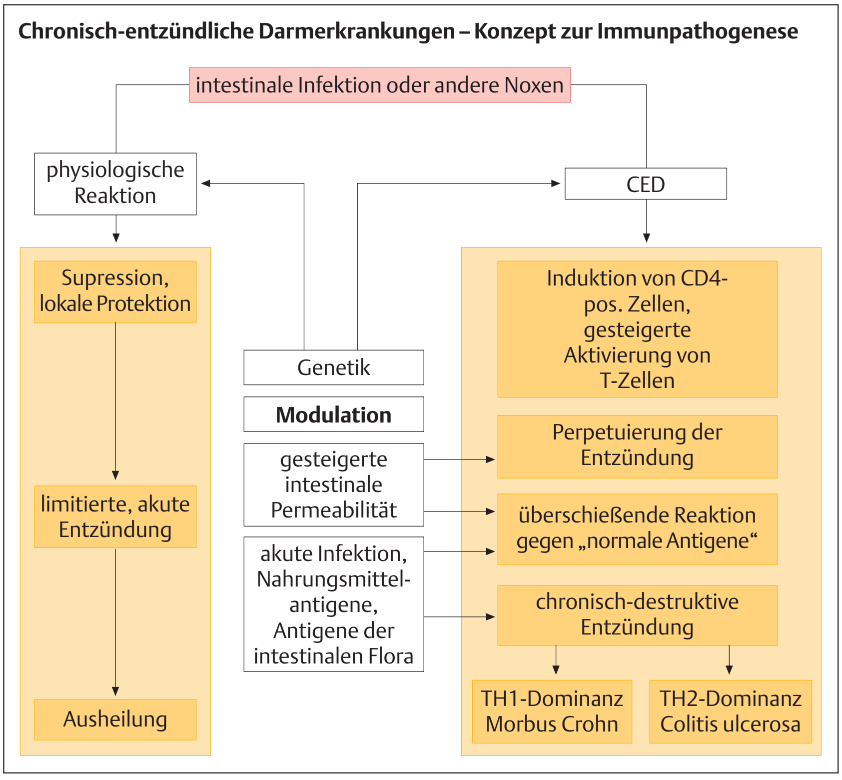


Abb. 3.84 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Zusammenfassung der pathophysiologischen Vorstellungen

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist bis heute unklar; verschiedene Hypothesen zu Ätiopathogenese wurden in der Vergangenheit formuliert. Unklar ist, ob bei Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa unterschiedliche Ursachen vorliegen, ob sie unterschiedliche Ausprägungen ein und derselben Störung ausdrücken. Die bereits erwähnte familiäre Häufung und die hohe Inzidenz der Erkrankung in bestimmten ethnischen Gruppen läßt genetische Faktoren wahrscheinlich werden. Bislang konnte keine eindeutige Assoziation zu bestimmten Genen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (HLA-Genen) beobachtet werden. Auch die Penetranz der Erkrankung bei homozygoten Zwillingen ist nicht vollständig, was weitere pathogenetische Faktoren wahrscheinlich werden läßt. Für Patienten mit Morbus Crohn sind auf dem Chromosom 16 vermeintlich prädisponierende Genabschnitte lokalisiert worden. Neben genetischen Veränderungen wurde eine infektiöse Ursache der Erkrankungen diskutiert. Hier werden u. a. atypische Mykobakterien genannt. Eine sichere Identifizierung als kausale Krankheitserreger konnte auch bei ihnen bislang nicht erbracht werden. Darüber hinaus wurden wiederholt psychologische Faktoren als pathogenetisches Moment genannt. Bislang konnte diesbezüglich aber noch keine disponierende „Primärpersönlichkeit“ überzeugend belegt werden. Die Auffälligkeiten in der Persönlichkeitsstruktur, die der Kliniker bei diesen Patienten antrifft, sind wohl eher als Folge der zum Teil langjährigen psychischen Belastung dieser chronisch kranken Patienten zu sehen.
Von zentraler Bedeutung scheinen aus heutiger Sicht Störungen des intestinalen Immunsystems zu sein (s. Plus 3.44 und Abb. 3.84). Das Mukosa-assoziierte Immunsystem (mucosa-associated lymphoid tissue; MALT) schützt einerseits den Organismus vor verschiedenen Pathogenen, wie z. B. bestimmten Viren oder Bakterien, und vermittelt andererseits eine Toleranz bzw. Anergie gegenüber der physiologischen Flora im Intestinaltrakt und den Nahrungsmittelantigenen. Bei Patienten mit CED scheint diese natürliche Toleranz gegenüber luminalen Antigenen gestört zu sein.

PLUS

3.44 Pathophysiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, daß die chronische Entzündung in der Darmschleimhaut durch eine überschießende pathologische Immunreaktion gegen normalerweise im Darmlumen vorkommende Antigene unterhalten wird.
Diese Immunregulationsstörung findet sich in verschiedenen Kompartimenten (siehe auch Kapitel Immunologie des Gastrointestinaltrakts).

T-Zellen

In der entzündlich veränderten Mukosa können keine wesentlichen Verschiebungen in den T-Zell-Subpopulationen, die durch die Oberflächenantigene CD4 (Helfer-/Induktorzellen) und CD8 (supprimierende und zytotoxische Zellen) gekennzeichnet sind, festgestellt werden. Auffällig ist jedoch, daß der Anteil der Zellen, die Aktivierungsmarker, wie z. B CD25 (Interleukin-2-Rezeptor) exprimieren, in entzündlich veränderten Darmabschnitten deutlich erhöht ist. Unter physiologischen Bedingungen proliferieren T-Zellen der Darmmukosa nach Stimulation mit Recall-Antigenen nicht. Im Gegensatz dazu reagieren Lymphozyten aus entzündlich-veränderten Darmabschnitten – ähnlich wie Lymphozyten aus dem peripheren Blut – nach Antigenstimulation (z. B. Antigene der physiologischen Darmflora) mit einer starken Proliferationsantwort.

Funktionelle Unterschiede von CD4-positiven Zellen

Untersuchungen zur Immunantwort gegen bakterielle und parasitäre Erreger zeigen, daß der Verlauf der Infektionskrankheit wesentlich durch die selektive Aktivierung von mindestens zwei verschiedenen CD4-positiven Zell-Subpopulationen beeinflußt wird. Diese Subpopulationen können phänotypisch nicht voneinander differenziert werden; sie unterscheiden sich aber im Muster der durch sie produzierten Zytokine. Th1-Zellen produzieren Interferon γ und Interleukin-2 (IL-2), während die Th2-Zellen IL-4, IL-5, IL-6 und IL-10 produzieren. Für das Verständnis der Immunantwort ist von Bedeutung, daß durch Th1-Zellen als Effektorfunktion die zelluläre Zytotoxizität (T-Zell-Proliferation, NK-Zell-Aktivierung, Induktion von zytotoxischen T-Zellen, Makrophagenaktivierung) gefördert wird, während Th2-Zellen die humorale Immunität (Antikörper-vermittelte komplementabhängige Zytolyse) stimulieren. Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen könnte ein Ungleichgewicht von Zytokinen als Ausdruck einer überwiegend Th1- oder Th2-dominierten Immunantwort (welche möglicherweise genetisch determiniert ist) in einer überwiegend zellulären Zytotoxizität mit NK-Zell-Aktivierung und Makrophagenaktivierung bzw. einer humoralen Immunität mit Antikörper-vermittelter Komplement-abhängiger Zytolyse resultieren. Die Folgen der Th1- oder Th2-dominierten Immunantwort sind vereinbar mit den unterschiedlichen Krankheitsbildern bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa.

B-Zellen

In der entzündlich veränderten Mukosa findet sich eine relative Vermehrung von IgG-Plasmazellen und eine vermehrte spontane Sekretion von IgG. Im Gegensatz zum sIgA besitzt IgG eine starke Komplementaktivierung und wirkt somit nach Bildung von Antigenkomplexen proinflammatorisch.

Monozyten/ Makrophagen

Im Vergleich zu zirkulierenden Monozyten ist die Hyporeaktivität gegen bakterielle Antigene, wie z. B. bakterielle Lipopolysaccharide, ein Charakteristikum mukosaler Makrophagen. Bei Patienten mit CED ist diese Hyporeaktivität gestört. Auch ist als Folge einer verstärkten Aktivierung der Makrophagen eine verminderte Wirkung kontra-inflammatorischer Zytokine beschrieben. Insgesamt resultieren diese Veränderungen in einer gesteigerten Synthese proinflammatorischer Mediatoren und Zytokine.

Morbus Crohn

Synonym: granulomatöse Enteritis, Ileitis terminalis
englisch: Crohn's disease

Grundlagen

Definition

Beim Morbus Crohn handelt es sich um eine chronische, transmurale Entzündung, die den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen kann. Typisch ist der Wechsel von veränderter und normaler Mukosa.

Pathologie

Beim Morbus Crohn handelt es sich um eine Erkrankung, die alle Wandschichten des Darms und den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen kann. Bevorzugte Lokalisationen sind das terminale Ileum und das Kolon. In etwa 30–40% ist nur der Dünndarm, in etwa 40–50% Dünn- und Dickdarm und in etwa 20–30% nur das Kolon befallen. Andere Manifestationsorte im Gastrointestinaltrakt wie etwa der Magen oder der Ösophagus sind selten. Aphthen und Erosionen sind Frühformen der Entzündung, die in Ulzerationen, die oft über einem Lymphfollikel gelegen sind, übergehen können. Aus Ulzerationen können sich Fissuren und Fisteln entwikkeln. Die entzündlichen Veränderungen können auch das Mesenterium und das mesenteriale Fettgewebe mit einbeziehen. Histologisch findet man ein ausgeprägtes lymphoplasmazelluläres Infiltrat, das vorwiegend in der Lamina propria lokalisiert ist. In etwa 50–60% können die für den Morbus Crohn typischen nichtverkäsenden Granulome, die aus Epitheloidzellen und mehrkernigen Riesenzellen bestehen, nachgewiesen werden. Typisch für den Morbus Crohn ist der diskontinuierliche Befall des Darms, d.h. zwischen befallenen Arealen finden sich Segmente ohne erkennbare Entzündungszeichen („skip-lesions"). Zwischen den zum Teil länglich angeordneten Fissuren kann die entzündlich nodulär verdickte Schleimhaut hervortreten und so das endoskopisch oder radiologisch nachweisbare „Pflastersteinrelief" („cobble-stone") hervorrufen. Als Folge der chronischen Entzündung kann eine Fibrose des Gewebes eintreten, die bis zu Stenosen des Darmlumens führen kann.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Leitsymptom ist die Kombination von krampfartigen Schmerzen, die vorwiegend im rechten Unterbauch lokalisiert sind, und rezidivierende Diarrhoe ohne Blutbeimengungen. Oft treten auch noch Fieber und Gewichtsverlust hinzu. Diese Klinik bei den bei Erstmanifestation in der Regel sehr jungen Patienten führt gar nicht selten zunächst zur Fehleinschätzung als Appendizitis mit einer daraus folgenden Appendektomie. Liegt ein Befall des Kolons vor, dominiert meist Diarrhoe. Komplizierend können im Krankheitsverlauf extraintestinale Manifestationen (Arthralgien und Arthritiden, das Pyoderma gangraenosum, die Konjunktivitis oder Iritis) oder Begleiterkrankungen wie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) auftreten. Fisteln können an verschiedenen Stellen des Gastrointestinaltraktes (perianale Fisteln, entero-enterale Fisteln, Fisteln zu Hohlorganen [z.B. entero-vesikal]) vorkommen. Intraabdominelle Abszesse (hohes Fieber/Leukozytose) sind als weitere wichtige Komplikation zu nennen.

Bei Patienten mit Morbus Crohn können unterschiedliche Krankheitsverläufe beobachtet werden. Bei der Mehrzahl der Patienten wechseln sich Krankheitsschübe mit unterschiedlich langen Zeiten der Remission ab. Seltener sind Patienten, bei denen trotz adäquater Therapie eine chronische Aktivität vorhanden ist, oder Patienten, die nach der Erstmanifestation über Jahre keine Rezidive entwickeln. Bei langjährigem Krankheitsverlauf können durch die chronische Entzündung Stenosen auftreten. Oft wechselt dann das klinische Erscheinungsbild von einer chronischen Diarrhoe zu einer Obstipationssymptomatik bis hin zu Subileus und Ileus. Durch die genannten Komplikationen werden bei der großen Mehrzahl der Patienten im Laufe der Jahre Operationen erforderlich, die letztlich zu einem Kurzdarmsyndrom mit den entsprechenden Komplikationen führen können. Hierzu zählen dann ein Malabsorptionssyndrom und ein Gallensäurenverlustsyndrom mit einer chronischen, von der eigentlichen Entzündungssituation unabhängigen Diarrhoe. Eine weitere seltene aber schwerwiegende Komplikation ist die sekundäre Amyloidose, die u.a. bis zur Niereninsuffizienz führen kann.

Häufig ist bei Patienten mit Morbus Crohn eine chronische Anämie als Ausdruck einer gestörten Eisenresorption im Dünndarm, eines erhöhten Verbrauchs im Rahmen der Entzündung oder intestinaler Blutverluste nachweisbar. Bei langstreckigem Befall des terminalen Ileums oder Zustand nach Resektion ist als Folge der Vitamin-B_{12}-Resorptionsstörung eine megaloblastäre Anämie nachweisbar. Letztlich können aber auf Grund der chronischen Entzündung mit der Freisetzung der verschiedensten Mediatoren Störungen in der Erythropoese auftreten. Weiterhin soll eine inadäquate Erythropoetinsynthese an der Anämie bei Morbus Crohn beteiligt sein.

Diagnostisches Vorgehen

Klinische Diagnostik

Für Patienten mit Morbus Crohn sind bis heute keine klinischen Kriterien etabliert, die eindeutig den entzündlichen Schub von einer Remission abgrenzen. Alle einzelnen Parameter (Labor, Endoskopiebefund, ggf. auch das Beschwerdebild) spiegeln nur unzureichend die Aktivität der Erkrankung wider und erlauben in der Regel keine Aussagen über den weiteren Verlauf und die Prognose. Um eine quantitative Erfassung der Krankheitsaktivität zu ermöglichen und die Wirkung von Medikamenten in Studien überprüfbar zu machen, wurden verschiedene Aktivitätsparameter entwickelt, von denen der CDAI nach Best (Crohn's Disease Activity Index) am weitesten verbreitet ist. Er sieht die Einschätzung der Krankheitsaktivität (Allgemeinbefinden, Bauchschmerzen, Diarrhoen) auf Grund von Patiententagebuchkarten, die über je eine Woche geführt werden, und klinischen Befunden vor (abdominelle Resistenz, Fisteln, Fieber).

Endoskopie

Die Endoskopie besitzt eine zentrale Bedeutung für die Diagnostik der Erkrankung (s. Abb. 3.85 a und b). Sie bietet nicht nur die Möglichkeit der direkten Beurteilung der Schleimhautverhältnisse, sondern es können gleichzeitig auch Biopsien entnommen werden. Typisch für den Morbus Crohn sind:

- ein diskontinuierlicher Befall
- Ulzera

- Aphthen
- Pflastersteinrelief
- Pseudopolypen
- Fissuren

Gelegentlich können auch Fisteln und Stenosen endoskopisch dargestellt werden. Zu bedenken ist, daß das endoskopische Bild nur sehr schlecht mit der klinischen Krankheitsaktivität korreliert. Im Rahmen von Therapiestudien konnte nachgewiesen werden, daß nur ⅓ der Patienten, die eine klinische Remission erreichen, auch eine Normalisierung des endoskopischen Bildes aufweisen. Die Endoskopie hat somit ihren größten Stellenwert in der Erst- und Ausbreitungsdiagnostik.

Labordiagnostik

Im akuten Schub sind verschiedene Entzündungsparameter (BSG, C-reaktives Protein, Thrombozyten u.a.) erhöht. Bei Anämie sind das Hb und der Hämtokrit erniedrigt. Durch die Bestimmung der Leukozytenzahl können Hinweise auf Komplikationen wie z.B. einen Abszeß erhalten werden. Die Korrelation von Laborwerten mit dem Krankheitsverlauf ist beim individuellen Patienten unzureichend. Bestimmte Laborparameter können auf eine Komplikation oder extraintestinale Manifestation hinweisen. Ein Anstieg der Alkalischen Phosphatase, der Transaminasen oder der γ-GT kann auf eine primär sklerosierende Cholangitis und ein erniedrigtes Vitamin-B_{12}, Eisen oder Zink auf eine Malabsorption hinweisen.

Radiologische Verfahren

Radiologische Verfahren haben ihre Bedeutung vorwiegend in der Initial- und Ausbreitungsdiagnostik, vor allem in dem für endoskopische Verfahren nur teilweise zugänglichen Dünndarm. Hier leistet das Enteroklysma nach Sellink wertvolle Dienste, das vornehmlich die fortgeschrittenen Stadien und Komplikationen, wie z.B. Stenosen und Strikturen, gut erfaßt (s. Abb. 3.85 c). Die Computertomographie weist eine hohe Zuverlässigkeit in der Diagnostik von Abszessen auf. In besonderen Situationen, insbesondere bei Untersuchungen im kleinen Becken, z.B. zum Nachweis von Fisteln, ist die Kernspintomographie von Nutzen.

Sonographie

Die Bedeutung der Sonographie liegt, neben der Abgrenzung gegenüber einigen Differentialdiagnosen, besonders in der Erfassung von Komplikationen, wie etwa der Abszeßbildung (s. Abb. 3.85 d). Erfahrene Untersucher können durch die direkte Darstellung von entzündlich veränderten Darmschlingen Hinweise auf das Befallsmuster und die Ausbreitung der Erkrankung bekommen.


a


b


c


d

Abb. 3.85 Morbus Crohn
a) Aphthen (Endoskopie)
b) schneckenspurartige Ulzerationen (Endoskopie)
c) Stenose des terminalen Ileums (Röntgen-Sellink)
d) Ileozökalabszeß (Sonographie)

Differentialdiagnose

Um die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung stellen zu können, ist zunächst der Ausschluß infektiöser Enteritiden erforderlich. Hierzu ist eine mindestens dreimalige Untersuchung des Stuhls auf pathogene Keime notwendig. Hier sollten auch die Tuberkulose und Parasitosen (z.B. Amöbiasis) nicht vergessen werden. Die Differentialdiagnose der chronischen Diarrhoe umfaßt darüber hinaus ein weites Spektrum vom Laxantienkolon bis hin zum Vipom. Bei älteren Patienten kommen differentialdiagnostisch besonders die Divertikulitis und die ischämische Kolitis in Betracht. Ein weiteres großes Spektrum der Differentialdiagnosen eröffnet sich beim Leitsymptom “abdominelle Beschwerden“. Die Diagnose wird dann letztlich unter Zusammenschau aller Befunde nach Ausschluß der Differentialdiagnosen gestellt.

Colitis ulcerosa

Synonym: ulzerative Kolitis
englisch: ulcerative colitis

Grundlagen

Definition

Die Colitis ulcerosa ist eine chronische entzündliche Erkrankung, die die Mukosa betrifft. Die Einbeziehung des Rektums ist obligat. Von hier kann sich die Erkrankung über das ganze Kolon hinaus kontinuierlich ausbreiten. Durch die Proktokolektomie sind Patienten heilbar.

Pathologie

Bei der Colitis ulcerosa ist immer das Rektum betroffen. Die Entzündung kann sich kontinuierlich über den gesamten Kolonrahmen ausdehnen. Bei etwa 40–50% der Patienten beschränkt sich die Erkrankung auf das Rektosigmoid, bei etwa 30–40% geht der Befall über das Sigma hinaus, betrifft aber nicht das gesamte Kolon, bei ca. 20% ist das gesamte Kolon befallen (Pankolitis), und bei ca. 3% liegt lediglich eine Proktitis vor. In einigen Fällen ist auch das terminale Ileum im Sinne einer „backwash-ileitis“ betroffen. Stenosen oder Strikturen treten im Gegensatz zum Morbus Crohn selten auf. Die Entzündung bleibt allerdings vorwiegend auf die Mukosa beschränkt. Mikroskopisch findet man in der Lamina propria ein gemischtes Infiltrat von Polymorphkernigen, Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Neutrophile wandern in das Epithel und hier vorwiegend in die Kryptenregion, was zu den typischen Kryptenabszessen führen kann.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik und Komplikationen

Die klinische Symptomatik der Colitis ulcerosa hängt vom Ausbreitungsgrad ab. Leitsymptome sind blutige Diarrhoen und gehäufte Stuhlentleerungen (nächtlicher Stuhldrang). Die Diarrhoe bei der Colitis ulcerosa ist typischerweise mit dem Abgang von Schleim und Blut kombiniert, wobei das Blut eher dem Stuhl aufgelagert erscheint und so bei atypischen Verlaufsformen die Verwechslung mit einer Hämorrhoiden-Blutung möglich ist. Ein Fehlen von Blutbeimengungen muß an das Vorliegen eines Morbus Crohn denken lassen. Liegt ein ausgedehnter Befall des Kolons oder gar eine Pankolitis vor, ist das Blut mit dem Stuhl vermischt. Neben Blut und Schleim können in manchen Fällen auch abgeschilferte Mukosabestandteile beigemengt sein. Bei schweren Verläufen sind Stuhlfrequenzen bis 30–40/d möglich, die dann fast nur noch Blut und wäßrigen Schleim enthalten. Begleitend können Tenesmen, imperativer Stuhldrang oder sogar eine Inkontinenzsymptomatik auftreten. Eine Anitis bzw. ein perianales Ekzem kann komplizierend hinzutreten. Schmerzen treten typischerweise im linken unteren abdominellen Quadranten auf und haben vorwiegend krampfartigen Charakter. Durch die chronische Entzündung und die teilweise starken rektalen Blutverluste kann sich eine ausgeprägte Anämie einstellen. Bei schwerem Krankheitsverlauf kann sich als Komplikation ein „toxisches Megakolon“ einstellen. Klinisch imponiert bei diesen Patienten ein septisches Krankheitsbild mit akutem Abdomen, auf der Abdomenübersichtsaufnahme findet man ein massiv dilatiertes Kolon. Wie beim Morbus Crohn können sich auch zahlreiche extraintestinale Manifestationen einstellen. Hierzu gehören das Erythema nodosum, das Pyoderma gangraenosum, orale Aphthen, Episkleritis (s. Abb. 3.86 d) und anteriore Uveitis, Sakroiliitis, Spondylitis ankylopoetica, Arthritis und Arthropathie. Eine weitere schwerwiegende Komplikation, die bei etwa 3% der Patienten mit Colitis ulcerosa und selten auch einmal bei Morbus Crohn auftreten kann, ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Betroffene Patienten fallen zunächst durch eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase auf. Die Diagnose wird mittels ERCP gestellt (perlschnurartige Gallengangsunregelmäßigkeiten und Strikturen). Die PSC ist therapeutisch kaum zu beeinflussen, und in einigen Fällen kommt es zum Vollbild der fortgeschrittenen Leberzirrhose.
Als weitere schwerwiegende Komplikation ist die Entwicklung eines Kolonkarzinoms zu nennen, die Colitis ulcerosa ist eine Präkanzerose. Es kann zur Ausbildung von Schleimhautdysplasien (epithelialen Neubildungen) kommen, aus denen sich ein Karzinom entwickeln kann. In wissenschaftlichen Studien aus den siebziger Jahren wird das Risiko der malignen Entartung bei Patienten mit Pankolitis nach 20jährigem Krankheitsverlauf mit bis zu 20% angegeben. Neuere epidemiologische Daten zeigen, daß die Inzidenz des Kolonkarzinoms durch die Therapie mit 5-Aminosalizylsäurederivaten und regelmäßige endoskopische Kontrollen bei Risikopatienten (Pankolitis, lange Laufzeit der Erkrankung, Patienten mit PSC) gegebenenfalls gesenkt wird und nicht mehr von dem der Normalbevölkerung unterschieden werden kann. Beim histologischen Befund der hochgradigen Dysplasie ist die Proktokolektomie indiziert.

Diagnostik

Die Diagnostik bei Verdacht auf eine bzw. bei nachgewiesener Colitis ulcerosa ähnelt der beim Morbus Crohn. Zunächst ist eine infektiöse Ursache für die Diarrhoe auszuschließen. Laborchemisch finden sich unspezifisch erhöhte Entzündungsparameter (CRP, BSG, Anämie, Leukozytose). Bei der endoskopischen Untersuchung zeigt sich eine kontinuierlich vom Analkanal nach proximal fortschreitende Entzündung. Bei leichter Entzündung ist die Mukosa durch ein Ödem, eine Rötung und eine Granularität verändert (s. Abb. 3.86 a). Bei fortschreitender Entzündung finden sich dann zunächst punktförmige flache Ulzera, die an Größe zunehmen und

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

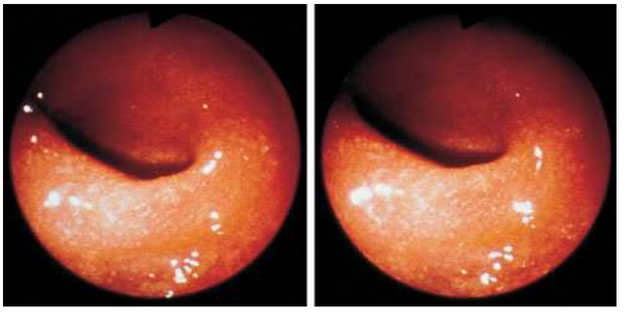
konfluieren können. In schweren Fällen ist eine normale Mukosa nicht mehr zu erkennen, und das Lumen wird vollständig durch flächige Ulzera eingenommen (s. Abb. 3.86 b). Die Bildung von Epithelregeneraten zwischen den Ulzerationen kann zur Entstehung von Pseudopolypen führen (s. Abb. 3.86 c). Die hierbei entnommenen Biopsien zeigen die typischen obengenannten Veränderungen. Im Gegensatz zum Morbus Crohn findet sich bei der Colitis ulcerosa eine Korrelation des endoskopischen Bildes mit der klinischen Krankheitsaktivität. Im akuten Schub ist die Koloskopie wegen der erhöhten Perforationsgefahr kontraindiziert. Das toxische Megakolon wird bei typischer Klinik u. a. mittels der Abdomenübersichtsaufnahme diagnostiziert. Bei den radiologischen Verfahren kommen auch der Kolonkontrasteinlauf oder das Enteroklysma nach Sellink zum Einsatz, die vorwiegend zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber dem Morbus Crohn in der Erstdiagnostik indiziert sind. Auch hier zeigen sich entsprechend dem endoskopischen Bild kontinuierliche entzündliche Veränderungen, beginnend am Anus, mit wechselnder Ausbreitung über das Kolon nach oral. Bei langdauernder Erkrankung kann das klassische Bild des „Fahrradschlauchs“ imponieren, der durch einen kompletten Verlust der Haustrierung bedingt ist.

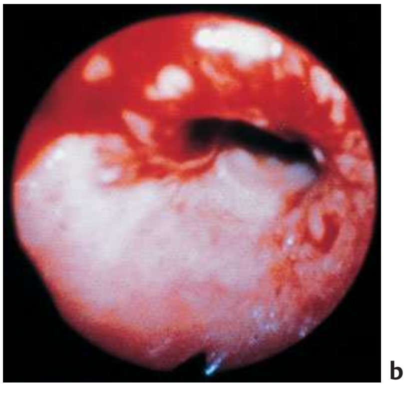
Differentialdiagnose Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Die Differentialdiagnose der Colitis ulcerosa entspricht weitgehend der des Morbus Crohn. Ein Problem kann sich bei der Abgrenzung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn ergeben. Ist diese nicht möglich, spricht man von der Colitis indeterminata. Wichtige Unterscheidungskriterien zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind in Tabelle 3.66 zusammengestellt.

Therapeutisches Vorgehen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Kortikosteroide stellen den wichtigsten therapeutischen Ansatz bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen dar. Zusätzlich zu ihren unspezifischen Eigenschaften auf die zelluläre und humorale Immunantwort hemmen sie Produktion und Wirkung zahlreicher Zytokine und Entzündungsmediatoren. Die Wirkung der Steroide ist unabhängig von der Applikationsart (oral, rektal oder systemisch) oder dem Befallsmuster gut belegt. Bei der Akuttherapie wird initial Prednisolon (60 mg/d) eingesetzt. Üblicherweise wird diese Dosis dann – sofern es die Klinik zuläßt – in Schritten von zunächst 10 mg, dann 5 mg pro Woche reduziert. Es hat sich bewährt, nach Abschluß der Akuttherapie noch eine Erhaltungsdosis von 5–10 mg für 8–12 Wochen beizubehalten, was die Gefahr eines Frührezidivs reduziert. Zu beachten ist,


a


b


c


d

Abb. 3.86 Colitis ulcerosa
a) geringgradig entzündete Mukosa (Endoskopie)
b) fulminante Kolitis (Endoskopie)
c) Pseudopolypen (Röntgen)
d) Episkleritis

Tab. 3.66 **Morbus Crohn und Colitis ulcerosa – Unterscheidungskriterien**

Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
kontinuierliche Entzündung	diskontinuierliche Entzündung („skip-lesions“)
nur Kolonbefall (Ausnahme „backwash-ileitis“)	gesamter Gastrointestinaltrakt (besonders terminales Ileum, Kolon)
nichttransmurale Entzündung	transmurale Entzündung
Fisteln untypisch	Fisteln typisch
Leitsymptom: blutige Diarrhoe	Leitsymptom: Schmerzen, nichtblutige Diarrhoe
Abszedierung selten	Abszedierung häufig
Stenosen selten	Stenosen häufig
Kryptenabszesse typisch, Granulome fehlen	Kryptenabszesse untypisch, Granulome häufig
Aphthen untypisch	Aphthen häufig (auch in der Mundschleimhaut)
primär sklerosierende Cholangitis in einem Teil der Fälle	primär sklerosierende Cholangitis selten
pANCA	

daß gerade bei der Langzeitanwendung die gefürchteten Komplikationen wie Osteoporose, psychische Veränderungen, Vollmondgesicht und cushingoider Habitus, Steroidakne usw. drohen. Beim raschen Absetzen einer länger bestehenden Steroidtherapie kann eine Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten, die bis hin zur Addison-Krise führt. Steroide, die nach intestinaler Resorption einem hohen First-pass-Effekt in der Leber unterliegen (Abbau in inaktive Metaboliten), z.B. das Budenosid, besitzen eine topische Wirkung. Sie wirken nur am Ort der Entzündung im Intestinaltrakt. Ob diese Steroide mit topischer Wirkung in der oft problematischen Langzeittherapie mit Steroiden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Vorteile aufweisen werden, bleibt abzuwarten. Unabhängig von diesen Steroiden mit hohem First-pass-Effekt sind lokale Applikationsformen von systemisch wirksamen Steroiden in Form von Klysmen oder Schäumen bei entsprechendem Befallsmuster gut eingeführt (ein Klysma erreicht maximal die linke Flexur!).

Aminosalizylate

In der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen haben neben Glukokortikoiden 5-Aminosalizylsäurepräparate einen festen Stellenwert. Sulfasalazin ist ein Doppelmolekül, das aus einem Sulfonamidbestandteil und der 5-Aminosalizylsäure besteht. Die beiden Moleküle sind über eine 5-Azo-Verbindung miteinander verbunden, die durch die bakterielle Flora gespalten wird. Die antiinflammatorisch wirksame Substanz ist die 5-Aminosalizylsäure (5-ASA), die erst nach Freisetzung wirksam wird. Der Sulfonamidbestandteil dient im wesentlichen als Trägersubstanz. Aus dieser Tatsache wird verständlich, daß Sulfasalazin nur bei der Colitis ulcerosa und beim Morbus Crohn mit alleinigem Kolonbefall wirksam ist. Die 5-ASA moduliert den Arachidonsäurestoffwechsel und besitzt andere antiinflammatorische Eigenschaften, wie z.B. die Spaltung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten. Moderne galenische Zubereitungen enthalten 5-ASA als Monosubstanz (Mesalazin), die, durch Retardpräparationen verzögert, erst im distalen Dünndarm und Kolon freigesetzt wird. Diese Präparate besitzen sowohl bei Morbus Crohn als auch der Colitis ulcerosa im leichten und mittelschweren Schub eine therapeutische Wirksamkeit. Üblicherweise werden für die Schubtherapie Dosen von bis zu 4x1 g Mesalazin eingesetzt. Die Reduktion der Dosis erfolgt je nach klinischem Verlauf. Während die remissionserhaltende Wirkung von Sulfasalazin bzw. 5-ASA bei der Colitis ulcerosa gesichert ist, resultiert aus der Gabe von 5-ASA beim Morbus Crohn lediglich eine Senkung des Rezidivrisikos um 20–30%. Dabei profitieren insbesondere Patienten mit Ileumbefall von dieser Therapie. Weiterhin haben sich neben der oralen Anwendung bei distalem Befallsmuster auch Suppositorien und Klysmen mit Mesalazinpräparationen bewährt.

Azathioprin (6-Mercaptopurin)

Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, die auf eine Therapie mit Glukokortikoiden nicht ansprechen (therapierefraktäre Verläufe), und bei Patienten, bei denen die Steroidmedikation nicht ohne Verschlechterung der Krankheitsaktivität reduziert werden kann (steroidabhängiger Verlauf), ist die Indikation für eine Therapie mit Azathioprin als Immunsuppressivum gegeben. Azathioprin wird nach oraler Aufnahme rasch zu Mercaptopurin metabolisiert. Dessen Metabolite wirken als Purinantagonisten und hemmen so die DNA-Synthese. Die Wirkung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kommt wahrscheinlich über eine Beeinflussung der Lymphozyten und hier besonders der T-Zellen zustande, woraus eine immunsuppressive Wirkung resultiert. Azathioprin wird in einer Dosierung von 1–2 mg/kg/d eingesetzt. Die Indikation zu einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin sollte wegen der potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen streng gestellt werden. Diese schließen u.a. eine Knochenmarksuppression mit Neutropenie und die Entwicklung einer Pankreatitis ein. Die klassische Indikation für Azathioprin ist der chronisch rezidivierende Morbus Crohn, der eine kontinuierliche Steroidmedikation erfordert. Dabei kann die Medikation oft nach mehreren Wochen deutlich reduziert oder ganz abgesetzt werden. Zu beachten ist, daß die Wirkung von Azathioprin in der angegebenen Dosierung erst nach Ablauf von mehreren Wochen einsetzt und somit eine Entscheidung für eine Therapie mit Azathioprin immer eine langfristige ist.

Ernährungstherapie

Die Indikation für eine Ernährungstherapie, insbesondere die Gabe von Elementardiäten oder eine komplett parenterale Ernährung, ergibt sich bei ausgeprägter Malabsorption, enteralen Eiweißverlusten und Kachexie. Während bei der Colitis ulcerosa diese Ernährungstherapien keine Wirkung auf die Krankheitsaktivität haben, wohl aber den nutritiven

Status verbessern können, ist für den Morbus Crohn der antiinflammatorische Effekt belegt. Insbesondere bei Kindern mit Morbus Crohn wird die alleinige Ernährungstherapie eingesetzt.

Operative Therapie

Hier wird der Unterschied zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn am deutlichsten. Bei schweren und chronischen Verlaufsformen der Colitis ulcerosa besteht die Indikation zur Proktokolektomie. Moderne operative Verfahren wie die Anlage eines J-Pouches mit ileoanaler Anastomose ermöglichen vielen Patienten ein nach der Operation weitgehend normales Leben. Im weiteren Verlauf entwickeln jedoch 30–40% der Patienten im Pouch eine Entzündung (Pouchitis), die viele Charakteristika der Colitis ulcerosa aufweist. Zur OP-Entscheidung müssen die Risiken einer langdauernden medikamentösen Therapie gegen die Risiken der Operation (operationsbezogenenes Risiko, Pouchitis, Inkontinenz, psychische Belastung durch ein Stoma) sorgfältig abgewogen werden.
Bei Morbus Crohn machen Stenosen, Fisteln und/oder therapierefraktäre Verläufe eine Operation erforderlich. 50% aller Patienten mit Morbus Crohn werden wegen dieser Komplikationen innerhalb der ersten 10 Jahre nach Erstmanifestation operiert. Leider sind postoperative Rezidive häufig, so daß Rezidivoperationen notwendig sind. Man bemüht sich daher, entzündlich veränderte Darmsegmente sparsam zu resezieren, um letztlich ein Kurzdarmsyndrom zu vermeiden. Zunehmend wird neben resezierenden Verfahren bei Stenosen auch die Strikturoplastik eingesetzt.

Seltene entzündliche Darmerkrankungen

Ulcus recti simplex

Synonym: solitäres Rektumulkus
englisch: solitary rectal ulcer syndrome

Beim Ulcus recti simplex liegt eine meist solitäre Ulzeration im Rektum vor, deren Ursache eine passagere Invagination oder ein Prolaps der Rektumschleimhaut bei der Defäkation ist, die zu einer mechanischen Alteration der Mukosa führt. In der Mehrzahl der Fälle liegt eine chronische Obstipation mit Defäkationsschwierigkeiten vor, eine Hämatochezie führt dann meistens zur Diagnostik (Endoskopie, Defäkographie). Neben einer Stuhlregulation (ballaststoffreiche Diät, abführende Maßnahmen) kommen gelegentlich auch operative Verfahren zum Einsatz (Resektion, Rektopexie).

Colitis cystica profunda

Bei der Colitis cystica profunda handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung des Kolons, die durch submukosal gelegene Zysten – gefüllt mit einer gallertartigen Masse – gekennzeichnet ist. Die Erkrankung tritt vorwiegend im Rektum auf. Die Ätiologie ist nicht geklärt. Klinisch zeigt sich am häufigsten eine Hämotochezie. Therapeutisch kommt eine antiinflammatorische Therapie mit Mesalazin oder lokalen Steroiden in Betracht, selten sind chirurgische Verfahren erforderlich.

SERVICE Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Literatur

Adler G: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa. Springer, Heidelberg 1996, ISBN 3-540-60269-0

Keywords

inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, regional enteritis, solitary rectal ulcer syndrome

Ansprechpartner

Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung - DCCV e.V., Paracelsusstraße 15, 51375 Leverkusen, Tel 0214/876080, Fax 0214/8760888, E-Mail: info@dccv.de, Internet http://www.dccv.de/

Crohn-Colitis ulcerosa, Düren e.V., c/o Bernd Pfennings, Turmstr. 17, 52459 Inden, Tel 02465/3535, E-Mail crohn-colitis@gc-system.de, Internet http://www.dueren.de/shg-crohn-colitis/alarmim.htm

Hilfe bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen - CED-Hilfe e.V., Fuhlsbüttler Str. 401, 22309 Hamburg, Tel und Fax 040/6323740

Patientenliteratur

Loebert L: Magen und Darm. Beschwerden und ihre Behandlung. Trias Gesundheit kompakt, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-710-3
Alles über die häufigsten Krankheiten und Störungen. Keine Angst vor Untersuchungen. Richtig essen und trinken.

Tecker G (Hrsg): Morbus Crohn - Colitis ulcerosa. Mit der Darmerkrankung leben. Trias, Stuttgart 1989, ISBN 3-89373-058-3

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Fischbach W: Therapiekonzepte Morbus Crohn, Colitis ulcerosa. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-106711-X

Reeders JWAJ, Rosenbusch G: Clinical Radiology and Endoscopy of the Colon. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-116201-5

Tytgat GNJ, Mulder CJJ: Endoskopie bei Magenerkrankungen, Darmerkrankungen und Lebererkrankungen. Thieme, Stuttgart 1990, ISBN 3-13-739501-1

3.9 Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse*

Markus M. Lerch

Die Bauchspeicheldrüse liegt im oberen Retroperitoneum und sezerniert über ihr Gangsystem am Tag 2–3 Liter eines eiweißreichen Verdauungssekrets in den Dünndarm. Die wichtigsten Erkrankungen des Pankreas sind die akute und chronische Pankreatitis, die benignen und malignen Tumoren der Bauchspeicheldrüse sowie die angeborenen Ganganomalien und die genetischen Pankreaserkrankungen (Mukoviszidose und hereditäre Pankreatitis). Auf die Erkrankungen des endokrinen Pankreas und den Diabetes mellitus wird an anderer Stelle eingegangen.

Angeborene Anomalien

Ganganomalien des Pankreas entstehen durch eine fehlende oder unvollständige Verschmelzung der dorsalen und ventralen Pankreasanlage während der Embryonalentwicklung. Diese Schlußstörungen können zu einem Ringpankreas (Pancreas anulare) oder einem Pankreas mit zwei getrennten Gangsystemen (Pancreas divisum) führen.

Pancreas anulare

Synonym: Ringpankreas
englisch: annular pancreas

Ätiopathogenese

Bei einer fehlenden oder unvollständigen Verschmelzung der beiden Pankreasanlagen in der Embryonalentwicklung, aus denen der Ductus Wirsungianus und der Ductus Santorini hervorgehen, kann es zu einer ringförmigen Umschließung des Duodenums durch Pankreasgewebe kommen (s. Abb. 3.87). In der Folge entsteht eine Stenose des Duodenums mit Erbrechen, Ulzerationen und Gedeihstörungen schon bei Neugeborenen. Die klinischen Symptome können dabei sehr unterschiedlich ausgeprägt sein, sie hängen vom Grad der Duodenalstenose ab. Das Pancreas anulare tritt gehäuft bei Trisomie 21 sowie in Kombination mit anderen embryonalen Fehlbildungen auf.

Diagnostisches Vorgehen

Beim Neugeborenen müssen Erbrechen und Gedeihstörungen an ein Pancreas anulare denken lassen. Differentialdiagnostisch kommen andere Fehlbildungen und Atresien im oberen Gastrointestinaltrakt in Frage. Beim Erwachsenen kann das Pancreas anulare gelegentlich auch als Raumforderung im Pankreaskopfbereich oder wie eine Pankreatitis in Erscheinung treten. Beweisend für die Schlußstörung der Pankreasgangsysteme ist die endoskopisch-retrograde Pankreatikographie (ERP).

Therapeutisches Vorgehen

Verursacht das Pancreas anulare die Symptome einer Duodenalstenose, dann ist die Therapie der Wahl die chirurgische Beseitigung der ringförmigen Einengung des Duodenums durch das Pankreasgewebe. Findet sich das Pancreas anulare beim Erwachsenen als Zufallsbefund und ist die exokrine Pankreasfunktion nicht beeinträchtigt, dann ist keine Therapie erforderlich.

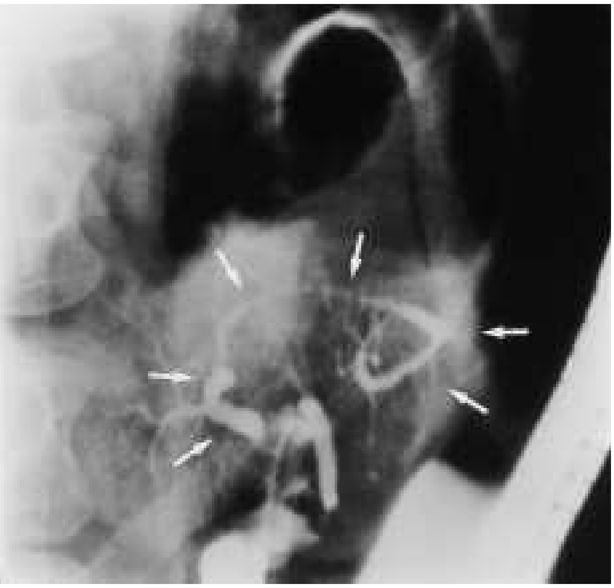


Abb. 3.87 Pancreas anulare – Konstrastmitteldarstellung bei der ERCP; Pfeile: charakteristische ringförmige Umschlingung des Duodenums durch den Pankreasgang

Pancreas divisum

Ätiopathogenese

Das Pancreas divisum entsteht ebenfalls durch eine Fusionsstörung der beiden Pankreasanlagen während der Embryogenese. Dabei ist zwar die ventrale Anlage regelrecht um das Duodenum rotiert, die beiden Gangsysteme sind aber nicht miteinander verschmolzen. Die Folge ist deshalb nicht eine Einengung des Dünndarms, sondern eine getrennte Drainage des ventralen Pankreaskopfes über den kurzen Ductus Wirsungianus (s. Abb. 3.88) und die Hauptpapille und des dorsalen Pankreaskopfes sowie des Korpus und Schwanzes

* Ein Teil der Abbildungen wurde von Prof. B. Kramann und Dr. C. Moser, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar, zur Verfügung gestellt.



Abb. 3.88 Pancreas divisum; Pfeil: Bei der Kontrastmitteldarstellung des Gangsystems über die Hauptpapille füllt sich im Pankreaskopf nur der kleine Ductus Wirsungianus mit seinen Nebenästen; Pankreaskorpus und -schwanz werden vom Ductus Santorini über die Nebenpapille (hier nicht dargestellt) drainiert

über den Ductus Santorini und die Nebenpapille. Diese Fehlbildung ist relativ häufig und kommt im Sektionsgut in 3–5% aller Fälle vor. Ihre klinische Bedeutung ist bis heute umstritten, und es ist nicht gesichert, ob das Vorliegen eines Pancreas divisum ein erhöhtes Risiko für die Entstehung der akuten oder chronischen Pankreatitis darstellt.

Diagnostisches Vorgehen

Bei der retrograden Darstellung der Pankreasgangsysteme lassen sich nicht nur die getrennten Gangsysteme darstellen und damit das Vorliegen eines Pancreas divisum beweisen, sondern auch die Vollständigkeit der Schlußstörung (manchmal ist die Verschmelzung inkomplett) abschätzen.

Therapeutisches Vorgehen

In den meisten Fällen handelt es sich beim Pancreas divisum um eine harmlose Formvariante, die keine Therapie erfordert. In seltenen Fällen ist der Abfluß des Sekrets aus Pankreasschwanz, Korpus und dorsalem Kopf durch den schlanken Ductus Santorini und die kleinere Nebenpapille unzureichend, so daß eine relative Stenose vorliegt. Dies kann zu rezidivierenden abdominellen Beschwerden nach opulenten Mahlzeiten führen und klinisch wie eine Pankreatitis imponieren. In solchen Fällen wurde gelegentlich und mit sehr wechselndem Erfolg versucht, die Behinderung des Abflusses über den Nebengang entweder chirurgisch zu erweitern oder mittels endoskopischer Papillotomie und Stenteinlage zu beheben.

Ektopes Pankreas

Im Sektionsgut finden sich bei 1–3% der Menschen kleine versprengte Inseln von Pankreasgewebe, die keine direkte Verbindung mehr mit dem Organ selbst haben. Diese ektopen Pankreata finden sich in 90% der Fälle entweder im Magen, Duodenum oder Jejunum, in seltenen Fällen auch in einem Meckel-Divertikel oder in der Gallenblase. Auch extraintestinale Manifestationen wurden beschrieben. Nur sehr selten führt ektopes Pankreasgewebe zu Schleimhautulzerationen oder Raumforderungen und muß chirurgisch entfernt werden.

Pankreas-Aplasie und Agenesie

Das völlige Fehlen einer Pankreasanlage während der Embryonalentwicklung ist außerordentlich selten. Es ist meist mit multiplen anderen Fehlbildungen kombiniert, wie z.B. Situs inversus, Herzfehlern und fehlender Anlage des Gehirns oder der Gallenwege. Das Pankreas wird dann durch Binde-, Fett- und Nervengewebe ersetzt. Auch ein isoliertes Fehlen entweder der dorsalen oder ventralen Pankreasanlage wurde beschrieben.

Seltene angeborene Anomalien

Im Zusammenhang mit der Trisomie D kann es zum Überwachsen des Pankreasschwanzes durch die Milz kommen. Beim seltenen Wiedemann-Beckwith-Syndrom liegt eine kongenitale Hyperplasie sowohl des exokrinen als auch des endokrinen Pankreas vor. Das dadurch stark hyperplastische Organ imponiert dann wie ein großer Pankreastumor. Während die Bildung von Pseudozysten eine häufige Begleiterscheinung der akuten und chronischen Pankreatitis ist, sind echte Zysten (Auskleidung mit Epithel) im Pankreas selten. Eine Sonderform bilden die Pankreaszysten bei der von-Hippel-Lindau-Erkrankung, einem genetischen Defekt auf Chromosom 3p, der mit der Bildung von multiplen Angiomen, Angioblastomen und Phäochromozytomen einhergeht. Bei allen hier aufgeführten Fehlbildungen handelt es sich um klinische Raritäten.

Erbkrankheiten der Bauchspeicheldrüse

Die molekularbiologischen Entdeckungen der jüngsten Zeit konnten belegen, daß einem Teil der bisher als idiopathisch eingestuften Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse definierte genetische Defekte zugrunde liegen und es sich somit um Erbkrankheiten handelt.

Mukoviszidose (Zystische Fibrose)

Die Mukoviszidose ist die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung in Mitteleuropa, sie kommt mit einer Häufigkeit von 1 : 3000 Geburten vor. Etwa 5% der Bevölkerung

sind heterozygote Merkmalsträger. Genetisch liegen der Mukoviszidose mehr als 800 mögliche Mutationen zugrunde, die alle das Gen für den Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator (CFTR) betreffen. Bei 70% der Erkrankten liegt die Mutation CFTR Delta F 508 vor. Dieses Gen auf dem langen Arm von Chromosom 7 kodiert für einen transmembranären Chloridkanal. Ein Defekt dieses Chloridkanals führt zu einer gesteigerten NaCl-Ausscheidung von serösen Drüsen und einer Eindickung des Sekrets in muzinösen Drüsen. Die daraus resultierenden Symptome betreffen vor allem das Bronchialsystem, die intrahepatischen Gallenwege und das Pankreas. Der chronische Stau zähen Schleims im Pankreas führt aber über 5–10 Jahre zu einer progressiven Degeneration der Bauchspeicheldrüse mit zunehmender exokriner, später zum Teil auch endokriner Insuffizienz. Untersuchungen aus jüngster Zeit konnten belegen, daß bei ⅓ der Patienten mit idiopathischer chronischer Pankreatitis ebenfalls Mutationen in einem Allel des CFTR vorliegen. Diese Patienten haben weder eine Mukoviszidose noch eine pulmonale Funktionseinschränkung noch einen pathologischen Schweißtest, entwickeln aber im Durchschnitt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr eine chronische Pankreatitis.

Hereditäre Pankreatitis

Die hereditäre Pankreatitis ist eine autosomal-dominante Erbkrankheit mit einer Penetranz von 80%. Der genetische Defekt betrifft das Trypsinogen-Gen auf Chromosom 7 q35; bisher wurden zwei verschiedene, mit der Erkrankung assoziierte Punktmutationen identifiziert (R117 H und N21 I). Die Betroffenen leiden unter rezidivierenden Schüben einer akuten Pankreatitis, die oft schon in der Kindheit beginnen. Später entwickelt sich eine chronische Pankreatitis mit exokriner und endokriner Insuffizienz, die sich pathomorphologisch nicht von einer chronischen Pankreatitis anderer Genese unterscheiden läßt. Der wichtigste Unterschied zu anderen Verlaufsformen der chronischen Pankreatitis liegt in dem deutlich erhöhten Pankreaskarzinomrisiko (40% bis zum 70. Lebensjahr). Die in Frage kommenden Mutationen werden in spezialisierten Zentren heute routinemäßig nachgewiesen, besonders im Hinblick auf die genetische Beratung betroffener Familien.

Shwachman-Diamond-Syndrom

Dieses sehr seltene, autosomal-rezessiv vererbte Krankheitsbild ist durch einen progressiven Ersatz der exokrinen Pankreaszellen durch Fettgewebe im Kindesalter gekennzeichnet. Während die neuroendokrinen Inseln und das Pankreasgangsystem normal ausgebildet sind, vergrößert sich das Organ durch das eingelagerte Fett auf das bis zu Vierfache. In Kombination mit der resultierenden Pankreasinsuffizienz treten Knochenmarkdysfunktionen, Leukämien, Skelettfehlbildungen und Zwergwuchs auf.

Hämochromatose

Siehe Abschnitt Hepatologie.

Entzündliche Erkrankungen

Akute Pankreatitis

Synonym: akute Bauchspeicheldrüsenentzündung
englisch: acute pancreatitis

Auf einen Blick

- bei der akuten Pankreatitis handelt es sich um eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die meist keine infektiöse Ursache hat und die in den meisten Fällen durch Gallensteine oder übermäßigen Alkoholgenuß verursacht ist
- die Diagnose der akuten Pankreatitis basiert seit 1929 auf zwei einfachen Kriterien: einer charakteristischen klinischen Symptomatik und einer deutlich erhöhten Amylaseaktivität im Serum; weit schwieriger ist die korrekte Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung oder die Beurteilung der damit assoziierten Komplikationen
- trotz erheblicher Verbesserungen der allgemeinen Intensivtherapie verläuft die Erkrankung, abhängig vom Schweregrad, in 1–15% der Fälle tödlich; eine spezifische Therapie ist nicht bekannt
- für die schwere, Gallenstein-induzierte Pankreatitis hat sich eine rasche endoskopische Intervention zur Entfernung von eingeklemmten Steinen und zur Wiederherstellung der Pankreassekretion und des Gallenabflusses bewährt

Grundlagen

Epidemiologie

Die akute Pankreatitis ist eine relativ häufige gastroenterologische Erkrankung. Die Inzidenz der Neuerkrankungen liegt bei 10–46 : 100000 pro Jahr, die Krankheit betrifft somit ca. 2% des klinischen Krankengutes. Bei der unkomplizierten ödematösen Pankreatitis liegt die Letalität unter 1%, während die komplizierten nekrotisierenden Verlaufsformen mit einer Sterblichkeit von 10–24% belastet sind.

Ätiopathogenese

80% der Fälle von akuter Pankreatitis sind entweder durch Gallensteine (s. Plus 3.45) oder übermäßigen Alkoholgenuß verursacht. Über die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Alkohol und Pankreatitis ist bis heute wenig bekannt und gesichert (Hypothesen siehe Kapitel chronische Pankreatitis). Anders als bei der Entwicklung einer äthyltoxischen Leberzirrhose ist die Menge des täglich konsumierten Alkohols und die Dauer des Alkoholabusus bis zum Auftreten der Pankreatitis sehr viel variabler und offenbar auch von geographischen und genetischen Faktoren abhängig. Einige Untersucher vertreten die Hypothese, daß es sich bei einer alkoholinduzierten Pankreatitis praktisch immer um einen akuten Schub einer chronischen Erkrankung handelt. Neben Alkohol und Gallensteinen kommen eine ganze Reihe von metabolischen, infektiösen und auch medikamentösen Ursachen für die Auslösung einer akuten Pankreatitis in Frage (s. Tab. 3.67). Diese Ursachen sind zum Teil von ungesi-

Tab. 3.67 **Akute Pankreatitis – Seltene Ursachen**

selten
- Trauma
- Neoplasien
- Anatomische Ganganomalien
- Hyperlipidämie (Typ I, IV)?
- Hyperparathyreoidismus?
- Pilzvergiftung (α-Amanitin)

infektiös
- Salmonellen
- Typhus
- Mykoplasmen
- Leptospiren
- Lues
- Mumps
- Virushepatitis
- Zytomegalie-Virus
- Coxsackie B
- HIV
- Ascaris lumbricoides
- Clonorchis sinensis
- Fasciola hepatica

medikamentös

gesicherte Berichte
- Cholinesterasehemmer
- Kalzium
- 2',3'-Dideoxyinosine
- Östrogene
- L-Asparaginase
- Salizylate
- Thiaziddiuretika
- Valproinsäure

unbestätigte Beobachtungen
- Tuberkulostatika
- Azathioprin
- Biguanide
- Cisplatin
- Ciclosporin A
- Schleifendiuretika
- 6-Mercaptopurin
- Metronidazol
- Pentamidin
- Steroide
- Sulfonamide
- Tetrazykline
- Vinca-Alkaloide

cherter klinischer Bedeutung. Häufig ließ sich in den berichteten Fällen keine andere Ursache finden, und bei den vermuteten medikamentösen Auslösern konnte eine Reexposition aus ethischen Gründen nicht erfolgen. Im klinischen Alltag sollte nicht vergessen werden, daß diese möglichen Auslöser der Pankreatitis statistisch von äußerster Seltenheit sind.

PLUS

3.45 Pathogenese der akuten Pankreatitis bei Gallensteinen

Über die Mechanismen, die bei der Auslösung der akuten Pankreatitis durch Gallensteine eine Rolle spielen, bestand lange Unsicherheit. Im Jahre 1901 veröffentlichte der Pathologe Eugene Opie zwei sich widersprechende Hypothesen zur Pathogenese der biliären Pankreatitis. Die zweite, sogenannte„common channel theory" besagt, daß hinter einem an der Papille eingeklemmten Gallenstein eine Verbindung zwischen dem Pankreasgang und dem Ductus choledochus entsteht. Durch diesen „common channel" könnte Galle retrograd in das Pankreas fließen und dort durch seine detergente Wirkung die Pankreatitis auslösen. Wir wissen heute durch eine ganze Reihe experimenteller und klinischer Beobachtungen, daß ein Reflux von Galle ins Pankreas für die Auslösung der Pankreatitis weder erforderlich noch wahrscheinlich ist. Opies frühere und weniger bekannte Hypothese, die besagt, daß ein Abflußhindernis der Pankreassekretion die Pankreatitis auslöst, ist nach heutigem Kenntnisstand die am ehesten zutreffende Erklärung für die Pathogenese der biliären Pankreatitis. Bis vor kurzem wurde bei etwa 15–20% der Patienten mit akuter Pankreatitis keine auslösende Ursache gefunden und diese Erkrankungsfälle demzufolge als idiopathisch bezeichnet. Zwei klinische Studien haben jetzt dokumentiert, daß sich in 70% dieser Fälle kleine Gallensteine oder Sludge der Gallenblase nachweisen lassen. Vermutlich lag bei diesen Patienten also eine biliäre Pankreatitis vor. Die Tatsache, daß eine Sanierung der Gallenwege die Rezidivhäufigkeit der Pankreatitis signifikant reduziert, spricht ebenfalls für eine biliäre Genese im Zusammenhang mit der bisher eher unterschätzten Mikrolithiasis.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Kardinalsymptome sind:
- Übelkeit
- Erbrechen
- Abdominalschmerzen

Diagnostisches Vorgehen

Körperliche Untersuchung

Die Schmerzen sind in etwa der Hälfte der Fälle im Epigastrium lokalisiert, wobei eine Ausstrahlung in den Rücken eher die Regel als die Ausnahme ist. Bei der klinischen Untersuchung lassen sich die Schmerzen in 20% auch im linken phrenikokostalen Winkel (Mallet-Guy-Zeichen) oder am Rücken im linken kostovertebralen Winkel (Mayo-Robson-Zeichen) lokalisieren. Das Abdomen ist palpatorisch meist nicht hart sondern von gummiartiger Konsistenz. Zeichen der Peritonitis bei Aufnahme sind selten, da sich der Beginn der Erkrankung vollständig im Retroperitoneum abspielt. Dagegen kommt es oft schon in der Frühphase zu einer reflektorischen Paralyse einzelner Darmabschnitte oder sogar zum Vollbild des paralytischen Ileus (s. Abb. 3.89). Ein klinisch frühes Zeichen hierfür (oft vor Änderung der Darmgeräusche) ist das geblähte Abdomen der Patienten und der tympanische Klopfschall über dem Colon transversum (Goblet-Guyot-Zeichen). Wegen des bei der Pankreatitis häufig



Abb. 3.89 Ileus bei akuter Pankreatitis, die Abdomenleeraufnahme zeigt einen Ileus mit deutlich dilatiertem Kolon (Asterisks)

linksseitigen Pleuraergusses sollte immer auch eine sorgfältige Untersuchung des Thorax erfolgen.

Bauchwand-Ekchymosen

Bei der hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis kommt es gelegentlich zu verschiedenartigen Ekchymosen an der Bauchwand. Diese haben charakteristische Lokalisationen, sind insgesamt selten und jeweils nach ihren Erstbeschreibern benannt. Obwohl sie meist nur bei schwerer Pankreatitis beobachtet werden, sind Bauchwand-Ekchymosen weder ein sicherer Indikator für die Prognose des Patienten, noch sind sie für die akute Pankreatitis spezifisch, denn sie werden zum Beispiel auch bei Ruptur von Ovarialzysten oder ektopischer Schwangerschaft beobachtet.

Laboruntersuchungen

Etwa 80–90% aller Erkrankungsfälle lassen sich, bei Vorliegen klinischer Symptome, allein durch Bestimmung der Serumamylase eindeutig diagnostizieren. Meist wird eine Erhöhung auf das Dreifache der oberen Norm als Grenzwert angenommen (z.B. > 360 U/l). Die zusätzliche Bestimmung der pankreasspezifischen Isoamylase (beim Gesunden entstammen ⅔ der Serumamylase den Speicheldrüsen, und nach jeder oralen Endoskopie steigt dieser Anteil) oder die Bestimmung der Urinamylase bieten keine Vorteile. Zu beachten sind falsch-niedrige Serumamylaseaktivitäten bei Hyperlipidämie und falsch-positive Messungen bei Niereninsuffizienz oder Makroamylasämie. Die deutlich pankreasspezifischere Serumlipase (nur geringe Mengen Lipase werden im Magen synthetisiert) scheint die Sensitivität der Diagnostik noch um einige Prozent zu erhöhen. Andere Pankreasenzyme wie Trypsin, Chymotrypsin, Elastase und Phospholipase A2 haben sich in der klinischen Routine nicht durchgesetzt.

Es gibt dokumentierte Fälle einer akuten Pankreatitis, bei denen eine normale oder nur gering erhöhte Serumamylase gemessen wurde. Hierbei handelt es sich meist um Patienten mit einer langjährigen chronischen Pankreatitis, bei denen im akuten Schub, trotz des Vorliegens von Nekrosen, keine Amylase mehr aus dem Pankreas freigesetzt wird. In einzelnen Fällen mit normaler Serumamylase kann auch eine vollständige Zerstörung des Pankreas bei schwerer akuter Nekrose (Pankreas-Apoplex) vorliegen, wenn die Enzymbestimmung erst einige Tage nach dem Beginn der Erkrankung erfolgt. Normale Serumenzyme schließen bei passender klinischer Symptomatik eine akute Pankreatitis zwar nicht vollständig aus, machen sie jedoch extrem unwahrscheinlich, während eine signifikante Erhöhung von Amylase oder Lipase die Diagnose der akuten Pankreatitis hochwahrscheinlich werden läßt.

Laborchemische Prognoseparameter

Zwar erlauben angestiegene Amylase und Lipaseaktivitäten im Serum die Stellung der Diagnose akute Pankreatitis, die absolute Höhe ihrer Aktivität läßt jedoch keinerlei Rückschluß auf den Schweregrad der Erkrankung zu. Um die Unterscheidung zwischen einer leichten ödematösen und einer schweren nekrotisierenden Pankreatitis schon frühzeitig zu treffen, haben sich sogenannte Prognoses-Scores (s. Tab. 3.68) sowie der Verlauf des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum bewährt.

Laborchemische Verlaufsparameter

Eine ganze Reihe von laborchemischen Parametern, die zur Diagnose Pankreatitis nicht beitragen, werden dennoch bei dieser Erkrankung in regelmäßigen und zum Teil sehr engmaschigen Abständen kontrolliert. Hierzu gehören das Blutbild, die Gerinnung, Elektrolyte, Nierenretentionswerte, Albumin, Blutzuckertagesprofil und die arterielle Blutgasanalyse. Sinn dieser Bestimmungen ist die frühzeitige Erkennung charakteristischer systemischer Komplikationen der Pankreatitis. Dies bezieht sich vor allem auf die Niereninsuffizienz, die respiratorische Insuffizienz sowie die metabolische und Elektrolytentgleisung. Die Kontrolle des zentralvenösen Druckes (ZVD) erlaubt eine Einschätzung der sehr häufig auftretenden Hypovolämie.

Bildgebende Diagnostik

Sonographie: Bei den bildgebenden Verfahren zur Diagnose der akuten Pankreatitis steht heute die Sonographie an erster Stelle. Die Sensitivität der Methode ist der des CT deut-

Tab. 3.68 **Akute Pankreatitis – Ranson-Score**

bei Aufnahme
- Alter > 55 Jahre
- Leukozyten > 16 G/l
- Serumglukose > 200 mg/dl
- LDH > 350 U/l
- GOT > 250 U/l

nach 48 Stunden
- Hämatokritabfall > 10% des Ausgangswertes
- Harnstoffanstieg > 5 mg/dl
- Serumkalzium < 2 mmol/l
- pO_2 < 60 mmHg
- BE > 4 mEq
- Flüssigkeitssequestration > 6 l

Bewertung: schwerer Verlauf bei mindestens 3 positiven Zeichen

lich unterlegen und liegt bei nur etwa 60%. Die früheste und unspezifischste Veränderung besteht in einer diffusen Vergrößerung des Organs. Weitaus diagnoseweisender sind echoarme Bezirke im Pankreas, wobei meist zwischen nekrotischen oder ödematös veränderten Gewebsbezirken nicht unterschieden werden kann. Auch Tumoren des Pankreas und atypische Zysten können wie Nekroseareale imponieren. Ein Flüssigkeitssaum um die Bauchspeicheldrüse ist wahrscheinlich der sicherste diagnostische Befund bei der akuten Pankreatitis. Eine häufig beim Ultraschall entdeckte Differentialdiagnose ist die chronische Pankreatitis mit ihren charakteristischen Parenchymveränderungen und Verkalkungen. Eine weitere Domäne der Sonographie ist die Beurteilung der Gallenblase und Gallenwege und somit der Nachweis einer biliären Ursache der Pankreatitis.

Konventionelles Röntgen: Wegen der häufigen pulmonalen Komplikationen der akuten Pankreatitis ist bei allen Verdachtsfällen eine Thoraxaufnahme in zwei Ebenen unerläßlich. Ähnliches gilt für die Leeraufnahme des Abdomens (im Stehen, in Rechtsseitenlage und ggf. in Rückenlage mit sagittalem Strahlengang). Zwar ist die Sonographie bei der Identifizierung von Pankreasverkalkungen deutlich sensitiver, aber subphrenische oder retroperitoneale Luftansammlungen, das Ausmaß einer segmentalen oder generalisierten Darmatonie und gelegentlich auch von Nekrosearealen ummauerte Dünndarmsegmente lassen sich in der konventionellen Röntgenaufnahme oft leichter beurteilen als beim Ultraschall.

Computertomographie: Zur Stellung der Diagnose akute Pankreatitis wird das CT nur in Ausnahmefällen benötigt. Zur Beurteilung des Schweregrades, der Differenzierung zwischen leichter, ödematöser und hämorrhagisch-nekrotisierender Verlaufsform sowie zur Abschätzung der Ausdehnung von lokalen Nekrosen und extrapankreatischen Komplikationen ist sie heute der Goldstandard. Die Sensitivität der kontrastmittelverstärkten CT liegt bei der Pankreatitis bei etwa 90% und wird von keiner anderen Methode übertroffen. Es gilt grundsätzlich, daß die Untersuchung wenn möglich nach Gabe eines oralen Kontrastmittels zur besseren Abgrenzung der intestinalen Strukturen und unter Gabe eines intravenösen Kontrastmittels (150–180 ml, 2–3 ml/s) durchgeführt werden sollte. Zur Differenzierung ödematöser von nekrotischen Arealen im Pankreas, zur Beurteilung vaskulärer und extrapankreatischer Komplikationen und selbst gelegentlich für die sichere Stellung der Diagnose akute Pankreatitis ist ein CT ohne i. v.-Kontrast zu häufig wertlos, um seinen Einsatz zu rechtfertigen. Im kontrastverstärkten CT lassen sich Form- und Größenveränderungen des Pankreas sowie ödematöse und entzündliche Veränderungen mit großer Treffsicherheit identifizieren (s. Abb. 3.90). Bei leichter, unkomplizierter Pankreatitis und gleichzeitig guter sonographischer Beurteilbarkeit kann auf ein CT verzichtet werden.

Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP): Die endoskopisch-retrograde Darstellung von Gallen- und Pankreasgang trägt zur Diagnosestellung akute Pankreatitis oder zur Abschätzung des Schweregrades nichts bei. Im Rahmen dieses Krankheitsbildes wird sie deshalb fast ausschließlich zur Klärung des klinischen Verdachtes auf eine biliäre Pankreatitis und mit dem klaren therapeutischen Ziel eingesetzt, vermutete Gallenwegsteine mittels endoskopischer Papillotomie und Extraktion zu entfernen. Die ERCP (besser ERC, da es für eine Darstellung des

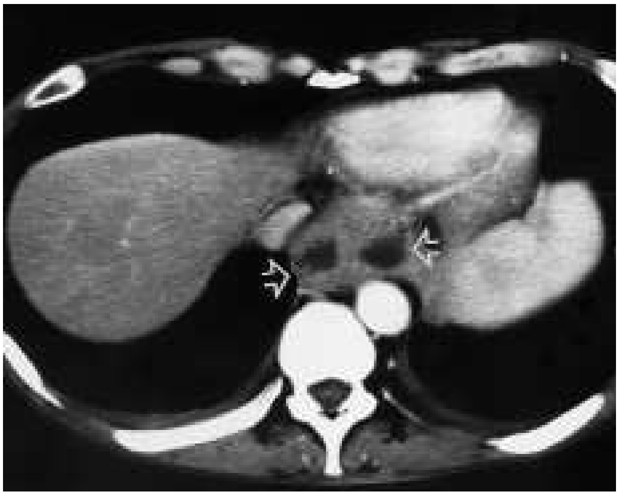


Abb. 3.90 Fußballgroße Pseudozyste bei akuter Pankreatitis; Pfeile: durch das Zwerchfell hindurchreichende thorakale Anteile der Pseudozyste (CT)

Pankreasganges praktisch nur bei traumatischer Verletzung des Pankreas und bei Verdacht auf Pankreasgangruptur eine Indikation gibt) wird deshalb im Abschnitt über die Therapie der akuten Pankreatitis behandelt.

Differentialdiagnose

Die folgenden Erkrankungen sind entweder von einer der akuten Pankreatitis ähnlichen Symptomatik begleitet, oder sie können mit einer Erhöhung der Serumamylase einhergehen:

- Ulkusperforation
- mechanischer Ileus
- Mesenterialinfarkt
- Hinterwandinfarkt
- Aortenaneurysmen
- Mesenterialvenenthrombose
- Milzinfarkt
- ektopische Schwangerschaft
- Cholezystitis/Gallenkolik
- Porphyrie
- hereditäres Angioödem
- Heroinabusus
- Intoxikation (E 605, Paraquat, Thallium)
- Mumps, Makroamylasämie, Zustand nach Endoskopie
- Peritonitis
- Kolondivertikulitis

Komplikationen

Kardiovaskuläre Komplikationen

Die häufigste kardiovaskuläre Komplikation im Rahmen einer akuten Pankreatitis ist der hypovolämische Schock, der sich meist durch eine rechtzeitige und entschlossene Flüssigkeitssubstitution (oft > 10 l Flüssigkeitsbedarf in 24 h) erfolgreich behandeln läßt. Rein kardiale Komplikationen sind bei der akuten Pankreatitis selten, sie werden überwiegend bei Patienten mit vorbestehender Herzkrankheit beobachtet. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten gelegentlich die bei der akuten Pankreatitis auftretenden unspezifischen EKG-Veränderungen.

Renale Komplikationen

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen der akuten Pankreatitis ist die Niereninsuffizienz. Meist handelt es sich um ein prärenales Nierenversagen, das sich durch ausreichende Flüssigkeitssubstitution rasch und erfolgreich beheben läßt. Bei schwerem Verlauf einer akut nekrotisierenden Pankreatitis kommt es gelegentlich auch zu einem intrarenalen akuten Nierenversagen, was sodann eine Indikation zur intermittierenden Hämodialyse oder zur kontinuierlichen Hämofiltration darstellt.

Pulmonale Komplikationen

Die Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz gilt als die häufigste systemische Komplikation einer akuten Pankreatitis (20–70% je nach Studie und Schweregrad). Die Pathophysiologie dieser Komplikation ist nicht sicher geklärt. Wichtig und von therapeutischer Konsequenz ist die Röntgenaufnahme der Lunge, um zwischen einem pankreatogenen Pleuraerguß (ggf. Punktion), einer bakteriellen Pneumonie (antibiotische Therapie) oder einer Schocklunge im Rahmen des Adult-respiratory-distress-Syndroms (ARDS) zu unterscheiden.

Metabolische Komplikationen

Bei komplizierten Verläufen der akuten Pankreatitis kann es zu erheblichen Elektrolytverschiebungen kommen. Die häufigste Veränderung betrifft den Kaliumhaushalt, der sich im Rahmen einer Säure-Basen-Entgleisung (meist metabolischer Azidose), einer Niereninsuffizienz oder einer diabetischen Stoffwechsellage verändern kann. Das Auftreten einer Hypokalzämie wird als prognostisch ungünstiges Zeichen gewertet. Meist ist die Hypokalzämie Ausdruck eines Albuminmangels (Reduktion des proteingebundenen Kalziums).

Gerinnungsstörungen

Eine mögliche pathophysiologische Ursache für die Organkomplikationen während der schweren akuten Pankreatitis ist die lokale Aktivierung der Gerinnungskaskade durch freigesetzte Proteasen. Dies könnte im Rahmen einer umschriebenen intravasalen Koagulation Ursache der respiratorischen und renalen Insuffizienz sein. Für diesen Zusammenhang spricht der gelegentlich beobachtete Abfall von Antithrombin III, Fibrinogen, Faktor VIII und der Thrombozytenzahl bei der Pankreatitis. Eine disseminierte intravasale Gerinnung (Verbrauchskoagulopathie) ist bei der akuten Pankreatitis dagegen extrem selten, sie kommt praktisch nur im Rahmen einer begleitenden gramnegativen Sepsis vor. Die empfohlenen klinischen und laborchemischen Verlaufsparameter für Patienten mit kompliziertem Verlauf einer akuten Pankreatitis sind in Tabelle 3.69 zusammengefaßt.

Spätkomplikationen

Während die Maßnahmen der allgemeinen Intensivtherapie zu einer drastischen Senkung der Frühletalität bei nekrotisierender Pankreatitis geführt haben, sind Spätkomplikationen (2–3 Wochen nach Beginn) der Erkrankung heute die häufigste Todesursache. Die wichtigsten und bedrohlichsten Spätkomplikationen sind die infizierte Nekrose und der Pankreasabszeß. Beide Komplikationen erfordern nach heutigem Kenntnisstand eine chirurgische Nekrosektomie und Lavage.

Seltene Organmanifestationen

Selten finden sich bei der klinischen Untersuchung von Patienten mit akuter Pankreatitis Veränderungen der Haut (subkutane Fettgewebsnekrosen oder Pannikulitis) oder im Bereich der Retina (Purtscher-Retinopathie). Die zerebrale Beteiligung bei akuter Pankreatitis ist meist von unspezifischen zentralnervösen Symptomen begleitet und von anderen ZNS-Erkrankungen schwer abzugrenzen. So wurden bei der pankreatischen Enzephalopathie Störungen der Wahrnehmung, des Denkens (formal und inhaltlich) und Fühlens sowie eine Vielzahl neurologischer Ausfallerscheinungen berichtet. Das Vollbild von Koma oder Delir bereitet besonders im Zusammenhang mit einer alkoholinduzierten Pankreatitis differential-diagnostische Schwierigkeiten, weil diese auch bei der akuten Intoxikation und beim Entzugsdelir vorkommen.

Tab. 3.69 **Akute Pankreatitis – Klinische Zeichen und laborchemische Untersuchungen, die auf Komplikationen hinweisen**

klinische Verlaufsparameter
- Puls
- Atmung
- Blutdruck
- Temperatur
- Urinausscheidung
- Zentralvenendruck
- abdomineller Tastbefund
- pulmonaler Auskultationsbefund

laborchemische Verlaufsparameter
- Blutbild (Leuko, Thrombo, Hb, Hkt)
- Gerinnung (PTT, Quick, ggf ATIII)
- Blutgasanalyse
- K^+, Na^+, Ca^{++}
- Kreatinin, Harnstoff
- Albumin
- Blutzuckertagesprofil
- Serumamylase
- C-reaktives Protein

Therapie

Da es keine spezifische Behandlung für die akute Pankreatitis gibt, kommt bei den meisten Patienten eine Basistherapie zum Einsatz. Darüber hinaus werden die auftretenden Komplikationen renaler, pulmonaler, gerinnungsphysiologischer oder septischer Genese gezielt behandelt.

Standardisierte Basistherapie

Stationäre Einweisung

Da es zum Zeitpunkt des Beginns der Erkrankung sehr schwierig ist, zwischen der Mehrzahl der Patienten mit leichtem und unkompliziertem Verlauf (etwa 80%) und denjenigen Patienten mit einem schweren, durch zahlreiche Organkomplikationen gefährdeten Verlauf (etwa 20%) zu unterscheiden, muß jeder Patient mit akuter Pankreatitis stationär eingewiesen werden.
Als Indikation für die Verlegung auf eine Intensivüberwachungsstation können gelten:
- Hinweise auf 3 oder mehr Organkomplikationen im Ranson-Score
- das Vorliegen einer extrapankreatischen Komplikation (z. B. respiratorische oder renale Insuffizienz)
- der Nachweis von Pankreasnekrosen im Konstrastmittelverstärkten CT

Nahrungskarenz

Nahrungkarenz hat sehr wahrscheinlich einen positiven Effekt auf die Entstehung und Progredienz des bei der Pankreatitis häufigen Subileus oder paralytischen Ileus. Zudem empfinden viele Patienten die Nahrungskarenz als subjektive Erleichterung für ihre Übelkeit, ihr Erbrechen und ihre Schmerzen. Auf den Verlauf der Pankreatitis selbst hat die Nahrungskarenz wahrscheinlich keinen Einfluß. Die parenterale Ernährung und die enterale Sondenernährung gelten deshalb heute als gleichwertig, wobei in neueren Studien bei der Behandlung von Patienten mit akuter Pankreatitis der enteralen Ernährung über eine Jejunalsonde sogar Vorteile zugeschrieben werden.

Magensonde

Die Plazierung einer Magensonde dient nur zur Prophylaxe und Therapie eines paralytischen Ileus, sie hat auf den Verlauf der Pankreatitis keinen direkten Einfluß. Eine Dauerabsaugung des Magensaftes ist weder erforderlich noch sinnvoll.

Ulkus- und Gastritis-Prophylaxe

Bei Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis, besonders unter intensivmedizinischer Betreuung oder maschineller Beatmung, ist eine Ulkusprophylaxe sinnvoll. Üblicherweise werden hierfür Histamin-2-Antagonisten, Sucralfat oder auch Protonenpumpenhemmer eingesetzt. Bei leichten Verlaufsformen der Pankreatitis ist eine Ulkus- oder Gastritis-Prophylaxe nicht erforderlich.

Kostaufbau

Die Entscheidung, zu welchem Zeitpunkt ein oraler Kostaufbau begonnen werden sollte, hängt überwiegend vom Befinden des Patienten ab. Klinische Untersuchungen zu dieser Frage gibt es nicht. Als Richtlinie kann gelten, daß

- 1. keine Organkomplikation der Pankreatitis (mehr) vorliegen darf
- 2. der Patient ohne Schmerzmittel beschwerdefrei sein sollte
- 3. kein Risiko für die Entstehung eines Ileus vorliegen darf (z. B. regelmäßiger Stuhlgang, Darmgeräusche, Flatus)
- 4. die Serumenzyme (Amylase und Lipase) eine abfallende Tendenz zeigen sollten

Eine vollständige Normalisierung der Pankreasenzyme im Serum muß für den Kostaufbau nicht abgewartet werden. Ein vorübergehender Anstieg von Amylase und Lipase im Serum bei Beginn des oralen Kostaufbaus ist nicht ungewöhnlich und kein Grund, den Patienten wieder parenteral zu ernähren, sofern er beschwerdefrei bleibt. Nur bei erneuter Schmerzsymptomatik sollte der Kostaufbau vorübergehend unterbrochen werden. Begonnen wird üblicherweise mit einer leicht verdaulichen, kohlenhydratreichen und eiweißsowie fettarmen Kost. Der Aufbau bis zur gewöhnlichen Vollkost sollte in 3–6 Tagen erfolgen.

Flüssigkeitssubstitution

Die entscheidende therapeutische Maßnahme bei der Behandlung der akuten Pankreatitis (und ebenso der häufigste Behandlungsfehler) ist die ausreichende Substitution des Flüssigkeitsverlustes. Patienten mit akuter Pankreatitis sequestrieren erhebliche Flüssigkeitsmengen vor allem ins Retroperitoneum, aber auch ins Darmlumen bei Ileus, in die Pleurahöhle und in die freie Bauchhöhle (pankreatogener Aszites). Im Normalfall kann ein Flüssigkeitsbedarf von mindestens 3–4 l/d angenommen werden. In manchen Fällen müssen allerdings mehr als 10 l in 24 h substituiert werden. Eine Kontrolle des Flüssigkeitsbedarfs und der Substitution über den zentralvenösen Druck, die stündliche Urinausscheidung und den täglichen Hämatokrit ist in jedem Fall erforderlich.

Schmerztherapie

Patienten mit akuter Pankreatitis leiden oft unter stärksten viszeralen Schmerzen. Deshalb ist eine ausreichende Analgesie eines der wichtigsten und oft dringlichsten Behandlungsziele. Eine Reihe von Schmerzmitteln, vor allem aus der Gruppe der Morphinanaloge, haben sich hierfür bewährt (z. B. Pentazocin, Buprenorphin, Pritramid und Pethidin). Die früher geäußerte Befürchtung, daß diese Analgetika zu einer therapeutisch ungünstigen Kontraktion der Duodenalpapille führen könnten, haben sich zum Teil nicht bestätigt oder sind ohne klinische Relevanz. Die in Deutschland und der Schweiz weitverbreitete Behandlung von Schmerzen bei akuter Pankreatitis mittels Infusion von Procainhydrochlorid (Novocain, 2 g/24 h) hat sich international nicht durchgesetzt, und ihre Wirksamkeit ist durch keine klinische Studie belegt. Ein neues und sehr effektives Verfahren zur Behandlung der Schmerzen bei akuter Pankeatitis ist die Periduralanalgesie, die bei hoher Anlage (Interspinalraum Th 7–10) zusätzlich eine sehr gute Ileusprophylaxe darstellt.

Zusatztherapie bei Auftreten von Komplikationen

Renale Komplikationen

Eine der häufigsten Komplikationen der akuten Pankreatitis ist die Niereninsuffizienz. Meist handelt es sich um ein prärenales Nierenversagen, das sich durch ausreichende Flüssigkeitssubstitution rasch und erfolgreich beheben läßt. Bei persitierendem Nierenversagen trotz ausreichender Flüssigkeitssubstitution sollte die Indikation zur intermittierenden Hämodialyse oder kontinuierlichen Hämofiltration frühzeitig gestellt werden.

Pulmonale Komplikationen

Eine respiratorische Insuffizienz tritt bei 20–70% der Patienten (je nach Studie und Schweregrad) auf. Die Pathophysiologie dieser Komplikation ist nicht sicher geklärt. Anhand der Röntgenaufnahme der Lunge zur Abklärung der Ursache kann häufig schon zwischen einem pankreatogenen Pleuraerguß (ggf. Punktion), einer bakteriellen Pneumonie (antibiotische Therapie) oder einer Schocklunge im Rahmen des Adult-respiratory-distress-Syndroms (ARDS) unterschieden werden. Die Indikation zur maschinellen Beatmung sollte bei respiratorischer Insuffizienz im Rahmen einer akuten Pankreatitis frühzeitig und großzügig gestellt werden.

Metabolische Komplikationen

Bei komplizierten Verläufen der akuten Pankreatitis kann es zu erheblichen Elektrolytverschiebungen kommen. Die häufigste Veränderung betrifft den Kaliumhaushalt, der sich im Rahmen einer Säure-Basen-Entgleisung (meist metabolischer Azidose), einer Niereninsuffizienz oder einer diabetischen Stoffwechsellage verändern kann. Das Vorgehen zur Normalisierung des Kaliumspiegels unterscheidet sich nicht von dem in anderen intensivmedizinischen Situationen.
Eine Verschlechterung der Glukosetoleranz ist im Rahmen der akuten Pankreatitis häufig. Oft besteht bei Patienten mit akuter Pankreatitis kein absoluter Insulinmangel, sondern ein Ungleichgewicht zwischen Insulin- und Glukagonsekre-

tion aus dem endokrinen Pankreas. Dies ist bei der Behandlung mit Insulin zu beachten, die erstens mit sehr kleinen Dosen begonnen werden sollte und zweitens nur bei deutlich erhöhten Blutzuckerspiegeln (>250 mg%) erforderlich wird.

Prophylaxe und Behandlung von Gerinnungsstörungen

Es gibt keine Studie am Menschen, die belegen würde, daß eine prophylaktische Gabe von ATIII oder Gerinnungsfaktoren die lokalen oder systemischen Komplikationen der akuten Pankreatitis verhindert oder positiv beeinflußt, obwohl tierexperimentelle Studien dies nahelegen. Da auch zur Frage der Heparintherapie (Abwägung des Thromboserisikos gegen das Blutungsrisiko) bei der akuten Pankreatitis keine klinischen Studien vorliegen, wird im Regelfall eine low-dose-Heparinisierung durchgeführt (12–15 000 U/24 h).

Behandlung mit Antibiotika

Die Einstellung zur Behandlung der akuten Pankreatitis mit Antibiotika hat sich in den letzten Jahren mehrfach gewandelt. In neueren Studien wurde gezeigt, daß eine Gabe von Antibiotika bei nachweislich nekrotisierender Pankreatitis die Häufigkeit septischer Spätkomplikationen (infizierte Nekrose, Abszeß) senken kann. Bei ödematöser Pankreatitis dagegen ist eine Gabe von Antibiotika nicht erforderlich. Auf Grund von Untersuchungen zum Erregerspektrum in Pankreasnekrosen und zur Organpenetration sollte wahrscheinlich den Penemen und Chinolonen (letzteren in Kombination mit Metronidazol) der Vorzug gegeben werden. Aminoglykosid-Antibiotika gelangen nicht in ausreichenden Konzentrationen ins Pankreas.

Endoskopische Papillotomie

Bei den bildgebenden Verfahren zur Diagnosestellung der akuten Pankreatitis spielt die ERCP (endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie) keine Rolle. Ihre herausragende Bedeutung bei diesem Krankheitsbild liegt in der Möglichkeit, den wichtigsten auslösenden Faktor der biliären Pankreatitis, die Abflußstörung im Bereich der Papille, eindeutig zu diagnostizieren und zu beseitigen. Es kann heute als erwiesen gelten, daß die Entfernung eines Gallengangsteins mittels endoskopischer Papillotomie einen eindeutig positiven Effekt auf den klinischen Verlauf der schweren akuten Pankreatitis hat, auch wenn dieser Effekt zumindest teilweise der Behebung oder Verhinderung der oft begleitenden Cholangitis zuzuschreiben ist. Somit ist beim Vorliegen einer schweren biliären Pankreatitis die Indikation zur frühzeitigen ERC (endoskopisch-retrograde Cholangiographie) gegeben.

Rezidivprophylaxe bei biliärer Pankreatitis

Allen Patienten, die wegen einer akuten Gallenstein-induzierten Pankreatitis aufgenommen wurden, muß eine Cholezystektomie dringend empfohlen werden. Diese Operation sollte nach heutiger Kenntnis nach Abklingen der akuten Entzündung, aber in jedem Fall noch während des gleichen Krankenhausaufenthaltes erfolgen. Patienten, bei denen auf Grund ihres Alters oder einer schweren kardiopulmonalen Erkrankung das Operationsrisiko als zu hoch eingeschätzt werden muß, kann eine Papillotomie zur Prävention einer erneuten Steineinklemmung ausreichend sein.

Chirurgische Therapie

Die Primärbehandlung der akuten Pankreatitis ist heute immer konservativ, und die operative Therapie stellt eine Ultima ratio dar. Erst wenn alle intensivmedizinischen Möglichkeiten nicht zu einer Verbesserung des klinischen Zustands geführt oder sich unter optimaler Intensivtherapie weitere Organkomplikationen eingestellt haben, wird die Operation erwogen. Die wichtigsten Indikationen zur operativen Nekrosektomie und Lavage sind heute die infizierte Nekrose und der Pankreasabszeß. Bei 30–50% der Patienten sind Relaparotomien zur Abtragung weiterer Nekrosen erforderlich. Die Letalität von Patienten, die wegen septischer Komplikationen operiert werden müssen, liegt bei bis zu 20%.

Unwirksame und ungesicherte Therapieansätze

In einer Reihe großer, multizentrischer Studien wurde versucht, eine spezifische Therapie für die akute Pankreatitis zu etablieren, die entweder auf einer Hemmung der proteolytischen Aktivität von Verdauungsenzymen im Pankreas oder auf einer Hemmung der Pankreassekretion beruht. Für keinen dieser Therapieansätze konnte eine Wirksamkeit bei der akuten Pankreatitis nachgewiesen werden. Da diese bei der Pankreatitis unwirksamen Medikamente zum Teil aus anderer Indikation zugelassen und teuer sind, werden sie hier in Tabelle 3.70 zusammengefaßt.

Tab. 3.70 **Akute Pankreatitis – Unwirksame, obsolete und in Erprobung befindliche Therapieansätze**

unwirksam und obsolet
- Atropin
- Glukagon
- Kalzitonin
- Antifibrinolytika (EACA, AMCA, PAMBA)
- Aprotinin (Trasylol)
- Camostate (Foipan)
- Gabexat Mesilat (Foy, zur Prävention der ERCP-Pankreatitis)
- Somatostatin
- Octreoid (Sandostatin)

in Erprobung befindlich
- Sauerstoffradikalfänger (Na-Selenit, Katalase, Superoxyd-Dismutase)
- Peritoneallavage für länger als 7 Tage
- Plasmapherese
- Platelet Activation Factor Inhibitor (Lexipafant)

Chronische Pankreatitis

Synonym: chronische Bauchspeicheldrüsenentzündung
englisch: chronic pancreatitis

Auf einen Blick

Die chronische Pankreatitis ist eine häufig schubweise verlaufende, nichtinfektiöse Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die mit fokalen Nekrosen, entzündlichen Infiltraten, Fibrose des Parenchyms, Steinbildung in den Gängen und der Bildung von Pseudozysten vergesellschaftet ist. Nach mehrjährigem Verlauf führt sie zur exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz (pankreopriver Diabetes mellitus).

- häufigste Ursache in den westlichen Ländern (70–80% der Fälle) ist ein Alkoholabusus
- histologisch zeigt das Pankreas eine narbige Fibrose von Parenchym und Ausführungsgängen
- funktionell kommt es im Endstadium zu einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz
- die prognostisch wichtigste Maßnahme besteht meist in einer Beendigung des Alkoholabusus

- eine spezifische Therapie ist nicht bekannt; zur symptomatischen Behandlung gehört der Ersatz der Verdauungsfunktion durch Gabe von verkapselten Verdauungsenzymen (vor allem von Lipase), der Ersatz der endokrinen Funktion durch Gabe von Insulin und die Behandlung der häufig sehr starken, rezidivierenden Schmerzen

Grundlagen

Epidemiologie

Die Inzidenz der chronischen Pankreatitis liegt, abhängig vom Alkoholkonsum, bei 3–10 Fällen pro 100000 Einwohner. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. 25% der Patienten werden auf Grund der Erkrankung arbeitslos oder berentet, und 13% der Erkrankten versterben an den Folgen der chronischen Pankreatitis.

Ätiopathogenese

Über den Zusammenhang zwischen chronischem Alkoholabusus und dem Auftreten einer chronischen Pankreatitis gibt es eine Reihe von Hypothesen (s. Plus 3.46). Andere Formen der chronischen Pankreatitis, die nicht durch Alkohol verursacht werden, sind die tropische Pankreatitis in Südostasien und Afrika, die durch chronische Hyperkalzämie verursachte Pankreatitis und die chronisch hereditären Pankreatitiden (Mutationen im Trypsinogen- oder CFTR-Gen). Eine Sonderform bildet die chronisch obstruktive Pankreatitis, die entsteht, wenn eine anatomische Abflußbehinderung des Pankreassekrets z.B. durch Narben, Strikturen oder benigne Tumoren vorliegt. Bei etwa 20% der Patienten wird keine pathogenetische Ursache für die chronische Pankreatitis gefunden. Diese Fälle werden als idiopathisch bezeichnet.

PLUS

3.46 Zusammenhang zwischen chronischem Alkoholabusus und dem Auftreten einer chronischen Pankreatitis

Obstruktionshypothese
Die Obstruktionshypothese besagt, daß chronischer Alkoholkonsum die Zusammensetzung des Pankreassekrets verändert und dadurch in den Azini und kleinen Gängen Proteinpfröpfe entstehen. Diese Proteinpräzipitate verkalken, verlegen den Abfluß des Sekrets und unterhalten eine chronische Entzündung. Eine besondere Bedeutung scheint hierbei einer Gruppe von sekretorischen Proteinen (den Lithostatinen) zuzukommen, die das Löslichkeitsprodukt von Kalzium im Pankreassaft beeinflussen.

Detoxifikationshypothese
Die Detoxifikationshypothese besagt, daß die alkoholgeschädigte Leber keine ausreichende Entgiftung mehr gewährleistet und deshalb nichteliminierte freie Radikale die Azinuszellen schädigen. Die aus untergegangenen Azinuszellen ins Interstitium freigesetzten Verdauungsenzyme würden dann die chronische Entzündung unterhalten.

Toxisch-metabolische Hypothese
Die toxisch-metabolische Hypothese besagt, daß die chronische Alkoholeinwirkung die Azinuszellen direkt schädigt und diese dann, ähnlich der Fettleber beim Alkoholabusus, unter Bildung von Fettvakuolen degenerieren. Bei dieser Hypothese steht somit der Funktionsverlust des exokrinen Parenchyms am Anfang und nicht am Ende der Kausalkette.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die wichtigsten Erstsymptome der chronischen Pankreatitis sind:
- rezidivierende, gürtelförmige Oberbauchschmerzen, die oft in den Rücken ausstrahlen
- Gewichtsverlust
- Durchfälle, die durch den hohen Fettanteil häufig die Konsistenz von feuchtem Lehm erhalten

Klinischer Verlauf

Chronische Pankreatitiden, die über Jahre völlig schmerzfrei verlaufen und deren erste Symptome denen eines Diabetes mellitus oder einer Mangelernährung entsprechen, sind selten. Mancher Fall von akuter alkoholinduzierter Pankreatitis wird erst während der stationären Behandlung als Schub einer chronischen Pankreatitis identifiziert. Bei Diagnosestellung sind die Patienten meist zwischen 37 und 40 Jahren alt und haben zu diesem Zeitpunkt bereits eine langjährige Alkoholanamnese. In dieser Phase kommt es zu sehr variablen Entzündungs- und Schmerzattacken, die immer wieder von symptomarmen oder sogar symptomfreien Intervallen gefolgt sein können. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelt Komplikationen der Erkrankung wie Pseudozysten oder entzündliche Pseudotumoren des Pankreas. Im weiteren Verlauf nimmt die Häufigkeit und Intensität der Schmerzattacken bei vielen (aber keineswegs allen) Patienten ab. Gleichzeitig hat die exokrine Pankreasfunktion so weit abgenommen, daß sie entweder schon durch klinische Zeichen der Maldigestion oder zumindest durch pathologische Funktionstests der Bauchspeicheldrüse in Erscheinung tritt. Als Spätfolge der Erkrankung tritt die exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz in den Vordergrund.

Komplikationen

Etwa die Hälfte der Patienten stirbt innerhalb der ersten 10–15 Jahre nach Stellung der Diagnose, wobei nur bei einer Minderheit (13%) die chronische Pankreatitis selbst die Todesursache darstellt. Weit häufiger als Todesursache sind andere Folgekrankheiten des fortgesetzten Alkoholabusus und des häufig in Kombination auftretenden Nikotinabusus. Die lokalen und systemischen Komplikationen der chronischen Pankreatitis sind in Tabelle 3.71 zusammengefaßt. Mindestens ¼ der Patienten mit chronischer Pankreatitis

Tab. 3.71 **Chronische Pankreatitis – Komplikationen**

innerpankreatisch
- Pseudozysten mit
  - Gefahr der Raumforderung
  - Gefahr der Ruptur
  - Gefahr der Superinfektion
- Abszesse
- Pankreasgangsteine
- Pankreaskarzinom

extrapankreatisch
- entzündlicher Pseudotumor mit
  - Gefahr der Gallengangsobstruktion
  - Gefahr der Duodenalobstruktion
- gehäufte Magen und Duodenalulzera
- Milzvenenthrombose
- portale Hypertension
- gehäuft extrapankreatische Karzinome

verliert ihren Arbeitsplatz innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung.

Diagnostisches Vorgehen

Laboruntersuchungen

Bei Patienten, deren chronische Pankreatitis sich als akuter Pankreatitis-Schub manifestiert, gilt das zu den Laboruntersuchungen der akuten Pankreatitis Gesagte. Zur Diagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz steht eine Reihe direkter und indirekter Verfahren zur Verfügung. Bei den direkten Methoden wird über eine im Duodenum plazierte Sonde das Pankreassekret nach Stimulation mit entweder Sekretin und Cholezystokinin (Sekretin-Pankreozymin-Test) oder durch eine standardisierte Testmahlzeit (Lundh-Test) abgesaugt und darin Enzymbestimmungen vorgenommen. Dieses Verfahren ist sehr aufwendig und wird nur noch in wenigen Zentren für klinische Studien eingesetzt. Bei den indirekten Methoden, die eine Sensitivität von ca. 80% erreichen, wird die Stuhlausscheidung von Pankreasenzymen mit relativ hoher Halbwertszeit bestimmt (z.B. Elastase oder Chymotrypsin). Ein weiterer indirekter Test basiert auf der Spaltung eines fluoreszierenden Substrats im Darm durch Pankreasesterasen, wobei die freigesetzte Fluoreszenz im Urin oder Serum des Patienten quantifiziert werden kann (Pankreolauryltest).

Bildgebende Verfahren

Sonographie: Diagnostisches Verfahren der ersten Wahl ist die abdominelle Sonographie. Sie hat zwar bei der chronischen Pankreatitis nur eine Sensititvität von 60%, ist aber überall verfügbar, beliebig wiederholbar und von hoher Spezifität. Pathologische Befunde, die für eine chronische Pankreatitis sprechen, sind vor allem Kalzifikationen (s. Abb. 3.91), Gangerweiterungen, Gangunregelmäßigkeiten und Pseudozysten. Für die diagnostische Punktion zur Histologiegewinnung und die therapeutische Punktion zur Pseudozystendrainage ist der Ultraschall heute ein unentbehrliches Hilfsmittel. Die Differenzierung zwischen einem entzündlichen Pseudotumor des Pankreas bei chronischer Pankreatitis und einem Pankreaskarzinom gelingt mittels Ultraschall meist nicht.

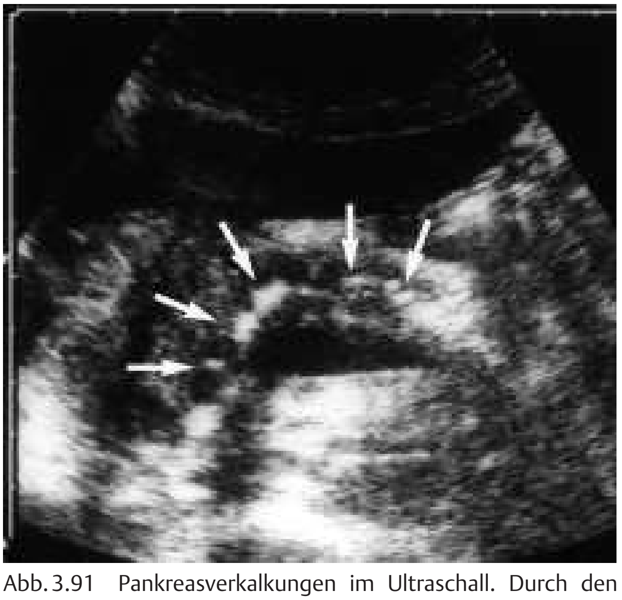


Abb. 3.91 Pankreasverkalkungen im Ultraschall. Durch den wassergefüllten Magen hindurch lassen sich bei diesem Patienten mit chronischer alkoholinduzierter Pankreatitis sonographisch multiple Verkalkungen (Pfeile) in Projektion auf den Pankreasgang darstellen.

Computertomographie: Zur Stellung der Diagnose chronische Pankreatitis ist das CT meist nicht erforderlich, obwohl seine Sensitivität beim Nachweis von kleinen Pankreasverkalkungen höher ist als die des Ultraschalles. Die topographische Zuordnung von Verkalkungen, Zysten und Raumforderungen, vor allem präoperativ, läßt sich mit dem CT meist leichter vornehmen als mittels Sonographie. Auch bei der Differenzierung zwischen benignen, malignen und entzündlichen Raumforderungen des Pankreas ist das CT dem Ultraschall überlegen.

Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP): Die retrograde röntgenologische Kontrastmitteldarstellungdes Pankreasgangsystems ist das bei weitem sensitivste bildgebende Verfahren zum Nachweis einer chronischen Pankreatitis. Oft können schon vor dem Auftreten laborchemisch nachweisbarer Funktionseinschränkungen Veränderungen an den Seitenästen des Ductus Wirsungianus dargestellt werden. Auf dieser frühen und sensitiven Nachweisbarkeit von morphologischen Gangveränderungen basiert auch die sogenannte Cambridge-Klassifikation der chronischen Pankreatitis (s. Tab. 3.72). Außerdem lassen sich bei der ERCP Proteinpräzipitate und Steine im Pankreashauptgang (s. Abb. 3.92) sowie eine Obstruktion des Gallengangs durch das entzündete Pankreas nachweisen und eventuell beheben. Auch für die Planung eines operativen Eingriffs zur Drainage des dilatierten Hauptgangs, zur Ableitung einer Pseudozyste oder vor Resektion des Pankreaskopfes ist eine vorherige ERCP sinnvoll.

Tab. 3.72 **Chronische Pankreatitis – Stadieneinteilung** (entsprechend den Gangveränderungen bei der ERCP)

normal
- keine Gangveränderungen bei vollständiger Darstellung der Haupt- und Nebenäste des Pankreasganges

fraglich
- weniger als 3 Nebenäste des Pankreasganges zeigen Wandunregelmäßigkeiten

leichte chronische Pankreatitis
- mehr als 3 Nebenäste des Pankreasganges zeigen Wandunregelmäßigkeiten

mäßiggradige chronische Pankreatitis
- mehr als 3 Nebenäste und der Ductus Wirsungianus zeigen Wandunregelmäßigkeiten

ausgeprägte chronische Pankreatitis
obengenannte Gangveränderungen, zusätzlich
- Gangdilatationen oder
- Pseudozysten oder
- Parenchymverkalkungen oder
- Pankreasgangsteine oder Strikturen

Differentialdiagnose

Bei den Differentialdiagnosen der chronischen Pankreatitis muß unterschieden werden zwischen Krankheiten mit ähnlicher abdomineller Schmerzsymptomatik und Krankheiten, die ebenfalls zu einer Malabsorption oder Maldigestion führen können.
Abdominelle Schmerzsymptomatik bei:
- Magen- oder Duodenalulzera



Abb. 3.92 ERCP von Pankreasgangsteinen. Nach Kontrastmittelfüllung des deutlich dilatierten Pankreashauptganges bei der ERCP finden sich mehrere Aussparungen (Pfeile), die Pankreasgangsteinen entsprechen.

- Gallenwegserkrankungen
- mesenterialer Ischämie
- Aortenaneurysma
- extra- und intrapankreatischen Tumoren

Malabsorption und Maldigestion bei:
- einheimischer und tropischer Sprue
- Morbus Whipple
- Mukoviszidose
- Magenresektion
- Hämochromatose
- α_1-Antitrypsin-Mangel
- isolierten Enzymdefekten des Pankreas (Elastase, Lipase)
- extra- und intrapankreatischen Tumoren

Therapie

Eine kausale Therapie, die das Fortschreiten des Entzündungsprozesses im Pankreas aufhält, gibt es bis heute nicht. Im Vordergrund der Therapie steht die strikte und lebenslange Alkoholkarenz der Patienten. In großen Studien wurde gezeigt, daß die Alkoholkarenz sowohl die Entwicklung der exokrinen als auch der endokrinen Pankreasinsuffizienz positiv beeinflußt und die Lebenserwartung der Patienten signifikant verlängert.

Diätetische und medikamentöse Maßnahmen

Eine spezielle Pankreasdiät gibt es nicht. Alles, was der Patient verträgt, darf er essen. In der Regel wird auf ballaststoffreiche Nahrungmittel und Hülsenfrüchte verzichtet. Beim Vorliegen von Fettstühlen sollte die Fettzufuhr auf 70 g/d reduziert und, falls dann trotz ausreichender Enzymsubstitution die Stuhlfettausscheidung noch nicht sistiert, durch mittelkettige Triglyzeride (z. B. Ceres-Margarine) ersetzt werden. Gerade bei fehlernährten Alkoholikern mit Steatorrhoe müssen fettlösliche Vitamine in regelmäßigen Abständen parenteral substituiert werden. Die Substitution von Verdauungsfermenten erfolgt heute nach Wirkung. In der Regel sind zum Ausgleich der Steatorrhoe 2–3 Kapseln Pankreatin pro Hauptmahlzeit mit mindestens 20–30000 Einheiten Lipase als magensaftresistente verkapselte Mikropellets (< 2 mm) erforderlich. Wichtig ist es, die Patienten darauf hinzuweisen, daß die Verdauungsenzyme während der Mahlzeit und nicht etwa davor oder danach eingenommen werden müssen. Die endokrine Insuffizienz läßt sich oft diätetisch durch die Verteilung der Nahrung auf mehrere kleine Mahlzeiten beherrschen. Bei einer Insulintherapie muß berücksichtigt werden, daß die Patienten mit pankreoprivem Diabetes wegen des gleichzeitigen Glukagonmangels oft nur geringe Insulinmengen benötigen.

Schmerztherapie

Viele Patienten mit chronischer Pankreatitis leiden an rezidivierenden Schmerzattacken, die sie in ihrem beruflichen und sozialen Umfeld extrem beeinträchtigen und häufig auch eine Ursache für den Gewichtsverlust dieser Patienten darstellen. Behebbare Ursachen des Schmerzes sind Obstruktionen im Bereich der Papille oder des Pankreasganges. Die Behandlung der Schmerzen durch orale Gabe von Pankreasenzymen unter der Vorstellung eines Feedback-Mechanismus hat sich als wirkungslos erwiesen. Die chronische Schmerztherapie ist deshalb eine rein symptomatische und schließt die Gabe von Spasmolytika (z. B. Butylscopolamin) in Kombination mit peripher wirksamen Analgetika (z. B. ASS, Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac) und zentral wirksamen Analgetika (z. B. Tramadol, Buprenorphin) mit ein. Die Gefahr einer Gewöhnung und Schmerzmittelabhängigkeit ist groß, insbesondere bei chronischen Alkoholikern.

Interventionelle Therapie

Durch die Fortschritte der interventionellen Radiologie und Endoskopie steht heute eine Reihe neuerer Behandlungmethoden bei der chronischen Pankreatitis zur Verfügung. Zum einen lassen sich Pseudozysten (s. Abb. 3.93) perkutan nach

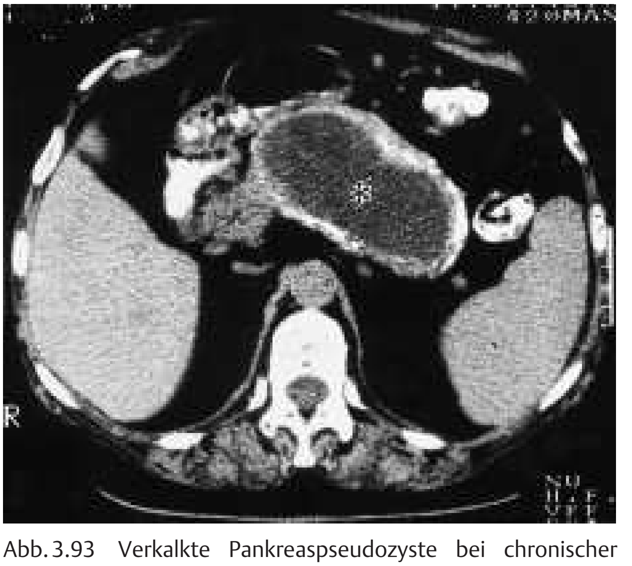


Abb. 3.93 Verkalkte Pankreaspseudozyste bei chronischer Pankreatitis im CT; große, homogen gefüllte Raumforderung in Projektion auf den Pankreaskopf (Asterisk) mit deutlichen Verkalkungen in der verdickten Wand; Indikation zur Operation bei ansonsten völliger Symptomlosigkeit wegen Größenzunahme der Pseudozyste

außen oder endoskopisch in den Magen oder Dünndarm drainieren. Die Indikation hierzu besteht, wenn sich eine Zyste innerhalb von 4–6 Wochen nicht zurückgebildet hat, sie eine rasche Größenzunahme zeigt oder der Durchmesser mehr als 5 cm beträgt, weil über dieser Größe das Risiko einer Einblutung oder Zystenruptur deutlich ansteigt. Im Falle der Verlegung des Pankreasganges durch Pankreassteine besteht heute die Möglichkeit zur endoskopischen Pankreasgangpapillotomie und Steinextraktion. Die Behandlung von narbigen Strikturen im Pankreasgang durch endoskopische Ballondilatation oder Einlage eines Kunststoffstents befindet sich noch in der Erprobung. Als chirurgische Operationsverfahren haben sich die Drainage von Pankreaspseudozysten oder eines dilatierten Pankreasganges in eine abführende Jejunumschlinge und die Pankreaskopfresektion (entweder duodenumerhaltend oder nach Whipple) bewährt.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Patienten mit chronischer Pankreatitis sollten wissen, daß die prognostisch wichtigste Maßnahme in einer absoluten Alkoholkarenz liegt. Hoffnung schöpfen manche Patienten mit rezidivierenden Schüben ihrer chronischen Pankreatitis aus der Tatsache, daß im Verlauf der Erkrankung die Schübe seltener werden. Patienten mit hereditärer Pankreatitis sollten über das sehr hohe Risiko (40%) der Entstehung eines Pankreaskarzinoms aufgeklärt und auf die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen hingewiesen werden.

Tumoren der Bauchspeicheldrüse

Benigne Tumoren der Bauchspeicheldrüse sind sehr selten (s. Tab. 3.73.), wobei entzündliche Pseudotumoren wesentlich häufiger sind als regelrechte benigne Neubildungen des Pankreas (z. B. das seröse Zystadenom bei Frauen im höheren Lebensalter).

Tab. 3.73 **Neubildungen des exokrinen Pankreas – Relative Häufigkeit**

gutartig	
– seröse Zystadenome	1%*
bösartig	
– duktale Adenokarzinome	92%*
– muzinös-zystische Tumoren	2%*
– Azinuszellkarzinome	1%*
* **alle übrigen**	4%

Pankreaskarzinom

Auf einen Blick

Synonym: Pankreaskrebs
englisch: pancreatic cancer, carcinoma of the pancreas

Das Pankreaskarzinom ist die vierthäufigste Ursache krebsbedingter Todesfälle in der westlichen Welt und das Malignom mit der bei weitem schlechtesten Prognose von allen Neubildungen des Gastrointestinaltrakts. Fünf Jahre nach Stellung der Diagnose leben im Mittel nur noch vier von 1000 Menschen; die mediane Lebenserwartung beträgt 4–6 Monate. Bei der Mehrzahl der Patienten ist bei Diagnosestellung weder eine kurative noch eine lebensverlängernde Therapie möglich. Im Vordergrund der klinischen Betreuung dieser Patienten steht deshalb die Verbesserung ihrer Lebensqualität und die Palliation ihrer Symptome.

- Altersgipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr
- Risikofaktoren sind die hereditäre Pankreatitis, die chronische Pankreatitis, Nikotin- sowie Alkoholabusus
- Patienten, die mit den Symptomen eines Pankreaskarzinoms ihren Arzt aufsuchen, sind nur noch in 10–20% mit kurativem Ansatz operabel
- selbst von den mit kurativem Ansatz operierten Patienten leben nach 5 Jahren nur noch 3–24%
- weder die Chemotherapie noch die Strahlentherapie haben bis heute zu einer signifikanten Lebensverlängerung bei Patienten mit Pankreaskarzinom geführt
- adjuvante und palliative Chemotherapieprotokolle sollten deshalb nur im Rahmen von kontollierten klinischen Studien eingesetzt werden
- zum heutigen Zeitpunkt ist weder mit bildgebenden noch mit laborchemischen Verfahren eine Frühdiagnose des Pankreaskarzinoms möglich oder eine Vorsorgeuntersuchung sinnvoll

Klassifikation siehe Tabelle 3.74.

Tab. 3.74 **Pankreaskarzinom – TNM-Klassifikation**

T1	Tumor ist auf das Pankreas beschränkt
T2	Organübergreifender Tumor mit Beteiligung von Duodenum, Gallenwegen oder Magen
T3	fortgeschrittene, nicht mehr resezierbare lokale Ausbreitung
N0	ohne Beteiligung regionaler Lymphknoten
N1	mit Beteiligung regionaler Lymphknoten
M0	ohne Fernmetastasen
M1	mit Fernmetastasen

Grundlagen

Epidemiologie

Nachdem die Inzidenz des Pankreaskarzinoms bis zu den achtziger Jahren weltweit zugenommen hat, scheint sie jetzt stabil zu bleiben. Der Altersgipfel bei Erkrankung liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, und Männer sind nur noch gering häufiger betroffen als Frauen. Etwa 15% der Pankreaskarzinome wurden in einer skandinavischen Studie als Zufallsbefund bei der postmortalen Sektion entdeckt.

Ätiopathogenese

Eine klar definierte Präkanzerose ist, vermutlich wegen der diagnostischen Unzugänglichkeit des Organs im Retroperi-

toneum, bis heute erst selten diagnostiziert worden. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß es, ähnlich wie im Dickdarm, eine Pankreasadenom/Pankreaskarzinom-Sequenz gibt, bei deren Übergang das Zelladhäsionsprotein E-Cadherin eine Rolle spielt. Die bei weitem meisten Pankreaskarzinome treten sporadisch auf. Bei Familien mit gehäuft auftretenden Pankreaskarzinomen konnte der genetische Defekt bisher nicht identifiziert werden. Gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms sind Alkohol- und Nikotinabusus sowie die chronische und hereditäre Pankreatitis. Molekulargenetische Veränderungen beim Pankreaskarzinom siehe Plus 3.47.

PLUS

3.47 Molekulargenetische Veränderungen

Die häufigsten im Pankreaskarzinom nachgewiesenen molekulargenetischen Veränderungen betreffen das Protoonkogen K-ras und den Tumorsuppressor p53. Bei 90% der Pankreaskarzinome finden sich Mutationen im K-ras-Gen (60% allein in Codon 12), die wahrscheinlich dazu führen, daß dieser unter physiologischen Umständen von der Zelle regulierbare Wachstumsfaktor einen konstitutiven, also nicht mehr regulierten Wachstumsreiz darstellt. Eine Gegenregulation ungerichteter Wachstumsreize übernehmen häufig Tumorsuppressoren. Eines dieser Tumorsuppressorgene (p53) ist im Pankreaskarzinom beinahe ebenso häufig mutiert (und damit funktionsuntüchtig) wie das Protoonkogen K-ras. Heute wird angenommen, daß die K-ras-Mutationen einen frühen Entwicklungsschritt in Richtung auf eine maligne Transformation darstellen, während die p53-Mutationen zur Persistenz des malignen Phänotyps beitragen. Inzwischen ist es möglich, die entsprechenden molekulargenetischen Veränderungen von K-ras und p53 nicht nur im Gewebe, sondern beispielsweise auch im endoskopisch gewonnenen Pankreassekret nachzuweisen. Sollten sich diese zur Zeit noch sehr aufwendigen und teuren Methoden als sensitives und spezifisches Verfahren bei der Diagnose des Pankreaskarzinoms bewähren und dann auch noch auf leichter zugängliches Probenmaterial wie Stuhl oder Blut ausweiten lassen, dann stünde erstmals ein diagnostisches Screeningverfahren für das Pankreaskarzinom zur Verfügung. Die Rolle weiterer, im Tumor differentiell deletierter Gene (z. B. DPC = deleted in pancreatic carcinoma) wird zur Zeit noch untersucht.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die meisten Patienten stellen sich wegen Gewichtsverlust, Inappetenz, Schmerzen oder Ikterus erstmals beim Arzt vor. Das variabelste klinische Zeichen beim Pankreaskarzinom ist der Verschlußikterus (s. Tab. 3.75). Es tritt sehr frühzeitig bei einer Tumorlokalisation im Bereich der Papille auf (und bestimmt dadurch die gute Prognose der Papillenkarzinome), ist sehr häufig bei einer Tumorlokalisation im Pankreaskopfbereich (70–80% der Pankreaskarzinome) und kann bei Karzinomen im Korpus und Schwanz des Organs völlig fehlen. Bei 70–90% der Patienten sind abdominelle, oft in den Rücken ausstrahlende Schmerzen das erste Symptom eines Pankreaskarzinoms. Etwa 60–80% der Patienten haben eine gestörte Glukosetoleranz, deren Ursache nach neueren Untersuchungen in einem vom Tumor synthetisierten, diabetogenen Faktor liegen könnte. Für diese Hypothese spricht die Beobachtung, daß sich die diabetische Stoffwechsellage vieler Patienten nach Resektion des Pankreaskarzinoms verbessert.

Tab. 3.75 **Pankreaskarzinom – Klinische Erstsymptome** (nach Howard und Jordan 1977)

Symptomatik	Pankreaskopf	Korpus und Schwanz
Gewichtsverlust	92%	100%
Ikterus	82%	7%
Abdominalschmerzen	72%	87%
Inappetenz	64%	33%
Übelkeit	45%	43%
Erbrechen	37%	37%
Schwäche	35%	43%

Diagnostisches Vorgehen

Laboruntersuchungen

Die häufigsten laborchemischen Veränderungen beim Pankreaskarzinom sind unspezifisch und tragen zur Differentialdiagnose nicht bei. Einen diagnostischen Labortest, mit dem sich ein Pankreaskarzinom sensitiv diagnostizieren ließe, gibt es bis heute nicht. Bei 10–15% der Patienten liegen erhöhte Pankreasenzyme im Serum vor, die den Verdacht auf eine Pankreatitis nahelegen. Bei den meisten Patienten findet sich laborchemisch eine Cholestase (alkalische Phosphatase in 82%) oder bereits ein Verschlußikterus. Erhöhte Serumspiegel bei einer Reihe von Tumormarkern werden ebenfalls beim Pankreaskarzinom gefunden. Allerdings sind diese Tumormarker (z. B. CEA, CA 19-9, CA 50 und CA 72-4) erstens nur bei größeren und somit nicht mehr resektablen Tumoren, zweitens auch bei anderen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und drittens auch bei Cholestase erhöht. Zur Differentialdiagnose oder als Screeningparameter für das Pankreaskarzinom eignen sie sich somit nicht.

Bildgebende Verfahren

Sonographie: An erster Stelle der bildgebenden Verfahren steht wie bei der Pankreatitis der abdominelle Ultraschall. Seine Sensitivität beim Nachweis von Tumoren im Pankreas liegt zwischen 80–90%. Diagnostisch ist der Nachweis einer meist echoarmen Raumforderung im Pankreas. Eine sichere Differenzierung zwischen entzündlichen und malignen Raumforderungen mittels Ultraschall ist nur selten möglich. Durch die Möglichkeit, mittels Punktionsschallköpfen Gewebe für die histologische Untersuchung zu gewinnen, läßt sich vor allem die Spezifität der Sonographie auf 90–100% steigern. Vor allem, wenn anhand der bildgebenden Verfahren von einem nicht mehr lokal resektablen Befund ausgegangen werden kann, ist eine histologische Klassifizierung von Raumforderungen im Pankreas unerläßlich, da sich Tumoren neuroendokrinen Ursprungs und seltenere Karzinomtypen in bezug auf ihre Prognose und ihr Ansprechen auf Zytostatika deutlich anders verhalten können als die weit häufigeren duktalen Adenokarzinome (s. Tab. 3.76).

Computertomographie: Das CT ist heute immer noch der Goldstandard bei der primären und präoperativen Diagnostik des Pankreaskarzinoms. Vor allem die vorläufige Festlegung des Tumorstadiums (s. Tab. 3.74) vor einem operativen

Tab. 3.76 **Maligne Pankreastumoren – Lebenserwartung**

	>1 Jahr	>5 Jahre
duktales Adenokarzinom	17%	1%
Riesenzellkarzinom	0%	0%
adenomatöses Karzinom	5%	0%
Mikroadenokarzinom	0%	0%
Azinuszellkarzinom	14%	0%
muzinöses Adenokarzinom	33%	0%
muzinöses Zystadenokarzinom	100%	40–80%

Eingriff basiert heute noch weitgehend auf dem Ergebnis des CT. Zwar steigt auch bei diesem bildgebenden Verfahren die Zahl falsch-negativer Ergebnisse bei Tumoren unter 1 cm Durchmesser deutlich an, aber die zusätzliche Beurteilbarkeit der abdominellen Gefäße nach i.v.-Kontrast und die deutlich größere Sensititivität bei der Entdeckung einer Peritonealkarzinose machen das CT dem Ultraschall überlegen.

Positronen-Emissions-Tomographie: Bei der PET wird die Aufnahme radioaktiv markierter Stoffwechselmetaboliten im Schnittbild dargestellt. Eine Reihe neuerer Untersuchungen dieses Verfahrens haben gezeigt, daß sich bei Verwendung von Fluor-2-Deoxy-D-Glukose das Pankreaskarzinom wegen seines höheren Glukoseumsatzes mit einer Spezifität von 88% von der chronischen Pankreatitis abgrenzen läßt.

Angiographie: Vor Einführung des CT und des Ultraschalles war die Angiographie der abdominellen und peripankreatischen Gefäße eine unerläßliche Methode zur Beurteilung der Resektabilität des Pankreaskarzinoms (s. Abb. 3.94). Heute ist ihre Rolle weniger entscheidend, aber viele Chirurgen wünschen eine angiographische Darstellung zur besseren anatomischen Beurteilung des Operationssitus und zur Planung der Operationsstrategie.



Abb. 3.94 Pankreaskopftumor (abdominelle Angiographie); der extreme Gefäßreichtum der Geschwulst (Asterisk) deutet bereits darauf hin, daß hier ein benigner Tumor und kein Pankreaskarzinom vorliegt

Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP): Die ERCP ist eine sehr treffsichere Methode bei der Diagnostik des Pankreaskarzinoms. Dies liegt vor allem an der Tatsache, daß Karzinome des Pankreas in 80–90% der Fälle zu Einengungen des Pankreasgangsystems führen. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, Pankreassekret für die eingangs erwähnten molekulargenetischen Untersuchungen und für die Zytologie zu gewinnen. Zum anderen lassen sich nicht nur das Pankreasgangsystem, sondern auch die Gallengänge beurteilen und, bei Vorliegen einer Cholestase, auch während des gleichen Untersuchungsgangs eine palliative Ableitung durch Einlage eines Kunststoffstents schaffen. Bei Vorliegen des klassischen double-duct-sign, also einer umschriebenen Stenose sowohl im Ductus choledochus als auch im Ductus Wirsungianus, liegt mit über 85%iger Wahrscheinlichkeit ein Pankreaskarzinom vor.

Therapie

Alle therapeutischen Anstrengungen haben in den letzten 20 Jahren keine statistisch bedeutsame Lebensverlängerung von Patienten mit Pankreaskarzinom bewirkt, und die Chance eines Patienten, mit dieser Erkrankung nach fünf Jahren noch am Leben zu sein, beträgt 1:250. Behandlungsmethode der Wahl ist ein chirurgisches Vorgehen.

Operative Behandlung

Eine Operation mit kurativem Ansatz kommt nur für 10–20% der Patienten in Frage. Inoperabilität besteht bei:
- Peritonealkarzinose
- Fernmetastasen
- Beteiligung der pankreasnahen Gefäße (Vena portae, Vena lienalis, Vena mesenterica superior, Arteria mesenterica superior)

Einige Chirurgen resezieren heute gelegentlich trotz einer Gefäßwandbeteiligung von <2 cm und überbrücken das fehlende Gefäßstück durch eine Prothese. Die Letalität pankreasresezierender Eingriffe liegt heute in spezialisierten Zentren um oder unter 5%. In der Regel wird eine partielle Duodenopankreatektomie (Whipple), eine pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie oder, allerdings verbunden mit einer deutlich höheren Letalität, eine totale Duodenopankreatektomie durchgeführt. Die 5-Jahresüberlebensrate nach einem solchen, in kurativer Absicht durchgeführten Eingriff liegt zwischen 3 und 25%. Die enttäuschenden Überlebensraten nach kurativer Resektion des Pankreaskarzinoms deuten darauf hin, daß dieser Tumor bereits sehr früh von einer lokalen und wahrscheinlich auch einer systemischen Mikrometastasierung begleitet ist.

Palliative Therapie

Da 70–90% der Pankreaskarzinompatienten im Laufe der Erkrankung einen Verschlußikterus und 25% eine Duodenalstenose entwickeln, kommt eine Reihe von palliativen endoskopischen und chirurgischen Verfahren zum Einsatz, die das Leiden der Betroffenen erheblich lindern können. Alle diese Verfahren haben zum Ziel, die Passage durch vom Tumor verursachte Stenosen wiederherzustellen. Dies gilt vor allem für Stenosen im Bereich des Magenausgangs, des Dünndarms und der Gallenwege, die entweder durch eine chirurgisch angelegte Anastomose oder durch einen endoskopisch oder transhepatisch eingesetzten Stent überbrückt werden können.

Palliative Chemotherapie

Alle palliativen Therapieansätze müssen berücksichtigen, daß Patienten mit nicht mehr operablem Pankreaskarzinom eine mittlere Lebenserwartung von 3–5 Monaten haben. Bei nicht mehr kurativem Ansatz verbieten sich deshalb alle Behandlungsansätze, die mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden sind oder die verbleibende Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Als nebenwirkungsarm hat sich die Behandlung mit 5-Fluorourazil oder Gemzitabin erwiesen. Die Ansprechraten dieser Chemotherapieprotokolle liegen allerdings nur bei etwa 20%. Eine signifikante Lebensverlängerung läßt sich durch diese beiden Substanzen allein kaum erreichen. Nebenwirkungsreichere Kombinationen von Chemotherapeutika haben entweder bisher keine besseren Ansprechraten belegen können oder befinden sich noch in der klinischen Erprobung. Sie sollten deshalb nur im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.

Schmerztherapie

Viele Patienten, die an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, leiden unter erheblichen abdominellen Schmerzen. Nach der Stufentherapie (WHO-Schema) sollte zunächst mit peripher wirksamen Analgetika (Paracetamol, ASS, Metamizol), dann in einer Kombination mit zunächst schwachen (Tramadol), später stark wirksamen Opiatanaloga behandelt werden. Sowohl die Einzelsubstanzen als auch die Kombinationen sollten nicht bei Bedarf, sondern in festen Intervallen über den Tag verteilt eingenommen werden. Die Gefahr der Schmerzmittelabhängigkeit muß bei der sehr limitierten Prognose der Erkrankung völlig ignoriert werden; die Schmerzfreiheit des Patienten ist eines der wichtigsten Therapieziele. Bei vielen Patienten läßt sich eine langfristige Schmerzfreiheit durch Neurolyse des Plexus coeliacus mittels Instillation von 50%igem Alkohol erreichen.

Verlauf und Prognose

In der größten veröffentlichten Erhebung zum klinischen Verlauf des Pankreaskarzinoms mit 13560 Patienten, die in Großbritannien durchgeführt wurde, lag die 5-Jahres-Überlebensate insgesamt bei 0,2% und bei Patienten, deren Pankreaskarzinom reseziert wurde, bei 5,5%. Somit hat das Pankreaskarzinom die schlechteste Prognose und die kürzeste Lebenserwartung von allen Tumoren des Gastrointestinaltrakts.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Viele Patienten empfinden die Mitteilung der Diagnose eines Pankreaskarzinoms als Todesurteil. Obwohl die Medizin heute bei nichtoperablen Pankreaskarzinomen immer noch keine wirkliche Lebensverlängerung bewirkt, wurden bei der Palliativbehandlung der Komplikationen und bei der Schmerztherapie in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt. Ein offenes Aufklärungsgespräch, das auch die Lebensgefährten der Betroffenen einschließt, sollte wegen der Tragweite der Diagnose den Vorschlag, eine zweite Fachmeinung einzuholen, einschließen. Manchem Patienten hat diese zweite Fachmeinung eine „alternative" Behandlung erspart, die zwar nicht zum Heilerfolg, aber, weil sie von den Krankenversicherern nicht erstattet wird, zum finanziellen Ruin führen kann.

SERVICE Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse

Literatur

Baer HU, Wagner M, Sadowski C, Büchler MW: Pankreaskarzinom – Chirurgische Therapie. Therapeutische Umschau 53 (1996) 394–400

Layer P, Lerch MM: Akute Pankreatitis – Konservative Therapie. In: Winkeltau GJ, Lerch MM (Hrsg): Gastroenterologische Notfalltherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1996) 109–117

Lerch MM, Schmid R: Klinik der akuten Pankreatitis. Acta Chir Austr 27 (1995) 186–189

Mössner J: Chronische Pankreatitis – Diagnostik, Therapie und Langzeitergebnisse. Therapiewoche 26 (1996) 1452–1460

Schmall SF, MacDonald JS: Chemotherapy of adenocarcinoma of the pancreas. Semin Oncol 23 (1996) 220–228

Keywords

cystic fibrosis, acute/chronic pancreatitis, pancreatic carcinoma, pancreatic disease

Ansprechpartner

Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS e.V.), Albrecht-Achilles-Str. 65, 10709 Berlin, Tel 030/8914019, Fax 030/8934014, E-Mail nat@telemarkt.de, Internet http://hilfe.nat.de/nakos/index.htm

Arbeitskreis der Pankreatektomierten e.V., Zentrale Beratungsstelle, Bernd Schmutzler, Krefelderstr. 52, 41539 Dormagen, Tel 02133/42329, Internet http://www.helfer.de/selbsthi/pankreat.htm

Deutsche Krebshilfe e.V., Thomas Mann Str. 40, 53111 Bonn, Tel 0228/729900, Fax 0228/7299011, E-Mail deutsche@krebshilfe.de, Internet http://www.krebshilfe.de/

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Mukoviszidose e.V., Bendenweg 101, 53121 Bonn, Tel 0228/987800, Fax 0228/9878077, Internet http://www.meb.uni-bonn.de/mukoviszidose

CF-Selbsthilfe Bundesverband e.V., Meyerholz 3, 28832 Achim, Tel und Fax 04202/82280, E-Mail CF-Selbsthilfe-BV@t-online.de, Internet http://www.paritaet.org/cf/main.htm

Christiane Herzog Stiftung für Mukoviszidose-Kranke, Büro Berlin, Spreeweg 1, 10557 Berlin, Tel 030/39084251, Fax 030/39084227, Internet http://www.christianeherzogstiftung.de

Patientenliteratur

Gottschalk B, Wunderlich P: Mukoviszidose. Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-192-X
Ursachen und Auswirkungen von Mukoviszidose/Zystischer Fibrose. Die Behandlung mit Medikamenten und Physiotherapie.

Liehr H: Leber, Galle, Bauchspeicheldrüse. 12. Aufl. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-347-7
Krankheiten, Ursachen, Untersuchungen, Behandlungsmöglichkeiten, Ernährungsvorschläge.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Gazelle GS, Saini S, Mueller PR: Hepatobiliary and Pancreatic Radiology. Imaging and Intervention. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-109721-3

Gazzaniga GM: What's New on Pancreatic Diseases? Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-786901-3
Contributions to the Updating Course on Pancreatic Diseases, Genova, April 22-25, 1992.

Henker J: Erkrankungen des exokrinen Pankreas im Kindesalter. Enke, Stuttgart 1996, ISBN 3-432-26631-6

Kahn T: Leber, Galle, Pankreas. Klinisch-radiologische Diagnostik und interventionelle Eingriffe. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-100921-7

Kremer B, Broelsch CE, Henne-Bruns D: Atlas of Liver, Pancreas and Kidney Transplantation. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-127201-5

Lygidakis NJ, Makuuchi M: Pitfalls and Complications in the Diagnosis and Management of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases. Surgical, Medical and Radiological Aspects. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-112001-0

3.10 Gastrointestinale neuroendokrine Tumoren

Bertram Wiedenmann

Grundlagen

Auf einen Blick

Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen (GEP-) Systems sind mit 1–2 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner und Jahr selten (Männer : Frauen = 1 : 1).
In den letzten Jahrzehnten wurden für gleiche Tumoren verschiedene Namen verwendet, z. B. Apudom, Karzinoid oder Neuroendokrinom oder, in Abhängigkeit von der jeweiligen Hormonsekretion, auch Gastrinom, Insulinom usw.
Nach neuesten klinischen und tumorbiologischen Erkenntnissen werden die sehr unterschiedlichen Tumoren einheitlich neuroendokrine Tumoren genannt und heute klassifiziert nach

- der Funktionalität
- dem Differenzierungsgrad
- der Lage des Primärtumors sowie evtl. vorhandener Metastasen
- dem Vorhandensein eines erblichen Syndroms

Beispiel: Funktioneller neuroendokriner Tumor des Pankreas mit Lebermetastasen, gut differenziert, ohne MEN-I-Konstellation.

Klassifikation nach Lokalisation und Sekretion

Siehe Tabelle 3.77.
In Abhängigkeit von der Lage des Primärtumors unterscheidet man nach embryologischen und tumorbiologischen Kriterien zwischen

Vorderdarmtumoren
– vom Ösophagus bis zum Treitz-Band

Mitteldarmtumoren
– vom Treitz-Band bis zur rechten Kolonflexur

Hinterdarmtumoren
– distal der rechten Kolonflexur

Diese Einteilung ist vor allem von prognostischer Bedeutung.
Abhängig von der vermehrten Freisetzung von Hormonen, Neuropeptiden oder Neurotransmittern und der damit verbundenen klinischen Symptomatik, unterscheidet man zwischen sog. funktionellen („hormonaktiven") und nichtfunktionellen („hormoninaktiven") Tumoren. Fast die Hälfte aller Tumoren ist nichtfunktionell. Tumorbiologisch unterscheiden sich funktionelle von nonfunktionellen Tumoren kaum. Abhängig von der Primärtumorlokalisation finden sich jedoch unterschiedliche Funktionalitäten und Verläufe (s. Tab. 3.78). So sind Vorderdarmtumoren hauptsächlich durch die Freisetzung von Hormonen gekennzeichnet, während Mitteldarmtumoren vor allem durch die Freisetzung von Neurotransmittern (z. B. Serotonin) und Neuropeptiden (z. B. Kinine) charakterisiert sind. Hinterdarmtumoren sind praktisch immer nichtfunktionell (s. Tab. 3.77). Diese Einteilung nach der Funktionalität ist von therapeutischer Bedeutung.

Tab. 3.77 **Neuroendokrine Tumoren – Klassifikation nach Lokalisation und freigesetzten Vesikelinhalten**

Vorderdarm
- Pankreas, Magen, Duodenum
- Hormone und Granine

Mitteldarm
- Jejunum, Ileum
- Appendix
- Zökum
- Colon ascendens
- Neurotransmitter, Granine und Neuropeptide

Hinterdarm
- Colon transversum bis Rektum
- Granine

Ätiologie

Bei den sporadisch auftretenden neuroendokrinen Tumoren ist die Ätiologie größtenteils unklar, bei den familiären Formen, der sog. multiplen endokrinen Neoplasie Typ I (MEN I), ist eine genetische Ursache gesichert (sog. Menin-Gen-Defekt).

Pathophysiologie

Hormone, Neuropeptide und Neurotransmitter sind die am längsten bekannten Substanzen der Signalübermittlung; die Kommunikation erfolgt über Neurone und neuroendokrine Zellen autokrin, parakrin (mit der Nachbarzelle) oder endokrin (mit entfernter gelegenen Zellen). Sowohl neuroendokrine wie neuronale Zellen besitzen ein ähnliches Sekretions- und Rezeptormuster, so daß ähnliche Signalübermittlungskaskaden ablaufen können (s. Plus 3.48).

PLUS

3.48 Pathophysiologie der neuroendokrinen Signalübertragung

Neuroendokrine Zellen bilden 3 unterschiedliche sekretorische Vesikeltypen aus, die sich in Größe, Membranzusammensetzung, Inhalt und Biogenese unterscheiden.

Sekretorische Granula
Elektronenmikroskopisch sind in neuroendokrinen Zellen die sog. neuroendokrinen Granula lange bekannt, da sie groß sind (Durchmesser 100–300 nm) und einen typischen, elektronenundurchlässigen Inhalt oder „Kern/Core" aufweisen. Zusammen mit Hormonen und Neuropeptiden werden Proteine der Graninfamilie im Rahmen der Granulareifung im Trans-Golgi-Netzwerk lokal verpackt, angereichert und danach zur Plasmamembran transportiert.
Molekulare Grundlage für diesen Kondensationsmechanismus im Trans-Golgi-Netzwerk stellt ein saures bzw. zink- und kalziumreiches Milieu dar.

Kleine synaptische Vesikelanaloga
Neuroendokrine Zellen bilden zusätzlich zu den genannten sekretorischen Granula einen zweiten Vesikeltyp analog zu kleinen synaptischen Vesikeln in Neuronen aus, der ebenfalls nur nach Stimulation durch zweite Botenstoffe wie z. B. Kalzium oder cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) freigesetzt wird. Im Gegensatz zu sekretorischen Granula besitzen neuroendokrine, kleine synaptische Vesikelanaloga (SSV-Analoga, Durchmesser ca. 80 nm) keine Proteinmatrix, sondern verschiedene, niedermolekulare Neurotransmitter wie z. B. GABA. Die Biogenese von SSV-Analoga unterscheidet sich von der der oben beschriebenen neuroendokrinen Granula.

Konstitutive Vesikel
Als dritten Vesikeltyp enthalten neuroendokrine Zellen sog. konstitutive Vesikel. Im Gegensatz zu neuroendokrinen Granula und kleinen SSV-Analoga werden konstitutive Vesikel permanent freigesetzt, d. h. diese Vesikel können nicht mit einem gespeicherten Inhalt in der Zelle verbleiben, um dann auf Abruf über einen zweiten Botenstoff den Inhalt gezielt freizusetzen. Konstitutive Vesikel unterscheiden sich von obengenannten regulierten sekretorischen Vesikeln sowohl durch die Membranzusammensetzung als auch den Vesikelinhalt.
Freigesetzte Vesikelinhalte wirken vor allem endokrin, d. h. durch eine übermäßige Freisetzung (Hypersekretion) des Inhalts sekretorischer Granula erfährt der Patient ein Karzinoid-Syndrom (vor allem Serotonin) oder Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrin).
Obwohl im Tumorgewebe, in praktisch allen Tumoren, gastrointestinale Hormone nachweisbar sind, findet sich nur bei ca. der Hälfte der Patienten eine Funktionalität im Sinne einer Hypersekretion von einzelnen Hormonen. Bisher ist unklar, warum nur die Hälfte der Patienten Symptome oder klinische Syndrome hat. Mögliche Erklärungen sind die Freisetzung von Peptiden in zu geringer Menge, um Symptome zu verursachen, die Freisetzung von biologisch inaktiven Peptiden oder die veränderte Freisetzung im Sinne einer gestörten Sekretion oder auch beschleunigten Degradation der freigesetzten Produkte sowie die gemeinsame Freisetzung von Peptiden mit verschiedenen Peptidinhibitoren.
Neuroendokrine Tumoren des Pankreas produzieren häufig Chromogranin A und/oder die α- bzw. β-Untereinheit des menschlichen Choriogonadotropins (HCG). Diese Moleküle können im Gewebe immunhistologisch sowie im Serum in erhöhter Konzentration nachgewiesen werden. Plasma-α-HCG ist häufiger als β-HCG erhöht. Mehrere Zentren verwenden Chromogranin A als Breitspektrumtumormarker, da dieses Polypeptid sowohl bei funktionellen als auch bei nichtfunktionellen Tumoren im Serum erhöht ist. Bisher hat dieser Tumormarker jedoch noch keine allgemeine Akzeptanz gefunden. In einem kleinen Prozentsatz von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas läßt sich neben den klassischen Hormonaktivitäten zusätzlich ein Cushing-Syndrom beobachten, wobei dieses in Einzelfällen bei Gastrinomen zu beobachten ist.
Bei Patienten mit funktionellen Tumoren manifestieren sich die ersten Symptome auf Grund einer übermäßigen Hormonfreisetzung (s. Tab. 3.79 und 3.80). Allgemeine Symptome, wie sie bei anderen Krebsformen beobachtet werden (wie z. B. Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit usw.), werden erst viel später, während des klinischen Verlaufs, manifest.

Verlauf und Prognose

Tab. 3.78 **Häufigkeit und Metastasierungsrisiko neuroendokriner Vorderdarmtumoren (Pankreas, Magen und Duodenum) in Abhängigkeit von der Hormonaktivität**

Typ	relative Häufigkeit (%)	Risiko der Metastasenentwicklung (%)
Insulinom	30	5–10
Gastrinom	20	60
VIPom	10	50
Glukagonom	5	60
nichtfunktionell	35	60

Neuroendokrine Tumoren des Duodenums und Pankreas

Synonym: Inselzelltumor, endokriner Pankreastumor
englisch: islet cell tumor, endocrine pancreatic tumor
Abkürzung: EPT

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas wurden häufig auch Inselzelltumoren oder endokrine pankreatische Tumoren genannt. Bisher ist unklar, ob diese Tumoren direkt von Pankreasinseln ihren Ursprung nehmen. Diese Tumoren produzieren häufig Hormone, die normalerweise nicht im reifen endokrinen Pankreas (z.B. Gastrin und vasoaktives intestinales Peptid) vorkommen. Sie produzieren zusätzlich mehr als die typischen vier Inselzellhormone, so daß sich diese Tumoren wahrscheinlich von unreifen pankreatischen Stammzellen ableiten.

Histologie und pathologischer Befund

Histologisch bestehen klassische (differenzierte) neuroendokrine Tumoren des Pankreas aus relativ homogenen Anordnungen kleiner, runder Zellen mit einem einheitlichen Kern und Zytoplasma, wobei Mitosen selten sind. Malignität kann bei gut differenzierten Tumoren nur durch den Nachweis von Metastasen oder Tumorinvasion in benachbarte Strukturen (z.B. Gefäße oder Nerven) lichtmikroskopisch oder ultrastrukturell nachgewiesen werden. Da, wie oben dargestellt, neuroendokrine Tumoren in Einzelfällen auch nichtneuroendokrine Tumoranteile in unterschiedlichem Ausmaß enthalten können, sollte prinzipiell zusätzlich der immunhistologische Nachweis der neuroendokrinen Markermoleküle (neuronenspezifische Enolase, Synaptophysin und Chromogranin A) durchgeführt werden (s. Abb. 3.95). Die meisten neuroendokrinen Tumoren des Pankreas produzieren multiple gastrointestinale Hormone, die immunhistologisch nachweisbar sind. Der immunhistologische Nachweis mit einzelnen Peptidhormonen sollte jedoch auf Einzelfälle beschränkt sein.

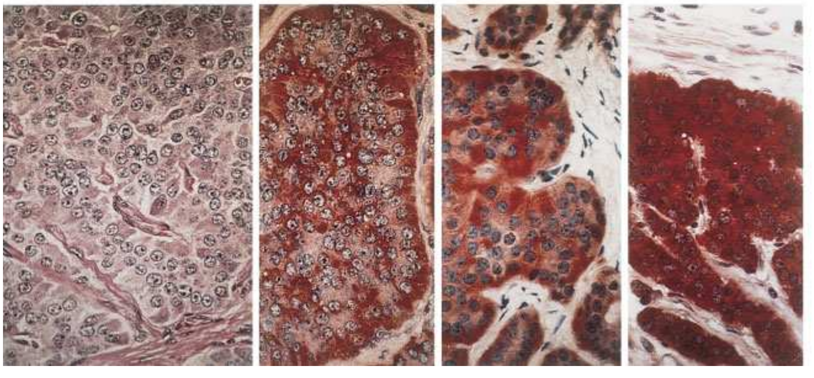


Abb. 3.95 Neuroendokriner Tumor – Typische Färbemuster

Tab. 3.79 **Gastroenteropankreatisches System – Einteilung neuroendokriner Tumoren**

embryologischer Ursprung	Primärtumor-Lokalisation	hauptsächlich freigesetzte Substanz	hypersekretionsbedingte Symptomatik
Vorderdarm	Pankreas, Magen, Duodenum	Hormone und Granine	Bewußtseinseinschränkung (Insulinom) gastroduodenale Ulzera (Gastrinom) Diarrhoe (VIPom/Gastrinom) Steatorrhoe (Somatostatinom) nekrolytisches Erythem (Glukagonom)
Mitteldarm	Jejunum Ileum Appendix Zökum Colon ascendens	Neurotransmitter und Granine (Neuropeptide)	Karzinoid-Syndrom
Hinterdarm	Colon transversum bis Rektum	Granine	keine

Tab. 3.80 **Hypersekretionssyndrome bei neuroendokrinen pankreatischen Tumoren** (Zahlenangaben in %)

Tumor	Symptomatik	Substanz	Primärtumor im Pankreas	Metastasen	MEN I
Gastrinom	gastroduodenale Ulzera, Diarrhoe	Gastrin	50–70	60	20–25
Insulinom	Verwirrtheit, Bewußtseinseinschränkung	Insulin	99	10	5
VIPom	ausgeprägte Diarrhoe	VIP	85	50	selten
Karzinoid	Flush, Diarrhoe, Asthma	Serotonin und andere Neurotransmitter und -peptide	< 5	100	sehr selten

Multiple endokrine Neoplasie

Siehe hierzu eigenständigen Beitrag im Abschnitt Endokrinologie.

Insulinom

Siehe hierzu eigenständigen Beitrag im Abschnitt Endokrinologie.

Gastrinome

Synonym: Zollinger-Ellison-Syndrom
englisch: gastrinoma
Abkürzung: ZES

Gastrinome sind neuroendokrine Tumoren, die durch die exzessive Freisetzung von Gastrin zu einem klassischen Symptomenkomplex, dem Zollinger-Ellison-Syndrom, führen. 1955 beschrieben erstmals Zollinger und Ellison eine Triade, bestehend aus ausgeprägten Ulzerationen im oberen Gastrointestinaltrakt, einer Magensäurehypersekretion und einem Inselzelltumor des Pankreas.
Gastrinome werden meist zwischen dem 30.–50. Lebensjahr manifest, gelegentlich auch im frühen Kindesalter. 30–50% der Gastrinome befinden sich außerhalb des Pankreas, wobei die extrapankreatischen Formen meist in der Duodenalwand gelegen sind und wegen ihrer geringen Größe und ihres submukösen Wachstums endoskopisch und chirurgisch leicht übersehen werden.

Symptomatik

Charakteristisches Merkmal des Zollinger-Ellison-Syndroms sind peptische Ulzerationen, die in 90–95% aller Fälle beobachtet werden. Die Ulzera sind klein (< 1 cm), sie liegen in der Pars descendens, horizontalis und ascendens des Duodenums und sogar im Jejunum. Häufig beschrieben sind rezidivierende Ulzera nach Magenteilresektion im Bereich bzw. distal einer Anastomose.
Komplikationen sind Reflux-Ösophagitis (Ösophagusstrikturen), schwere obere gastrointestinale Blutungen und Ulkusperforationen.
Über ⅓ aller Gastrinompatienten haben eine Diarrhoe, wobei die Durchfälle mit und ohne peptisches Ulkus auftreten können (Einzelheiten s. Plus 3.49).

PLUS

3.49 Diarrhoe beim Zollinger-Ellison-Syndrom

Die Diarrhoe, die sekretorisch bedingt ist, findet ihre Erklärung in der Freisetzung großer Mengen Salzsäure im oberen Gastrointestinaltrakt. Die freigesetzte Salzsäure führt dann zu einer Denaturierung der im Darm vorhandenen Proteine und zusätzlich zu einer Veränderung der Darmwand (partielle Zottenatrophie). Die Säuredenaturierung betrifft auch Pankreasenzyme (vor allem Lipase), die dann eine Steatorrhoe zur Folge hat. Diese wird zusätzlich durch eine eingeschränkte Gallensäurerückresorption, wiederum bedingt durch eine verminderte Mizellenausbildung im niedrigen pH-Bereich, verstärkt. Ferner wird bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom eine verminderte Vitamin-B_{12}-Aufnahme beobachtet. Wiederum ist der niedrige intraluminale pH im Darm hierfür direkt verantwortlich, da dieser mit der aktiven Absorption von Vitamin B_{12} und Intrinsic-Faktor im distalen Ileum interferiert.

Diagnostisches Vorgehen

Der Verdacht auf ein Zollinger-Ellison-Syndrom ergibt sich aus der oben geschilderten Symptomatik sowie der nachgewiesenen vermehrten Magensäuresekretion. Gesichert wird die Diagnose 1. biochemisch mittels des sog. Sekretintests und 2. bildgebend durch Endosonographie und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie; weitere Verfahren zu speziellen Fragestellungen siehe Plus 3.50.

Biochemische Verfahren

Die Diagnose eines Zollinger-Ellison-Syndroms kann gestellt werden, wenn

- die unstimulierte Magensäuresekretion > 15 mval/h (> 5 mval/h am operierten Magen) gemessen wird und gleichzeitig ein erhöhtes Nüchterngastrin (> 150 pg/ml) vorliegt
- exzessiv erhöhte Gastrinwerte bestehen (> 1000 pg/ml) und eine Achlor- oder Hypochlorhydrie ausgeschlossen ist

Bei moderat erhöhten Gastrinwerten (150–1000 pg/ml) kann die Diagnose durch einen Provokationstest mit Sekretin (2 U/kg/KG) gesichert werden. Als sicher pathologisch gilt hier ein Anstieg des Gastrins von mehr als 200 pg/ml. Bei einzelnen Patienten mit sekretorischer Diarrhoe und/oder therapierefraktären Ulzerationen auf dem Boden eines Gastrinoms kann bei normalem Gastrinausgangswert ein pathologischer Sekretintest beobachtet werden. Ein falsch-positiver Sekretintest ist bisher nur kasuistisch bei Hypochlorhydrie beschrieben.

Hinweise

– Eine Hypergastrinämie mit Werten bis zum Fünffachen der Norm kann unter medikamentöser Säureblockade sowie einer Reihe anderer Krankheitsbilder auftreten und ist daher diagnostisch nicht eindeutig verwertbar (s. Tab. 3.81).
– Bei unterschiedlichen Formen der chronisch-atrophischen Gastritis kommt es, auf Grund eines erhöhten intragastralen pH, zu einer exzessiven Gastrinsekretion, die z. B. bei der perniziösen Anämie mit vierstelligen Serum-/Gastrinwerten vergesellschaftet sein kann!
– Erhöhte Gastrinwerte können bei einer Vielzahl anderer Krankheitsbilder gemessen werden (s. Tab. 3.81). Die große differentialdiagnostische Breite einer moderaten Hypergastrinämie macht deutlich, daß alle relevanten Faktoren (Säureüberproduktion, Hypergastrinämie und provozierte Gastrinbestimmung) zur Diagnosestellung herangezogen werden müssen. Eine G-Zell-Hyperplasie des Antrums als allgemeine Ursache für sekretorische Diarrhoen und Ulzerationen im Gastroduodenaltrakt ist umstritten. Denkbar wäre alternativ, daß Patienten neben einer G-Zell-Hyperplasie kleinste Gastrinome aufweisen, die mit bisher etablierten laborchemischen und bildgebenden Verfahren im Stadium nascendi noch nicht erfaßt werden.

Bildgebende Verfahren

Gastrinome sind häufig klein (< 1 cm Durchmesser) und entgehen damit konventionellen bildgebenden Verfahren (transabdomineller Ultraschall, CT und MRT). Die Tumorlokalisation ist außerdem dadurch erschwert, daß ein Teil der Tumoren im Bereich der Duodenalwand liegt.

Endosonographie: Mit der Endosonographie können Tumorläsionen von nur wenigen Millimetern Durchmesser im Bereich der Magen- und Duodenalwand dargestellt werden (s. Abb. 3.96). Daneben lassen sich mit dem Verfahren auch Tumorgröße und Tumorausbreitung in benachbarten Strukturen (Lymphknoten oder Gefäße) erfassen. Die Empfindlichkeit dieses Verfahrens ist extrem untersucherabhängig.

Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie: Anfang der 90er Jahre wurden durch die intravenöse Applikation des radioaktiv markierten Somatostatin-Analogons Pentetreotide Somatostatin-Rezeptoren erstmals in vivo szintigraphisch in neuroendokrinen Tumorgeweben nachgewiesen.
Grundlage für die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie war der In-vitro-Nachweis von hochaffinen Bindungsstellen für Somatostatin in neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. Mit der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie können Gastrinome in mehr als 90% der Fälle erfaßt werden (s. Abb. 3.97). Bei Insulinomen hat dieses Verfahren keinen hohen Stellenwert.
Ein besonderer Vorteil der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ist – im Vergleich zu anderen schnittbildgebenden Verfahren – die Tatsache, daß ein Ganzkörperbild zustande kommt und somit im Falle positiver Anreicherung in anderen Organen eine weiterführende Diagnostik mit weiteren bildgebenden Verfahren gezielt eingesetzt werden kann.

Tab. 3.81 **Differenzierung der Hypergastrinämie**

Hypergastrinämie mit vermehrter Magensäuresekretion
– Gastrinom, sporadisch oder familiär (MEN I)
– Hyperkalzämie
– G-Zell-Hyperplasie
– Kurzdarmsyndrom
– Niereninsuffizienz*
(die Säuresekretion kann hierbei auch normal sein)

Hypergastrinämie ohne vermehrte Magensäuresekretion
– perniziöse Anämie
– chronisch-atrophische Gastritis
– Magenulkus
– Z.n. Vagotomie
– Phäochromozytom**
– medikamentöse Magensäureblockade
(z. B. mit H2-Blockern und Protonenpumpenhemmern)

* erhöhte Gastrinspiegel sind nicht, wie früher angenommen, durch eine reduzierte renale Gastrindegradation erklärbar, da nach Nephrektomie normale Gastrinspiegel beobachtet werden
** erhöhte Gastrinspiegel werden bei einer Katecholamin-stimulierten Gastrinfreisetzung gesehen

PLUS

3.50 Diagnostische Verfahren beim Gastrinom

Invasive bildgebende Verfahren
Invasive bildgebende Techniken wie die supraselektive angiographische Darstellung tumorversorgender Arterien und gleichzeitiger arterieller Injektion von Provokationstestsubstanzen (Sekretin) erlauben nach Blutentnahme aus dem venösen Schenkel die Erfassung und lokale Zuordnung hormonproduzierender Tumorareale im Bereich der Pankreas- und Duodenalregion. Die Sensitivität dieses Verfahrens beträgt über 80%. Der intraoperative Ultraschall und die intraoperative transduodenale Illumination bei duodenalen Gastrinomen weisen ebenfalls eine Sensitivität von ca. 80% auf und sind hiermit mit obengenannten nichtinvasiven Verfahren vergleichbar.

a b

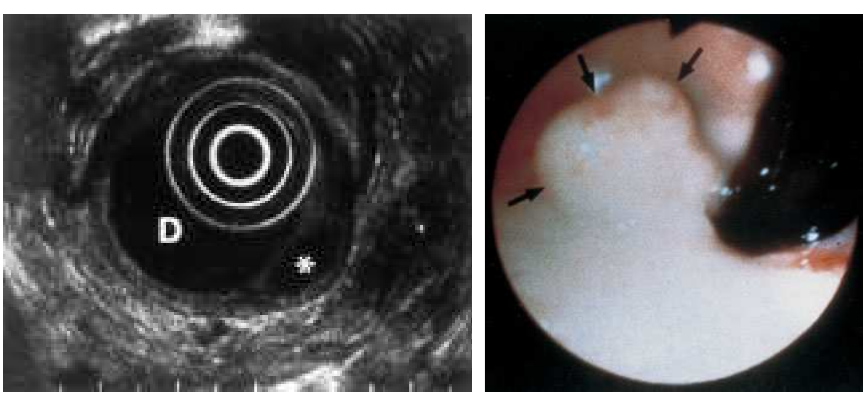


Abb. 3.96 Gastrinom im postpylorischen Bulbus duodeni
a) Endosonographie, echoarmer Tumor (*) in der Tela submucosa der Wand des Duodenums (D)
b) Endoskopie, Pfeile: endoskopisch etwa 8 mm großer submukosaler Tumor

a b

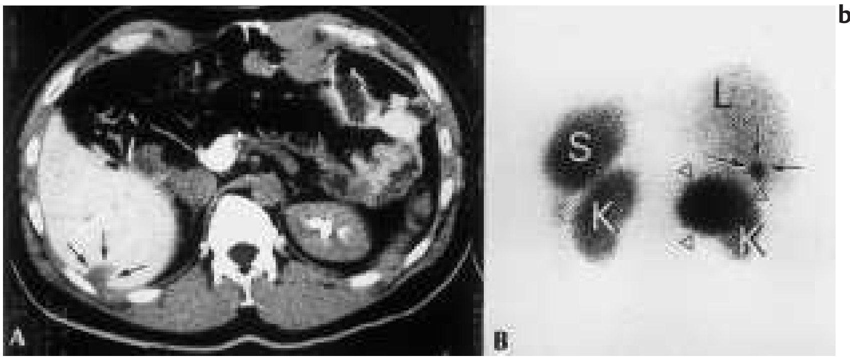


Abb. 3.97 Neuroendokrine Tumoren – Lokalisation
a) CT, Pfeile: kaudal, dorsal gelegene Metastase
b) Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, S: Milz; K: Nieren; L: Leber; Pfeilköpfe: Primärtumor

Differentialdiagnose Gastrinom

Wie in Tabelle 3.81 dargestellt, sollte bei Vorliegen von sekretorischen Diarrhoen und/oder untypischen, peptischen Ulzerationen im Rahmen einer vermehrten Magensäuresekretion an folgende Krankheitsbilder gedacht werden:

Zustand nach ausgedehnter Dünndarmresektion: Erhöhte Serum-/Gastrinspiegel und eine gesteigerte Säuresekretion werden, manchmal verbunden mit einer peptischen Ulkuskrankheit, bei Patienten nach ausgedehnter Dünndarmresektion beobachtet. Hierbei scheint das Ausmaß der Säurehypersekretion mit dem Ausmaß der Dünndarmresektion zu korrelieren. Die Ursache dieser normalerweise vorübergehenden Hypergastrinämie ist bisher unklar. Auf Grund des vorübergehenden Charakters der Hypergastrinämie geht man davon aus, daß eine Adaptation im verbliebenen Darm die funktionellen Abnormalitäten, die zu einer Magensäuresekretion führen, wiederum beseitigt. Die Behandlung beinhaltet auf Grund dieser nur vorübergehenden Säurehypersekretion eine hierzu angepaßte medikamentöse Sekretionshemmung (z.B. H2-Blocker und in Einzelfällen auch Protonenpumpenblocker).

G-Zell-Hyperplasie: Bei einem sehr kleinen Prozentsatz von Patienten mit peptischen Zwölffingerdarmgeschwüren und einer Säurehypersekretion werden manchmal auch erhöhte Serum-Gastrinspiegel beobachtet, die durch eine antrale G-Zell-Hyperplasie und -Funktion erklärt sind. Hierbei betragen die Serum-Gastrinspiegel normalerweise weniger als 1000 pg/ml. Die Ursache für diese G-Zell-Hyperplasie ist bisher unklar. Patienten mit einer G-Zell-Hyperplasie können von Gastrinompatienten durch den Sekretin- und Kalzium-Provokationstest unterschieden werden. Im Gegensatz zu Patienten mit Gastrinomen ist der Sekretintest normal und im Kalziumprovokationstest eine vermehrte Freisetzung von Gastrin zu beobachten. Dieses seltene Krankheitsbild ist durch eine ausreichende Säureblockade hinreichend behandelbar.

Therapie

Während bei sporadischen Gastrinomen primär eine komplette Tumorresektion angestrebt werden sollte und die direkte postoperative Heilungsrate zwischen 40–90% variiert, ist bisher unklar, ob Patienten mit multipler endokriner Neoplasie vom Typ I von einer chirurgischen Behandlung profitieren. Bekannt ist bei einem sporadischen Gastrinom, daß ca. die Hälfte der operierten Patienten nach einem Zeitraum von sechs Jahren bereits ein Rezidiv hat. Auf Grund der heute möglichen ausreichenden Säuresekretionskontrolle, vor allem mit Protonenpumpenblockern, ist eine Gastrektomie obsolet.
Die Behandlung eines Gastrinompatienten sollte individuell erfolgen. Dabei muß vorrangig die Symptomatik behandelt werden, vor allem die Ulkuskrankheit mit der Gefahr der Perforation und Blutung sowie die sekretorische Diarrhoe durch eine umgehende Hemmung der Säuresekretion mit Protonenpumpenblockern wie beispielsweise Omeprazol, Lansoprazol oder Pantoprazol. Zusätzlich muß auf Grund der potentiellen Malignität dieser Erkrankung eine zügige Ausbreitungsdiagnostik wie oben geschildert erfolgen. Etwa die Hälfte aller Patienten, die nicht kurativ behandelt werden können, versterben an einem metastasierenden Tumorleiden.
Bei inoperablen Patienten sollte zum einen eine (Chemo-) Embolisation von größeren Lebermetastasen und zum anderen eine systemische Chemotherapie unter Einbezug von Streptozotocin in Kombination mit 5-Fluorouracil oder Doxorubicin erfolgen. Voraussetzung ist hierbei jedoch ein dokumentierter Progreß der Tumorerkrankung.

Verlauf und Prognose

Eine kurative chirurgische Behandlung läßt sich nur bei ca. einem Drittel der Patienten mit Gastrinomen beobachten. Nichtkurativ operierte Patienten haben unter einer symptomatischen Therapie eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 60–75%. Patienten mit Lebermetastasen haben eine 5-Jahres-Überlebenszeit von nur 30% und eine 10-Jahres-Überlebenszeit von weniger als 20%.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Neuroendokrine Tumoren unterscheiden sich histologisch und klinisch deutlich von anderen Tumorerkrankungen des Endoderms (v.a. Adenokarzinomen). Patienten sollte klargemacht werden, daß an erster Stelle zu klären ist, ob eine kurative chirurgische Behandlungsmöglichkeit besteht. Ist der Patient inoperabel, bieten sich mittlerweile eine Reihe tumorspezifischer bio- und chemotherapeutischer Möglichkeiten an, die praktisch immer eine Symptomkontrolle und Überlebenszeiten von meist 5-20 Jahren beinhalten können. Bei älteren Patienten werden Spontanverläufe (v.a. bei Mitteldarmtumoren) von sogar mehreren Dekaden beobachtet.

Verner-Morrison-Syndrom

Grundlagen

Synonym: WDHA-Syndrom
englisch: VIPoma, Verner-Morrison-Syndrome
Abkürzungen: VIPom

Das Verner-Morrison-Syndrom beruht auf einer exzessiven Freisetzung von vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP) aus neuroendokrinen Tumoren, die normalerweise im Pankreas lokalisiert sind. Das durch die exzessive Freisetzung von VIP hervorgerufene Syndrom ist durch eine extrem ausgeprägte sekretorische Diarrhoe, verbunden mit einer Dehydratation, Hypochlorhydrie und Hypokaliämie, charakterisiert. Dieses Syndrom wurde erstmals 1957 von Priest und Alexander und ein Jahr später von Verner und Morrison beschrieben (Verner-Morrison-Syndrom). Da die sekretorische Diarrhoe im Ausmaß und im Stuhlaspekt der Cholera ähnlich ist, wird der Begriff „pankreatische Cholera" bzw. das Akronym WDHA (watery diarrhea hypokalemic and achlorhydric)-Syndrom verwendet (s. Tab. 3.82).
Das Durchschnittsalter beim VIPom beträgt ca. 50 Jahre, wobei Frauen etwas häufiger als Männer betroffen sind. Etwa 80–90% aller VIPome liegen im Pankreas. Es sind normalerweise große, solitäre Tumoren bei Erstdiagnose. Ca. 3/4 aller Tumoren finden sich im Pankreasschwanz, 1/3–2/3 aller Tumoren weisen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen auf. VIPome kommen normalerweise im Erwachsenenalter vor und finden sich selten bei Kindern. Histologisch unterscheiden sich VIPome nicht von anderen neuroendokrinen Tumoren des Vorderdarmbereichs. Diagnostisch für das VIPom ist zum einen der Nachweis einer VIP-Immunreaktivität im Tumorgewebe (bei anderen neuroendokrinen Pankreastumoren findet sich diese selten). Des weiteren ist der Nachweis von erhöhten VIP-Plasmaspiegeln notwendig. VIP stimuliert die intestinale Elektrolyt- und Flüssigkeitssekretion über einen cAMP-mediierten Mechanismus. Die Ursache der ausgeprägten Hypokaliämie ist durch eine ausgedehnte Freisetzung von Kalium in den Stuhl erklärt. Eine weitere Ursache ist ein sekundärer Hyperaldosteronismus, der durch die VIP-stimulierte Reninfreisetzung erklärt wird. Die Ursache der Hyperkalzämie ist unklar. Ebenso ist die Ursache der Hypochlorhydrie oder Achlorhydrie, die häufig bei VIPom-Patienten beobachtet wird, nur teilweise durch die hemmende Wirkung von VIP auf die Gastrinsekretion erklärt. Unklar ist ebenso, warum nur 20% aller VIPom-Patienten (s. Tab. 3.82) einen Flush aufweisen, obwohl die Infusion von VIP bei normalen Individuen unweigerlich zu einem Flush führt. Eine Erklärung hierfür könnte jedoch eine unterschiedliche Adaptation sein, die auch bei normalen Individuen beobachtet wird.

Tab. 3.82 **VIPom –Symptomatik und Befunde einschließlich ihrer Häufigkeit**

Symptome
- sekretorische Diarrhoe (100%)
- Exsikkose (100%)
- Gewichtsverlust (100%)
- abdominelle Schmerzen (60%)
- Flush (20%)

Laborbefunde
- Hypokaliämie (100%)
- Hypochlorhydrie (70%)
- Hyperkalzämie (40%)
- Hyperglykämie (20%)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Hauptsymptom ist die Diarrhoe, anfangs intermittierend, im Krankheitsverlauf fortwährend zunehmend. Die Patienten berichten zum Zeitpunkt der Diagnose häufig über Stuhlvolumina von $>1-3$ l/d; Stuhlvolumina <700 g/d schließen die Diagnose eines VIPoms weitgehend aus.

Diagnostisches Vorgehen

Da viele VIPome zum Zeitpunkt der Diagnose schon groß sind (>3 cm), können diese neuroendokrinen Tumoren mit konventionellen bildgebenden Verfahren häufig erfaßt werden. Bei kleineren Tumoren sei auf die bildgebende Diagnostik verwiesen, wie in dem Abschnitt „Gastrinome" beschrieben.
Hinsichtlich der möglichen Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz siehe eigenständige Beiträge.

Differentialdiagnose

Der serologische Nachweis eines erhöhten VIP sowie die Erfassung großer Stuhlvolumina führt zur Diagnose eines VIPoms. Wichtig zur Sicherung der Diagnose einer sekretorischen Diarrhoe ist das Anhalten der Durchfälle unter Nahrungskarenz. Die Stuhlanalyse bei Patienten mit sekretorischer Diarrhoe erbringt eine typische Elektrolytzusammensetzung. Weitere Ursachen für sekretorische Diarrhoen sind vor allem Gastrinome und chronischer Laxantienabusus. In wenigen Fällen kann auch eine idiopathische Ursache vorliegen. Da VIP-Plasmaspiegel bei Patienten mit VIPomen variieren können, sollte die VIP-Bestimmung akut bei Vorhandensein einer sekretorischen Diarrhoe vorgenommen werden, auf Grund der Empfindlichkeit des Testes auf jeden Fall in ausgewiesenen Laboratorien. Wegen der geringen Häufigkeit dieser Erkrankung gibt es keine zuverlässigen Angaben zu pathologischen VIP-Werten im Plasma. Generell kann jedoch schon eine mäßiggradige Erhöhung von VIP im Blut diagnostisch sein.

Therapie

An erster Stelle steht die Korrektur des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes. Besonders die Korrektur der Hypokaliämie ist wichtig, da Kaliummangel zu Nierenversagen und Herzrhythmusstörungen führen kann.
Entscheidend ist die gleichzeitige Gabe von Somatostatin-Analoga. Bei VIPom-Patienten sind mit dieser Behandlung dosisabhängig in kürzester Zeit (Stunden bis Tage) normale Stuhlvolumina zu beobachten. Bei den meisten Patienten zeigt sich eine effektive Wirkung von Somatostatin auch längerfristig (mehrere Monate bis sogar Jahre). Bei einzelnen Patienten, die auf die Somatostatin-Therapie nicht ansprechen, kann mit Steroiden eine Wirkung erreicht werden. Die im Rahmen einer Hyperkalzämie auftretenden gastroduodenalen Ulzera sind mit Säureblockern, in der Regel H_2-Antagonisten, ausreichend behandelt.

Neben der prompten symptomatischen Behandlung ist die Resektion mit kurativem Ansatz das Endziel. Wie oben dargestellt, weisen jedoch die meisten Patienten bereits Metastasen auf. Mit einer maximalen chirurgischen Größenreduktion lassen sich bei ca. einem Drittel der Patienten alle Symptome beseitigen bzw. bei zwei Drittel aller Patienten reduzieren. Weitere therapeutische Möglichkeiten ergeben sich mit der Embolisation von Lebermetastasen und dem Einsatz einer Chemotherapie (z.B. Streptozotocin und 5-Fluorouracil). Voraussetzung hierfür ist jedoch der Nachweis eines Fortschreitens der Erkrankung.

Glukagonom

englisch: glucagonoma

Glukagonome sind neuroendokrine Tumoren des Pankreas, die durch eine Glukagonhypersekretion charakterisiert sind (s. Plus 3.51). Hypersekretionsbedingte Symptome sind

- eine spezifische Dermatitis (nekrolytisches migrierendes Erythem)
- Gewichtsverlust
- Glukoseintoleranz
- Anämie

Glukagonome treten normalerweie im mittleren und späten Lebensalter auf. Nur weniger als ca. 15% aller Patienten sind jünger als 40 Jahre. Die Geschlechterverteilung ist gleich.
Glukagonome treten häufig als solitäre Tumoren im Pankreas auf. Im Gegensatz zu Insulinomen und Gastrinomen sind Glukagonome zum Zeitpunkt der Diagnose bereits sehr groß (ca. 5–10 cm); ca. ⅔ der Neubildungen sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits metastasiert (vor allem Leber, lokoregionäre und mesenteriale Lymphknoten sowie Knochen).

PLUS

3.51 Pathophysiologie des Glukagonoms

Glukagon stimuliert die Glykogenolyse, die Glukoneogenese, Ketogenese, Lipolyse und Insulinsekretion. Zusätzlich verändert Glukagon die intestinale Sekretion und inhibiert die Magenmotilität sowie die Pankreas- und Magensekretion. Die im Rahmen von Glukagonomen oft beobachteten Hyperglykämien sind durch eine vermehrte hepatische Glykogenolyse und Glukoneogenese bedingt. Da Glukagon auch die Insulinsekretion steigert, kommt es durch die insulinbedingte Lipolyse und Aufrechterhaltung einer normalen freien Fettsäurekonzentration selten zu einer Ketonämie. Der häufig beobachtete Gewichtsverlust hat seine Erklärung in der bekannten katabolischen Wirkung von Glukagonomen. Unklar ist der Pathomechanismus für die beobachteten Hautveränderungen, ebenso unklar die Rolle von Glukagon bei der Auslösung thrombembolischer Phänomene.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die häufigste klinische Manifestation des Glukagonoms sind Hautveränderungen, die bei ca. 65–90% aller Patienten auftreten. Diese Hautveränderungen können auch intermittierend – vor allem im frühen Stadium der Erkrankung – vorkommen, so daß hiermit auch eine Erklärung für die häufig zu spät erfolgende Diagnosestellung gegeben ist. Charakteristisch sind initiale Hautveränderungen um den Mund sowie um die verschiedenen Beugebereiche. Mit zunehmender Erkrankung erfolgt dann eine weitere Ausbreitung.

Eine Glukoseintoleranz mit oder ohne manifesten Diabetes mellitus wird bei bis zu 90% aller Patienten beobachtet. Während die meisten Patienten durch orale Antidiabetika behandelt werden können, ist bei ca. einem Viertel eine Insulinapplikation notwendig. Ähnlich wie bei den Hautveränderungen wird ein Diabetes mellitus bei diesen Patienten viele Jahre vor Diagnosestellung der dann fortgeschrittenen Tumorerkrankung beobachtet.
Eine Hypoaminoazidämie tritt in unterschiedlicher Häufigkeit auf. Die Plasmakonzentration der Aminosäuren liegt häufig bei weniger als 25%, wobei Aminosäuren des Glukogenstoffwechsels am stärksten betroffen sind. Die oben beschriebenen Hautveränderungen zeigen eine gewisse Korrelation mit der Hypoaminoazidämie.
Ein Gewichtsverlust wird bei fast allen Patienten beobachtet. Er ist spezifisch für dieses Hypersekretionssyndrom, da bei Patienten selbst mit kleiner Tumormasse schon ein Gewichtsverlust beobachtet wird, ohne daß bereits Metastasen vorhanden sind.
Thrombembolische Ereignisse treten bei bis zu einem Drittel aller Patienten auf.
Abdominelle Schmerzen und Diarrhoen finden sich nur zu einem kleinen Prozentsatz (< 15%).
Wie oben beschrieben, kann vor allem bei den häufig auftretenden Haut- und Blutzuckerveränderungen und beim Nachweis einer Raumforderung im Pankreas die Verdachtsdiagnose erhoben werden.
Die endgültige Diagnose wird durch den Nachweis eines erhöhten Plasmaglukagonspiegels gestellt, wobei dieser mindestens das Zwei- bis Vierfache des Normwertes ausmachen sollte.

Therapie

Da die meisten Glukagonome maligne sind, sollte primär versucht werden, die Tumoren kurativ zu resezieren. Voraussetzung hierfür ist jedoch in der Regel das Vorliegen einer metastasenfreien Erkrankung.
Sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die Tumoren nicht resektabel, beschränkt sich die Behandlung vor allem auf die Kontrolle der Symptome. Der Gewichtsverlust kann initial durch parenterale Ernährung, vor allem mit Wiederherstellung normaler Aminosäureplasmaspiegel, korrigiert werden. Wichtig ist besonders prä- und postoperativ, dem oben dargestellten Thromboserisiko durch eine antithrombotische Therapie entgegenzuwirken.
Somatostatin-Analoga beeinflussen positiv Hautveränderungen, den Gewichtsverlust, Bauchschmerzen und die Diarrhoe. Im Rahmen der symptomatischen Therapie haben Somatostatin-Analoga jedoch keinen Einfluß auf den einmal etablierten Diabetes mellitus. Ein Therapieversuch mit Streptozotocin und 5-Fluorouracil oder Doxorubicin ist bei dokumentiertem Fortschreiten der Erkrankung gerechtfertigt.

GRFom

englisch: GRFoma

GRFome werden primär zu 30% im Pankreas, zu 50% in der Lunge und nur zu 10% im Dünndarm beobachtet. Die meisten GRFome des Pankreas befinden sich im Schwanzbereich und treten zu 30% zusammen mit einer MEN-1 auf. Diese Tumoren sind normalerweise zum Zeitpunkt der Diagnose bereits größer als 5 cm und kommen relativ häufig zusammen mit Gastrinomen vor. Auf Grund der Hypersekretion von Wachstumshormonen-freisetzendem Faktor (GRF) führt das klinische Bild der Akromegalie zur Diagnose.
Der Nachweis einer Akromegalie zusammen mit einem Pankreastumor macht die Diagnose eine GRFoms sehr wahrscheinlich. Bei ca. 40% aller Patienten wird zusätzlich ein Cushing-Syndrom und ein Zollinger-Ellison-Syndrom beobachtet. GRFome sind extrem selten und können durch den Nachweis von GRF im Plasma laborchemisch gesichert werden. Die Tumorlokalisation und Behandlung entspricht der von Glukagonomen.

Nichtfunktionelle neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Synonym: hormoninaktiver neuroendokriner Pankreastumor
englisch: non-functional neuroendocrine pancreatic tumors, endocrine pancreatic tumors (hormoninactive)

Nichtfunktionelle neuroendokrine Tumoren zeichnen sich durch eine fehlende hypersekretionsbedingte Symptomatik aus (s. Abb. 3.98). Diese Tumoren finden sich hauptsächlich im Pankreaskopfbereich und haben eine Malignitätsrate von 65–90%. Immunhistologisch sind sie durch einen Nachweis von Chromogranin A und Synaptophysin charakterisiert. Während sporadische Tumoren praktisch immer solitär auftreten, finden sich diese bei MEN-1-Patienten häufig als multiple Mikroadenome oder auch Tumoren. Histologisch sind diese Tumoren nicht von funktionellen Tumoren zu unterscheiden. Bisher gibt es keine zuverlässigen Daten, die im Vergleich zu funktionellen Pankreastumoren auf ein unterschiedliches biologisches Verhalten hinweisen.
Einzelne Befunde sprechen jedoch dafür, daß nichtfunktionelle Tumoren eine schlechtere Prognose haben.

Klinisches Bild und Diagnostik

Auf Grund fehlender Funktionalität werden diese Tumoren erst mit relativ großer Tumormasse symptomatisch, und die Symptome stehen dann im direkten Bezug zur Tumormasse (s. Abb. 3.98). Während neuroendokrine Pankreastumoren zu gleichen Teilen funktionell und nichtfunktionell sind, sind neuroendokrine Tumoren des Dünndarms in mehr als 80% der Fälle funktionell. Ähnlich wie bei funktionellen neuroendokrinen Tumoren lassen sich auch bei nichtfunktionellen Tumoren erhöhte Chromogranin-A-Serumspiegel nachweisen, so daß dieses Polypeptid als Tumormarker Verwendung finden kann.
Bisher sind keine Provokationsteste bekannt, die zu einer Verbesserung der Diagnose dieser Tumoren führen.

Diagnostisches Vorgehen

Bildgebende Verfahren

Da diese Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose häufig schon metastatisch sind, gilt die Diagnostik vor allem der Identifikation des Primärtumors und der Tumorausbreitung. Neben den konventionellen bildgebenden Verfahren gewinnt die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie zunehmend an Stellenwert. Durch Einsatz weiterer bildgebender Verfahren kann dann entschieden werden, inwieweit therapeutische Konsequenzen (vor allem chirurgisch) gegeben sind.



Abb. 3.98 Nichtfunktioneller neuroendokriner Tumor des Pankreas mit ausgedehnter Metastasenleber; die starke Vorwölbung des Abdomens ist nicht auf einen Aszites, sondern auf eine Hepatomegalie zurückzuführen

Differentialdiagnose

– benigne, entzündlich bedingte Raumforderungen (v.a. bei chronischer Pankreatitis)
– Pankreaskarzinome anderer Histologie (Adeno-, Zystadeno- und Azinuskarzinome)
– mesenchymale Tumoren des Pankreas (z.B. Lymphome und Sarkome)
– Metastasen von Adenokarzinomen (v.a. bei Mamma- und kolorektalen Karzinomen)

Therapie

Auf Grund mangelnder prospektiver Daten ist eine klare Aussage vor allem über chirurgische Maßnahmen nicht möglich. 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei dieser Tumorentität bei weniger als 50%. Neben der Therapie mit Somatostatin-Analoga und Interferon α hat besonders der Einsatz des Alkylans Streptozotocin in Kombination mit 5-Fluorouracil oder Doxorubicin einen teilweise sogar längerfristigen Effekt. Auch bei diesen Tumoren ist eine systemische antiproliferative Therapie nur dann sinnvoll, wenn ein Tumorprogreß dokumentiert ist.

Neuroendokrine Tumoren des Magens

Neuroendokrine Tumoren des Magens sind relativ selten und betreffen häufig benigne Neoplasien im Magenkorpus und -fundus. Das Spektrum dieser Neoplasien variiert meist größenabhängig von einer neuroendokrinen Zellhyperplasie über neuroendokrine Tumorzellinseln bis schließlich hin zu größeren (Durchmesser > 1 cm) metastasierenden Karzinomen. Hierbei treten diese häufig benignen Neoplasien multizentrisch auf; sie entstehen auf dem Boden einer atrophischen Gastritis (besonders bei der perniziösen Anämie). Im Rahmen einer Langzeittherapie mit Säureblockern werden vereinzelt sog. neuroendokrine Zellhyperplasien, jedoch keine malignen Tumoren beobachtet. Dies liegt wahrscheinlich daran, daß zum einen im Rahmen der Säureblokkade nur Serumgastrinerhöhungen bis zu maximal dem Fünffachen der Norm beobachtet werden, zum anderen kommt es erst mit einer weiteren Erhöhung des Gastrinspiegels und zusätzlichen, bisher nicht identifizierten freigesetzten Substanzen zu einer vermehrten Proliferation und Dedifferenzierung neuroendokriner Zellen des Magens. Häufig ist hierbei die Proliferation von ECL-Zellenin Form von sog. ECLomen im Korpus und Fundus zu beobachten.
Wichtig ist eine Unterscheidung der multipel auftretenden, häufig autoimmunbedingten ECLome von einer zweiten Gruppe, den sog. solitär und sporadisch auftretenden neuroendokrinen Tumoren des Magens, und drittens von der Gruppe neuroendokriner Tumoren, die familiär vorkommen. Sporadisch auftretende Tumoren können auch in den proximalen Magenanteilen lokalisiert sein; sie haben auf Grund einer frühen Metastasierung eine schlechte Prognose. Die mit MEN-I vergesellschafteten Tumoren nehmen prognostisch eine Mittelstellung zwischen den beiden anderen Gruppen ein.

Neuroendokrine Tumoren des Jejunums, Ileums und Kolorektums

Auf einen Blick

Synonym: Karzinoid
englisch: jejunal, ileal and colorectal neuroendocrine tumor, midgut/hindgut carcinoid

Neuroendokrine Tumoren des Mittel- und Hinterdarms werden/wurden auch als Karzinoidtumoren, Argentaffinome oder Apudome bezeichnet (s. Tab. 3.77). Neuroendokrine Tumoren des Dünndarms unterscheiden sich hinsichtlich ihres Verlaufs von neuroendokrinen Vorder- und Hinterdarmtumoren und vor allem auch von anderen malignen Erkrankungen wie beispielsweise Adenokarzinomen. Histologisch weisen neuroendokrine Tumoren des Mitteldarms typische einheitliche Kerne und ein relativ großes Zytoplasma mit seltenen Mitosen auf. Histologisch ist – ähnlich wie bei neuroendokrinen Tumoren des Vorderdarms – eine Unterscheidung zwischen einem benignen und einem malignen Tumor nur durch eine Tumorinvasion (Gefäße und Nerven) oder Metastasen möglich. Mehr als die Hälfte aller neuroendokrinen Tumoren des Mittel- und Hinterdarms haben eine Primärlokalisation in der Appendix und im Rektum (s. Tab. 3.83).
Wie in Tabelle 3.79 dargestellt, sind Hinterdarmtumoren (Colon transversum bis Rektum) immer non-funktionell, während Mitteldarmtumoren (Jejunum bis Colon transversum), in ca. 90% aller Fälle mit Metastasen, funktionell (hormonaktiv) sind. In diesem Fall liegt typischerweise ein Karzinoid-Syndrom vor. Symptomatik siehe Tabelle 3.84.

Tab. 3.83 **Häufigkeit neuroendokriner intestinaler Tumoren nach Primärlokalisation und Metastasierungsrisiko** (alle Zahlenangaben in %)

Lokalisation	relative Häufigkeit	Risiko Metastasenentwicklung
Appendix	50	2
Rektum	25	10
Ileum	15	80
Duodenum	4	40
Kolon	2	80

Tab. 3.84 **Karzinoid-Syndrom – Symptomatik**

Diarrhoe	(73%)	Flush	(65%)
Asthma	(8%)	Pellagra	(2%

Appendix: Vorkommen bei ca. 0,3% aller Appendektomien, durchschnittliches Alter der Patienten etwa 40 Jahre. Mit zunehmendem Alter kalzifizieren die Tumoren häufig und weisen nur wenige Tumorzellen auf, vor allem an der Appendixspitze. Wegen der Lokalisation hat die Erkrankung eine sehr gute Prognose. Die Prognose der Tumoren an der Appendixbasis (10%) ist schlechter einzustufen. Tumoren mit einem Durchmesser < 1–2 cm metastasieren normalerweise nicht. Das therapeutische Vorgehen bei Tumoren von 1–2 cm wird unterschiedlich diskutiert. Tumoren > 2 cm sollten einer radikalen Operation im Sinne einer Hemikolektomie rechts unterzogen werden. Bereits sehr kleine Appendixkarzinoide infiltrieren häufig die Muskulatur und Lymphgefäße; bei ⅔ der Patienten sind Serosa und umgebendes Fettgewebe befallen. Trotzdem sollte eine ausgedehntere Operation oder Nachresektion wie oben beschrieben nur größenabhängig erfolgen. Dagegen sollte eine Infiltration der Gefäße sowie der Mesoappendix zu einem radikaleren chirurgischen Vorgehen veranlassen. Bei älteren Patienten sollte auf Grund des sehr langsamen Verlaufs auch von metastatischen Appendixkarzinoiden ein sehr zurückhaltendes chirurgisches Vorgehen bedacht werden.

Rektum: Typisch sind kleine, gelbgraue, submukosale Knötchen, die häufig zufällig endoskopisch abgetragen werden. Fast alle Rektumkarzinoide treten 4–13 cm oberhalb der Linea dentata als solitäre kleine Tumoren auf und können auf Grund ihrer Größe und Konsistenz palpatorisch häufig nicht erfaßt werden.
Therapeutisch empfiehlt sich ein größenabhängiges und individuelles chirurgisches Vorgehen (Alter, Operationsrisiko, Akzeptanz eines Anus praeter); Tumoren < 1 cm metastasieren extrem selten.

Jejunum und Ileum: Jejunale und ileale Mitteldarmtumoren sind relativ häufig (s. Tab. 3.83). Diese Tumoren sind durch eine niedrige Wachstumsfraktion und einen hohen Differenzierungsgrad charakterisiert. Makroskopisch sind häufig solitäre, manchmal aber auch multiple Raumforderungen v.a. im Bereich der Mukosa zu beobachten. Die Metastasierung erfolgt typischerweise in die lokoregionären Lymphknoten und in die Lymphknotenregion der Mesenterialwurzel, bevor dann mit weiterem Fortschreiten der Erkrankung auch eine Lebermetastasierung zu beobachten ist. Ca. 80% dieser Tumoren sind funktionell und weisen im Gegensatz zu Vorder- und Hinterdarmtumoren häufig ein Karzinoidsyndrom auf.
Zu diesen Mitteldarmtumoren sind auch neuroendokrine Tumoren im Bereich der Bauhin-Klappe und des Zökums zu zählen. Sie imponieren makroskopisch als gelblich-weißliche, derbe, das Lumen verlegende Neoplasien mit einer glatten, glänzenden Oberfläche. Diese Tumoren werden häufig erst im Metastasierungsstadium erfaßt, in dem die Patienten entweder über eine Stenose-Symptomatik oder ein Karzinoidsyndrom klagen. Laborchemisch werden sie mittels der Bestimmung von Chromogranin A im Serum und von 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Urin erfaßt. Bei der Bildgebung sollte im Rahmen der Primärtumorsuche eine Kolonoskopie einschließlich Ileoskopie, Oberbauchsonographie, Röntgen-Sellink-Untersuchung und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) zur Erfassung des Primärtumors und des Metastasierungsstadiums durchgeführt werden. Weitere schnittbildgebende Verfahren erfolgen in Abhängigkeit von den Befunden, die mit den vorhergehend genannten Verfahren erstellt wurden.

Therapeutisch sollten vorrangig der Primärtumor und die resektablen Metastasen entfernt werden. Wichtig ist besonders bei funktionellen Tumoren, daß eine sekretionshemmende Therapie (s. u.) bereits präoperativ begonnen wird, da sonst intraoperativ durch die manuelle Manipulation der Tumormassen ein maligner Flush ausgelöst werden kann.

Kolon: Neuroendokrine Tumoren im Bereich des Kolons sind relativ selten (Ausnahme: Zökum, s. Jejunum und Ileum), häufig den Hinterdarmtumoren zuzuordnen und unterschiedlich differenziert. Sie imponieren oft als solitäre Primärtumoren, sind relativ häufig niedrig differenziert und haben – bedingt durch ihre schnellere Proliferation – eine schlechtere Prognose als Mitteldarmtumoren. In Abgrenzung zu Mittel- und Vorderdarmtumoren sind Hinterdarmtumoren nonfunktionell. Neben chirurgischen resektiven Verfahren bietet sich eine systemische Therapie in Abhängigkeit vom Tumorproliferationsstadium an (s. u.). Allerdings sprechen diese Tumoren nur sehr gering auf eine systematische Therapie an.

Grundlagen

Die Häufigkeit neuroendokriner intestinaler Tumoren nimmt vom Duodenum nach kaudal deutlich zu, wobei diese am häufigsten im distalen Ileum und dort wiederum vor allem im Bereich der Bauhin-Klappe gefunden werden. Außer im Zökum finden sich im Kolon selten neuroendokrine Tumoren. Lediglich im mittleren und distalen Rektum nimmt dann die Lokalisationshäufigkeit von Primärtumoren wieder zu. Bei ca. einem Drittel aller Patienten zeigt sich bei neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms mehr als eine Primärtumorlokalisation, wobei bis zu 100 solitäre Tumoren im Dünndarm beschrieben sind. Im Gegensatz zu neuroendokrinen Tumoren der Appendix scheint bei den restlichen neuroendokrinen Dünndarmtumoren schon bei kleinerer Primärtumorgröße eine Metastasierung stattzufinden. Da diese Tumoren ebenfalls bei kleinem Durchmesser schon die Muscularis propria und die Serosa infiltrieren und später mit zunehmender Größe vor allem extraluminal mit Beteiligung des Mesenteriums an Größe zunehmen, entwickelt sich erst relativ spät eine luminale Obstruktion. Deswegen findet sich auch röntgenologisch erst spät ein pathologischer Befund. Erst nach ausgedehnter lokaler Lymphknotenmetastasierung finden sich Lebermetastasen. Eine Metastasierung in extraabdominelle Organe wird auch bei weit fortgeschrittenem Tumorstadium selten beobachtet (z. B. Lunge und Knochen).
Bei nichtfunktionellen Dünndarmtumoren weisen Patienten – auch bei großer Tumormasse – häufig nur geringgradige Symptome, ein konstantes Gewicht und oft auch bei ausgedehnter Lebermetastasierung noch eine normale Leberfunktion auf. Erst in einem sehr späten Stadium kommt es zu einer Fernmetastasierung, wobei Metastasen ossär vor allem im Bereich der Orbita und bei Frauen auch in der Mamma gefunden werden. Weiterhin finden sich auch in Einzelfällen Myokardmetastasen.
Das häufigste Erstsymptom von Patienten mit nonfunktionellen neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms sind intermittierende abdominelle Beschwerden im Sinne einer Stenosesymptomatik (s. Abb. 3.99). Untere gastrointestinale Blutungen sind als Erstsymptom selten.
Durchschnittlich vergehen 2 Jahre vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung, wobei dann zu diesem Zeitpunkt nur noch die Hälfte aller Patienten eine resezierbare Tumormas-



Abb. 3.99 Stenosierend wachsender neuroendokriner Tumor im distalen Ileum; zusätzlich extramurales Wachstum

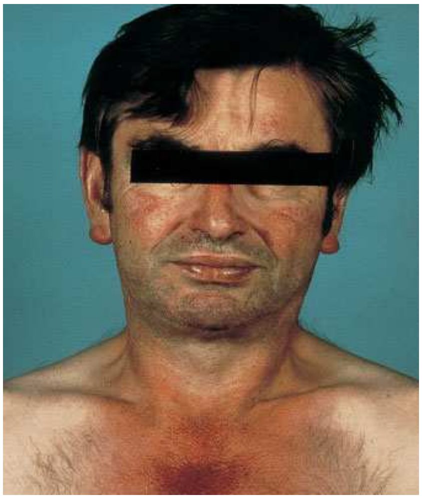


Abb. 3.100 Typische teleangiektatische Veränderungen bei chronischem, unzureichend therapiertem Karzinoidsyndrom mit Dauerflush; typische Lokalisation der Gefäßveränderungen im Bereich des Nasenrückens sowie V-Ausschnitt-ähnliche Verteilung im Bereich des oberen Brustbeins

se aufweist. Patienten mit makroskopisch komplett resezierbaren Tumoren sind häufig (bis zu 80%) nach fünf Jahren noch tumorfrei, wobei ein erneutes Tumorrezidiv jedoch nach mehr als 15 Jahren postoperativ bei ¾ aller Patienten beobachtet wird. Intervalle von mehr als 40 Jahren zwischen einer Tumorresektion und einem erneuten Auftreten des Tumors wurden berichtet.

Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms und einer auf lokale Lymphknoten beschränkten Metastasierung haben eine 10-Jahres-Überlebenszeit von mehr als 60%. Mit zunehmender Metastasierung und vor allem beim Auftreten von Lebermetastasen fällt die 5-Jahres-Überlebenszeit auf 30% und die 10-Jahres-Überlebenszeit auf unter 20% ab. Auf Grund dieses relativ langsamen Krankheitsverlaufes sind vor jeder Therapie Vorbeobachtungen zur Einschätzung der natürlichen Tumorprogression absolut notwendig.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Funktionalität neuroendokriner Tumoren des Dünndarms beinhaltet fast obligat das Vorhandensein von Fernmetastasen. Die häufigsten Symptome sind hierbei Durchfälle (70%), Flush (65%) und Asthma (8%) (s. Tab. 3.82). Bei 10–15% aller Patienten fehlen auch bei Metastasierung Symptome (nichtfunktionelle neuroendokrine Dünndarmtumoren). Während die Objektivierbarkeit von Diarrhoen und Asthma keine Probleme aufwirft, ist die Diagnose des Flush häufig schwierig. Wichtig ist, daß der Flush praktisch immer nur in der oberen Körperhälfte, vor allem im Bereich des Gesichtes, Halses und des oberen Sternums (dort V-Ausschnitt-ähnliche Verteilung, s. Abb. 3.100), beobachtet wird. Ein Flush korreliert praktisch immer mit dem Nachweis von Lebermetastasen und einer pathologischen Erhöhung der 5-HIES-Ausscheidung im Stadium des Flushes. Normalbefunde dieser beiden Parameter schließen praktisch einen neuroendokrin bedingten Flush aus.

Das Vorhandensein eines oder mehrerer, in Tabelle 3.82 genannter Symptome führt zur Diagnose des Karzinoidsyndroms, wobei der Flush häufig das führende und entscheidende Symptom ist.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnestisch findet sich bei diesen Patienten nach Konsum geringster Alkoholmengen ein typischer Flush, so daß sie häufig jeglichen Alkoholkonsum eingestellt haben. Andere Auslöser für einen Flush sind emotionale und körperliche Belastungen sowie auch große Mahlzeiten. Klinisch wichtig ist die sog. Karzinoidkrise, die dann häufig mit einem malignen Flush verbunden ist. Bei diesem Krankheitsbild sind zentralnervöse Beeinträchtigungen mit Somnolenz und Koma führend. Zusätzlich werden Tachykardien und Rhythmusstörungen sowie Blutdruckveränderungen im Sinne einer Hyper- und Hypotension beobachtet.

Laboruntersuchungen

Neuroendokrine Lebermetastasen eines Primärtumors im Dünndarm haben sehr häufig eine erhöhte 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES)-Ausscheidung im 24 h-Urin zur Folge. Ein Normalwert bei histologisch gesicherten neuroendokrinen Lebermetastasen macht einen Vorder- oder Hinterdarmprimärtumor sehr wahrscheinlich. Zusätzlich zu 5-HIES wird zunehmend auch Chromogranin A als Tumormarker im Serum verwendet. Dieses Polypeptid wird zusammen mit verschiedenen Hormonen im Rahmen der Hypersekretion bei fast allen Mitteldarmtumoren freigesetzt. Im Gegensatz zur 5-HIES-Ausscheidung, die häufig mit einer Funktionalität korreliert, ist bisher eine klare Korrelation von Serotoninfreisetzung und Flush nicht erwiesen. Auf Grund der zusätzlich hohen Störanfälligkeit der Serotoninbestimmung ist dieses Nachweisverfahren häufig überflüssig.

Differentialdiagnose

Während des Bestimmungszeitraums für 5-HIES sollten folgende Substanzen nicht eingenommen werden, da sie zu falsch-positiven 5-HIES-Werten führen: Ananas, Aubergi-

nen, Avocados, Bananen, Johannisbeeren, Melone, Mirabellen, Stachelbeeren, Tomaten, Walnüsse, Zwetschgen, Nikotin und Kaffee.

Therapie

Wie bei allen neuroendokrinen Tumoren steht eine chirurgische Therapie an erster Stelle. Diese beinhaltet – wenn immer möglich – die Resektion des Primärtumors und lokaler Lymphknotenmetastasen (vor allem im Bereich des Mesenteriums) sowie – falls möglich – die Resektion von Lebermetastasen. An zweiter Stelle steht in der Therapie dieser Tumoren die Kontrolle der Hypersekretion. Diese ist besonders beim Karzinoidsyndrom bereits im perioperativen Stadium wichtig, da sonst im Rahmen der intraoperativen mechanischen Tumormanipulation eine Karzinoidkrise ausgelöst werden kann.

Zur Therapie des Karzinoidsyndroms haben sich Somatostatin und seine Analoga (Oktreotid und Lanreotid) bewährt, wobei diese Wirkstoffe in Dosen von 50–5000 μg 2–3mal täglich subkutan appliziert werden können. Ferner scheint sich zunehmend eine Depot-Form, die in zwei- bis vierwöchigen Abständen intramuskulär appliziert werden kann, durchzusetzen. Mit dieser Therapieform können vor allem Flush und Diarrhoe bei fast allen Patienten kontrolliert werden. Dies spiegelt sich auch in einer Abnahme von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin bzw. Chromogranin A im Serum wider. Unerwünschte Wirkungen dieser Therapie sind selten, beinhalten aber eine oft geringgradige Malabsorption, Steatorrhoe und eine Cholezystolithiasis. Zur Behandlung der Karzinoidkrise bieten sich als präventive Maßnahmen die Applikation von relativ hohen Dosen von Oktreotid (z.B. 3 x 500 mg/s.c.) sowie mit Auftreten dieses lebensbedrohenden Krankheitsbildes die intravenöse Applikation von Oktreotid an. Mit der suffizienten symptomatischen Behandlung der Patienten lassen sich deutliche Verlängerungen der Überlebenszeit beobachten. So sind bei einer zunehmenden Zahl von Patienten andere Veränderungen, wie z.B. die Endokardfibrose mit Beeinträchtigung vor allem der Trikuspidalklappe lebensbeschränkend.

Neben Somatostatin hat auch Interferon α einen symptomkontrollierenden Effekt, wobei die Ergebnisse zwischen einzelnen Zentren deutlich variieren. Es bleibt abzuwarten, ob diese beiden Substanzen allein oder in Kombination eine optimale Symptomenkontrolle und zusätzlich sogar auch eine antiproliferative Wirkung aufweisen.

Im Gegensatz zu neuroendokrinen Vorderdarmtumoren läßt sich bei neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms nur selten unter Einsatz einer Chemotherapie eine Wachstumshemmung beobachten. Lediglich bei schnell wachsenden anaplastischen Tumoren sind kurzfristige Remissionen unter Einsatz von Etoposid und Cisplatin beobachtet worden.

Bei einer abnehmenden Wirkung von Somatostatin und/oder Interferon α sollte bei ausgedehnter Lebermetastasierung der Versuch einer sequentiellen (Chemo-)Embolisation in drei unabhängigen Sitzungen überlegt werden.

SERVICE Gastrointestinale neuroendokrine Tumoren

Literatur

Ahnert-Hilger G, Scherübl H, Riecken EO, Wiedenmann B: Classification of neuroendocrine cells. In: Scherübl H, Hescheler J (eds): The Electrophysiology of Neuroendocrine Cells. Boca Raton, CRC Press, New York (1995) 11–19

Klöppel G, Heitz PU: Classification of normal and neoplastic neuroendocrine cells. Ann NY Acad Sci 733 (1994) 18–23

Lloyd RV: Endocrine Pathology. Springer, New York 1990

Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, Öberg K: Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. World J Surg 22 (1998) 309–318

Keywords

neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system, midgut/hindgut carcinoid, apudoma

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. B. Wiedenmann, Universitätsklinikum Charité der Humboldt-Universität zu Berlin, Campus-Virchow-Klinikum, Abteilung Hepatologie und Gastroenterologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel 030/45053022, Fax 030/45053902, E-Mail Bertram.Wiedenmann@Charite.de

Prof. Dr. R. Arnold, Philipps-Universität Marburg, Medizinische Klinik, Abt. Gastroenterologie, Baldingerstraße, 35033 Marburg/Lahn, Tel 06421/286460, Fax 06421/288922, E-Mail arnoldr@mailer.uni-marburg.de, Internet http://www.med.uni-marburg.de/gastro/gastro.thm

3.11 Erkrankungen der Bauchhöhle und des Peritoneums

Tilo Andus und Jürgen Schölmerich

Peritonitis

Auf einen Blick

Synonym: Bauchfellentzündung
englisch: peritonitis
Abkürzung: SBP, spontane bakterielle Peritonitis

Die Peritonitis ist eine lebensbedrohliche Infektion der Peritonealhöhle, die akut oder chronisch sowie als primäre oder sekundäre Form auftreten kann. Die Letalität beträgt bei (primärer) spontaner bakterieller Peritonitis 50 %, bei sekundärer Peritonitis 33 %. Die bakterielle Peritonitis bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) ist eine gefürchtete Komplikation und die häufigste Ursache für den Abbruch dieser Dialyseform.

Grundlagen

Ätiopathogenese

Ursache der primären Peritonitis (SBP) ist häufig eine Leberzirrhose mit Aszites (10–25 %), seltener ein maligner Aszites. Weitere Ursachen siehe Tabelle 3.85.
Bei der SBP kommt es entweder über eine Translokation von Darmbakterien über mesenteriale Lymphgefäße oder hämatogen zu einer bakteriellen Peritonitis. Die Vermehrung der pathogenen Keime wird durch erniedrigte Opsonin- und Komplementkonzentrationen, gestörte Phagozytosefähigkeit der Granulozyten und venöse Stase bei portaler Hypertension begünstigt (s. Abb. 3.101).
Perforationen im Bereich des Gastrointestinaltrakts oder der Peritonealhöhle führen zur sekundären (bakteriellen) Peritonitis.

Tab. 3.85 **Peritonitis – Ursachen und Häufigkeit**

primäre Peritonitis
– bakterielle Translokation oder hämatogen
sekundäre Peritonitis
akut eitrig
– perforiertes Ulkus (40 %)
– Appendizitis (20 %)
– Darmgangrän oder Galleleck (15 %)
– postoperative Anastomoseninsuffizienz (10 %)
chemisch
steril
granulomatös
CAPD-Peritonitis
– Kontamination des Dialysesystems (1,4/Patientenjahr)
seltenere Ursachen
– Chlamydien oder Gonokokken (per continuitatem)
– Stärke (Handschuhpuder)
– Pilze (Immundefizienz)
– familiäres Mittelmeerfieber
– Kollagenosen
– akute intermittierende Porphyrie
– Barium

Der chemischen Peritonitis liegen chemische Reizungen des Peritoneums durch sauren Magensaft, Verdauungsenzyme des Pankreas oder der Galle zugrunde.

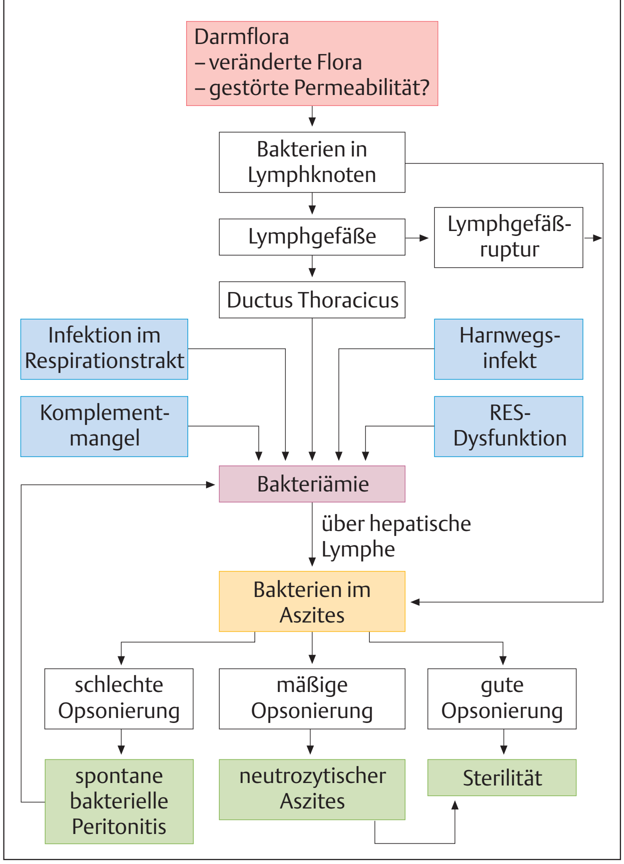


Abb. 3.101 Spontane bakterielle Peritonitis – Pathophysiologie

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

In 30% der Fälle verläuft die SBP asymptomatisch! Klinische Hinweise sind
- Fieber
- Bauchschmerzen
- Kreatininanstieg

Anamnestisch läßt sich meist eine Leberzirrhose mit Aszites, ein therapierefraktärer Aszites oder eine Zunahme der hepatischen Enzephalopathie erfragen.
Starke Bauchschmerzen, Abwehrspannung (Peritonismus, bretthartes Abdomen), Fieber, Volumenmangel, Sepsiszeichen und schlechtes Allgemeinbefinden sind bei einer sekundären Peritonitis diagnostisch wegweisend. Die Patienten liegen oft bewegungslos mit angezogenen Beinen im Bett. Ein positives Psoaszeichen weist auf eine retroperitoneale Beteiligung hin. Zu Beginn der Erkrankung bleibt die Symptomatik, je nach Ursache, lokal beschränkt; später kommt es häufig zu einem paralytischen Ileus mit Leukozytose und Linksverschiebung.
Die CAPD-Peritonitis zeigt sich oft oligosymptomatisch; die Patienten fühlen sich nur mäßig krank, die Körpertemperatur bleibt subfebril.

Diagnostisches Vorgehen

SBP

Anamnese (Leberzirrhose, Sklerosierung), Aszitespunktion, Asziteskultur (in Blutkulturflaschen, 10 ml noch warmer Aszites/Flasche) und ergänzende Blutkultur bestätigen die Diagnose.

Akute eitrige sekundäre Peritonitis

Wichtig sind rasche Diagnose und Therapie! Anamnese (Erkrankungen im Abdominalbereich, Voroperationen, Traumen) und klinische Untersuchung geben Hinweise, Übersichtsaufnahme des Abdomens im Stehen oder in Linksseitenlage (freie Luft) und radiologische Darstellung des Gastrointestinaltrakts mit wasserlöslichem Kontrastmittel zur Lokalisation der Perforation sichern die Diagnose; zusätzlich Aszitespunktion mit Asziteskultur. Als Laboruntersuchungen kommen die Bestimmung von Bilirubin, Amylase, LDH, Albumin und Eiweiß im Aszites, Blutkulturen, CT (Abszeßnachweis), evtl. Laparotomie oder Peritoneallavage in Frage.

CAPD-Peritonitis

Die Untersuchung ergibt in 98% der Fälle eine trübe Dialyseflüssigkeit; diagnostisch beweisend sind > 100 Granulozyten/µl.

Diagnostisch wertvolle Hinweise

- positive Asziteskultur (Sensitivität bei der SBP auf Grund der niedrigen Keimzahl gering)
- > 250 Granulozyten/µl
- oder > 500 Leukozyten/µl
- Granulozytenwerte > 250/µl (oder > 500 Leukos) ohne kulturellen Keimnachweis sprechen für eine kulturnegative SBP
- alleiniger Keimnachweis ohne Granulozytenanstieg spricht für einen bakteriellen Aszites
- Nachweis mehrerer Keime ohne Granulozytenanstieg spricht für eine Darmverletzung bei Punktion (ca. 10% der Fälle)
- bei CAPD-Peritonitis ist die trübe Dialyseflüssigkeit wegweisend

Differentialdiagnostisch wertvolle Hinweise

Keimspektrum bei SBP: fast immer nur ein Keim (meist gramnegativ).
Keimspektrum bei sekundärer Peritonitis: meist Mischinfektion (aerobe gramnegative Keime plus Anaerobier).
Bei Granulozyten > 250/µl und 2 der folgenden Kriterien (Eiweiß im Aszites > 10 g/l, Glukose im Aszites < 500 mg/l, LDH > 225 U/l) oder einem Bilirubin von > 6 mg/dl im Aszites ist eine sekundäre Peritonitis sehr wahrscheinlich. Bei Fieber und Lymphozytose im Aszites muß an eine tuberkulöse Peritonitis gedacht werden..

Differentialdiagnose Peritonitis

- maligner Aszites
- Pankreatitis
- Pneumonie
- Hepatitis
- Gastroenteritis
- Herzinfarkt

Therapie

Die SBP wird antibiotisch therapiert (z.B. Cefotaxim 3 x 2 g über fünf Tage oder Amoxicillin und Clavulansäure 3 x 2,2 g oder Ciprofloxacin 3 x 250 mg) behandelt. Um die in ca. 10% auftretenden anaeroben Keime zu erfassen, sollte zusätzlich 3 x 0,5 g Metronidazol gegeben werden. Bei klinischen Zeichen einer Infektion sollten Antibiotika auch bei fehlender Granulozytenerhöhung im Aszites verabreicht werden. Therapiekontrolle: Nach 2 Tagen erneute Aszitespunktion und Bestimmung der Granulozyten.
Im Vordergrund der Behandlung der sekundären Peritonitis stehen intensivmedizinische Maßnahmen zur Stabilisierung (rasche Flüssigkeitssubstitution. Magensonde, intensive Überwachung des Kreislaufs, parenterale Ernährung) und der chirurgische Verschluß des Peritonealdefekts mit Debridement. Als Antibiotika kommen Cephalosporine der 3. Generation, Aminoglykoside oder Metronidazol zum Einsatz.
Da das Keimspektrum bei der CAPD-Peritonitis meist Hautkeime, am häufigsten Staphylokokken, umfaßt, werden intraperitoneal Staphylokokken-wirksame Cephalosporine gegeben, zusätzlich Heparin in die Dialyseflüssigkeit. Bei therapierefraktärer Peritonitis und bei Pilzperitonitis muß der Peritonealdialysekatheter entfernt werden.

Verlauf und Prognose

Die SBP spricht auf eine frühzeitige antibiotische Therapie in über 80% der Fälle an; Rezidive sind häufig (79%), weshalb als Prophylaxe eine wöchentliche Behandlung mit Norfloxacin 400 mg/d oder Ciprofloxacin 1 x 750 mg/Woche empfohlen wird. Die Therapie hat keinen Einfluß auf die Lebenserwartung, die durch die meist vorbestehende Leberschädigung bereits stark verkürzt ist (Lebertransplantation?).
Bei der sekundär bakteriellen Peritonitis beträgt die Mortalität 10% (Appendizitis, perforiertes Ulkus) bzw. 50% bei Anastomoseninsuffizienz nach großen Darmoperationen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Patienten mit hepatischem Aszites sollten bei Fieber den Arzt aufsuchen.

Pseudomyxoma peritonei

englisch: pseudomyxoma peritonei

Das Pseudomyxoma peritonei ist eine seltene Erkrankung, die meist von einem schleimbildenden Adenokarzinom des Blinddarms oder der Ovarien ausgeht (seltener Uterus, Darm oder Ductus choledochus) und zu einer diffusen Infiltration des Peritoneums und des Netzes führt. In 80% der Fälle sind Frauen im Alter zwischen 45–55 Jahren betroffen.
Ursache ist eine peritoneale Aussaat nach Ruptur einer Mukozele der Appendix oder einer muzinösen Ovarialzyste eines schleimbildenden Adenokarzinoms.
Diagnostisch wegweisend ist eine meist schmerzlose massive Auftreibung des Abdomens. Organinfiltrationen und Fernmetastasen sind selten. Die Verdachtsdiagnose läßt sich sonographisch und/oder computertomographisch bestätigen; gesichert wird die Diagnose histologisch nach Laparotomie.

cave!
Die diagnostische Punktion malignitätsverdächtiger Ovarialzysten kann bei Ovarialkarzinomen ein Pseudomyxoma peritonei auslösen!
Differentialdiagnostisch kommen Peritonealkarzinose oder Peritonealmesotheliome in Frage; eine CA-125-Erhöhung weist auf ein Ovarialkarzinom hin, Asbestexposition auf ein Peritonealmesotheliom.
Die Behandlung ist chirurgisch (radikale Entfernung von Tumor, Schleim, Netz, extensive Spülung des Peritoneums mit Dextroselösung). Bei Rezidiven ist eine erneute operative Sanierung indiziert. Das chirurgische Vorgehen ist nur in wenigen Fällen kurativ, auch Chemotherapie (intraperitoneal Mitomycin C, 5-Fluorouracil) und Bestrahlung sind wenig effektiv. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 50%, limitierend sind zunehmende Kachexie, Ileus und/oder Cholestase.

Pneumatosis intestinalis

Synonym: Pneumatosis cystoides intestinalis, Pneumatosis coli
englisch: pneumatosis intestinalis

Die Pneumatosis intestinalis ist ein seltener Befund, der meist zufällig bei Röntgenuntersuchungen entdeckt wird. Es handelt sich um multiple gasgefüllte Zysten, die in der Darmwand auftreten; Magen, Mesenterium und Netz können beteiligt sein. Unterschieden wird eine primäre idiopathische Form (15%, meist mit Beteiligung des Kolons) von sekundären Formen, die mit anderen Erkrankungen (z.B. Ulcus ventriculi oder duodeni, obstruktive Lungenerkrankungen, Divertikulitis) einhergehen oder nach einer endoskopischen Biopsie auftreten.
Die Zysten, die wenige Millimeter bis zu mehreren Zentimetern im Durchmesser erreichen können, liegen einzeln oder in Clustern submukosal oder subserös und sind oft von riesenzellbildenden Endothelzellen oder von kubischem Epithel ausgekleidet.

Ätiopathogenese

Die Ätiologie ist nicht bekannt, zur Pathogenese gibt es 3 Hypothesen.

- mechanische Hypothese: Gas tritt durch rupturierte Lungenbläschen oder durch Darmverletzungen aus dem Darmlumen in die Darmwand ein und verteilt sich dort
- Invasion der Darmwand durch gasbildende Bakterien
- Fermentation von Kohlenhydraten mit vermehrter Gasbildung im Darmlumen und Absorption

Symptomatik

Die Erkrankung verläuft meist symptomlos; gelegentlich klagen die Patienten über Unterbauchkrämpfe (linksseitige Kolonbeteiligung). Bekannt sind rektale Blut- und Schleimabgänge, Tenesmen, Obstipation, rezidivierende Diarrhoen oder eine milde Steatorrhoe; eine intestinale Obstruktion ist selten.

Diagnostisches Vorgehen

Endoskopisch imponieren die Zysten als rundliche, weiche blasse oder bläuliche Massen, die in das Lumen ragen und mit sessilen Polypen verwechselt werden können. Radiologisch findet sich eine lokalisierte, entweder linear oder segmental in der Darmwand gelegene Gasansammlung. Die CT ist eine sensitive Methode zum Nachweis leichter Formen.

Diagnostisch wertvolle Hinweise

- Bauchschmerzen und Tenesmen nach einer Sigmo- oder Koloskopie
- Nachweis von freier Luft unterhalb des Zwerchfells bei uncharakteristischen Bauchbeschwerden und fehlendem vorausgegangenem Trauma oder Endoskopie
- Gasansammlung in der Portalvene als Hinweis auf eine intestinale Ischämie, Nekrose oder Infektion

Differentialdiagnose Pneumatosis intestinalis

- Lymphangiome
- multiple sessile Polypen
- Darmzysten (meist einzeln)
- Lymphosarkome (nicht gasgefüllt)
- Colitis cystica profunda (schleimgefüllt)
- Ischämie
- Colitis ulcerosa
- Morbus Crohn
- Karzinom

Therapeutisches Vorgehen

Eine Behandlung ist meist nicht erforderlich, eine Resektion der betroffenen Darmabschnitte die Ultima ratio. Die intestinale Gasbildung kann durch kontinuierliche oder eine hyperbare Sauerstofftherapie, die eine Verdrängung der intestinalen Gase bewirkt, verringert werden; diese Verfahren kommen allerdings nur bei symptomatischen Patienten zur Anwendung.

cave!
Sauerstofftoxizität, deshalb tägliche Vitalkapazitätsbestimmung zur Früherkennung.
Bei Laktoseintoleranz ist eine Laktose-freie sowie Sorbit- und Xylit-arme Kost, Elementardiät oder eine Therapie mit Metronidazol indiziert.

Verlauf und Prognose

Die Erkrankung neigt zur Spontanheilung, Rezidive sind möglich; in 3% der Fälle treten Komplikationen wie

- Pneumoperitoneum
- Blutung
- Perforation
- Intussuszeption
- Volvulus

auf.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die Erkrankung ist meist harmlos und nicht therapiebedürftig.

Chylöser Aszites

englisch: chylous ascites

Als chylös wird ein Aszites bezeichnet, der einen Triglyzeringehalt von >200 mg/dl aufweist und mit Malabsorptionszeichen auftritt. Die Erkrankung ist selten. Als Ursache wird eine Obstruktion oder ein Leck intrabdomineller Lymphgefäße angenommen (z.B. postoperativ, vor allem bei Aortenaneurysmen, Tumoren, Leberzirrhose, Morbus Whipple). Verdächtig ist eine Zunahme des Bauchumfangs durch Aszites mit einem Triglyzeridgehalt von >200 mg/dl. Die Diagnose läßt sich durch Aszitespunktion und Bestimmung der Triglyzeride stellen. Anamnestisch geht meist eine Operation voraus. Zur Behandlung kommen eine Diät mit mittelkettigen Triglyzeriden, bei Bedarf hochkalorische intravenöse Ernährung, wiederholte Parazentesen, peritovenöser Shunt oder eine Ligatur der defekten Lymphgefäße (wenn lokalisierbar) in Frage. Spontanheilungen sind möglich.

Retroperitoneale Fibrose

Synonym: Ormond-Erkrankung
englisch: retroperitoneal fibrosis, Ormond's disease

Bei der retroperitonealen Fibrose handelt es sich um eine retroperitoneale Bindegewebsvermehrung, die zum Teil mit einer Ummauerung der Harnleiter und der großen Gefäße einhergeht. Die Erkrankung ist selten, Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen (2 : 1). Unterschieden werden eine primäre (70%) und eine sekundäre Verlaufsform (30%), die mit Medikamenten (z.B. Bromocryptin, Methysergid, Betablocker, Ergotamin), Neoplasmen oder retroperitonealen Infektionen assoziiert ist. Die Pathogenese ist nicht bekannt. Als häufigste Symptome treten Flanken- oder Unterbauchschmerzen auf. Komplikationen sind Harnleiterobstruktion, Gefäßobstruktionen oder Nervenkompression. Die Diagnose kann sonographisch oder histologisch durch CT-gesteuerte Punktion gestellt werden. Anamnestisch läßt sich eine Vorbehandlung mit den entsprechenden Medikamenten erfragen. Differentialdiagnostisch kommen

- Peritonealkarzinose
- Morbus Whipple
- Lymphome

in Frage. Bei Harnleiterobstruktionen ist eine perkutane Nephrostomie induziert. Medikamentös werden Immunsuppressiva (Glukokortikoide, Azathioprin) oder Tamoxifen eingesetzt, bei Gefäßkompression erfolgt evtl. Antikoagulation.

SERVICE Erkrankungen der Bauchhöhle und des Peritoneums

Literatur Peritonitis

Golper TA, Brier ME, Bunke M, Schreiber MJ, Bartlett DK, Hamilton RW, Strife F, Hamburger RJ: Risk factors for peritonitis in long-term peritoneal dialysis: the Network 9 peritonitis and catheter survival studies. Am J Kidney Dis 28 (1996) 428–436

Schölmerich J, Gerbes AL, Andus T, Leser HG: Spontane bakterielle Peritonitis bei Leberzirrhose mit Aszites. Dtsch Med Wochenschr 120 (1995) 454–460

Wittmann DH, Schein M, Condon RE: Management of secondary peritonitis. Ann Surg 224 (1996) 10–18

Keywords

peritonitis, secondary peritonitis

Literatur Pseudomyxoma peritonei

Mann WJ Jr, Wagner J, Chumas J, Chalas E: The management of pseudomyxoma peritonei. Cancer 66 (1990) 1636–1640

Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, Averbach AM, Bland R, Chang D, Dalton RR, Ettinghausen SE, Jacquet P, Jelinek J, Koslowe P, Kurman RJ, Shmookler B, Stephens AD, Steves MA, Stuart OA, White S, Zahn CM, Zoetmulder FA: Pseudomyxoma peritonei syndrome. Adv Surg 30 (1996) 233–280

Keywords

pseudomyxoma peritonei

Literatur Pneumatosis intestinalis

Heng Y, Schuffler MD, Haggitt RC, Rohrmann CA: Pneumatosis intestinalis: a review. Am J Gastroenterol 90 (1995) 1747–1758

Keywords

pneumatosis cystoides intestinalis, pneumatosis coli

Literatur Peritonealkarzinose

Lorenz R, Krestin GP, Neufang KF: Diagnostik und Differentialdiagnostik einer Peritonealkarzinose. Konventionelle Techniken, Sonographie, Computertomographie, Kernspintomographie. Radiologe 30 (1990) 477–480

Sugarbaker PH: Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, prevention and treatment. Langenbecks Arch Chir 373 (1988) 189–196

Keywords

peritoneal carcinosis, peritoneal metastasis

Literatur Chylöser Aszites

Browse NL, Wilson NM, Russo F, al-Hassan H, Allen DR: Aetiology and treatment of chylous ascites. Br J Surg 79 (1992) 1145–1150

Keywords

chylous, chylous ascites, chyloperitoneum

Literatur Retroperitoneale Fibrose

Gilkeson GS, Allen NB: Retroperitoneal fibrosis. A true connective tissue disease. Rheum Dis Clin North Am 22 (1996) 23–38

Kottra JJ, Dunnick NR: Retroperitoneal fibrosis. Radiol Clin North Am 34 (1996) 1259–1275

Keywords

retroperitoneal neoplasms, retroperitoneal fibrosis, Ormond's disease

Hepatologie

3.12 Erkrankungen der Leber

Siegfried Matern

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des Körpers, sie erfüllt zahlreiche Funktionen im Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel. Daneben ist die Leber an der Biotransformation körpereigener und körperfremder Substanzen beteiligt, die zum Teil mit der Galle ausgeschieden werden, wie z. B. Gallenfarbstoffe, Hormone und Medikamente.

3.12.1 Physiologische Grundlagen

Die Leber, mit 1200 bis 1500 g das größte Organ des menschlichen Körpers, besteht anatomisch aus zwei Lappen, wovon der rechte ca. sechsmal so groß ist wie der linke. Kleinere Anteile des rechten Leberlappens sind der Lobus caudatus an der hinteren und der Lobus quadratus an der unteren Oberfläche.

Studien an vaskulären und biliären Ausgußpräparaten machen eine funktionelle Anatomie erkennbar, die mit der Einteilung bei den bildgebenden Verfahren korreliert. Der Hauptast der Vena portae teilt sich in einen rechten und linken Zweig, von denen jeder zwei weitere Untereinheiten, die sogenannten Sektoren, versorgt. Rechte und linke Leber sind dabei unabhängig in bezug auf portale und arterielle Blutversorgung sowie Gallengangdrainage. Eine weitere Analyse der vier hepatischen Sektoren führte zur Unterteilung in Segmente (s. Abb. 3.102). Der rechte anteriore Sektor enthält die Segmente V und VIII; der rechte posteriore die Segmente VI und VII, links lateral liegen Segment II und III, links medial Segment IV. Segment I ist das Aquivalent zum Lobus caudatus mit unabhängiger portaler und venöser Versorgung. Diese funktionelle anatomische Klassifikation erlaubt die Interpretation der radiologischen Untersuchungen und ist für die chirurgische Planung der Leberresektion von großer Bedeutung.

Funktionelle Anatomie der Leber

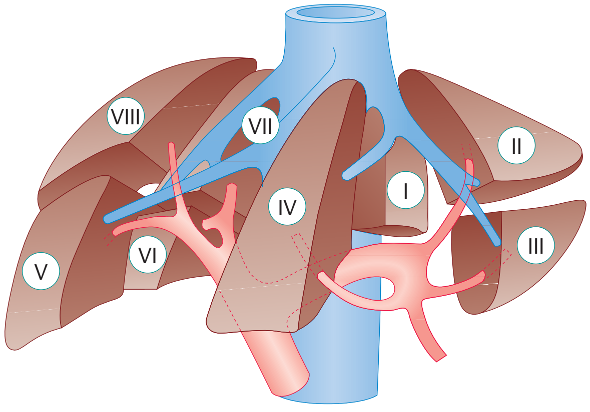


Abb. 3.102 Funktionelle Anatomie der Leber (n. Sherlock); I–VII s. Text

Morphologie

Das Lebergewebe wird von 2 unabhängigen Tunnelsystemen durchzogen: den Pfortaderästen und dem System der hepatischen Zentralvenen. Nach alter Tradition (Kiernan 1833) bestand die morphologische Einheit des Leberläppchens aus der Zentralvene und den sie umgebenden Leberzellen. Rappaport (1976) betrachtete die Leber als eine Serie funktioneller Azini mit dem portalen Dreieck (terminaler Ast der Pfortader, Arteria hepatica und Gallengang) im Zentrum. Die Peripherie dieser Azini (angrenzend an die terminalen hepatischen Venen) ist durch virale, toxische oder anoxische Schädigungen am meisten gefährdet. Brückennekrosen sind gerade in diesen Arealen lokalisiert. Regionen in näherer Nachbarschaft zu den afferenten Gefäßen und Gallengängen überleben länger und bilden nach massiver Schädigung mit Leberzellzerfall die Kerne, von denen die Leberregeneration ausgeht.

Die eigentlichen Leberzellen, die Hepatozyten, machen ca. 60 % der Leber aus und haben 3 Oberflächen: Eine grenzt an die Sinusoide und den Disse-Raum, die zweite an die Gallenkanalikuli und die dritte an benachbarte Hepatozyten (s. Abb. 3.103). Die Sinusoide werden von Endothelzellen ausgekleidet, deren Fensterung eine graduierte Barriere zwischen Sinusoiden und Disse-Raum darstellt. Endothelzellen, Kupffer-Sternzellen (phagozytotische Zellen des retikuloendothelialen Systems), Ito-Zellen (auch fettspeichernde Zellen, hepatische Sternzellen oder Lipozyten genannt) und Pit-Zellen bilden zusammen mit der sinusoidalen Oberfläche des Hepatozyten eine funktionelle und histologische Einheit.

Kupffer-Zellen sind hochmobile Makrophagen, die zur Endozytose (Pinozytose oder Phagozytose) fähig sind. Sie tragen spezifische Membranrezeptoren, z. B. für den Fc-Teil der Immunglobuline und den Komplementfaktor C3b, die wiederum für die Antigenpräsentation von Bedeutung sind.

Ito-Zellen sind in normaler Leber der Hauptspeicherort für Retinoide. Bei Leberschäden verlieren sie ihre gespeicherten Fetttröpfchen, proliferieren, migrieren, wandeln sich in einen myofibroblastischen Phänotyp und produzieren Kollagen Typ I, III, IV und Laminin. Außerdem sekretieren aktivierte Ito-Zellen Matrixmetalloproteinasen und deren spezifische Inhibitoren (TIMPs).

Pit-Zellen sind hochmobile natürliche Killerlymphozyten, die an der sinusoidalen Oberfläche der Endothelzellen haften. Diese kurzlebigen Zellen weisen eine spontane Zytotoxizität gegen Tumorzellen und virusinfizierte Hepatozyten auf.

Bau und Funktion der Leberzelle

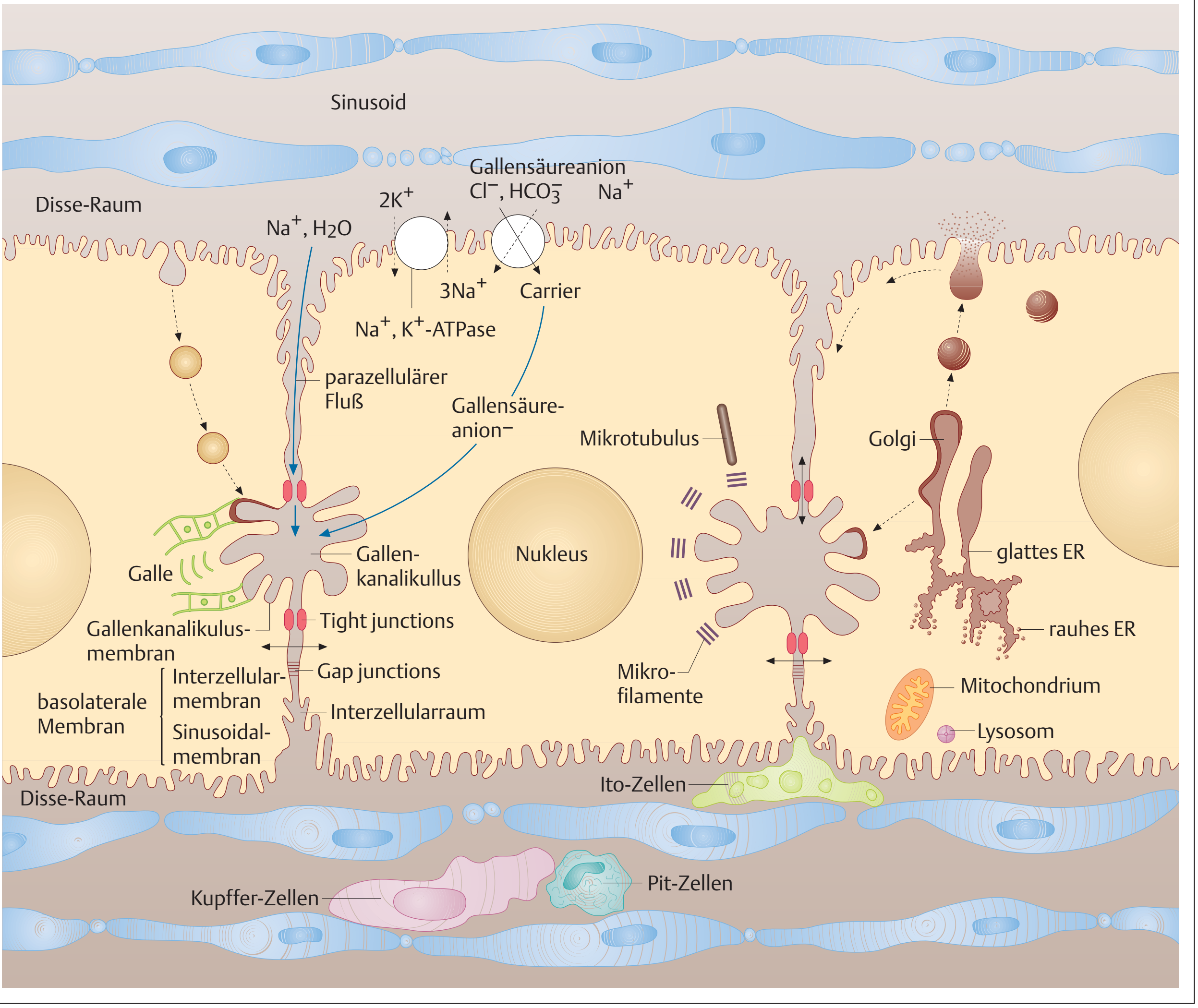


Abb. 3.103 Bau und Funktion der Leberzelle

Das exkretorische System der Leber beginnt in den Gallenkanalikuli, deren Oberfläche vom Rest des Interzellulärraums durch konjunktionale Komplexe wie Tight junctions, Gap junctions und Desmosomen abgetrennt ist. Das intralobuläre kanalikuläre Netzwerk mündet in terminalen Gallengängen mit kuboidem Epithel, und diese münden in die größeren interlobulären Gallengänge der portalen Dreiecke.

3.12.2 Leitsymptome

Carsten Gartung und Siegfried Matern

Ikterus

Synonym: Gelbsucht
englisch: jaundice, icterus

Grundlagen

Als Ikterus wird die Gelbfärbung von Körperflüssigkeit und Geweben durch eine Zunahme des Bilirubins bezeichnet, die bei einer Überschreitung der Serumkonzentration von 34 µmol/l (2 mg/dl) auftritt. Normalerweise werden täglich ungefähr 4 mg Bilirubin/kg Körpergewicht gebildet.

Normalwerte im Serum:

Gesamt-Bilirubin	1,1 mg/dl
direktes Bilirubin	< 0,3 mg/dl
indirektes Bilirubin	< 0,8 mg/dl

Normaler Bilirubinstoffwechsel

Bilirubin entsteht ausschließlich als Zwischenprodukt beim Abbau von Häm, das als ein Komplex aus Eisen und Protoporphyrin IX die prosthetische Gruppe der Hämoproteine bildet. Das aus gealterten Erythrozyten freigesetzte Hämoglobin stellt mit 80% die wichtigste Quelle für das zirkulierende Bilirubin dar. Die übrigen 20% entstehen beim vorzeitigen Abbau nicht ausgereifter Erythrozyten im Knochenmark (Dyserythropoese) oder beim Abbau von Hämoproteinen (z.B. Myoglobin, Zytochrome, Katalasen, Peroxidasen usw.).

Der Abbau von Häm zu Bilirubin erfolgt durch zwei Enzymsysteme, die Hämoxygenase und die Biliverdinreduktase, die in besonders hoher Aktivität in den Zellen des retikuloendothelialen Systems, insbesondere der Milz, aber auch den Kupffer-Sternzellen und den Makrophagen lokalisiert sind (s. Abb. 3.104 und 3.105). Durch die oxidative Spaltung der α-Methenbindung des Häms unter Freisetzung von CO erfolgt durch die im endoplasmatischen Retikulum lokalisierte Hämoxygenase zunächst eine Umwandlung in das grüne Biliverdin IXα. In einem zweiten Reaktionsschritt wird das orange-gelbliche Bilirubin IXα in Gegenwart der Biliverdinreduktase gebildet. Geschwindigkeitsbestimmend in der Bilirubinsynthese ist die Hämoxygenase, die durch ein vermehrtes Hämangebot mittels vermehrter Transkription ihrer messenger-RNS induzierbar ist. Die charakteristische Färbung von Hämatomen ist Folge der extravasalen Umwandlung von Häm zu Bilirubin durch Makrophagen, die sowohl Hämoxygenase als auch Biliverdinreduktase enthalten.

Das praktisch wasserunlösliche Bilirubin wird nach Freigabe aus den Zellen des RES an Albumin gebunden und zur Leber transportiert. Diese enge Bindung an Albumin verhindert die potentiell toxischen Wirkungen des Bilirubins, beispielsweise auf das zentrale Nervensystem, für die der freie, ungebundene Anteil des Gallepigmentes verantwortlich gemacht wird. Vor der Aufnahme des Bilirubins an der basolateralen Plasmamembran der Leberzelle kommt es nach Durchtritt des Albumin-Bilirubin-Komplexes durch die gefensterten Endothelzellen der sinusoidalen Blutkapillaren zu einer Dissoziation dieses Komplexes im Dissé-Raum, da nur freies Bilirubin in die Hepatozyten aufgenommen wird.

Bisher konnten vier verschiedene Transportproteine an der basolateralen Plasmamembran der Hepatozyten, vornehmlich in der Ratte, identifiziert werden. In diesem Zusammenhang wurde kürzlich sowohl aus der Ratten- als auch der

Abbau des Häms zu Bilirubin

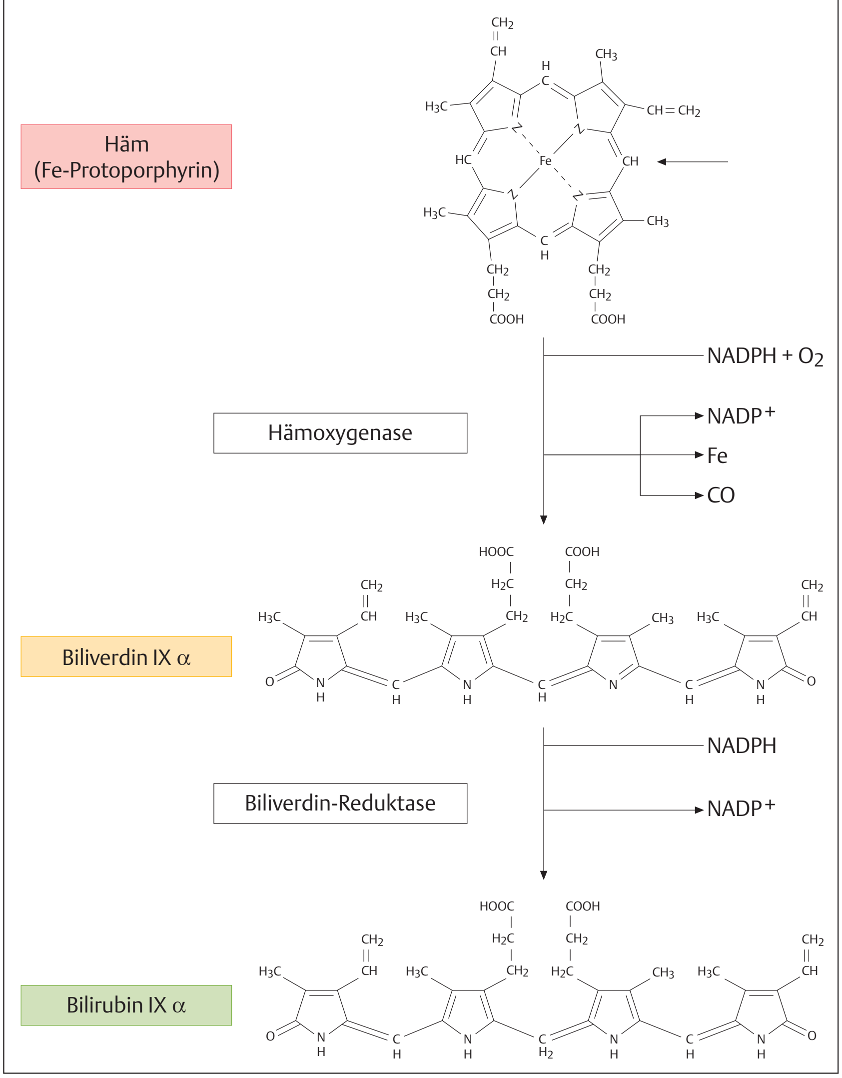


Abb. 3.104 Abbau des Häms zu Bilirubin

Menschenleber sinusoidal ein organischer Anionentransporter (OATP) mit einem breiten Substratspektrum kloniert, der auch spezifisch Bilirubin transportiert.
Nach carriervermittelter sinusoidaler Aufnahme von Bilirubin erfolgt eine Bindung des Gallepigmentes an zytosolische Bindungsproteine, insbesondere an das Ligandin, auch Y-Protein genannt, und das Z-Protein.
Eine der wichtigsten Schritte im Bilirubin-Metabolismus ist die im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle stattfindende Konjugation von Bilirubin mit Glukuronsäure. Durch das Vorhandensein von zwei Propionsäureresten im Bilirubinmolekül können sowohl Bilirubinmono- als auch Bilirubindikonjugate entstehen. Durch diese Reaktion wird das Bilirubin in eine wasserlöslichere Form überführt, die dann biliär oder renal aus dem Körper ausgeschieden werden kann.
Die Konjugation von Bilirubin mit Glukuronsäure wird durch die Bilirubin-UDP-Glukuronosyltransferase katalysiert, die im endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten, aber auch in der Niere lokalisiert ist. Die verschiedenen Isoenzyme der UDP-Glukuronosyltransferase, die unterschiedliche endogene und exogene Substanzen mit Glukuronsäure konjugieren, werden heute in zwei Untergruppen, die UGT1- und die UGT2-Familie, eingeteilt. Die UGT1-Familie umfaßt auch 2 Isoenzyme mit Aktivität gegenüber Bilirubin, die als Bilirubin-UGT_1 und Bilirubin-UGT_2 bezeichnet werden. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, daß nur die Bilirubin-UGT_1 wesentlich an der Konjugation von Bilirubin mit Glukuronsäure beteiligt ist. Das menschliche Gen, das die Isoenzyme der UGT1-Familie kodiert, ist auf Chromosom 2 auf dessen telomerischem Ende (Region 2 q37) lokalisiert (s. Abb. 3.106). In der UGT2-Familie, dessen menschliches Gen auf Chromosom 4 lokalisiert ist, sind eine Reihe von UGTs zusammengefaßt, die die Glukuronidierung so unterschiedlicher Substrate wie Gallensäuren, Steroide oder anderer endo- und exogener Substanzen katalysieren.
In der menschlichen Galle liegt das Bilirubin bis zu 90% als Bilirubindiglukuronid vor. Kinetische Studien haben gezeigt, daß die Bilirubin-UGT eine vergleichbare Affinität sowohl zu unkonjugiertem Bilirubin als auch zu Bilirubinmonoglukuroniden hat.
Durch die Konjugation mit Glukuronsäure ist das vormals hydrophobe Bilirubin wasserlöslich geworden. Zur Sekretion von Bilirubinkonjugaten ist an der kanalikulären Plasmamembran des Hepatozyten ein spezielles Transportsystem erforderlich, das unter Energieverbrauch die Bilirubinkonjugate gegen einen Konzentrationsgradienten von der kanalikulären Plasmamembran in den Gallekanalikulus pumpt (s. Abb. 3.105). Diese Exkretion stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Bilirubinmetabolismus dar. Bei Abwesenheit dieses Transportsystems kommt es zu einer konjugierten Hyperbilirubinämie, wie sie beispielsweise bei Patienten mit einem Dubin-Johnson-Syndrom zu beobachten ist. Dieses ATP-abhängige Transportsystem wird wegen seiner breiten Substratspezifität als „canalicular multi-organic anion transporter" (cMOAT) bezeichnet, da es neben den Bilirubinglukuroniden auch Leukotriene, sulfatierte und glukuronidierte Gallensäuren, Glutathionkonjugate und eine Vielzahl konjugatierter endo- und exogener Substrate kanalikulär sezerniert. Neuere molekulare Studien weisen darauf hin, daß cMOAT einer hepatischen Isoform des sog. „multidrug resistance protein" (MRP) entspricht, das in Tumorzellinien, die resistent auf eine Vielzahl von Chemotherapeutika sind, als ATP-abhängige Exportpumpe mit einem ähnlichen Substratspektrum wie der cMOAT identifiziert wurde.
Nach Ausscheidung in die Galle werden die Bilirubinkonjugate unverändert ohne Absorption in der Gallenblase oder den oberen Anteilen des Dünndarmes bis ins terminale Ileum und Kolon transportiert. Nach Spaltung der Bilirubinkonjugate durch eine bakterielle β-Glukuronidase erfolgt eine weitere Reduktion des Bilirubins durch die Darmflora zu Urobilinogen und anschließende Oxidation über Zwischenprodukte zum farblosen Urobilin und Sterkobilin. Daneben entstehen im Darmtrakt weitere Abbauprodukte aus den Bilirubinglukuroniden und der Porphyrinbiosynthese, die jedoch im Gegensatz zur Tetrapyrrolstruktur von Urobilin und Sterkobilin Polymere von Dipyrrolen darstellen, die dem Stuhl seine charakteristische Farbe verleihen. Urobilinogen kann im unteren Dünndarm und im Kolon absorbiert werden, wird dann im Rahmen der enterohepatischen Zirkulation erneut in die Leber aufgenommen und in die Galle sezerniert. Kleine Mengen an Urobilinogen können der hepatischen Extraktion aus dem Serum entgehen und werden dann renal filtriert. Ein Anstieg der Urobilinogen-Ausscheidung im Urin ist deshalb entweder Ausdruck einer gestiegenen Bilirubinsynthese mit nachfolgendem Anstieg und erhöhter enterohepatischer Zirkulation von Urobilinogen oder einer verminderten hepatischen Exkretionsleistung, beispielsweise im Rahmen einer cholestatisch verlaufenden Lebererkrankung.

Bilirubintransport

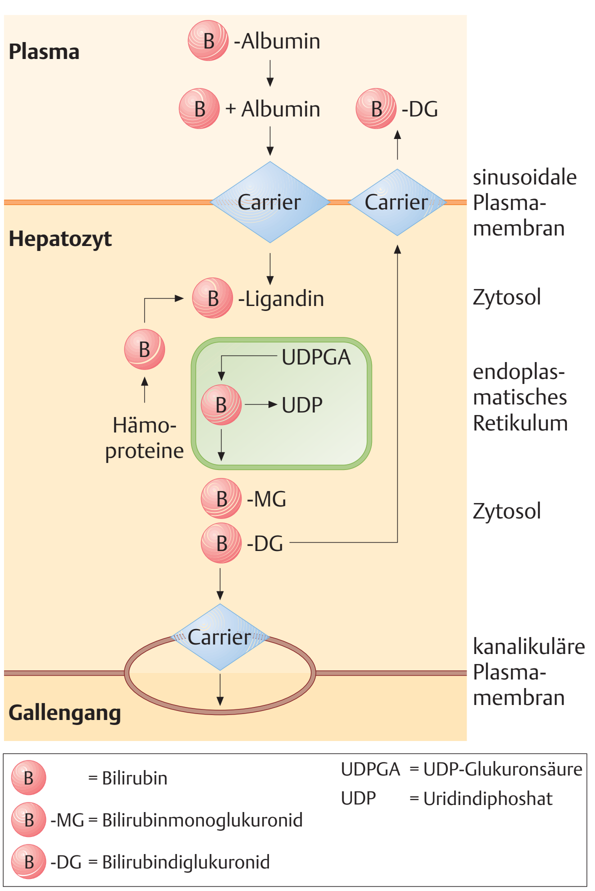


Abb. 3.105 Transport und Konjugation von Bilirubin in der Leber

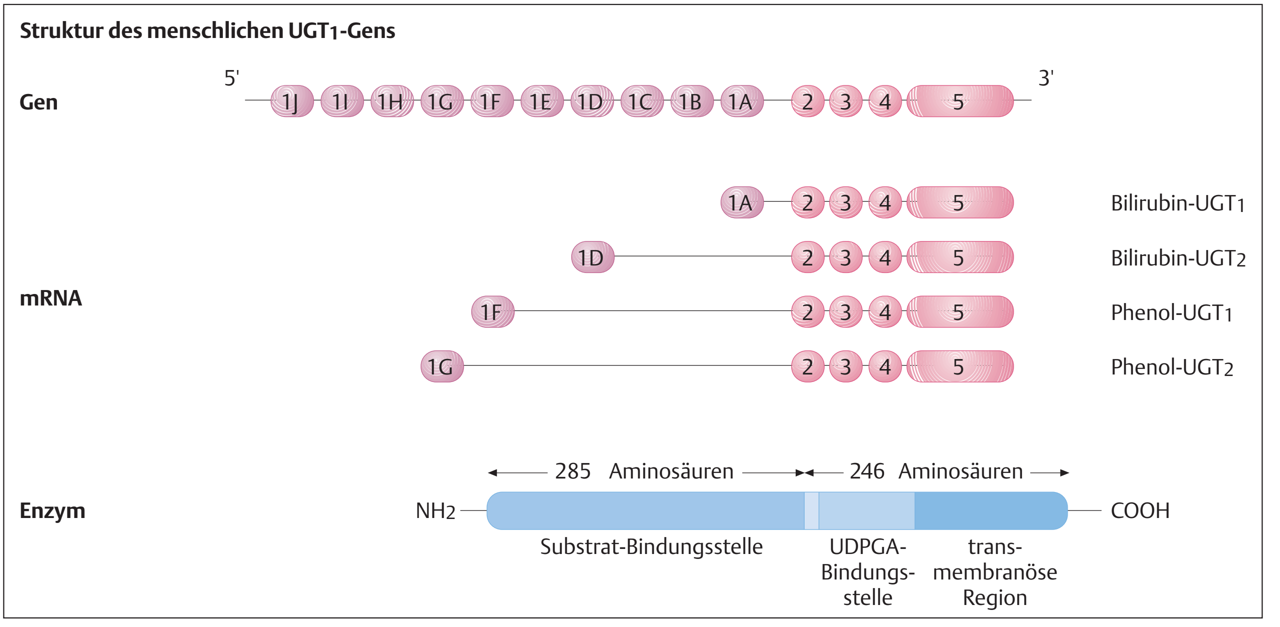


Abb. 3.106 Struktur des menschlichen UGT1-Gens. Exon-2–5 kodieren für das C-terminale Karboxylende, das bei allen von diesem Locus kodierten vier UGTs identisch ist. Durch alternatives Splicing und Fusion mit Exon-2 werden aus den zehn potentiellen Exons-1 A-1 J am 5'-Ende des UGT1-Gens nur vier funktionelle UGT-Isoformen kodiert und in ein Protein translatiert
UDPGA = UDP-Glukuronsäure

Indirekt und direkt reagierendes Bilirubin

Wichtig in der Differentialdiagnose des Ikterus ist in der klinischen Praxis die quantitative Bestimmung des unkonjugierten und konjugierten Anteils am Gesamtbilirubin. Bilirubin bildet mit Diazo-Reagentien (beispielsweise diazotierte p-Aminobenzolsulfonsäure) einen Azofarbstoff, der quantitativ gemessen werden kann. Unkonjugiertes Bilirubin reagiert sehr langsam mit dem Diazo-Reagens; allerdings kann die Reaktion durch Zugabe von Akzeleratoren, wie beispielsweise Koffein und Natriumacetat oder Methanol, beschleunigt werden. Konjugiertes Bilirubin reagiert dagegen schnell mit dem Diazo-Reagens, ohne daß ein Zusatz von Akzeleratoren erforderlich ist. Es wird deshalb als direkt reagierendes Bilirubin bezeichnet. Da die nach Zugabe der Akzeleratoren bestimmte Konzentration dem Gesamtbilirubin entspricht, ergibt sich der Anteil des unkonjugierten Bilirubins (= indirekt reagierendes Bilirubin) aus der Subtraktion des direkt reagierenden (= konjugierten) Bilirubins vom Gesamtbilirubin. Unter physiologischen Bedingungen liegen 85 % und mehr als unkonjugiertes Bilirubin im Serum vor.

Pathologischer Bilirubinstoffwechsel

Störungen des Bilirubinstoffwechsels können durch verschiedene Faktoren bedingt sein:

- gesteigerte Bilirubinsynthese
- gestörte Aufnahme aus dem Portalblut
- verminderte intrazelluläre Bindung
- verminderte oder fehlende Konjugation, z. B. mit Glukuronsäure
- gestörte oder fehlende biliäre Exkretion aus der Leberzelle

Alternativ kann der Ikterus in eine prä-, intra- und posthepatische Form unterteilt werden (s. Tab. 3.86). Bei allen Formen kommt es zu einer Hyperbilirubinämie sowie zur Ausbildung eines Ikterus. Bei der differentialdiagnostischen Abklärung des Ikterus ist es hilfreich, eine isolierte nichtkonjugierte bzw. konjugierte Hyperbilirubinämie von einer hepatozellulären, cholestatisch verlaufenden Lebererkrankung mit gleichzeitiger Hyperbilirubinämie abzugrenzen. Bei der letzteren Erkrankung sind neben dem vorwiegend konjugierten Bilirubin auch die Cholestaseparameter, wie beispielsweise die γ-Glutamyltransferase und die alkalische Phosphatase, erhöht.

Tab. 3.86 **Ursachen einer Hyperbilirubinämie**

prähepatisch
– Hämolyse
– Dyserythropoese
– portokavale Kollateralen
intrahepatisch
Bindung
– Medikamente
Konjugation
– Neugeborenenikterus
– Gilbert-Syndrom
– Crigler-Najjar-Syndrom II (I)
Exkretion
– intrahepatische cholestatische Hepatopathie*
– Dubin-Johnson-Syndrom
– Rotor-Syndrom
posthepatisch
– Cholestase bei extrahepatischer Obstruktion
* bei der intrahepatischen Cholestase kann eine Störung des Bilirubinstoffwechsels auf mehreren Ebenen vorliegen

Hyperbilirubinämie prähepatischer Ursachen

Gesteigerte Produktion von Bilirubin

Die häufigste Ursache einer prähepatisch bedingten Hyperbilirubinämie ist eine extra- oder intravasale Hämolyse, die durch die verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten zu einer gesteigerten Bilirubinbildung führt. Bei der extravasalen Hämolyse werden die Erythrozyten von Zellen des RES, insbesondere der Milz, aber auch denen des Knochenmarkes und der Leber, phagozytiert und abgebaut. Bei einer intravasalen Hämolyse werden die Erythrozyten innerhalb der Blutbahn zerstört, beispielsweise mechanisch bei Herzklappenersatz, bei Transfusionszwischenfällen oder im Rahmen von Infektionen (beispielsweise Malaria). Bei der intravasalen Hämolyse wird das freiwerdende Hämoglobin zunächst an Haptoglobin oder bei Überschreiten von dessen Bindungskapazität an Hämopexin gebunden und zur Leber transportiert, wo dann der Abbau des Häms zu Bilirubin erfolgt. Wenn die so gebildete Bilirubinmenge die hepatische Bilirubin-Clearance überschreitet, kommt es zur Ausbildung einer vorwiegend unkonjugierten Hyperbilirubinämie. Bei ansonsten intakter Leberfunktion ist das Serumbilirubin in der Regel auf maximal 68–85 μmol/l (4–5 mg/dl) erhöht. Da vermehrt Bilirubin in die Leberzelle aufgenommen und mit Glukuronsäure konjugiert wird, ist auch die absolute Konzentration an konjugiertem Bilirubin im Serum erhöht. Allerdings bleibt das relative Verhältnis zwischen unkonjugiertem und konjugiertem Bilirubin erhalten, so daß laborchemisch eine unkonjugierte Hyperbilirubinämie (Definition s. o.) vorliegt.
Die Ursachen einer hämolytischen Anämie sind vielfältig und werden in intra- und extrakorpuskuläre Formen unterteilt. Als Beispiele seien die Sphärozytose, der Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel, die Hämoglobinopathien (Sichelzellkrankheit, Thalassämien) und immunologisch bedingte Formen erwähnt. Eine ausführliche Darstellung der hämolytischen Anämien erfolgt im Kapitel Hämatologie. Selten besteht bei der Hämolyse eine manifeste Anämie, da in der Regel eine Kompensation durch eine gesteigerte Erythropoese erfolgt. Letzteres findet seinen Ausdruck in einer gesteigerten Retikulozytose.
Auch große Hämatome können zu einer Hyperbilirubinämie führen. Bei Einblutung von einem Liter in das umgebende Gewebe können bis zu 5 g Bilirubin entstehen, was dem 20 fachen der normalen Tagesproduktion entspricht.
Eine seltene Ursache einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie stellt die sog. Dyserythropoese dar, bei der im Knochenmark abnorme Erythrozyten gebildet und später vorzeitig abgebaut werden. Diese pathologische Erythropoese besteht beispielsweise bei megaloblastären und sideroblastischen Anämien, bei Erythroleukämien und nach Bleivergiftungen. Im Gegensatz zur Hämolyse besteht eine Anämie, die Anzahl der Retikulozyten ist normal oder vermindert, und Haptoglobin und Hämopexin weisen Normalwerte im Serum auf.

Verminderte Bindung von Bilirubin an Albumin

Neben Bilirubin wird im Serum eine Vielzahl von endo- und exogenen Substanzen nichtkovalent an Albumin gebunden. Ein Verminderung der Bindungsstellen für Bilirubin an das Albuminmolekül, entweder durch erniedrigte Albuminkonzentrationen oder eine Verdrängung des Bilirubins durch andere Substrate, kann zu einer Hyperbilirubinämie führen. Neben Fettsäuren (z. B. bei parenteraler Ernährung) sind Substanzen wie Sulfonamide, Ampicillin, Salicylate, Röntgenkontrastmittel und Diuretika (z. B. Furosemid) in der Lage, das Bilirubin aus seiner Albuminbindung zu verdrängen.

Verminderte Aufnahme von Bilirubin in die Leberzelle

Prähepatisch kann eine verminderte Aufnahme von Bilirubin durch ein niedrigeres Angebot von Bilirubin an die Leberzelle bedingt sein. Hier kommen ätiologisch hauptsächlich die Rechtsherzinsuffizienz und portokavale Anastomosen in Betracht. Bei der Rechtsherzinsuffizienz kommt es zu einer intrahepatischen Stauung, die zu einer Minderperfusion der Sinusoide führt. Bei den portokavalen Anastomosen handelt es sich um Shunts, die bilirubinreiches Blut an der Leber vorbeileiten. Diese entstehen entweder im Rahmen einer portalen Hypertension oder nach chirurgischer Anlage einer Anastomose bzw. Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunts (TIPS).

Intrahepatische Ursachen einer Hyperbilirubinämie

Verminderte hepatische Aufnahme und intrazelluläre Bindung von Bilirubin

Eine Reihe von Pharmaka (beispielsweise Chinidin, Ajmalin, Rifampicin) und organischen Anionen, beispielsweise Bromsulphthalein und Indozyaningrün, scheinen mit Bilirubin um das sinusoidale Aufnahmesystem in die Leberzelle zu konkurrieren. Da letztlich jedoch die Anzahl der an der hepatischen Bilirubinaufnahme beteiligten Transportsysteme, deren Transportmodus (driving force) und molekulare Regulation noch nicht bekannt sind, liegen derzeit keine verläßlichen Daten vor, inwieweit durch Kompetition um ein und denselben Transporter diese Substanzen zu einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie beitragen können. Ähnliches gilt für die intrazelluläre Bindung von Bilirubin an Ligandin, wo es durch Verdrängung von Bilirubin von dem intrazellulären Bindungsprotein über eine Rückdiffusion ins Serum zu einer Hyperbilirubinämie kommen kann. Diese Pathomechanismen werden auch bei genetisch bedingten Störungen des Bilirubinstoffwechsels beobachtet. Während beim Gilbert-Syndrom (s. u.) auch die hepatische Aufnahme beeinträchtigt sein kann, wird beim Rotor-Syndrom (s. u.) ein Defekt der intrahepatischen Bindungsproteine beobachtet.

Störung der Glukuronidierung von Bilirubin

Die Konjugation von Bilirubin mit UDP-Glukuronsäure stellt einen essentiellen Schritt im Bilirubinmetabolismus dar, der auch bei schweren Lebererkrankungen über lange Zeit erhalten bleibt. Eine erworbene oder angeborene Störung dieses Konjugationsprozesses kann eine unkonjugierte Hyperbilirubinämie mit Ikterus verursachen.
Die Aktivität der Bilirubin-UDP-Glukuronosyltransferase kann durch diverse Pharmaka vermindert werden. Neben Ethinylöstradiol kommen Antibiotika wie Chloramphenicol, Gentamicin und Novobiocin in Betracht. Der exakte molekulare Mechanismus der Aktivitätshemmung des Enzyms durch diese Substanzen ist gegenwärtig noch nicht bekannt. Hormonell spielen Schilddrüsenhormone sowohl in der Entwicklung (Hypothyreose des Neugeborenen) als auch bei der vollen Entfaltung der Enzymaktivität (Hyperthyreose) eine Rolle. Ein komplexes Geschehen stellt der Neugeborenenikterus dar, der sich zwischen dem 2. und 6. Tag postpartum physiologischerweise entwickeln kann. Zu diesem Zeitpunkt ist die Bilirubin-UDP-Glukuronosyltransferase-Aktivität noch nicht voll entwickelt und kann die anfallenden

Mengen fetalen Hämoglobins nicht ausreichend konjugieren. Zusätzlich ist die intrazelluläre Bindung von Bilirubin an Ligandin herabgesetzt, so daß der intrazelluläre Transport zum endoplasmatischen Retikulum als Ort der Konjugation beeinträchtigt ist.
Bei den genetisch bedingten Störungen der Bilirubin-UDP-Glukuronosyltransferase sind drei Syndrome bekannt:
- Gilbert-Syndrom
- Crigler-Najjar-Syndrom Typ I
- Crigler-Najjar-Syndrom Typ II

Durch die Klonierung der Bilirubin-UDP-Glukuronosyltransferase (UGT_1) konnten erhebliche Fortschritte in der molekularen Charakterisierung dieser drei Syndrome erzielt werden.

Gilbert-Syndrom

Synonym: Morbus Gilbert-Meulengracht; Icterus intermittens juvenilis; familiärer nichthämolytischer Ikterus

Das Gilbert-Syndrom ist mit einer Inzidenz von 2–7% in der Bevölkerung nachzuweisen und stellt nach der Hämolyse die wohl häufigste Form der unkonjugierten Hyperbilirubinämie dar. Männer sind viermal häufiger betroffen als Frauen. Charakterisiert ist dieses Syndrom durch eine chronische, mäßiggradige Hyperbilirubinämie bei fehlenden Zeichen einer Hämolyse oder manifester Lebererkrankung. Analysen mittels HPLC zeigen eine fast ausschließliche Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins mit fluktuierenden Serumwerten von 21–54 μmol/l (1,2–3 mg/dl). Bei den asymptomatischen, oft 20-30 jährigen Patienten wird eine Hyperbilirubinämie meist zufällig bei Routineuntersuchungen oder durch das Auftreten eines Sklerenikterus diagnostiziert. Letzterer kann nach längerem Fasten, Alkoholgenuß, Infektionen, Streß oder körperlicher Anstrengung auftreten. Insgesamt handelt es sich um eine harmlose Erkrankung, die keinerlei weiterer Therapie bedarf. Die Diagnose erfolgt meistens nach Ausschluß anderer schwerwiegender Formen einer Hyperbilirubinämie bzw. Lebererkrankung.
Die Pathogenese des Gilbert-Syndroms ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Da es familiär gehäuft auftritt, wird eine Vererbung der Krankheit, z.B. als autosomal-dominanter Erbgang, vermutet. Bei allen Patienten mit einem Gilbert-Syndrom besteht eine verminderte Aktivität der Bilirubin-UDP-Glukuronosyltransferase auf 60–70% von Normalgesunden, die jedoch nicht ausreicht, die gesamte Symptomatik dieses Syndroms zu erklären. Bei einem Drittel der Patienten besteht neben der erniedrigten Enzymaktivität eine verminderte Clearance von organischen Anionen wie BSP oder Indozyaningrün. Da diese Substanzen nicht glukuronidiert werden, scheint zusätzlich eine Störung der hepatischen Aufnahme oder des intrazellulären Transportes von organischen Anionen vorzuliegen. Weiterhin ist bei der Hälfte der Patienten die Lebensdauer der Erythrozyten vermindert, was zu einer geringgradigen kompensierten Hämolyse beitragen kann. Molekularbiologische Untersuchungen des UGT1-Gens, das die Bilirubin-UDP-Glukuronosyltransferase (UGT_1) kodiert (s. Abb. 3.106), haben bei Patienten mit einem Gilbert-Syndrom eine normale Struktur der die Aminosäuren kodierenden Abschnitte des Gens (coding region [Exon-1A, 2–5]) ergeben, so daß die resultierende mRNS für ein mit den Normalgesunden identisches Protein kodiert. Weitere Untersuchungen ergaben bei den Gilbert-Patienten jedoch einen genetischen Defekt in der Promotorregion des UGT1-Gens. Anstelle einer TATAA-Box mit einer 6fachen Wiederholung eines TA-Nukleotidpaares mit der Struktur $A(TA)_6TAA$ konnte auf beiden Allelen ein zusätzliches TA-Nukleotidpaar ($A(TA)_7TAA$) nachgewiesen werden. Da ein wichtiger Transkriptionsfaktor (IID) an die TATAA-Box bindet, um die Transkription zu initiieren, könnte die Verlängerung der TATAA-Box um ein zusätzliches Basenpaar die Bindung des Transkriptionsfaktors beeinträchtigen und so zu einer verminderten Transkription und letztlich Expression der Bilirubin-Glukuronosyltransferase führen. Alle untersuchten Patienten waren homozygot für diesen Gendefekt. Allerdings ließ sich dieser Defekt in der Promotorstruktur auch bei mehreren gesunden Probanden nachweisen, so daß die pathogenetische Bedeutung dieses zusätzlichen TA-Nukleotidpaares in dem UGT1-Promotor z.Zt. nicht eindeutig klar ist.

Sicherung der Diagnose:
- mehrtägiges Fasten (400 kcal/d), das zu einem Bilirubinanstieg führen soll
- i. v. Injektion von 50 mg Nikotinsäure, die ebenfalls das Bilirubin erhöhen soll
- orale Gabe von Phenobarbital, Gluthemid oder Clofibrat, die zu einer Verminderung der Bilirubinspiegel führen sollen
- Bestimmung der Bilirubin-UDP-Glukuronosyltransferase-Aktivität im Leberpunktat (verminderte Enzymaktivität)

Crigler-Najjar-Syndrom Typ I

Bei dieser seltenen Form der unkonjugierten Hyperbilirubinämie fehlt jegliche Enzymaktivität der Bilirubin-UDP-Glukuronosyltransferase in der Leber. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv mit einer Inzidenz von 1 : 10000 Geburten vererbt. Bei der kurz nach der Geburt oder im Säuglingsalter auftretenden Manifestation kommt es zu einer massiven Hyperbilirubinämie von 340–>680 μmol/l (20–>40 mg/dl), die unbehandelt zu einem Kernikterus und dem Tod der Kinder führt. Neben einer lebenslangen Phototherapie kommen therapeutisch eine Lebertransplantation und möglicherweise in einigen Jahren eine Gentherapie in Betracht. Bei normaler Leberfunktion und Leberhistologie ist die Galle farblos und enthält keine Mono- oder Diglukuronide des Bilirubins.
Die molekularbiologische Charakterisierung des UGT1-Gens bei Patienten mit einem Crigler-Najjar-Syndrom Typ I hat gezeigt, daß verschiedene Mutationen in dem Exon UGT-1 A und den allen gemeinsamen Exons 2–5 (s. Abb. 3.106) existieren. In der Regel führen diese Mutationen zur Expression eines verkürzten Proteins, das keinerlei Enzymaktivität besitzt.

Crigler-Najjar-Syndrom Typ II

Bei Patienten mit einem Crigler-Najjar-Syndrom Typ II kann eine Restaktivität der Bilirubin-Glukuronosyltransferase < 10% der von Normalgesunden nachgewiesen werden. Genetische Analysen weisen heute auf einen autosomal-rezessiven Erbgang hin. Klinisch imponiert ein Ikterus mit einer Hyperbilirubinämie von 102–340 μmo/l (6–20 mg/dl). In der Galle dieser Patienten lassen sich überwiegend Bilirubinmonokonjugate und unkonjugiertes Bilirubin nachweisen. Im Gegensatz zu Patienten mit einem Typ I ist bei Typ-II-Patienten eine Senkung des Serumbilirubins um 30% nach Gabe von Phenobarbital möglich. Die bis heute publizierten Genstrukturanalysen bei Typ-II-Patienten weisen auf Mutationen hin, die durch den Austausch einer Aminosäure (missense mutation) zur Bildung eines Proteins mit verminderter Enzymaktivität führt. Die meisten Patienten sind asymptomatisch, ein Kernikterus tritt praktisch nie auf.

Störung der hepatischen Bilirubinexkretion

Die häufigsten Manifestationen eines Ikterus mit Ausbildung einer konjugierten Hyperbilirubinämie sind auf eine gestörte Exkretion von Bilirubin aus der Leberzelle zurückzuführen. Neben erworbenen Ursachen sind zwei seltene, genetisch bedingte Erkrankungen bekannt: das Dubin-Johnson-Syndrom und das Rotor-Syndrom.
Bei den erworbenen Ursachen einer gestörten Bilirubinexkretion handelt es sich in der Regel um akute oder chronische Lebererkrankungen, bei denen häufig auch andere Transportsysteme in der Leber geschädigt sind. In erster Linie ist dabei die Ausscheidung von Gallensäuren im Rahmen von intra- oder extrahepatischen Formen einer Cholestase betroffen (s. Beitrag Cholestase). Das Ausmaß des Ikterus hängt dabei häufig vom Schweregrad des hepatozellulären Schadens ab, wie am Beispiel vieler anikterisch verlaufenden Leberzirrhosen oder viralen Hepatitiden deutlich wird.

Dubin-Johnson-Syndrom

Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine seltene, benigne, autosomal-rezessiv vererbte Störung mit einer konjugierten Hyperbilirubinämie von 51–257 µmol/l (3–15 mg/dl). Im Serum dieser Patienten lassen sich fast ausschließlich Diglukuronide nachweisen. Charakteristisch in der Leberhistologie ist eine braun-schwarze Pigmentierung des Leberparenchyms, die auf Polymere von Katecholaminmetaboliten und aromatischen Aminosäuren zurückgeführt wird. Die Erkrankung wird meistens bei Jugendlichen als Zufallsbefund diagnostiziert oder tritt während einer Schwangerschaft oder nach Einnahme von oralen Antikonzeptiva auf. Bei normaler Leberfunktion sowie intakter Gallensäurensekretion ist bei diesen Patienten die Ausscheidung von Koproporphyrin vom Typ I im Urin erhöht, das im Gegensatz zum Koproporphyrin vom Typ III normalerweise nur geringgradig renal eliminiert wird. Auch die Elimination von BSP aus der Blutbahn ist im Bromsulphthalein-Test verzögert und zeigt nach 1,5 Stunden durch eine Rückdiffusion des Farbstoffes aus der Leberzelle einen erneuten Anstieg im Blut. Sowohl bei der oralen als auch der intravenösen Cholangiographie erfolgt keine Darstellung des Gallengangsystems.
Pathogenetisch liegt dem Dubin-Johnson-Syndrom ein Defekt des kanalikulären Transportsystems für mit Glukuronsäure und Glutathion-konjugierten organischen Anionen, Bilirubin und Porphyrinen zugrunde. Immunfluoreszenzstudien haben kürzlich bei einem betroffenen Patienten das Fehlen der kanalikulären Isoform des „multidrug resistance protein“ (MRP2) gezeigt, welches mit dem kanalikulären multispezifischen organischen Anionentransporter (cMOAT) identisch ist (s. o.). Die Abwesenheit von MRP 2 bei homozygoten Patienten könnte so die klinische Symptomatik erklären, allerdings sind weitere Untersuchungen zur Identifikation des zugrundeliegenden Gendefektes (Mutation) erforderlich.

Rotor-Syndrom

Ebenfalls selten ist das autosomal-rezessiv vererbte Rotor-Syndrom, das ähnlich dem Dubin-Johnson-Syndrom mit einer mäßiggradigen konjugierten Hyperbilirubinämie einhergeht. Allerdings lassen sich im Serum dieser Patienten mehr Mono- als Diglukuronide nachweisen. Andere Unterschiede zum Dubin-Johnson-Syndrom bestehen in der fehlenden Pigmentablagerung im Leberparenchym, der Darstellbarkeit des Gallengangsystems bei der Cholangiographie, der erhöhten Gesamt-Koproporphyrinausscheidung im Urin und dem fehlenden zweiten Peak beim Bromsulphthalein-Test. Ein weiterer Unterschied ist die verminderte intrazelluläre Speicherung von Bilirubin auf 10–25% der Normalwerte. Die Pathogenese ist unklar und der zelluläre bzw. molekulare Defekt bis heute nicht identifiziert.

Posthepatische Ursachen einer Hyperbilirubinämie

Im Rahmen einer extrahepatischen Cholestase kommt es häufig zu einer konjugierten Hyperbilirubinämie mit Ikterus. Als Ursachen kommen neben Gallengangsteinen auch Tumoren und Strikturen im Bereich des Gallenganges, des Pankreas oder retroperitoneal in Betracht (s. Tab. 3.87). Über eine Öffnung der sog. „Tight junctions“, die normalerweise den durch zwei Hepatozyten geformten Gallekanalikulus gegen die Sinusoide abdichtet, kommt es zu einem Rückfluß des konjugierten Bilirubins in die Leberkapillaren.

Cholestase

Grundlagen

Synonym: Störung der Gallebildung bzw. Galleausscheidung
englisch: cholestasis

Die Cholestase stellt ein wichtiges klinisches Leitsyndrom von akuten und chronischen Lebererkrankungen dar, das durch Retention von Substanzen entsteht, die normalerweise durch die Leber in der Gallenflüssigkeit ausgeschieden werden. Symptome einer Cholestase sind vielseitig und können durch den klinisch leicht erkennbaren Ikterus und Pruritus oder lediglich durch die laborchemisch nachweisbare Erhöhung der alkalischen Phosphatase, der γ-Glutamyltranspeptidase oder der Gallensäuren im Serum charakterisiert sein. Physiologischerseits ist eine Cholestase als eine Abnahme des kanalikulären Galleflusses in der Leber definiert, während morphologisch einer Cholestase eine Anhäufung von Gallethromben in Hepatozyten und Gallenkapillaren zugrunde liegt. Eine Cholestase kann ätiologisch durch viele Ursachen entstehen, sie beruht pathophysiologisch auf einer Störung der komplexen Bildung der Gallenflüssigkeit durch die Hepatozyten und Gallengangzellen.

Grundlagen

Physiologische Gallesekretion

Galle ist eine wäßrige Flüssigkeit, in der bis zu 20% verschiedene feste Bestandteile gelöst sind. Von diesen gelösten Stoffen stellen Gallensäuren mit 67% den Hauptanteil dar, während Phospholipide (22%), freies Cholesterin (4%) und Proteine (4,5%) den überwiegenden Rest umfassen. Auf Grund der physikochemischen Eigenschaften der Gallensäuren können die eigentlich wasserunlöslichen Phospholipide und das Cholesterin in Form sog. gemischter Mizellen in Lösung gehalten werden.

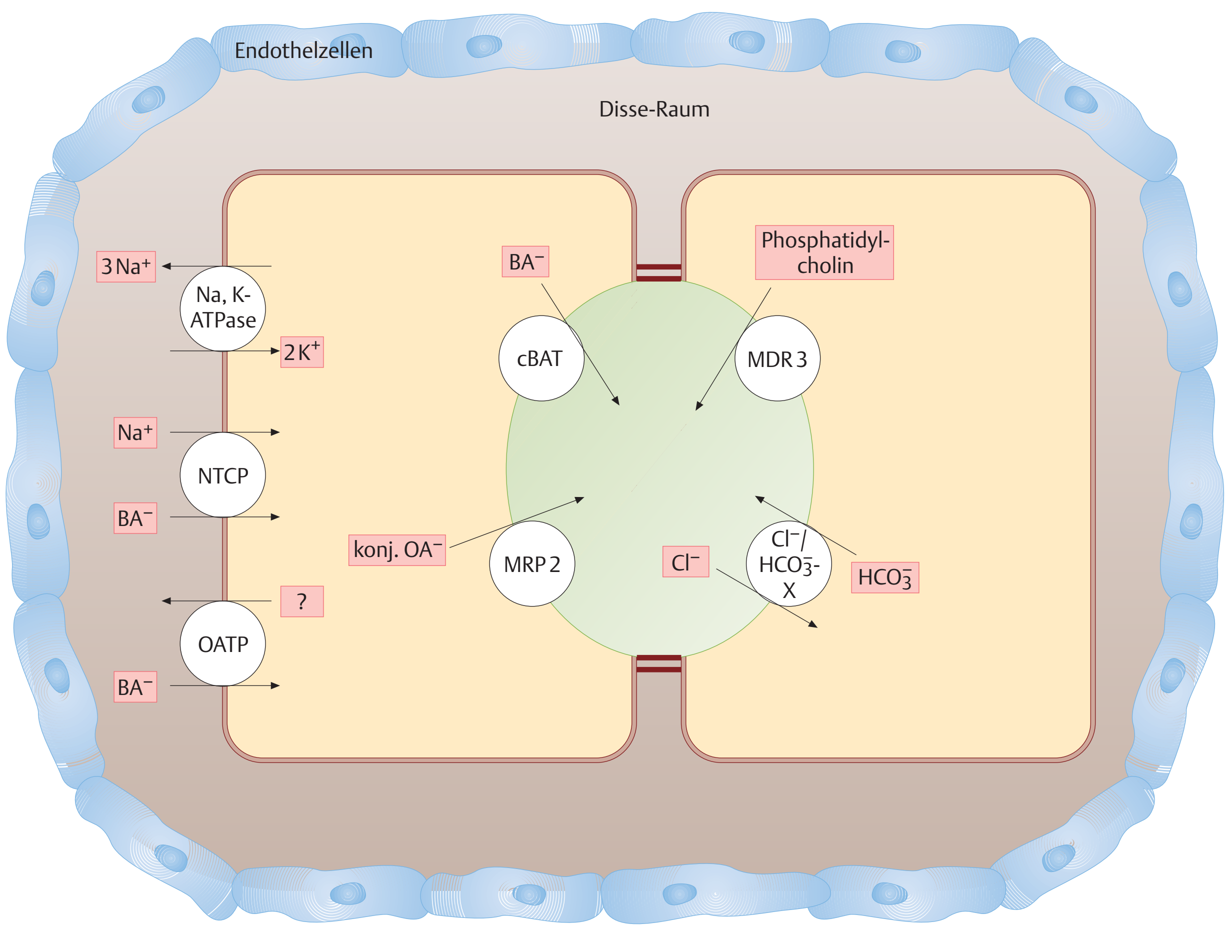
Der tägliche Gallefluß beim Menschen beträgt bis zu 600 ml und besteht aus einem aus den Hepatozyten kommenden kanalikulären (> 450 ml) und einem aus den Gallengangzellen kommenden duktulären Anteil (> 150 ml). In der Gallenblase werden ungefähr 50% der Galle auf das 5–10fache durch aktive Rückresorption von Natrium und Chlorid sowie nachfolgende Diffusion von Wasser konzentriert, während die anderen 50% direkt in den Darm abgeleitet werden. Unter Einfluß von Cholezystokinin und des Nervus vagus wird die Galle während des Eßvorgangs aus der Gallenblase in das Duodenum entleert.

Galle wird kontinuierlich durch mehrere energieabhängige Transportprozesse gebildet. Die wichtigste Funktion bei der Gallebildung kommt den Hepatozyten zu. Die kanalikuläre Sekretion von Gallensäuren stellt den wichtigsten Stimulus für die Gallebildung dar, und der so gebildete Anteil der Galle wird als gallensalzabhängige Fraktion des Galleflusses (> 225 ml/d) bezeichnet. Im Rahmen eines enterohepatischen Kreislaufes zirkuliert 3–15 x/d ein Gallensäurenpool von 2–5 g durch die Leber. Nur 0,5 g des Gallensäurenpools werden täglich über den Stuhl ausgeschieden und müssen deshalb in der Leber aus Cholesterin als Vorstufe neu synthetisiert werden. Neben der gallensalzabhängigen Fraktion gibt es einen als gallensalzunabhängig bezeichneten Anteil des Galleflusses, der in Abwesenheit von Gallensäuren ebenfalls bis zu 225 ml/d betragen kann und u. a. durch die kanalikuläre Sekretion von osmotisch wirksamen Substraten wie Bikarbonationen und Glutathion aus den Hepatozyten in die Gallekanalikuli bedingt ist.

Entscheidend für unser heutiges Konzept der physiologischen Gallesekretion war die Erkenntnis, daß die Leberzelle morphologisch und funktionell einer polarisierten, sekretorischen Epithelzelle mit einer basolateralen (= sinusoidal und lateral) und einer apikalen Plasmamembran (= kanalikulär) entspricht. Ausschließlich basolateral oder apikal lokalisierte, spezifische Transportsysteme ermöglichen einen vektoriellen Transport von osmotisch aktiven Gallensäuren und anderen organischen und anorganischen Ionen vom Portalblut zum Gallekanalikulus.

Mittels des basolateral gelegenen natriumabhängigen Kotransporters (NTCP) werden überwiegend konjugierte Gallensäuren zusammen mit Natrium effizient aus dem Portal-

Transportsysteme zur Gallebildung in der Leber



NTCP = natriumabhängiger Gallensäuren-Kotransporter
OATP = organischer Anionentransporter
cBAT = ATP-abhängiger Gallensäurentransporter
MDR = Multi-drug resistance gene product
MRP 2 = Multi-drug resistance protein
Cl^-/HCO_3^--X = Chlorid-Bikarbonat-Austauscher
BA^- = Gallensäuren
konj. OA^- = konjugierte organische Anionen

Abb. 3.107 Schematische Darstellung verschiedener, an der Gallebildung beteiligten Transportsysteme in der Leber, die polarisiert entweder an der basolateralen oder kanalikulären Plasmamembran lokalisiert sind.

blut in die Leberzelle aufgenommen. Ein kürzlich klonierter organischer Anionentransporter (OATP) vermittelt natriumunabhängig die Aufnahme von konjugierten und unkonjugierten Gallensäuren, aber auch anderen organischen Anionen wie beispielsweise Bromsulphthalein.
Nach der Aufnahme in die Leberzelle werden Gallensäuren an zytosolische Bindungsproteine gebunden, die innerhalb kurzer Zeit (<3 min) eine Translokation zur kanalikulären Plasmamembran des Hepatozyten bewirken. Das wichtigste Bindungsprotein stellt die 3α-Hydroxysteroid-Dehydrogenase dar.
Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des hepatischen Gallensäurentransportes ist die kanalikuläre Sekretion der Gallensäuren in den Gallekanalikulus. Die hochspezialisierte kanalikuläre Plasmamembran enthält viele, überwiegend ATP-abhängige Transportsysteme (s. Abb. 3.107), die die Exkretion von organischen Anionen, Kationen und Phospholipiden ermöglichen. Monovalente Gallensäuren werden aktiv gegen einen Konzentrationsgradienten durch den ATP-abhängigen Gallensäurentransporter (cBAT) transportiert, während konjugierte organische Anionen einschließlich Bilirubindiglukuronide und Glutathionderivate durch den kanalikulären multispezifischen organischen Anionentransporter (cMOAT) in den Gallekanalikulus sezerniert werden. Molekularbiologische Untersuchungen haben kürzlich gezeigt, daß cMOAT mit einen kanalikulären Homolog (MRP2) des „multi drug resistance protein“ identisch ist und dieses bei Patienten mit Dubin-Johnson-Syndrom in der kanalikulären Plasmamembran nicht exprimiert wird. Der gallensalzunabhängige Gallefluß scheint in erster Linie von der Exkretion von Glutathion und Bikarbonat in den Kanalikulus abhängig zu sein, die durch die Transportaktivitäten eines kanalikulären Glutathiontransporters und eines kanalikulären Chlorid-Bikarbonat-Austauschers vermittelt werden. Nach kanalikulärer Sekretion dieser osmotisch aktiven Substanzen kommt es zum passiven Einstrom von Wassser und Elektrolyten, entweder parazellulär über die semipermeablen Tight junctions oder transmembranös aus den Hepatozyten.
Die von den Hepatozyten sezernierte sog. Primärgalle wird anschließend von den Gallengangzellen (Cholangiozyten) durch Sekretion einer bikarbonatreichen Lösung modifiziert, deren Produktion durch Sekretin stimuliert und durch Somatostatin gehemmt werden kann. Zahlreiche Transportproteine einschließlich eines biliären Chlorid-Bikarbonat-Austauschers und des „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)“, einem Chlorid-Ionenkanal, sind an diesem Prozeß beteiligt.

Ätiopathogenese

Eine Störung des komplexen Prozesses der Gallebildung, deren Sekretion in den Gallengang bzw. deren Abfluß in den Darm kann zum Syndrom der Cholestase führen, das durch mannigfaltige klinische, biochemische, physiologische und morphologische Veränderungen charakterisiert ist. Eine langanhaltende Cholestase kann in eine biliäre Zirrhose übergehen. Obwohl in den letzten Jahren das Verständnis der Pathogenese der Cholestase durch enorme Fortschritte in der Zell- und Molekularbiologie erweitert wurde, ist für den Kliniker die Einteilung der Cholestase in eine obstruktive und nichtobstruktive Form sowie eine akute oder chronische Verlaufsform nach wie vor sinnvoll. Darüber hinaus ist es zweckmäßig, eine Cholestase als extra- bzw. intrahepatisch zu lokalisieren.

Die häufigste Ursache einer obstruktiven Cholestase liegt extrahepatisch und wird durch einen Stein im Ductus hepatocholedochus verursacht. Differentialdiagnostisch sind Karzinome des Pankreas, der Papilla Vateri und der Gallengänge (Cholangiokarzinom) sowie extraduktuläre Lymphknotenmetastasen zu berücksichtigen. Seltener sind gutartige Gallengangstrikturen sowie eine Cholangitis bzw. Pericholangitis als Ursache einer Cholestase anzutreffen (s. Tab. 3.87).
Nichtobstruktive Formen der Cholestase sind meist intrahepatisch lokalisiert und können in primäre und sekundäre Formen unterteilt werden. Die häufigste Form der primären, nichtobstruktiven intrahepatischen Cholestase ist durch Arzneimittel induziert. Grundsätzlich kann bei jedem Medikament als Nebenwirkung eine Cholestase auftreten; allerdings wird diese besonders unter einer Medikation mit Östrogenen, Androgenen, Immunsuppressiva wie Azathioprin und Ciclosporin, Antiarrhythmika, Thyreostatika, Phenothiazine und Antibiotika einschließlich langwirksamen Sulfonamiden beobachtet. Nach Absetzen der Medikation kommt es in der Regel innerhalb kurzer Zeit zu einer Normalisierung der Cholestaseparameter. Eine berufliche Exposition gegenüber gewerblichen Giften (beispielsweise Diaminodiphenylmethan) kann Ursache einer intrahepatischen Cholestase sein. Familiär gehäuft auftretende nichtobstruktive, intrahepatische Cholestaseformen sind die idiopathische Schwangerschaftscholestase, die benigne rekurrierende Cholestase sowie Cholestasesyndrome im Kindesalter, wie beispielsweise das Byler-Syndrom, ferner angeborene Defekte der Gallensäurensynthese. Sekundäre, nicht-ob-

Tab. 3.87 **Cholestase – Ursachen**

obstruktive Cholestase*
- Choledocholithiasis
- Pankreaskarzinom
- Cholangiokarzinom
- Lymphome
- Papillenkarzinom
- Cholangitis, Pericholangitis
- Pankreatitis, Pankreaspseudozysten
- Gallengangstrikturen bei primär sklerosierender Cholangitis
- Mirizzi-Syndrom
- Choledochuszyste
- Duodenaldivertikel

nichtobstruktive Cholestase**

primär
- Medikamente und Drogen
- Toxine (gewerblich, Pilzgifte)
- familiäre Formen:
  - idiopathische Schwangerschaftscholestase
  - benigne rekurrierende Cholestase
  - Byler-Syndrom
  - Alagille-Syndrom

sekundär
- virale Hepatitiden
- primär biliäre Zirrhose
- Zirrhose anderer Ätiologie (beispielsweise äthyltoxisch)
- Sepsis (Endotoxine, Zytokine)
- infiltrative Prozesse (Malignome, Granulome)
- Speicherkrankheiten
- Rechtsherzinsuffizienz
- Protoporphyrinurie
- parenterale Ernährung (insbesondere Kinder)

* meist extrahepatisch
** überwiegend intrahepatisch

struktiv bedingte Cholestaseformen können bei allen schweren Lebererkrankungen einschließlich viraler Hepatitiden, primär biliärer Zirrhose, akuter alkoholbedingter Hepatitis sowie Sepsis auftreten.

Pathomechanismen

Störungen der morphologischen Integrität des Hepatozyten und des Cholangiozyten sowie eine Beeinträchtigung der funktionellen Polarität der Leberzelle resultieren in einer Cholestase. Mögliche zelluläre Mechanismen einer Cholestase sind in der Tabelle 3.88 zusammengefaßt. Häufig ist es schwierig, primäre Ursachen einer Cholestase von sekundären Ereignissen zu trennen.

Bei einer mechanischen Obstruktion der Gallengänge, beispielsweise durch Steine oder Tumoren, kommt es initial zu einem Anstieg des Druckes in den Gallengängen, der zu einer Ruptur der Tight junctions und damit zu einem Rückfluß biliärer Bestandteile aus dem Gallekanalikulus über den Dissé-Raum in das Kapillarblut führt. Weiterhin kommt es zu einem Anstieg von Gallensäuren und wahrscheinlich auch anderen biliären Bestandteilen in der Leberzelle, die aufgrund ihrer potentiell hepatotoxischen Eigenschaften zu einer Schädigung der Leberzellmembranen mit daraus resultierender Nekrose oder Apoptose führen können. Sekundär kommt es zu einer Beeinträchtigung der Aktivität und auch der Expression von Gallensäuren-Transportsystemen.

Wesentlich komplexer sind die Pathomechanismen, die einer intrahepatischen Cholestase zugrunde liegen. Insbesondere Medikamente können verschiedene Stufen im Prozeß der Gallesekretion beeinträchtigen. Im Tiermodell führen Östrogene (Äthinylöstradiol) sowohl zu einer Abnahme der Transportaktivität des kanalikulären ATP-abhängigen Gallensäurentransporters cBAT als auch der Aktivität und Expression der basolateral gelegenen Gallensäurentransporter NTCP und OATP. Darüber hinaus wird die Lipidzusammensetzung der Plasmamembranen verändert, so daß diese rigider werden und ihre Membranfluidität herabgesetzt wird. Letzteres bewirkt durch die geringere „Beweglichkeit" der in der Membran lokalisierten Enzyme u. a. eine Abnahme der Aktivität der Natrium-Kalium-ATPase und damit eine Abnahme des von außen nach innen gerichteten Natriumgradienten, die konsekutiv in einer Abnahme des Galleflusses resultiert. Ein anderes Beispiel ist das in der Transplantationsmedizin häufig verwendete Ciclosporin A, das kompetitiv die Aktivität des kanalikulären cBAT hemmt und so durch die fehlende Sekretion von Gallensäuren eine intrahepatische Cholestase verursacht.

Auch Signaltransduktionsmechanismen können bei Cholestase in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. So ist beispielsweise die intrazelluläre Freisetzung von Kalzium gestört, das ein wichtiges Signal für die Insertion von perikanalikulären Vesikeln in die kanalikuläre Plasmamembran darstellt, ein Prozeß, durch den membranständige, neu im endoplasmatischen Retikulum synthetisierte Transporter in deren Zielmembran eingebaut werden. Entzündliche Veränderungen der Gallengangzellen können den Galleﬂuß beeinträchtigen, sind aber wahrscheinlich Folge und nicht Ursache einer Cholestase.

Tab. 3.88 **Cholestase – Pathomechanismen**

Aktivität und Expression von Ionenpumpen und Transportsystemen ↓ – ↓ ↓
Membraneigenschaften verändert (Komposition, Fluidität ↓)
Struktur des Zytoskeletts aufgehoben:
– Mikrotubuli
– Mikrofilamente
Tight junctions (Permeabilität ↑ , Ruptur)
Signaltransduktion beinträchtigt
Retention hepatotoxischer Substrate (beispielsweise Gallensäuren)

Klinisches Bild und Diagnostik

Das klinisch auffälligste Zeichen einer Cholestase ist der Ikterus, weitere Befunde siehe Tabelle 3.89. Im Rahmen einer akuten Cholestase resultiert der Ikterus häufig aus einer extrahepatischen Obstruktion der großen Gallengänge, kann aber auch durch eine ikterische Form einer Virushepatitis bedingt sein. Weitere klinische Symptome wie Schmerzlosigkeit oder kolikartige Schmerzen, Fieber, Farbe des Urins und des Stuhls sowie die körperliche Untersuchung des Patienten geben weitere Hinweise auf die Ätiologie des Ikterus.

Ein weiteres Zeichen einer allerdings schon längerfristig andauernden Cholestase ist der generalisierte Juckreiz, der bei einem Therapieversagen der Pruritusbehandlung als führendes Symptom die Lebensqualität der Patienten extrem einschränkt und in einigen Fällen einer noch kompensierten Leberzirrhose (beispielsweise bei PBC) eine Indikation zu einer frühzeitigen Lebertransplantation darstellen kann. Die Ursache des Pruritus bei Cholestase ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Neben der Retention von pruritogenen, bisher nicht identifizierten Substanzen sowie Gallensäuren deuten neuere Forschungsergebnisse auf die Rolle eines zentralen Neurotransmitters: Bei Cholestase werden vermehrt endogene Opiate (z. B. Endorphine) in der Leber gebildet, die zentral an Opiatrezeptoren binden und durch Neurotransmission Pruritus auslösen.

Als Folge einer gestörten Cholesterinausscheidung kann es im Rahmen einer Hypercholesterinämie zu Xanthelasmen und xanthomatösen Hautveränderungen kommen. Durch die reduzierte oder gar komplett unterbrochene enterohepatische Zirkulation von Gallensäuren kann es bei längerfristiger Cholestase zu Mangelerscheinungen der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K kommen. Bei Vitamin-K-Mangel ist

Tab. 3.89 **Cholestase – Symptome und Befunde**

Klinische Symptome
– Haut- und Sklerenikterus
– Pruritus
– bierbrauner Urin
– acholischer Stuhl
– Steatorrhoe, Diarrhoe
– Xanthelasmen und Xanthome
– Gewichtsverlust
– Malabsorption
– Gerinnungsstörungen mit hämorrhagischer Diathese
– Osteoporose, Osteomalazie
– atrophische Haut, Xerophthalmie, Seh- und Gehstörungen
– abnorme Reaktion auf Pharmaka
Untersuchungsbefunde
– Hyperbilirubinämie
– alkalische Phosphatase ↑ , γ-Glutamyltranspeptidase ↑
– Leucin-Aminopeptidase ↑ , 5'-Nukleotidase ↑ , Mg^{2+}-ATPase ↑
– Serum-Gallensäuren ↑ – ↑ ↑
– Cholesterin und Phospholipide ↑
– Lipoprotein X
– atypische Gallensäuren im Serum und Urin

die Prothrombinzeit („Quickwert") erniedrigt, während ein Vitamin-A-Mangel langfristig zur Nachtblindheit führen kann. Ein häufig unterschätztes Problem bei Patienten mit Cholestase stellt die hepatisch bedingte Osteodystrophie dar, die mit Knochenschmerzen und pathologischen Frakturen einhergehen kann. Die Ursache der Osteoporose bei Cholestase ist gegenwärtig nicht geklärt. Allerdings scheidet ein Vitamin-D-Mangel als alleinige Ursache aus, da eine entsprechende Substitution von Vitamin D zu keiner Besserung der Osteoporose geführt hat.

Diagnostisches Vorgehen

Zum Untersuchungsablauf bei Cholestase siehe Abbildung 3.108.

Laboruntersuchungen

Charakteristische laborchemische Veränderungen bei Cholestase sind ebenfalls in Tabelle 3.89 aufgeführt. Bei klinisch nachweisbarem Skleren- oder Hautikterus infolge einer Cholestase ist das konjugierte Bilirubin im Serum erhöht. Auch kanalikuläre membranständige Enzyme wie die alkalische Phosphatase und die γ-Glutamyltranspeptidase (γGT) sind im Serum erhöht. Bei gleichzeitiger Erhöhung sowohl der alkalischen Phosphatase als auch der γGT ist von einer hepatobiliären Ursache des Enzymanstieges auszugehen. Bei einem isolierten Anstieg der alkalischen Phosphatase muß differentialdiagnostisch berücksichtigt werden, daß verschiedene Isoenzyme in Leber, Knochen und Dünndarm existieren, die mittels Auftrennung der Gesamtfraktion in die einzelnen Isoenzyme differenziert werden können (kein Routineverfahren). In der Regel findet man bei einer Cholestase keinen oder nur einen geringen Anstieg der Transaminasen auf Grund der lange erhaltenen hepatozellulären Integrität. Ausnahme bilden hier beispielsweise die cholestatisch verlaufenden viralen Hepatitiden. Auf Grund der erniedrigten Gallensäuren-Clearance der Leber kommt es bei Cholestase auch zu einem Anstieg der Gallensäuren bis zu 300 μmol/l im Serum (Normalwert bis 3 μmol/l). Zusätzlich verändert sich auch das Spektrum an Gallensäuren, und es werden vermehrt atypische Gallensäuren nachgewiesen. Sowohl bei extra- als auch intrahepatischer Cholestase sind das freie Cholesterin und die Phospholipidspiegel im Serum erhöht, was möglicherweise durch eine gesteigerte Lebersynthese, einen Rückfluß in die systemische Zirkulation und eine verminderte Veresterung des Cholesterins durch eine verminderte Enzymaktivität der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase verursacht wird. Auch die Konzentration der Serumlipoproteine ist durch Veränderung der LDL-Fraktion erhöht. Das atypische Lipoprotein LpX spielt in der Diagnostik der Cholestase keine Rolle. Die Dunkelfärbung des Urins

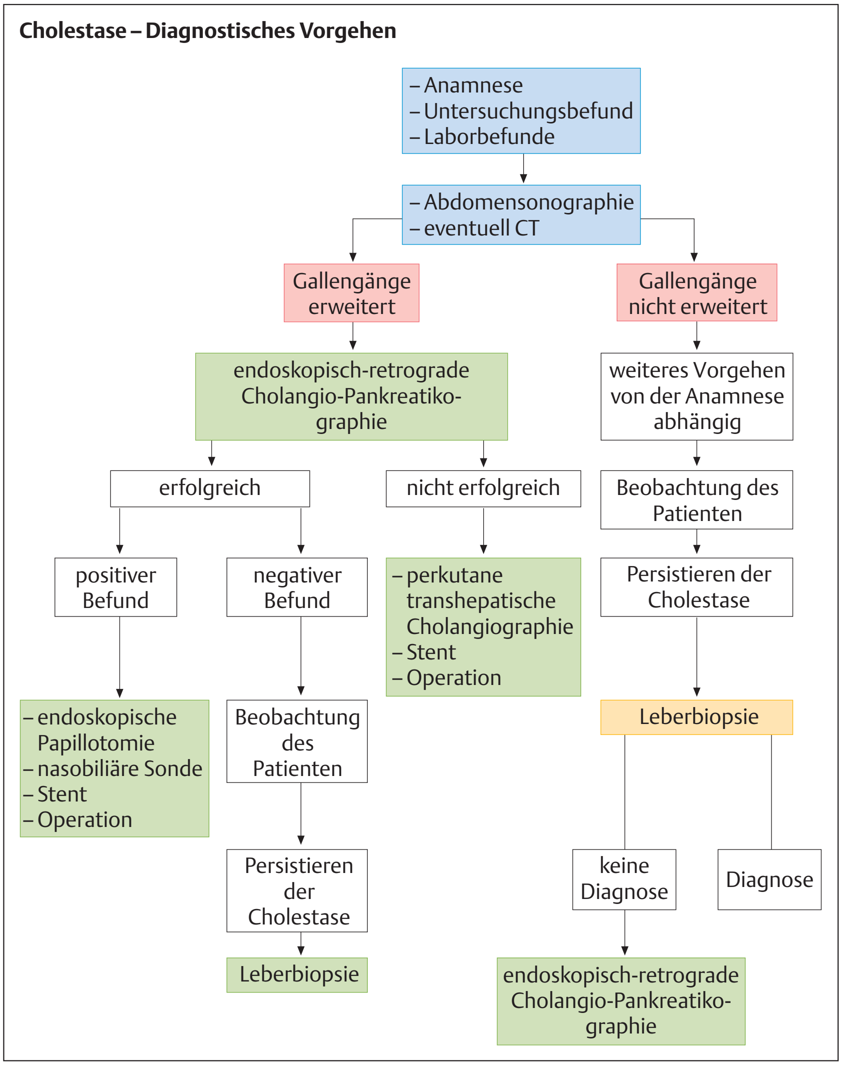


Abb. 3.108 Cholestase – Diagnostisches Vorgehen

wird durch die renale Ausscheidung von konjugiertem Bilirubin bewirkt.

Bildgebende und invasive Untersuchungen

Die Sonographie stellt das wichtigste bildgebende Verfahren dar, mit dem zwischen einer Cholestase mit erweiterten extra- und/oder intrahepatischen Gallengängen und einer Cholestase mit normal weiten Gallengängen unterschieden werden kann. Bei technischen Schwierigkeiten in der Durchführung einer Sonographie kann alternativ auch eine Computertomographie durchgeführt werden.
Bei Nachweis erweiterter Gallengänge sollte zunächst eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) durchgeführt werden, die beispielsweise im Falle eines Gallengangsteines mit einer endoskopischen Papillotomie und Steinextraktion in toto oder nach mechanischer Lithotripsie kombiniert werden kann. Bei Nichtgelingen einer ERCP steht alternativ die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) mit der Möglichkeit einer externen Drainage der Galleflüssigkeit zur Verfügung.
Bei sonographisch nicht erweiterten Gallengängen kann zunächst zugewartet werden. Das weitere Vorgehen hängt von der Anamnese, den klinischen Befunden und den laborchemischen Untersuchungen einschließlich Virusserolgie und immunologischer Parameter (beispielsweise ANA, AMA) ab. Allerdings kann insbesondere bei tiefsitzenden, nicht komplett obstruierenden Gallengangsteinen die Sonographie einen negativen Befund ergeben. Bei klinischem Verdacht auf eine Choledocholithiasis oder eine primär sklerosierende Cholangitis sollte auch hier eine ERCP durchgeführt werden.

Bei Verdacht auf eine medikamentös-toxische Genese der Cholestase sollte die entsprechende Substanz abgesetzt und der Patient für einige Zeit beobachtet werden. Sollte es zu keiner Besserung der Cholestase kommen, ist eine Leberbiopsie indiziert. Bei klinischem Verdacht auf eine primär biliare Zirrhose (s. Abschnitt 3.12.13) sollte primär eine Diagnosesicherung mittels Leberbiospie erfolgen. Keine bedeutende Rolle mehr in der Diagnostik einer Cholestase spielen heutzutage die hepatobiliäre Szintigraphie oder die intravenöse Cholangiographie, deren Anwendung bei einer Hyperbilirubinämie von 3 mg/dl kontraindiziert ist.

Differentialdiagnose der Cholestase

Siehe Tabelle 3.87.

Therapie

Therapeutische Prinzpien

Vorrangig in der Behandlung einer Cholestase bzw. eines cholestatischen Ikterus ist deren Ursachenbeseitigung. Bei obstruktiver Cholestase werden zur internen oder externen Drainage der Galle in erster Linie interventionelle, endoskopische oder radiologische Verfahren angewandt, wie z. B. die ERCP mit endoskopischer Papillotomie und Einlage von endoluminalen Prothesen (Stents) oder eine perkutane transhepatische Cholangiographie (Verweis auf Kapitel extrahepatische Gallenwegserkrankungen). Bei intrahepatischer, medikamentös induzierter Cholestase wird häufig eine Normalisierung der Leberfunktion nach Absetzen der Medikamente erreicht. Zur Behandlung einer sekundären, nichtobstruktiven Cholestase bei viraler Hepatitis oder cholestatischen Lebererkrankungen, wie z. B. die primär biliäre Zirrhose oder primär sklerosierende Cholangitis, wird auf die entsprechenden Kapitel verwiesen. Im Endstadium verschiedener benigner Lebererkrankungen (virale oder autoimmun-bedingte Hepatitis, Stoffwechseldefekte) steht als letzte therapeutische Option die orthotope Lebertransplantation.
Verschiedene Symptome einer akuten oder chronischen Cholestase, wie z. B. der Pruritus, die Steatorrhoe, der Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) und Zink sowie die hepatische Osteopathie, bedürfen einer ausschließlich symptomatischen Therapie. Die Behandlung des Pruritus ist schwierig, und häufig müssen beim Patienten verschiedene Medikamente probiert werden, bevor eine Besserung des oft quälenden Juckreizes eintritt. In der Behandlung des Pruritus werden zur Zeit neben den Ionenaustauscherharzen Colestyramin (4–16 g/Tag) und Colestipol (15–30 g/Tag) auch H_1-Antagonisten, Ursodesoxycholsäure, der orale Opiatantagonist Naltrexon sowie Odansetron und Rifampicin verwendet. Die verminderte Fett- und Vitaminresorption kann durch Verabreichung von mittelkettigen Triglyzeriden, die gallensäurenunabhängig resorbiert werden, und die parenterale Gabe der fettlöslichen Vitamine ausgeglichen werden. Die Behandlungsmöglichkeiten der bei Lebererkrankungen auftretenden Osteoporose und Osteomalazie (hepatische Osteopathie) umfassen neben körperlicher Aktivität und kalziumreicher Ernährung auch die Gabe von Vitamin D, Kalzium, Natriumfluorid und bei postmenopausalen Frauen auch die Substitution von Östrogenen.

Portale Hypertension

Synonym: Pfortaderhochdruck
englisch: portal hypertension

Die portale Hypertension ist die Folge einer chronischen Lebererkrankung bzw. Leberzirrhose und kann als Komplikation zur Ösophagusvarizenblutung, Aszitesbildung und hepatischen Enzephalopathie führen. Eine portale Hypertension besteht, wenn längerfristig der Blutdruck in der Vena portae oder einer ihrer Äste den physiologischen Bereich von 5–12 mmHg überschreitet oder der Druckgradient zwischen Pfortader und Vena cava inferior mehr als 5 mmHg beträgt. Mit der farbkodierten Duplexsonographie kann das Vorliegen einer portalen Hypertension nichtinvasiv diagnostiziert und der Schweregrad quantifiziert werden. Das Verständnis der vielschichtigen Pathogenese und Pathophysiologie der portalen Hypertension ist eine grundsätzliche Voraussetzung zur Entwicklung rationaler Therapien dieses Syndroms.

Grundlagen

Anatomie und Physiologie der Leberdurchblutung

Die Durchblutung der Leber beträgt ungefähr 1,5 l/min, wobei zwei Drittel auf die Pfortader und ein Drittel auf die Arteria hepatica propria entfallen. Die intrahepatische Gefäßver-

sorgung weist mehrere Besonderheiten auf. Zum einen existiert in der Leber ein niedriger postkapillärer Gefäßwiderstand (outflow resistance). Durch die Aufrechterhaltung eines konstanten niedrigen Kapillardruckes (sinusoidal pressure) wird eine Transsudation mit gleichzeitigem Übertritt größer Mengen an Proteinen in den Disse-Raum und die damit verbundene Gefahr einer Aszitesbildung verhindert. Zum anderen besteht in der Leber zur Aufrechterhaltung eines konstanten sinusoidalen Gefäßdruckes ein enger Zusammenhang zwischen dem arteriellen und dem portalen Blutfluß. Eine Abnahme des portalen Blutflusses oder des Blutdrucks in den Sinusoiden führt reflektorisch zu einer Zunahme des arteriellen Blutflusses in die Sinusoide. Umgekehrt resultiert eine Erhöhung des Kapillardruckes in einer Abnahme des arteriellen Zuflusses.

Pathogenese und Pathophysiologie

Unter normalen Bedingungen besitzen die Lebergefäße eine gute Dehnbarkeit (compliance), so daß der Portalvenendruck trotz erheblicher physiologischer Schwankungen des portalen Blutflusses konstant bleibt. Bei einer portalen Hypertension liegt ein erhöhter Gefäßwiderstand vor. In einem späteren Stadium der portalen Hypertension scheint auch eine Zunahme des Blutflusses aus dem Portalvenensystem im Rahmen der sich entwickelten hyperdynamen Kreislaufsituation bei der Aufrechterhaltung und Progredienz dieses Syndroms eine Rolle zu spielen.
Auf Grund der Lokalisation des erhöhten Strömungswiderstandes läßt sich die portale Hypertension in prä-, post- und intrahepatische Formen einteilen (s. Abb. 3.109). Weiterhin kann, in Abhängigkeit zur Lage der Sinusoide, die intrahepatische Form des Pfortaderdruckes in eine präsinusoidale,

Tab. 3.90 **Folgen einer portalen Hypertension**

portokavale Kollateralen
– Varizenbildung mit Gefahr der Varizenblutung
– Ösophagus
– Magenfundus
Vaskulopathien
– portale hypertensive Gastropathie
– kongestive Jejuno- und Kolonopathie
Aszites
Splenomegalie mit Hyperspleniesyndrom

Tab. 3.91 **Pfortaderthrombose – Ursachen**

Infektionen	Nabelvene bei Neugeborenen, Peritonitis, Appendizitis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Cholangitis
postoperativ	Splenektomie, portosystemische Shunts, hepatobiliäre chirurgische Eingriffe
Trauma	
Hyperkoagulation	Myeloproliferatives Syndrom, Protein-C- und -S-Mangel
Invasion	hepatozelluläres Karzinom, Pankreaskopfkarzinom
außerdem	Leberzirrhose, Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, Thrombophlebitis migrans, retroperitoneale Fibrose, Kollagenosen

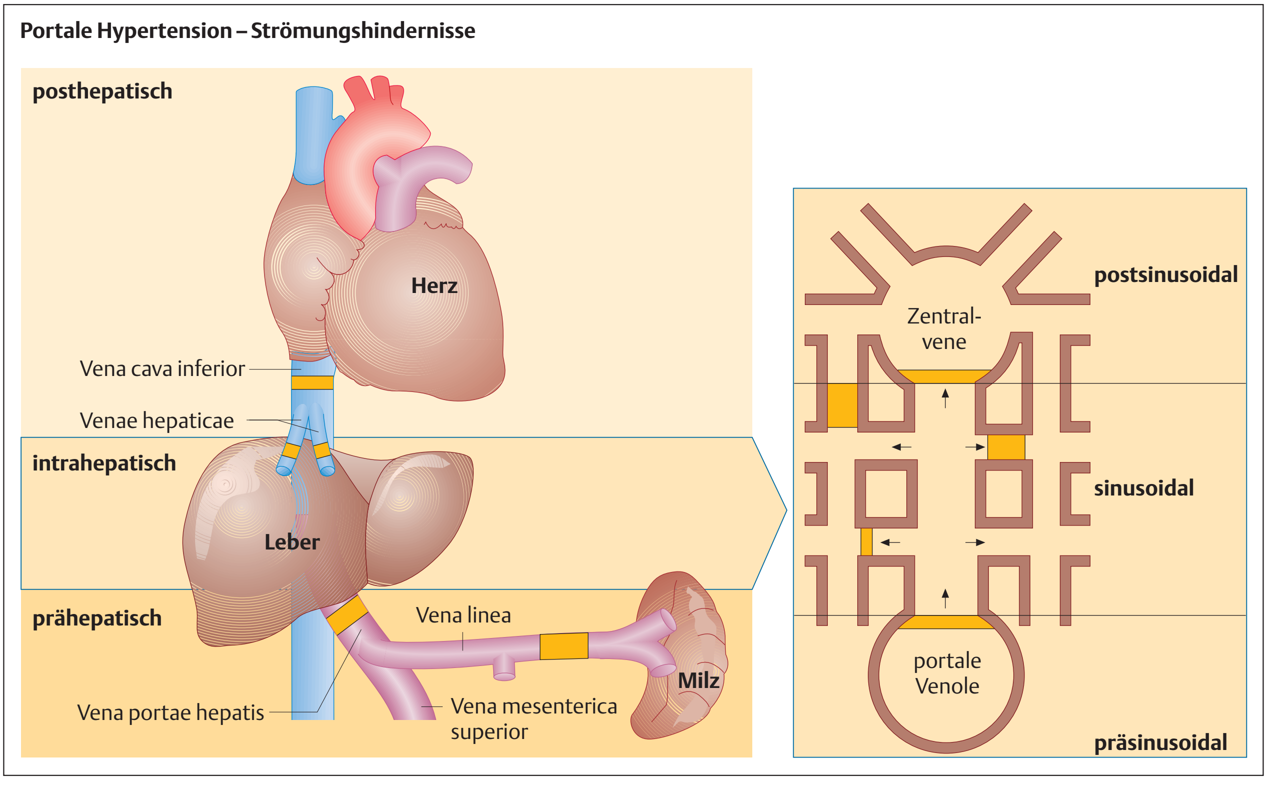


Abb. 3.109 Lokalisation von Strömungshindernissen (gelb) bei portaler Hypertension

sinusoidale oder postsinusoidale Form unterteilt werden (s. DD 3.1).
In Europa sind ätiologisch die Leberzirrhose und die Pfortaderthrombose die häufigsten Ursachen einer portalen Hypertension, während weltweit die Schistosomiasis epidemiologisch von großer Bedeutung ist.

Prähepatisch verursachte portale Hypertension

Bei dem prähepatisch bedingten Pfortaderhochdruck, beispielsweise durch eine Pfortader- oder Milzvenenthrombose, bleibt das Leberparenchym im wesentlichen unbeeinträchtigt, d.h. es besteht keine schwerwiegende Leberinsuffizienz, und nur in seltenen Fällen kommt es zur Aszitesbildung. Der vermindere portovenöse Fluß kann durch den arteriellen Zufluß kompensiert werden. Zusätzlich kann es zur Ausbildung von erheblich dilatierten Kollateralen zu intrahepatischen Pfortaderästen kommen, was als kavernöse Transformation bezeichnet wird. Folgen der portalen Hypertension siehe Tabelle 3.90. Die Ursachen einer Pfortaderthrombose lassen sich nur in 50% der Fälle klären (s. Tab. 3.91).

Intrahepatisch verursachte portale Hypertension

Während bei den prähepatischen Formen der portalen Hypertension die Lokalisation des erhöhten Strömungswiderstandes relativ einfach ist, findet man bei den intrahepatisch lokalisierten Erkrankungen oft mehrere Orte mit einer Widerstandserhöhung, insbesondere wenn es zu einer Progredienz der Grunderkrankung kommt. Die Schistosomiasis ist weltweit die häufigste Ursache einer portalen Hypertension, die zunächst **intrahepatisch präsinusoidal** lokalisiert ist. Bei der Schistosomiasis kommt es initial in den Periportalfeldern zu einer Infiltrat- oder Granulombildung mit anschließender Fibrosierung, die so zu einer Kompression der präsinusoidalen portalen Venolen und einer daraus resultierenden Erhöhung des Strömungswiderstandes führt. Ähnlich entwickelt sich auch die portale Hypertension bei der primär biliären Zirrhose.

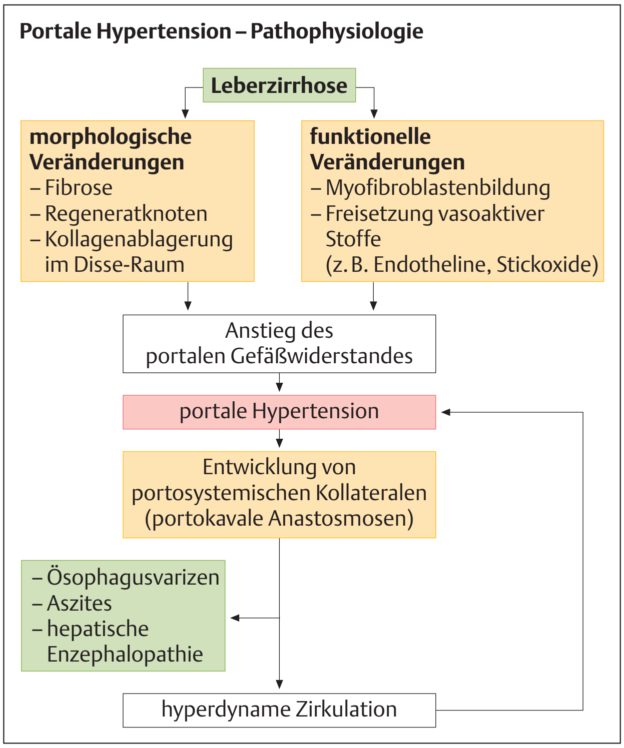


Abb. 3.110 Portale Hypertension – Pathophysiologie (am Beispiel der Leberzirrhose)

In Spätstadien der Schistosomiasis findet sich jedoch auch eine Ablagerung von Kollagen im Disse-Raum und eine so bedingte Einengung der Sinusoide.
Die Leberzirrhose ist in Europa die häufigste Ursache einer portalen Hypertension, die durch einen Anstieg des sinusoidalen Gefäßwiderstandes charakterisiert ist. Neben der Bildung von Regeneratknoten im Rahmen der Zirrhose spielt die Ablagerung von Kollagen im normalerweise freien Disse-Raum oder die Schwellung von Hepatozyten (Ballonierung) eine Rolle, die zu einer Einengung (Kompression) der Sinusoide führen.
Neben diesen teilweise irreversiblen morphologischen Veränderungen spielen im Rahmen der **intrahepatisch-sinusoidalen** Form der portalen Hypertension weitere lokale, aber auch systemische Faktoren eine Rolle. Zu erwähnen sind hier die perisinusoidal gelegenen Ito-Zellen (perisinusoidal lipocytes, fat storing cells), die in aktivierter Form als Myofibroblasten-ähnliche Zellen den Hauptproduzenten der extrazellulären Matrix im Rahmen der Pathogenese der Fibrogenese darstellen. Abb. 3.110 faßt am Beispiel der Leberzirrhose die Pathomechanismen der Entwicklung einer portalen Hypertension zusammen.
Ist der Anstieg des Strömungswiderstandes in den Lebervenen nachzuweisen, so spricht man von der **intrahepatisch-postsinusoidalen** Form einer portalen Hypertension. Beim Budd-Chiari-Syndrom liegt ein kompletter oder partieller Verschluß der Lebervenen vor. Ein nichtthrombotisch bedingter Verschluß liegt der Lebervenenverschlußkrankeit (veno-occlusive disease, Endophlebitis hepatica obliterans) zugrunde, sie ist durch Ablagerung von Bindegewebe einschließlich Kollagen in kleinen Lebervenen (<300 μm) bedingt. Die Erkrankung kann bei Teetrinkern mit einer gesteigerten Aufnahme von Pyrrolizidinalkaloiden, unter Chemotherapie und Immunsuppressiva sowie nach Knochenmarktransplantationen auftreten. Ein partieller oder kompletter Verschluß der Vena cava inferior im Bereich der Einmündungen der Lebervenen durch eine fibrosierte Membran (web lesion) kann eine weitere Ursache dieser Form der portalen Hypertension darstellen. Aszites und Oberbauchschmerzen sind die häufigsten klinischen Manifestationen bei den angeführten Beispielen. Typisch ist die fehlende Darstellung der Lebervenen bei verschiedenen diagnostischen Verfahren einschließlich Duplexsonographie, Computertomographie und Angiographie.

Posthepatisch verursachte portale Hypertension

Eine posthepatisch bedingte portale Hyertension ist am häufigsten auf eine Rechtsherzinsuffizienz, beispielsweise bei Kardiomyopathie oder hochgradiger Mitralstenose bei gleichzeitiger Trikuspidalinsuffizienz, und seltener auf eine Perikarditis constrictiva zurückzuführen. Durch das Fehlen von Venenklappen wird der erhöhte zentralvenöse Druck retrograd über die Lebervenen und die Sinusoide auf die Pfortader und ihre Äste übertragen.

Portale Hypertension durch erhöhten Blutfluß

Alternativ zur Erhöhung des Gefäßwiderstandes kann eine portale Hypertension auch durch einen erhöhten Blutfluß in die Leber entstehen. Diese eher seltene Ursache einer portalen Hypertension ist durch Fisteln zwischen einer Arterie und Gefäßen der Pfortader bedingt. Am ehesten gehen diese

arterio-portovenösen Fisteln von der Milz- oder den Mesenterialarterien aus. Sie sind entweder angeboren oder als Folge eines Traumas oder eines benachbarten, stark vaskularisierten Malignoms entstanden.
Bei ausgedehnter Splenomegalie mit einer Steigerung der Milzdurchblutung um ein Vielfaches infolge einer Schistosomiasis oder einer immunologischen bzw. hämatologischen Grunderkrankung liegt häufig ein Mischbild aus erhöhtem Gefäßwiderstand und gesteigertem portalen Blutfluß vor, der bei diesen Erkrankungen von 1,5 l/min auf 2,5–3 l/min ansteigen kann. Auch die unten beschriebene, aus der portalen Hypertension resultierende hyperdyname Kreislaufzirkulation führt ebenfalls zu einer Steigerung des portalen Blutflusses und stellt ein wesentliches pathogenetisches Prinzip in der Aufrechterhaltung eines Pfortaderhochdruckes dar.

Portokavale Anastomosen als Folge der portalen Hypertension

Eine längerfristige portale Hypertension führt zur Ausbildung von portokavalen Kollateralen, die einen großen Anteil des portalen Blutflusses unter Umgehung der Leber in die systemische Zirkulation leiten können. Klinisch am bedeutsamsten sind die Kollateralen zum unteren Ösophagus und der kleinen Kurvatur des Magens, die zu ausgeprägten Blutungen aus Ösophagus- und Magenfundusvarizen führen können. Des weiteren kann es zu portokavalen Anastomosen zwischen den oberen mit den mittleren und unteren Rektumvenen über den Plexus venosus rectalis sowie über wiedereröffnete Paraumbilikalvenen zu Hautvenen kommen. Erstere sind nicht mit Hämorrhoiden zu verwechseln, bei denen es sich um erweiterte und dislozierte Corpora cavernosa recti handelt. Bei sichtbarer Dilatation von Hautvenen kann das sog. „Caput medusae“ entstehen, zusätzlich kann ein Strömungsgeräusch im Bereich des Nabels gehört werden (Cruveilhier-von-Baumgarten-Geräusch). Weitere portokavale Anastomosen können von der Milz- zur linken Nierenvene, von den Venae mesentericae superior et inferior über vorbestehende Kollateralen zur Vena cava inferior oder von der Leber- bzw. Milzoberfläche zum Zwerchfell (sog. Sappey-Venen) mit Abfluß in die untere Hohlvene entstehen.
Obwohl es durch die Entwicklung dieser portokavalen Kollateralen zu einer erheblichen Abnahme des portalen Blutflusses kommt, tritt keine Normalisierung des Pfortaderdruckes ein, da der Gefäßwiderstand im Kollateralkreislauf immer noch höher liegt als der physiologische Gefäßwiderstand der Portalvene. Somit wird ein erheblicher Umgehungskreislauf mit Reduktion des „First pass“-Effektes der Leber für die Metabolisierung von Nahrungsbestandteilen und die Entgiftung von endogenen und exogenen Toxinen geschaffen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Da es sich bei der portalen Hypertension um ein Syndrom einer Lebererkrankung handelt, wird das Ausmaß eines Pfortaderhochdruckes frühestens bei Diagnosestellung einer der Grundkrankheiten (beispielsweise Leberzirrhose, Pfortaderthrombose) oder bei Auftreten von Komplikationen wie einer oberen gastrointestinalen Blutung aus Ösophagus- bzw. Kardiavarizen oder bei Aszitesbildung erkannt. Nach Sicherung der klinischen Diagnose der verschiedenen Lebererkrankungen kann das Ausmaß der portalen Hypertension im wesentlichen mit bildgebenden Verfahren bestimmt werden. In erster Linie kommen heute die Sonographie und die farbkodierte Duplexsonographie zur Anwendung. Sonographisch weist eine Pfortadererweiterung > 13 mm, eine kavernöse Transformation der Pfortader, eine Pfortaderthrombose oder ein Milzvenenverschluß auf eine portale Hypertension hin. Mittels farbkodierter Duplexsonographie kann der portale Blutfluß quantifiziert und eine starke Verlangsamung oder eine Flußumkehr sowie Umgehungskreisläufe nachgewiesen werden. Auf Grund der fehlenden Invasivität hat die Duplexsonographie heute eine größere Bedeutung in der Diagnostik der portalen Hypertension als angiographische Verfahren wie die selektive Splenoportographie oder die Zöliakomesenterikographie. Bei Verdacht auf eine Pfortader- oder Milzvenenthrombose oder ein invasives Wachstum eines Malignoms sind weitere radiologische Verfahren einschließlich der Computertomographie und der Kernspintomographie indiziert.
Die Bestimmung des Pfortaderdruckes bzw. des Lebervenenverschlußdruckes ist nur mittels invasiver Techniken möglich und spielt im klinischen Alltag bei der Evaluierung der portalen Hypertension nur eine untergeordnete Rolle. Endoskopische Verfahren dienen zur Diagnosestellung und Einteilung des Schweregrades von Ösophagus- und Kardiavarizen.

DD 3.9 Differentialdiagnose von Erkrankungen mit portaler Hypertension

	Erkrankung
prähepatisch	– Pfortaderthrombose – Milzvenenthrombose – Arterio-portovenöse Fisteln
intrahepatisch	
– präsinusoidal	– primäre biliäre Zirrhose – Schistosomiasis – myeloproliferative Erkrankungen – kongenitale hepatische Fibrose – idiopathische portale Hypertension – Sarkoidose – Toxine (Vinylchlorid, Kupfer, Arsen) – tropisches Splenomegalie-Syndrom
– sinusoidal	– Leberzirrhose – nichtzirrhotische Alkoholhepatitis – noduläre Hyperplasie – Amyloidose
– postsinusoidal	– Leberzirrhose – nichtzirrhotische Alkoholhepatitis – Venenverschlußkrankheit – Budd-Chiari-Syndrom
posthepatisch	– Rechtsherzinsuffizienz – Perikarditis constrictiva – subdiaphragmaler Vena-cava-Verschluß – Malformation der Lebervenen

Differentialdiagnose (s. DD 3.9)

Therapie

Grundprinzipien

Die Behandlung der portalen Hypertension ist in erster Linie eine Behandlung von deren Komplikationen. Hierzu wird auf das entsprechende Kapitel zur Behandlung der Ösophagusvarizen, des Aszites, der hepatischen Enzephalopathie, der spontanen bakteriellen Peritonitis und des hepatorenalen bzw. hepatopulmonalen Syndroms verwiesen. Als Primärprophylaxe zur Vermeidung einer erstmals auftreten-

den Ösophagusvarizenblutung durch Senkung des portalen Hochdrucks ist lediglich die Gabe der nichtselektiven Betablocker Propranolol und Naldolol mit dem Ziel einer Senkung der Herzfrequenz um 25% indiziert. Der Stellenwert anderer Medikamente, wie z. B. organische Nitrate, Kalziumantagonisten, Betablocker oder 5-Hydroxytryptamin-Antagonisten, in der Behandlung der portalen Hypertension ist zur Zeit noch offen.

3.12.3 Diagnostische Prinzipien

Elke Roeb, Heinz Chr. Rieband und Siegfried Matern

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnostik bei Erkrankungen der Leber sollte stufenweise und in sinnvoller Reihenfolge erfolgen (s. Abb. 3.111).

Anamnese

In der ersten Stufe der Diagnostik sind eine ausführliche Anamnese sowie eine eingehende körperliche Untersuchung erforderlich. Wichtig ist die Beantwortung spezieller Fragen:

- frühere Erkrankungen der Leber oder der Gallenwege?
- Gelbsucht?
- Dunkelfärbung des Urins?
- Entfärbung des Stuhls?
- Koliken oder Druckgefühl im rechten Oberbauch?
- Konsum von Alkohol oder Medikamenten?
- in Beruf oder Hobby Umgang mit lebertoxischen Substanzen?
- Vorliegen von Stoffwechselerkrankungen?
- stattgehabte Bluttransfusionen?
- Blutungsneigung?
- Zunahme des Bauchumfangs?
- Auftreten von Bewußtseinsstörungen?

Häufig ergeben sich aus der Beantwortung der gestellten Fragen gewisse Hinweise für eine Lebererkrankung, jedoch schließt selbst eine Beschwerdefreiheit eine chronische Lebererkrankung im Latenzstadium nicht aus.

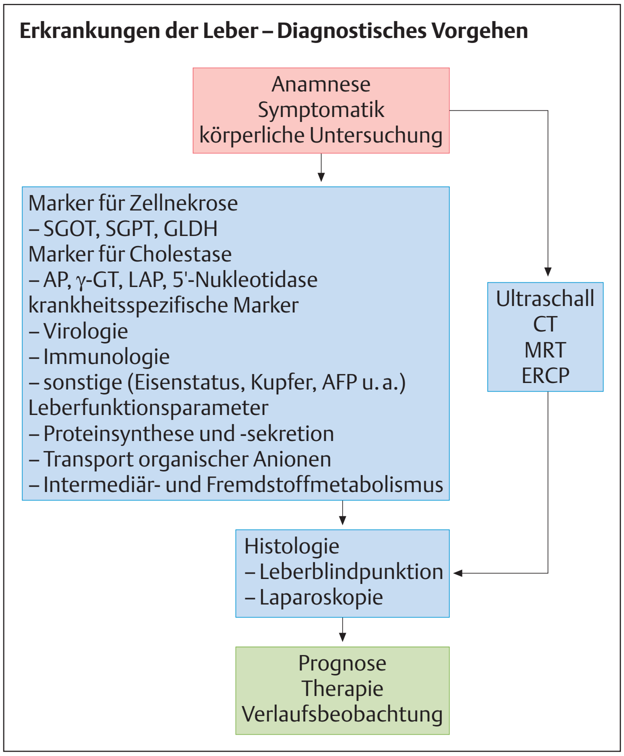


Abb. 3.111 Erkrankungen der Leber – Diagnostisches Vorgehen

Symptome und Befunde bei chronischen Lebererkrankungen

Chronisch Leberkranke zeichnen sich durch eine Vielzahl von Veränderungen der Haut und der Schleimhäute aus, die allerdings nicht immer leberspezifisch sind und in seltenen Fällen auch bei Gesunden auftreten können.

Haut- und Schleimhautveränderungen

- Ikterus, sichtbar gelbe Verfärbung der Haut, der Schleimhäute und der Skleren bei einem Bilirubinanstieg auf das Doppelte der oberen Norm
- Spider naevi („Lebersternchen"), arterielle Gefäßerweiterungen (vorzugsweise im Einzugsgebiet der A. cava superior) mit einem kolbenartig erweiterten Zentralgefäß, von dem sich strahlenförmig hellrote Gefäße ausbreiten; typisch ist die Abblassung nach Kompression mit einem Glasspatel und die Wiederauffüllung nach Beendigung; die Pathogenese ist unklar
- „Lacklippen", tiefrote Farbe, extrem glatte Oberfläche
- „Lackzunge", glatte rote Zunge
- Weißfleckung der Haut, vor allem an den Streckseiten der Ober- und Unterarme
- „Geldscheinhaut", Atrophie der Haut mit diffusen arteriellen Gefäßerweiterungen, vor allem an den Oberschenkeln
- Bauchglatze
- „Caput medusae", sichtbare Venenerweiterungen im Bereich des Abdomens, äußerlich sichtbares Zeichen einer portalen Hypertention
- ausgeprägte petechiale Blutungen oder Ekchymosen bzw. Sugillationen bei akutem Leberversagen bzw. Dekompensation einer Leberzirrhose

Veränderungen an den Händen

- Palmarerythem, diffuse oder fleckige Rötung der Handinnenflächen, zumeist im Bereich des Daumen- und Kleinfingerballens und der Fingerendglieder; die Rötung wird auf eine Kapillarerweiterung zurückgeführt, die ursächlich noch nicht eindeutig geklärt ist
- „Weißnägel", weißliche Verfärbung durch eingeschlossene Luftbläschen auf Grund einer gestörten Proteinsynthese
- Dupuytrensche Kontraktur, strangförmige Induration an der Palmaraponeurose, vorzugsweise distal ulnar; Pathogenese unklar

Weitere Befunde
- Gynäkomastie
- Hodenatrophie
- femininer Behaarungstyp
- Muskelatrophie
- Stammfettsucht
- Foetor hepaticus

Bestimmung der Lebergröße

Zunächst wird durch Perkussion die Lungen-Leber-Grenze bestimmt und anschließend durch Palpation der Unterrand der Leber festgelegt. Die Lebergröße wird in der rechten Medioklavikularlinie bestimmt, wobei eine Größe bis ca. 12 cm als normal gilt. Festgehalten wird außerdem, ob die Leber druckempfindlich ist (Volumenzunahme mit konsekutiver Kapselspannung). Bei der akuten Hepatitis ist die Konsistenz der Leber eher weich, bei chronischer Hepatitis und bei Stauungsleber fest, bei Leberzirrhose hart. Für die Beurteilung des Leberrandes läßt man den Patienten inspirieren und dabei die palpierenden Finger über den Leberrand gleiten. Normalerweise ist der Leberrand scharf, bei Lebermetastasen und grobknotiger Leberzirrhose höckrig verändert. Abschließend wird die Leberoberfläche beurteilt, die normalerweise glatt ist.

Laboruntersuchungen

Laborchemische Untersuchungen sind notwendig
- zum Nachweis einer Erkrankung
- zur Ausrichtung einer sinnvollen Diagnostik
- zur Bestimmung des Schweregrades
- zur Ermittlung der Prognose
- zur Beurteilung der Therapie

Es ist jedoch unnötig, eine große Anzahl von Methoden zu verwenden. Ein paar einfache etablierte biochemische Untersuchungen sind ausreichend (s. Plus 3.52 und Tab. 3.92).
Zur Differenzierung des Ikterus sind die alkalische Phosphatase und die Serum-Transaminasen geeignet.
Die Schwere eines Leberzellschadens wird durch wiederholte Messungen von Gesamtbilirubin, Albumin, Transaminasen und der Prothrombinzeit nach Vitamin-K-Gabe beurteilt.
Die Diagnose eines minimalen hepatozellulären Schadens wird bei leichter Erhöhung der Transaminasen, manchmal auch des Bilirubins, erwogen. Ursache kann ein alkoholischer Leberschaden mit Erhöhung der γ-Glutamyl-Transpeptidase (γ-GT) oder eine gut kompensierte Zirrhose sein, obwohl ähnliche Veränderungen auch bei kardialen Ursachen oder Fieber vorkommen.
Primäre oder sekundäre hepatische Tumoren oder die Amyloidose sind durch eine erhöhte alkalische Phosphatase ohne Ikterus gekennzeichnet. Eine Leberfibrose kann durch erhöhte Prokollagen-III-Peptid-Spiegel auffallen.
Das Muster der konventionellen Laboruntersuchungen (Bilirubin, Leberenzyme) gibt an, welche spezielleren Tests (z. B. Virusantikörper oder immunologische Marker) weiterführen können. Die bildgebenden Verfahren wie Sonographie und CT geben genauso wie die Leberbiopsie weitere wertvolle Hinweise für die Diagnose.

Enzymdiagnostik

Siehe Tabelle 3.92.

PLUS

3.52 Biochemische Untersuchungen bei Lebererkrankungen

Enzymmarker für Zellnekrose
- GOT, GPT, GLDH

Enzymmarker für Cholestase
- AP, γ-GT, LAP, 5'-Nukleotidase

Marker für chronischen Alkoholkonsum > 40–60 g/d
- CDT (kohlenhydratdefizientes Transferrin)

Marker für primäres Leberzellkarzinom
- α_1-Fetoprotein (onkofetaler Tumormarker)

Krankheitsspezifische Marker

Virologie
- Hepatitis A, B, C, D, E, F, G

Immunologie
- Autoantikörper, Serumspiegel von IgM, IgA, IgG

sonstige
- Eisen, Ferritin, Transferrinsättigung, Kupfer, Coeruloplasmin, Serumelektrophorese, α_1-Antitrypsin (Genotyp, Phänotyp), α_1-Fetoprotein

Parameter der Leberfunktion

Proteinsynthese und -sekretion
- Gerinnungsfaktoren, Albumin, Cholinesterase, Lipoprotein

Transport organischer Anionen
- Bilirubin, Gallensäuren, Indocyaningrün-Clearance (Leberdurchblutung)

Intermediär- und Fremdstoffmetabolismus
- Galaktoseeliminationskapazität, Aminopyrin-Atem-Test, andere P-450-abhängige Tests (durchblutungsabhängig)

Hepatische Begleitreaktion bei Infektionskrankheiten:

Viren
- CMV, EBV, HSV, HIV, Röteln, Varizellen, Gelbfieber, Coxsackie, Adenoviren

Bakterien
- Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken, Gonokokken, Clostridien, E. coli, Salmonellen, Brucellose, Tuberkulose, Leptospirose, Lues

Parasiten
- Amöben, Malaria, Trypanosomen, Toxoplasmen

Pilze
- Histoplasmose, Aktinomykose

Helminthen
- Echinokokkus, Askariden, Schistosomiasis, Fasciola hepatica

Enzymquotienten

Mit Enzymquotienten wird versucht, das Ausmaß der Leberschädigung zu beschreiben. Bei leichten Leberschädigungen werden vor allem die im Zytoplasma (GPT, GOT) lokalisierten Enzyme freigesetzt, wohingegen bei stärkerer Zellschädigung auch mitochondral gelegene Enzyme (GOT, GLDH) frei werden.

De-Ritis-Quotient, GOT/GPT
- < 0,7 leichter Leberschaden
- > 1 deutliche Zunahme von Einzelzellnekrosen

Insgesamt ist die diagnostische Aussagekraft der Enzymquotienten jedoch begrenzt.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Tab. 3.92 **Enzymdiagnostik bei hepatobiliären Erkrankungen**

Laborparameter (Enzym)	Normbereich (Serumhalbwertszeit in Std.)	Indikation/diagnostischer Stellenwert
Bilirubin – gesamt	5–17 µmol/l	Cholestase (Diagnosestellung, Schweregrad), Hämolyse, Morbus Gilbert, Medikamente
– konjugiert	< 5 µmol/l	Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, posthepatische Obstruktionen (Steine, Tumoren, Anomalien)
Alanin-Aminotransferase ALT (GPT)	5–23 IU/l (37–57)	Leberzellschädigung (sehr spezifisch), akute Hepatitis, gering erhöht bei Lebertumoren oder durch Medikamente*
Aspartat-Aminotransferase AST (GOT)	5–17 IU /l (12–24)	frühe Diagnose hepatozellulärer Schädigung, Verlaufsparameter, sehr sensitiv, wenig spezifisch (auch bei Herzinfarkt u. Skelettmuskelerkrankungen erhöht), hohe Werte bei akuter viraler, alkoholischer und toxischer Hepatitis*
γ-Glutamyl-Transpeptidase (γ-GT)	10–48 IU/l	Marker der biliären Cholestase, Diagnose des Alkoholabusus, isolierte Erhöhung auch bei Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Adipositas, Anorexia nervosa, enzyminduzierenden Medikamenten (Paracetamol, Phenytoin, Phenobarbital, trizyklische Antidepressiva)
alkalische Phosphatase (AP)	35–190 IU/l	Diagnose Cholestase, hepatische Infiltration (Tumor, Metastasen), leichter Anstieg bei Virushepatitiden oder medikamentös bedingt, Vorkommen auch als Knochen-, intestinale und plazentare AP
Leuzin-Arylamidase (LAP)	16–35 IU/l	Cholestase-anzeigend, hohe Organspezifität für die Leber, Differentialdiagnose unklarer AP-Erhöhung
5'-Nukleotidase		Erhöhung weitgehend spezifisch für hepatobiliäre Erkrankungen, aufwendige Bestimmungsmethode
Laktatdehydrogenase (LDH), Isoenzym 5 (LDH_5)	120–250 IU/l (8–12)	exzessiver Anstieg bei toxischen Leberschäden (Knollenblätterpilz, Tetrachlorkohlenstoff), Gesamt-LDH unspezifisch (Vorkommen in fast allen Geweben)
Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)	< 9 IU/l (17–19)	hohe Leberspezifität, Anstieg u. a. bei hypoxischer Leberschädigung, auch bei akuter Hepatitis, Verschlußikterus, Leberkarzinom, Metastasen
abnormes Lipoprotein X (LP-X)	u. NWG	cholestasespezifisch, keine Unterscheidung zwischen extra- und intrahepatischer Cholestase

* cave: bei weitgehend fibrotischem Leberumbau können Transaminasen wieder im Normbereich liegen!
u. NWG: unterhalb der Nachweisgrenze

Diagnostik der Lebersyntheseleistung

Siehe Tabelle 3.93.

Tab. 3.93 **Diagnostik der Lebersyntheseleistung**

hepatogenes Syntheseprodukt	Normbereich (Serumhalbwertszeit)	Indikation/diagnostischer Stellenwert
Transportproteine		
– Albumin – Präalbumin – Haptoglobin – Coeruloplasmin – Transferrin	66–83 g/l, (20 d)	mehr oder weniger sensitive Indikatoren der aktuellen Lebersyntheseleistung (abhängig auch vom Sekretionsvermögen der Leber)
Gerinnungsfaktoren		
– Prothrombinzeit (Quickwert)	70–100% (wenige Std.)	cave: Synthese von Faktor V, VII, IX, X ist Vitamin-K-abhängig. Wenig spezifisch, wenig sensitiv, erniedrigter Wert gilt als prognostisch ungünstig
Sekretionsenzyme		
– Pseudocholinesterase	2900–7500 IU/l	Verlaufskontrolle chronischer Lebererkrankungen, Spezifität gering, Zytostatika, Ovulationshemmer, Gravidität, Muskelerkrankungen, chronische Infekte, Malignome, Sepsis, postoperative Zustände führen ebenfalls zur Erniedrigung
Entgiftungleistung		
– Ammoniak (NH_3)	11–60 µmol/l	Spiegel korreliert nur gering mit der hepatischen Enzephalopathie, Erhöhung auch bei Schock, Cor pulmonale, Ammoniak-Intoxikationen, kongenitalen Enzymdefekten des Harnstoffzyklus, kongenitalen Aminoazidopathien und organischen Azidämien

Quantitative Leberfunktionsdiagnostik

Siehe Tabelle 3.94.

Tab. 3.94 **Quantitative Leberfunktionsteste**

Test	Indikation	Bewertung/Aussage
Galaktose-Toleranztest	Bestimmung der funktionellen Leberzellmasse	Prognoseabschätzung bei PBC, nicht zum Screening oder zur Differentialdiagnose geeignet, kein Routinetest
[^{14}C]-Aminopyrin-Atemtest	Bestimmung der mikrosomalen metabolischen Kapazität (Cytochrom-P-450-abhängig)	nicht invasiv, einfach und schnell durchführbar, analog zu Aminopyrin kann auch Antipyrin, Koffein oder Lidocain eingesetzt werden
Koffein-Eliminations-Test	Bestimmung der mikrosomalen metabolischen Kapazität (Cytochrom-P-448-abhängig)	Abbauprodukte des Koffeins (Methylxanthine) sind im Serum und Urin mit ELISA meßbar, Koffein-Clearance wird durch Alter, Nikotinabusus, Medikamente (Cimetidin) und Koffeinmenge beeinflußt
Indocyaningrün-Test	Bestimmung der Leberdurchblutung	Extraktionsrate des Farbstoffs bei gesunder Leber 70–95 %, Farbstoff-Clearance deshalb von der Leberdurchblutung abhängig, hohe Kosten

Aminopyrin-Atemtest (AAT)

Der Aminopyrin-Atemtest mißt die metabolische mikrosomale Kapazität der Leber. Er beruht auf der Cytochrom-P-450-abhängigen Metabolisierung von ^{14}C-Aminopyrin bzw. ^{13}C-Aminopyrin, wobei das abgeatmete $^{14}CO_2$ bzw. $^{13}CO_2$ mit der Clearance des Aminopyrins korreliert. Nach Bestimmung des Nullwertes wird den Patienten 1,5 μCu ^{14}C-Aminopyrin injiziert und in Abständen von zehn Minuten eine Atemprobe genommen. Erniedrigte Werte für den AAT entsprechen einer erniedrigten funktionellen Leberzellmasse.

Bestimmung der Galaktose-Eliminationskapazität

Bei dieser Untersuchung werden den Patienten 0,5 g Galaktose/kgKG injiziert und ab der 20. Minute des Testes alle fünf Minuten die Plasmaspiegel bestimmt sowie die Ausscheidung im Urin gemessen. Verbreitet ist auch die Aufnahme von 40 g Galaktose in 250 ml Wasser innerhalb von 2 Minuten. Die Bestimmung der Galaktosekonzentration im Serum erfolgt 90 Minuten später, die der Galaktosemenge im Urin im 2-Stunden-Urin.

MegX-Test

Durch den MegX-Test wird die Metabolisierung von Lidocain gemessen. Monoethylglycinxylidid (MegX) ist der erste Metabolit des Lidocains, das den Patienten in einer Dosis von 1 mg/kgKG injiziert wird. Bei Zunahme der Schwere der Lebererkrankung erhöhen sich die MegX-Konzentrationen. Der MegX-Test scheint zur Prognosestellung nach Lebertransplantation geeignet. Zur Diskriminierung einer milden Lebererkrankung von der Zirrhose sind Galaktose-Toleranztest und Aminopyrin-Atemtest besser geeignet.
Insgesamt stellen die quantitativen Leberfunktionstests keine Routinemethodik oder Screeningverfahren dar, sondern sind spezifischen Fragestellungen vorbehalten.

Serologische Untersuchungen

Mäßig erhöhte Transaminasen können auf eine abklingende oder chronisch verlaufende Virushepatitis hindeuten. Deshalb sollten folgende Parameter geprüft werden: Anti-HAV-IgM, Anti-HB_c, HB_sAG, Anti-HCV. Bei HB_sAG-Nachweis muß die Infektiosität durch Bestimmung von HB_eAG und HBV-DNA weiter abgeklärt werden. Gleichzeitig kann eine Hepatitis-D-Infektion vorliegen. Besteht der Verdacht auf eine hepatische Mitreaktion einer anderen Infektionskrankheit, sind entsprechende serologische Tests durchzuführen.

Immunologische Untersuchungen

Immunologische Untersuchungen (s. Tab. 3.95) spielen für die differentialdiagnostische Zuordnung chronischer Lebererkrankungen eine wichtige Rolle, sie ermöglichen beispielsweise die Abgrenzung einer Autoimmunhepatitis oder einer primär biliären Zirrhose (PBC) von viralen oder toxisch bedingten Lebererkrankungen. Die Differentialdiagnostik autoimmuner und viraler Lebererkrankungen hat entscheidende differentialdiagnostische Konsequenzen, da autoimmune Verlaufsformen von immunsuppressiver Therapie profitieren, während virale Hepatitiden den Einsatz antiviraler und immunmodulierender Substanzen (z. B. Interferone) erfordern.

Molekularbiologische Untersuchungen

In der Virusdiagnostik wurde in den letzten Jahren die durch Primer gesteuerte enzymatische in-vitro-Genamplifikation, die Polymerasekettenreaktion (PCR), etabliert. Die Nachweisgrenze der HBV-Partikel konnte somit auf 3 x 10 bis 3 x 10^2/ml gesenkt werden. Bei asymptomatischen HB_s-AG-Trägern findet man mittels der PCR in bis zu 60 % der Fälle eine postive HBV-DNA als Zeichen der Viruspersistenz, und bei Hepatitis-C-Infektionen ermöglicht die PCR den direkten Nachweis der HCV-RNA. Außerdem können Virusgenome nach der PCR direkt sequenziert werden, wodurch Virusvarianten (präS-, S-, präC-Genmutanten) in verschiedenen Genregionen des Hepatitis-B-Virus und die genetische Organisation des Hepatitis C-Virus identifiziert bzw. entschlüsselt werden konnten.

Bildgebende Untersuchungen

Siehe auch Tabelle 3.96.

Sonographie

Die Sonographie hat heute den Stellenwert einer Screening-Methode und ergänzt die körperliche Untersuchung. Sie ist bei Verdacht auf eine Erkrankung der Leber immer indiziert, da umschriebene Läsionen, aber auch diffuse Organverände-

Tab. 3.95 **Autoimmunhepatitits – Antikörperstufendiagnostik**

Basisdiagnostik (IFT)	ANA, SMA, LKM, AMA
Ergänzungsdiagnostik (RIA, EIA)	SLA, ASGPR
Subtypisierung (RIA, EIA, IB)	LKM LKM-1 (P450 II D6), LKM-2, Aktin SMA-Aktin AMA (PDH-E2, BCKD-E2)

AMA = antimitochondriale Antikörper, ANA = antinukleäre Antikörper, ASGPR = Asialoglykoproteinrezeptor, EIA = Enzymimmunoassay, IB = Immunoblot, Western Blot, IFT = indirekte Immunfluoreszenz an Gewebeschnitten, LKM = Antikörper gegen mikrosomales Antigen aus Leber und Niere, P450 II D6 = Zielantigen der LKM-Antikörper, RIA = Radioimmunoassay, SLA = Antikörper gegen lösliches Leberantigen, SMA = Antikörper gegen glatte Muskulatur

rungen schnell und leicht erkennbar sind und die Untersuchung für den Patienten weder Strahlenbelastung noch Komplikationen impliziert (s. Abb. 3.112).

Indikationen
- zystische und solide Läsionen
- erweiterte Gallenwege
- Gallenblasenerkrankungen
- diffuse Leberparenchymschäden (Fettleber, Leberzirrhose)
- Screening auf HCC bei Leberzirrhose
- Differentialdiagnose des Ikterus
- rechtsseitiger Oberbauchschmerz
- Lebervergrößerung
- Pfortaderbeurteilung (Durchgängigkeit, Kollateralen, Thrombosen, kavernöse Transformation)
- Budd-Chiari-Syndrom
- kavernöse Hämangiome
- Verdacht auf Leberfiliae bei maligner Grunderkrankung
- vor Durchführung invasiver Untersuchungen wie Leberblindpunktion, Laparoskopie, ERCP oder PTC (perkutane transhepatische Cholangiographie)
- Nachkontrolle invasiver Eingriffe

Hinweis
Die Sonographie vermag mit hoher Sensitivität den klinischen Verdacht auf eine Lebererkrankung zu bestätigen. Die Spezifität der Methode kann allerdings gering sein. Die Sonographie ist nicht in der Lage, diffuse Leberveränderungen hinsichtlich ihrer Ätiopathologie einzuordnen.

Dopplersonographie/Duplexsonographie

Ergänzend zur gewöhnlichen Ultraschalluntersuchung hat sich in den letzten Jahren die Dopplersonographie zunehmend etabliert. Beim CW-Doppler (continuous wave) werden zwei piezoelektrische Elemente benutzt, wobei das eine sendet und das andere die reflektierten Ultraschallimpulse empfängt. Aus der Frequenzverschiebung lassen sich Strömungsrichtung und Flußgeschwindigkeit berechnen. Beim PW-Doppler (pulse-wave) wird nur ein piezoelektrisches Element verwendet, welches abwechselnd als Empfänger und Sender dient. Die Kombination von CW- und PW-Doppler mit dem B-Bildverfahren wird als Duplexsonographie bezeichnet. Bei der farbkodierten Duplexsonographie werden die Frequenzverschiebungen in den Blutgefäßen elektronisch farbig sichtbar gemacht. Üblicherweise sind Strömungen, die auf den Schallkopf zulaufen, rot markiert. Die sich entfernenden Strömungen werden blau belegt.

Indikationen
- Differenzierung gefäßartiger Strukturen, erweiterter Gefäße, flüssigkeitsgefüllter Hohlräume
- portale Hypertension (Strömungsumkehr)



Abb. 3.112 Sonographie der Leberpforte; normaler Befund (AH = A. hepatica, DHC = Ductus hepaticus choledochus, VC = V. cava, VCi = V. cava inferior, VP = V. portae)

- Pfortaderthrombose
- Nachweis und Überprüfung portosystemischer Shunts (z. B. TIPS)
- Kontrolle nach Lebertransplantation (Stenosen, Thrombosen, Abstoßung?)
- Tumorgefäße bei primären und sekundären Lebertumoren
- präoperative und intraoperative Planung von Lebersegmentresektionen (Aufklärung des Verlaufs und der Variationen intrahepatischer Portaläste und Lebervenen)
- Nachweis arteriovenöser und portovenöser Fisteln
- Budd-Chiari-Syndrom
- Morbus Osler der Leber (selten)

Hinweis
Der Wert der Duplexsonographie für die Tumordiagnostik liegt im Nachweis der Vaskularisation atypischer Gefäßverläufe durch Verdrängung arterieller oder venöser Shunts. Die Differentialdiagnose der Tumorhistogenese bleibt anderen bildgebenden Verfahren (CT, MRT) oder der konventionellen Sonographie in Kombination mit der Feinnadelbiopsie vorbehalten.

Computertomographie

Bezüglich der Indikationsstellung ist die Computertomographie eine der Sonographie nachgeschaltete Methode, da sie kostenintensiver und strahlenbelastet ist. Normale Leberpforte im CT siehe Abbildung 3.113.

Indikationen
- Aufdeckung und Differenzierung fokaler hepatischer Läsionen
- unklarer Ikterus
- unklarer Aszites
- diffuse Leberparenchymschäden (Zirrhose, Fettleber, Hämochromatose)
- Untersuchung postoperativer und sehr schmerzempfindlicher Patienten
- Tumorsuche und -ausdehnung
- hepatische Metastasensuche (CT-Arterioportographie)
- Abszesse
- Nachweis und Ausdehnung traumatischer Leberläsionen
- Differenzierung zwischen altem und frischem Hämatom

Kontraindikationen
Kontraindikationen für die Durchführung einer CT gibt es praktisch nicht, abgesehen von der Schwangerschaft. Bei der Applikation von Kontrastmittel können Kontraindikationen bestehen (Niereninsuffizienz, insbesondere bei Plasmozytom und Diabetes mellitus, Hyperthyreose, allergische Reaktionen).

Magnetresonanztomographie

Selten dürfte die MRT als primäre Untersuchungsmethode in Betracht kommen. Diffuse Leberparenchymerkrankungen sind in der Regel keine Indikation zur MRT, da im Vergleich zur CT bzw. Sonographie keine Zusatzinformationen zu erwarten sind. Gleiches gilt für die Leberzirrhose, Ausnahme ist der Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom. Normale Leberpforte im MRT siehe Abbildung 3.114.

Indikationen
- Aufdeckung und Differenzierung fokaler Leberläsionen
- Bestätigung oder Ausschluß eines hepatozellulären Karzinoms bei Leberzirrhose
- Erkennung von Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation
- Darstellung von Gefäßanomalien und Kollateralkreisläufen

Hinsichtlich der diffusen Lebererkrankungen hat die MRT ihren Stellenwert bei der Diagnostik der Hämochromatose, da der Eisengehalt sehr sensitiv erfaßt werden kann; fokale Läsionen wie Hämangiom, fokal noduläre Hyperplasie (FNH), Adenom oder HCC lassen sich kernspintomographisch häufig besser unterscheiden. In Abhängigkeit von der Fragestellung können auch paramagnetische Kontrastmittel (i. v. oder oral) wie Gadolinium eingesetzt werden.

Kontraindikationen
- Herzschrittmacher
- inkorporiertes ferromagnetisches Material
- Schwangerschaft (relativ)
- Klaustrophobie und Kooperationsmangel (relativ)

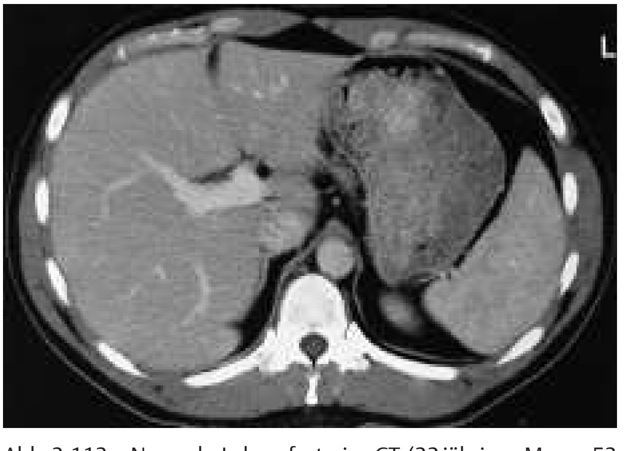
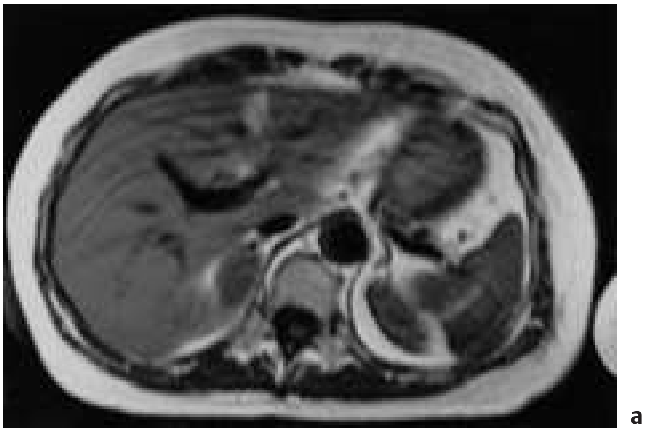


Abb. 3.113 Normale Leberpforte im CT (33jähriger Mann, 53 sec nach i. v. Kontrastmittelgabe (Fluß 3 ml/sec; zur Verfügung gestellt von Prof. Adam, Klinik für Radiologische Diagnostik, RWTH Aachen)



a



b

Abb. 3.114 Normale Leberpforte im MRT (56jähriger Mann)
a) T1-SE nativ
b) T2-GRE Sequenz
(zur Verfügung gestellt von Prof. Adam, Klinik für Radiologische Diagnostik, RWTH Aachen)

Tab. 3.96 **Nichtinvasive bildgebende Verfahren bei hepatobiliären Erkrankungen** (nach S. Sherlock)

Fragestellung	1. Wahl	2. Wahl	3. Wahl
Raumforderung in der Leber	US	CT	MRT
hepatische Metastasen	US/CT	MRT	
HCC bei Zirrhose	US	CT	
Tumorresektabilität	CT*	MRT	
Hämangiom	US	CT	RBCScan/MRT
Abszeß	US/CT		
Hydatidenzyste	US	CT	
Portalvene offen	USDop	US/CT	MRT
portale Hypertension	USDop	US	CT
Budd-Chiari	USDop	US	CT
Shunt (TIPS) offen	USDop	US/CT	
Traumaausmaß	US/CT		
Zirrhose	US/CT		
Fettleber	CT	US	MRT
Eisenüberladung	CT	MRT	
Gallensteine	US		
akute Cholezystitis	US/IDA		
erweiterte Gallenwege	US		
Gallengangstein	US+		
Gallenleckage	IDA		
Pankreastumor	US/CT		

US = Ultraschall, USDop = Duplexsonographie (Ultraschall plus Doppler), CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, IDA = Szintigraphie mit Iminodiacetsäure-Derivaten, RBCScan = Sequenzszintigraphie mit markierten Erythrozyten, + = nur von Bedeutung, falls positiv, * = CT-Portographie

Leberarteriographie

Die Arteriographie der Leber ist eine invasive Methode, deren Bedeutung durch die Fortschritte auf dem Gebiet der Sonographie, der Computertomographie und der Kernspintomographie deutlich abgenommen hat.

Indikationen
- Hämobilie
- Leberruptur mit der therapeutischen Möglichkeit einer Embolisation
- genaue Darstellung der Gefäßversorgung vor operativen Eingriffen
- Abklärung benigner Lebertumoren wie Hämangiom, FNH und Leberadenom
- hepatozelluläres Karzinom
- gut vaskularisierte bösartige Tumoren, die möglicherweise einer Chemoembolisation zugänglich sind

Bei diffusen Lebererkrankungen oder zystischen Prozessen hat die Angiographie keinen Stellenwert.

Kontraindikationen
- Blutungsneigung (Quickwert < 60%, Thrombozyten < 70 G/l)
- Kontrastmittelunverträglichkeit
- Niereninsuffizienz insbesondere bei Diabetes mellitus und Plasmozytom

Portographie

Die radiologische Darstellung des Pfortadersystems über die indirekte Splenoportographie oder die Arterioportographie hat heute durch den Einsatz von Sonographie, CT oder MRT auch in Hinblick auf die möglichen Komplikationen nur noch eine untergeordnete Bedeutung. Mit der Portographie läßt sich die portale Hypertension mit großer Zuverlässigkeit diagnostizieren. Auch die Darstellung von Kollateralkreisläufen sowie Flußverlangsamungen bzw. Flußumkehr in der Pfortader sind ausgezeichnet darstellbar. Das gleiche gilt für Thromben im Pfortaderstromgebiet.

Relative Indikationen
- Planung von Shuntoperationen
- postoperative Funktionsbeurteilung von Shuntoperationen
- Budd-Chiari-Syndrom (venöse Abstrombehinderung des Kontrastmittels)

Kontraindikationen
- Gerinnungsstörungen
- Kontrastmittelunverträglichkeiten
- Niereninsuffizienz

Komplikationen: Die gefürchtetste Komplikation der Splenoportographie ist die Milzblutung nach Punktion; die Untersuchung wird deshalb nur äußerst selten durchgeführt. Die transhepatische Portographie ist aufwendig, dauert lange. Komplizierend können durch Manipulationen mit dem Katheter Thrombosen ausgelöst werden.

Szintigraphische Untersuchungen

Der Einsatz nuklearmedizinischer Methoden hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung verloren und ist zumeist nicht notwendig, da Sonographie, CT und MRT einschließlich gezielter Punktionen und Gewebeuntersuchungen häufig eine exakte und eindeutige Diagnostik ermöglichen.
Man unterscheidet die Leberfunktionsszintigraphie, bei der nach intravenöser Applikation Tc-99m-markierter Iminodiacetat-Essigsäureverbindungen sequentielle Bilder des Aktivitätsdurchsatzes erzeugt werden, und die Leberperfusionsszintigraphie, die auf einem Vergleich der arteriellen Perfusion mit der Nierenperfusion und der zeitlich später einsetzenden portalen Perfusion beruht.

Indikationen
- Kontrastmittelallergien
- Kontraindikationen für MRT (z.B. Inkorporation ferromagnetischer Substanzen)
- fokale noduläre Hyperplasie
- Leberzelladenom
- Hämangiom (Blutpool-Szintigraphie)

Kontraindikation
- Schwangerschaft

Leberblindpunktion

Trotz verbesserter klinisch-chemischer Untersuchungsmethoden und Weiterentwicklung bildgebender Verfahren ist die histologische Beurteilung der Leberbiopsie nach wie vor der wichtigste diagnostische Parameter.

Indikationen
- homogene Leberveränderungen
- Hepatomegalie
- unklarer Ikterus
- Fettleber
- Verlaufskontrolle bei Hepatitis
- Speicherkrankheiten
- Stoffwechselerkrankungen
- toxische Leberschädigung
- granulomatöse Erkrankungen (Sarkoidose, Miliartuberkulose, Lymphogranulomatose)
- Leberbeteiligung bei hämatologischen Erkrankungen (solide herdförmige Läsionen)

absolute Kontraindikationen
- Blutgerinnungsstörungen
- eitrige Cholangitis
- Echinokokkuszysten
- Hämangiome
- rechtsseitiges Pleuraempyem oder subphrenischer Abszeß

relative Kontraindikationen
- große Lebermetastasen
- schweres Lungenemphysem
- Chilaiditi-Syndrom
- Aszites
- Zwerchfellparese
- Verschlußikterus
- Situs inversus

Komplikationen: Die Komplikationsrate der Leberblindpunktion ist gering, in 0,1% der Punktionen muß mit Komplikationen wie Schmerzen, Blutungen, Galleaustritt, Fieber, Pneumo- bzw. Hämatothorax gerechnet werden. Das Mortalitätsrisiko liegt nach großen Studien um 0,01%. Bei erhöhtem Blutungsrisiko bietet sich als alternatives Verfahren die transjuguläre Leberbiopsie an.

Transjuguläre Leberbiopsie

Über die Vena jugularis wird eine spezielle Trucut-Nadel durch einen Katheter in eine hepatische Vene plaziert. Von hier aus erfolgt die Gewebeentnahme aus der Leber.

Indikationen
- Gerinnungsstörungen
- fulminantes Leberversagen (vor Transplantation)
- massiver Aszites
- sehr kleine Leber
- Messung des hepatischen Venen(verschluß)drucks
- bei Versagen einer perkutanen Biopsieentnahme

Bei Patienten mit Fibrose oder Zirrhose kann in 81–97% der Fälle eine ausreichende Lebergewebsprobe gewonnen werden. Die Komplikationsrate liegt zwischen 0 und 20%. Die Mortalität ist sehr gering, allerdings kann eine Perforation der Leberkapsel fatal verlaufen. Die Methode ist aufwendiger und kostenintensiver als die perkutane Biopsieentnahme.

Laparoskopie

Im Vergleich zur Leberblindpunktion hat die aufwendigere Laparoskopie ihren Stellenwert in der Abklärung fokaler Leberveränderungen.
Da bei malignen Lebererkrankungen in 90% der Fälle die Leberoberfläche befallen ist, ist die Laparoskopie eine hervorragende Methode, um auch noch kleinste Läsionen, die den bildgebenden Verfahren entgehen, aufzudecken und wird deshalb zum Staging bei Lymphomen oder Pankreas-, Ösophagus- und Lungenkarzinomen eingesetzt.

Indikationen
- Leberzirrhose (deutlicher Rückgang falsch-negativer Ergebnisse)
- unklarer Aszites
- akutes abdominelles Trauma

Kontraindikationen
- akute kardiopulmonale Erkrankungen
- intestinale Obstruktion
- postoperative Zustände
- deutliche Gerinnungsstörungen

Komplikationen: Die Komplikationsrate der Laparoskopie liegt bei 0,15% bei einer Letalität von 0,054%. Ernste Komplikationen (Blutungen, gallige Peritonitis, Verletzung von Leber und Darm), die eine chirurgische Intervention notwendig machen, sind in etwa 0,1% der Fälle zu erwarten.

SERVICE Erkrankungen der Leber

Literatur Leitsymptome

Boyer TD: Portal hypertension and bleeding esophageal varices. In: Zakim D, Boyer TD (eds): Hepatology: A textbook of liver disease. 2 nd ed. WB Saunders, Orlando (1990) 572–615
Übersicht zur Pathogenese und Klinik der portalen Hypertension einschließlich invasiver Verfahren zur Pfortaderdruckmessung.

Chowdhury JR, Chowdhury MR, Wolkoff AW, Arias LM: Heme and Bile Pigment Metabolism. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jacoby WB, Schachter D, Shafritz DA (eds): The liver: biology and pathobiology. 3 rd ed. Raven Press, New York (1994) 471–505
Ausführliche Darstellung des Bilirubin-Metabolismus unter Berücksichtigung der umfangreichen Literatur.

Gollan JL (ed): The molecular basis of hepatic transport. Sem Liver Dis 16 (1996) 105–230
Aktuelle Zusammenfassung über die molekulare Transportforschung.

Jansen PLM, Bosma PJ, Chowdhury JR: Molecular biology of bilirubin metabolism. In: Boyer JL, Ockner RK (eds): Progress in Liver Diseases. Volume XIII, WB Saunders, Orlando (1995) 125–150
Umfassende Übersicht zur molekularbiologischen Charakterisierung der Bilirubin-UDP-Glukuronosyltransferase1, des dem Crigler-Najjar-Syndrom zugrundeliegenden Gendefekts und dem Stand der Gentherapie bei dieser Erkrankung.

Reichen J, Simon FR: Cholestasis. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jacoby WB, Schachter D, Shafritz DA (eds): The liver: biology and pathobiology. 3 rd ed. Raven Press, New York (1994) 572–615
Übersicht über pathophysiologische und klinische Aspekte dieses wichtigen klinischen Syndroms bei Lebererkrankungen.

Keywords

extrahepatic/intrahepatic cholestasis, jaundice, icterus, bile acid transport, pruritus, obstructive icterus, obstructive jaundice

Literatur Diagnostische Prinzipien

Braun B, Günther R, Schwerk WB (Hrsg): Ultraschalldiagnostik, Lehrbuch und Atlas. Ecomed, München 1990, ISBN 3-609-70060-2

Classen M: Gastroenterologische Diagnostik. Schattauer, Stuttgart 1993, ISBN 3-7945-1538-2

Gerok W, Blum H (Hrsg): Hepatologie. Urban & Schwarzenberg, München 1995, ISBN 3-541-12272-2

Hahn EG, Riemann JF, Demling L (Hrsg): Klinische Gastroenterologie. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-477703-7

Matern S: Leber. In: Siegenthaler W (Hrsg): Klinische Pathophysiologie. 7. Aufl. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-449607-0

Sherlock S, Dooley J (Hrsg): Diseases of the Liver and Biliary System. 10th ed Blackwell Sciences, Oxford 1997

Keywords

hepatobiliary imaging, transaminases, ammonia, laparoscopy, hepatic metabolism, hyperbilirubinemia, jaundice, cholestasis, hepatitits antibodies

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Erkrankungen von Magen, Darm, Leber-Gastro-Liga e.V., Liebigstraße 13, 35390 Gießen, Tel 0641/974810, Fax 0641/9748118

Patientenliteratur

Cholestase als Leitsymptom bei Lebererkrankungen. Falk Foundation e.V., Leineweberstraße 5, Postf. 6529, 79041 Freiburg i. Br., Tel 0761/130340, Fax 0761/1303421

Liehr H: Leber, Galle, Bauchspeicheldrüse. Krankheiten, Ursachen, Untersuchungen, Behandlungsmöglichkeiten, Ernährungsvorschläge. 12. Aufl., Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-347-7

Liehr H: Probleme mit Leber und Galle? Signale des Körpers rechtzeitig deuten. Die wichtigsten Untersuchungen. Die richtige Ernährungs- und Lebensweise. Trias Gesundheit kompakt, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-716-2

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Kahn Th: Leber, Galle, Pankreas. Klinisch-radiologische Diagnostik und interventionelle Eingriffe. Referenz-Reihe Radiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-100921-7

Schölmerich J, Bischoff SC, Manns MP: Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie. 2. neubearb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-115802-6

Schölmerich J, Lausen M, Gerok W, Farthmann EH: MEMO Gastroenterologie und Hepatologie. Enke, Stuttgart 1994, ISBN 3-432-25651-5

Tytgat GNJ, Mulder CJJ: Endoskopie bei Magenerkrankungen, Darmerkrankungen und Lebererkrankungen. Thieme, Stuttgart 1990, ISBN 3-13-739501-1

3.12.4 Akute Hepatitis

Norbert Busch und Siegfried Matern

Zugang zu akuten Virushepatitis-Infektionen

Auf einen Blick

Als akute Hepatitis wird eine Entzündung der gesamten Leber mit regionaler Lymphknotenvergrößerung, Splenomegalie, milder Knochenmarkdepression und gastrointestinalen Symptomen bezeichnet. Ursache der meisten Virushepatitiden sind fünf verschiedene Erreger, die bisher identifiziert werden konnten.

- Hepatitis-A-Virus (HAV)
- Hepatitis-B-Virus (HBV)
- Hepatitis-C-Virus (HCV)
- Hepatitis-δ-Virus (HDV)
- Hepatitis-E-Virus (HEV)

Zahlreiche Hinweise deuten auf weitere primär-hepatotrope Viren als Erreger der Non-A-E-Hepatitis hin, zu denen möglicherweise auch das Hepatitis-G-Virus (HGV) zählt. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl weiterer Virusinfektionen mit sekundärer Entzündungsreaktion der Leber (s. Tab. 3.97). Übersicht über Genetik, Übertragungsmodus, Inkubationszeit und Prophylaxe der primär hepatotropen Viren siehe Tabelle 3.98.

- der klinische Verlauf zeigt eine große Variationsbreite und erlaubt keinen Rückschluß auf den verursachenden Virustyp
- die mildeste Form der Erkrankung verläuft ohne Symptome und zeigt lediglich einen Anstieg der Serumtransaminasen
- die Prodromalphase dauert wenige Tage bis zu 3 Wochen und ist gekennzeichnet durch Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, katarrhalische Symptome der oberen Luftwege, gastrointestinale Symptome, flüchtiges Exanthem und Enanthem, Kopfschmerzen (bei Kindern) bis zu leichter Nackensteifigkeit
- die Krankheitsphase wird allgemein als „ikterische Phase“ bezeichnet, obwohl ein Ikterus bei nur etwa 50% der akuten Virushepatitiden auftritt
- die ikterische Phase ist gekennzeichnet durch eine Braunfärbung des Urins und einen Pruritus, je nach Ausprägung der Cholestase ist der Stuhl normal bis graugelb gefärbt
- die Leber ist tastbar vergrößert (70%), glatt und von weicher Konsistenz, palpatorisch und sonographisch kann eine Milzvergrößerung nachweisbar sein (20–30%)
- die ikterische Phase dauert in der Regel 2–6 Wochen
- gelegentlich kann eine prolongierte Cholestase auftreten, wobei der Ikterus bis zu 25 Wochen persistiert, obwohl die übrigen Symptome einen normalen Zeitverlauf zeigen
- eine seltene Verlaufsform ist die fulminante Hepatitis, die innerhalb von 10 Tagen zum akuten Leberversagen führt und zu HAV-, HBV- und HEV-Infektionen assoziiert zu sein scheint und nur selten bei HCV-Infektion auftritt
- das Posthepatitissyndrom ist gekennzeichnet durch uncharakteristische Beschwerden wie reduzierte Leistungsfähigkeit, rasche Ermüdbarkeit, Appetitlosigkeit, fehlende Gewichtszunahme, Alkoholintoleranz und Druckschmerz im rechten oberen Quadranten, was gewöhnlich mehrere Wochen, aber auch bis zu einigen Monaten anhalten kann

Pathophysiologie

HAV- und HEV-Infektionen werden enteral übertragen und sind meist mit einer akuten ikterischen Hepatitis assoziiert, sie werden nicht chronisch. HBV-, HCV- und HDV-Infektionen werden parenteral übertragen und führen häufig zu einer chronischen Hepatitis mit potentieller Progression zu einer Leberzirrhose und einem erhöhten Risiko zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC).
Die Hepatitis-A–E-Viren sind biologisch und molekular gut charakterisiert. Bedingt durch die Fehlinkorporation von Nukleotiden während der Virusreplikation weisen die viralen DNA- und besonders RNA-Genome eine inhärente Variabilität auf. Die Fehlerrate liegt bei etwa einer Mutation in 10^3–10^5 Nukleotiden pro Replikationszyklus für RNA-Viren und wesentlich niedriger für DNA-Viren bei etwa einer Mutation in 10^8 Nukleotiden pro Replikationszyklus. Es treten daher bei jeder Virusinfektion genetische Varianten (Mutanten, Genotypen) auf, die sich durch nur eine bzw. mehrere Nukleotidsubstitutionen unterscheiden (Punktmutationen) oder aber größere Deletionen bzw. Insertionen aufweisen. Die verschiedenen, in einer Zelle oder einem Individuum koexistierenden genetischen Varianten werden als Quasispecies bezeichnet.

Diagnostisches Vorgehen

Grundlage der Diagnostik ist der serologische Nachweis von Antikörpern, siehe Tabelle 3.99.

Differentialdiagnose akute Virushepatitis

- akute Infektionskrankheiten, vor allem infektiöse Mononukleose, Morbus Weil
- akutes Abdomen, vor allem akute Appendizitis, akute Gastroenteritis
- nichtinfektiöse Cholestase
- Alkohol
- medikamentös-toxische Hepatitis

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf die unterschiedlichen Übertragungswege hinweisen
- auf die Möglichkeit chronischer Verläufe hinweisen
- Möglichkeiten der Prävention besprechen
- angemessene Impfprophylaxe einleiten

Tab. 3.97 **Virushepatitis – Erreger**

primär hepatotrope Viren
Virushepatitis mit begleitender extrahepatischer Manifestation
- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Hepatitis D
- Hepatitis E
- (Hepatitis G?)

nicht primär hepatotrope Viren
systemische Virusinfektion mit Begleithepatitis
- Epstein-Barr-Virus
- Herpes-simplex-Virus
- Zytomegalie-Virus
- Coxsackie-Virus
- Adenoviren
- Gelbfiebervirus
- humanes Immundefizienzvirus
- Masernvirus
- Paramyxoviren
- Rubellavirus
- Varicella-Zoster-Virus
- Lassa-Fieber-Virus
- Marburg-Virus
- Ebola-Virus

Tab. 3.98 **Primär hepatotrope Viren – Übersicht**

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV	HGV
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA
Familie	Picorna	Hepadna	Falvi:Pesti	Viroid	Calici	Flavi
Inkubationszeit (Tage)	15–45	30–180	15–150	30–180	15–60	
Übertragung	fäkal/oral	Blut/Speichel	Blut/Speichel	Blut?	fäkal/oral	Blut/Speichel?
akuter Infekt	altersabhängig	mild oder schwer	gewöhnlich mild	mild oder schwer	mild	mild
Hautausschlag	ja	ja	ja	ja	ja	
Serologie bei akuter Infektion	anti-HAV-IgM	anti-HBc-IgM HBs-AG HBV-DNA	anti-HCV HCV-RNA	anti-HDV-IgM HDV-RNA	anti-HEV-IgM	anti-HGV E2 HGV-RNA
GPT (ALT) U/l maximal	800–1000	1000–1500	300–800	1000–1500	800–1000	
mehrphasiger Verlauf	nein	nein	ja	nein	nein	?
Prophylaxe						
– aktiv	ja	ja	nein	ja*	nein	nein
– passiv	ja	ja	nein	ja*	nein	nein
Therapie	symptomatisch	symptomatisch	symptomatisch	symptomatisch	symptomatisch	?
chronische Hepatitis (%)	nein	1–10	10–60	5*, 70–95**	nein	?
Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis (%)	nein	20–30	10–20	30–60	nein	?
HCC-Latenz (Jahre)	nein	30–60	20–30	30–40	nein	?
antivirale Therapie	nein	ja	ja	ja	nein	?

* HBV-HDV-Koinfektion
** HBV-HDV-Superinfektion

Tab. 3.99 **Diagnostische Bedeutung serologischer und molekularbiologischer Marker**

Virus	serologische Marker	molekularbiologische Marker	Diagnose	Stellenwert
HAV	anti-HAV-IgM		akute Hepatitis A	S/R
	anti-HAV-IgG		Immunität gegen Hepatitis A	R
		HAV-RNA		SL
HBV	HBs-AG		akute oder chronische Hepatitis B, Carrier	R
	HBe-AG		akute Hepatitis B, Persistenz (anhaltende Infektiösität)	R
	anti-HBc-IgM		hochtitrig: akute Hepatitis B , niedrigtitrig: chronische Hepatitis B	S/R
	anti-HBc-IgG		postexpositionell: HBs-AG neg., chronische Hepatitis B: HBs-AG pos., Carrier: HBs-Ag pos.	R
	anti-HBe		Seroteilkonversion oder anhaltende Infektiösität	R
	anti-HBs		Immunität gegen Heptitis B	R
		HBV-DNA	anhaltende infektiöse Heptitis B	R
HCV	anti-HCV		akute, chronische oder überstandene Hepatitis C	S/R
		HCV-RNA	anhaltende infektiöse Heptitis C	R
HDV	anti-HDV-IgM		akute oder chronische δ-Virusinfektion	S/R
	anti-HDV-IgG		chronische (hohe Titer, IgM pos.) oder überstandene (niedrige Titer, IgM neg.) Infektion mit dem δ-Virus	
		HDV-RNA	anhaltende infektiöse Heptitis D	SL
HEV	anti-HEV-IgG/IgM		akute oder überstandene Hepatitis E	
		HEV-RNA	anhaltende infektiöse Heptitis E	
HGV	„in Vorbereitung"		Antikörpertest in Vorbereitung	
		HGV-RNA	anhaltende infektiöse Hepatitis G	

S = Screening, R = Routinelabor, SL = Speziallabor

Hepatitis A

englisch: hepatitis A
Abkürzung: HAV

Grundlagen

Epidemiologie

In Ländern mit einem hohen Lebensstandard verursacht die HAV-Infektion etwa 20–25% der klinisch manifesten Hepatitiden. Die HAV-Infektion wird gewöhnlich enteral (fäkal/oral durch kontaminiertes Wasser, verunreinigte Nahrungsmittel oder Kontakt mit HAV-Infizierten) übertragen. Wegen der transienten Virämie während der Inkubationsphase ist die parenterale Übertragung durch Blut oder Blutprodukte von einem infizierten Donor möglich, jedoch extrem selten. Infolge Überbevölkerung und schlechter hygienischer Bedingungen ist die HAV-Infektion in Ländern mit niedrigem Lebensstandard endemisch; anti-HAV ist in diesen Ländern bei 90% der 10jährigen positiv.
In Europa und Amerika ist die Hepatitis A eine Erkrankung des Erwachsenenalters und eine typische Reisekrankheit. Die Übertragung durch den Verzehr von Schalentieren aus verunreinigten Gewässern ist bekannt. Ein erhöhtes Risiko besteht für Mitarbeiter in medizinischen Berufen sowie Mitarbeitern in Heimen und bei der Abwasseraufbereitung. Risikogruppen sind außerdem i.v.-Drogenabhängige und Homosexuelle.

Pathogenese

Das Virus wird über den Gastrointestinaltrakt in die Leber aufgenommen. In der Leberzelle werden die Virusproteine synthetisiert und die Viren, in Vesikel verpackt, mit der Galle in den Darm ausgeschieden. Die Virustiter im Stuhl sind während der Inkubationsphase von 15–45 Tagen sehr hoch und erreichen vor Beginn der klinischen Symptomatik Titer bis zu 10^9/g infektiöse Dosen. Die fäkale Ausscheidung der Hepatitis-A-Viren hält bis etwa zwei Wochen nach Erkrankungsbeginn an (s. Abb. 3.115). Das Virus selbst ist allenfalls geringgradig direkt zytopathisch. Der Leberzellschaden wird also nicht durch die Virusreplikation, sondern durch die T-Zell-vermittelte Immunantwort verursacht. Entsprechend steigen mit dem Auftreten von Antikörpern gegen HAV (anti-HAV) die Transaminasen stark an. Zirkulierende anti-HAV-Antikörper blockieren vermutlich die Reinfektion von Hepatozyten, so daß mit der T-Zell-abhängigen Lyse infizierter Hepatozyten die HAV-Infektion eliminiert wird. Struktur und Molekularbiologie des HAV siehe Plus 3.53.

PLUS

3.53 Struktur und Molekularbiologie des HAV

HAV ist ein kleines kubisch-symmetrisches RNA-Virus von 27 nm Durchmesser aus der Familie der Picornaviren (s. Tab. 3.98). Die einsträngige RNA (Länge: 7474 Nukleotide) codiert für ein Polyprotein, aus dem elf Virusproteine, darunter die vier wichtigsten Strukturproteine VP1–VP4, entstehen. Weltweit ist bisher nur ein HAV-Serotyp bekannt, wobei molekularbiologische Analysen aber geringfügige geographische Variationen des HAV-Genoms nachweisen konnten.
Es ist unklar, welche klinische Bedeutung diese HAV-Varianten haben. Entscheidend für die Praxis ist jedoch, daß Antikörper gegen HAV (anti-HAV) alle bekannten HAV-Isolate neutralisieren, so daß anti-HAV-positive Personen weltweit vor einer HAV-Infektion geschützt sind.

Akute Hepatitis A – Klinischer, biochemischer und serologischer Verlauf

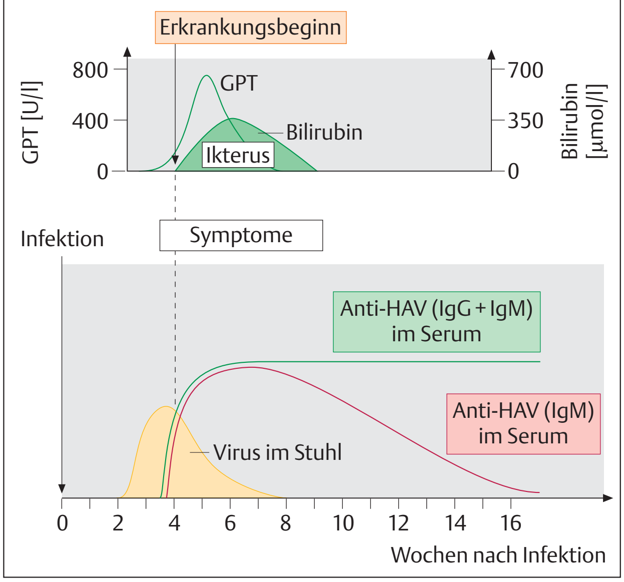


Abb. 3.115 Akute Hepatitis A – Klinischer, biochemischer und serologischer Verlauf

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Hepatitis A ist eine akute oder subakute Infektionskrankheit, die vor allem bei Kindern unter einer milden Symptomatik oder asymptomatisch verläuft. Bei Erwachsenen kommt es nach einer durchschnittlichen Inkubationszeit von 25 Tagen zu einer klinisch symptomatischen akuten Hepatitis. Die Hepatitis A wird nie chronisch und führt nicht zur Entwicklung einer Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms. Ein asymptomatischer HAV-Trägerstatus ist nicht bekannt.

Symptomatik

Neben
- Müdigkeit
- Abgeschlagenheit
- Kopfschmerzen
- Appetitlosigkeit
- Übelkeit und Brechreiz

sind die häufigsten Zeichen
- eine Dunkelfärbung des Urins
- das Auftreten eines Ikterus

Die klinischen Symptome bilden sich normalerweise innerhalb von 2–3 Wochen zurück.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnostik der HAV-Infektion basiert auf dem serologischen Nachweis von Antikörpern (s. Tab. 3.99 und Abb. 3.115). Der Nachweis von anti-HAV-IgM spricht für eine akute oder frisch abgelaufene Infektion. Dieser Antikörper persistiert für nur 2–6 Monate, selten in niedriger Titerstufe bis zu einem Jahr.
Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg von anti-HAV-IgG, das innerhalb von einigen Monaten sein Maximum erreicht. Anti-HAV-IgG persistiert in der Regel lebenslang und schützt vor einer HAV-Reinfektion.
Der Nachweis von HAV-Partikeln oder von Virusantigenen im Stuhl bzw. von HAV-RNA im Stuhl ist klinisch ohne Bedeutung. Eine Leberbiopsie ist bei serologisch, laborchemisch und klinisch eindeutiger Hepatitis A nicht indiziert.

Differentialdiagnose akute Hepatitis A

- Hepatitis E (selten): Anamnese, Reiserückkehrer aus HEV-Endemiegebieten
- Infektionen mit anderen hepatotropen Viren (s. Tab. 3.97 und Tab. 3.98)

Therapie

Wegen der guten Prognose und dem Fehlen der Chronifizierung der Hepatitis A ist eine antivirale Therapie nicht angezeigt. Die Behandlung ist symptomatisch, wichtig sind ausreichende Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr; eine stationäre Aufnahme ist in der Regel nicht erforderlich. Bei Beachtung allgemeiner hygienischer Maßnahmen ist eine Isolierung nicht zwingend, da die Virusausscheidung im Stuhl mit Auftreten des Ikterus bereits zurückgeht und das Übertragungsrisiko dann sehr gering ist.
Eine passive Impfprophylaxe mit Immunglobulin kann Kontaktpersonen zu 80–90% schützen, wenn sie innerhalb von sechs Tagen nach Exposition gegeben wird. Nach aktiver Impfung ist bei 95% nach 8–10 Tagen ein Schutz zu erwarten.
Bei der primär cholestatischen Verlaufsform kann eine kurzzeitige Steroidtherapie indiziert sein (30 mg Prednisolon/d, rasches Ausschleichen innerhalb von drei Wochen).
Die sehr seltene fulminante Hepatitis A erfordert eine intensivmedizinische Betreuung. Über den erfolgreichen Einsatz von Interferon α bei diesen Patienten wurde in Einzelfällen berichtet, eine generelle Therapieempfehlung kann aber daraus nicht abgeleitet werden. Selten ist bei fulminanter Hepatitis eine Lebertransplantation erforderlich.

Verlauf und Prognose

Gelegentlich (4–20%) werden protrahierte oder rezidivierende Verläufe beobachtet, bei denen innerhalb von 30–90 Tagen nach Besserung der Symptome erneut ein Ikterus auftritt und die Transaminasen ansteigen. Diese rezidivierenden Verläufe sind klinisch meist mild und heilen immer aus. Eine cholestatische Hepatitis kann bei Erwachsenen auftreten, wobei Ikterus und Juckreiz bis zu 100 Tagen anhalten. Die Prognose ist gut, die Diagnose wird durch die Persistenz von anti-HAV-IgM gesichert.

Die Hepatitis A kann in genetisch prädisponierten Patienten eine chronische Autoimmunhepatitis Typ I induzieren. In seltenen Fällen kann die rezidivierende Hepatitis mit Arthritis, Vaskulitis und Kryoglobulinämie assoziiert sein.
Fulminante Verläufe der Hepatitis A sind sehr selten (0,35%) und werden vor allem bei Drogenabhängigen und älteren Patienten beobachtet. Die Mortalität ist geringer als 1 : 1000. Nur 1% aller fulminanten Hepatitiden sind durch HAV bedingt. Die Prognose der fulminanten Hepatitis A ist relativ gut (>60% Überlebensrate).

Prävention

Neben allgemeinen hygienischen Maßnahmen stehen eine passive und eine aktive Impfung zur Verfügung.
Die passive Impfung mit Immunglobulin ist indiziert
- als Präexpositionsprophylaxe bei unmittelbar erforderlichem Impfschutz für Reisende in Endemiegebiete
- als Postexpositionsprophylaxe nach Kontakt mit HAV-Infizierten

Der Schutz besteht für etwa sechs Monate.
Die aktive Impfung mit inaktiviertem HAV ist sicher und hochwirksam. Eine Einmalinjektion gibt innerhalb von 8–10 Tagen einen Schutz für ein Jahr. Durch die Boosterinjektion wird in 95% eine Serokonversion mit langanhaltendem Schutz erreicht.
Die aktive Immunisierung ist indiziert
- bei Mehrfachreisenden in HAV-Endemiegebiete
- bei medizinisch besonders exponierten Mitarbeitern (Pädiatrie, Intensivmedizin, Endoskopie)
- bei Mitarbeitern in Kindertagesstätten und -heimen
- bei Lebensmittelhändlern
- bei Mitarbeitern in der Abwasseraufbereitung
- bei engem Kontakt zu Drogenabhängigen

Hepatitis B

englisch: hepatitis B
Abkürzung: HBV

Grundlagen

Epidemiologie

Die HBV-Infektion ist eine der häufigsten Viruserkrankungen des Menschen. Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung in Mitteleuropa beträgt etwa 0,3–0,8%, bei freiwilligen Blutspendern 0,1% und bei i. v.-Drogenabhängigen 2–6%.
Sie ist weltweit verbreitet und zeigt deutliche geographische Unterschiede: Regionen mit niedriger Endemierate (0,1–1%) sind Nordamerika, Westeuropa, Australien und südliches Lateinamerika. Eine mittlere Endemierate (2–7%) findet man in Zentral-, Ost- und Südeuropa, im Mittleren Osten, in Japan und Südasien. Dagegen findet man hohe Endemieraten (bis zu 20%) in Afrika (Subsahara), China, Südostasien und der Amazonasregion.

Übertragung

Die Infektion wird in Regionen mit hoher HBV-Prävalenz in den meisten Fällen perinatal oder in der frühen Neugeborenenphase übertragen. Die intrauterine Übertragung ist selten. Wird die Infektion innerhalb von zwei Monaten nach der Geburt erworben, verläuft die Hepatitis in >95% chronisch. Der Übertragungsmodus im Kindesalter ist unklar; Kratz- oder Schnittwunden, Moskitos bzw. Bettläuse scheinen keine Rolle zu spielen. In Regionen mit niedriger Infektionsrate erfolgt die Ansteckung im Erwachsenenalter überwiegend parenteral oder sexuell. Besondere Risikogruppen sind
- heterosexuelle Partner chronischer Virusträger
- i. v.-Drogenabhängige
- Homosexuelle
- Mitarbeiter in medizinischen Berufen und in Behindertenheimen

Parenterale Infektionen auf Grund nichtsterilisierter Instrumente (Zahnbehandlung, Maniküre, Piercing, Tätowierungen, Akupunktur, neurologische Untersuchungen) sind bekannt. Bei komplexen chirurgischen Operationen sind Übertragungen vom Operateur auf den Patienten nachgewiesen.
Weltweit werden mehr als 350 Mio HBV-Carrier geschätzt, von denen 60 Mio an einem Leberzellkarzinom und 45 Mio an einer Zirrhose versterben. Die weltweite Prävalenz der HBV nimmt infolge von Impfprogrammen, verbesserten hygienischen Bedingungen und gesteigerter Prävention im Rahmen von AIDS-Hilfeprogrammen ab.

Wichtig
Im Hinblick auf präventive Maßnahmen sind alle HB_S-Antigen-positiven Träger als infektiös zu betrachten.

Pathophysiologie

Struktur und Molekularbiologie des Hepatitis-B-Virus siehe Plus 3.54. Die Mechanismen der Bindung und Internalisierung des HBV durch die Leberzelle sind ungeklärt, hierbei scheint die pre-S1-Region für die Interaktion mit einem Rezeptor bedeutend zu sein (s. Abb. 3.116). Die Zytopathologie wird wahrscheinlich nicht durch die HBV-Replikation bzw. Genexpression verursacht, sondern durch die lymphozytenvermittelte Immunantwort. Dabei wird eine komplexe Kaskade von Reaktionen aktiviert, die wie Zytokine, Interferon γ

Hepatitis-B-Virus – Struktur

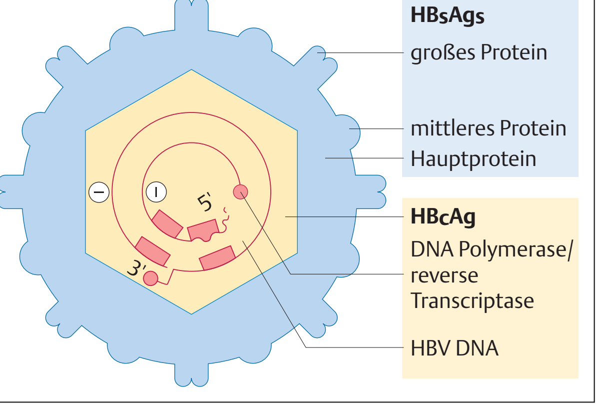


Abb. 3.116 Hepatitis-B-Virus – Struktur

und Tumornekrosefaktor α zu einer nichtzytolytischen Hemmung der hepatozellulären HBV-Genexpression führen.

Im Serum infizierter Personen finden sich das komplette HBV („Dane-Partikel“) sowie sphärische (22 nm) Partikel und filamentöse nichtinfektiöse HBs-Antigen-Aggregate.

Die Hepadnaviren infizieren nicht nur Hepatozyten. Sie können auch in einer Vielzahl anderer Zellen wie dem hämatopoetischen System, der Milz, in Lymphknoten, im Thymus, in Endothelzellen, in der Niere und im Pankreas nachgewiesen werden. Die Bedeutung der extrahepatischen Zellen für den natürlichen Verlauf der HBV-Infektion, die Reinfektion nach Lebertransplantation und die Langzeitwirksamkeit antiviraler Strategien sind bisher nicht geklärt.

HBV-Genom – Struktur und genetische Organisation mit den vier offenen Leserahmen (ORF) und den durch die verschiedenen Regionen kodierten Antigenen

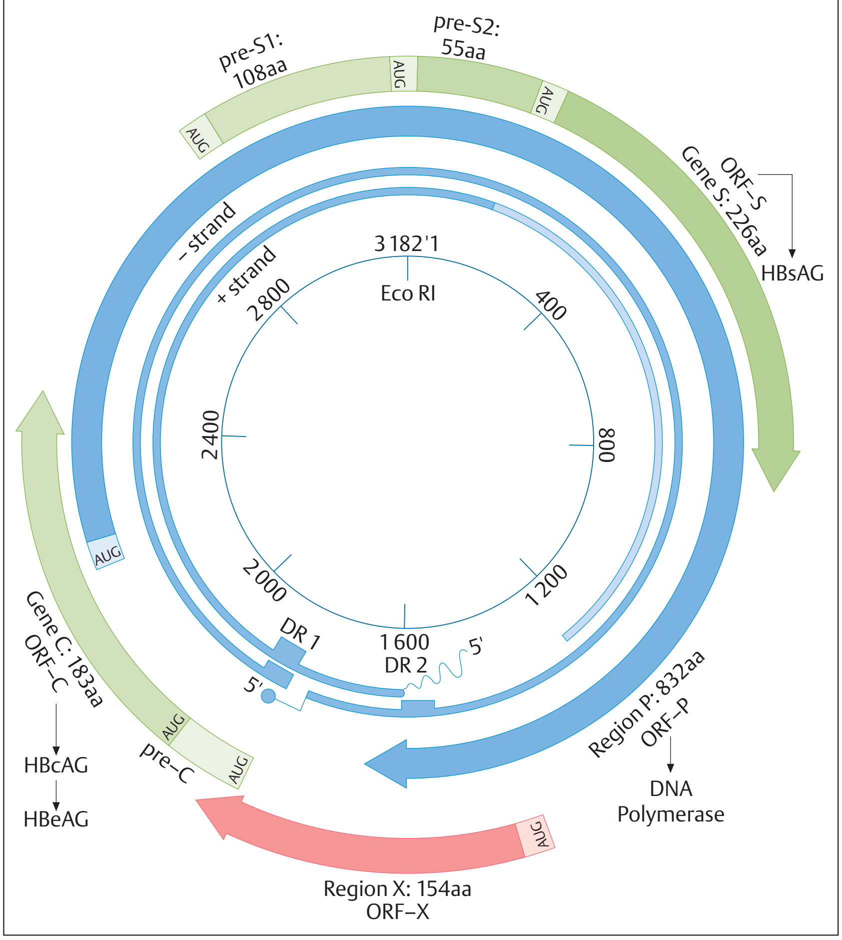


Abb. 3.117 HBV-Genom – Struktur und genetische Organisation

Tab. 3.100 **HBV-Mutanten und klinische Relevanz**

HBV-Region	molekularer Effekt	klinische Relevanz
Pre-C/C	Pre-C-Stop-Codon-Mutationen Core-Mutationen	HBe-AG-Negativität Viruspersistenz fulminante Hepatitis
Pre-S/S	Pre-S1/Pre-S2-Mutationen S-Gen-Mutation	? Verlust der gruppenspezifischen Determinante α >Vaccine Escape< >Immune Escape< >Diagnostic Escape<
Pol	Polymerasegenmutation AA-Substitutionen im YMDD-Motiv	? HBV-Latenz/Persistenz >Therapy Escape< (Lamivudine, Famciclovir)
regulatorische Sequenzen	Core-Promotor-Mutationen bzw. HNF-1-Insertion	HBe-Ag-Negativität hohe Virusreplikation fulminante Hepatitis

PLUS

3.54 Struktur und Molekularbiologie des Hepatitis-B-Virus

Das HBV gehört zur Gruppe von hepatotropen DNA-Viren (Hepadnaviren). Es ist ein kleines DNA-Virus von etwa 42 nm Durchmesser. Es besteht aus einer äußeren Virushülle, die aus dem Hepatitis-B-surface-Antigen (HBs-Antigen) aufgebaut ist. Im inneren Kern (cor) befinden sich das Hepatitis-B-cor-Antigen (HBc-AG), eine DNA-Polymerase/reverse Transkriptase und das virale Genom (s. Abb. 3.117). Das Genom mit 4 offenen Leserahmen (ORF) und durch die verschiedenen Regionen kodierten Antigenen besteht aus einem partiell doppelsträngigen, zirkulären DNA-Molekül von etwa 3200 Basenpaarenlänge (s. Abb. 3.117). Das pre-S1/pre-S2/S-Gen codiert für das große HBs-Antigen (large HBs-AG), das pre-S2/S-Gen für das HBs-Hauptantigen (middle HBs-AG) und das S-Gen für das kleine HBs-Antigen (major HBs-AG), dem Hauptanteil der Virushülle. Das pre-C/C-Gen codiert für ein Protein, das nach posttranslationaler Prozessierung als HBe-Antigen im Serum nachweisbar wird. Es gilt als Marker für hohe Virusreplikation und Infektiosität des Patienten. Das C-Gen codiert für das HBc-Antigen als Strukturprotein des Nukleokapsids. Das P-Gen codiert für die virale DNA-Polymerase/reverse Transkriptase, die von zentraler Bedeutung für die Virusreplikation ist. Das X-Gen codiert für ein X-Antigen (HBx-Antigen), dessen pathobiologische Funktion bisher ungeklärt ist. Möglicherweise spielt es eine Rolle bei der Entstehung des hepatozellulären Karzinoms durch Interaktion mit dem zellulären Tumorsuppressorprotein p53.

3.55 HBV-Mutanten

pre-C/C-Genmutanten

Diese Mutante wird beobachtet bei Patienten mit progressiver Lebererkrankung, hohen Serum-HBV-DNA-Spiegeln und negativem HBe-Antigen. Bei dieser Variante führt gewöhnlich eine Punktmutation in der pre-C-Region zur Einfügung eines Translations-Stop-Codons, so daß die Bildung von HBe-Antigen blokkiert ist, während die Virusreplikation nicht beeinflußt wird. Diese pre-Cor-Mutation scheint in einigen Ländern mit einem fulminanten Verlauf der Hepatitis assoziiert zu sein. Die Mutante wurde aber auch bei Patienten mit chronisch-aktiver Hepatitis B und bei asymptomatischen Virusträgern nachgewiesen. Angaben zum Ansprechen auf die Interferontherapie beim Vorliegen der pre-Cor-Mutante sind widersprüchlich. Ein Auftreten dieser Mutante unter der Interferontherapie wird als ungünstig für das Langzeitansprechen beurteilt.

pre-S1/pre-S2/S-Genmutanten

Eine Mutation in der S-Region wurde im Rahmen eines passiv-aktiven HBV-Immunisierungsprogrammes bei Kindern HBs-Antigen-positiver Mütter in Italien beobachtet. Trotz primär erfolgreicher Impfantwort entwickelten einige Kinder eine HBV-Infektion, da sie mit einer HBV-Mutante infiziert waren, die einen Verlust der A-Determinante in der S-Region aufwies, gegen die die Impfantwort hauptsächlich gerichtet ist. Diese Mutante konnte daher dem durch Impfung induzierten anti-HBs-Antikörper entgehen (vaccine escape). Genmutationen in der S-Region außerhalb der „A"-Determinante sind wahrscheinlich für den fehlenden Nachweis des HBs-Antigens bei einigen chinesischen Patienten mit chronischer HBV-Hepatitis verantwortlich (diagnostic escape). Bei Lebertransplantierten wurden unter Gabe von monoklonalen oder polyklonalen anti-HBs-Antikörpern „immune-escape"-Mutanten beobachtet.

X-Genmutanten wurden isoliert und charakterisiert. Ihre klinische Relevanz, wie auch die Funktion des X-Gens, ist bisher nicht bekannt.

Eine **Mutation im Polymerase-Gen** wurde bei einem Patienten mit Nachweis von HBV-DNA in der Leber mit serologischer Immunität, also anti-HBc- und anti-HBs-Antikörpern im Blut, beschrieben. Mutationen in dieser Region werden als Ursache für eine Resistenz gegen Lamivudine- bzw. Famciclovir-Therapie vermutet.

Mutationen in verschiedenen regulatorischen Sequenzen des HBV-Genoms wurden ebenfalls identifiziert. Sie scheinen mit hoher Virusreplikation und fulminantem Verlauf der Hepatitis assoziiert zu sein. Die klinische Relevanz ist aber noch nicht geklärt.

HBV-Mutanten

Mit Hilfe molekularer Untersuchungstechniken können Mutationen in den verschiedenen Regionen der HBV-DNA nachgewiesen werden (s. Tab. 3.100 und Plus 3.55). Die asymmetrische Replikation des HBV mittels einer reversen Transkriptase über ein RNA-Intermediat führt zu einer gegenüber anderen DNA-Viren etwa 100 mal höheren Mutationsrate. Da die HBV-Infektion im Menschen häufig über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte persistiert, können Mutationen akkumulieren und klinisch signifikant werden. Daneben sind die Selektion von Mutanten durch Immunmechanismen oder die Resistenz gegen antivirale Strategien und Medikamente, besonders im Hinblick auf die Therapie und Impfprophylaxe, von Bedeutung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Asymptomatische oder subklinische Verläufe der HBV-Infektion sind häufig, sie treten besonders bei Neugeborenen oder Kindern auf und gehen in > 90% in einen HBV-Trägerstatus über. Beim Erwachsenen verläuft die akute Infektion meist mit stärkeren Symptomen als die Hepatitis-A- oder Hepatitis-C-Infektion und heilt in 90% aus. Beim Übergang in eine chronische Hepatitis entwickelt sich jedoch in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer und der histopathologischen Aktivität der Erkrankung häufig eine Leberzirrhose mit hohem Risiko eines hepatozellulären Karzinoms.

Symptomatik

Nach einer mittleren Inkubationszeit von 75 Tagen tritt die akute Hepatitis B mit Erhöhung der Transaminasen und des Bilirubins und dem Nachweis von HBs-Antigen (s. Abb. 3.118) auf. Die Erkrankung dauert selten länger als vier Monate, in der Regel sind die Symptome nach 3–6 Wochen regredient. Parallel dazu entwickelt sich eine Serokonversion von HBe-Antigen zu anti-HBe und nachfolgend von HBs-Antigen zu anti-HBs. Damit ist die Hepatitis B klinisch ausgeheilt, die HBV-DNA kann im Serum und in peripheren mononukleären Zellen aber noch über viele Monate bis Jahre persistieren.

Die akute selbstlimitierende Hepatitis B dauert selten länger als vier Monate, der Ikterus selten länger als vier Wochen. Cholestatische Verlaufsformen sind sehr selten. Nach einer klinisch oder serologisch durchgemachten akuten Hepatitis

B kann ein Posthepatitissyndrom mit chronischer Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Appetitlosigkeit und gelegentlich rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden auftreten.
Bei einer überschießenden Immunantwort kann die Hepatitis B einen fulminanten Verlauf mit schnellem Anstieg der Antikörper gegen HBs- und HBe-Antigen und einer raschen Elimination des Virus zeigen. Das HBs-Antigen erreicht dabei nur niedrige Titer oder liegt unterhalb der Nachweisgrenze, so daß die Diagnose nur durch den Nachweis von anti-HBc-IgM geführt werden kann.
Besondere Verlaufsformen siehe Plus 3.56.

Diagnostisches Vorgehen

Etwa sechs Wochen nach der Infektion kann während der klinischen Krankheitsphase neben der Erhöhung der Transaminasen HBs-Antigen im Blut schon vor Auftreten des Ikterus nachgewiesen werden (s. Abb. 3.118 und Tab. 3.99). Der Nachweis von HBs-Antigen sichert die Diagnose einer HBV-Infektion (Screening-Test).

Anti-HBs erscheint etwa 3–5 Monate nach Krankheitsbeginn und bleibt für Jahre nachweisbar. Anti-HBs zeigt die Rekonvaleszenz und Immunität an. Bei bis zu einem Drittel der Patienten können HBs-Antigen und anti-HBs gleichzeitig nachgewiesen werden, was möglicherweise durch eine Simultaninfektion mit verschiedenen Subtypen bedingt ist.

HBe-Antigen korreliert mit aktiver Virusreplikation und hoher Infektiösität. Es ist während der akuten Infektion kurzzeitig nachweisbar. Ein Nachweis über mehr als zehn Wochen weist auf die Entwicklung einer chronischen Hepatitis hin.

Anti-HBe wird mit Abklingen der klinischen Symptome und Normalisierung der Transaminasen nachweisbar. Es ist ein Marker der beginnenden Serokonversion.

HBc-Antigen kann im peripheren Blut nicht nachgewiesen werden, wohl aber der Antikörper **anti-HBc**, der als erster Antikörper nachweisbar wird. Hohe Titer von anti-HBc-IgM weisen auf eine akute Virushepatitis hin. In etwa 5–6% der Patienten und besonders bei der fulminanten Hepatitis ist HBs-Antigen beim Auftreten von anti-HBc-IgM schon nicht mehr nachweisbar. Mit dem Abklingen von anti-HBc-IgM kommt es zu einem Anstieg der anti-HBc-IgG-Antikörper. Hohe Titer von anti-HBc-IgG ohne anti-HBs weisen auf die anhaltende Virusinfektion oder die Spätphase einer akuten Erkrankung hin. Niedrige anti-HBc-IgG-Titer mit anti-HBs zeigen eine vor längerer Zeit durchgemachte Infektion an. Da praktisch alle Personen mit einer aktiven oder abgelaufenen HBV-Infektion anti-HBc ausbilden, ist dieser Parameter zur HBV-Screening-Untersuchung geeignet.

HBV-DNA ist der empfindlichste Parameter für die Virusreplikation. Der Nachweis erfolgt über Hybridisierungstechnik (Dott Blot) oder in der Polymerasekettenreaktion (PCR), die eine bis zu 200 fach höhere Sensitivität aufweist. Die quantitative Bestimmung der HBV-DNA ist der geeignetste Parameter zum Nachweis der Virämie, wobei auch die Infektion mit HBV-Mutanten erfaßt wird.

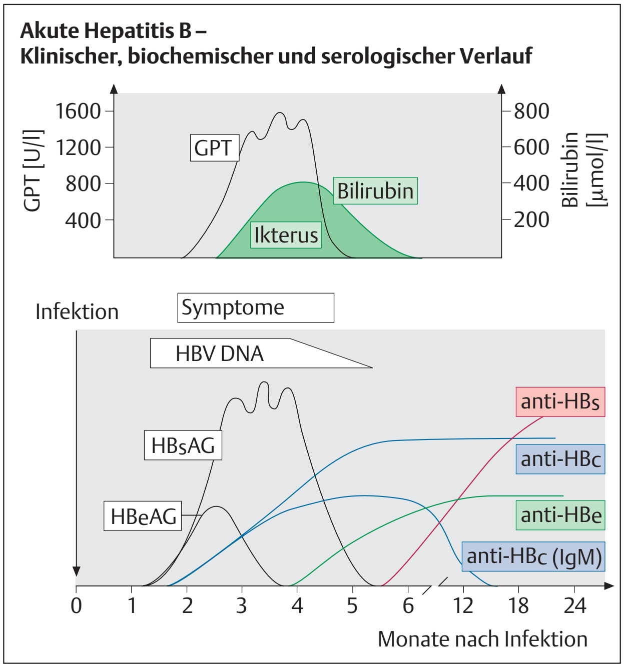


Abb. 3.118 Akute Hepatitis B – Klinischer, biochemischer und serologischer Verlauf

Extrahepatische Manifestationen

Vermittelt durch zirkulierende Immunkomplexe, die HBs-Antigen enthalten, können extrahepatische Begleitreaktionen auftreten. Die Hepatitis ist gewöhnlich mild und häufig chronisch.
Extrahepatische Manifestationen präsentieren sich als ein Serumkrankheit-ähnliches Syndrom mit
- Fieber
- symmetrischen Arthralgien der kleinen Gelenke
- Urtikaria
- papulöser Akrodermatitis (besonders bei Kindern)

Weiterhin können auftreten
- hämatologische Veränderungen (milde Lymphozytose, selten Anämie, Thrombozytopenie, aplastische Anämie)
- kardiale Komplikationen (Bradykardie, Hypertonie, Myokarditis)
- respiratorische Manifestationen (Atemwegsinfektion, Pleuraerguß)
- Vaskulitiden der mittleren und kleinen Gefäße
- Polyarthritis, Polymyalgia rheumatica
- essentielle gemischte Kryoglobulinämie
- neuromuskuläre Veränderungen (Myositis)
- neurologische Veränderungen (Depressionen, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen)
- Photophobie
- Nackensteifigkeit

Ein Guillain-Barré-Syndrom ist selten.

Komplikationen

Polyarteriitis: Diese seltene Komplikation der Hepatitis B befällt vorwiegend mittlere und kleine Arterien und tritt in der frühen Krankheitsphase auf. Es können HBs-Antigen-Immunkomplexe in den Gefäßen gefunden werden, deren Blutspiegel mit der Krankheitsaktivität korrelieren.

Glomerulonephritis: Diese Komplikation tritt besonders bei Kindern auf. Die Lebererkrankung ist minimal ausgeprägt, die Patienten sind gewöhnlich HBe-Antigen positiv. Immunkomplexe aus HBs-Antigen, HBc-Antigen, HBe-Antigen und den jeweiligen Antikörpern können in den Glomeruli und papillären Basalmembranen gefunden werden. Das Ansprechen auf Steroide ist schlecht. Bei Kindern kann durch Interferontherapie eine Remission erreicht werden, die spontane Remission tritt gewöhnlich innerhalb von sechs Monaten bis zwei Jahren auf. Bei einem Drittel der Erwachsenen ist die Krankheit langsam fortschreitend ohne Ansprechen auf Interferon.

Asymptomatischer HBV-Trägerstatus

Etwa 10% der Patienten mit Infektion im Erwachsenenalter und 90% der infizierten Neugeborenen können das HBs-Antigen innerhalb von sechs Monaten nicht eliminieren. Trotz des HBV-Trägerstatus mit positiver HBV-DNA, anti-HBc-IgM und HBs-Antigen zeigen diese Patienten keine klinischen, biochemischen oder signifikanten histologischen Hinweise auf eine Hepatitis. HBe-Antigen oder anti-HBe kann positiv sein. Der natürliche Verlauf ist sehr günstig. Eine histologische Progredienz wird in weniger als 2% der Patienten, eine Leberzirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom praktisch nie beobachtet.

PLUS

3.56 Besondere Verlaufsformen der Hepatitis B

Fulminante Hepatitis B
In seltenen Fällen (ungefähr 1%) nimmt die Hepatitis B einen fulminanten Verlauf. Die fulminante Hepatitis B ist die häufigste virale Ursache des akuten Leberversagens. Der klinische Verlauf ist charakterisiert durch ausgedehnte konfluierende Leberzellnekrosen mit initialen Transaminasenwerten >1000 U/l als Folge einer raschen Immunantwort auf die HBV-Infektion. Als Folge liegt das HBs-Antigen niedrigtitrig oder unterhalb der Nachweisgrenze vor, so daß die Diagnose durch den Nachweis von anti-HBc-IgM geführt wird. Patienten, die das HBV rasch eliminieren, haben eine bessere Prognose als Patienten, die HBs-Antigen-positiv bleiben. Etwa 50% der Patienten sind mit HDV koinfiziert und häufig i.v. drogenabhängig.

Fibrosierende cholestatische Hepatitis B
Eine besondere Form ist die fibrosierende cholestatische Hepatitis B, die nach Reinfektion eines Lebertransplantates oder nach Knochenmarktransplantation auftreten kann. Charakteristisch ist eine hohe Expression viraler Antigene in der Leber mit Cholestase und periportaler Fibrose. Es ist innerhalb von etwa einem Jahr mit einem Transplantatversagen zu rechnen.

Therapie

Die akute Hepatitis B wird symptomatisch behandelt. Eine antivirale Behandlung ist nicht angezeigt. Bei fulminanten Verläufen (1–2%) ist eine intensivmedizinische Betreuung und häufig eine Lebertransplantation erforderlich. Deshalb sollten diese Patienten frühzeitig in ein Leberzentrum verlegt werden. Zur Therapie der chronischen Hepatitis B (10% aller Infizierten) siehe Beitrag chronische Hepatitis.

Prävention

Wichtigste prophylaktische Maßnahmen sind Einmalhandschuhe, Einmalspritzen, strenge Transfusionsindikation, konsequentes Screening von Blutspendern, Verwendung autologer Blutkonserven bei Elektivoperationen, Verwendung rekombinanter Blutfaktoren, z.B. Faktor VIII, und „safer sex".

Passive Impfung

Die passive Impfung mit Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) bietet einen effektiven Schutz, wenn sie prophylaktisch oder innerhalb von sechs Stunden nach der Infektion gegeben wird. Indikationen sind die Lebertransplantation bei HBs-Antigen-positiven Patienten oder die Postexpositionsprophylaxe bei Neugeborenen von HBs-Antigen-positiven Müttern oder nach Nadelstichverletzungen mit HBs-Antigen-kontaminiertem Material.

Aktive Impfprophylaxe

Für die aktive Impfprophylaxe stehen Impfstoffe mit inaktiviertem HBs-Antigen aus Patientenserum oder rekombinante Humanplasma-freie Vakzine zur Verfügung. Die Impfung ist bei allen Risikogruppen indiziert; dies sind medizinisches Personal, Bewohner und Betreuer in Institutionen geistig Behinderter, Dialysepatienten, Homosexuelle, Heterosexuelle mit häufig wechselnden Geschlechtspartnern, Drogensüchtige, Reisende in Endemiegebiete sowie lang einsitzende Strafgefangene und potentielle Organtransplantatempfänger. Die Impfung wird empfohlen für alle Kinder und Jugendliche. Bei Neugeborenen von HBs-Antigen-positiven Müttern wird sie in Kombination mit der passiven Impfung durchgeführt. Eine Impfung ist nicht nötig bei Personen mit positivem anti-HBs oder anti-HBc-Antikörpern.
Bei Gesunden wird die rekombinante Vakzine in einer Dosis von 10 µg (1 ml) i.m. im Abstand von 4 Wochen, eine weitere Boosterimpfung nach 6 Monaten gegeben. Dieses Vorgehen führt in >94% zu einer ausreichenden Antikörperantwort. Gewöhnlich werden anti-HBs-Titer von >100 I.E./l erreicht. Niedrigere Antikörpertiter erfordern eine weitere Boosterimpfung. Anti-HBs-Titer von >10 I.E./l gelten als protektiv.
Eine schlechte Impfantwort wird bei älteren Patienten und immunkomprimierten Patienten einschließlich Hämodialyse- und HIV-positiven Patienten beobachtet. Bei Impfversagern können erweiterte Strategien mit „pre S2 plus S" und HBV-DNA-Vakzinen eine Impfantwort erreichen.

Hepatitis C

englisch: hepatitis C
Abkürzung: HCV

Grundlagen

Epidemiologie

Etwa 95% der Non-A/Non-B-Virushepatitiden werden durch das HCV-Virus verursacht. Weltweit ist die HCV-Infektion wahrscheinlich die bedeutendste Lebererkrankung mit >300 Mio Virusträgern. Die anti-HCV-Prävalenz zeigt regionale Unterschiede, sie beträgt weniger als 1% in Nordamerika und Westeuropa, 1–3% im Mittleren Osten und in Asien und 10–20% in Zentralafrika und Ägypten. Die Prävalenz bei Mitarbeitern im medizinischen Bereich ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht signifikant höher.

Übertragung

Die Infektion wird meist parenteral durch Blut oder Blutprodukte übertragen. Risikogruppen sind
- i.v.-Drogenabhängige (>35% aller akuten Hepatitis C)
- Empfänger von Blut oder Blutprodukten (4%)
- Kontaktpersonen von HCV-Infizierten (10%)
- Personen mit beruflicher Exposition (2%)
- Hämodialysepatienten (1%)

Ein erhöhtes Risiko tragen Personen mit niedrigem sozialökonomischen Status. Übertragungen durch Nadelstichverletzung, Mutter-Kind-Übertragung und sexuelle Transmissionen sind möglich und korrelieren mit der Höhe des HCV-Titers, so daß der häufige Wechsel von Sexualpartnern ein höheres Risiko mit sich bringt.
In der Zeit vor HCV-Testung hatten Patienten, die regelmäßig Blut oder Blutprodukte benötigten, ein besonderes Infektionsrisiko. Entsprechend findet sich bei Thalassämiepatienten eine anti-HCV-Prävalenz von 10–50% und bei Patienten mit Hämophilie und primärer Hypogammaglobulinämie eine Prävalenz von nahezu 100%. Seit 1989 konnte das Hepatitis-C-Übertragungsrisiko durch konsequentes anti-HCV-Screening bei Blutspendern deutlich gesenkt werden.
Eine intrafamiliäre Übertragung scheint möglich, wird aber als selten angenommen. Ebenso scheint die vertikale Übertragung von der Mutter auf das Kind, insbesondere bei HCV-RNA-positiven Müttern, selten aufzutreten. Kinder von anti-HCV-positiven Müttern haben häufig während der ersten sechs Monate nachweisbare Antikörper, wahrscheinlich durch passiven Transfer, aber negative HCV-RNA.
Eine Übertragung kann auch durch den gemeinsamen Gebrauch von Rasierern, Zahnbürsten, unsterilen Spritzen und Nadeln, insbesondere bei der Akupunktur und der Tätowierung, erfolgen.

Pathogenese

Struktur und Molekularbiologie des Hepatitis-C-Virus siehe Abbildung 3.119 und Plus 3.57.
Natürlicherweise infiziert das HCV-Virus nur Menschen; die Infektion kann experimentell bei Schimpansen hervorgerufen werden. Das Virus kann nur durch Immunelektronenmikroskopie nachgewiesen werden. HCV infiziert nicht nur Hepatozyten, sondern kann auch in Zellen des hämatopoetischen Systems nachgewiesen werden, in denen es nach Interferon-induzierter klinischer Ausheilung der Hepatitis C persistieren kann. Die Bedeutung dieser extrahepatischen Infektion für die Reinfektion nach Lebertransplantation und die Wirksamkeit antiviraler Therapien ist noch ungeklärt. Ebenso ungeklärt ist der Mechanismus der HCV-Bindung an die Leberzelle und der Prozeß der Virusinternalisierung (s. Plus 3.58).

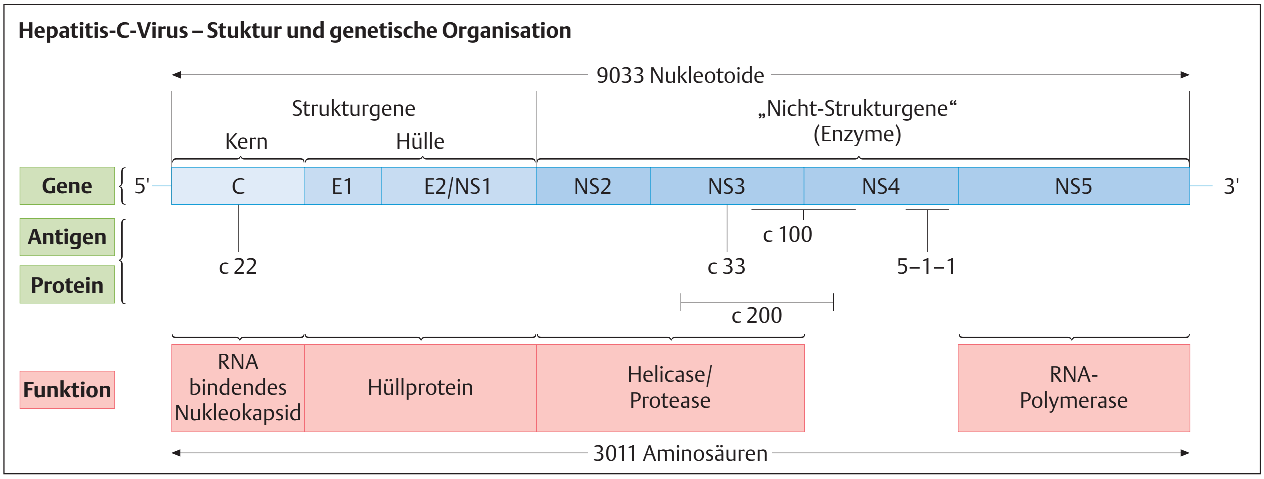


Abb. 3.119 Hepatitis-C-Virus – Struktur und genetische Organisation

PLUS

3.57 Struktur und Molekularbiologie des Hepatitis-C-Virus

Das HCV gehört zur Familie der Flavi-Viren. Das Virus hat ein einsträngiges RNA-Genom, das für ein Polyprotein von 3011 Aminosäuren codiert (s. Abb. 3.119). Durch eine viruscodierte Protease wird das Polyprotein in Strukturproteine (5′-Ende) und Nichtstrukturproteine (3′-Ende) gespalten.
Serologische Tests weisen Antikörper gegen Virus-Antigene verschiedener Regionen nach. Tests der 1. Generation benutzten rekombinantes Antigen-c-100. Die jetzt in der 3. Generation verfügbaren Elisa benutzen Antigene vom Kern und verschiedener Nichtstrukturgenregionen, wodurch die Sensitivität und Spezifität verbessert wurde.

3.58 Experimentelle HCV-Bindung an die Leberzelle

Nach experimenteller Infektion von Schimpansen ist HCV-RNA schon nach 1–2 Tagen im Hepatozyten und im Serum nach 8–16 Wochen nachweisbar. Der Titer der Virämie scheint mit der Schwere der Lebererkrankung zu korrelieren. Wahrscheinlich ist die HCV-Infektion direkt zytotoxisch; mit dem Auftreten von Antikörpern gegen virale Antigene kommt es im Laufe der Infektion aber zu zytotoxischen CD8-positiven und CD4-positiven T-Lymphozyten-Reaktionen. Die biologische Bedeutung der Antikörper gegen verschiedene HCV-Polypeptide für den Verlauf der Erkrankung ist noch nicht genau definiert. Die Präsenz von anti-HCV schützt nicht vor einer Neu- oder Reinfektion durch das Virus.

HCV-Varianten

HCV zeigt eine beachtliche Heterogenität. Durch Sequenzanalyse lassen sich mindestens sechs verschiedene HCV-Genotypen unterscheiden mit Sequenzhomologien von weniger als 72%. Innerhalb eines Genotyps können mehrere Subtypen unterschieden werden, die eine Sequenzhomologie zwischen 72–86% aufweisen. Die Prävalenz der verschiedenen Genotypen zeigt eine deutliche geographische Variabilität.
Durch die hohe Fehlerrate bei der RNA-Replikation bestehen selbst Subtypen aus einer Mischung eng verwandter Genome, HCV-Quasispecies. Der Verschiedenheitsgrad korreliert mit der Progression der Lebererkrankung. Quasispecies zeigen eine unterschiedliche Sensitivität gegenüber Interferonen. Je niedriger der Grad der Heterogenität, um so besser ist das Ansprechen auf antivirale Therapien, da weniger Viren der Immunantwort entgehen und eine antivirale Behandlung überstehen.
Der Genotyp Ib ist besonders ungünstig. Er wird vorwiegend in Australien, Europa und USA gefunden und ist häufig mit einer vorangegangenen Bluttransfusion assoziiert. Der Genotyp Ib zeigt schlechtes Ansprechen auf die Interferontherapie, während die Typen IIa und IIb und III wesentlich besser ansprechen. Virusbelastung und Genotyp sind die besten Prädiktoren für ein anhaltendes Ansprechen auf die Interferontherapie. Ebenfalls ein schlechtes Ansprechen auf Interferon zeigt der Genotyp IV, der im Mittleren Osten weit verbreitet ist.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Nach einer Inkubationszeit von 5–12 Wochen tritt in der Regel eine klinisch inapparente Hepatitis auf; nur 25% der Patienten entwickeln einen Ikterus, die Serumtransaminasen sind nur mäßig erhöht (10-15faches der Norm; s. Abb. 3.120).
Selten kommt es (Immuninkompetenz) zu einem primär cholestatischen Verlauf mit rascher Progredienz und Leberversagen; ebenso ist in westlichen Ländern eine fulminante oder subfulminante Hepatitis C selten, während in Japan und Taiwan HCV bei etwa 50% aller Patienten mit fulminanter Hepatitis nachgewiesen werden kann.
HCV kann Autoimmunreaktionen induzieren und assoziiert zu einer Autoimmunhepatitis, insbesondere zur LKM-Antikörper-positiven Autoimmunhepatitis, Typ II.
Die akute Erkrankung geht bei einem hohen Prozentsatz (50–80% der Fälle) in eine chronische Erkrankung über; typisch sind der serologische Nachweis von Anti-HCV und HCV-RNA und eine fluktuierende Erhöhung der Transaminasen. Asymptomatische HCV-Träger zeigen bei gleicher serologischer Konstellation wiederholt normale Transaminasen. Die Histologie kann bei asymptomatischem Verlauf völlig normal sein, zum Teil können aber auch schwere histologische Veränderungen nachgewiesen werden.

Superinfektionen

Klinisch relevante Superinfektionen sind die HBV-HCV- und HCV-HIV-Infektionen. Bei HCV-HIV-positiven Patienten verläuft die chronische Hepatitis in der Regel mild mit gewöhnlich weniger als zweifach erhöhten Transaminasen. Etwa 90% dieser Patienten sind HCV-RNA-positiv und zeigen eine höhere Virämie als HIV-negative Kontrollen. HCV scheint keinen Einfluß auf die klinische Progression der HIV-Infektion zu haben.
Obwohl HCV einen Suppressoreffekt auf HBV- und HDV-Replikationen ausübt, haben Patienten mit zwei- oder dreifacher Virusinfektion mit HCV plus HBV und HDV einen progressiveren Verlauf und sind gegen eine Interferontherapie resistent.

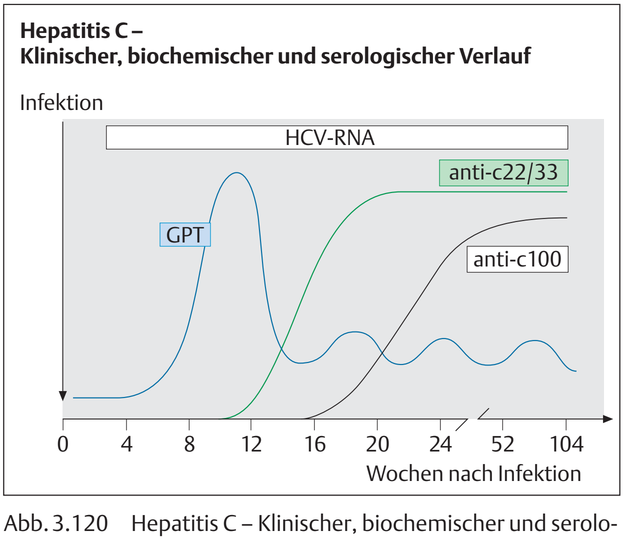


Abb. 3.120 Hepatitis C – Klinischer, biochemischer und serologischer Verlauf

Diagnostisches Vorgehen

Der Nachweis von **Anti-HCV-Antikörpern** spricht für eine aktive (akute oder chronische) oder abgelaufene Infektion. Serologische Tests der 3. Generation erfassen Antikörper gegen Antigene aus Kapsid- und Nichtstrukturproteinregionen des Virus (s. Abb. 3.119). Antikörper gegen c22/33 erscheinen 11 bis spätestens 20 Wochen nach der Infektion. Der in den Erstgenerationstests verwendete anti-c-100-Antikörper erscheint innerhalb von 4–6 Monaten bis zu einem Jahr nach der Infektion. Falsch-positive Ergebnisse sind möglich. Die mittlere Dauer zwischen Infektion und Nachweis beträgt 12 Wochen.

Die **HCV-RNA** läßt sich durch PCR-Amplifikation etwa 4–6 Wochen nach der Infektion nachweisen und zeigt die aktive Virusreplikation bei anti-HCV-positiven Patienten an. In einigen Fällen gelingt der HCV-RNA-Nachweis trotz negativer anti-HCV, was darauf hinweist, daß der Antikörpertest allein die Prävalenz der HCV-Infektion unterschätzt. Kostengünstiger und weniger sensitiv als der RNA-Nachweis durch Polymerasekettenreaktion ist der quantitative Nachweis der RNA durch „branched DNA signal amplification“. Der so bestimmte HCV-RNA-Spiegel korreliert mit dem histologischen Schweregrad der Erkrankung. Diese Methode ist bei der Therapieverlaufskontrolle nützlich.

Anti-HCV-IgM im Serum korreliert mit aktiver Virusinfektion und biochemischer und histologischer Aktivität der Lebererkrankung.

Extrahepatische Manifestationen

Sowohl im Verlauf der akuten als auch bei chronischer Hepatitis C können extraintestinale Manifestationen auftreten. Neben einem der Serumkrankheit ähnlichen Syndrom mit Fieber, Arthralgien und Urtikaria werden vor allem hämatologische Veränderungen mit Knochenmarksuppression bis hin zur aplastischen Anämie gefunden. Gehäuft wird eine gemischte Kryoglobulinämie nachgewiesen, die sich als systemische Erkrankung mit Vaskulitis, Gelenkbeschwerden und Glomerulonephritis präsentieren kann. Diese extrahepatischen Manifestationen zeigen eine Besserung nach Gabe von Interferon α.

Therapie

Die Therapie der seltenen klinisch-apparenten akuten Hepatitis C ist symptomatisch. Bei fulminanten Verläufen ist eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich. Wegen der häufig notwendigen Lebertransplantation sollte eine frühzeitige Verlegung in ein Lebertransplantationszentrum erfolgen.
Erste Studien mit Interferon α bei akuter Hepatitis C scheinen erfolgversprechend, so daß derzeit wegen der hohen Chronifizierungsrate der Erkrankung eine Überprüfung dieser Therapie in größeren kontrollierten Studien getestet wird.

Prävention

Eine aktive oder passive Immunprophylaxe steht bisher nicht zur Verfügung. Aus diesem Grund sind allgemeine hygienische Maßnahmen und die Expositionsprophylaxe besonders wichtig. Dies bedeutet die Screening-Untersuchung von Blutspendern, die Reduktion von Bluttransfusionen bzw. Blutfaktoren auf ein Minimum und die Verwendung steriler Spritzen und Einmalnadeln durch i. v.-Drogenabhängige. Faktor-VIII- und Faktor-IX-Konzentrate ebenso wie kommerziell verfügbare Immunglobulinpräparate sind durch Inaktivierungsverfahren während der Reinigung heute praktisch als HCV-frei zu betrachten.
Die Herstellung einer Vakzine ist in Entwicklung. Gentechnisch hergestellte Vakzine aus den Hüllproteinen E1, E2 konnten beim Schimpansen keine Immunität gegen heterologe oder homologe HCV-Infektion erzeugen. Das größte Problem dabei ist die Heterogenität des Virus und das Fehlen eines nachgewiesenen neutralisierenden Antikörpers.

Hepatitis D

Synonym: δ-Virus-Infektion
englisch: hepatitis D
Abkürzung: HDV

Grundlagen

Epidemiologie und Übertragung

HDV kommt natürlicherweise nur als Ko- oder Superinfektion mit HBV vor.
Das Virus wird weltweit gefunden. Eine besonders hohe Prävalenz findet man im Mittelmeerraum, auf dem Balkan, im Mittlerem Osten, in Südindien, Taiwan und Teilen von Afrika, wo bis zu 30% der HBs-Antigen-positiven Personen Antikörper gegen das δ-Antigen haben. Epidemische HDV-Infektionen wurden von der Amazonasregion, Kolumbien und Venezuela berichtet, wo die Infektion bei Kindern mit hoher Mortalität beobachtet wurde.

Die Infektion wird meist parenteral durch Blut- oder Blutprodukte, seltener auch sexuell übertragen. Hochrisikogruppen sind intravenös Drogenabhängige und Hämophile, die zu 10–75% Anti-HDV-positiv sind.

Pathogenese

Struktur und Molekularbiologie des Hepatits-D-Virus siehe Plus 3.59.
Das HDV infiziert natürlicherweise nur Menschen, wobei neben den Hepatozyten potentiell auch andere Zellen infiziert werden können, obwohl extrahepatische Virusreplikationen bisher nicht identifiziert werden konnten. Das Virus wird wahrscheinlich über denselben Rezeptor wie HBV aufgenommen (Bedeutung des HBs-AG) und repliziert nach Transfektion ohne HBV. Im Vergleich zu HBV-Carriern ist der histologische Grad der Leberschädigung bei anti-HDV-positiven Patienten stärker ausgeprägt.

PLUS

3.59 Struktur und Molekularbiologie des Hepatitis-D-Virus

Das δ-Virus ist ein sehr kleines (36 nm) RNA-Virus mit einer Hülle aus HBS-Antigen (zu 95% major HBs-AG). Das Virus kann sich nur in Gegenwart einer HBV-Infektion replizieren und so eine Infektion verursachen.
Das HDV-Genom besteht aus einer kovalent geschlossenen, zirkulären, einsträngigen RNA von 1700 Nukleotiden. Das Virus ist hochinfektiös. Diese Synthese des δ-Virus kann die HBV-Replikation supprimieren und sogar die aktive Hepatitis-B-Virusreplikation eliminieren.
Bisher wurden drei HDV-Genotypen kloniert. Genotyp II ist in Taiwan vorherrschend und nicht so häufig mit fulminanter Hepatitis assoziiert wie Genotyp I, der ebenfalls häufiger mit der Entwicklung einer Zirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms assoziiert ist. Das einzige virale Protein ist das δ-Antigen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die **akute Koinfektion** ist gewöhnlich selbstlimitierend und heilt in 90–95% aus. Der klinische Verlauf kann mit einem größeren Krankheitsgefühl einhergehen als die akute Hepatitis B allein. Häufig wird ein zweiphasiger Verlauf der GPT beobachtet, wobei der zweite Anstieg durch das δ-Virus erzeugt wird (s. Abb. 3.121). Die zweite Phase kann im Einzelfall sehr schwer verlaufen und in eine fulminante Hepatitis D übergehen. Bei etwa 30% der fulminant verlaufenden Hepatitis-B-Infektionen besteht eine Koinfektion mit dem δ-Virus.

Die **Superinfektion** eines Hepatitis-B-Carriers mit dem δ-Virus kann einen schweren und in bis zu 20% sogar fulminant verlaufenden Hepatitis-Schub auslösen. Sie ist für etwa 70% aller fulminanten Hepatitis-Verläufe verantwortlich, die auf eine chronische Hepatitis B aufpfropfen. Die Superinfektion kann aber auch lediglich durch einen Anstieg der GPT markiert sein. Die HDV-Infektion reduziert die aktive Hepatitis-B-Virusreplikation, so daß die Patienten gewöhnlich HBe-Antigen- und HBV-DNA-negativ sind. Bis zu 10% der Patienten werden HBs-Antigen-negativ. Die Superinfektion zeigt eine hohe Chronifizierung (70–95%) und eine beschleunigte Entwicklung zur Zirrhose.
Die Diagnose wird durch den Anstieg der GPT und den Nachweis von Anti-HD-IgM nach etwa 1–2 Wochen, gefolgt durch den Anstieg des anti-HD-IgG (s. Abb. 3.121), gesichert. Patienten mit chronischer Hepatitis D zeigen einen anhaltend positiven Titer für anti-HD-IgM und eine positive HDV-RNA im Serum und in der Leber.

Diagnostisches Vorgehen

Die Koinfektion wird durch die Bestimmung von anti-HDV-IgM bei hochtitrigen Anti-HBc-IgM nachgewiesen. Anti-HDV-IgM bleibt für ca. 6 Wochen, in Einzelfällen aber auch bis zu 12 Wochen nachweisbar. Mit dem Verschwinden des Anti-HDV-IgM wird Anti-HDV-IgG nachweisbar.
Das HBs-Antigen ist positiv, es kann aber auch nur in niedrigen Titern oder sogar unterhalb der Nachweisgrenze vorliegen. Anti-HBc-IgM kann ebenfalls supprimiert sein, so daß allein der Nachweis der HDV-Marker die Diagnose sichert.

Therapie

Die Therapie der akuten Hepatitis D ist symptomatisch. Fulminante Verläufe fordern eine intensivmedizinische Betreuung und häufig eine Lebertransplantation. Die Reinfektion nach Lebertransplantation ist bei der Hepatitis D weniger häufig als bei Hepatitis B allein.
Die Hochdosis-Interferontherapie (9 Mio I.U. 3x wöchentlich über 12 Monate) führt zwar zu einer Normalisierung der Transaminasen (bis zu 70%), aber nur selten zu einem anhaltenden biochemischen und virologischen Ansprechen (< 20%).

Prävention

Die Impfung gegen Hepatitis B führt zur Immunität gegen die HBV-Infektion und schützt gegen eine δ-Virusinfektion. Zur Prävention der HBV-HDV-Superinfektion bei Hepatitis-B-Carriern steht bisher keine spezifische aktive oder passive Impfprophylaxe zur Verfügung. Diese Patienten müssen auf das Risiko einer δ-Virus-Superinfektion, insbesondere durch fortgesetzten i. v.-Drogenkonsum, hingewiesen werden.

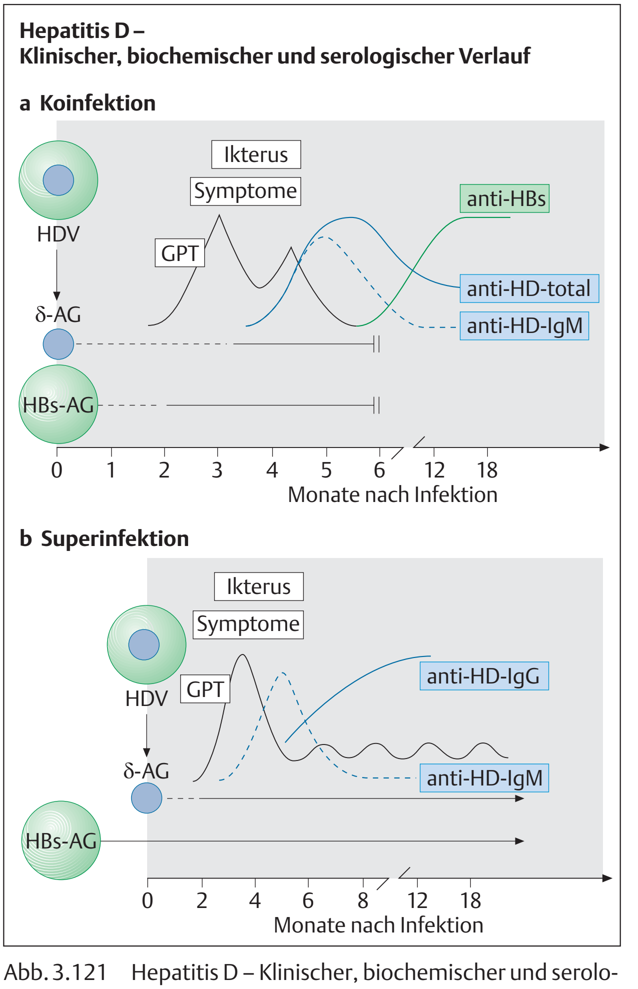


Abb. 3.121 Hepatitis D – Klinischer, biochemischer und serologischer Verlauf
a) Koinfektion mit Hepatitis B und dem δ-Virus
b) Superinfektion eines HBs-Antigen-Carriers mit dem δ-Virus

Hepatitis E

englisch: hepatitis E
Abkürzung: HEV

Grundlagen

Das Hepatitis-E-Virus ist ein 32–34 nm großes RNA-Virus ohne Lipidhülle, das wahrscheinlich zur Familie der Calici-Viren gehört. Die RNA hat eine Länge von 7200 Basenpaaren mit drei offenen Leserahmen, die für Nichtstrukturproteine und Strukturproteine codieren. Insgesamt sind bisher drei Genotypen identifiziert, wobei wahrscheinlich nur ein HEV-Serotyp weltweit besteht.

Epidemiologie und Übertragung

In westlichen Ländern ist die Erkrankung selten und wird meist durch Reisen in Endemiegebiete erworben. Die Seroprävalenz in Mitteleuropa beträgt weniger als 0,5% bei gesunden Erwachsenen und etwa 2% bei Patienten mit Non-A/Non-B/Non-C-Hepatitis. Dagegen findet man eine Seroprävalenz von 5–10% bei gesunden Erwachsenen in der Türkei bzw. Taiwan und ca. 45% bei Patienten mit Non-A/Non-B/Non-C-Hepatitis in Taiwan.
Die HEV-Infektion wird, ähnlich wie die HAV-Infektion, meist enteral (fäkal/oral) übertragen und ist daher besonders in Ländern mit niedrigem sozio-ökonomischen Standard häufig. Im Vergleich zur HAV-Infektion ist das HEV wesentlich instabiler und erreicht bedeutend niedrigere Viruskonzentrationen im Stuhl, so daß es auch weniger ansteckend ist.

Klinisches Bild und Diagnostik

Der Verlauf der HEV-Infektion ähnelt der Hepatitis A. Sie betrifft meist junge Erwachsene und selten Kinder. Nach einer mittleren Inkubationszeit von 35 (20–50) Tagen tritt eine akute symptomatische Hepatitis mit obligatem Ikterus und Erhöhung der Transaminasen auf. Die klinischen Zeichen und Symptome sind in der Regel innerhalb von 2–3 Wochen regredient. Chronische Verläufe oder ein HEV-Carrierstatus sind nicht bekannt. Die Erkrankung kann in Endemiegebieten zu akutem Leberversagen führen. Fulminante Verläufe sind bekannt. Die Mortalität ist besonders hoch (bis zu 25%) bei schwangeren Frauen im 3. Trimenon, wobei das Krankheitsbild durch ein akutes hämorrhagisches Syndrom mit Enzephalopathie und Nierenversagen kompliziert wird. Extrahepatische Manifestationen sind unbedeutend.

Diagnostisches Vorgehen

Die HEV-Infektion wird durch den Nachweis von anti-HEV (sowohl IgG als auch IgM) im ELISA diagnostiziert. Die Bestimmung der HEV-RNA im Stuhl oder Serum durch Hybridisierungsanalysen oder PCR-Amplifikation ist klinisch ohne Bedeutung.

Therapie

Die Therapie ist symptomatisch. Fulminante Verläufe erfordern die intensivmedizinische Behandlung, im Einzelfall eine Lebertransplantation.

Prävention

Sie betrifft allgemeine hygienische Maßnahmen, Hygieneerziehung, Standards in der Trinkwasseraufbereitung und Abwasserbeseitigung. Zur Zeit steht weder eine passive noch aktive Impfprophylaxe zur Verfügung.

Hepatitis G

englisch: hepatitis G
Abkürzung: HGV

Grundlagen

Seit einiger Zeit wird die Existenz eines weiteren human-hepatotropen Non-A-E-Virus vermutet. Ein potientieller „Kandidat" für diese parenteral übertragene Hepatitis ist das kürzlich identifizierte Hepatitis-G-Virus, das von einem Patienten mit chronischer Hepatitis isoliert werden konnte, dessen Plasma bei Tamarinen eine Hepatitis induzierte. Dieses HGV hat eine 95%ige Homologie zu einem bereits 1967 beschriebenen GBV-C-Virus, das sich von einem Chirurgen mit Initialen GB ableitet, der an einer akuten Hepatitis erkrankte und dessen Serum ebenfalls bei Tamarinen eine Hepatitis induzierte. HGBV-C und HGV werden als verschiedene Genotypen des gleichen Virus betrachtet, das zur Gruppe der Flaviviren gehört. Die Homologie zum Hepatitis-C-Virus liegt < 25%.

Epidemiologie und Übertragung

Das Hepatitis-G-Virus wird bei ca. 2% (0,09–5%) der unausgewählten Blutspender nachgewiesen. Die Übertragung erfolgt vorwiegend durch Blut und Blutprodukte. Entsprechend findet sich eine hohe Prävalenz bei Polytransfundierten, bei Hämophilie- und Hämodialysepatienten (20–50%). Drogenabhängige und HIV-positive Patienten sind in ca. 20% der Fälle zusätzlich mit Hepatitis G infiziert. Eine häufige Koinfektion mit HGV findet man bei Hepatitis C (ca. 20%), bei Hepatitis B und Hepatitis D (bis 36%). Bei den nicht direkt durch parenteralen Blutkontakt definierten Übertragungswegen konnte die vertikale Übertragung von der Mutter auf das Neugeborene nachgewiesen werden, wobei die Häufigkeit der Übertragung mit ca. 30% höher als bei der Hepatitis C oder bei HIV ist.

Klinisches Bild

Eine Posttransplantationshepatitis wird nur bei Koinfektion mit Hepatitis C oder Hepatitis B gefunden, nicht bei HGV-Infektion allein.

Eine Assoziation des HGV-Virus mit fulminanter Hepatitis wurde in Japan bei drei von sechs Patienten und in Deutschland bei 11 von 22 Patienten beobachtet. In diesen Fällen bleibt unklar, ob HGV das auslösende Agens des fulminanten Leberversagens war oder ob der positive Nachweis lediglich das Korrelat der Therapie mit Blutprodukten darstellt.
Bisher wird angenommen, daß die HGV-Hepatitis im allgemeinen mild mit nur geringem Anstieg der Transaminasen verläuft. Fulminante Verläufe sind aber nicht ausgeschlossen.

Der Nachweis des Hepatitis-G-Virus erfolgt über die Bestimmung der HGV-RNA in der PCR. Seit kurzem ist auch ein Test zum Nachweis eines Antikörpers gegen das HGV-Hüllprotein G2 kommerziell erhältlich.
Die klinische Bedeutung der Hepatitis-G-Infektion ist bisher nicht eindeutig beantwortet. Es bleibt zu definieren, ob es sich bei HGV um ein ernstzunehmendes Humanpathogen oder um einen unbedeutenden Zufallsbefund handelt.

Systemische Virusinfektionen mit Begleithepatitis

Alle Virusinfektionen können zu einer Mitreaktion der Leber führen. Die histologischen Veränderungen sind gewöhnlich unspezifische Leberzellverfettung oder fokale Nekrosen und lymphozytäre Infiltrationen der Periportalfelder. Die biochemischen Tests zeigen gewöhnlich nur einen milden Anstieg der Transaminasen. Gelegentlich kann aber auch das Bild einer Hepatitis A, B oder C imitiert sein. Eine Übersicht der Erreger einer systemischen Virusinfektion mit Begleithepatitis zeigt Tabelle 3.97.

Gelbfieber

Die akute Infektion wird durch ein Flavivirus (früher Arbovirus Gruppe B) ausgelöst, das durch Mückenstiche übertragen wird. Endemiegebiete sind Südamerika und Äquatorialafrika. Nach einer Inkubationszeit von 3–6 Tagen treten plötzlich Fieber, Schüttelfrost, allgemeiner Kräfteverfall und Erbrechen sowie ein Abfall des Blutdrucks und eine relative Bradykardie auf. Verdächtig sind der Ikterus und die Albuminurie. Bei fortschreitendem Koma tritt der Tod innerhalb von neun Tagen ein. Die Krankheit kann aber auch folgenlos ausheilen und hinterläßt dann eine lebenslange Immunität. Am häufigsten sind milde Krankheitsverläufe ohne Ikterus.
Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis spezifischer Antikörper gegen das Gelbfiebervirus. Der Anstieg der Serumtransaminasen und das Prothrombindefizit verlaufen parallel zur Schwere der Erkrankung. Ein Abfall des Serumcholesterins und der Serumglukose deutet auf den fatalen Verlauf. Eine spezifische Behandlung existiert nicht. Zur Prävention steht eine Impfung zur Verfügung, die spätestens zehn Tage vor Reise in ein Endemiegebiet ausgeführt werden sollte.

Infektiöse Mononukleose

Die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV, Herpes-Virus 4) verläuft bei Kindern asymptomatisch. Bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen kann die Hepatitis den Verlauf einer HAV-, HBV- oder HCV-Hepatitis nachahmen. Besonders Erwachsene klagen über Fieber und Druck im rechten Oberbauch. Eine Pharyngitis oder Lymphadenopathie kann fehlen. EBV kann bei älteren Patienten eine fulminante Hepatitis induzieren. Gelegentlich kann ein schwerer Ikterus auftreten. EBV kann bei empfänglichen Patienten eine Autoimmunhepatitis triggern. Bei immunsupprimierten Patienten kann die Infektion mit lymphoproliferativen Erkrankungen assoziiert auftreten. Dies gilt insbesondere bei Kindern nach Lebertransplantation.
Bei etwa der Hälfte der Patienten wird eine Hyperbilirubinämie und Erhöhung der alkalischen Phosphatase gefunden, ein Ikterus bei 5–10%. Bei 80% der Patienten findet man eine Erhöhung der Serumtransaminasen bis auf das 20fache der oberen Norm. Die Diagnose wird gesichert durch einen Anstieg der IgM-Antikörper gegen EBV-capsit (IgM-VCA). In besonderen Fällen, beispielsweise bei Immunsupprimierten, kann die DNA durch Hybridisierungstechniken oder mit Hilfe der PCR nachgewiesen werden.

Zytomegalie

CMV (Herpes-Virus 5) kann ein der EBV-Infektion ähnliches Bild ohne Pharyngitis und ohne Schwellung der zervikalen Lymphknoten induzieren. Die Serumtransaminasen und die alkalische Phosphatase sind mäßig erhöht. Selten tritt ein Ikterus auf, der über 2–3 Wochen anhält. Bei AIDS und Immunsuppression kann die Leberbeteiligung im Rahmen der CMV-Infektion durch eine Cholangitis, Papillenstenose und sklerosierende Cholangitis kompliziert sein.
Die CMV-Hepatitis ist ein großes Problem nach Nieren- und insbesondere nach Lebertransplantation, wobei die Infektion gewöhnlich primär und nicht durch Reaktivierung auftritt. Klinisch kommt es zu einer Hepatitis mit anhaltendem Fieber, Hyperbilirubinämie und erhöhten Leberenzymen. Für das therapeutische Vorgehen ist die Unterscheidung zwischen CMV-Hepatitis und akuter Abstoßungsreaktion von besonderer Bedeutung.
Ein empfindlicher und klinisch nützlicher Test zur Frühdiagnose einer CMV-Infektion ist der Nachweis eines CMV-Matrixproteins, pp65, in zirkulierenden Neutrophilen mit Hilfe monoklonaler Antikörper. Serologisch kann die Infektion durch einen Anstieg der CMV-Antikörper im Vergleich zu Vorwerten nachgewiesen werden. Stehen Ausgangswerte vor Auftreten der Erkrankung nicht zur Verfügung, so ist der Nachweis von CMV-IgM-Antikörpern ein nützlicher, aber nicht absolut zuverlässiger Indikator der akuten Infektion. Bioptisch können zytoplasmatische Einschlußkörper im Hepatozyten immunhistochemisch nachgewiesen werden.

Herpes simplex

Herpes-simplex-Virus Typ 1 und Typ 2 können beim Erwachsenen eine akute Hepatitis induzieren; Immuninkompetenz und Immunsuppression erhöhen das Risiko. Die Krankheit beginnt mit Fieber, Kräfteverfall, deutlicher Erhöhung der Serumtransaminasen sowie Leukozytopenie; ein Ikterus besteht nicht, herpetiforme Haut- und Schleimhautläsionen sind selten, ebenso die Entwicklung eines fulminanten Leberversagens mit Koagulopathie.
Die Leberbiopsie zeigt fleckige Nekrosen mit viralen Einschlüssen in den umgebenden Hepatozyten. Das Virus kann elektronenmikroskopisch und immunhistochemisch nachgewiesen werden.

3.12.5 Chronische Hepatitis

Norbert Busch und Siegfried Matern

Zugang zu chronischen Virushepatitis-Infektionen

Eine entzündliche Reaktion der Leber ohne Verbesserung über mehr als 6 Monate definiert den chronischen Verlauf einer Hepatitis. Das klinische, biochemische und histopathologische Syndrom ist durch das Fortschreiten der Leberzellschädigung auf Grund verschiedener Ätiologien charakterisiert. Neben den in der Abbildung 3.122 aufgeführten Ursachen kann bei Neugeborenen und gelegentlich bei immunsupprimierten Patienten eine chronische Hepatitis auch durch andere Virusinfektionen (z.B. Zytomegalie-Virus) hervorgerufen werden. Die neue Klassifikation basiert auf der Ätiologie, der Aktivität (Grading) und dem Stadium (Staging) der Erkrankung.

Klassifikation

Die bisherige Klassifikation
- chronisch-persistierende Hepatitis
- chronisch-aktive Hepatitis
- chronisch-lobuläre Hepatitis

wird durch eine neue Nomenklatur ersetzt, die auf
- der Ätiologie
- der klinischen Stadieneinteilung
- dem Schweregrad der histologisch nachweisbaren nekroinflammatorischen Aktivität
- dem Stadium der Fibrosierung

beruht.

Die **milde chronische Hepatitis** ist charakterisiert durch eine Verbreiterung der Periportalfelder und durch das entzündliche Infiltrat von Lymphozyten und Plasmazellen. Mit zunehmendem Schweregrad werden fleckförmige Nekrosen (spotty necrosis) und vereinzelte Fibrosierungen beobachtet. Die Entzündung breitet sich in das Leberläppchen aus und überschreitet die Grenzlamelle. Einige Leberzellen zeigen eine Schwellung, andere eine Schrumpfung mit Bildung azidophiler Einschlußkörperchen. Eine Cholestase ist selten, Veränderungen an den Gallenwegen werden besonders in Hepatitis-C-assoziierten Biopsaten gefunden.

Die **schwere chronische Hepatitis** ist charakterisiert durch konfluierende Nekrosen mit Brückenbildung zwischen den Portalzonen oder zwischen Portalzonen und der Zentralvene (bridging necrosis). Gruppen von Leberzellen werden in Form von Rosetten isoliert. Mit fortschreitender Fibrosierung wird eine Bildung von Regeneratknoten beobachtet, die zur Zirrhose mit Verlust der azinären Architektur des Leberläppchens führt (s. Abb. 3.123).

Symptomatik der chronischen Hepatitis

Die klinische Manifestation überspannt ein weites Spektrum von völliger Symptomfreiheit bis zur progredienten lebensbedrohenden Verlaufsform. Oft werden die chronischen Hepatitiden erst im Rahmen von Routineuntersuchungen auf Grund pathologischer Leberwerte oder auffälliger Ultraschallbefunde entdeckt. Andererseits sind einige Patienten trotz normaler Leberwerte durch die chronische Virushepatitis deutlich beeinträchtigt. Hauptsymptome sind ein Fatigue-Syndrom mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit und mangelnder körperlicher Belastbarkeit (s. Tab. 3.101). Die weiteren klinischen Zeichen erklären sich aus der verminderten Synthese- bzw. Entgiftungsleistung der Leber auf

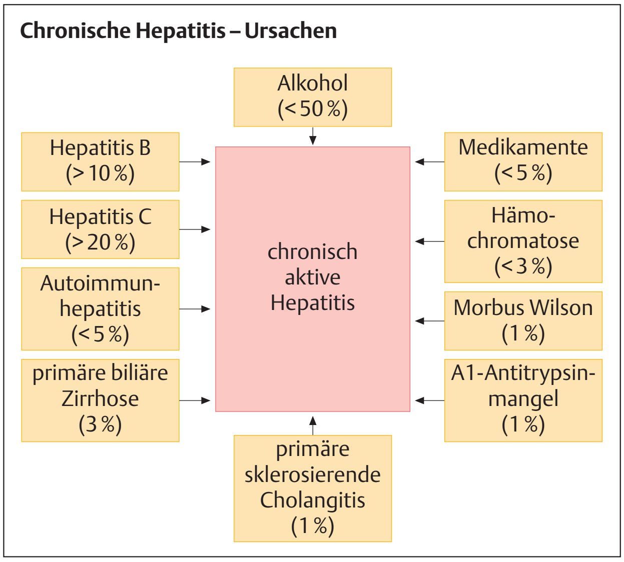


Abb. 3.122 Chronische Hepatitis – Ursachen
Prozentangaben entsprechen dem Anteil an Leberzirrhosen bei Erwachsenen

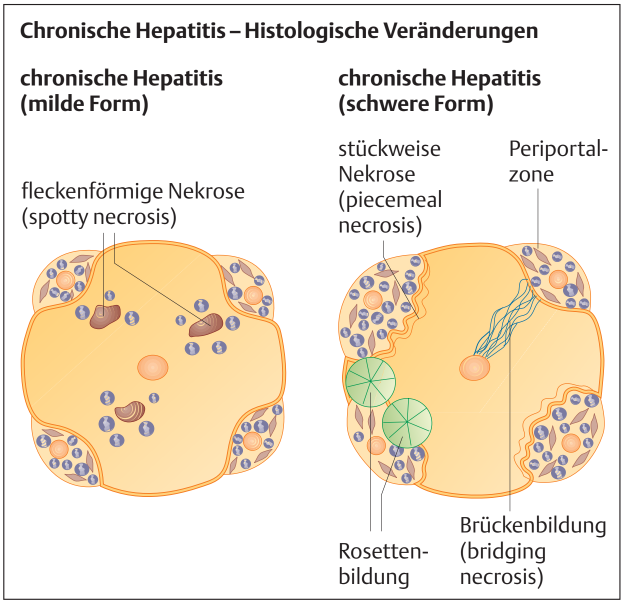


Abb. 3.123 Chronische Hepatitis – Histologische Veränderungen (schematisch)

Grund des Untergangs funktioneller Leberzellmasse durch die chronische Entzündung. Bei zunehmendem Leberumbau kommt es zu einer Erhöhung des portalvenösen Druckes. Die portale Hypertension führt zur hypertensiven Gastropathie und zur Ausbildung von Ösophagus- und Fundusvarizen, selten Rektalvarizen, mit den Komplikationen der gastrointestinalen Blutung. Obligat ist die Entwicklung einer Splenomegalie mit hämatologischen Veränderungen (Thrombo-, Leukopenie, Anämie). Im Endstadium wird die Ausbildung von Aszites beobachtet.

Laboruntersuchungen bei chronischer Hepatitis

Bei den biochemischen Tests sind das Serumbilirubin, Albumin und die alkalische Phosphatase erst bei den fortgeschrittenen Verlaufsformen pathologisch verändert. Die Serumtransaminasen und Gammaglobuline sind gewöhnlich erhöht. Obwohl die Höhe der Serumtransaminasen nicht immer mit der histologisch nachweisbaren Ausprägung der Leberzellschädigung korreliert, ist eine näherungsweise Abschätzung erlaubt
- milde Schädigung < 100 IE/l
- mäßige Schädigung 100–400 IE/l
- schwere Schädigung > 400 IE/l

Therapeutisches Vorgehen bei chronischer Virus-Hepatitis B, B/D, C

Behandlung mit Interferonen

Das einzige etablierte und in Deutschland zugelassene Medikament zur Behandlung der chronischen Virushepatitis ist Interferon α. Kriterien für einen Langzeiterfolg der Therapie sind (s. Abb. 3.124):
- mehr als 6 Monate anhaltende Normalisierung der Transaminasen nach Beenden der Therapie
- fehlender Nachweis der HBV-DNA oder HCV-RNA

Wirkungsmechanismus der Interferone siehe Plus 3.60 und Abbildung 3.125; Behandlungsziele siehe Tabelle 3.102.

Indikationen
Chronische Virushepatitis B, B/D oder C. Günstige Parameter für ein Ansprechen der chronischen Hepatitis B und C auf Interferon α sind in Tabelle 3.103 zusammengefaßt.

Absolute Kontraindikationen
- dekompensierte Leberzirrhose (Child C)
- Autoimmunerkrankungen (autoimmune Hepatitis und Thyreoiditis)
- aktuelle Psychose/Depression
- Thrombopenie < 50 000/μl
- Leukopenie < 1 500/μl
- Schwangerschaft
- Leberzellkarzinom
- funktionierendes Nierentransplantat

Relative Kontraindikationen
- Vorliegen von Schilddrüsenantikörpern
- Epilepsie in der Vorgeschichte
- Thrombozytopenie (< 100 000/μl)
- Leukopenie (< 3000/μl)
- Psychose/Depression in der Anamnese
- zerebrale Anfallsleiden
- koronare Herzkrankheit
- chronische Dialysepatienten

Tab. 3.101 **Chronische Hepatitis – Klinische Symptomatik**

ZNS	Müdigkeit, Abgeschlagenheit, „Fatigue", Übelkeit, Schwindel
Leber	Vergrößerung, Verkleinerung, Zeichen des fibrotischen oder zirrhotischen Umbaus
Haut	Spider naevi, Ikterus, Juckreiz, Weißnägel, Palmarerythem, „Pergamenthaut", Lacklippen, Mundwinkelrhagaden, Verlust der Brust- und Abdominalbehaarung, Umgehungskreisläufe (Caput medusae), Petechien, Sugillationen, Vaskulitis bei Kryoglobulinämie oder Panarteriitis nodosa
Abdomen	Zeichen der portalen Hypertension, Splenomegalie, Ösophagus- und Fundusvarizen, hypertensive Gastropathie, Rektalvarizen, Aszites
Blut	Panzytopenie, aplastische Anämie
weitere	Arthritis, Myalgie, Gynäkomastie, Hodenatrophie, Lackzunge

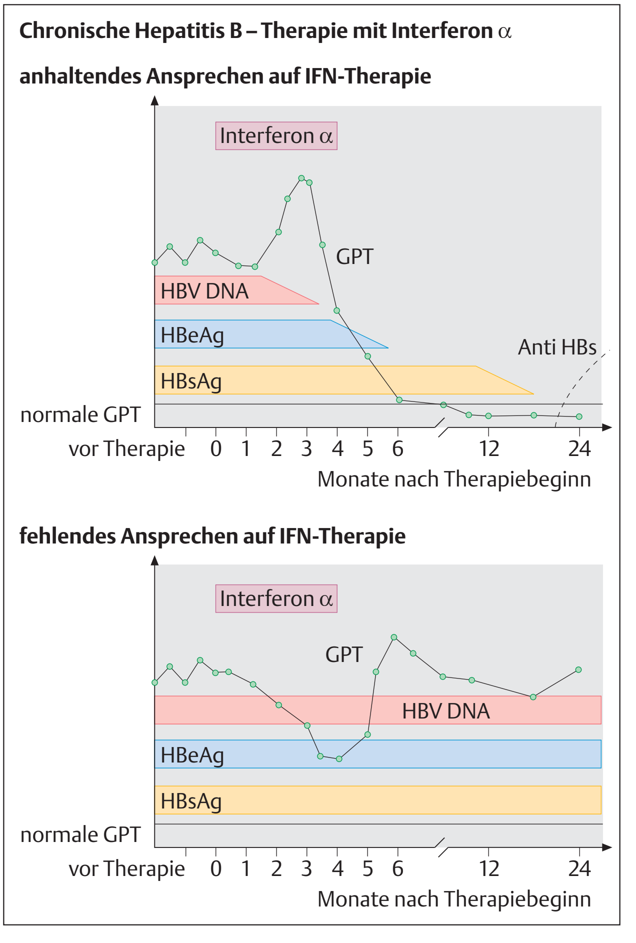


Abb. 3.124 Chronische Hepatitis B – Verlauf von GPT und Virusmarkern während einer 4-monatigen Interferon-α-Therapie
a) typischer Verlauf mit anhaltendem Ansprechen
b) schlechtes Ansprechen (nach Hoofnagle, 1997)

Unerwünschte Wirkungen
Unerwünschte Wirkungen der Interferontherapie (s. Tab. 3.104) zwingen bei etwa 40% der Patienten zu einer Do-

sisreduktion und bei 5–10% der Patienten zum Abbruch der Therapie.
Am häufigsten (90% aller Patienten) wird ein grippeähnlicher Symptomenkomplex mit einem Maximum der Beschwerden etwa 8 Stunden nach Beginn der Therapie beobachtet; ein Abbruch der Behandlung ist nur selten erforderlich.
Wesentlich seltener sind Thrombozytopenie oder Leukopenie (s. Tab. 3.104). Thrombozyten < 75000/ml bzw. Leukozyten < 3000/ml erfordern eine Dosisanpassung, Thrombozyten < 50000/ml bzw. Leukozyten < 1500/ml zwingen zum Abbruch der Therapie.
Interferon induziert häufig eine Bildung von Autoantikörpern. Beim Vorliegen von Schilddrüsenantikörpern ist unter Interferontherapie eher mit der klinischen Manifestation einer Hashimoto-Thyreoiditis mit Hypothyreose oder mit einer Basedow-Hyperthyreose zu rechnen.

Therapieüberwachung

Die therapeutische Wirkung wird zum einen klinisch und zum anderen biochemisch überwacht. Alle 4 Wochen (im ersten Monat alle 2 Wochen) klinische Untersuchung, Transaminasen, Thrombozyten und Leukozyten. Alle 3 Monate TSH und Schilddrüsen-Antikörper (TAK, MAK).
Hepatitis B: Nach 3, 6 und 9 Monaten HBe-Ag und bei primär HBe-Ag-negativen Patienten auch HBV-DNA.
Hepatitis C: Alle 3 Monate HCV-RNA.

Hinweis
Typischerweise wird unter der Behandlung ein transientes Ansteigen der Serumtransaminasen beobachtet, was aber nicht zu einem Absetzen der Therapie verleiten darf, da der Anstieg der Transaminasen die Elimination des Virus andeutet.

Tab. 3.102 **Ziele der Interferon-α-Behandlung bei chronischer Virushepatitis**

kurzfristig
- abnehmende Viruslast
- abnehmende Infektiösiät
- abnehmende Krankheitsaktivität
- zunehmende Lebensqualität

langfristig
- abnehmende Krankheitsprogression
- Verhinderung der Zirrhose
- Verbesserung der Prognose
- Verhinderung des hepatozellulären Karzinoms

Tab. 3.103 **Günstige Voraussetzungen für eine Interferon-Behandlung bei chronischer Virushepatitis**

chronische Hepatitis B
- hohe Transaminasen (> 200 U/l)
- niedrige HBV-DNA im Serum
- histologischer Nachweis von periportalen lymphozytären Infiltraten
- Infektion als Erwachsener
- HIV-negativ
- weiblich
- Frühphase der Chronizität (<5 Jahre)

chronische Hepatitis C
- mäßig erhöhte Transaminasen
- keine γ-GT-Erhöhung
- niedrige HCV-RNA im Serum
- HCV-Genotyp III
- < 45 Jahre
- Frühphase der Chronizität
- keine Leberzirrhose
- keine Kofaktoren (HBV, HIV, Alkohol)

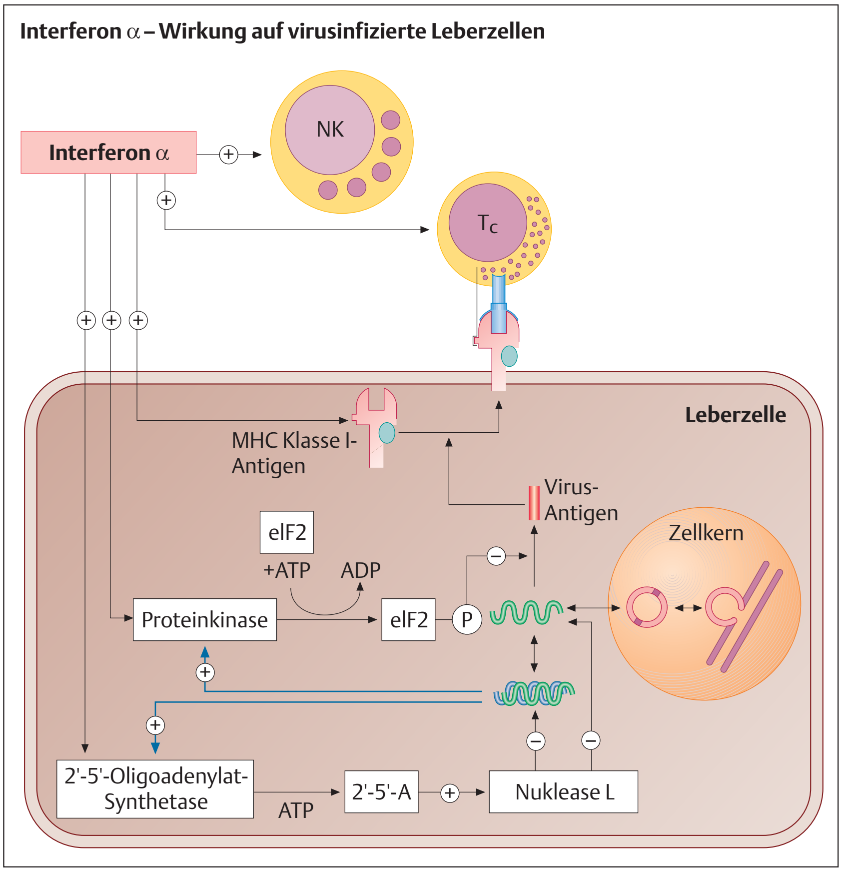


Abb. 3.125 Wirkung von Interferon α auf virusinfizierte Leberzellen

Tab. 3.104 **Unerwünschte Wirkungen der Interferon-Behandlung**

„grippaler Infekt"
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Arthralgien
- Myalgien

hämatologisch
- Leukopenie
- Thrombopenie
- Anämie
- Infektanfälligkeit

gastroenterologisch
- Appetitlosigkeit
- Gewichtsabnahme
- Übelkeit
- Diarrhoe

autoimmunologisch
- IFN-AK
- Parietalzell-AK
- Schilddrüsen-AK
- Hyperthyreose
- Hypothyreose
- Sjögren-Syndrom
- Hepatitis
- (Kryoglobulinämie)
- (Glomerulonephritis)

dermatologisch
- Alopezie
- Exanthem
- lokale Rötung

neurologisch/psychisch
- Schwächegefühl
- Depressionen
- Irritabilität
- Schwindel
- Schlafstörungen
- Konzentrationsprobleme
- Psychosen
- Suizid
- Guillain-Barré-Syndrom

weitere
- Libidoabnahme
- dilatative Kardiomyopathie
- Nierenversagen

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Eine Steigerung der Ansprechraten und des Langzeiterfolges kann durch höhere Interferondosis und kürzere Applikationsintervalle (täglich) erreicht werden. Damit ist allerdings eine höhere Rate unerwünschter Nebenwirkungen verbunden.
Erfolgversprechend scheint außerdem bei der Behandlung der chronischen Hepatitis B und B/D die Kombinationstherapie mit Interferon α und dem Nukleosidanalogon Lamivudine zu sein. Bei der Hepatitis C zeigt die Kombinationstherapie mit dem antiviralen Medikament Ribavirin in ersten Studien ein signifikant besseres Langzeitansprechen gegenüber der Interferon-Monotherapie. Die Monotherapie mit Ribavirin zeigt keinen Langzeittherapieerfolg.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- den natürlichen Verlauf der Erkrankung und die Bedeutung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen erklären
- auf zu erwartende Komplikationen der Erkrankung hinweisen
- auf die Möglichkeiten und Grenzen der Interferontherapie bei chronischer Virushepatitis hinweisen
- die Notwendigkeit der Immuntherapie bei Autoimmunhepatitis darlegen und auf die Möglichkeit des Rezidivs nach Absetzen der Therapie hinweisen

PLUS

3.60 Wirkungsmechanismus der Interferone

Interferone sind Teil eines Zytokinnetzwerks in der Regulation zellulärer Funktionen, der Replikation und der Immunantwort im Rahmen einer Virusinfektion.
Die drei Klassen α-, β- und γ-Interferone werden auf Grund ihrer genetischen Struktur in Klasse-I-Interferone (α, β) und Klasse-II-Interferon (γ) unterteilt. Interferon γ wird von immunkompetenten Zellen wie T-Zellen und Makrophagen produziert, Interferon β von Fibroblasten, Interferon α von Makrophagen.
Die Genstruktur von Interferon α ist komplex (mehr als 20 Gene), so daß es verschiedene Formen von Interferon α mit unterschiedlich funktionellem Muster gibt, deren Bedeutung für die Virusabwehr allerdings noch unklar ist. Für die Therapie wurden verschiedene Typen von rekombinanten Interferon α entwickelt, die sich untereinander und vom natürlich aufgereinigten Interferon α unterscheiden und wahrscheinlich unterschiedliche antiproliferative und immunmodulatorische Kapazität besitzen.

Wirkung von Interferon α
Interferon α wirkt direkt antiviral auf DNA- und RNA-Viren durch Inhibition der Viruspenetration und der Virusreplikation. Durch Aktivierung der Oligoadenylat-Synthetase wird über Adenylat-Oligomere die zelluläre Nuklease L aktiviert, die sowohl zelluläre als auch virale RNA abbaut. Die Aktivierung der Proteinkinase PI führt über eine Aktivierung des „euchariotic initiation factor 2" (eIF2) zur weiteren Inhibition der Proteinsynthese, wodurch die Generierung von Viruspartikeln behindert wird.
Interferon α moduliert die zelluläre Immunantwort durch vermehrte Expression von MHC-I-Antigen. Hierdurch wird neben der direkten Wirkung auf Tc und NK-Zellen die spezifische T-Zell-vermittelte (CD8+) Immunantwort verstärkt.

Chronische Hepatitis B und chronische Hepatitis D

Synonym: chronisch persistierende (aggressive) Hepatitis B (D)
englisch: chronic hepatitis B (D)
Abkürzung: CHBV, CHDV

Grundlagen

Epidemiologie

Bei 5–10% der erwachsenen Patienten entwickelt sich nach HBV-Infektion eine chronische Hepatitis (s. Abb. 3.126). Bei Neugeborenen einer HBe-Antigen-positiven Mutter wird in 90% eine chronisch verlaufende Infektion beobachtet.
Etwa 30% der Patienten mit chronischer Hepatitis B entwickeln eine Leberzirrhose, wobei die Leberzirrhoserate bei HBe-Antigen-positiven Patienten mit 4% pro Jahr höher ist als bei Patienten mit Anti-HBe.

Pathophysiologie

Eine spontane HBs-Antigen-Elimination mit Serokonversion zu Anti-HBs wird pro Jahr bei etwa 1–5% aller Patienten mit chronischer Hepatitis B beobachtet, was in der Regel mit einer Ausheilung verbunden ist. Die entsprechende Eliminationsrate für HBe-Antigen und Serokonversion zu Anti-HBe liegt bei 10–15%. Nach HBe-Antigen-Elimination sind verschiedene Verlaufsformen möglich
- Reduktion der Virusreplikation und dauerhafte Remission. Verbesserung der chronischen Hepatitis B. Das HBs-Antigen persistiert zunächst, wird aber bei 60–80% der Patienten negativ, wobei gelegentlich eine Serokonversion zu Anti-HBs beobachtet wird
- Persistenz der Virusreplikation ohne Besserung des klinischen Verlaufes. Diese Patienten weisen meist eine HBe-Minusmutante auf, die für HBe-Antigen nicht mehr kodieren kann, aber replikationsfähig ist, so daß klinisch-chemisch die chronische Hepatitis persistiert

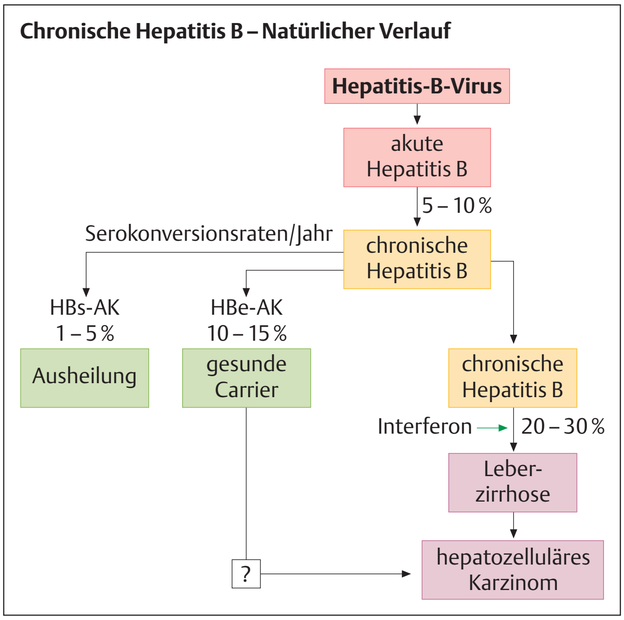


Abb. 3.126 Chronische Hepatitis B – Natürlicher Verlauf

- transiente Serokonversion zu Anti-HBe mit Wiederauftreten von HBe-Antigen und Persistenz der chronischen Hepatitis B bei ca. 30% der HBe-AG-positiven Patienten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Patienten mit chronischer HBV und chronischer HDV klagen häufig über Fatigue und allgemeines Unwohlsein. Symptome können aber auch vollständig fehlen und korrelieren nicht mit der Schwere der Leberschädigung.

Symptomatik chronische Hepatitis B

Die Klinik der chronischen Hepatitis B ist meist von den Zeichen und Symptomen der Leberzirrhose
- Aszites
- Ösophagusvarizenblutung
- Enzephalopathie

bestimmt. Das Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln, ist bei einer chronischen Hepatitis B bis zu 50fach im Vergleich zu Lebergesunden erhöht.

Symptomatik chronische Hepatitis D

Die Superinfektion von HBV-Infizierten mit dem δ-Virus charakterisiert die chronische Hepatitis D. Der klinische Verlauf der Erkrankung ist schwerer, wobei bis zu 60% der Patienten eine histologisch fortgeschrittene Lebererkrankung aufweisen gegenüber weniger als 20% bei Patienten mit chronischer Hepatitis B ohne HDV. Die Entwicklung einer Leberzirrhose wird zu einem früheren Zeitpunkt beobachtet, ebenso ist die Latenz des hepatozellulären Karzinoms mit 30–40 Jahren kürzer als bei der HBV-Infektion ohne HDV, während die Inzidenz nicht erhöht zu sein scheint.

Diagnostisches Vorgehen

Bei der chronischen HBV-Infektion persistieren HBV-DNA und HBs-Antigen in der Regel über viele Jahre oder Jahrzehnte mit oder ohne Serokonversion von HBe-Antigen zu Anti-HBe (s. Abb. 3.127). Die Transaminasen sind gewöhnlich leicht erhöht, können aber auch im Normbereich liegen. Der Nachweis viraler Antigene und Antikörper und der direkte Nachweis der HBV-DNA im Serum ermöglichen die diagnostische Einordnung.
Die Leberhistologie sollte durchgeführt werden, um die Diagnose zu sichern, eine Einteilung des Schweregrades der Entzündung und der Fibrose vorzunehmen und die Beteiligung möglicher zusätzlicher Noxen zu erkennen.

Therapie

Behandlung der chronischen Hepatitis B

Interferon α ist das einzige etablierte Therapeutikum mit einem gesicherten Langzeiterfolg. Hierunter ist bei 30–40% der Patienten eine dauerhafte Besserung zu erwarten gegenüber 12% in der nichtbehandelten Kontrollgruppe.
Indikationen
- persistierende Transaminasenerhöhung
- Nachweis von HBs-Antigen und HBV-DNA im Serum
- histologische Zeichen einer chronischen Hepatitis

Bei normaler Serum-GPT sollte Interferon α nicht eingesetzt werden.

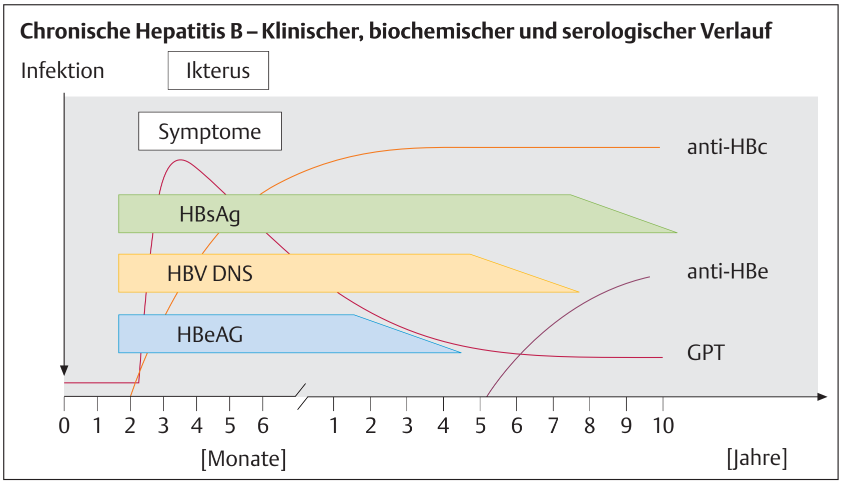


Abb. 3.127 Chronische Hepatitis B – Klinischer, biochemischer und serologischer Verlauf

Durchführung
- 5–6 Mio I.E. Interferon α 3 x/Woche s.c.
- Dauer 6 Monate.
- oder 2 Monate über HBe-Ag-Serokonversion hinaus
- bei HBe-Ag-Minusmutante eher 9–10 Mio I.E. 3 x/Woche, 1 Jahr

Ansprechkriterien
- Normalisierung der Serumtransaminasen
- Verlust der HBV-DNA im Serum
- Serokonversion zu Anti-HBe
- Besserung des histologischen Befundes

Das zusätzliche Auftreten von Anti-HBs wird als komplettes Therapieansprechen und Ausheilung definiert.

Neue Behandlungsformen

Der beschränkte Therapieerfolg einer Interferon-α-Behandlung fordert die Suche nach weiteren Therapieoptionen. Eine erneute Behandlung mit Interferon allein ist selten erfolgreich. Erfolgversprechend scheint die Kombination mit Nukleosid-Analogon wie Lamivudin zu sein, eine Substanz, die gegenwärtig in Studien auf den Langzeiterfolg hin überprüft wird.

Behandlung der chronischen Hepatitis D

Die wesentlich seltener vorkommende chronische Hepatitis-D-Virus-Superinfektion kann mit Interferon α behandelt werden. Die Behandlung muß aber in höherer Dosierung (9–10 Mio I.E. Interferon 3 x/Woche) über einen längeren Zeitraum hinweg (> 12 Monate) durchgeführt werden, wobei Remissionen bei 36% der Patienten berichtet wurden. Mit diesem Therapieregime kann ein Langzeiterfolg bei bis zu 25% der Patienten erreicht werden. Kombinationstherapien wurden bisher bei der Hepatitis D nicht systematisch getestet.

Verlauf und Prognose

Siehe Abbildung 3.126.

Chronische Hepatitis C

Synonym: chronisch persistierende (aggressive) Hepatitis C
englisch: chronic hepatitis C
Abkürzung: CHCV

Grundlagen

Die Hepatitis C verläuft häufig klinisch inapparent und geht bei bis zu 70% der Infizierten in eine chronische Erkrankung über (s. Abb. 3.128). Sie ist in der westlichen Welt die zweithäufigste Ursache für die Entwicklung einer Zirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms. Etwa die Hälfte der Patienten mit chronischer Hepatitis C hat normale oder nur geringfügig erhöhte Serumtransaminasen, obwohl histologisch ausgeprägte entzündliche und fibrotische Veränderungen in der Leber vorliegen können.
Die Prognose der chronischen Hepatitis-C-Infektion ist schwierig zu beurteilen; schätzungsweise entwickeln 20–30% der Patienten eine Leberzirrhose. Damit verbunden ist ein deutlich erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom, das mit einer Latenz von 20–30 Jahren auftritt. Eine spontane Remission mit Elimination des HCV ist sehr selten.

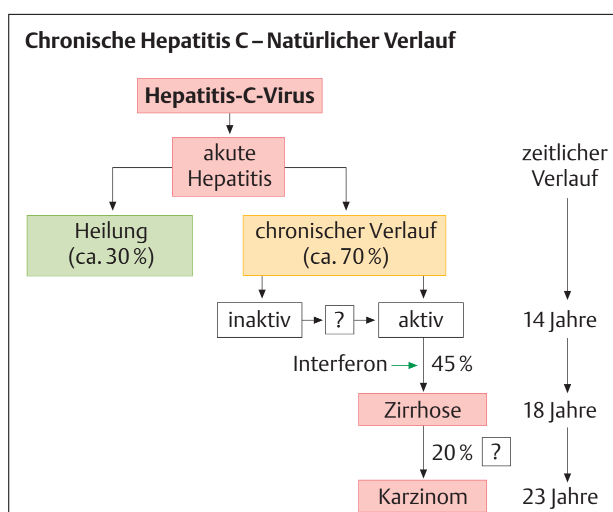


Abb. 3.128 Chronische Hepatitis C – Natürlicher Verlauf

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Diagnose der chronischen Hepatitis C wird gestellt bei
- wiederholt erhöhten Serumtransaminasen (> 6 Monate)
- Anti-HCV im Serum
- HCV-RNA im Serum

Die Serumtransaminasen können auch normal oder nur leicht erhöht sein (< 3fache der Norm; s. Abb. 3.129).
Vor Therapiebeginn sollte zum histologischen Grading der Entzündung und zur Beurteilung der Fibrose eine Leberpunktion erfolgen.

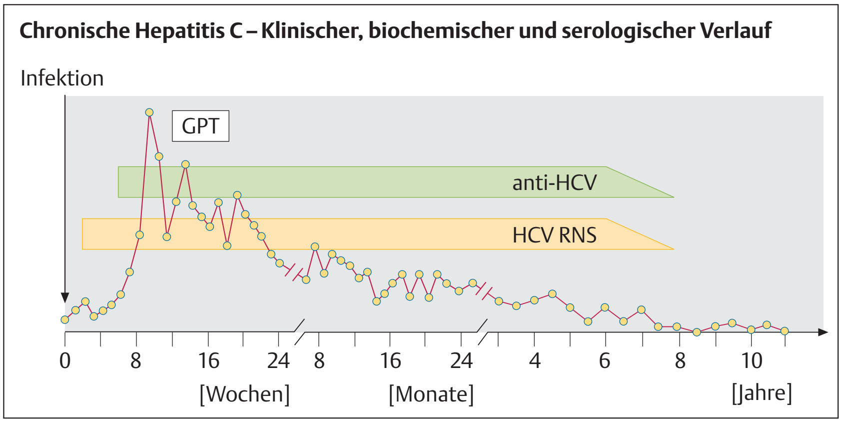


Abb. 3.129 Chronische Hepatitis C – Klinischer, biochemischer und serologischer Verlauf

Therapie

Behandlung mit Interferon α

Die Behandlung mit Interferon α ist bisher die etablierte Therapie der chronischen Hepatitis C. Die Behandlung ist indiziert bei Patienten mit erhöhten Serumtransaminasen, positivem Nachweis von Anti-HCV und HCV-RNA im Serum und dem Nachweis einer chronischen Hepatitis C in der Leberhistologie, sofern Kontraindikationen einer Interferontherapie fehlen. Günstige Voraussetzungen für eine Interferonbehandlung siehe Tabelle 3.103.
Mehrere Studien haben gezeigt, daß mit einer Steigerung der Dosis und Verlängerung der Therapiedauer höhere Ansprechraten erzielt werden können.

Dosierung und Verlauf

- 5–6 Mio IE Interferon α 3 x/Woche über 3 Monate
- bei Therapieversagen: Therapie beenden
- bei Ansprechen weiter 3 Mio IE Interferon α 3 x/Woche über 9 Monate

Bei etwa 50% der Patienten normalisieren sich unter der Behandlung die Serumtransaminasen, es kommt zu einem Verlust der HCV-RNA im Serum sowie zu einer Verbesserung der Leberhistologie. Treten diese Veränderungen unter Therapie innerhalb von 3 Monaten nicht auf, ist ein Langzeittherapieerfolg sehr unwahrscheinlich, und die Interferontherapie sollte beendet werden.

Eine erhebliche Verbesserung der Ansprechraten kann durch die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin erreicht werden. Jüngste Studien konnten sowohl für naive Patienten als auch für Patienten mit Relapse nach Interferontherapie ein anhaltendes Ansprechen ≥ 40% nachweisen (Lancet 352 [1998] 1426–1432; N Engl J Med 339 [1998] 1485–1492 und 1493–1499). Die Therapie zeigt ein akzeptables Sicherheitsprofil und wird sich zum neuen Standard in der Behandlung der chronischen Hepatitis C entwickeln.

Ansprechkriterien

Es lassen sich 4 Formen unterscheiden (s. Abb. 3.130):
- komplettes und anhaltendes Ansprechen
- Normalisierung der Serumtransaminasen und Negativierung der HCV-RNA, auch nach Therapieende
- initiales Ansprechen, Relapse nach Beendigung der Therapie
- nach Beendigung der Therapie Rückfall mit erneutem Anstieg der Serumtransaminasen und Auftreten von HCV-RNA (50%)
- transientes Ansprechen
- Rückgang der Transaminasen, kein Verlust von HCV-RNA und erneuter Transaminasenanstieg nach Therapieende
- fehlendes Ansprechen
- persistierende Transaminasenerhöhung und Virämie

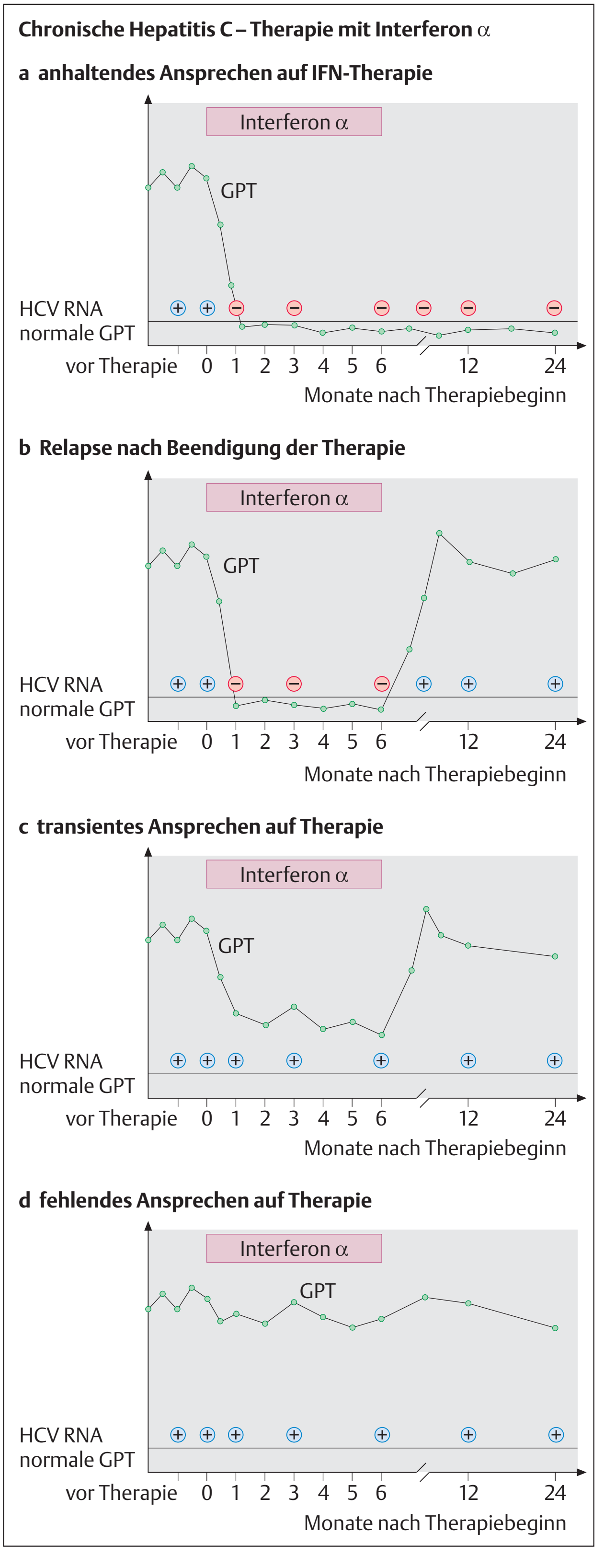


Abb. 3.130 Chronische Hepatitis C – Verlauf von GPT und Virusmarkern während und nach einer 6-monatigen Interferon-α-Therapie (nach Hufnagel, 1997)
a) anhaltendes Ansprechen
b) Rückfall nach Therapiebeendigung
c) transientes Ansprechen
d) fehlendes Ansprechen

Autoimmunhepatitis

Synonym: Autoimmun chronische Hepatitis
englisch: autoimmune chronic hepatitis

Grundlagen

Die Krankheit ist durch einen chronischen Entzündungsprozeß der Leber charakterisiert, der durch Autoimmunreaktionen unterhalten wird. Die Ätiologie ist unbekannt. Als auslösende Faktoren werden Infektionserreger, vor allem hepatotrope Viren, Arzneimittel, Umweltgifte und genetische Faktoren diskutiert. Frauen sind viermal häufiger betroffen als Männer (Anteil der Frauen 80%).

Klassifikation

Aus praktischen Gründen hat sich eine Subtypisierung durchgesetzt, die aber noch als unzureichend angesehen werden muß (s. Tab. 3.105).

Autoimmunhepatitis Typ I

Serologischer Nachweis hochtitriger antinukleärer Antikörper (ANA) mit oder ohne Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA), typisch ist eine Häufung zwischen dem 10.–25. sowie dem 45.–70. Lebensjahr.

Autoimmunhepatitis Typ II

Nachweis von LKM1-Antikörpern, die häufig gegen ein Peptid des Cytochroms P450 II D6 gerichtet sind, das eine auffällige Sequenzhomologie mit dem „immediate early protein" 175 (IE 175) des Herpes-simplex-Virus Typ I aufweist, was den Verdacht auf einen ätiologischen Trigger nahelegt. Über 50% der Erkrankungen beginnen im Kindesalter; häufige Assoziierung mit extrahepatischen Autoimmunsyndromen wie Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Myasthenia gravis, Sjögren-Syndrom oder Vitiligo.

Autoimmunhepatitis Typ III

Charakteristisch sind Anti-SLA/Anti-LP-Antikörper, wobei ANA und SMA fehlen; klinisch und genetisch ähnelt die Erkrankung der Autoimmunhepatitis Typ I.

Pathogenese

Das pathogenetische Prinzip ist ein Toleranzverlust gegenüber dem eigenen Lebergewebe. Die Autoimmunhepatitis hat eine duale HLA-Assoziation, HLA-DR3 charakterisiert junge Patienten (15.–25. Lebensjahr) mit frühem Krankheitsbeginn, häufigen Rezidiven trotz immunsuppressiver Therapie und ungünstiger Prognose, so daß häufig die Indikation zur Lebertransplantation gegeben ist. Dagegen zeigt die Autoimmunhepatitis bei Patienten mit HLA-DR4 häufig einen milderen Krankheitsverlauf mit gutem Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie, so daß eine Transplantation selten erforderlich wird.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Krankheit beginnt schleichend mit unspezifischer Symptomatik wie Müdigkeit, Oberbauchschmerzen oder Oligo- bis Amenorrhoe. 10% der Patienten sind beschwerdefrei. Die Transaminasen sind immer erhöht, das Spektrum reicht bis zum Zehnfachen der Norm. Obligat sind eine starke Beschleunigung der BSG und eine polyklonale Hypergammaglobulinämie. Im fortgeschrittenen Stadium finden sich Zeichen der verminderten Syntheseleistung.

Diagnostisches Vorgehen

Die entscheidenden diagnostischen Kenngrößen sind der Nachweis von Autoantikörpern, die zum Teil gegen leberspezifische Antigene gerichtet sind (s. Tab. 3.106). Zur Abgrenzung der primär biliären Zirrhose sind die antimitochondrialen Antikörper von Bedeutung.
Bewertet man neben dem Autoantikörperprofil auch die Befunde der Leberhistologie, Serumimmunglobulinkonzentration, viralen Marker und weitere ätiologische Faktoren wie Alkoholkonsum und hepatotoxische Medikamente, so kann nach einem Katalog der „International Autoimmun Hepatitis Group" eine Autoimmunhepatitis gesichert oder zumindest als wahrscheinlich abgegrenzt werden (s. Tab. 3.107).

Tab. 3.105 **Differentialdiagnose Autoimmune Lebererkrankungen**

	ANA	LKM-1	SLA/LP	SMA	AMA	HCV-RNA	ANCA	Therapie
Autoimmunhepatitis Typ I	+	–	–	+/–	–	–	(+)	Immunsuppression
Autoimmunhepatitis Typ II	–	+	–	–	–	–	–	Immunsuppression
Autoimmunhepatitis Typ III	(+)	–	+	+/–	–	–	–	Immunsuppression
primär biliäre Zirrhose	–	–	–	–	+	–	–	UDCA, Vitamin A, D, E, K
primär sklerosierende Cholangitis	–	–	–	–	–	–	+	UDCA, Vitamin A, D, E, K

ANA = antinukleäre Antikörper, LKM-1 = Leber/Niere-mikrosomale Antikörper, SLA = Antikörper gegen lösliches Leberantigen, LP = Antikörper gegen Leber/Pankreas-Antigen, SMA = Antikörper gegen glatte Muskulatur, AMA = antimitochondriale Antikörper, HCV-RNA = Hepatitis-C-Ribonukleinsäure, ANCA = Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper , UDCA = Ursodeoxycholsäure

Tab. 3.106 **Autoantikörper bei Leberkrankheiten** (nach Manns 1996)

Antikörper	Abkürzung	Methode Antigen	Antigen	Vorkommen
antinukleäre Antikörper	ANA	IFT	Aktin	Autoimmunhepatitis Typ I (PBC,PSC, HCV)
Leber/Niere	LKM1	IFT, ELISA, WB	P450 IID6	Autoimmunhepatitis Typ II (HCV),
mikrosomale Antikörper Typ 3	LKM2 LKM3	IFT, ELISA, WB IFT, ELISA, WB	P450 IIC9 UGT's	Arzneimittelhepatitis (Ticrynafen), Hepatitis D, Autoimmunhepatitis II
Leber-Mikrosomen-Antikörper	LM	IFT, ELISA, WB	P450 IA2	Arzneimittelhepatitis (Dihydralazin), autoimmunes polyendokrines Syndrom Typ 1
Antikörper gegen lösliches Leberantigen	SLA	ELISA	Zytokeratine	Autoimmunhepatitis Typ III
Antikörper gegen Leber/Pankreas-Antigen	LP	KBR	?	Autoimmunhepatitis Typ III
antimitochondriale Antikörper	AMA	IFT, ELISA, WB	Pyruvatdehydrogenase-E2-Untereinheit	primär biliäre Zirrhose
Antikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren	ASGPR	ELISA	Asialoglykoprotein-Rezeptor	Autoimmunhepatitis (PBC, Virushepatitis)
Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper	p-ANCA	IFT	?	primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis

IFT = indirekte Immunfluoreszenz, ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, WB = Western blot, KBR = Komplementbindungsreaktion, PBC = primär biliäre Zirrhose, PSC = primär sklerosierende Cholangitis, P450 = Cytochrom P450, UGT = UDP-Glukuronosyltransferase (nach Manns und Rambusch 1996)

Differentialdiagnose Autoimmunhepatitis

Differentialdiagnostisch kann die Abgrenzung von der Virushepatitis C und D schwierig sein, die sich ebenfalls durch den Nachweis von Autoantikörpern (LKM1 bei Hepatitis C, LKM3 bei Hepatitis D) auszeichnen. Die diagnostische Abgrenzung ist hier besonders wichtig, da die virale Hepatitis durch immunstimulierende Therapie (Interferon α) und die Autoimmunhepatitis durch eine Immunsuppression (Steroide) behandelt wird. In einigen Fällen wird eine Überlappung der Autoimmunhepatitis Typ I mit der primär biliären Zirrhose beobachtet (Overlap-Syndrom), was therapeutisch durch eine zusätzliche immunsuppressive Therapie angegangen wird.
Bei der Autoimmunhepatitis müssen auf Grund der in Tab. 3.107 definierten diagnostischen Kriterien nicht immer Autoantikörper vorhanden sein. In diesen Fällen sind diagnostisch die Histologie und genetische Marker, wie HLA-DR3 und HLA-DR4, sowie das Fehlen von viralen Markern oder Risiken einer Virushepatitis oder einer anderen Ursache der chronischen Hepatitis hilfreich.

Tab. 3.107 **Autoimmunhepatitis – Diagnostische Kriterien**

Kriterium	Punkte
Geschlecht	
– weiblich	+3
– männlich	0
Gesamtglobuline, Gammaglobuline oder IgG über der Norm	
> 2 fach	+3
1,5–2,0	+2
1,0–1,5	+1
< 1,0	0
viraler Marker	
– Anti-HAV-IgM, HBs-Ag oder Anti-HBc-IgM positiv	–3
– Anti-HCV positiv im ELISA und (oder) RIBA	–2
– HCV-RNA	–3
– keine Virusinfektion nachweisbar	+3
Biochemie	
– alkalische Phosphatase/GPT > 3,0	+2
– alkalische Phosphatase/GPT < 3,0	–2
Autoantikörper	
– Erwachsene	
ANA, SMA, LKM-1	
> 1 : 80	+3
1 : 80	+2
1 : 40	+1
< 1 : 40	0
– Kinder	
ANA oder LKM-1	
> 1 : 20	+3
1 : 10 oder 1 : 20	+2
< 1 : 10	0
oder SMA	+3
> 1 : 20	
1 : 20	+2
< 1 : 10	0
– antimitochondriale Antikörper	
positiv	–2
negativ	0

Tab. 3.107 *Fortsetzung*

bei Patienten, die seronegativ für ANA, SMA und LKM-1 sind jeder definierte „Leberantikörper“ (z. B. Antikörper gegen SLA, ASGP-R. LSP, LC1, LP, HHPM und Sulfatid)	
– positiv	+2
– negativ	0
andere ätiologische Faktoren	
Anamnese für hepatotoxische Medikamente oder Blutprodukte	
– ja	–2
– nein	+1
Alkoholkonsum	
– Männer < 35 g/d, Frauen < 25 g/d	
– Männer 35–50 g/d, Frauen 25–40 g/d	0
– Männer 50–80 g/d, Frauen 40–60 g/d	–2
– Männer < 80 g/d, Frauen < 60 g/d	–1
Genetik	
– andere Autoimmunerkrankungen beim Patienten oder erstgradigen Verwandten	+1
– HLA-Phänotyp (B8–DR3 oder DR4)	+1
Ansprechen auf die Therapie	
– komplett	+2
– partiell	0
– Therapieversagen	0
– kein Ansprechen	–2
– Rezidiv	+3
Histologie	
– lobuläre Hepatitis und Brückennekrosen	+3
– Brückennekrosen	+2
– Rosettenbildung	+1
– deutliche (dominierende) Plasmazellinfiltration	+1
– Gallenwegsveränderungen	–1
– Veränderungen, die eine andere Ätiologie nahelegen	–3

Interpretation: Score > 15 vor und > 17 nach Therapie = Autoimmunhepatitis gesichert, Score 10–15 vor und 12–17 nach Therapie = Autoimmunhepatitis wahrscheinlich
Anti-HAV = Hepatitis-A-Antikörper, Anti-HBc = Hepatitis-B-core-Antikörper, Anti-HCV = Hepatitis-C-Virus-Antikörper, RIBA = „recombinant immunoblot assay“. SLA = lösliches Leberantigen, LSP = leberspezifisches Membran-Lipoprotein, LC1 = Leberzytosol-Antigen; LP = Leber-Pankreas-Antigen, HHPM = Humanes Hepatozyten-Plasma-Membran-Antigen, ASGP-R = Asialoglykoprotein-Rezeptor (nach Johnson und Mc Farlane 1993)

Therapie

Immunsuppressive Behandlung

Zur Behandlung der Autoimmunhepatitis wird entweder eine Monotherapie mit Prednisolon (initial 40–60 mg Prednisolon/d) oder eine Kombinationstherapie mit Prednisolon und Azathioprin eingesetzt (s. Plus 3.61). Die Monotherapie wird vorzugsweise bei jungen Patienten oder Patientinnen mit Kinderwunsch durchgeführt, die Kombinationstherapie ermöglicht gewöhnlich eine raschere Reduktion der Steroide.

Durchführung

Da normalerweise innerhalb von 4 Wochen mit einem Rückgang der Transaminasen um 50 % gerechnet werden kann, kann das Prednisolon wöchentlich um 10 mg/d bis zu einer Dosierung auf 30 mg/d reduziert werden, anschließend daran wöchentlich um 5 mg bis zu einer Erhaltungsdosis von 5–10 mg.
Bei der Kombinationstherapie wird die Azathioprindosis bei 1–1,5 mg/kgKG konstant gehalten.
Beim Erreichen einer kompletten Remission wird die Therapie insgesamt für mindestens 2 Jahre fortgeführt. Ein Rezidiv nach Auslaßversuch ist die Indikation zu einer Dauertherapie (s. Plus 3.61).

Remissionskriterien

Innerhalb von 6 Monaten tritt bei 80 % der Patienten eine klinische Remission auf mit
- Verbesserung des Allgemeinzustandes
- Fieberrückgang
- Rückgang der Arthralgien

PLUS

3.61 Immunsuppressive Standardtherapie bei Autoimmunhepatitis

Induktionstherapie
Monotherapie
- initial 40–60 mg Prednisolon/d über 2 Wochen bzw. bis Rückgang der Transaminasen
- Dosisreduktion wöchentlich um 10 mg
- anschließend ab 30 mg/d weitere Dosisreduktion in 5 mg-Schritten bis Erhaltungsdosis

Kombinationstherapie
- initial 40–60 mg Prednisolon/d plus 1–1,5 mg/kgKG Azathioprin/d
- Dosisreduktion von Prednisolon analog der Monotherapie

Erhaltungstherapie
Monotherapie
- < 10 mg Prednisolon/d

Kombinationstherapie
- 2,5–10 mg Prednisolon/d plus 1 mg/kgKG Azathioprin/d

alternativ
- 2 mg/kgKG Azathioprin/d als Monotherapie

Therapie bei Rezidiven
Monotherapie
- wie Induktionstherapie

Kombinationstherapie
- wie Induktionstherapie

Je nach Ausprägung der Erhöhung der biochemischen Parameter kommt es innerhalb von 12 Monaten zu einer Reduktion der Transaminasen und Gammaglobuline, gefolgt von einer histologischen Remission innerhalb von 2 Jahren. Wird

eine komplette Remission erreicht, so setzt man die Therapie insgesamt mindestens 2 Jahre fort. Tritt nach einem Auslaßversuch ein Rezidiv auf, so ist eine Dauertherapie erforderlich, die insgesamt von bis zu 75 % der Patienten benötigt wird. Für die Dauertherapie eignet sich die Monotherapie mit Prednisolon in einer Dosis von 5–15 mg/d oder Azathioprin in einer Dosis von 2 mg/kgKG oder die Kombinationstherapie von Prednisolon und Azathioprin.

Verlauf und Prognose

Die Prognose der Autoimmunhepatitis ist gut, die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei konsequenter immunsuppressiver Therapie 87 %. Für die Autoimmunhepatitis Typ II (LKM1-Antikörper-positiv) wird ein rascher Übergang in eine Zirrhose beobachtet (bis zu 82 % innerhalb von drei Jahren). Die fortgeschrittene Leberzirrhose auf Grund einer Autoimmunhepatitis ist die klassische Indikation zur Lebertransplantation. Die Ergebnisse sind ausgezeichnet mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 90 %. Ein HLA-A1-B8-DR3-Phänotyp scheint ein Risikofaktor für das Versagen einer konservativen Therapie zu sein.

SERVICE Hepatitis

Literatur akute Hepatitis

Blum HE, Maier K-P, Gerok W: Virushepatitis. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg): Hepatologie 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München 1995, 376–412

Keywords

acute/chronic hepatitis, hepatitis A-E/G, hepatitis virus, concomitant hepatitis

Literatur chronische Hepatitis

Beuers U, Wiedmann KH, Kleber G, Fleig WE: Therapie der autoimmunen Hepatitis, primär biliären Zirrhose und primär sklerosierenden Cholangitis. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Z Gastroenterol 35 (1997) 1041–1049

Gerok W, Blum HE (Hrsg): Hepatologie 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München 1995

Hoofnagle JH, Bisceglie AM: The treatment of chronic viral hepatitis N Engl. J. Med 336 (1997): 347–356

Hopf U, Niederau C, Kleber G, Fleig WE: Behandlung der chronischen Virushepatitis B/D und der akuten und chronischen Virushepatitis C. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Z Gastroenterol 35 (1997) 971–986

Sherlock S, Dooley J: Diseases of the Liver and Biliary System. 10th Edition, Blackwell Science, 1997

Keywords

hepatitis, hepatitis A-/B-/C-/D-virus, δ agent, viral hepatitis, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis

Ansprechpartner

Deutsche Hepatitis Liga e.V., Postfach 200666, 80006 München, Tel 089/504091, Fax 089/504092

Deutsche Leberhilfe e.V., Grönenberger Straße 42, 49324 Melle; Postfach 242, 49303 Melle, Tel 05422/44499, Fax 05422/6568, Internet http://selbsthilfe.seiten.de/bv/leberhilfe/adr-kon.htm, E-Mail: 0542244499-0001@t-online.de

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Erkrankungen von Magen, Darm, Leber-Gastro-Liga e.V., Liebigstraße 13, 35390 Gießen, Tel 0641/974810, Fax 0641/9748118

Patientenliteratur

Liehr H: Leber, Galle, Bauchspeicheldrüse. 12. Aufl., Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-347-7
Krankheiten, Ursachen, Untersuchungen, Behandlungsmöglichkeiten, Ernährungsvorschläge.

Liehr H: Probleme mit Leber und Galle? Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-716-2
Signale des Körpers rechtzeitig deuten. Die wichtigsten Untersuchungen. Die richtige Ernährungs- und Lebensweise.

Illing S: Impfungen. 2. Aufl., Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-343-4
Was ist eine Impfung, wie und wie lange wirkt sie? Wann sind Impfungen notwendig und sinnvoll, wie häufig und gefährlich sind Komplikationen?

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Maier KP: Die akute Hepatitis A. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-792701-3

Maier KP: Hepatitis, Hepatitisfolgen. Praxis der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe akuter und chronischer Lebererkrankungen. 4. überarb. u. erw. Aufl., Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-585105-2

Maier KP: Prophylaxe der Virushepatitiden. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-104771-2

Schölmerich J, Bischoff SC, Manns MP: Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie. 2. neubearb. u. erw. Aufl., Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-115802-6

3.12.6 Toxische Leberschädigungen

Edmund Purucker und Siegfried Matern

Schädigungen der Leber durch natürliche oder künstlich hergestellte Substanzen werden als toxische Lebererkrankungen zusammengefaßt. Am häufigsten sind Leberschäden durch Alkohol; Schädigungen durch Medikamente, Mykotoxine (Knollenblätterpilze) und halogenierte Kohlenwasserstoffe haben ebenfalls klinische Bedeutung.

Leberschädigung durch Alkohol

Auf einen Blick

englisch: alcoholic liver disease, alcoholic fatty liver, alcoholic hepatitis, alcoholic cirrhosis

90% des aufgenommenen Alkohols müssen von der Leber abgebaut werden. Wird die kritische Schwelle überschritten, kommt es zu tiefgreifenden Störungen der normalen Leberfunktion, zur Leberverfettung sowie zur Entstehung membranschädigender Lipidperoxide und einer Steigerung der Kollagensynthese. Alkoholische Fettleber, alkoholische Fettleberhepatitis und alkoholische Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom sind Krankheitsbilder, die sequentiell ineinander übergehen können.

- kritische Schwelle für eine erhöhte Inzidenz ist bei Frauen eine tägliche Alkoholmenge von 20 g, bei Männern eine Alkoholmenge von 60 g/d.
- in bis zu 95% der Fälle kommt es bei chronischem Alkoholkonsum zu einer Leberverfettung
- die Fettleberhepatitis ist in ca. 60% durch einen symptomarmen chronischen Verlauf gekennzeichnet, der in ca. 10% mit einer akuten Exazerbation und der Gefahr eines letalen Leberversagens einhergeht; in ca. 30% der Fälle geht die Fettleberhepatitis in eine Zirrhose über
- die Prognose der alkoholischen Leberzirrhose (ca. 50% aller Zirrhosen in Mitteleuropa) ist abhängig vom Trinkverhalten; bei Abstinenz ist ein Stillstand der Erkrankung möglich, bei anhaltendem Konsum liegt die 5-Jahres-Überlebensrate unter 70%
- nur durch Alkoholkarenz können sich alkoholische Leberschäden zurückbilden bzw. kann ihr Fortschreiten verlangsamt werden
- schwere Verläufe der alkoholischen Hepatitis sind die Indikation für eine Behandlung mit Kortison
- eine Lebertransplantation kommt nur in Frage, wenn der Alkoholkonsum mindestens 6 Monate eingestellt ist

Grundlagen

Epidemiologie

Weltweit ist Alkohol mit Abstand die am häufigsten gebrauchte Droge. Der in vielen Gesellschaften sozial akzeptierte Alkoholkonsum zeigte bis zum Ende der 70er Jahre eine kontinuierlich steigende Tendenz; seitdem hat sich der Pro-Kopf-Verbrauch an reinem Alkohol bei 11–12 l/Jahr eingependelt. In Deutschland trinken 75–80% der Erwachsenen und 25% der 12jährigen (jeder 4.) regelmäßig Alkohol. Die Zahl behandlungsbedürftiger Alkoholkranker wird auf 2,5 Mio geschätzt, 1/3 davon sind Frauen. Jährlich versterben in Deutschland etwa 40000 Menschen an den direkten oder indirekten Folgen des Alkoholkonsums, wobei sich etwa 5000 alkoholbedingte Verkehrsunfälle mit Todesfolge ereignen. Mehr als die Hälfte aller Leberzirrhosen sind alkoholischer Genese. Alkohol ist somit die häufigste Ursache chronischer Lebererkrankungen. Die Kosten alkoholbedingter Lebererkrankungen werden auf 4,4 Mrd DM/Jahr geschätzt. Die Arbeitgeberverbände schätzen den durch Alkoholkonsum verursachten wirtschaftlichen Schaden in den alten Bundesländern jährlich auf ca. 30 Mrd DM.

Pathogenese

Nach oraler Aufnahme wird Alkohol rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der Hauptanteil wird in der Leber abgebaut, ein geringer Teil bereits im Magen, 2–10% werden über Nieren und Lunge ausgeschieden. Diese „Organspezifität" führt durch den hohen Energiegehalt des Alkohols (7,1 kcal/g = 30 KJ/g) zu einer grundlegenden Störung des normalen Leberstoffwechsels, denn bis zu 90% der normalen Stoffwechselleistungen werden durch den vorrangigen Alkoholabbau verdrängt.
Die lebertoxische Wirkung des Alkohols ist vor allem Folge metabolischer Veränderungen durch den Alkoholabbau und der dabei entstehenden membranschädigenden Metaboliten. Die Leberzelle verfügt über 3 wichtige Stoffwechselwege zum Alkoholabbau

- die zytosolische Alkoholdehydrogenase (ADH)
- das Cytochrom-P450-abhängige mikrosomale ethanoloxidierende System des endoplasmatischen Retikulums (MEOS)
- die Katalase der Peroxisomen

Jeder dieser Stoffwechselwege führt zu spezifischen Störungen der Leberzellfunktion und zur Bildung von membranschädigendem Acetaldehyd (s. Abb. 3.131). Konsequenz dieser „geballten" Toxizität sind Leberzellverfettung und -fibrose sowie die Initiierung einer Entzündungsreaktion, die den Zelluntergang herbeiführt (s. Plus 3.62).
Erste morphologisch und biochemisch faßbare Leberschädi-

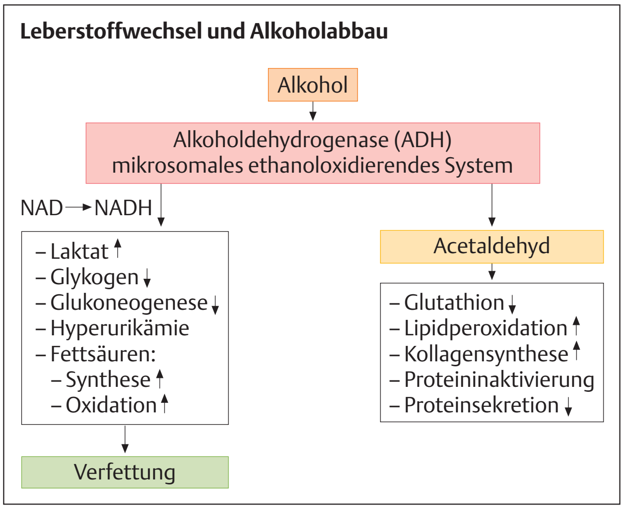


Abb. 3.131 Leberstoffwechsel und Alkoholabbau

gungen wie Leberzellverfettung oder Erhöhung der Leberenzyme im Plasma können bereits nach wenigen Tagen starken Alkoholkonsums (2 g/kgKG/d) nachweisbar sein. Bei Männern führt die regelmäßige Zufuhr von >60 g Alkohol täglich zu einer erhöhten Zirrhosemorbidität; für Frauen liegt dieser Schwellenwert mit 20 g täglich deutlich niedriger. Ursachen dafür sind

- ein niedrigeres Körpergewicht
- eine unterschiedliche Körperzusammensetzung (mehr Fett, weniger Wasser)
- die geringere Alkoholdehydrogenase-Aktivität im Magen

Eine erhöhte Zirrhoserate läßt sich bereits bei einem kontinuierlichen Alkoholkonsum über 5 Jahre oberhalb der Schwellenwerte nachweisen; nach 10–15 Jahren liegt die Zirrhoserate bei 15%. Individuelle Voraussagen sind nicht möglich, da eine hohe interindividuelle Streuung der Alkoholtoleranz besteht.

PLUS

3.62 Alkoholstoffwechsel

Alkoholdehydrogenase (ADH)

Durch die ADH-vermittelte Alkoholoxidation wird ein Wasserstoffion auf NAD übertragen, das zu NADH reduziert wird. Der entstehende Acetaldehyd wird durch die Acetaldehyddehydrogenase wiederum unter NADH-Bildung zu Acetat oxidiert. Das drastisch veränderte Verhältnis von NAD/NADH ist für tiefgreifende metabolische Störungen der Leberzelle verantwortlich

- Hyperlaktatämie durch Hemmung der NAD-abhängigen Laktatdehydrogenase
- Hypoglykämie: bei entleerten Glykogenspeichern kann die Glukoneogenese durch einen verstärkten Shift von Pyruvat zu Laktat blockiert sein
- Azidose durch Laktaterhöhung und Ketonkörperproduktion bei Hypoglykämie
- Hyperurikämie durch azidosebedingte Verminderung der renalen Ausscheidung von Harnsäure
- Hyperlipidämie und Leberzellverfettung entstehen durch NADH-bedingte erhöhte Verfügbarkeit von α-Glycerophosphat bei zugleich gesteigerter Fettsäurensynthese und vermindertem NAD-abhängigem Fettsäurenabbau
- gestörte Proteinsynthese

Mikrosomales ethanoloxidierendes System

Die mit chronischem Alkoholkonsum verbundene Proliferation des Endoplasmatischen Retikulums führte zum Nachweis einer auf die Mikrosomenfraktion beschränkten Alkoholoxidation, die schließlich dem Cytochrom-P450-2 E1 zugeordnet werden konnte. Dieser Abbauweg spielt bei regelmäßigem Alkoholkonsum eine zunehmende Rolle, da das Cytochrom-P450-2 E1 dann auf das bis zu Zehnfache induziert wird. Dies erklärt auch die Toleranzentwicklung gegenüber steigenden Alkoholmengen. Durch das Cytochrom-P450-2 E1 werden auch zahlreiche Fremdstoffe zu hochreaktiven zellschädigenden und kanzerogenen Metaboliten „gegiftet"; hierzu zählen auch Medikamente wie Isoniazid und Paracetamol, Anästhetika (Flurane) und industrielle Lösungsmittel.

Katalase

Durch H_2O_2 kann in Peroxisomen Alkohol zu Acetaldehyd abgebaut werden. Dieser Abbauweg spielt unter physiologischen Bedingungen keine Rolle und scheint nur bei extremen Alkoholkonzentrationen einen geringen Beitrag zu leisten.

Acetaldehyd

Der aus diesen drei Abbauwegen entstehende Acetaldehyd schädigt die Leberzelle auf vielfältige Weise

- gesteigerte Lipidperoxidation durch entstehende freie Radikale beim Abbau zu Acetat (über Xanthinoxidase und Aldehyddehydrogenase)
- gleichzeitig wird durch Depletion des Glutathionpools und Inhibition der glutathionmetabolisierenden Enzyme (GSH-Transferase, GSH-Peroxidase) ein wichtiges Schutzsystem gegen freie Radikale geschwächt
- es resultiert die kovalente Bindung des Acetaldehyds an Proteine und dadurch deren Inaktivierung bzw. gesteigerte Immunogenität
- es folgt die Transformation von Ito-Zellen in Kollagen-produzierende Myofibroblasten und dadurch eine gesteigerte Kollagensynthese
- schließlich die Veränderung der Mikrotubuli mit gestörter Abgabe von Proteinen und die Zellschwellung

Alkoholische Fettleber

90–100% aller Alkoholkranken haben eine Fettleber. Bereits nach kurzer Zeit regelmäßigen Alkoholkonsums kommt es zu einer Leberzellverfettung, das heißt zu einer grobtropfigen Einlagerung von Triglyzeriden in die Leberparenchymzellen. Sind histologisch <50% der Leberzellen betroffen, spricht man von einer Leberverfettung, bei >50% von einer alkoholischen Fettleber.

Infolge des Alkoholmetabolismus (s. Abb. 3.131 bzw. Plus 3.62) ist die Verfügbarkeit von α-Glycerophosphat erhöht, bei gleichzeitig gesteigerter Fettsäurensynthese und vermindertem Fettsäurenabbau. Zusätzlich sind als Acetaldehydeffekte die Synthese der Lipoproteine sowie deren Export durch die Mikrotubuli gestört: In den Leberzellen akkumulieren Triglyzeride. Die Lebervergrößerung resultiert dabei zusätzlich aus einer Sekretionsstörung für Proteine.

Diagnostisches Vorgehen

Die alkoholische Fettleber verursacht normalerweise keine Beschwerden. Gelegentlich wird über ein Druckgefühl im rechten Oberbauch geklagt. Meist wird die Verdachtsdiagnose zufällig bei einer körperlichen Untersuchung wegen anderer Erkrankungen oder bei einer Sonographie des Abdomens gestellt.

Anamnestisch muß ein regelmäßiger Alkoholkonsum vorliegen. Perkutorisch ist die Leber vergrößert (>12 cm in der MCL), palpatorisch kann sie eine weiche bis teigige Konsistenz aufweisen mit stumpfem unterem Leberrand, der auch druckschmerzhaft sein kann. Sonographisch zeigt die vergrößerte Leber ein homogen verdichtetes, echoreiches Parenchym sowie einen gerundeten unteren Leberrand (s. Abb. 3.132). Die Gefäßarchitektur ist unauffällig, desgleichen die Gallenwege. Zeichen einer portalen Hypertension liegen nicht vor.



Abb. 3.132 Alkoholische Leberverfettung (Sonographie); Parenchym verdichtet im Vergleich zum Nierenparenchym

Laborchemisch findet sich eine Erhöhung der γ-GT, die in 99% < 100 U/l beträgt; Ursache scheint eine alkoholbedingte Induktion der Enzymsynthese zu sein. Die Transaminasen sowie die alkalische Phosphatase können leicht erhöht sein, ebenso die Pseudo-Cholinesterasen. Eine Störung der Syntheseleistung liegt nicht vor. Eine Erhöhung des Bilirubins ist nicht typisch und weist eher auf eine andere Ursache der Verfettung hin (z. B. medikamententoxische Schädigung).
Die Diagnose kann bei entsprechender Alkoholanamnese aus der Lebervergrößerung, dem sonographischen Befund und den geringen laborchemischen Veränderungen gestellt werden. In Zweifelsfällen sichert eine Leberblindpunktion zur histologischen Beurteilung die Diagnose.
Differentialdiagnose siehe alkoholische Fettleberhepatitis.

Verlauf und Prognose

Unter Alkoholkarenz bilden sich die laborchemischen Veränderungen innerhalb 1 Woche, die sonographischen Veränderungen innerhalb von 3–4 Wochen zurück. Bei persistierendem Alkoholkonsum korreliert das Ausmaß der (histologischen) Verfettung mit dem Risiko, eine Leberzirrhose zu entwickeln: Im Mittel gehen pro Jahr 12% in eine Zirrhose über.

Alkoholische Fettleberhepatitis

Liegt eine alkoholbedingte Leberverfettung vor, führen Phasen intensiver Belastung der Leber durch Alkoholexzesse zu Zelluntergängen und einer hierdurch bedingten entzündlichen Reaktion. Über verschiedene Mediatoren wird auch die Kollagensynthese stimuliert, was zur Fibrosierung der Leber führt (s. Abb. 3.131 und Plus 3.62).

Symptomatik

Bei 50% der Patienten bestehen Ikterus, Fieber, Oberbauchschmerzen und uncharakteristische Beschwerden (Abgeschlagenheit, Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust). Eine Entzugssymptomatik mit Tremor, Halluzinationen, Tachykardie und Hypertonie kann sich einstellen.
Die alkoholische Fettleberhepatitis kann akut oder chronisch-persistierend verlaufen. Während die chronifizierten Verläufe meist symptomarm sind, variieren die akuten Formen von asymptomatischen über cholestatische Verläufe bis hin zu fulminanten Hepatitiden, die zum Leberausfall führen können.
Die schwere Verlaufsform ist häufig gekennzeichnet durch
- hepatische Enzephalopathie
- deutliche Hyperbilirubinämie (> 200 μmol/l)
- eingeschränkte Syntheseleistung
- Aszites

Diagnostisches Vorgehen

Anamnestisch läßt sich bei der akuten Verlaufsform häufig eine Phase erheblichen Alkoholkonsums erfragen. Bei asymptomatischem Verlauf wird die Diagnose oft zufällig gestellt, wobei meist schon eine chronische Alkoholkrankheit mit extrahepatischen Manifestationen (s. Tab. 3.108) und sozialem Abstieg bis hin zur Verwahrlosung vorliegt.
Bei der klinischen Untersuchung palpiert sich die Leber vergrößert und druckschmerzhaft. Bei schwerem Verlauf könen Aszites und Splenomegalie, bei Übergang in eine Zirrhose Leberhautzeichen und eine kleine derbe Leber nachweisbar sein.
Laborchemisch imponiert die um den Faktor 10 erhöhte Aktivität der Transaminasen, wobei die GOT als Ausdruck der Zellnekrosen gegenüber der GPT führt. Durch Leberzellnekrosen ist auch die GLDH stark erhöht. Zu 90% besteht eine Hyperbilirubinämie. Die regelmäßig erhöhte γ-GT ist als Aktivitätsmarker nicht verwertbar. Eine zusätzliche deutliche Erhöhung der alkalischen Phosphatase kann auf cholestatische Verlaufsformen hinweisen. Die Syntheseleistung der Leber ist bei ca. 50% der Patienten eingeschränkt (Pseudocholinesterasen, Albumin, Quickwert vermindert). Als Ausdruck der hepatischen Entzündungsreaktion besteht eine Leukozytose. Die direkte alkoholbedingte Schädigung der Erythropoese führt zu einer Anämie mit Erhöhung des Erythrozytenvolumens (MCV) sowie des Hämoglobingehalts der Erythrozyten (MCH).
Sonographisch zeigt sich das Bild eines diffusen Leberparenchymschadens wie bei der Fettleber. Die Sicherung der Diagnose erfordert eine Leberbiopsie.

Differentialdiagnose alkoholische Fettleberhepatitis

- virale, bakterielle, toxische Leberschäden
- Leberzirrhose
- Cholezystitis, Cholangitis (bei cholestatischem Verlauf)

Therapeutisches Vorgehen

Eine spezifische Therapie der alkoholischen Hepatitis besteht nicht; unverzichtbar ist die sofortige Alkoholkarenz.
Bei Zeichen der hepatischen Enzephalopathie muß mit Lactulose/Lactitol oder Neomycin die Ammoniakkonzentration gesenkt werden. Zwecks Aszitesmobilisierung kommen Spironolacton und Furosemid zur Anwendung. Eine adäquate Ernährung (mindestens 30 kcal/kgKG, 1 g Eiweiß/kgKG), die bei Bedarf parenteral durchgeführt werden muß, führt zu einer raschen klinischen Besserung.
Der Einsatz von Kortikosteroiden wird auf Grund des ungeklärten Wirkmechanismus und mehrerer negativer Studien kontrovers diskutiert; eine leichte oder mäßiggradige alkoholische Hepatitis ist keine Indikation. Bei schwerer Leberfunktionsstörung, Enzephalopathie oder klinischer Ver-

schlechterung scheinen günstige Effekte möglich. Kontraindikationen sind außerdem Infektionen, insbesondere eine spontane bakterielle Peritonitis bei Aszites.
Dosierung
- 40 mg Prednisolon täglich über 4 Wochen
- anschließend ausschleichende Dosierung

Hierdurch verbessert sich die Kurzzeitüberlebensrate nach einem Jahr, der längerfristige Verlauf bleibt unbeeinflußt.

Verlauf und Prognose

Trotz stationärer Behandlung, Alkoholabstinenz, Bettruhe und adäquater Ernährung beträgt die Mortalität 5–40%. Prognostisch ungünstig sind
- hepatische Enzephalopathie
- verminderte Syntheseleistung
- Bilirubin > 350 μmol/l (20 mg/dl)

In 10–20% der Fälle kommt es zu einer Ausheilung. Meist bleibt die Hepatitis bestehen, etwa 1/3 davon geht nach 3–4 Jahren in eine Zirrhose über. Die schlechteste Prognose haben Patienten mit einer bereits bestehenden Leberzirrhose; hier beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit < 50%.

Alkoholische Leberzirrhose

Die alkoholbedingten metabolischen Veränderungen der Leberzelle führen über eine durch Leberverfettung und Zellnekrosen bedingte Entzündungsreaktion zur Aktivierung der Kollagensynthese. Die fortschreitende Fibrosierung der Leber bei gleichzeitigen Regenerationsversuchen spiegelt sich im typischerweise kleinknotigen zirrhotischen Umbau des Organs wider (s. Abb. 3.133).

Symptomatik

Im Frühstadium ist die alkoholische Leberzirrhose oft symptomlos und wird meist auf Grund extrahepatischer Manifestationen der Alkoholkrankheit (s. Tab. 3.108) diagnostiziert. Die Symptomatik entspricht der der Leberzirrhose anderer Genese
- schleichender Beginn
- Abgeschlagenheit
- Inappetenz
- Erbrechen
- uncharakteristische abdominelle Beschwerden



Abb. 3.133 Alkoholische Leberzirrhose – Sektionspräparat

Tab. 3.108 **Alkoholkrankheit – Extrahepatische Organmanifestationen**

Ösophagus
- Motilitätsstörung mit herabgesetztem Sphinktertonus, dadurch Refluxösophagitis und Begünstigung des Ösophaguskarzinoms

Magen
- akute und chronische Gastritis
- Magenentleerungsstörungen

Dünndarm
- Malabsorption durch Störung der intestinalen Mukosa
- verminderte Synthese von intestinalen Enzymen
- verminderte Motilität

Pankreas
- chronische Pankreatitis mit der Folge von Malabsorption und pankreoprivem Diabetes mellitus
- erhöhte Inzidenz von Pankreaskarzinomen

ZNS
- Wernicke-Korsakoff-Syndrome durch Thiaminmangel
- zerebelläre Degeneration
- zentrale pontine Myelolyse
- alkoholische Polyneuropathie
- Alkohol-Entzugssyndrom

Muskulatur
- akute alkoholische Myopathie mit Rhabdomyolyse
- chronische alkoholische Myopathie mit bevorzugtem Befall der unteren Extremitäten

Herz
- kongestive Kardiomyopathie

Blut
- megaloblastäre Anämie
- Hämolyse
- Granulozytopenie
- gestörte Abwehrfunktion aller weißen Blutzellen
- Thrombozytopenie

endokrine Störungen
- Hypogonadismus mit Libidoverlust
- Hodenatrophie
- Menstruationsstörungen
- Infertilität
- Östrogenerhöhung mit Palmarerythem, Spider naevi
- Gynäkomastie, Verlust der Körperbehaarung
- Pseudo-Cushing-Syndrom
- Hypoglykämie
- Hyperurikämie
- Osteopenie
- Hypertonie

Im weiteren Verlauf manifestieren sich die Zeichen der portalen Hypertension und des fortschreitenden Leberzellversagens.

Diagnostisches Vorgehen

Auch bei positiver Alkoholanamnese ist eine differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Ursachen der Leberzirrhose notwendig, da schätzungsweise nur 30–40% aller chronisch Alkoholkranken mit Leberzirrhose diese allein auf Grund der alkoholbedingten Leberschädigung entwickeln. Nicht selten liegen mehrere Ursachen vor.
Eine gezielte Berufs-, Medikamenten- und Drogenanamnese sowie Hepatitisserologie, Eisen- und Kupferstatus, Marker für eine Autoimmunhepatitis, α-Fetoprotein und α_1-Antitrypsin sind für die Diagnose hilfreich. Die Diagnose sollte durch Laparoskopie mit Leberpunktion gesichert werden oder durch eine Leberblindpunktion.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Prognose und Verlauf

Einzig die Alkoholabstinenz verbessert die Langzeitüberlebensrate bei alkoholinduzierter Leberzirrhose. Eine wichtige Option bei terminaler Leberzirrhose ist die Lebertransplantation; Voraussetzung ist allerdings eine Alkoholabstinenz von mindestens 6 Monaten.
Bei Alkoholabstinenz kann eine Zirrhose im Frühstadium zum Stillstand kommen, die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit steigt bei noch kompensierter Leberzirrhose von 68 auf 89%. Bei fortgeschrittener Zirrhose sind die Komplikationen der portalen Hypertension und des Leberausfalls prognosebestimmend. 50% der Patienten mit dekompensierter alkoholischer Leberzirrhose sterben innerhalb von 4 Jahren; kommt eine alkoholische Hepatitis hinzu, erhöht sich der Prozentsatz auf > 65%. Damit ist die Prognose dieser Erkrankung schlechter als die vieler Krebserkankungen. Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms ist etwa 2-6 mal höher als bei anderen Formen der Leberzirrhose.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei allen Formen der alkoholbedingten Leberschädigung ist es essentiell, den Patienten zur Alkoholkarenz zu motivieren. Die absolute Notwendigkeit hierfür kann dem Patienten mit Hinweis auf die deletären Konsequenzen nahegebracht werden. Besteht eine Alkoholabhängigkeit, sollten dem Patienten Möglichkeiten zur Therapie aufgezeigt werden, z.B. stationäre Entgiftungs- und Entzugsbehandlung, Anschluß an Selbsthilfegruppen wie z.B. den Anonymen Alkoholikern. Die Entscheidung zur Teilnahme an einer Therapie muß aber vom Patienten selbst ausgehen, d.h. er selbst sollte sich um einen Therapieplatz kümmern bzw. Kontakt zu Selbsthilfegruppen aufnehmen. Von einer ambulanten Entgiftungsbehandlung, z.B. mit Clomethiazol (Distraneurin), wird wegen der nicht kalkulierbaren Nebenwirkungen abgeraten.

Extrahepatische Organmanifestationen

Neben der Leber kann Alkohol direkt, über seine Abbauprodukte oder durch metabolische Veränderungen, zahlreiche andere Organsysteme beeinträchtigen (s. Tab. 3.108).

Leberschädigung durch Arzneimittel

Auf einen Blick

Synonym: medikamentös induzierte Lebererkrankung
englisch: drug-induced hepatotoxicity, drug-induced liver injury, hepatic adverse drug reaction

Charakteristisch für medikamentös induzierte Leberschädigungen sind Leberzellnekrosen (histologisch und biochemisch), allergieähnliche Reaktionen und überwiegend cholestatische Verlaufsformen. Sowohl vom klinischen als auch vom morphologischen Bild her kann das gesamte Spektrum der Lebererkrankungen imitiert werden (akute und chronische Verlaufsformen, Gefäßschädigungen, Neoplasien).

- wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Erhebung der Medikamentenanamnese
- wichtigste therapeutische Maßnahme ist das sofortige Absetzen der in Frage kommenden Medikamente
- die meisten medikamentös induzierten Leberschädigungen sind idiosynkratisch und damit nicht vorhersehbar
- eine Vorschädigung der Leber erhöht die Toxizität von Arzneimitteln
- Paracetamol kann bei Überdosierung zu einem fulminanten Leberversagen führen; als Antidot wird Acetylcystein eingesetzt; bei fulminantem Leberversagen ist eine Lebertransplantation indiziert

Toxizität von Arzneimitteln
Hinsichtlich der Vorhersehbarkeit einer Leberschädigung werden Arzneimittel mit obligater (= intrinsischer) und fakultativer Hepatotoxizität oder Arzneimittel-Idiosynkrasie („Überempfindlichkeit") unterschieden.

Intrinsische (obligate) Hepatotoxizität
Medikamente mit intrinsischer Hepatotoxizität führen
- vorhersehbar
- reproduzierbar
- dosisabhängig
- im allgemeinen mit nur einer kurzen Latenzzeit

zur Leberschädigung (z.B. Paracetamol, Tetrazykline). Pathogenetische Grundlage sind Hepatotoxine, die die Leber direkt schädigen.

Fakultative Hepatotoxizität = Arzneimittel-Idiosynkrasie
Idiosynkratische Reaktionen auf Arzneimittel sind
- nicht vorhersehbar
- dosisunabhängig

und führen
- nach einer variablen Behandlungszeit

zur Leberschädigung. Als pathogenetische Grundlagen kommen genetische Varianten der P450-Isoenzyme in Frage, die zu verminderter Metabolisierung oder vermehrter Bildung von Hepatotoxinen führen können.

Allergische Reaktionen nach Reexposition
Immunmechanismen führen nach Bildung von Neo-Antigenen (s. Plus 3.64) zu allergischen Reaktionen nach Reexposition. Für fakultative, aber auch für obligate Hepatotoxine haben zusätzliche Faktoren wie Begleiterkrankungen, vor allem von Leber und Nieren, Enzyminduktion durch Alkohol oder andere Medikamente oder unvorhersehbare Arzneimittelinteraktionen bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Medikamente eine entscheidende Bedeutung.

Grundlagen

Epidemiologie

Eine klinisch manifeste Leberschädigung infolge medikamentöser Therapie ist selten (nach Schätzungen 4 Fälle pro 100000 behandelten Patienten). Etwa 2% der stationär behandlungsbedürftigen ikterischen Lebererkrankungen sind medikamentös bedingt. Subklinische, nur laborchemisch faßbare Leberschädigungen werden dagegen ungleich häufiger beobachtet; exakte Zahlen hierfür liegen allerdings nicht vor. Die Mortalität wird mit 4–7% angegeben, wobei es sich meist um fulminantes Leberversagen handelt, das zu 25% arzneimittelinduziert ist.

Ätiopathogenese

Als zentrales Stoffwechselorgan kommt der Leber die Aufgabe zu, Arzneimittel zu aktivieren, zu inaktivieren und auszuscheiden. Nach intestinaler Resorption werden viele Medikamente bei der ersten Leberpassage metabolisiert („first pass"), so daß die Leber mit wesentlich höheren Konzentrationen an Fremdstoffen konfrontiert wird als andere Organe. Zusätzlich akkumulieren Fremdstoffe im Rahmen der hepatischen Eliminationsvorgänge. Die meist lipidlöslichen Fremdstoffe werden durch Biotransformation in wasserlösliche überführt, damit die Ausscheidung über Urin oder Galle und Fäzes möglich wird (s. Plus 3.63).
Die Biotransformation entgiftet normalerweise die Fremdstoffe; es kann aber ebenso zur Giftung durch Bildung toxischer, elektrophiler Metaboliten kommen, die kovalent mit zellulären Proteinen oder an DNS binden können und damit eine direkte Zellschädigung bewirken bzw. den Zelluntergang initiieren (s. Plus 3.64).

PLUS

3.63 Biotransformation lipophiler Fremdstoffe

Die Biotransformation eines Fremdstoffes von einer nicht-polaren, lipophilen, wasserunlöslichen zu einer polaren, hydrophilen, wasserlöslichen Substanz ist in mehrere Schritte gegliedert, die als Phase-1- und Phase-2-Reaktionen zusammengefaßt werden. Die durch Enzyme des Cytochrom-P450-Systems vermittelten Phase-1-Reaktionen führen durch Oxidation, Reduktion, Hydrolyse oder Demethylierung zu einer Funktionalisierung von Fremdstoffen, z. B. durch Einführen einer Hydroxylgruppe, die dadurch zwar noch nicht wasserlöslicher, aber reaktionsfreudiger werden. In den Phase-2-Reaktionen wird der so aktivierte Fremdstoff durch Konjugation mit großen, polaren Gruppen wasserlöslich. Diese polaren Gruppen müssen ebenfalls aktiviert sein, damit eine Konjugationsreaktion möglich ist. An die Hydroxylgruppe eines Fremdstoffes kann dabei z. B. UDP-aktivierte Glukuronsäure oder ATP-aktivierte Schwefelsäure durch entspechende Glukuronyl- oder Sulfotransferasen gebunden werden. Weitere Phase-2-Reaktionen sind die Konjugation mit Coenzym-A-aktivierten Aminosäuren (Amidsynthese) und die Methylierung durch ATP-aktivierte Methylgruppen (S-Adenosylmethionin). Eine Sonderstellung bei den Phase-2-Reaktionen nimmt die Konjugation mit dem Tripeptid Glutathion ein, das ohne vorherige Aktivierung, vermittelt durch die Aktivität der Glutathion-S-Transferasen, zahlreiche Substanzen binden kann. Die entstehenden Konjugate werden z. T. als Mercaptursäuren ausgeschieden.

3.64 Schädigung zellulärer Membranen

Bei einer Paracetamolüberdosierung kommt es durch eine Phase-1-Reaktion zum Auftreten eines elektrophilen Metaboliten (*N*-acetyl-*p*-benzoquinonimin), der zu Leberzellnekrosen führt (s. Abb. 3.134). Andererseits kann nach kovalenter Bindung eines elektrophilen Metaboliten mit einem Protein ein Neo-Antigen nach dem Hapten-Carrier-Modell entstehen, das eine Immunantwort des Organismus bedingt, die letztlich zur Zellschädigung führt. Ein Beispiel hierfür ist die Bildung eines Neo-Antigens durch die kovalente Bindung des Halothan-Metaboliten Trifluoracetyl an ein zelluläres Protein. Darüber hinaus können insbesondere in den Phase-1-Reaktionen freie Radikale anfallen, die ungesättigte Fettsäuren angreifen und dadurch zelluläre Membranen schädigen.

Akute Leberzellnekrose

Verursachende Medikamente
z. B. Diclofenac, Disulfiram, Cocain, Halothan, Isofluran, Isoniazid, Ketoconazol, Lovastatin, Paracetamol (s. Abb. 3.134), Phenytoin, Piroxicam, Propylthiouracil, Sulfonamide, MAO-Inhibitoren, Valproinsäure.

Symptomatik

Bei obligat hepatotoxischen Substanzen wie Paracetamol kommt es zum Auftreten von Symptomen innerhalb weniger Stunden (s. Plus 3.65), bei idiosynkratischen Reaktionen liegt die Latenzzeit bei 8–14 Tagen, kann aber auch deutlich länger sein. Toxisch-allergische Reaktionen treten typischerweise erst nach Reexposition auf (z. B. Halothan bei Mehrfachoperationen innerhalb kurzer Zeit).
Das Krankheitsbild kann ähnlich der Virushepatitis symptomarm bis hin zur fulminanten Hepatitis verlaufen. Vorherrschend sind Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Inappetenz oder Übelkeit, im weiteren Verlauf kann ein Ikterus auftreten. Bei der klinischen Untersuchung kann die Leber druckschmerzhaft, selten auch vergrößert, aber weich sein.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose wird durch Ausschluß anderer Lebererkrankungen gestellt. Daher ist bei akut auftretenden Lebererkrankungen eine detaillierte Medikamentenanamnese mit Auflistung der Einnahmedauer und deren Relation zum Auftreten der aktuellen Beschwerden notwendig. Laborchemisch dominiert die Aktivitätserhöhung der Transaminasen (GOT > GPT). Prognostisch wichtiger sind Zeichen der Einschränkung der hepatischen Syntheseleistung, die sich an einem erniedrigten Quickwert (bzw. verlängerte INR), verminderten hepatischen Gerinnungsfaktoren oder einem verminderten Albuminwert zeigen.

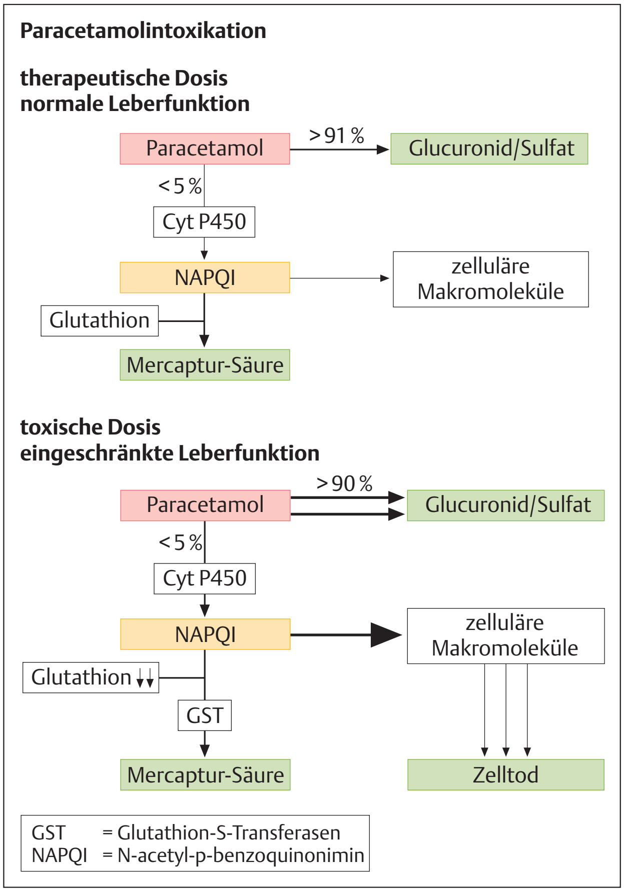


Abb. 3.134 Paracetamolintoxikation

Verlauf und Prognose

Nach Absetzen des verursachenden Medikaments erholt sich die Leber in 1–2 Wochen, selten ist der Verlauf – wie bei der Halothan-Hepatitis – protrahiert. Allerdings ist auch ein fulminantes Leberversagen möglich (s. Plus 3.65), dessen letalen Ausgang oft nur eine Lebertransplantation verhindern kann.
Die Mortalität der akuten medikamenteninduzierten Leberzellnekrose liegt bei bis zu 10%, bei fulminantem Verlauf bis zu 60%.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Eine vollständige Medikamentenanamnese der letzten Zeit ist unerläßlich. Gegebenenfalls müssen Hausärzte oder Familienangehörige befragt werden. Auf nichtverschreibungspflichtige oder nur intermittierend eingenommene Medikamente ist zu achten und auch gezielt nachzufragen. Bei Tablettenmischintoxikationen ist die Asservierung von Tablettenschachteln oft hilfreich, um die eingenommene Dosis abzuschätzen. Insbesondere bei nichtverschreibungspflichtigen Medikamenten sollte der Patient dezidiert auf mögliche Risiken hingewiesen bzw. die Höchstdosen besprochen werden (z. B. Paracetamol).

PLUS

3.65 Paracetamolintoxikation

Ursache ist meist die einmalige hochdosierte Einnahme von Paracetamol in suizidaler Absicht. Bei Dosen > 125 mg/kgKG ist mit einer Leberschädigung zu rechnen, bei > 300 mg/kg ist ein fulminantes Leberversagen möglich. Gleichzeitige oder chronische Einnahme von Alkohol oder, insbesondere von das Cytochrom-P450-System induzierenden Medikamenten (Analgetika, Antibiotika, Psychopharmaka), kann die Kapazität der Leber zur Neusynthese von protektivem Glutathion drastisch einschränken. Das gilt auch für vorbestehende Lebererkrankungen oder bei kataboler Stoffwechsellage (Fasten, Hungern, postoperativ, konsumierende Erkrankung) und für Patienten mit Nieren- oder kardiopulmonaler Insuffizienz. In diesen Situationen können bereits geringere Paracetamoldosen schwere Leberzellnekrosen verursachen.
In den ersten Stunden nach Einnahme können Übelkeit, Erbrechen, Tenesmen und Diarrhoen auftreten; typischerweise verschwinden diese Symptome wieder, und während der folgenden 12–24 Stunden kann es keinerlei klinische oder laborchemische Hinweise auf eine Leberschädigung geben. Allerdings werden in dieser Latenzperiode die toxischen Paracetamolmetaboliten gebildet, die zur akuten Leberzellnekrose führen. Die klinische Symptomatik beginnt erneut mit Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen; in schwereren Fällen kommen eine druckschmerzhafte Hepatomegalie, Ikterus und beginnende Enzephalopathie hinzu. Laborchemisch steigen die Transaminasen massiv an (> 9000 U/l). Das Leberversagen kann am 2. bis 6. Tag durch Hirnödem und Kreislaufschock zum Tode führen. Komplizierend kann ein akutes Nierenversagen hinzutreten.
Die Antidottherapie mit Acetylcystein in den ersten 12 Stunden nach Einnahme beeinflußt Mortalität und Morbidität: > 90 % der Patienten erholen sich vollständig. Das intravenöse Therapieschema nach Prescott beginnt mit 150 mg/kg in 200 ml 5 %iger Glukose (über 15 Minuten), anschließend 50 mg/kg in 500 ml 5 %iger Glukose (über 4 Stunden) und abschließend 100 mg/kg in 1000 ml 5 %iger Glukose (über 16 Stunden). Ein fulminantes Leberversagen endet häufig letal, es sei denn, eine Lebertransplantation ist möglich.

Arzneimittelbedingte allergische Hepatitis

Verursachende Medikamente
z. B. Amoxicillin-Clavulansäure, Phenobarbital, Phenytoin, Sulfonamide
Histologie
- Leberzellnekrosen
- Cholestase
- eosinophile Infiltrate oder Granulome

Dominierend ist ein allergisches Krankheitsbild mit Fieber, Hauteffloreszenzen, Lymphknotenschwellungen, Arthralgien, das nicht selten an eine Mononukleose erinnert. Dazu kommen Übelkeit, Erbrechen, Druckschmerzen im rechten Oberbauch, Pruritus. Werden die Medikamente nicht abgesetzt, kann sich ein schweres Erythema exsudativum multiforme entwickeln. Im Serum sind Transaminasen, alkalische Phosphatase und γ-GT erhöht, das Differentialblutbild zeigt eine Eosinophilie. Nach Absetzen der auslösenden Medika-

mente kommt es zu einer langsamen, sich gelegentlich über mehrere Wochen erstreckenden Rekonvaleszenz.

Arzneimittelbedingte intrahepatische Cholestase

Die arzneimittelbedingte intrahepatische Cholestase ähnelt klinisch dem Bild eines Verschlußikterus. Zwei Verlaufsformen lassen sich klinisch und histologisch unterscheiden: die hepatokanalikuläre und die kanalikuläre Cholestase.

Hepatokanalikuläre Cholestase (Phenothiazin-Typ)
Verursachende Medikamente
z.B. Captopril, Makrolid-Antibiotika (Erythromycin-Estolat), Nafcillin, Phenothiazine (Chlorpromazin), Phenylbutazon, Rifampicin, Sulfonamid-Derivate (Sulfonylharnstoffe, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Thyreostatika), trizyklische Antidepressiva, Valproinsäure

Histologie
- hepatokanalikuläre Cholestase (pericholangitische, vorwiegend mononukleäre Entzündungsreaktion mit einzelnen Leberzellnekrosen)
- Gallethromben

5 Wochen nach Behandlungsbeginn kommt es, ähnlich der allergischen Hepatitis, zu Fieber, Lymphadenopathie, Hauteffloreszenzen, Gelenkschmerzen und bei 50% der Betroffenen zu Pruritus. Bei klinischer Untersuchung fällt neben einem Ikterus eine mäßiggradige druckschmerzhafte Lebervergrößerung auf, im Serum ist die alkalische Phosphatase deutlich erhöht. Eine Eosinophilie läßt sich im Differentialblutbild bei 40–70% der Patienten nachweisen.

Kanalikuläre Cholestase (Östrogen-Typ)
Verursachende Medikamente
z.B. orale Kontrazeptiva (Östrogene, Gestagene), Anabolika (Methyltestosteron), C-17-alkylierte Steroide, Ciclosporin A
Histologie
- zentrale Gallethromben
- geringe hepatozelluläre Entzündungsreaktion (kanalikuläre, „blande“ Cholestase)

Das vorherrschende Symptom ist der Pruritus, der entweder kurz nach Behandlungsbeginn, aber auch später auftritt. Bei der körperlichen Untersuchung fällt neben dem Ikterus eine weiche Lebervergrößerung auf. Im Serum sind die alkalische Phosphatase und die Transaminasen leicht erhöht. Der Pruritus wird mit Colestyramin oder zusätzlich Antihistaminika behandelt. Nach Absetzen des auslösenden Medikaments kommt es innerhalb weniger Wochen zur Ausheilung; nach Chlorpromazin kann der Heilungsverlauf protrahiert sein. Massive Leberzellnekrosen oder schwere Verläufe sind nicht bekannt.

Arzneimittelbedingte chronische Leberschädigungen

Chronische Leberschäden entstehen entweder durch andauernde Einnahme hepatotoxischer Medikamente oder durch Medikamente mit sehr langer Halbwertszeit (s. Tab. 3.109). Die Initiierung eines sich selbst unterhaltenden hepatotoxischen Prozesses durch Medikamente ist nicht bekannt.

Histologie
- chronische Hepatitis
- granulomatöse Reaktion
- Fettleber
- ähnlich einer alkoholischen Leberschädigung mit großtropfiger Leberverfettung oder Fettleberhepatitis
- feintropfige Leberverfettung

Arzneimittelbedingte vaskuläre Leberschädigungen

Das Gefäßsystem der Leber kann durch Medikamente pathogenetisch ganz unterschiedlich geschädigt werden und so die Ursache von Leberfunktionsstörungen sein (s. Tab. 3.110).

Arzneimittelbedingte Lebertumoren

Anabole und kontrazeptive Steroide können die Entstehung und das Wachstum lebereigener Tumoren begünstigen.

Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)
Die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) ist eine meist solitäre, 1–5 cm große, rundliche Läsion der Leber (siehe Beitrag Benigne Lebertumoren).

Leberzelladenome
Bei mehrjähriger Einnahme kontrazeptiver Steroide ist mit einer Inzidenz von 0,5–2% zu rechnen. Sie werden auch bei therapeutischer oder nichtindizierter („Doping“) Einnahme androgener/anaboler Steroide beobachtet.
Hormoninduzierte Leberzelladenome bilden sich nach Absetzen der Therapie häufig zurück. Einzelne Hinweise auf maligne Transformation solcher Adenome lassen sonographische Verlaufskontrollen sinnvoll erscheinen (siehe Beitrag Benigne Lebertumoren).

Maligne Lebertumoren
Hepatozelluläre Karzinome sowie die seltenen hepatischen Angiosarkome können durch kontrazeptive sowie anabole Steroide begünstigt werden. Einzelfallberichte zeigen einen Zusammenhang mit Anabolikaeinnahme bei Leistungssportlern und Bodybuildern und dokumentieren das Auftreten eines Leberzellkarzinoms bei Methotrexat-induzierter Leberfibrose sowie ein cholangioläres Karzinom bei Therapie mit α-Methyldopa.

Tab. 3.109 **Arzneimittelbedingte chronische Leberschädigungen**

Histologisches Bild	Verursachende Medikamente	Klinisches Bild	Laborparameter	Verlauf nach Absetzen des auslösenden Medikamentes
Chronische Hepatitis	Amiodaron, Dantrolen, INH, Methyldopa, Nitrofurantoin, Paracetamol, Phenytoin, Propylthiouracil, Salicylate, Sulfonamide, Trazodon	häufig symptomarm, wie chronisch-aktive Virushepatitis, selten Übergang in Zirrhose	Transaminasen ↑	Besserung innerhalb weniger Wochen
Biliäre Zirrhose	Chlorpromazin	prolongierte Cholestase, Pruritus	AMA negativ	bis zu 12 Monaten
Granulomatöse Hepatitis	Allopurinol, Acetylsalicylsäure, Carbamazepin, Cephalexin, Diazepam, Diltiazem, Halothan, Hydralazin, INH, Methyldopa, Metolazon, Nitrofurantoin, Oxyphenbutazon, Penicillin, Phenytoin, Procainamid, Procarbazin, Chinidin, Sulfonamide, Sulfonylharnstoffe, Trichlormethiazid	subfebrile Temperaturen, chronische Müdigkeit, selten Ikterus	leicht erhöhte Leberenzyme	1 bis 2 Wochen
grobtropfige Leberverfettung	Kortikosteroide	symptomarm	unverändert	komplette Rückbildung
alkoholische Hepatitis	Amiodaron	Hepatomegalie	Transaminasen (↑)	Restitution nach Monaten, selten Übergang in mikronoduläre Zirrhose
feintropfige Leberverfettung	Didanosin, hochdosierte intravenöse Tetrazyclingabe, Valproinsäure, Zidovudin	Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit	Transaminasen (↑) bis (↑↑) Cholestaseparameter (↑)	2–4 Wochen
Leberfibrose/Zirrhose	Methotrexat, α-Methyldopa, Vitamin A, Azathioprin	kaum spezifische Symptome: „stumme“ Fibrose/Zirrhose		keine Rückbildung möglich

Tab. 3.110 **Arzneimittelbedingte vaskuläre Leberschädigungen**

Form der Leberschädigung	Auslösende Ursache	Besonderheiten
schämische Leberschädigung	Anaphylaxie, Antihypertonika, Kokain, Heroin, „Ecstasy“	Auslösende Kreislaufhypotension geht der Manifestation der Leberschädigung um Tage voraus
Lebervenenthrombose, Pfortaderthrombose, Leberinfarkt	Kontrazeptiva	Manifestierung eines thrombophilen Grundleidens
Veno-okklusive Erkrankung (Endophlebitis hepatica obliterans)	Zytostatika (Polychemotherapie und kombinierte Radio-Chemotherapie) Pyrrolizidin-Alkaloide (jamaikanischer „bush tea“)	Plötzlicher Beginn mit schmerzhafter Leververgrößerung, Ikterus, Aszites und progredientem Leberversagen trotz Absetzen der auslösenden Medikamente
Fokale sinusoidale Dilatation und Peliosis hepatis	Anabole und androgene Steroide, kontrazeptive Steroide, Azathioprin, Hydroxyharnstoff	Oft asymptomatisch, Hepatomegalie und Leberfunktionsstörung möglich, selten intraperitoneale Hämorrhagie nach Ruptur, selten portale Hypertension

Schädigung durch Mykotoxine

Auf einen Blick

Synonym: Knollenblätterpilzvergiftung
englisch: amanita phalloides intoxication, amanita poisoning, mushroom poisoning

Der Verzehr von grünen (Amanita phalloides) oder weißen Knollenblätterpilzen (Amanita verna und Amanita virosa) sowie von Nadelholzschüpplingen (Galerina marginata) führt zum Bild der überwiegend akzidentiell verursachten Knollenblätterpilzvergiftung. In Mitteleuropa wachsen die Pilze während der Monate Juli bis Oktober.

- Erkrankungsgipfel im Spätsommer
- Amanitine hemmen die DNA-abhängige RNA-Polymerase II und damit die Proteinbiosynthese
- dreiphasiger Verlauf der Vergiftung
  - gastroenteritische Phase mit heftigem Erbrechen und wäßrigen Diarrhoen
  - trügerische Phase mit kurzdauernder Besserung
  - hepatorenale Phase mit fulminantem Leberversagen und akutem Nierenversagen
- Unterbrechung des enterohepatischen Toxinkreislaufs durch Aktivkohle, hochdosiertes Penicillin G und Silibinin zur Hemmung der Giftaufnahme in die Zellen
- Letalität >25%
- bei Überleben unvollständige Ausheilung unter dem Bild einer chronisch aktiven Hepatitis

Grundlagen

Pathophysiologie

Verantwortlich für die Toxizität sind hitzestabile zyklische Oktapeptide, die Amatoxine oder Amanitine. Bei Verzehr von 1–3 Knollenblätterpilzen ist die letale Dosis von 10 mg (0,1–0,3 mg/kgKG) an Amatoxinen erreicht.
Amanitine binden im Zellkern spezifisch an die DNA-abhängige RNA-Polymerase II, wodurch die Bildung von mRNA und damit die Proteinsynthese gehemmt wird. Diese eigentliche Giftwirkung erfolgt bereits innerhalb der ersten Stunden nach Ingestion und Resorption der Pilze. Die Ausscheidung des Toxins erfolgt zu 40% über die Nieren; 60% werden biliär ausgeschieden und über den enterohepatischen Kreislauf zur Leber zurücktransportiert. Im Plasma läßt sich das Toxin nur 36–48 Stunden nachweisen, im Urin maximal 96 Stunden. Die Prognose hängt von der Dauer der Toxinwirkung auf die Leber ab.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Knollenblätterpilzvergiftung verläuft in 3 Phasen, wobei die 1. Phase von der Toxinwirkung auf das Darmepithel geprägt ist und die 3. Phase die Toxinwirkung auf die Leberzellen widerspiegelt, die aufgrund des langsamen Zellmetabolismus erst verzögert zum Tragen kommt.

Gastroenteritische Phase
6–24 Stunden nach der Pilzmahlzeit kommt es zu Tenesmen, heftigem Erbrechen und wäßrigen Diarrhoen. Exsikkosebedingt kann es zu Kreislaufhypotonie und Volumenmangelschock kommen; Abklingen nach 24–36 Stunden.

Trügerische Phase
Kurzdauernde Besserung für ein bis zwei Tage bei gleichzeitigem Transaminasenanstieg.

Hepatorenale Phase
Am 3.–4. Tag nach der Pilzmahlzeit kommen die Schädigungen an Leber und Nieren zum Tragen: fulminantes Leberversagen mit Ikterus, Lerberzellzerfall, Blutungsneigung, Enzephalopathie und schießlich Leberkoma. Die Nekrose der Nierentubuli bedingt ein akutes Nierenversagen.

Diagnostisches Vorgehen

Die Nahrungsanamnese ist bei Knollenblätterpilzvergiftungen der prognostisch entscheidendste Faktor. Auf Grund der raschen Toxinwirkung kann ein letaler Ausgang nur durch eine möglichst frühzeitige Therapie vermieden werden. Jeder Patient, der sich im Spätsommer mit unklarer Gastroenteritis vorstellt, sollte diesbezüglich befragt werden. Ist tatsächlich eine Pilzmahlzeit in den letzten 24 Stunden eingenommen worden, sollte unverzüglich mit einer polypragmatischen Therapie zur Toxinelimination begonnen werden.

Diagnostisch wertvolle Hinweise

Eine Begutachtung der Reste der Pilzmahlzeit durch einen Pilzexperten kann für die Diagnose hilfreich sein. Zur Sicherung sollten Reste der Mahlzeit sowie Magensaft, Urin und Blut zur toxikologischen Untersuchung auf Amanitine asserviert werden. Differentialdiagnose:

- Fettleber bei infektiöser Gastroenteritis
- Lebensmittelvergiftungen durch Bakterientoxine
- intestinale Ischämien

Therapie

Allgemeine Maßnahmen

Initiale Maßnahme ist die ausreichende Elektrolyt- und Flüssigkeitssubstitution. Das therapeutische Prinzip besteht in einer Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs

- Magenspülung
- Instillation von 50 g Aktivkohle, während der ersten 3 Tage alle 4 Stunden

Eine frühe Hämoperfusionsbehandlung kann freie Toxine aus dem Plasma entfernen, hat aber wegen des großen Verteilungvolumens der Toxine einen eher geringen Effekt.

Medikamentöse Behandlung

Zu empfehlen ist eine hochdosierte Penicillin-G-Behandlung (1 Mega IU/kg/d als Dauerinfusion), wodurch die Aufnahme von Amanitin in die Leberzelle behindert sowie die renale Elimination gefördert werden soll. Silibinin (Legalon SIL: 20–50 mg/kg/d in 4 Infusionen von je 2 h Dauer) soll ebenfalls die Toxinaufnahme in die Leberzelle behindern und zusätzlich den enterohepatischen Kreislauf unterbrechen. Bei Zeichen des progredienten Leberausfalls (Bilirubinanstieg, Abfall des Quickwertes, Gerinnungsstörung) mit drohendem Leberversagen ist entsprechend der Therapie bei fulminantem Leberversagen (s. dort) vorzugehen. Da relativ stabile Verläufe über eine Woche plötzlich in ein fulminantes Leberversagen übergehen können, sollten die Patient rechtzeitig in ein Lebertransplantationszentrum verlegt werden, wenn sich die Leberfunktion über länger als 72 Stunden verschlechtert.

Verlauf und Prognose

Trotz Ausschöpfung aller therapeutischen Optionen liegt die Letalität bei >25%. In ca. 20% der Fälle kommt es zu einer unvollständigen Ausheilung mit persistierend erhöhten Transaminasen. Histologisch charakteristisch ist das Bild einer chronisch aktiven Hepatitis, wobei der Nachweis von Antikörpern gegen glatte Muskulatur (SMA-AK) bei ca. 80% dieser Patienten die Initiierung einer Autoimmunreaktion vermuten läßt.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Da die frühzeitige Therapie der entscheidende prognostische Faktor ist, sollte bei der Verdachtsdiagnose einer unklaren Gastroenteritis in den Sommermonaten auf jeden Fall nach Pilzmahlzeiten gefragt werden. Auch außerhalb der Wachstumsperiode der Pilze kann es selten durch Ingestion getrockneter Pilze zur Intoxikation kommen. Unbedingt sollte erfragt werden, ob noch andere Personen dieselbe Pilzmahlzeit eingenommen haben.

Leberschädigung durch halogenierte Kohlenwasserstoffe

Auf einen Blick

Akute Vergiftungen durch halogenierte Kohlenwasserstoffe (s. Tab. 3.111) sind selten und meist die Folge betrieblicher Unfälle, suizidaler Absicht oder versehentlicher Ingestion. Die Substanzen bilden keine einheitliche toxikologische Gruppe, ihre leberschädigende Wirkung ist unterschiedlich und von der Abatmungsgeschwindigkeit, der Bildung und dem Ausmaß toxischer Metabolite abhängig.

Starke Lebergifte, z. B. Tetrachlorkohlenstoff
- Gefahr eines akuten Leberversagens
- initial meist ausgeprägte neurologische Symptomatik
- entscheidend für die Prognose ist das gleichzeitige Auftreten eines Nierenversagens mit einer Letalität bis zu 25%

Schwache Lebergifte, z. B. Tetrachloräthylen
- geringe reversible hepatotoxische Reaktion
- vor allem zentralnervöse und narkotisierende Symptomatik

Tab. 3.111 **Halogenierte Kohlenwasserstoffe**

starke Lebergifte
– Tetrachlorkohlenstoff (CCl_4)
– 1,1,2.2- Tetrachlorethan ($Cl_2HC\text{-}CHCl_2$)
– 1,1,2-Trichlorethan ($Cl_2HC\text{-}CH_2Cl$)
– Chloroform (Trichlormethan $CHCl_3$)
– 1,2-Dichlorethan ($ClH_2C\text{-}CH_2Cl$)
schwache Lebergifte
– Trichloräthylen ($Cl_2C{=}CHCl$)
– Tetrachloräthylen ($Cl_2C{=}CCl2$)
– 1,1,1-Trichlorethan (Methylchloroform $Cl_3C\text{-}CH_3$)
– Dichlormethan (Methylenchlorid, CH_2Cl_2)

Intoxikation durch starke Lebergifte

Tetrachlorkohlenstoff ist die am besten untersuchte Substanz in der Gruppe der halogenierten Kohlenwasserstoffe. CCl_4 wurde als nichtbrennbares Lösungs- und Reinigungsmittel, als Feuerlöschmittel zum Löschen von Benzinbränden und als Wurmmittel verwendet. Bei der Synthese der FCKW fällt es als Zwischenprodukt an.
Die akute Intoxikation erfolgt durch Inhalation oder Ingestion. Neben der Leber sind vor allem Gehirn und Nieren betroffen. An der Leber schädigt CCl_4 direkt die Membranen mit der Folge einer erhöhten Permeabilität, zum anderen wird CCl_4 durch das Cytochrom-P450-System zu freien CCl_3-Radikalen metabolisiert, die durch Reaktion mit ungesättigten Fettsäuren eine Kaskade weiterer Radikale freisetzen, wodurch die Zellen geschädigt werden. Da diese Reaktion von der Konzentration der Cytochrom-P450-Enzyme abhängt, entstehen die Nekrosen vornehmlich zentrilobulär. Alkohol sowie Induktoren der Cytochrom-P450-Enzyme (z. B. Barbiturate) führen zu gesteigerter Toxizität.

Symptomatik

Innerhalb von Minuten bis Stunden nach Einnahme treten neurologische Störungen auf (Verwirrtheit, Sehstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen, selten Koma). In den ersten 24 Stunden stehen gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, u. U. auch Hämatemesis und Durchfälle) im Vordergrund, die Leberzellnekrosen treten nach 24–48 h auf (rasch progredienter Ikterus, Hepatomegalie und hämorrhagische Diathese). In schweren Fällen kann ein hepatisches Koma folgen. Parallel kann ein oligurisches akutes Nierenversagen auf dem Boden von Tubulusnekrosen bestehen und den Verlauf entscheidend beeinflussen. Da halogenierte Kohlenwasserstoffe das Myokard gegenüber Katecholaminen sensibili-

sieren, kommen (u. U. auch maligne) Herzrhythmusstörungen vor.

Diagnostisches Vorgehen

Laborchemisch imponiert ab dem 2.–5. Tag ein extremer Anstieg der Transaminasen auf Werte von 7000–10 000 U/l sowie ein Abfall der hepatischen Gerinnungsfaktoren. Harnstoff und Kreatininwerte steigen kontinuierlich bis zur Azotämie an.

Therapeutisches Vorgehen

Bei akuter Ingestion erfolgt eine Magenspülung mit Instillation von Aktivkohle. Zur Passagebeschleunigung wird eine orthograde Darmlavage angeschlossen. Die Abatmung wird durch eine Hyperventilationsbehandlung, entweder am Respirator oder durch Beimengung von CO_2 zur Einatemluft, beschleunigt. Die weitere Therapie folgt den Notwendigkeiten bei Entwicklung eines Leber- oder Nierenversagens (siehe dort).

Verlauf und Prognose

Die Letalität liegt bei 10–25 %, wobei ¾ dieser Todesfälle auf kombiniertes Leber- und Nierenversagen zurückgehen und ¼ auf fulminantes Leberversagen. Wird die akute Phase überlebt, erfolgt meist eine komplette Restitution. Leberzirrhosen oder Neoplasien, wie im Tierexperiment beobachtet, kommen beim Menschen nicht vor.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Risikogruppen sind Chemiearbeiter, Chemielaboranten und medizinisch-technische Angestellte, die Umgang mit Lösungs- oder industriellen Reinigungmittel älteren Datums oder Chemikalien zur chemischen Synthese haben. Gegebenenfalls ist das berufliche Umfeld über eine Fremdanamnese zu erfragen.

Intoxikation durch schwache Lebergifte

Hepatotoxische Reaktionen treten gegenüber zentralnervösen und narkotisierenden Effekten ganz in den Hintergrund. Tetrachloräthylen (Per) führt bei chronischer Exposition zu reversiblen Erhöhungen der γ-GT. Trichloräthylen kann bei wiederholtem inhalativem Mißbrauch (Schnüffelsucht) zu manifester Leber- und Nierenschädigung (ähnlich Tetrachlorkohlenstoff) führen; eine Leberfibrose kann auch nach Beendigung des Mißbrauchs fortbestehen.

SERVICE Toxische Leberschädigungen

Literatur

Häussinger D: Leberschäden durch Alkohol. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg). Hepatologie. Urban & Schwarzenberg, München (1995) 463–480

Henschle D: Wichtige Gifte und Vergiftungen. In: Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftsverlag, München (1997) 724–843

Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 333 (1995) 1118–1127

Lieber CS: Medical disorders of alcoholism. N Engl J Med 333 (1995) 1058–1065

Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ et al.: Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. Gastroenterology 110 (1996) 1847–1853

Scheurlen C, Spannbrucker N, Spengler U et al.: Amanita phalloides intoxications in a family of russian immigrants. Case report and review of the literature with a focus on orthotopic liver transplantation. Z Gastroenterologie 32 (1994) 399–404

Sherlock S, Dooley J: Alcohol and the liver. Drugs and the liver. In: Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Sciences, Oxford 1997

Keywords

alcoholic cirrhosis, alcoholic fatty liver, alcoholic hepatitis, alcoholic liver disease, amanita phalloides intoxication, amanita poisoning, drug-induced hepatotoxicity, drug-induced liver injury, hepatic adverse drug reaction, mushroom poisoning

3.12.7 Fettleber

Edmund Purucker und Siegfried Matern

Auf einen Blick

Synonym: Leberverfettung, Steatosis hepatis
englisch: fatty liver

Charakteristisch für die Fettleber ist eine Erhöhung des Fettgehalts im Zytoplasma durch tröpfchenförmige Ablagerungen von Triglyzeriden. Von Leberverfettung spricht man, wenn im histologischen Schnitt > 50 % der Hepatozyten betroffen sind. Die Fettleber ist in der Regel kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern eine Folge anderer Leberschädigungen. Ursachen siehe Tabelle 3.112.

- am häufigsten ist eine großtropfige Verfettung durch Alkohol, Überalimentation, Typ-II-Diabetes, Proteinmangelernährung, konsumierende Erkrankungen, Malabsorption, Hyperkortisolismus, kryptogen
- die feintropfige Verfettung ist seltener und tritt bei akuter Schwangerschaftsfettleber, beim Reye-Syndrom, bei Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel oder medikamentös-toxisch auf
- die Fettleber zeigt (Ausnahme: alkoholische Fettleber) einen unkomplizierten Verlauf, im allgemeinen ist der Übergang in eine Fettleberhepatitis oder eine Zirrhose sehr selten
- die Therapie besteht in einer Beeinflussung der auslösenden Ursache
- bei akuter Schwangerschaftsfettleber ist eine rasche Entbindung indiziert

Tab. 3.112 **Leberverfettung – Ursachen**

großtropfige Verfettung
- chronischer Alkoholkonsum (s. Beitrag: Leberschädigung durch Alkohol)
- Übergewicht
- Typ II Diabetes mellitus
- Mangelernährung
  - prolongiertes Fasten
  - proteinarme Ernährung (Kwashiorkor)
- konsumierende Erkrankungen mit Kachexie
- chronische Erkrankung mit Malabsorption
  - chronisch-entzündliche Darmkrankheiten
  - Sprue
  - chronische Pankreatitis
- langdauernde parenterale Ernährung
- Hyperkortisolismus
  - endogen (Cushing Syndrom)
  - höherdosierte Kortikoidmedikation
- „kryptogene" Fettleber
- Medikamente (s. Beitrag: Leberschädigung durch Arzneimittel)
- Vitamin-A-Überdosierung
- Cholinesterasemangel
- Abetalipoproteinämie
- Morbus Wilson
- Hämochromatose

kleintropfige Verfettung (seltener)
- akute Schwangerschaftsfettleber
- Reye-Syndrom
- Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
- medikamentös-toxische Reaktionen (Valproinsäure, hochdosierte Tetrazykline i.v., Didanosin, Zidovudin)

Großtropfige Leberverfettung

Grundlagen

Epidemiologie

Bei regelmäßigem Alkoholkonsum ist in > 90% der Fälle der Fettanteil in der Leber erhöht; bei > ⅓ der älter als 40jährigen besteht eine Adipositas, mindestens 60% davon weisen eine Leberzellverfettung auf. Die Hälfte aller Typ-II-Diabetiker hat eine Leberverfettung, Typ-I-Diabetiker nur in 5%.

Ätiologie

Bis zu 5% der Patienten mit Fettleber sind ätiologisch unklar („kryptogene" Fettleber). Verschiedene Medikamente (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika) führen ausschließlich oder in Kombination mit entzündlichen oder cholestatischen Veränderungen zur Leberverfettung.

Pathogenese

Zur Ablagerung von Triglyzeriden in der Leber kommt es durch eine Störung des hepatischen Fettstoffwechsels; im einzelnen können verändert sein:
- gesteigerte Aufnahme von Fettsäuren in die Leber
  Ursachen: Lipolyse im Fettgewebe durch Alkohol, relativer Insulinmangel oder Eiweißmangel, erhöhtes externes Angebot bei Überernährung
- gesteigerte Synthese von Triglyzeriden
  Ursache: verstärkte Liponeogenese bei erhöhtem Kohlenhydratangebot oder durch Alkohol
- verminderter Abtransport freier Fettsäuren durch VLDL
  Ursachen: Störung der Lipoproteinsynthese bei Proteinmangel, Membranschädigung oder Mikrotubulischädigung durch Toxine oder Alkohol
- verminderter hepatischer Abbau
  Ursache: β-Oxidation durch Alkohol

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Solange die Leber nicht wesentlich vergrößert ist, sind die Patienten meist symptomfrei. Mit zunehmender Hepatomegalie werden häufiger uncharakteristische abdominelle Beschwerden (Druckgefühl, Meteorismus, Völlegefühl) beklagt. Selten bestehen stärkere Schmerzen im rechten Oberbauch.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnestisch läßt sich meist eine der Ursachen erfragen. Bei der klinischen Untersuchung zeigt sich eine vergrößerte Leber mit stumpfem Leberrand und meist weicher Konsistenz. Eine Splenomegalie besteht nicht. Ein Palmarerythem sowie Spider naevi können vorhanden sein.
Die Transaminasen können bis zum 4fachen der Norm ansteigen, meist sind γ-GT oder alkalische Phosphatase allein erhöht (vor allem bei alkoholischer Genese). Sonographisch zeigt die Leber im Vergleich zur Nierenrinde ein diffus-echoreicheres Parenchymmuster. In unklaren Fällen oder bei weiterbestehender Fettleber trotz der Beeinflussung möglicher Ursachen empfiehlt sich die Leberbiopsie zur Diagnosesicherung (s. Abb. 3.135).

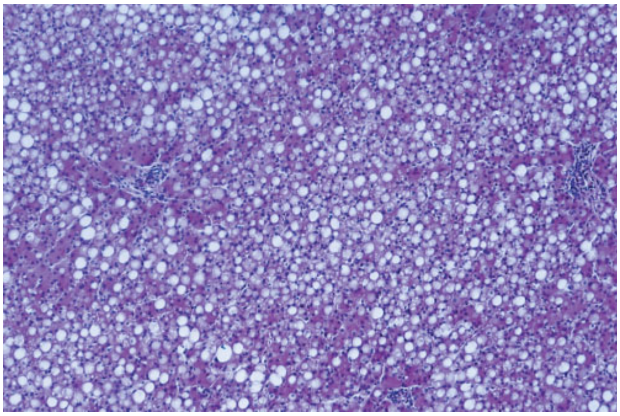


Abb. 3.135 Großtropfige Leberverfettung (Histologie)

Therapie

Die Therapie richtet sich nach der auslösenden Grundkrankheit. Alkoholkarenz führt in wenigen Wochen zur vollständigen Rückbildung der Verfettung. Bei Übergewicht ist eine langsame Gewichtsnormalisierung anzustreben, denn rascher Gewichtsverlust durch Hungerkuren führt durch extrahepatische Lipolyse zum Anfall hoher Konzentrationen freier Fettsäuren. Diese können durch ihre Detergenzienwirkung sowie über die Verstärkung der Lipidperoxidation zu Membranschäden führen. Deshalb ist von drastischen Diäten abzuraten, nicht zuletzt deshalb, weil damit nur selten ein dauerhafter Erfolg erzielt wird.
Beim Typ-II-Diabetiker zielt die Therapie auf eine verringerte Insulinresistenz durch Gewichtsreduktion und erhöhte körperliche Aktivität. Bei motivierten Patienten kommt es zu einem zügigen Rückgang der durch den relativen Insulinmangel bedingten extrahepatischen Lipolyse und damit auch zu einer Rückbildung der Leberzellverfettung.

Verlauf und Prognose

Der Verlauf der Fettleber ist meist unkompliziert; ein Übergang zu Fibrose oder Zirrhose ist selten (Ausnahme: alkoholische Fettleber). Eine Fettansammlung in der Leber allein führt nicht zu Fibrose oder Zirrhose, weil die Triglyzeride inert sind. Es müssen daher zur Fetteinlagerung aufgrund einer Über- oder Mangelernährung zusätzliche leberschädigende Faktoren hinzutreten, um eine fortschreitende Lebererkrankung initiieren zu können. Von der alkoholischen Fettleber ist bekannt, daß sie bei fortgesetztem Alkoholkonsum in eine Fettleberhepatitis und eine Zirrhose übergehen kann.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bezüglich der alkoholischen Fettleber: vgl. Abschnitt alkoholbedingte Leberschädigungen.
Hinsichtlich Häufigkeit der nichtalkoholischen Leberverfettung steht die Verfettung bei Überernährung und Diabetes mellitus Typ II ganz im Vordergrund. Daher ist mit den Patienten eine strukturierte Ernährungsberatung mit dem Ziel der Eß-Verhaltensänderung und langfristiger und dauerhafter Ernährungsumstellung und Gewichtsreduktion anzustreben.

Feintropfige Leberverfettung

Synonym: fettige Degeneration

Die Pathogenese der läppchenzentralen Infiltration der Hepatozyten mit feinsten Fetttröpfchen ist im einzelnen nicht bekannt. Es scheint aber zu einer Störung des Lipidmetabolismus und der mitochondrialen Funktionen zu kommen. Ursachen siehe Tabelle 3.112.

Schwangerschaftsfettleber

Das Vollbild der akuten Schwangerschaftsfettleber ist selten (1 : 1000000 Geburten), abortive Formen scheinen häufiger aufzutreten (1 : 13000 Geburten). Die akute Schwangerschaftsfettleber tritt ausschließlich gegen Ende der Schwangerschaft im 3. Trimenon auf.
Bei ca. 20% der Patientinnen besteht eine Präeklampsie mit Hypertonie, Proteinurie und Ödemen. Die ersten Symptome sind unspezifisch (Übelkeit, Abgeschlagenheit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen). Nach etwa einer Woche zeigt sich eine Leberschädigung mit Ikterus, Blutungsneigung und Zeichen einer Enzephalopathie.
Die Leber ist stets klein und kaum zu tasten. Laborchemisch bestehen Leukozytose sowie Zeichen einer Verbrauchskoagulopathie mit erniedrigten Thrombozyten und verminderten Gerinnungsfaktoren. Die Transaminasen sind bis etwa 300 U/l erhöht, es besteht eine deutliche Hyperbilirubinämie, in 25% der Fälle tritt eine Hypoglykämie auf. Ein Anstieg der Harnsäure im Serum ist häufig und wird als Vorzeichen einer tubulären Nierenfunktionsstörung gewertet, die bis zum akuten Nierenversagen fortschreiten kann.
Die Therapie besteht in der schnellstmöglichen Entbindung. Danach erholen sich die Leberfunktionen innerhalb weniger Wochen. Die mütterliche Mortalität liegt bei etwa 15%, die kindliche Mortalität bei 35%. Das Wiederauftreten einer akuten Schwangerschaftsfettleber in einer erneuten Schwangerschaft ist bisher nicht bekannt.

Reye-Syndrom

Das Reye-Syndrom tritt hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen und selten bei Erwachsenen auf. Die Erkrankung beginnt typischerweise im Anschluß an eine Virusgrippe oder eine Windpockenerkrankung. Im Vordergrund stehen starke Übelkeit und heftiges Erbrechen. Das Risiko, ein Reye-Syndrom zu entwickeln, wird durch Einnahme von Acetylsalicylsäure während der viralen Erkrankung um den Faktor 10–15 erhöht.
Charakteristisch sind zentralnervöse Störungen im Sinne einer Enzephalopathie (leichte Desorientiertheit und Lethargie bis hin zum Dezerebrationskoma durch massives Hirnödem) sowie eine rasch progrediente Lebervergrößerung und laborchemische Zeichen der schweren Leberzellschädigung (Erhöhung der Transaminasen, Abfall der Gerinnungsparameter). Innerhalb kurzer Zeit kann sich ein akutes Leberversagen ausbilden.
Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Die Behandlung entspricht der des akuten Leberversagens und der frühzeitigen Maßnahmen gegen das Hirnödem. Die Letalität beträgt 25–50%.

SERVICE Fettleber

Literatur

Maier KP: Hepatopathien in der Schwangerschaft. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg): Hepatologie. Urban & Schwarzenberg, München (1995) 627–634

Sherlock S, Dooley J: Nutritional and metabolic liver disease. In: Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Sciences, Oxford (1997) 427–453

Keywords

fatty liver, nutritional disease, metabolic disease, alcoholic fatty liver, fatty liver in pregnancy

3.12.8 Amyloidose der Leber

Edmund Purucker und Siegfried Matern

englisch: amyloidosis

Die Amyloidose entsteht durch Ablagerung unverzweigter Proteinfibrillen in den Geweben. Eine hepatische Beteiligung bei generalisierter Amyloidose ist häufig, eine klinisch bedeutende Beeinträchtigung der Leberfunktion selten. Therapie- und prognosebestimmend sind Nieren- und Herzbeteiligung.
Die mit ausgeprägter aufsteigender Polyneuropathie einhergehende Amyloidose vom Transthyretin-Typ kann durch Lebertransplantation gestoppt werden.

Grundlagen

Ätiologie

Bei der generalisierten Amyloidose besteht in der Hälfte der Fälle eine hepatische Mitbeteiligung. Die häufigste generalisierte Form ist die primäre Amyloidose (ca. 50%), die durch Ablagerungen von Immunglobulinleichtketten, den sogenannten Amyloid-L-Proteinen (AL), entsteht.
Die sekundären Amyloidosen (AA-Typ, ca. 10%) treten bei langdauernden entzündlichen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der Osteomyelitis, der Tuberkulose, dem Morbus Crohn, bei Colitis ulcerosa, i.v.-Drogenabusus und AIDS auf.
Sehr selten sind verschiedene Formen der familiären Amyloidose, die sich durch das jeweilig ursächliche Vorläuferprotein unterscheiden (z.B. Transthyretin-Typ, TTR).

Pathogenese

Die primäre Amyloidose (ca. 50%) entsteht durch Ablagerungen von Immunglobulinleichtketten, den sog. Amyloid-L-Proteinen (AL). Dieses AL-Protein wird auch bei der Myelom-assoziierten Amyloidose (ca. 25%) gefunden. Bei den sekundären Amyloidosen finden sich Proteinfibrillen, die durch den Abbau eines Akutphaseproteins entstehen und als Amyloid-A-Protein (AA) bezeichnet werden. Bei der familiären Amyloidpolyneuropathie (TTR-Typ) findet sich das in der Leber produzierte Transthyretin als amyloidogenes Protein. Dieses wird in Nerven und autonomen Ganglien abgelagert und führt so zu einer schweren aufsteigenden Polyneuropathie.
Histologisch lassen sich in der Leber 3 Typen von Ablagerungen unterscheiden (s. Abb. 3.136):
- intralobuläre Ablagerung im Disse-Raum und in den Sinusoiden mit Verdrängung der normalen Leberzellen
- perivaskuläre Ablagerungen mit nur geringen Verdrängungserscheinungen
- Kombination von intralobulären und perivaskulären Ablagerungen



Abb. 3.136 Amyloidose der Leber (Histologie)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Patienten mit Amyloidose klagen über
- Abgeschlagenheit
- Schwäche
- Gewichtsverlust
- Belastungsdyspnoe
- periphere oder generalisierte Ödeme
- aufsteigende Polyneuropathie
- spontane Leberblutungen (selten)

Richtungweisende Symptome hinsichtlich einer Leberbeteiligung sind selten; gelegentlich besteht ein Ikterus.

Diagnostisches Vorgehen

Bei der klinischen Untersuchung kann eine Lebervergrößerung auffallen; in Ausnahmefällen ist Aszites infolge einer portalen Hypertension zu beobachten.
Laborchemisch findet sich in der Hälfte der Fälle eine leichte Erhöhung der alkalischen Phosphatase, seltener des Bilirubins. Schwere cholestatische Verlaufsformen im Spätstadium gibt es kaum. Die Transaminasen sind meist unauffällig, Gerinnungsstörungen mit erniedrigtem Quick-Wert häufig. Durch Anlagerung an das Amyloidprotein kann es zu einer selektiven Verminderung des Faktors X kommen.
Die histologische Untersuchung einer Rektumbiopsie sichert die Diagnose. Eine Leberbeteiligung kann durch Leberbiopsie festgestellt werden. Eine erhöhte Blutungsgefahr scheint neueren Untersuchungen zufolge hierbei nicht zu bestehen. Im Computertomogramm der Leber fällt die Amyloidose durch eine verminderte Kontrastmittelaufnahme auf.

Therapie und Prognose

Eine spezifische Therapie der Amyloidose gibt es nicht. Therapie und Prognose sind abhängig von den im Vordergrund stehenden Organschäden (Herzinsuffizienz, Nierenversagen, hämatologische Auswirkungen eines multiplen Myeloms). Sekundäre Amyloidosen können durch Behandlung des zugrundeliegenden entzündlichen Prozesses zum Stillstand kommen. Bei überwiegendem Leberbefall wurde in Einzelfällen eine erfolgreiche Lebertransplantation durchgeführt. Wichtig ist, daß die *ohne* Leberbeteiligung einhergehende familiäre Amyloidpolyneuropathie (FAP) durch Lebertransplantation zum Stillstand gebracht werden kann.

SERVICE Amyloidose der Leber

Literatur

Skinner L, Lewis WD, Jones LA et al.: Liver transplantation as a treatment for familial amyloidotic polyneuropathy. Ann Intern Med 120 (1994) 133–139

Harrison RF, Hawkins PN, Roche WR et al.: Fragile liver and massive hepatic hemorrhage due to hereditary amyloidosis. Gut 38 (1996) 151–156

Sherlock S, Dooley J: Hepatic amyloidosis. In: Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Sciences, Oxford (1997) 442–445

Keywords

hepatic amyloidosis, transplantation for amyloidosis

3.12.9 Parasitosen

Edmund Purucker und Siegfried Matern

Auf einen Blick

englisch: parasitic diseases of the liver

Protozoen (Amöben, Erreger der Malaria oder der Leishmaniose) oder Würmer (Pärchenegel, Leberegel, Echinokokkus, Fadenwürmer) können sich im Leberparenchym, in den Portalgefäßen oder in den Gallengängen ansiedeln und Infektionen hervorrufen.

- diagnostischer Leitbefund ist eine Eosinophilie
- Erregernachweis entweder durch Eier im Stuhl, direkt (Wurmnachweis) oder serologisch
- die Behandlung besteht zumeist in einer für den Erreger spezifischen Chemotherapie
- Amöbenabszesse oder Echinokokkuszysten können operativ lokal entlastet werden

Amöbiasis

englisch: amoebiasis

Grundlagen

Erreger: Entamoeba histolytica
E. histolytica kommt weltweit vor und ist vor allem in den Tropen und Subtropen verbreitet (bis zu 70% der dortigen Bevölkerung sind asymptomatische Träger). Der Mensch ist das einzige Erregerreservoir.
Die Übertragung der Zysten erfolgt fäkaloral sowie durch kontaminierte Nahrungsmittel oder unsauberes Trinkwasser, wobei Insekten Zwischenträger sein können. Die Zysten entwickeln sich in Dünn- und Dickdarm zu gewebeinvasiven Magnaformen, die durch die Kolonwand in Mesenterialvenen und über die Pfortader in die Lebersinusoide gelangen.
In ca. 80% der Fälle ist der rechte Leberlappen befallen, und es kommt im Leberparenchym zu Kolliquationsnekrosen und zur Ausbildung von Abszessen (Durchmesser mehrere Zentimeter). Die Abszesse zeigen einen dreigeteilten Aufbau mit

- einem nekrotischen Zentrum und dickflüssigem Inhalt
- einer anschließenden Zone aus Leberstroma
- einer äußeren Zone mit von Amöben infiltriertem Lebergewebe

Bei akuter Amöbenruhr kommt es bei ca. 15% der Erkrankungen zu einer Leberinvasion. Bei chronischer intestinaler Amöbiasis oder bei Trägerstatus kann die Gewebeinvasion auch Monate bis Jahre nach der Erstinfektion auftreten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Häufigstes Symptom sind Schmerzen im rechten Oberbauch oder in der rechten Schulter; bei Befall des linken Leberlappens sind die Schmerzen im Epigastrium oder linksseitig im Oberbauch lokalisiert. Nur 10% der Patienten haben gleichzeitig Diarrhoen oder intestinale Beschwerden.
Anamnestisch läßt sich nicht selten eine Durchfallerkrankung während oder nach einer Reise in tropische oder subtropische Regionen innerhalb der letzten Jahre erfragen. Bei der körperlichen Untersuchung findet sich ein typischer punktförmiger Druckschmerz über der Leber oder im darüberliegenden Interkostalraum, dazu Fieber, rechtsseitiger Zwerchfellhochstand oder Pleuraerguß.
Die Labordiagnostik ist nicht wegweisend (häufig Leukozytose und Infektanämie). Der serologische Antikörpernachweis gegen E. haemolytica durch IFT und EIA ist hoch-sensitiv. Die Sonographie zeigt eine peripher lokalisierte, unregelmäßig begrenzte echoarme Raumforderung ohne echoreiche Randstruktur.

Komplikationen

Abszeßbildung und Ruptur der Abszesse in die umgebenden Gewebe können zu schwerwiegenden Komplikationen führen.

- Pleura: Pleuraempyem
- Perikard: Perikarditis oder kardiales Pumpversagen durch Perikardtamponade
- Peritoneum: akutes Abdomen

Therapie

Mittel der Wahl ist Metronidazol
- 3 x 750 mg/d über 10 Tage

Rupturgefährdete Abszesse sollten Sonographie- oder CT-gesteuert drainiert werden, insbesondere bei Perikardnähe.

Bei Ruptur in die Bauchhöhle ist eine chirurgische Therapie indiziert; die Mortalität beträgt bis zu 48%.
Die Prognose des unkomplizierten Amöbenabszesses ist gut (Mortalität < 1%), bei Ruptur ins Perikard steigt die Mortalität auf 30%.

Malaria

englisch: malaria
Erreger: Plasmodien

Die Malaria ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten der Welt; Hauptverbreitungsgebiet sind tropische und subtropische Regionen. Durch den zunehmenden Reiseverkehr tritt die „importierte Malaria" mit deutlich steigender Tendenz auch in Deutschland auf.
In den Parenchymzellen der Leber beginnt der ungeschlechtliche Entwicklungszyklus der Plasmodien. Die eingedrungenen Sporozoiten wachsen zu Schizonten heran, reifen nach wiederholter Kernteilung zu Merozoiten, gelangen nach Ruptur der Leberzelle als Trophozoiten in die Blutbahn und entwickeln sich in Erythrozyten weiter. Die Reaktion der Leber auf die Schizontenbildung ist gering; als Ursache für die vor allem bei Befall mit P. falciparum und P. vivax bei etwa 60% der Infizierten auftretende Hepatomegalie wird eine hypoxische Schädigung durch reduzierten Blutfluß im Splanchnikusgebiet vermutet.
Laborchemisch finden sich erhöhte Transaminasen; Bilirubin- sowie LDH-Erhöhung sind auf Hämolyse zurückzuführen. Schwere Leberschädigungen treten häufiger bei Malaria tropica (durch P. falciparum) auf; neurologische Störungen durch zerebrale Mikrothrombosierung und beginnendes Hirnödem können das klinische Bild einer fulminanten Hepatitis mit Enzephalopathie vermitteln, was dazu führen kann, daß die unverzüglich notwendige Therapie dadurch fatalerweise verzögert wird!
Die Leberbeteiligung bei Malaria ist nicht verlaufsentscheidend.

Viszerale Leishmaniasis

Synonym: Kala-Azár
englisch: kala-azar, leishmaniasis

Erreger: Leishmania donovani
Überträger sind Sandmücken (Phlebotomus); endemisches Vorkommen: Mittelmeerraum, Nord- und Ostafrika, Südrußland, östliches Indien, China, Teile Südafrikas.
Die Inkubationszeit beträgt 10 Tage bis mehrere Monate. Die Parasiten vermehren sich in Makrophagen der Haut so lange durch Zellteilung, bis die Wirtszelle rupturiert und über den Blutstrom retikuloendotheliale Zellen von Milz, Leber und Knochenmark erreichen. In der Leber führt die intrazelluläre Vermehrung zu massiver Hyperplasie der Kupffer-Sternzellen, dies verursacht durch Kompression eine Atrophie der periportalen Leberparenchymzellen.
Der klinische Verlauf ist akut oder schleichend, mit undulierendem Fieber bis 40 °C, abdominellen Schmerzen, Diarrhoe, starkem Gewichtsverlust, Husten sowie deutlicher Hepato- und Splenomegalie; Aszites oder Ikterus sind selten. Laborchemisch finden sich Panzytopenie, Hypoalbuminämie, erniedrigter Quickwert, erhöhte Transaminasen- und AP-Werte sowie deutliche Erhöhung des Gesamt-IgE.

Diagnostik
- Erregernachweis (Leishmania-donovani-Körperchen) in Knochenmark (Aspiration) oder Leber (Biopsie)
- Antikörpernachweis durch indirekten IFT oder EIA

Therapie
- Mittel der Wahl ist Stibogluconat-Natrium 600–800 mg/d i.v. oder i.m. über 15–20 Tage
- bei Unverträglichkeit Pentamidin oder Amphotericin B

Echinokokkose

englisch: hepatic hydatide cysts

Grundlagen

Echinokokkosen werden durch Befall mit Echinococcus granulosus und E. multilocularis verursacht, für die der Mensch Zwischenwirt für die Entwicklung des Finnenstadiums sein kann. E. granulosus (Endwirt: Hund) ist weltweit, vor allem in Viehzuchtregionen verbreitet, E. multilocularis (Endwirt: Fuchs) endemisch in den gemäßigten Zonen der nördlichen Halbkugel (Süddeutschland, Ostfrankreich, Österreich, Schweiz).

Die Echinokokkus-Eier werden durch direkten Kontakt mit infizierten Tieren oder indirekt durch kontaminierte Nahrungsmittel (bei E. multilocularis insbesondere durch ungewaschene Waldfrüchte) übertragen. Aus ihnen werden im Dünndarm die sog. Onkosphären frei, die aktiv durch die Darmwand in die Blutbahn gelangen und sich in Leber und anderen Organen zu Finnen weiterentwickeln.
Finnen von E. granulosus treten in 60% solitär oder multipel in der Leber auf, zu 20% in der Lunge, seltener in anderen Organen (einschließlich Gehirn).
Die Finne von E. multilocularis siedelt sich fast ausschließlich in der Leber an. Während die Finnen des E. granulosus

jährlich um ca. 1 cm wachsen und daher die Diagnose häufig erst 5–10 Jahre nach der Infektion erfolgt, scheint das Wachstum bei E. multilocularis sehr langsam zu sein, da die Diagnose oft erst im 6. Lebensjahrzehnt gestellt wird.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die klinischen Symptome bei Infektion mit E. granulosus werden durch Größe und Lokalisation der Zysten bestimmt. Durch Verdrängungseffekte der Zysten kann portale Hypertension oder cholestatischer Ikterus auftreten. Bei Ruptur von Zysten in die freie Bauchhöhle, das Perikard oder den Pleuraraum besteht wegen der starken Antigenität der Zystenflüssigkeit die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks; das klinische Bild gleicht dabei einer akuten Peritonitis, Perikarditis bzw. Pleuritis. Die Ruptur in das Gallengangsystem imponiert als Gallenkolik. Bei Sekundärinfektion der Zysten entwickelt sich ein Leberabszeß.



Abb. 3.137 Echinokokkuszyste der Leber (Sonographie)

Diagnostisches Vorgehen

Häufig ist die Diagnose ein Zufallsbefund bei radiologischen oder sonographischen Untersuchungen. Die Zysten zeigen gelegentlich Randverkalkungen, und die Zystenwand kann im CT Kontrastmittel aufnehmen. Sonographisch kann eine solitäre Echinokokkuszyste nicht sicher von einer Leberzyste unterschieden werden; ältere Zysten zeigen charakteristischerweise zahlreiche zwiebelschalenförmig angeordnete Septen, die Tochterzysten in den Zysten entsprechen (s. Abb. 3.137).
Der serologische Nachweis durch IFT und EIA ist hoch-sensitiv; EIA läßt eine Differenzierung zwischen E. granulosus und E. multilocularis zu. Ein Abfall des Titers nach erfolgreicher Therapie wird erst nach etwa einem Jahr beobachtet.

Therapie

Therapie der Wahl ist die chirurgische Entleerung oder Entfernung der Zysten; bei großen Zysten oder multiplem Befall kann eine Leberteilresektion notwendig werden. Alternativ dazu ist eine perkutane Drainage unter Albendazol-Therapie effektiv.
Ist eine operative Entfernung nicht vollständig möglich, werden Infektionen mit E. granulosus wie folgt therapiert:

- Mebendazol (Vermox)
  - 40 mg/kgKG/d über 4–12 Wochen, dabei regelmäßig Mebendazolspiegel kontrollieren
- Albendazol (Eskazol)
  - 2 x 400 mg/d über 28 Tage
  - Wiederholung nach 2 und bei Bedarf nach 6 Wochen soll höhere Gewebe- und Zystenspiegel ermöglichen

E. multilocularis kann nur parasitostatisch mit Mebendazol behandelt werden, wobei eine Langzeittherapie über mehr als 2 Jahre notwendig ist.

Schistosomiasis

Synonym: Bilharziose
englisch: schistosomiasis, bilhariasis

Erreger: Pärchenegel Schistosoma
Verbreitung: Afrika (tropisch und subtropisch), außerdem Teile Südamerikas und die Karibik, Mittlerer Osten (S. mansoni). Japan, China, Indonesien, Philippinen (S. japonicum).
Der Entwicklungszyklus der Schistosomiasis ist in Abb. 3.138 dargestellt. 40 Tage nach der Zerkarieninfektion können die ersten Eier nachgewiesen werden. Die adulten Würmer überleben 2–5 Jahre, selten bis zu 2–3 Jahrzehnte.

Pathophysiologie

Lebende adulte Würmer integrieren Wirtsantigene in ihre Oberfläche und werden dadurch immunologisch toleriert, abgestorbene Würmer führen zu lokaler Entzündung und Gefäßverschlüssen. Die klinische Symptomatik und der Infektionsverlauf gehen auf Immunreaktionen des Wirts nach der Ablagerung von Eiern in Gewebe und Leber zurück. In den Portalfeldern der Leber entwickeln sich Granulome, die zu strangförmigen fibrotischen Verbreiterungen führen (Pfeifenstielfibrose). Bei massivem Befall kann es zur Ausbildung eines präsinusoidalen Blocks mit portaler Hypertension kommen.

Akute Schistosomiasis

Die Penetration der Haut wird selten als juckendes makulopapulöses Erythem bemerkt. Nach Inkubationszeit von 4–10 Wochen entwickeln vor allem Erstinfizierte (Touristen) ein polysymptomatisches Krankheitsbild (Schwäche, Kopf- und Gliederschmerzen, Inappetenz, Übelkeit), gefolgt von plötzlichem Fieberanstieg bis 39 °C sowie Schüttelfrost, Schweißausbrüchen, Husten und Diarrhoe. Der Husten mit Bronchospasmen kann zum Status asthmaticus führen und mit einer Pneumonie einhergehen. Die akute Phase dauert 4–8 Wochen an und bildet sich dann zurück.
Klinisch finden sich eine vergrößerte, nicht verhärtete Leber, eine weiche palpable Milz und eine generalisierte Lymphknotenvergrößerung. Das Differentialblutbild zeigt eine Eosinophilie, die Leberwerte sind meist normal. Die Diagnose

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

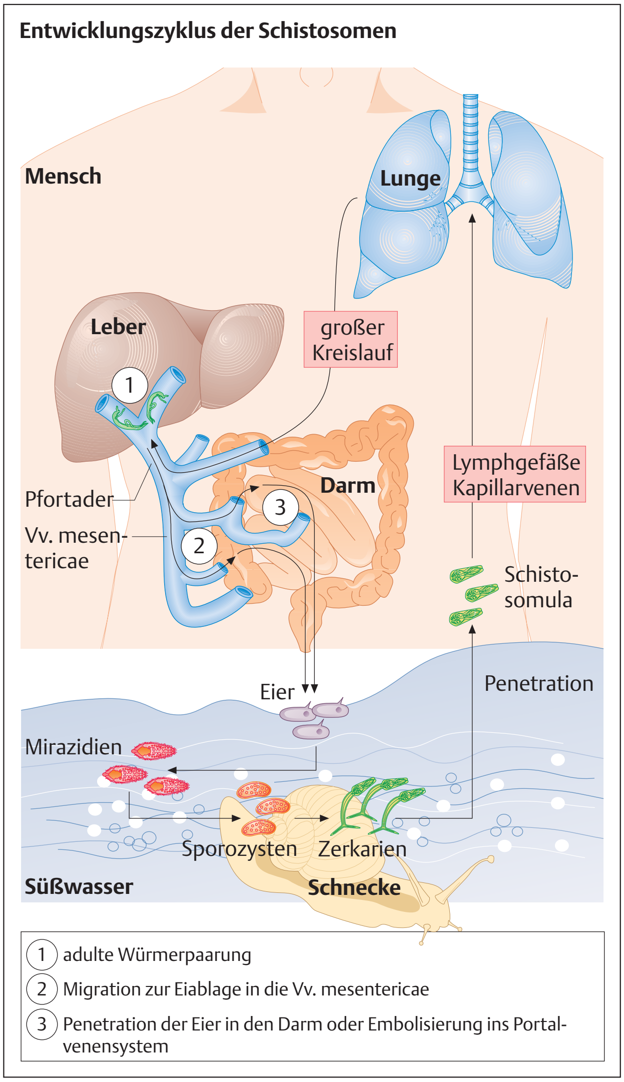


Abb. 3.138 Entwicklungszyklus der Schistosomen

erfolgt durch den direkten Parasitennachweis im Stuhl oder in der Rektumbiopsie, der serologische Antikörpernachweis mittels IFT und EIA.

Chronische Schistosomiasis

In endemischen Gebieten entwickeln etwa 10% der Infizierten durch Verlegung des Lebervenensystems nach 5–15 Jahren eine progressive Hepatosplenomegalie mit portaler Hypertension, die sich meist durch Ösophagusvarizenblutungen manifestiert. Andere Zeichen einer chronischen Lebererkrankung fehlen. Das Blutbild zeigt eine durch den Hypersplenismus bedingte Panzytopenie mit Ausnahme einer Eosinophilie. Die Transaminasen sind selten leicht, AP und γ-GT mäßig erhöht. Die Diagnose wird durch Nachweis der Eier im Stuhl gestellt, die Rektumbiopsie ist meist normal. Die Leberbiopsie kann portale Granulome mit Nachweis von Eiern ergeben. Als Komplikation kann sich eine pulmonale Hypertonie (durch Verlegung der Lungenstrombahn mit Eiern und Granulomen) entwickeln. Prognostisch entscheidend ist die Beherrschung der Ösophagusvarizenblutungen; eine Leberinsuffizienz tritt selten auf (bei zusätzlichen Schädigungen durch Alkohol oder eine Hepatitis).

Therapie
- einmalig 3 x 20 mg/kgKG Praziquantel

Toxokariasis

Synonym: Larva migrans visceralis, Spulwurmbefall
englisch: toxocara canis (visceral larva migrans)

Erreger: Toxocara catis, Toxocara canis
Verbreitung: weltweit
Vor allem Kinder nehmen bei engem Kontakt mit Katzen oder Hunden oder durch mit Kot kontaminiertes Erdreich infektionsfähige Larven auf, die dann vom Dünndarm aktiv in angrenzende Gewebe oder mit dem Blutstrom in Leber und andere Organe gelangen, um in den Kapillaren die Gefäße zu verlassen. In den betroffenen Organen kommt es zu entzündlichen Reaktionen mit Granulombildung. Am häufigsten sind Leber, Herzmuskel, Lymphknoten, Gehirn und Auge befallen.

Die Symptomatik ist vielfältig und ähnelt einer Erkältungskrankheit oder einem gastrointestinalen Infekt; Nachtschweiß ist häufig. Die Leber ist mäßig bis stark vergrößert, weich und druckschmerzhaft. Ein Sklerenikterus sowie eine generalisierte Lymphadenopathie können vorliegen. Das Blutbild zeigt eine ausgeprägte Leukozytose bis 100 G/l und in > 90% der Fälle eine Eosinophilie. Die Leberwerte sind selten erhöht, aber die IgM-Fraktion ist erhöht. Serologisch können Antikörper gegen die Larven im EIA nachgewiesen werden. Laparoskopisch ähneln die multiplen subkapsulär gelegenen Granulome einer metastasierenden Neoplasie.

Therapie
- 2 x 25 mg/kgKG Thiabendazol über 2–5 Tage
- Maximaldosis 3 g/d

Askariasis

Synonym: Spulwurmbefall, Ascaridosis, Ascariasis
englisch: ascariasis

Erreger: Ascaris lumbricoides
Verbreitung: weltweit
Die 15–35 cm langen Spulwürmer dringen vom Dünndarm aus in das Gallengangsystem ein.
Klinisch bestehen Symptome einer Gallenkolik. AP und γ-GT sind mäßig erhöht, ebenso die Pankreasenzyme; gelegentlich findet sich eine Hyperbilirubinämie.

Diagnostik
- Nachweis von Eiern oder Würmern im Stuhl oder in Erbrochenem
- sonographische Dilatation der Gallenwege
- u. U. gelingt Nachweis von Würmern

Therapie
- einmalig 10 mg/kgKG Pyrantel oder 2 x 100 mg Mebendazol über 3 Tage
- Maximaldosis 1 g
- Nachweis und Entfernung der Würmer durch ERCP

Fascioliasis

Synonym: Großer Leberegel
englisch: fascioliasis, liver flukes

Erreger: Fasciola hepatica
Erkrankungen durch den großen Leberegel sind in Europa selten. Hauptwirt sind Widerkäuer. Menschen erkranken am häufigsten durch Wasserkresse, die von Metazerkarien befallen ist. Im Dünndarm durchdringen die jungen Leberegel die Darmwand, gelangen über die Peritonealhöhle zur Leber, die sie durchwandern, um sich in den Gallenwegen anzusiedeln.
Klinisch stehen in der akuten Phase der Lebermigration abdominelle Schmerzen, hochfieberhafte Temperaturen, Muskel- und Knochenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund. Im Blutbild findet sich eine deutliche Leukozytose (bis 35 G/l = 35×10^9/l) mit ausgeprägter Eosinophilie; Erhöhung aller Leberwerte. Der chronische Befall mit dem Leberegel ist oft symptomarm, kann aber zu Cholangitis oder Gallengangobstruktion führen.

Diagnostik
- Nachweis von Wurmeiern im Stuhl oder Duodenalsaft
- serologisch durch IFT oder EIA

Therapie
- 50 mg Bithional über 4 Wochen

Clonorchiasis und Opisthorchiasis

Synonym: Chinesischer Leberegel, Katzenleberegel
englisch: clonorchiasis, liver flukes

Erreger: Clonorchis sinensis, Opisthorchis felineus und viverrinae
Verbreitung: Ost- und Südostasien
Übertragung auf den Menschen durch Verzehr von rohem, Metazerkarien-haltigem Fisch. 1/4 aller asiatischen Einwanderer in die USA ist infiziert.
Der Leberbefall erfolgt vom Duodenum aus bis in die kleinen Gallenwege.
Klinische Symptome sind unspezifische Oberbauchbeschwerden, intra- und posthepatische Gallengangobstruktion bis zu Cholangitis und sekundär biliärer Zirrhose. Häufig besteht ein Ikterus und unterschiedlich ausgeprägte Erhöhung der Leberwerte. Die Inzidenz für ein cholangioläres Karzinom ist deutlich erhöht.

Diagnostik
- Nachweis von Wurmeiern im Stuhl oder Duodenalsaft
- ERCP: neben Zeichen einer posthepatischen Obstruktion infektionsspezifische Veränderungen (maulbeerartige zystische Dilatationen)

Therapie
- 25 mg/kgKG Praziquantel 2 mal/d über zwei Tage

SERVICE Parasitosen

Literatur

Khuroo MS, Wani NA, Javid G et al.: Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. N Engl J Med 337 (1997) 881–887

Kreisel W, Spanner C: Leber bei Infektionskrankheiten. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg): Hepatologie. Urban & Schwarzenberg, München (1995) 545–564

Sherlock S, Dooley J: The Liver in infections. In: Sherlock S, Dooley J: Diseases of the liver and biliary system. 10th ed, Blackwell Sciences, Oxford (1997) 497–530

Keywords

amebiasis, malaria, visceral leishmaniasis, kala-azar, helminthic disease, helminthiasis, echinococcosis, schistosomiasis, bilharziasis, toxocariasis, visceral larva migrans, ascariasis, fascioliasis, fasciola hepatica, clonorchiasis, opisthorchiasis

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für Parasitologie, Institut für molekulare Parasitologie, Institut für Biologie, Philippstr. 13, 1015 Berlin, Tel 030/20936053, Fax 030/2895251

Deutsche Gesellschaft für Parasitologie e.V., DGP, 35001 Marburg, Tel 06421/39491, Fax 06421/394757, E-Mail: entze@physik.phy.tu-dresden.de

3.12.10 Bakterielle Lebererkrankungen

Edmund Purucker und Siegfried Matern

englisch: bacterial infections of the liver

Zu den bakteriell bedingten Lebererkankungen gehören:
- Leberabszesse, die meist durch Keimaszension aus dem Gallengangsystem oder hämatogen entstehen
- Begleitreaktionen bei systemischen bakteriellen Infektionen, häufig im Verlauf einer schweren bakteriellen Sepsis
- Leptospirose (Morbus Weil)
- Tuberkulose. Bei der generalisierten Tuberkulose ist die Leber häufig, bei der Miliartuberkulose regelmäßig betroffen.

Bakterieller Leberabszeß

englisch: pyogenic liver abscess

Ätiopathogenese

Bakteriell bedingte Leberabszesse entstehen entweder durch Keimaszension aus dem Gallengangsystem, durch das Übergreifen von Entzündungen benachbarter Organe oder durch hämatogene Streuung aus dem Zuflußgebiet der Pfortader oder über die A. hepatica. Ursachen siehe Tabelle 3.113.

Normalerweise finden sich die Abszesse im rechten Leberlappen; solitäre Abszesse haben ihren Ursprung vorwiegend im Einzugsgebiet der Pfortader, biliär aszendierte Abszesse sind meist multipel. Typische Erreger sind E. coli und aerob-anaerobe Mischinfektionen.

Symptomatik

Die Symptomatik ist durch die Grundkrankheit bestimmt. Ein Leberabszeß allein ist gekennzeichnet durch
- remittierendes Fieber mit Schüttelfrost
- zunehmende Schwäche
- Gewichtsverlust

Diagnostisches Vorgehen

Oft findet sich eine druckschmerzhafte Hepatomegalie. AP und γ-GT sind meist erhöht, die Transaminasen seltener. Dazu kommen Leukozytose und oft eine Infektanämie. Leberabszesse lassen sich sonographisch oder durch CT nachweisen. Im Frühstadium kann die sonographische Diagnostik schwierig sein, da sich der Abszeß oft nur wenig vom normalen Lebergewebe abhebt.

Therapeutisches Vorgehen

Neben der Behandlung der Grundkrankheit muß eine breite antibiotische Therapie unter Berücksichtigung der Darmkeime erfolgen. Unter dieser Behandlung bildet sich die Leberabszedierung zurück. Eine zusätzliche perkutane Drainage des Abszesses mit oder ohne Spülung der Abszeßhöhle erhöht die Heilungsrate auf ca. 90%.

Tab. 3.113 **Bakterieller Leberabszeß – Ursachen**

Keiminvasion aus benachbarten Organen
– obstruktive Cholangitis
– Cholezystitis
– Gallenblasenempyem
– perforierendes Magenulkus
– Lobärpneumonie
– subphrenischer Abszeß
– Pyelonephritis
hämatogen
septische Embolie bei
– Appendizitis
– Divertikulitis
– chronisch entzündlichen Darmkrankheiten
Septikämie bei
– bakterieller Endokarditis
– superinfizierten nekrotischen intrahepatischen Tumoren
„kryptogen“
– generalisierte Abwehrschäche (Diabetes, Tumorleiden)
– immunsuppressive Therapie

Indikationen für ein operatives Vorgehen (Abszeß-Eröffnung mit Drainage und Spülung) sind
- Verschlechterung des Allgemeinzustands unter medikamentöser Therapie
- erfolglose medikamentöse Behandlung

Verlauf und Prognose

Die Prognose ist abhängig
- vom Alter des Patienten
- von der zugrundeliegenden Ersterkrankung
- der Anzahl der Abszesse
- dem Keimspektrum
- dem Zeitpunkt der Diagnose

Die Mortalität liegt zwischen $<5\%$ und $>50\%$.

Hepatische Begleitreaktionen bei systemischen bakteriellen Infektionen

englisch: jaundice of infections

Pathophysiologie

Im Verlauf einer schweren bakteriellen Sepsis ist mit Begleitreaktionen der Leber zu rechnen. Ursachen dafür sind:
- Klärfunktion der Leber für Bakterien, dadurch direkte Schädigung
- Bakterientoxine, die die hepatozellulären Transport- und Ausscheidungsfunktionen beeinträchtigen
- hypoxische Schädigung bei respiratorischer Insuffizienz, Kreislaufhypotension und Schock oder schwere Einschränkung der myokardialen Pumpleistung

Hepatische Begleitreaktionen werden häufig bei einer Pneumokokken-Pneumonie, beim „toxic shock syndrome" (Staphylokokken) und bei Gasbrandinfektionen (C. perfringens) beobachtet. Bei gramnegativen Infektionen (z.B. E. coli, S. enteritidis) können Endotoxine zu einem cholestatischen Ikterus führen.

Diagnostisches Vorgehen

Klinisch zeigt sich ein Ikterus sowie eine Lebervergrößerung, laborchemisch ein cholestatischer oder hepatozellulärer Ikterus mit bis zu 3 fach erhöhten AP, γ-GT und Transaminasen gegenüber Normalwerten sowie einer Erhöhung des konjugierten Bilirubins.

Differentialdiagnose (s. DD 3.10)

Verlauf und Prognose

Mit erfolgreicher Behandlung der Grundkrankheit normalisieren sich die Leberwerte.

DD 3.10 Differentialdiagnose hepatischer Begleitreaktionen bei systemischen bakteriellen Infektionen

medikamentös toxisch	Penicilline, Cephalosporine
S. typhi oder paratyphi	Hepatomegalie, Ikterus, erhöhte Leberwerte; Histologie: Hepatitis mit fokalen Nekrosen und typischer Hyperplasie der Kupffer-Sternzellen (Typhome); Verlauf: unter Behandlung bilden sich die Veränderungen nach 15–20 Tagen zurück
Gonokokkeninfektionen	häufig Frauen, peritonitische Reizung im rechten Oberbauch (**cave!** Cholezystitis); Histologie: Hepatitis mit fokalen Nekrosen und fibrinöser Perihepatitis; Verlauf: nach erfolgreicher Therapie normalisieren sich die Leberwerte innerhalb von 4 Wochen

Leptospirose

englisch: leptospirosis – Weil's disease

Epidemiologie

Verbreitung: weltweit
Leptospiren (etwa 180 verschiedene Serotypen) sind unter Nagetieren weit verbreitet, aber auch unter Nutz- und Haustieren. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt. entweder durch direkten Kontakt mit infizierten Tieren, über deren Urin oder über kontaminierte Gewässer. Die Erreger gelangen durch Hautläsionen oder über Schleimhäute in den menschlichen Organismus. Nach einer Inkubationszeit von 5–20 Tagen entwickelt sich ein zweiphasiges Krankheitsbild.

Symptomatik

Akuter Beginn (Septikämie-Phase) mit
- abrupt einsetzendem hohen Fieber
- Kopfschmerzen
- starken Myalgien
- Dauer 4–7 Tage

Nach Entfieberung und klinischer Besserung kommt es nach 1–3 Tagen zu einem erneuten Fieberanstieg, der die beginnende Immunantwort des Organismus auf die Infektion kennzeichnet. Diese Phase ist charakterisiert durch
- aseptische Meningitis
- lokalisierte schwere Myalgien
- Uveitis anterior
- vaskulitische Hautveränderungen

Transaminasen, AP und γ-GT können als Ausdruck einer Begleithepatitis erhöht sein; eine Hyperbilirubinämie besteht nicht.

Morbus Weil

Als Morbus Weil wird ein lebensbedrohliches Krankheitsbild bezeichnet, das durch L. icterohaemorrhagiae, aber auch andere Serotypen hervorgerufen wird und das in bis zu 10% aller Leptospireninfektionen auftritt.
2–3 Tage nach der Septikämie-Phase kommt es zu
- Ikterus
- Nierenversagen
- Verwirrtheit
- hämorrhagischer Diathese
- Kreislaufhypotension

Sowohl an der Haut als auch in der Muskulatur, in der Lunge und im Darm können die Hämorrhagien wie eine nekrotisierende Vaskulitis ablaufen.
Charakteristisch sind extreme Bilirubinerhöhungen bei nur mäßigen Veränderungen der übrigen Leberwerte. Die Diagnose wird durch Erregerkultur aus Blut, Liquor (nur in der 1. Woche) oder Urin gesichert. Serologisch kann ab der 2. Krankheitswoche der Antikörpertiter durch KBR, IHA oder ELISA bestimmt werden; die Antikörpertiter steigen im

Krankheitsverlauf an und könne jahrelang bestehen bleiben. In schweren Fällen ist die frühzeitige Therapie mit Penicillin G (5–10 Mio E/d i. v.) zu empfehlen. Die Mortalität unbehandelter Fälle liegt bei 15–20% (entscheidend ist das Ausmaß der Nierenschädigung). Prognosebestimmend ist deshalb die rechtzeitige Nierenersatztherapie. Eine frühzeitige Behandlung führt zur kompletten Restitution.

Tuberkulose

Generalisierte Verlaufsformen der Tuberkulose gehen nicht selten mit Leberinfektionen einher. Tuberkuloseinfektionen, die sich unter Immunmangelerkrankungen entwickeln, beziehen in der Hälfte der Fälle die Leber mit ein. Bei der typischen Miliartuberkulose ist die Leber regelmäßig befallen. Histologisch finden sich einzelne bis multiple verkäsende Epitheloidzellgranulome.

Die Infektion verläuft meist symptomarm, selten besteht ein Druckgefühl im rechten Oberbauch. Die Leberwerte sind meist unverändert, nur bei ausgeprägter Infiltration (Miliartuberkulose) kommt es zu erhöhten γ-GT-und AP-Werten infolge lokaler druckbedingter Cholestase.

Die Diagnose wird normalerweise durch die pulmonalen Hauptsymptome und den Nachweis säurefester Stäbchen in Sputum oder Magensaft gestellt. In Zweifelsfällen kann eine Leberpunktion die Diagnose einer Miliartuberkulose sichern. Differentialdiagnose: Sarkoidose, multiple Metastasierung.

Die Therapie richtet sich nach den Behandlungsprinzipien der rein pulmonalen Formen. Eine Dosisminderung oder ein Verzicht auf eines der potentiell hepatotoxischen Antituberkulostatika (INH, Rifampicin, Rifabutin und Protionamid) ist nicht notwendig.

SERVICE Bakterielle Lebererkrankungen

Literatur

Kreisel W, Spamer C: Leber bei Infektionskrankheiten. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg): Hepatologie. Urban & Schwarzenberg, München (1995) 545–564

Sherlock S, Dooley J: The liver in infections. In: Diseases of the liver and biliary system. 10th ed, Blackwell Sciences, Oxford (1997) 497–530

Keywords

liver abscess, concomitance of bacterial infections, leptospirosis, tuberculosis, bacterial liver abscess

3.12.11 Leberzirrhose

Frank Lammert und Siegfried Matern

Auf einen Blick

Synonym: Schrumpfleber
englisch: liver cirrhosis

Die Leberzirrhose ist der irreparable Endzustand verschiedener chronischer Lebererkrankungen, bei denen die kontinuierliche Leberzellschädigung über viele Jahre einen fortschreitenden knotigen Umbau des gesamten Leberparenchyms mit Bindegewebsvermehrung bewirkt, durch den die normale Architektur und Zirkulation der Leberläppchen zerstört wird. Dies führt zum Ausfall der normalen Leberfunktionen (Synthese, Exkretion, Biotransformation). In Deutschland sterben jährlich etwa 15000 Menschen an einer Leberzirrhose. Die Zahl der Zirrhosepatienten hat seit 1950 infolge des gestiegenen Alkoholkonsums kontinuierlich zugenommen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, jedoch findet sich bei Frauen die stärkere Zunahme.

- Alkoholabusus und chronische Virushepatitis sind die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose
- die Erkrankung verläuft häufig zunächst klinisch stumm und manifestiert sich erst später durch Komplikationen wie Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie, Aszites, hepatorenales Syndrom und spontane bakterielle Peritonitis
- die klinische Untersuchung gibt wertvolle diagnostische Hinweise, die Sicherung der Diagnose erfolgt histologisch
- die Therapie richtet sich gegen das Fortschreiten der Grunderkrankung und gegen die Komplikationen
- eine Heilung ist nur durch Transplantation möglich

Bei der floriden Leberzirrhose sind Zeichen der Leberzellschädigung oder des reaktiven Entzündungsprozesses nachweisbar (Transaminasenerhöhung, Hypergammaglobulinämie). Bei der dekompensierten Leberzirrhose liegen eine Ösophagusvarizenblutung, eine hepatische Enzephalopathie, Aszites oder Ikterus vor.
Die Prognose der Leberzirrhose ist abhängig von der Grunderkrankung und dem Stadium nach Child und Turcotte. Stadieneinteilung siehe Tabelle 3.114.

Tab. 3.114 **Leberzirrhose – Stadieneinteilung nach Child und Turcotte**

Kriterien	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin (mg/d, μmol/l)	< 2(< 34)	2–3(34–51)	> 3(> 51)
Albumin (g/l)	> 35	30–35	< 30
Aszites	nein	sonographisch	klinisch
hepatische Enzephalopathie	nein	Stadium I–II	Stadium III–IV
Ernährungszustand	gut	mäßig	schlecht
oder Quick-Wert (%) (modifiziert nach Pugh et al)	>70	40–70	< 40
Stadium A, günstige Prognose, 5–6 Punkte Stadium B, mittlere Prognose, 7–9 Punkte Stadium C, schlechte Prognose, 10–15 Punkte			

Grundlagen

Ätiologie

In Europa und Nordamerika sind 50–70% der Leberzirrhosen auf Alkoholabusus und 20–25% auf chronische Virushepatitiden zurückzuführen, während in Asien und Afrika die Virushepatitis die häufigste Ursache der Leberzirrhose ist. Weitere Ursachen siehe Tabelle 3.115. Die Ätiologie bleibt in bis zu 10% ungeklärt (kryptogene Leberzirrhose).

Pathologische Anatomie

Von der Ätiologie kann nicht automatisch auf die Zirrhoseform geschlossen werden und umgekehrt.
- hypertrophisch:
  Frühstadien der alkoholischen Leberzirrhose, Hämochromatose, Leberzirrhose nach chronisch-aktiver Virushepatitis
- atrophisch:
  die meisten Zirrhosen im Spätstadium

Nach der Größe der Knoten werden
- makronoduläre > 3 mm
- mikronoduläre < 3 mm
- gemischte

Formen unterschieden. Makronoduläre Zirrhosen finden sich häufig nach massiven Parenchymnekrosen (z.B. fulminante Virushepatitis, alkoholische Fettleberhepatitis). Chronische Virushepatitiden und die alkoholische Lebererkrankung mit langsamer Progredienz sowie biliäre Zirrhosen führen eher zur mikronodulären, auch als portal oder septal bezeichneten, Leberzirrhose. Bestimmte Erkrankungen wie die Schistosomiasis und andere granulomatöse Hepatitiden (Sarkoidose, Kollagenosen, Arzneimittelschäden) oder die Proteinmangelernährung (Kwashiorkor) führen nur zu einer Leberfibrose, bei der die Läppchenarchitektur und -funktion zunächst weitgehend erhalten bleiben. Bei Beseitigung der Mangelernährung ist die Leberfibrose reversibel.

Tab. 3.115 **Leberzirrhose – Ursachen**

häufig
- Alkohol
- Virushepatitis

weitere
- Hämochromatose
- α_1-Antitrypsin-Mangel
- primär sklerosierende Cholangitis
- primär biliäre Zirrhose
- Autoimmunhepatitis
- Medikamente

seltene
- hepatische Porphyrie
- Mukoviszidose
- Galaktosämie
- Tyrosinämie Typ I
- Gkykogenosen
- Abetalipoproteinämie
- Störungen des hepatovenösen Blutabflusses

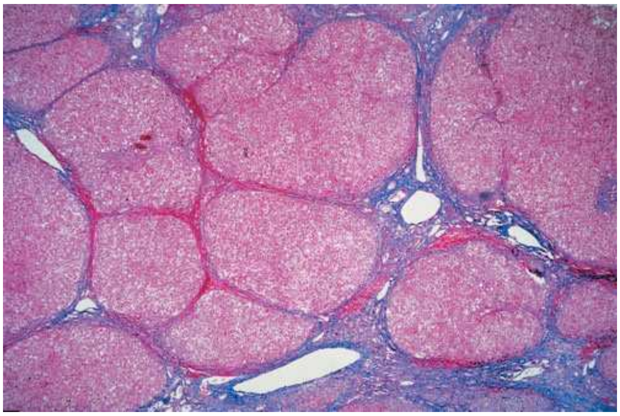


Abb. 3.139 Leberzirrhose bei chronischer Virushepatitis mit Zerstörung der normalen Läppchenstruktur und Ausbildung von Bindegewebssträngen (zur Verfügung gestellt von Dr. Crawford, Brigham and Women's Hospital, Boston)

Pathophysiologie

Die kontinuierliche (sub)letale Schädigung der Hepatozyten (Nekrose) verursacht
- entzündliche Infiltration
- abnorme Parenchymregeneration
- Bindegewebsvermehrung (Fibrose; s. Abb. 3.139 und Plus 3.66)

Die Nekrose infolge Cholestase und Cholangitis wird auf Entzündungsmediatoren, Gallensäuren und Bakterientoxine zurückgeführt. Bei Stoffwechselstörungen liegt der Nekrose meist eine Überladung mit Stoffwechselprodukten, die nicht metabolisiert oder sezerniert werden können, zugrunde. Bei chronischer Rechtsherzinsuffizienz entwickelt sich eine Stauungsleber, die zur Cirrhose cardiaque fortschreiten kann. Hierbei verursacht die Störung des hepatovenösen Blutabflusses eine hypoxische Schädigung der Hepatozyten. Der Ausfall der normalen Leberfunktionen (Synthese, Exkretion, Biotransformation) und der Umbau des Leberparenchyms (s. Abb. 3.139 und Plus 3.66) gehen mit metabolischen (s. Plus 3.67) und endokrinen Störungen (s. Plus 3.68) sowie Zirkulationsstörungen (s. Plus 3.69) einher. Die Verminderung der Syntheseleistung und der Biotransformation bewirken
- reduzierte Synthese von Transportproteinen
- reduzierte Synthese von Gerinnungsfaktoren
- reduzierte Synthese von Harnstoff und Glutamin mit Erhöhung der Ammoniakkonzentration im Serum und Einschränkung der Bikarbonatelimination (metabolische Alkalose)
- reduzierte Entgiftung von Arzneimitteln
- reduzierte Synthese von Gallensäuren mit Maldigestion und Einschränkung der enteralen Resorption der fettlöslichen Vitamine
- erhöhte Hormonkonzentrationen (s. Plus 3.68)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

20–30% aller Patienten mit einer Leberzirrhose sind zunächst beschwerdefrei. Viele Patienten geben lediglich uncharakteristische Allgemeinbeschwerden an, wobei Schwäche, rasche Ermüdbarkeit und Abgeschlagenheit sowie Verdauungsstörungen, Völlegefühl und Inappetenz am häufigsten genannt werden. Libido- und Potenzstörungen sind ebenfalls häufig, bei Frauen besteht in der Regel eine Amenorrhoe (s. Plus 3.68). Begleitsymptome bei der floriden Leberzirrhose sind Fieber, Schmerzen in der Lebergegend und Gewichtsverlust. Oft erfolgt die Vorstellung beim Arzt erst zum Zeitpunkt der Dekompensation der Leberzirrhose, die sich durch Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie, Aszites oder Ikterus zeigt. Bei 3% der Patienten pro Jahr geht die Leberzirrhose schließlich in ein hepatozelluläres Karzinom über (s. Abb. 3.141).

Diagnostisches Vorgehen

Anamnestisch ist nach Alkoholabusus, beruflicher Exposition und hepatobiliären Vorerkrankungen zu fragen. Bei der körperlichen Untersuchung fallen folgende Leberhautzeichen auf:
- Spider naevi = sternförmige arterielle Gefäßerweiterungen im Bereich der oberen Thoraxapertur und der lichtexponierten Haut (s. Abb. 3.140)
- venöse Teleangiektasien
- atrophische, pergamentartige „Geldscheinhaut“
- vermehrte Hautpigmentation
- Weißfleckung bei Kälte, insbesondere an den Streckseiten der Unterarme
- Striae im Bereich des Abdomens
- Weiß- und Uhrglasnägel
- Mundwinkelrhagaden, Lacklippen, glatte, hochrote Zunge
- Palmarerytheme
- Dupuytren-Kontraktur der Palmaraponeurose
- Brust- und Bauchglatze, Gynäkomastie
- Gesichtsödeme, Plethora, Rhinophym, Parotisschwellung
- Ikterus bei 30–50% der Patienten, vowiegend bei florider Zirrhose und im Spätstadium

Ein wichtiges diagnostisches Kriterium ist die derbe, harte Leber, die eine höckerige, knotige Oberfläche und einen unregelmäßigen Rand aufweist. Bei zwei Dritteln der Zirrhosepatienten findet man eine Hepatomegalie. Eine kleine Leber ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Die oft vorhandene Splenomegalie mit deutlich vermehrter Konsistenz der Milz hat keine strenge Korrelation zum Ausmaß der portalen Hypertension. Im fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose führt die Bildung portokavaler Anastomosen zu vari-

PLUS

3.66 Pathophysiologie der Fibrose

Die Leberzellschädigung und die Entzündungsreaktion induzieren eine Fibrose, die durch eine veränderte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix und eine ausgeprägte Ablagerung der Matrixmoleküle im Disse-Raum gekennzeichnet ist. Die abnorme Parenchymregeneration führt zu Pseudolobuli und Regeneratknoten. Innerhalb der Leberläppchen entstehen Bindegewebssepten (s. Abb. 3.139) und um die Sinusendothelien Pseudobasalmembranen.
Die perisinusoidale Fibrose (Kapillarisierung der Sinusoide) führt zur Erhöhung der Diffusionsbarriere zwischen Hepatozyt und sinusoidalem Blutfluß, zur Malnutrition der Hepatozyten und zur Erhöhung des Gefäßwiderstands. Die vermehrte Bindegewebssynthese erfolgt vorwiegend durch perisinusoidal gelegene Fettspeicherzellen (Ito-Zellen), die sich in kontraktile Myofibroblasten umwandeln und proliferieren. Zytokine der hämotopoetischen Zellen, der Blutmakrophagen und aktivierter Kupffer-Sternzellen (PDGF, TGF, TNF, Interleukine, Interferone) modulieren durch vielfältige Wechselwirkungen die Bildung und den Abbau der extrazellulären Matrix, stimulieren die Ito-Zellen und regulieren den intrahepatischen Gefäßwiderstand. Aktivierte Ito-Zellen produzieren Kollagen Typ I, III, IV und Metalloproteinasen sowie deren Inhibitoren (TIMPs = tissue inhibitors of metalloproteinases), die bei der Wechselwirkung von Bildung und Abbau der extrazellulären Matrix im Rahmen der Fibrose eine wichtige Rolle spielen.

3.67 Metabolische Störungen bei Leberzirrhose

Die Leber synthetisiert die meisten Transportproteine und mehrere Gerinnungsfaktoren. Sie entgiftet endogene (beispielsweise Ammoniak) und exogene (Arzneimittel, Endotoxine) Substanzen (Biotransformation). Synthesestörungen werden durch einen Abfall der Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, X, des Antithrombins III, des Albumins und der Pseudocholinesterase angezeigt. Die Serumalbuminkonzentration allein ist kein zuverlässiges Maß für die Syntheseleistung, da bei Zirrhosepatienten mit Aszites die Albuminkonzentration lediglich durch das größere Verteilungsvolumen vermindert sein kann.
Die Biotransformationsleistung der Leber kann durch die $^{14}CO_2$-Exhalation nach oraler ^{14}C-Aminopyrin-Belastung durch die Eliminationsrate oral verabreichten Koffeins aus dem Serum oder durch die Bildung des Lidocainmetaboliten Monoethylglycinxylidid nach Lidocaininjektion (MEGX-Test) quantifiziert werden. Im Rahmen des Kohlenhydratstoffwechsels stellen Verzögerungen der hepatischen Utilisation exogen zugeführter Monosaccharide den empfindlichsten Indikator der eingeschränkten Leberzellfunktion dar. Der darauf basierende Galaktose-Belastungstest kann zur Prognoseabschätzung bei Zirrhosepatienten herangezogen werden.
Die Leberzirrhose führt zu unterschiedlich ausgeprägten Hyper- und Dyslipoproteinämien, die auf einer verminderten Aktivität der hepatischen Lipase und der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase beruhen. Der Abfall des veresterten Cholesterins (Estersturz) ist als Parameter für eine Verschlechterung der Leberfunktion nur bedingt verwertbar. Bei der Leberzirrhose können die Gallensäurenaufnahme aus dem Pfortaderblut, die Gallensäurensynthese und die Gallensäurensekretion in die Galle beeinträchtigt sein.
Zu den klinischen Folgen des veränderten Gallensäurenstoffwechsels zählen Juckreiz durch Ablagerung von Gallensäuren in der Haut, Steatorrhoe durch Maldigestion von Fetten, Vitaminmangelzustände durch Einschränkung der enteralen Resorption der fettlöslichen Vitamine (A, D, E, K) und schwarze Pigmentgallensteine. Diese Kalziumbilirubinatsteine sind darauf zurückzuführen, daß die Leber vermehrt unkonjugiertes Bilirubin sezerniert, das infolge des Mangels primärer und sekundärer Gallensäuren in der Galle mit Kalzium präzipitiert und intestinal vermehrt absorbiert wird. Während sich die Gerinnungsstörungen bei Vitamin-K-Mangel durch Malabsorption nach intravenöser Vitamin-K-Gabe normalisieren, ist bei der fortgeschrittenen Leberzirrhose die gestörte Synthese der Gerinnungsfaktoren von größerer Bedeutung, so daß die Gerinnungsstörungen durch die Vitamin-K-Gabe nicht ausgeglichen werden (Koller-Test). Neben Vitaminmangelzuständen besteht bei Zirrhosepatienten häufig ein Zinkmangel, der sich in neurosensorischen Störungen, Hautläsionen und Infertilität äußern kann.

3.68 Endokrine Störungen bei Leberzirrhose

Über 50% der Zirrhosepatienten weisen eine pathologische Glukosetoleranz und 10% einen Diabetes mellitus auf. Eine Hypoglykämie infolge einer verminderten hepatischen Glukoneogenese tritt dagegen erst nach der Zerstörung von 80% des Leberparenchyms auf. Der hepatogene Diabetes beruht nicht auf einem Insulinmangel, sondern auf einer Insulinresistenz. Die Leberzirrhose führt zu einer verminderten hepatischen Glukoseverwertung, zur Hyperglykämie und zur Hyperinsulinämie. Die Hyperinsulinämie bewirkt eine Down-Regulation der Insulinrezeptoren, die wiederum die Glukoseverwertung beeinträchtigt, so daß ein Circulus vitiosus entsteht. Eine Störung der Reaktionen, die sich an die Aktivierung des Insulinrezeptors anschließen (Postrezeptordefekt), sowie erhöhte Konzentrationen von Insulinantagonisten (Glukagon, STH) können beim hepatogenen Diabetes ebenfalls eine Rolle spielen.
Die meisten männlichen Patienten klagen über Libido- und Potenzstörungen (80%). Neben einer beidseitigen Gynäkomastie können eine Hodenatrophie und eine fehlende Sekundärbehaarung (Brust- und Bauchglatze) auffallen. Diese Feminisierungszeichen sind bei der alkoholischen Leberzirrhose (neben einer direkten toxischen Schädigung des Hodengewebes) durch eine Störung der hypophysären Steuerung der Gonadenfunktion mit inadäquat niedriger und verzögerter Gonadotropinausschüttung bedingt. Besonders unter Alkoholeinwirkung und bei Vorliegen portokavaler Umgehungskreisläufe werden zudem Androgene vermehrt extragonadal in Östrogene umgewandelt.
Bei der Leberzirrhose führt die verminderte enterale Resorption der D-Vitamine (zusammen mit einem verminderten Abbau von Parathormon in der Leber und einem verstärkten enteralen Kalziumverlust, der Folge der Kalziumbindung an nichtresorbierte Fettsäuren ist) zu Skelettveränderungen im Sinne einer Osteomalazie. Diese hepatische Osteodystrophie kann Gliederschmerzen, Einbrüche der Grund- und Deckplatten der Wirbelkörper sowie Spontanfrakturen der Röhrenknochen verursachen.

3.69 Zirkulationsstörungen bei Leberzirrhose

Neben der portalen Hypertension und den durch sie bedingten portosystemischen Umgehungskreisläufen finden sich bei Zirrhosepatienten weitere typische Zirkulationsstörungen. Es entwickelt sich häufig das Syndrom der hyperdynamen Zirkulation mit erhöhtem Herzzeitvolumen und vermindertem peripheren Widerstand. Als Ursachen für dieses Syndrom werden ein expandiertes Plasmavolumen bzw. eine periphere Vasodilatation mit funktionellen Shunts angesehen. Die periphere Vasodilatation wird auf vasoaktive Substanzen (NO, Prostaglandine, Adenosin, Glukagon, PAF) zurückgeführt, die infolge des Übertritts von Darmbakterien und deren Endotoxinen ins Blut vermehrt gebildet und vermindert hepatisch eliminiert werden. Das Syndrom der hyperdynamen Zirkulation wird klinisch durch warme Haut, Palmarerytheme und Weißfleckung sichtbar.
Eine inadäquate Vasodilatation im Pulmonalkreislauf bewirkt zusammen mit der verkürzten Transitzeit eine verminderte Oxygenierung des Blutes. Es entstehen funktionelle Rechts-Links-Shunts, die sich unter Sauerstoffatmung bessern. Klinisch können arterielle Hypoxämie, Dyspnoe, periphere Zyanose und Trommelschlegelfinger auffallen. Für die Diagnose dieses hepatopulmonalen Syndroms, das bei 15–30% der Zirrhosepatienten auftritt, werden ein arterieller Sauerstoffpartialdruck < 70 mmHg und der Nachweis intrapulmonaler Gefäßerweiterungen bzw. Shuntverbindungen gefordert, ohne daß organische Erkrankungen der Lunge oder des Herzens nachweisbar sind.

kösen Venenerweiterungen im Bereich der Bauchhaut; ein massives periumbilikales Venenkonvolut (Caput medusae) ist aber selten. Zirrhosepatienten haben meist eine Muskelatrophie und, falls sich noch kein Aszites ausgebildet hat, Untergewicht. Schließlich lassen sich häufig Hinweise für neurologische Störungen (beispielsweise periphere Polyneuropathie, funikuläre Myelose) finden.

Laboruntersuchungen

Es gibt keine die Leberzirrhose beweisenden Laboruntersuchungen, jedoch einige typische Befunde:

- Transaminasen (↑), im Spätstadium auch normal, De-Ritis-Quotient GOT/GPT > 1
- GLDH ↑ (leberspezifisch)
- γ-GT ↑, insbesondere bei alkoholischer Genese
- Alkalische Phosphatase ↑, insbesondere bei biliärer Zirrhose
- Bilirubin (↑), bei Erstdiagnose häufig normal, Konjugationsfähigkeit lange erhalten
- Gesamtprotein (↑) bei breitbasiger polyklonaler Hypergammaglobulinämie, IgA ↑ insbesondere bei alkoholischer Zirrhose, IgM ↑ insbesondere bei primär biliärer Zirrhose



Abb. 3.140 Spider naevus mit typischer zentraler Arteriole (aus Siegenthaler, Differentialdiagnose, 1993)

- Pseudocholinesterase ↓
- Albumin ↓
- Quick (Prothrombinzeit) ↓
- makrozytäre Anämie infolge Vitamin B_{12} ↓ und Folsäure ↓ oder mikrozytäre Anämie bei chronischen Blutverlusten
- hämolytische Anämie, Thrombozyten ↓ und Leukozyten ↓ bei toxischer Knochenmarksschädigung und vermehrter Zellsequestration in vergrößerter Milz (Hypersplenismus)
- Ammoniak ↑ bei hepatischer Enzephalopathie
- Verdünnungshyponatriämie und hypokaliämische Alkalose bei dekompensierter Zirrhose
- Prokollagen-III-Peptid (Spaltprodukt des Vorläufermoleküls des Kollagens Typ III) ↑ als Fibroseparameter

Sonographische Hinweise auf eine Leberzirrhose

- dichte, vergröberte, inhomogene Echostruktur der Leber
- wellige, buckelige Leberkontur
- plumper, abgerundeter Leberrand
- rarefizierte periphere Gefäße
- vergrößerter Lobus caudatus, Transversaldurchmesser Lobus caudatus/rechter Leberlappen > 0,6
- Splenomegalie
- portokavale Umgehungskreisläufe
- Aszites
- Gallensteine

Das Syndrom der hyperdynamen Zirkulation und die intrapulmonalen Shunts können mit Hilfe der Kontrastechokardiographie frühzeitig festgestellt werden. Hinweise zur Diagnostik der portalen Hypertension siehe Beitrag Leitsymptome.

Sicherung der Diagnose

Die klinische Verdachtsdiagnose einer Leberzirrhose kann weder durch Laboruntersuchungen noch sonographisch, sondern nur durch Leberbiopsie, möglichst in Verbindung mit einer Laparoskopie, gesichert werden. Die diagnostische Sicherheit der Laparoskopie mit Biopsie wird von keinem anderen Verfahren erreicht (falsch negative Befunde bei sonographisch gezielter Leberbiopsie ca. 25%, bei Laparoskopie < 10%); außerdem können zusätzlich makroskopische Befunde erhoben werden, die mit keinem anderen indirekten Verfahren zu erzielen sind. So ist die Entwicklung von Komplikationen laparoskopisch frühzeitig sichtbar (weinende Leber: portokavale Anastomosen, gestaute Lymphgefäße in den Ligamenten, disseminierte Lymphzysten auf der Leberoberfläche). Die Laparoskopie mit Biopsie unter Sicht

DD 3.11 Differentialdiagnose Leberzirrhose

Erkrankung	Befund/Hinweise
alkoholische Lebererkrankung	Alkoholanamnese, γ-GT
chronische Virushepatitis: Hepatitis B, C und D, EBV, CMV	serologische Marker: HBs-Antigen, HBe-Antigen, Anti-HBc, HBV-DNA, Anti-HCV, HCV-RNA, Anti-HDV, Anti-EBV, Anti-CMV
Autoimmunhepatitis	Prädisposition bei Frauen, Hypergammaglobulinämie, Autoantikörper (ANA, SMA, LKM, SLA)
toxische Leberschäden	Medikamentenanamnese (α-Methyldopa, Isoniazid, Methotrexat, Amiodaron, Chlorpromazin)
primäre und sekundäre biliäre Zirrhose	Prädisposition bei Frauen, AMA (Anti-M2), IgM-Erhöhung, ERCP
primär sklerosierende Cholangitis	Assoziation mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung, ERCP
Hämochromatose	Serumeisen, Ferritin, Transferrinsättigung, Eisengehalt im Leberpunktat, molekulargenetische Analyse
Morbus Wilson	Serumkupfer, Coeruloplasmin, Kupfer im Sammelurin, Kupfergehalt im Leberpunktat, Kayser-Fleischer-Kornealring, molekulargenetische Analyse
α_1-Antitrypsin-Mangel	Serumeiweißelektrophorese, α_1-Antitrypsin, PAS-positive Einschlußkörperchen im Leberpunktat, molekulargenetische Analyse
hereditäre Fruktoseintoleranz	Familien- und Ernährungsanamnese, Bestimmung der Fruktose1-Phosphat-Aldolase im Leberpunktat

ist ein invasives, aber risikoarmes und kostengünstiges Verfahren.

Kontraindikationen
- Koagulationsstörungen (Thrombozyten $< 50000/mm^3$, Quick $< 50\%$, Blutungszeit > 5 min)

Alternativ kann die Leberbiopsie über einen transjugulären Venenzugang durchgeführt werden.

Differentialdiagnose (s. DD 3.11)

Therapie

Medikamentös kann eine Leberzirrhose derzeit nicht geheilt werden. Die Behandlung richtet sich daher gegen das Fortschreiten der Grunderkrankung und gegen die Komplikationen (s. Plus 3.70). Da Allgemein- und Ernährungszustand häufig reduziert sind, sollte die Ernährung kalorisch ausreichend und ausgewogen sein (s. Plus 3.71). Die Proteinzufuhr muß nur bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie beschränkt werden.
Beim Auftreten von Komplikationen ist eine sorgfältige Überwachung des Krankheitsverlaufs notwendig, um unter Berücksichtigung der Ätiologie rechtzeitig die Indikation zu einer Lebertransplantation zu stellen.
Die Therapieansätze zur direkten Zytoprotektion und Fibrosehemmung werden derzeit weiterentwickelt und könnten in Zukunft eine größere Rolle spielen.

Verlauf und Prognose

Die Prognose der Leberzirrhose ist individuell schwer einzuschätzen. Viele Patienten sind zunächst beschwerdefrei und benötigen über Jahre keine Therapie. Sie sollten lediglich regelmäßig überwacht werden, vor allem hinsichtlich der Entstehung eines Leberzellkarzinoms (Sonographie, α_1-Fetoprotein; s. Abb. 3.141). Patienten mit kompensierter Leberzirrhose haben eine 10-Jahres-Überlebensrate von 50%. Mit dem Auftreten von Komplikationen wird die Prognose der Leberzirrhose deutlich schlechter.

1-Jahres-Mortalität
- Child-Stadium A: kaum ein Unterschied zu Gesunden
- Child-Stadium B: 20–40%
- Child-Stadium C: 40–60%

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei dekompensierter Zirrhose beträgt nur 15%.



Abb. 3.141 Alkoholische Leberzirrhose mit einem Leberzellkarzinom im rechten kaudalen Leberlappen (zur Verfügung gestellt von Dr. Crawford, Brigham and Women's Hospital, Boston)

Wichtig für das Gespräch mit den Patienten

- eindringlich anraten, Lebernoxen, insbesondere Alkohol, strikt zu meiden
- bei alkoholischer Leberzirrhose sollte absolute Alkoholabstinenz eingehalten werden, da sich die Überlebensrate bei Alkoholabstinenz eindeutig verbessert
- sorgfältige Erhebung der Arzneimittelanamnese
- strenge Indikation bei der Verordnung von Arzneimitteln, da die Substanzen einerseits lebertoxisch und andererseits die unerwünschten Wirkungen infolge der gestörten Leberfunktion erheblich sein können

- „Leberschutzpräparate“ (Kräftigungs- und Aufbaumittel) sind unwirksam und können möglicherweise sogar gefährlich sein (s. Plus 3.70)
- keine spezielle Leberdiät; im Gegenteil, bei kompensierter Leberzirrhose ist keine streng fettarme Schonkost, sondern eine bedarfsgerechte und ausgewogene Ernährung sinnvoll (s. Plus 3.71)

PLUS

3.70 Substitutionstherapie bei Leberzirrhose

Die Substitution von Vitaminen und Spurenelementen ist bei klinischer Mangelsymptomatik bzw. beim laborchemischen Nachweis eines Mangels indiziert. Bei Gerinnungsstörungen sollte Vitamin K_1 (Konakion) initial über 3 Tage parenteral 10 mg/d und dann bedarfsabhängig oral substituiert werden.
Bei biliärer Zirrhose sollte eine frühzeitige parenterale Substitution der fettlöslichen Vitamine durchgeführt werden, beispielsweise 1 Ampulle ADEK-Falk alle 2 Wochen i.m.
Bei makrozytärer Anämie sind Vitamin B_{12} (Cytobion 1 mg/Woche i.m.) und Folsäure (Folsan 3 x 5 mg/d oral) indiziert. Manifeste Vitamin-B_1- und Vitamin-B_6-Mangelzustände werden ebenfalls ausgeglichen. Bei Eisen- und Zinkmangel erfolgt eine orale Substitution mit Eisenpräparaten und Zinkhistidin.

3.71 Ernährung bei kompensierter Leberzirrhose

Da Malnutrition ein häufiges Begleitsymptom ist, sollte der Ernährungszustand durch eine ausreichende Kalorienzufuhr verbessert werden. Der Eiweißanteil in der Nahrung muß nur bei hepatischer Enzephalopathie beschränkt werden.
- tägliche Energiezufuhr zwischen 35–40 kcal/kgKG
- tägliche Proteinzufuhr zwischen 0,8–1,5 g/kgKG

Nur Speisen, die individuell unverträglich sind, sollten gemieden werden; Verbotslisten haben keinen therapeutischen Wert. Bei eingeschränkter Fettresorption infolge eines Gallensäurenmangels (s. Plus 3.67) ist Nahrungsfett durch mittelkettige Triglyzeride, die direkt ohne Lipasespaltung und ohne Gallensäuren resorbiert werden können, zu ersetzen (MCT-Diät). Besteht ein hepatogener Diabetes (s. Plus 3.68), sind eine ballaststoffreiche Kost und die Einhaltung der speziellen Ernährungsregeln für Diabetiker wichtig.

3.12.12 Komplikationen der Leberzirrhose

Frank Lammert und Siegfried Matern

Ösophagusvarizenblutung

Auf einen Blick

Synonym: Speiseröhrenkrampfaderblutung
englisch: variceal hemorrhage

Die Ösophagusvarizenblutung ist eine Blutung aus erweiterten Ösophagusvenen und eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen der portalen Hypertension.
- Ursache der Ösophagusvarizen ist in 90% der Fälle eine Leberzirrhose
- über 50% aller Zirrhosepatienten entwickeln Ösophagusvarizen
- das Risiko einer klinisch manifesten Erstblutung liegt bei 30%
- nach Kreislaufstabilisierung erfolgt so rasch wie möglich die Notfallendoskopie zur Blutungslokalisation und Sklerosierungstherapie/Gummiligaturtherapie
- zur Prophylaxe der häufigen Rezidivblutungen stehen Sklerosierungstherapie, Gummiligaturtherapie, Betablocker und transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stentshunt (TIPS) zur Verfügung

Gradeinteilung
Für die endoskopische Beurteilung der Varizen wird eine Gradeinteilung verwendet.

Grad I	leicht gefüllt, Durchmesser < 2 mm, nur beim Valsalva-Versuch oder in Kopftieflage sichtbar
Grad II	mäßig gefüllt, Durchmesser 2–5 mm, auf die untere Ösophagushälfte beschränkt
Grad III	prall gefüllt, Durchmesser > 5 mm, dünnwandig in den Magenfundus übergehend
Grad IV	sehr prall gefüllt, die gesamte Zirkumferenz ausfüllend, mit Magenvarizen kombiniert

Dünnwandige große Varizen III. und IV. Grades können auf Grund der hohen Wandspannung leicht rupturieren; die Blutungsaktivität wird nach Forrest klassifiziert (s. Beitrag GI-Blutung).

Grundlagen

Beträgt der Druckgradient zwischen Pfortader und Lebervenen mehr als 12 mmHg, kommt es zur Ausbildung von portokavalen Anastomosen. Der Abfluß des Pfortaderblutes über die Vv. gastricae sinistrae, posteriores und breves zu den Venengeflechten des distalen Ösophagusdrittels und des proximalen Magenabschnitts führt zu Ösophagus- und Magenvarizen, wobei der weitere Abfluß über die V. azygos zur V. cava erfolgt. 15% der Patienten mit Ösophagusvarizen haben gleichzeitig Varizen im Magenfundus. Da der Pfortaderdruck trotz Ausbildung eines Kollateralkreislaufs in der Regel nicht wesentlich gesenkt wird, ist die Ösophagusvarizenblutung eine häufige Komplikation der portalen Hypertension. Diese erhöht vor allem die Wandspannung in großen Varizen (LaPlace-Gesetz), und es kann schließlich – insbesondere bei einer zusätzlichen, plötzlich auftretenden Erhöhung des intraabdominellen Drucks – zur Ruptur der wandschwachen und oberflächennah gelegenen Varizen kommen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Ösophagusvarizenblutung ist ein lebensbedrohliches Ereignis, das einer sofortigen intensivmedizinischen Diagnostik, Überwachung und Behandlung bedarf.

Symptomatik

Leitsymptom ist die plötzliche Hämatemesis (hell- bis dunkelrotes Blut). Prodromi sind häufig Übelkeit, Brechreiz oder epigastrisches Druckgefühl. Bei größeren Blutverlusten (> 30% des Blutvolumens) kommt es zum hypovolämischen Schock. Weitere Zeichen sind Teerstühle (Melaena) oder Hämatochezie. Die Blutung kann über den intestinalen Blutabbau eine hepatische Enzephalopathie, über den Proteinverlust und das Absinken des onkotischen Drucks einen Aszites auslösen.

Diagnostisches Vorgehen

Auch in der Akutsituation sind, parallel zu den ersten therapeutischen Maßnahmen und Blutabnahmen, wertvolle Informationen sowohl durch Fremdanamnese (frühere Blutungen, Alkohol, Medikamente) als auch durch klinische Untersuchung zu gewinnen. Gelegentlich lösen Erbrechen, Husten oder Würgen, die den intraabdominellen Druck erhöhen, die Blutung aus. In der Mehrzahl der Fälle finden sich Hinweise auf die zugrundeliegende Leberzirrhose (Leberverhärtung, Splenomegalie, Sklerenikterus, Spider naevi, Palmarerythem, Aszites). Als Notfall-Laboruntersuchungen werden Gerinnungsstatus (Quick-Wert, PTT, Thrombozyten), Blutbild, Blutgruppe, Elektrolyte sowie Blutgase bestimmt und Blutkonserven gekreuzt.
Bei Verdacht auf eine Ösophagusvarizenblutung ist nach Kreislaufstabilisierung die Diagnose durch eine Notfall-Ösophagogastroskopie so rasch wie möglich zu sichern. Bei 30% der Patienten besteht zum Zeitpunkt der Endoskopie keine aktive Blutung mehr; bei der Untersuchung muß dann auf Zeichen einer kurz zurückliegenden Blutung (Fibrinpfropf, Koagulum) geachtet werden.

Sonographie

Sonographisch lassen sich eine erweiterte und reduziert atemvariable Pfortader, erweiterte Milzgefäße und eine vergrößerte Gallenblase mit verdickter Wand nachweisen. Ein Pfortaderdurchmesser > 1,5 cm spricht für das Vorliegen einer portalen Hypertension, jedoch besteht zwischen dem Pfortaderdurchmesser und dem -druck nur eine schlechte Korrelation. Die sonographische Darstellung rekanalisierter bzw. dilatierter Paraumbilikalvenen im Lig. falciforme, die mit dem linken Pfortaderast kommunizieren, ist ebenfalls Ausdruck der portalen Hypertension (Cruveilhier-von-Baumgarten-Syndrom).
Duplexsonographisch können die Flußverhältnisse im Pfortaderkreislauf und die portokavalen Umgehungskreisläufe charakterisiert werden. Eine Flußgeschwindigkeit in der Pfortader < 10–15 cm/s, eine Flußumkehr in der Pfortader (hepatofugaler Fluß) und ein Verlust des triphasischen Flußmusters in den Lebervenen weisen auf eine portale Hypertension hin.

Druckmessungen

Der Pfortaderdruck entspricht bei der Leberzirrhose dem Lebervenenverschlußdruck (wedged hepatic vein pressure), der jedoch nicht mit der Häufigkeit des Auftretens einer Ösophagusvarizenblutung korreliert. Der Lebervenenverschlußdruck wird mittels eines Katheters, der über die V. cava inferior in eine Lebervene eingeführt und dort geblockt wird, bestimmt. Die endoskopische unblutige Bestimmung des Varizendrucks ist ein neues Verfahren, dessen klinische Wertigkeit noch zu bestimmen ist.

Diagnostisch wertvolle Hinweise

Ein hohes Blutungsrisiko besteht bei
- großen Varizen (> 5 mm), die bei gleichem intravasalen Druck eine höhere Wandspannung aufweisen
- red spots (Dünnstellen), die erweiterten, oberflächlichen Venengeflechten auf den Varizen entsprechen
- mit Ösophagusvarizen kombinierten Fundusvarizen (Magenvarizen Typ II)
- eingeschränkter Leberfunktion Child-Stadium C
- Alkoholabusus

Häufig geht einer Varizenblutung eine Verschlechterung der Leberfunktion voraus; eine Varizenbutung kann aber auch die erste Manifestation der Leberzirrhose sein. 30% der oberen gastrointestinalen Blutungen bei Leberzirrhose stammen nicht aus Ösophagusvarizen.

Differentialdiagnose (s. DD 3.12)

Therapie

Akutbehandlung

Wichtigstes therapeutisches Ziel ist zunächst die Kreislaufstabilisierung durch Volumensubstitution, vorrangig durch Erythrozytenkonzentrate. Bei Blutgerinnungsstörungen werden gefrorene Frischplasmen eingesetzt. Vitalzeichen, Gerinnungswerte, Blutbild, Säure-Basen- und Elektrolythaushalt, zentraler Venendruck sowie Ein- und Ausfuhr sind engmaschig zu überwachen. Das initiale Blutbild hat eine geringere Bedeutung, weil nach einer Blutung Hb und Hämatokrit erst 8–10 Stunden später durch Hämodilution abfallen. Beim Volumenersatz sollte berücksichtigt werden, daß eine zu starke Expansion auch den Druck in den Ösophagusvarizen erhöht. Die Prophylaxe einer hepatischen Enzephalopathie ist dringend notwendig, da die im Darm beim Blutabbau anfallenden Neurotoxine, beispielsweise Ammoniak, durch die zirrhotische Leber schlecht entgiftet werden. Hierzu gehören die regelmäßige Magenspülung mit Absau-

DD 3.12 **Differentialdiagnose Ösophagusvarizenblutung**

Blutungsquelle	Befund/Hinweise
akute erosive Gastritis	anamnestisch nichtsteroidale Antiphlogistika, Streßläsionen bei schweren Erkrankungen, Alkoholkonsum, Gastroskopie
Magen- oder Duodenalulkus	epigastrische Schmerzen, Gastroduodenoskopie
Refluxösophagitis	Sodbrennen, Regurgitation, epigastrische Schmerzen, Adipositas, Alkohol- und Nikotinabusus, Ösophagogastroskopie: einzelne stehende oder konfluierende Schleimhauterosionen, Langzeit-pH-Metrie
Mallory-Weiss-Syndrom	plötzliches heftiges Erbrechen, Alkoholexzeß, Ösophagogastroskopie: Schleimhautrisse im unteren Ösophagusdrittel oder der Kardia
kongestive hypertensive Gastropathie	Gastroskopie: mosaikartige Läsionen oder diffuse Schleimhautrötungen mit punktförmigen Hämorrhagien
antrale Gefäßektasien	Gastroskopie: streifige intensive Rötungen (Wassermelonenmagen)
Blutungen aus Nasenrachenraum oder tracheobronchial	Husten, endoskopische Untersuchung

gen des blutigen Mageninhalts und die Gabe von Lactulose oder Lactitol über die Magensonde bzw. in Form von Einläufen (s. Plus 3.74).

Endoskopische Behandlung

Bei stabilen Kreislaufverhältnissen ist die Notfallendoskopie die primäre Behandlungsmaßnahme. Zur Blutstillung können dabei alternativ die Sklerosierungstherapie und die Gummibandligatur eingesetzt werden. Die lokale para- bzw. intravasale Injektion sklerosierender Substanzen, beispielsweise von 1% Polidocanol (Aethoxysklerol), führt zu Verödung und Kompression der Varizen sowie Sklerosierung der Mukosa. In 90% der Fälle läßt sich eine Hämostase erreichen. Die eingriffsbezogene Letalität liegt < 1%. Als Komplikationen der Sklerosierungstherapie können bei 15% der Patienten Sklerosierungsulzera, Strikturen, Aspirationspneumonie, Ösophagusperforation, Mediastinitis und Endokarditis auftreten; die Varizenligatur mit Gummiringen führt seltener zu Komplikationen. Insbesondere bei der Behandlung von Fundusvarizen hat sich auch die intravasale Injektion des Kunststoffharzes Cyanoacrylat (Hirstoacryl) bewährt.

Adjuvante medikamentöse Behandlung

Die medikamentöse intravenöse Therapie mit vasokonstriktorischen Peptiden (Vasopressin, Terlipressin, Somatostatin, Octreotid), die den portalen Blutzufluß durch Engstellung von Arteriolen im Splanchnikusgebiet vermindern, ist eine adjuvante Therapie zur Notfallsklerosierung und reduziert das Risiko früher Rezidivblutungen. Somatostatin (initial 250 µg langsam als Bolus, anschließend 250 µg/h i.v.) und das länger wirkende Analogon Octreotid (Sandostatin, 50 µg im Bolus, danach 50 µg/h i.v.) antagonisieren zudem die Wirkung von Glukagon, das als Vasodilatator zum Syndrom der hyperdynamen Zirkulation bei portaler Hypertension beiträgt (s. Plus 3.69).

Ballontamponade

Als Überbrückung bis zur endoskopischen Therapie oder nach erfolgloser Notfallsklerosierung wird eine Ballontamponade eingesetzt. Die Sengstaken-Blakemore-Sonde mit Magen- und Ösophagusballon wird bei Blutungen aus Ösophagusvarizen verwendet, die Linton-Nachlas-Sonde mit birnenförmigem Magenballon eignet sich bei Kardia- und Fundusvarizenblutungen. In bis zu 95% der Fälle wird eine Blutstillung erreicht, jedoch liegt die Rate der frühen Rezidivblutungen bei 50%.

Komplikationen
- Aspirationspneumonie
- Asphyxie durch Dislokation des Ballons
- Ösophagusnekrosen
- Kardiaruptur

Intensivüberwachung und radiologische Kontrolle der Sondenlage sind notwendig. 6 Stunden nach Sondenlegung kann ein weiterer Sklerosierungsversuch unternommen werden, nach spätestens 24 Stunden sollte die Sonde entfernt werden.
Bei Patienten mit anhaltender Blutung trotz endoskopischer Therapie, medikamentöser Therapie und Ballonsonde oder bei Rezidivblutungen kann innerhalb von 24–36 Stunden ein Blutungsstillstand durch die Anlage eines Notfall-TIPS (s. Plus 3.72) erreicht werden.

Rezidivprophylaxe

Das Risiko einer Rezidivblutung innerhalb der ersten Woche liegt bei 70%. Eine optimale Behandlung zur Verhinderung dieser Blutungen gibt es bisher nicht. Meist wird zur Rezidivprophylaxe eine Sklerosierungstherapie, bei der so schnell wie möglich sämtliche Varizen in 3–6 Sitzungen in wöchentlichen Abständen sklerosiert werden, durchgeführt, um die Rezidivblutungshäufigkeit und die Letalität zu vermindern.
Als Alternative wird zunehmend die endoskopische Varizenligatur mit Gummiringen eingesetzt. Sie führte in Studien zu einer schnelleren Eradikation der Varizen, zu einer geringeren Rezidivblutungsrate, zu einer Abnahme der Komplikationen und zu höheren Überlebensraten.
In besonderen Fällen werden Varizen auch erfolgreich perkutan transhepatisch verödet.
Die endoskopische Prophylaxe wird zur weiteren Reduktion des Risikos einer Rezidivblutung mit einer medikamentösen Betablockade kombiniert. Nicht-kardioselektive Betablokker (z.B. Propranolol) reduzieren durch eine Abnahme des Herzzeitvolumens und eine splanchnische Vasokonstriktion den Blutzufluß zur Pfortader. Die Dosierung wird so lange bis auf 80–160 mg/d erhöht, bis die Ausgangsherzfrequenz um 20% absinkt.
Cave: Bradykardie! Betablocker sind auch zur Primärprophylaxe bei Risikopatienten sinnvoll.

Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt (TIPS)

Eine Rezidivprophylaxe durch die interventionell-radiologische Anlage eines TIPS wird bei Versagen der endoskopischen und medikamentösen Therapie (Rezidivblutungen) durchgeführt (s. Plus 3.72 und Abb. 3.142). Hierbei wird der Pfortaderdruck durch eine Verbindung zwischen dem Portalkreislauf und der venösen systemischen Zirkulation abgesenkt. Operativ wird ein Shunt heute nur noch selten in spezialisierten Zentren angelegt (s. Lehrbücher der Chirurgie).

Verlauf und Prognose

Trotz Sklerosierungsprophylaxe treten in 30–50% der Fälle Rezidivblutungen auf. Das Risiko einer Rezidivblutung soll durch Betablocker um 20% vermindert werden. Die Varizenblutung ist nach wie vor eine lebensgefährliche Komplikation, deren Letalität vor allem vom Stadium der Leberzirrhose abhängig ist.

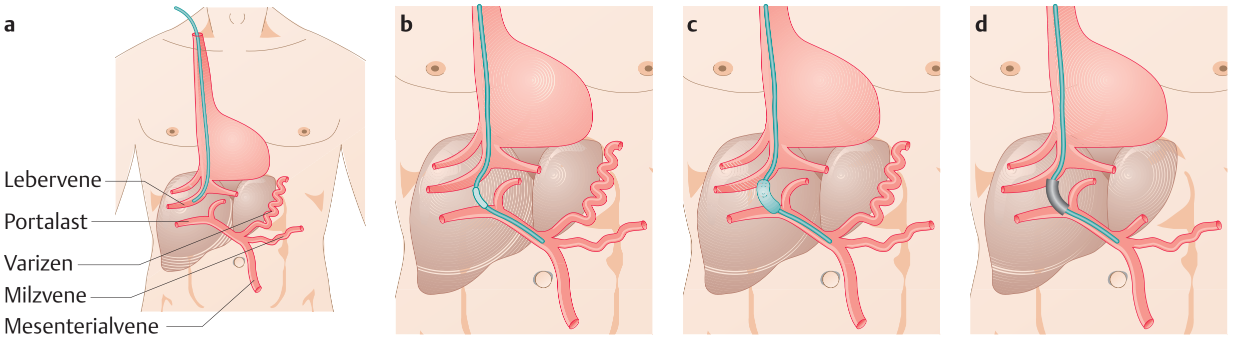
Letalität
- Stadium Child A ca. 5%
- Stadium Child B ca. 25%
- Stadium Child C ca. 50%

Das einzig kurative Verfahren zur Rezidivblutungsprophylaxe ist die Lebertransplantation; rezidivierende Ösophagusvarizenblutungen sind daher eine wichtige Indikation.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- bei Zirrhose ohne Blutungsanamnese sollte alle 1–2 Jahre eine endoskopische Kontrolle auf Ösophagusvarizen erfolgen
- nach Abschluß der endoskopischen Rezidivprophylaxe sollten in 3–6monatlichen Abständen Kontrollendoskopien mit eventueller Nachsklerosierung/Gummibandligatur veranlaßt werden

TIPS



a nach transjugulärer Katheterisierung der rechten Lebervene Einlegen des Katheters und Vorführen der Punktionsnadel durch den Katheter
Punktion eines ultraschallmarkierten intrahepatischen Hauptasts der Pfortader

b Stabilisierung des Punktionswegs über einen steifen Führungsdraht und Nachführen des Katheters, Entfernung der Punktionsnadel

c Dilatation des Parenchymtrakts zwischen Lebervene und Pfortaderast durch einen Ballonkatheter

d Schienung des Parechymtrakts durch den anschließend eingeführten und auf den endgültigen Durchmesser dilatierten Metallstent (nach Rössle)

Abb. 3.142 Anlage eines transjugulären intrahepatischen Stent-Shunts (TIPS)

PLUS

3.72 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt (TIPS)

Technik

Über einen transjugulär eingeführten Katheter kann nicht operativ mit einer Punktionsnadel eine Verbindung zwischen einer Lebervene und einem intrahepatischen Hauptast der Pfortader hergestellt und der Gewebetrakt mit einem Ballon vordilatiert werden. Dann wird eine expandierbare Gefäßprothese (Stent) implantiert und auf 7–10 mm dilatiert (s. Abb. 3.142). Der Stent ist nach 3 Wochen von einer Pseudointima überzogen. Dieser als TIPS bezeichnete Shunt entspricht einer nichtselektiven portokavalen Seit-zu-Seit-Anastomose. Im Rahmen des Eingriffs können zusätzlich Varizen selektiv embolisiert werden. Das Verfahren ist effektiv bezüglich der portalen Drucksenkung und sicher (Letalität 1%). Im Vergleich zur Shuntoperation sind das Risiko des Eingriffs und die Belastung des Patienten wesentlich geringer. Mit TIPS kann die Wartezeit auf eine Lebertransplantation überbrückt werden, ohne die spätere Transplantation zu erschweren.

Indikationen
- Rezidivprophylaxe bei endoskopisch nicht therapierbaren Ösophagusvarizen oder ausgeprägten Fundusvarizen
- therapierefraktärer Aszites
- Aszites-assoziierte Komplikationen (Hydrothorax, hepatorenales Syndrom, Nabelhernie, peritoneo-kutane Fistel)
- Notfalltherapie bei akuter Ösophagusvarizenblutung und Versagen der endoskopischen Therapie
- Budd-Chiari-Syndrom
- frische Pfortaderthrombose

Kontraindikationen
- schwere Leberinsuffizienz Bilirubin > 3 mg/dl (50 µmol/l)
- retrograder (hepatofugaler) Pfortaderfluß
- Niereninsuffizienz Kreatinin > 3 mg/dl (> 250 µmol/l)
- hepatische Enzephalopathie ≥ Stadium I

- Sepsis
- hepatozelluläres Karzinom
- polyzystische Lebererkrankung
- kavernöse Pfortaderthrombose
- hepatopulmonale Hypertonie

Therapieerfolg
- Rezidivprophylaxe der Ösophagusvarizenblutung: 75–91 %
- Aszitesausschwemmung: 69–92 %

Komplikationen
Die in 10–30 % der Fälle auftretenden Rezidivblutungen sind meist durch eine TIPS-Okklusion oder Stenose infolge Hyperplasie der Pseudointima bedingt. Die Veränderungen lassen sich duplexsonographisch im Abstand von 3 Monaten erfassen und transjugulär revidieren.
Ähnlich den operativen Shunts kommt es auch nach TIPS zu einer Verschlechterung der Leberfunktion und zu einer hepatischen Enzephalopathie (15–30 %). Die Mehrzahl der Patienten spricht auf eine eiweißbeschränkte Kost und Lactulose bzw. Lactitol an (s. Plus 3.74); der TIPS kann transjugulär verkleinert oder verschlossen werden.

Hepatische Enzephalopathie

Auf einen Blick

englisch: hepatic encephalopathy

Die hepatische Enzephalopathie ist eine metabolische, potentiell reversible Funktionsstörung des Zentralnervensystems, die durch eine Einschränkung der Leberfunktion bedingt ist. Verschiedene Neurotoxine, insbesondere Ammoniak, und Störungen der Neurotransmission sind bekannte pathophysiologische Faktoren. Die hepatische Enzephalopathie besitzt eine komplexe neuropsychiatrische Symptomatik.

- im Vordergrund stehen Bewußtseinsstörungen unterschiedlichen Ausmaßes bis hin zum Leberkoma
- bei 60 % der Zirrhosepatienten mit klinischen Zeichen der portalen Hypertension kann durch psychometrische Testverfahren eine latente hepatische Enzephalopathie nachgewiesen werden
- zur gezielten Therapie ist die sorgfältige Erhebung exogener Faktoren, die häufig die hepatische Enzephalopathie auslösen, notwendig (s. Tab. 3.116)
- die Standardtherapie umfaßt die Proteinrestriktion in der Ernährung, Einläufe und die Gabe nicht metabolisierbarer synthetischer Disaccharide (s. Plus 3.74)

Stadieneinteilung
Die Stadieneinteilung ist für die Einschätzung der Prognose, die im wesentlichen von der verbliebenen Leberfunktion abhängt, wichtig.

Stadium I	Schlaf-, Konzentrations- und Merkstörungen, Verlangsamung, Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Apraxie
Stadium II	Persönlichkeitsveränderungen, inadäquates Verhalten, Verwirrtheit, Apathie, Enthemmung, Ataxie, Asterixis
Stadium III	Somnolenz bis Stupor, zeitliche und örtliche Desorientiertheit, pathologische Reflexe, Asterixis
Stadium IV	Koma

Grundlagen

Ätiopathogenese

Die generalisierte hepatozelluläre Schädigung, wie sie bei akuten Hepatitiden vorkommt, führt bei Erreichen eines höhergradigen Funktionsverlustes (> 80 %) zum Leberversagen mit Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie. Da diese Erkrankungen mit massiven Leberzellnekrosen einhergehen, wird diese Form der hepatischen Enzephalopathie auch als *Leberzerfallskoma* bezeichnet. Der hepatischen Enzephalopathie bei chronischen Lebererkrankungen, raumfordernden Leberprozessen oder nach Leberteilresektionen liegt eine Rarefizierung der Hepatozyten zugrunde. Die Umgehung der Leber durch Ausbildung oder Anlage portosystemischer Shunts (s. Plus 3.72) kann ebenfalls eine hepatische Enzephalopathie hervorrufen. Portosystemische Shunts sind auch bei intakter Leberstruktur (beispielsweise Pfortaderthrombose) immer mit einer Rarefizierung der Hepatozyten verbunden. Umgekehrt spielt für die hepatische Enzephalopathie bei der Leberzirrhose neben der eingeschränkten Leberfunktion oft die mangelnde portale Perfusion die entscheidende Rolle. Aus diesem Grund wird diese Form der hepatischen Enzephalopathie auch als *Leberausfallskoma* oder portosystemische Enzephalopathie bezeichnet.

Pathophysiologie

Es besteht allgemeine Übereinstimmung darüber, daß die hepatische Enzephalopathie durch eine Störung der Neurotransmission und nicht, wie früher angenommen, durch eine Störung des zerebralen Energiestoffwechsels hervorgerufen wird. Infolge Leberinsuffizienz und Ausbildung portosystemischer Shunts steigt die Konzentration endogener Toxine, die neuronale Membranfunktionen hemmen, im Blut an. Ammoniak, das als das vorherrschende Neurotoxin bei der hepatischen Enzephalopathie gilt, fällt im Darm beim bakteriellen und mukosalen Abbau von Proteinen an und wird bei Zirrhosepatienten nur eingeschränkt durch Glutaminsynthese und Harnstoffsynthese (Krebs-Henseleit-Zyklus) in der Leber entgiftet (s. Plus 3.73).

Die hepatische Enzephalopathie wird häufig durch exogene Mechanismen ausgelöst oder verschlechtert (s. Tab. 3.116). Eine forcierte Diuretikatherapie kann zu Azotämie mit metabolischer Alkalose, Hypokaliämie und Dehydratation führen. Die metabolische Alkalose erhöht die Toxizität des Ammoniaks, da mit zunehmendem pH vermehrt freies, nichtprotoniertes Ammoniak anfällt, das die Blut-Hirn-Schranke sowie Zellmembranen permeieren kann und intrazellulär angereichert wird. Die Hypokaliämie verstärkt die Alkalose, erhöht die renale Ammoniakbildung und -abgabe und vermindert die Darmmotilität.

Tab. 3.116 **Hepatische Enzephalopathie – Auslösende Mechanismen**

Häufigkeit (%)	Pathophysiologie
gastrointestinale Blutung (26 %)	intestinales Ammoniak, Neurotoxine, falsche Neurotransmitter, Hypovolämie
Azotämie (26 %)	intestinales Ammoniak, Dehydratation, Hypokaliämie, Alkalose
Sedativa, Analgetika (14 %)	Neurodepression
Infektion (11 %)	Proteinkatabolismus, Dehydratation
Alkalose (8 %)	Ammoniaktoxizität, renale Ammoniakbildung und -abgabe
Proteinbelastung (7 %)	intestinales Ammoniak, Neurotoxine
Obstipation (2 %)	intestinales Ammoniak, Neurotoxine
hypokalorische Ernährung (1 %)	Proteinkatabolismus

PLUS

3.73 Pathophysiologie der hepatischen Enzephalopathie

Im Gehirn kommt es bei erhöhter Ammoniakkonzentration zu einer Funktionsstörung der Zellen, in denen aus Ammoniak und dem exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat vermehrt inaktives Glutamin gebildet wird, das die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erhöht und im Austausch zum verstärkten Einstrom aromatischer Aminosäuren in das Gehirn führt.
Während die exzitatorische Neurotransmission durch Glutamat vermindert ist, ist die inhibitorische Neurotransmission durch γ-Aminobuttersäure (GABA) erhöht. GABA kann im Intestinum durch bakterielle Decarboxylierung von Glutamat gebildet werden. Der inhibitorische Transmitter interagiert mit endo- und exogenen Benzodiazepinen am $GABA^A$-Benzodiazepin-Rezeptor. Im Intestinum fallen ferner toxische kurzkettige Fettsäuren an sowie freie unkonjugierte Phenole, toxische Parahydroxyphenolsäuren und Mercaptane (Metaboliten der Aminosäuren Tyrosin, Phenylalanin und Methionin). Die Anwesenheit von Mercaptanen in der Atemluft der Patienten erzeugt den typischen süßlich-erdigen Geruch nach frischer Leber (Foetor hepaticus).
Im Gegensatz zu den aromatischen Aminosäuren sind bei Leberzirrhose die verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leuzin und Isoleuzin im Serum vermindert, da sie in extrahepatischen Geweben vermehrt katabolisiert werden. Das molare Verhältnis von verzweigtkettigen zu aromatischen Aminosäuren ist von normalerweise 3–4 auf < 1 erniedrigt. Die hepatische Enzephalopathie wurde im Konzept der falschen Neurotransmitter als zerebrale Folge des veränderten Aminosäurenstoffwechsels erklärt. Die erhöhten Konzentrationen der aromatischen Aminosäuren Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan sollen die intrazerebrale Synthese von Dopamin und Noradrenalin hemmen, während vermehrt die falschen, inaktiven Neurotransmitter Phenylethanolamin und Octopamin, dessen Vorstufe Tyramin sowie der inhibitorische Neurotransmitter Serotonin entstehen. Die Synthesehemmung der echten Neurotransmitter und ihre kompetitive Verdrängung an den Synapsen durch die falschen Neurotransmitter beeinträchtigen die Neurotransmission.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Stadium I und II

Initial ist das klinische Bild durch Konzentrations-, Auffassungs- und Merkstörungen, verminderten Antrieb, Stimmungsschwankungen, emotionale Labilität, Reizbarkeit oder Ängstlichkeit gekennzeichnet. Schlafstörungen mit Umkehrung des Schlaf-Wach-Rhythmus sind nicht selten. Im weiteren Verlauf entwickeln sich deutlichere Persönlichkeitsveränderungen und inadäquates Verhalten; die Patienten sind verwirrt, lethargisch und vernachlässigen sich (Stadium II).

Stadium III und IV

Mit Fortschreiten der Enzephalopathie kommt es zu einer Zunahme der motorischen Störungen, der Desorientiertheit und der Bewußtseinstrübung. Der berühmte Flapping-Tremor (Asterixis), ein ruckartiger Verlust des Armhaltungstonus mit unregelmäßigen Korrekturen beim Halteversuch, ist nicht spezifisch. Weiter findet man Rigor der Muskulatur, gelegentlich extrapyramidale Hyperkinesen (besonders im Gesicht), Reflexsteigerung und Enthemmung von Greifreflexen der Hand und des Mundes. Die zunächst durch Wortfindungsstörungen gekennzeichnete Sprache wird undeutlich, verwaschen und schließlich inkohärent. Im Stadium III fallen die Patienten in einen Schlafzustand, sind jedoch erweckbar. Typisch ist ein wechselhaftes Bild mit rascher Fluktuation des Schweregrades (episodischer Stupor). Im Stadium IV bildet sich das eigentliche Leberkoma aus.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose einer manifesten hepatischen Enzephalopathie wird vermutet, wenn im Zusammenhang mit einer bekannten Leberzirrhose neuropsychiatrische Symptome auftreten. Die Zeichen der Leberzirrhose (Spider naevi, Bauchwandkollateralvenen, Palmarerythem, Ikterus, Aszites) geben bei der körperlichen Untersuchung gute Hinweise. Die Diagnose kann mit psychometrischen Testverfahren wie
- Sternlegetest
- Nachzeichentest
- Zahlenverbindungstest
- Liniennachfahrtest

mit großer Wahrscheinlichkeit gestellt werden. Feinere Indikatoren sind Rechen- und Schriftproben. Der erhöhte Ammoniakspiegel im Plasma stützt die Diagnose.

Das Ausmaß der Perfusionsstörung der Leber kann mittels Duplexsonographie erfaßt werden. Jene 20% der Zirrhosepatienten, bei denen ein stagnierender oder hepatofugaler portaler Blutfluß besteht, haben eine besonders hohe Enzephalopathie-Inzidenz. EEG und evozierte Potentiale werden zur Verlaufsbeurteilung in Studien verwendet und können bei der Beurteilung von Schweregrad, Entwicklungstempo sowie Prognose der hepatischen Enzephalopathie helfen.

Diagnostisch wertvolle Hinweise

- Ösophagusvarizenblutung und andere auslösende Ursachen (s. Tab. 3.116) ausschließen
- häufig Hyperventilation, die die metabolische Alkalose und Hypokaliämie bei Leberzirrhose verstärkt

Differentialdiagnose

DD 3.13 Differentialdiagnose hepatische Enzephalopathie

Krankheit	Befunde	Hinweise
Delirium tremens	kontinuierliche motorische und autonome Hyperaktivität, Beschäftigungsunruhe, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, vegetative Begleitsymptome, optische Halluzinationen	Anamnese, Äthanolspiegel, Leberparameter, Quick-Wert, CK
Wernicke-Enzephalopathie	Augenmuskel- und Blickparesen, Nystagmus, Ataxie, psychische Störungen	γ-GT, Vitamin-B_1-Gabe
Morbus Wilson	extrapyramidale Symptome, kontinuierlicher Armtremor, Kayser-Fleischer-Kornealring	Coeruloplasmin, Serumkupfer, Kupfer im Sammelurin
Meningitis	heftigste Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Dehnungszeichen, Fieber	Liquoruntersuchung, Entzündungsparameter
Herpes-simplex-Enzephalitis	Aphasie, Krampfanfälle	EEG, Serologie, Liquoruntersuchung
subdurales Hämatom	progrediente Bewußtseinsstörung, wechselnde lateralisierende Befunde	Anamnese, CT
Alkohol-, Drogen-, Psychopharmaka-Intoxikation	Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz oder Erregungszustände, Foetor, Tremor, Hautläsionen	Anamnese, Äthanolspiegel, Drogenscreening
Hyponatriämie	Apathie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie	Anamnese, Serumnatrium

Therapie

Akutbehandlung

Bei einer akuten Verschlechterung der hepatischen Enzephalopathie (Stadium III–IV) bildet die Überwachung der Vitalfunktionen, der Ein- und Ausfuhr, des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sowie der Leber- und Nierenfunktion die Grundlage der Therapie. Oberstes Ziel ist die Verhinderung des Einstroms toxischer Substanzen in das portokavale System.

Die therapeutischen Maßnahmen umfassen
- wiederholte Einläufe mit Lactulose oder Lactitol zur Senkung erhöhter Ammoniakspiegel (s. Plus 3.74)
- Elimination komaauslösender und leberschädigender Faktoren (Diuretika, Sedativa; s. Tab. 3.116)
- Prävention von gastrointestinalen Blutungen, Infektionen, Hypoglykämie

Unter diesen Maßnahmen kommt es zu einer Besserung bei 75% der Patienten. Die Ernährung muß effektiv sein, um einer weiteren Verschlechterung der Leberfunktion entgegenzuwirken. Zunächst erfolgt eine parenterale Ernährung, bei der eine ausreichende Kalorienzufuhr durch hochprozentige Glukoselösungen erreicht wird. Aminosäurenlösungen mit einem hohen Anteil verzweigtkettiger Aminosäuren stellen eine Ergänzung dar. Sobald der Patient oral Nahrung zu sich nehmen kann, wird die zunächst auf 20–30 g/d Protein reduzierte orale Proteinzufuhr langsam gesteigert und die individuelle Eiweißtoleranz ermittelt.

Die Therapie mit Benzodiazepinantagonisten (Flumazenil/Anexate) ist nur indiziert, wenn eine Benzodiazepinintoxikation vermutet wird.

Bei therapierefraktärer hepatischer Enzephalopathie sollte eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden.

Langzeitbehandlung

Die Basistherapie im Stadium I–II besteht in einer verminderten Zufuhr stickstoffhaltiger Substanzen durch Reduktion der oralen Proteinzufuhr (s. Plus 3.75). Die Höhe der täglichen Zufuhr von Nahrungsproteinen muß der individuellen Eiweißtoleranz angepaßt werden und liegt meist zwischen 40–80 g/d.

Einen zentralen Stellenwert hat die Behandlung mit Lactulose (z. B. Bifiteral), 3-4 x 10–40 ml, oder Lactitol (z. B. Importal), 3-4 x 10–20 g/d (s. Plus 3.74).

PLUS

3.74 Therapie der hepatischen Enzephalopathie mit Lactulose und Lactitol

Lactulose ist ein Disaccharid (Galaktofruktose), das durch Bakterien im Kolon hydrolysiert und zu Milch- und Essigsäure metabolisiert wird. Es resultieren ein osmotischer Effekt, der die laxierende Wirkung erklärt und die Ammoniakausscheidung fördert, und ein bakteriostatischer Effekt, der die Keimzahl und deren Ammoniakproduktion senkt. Durch die Ansäuerung des Koloninhaltes kommt es zu einer verminderten Diffusion von Ammoniak aus dem Kolon in das Blut, in dem es in protonierter und damit in schlecht diffusibler Form vorliegt und ausgeschieden wird. Als unerwünschte Wirkungen können Meteorismus, Übelkeit, Diarrhoen und eine Hypernatriämie auftreten. Falls eine latente hepatische Enzephalopathie vorliegt, sollte prophylaktisch Lactulose in einer Dosis eingenommen werden, die zu 2–3 weichen Stühlen pro Tag führt. Ein häufig unterschätztes Problem der Lactulosetherapie ist die mangelnde Compliance (süßer Geschmack). Kristalline Lactulosepräparationen oder Lactitol (Galaktosidosorbitol) haben bei gleichem therapeutischem Effekt eine bessere Akzeptanz.

3.75 Ernährungstherapie bei dekompensierter Leberzirrhose

Abhängig vom Ausmaß der Enzephalopathie sollte die Proteinzufuhr auf 0,4–0,8 g Protein/kgKG täglich beschränkt werden. Die Proteinrestriktion ist nicht unproblematisch, da eine Reduktion der Proteinzufuhr zur mangelnden Einschleusung von Substanzeiweiß in den Energiestoffwechsel führt. Dauerhaft darf die Eiweißzufuhr 0,4 g Protein/kgKG und Tag nicht unterschreiten. Um Malnutrition und Katabolie zu vermeiden, ist eine Erhöhung der Kalorienzufuhr auf 35–40 kcal/kgKG und Tag sinnvoll. Die Proteinzufuhr sollte nur 7–10 % betragen, der Kohlenhydratanteil 50 %. Tierische Nahrungsmittel sind reich an aromatischen Aminosäuren, während pflanzliche Nahrungsmittel vorwiegend verzweigtkettige Aminosäuren enthalten. Bei Steatorrhoe sollten die langkettigen Streichfette einschleichend durch MCT-Fette ersetzt werden.

Schwer resorbierbare Aminoglykoside wie Neomycin (Bykomycin) oder Paromomycin (Humatin) können ebenso wie Metronidazol die Bildung von Neurotoxinen im Darm effektiv vermindern, werden aber wegen ihrer Nebenwirkungen (Oto-, Nephro- und Neurotoxizität, Diarrhoen) nur in Ausnahmefällen und zeitlich begrenzt eingesetzt.
Spezielle Aminosäurengemische mit einem hohen Anteil an verzweigtkettigen Aminosäuren können bei Patienten mit niedriger Eiweißtoleranz eine adäquate Eiweißzufuhr ohne erhöhtes Enzephalopathierisiko ermöglichen. Die Behandlung mit Intermediaten des Harnstoffzyklus zur Steigerung der Harnstoffsynthese (Ornithinaspartat, Ornithinketoglutarat) kann ebenfalls einen günstigen Effekt haben. Schließlich kann die Zinksupplementation ebenso wie der Ausgleich einer Hypophosphatämie zur Verbesserung der klinischen Symptomatik beitragen.

Verlauf und Prognose

Die Prognose hängt vom Stadium und von der Art der Lebererkrankung ab. Ein akutes Leberversagen im Stadium III hat eine Mortalität von ca. 90 %. Im Gegensatz dazu ist die Enzephalopathie bei chronischen Erkrankungen je nach auslösender Ursache in etwa 75 % der Fälle reversibel und definiert nicht die Prognose.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Sedativa und Analgetika werden bei Zirrhose auf Grund der eingeschränkten Entgiftungsfunktion schlecht vertragen und können eine hepatische Enzephalopathie deutlich verschlechtern
- die maximal tolerable Eiweißzufuhr muß individuell ermittelt und auf mehrere kleine Mahlzeiten pro Tag verteilt werden; die Patienten sollten eine regelmäßige Diätberatung erhalten (s. Plus 3.75)

Aszites

Auf einen Blick

Synonym: Bauchwassersucht
englisch: ascites

Unter Aszites versteht man die Ansammlung von Flüssigkeit in der freien Bauchhöhle. Am häufigsten ist der Aszites Folge der portalen Hypertension bei einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung und zeigt deren schlechte Prognose an.

- von entscheidender pathophysiologischer Bedeutung ist neben den lokalen Faktoren eine inadäquat erhöhte renale Natriumretention, die auf eine periphere arterielle Vasodilatation zurückgeführt wird (s. Plus 3.76)
- Aszites ist klinisch am sichersten durch den Klopfschallwechsel bei Lageänderung und bei kleinen Mengen sonographisch nachzuweisen
- zur Differenzierung der zahlreichen Aszitesursachen und zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen ist eine Probepunktion mit laborchemischer, zytologischer und bakteriologischer Untersuchung der Aszitesflüssigkeit erforderlich
- die Therapie des zirrhotischen Aszites bei Leberzirrhose erfolgt stufenweise
- Grundlage ist eine strikte Natriumrestriktion
- in den meisten Fällen ist zusätzlich eine kontrollierte diuretische Therapie erforderlich, wobei Spironolacton das Mittel der Wahl ist
- bei refraktärem Aszites stehen wiederholte Aszitespunktionen mit Albuminsubstitution und die Anlage eines TIPS (s. Plus 3.72) zur Verfügung

Grundlagen

Ätiologie

Am häufigsten ist der portale Aszites, der als Folge einer chronischen Lebererkrankung mit portaler Hypertension auftritt (50% der Leberzirrhosen). Es folgen Aszites bei malignen Tumoren und infektiöser Aszites. Weitere Ursachen siehe Tabelle 3.117. Bei Lymphabflußstörungen (Malignom, retroperitoneale Fibrose, Filariose, Morbus Whipple) ist der Aszites milchig (chylös). Zu den sehr seltenen Ursachen zählen Mesenterialvenenthrombose, Urämie, Hypothyreose, hereditäres angioneurotisches Syndrom und Endometriose.

Pathogenese

Der Aszitesbildung kann ein Exsudat oder ein Transsudat zugrunde liegen (s. Tab. 3.117). Das seröse, zellarme Transsudat hat ein spezifisches Gewicht < 1,015 g/l und einen Proteingehalt < 25 g/l. Das Exsudat besitzt ein spezifisches Gewicht > 1,018 g/l und einen Proteingehalt > 30 g/l. Es ist oft zellreich und trüb, hämorrhagisch oder chylös. Die verschiedenen Formen des portalen Aszites, der Aszites bei Lymphabflußstörungen, bei Hypoproteinämie, Mesenterialvenenthrombose und Hypothyreose lassen sich als Transsudat charakterisieren, während die Formen des malignen, entzündlichen oder pankreatogenen Aszites als Exsudat aufzufassen sind.

Pathophysiologie

Grundsätzlich entwickelt sich Aszites dann, wenn der intravasale hydrostatische Druck ansteigt und der intravasale kolloidosmotische Druck abfällt (Starling-Kräfte). Bei der Leberzirrhose kann sowohl durch die Hypalbuminämie der onkotische Druck abfallen als auch infolge der portalen Hypertension der hydrostatische Druck in den Lebersinusoiden erhöht sein, so daß vermehrt Flüssigkeit und Albumin in den Disse-Raum übertreten (s. Abb. 3.143). Ist die Kapazität der aufnehmenden Lymphgefäße überschritten, wird Lymphe von der Leberkapsel in die freie Bauchhöhle abgepreßt, so daß sich Aszites bildet. Zur Ausbildung von Aszites ist ein Anstieg des Pfortaderdrucks auf mindestens 8 mmHg erforderlich.
Beim malignen, entzündlichen und pankreatogenen Aszites spielt die durch Mediatorstoffe (Kinine, Leukotriene) ausgelöste Permeabilitätssteigerung der Peritonealgefäße mit Ausbildung eines proteinreichen Exsudates eine wichtige pathogenetische Rolle. Beim kardialen Aszites ist wie beim portalen Aszites eine vermehrte Natrium- und Wasserretention von Bedeutung. Da die lokalen Faktoren fehlen und sich die Drucksteigerung im zentralen Venensystem erst spät auf das Pfortadersystem überträgt, kommt es in dieser Situation selten zu einem Aszites; Ausnahme: Pericarditis constrictiva.

Tab. 3.117 **Aszites – Ursachen und Diagnostik**

	Ursache	Patho-mechanismus	Aussehen	Zytologie
portaler Aszites	Leberzirrhose, akute Hepatitis, Fettleberhepatitis, Zystenleber, Amyloidose, Budd-Chiari-Syndrom, Lebervenenklappen, Kavathrombose, Pfortaderthrombose (selten), arteriovenöse Fisteln, Schistosomiasis	Transsudat	serös (klar, grüngelb bis bernsteinfarben)	keine Erythrozyten < 500 Leukozyten /µl wenige Mesothelien
pankreatogener Aszites	akute Pankreatitis, Pankreaspseudozysten, Pankreasfisteln	Exsudat	trüb, hämorrhagisch, chylös oder serös	wechselnd evtl. > 10 000 Erythrozyten/µl
entzündlicher Aszites	bakterielle Peritonitis, Vaskulitiden, Kollagenosen, eosinophile Gastroenteritis, Mononukleose, Genitalinfektion mit Chlamydia trachomatis, Echinokokkose	Exsudat	trüb, eitrig, serös oder chylös	keine Erythrozyten > 500 Leukozyten/µl bei bakterieller Peritonitis
tuberkulöser Aszites	Peritonitis tuberculosa	Exsudat	trüb, hämorrhagisch, selten serös oder chylös	10 % mit Erythrozyten > 500 Leukozyten/µl Lymphozyten > Granulozyten
maligner Aszites	intraabdominelle Tumoren, Leberzellkarzinom, Metastasenleber, Peritonealkarzinose, Mesotheliom, Pseudomyxom (Gallertbauch), Ovarialfibrom (Meigs-Syndrom), Lymphome, Plasmozytom, Karzinoid, Mastozytose	Exsudat oder Transsudat	trüb, hämorrhagisch, schleimig, chylös oder serös	20 % mit Erythrozyten 50 % mit > 1000 Leukozyten/µl
kardiogener Aszites	Rechtsherzinsuffizienz, Pericarditis constrictiva	Transsudat	serös	10 % mit Erythrozyten wenige Mesothelien
Aszites bei schwerer Hypoproteinämie	nephrotisches Syndrom, exsudative Enteropathie	Transsudat	serös	keine Erythrozyten sehr wenige Mesothelien

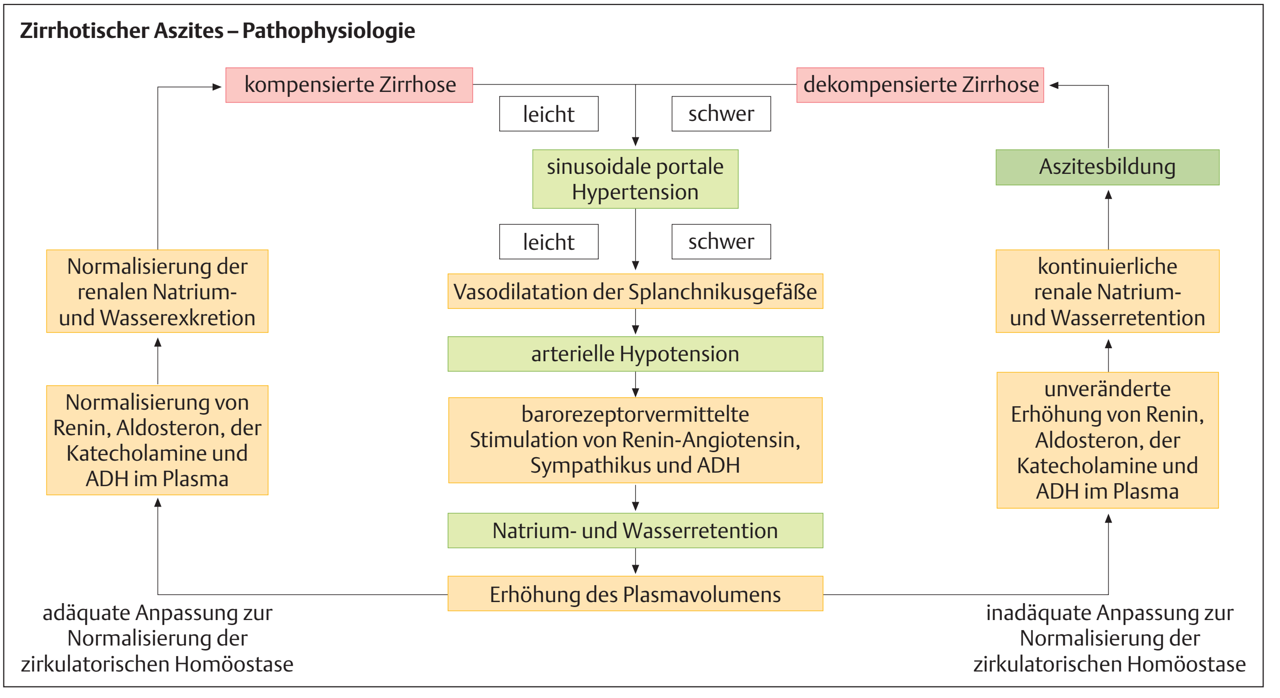


Abb. 3.143 Pathophysiologie des zirrhotischen Aszites (nach Arroyo und Ginès)

PLUS

3.76 Pathophysiologie des portalen Aszites

Beim portalen Aszites ist eine erhöhte Natrium- und Wasserretention durch die Nieren von entscheidender Bedeutung. Als eine wichtige Ursache wird eine verminderte Füllung des arteriellen Gefäßsystems, besonders im Splanchnikusgebiet, angesehen. Diese wurde – im Gegensatz zur klassischen Underfilling-Hypothese – nicht auf eine Abnahme des intravasalen Flüssigkeitsvolumens, sondern auf eine durch vasoaktive Substanzen ausgelöste Vasodilatation der arteriellen Gefäße zurückgeführt (Hypothese der peripheren arteriellen Vasodilatation). Weiterhin gibt es Hinweise, daß initial hepatorenale Wechselwirkungen bestehen, die bei hepatischer Dysfunktion mit portaler Hypertension die renale Natrium-und Wasserretention auslösen. Die periphere arterielle Vasodilatation und die hepatische Dysfunktion stimulieren das sympathische Nervensystem, die ADH-Ausschüttung und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Daneben sind an der Aszitesentstehung auch Eicosanoide, natriuretische Peptide und das Kallikrein-Kinin-System beteiligt.
Die vermehrte Aldosteronbildung führt zur vermehrten Rückresorption von Natrium und damit auch von Wasser in den Nierentubuli, aber auch zu einer vermehrten Kaliumsekretion mit Neigung zur Hypokaliämie. Die erhöhte Aktivität der sympathischen Nerven und die unabhängig von der Plasmaosmolalität gesteigerte Sekretion von ADH, dessen metabolische Clearance zudem bei der Leberzirrhose ebenso wie die des Aldosterons vermindert ist, bewirken ebenfalls eine renale Natrium- und Wasserretention. Bei adäquater Plasmavolumenexpansion entwickelt sich kein Aszites (kompensierte Zirrhose). Bei der dekompensierten Leberzirrhose sind die portale Hypertension und die arterielle Vasodilatation so ausgeprägt, daß die Erhöhung des Plasmavolumens nicht ausreicht und die Kompensationsmechanismen unverändert fortbestehen (s. Abb. 3.143). Zusammen mit den obengenannten lokalen Faktoren führt die Volumenexpansion zur Aszitesbildung. Diese Volumenverschiebung bewirkt eine weitere Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (sekundärer Hyperaldosteronismus), was wiederum die Natriumrückresorption im Sinne eines Circulus vitiosus steigert. Die Natriumretention beim portalen Aszites kann so ausgeprägt sein, daß die tägliche Natriumausscheidung im Urin auf < 10 mmol absinkt. Obgleich der Gesamtkörpergehalt an Natrium infolge der renalen Natriumretention erhöht ist, ist der Serumnatriumspiegel in der Regel normal oder erniedrigt, da das extrazelluläre und das extravaskuläre Flüssigkeitsvolumen erhöht sind (Verdünnungshyponatriämie).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Größere Aszitesmengen führen zu einer Auftreibung des Abdomens mit verstrichenem Nabel und verursachen
- Dyspnoe
- abdominelle Schmerzen
- Immobilität,

was die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Neben Nabel-, Leisten- und Narbenhernien können Ödeme (Skrotum, Anasarka; s. Abb. 3.144) und Pleuraergüsse auftreten. Die Kombination mit peripheren Ödemen weist auf eine Störung des venösen Blutabflusses oder auf eine Hypalbuminämie hin.



Abb. 3.144 Dekompensierte alkoholische Leberzirrhose mit Aszites (aus Siegenthaler, Differentialdiagnose, 1993)

Diagnostisches Vorgehen

Ein deutlicher Aszites kann durch Undulationen, Flankendämpfung und Klopfschallwechsel bei Lageänderung nachgewiesen werden.
Sonographisch lassen sich sowohl kleine Aszitesmengen als auch assoziierte Pleura- und Perikardergüsse darstellen.
Die Diagnose der Grunderkrankung läßt sich durch Anamnese, körperliche Untersuchung, Sonographie sowie Untersuchung der Aszitesflüssigkeit stellen (Aszitespunktion).

Untersuchung der Aszitesflüssigkeit

Der makroskopische Aspekt der Aszitesflüssigkeit ermöglicht nur eine unsichere Zuordnung (s. Tab. 3.117). Da bei 20% der Patienten mit zirrhotischem Aszites eine Aszitesinfektion vorliegt, sind in jedem Fall mikrobiologische Untersuchungen vorzunehmen, obgleich häufig falsch-negative Befunde erhoben werden. Neben Ausstrichen sind kulturelle Untersuchungen (Bakterien, Tbc, Pilze, Parasiten) erforderlich. Laborparameter erleichtern dann die Differentialdiagnose zwischen benignem und malignem sowie sterilem und infiziertem Aszites (s. Abb. 3.145).

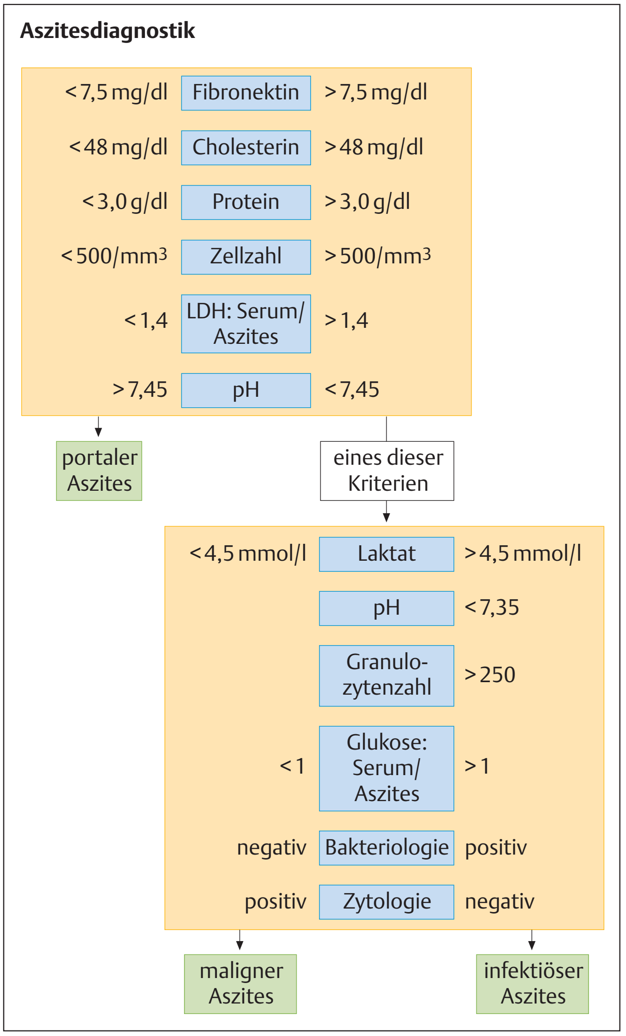


Abb. 3.145 Aszitesursache – Abklärung (nach Schölmerich)

Diagnostisch wertvolle Hinweise

- dem oft raschen Auftreten des Aszites kann ein ausgeprägter Meteorismus als Zeichen der portalen Hypertension vorangehen
- bei der körperlichen Untersuchung hat die wandernde Klopfschallgrenze nach Wechsel von Rücken- zur Seitenlage die größte Sensitivität. Die Nachweisgrenze bei der körperlichen Untersuchung liegt bei 1 l, bei der Sonographie bei 50 ml
- bei Progredienz eines zirrhotischen Aszites muß an eine Pfortaderthrombose gedacht werden, die bei bereits bestehender Zirrhose als Folge des langsamen portalen Blutflusses auftreten kann; nach der Diagnose mit Hilfe der Duplexsonographie kann eventuell durch Lysetherapie oder TIPS (s. Plus 3.72) die Durchgängigkeit der Pfortader wiederhergestellt werden
- falls die Standardverfahren einschließlich der Parazentese keine Diagnose erbracht haben, können mit Hilfe der Laparoskopie primäre Tumoren oder kleine Metastasen des Peritoneums diagnostiziert werden

Differentialdiagnose Aszites

Siehe Tabelle 3.117.

Therapie

Kleine, nur sonographisch nachgewiesene Aszitesmengen ohne Symptomatik brauchen nicht behandelt zu werden. Ein großer, gespannter Aszites mit Zwerchfellhochstand, Dyspnoe, Schmerzen und Hernien ist eine Indikation zur Aszitesausschwemmung (s. Plus 3.77), evtl. auch zur Aszitespunktion (Parazentese).
Das therapeutische Prinzip besteht beim zirrhotischen Aszites in einer Mobilisierung der intraabdominellen Flüssigkeit über eine negative Natriumbilanz. Die Basistherapie umfaßt Bettruhe und diätetische Maßnahmen (s. Plus 3.78). Die tägliche Natriumchloridzufuhr ist auf 3 g (50 mmol) zu beschränken. Zusätzlich wird meist eine Flüssigkeitsrestriktion verordnet (1000–1500 ml). Eine bei Aszites häufig zu beobachtende Hyponatriämie (< 130 mmol/l) beruht nicht auf einem Natriummangel, da der Gesamtnatriumbestand des Körpers normal oder sogar erhöht ist. Diese Verdünnungshyponatriämie ist nicht durch Natriumzufuhr, sondern in jedem Fall durch eine weitere konsequente Flüssigkeitsrestriktion auf 500–800 ml/d zu behandeln. Durch die Basistherapie kann nur bei 15 % der Patienten der Aszites ausgeschwemmt werden. Wenn nach 4 Tagen kein Gewichtsverlust von 500 g/d eintritt, wird die Aszitestherapie durch Diuretika (s. Plus 3.77) erweitert.

Parazentese

Bei ausgeprägtem Aszites und unzureichendem Ansprechen auf die diuretische Therapie wird der Aszites therapeutisch punktiert. Die wiederholte Parazentese mit Ablassen von 2–4 l Aszites hat sich (unter gleichzeitiger Albuminsubstitution (6–10 g Albumin/l Aszites) als nebenwirkungsarm erwiesen. Bei terminaler Leberzirrhose, hepatischer Enzephalopathie und eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin > 3,0 mg/dl) ist Zurückhaltung geboten, da die Flüssigkeitsreduktion und -verschiebung zur Verschlechterung des Krankheitsbildes führen kann. Häufige Parazentesen sollen, im Gegensatz zur Diuretikatherapie, das Risiko einer spontanen bakteriellen Peritonitis durch Komplementdepletion erhöhen.

PLUS

3.77 Aszitestherapie mit Diuretika

Medikamente

Spironolacton (z. B. Aldactone) ist das Diuretikum der ersten Wahl bei der Therapie des Aszites (100–400 mg/d). Dieses kaliumsparende Diuretikum hat die höchste Ansprechrate, und seine Pharmakokinetik und -dynamik sind bei Leberzirrhose nicht verändert. Nachteilig sind der verzögerte Wirkungsbeginn nach 2–4 Tagen, die lange Halbwertszeit von bis zu 5 Tagen mit der Gefahr von langandauernden Hyperkaliämien sowie als unerwünschte Wirkungen Gynäkomastie, Libido- und Potenzstörungen.
Bei nicht ausreichender Wirkung wird Spironolacton mit einem Schleifendiuretikum (z. B. Furosemid, Lasix) kombiniert (40–160 mg/d). Xipamid (Aquaphor), das an mehreren Abschnitten des Nephrons angreift, besitzt ebenfalls in Kombination mit Spironolacton einen sehr günstigen therapeutischen Effekt (10–40 mg/d).

Voraussetzungen

Wichtigste Voraussetzung ist eine ausreichende Nierenfunktion. Da der Rückstrom von Aszites maximal 500–750 ml/d erreicht, sollte die tägliche Gewichtsabnahme nicht mehr als 500 g betragen, da es sonst zu einer Hypovolämie mit Einschränkung der Nierenfunktion kommt. Falls zusätzlich periphere Ödeme bestehen, können 1000 ml/d ausgeschwemmt werden.

Komplikationen

Je aggressiver die diuretische Behandlung, desto höher ist die Komplikationsrate. Bei zu forcierter diuretischer Therapie kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, zu Hyponatriämie, Hypokaliämie (bei Xipamid und Furosemid) und metabolischer Alkalose sowie zu einer hepatischen Enzephalopathie bis hin zum Leberkoma kommen. Die Diuretikatherapie sollte langsam gesteigert werden. Bilanzierung und engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion sowie der Elektrolyte in Serum und Urin sind unabdingbar. Bei Auslösung einer hepatischen Enzephalopathie und einem Kreatinin > 2,0 mg/dl sind die Diuretika abzusetzen.

Hinweis: Eine deutliche Zunahme der Natriumausscheidung im Urin ohne Gewichtsabnahme nach Beginn der Diuretikatherapie weist auf eine unzureichende diätetische Compliance des Patienten hin.

Dauertherapie

Die diuretische Therapie ist stets mit der Basistherapie zu kombinieren und führt dann bei 90 % der Patienten zur Aszitesausschwemmung. Ist dies geschehen, erfolgt die Einstellung auf eine Dauertherapie, zu der neben der obligatorischen natriumarmen Kost Diuretika gehören. Die Dauertherapie mit Diuretika erfordert eine regelmäßigen Kontrolle von Elektrolyten und Nierenfunktion. Ein scheinbar refraktärer Aszites beruht meist auf einer zu hohen Natriumzufuhr (Ernährung, Medikamente) oder einer fehlenden Flüssigkeitsrestriktion bei Hyponatriämie. Weitere Gründe für einen scheinbar refraktären Aszites sind andere Krankheiten als Aszitesursache (s. Tab. 3.117), eine Verschlechterung der Leber-oder Nierenfunktion oder eine gestörte renale und kardiale Funktion bei extremem Aszites. Bei 10 % der Patienten liegt ein echter refraktärer Aszites vor (mittlere Gewichtsabnahme in 4 Tagen < 200 g/d).

3.78 Ernährung bei Leberzirrhose mit Aszites

Während des stationären Aufenthalts ist die Einhaltung einer natriumarmen Kost (< 3 g NaCl/d) einfach (natriumarme Lebensmittel, Spezialprodukte). Zu Hause ist über einen längeren Zeitraum nur eine natriumreduzierte Diät (< 6 g NaCl/d) durchführbar, wobei grundsätzlich auf natriumreiche Nahrungsmittel und das Salzen von Speisen verzichtet werden muß. Ist eine Flüssigkeitsbeschränkung notwendig, sollte bevorzugt natriumarmes Mineralwasser (< 20 mg NaCl/l) getrunken werden. Bei chylösem Aszites ist eine fettarme Diät und die Gabe von MCT-Fetten, die nicht auf dem Lymphwege abtransportiert werden müssen, sinnvoll. Wird bei Kontrolluntersuchungen eine Hypokaliämie festgestellt, kann vor der medikamentösen Substitution zunächst die Kaliumzufuhr durch Obst und Gemüse versucht werden.

Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shung (TIPS) und weitere Alternativen

Alternativ zur wiederholten Parazentese ist refraktärer Aszites effektiv durch die Anlage eines TIPS zu behandeln (s. Plus 3.72). In individuellen Fällen können auch die extrakorporale Aszitesreinfusion und ein peritoneovenöser Denver- oder Le-Veen-Shunt eingesetzt werden, wobei der Aszites durch ein subkutan implantiertes Schlauchsystem (mit manuell zu betätigendem Schlauchventil) in die obere Hohlvene eingeleitet wird. Als besondere Komplikation kann bei diesen Verfahren durch die Einschwemmung von Plasminogenaktivatoren aus dem Aszites eine Hyperfibrinolyse auftreten; ein hohes Fibrinolyserisiko wird durch eine Plasminogenkonzentration $< 0{,}7$ CTA U/ml im Aszites angezeigt.

Verlauf und Prognose

Aszites kann nur ein den Patienten belastendes Symptom sein, jedoch auch erhebliche Komplikationen mit sich bringen, beispielsweise eine spontane bakterielle Peritonitis. In der Regel ist der Aszites Symptom einer fortgeschrittenen Erkrankung. Die Gesamtprognose ist in der Mehrzahl der Fälle ungünstig. Nur 50% der Zirrhosepatienten, bei denen ein medikamentös behandelbarer Aszites auftritt, leben länger als zwei Jahre. Die Prognose von Patienten mit medikamentös nicht mehr behandelbarem Aszites ist mit einer 6-Monats-Überlebensrate von 50% noch schlechter. Auf Grund der sehr ungünstigen Prognose von Patienten mit refraktärem Aszites sollte die Lebertransplantation rechtzeitig diskutiert werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- jedes Gramm Natrium, das im Überschuß zugeführt wird, verursacht eine Wasserretention von 250–300 ml
- tägliche Gewichtskontrolle!
- Patienten mit einem Aszites sollten eine ausführliche Diätberatung erhalten

Hepatorenales Syndrom

Auf einen Blick

englisch: hepatorenal syndrome

Das hepatorenale Syndrom ist ein funktionelles oligurisches Nierenversagen, das bei fortgeschrittener akuter oder chronischer Leberinsuffizienz auftritt, ohne daß eine eigenständige Nierenerkrankung vorliegt. Die Erkrankung ist eine lebensbedrohliche, aber reversible Komplikation, die oft durch gastrointestinale Blutung, spontane bakterielle Peritonitis, nephrotoxische Medikamente oder unkontrollierte diuretische Therapie ausgelöst oder verstärkt wird.

- charakteristischerweise kommt es zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate bei niedrigem Urinnatrium, hoher Urinosmolalität und Hyponatriämie
- bei 40% der Zirrhosepatienten mit Aszites tritt innerhalb von 5 Jahren ein hepatorenales Syndrom auf und bildet bei 10% dieser Patienten die Todesursache
- die Verschlechterung der Nierenfunktion kann rapid progressiv innerhalb von 1–2 Wochen auftreten (Typ I) oder mäßig und schleichend sein (Typ II)
- die Lebertransplantation stellt die einzige bisher gesicherte Therapie des progredienten hepatorenalen Syndroms dar

Grundlagen

Dem hepatorenalen Syndrom liegt eine Abnahme der Nierendurchblutung infolge einer renalen Vasokonstriktion und funktioneller Shunts zugrunde. Es findet eine Umverteilung des renalen Blutflusses statt, wobei von der Durchblutungsminderung vor allem die Nierenrinde betroffen wird, während die Markdurchblutung erhalten bleibt (kortikale Ischämie). Zur renalen Vasokonstriktion tragen der erhöhte Sympathikotonus und die Aktivierung des Renin-Aldosteron-Systems bei, die eine Folge der portalen Hypertension und der peripheren arteriellen Vasodilatation bei der Leberzirrhose sind. Zudem kann die vasoregulatorische Funktion der renalen Eikosanoide dadurch beeinträchtigt werden, daß die renale Biosynthese des vasodilatatorischen Prostaglandins E_2 erniedrigt und die Synthese des vasokonstriktorischen Thromboxans A_2 gesteigert ist. Die Bedeutung des Prostaglandinstoffwechsels wird daran deutlich, daß bei Leberzirrhose die Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika, die die Prostaglandinsynthese hemmen, ein hepatorenales Syndrom auslösen kann. Die Rolle der bei Leberinsuffizienz erniedrigten Plasmaspiegel an Bradykinin und Präkallikrein und der erhöhten Konzentrationen vasokonstriktorischer Endotheline in der Pathogenese des hepatorenalen Syndroms ist Gegenstand aktueller Studien. Charakteristischerweise führt die gestörte Nierendurchblutung zur Abnahme der glomerulären Filtrationsrate. Als Ausdruck der erhaltenen tubulären Funktion ist die Natriumreabsorption jedoch nicht verringert, sondern meistens erhöht.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Patienten zeigen meist Zeichen der dekompensierten Leberzirrhose (massiver Aszites, schwerer Ikterus, hepatische Enzephalopathie), die die Symptome der Nierenerkrankung überdecken. Die renale Wasserretention verursacht zunehmenden Aszites, Pleura- und Perikardergüsse sowie Ödeme. Dennoch haben zahlreiche Patienten eine arterielle Hypotonie und eine Tachykardie, die Folge der peripheren arteriellen Vasodilatation sind. In fortgeschrittenen Stadien der Nierenerkrankung treten Übelkeit, Erbrechen, Durstgefühl und zentralvenöse Symptome hervor. Mit weiter fortschreitender Erkrankung entwickeln die Patienten einen Foetor und schließlich eine Bewußtseinstrübung bis zum Coma hepaticum et uraemicum.

Diagnostisches Vorgehen

Bei gesicherter Leberzirrhose kann die Diagnose hepatorenales Syndrom gestellt werden, wenn eine geringe glomeruläre Filtrationsrate, die an einer zunehmenden, zunächst geringen Kreatininerhöhung (1,5–2,0 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance < 40 ml deutlich wird, ein unauffälliges Urinsediment (keine Proteinurie, keine Mikrohämaturie) und sonographisch unauffällige Nieren vorliegen. Ausgeschlossen werden müssen als Ursachen Infektionen, Schock, nephrotoxische Medikamente, renaler oder gastrointestinaler Flüssigkeitsverlust.
Weitere diagnostische Parameter

- Oligurie (< 500 ml/24 h)
- niedriges Urinnatrium (< 10 mmol/l)
- Urinosmolalität (> 400 mosmol/kg > Plasmaosmolalität)
- Urin/Plasma-Harnstoff-Quotient > 20
- Hyponatriämie (< 130 mmol/l)
- Hyperkaliämie (> 5,5 mmol/l)

Das hepatorenale Syndrom unterscheidet sich von einer funktionellen Oligurie bei Volumenmangel (Ösophagusvarizenblutung, Diuretikatherapie) dadurch, daß das Absetzen der Diuretika und eine Volumenexpansion die Nierenfunktion nicht dauerhaft verbessert. Vom hepatorenalen Syndrom sind andere Formen des gemeinsamen Organversagens von Leber und Nieren (polyzystische Erkrankung, Schock, Herzinsuffizienz, Infektionen, Kollagenosen) abzugrenzen, und zwar durch Anamnese, klinische Untersuchung sowie Sonographie, bakteriologisch-serologische Untersuchungen und laborchemische Verfahren.
Häufiger als das hepatorenale Syndrom findet man bei chronischen Lebererkrankungen die akute tubuläre Nekrose. Hierbei führen Hypoxie (Blutung, Hypotonie), toxische Schädigung (Cholestase, nephrotoxische Medikamente) oder Infektionen zu einem akuten Nierenversagen mit einer Störung der Rückresorption von Natrium und Wasser.
Differentialdiagnostisch sind vom hepatorenalen Syndrom ferner glomeruläre Erkrankungen abzugrenzen, da beispielsweise membranöse bzw. membranoproliferative Glomerulonephritiden mit chronischen Hepatitis-B- und C-Virusinfektionen und die IgA-Nephropathie mit der alkoholischen Leberzirrhose assoziiert sind.

Diagnostisch wertvolle Hinweise

- infolge des Eiweißmangels kann die Synthese von Kreatinin oder die hepatische Harnstoffsynthese vermindert sein, weshalb die Kreatinin-Clearance bestimmt werden muß
- als Zeichen der tubulären Schädigung kommt es im weiteren Verlauf zu einem deutlichen Kreatininanstieg, isotonem Urin, ansteigendem Urinnatrium und sinkendem Urin/Plasma-Harnstoff-Quotienten
- die renale Vasokonstriktion kann duplexsonographisch nachgewiesen werden (Widerstandsindex > 0,7)

Differentialdiagnose

DD 3.14 Differentialdiagnose hepatorenales Syndrom

	hepatorenales Syndrom	funktionelle Oligurie	akute tubuläre Nekrose
Urinnatrium (mmol/l)	< 10	< 30	> 30
Urinosmolalität	mind. 100 mosmol/kg > Plasmaosmolalität	mind. 100 mosmol/kg > Plasmaosmolalität	isoosmotisch
Urin/Plasma-Harnstoff-Quotient	> 20	> 10	< 5
Urinsediment	normal	normal	Zelltrümmer, tubuläre Zellen, Zylinder
Proteinurie (g/l)	nein	nein	1–2
Antwort auf Volumenzufuhr	nein	gut	variabel

Therapie

Eine kausale Therapie ist nicht möglich. Die Natriumzufuhr sollte auf ein Minimum reduziert werden. Nur bei erniedrigtem ZVD wird vorsichtig Volumen zugeführt. Diuretika und nephrotoxische Medikamente (Aminoglykoside, nichtsteroidale Antiphlogistika) sind abzusetzen.
Mit Dopamin in niedriger Dosierung kann versucht werden, eine renale Vasodilatation zu erzielen. Vasopressinanaloga wie 8-Ornithin-Vasopressin werden empfohlen, um die periphere Vasodilatation zu beheben, die Aktivität natriumretinierender Hormone in der Zirkulation zu reduzieren und die renale Funktion zu verbessern.
Neue Therapieansätze mit Prostaglandinen, Thromboxaninhibitoren und Substanzen, die die Wirkung primärer Vasodilatatoren (Endotheline, NO) antagonisieren, können noch nicht abschließend beurteilt werden. Lactulose oder Lactitol (s. Plus 3.74) sind unterstützende Maßnahmen, um den Anfall von Endotoxinen zu reduzieren, die möglicherweise bei der Entstehung des hepatorenalen Syndroms eine Rolle spielen. **Cave:** Diarrhoen und Hypovolämie!
Während Hämo- oder Peritonealdialyse die Nierenleistung bei fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankungen nicht verbessern, kann die TIPS-Anlage die Nierenfunktion günstig beeinflussen.

Verlauf und Prognose

Ein hepatorenales Syndrom kündigt immer das Endstadium einer Leberzirrhose an. Die Prognose ist ungünstig und die Überlebenszeit kurz. Die Mehrzahl der Patienten stirbt innerhalb von drei Wochen nach Einsetzen der Azotämie. Eine spontane Besserung ist mit einer Häufigkeit von 5–10% sehr selten und folgt gewöhnlich der Verbesserung der Leberfunktion. Die Lebertransplantation kann bei geeigneten Patienten selbst eine schwer eingeschränkte Nierenfunktion normalisieren.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- nichtsteroidale Antiphlogistika, die durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese die Nierenfunktion beeinträchtigen können, sollten bei Leberzirrhose und Aszites nicht eingenommen werden

Spontane bakterielle Peritonitis

Auf einen Blick

Synonym: nasse Bauchfellentzündung
englisch: spontaneous bacterial peritonitis

Die spontane bakterielle Peritonitis ist definiert als Infektion eines Aszites bei Fehlen einer intestinalen Läsion. Sie ist eine in ihrer Häufigkeit unterschätzte, lebensbedrohliche Asziteskomplikation.

- bei Verschlechterung des Zustands eines Patienten mit Aszites oder bei scheinbar refraktärem Aszites sollte immer an diese Diagnose gedacht werden
- typische Peritonitiszeichen fehlen häufig
- die Diagnose wird rasch durch die Bestimmung der Leukozytenzahl im Aszites gestellt
- gramnegative Bakterien und Enterokokken sind die häufigsten Erreger, während die Infektion mit Anaerobiern seltener ist
- die sofort eingeleitete Antibiotikatherapie ist lebensrettend

Grundlagen

Die spontane bakterielle Peritonitis tritt meistens bei einem zirrhotischen Aszites und selten bei anderen Formen auf. Bei 70% der Patienten wird die spontane bakterielle Peritonitis durch gramnegative Bakterien ausgelöst, davon in 50% der Fälle durch E. coli. Bei 20% der Patienten liegt eine Infektion mit grampositiven Enterokokken und bei 10% eine Anaerobierinfektion vor. Als Eintrittspforte der Bakterien kommen der Übertritt aus dem Darm und die hämatogene Infektion in Frage. Bei Aszites besteht ein Darmwandödem, das die transmurale Migration von Darmbakterien in mesenteriale Lymphbahnen erleichtert. Die bei Leberzirrhose veränderte Darmflora und gastrointestinale Blutungen begünstigen die transmurale Migration. Die bei Zirrhose häufige systemische Bakteriämie ist die Ursache der hämatogenen Infektion. Die Umgehung des hepatischen retikuloendothelialen Systems, dessen Funktion bei Zirrhose eingeschränkt ist, erhöht die Anfälligkeit für die spontane bakterielle Peritonitis. Weitere prädisponierende Faktoren sind Komplementmangel und Leukozytenfunktionsstörungen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptome sind oft diskret und uncharakteristisch, so daß eine spontane bakterielle Peritonitis leicht übersehen werden kann. 30% der Fälle verlaufen asymptomatisch, 50% der Fälle ohne die typischen Peritonitiszeichen Fieber, gespanntes und diffus schmerzhaftes Abdomen, verminderte Darmgeräusche. Häufig bestehen nur subfebrile Temperaturen und eine geringe Druckdolenz des Abdomens. Jede plötzliche Verschlechterung des Allgemeinzustands einer Leberzirrhose, ein refraktärer Aszites oder eine progrediente hepatische Enzephalopathie sollten immer an eine spontane bakterielle Peritonitis denken lassen.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnestisch gehen häufig invasive Maßnahmen wie Endoskopie, Sklerosierung oder Ballontamponade voraus. Wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Aszitespunktion. Da die mikrobiologischen Ergebnisse erst nach einigen Tagen vorliegen, ist für das akute weitere Vorgehen die Zellzahl im Aszites entscheidend.

Untersuchung der Aszitesflüssigkeit

Liegt die Granulozytenzahl $>250/\mu l$ (oder die Leukozytenzahl $>500/\mu l$), ist von einer spontanen bakteriellen Peritonitis auszugehen. Der Proteingehalt im Aszites ist ein Näherungswert für die antimikrobielle Aktivität. Liegt der Proteingehalt <1 g/dl, beträgt die Inzidenz der spontanen bakteriellen Peritonitis 15%, bei einem Proteingehalt >1 g/dl dagegen nur 1,5%. Die antimikrobielle Aktivität des Aszites korreliert auch mit der Konzentration des Komplementfaktors C3 im Aszites.

Ausschluß einer sekundären Peritonitis

Eine sekundäre Peritonitis nach intestinaler Perforation ist die Indikation zu einem operativen Vorgehen. Die klinische Untersuchung trägt in zahlreichen Fällen zur Differentialdiagnose wenig bei, da Patienten mit massivem Aszites auch bei freier Perforation keine klassischen Peritonitiszeichen entwickeln. Eine Operation sollte wegen der Risiken nur beim Nachweis der Perforation oder eines Abszesses erfolgen (Rö-Übersicht-Abdomen, CT). Die spontane bakterielle Peritonitis ist im Gegensatz zur sekundären Peritonitis meist eine monobakterielle Infektion mit geringer Keimzahl (1–10 Keime/ml). Da die sekundäre Peritonitis häufig durch eine intestinale Perforation verursacht wird, sind fast immer mehrere Erreger, meist Anaerobier, anzutreffen. Um eine nichtperforierende sekundäre Peritonitis als Folge einer Kolitis oder Pankreatitis auszuschließen, sollte 48 Stunden nach Beginn der antibiotischen Therapie die Aszitespunktion wiederholt werden. Bei einer sekundären Peritonitis sind Granulozyten- und Bakterienzahl nach 48 Stunden nicht vermindert, während bei einer spontanen bakteriellen

Peritonitis eine Abnahme der Zellzahl um mindestens 50% und sterile Kulturen gefunden werden sollten.

Diagnostisch wertvolle Hinweise

- wegen der hohen Letalität muß eine spontane bakterielle Peritonitis bei jeder Zirrhose als Ursache eines scheinbar refraktären Aszites ausgeschlossen werden, vor allem wenn Enzephalopathie und Niereninsuffizienz zunehmen
- da bei 10–20% der Patienten mit Aszites eine spontane bakterielle Peritonitis vorliegt, sollte prinzipiell bei jedem Aszites eine diagnostische Aszitespunktion erfolgen

Differentialdiagnose

DD 3.15 Differentialdiagnose spontane bakterielle und sekundäre Peritonitis

	spontane bakterielle Peritonitis	sekundäre Peritonitis
Häufigkeit	10–20%	0,5–2,5%
Diagnostik		
– Leukozyten	500–10000/µl	>10000/µl
– Protein (g/dl)	≤1	>1
– Glukose (mmol/l)	≥2,8	<2,8
– Lactat (mmol/l)	4–22	4–14
– LDH (U/l)	≤225	>225
Bakteriologie		
– monobakteriell	80–90%	selten
– polybakteriell	10–20%	meist
– Anaerobier	10%	häufig
– Candida	nie	selten
Pneumoperitoneum	selten	häufig
Therapie	Antibiotika	Operation und Antibiotika

Therapie

Bei einer Granulozytenzahl >250/µl muß unverzüglich und noch vor Eintreffen der mikrobiologischen Untersuchungsbefunde mit einer intravenösen antibiotischen Behandlung begonnen werden (s. Plus 3.79). Eine intraperitoneale Therapie hat im Gegensatz zur Peritonitis bei Peritonealdialyse, bei der starke Fibrinablagerungen die Pharmakokinetik beeinflussen, keine Vorteile. Die meisten Erfahrungen liegen mit Cefotaxim oder Amoxicillin+Clavulansäure vor, die in etwa 85% der Fälle wirksam sind. Gleichzeitig sollte eine orale Therapie mit Lactulose oder Lactitol (s. Plus 3.74) erfolgen, um das weitere Eindringen von Bakterien aus dem Darm zu verhindern.

Verlauf und Prognose

Die hohe Mortalität bei spontaner bakterieller Peritonitis kann durch eine frühzeitige Diagnose und Therapie auf <30% gesenkt werden. Bei verspätet einsetzender Therapie und schlechter Leberfunktion beträgt sie 90%. Die spontane bakterielle Peritonitis hat eine hohe Rezidivrate (70% innerhalb eines Jahres). 80% der Patienten sterben nach einer bakteriellen Peritonitis innerhalb eines Jahres. Daher ist eine überstandene spontane bakterielle Peritonitis bei der Entscheidung über eine erforderliche Lebertransplantation zu berücksichtigen. Durch eine Sekundärprophylaxe (z.B. Norfloxacin = Barazan 400 mg/d) kann die Rezidivrate innerhalb eines Jahres auf 20% reduziert werden. Es ist zu beachten, daß die unter Norfloxacin auftretenden Rezidive meist durch grampositive Keime verursacht werden. Eine Primärprophylaxe bei Risikopatienten mit niedrigem Proteingehalt des Aszites, nach gastrointestinaler Blutung und vor invasiven Eingriffen ist ebenfalls sinnvoll.

PLUS

3.79 Antibiotische Therapie bei spontaner bakterieller Peritonitis

Bei der Dosierung sind die entsprechenden Richtlinien für eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion zu beachten. Die Therapiedauer sollte mindestens 1 Woche betragen. Bei Enterokokken ist Amoxicillin und Clavulansäure wirksam; um Anaerobier abzudecken, wird Cefotaxim mit Metronidazol kombiniert.

Zur Behandlung eignen sich:
- Cefotaxim (Claforan) 2-4 x 2 g i. v.
- Amoxicillin plus Clavulansäure (Augmentan) 3 x 1,2–2,2 g i. v.
- Cephalosporine der 3. Generation (z. B. Ceftriaxon = Rocephin) 1-2 x 1–2 g i. v.
- Gyrasehemmer (z. B. Ciprofloxacin = Ciprobay) 2 x 200–500 mg i. v.
- Metronidazol (Clont) 3 x 500 mg i. v. (nur in Kombinaton)

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

3.12.13 Primär biliäre Zirrhose

Radovan Keul und Siegfried Matern

Auf einen Blick

Synonym: chronisch destruierende nichteitrige Cholangitis
englisch primary biliary cirrhosis

Die primär biliäre Zirrhose ist eine chronische cholestatische Lebererkrankung unbekannter Ätiologie, die mit einer fortschreitenden Zerstörung der kleinen und mittleren intrahepatischen Gallengänge einhergeht. Bei fortschreitendem Verlauf kommt es im Endstadium zur Leberzirrhose.

- Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (9 : 1)
- gehäuft familiäres Vorkommen
- Erkrankungsgipfel zwischen dem 35.–60. Lebensjahr
- Inzidenz 4–15 je 100000, Prävalenz in Europa 0,5–18,3 je 100000 Einwohner
- die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt
- das Frühstadium ist durch Juckreiz, später Ikterus gekennzeichnet
- im Spätstadium werden die klassischen Zeichen der Leberzirrhose beobachtet
- labordiagnostisch wegweisend sind erhöhte Cholestase-Parameter und der Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern
- Sicherung der Diagnose durch Leberbiopsie
- eine Assoziierung mit anderen Autoimmunerkrankungen (Sjögren-Syndrom, Autoimmunthyreoiditis, Raynaud-Phänomen, rheumatoide Arthritis, CREST-Syndrom) wird beobachtet
- therapeutisch kommt die Gallensäure Ursodeoxycholsäure und als Ultima ratio die Lebertransplantation zum Einsatz

Stadieneinteilung

histologisch

Stadium I	entzündliche Infiltration der Portalfelder mit Granulombildung
Stadium II	Gallengangproliferation und beginnende Fibrose
Stadium III	Mottenfraßnekrosen und Fibrose
Stadium IV	morphologische Charakteristika der Leberzirrhose

klinisch

asymptomatisch	erhöhte AP und γ-GT, positive AMA, histologisch Stadium I–IV möglich
symptomatisch	zusätzlich klinisch und laborchemisch Zeichen der Cholestase
terminal	zusätzlich Zeichen der portalen Hypertension und Leberzirrhose

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz der PBC wird mit 0,5–18,3 Erkrankungen je 100000 Einwohnern, die Inzidenz mit 3–15 Erkrankungen je 100000 Einwohnern für Europa angegeben. Die Erkrankungshäufigkeit hat in den letzten Jahrzehnten ständig zugenommen, wobei die Erkrankung durch routinemäßige Laborkontrollen und verbesserte diagnostische Möglichkeiten nicht nur häufiger, sondern auch früher erkannt wird; dies gilt vor allem für asymptomatische Fälle. Frauen sind ungefähr 9 mal häufiger betroffen als Männer. Der Altersgipfel liegt zwischen 35–60 Jahren. Die Erkrankung tritt weltweit familiär gehäuft auf. Bei Verwandten von PBC-Patienten kommen Veränderungen des Immunsystems, wie verschiedene Autoantikörper und gestörte T-Zell-Funktion, überproportional häufig vor. Nach epidemiologischen Studien gibt es Hinweise, daß sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren pathogenetisch eine Rolle spielen.

Pathogenese

Die Ursache der Erkrankung ist nicht bekannt. Mehrere Faktoren deuten darauf hin, daß Autoimmunvorgänge, die zur Zerstörung der kleinen Gallengänge führen, beteiligt sind (s. Plus 3.80 und 3.81). Diskutiert wird hierbei eine Kreuzreaktion zwischen den mitochondrialen und den bakteriellen Antigenen, wobei für die Manifestation der Erkrankung noch andere, bisher unbekannte Faktoren hinzukommen müssen.
Weiterhin wird eine Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen (Sicca-Syndrom, Autoimmunthyreoiditis, Dermatomyositis, rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes visceralis, Sklerodermie und CREST-Syndrom) beobachtet (s. Tab. 3.118).

Tab. 3.118 **Antimitochondriale Antikörper – Übersicht**

Subtyp	Zielantigen	Erkrankung
AMA M1	Kardiolipin der inneren Mitochondrienmembran	Lues
AMA M2	Pyruvatdehydrogenase-Komplex der inneren Mitochondrienmembran	primär biliäre Zirrhose, positiv in 95% der Fälle
AMA M3	äußere Mitochondrienmembran	medikamentös induzierter Lupus erythematodes (Venocuran)
AMA M4	Sulfit-Oxidase der äußeren Mitochondrienmembran	primär biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis
AMA M5	innere und äußere Mitochondrienmembran	verschiedene Kollagenosen
AMA M6	Monoaminoxidase-B der äußeren Mitochondrienmembran	medikamenteninduzierte Hepatitis (Iproniazid)
AMA M7	Sarkosin-Dehydrogenase der inneren Mitochondrienmembran	akute Myokarditis, dilatative Kardiomyopathien
AMA M8	äußere Mitochondrienmembran	primär biliäre Zirrhose
AMA M9	Glykogen-Phosphorylase der äußeren Mitochondrienmembran	primär biliäre Zirrhose

PLUS

3.80 Pathogenese der primär biliären Zirrhose

Bei 95% der Patienten lassen sich Antikörper gegen mitochondriale Antigene (AMA) nachweisen, wobei hier der Subtyp AMA M2, der gegen Enzyme des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes gerichtet ist, charakteristisch ist. Antinukleäre Antikörper sind in 40% der Fälle positiv. Im Leber- und Gallengewebe läßt sich bei >75% der Patienten das HLA-DR Antigen beobachten. Ferner läßt sich bei Patienten mit PBC eine Reihe von weiteren immunologischen Dysfunktionen der humoralen und zellvermittelten Immunität nachweisen. Beispielsweise finden sich eine Dysfunktion der zytotoxischen T-Lymphozyten, eine verminderte Aktivität von T-Suppressor-Zellen, vermehrt zirkulierende Immunkomplexe und eine Aktivierung des Komplementsystems.

3.81 Antimitochondriale Antikörperbildung (AMA) bei primär biliärer Zirrhose

Von den 9 bisher bekannten AMA-Untergruppen sind 4 mit der PBC assoziiert, wobei M2 gegen Enzyme des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes der inneren Mitochondrienmembran gerichtet ist. Der Nachweis von AMA M4 und AMA M8 deutet auf einen progressiven Verlauf hin; als prognostisch günstig wird das Auftreten von AMA M9 gewertet.
Neben AMA werden außerdem Antikörper nachgewiesen, die auch bei anderen Autoimmunerkrankungen vorkommen (bei 10–40% antinukleäre Antikörper, bei ca. 40% Antikörper gegen Hepatozytenmembranen). Etwa 30% der Patienten sind positiv für Ro-Antikörper, die mit Kollagenosen assoziiert sind. Ferner lassen sich Antikörper gegen das Zytoskelett, gegen glatte Muskelzellen und Schilddrüsenantikörper nachweisen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die PBC wird häufig im Frühstadium bei routinemäßigen Laboruntersuchungen entdeckt, bevor Symptome der Erkrankung auftreten. Erhöht sind meist AP und γ-GT; auch erhöhte Cholesterinwerte können als einziges Zeichen der Erkrankung im Frühstadium vorkommen.

Symptomatik Frühstadium

Charakteristisch für das Frühstadium der Erkrankung ist oft ein quälender Juckreiz, der weiteren Symptomen wie Ikterus, Xanthelasmen oder einer Hyperpigmentierung der Haut um Monate bis Jahre vorausgehen kann. Häufig klagen die Patienten über Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsabfall oder Gelenkbeschwerden. In seltenen Fällen können ein Ikterus oder Zeichen der portalen Hypertension (Ösophagusvarizenblutungen, Aszites) auch die ersten Symptome der Erkrankung sein.

Symptomatik Spätstadium

In späteren Stadien der Erkrankung kommt es durch die verminderte Gallesekretion häufig zu Symptomen der Malabsorption. Eine periphere sensible Neuropathie findet sich bei ca. 5% der Patienten. Ein Ikterus wird erst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung beobachtet. Je nach Ausprägung der Cholestase kann es auch zur Dunkelfärbung des Urins und Entfärbung des Stuhls kommen.
Malabsorption: Beim Auftreten einer Steatorrhoe sollte auch an eine Sprue und eine Pankreasinsuffizienz als mögliche Ursachen gedacht werden, die in seltenen Fällen mit der PBC assoziiert sind. Die verminderte Aufnahme fettlöslicher Vitamine kann sich, wie bei anderen cholestatischen Lebererkrankungen auch, in Gerinnungsstörungen, Hemeralopie oder hepatischer Osteodystrophie äußern (Knochenschmerzen; Spontanfrakturen, vor allem der Wirbelkörper).
Renale tubuläre Azidose: Die Ursache ist nicht genau bekannt. Diskutiert wird eine Tubulusschädigung durch erhöhte Kupferspiegel. Mit fortschreitender Cholestase kommt es zu einer abnehmenden biliären Kupferausscheidung und einer Akkumulation vor allem in Leber, Milz und Nieren.

Symptomatik zirrhotisches Stadium

Im zirrhotischen Stadium kommt es zur Ausbildung der charakteristischen Symptome der Leberzirrhose (Aszites, Splenomegalie, Umgehungskreisläufe, hepatische Enzephalopathie). Da eine Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Sicca-Syndrom, rheumatoider Arthritis, Autoimmunthyreoiditis, Lupus erythematodes, Dermatomyositis, Sklerodermie oder CREST-Syndrom relativ häufig ist,

sollten auch Zeichen dieser Erkrankungen an die Manifestation einer PBC denken lassen.

Diagnostisches Vorgehen

Klinische Untersuchung

Durch den anhaltenden, oft unerträglichen Juckreiz werden Kratzspuren beobachtet. Die Leber kann vergrößert und konsistenzvermehrt sein. In fortgeschrittenen Stadien findet sich in einigen Fällen auch eine Splenomegalie. Durch die verminderte Exkretion von Gallensäuren und vermehrten Anfall von Cholesterin treten Xanthelasmen, seltener Xanthome und in ca. 40% der Fälle Gallensteine auf. Ösophagusvarizen und Aszites bilden sich erst im Spätstadium.

Laboruntersuchungen

Frühstadium: Meist deutliche Erhöhung von AP und γ-GT, ebenso von Gallensäuren und IgM (monomeres IgM). SGOT und SGPT sowie IgG sind meist nur geringgradig erhöht.
Spätstadium: Anstieg von Bilirubin, Cholesterin und Kupfer. Das Lipoprotein X, das sich auch bei anderen cholestatischen Lebererkrankungen nachweisen läßt, findet sich auch häufig bei der PBC.
Labordiagnostisch wegweisend ist der Nachweis antimitochondrialer Antikörper, vor allem AMA M2 (gerichtet gegen die innere Mitochondrienmembran). Die Höhe der AMA-Titer korreliert nicht mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung. Eine PBC, die mit den üblichen klinischen und histologischen Zeichen, jedoch negativen AMA, aber positiven ANA oder SMA einhergeht, wird als Autoimmun-Cholangitis bezeichnet. Als Überlappungssyndrom („Overlap-Syndrom“) bezeichnet man ein Krankheitsbild, das in Klinik und Histologie mit PBC und Autoimmunhepatitis vereinbar ist. Hierbei sind die Autoimmunhepatitismarker im Serum positiv, häufig auch die AMA.
In der Literatur sind Fälle mit fast normaler AP beschrieben, die lediglich einen erhöhten AMA-Titer und die für eine PBC charakteristischen histologischen Veränderungen aufweisen.

Bildgebende Untersuchungen

Diagnostische Maßnahmen wie Sonographie, ERCP und CT werden vor allem zum Ausschluß anderer Ursachen einer Cholestase wie Gallengangsteinen, Tumoren der Leber, der Gallenwege oder des Pankreas und anderer Autoimmunerkrankungen wie der primär sklerosierenden Cholangitis eingesetzt.

Sicherung der Diagnose

- typische Klinik
  - Juckreiz
  - Müdigkeit
  - Ikterus
  - Zeichen der Leberzirrhose
- labordiagnostisch
  - erhöhte Cholestase-Enzyme
  - IgM (erhöht)
  - Bilirubin (erhöht)
  - positive AMA M2
- Leberhistologie
  - entzündliche Infiltration der Portalfelder mit Granulombildung
- Gallengangproliferation

Die Leberbiopsie, meist als ultraschallgesteuerte Leberpunktion durchgeführt, sichert die Diagnose. Mit Hilfe der Laparoskopie kann zusätzlich die Leberoberfläche beurteilt werden, und es können gezielte Biopsien entnommen werden. Die histologischen Veränderungen mit entzündlicher Infiltration der Portalfelder vorwiegend durch Lymphozyten, Granulombildung und Proliferation der kleinen Gallengänge sind jedoch nur im Frühstadium der Erkrankung pathognomonisch, da die späteren Veränderungen mit zunehmender Fibrosierung und Auftreten von Nekrosen auch bei anderen Erkrankungen, die zur Leberzirrhose führen, nachweisbar sind. Es können die verschiedenen histologischen Stadien der Erkrankung innerhalb eines Organs gleichzeitig vorkommen. Deshalb korreliert der histologische Befund nicht immer mit dem klinischen Stadium der Erkrankung.

Differentialdiagnose

DD 3.16 Differentialdiagnose primär biliäre Zirrhose

Erkrankung	Befund/Hinweise
primär sklerosierende Cholangitis	meist jüngere Männer, häufig Assoziation mit Colitis ulcerosa, AMA und ANA meist negativ, ERCP: zirkumskripte Stenosen der intra- und/oder extrahepatischen Gallenwege
extra- und intrahepatische Gallengangverschlüsse – Gallengangsteine – Gallengangkarzinom – Kompression der Gallenwege von außen (z. B. Pankreastumor) – Abflußstörungen im Papillenbereich (z. B. Duodenaldivertikel, Tumoren)	sonographisch Strikturen, cholangiographisch meist erweiterte Gallenwege
autoimmun chronische Hepatitis	Nachweis von ANA, SMA, LMA, LKM oder SLA, IgG meist deutlicher erhöht, HLA-B8
toxische Hepatitis	Anamnese (Medikamente, Alkohol, Drogen)
virale Hepatitiden	typische Serologie Autoantikörper negativ
Systemerkrankungen mit hepatischer Beteiligung	Sarkoidose: bihiläre Lymphadenopathie, ACE oft erhöht, AMA negativ, keine Cholestase, selten Amyloidose

Therapie

Eine kausale Behandlung der PBC gibt es nicht. Therapie der Wahl ist die medikamentöse Behandlung mit Ursodeoxycholsäure (UDCA), einer hydrophilen, nichttoxischen Gallensäure. Generell kann gesagt werden, daß UDCA z.Zt. das Mittel der Wahl zur Behandlung der PBC ist. UDCA führt zu einer Besserung der klinischen Symptomatik, einer Senkung der erhöhten Leberwerte, des IgM, Cholesterins und der AMA bei sehr guter Verträglichkeit. Der Krankheitsverlauf wird verlangsamt und die Zeit bis zur Lebertransplantation verlängert. Die Anwendung immunsupprimierender Medikamente und von Kombinationstherapien sollte weiteren Studien vorbehalten bleiben (s. Plus 3.83). Die Autoimmuncholangitis wird ebenfalls mit UDCA behandelt, bei unzureichendem Ansprechen sollte die Gabe von Steroiden erwogen werden. Das Overlap-Syndrom wird mit UDCA und Steroiden therapiert.
Im Endstadium der Erkrankung ist die Lebertransplantation die einzige noch verbleibende therapeutische Maßnahme, wobei die Indikation rechtzeitig gestellt werden sollte, bevor es zur Dekompensation der Leber kommt. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 85–90%, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 60–70%.

Medikamentöse Behandlung

UDCA

UDCA führt zu einer signifikanten Senkung von AP, γ-GT, Bilirubin, SGOT, SGPT, GLDH, IgM und Cholesterin. GLDH, ein empfindlicher Parameter für Leberzellnekrosen, fällt am schnellsten ab (Rückgang nach 3 Wochen um 60–80%). Die anderen Leberwerte erreichen nach 3–4 Monaten ihren tiefsten Stand.
Neben dem oft ausgeprägten Pruritus werden in vielen Fällen auch Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit sowie die histologischen Befunde günstig beeinflußt.
Dosierung
- 10–15 mg/kgKG/d

Die Substanz ist sehr gut verträglich, in wenigen Fällen werden passagere Diarrhoen beobachtet.
Die Therapie ist um so wirksamer, je früher damit begonnen wird (s. Plus 3.82).
Bisher ist unklar, oberhalb welcher Serumbilirubin-Spiegel (ca. 10–15 mg/dl) eine UDCA-Therapie nicht mehr sinnvoll ist.

PLUS

3.82 Therapie mit UDCA

Im Stadium I und II scheint UDCA das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern, ohne jedoch einen Stillstand zu bewirken. Nach heutigem Kenntnisstand muß die Therapie lebenslang durchgeführt werden, da das Absetzen der UDCA zu einer erneuten Verschlechterung des Krankheitsbildes führt.
Im Stadium III und IV der Erkrankung ist eine Verbesserung der Laborparameter und der klinischen Symptomatik zu erreichen, der Übergang in eine Zirrhose jedoch nicht zu verhindern.
Im Spätstadium sind auch Verschlechterungen des Krankheitsbildes durch UDCA beschrieben.

Anionenaustauscher

Anionenaustauscher (Colestyramin) kommen zur Behandlung des Pruritus dann in Frage, wenn UDCA nicht oder nur ungenügend wirkt.
Die Wirkung beruht auf einer Bindung von Gallensäuren im Darm und einer dadurch erhöhten enteralen Ausscheidung der Gallensäuren, die somit dem enterohepatischen Kreislauf entzogen werden.
Dosierung
- 4–8 g/d
- initial einschleichend

Unerwünschte Wirkungen
- gastrointestinale Beschwerden wie Obstipation, Übelkeit, Völlegefühl
- selten Verstärkung einer bestehenden Steatorrhoe

Zu beachten ist, daß die Resorption anderer oral verabreichter Medikamente beeinträchtigt werden kann und daher ein genügender zeitlicher Abstand zwischen den Einnahmen einzuhalten ist.

Weitere Therapeutika gegen Pruritus

Auch die orale oder lokale Gabe von Antihistaminika (z.B. Clemastin) kann den Juckreiz günstig beeinflussen. Phenobarbital (60–180 mg/d) ist bei unstillbarem Juckreiz erfolgreich eingesetzt worden. Hierbei kann es jedoch zu unerwünscht starker Sedierung kommen. In einigen Studien ist auch eine gute Wirksamkeit von Rifampicin und Metronidazol beschrieben worden. Eine Langzeittherapie mit diesen Substanzen erscheint jedoch problematisch und sollte weiteren Studien vorbehalten bleiben. Auch Ondansetron (3 x 4 bis 3 x 8 mg/d) und Naloxon (2-3 x 0,4 mg/d) sind mit guten Erfolgen eingesetzt worden.

Vitamine und Spurenelemente

Die verminderte Resorption der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K durch die gestörte Gallesekretion kann durch orale oder parenterale Gabe ausgeglichen werden. Dies ist jedoch in der Regel erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien notwendig. Zur Prophylaxe oder Therapie der hepatisch bedingten Osteomalazie ist die Gabe von Vitamin D_3 kombiniert mit Kalzium, zu empfehlen. Im Gegensatz zur Osteomalazie ist die Ursache der Osteoporose, die bei ungefähr einem Drittel der PBC-Patienten nachgewiesen werden kann, unklar. Hier soll ein verminderter Knochenaufbau durch eine gestörte Osteoblastenfunktion eine Rolle spielen. Zur Therapie der Osteoporose kann die Gabe der hierzu etablierten Medikamente (Kalzium, Vitamin D, Fluor, Östrogene in der Postmenopause, Kalzitonin) einen günstigen Einfluß haben. Ein Mangel an Spurenelementen wie Zink ist nicht selten und sollte ebenfalls substituiert werden.

Lebertransplantation

Die Langzeitergebnisse sind um so besser, je optimaler der Transplantationszeitpunkt gewählt wird. AMA M2 bleiben in den weitaus meisten Fällen nach der Transplantation positiv, während die AMA M4 und M8 negativ werden. In einigen Fällen ist ein Wiederauftreten der PBC im Transplantat beschrieben. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereitet hierbei die histologische Ähnlichkeit einer Abstoßungsreaktion oder einer medikamentös-toxischen Schädigung durch Immunsuppressiva mit den Veränderungen bei PBC.

PLUS

3.83 Behandlung der primär biliären Zirrhose in Studien

Eine Therapie mit immunsuppressiven Substanzen kann z.Zt. nicht empfohlen werden. Erstaunlicherweise gibt es nur sehr wenige kontrollierte Studien, die den Effekt von Glukokortikoiden bei PBC untersucht haben. Die Steroide erbrachten eine Wirkung auf die klinische Symptomatik, die erhöhten Transaminasen und z.T. eine Verbesserung der Histologie. Es kam jedoch zu einer deutlichen Abnahme der Knochendichte. Wegen der insgesamt jedoch nicht ausreichenden Datenlage und der möglichen unerwünschten Wirkungen einer Langzeittherapie kann die Gabe von Steroiden z.Zt. nicht generell empfohlen werden.
Azathioprin und Ciclosporin A können das Fortschreiten der Erkrankung zwar verzögern, haben jedoch z.T. erhebliche unerwünschte Wirkungen, so daß weitere Studien notwendig sind, um Patientengruppen zu definieren, die von einer immunsuppressiven Behandlung profitieren könnten.
Methotrexat bewirkte eine Besserung der klinischen Symptome und der Histologie und führte zu einem Rückgang der erhöhten Leberwerte. Auch hier sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig, um die Langzeiteffekte einer Therapie bezüglich der Wirksamkeit und der unerwünschten Wirkungen genauer beurteilen zu können.
D-Penicillamin wird wegen z.T. erheblicher unerwünschter Wirkungen während der Langzeittherapie und wiedersprüchlicher Ergebnisse bezüglich seiner Wirksamkeit nicht mehr therapeutisch eingesetzt.
Zur kombinierten Gabe von UDCA mit anderen Substanzen liegen bisher nur wenige Studien vor. Es gibt Hinweise, daß Prednison, Methotrexat und Kolchizin, jeweils in Verbindung mit UDCA verabreicht, durch additive Effekte einen günstigen Einfluß haben. Durch eine geringere Dosierung als bei der Monotherapie üblich wird zudem die Toxizität der Substanzen reduziert.

Ernährung

Bei Steatorrhoe kann eine fettarme Kost (40 g/d) und die Gabe mittelkettiger Triglyzeride eine Besserung bewirken.

Behandlung der Hypercholesterinämie

Die häufig nachweisbare Hypercholesterinämie geht mit keinem erhöhten atherogenen Risiko einher und bedarf daher in der Regel keiner Therapie. Die bei PBC-Patienten nachgewiesenen erniedrigten Lipoprotein(a)-Spiegel könnten hier protektiv wirken. Lediglich bei ausgeprägten Xanthelasmen und von Xanthomen hervorgerufenen neuropathischen Beschwerden ist eine Lipidsenkung sinnvoll. Hier ist Colestyramin das Mittel der Wahl. Lipidsenker vom Clofibrat-Typ sind kontraindiziert, da es zu einer paradoxen Hypercholesterinämie kommen kann. Der Mechanismus ist nicht genau bekannt. Ferner ist zu erwähnen, daß die Therapie mit UDCA meist eine deutliche Senkung des LDL-Cholesterins bewirkt.

Verlauf und Prognose

Die Erkrankung verläuft individuell sehr unterschiedlich. Bei Patienten mit erhöhten Laborparametern, die jedoch klinisch asymptomatisch sind, sind Spontanverläufe über viele Jahre beschrieben. Werden diese Patienten symptomatisch, entspricht ihre Lebenserwartung den bereits bei der Erstdiagnose symptomatischen Patienten. Bei den klinisch symptomatischen Patienten führt die Erkrankung je nach ihrer Aktivität nach einer variablen Zeitdauer von wenigen bis zu mehreren Jahren zum Tod durch Versagen der zirrhotisch umgebauten Leber oder durch Sekundärkomplikationen wie Ösophagusvarizenblutungen.
Ein hoher Bilirubinspiegel ist ein ungünstiger prognostischer Faktor. Zur Abschätzung der Prognose und zur Ermittlung des optimalen Zeitpunktes für eine Lebertransplantation wird zumeist der Mayo-Clinic-Score herangezogen, auch wenn dieser Score die Histologie unberücksichtigt läßt.
Prognostische Parameter sind:

- Alter des Patienten
- Höhe von Bilirubin und Albumin
- Prothrombinzeit
- Ödeme

Im zirrhotischen Stadium kann durch konsequente Einhaltung der therapeutischen Prinzipien, die allgemein bei der Leberzirrhose gelten, die Ausbildung der Sekundärkomplikationen verzögert werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Motivation zur konsequenten regelmäßigen Einnahme der verordneten Medikamente, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern
- im zirrhotischen Stadium Diätempfehlungen

3.12.14 Sekundär biliäre Zirrhose

Radovan Keul und Siegfried Matern

englisch: secondary biliary cirrhosis

Die sekundär biliäre Zirrhose ist keine eigenständige Erkrankung, sondern entwickelt sich bei länger bestehenden Abflußhindernissen im Bereich der Gallenwege unterschiedlichster Ätiologie (s. Tab. 3.119). Meist sind die größeren extrahepatischen Gallengänge betroffen. Besteht das Abflußhindernis über längere Zeit, entwickelt sich, unabhängig von der Ätiologie, nach mehreren Jahren eine Leberzirrhose.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Beschwerden richten sich nach der Grunderkrankung (s. Tab. 3.119).
Bei Choledocholithiasis kann es bei einem Verschluß der Gallenwege zu kolikartigen Beschwerden kommen; entwikelt sich eine Cholangitis, können Fieber und Schüttelfrost hinzutreten. Bei chronischer Cholestase werden Juckreiz,

Tab. 3.119 **Sekundär biliäre Zirrhose – Ursachen**

mechanisch
- Choledocho- und Hepatolithiasis

chronisch cholangitisch
- Gallengangstrikturen
- Papillenstenose
- Papillen-, Gallengangkarzinom
- Lebermetastasen
- Lymphome
- benigne Leber- und Gallengangtumoren
- Duodenaldivertikel
- primär sklerosierende Cholangitis
- Caroli-Syndrom
- Parasitenbefall
- angeborene Hyperbilirubinämien
- chronische Hepatitis, chronische Pankreatitis
- Sarkoidose
- Amyloidose
- extrahepatische Gallengangatresie

toxisch
- Chlorpromazin
- Androgene
- Tolbutamid
- Paraquat
- Alkohol
- Drogen
- Floxuridin über die A. hepatica

Müdigkeit und Ikterus beobachtet. Bei malignen Erkrankungen kann sich ein zunächst schmerzloser Ikterus entwickeln, jedoch können auch tumorbedingte Schmerzen im Vordergrund stehen.

Diagnostisches Vorgehen

In den meisten Fällen sind AP und γ-GT, in fortgeschrittenen Stadien Bilirubin, Transaminasen und Cholesterin erhöht; bei Cholangitis außerdem BSG, Leukozyten und CRP. Sonographisch lassen sich gestaute Gallenwege nachweisen. Die ERCP ist die Methode der Wahl, um Veränderungen der Papille, Gallengangsteine, Strikturen oder tumorbedingte Verschlüsse festzustellen. Raumfordernde Prozesse sind die Indikation für ein CT. Laparoskopisch lassen sich Raumforderungen und ggf. der Grad einer bereits eingetretenen Zirrhose nachweisen.

Differentialdiagnose sekundär biliäre Zirrhose

- der fehlende Nachweis antimitochondrialer Antikörper erlaubt eine Abgrenzung zur primär biliären Zirrhose

Zur differentialdiagnostischen Entscheidung werden endoskopische und bildgebende Verfahren herangezogen.

Therapie

Die Behandlung richtet sich nach der Grunderkrankung, Ziel ist die Beseitigung des Abflußhindernisses in den Gallenwegen. Bei bakteriellen Infektionen, die häufig bei mechanischer Obstruktion auftreten, ist eine antibiotische Therapie erforderlich. Bei Gallengangsteinen ist heute die endoskopische Papillotomie und Steinextraktion die Methode der Wahl. Gelingt diese nicht, kann eine extrakorporale Stoßwellenlithotripsie versucht werden. Bei Strikturen und tumorbedingtem Abflußhindernis kann durch endoskopische oder perkutane Stenteinlage ein ausreichender Abfluß wiederhergestellt werden. Zur Tumorreduktion eignen sich Chemotherapie, Embolisation oder Bestrahlung. Eine kurative Therapie ist durch eine Leberteilresektion oder die Lebertransplantation möglich.

Verlauf und Prognose

Für das Auftreten einer Zirrhose ist die Dauer der Abflußbehinderung entscheidend. Frühere und bessere Diagnostik sowie rechtzeitige Therapie verhindern meist die Entwicklung der Leberzirrhose.
Bei Leberzirrhose ist die Prognose durch das Auftreten sekundärer Komplikationen deutlich eingeschränkt.

SERVICE Leberzirrhose

Literatur Leberzirrhose

Knittel T, Saile B, Ramadori, G: Fibrogenese. Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Internist 39 (1998) 238–246
Review zu Pathomechanismen der Fibrose und neuen therapeutischen Strategien zur Fibrosehemmung.

Maier KP: Hepatitis – Hepatitisfolgen. Praxis der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe akuter und chronischer Lebererkrankungen. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-585105-2
Kompendium zur Leberzirrhose und ihren Komplikationen mit praktischen Empfehlungen.

Keywords

liver cirrhosis, ascites, bile acids, cholangitis, choledocholithiasis, cholestasis, esophageal varices, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, liver transplantation, primary biliary cirrhosis, secondary biliary cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, variceal haemorrhage

Literatur Komplikationen der Leberzirrhose

Bataller R, Ginès P, Guevara M, Arroyo V: Hepatorenal syndrome. Sem Liv Dis 17 (1997) 233–247

Binmoeller KF, Date S, Soehandra N: Treatment of esophagogastric varices. Endoscopic, radiological and pharmacological options. Endoscopy 30 (1998) 105–113

Gülberg V, Gerbes AL: Diagnostik und Therapie des Aszites bei Leberzirrhose. Internist 39 (1998) 254–262

Rössle M: Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) – Indikationen und Ergebnisse. Leitlinien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffewechselkrankheiten. Z Gastroenterol 35 (1997) 505–515

Runyon BA: Care of patients with ascites. N Engl J Med 330 (1994) 337–342

Schölmerich J, Glück T: Spontane bakterielle Peritonitis. Internist 39 (1998) 263–271

Stanley AJ, Hayes PC: Portal hypertension and variceal haemorrhage. Lancet 350 (1997) 1235–1239
Aktuelle, umfassende Übersichten zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapieoptionen der Zirrhosekomplikationen.

Fortsetzung

■ **Keywords**

esophageal varices, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, ascites, variceal haemorrhage, spontaneous bacterial peritonitis

■ **Literatur primär biliäre Zirrhose**

Berg PA, Klein R: Mitochondrial antigen/antibody systems in primary biliary cirrhosis: revisited. Liver 15 (1995) 281–292
Pathophysiologie der antimitochondrialen Antikörper.

Beuers U, Wiedmann KH, Kleber G, Fleig WE: Therapie der autoimmunen Hepatitis, primär biliären Zirrhose und primär sklerosierenden Cholangitis. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Z Gastroenterol 35 (1997) 1041–1049

Kaplan MM: Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 335 (1996) 1570–1580
Pathogenese, Symptomatik, Diagnostik und Therapie der primär biliären Zirrhose.

■ **Keywords**

bile acids, cholestasis, liver transplantation, primary biliary cirrhosis

■ **Literatur sekundär biliäre Zirrhose**

Reichel C, Meier-Abt PJ: Cholestatische Leberkrankheiten. Ther Umsch 54 (1997) 639—644

Taylor AC, Palmer KR: Caroli's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 10 (1998) 105–108

■ **Keywords**

secondary biliary cirrhosis, choledocholithiasis, cholangitis, bile duct cancer, biliary atresia, liver transplantation

■ **Ansprechpartner**

BDO e.V., Bundesverband der Organtransplantierten, Unter den Ulmen 98, 47137 Duisburg, Tel 0203/442010, Fax, 0203/442127, Internet: http://www.ratisbona.de/bdo/bdo.htm

Deutsche Leberhilfe e.V., Grönenberger Straße 42, 49324 Melle; Postfach 242, 49303 Melle, Tel 05422/44499, Fax 05422/6568, Internet http://selbsthilfe.seiten.de/bv/leberhilfe/adr-kon.htm

Falk Foundation e.V., Leinenweberstraße 5, Postf. 6529, 79041 Freiburg i. Br., Tel 0761/130340, Fax 0761/1303421, E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

Selbsthilfegruppe Lebertransplantierter Deutschland e.V., Jutta Vierneusel, Karlsbader Ring 28, 68782 Brühl, Tel 06202/702613, Fax 06202/702614, E-Mail Aschieferdecker@t-online.de, Internet: http://organspende. solution.de/leber/Vorstellung.html

■ **Patientenliteratur**

Eisenburg J: Gallestau – was tun? Ein Wegweiser für Patienten. Falk Foundation e.V., Leinenweberstraße 5, Postf. 6529, 79041 Freiburg i. Br., Tel 0761/130340, Fax 0761/1303459, E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de
Durch Gallestau bedingte Krankheitsbilder, Beschwerden sowie Behandlungsmöglichkeiten werden anschaulich und leicht verständlich erklärt.

Müller SD: Wegweiser für den Leberkranken mit Richtlinien zur Ernährung. Falk Foundation e.V., Leineweberstraße 5, Postf. 6529, 79041 Freiburg i. Br., Tel 0761/130340, Fax 0761/1303459, E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de
Erklärungen zur Leber und deren Funktion sowie zur Entstehung der Leberzirrhose mit Ernährunghinweisen und Diätplänen.

3.12.15 Angeborene Lebererkrankungen

Elke Roeb und Siegfried Matern

Leberzysten und Zystenleber

Synonym: Hepar cysticum congenitum
englisch: liver cyst, polycystic liver disease

Zu den zystischen Leberveränderungen zählt die solitäre Leberzyste, die sich häufig zufällig im Sonogramm als scharf begrenzte rundliche Veränderung darstellt. Sind multiple Zysten vorhanden, spricht man von einer Zystenleber. Bei der hereditären Zystenleber ist das Organ oft beträchtlich vergrößert und enthält zahlreiche, mit klarer Flüssigkeit gefüllte Zysten. Diese multiplen dysontogenetischen Zysten finden sich neben der Leber auch in Nieren, Pankreas, Milz, Ovarien und Lunge. Pathogenetische Grundlage ist eine autosomal-rezessive (kindliche Form) bzw. autosomal dominante (Erwachsenenform) Fehlbildung der Gallengänge in den Portalfeldern, durch die die Leber manchmal so sehr von Zysten durchsetzt ist, daß nur noch geringe Parenchymreste vorhanden sind. Solitäre und dysontogenetische Zysten der Leber treten uni- und multilokulär auf, können diffus verteilt oder auf einen, meist den linken Leberlappen, beschränkt sein und sind meistens von Zylinderepithel ausgekleidet.

Diagnostisches Vorgehen

Bei größeren Zysten können Beschwerden wie Druckgefühl im rechten Oberbauch oder Epigastrium, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Die Leberfunktion ist unauffällig, die Diagnose wird sonographisch oder durch CT oder NMR gestellt. Eine Angiographie ist nur in Ausnahmefällen indiziert, z. B. zur Klärung der chirurgischen Resektabilität.

Differentialdiagnose (s. DD 3.17)

Verlauf und Prognose

Die Prognose der Patienten mit solitären Leberzysten und Zystenleber ist gut. Operative Maßnahmen sind normalerweise nicht indiziert. Gelegentlich kann eine perkutane Zystenpunktion erforderlich sein.

DD 3.17 Differentialdiagnose Leberzysten und Zystenleber

Erkrankung	Befund/Hinweise
parasitäre Leberinfektionen	
– zystische Echinokokkose	Hundebandwurminfektion (Echinococcus granulosus), septische Zysten im Sonogramm oder CT, meist rechter Leberlappen, Eosinophilie, KBR, Leberszintigraphie
– Fascioliasis	Leberegelinfektion (Fasciola hepatica), Cholangitis mit Fieber, Hepatomegalie rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Eosinophilie, erhöhte AP, Histologie: makroskopisch kleine, verkalkte, an der Leberoberfläche durch die Kapsel schimmernde Knötchen
Hämatome	sonographisch echoarme Veränderungen
Leberabszesse	Fieber, Leukozytose, sonographisch echoarme, meist runde Raumforderung mit Binnenechos (evtl. Gaseinschlüsse)

Kongenitale Leberzirrhose

Synonym: Cirrhosis hepatis congenitalis
englisch: congenital liver cirrhosis

Diese seltene, familiär auftretende Erkrankung wird meist zwischen dem 3.–10. Lebensjahr diagnostiziert. Histologisch findet man breite Bindegewebsareale, die normale Leberläppchen umschließen. Die kongenitale Leberzirrhose geht mit zystischer Degeneration von Leber- und Nierenparenchym einher; portale Hypertension und Ösophagusvarizenblutungen sind die häufigsten Komplikationen. Eine Lebertransplantation ist die einzige dauerhafte Therapie.

Caroli-Syndrom

Synonym: Kongenitale biliäre Ektasie
englisch: Caroli's disease

Diese seltene Form der Gallengangsfehlentwicklung ist gekennzeichnet durch eine kongenitale sackförmige Dilatation der großen intrahepatischen Gallenwege. Das Caroli-Syndrom geht häufig mit einer komplizierenden aszendierenden Cholangitis und Steinbildung einher; im Verlauf kommt es zur Cholestase und schließlich sekundären biliären Zirrhose. Als Ursache wird ein rezessiv-autosomaler Erbgang vermutet.
Die Diagnose wird meist im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter gestellt. Die Hauptsymptome sind Schmerzen im rechten Oberbauch, Fieber und gelegentlich Ikterus. Sonographisch liegen erweiterte intrahepatische Gallenwege vor. Die Diagnose sichert die endoskopisch-retrograde Cholangiographie (ERC).
Die Therapie ist symptomatisch (antibiotische Behandlung der Cholangitiden, evtl. Steinextraktion). Eine Progression zu sekundärer biliärer Zirrhose mit portaler Hypertension, Amyloidose, extrahepatischer Gallengangsobstruktion und cholangiozellulärem Karzinom ist möglich; wiederholte Infektionen mit Sepsis sind eine Indikation für die Lebertransplantation.

Idiopathische Hämochromatose

Synonym: Bronze-Diabetes, Eisenspeicherkrankheit
englisch: genetic haemochromatosis

Die idiopathische Hämochromatose ist eine Eisenspeicherkrankheit, bei der eine überhöhte intestinale Eisenresorption zur Eisenablagerung und Gewebsschädigung vor allem in Leber, Pankreas, Herz, Hypophyse, Gonaden und Gelenken führen kann.

Ätiopathogenese

Bei dieser autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung tritt ein Defekt auf dem Chromosom 6p nahe am HLA-A-Lokus auf. Bei 75% der Patienten mit Hämochromatose wurde eine Assoziation zum HLA-A3 beobachtet. Die Assoziation zum HLA-B7 und -B14 ist geringer. Daher erlaubt die HLA-Typisierung die Erkennung von Hämochromatose-gefährdeten Familienangehörigen. Die Häufigkeit homozygoter Personen liegt bei 1 : 300 bis 1 : 400, die der heterozygoten Träger bei 1 : 20, die tatsächliche Erkrankungshäufigkeit aber nur bei 1 : 5000. Die erhöhte intestinale Eisenresoption bei der Hämochromatose wird in Zusammenhang mit einer erhöhten Expression eines membrangebundenen eisenbindenden Proteins gesehen, welches als Carrier für Eisen in den Mukosazellen des oberen Dünndarmes fungiert. Dasselbe Protein scheint auch für die vermehrte zelluläre Aufnahme des nicht

Transferrin-gebundenen Eisens in die Hepatozyten und möglicherweise auch in andere Organe (z. B. Pankreas) verantwortlich zu sein.
Durch die Aufnahme des Serumeisenhaushalts (Ferritin, Serumeisen, Transferrin, Transferrinsättigung) in umfassende Blutuntersuchungen werden seit einigen Jahren die Hämochromatose-Patienten durch Routineuntersuchungen identifiziert. Die endgültige Diagnose bedarf jedoch weiterhin einer Leberbiopsie zur histologischen Sicherung, biochemischen Messung der hepatischen Eisenkonzentration und Bestimmung des hepatischen Eisenindex.

Pathophysiologie

Die erhöhte intestinale Eisenresorption führt zu einer vermehrten Eisenüberladung der Hepatozyten von periportal nach perizentral. Wenn der Eisengehalt der Leber 10–20 mg pro g Lebertrockengewicht überschreitet, entsteht eine Fibrose mit sukzessiver Entwicklung einer mikronodulären Zirrhose in fortgeschrittenen, unbehandelten Fällen. Frei werdende lysosomale Enzyme führen zur Zerstörung der Hepatozyten. Außerdem stimuliert der erhöhte Gewebseisengehalt die Kollagenbiosynthese. Generell kann man festhalten, daß die ersten Symptome der Hämochromatose erst ab einer hepatischen Eisenkonzentration von mehr als 10 mg/g Lebertrockengewicht auftreten oder wenn der normale Eisengehalt des Körpers um das 5 fache der Norm überschritten wird.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

- Leberzirrhose (75 %), Hepatomegalie (90 %), Splenomegalie (15 %)
- Diabetes mellitus (70 %), sog. Bronze-Diabetes wegen der dunklen Hautpigmentierung
- Melaninbedingte dunkle Hautpigmentierung (75 %)
- sekundäre Kardiomyopathie durch Eiseneinlagerung, Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz
- endokrine Störungen (Gonaden, Nebenniere, Hypophyse)
- Arthropathie (30 %)

Diagnostisches Vorgehen

Die klinische Diagnose Hämochromatose ergibt sich aus der Trias
- Lebererkrankung
- Diabetes
- Hautpigmentierung

40–50 % der Patienten mit anderen Lebererkrankungen wie alkoholischer Lebererkrankung, nichtalkoholischer Fettleberhepatitis und chronischer Virushepatitis haben einen pathologischen Serum-Eisenstatus. Normalerweise ist in diesen Fällen das Ferritin erhöht, aber auch die Transferrinsättigung kann erhöht sein. Die einzige Möglichkeit, das Vorliegen einer Hämochromatose definitiv zu klären, ist die Durchführung einer Leberbiopsie mit Bestimmung der hepatischen Eisenkonzentration und des hepatischen Eisenindex (s. Plus 3.84). Zur Zeit sind die Möglichkeiten der bildgebenden Verfahren (CT oder NMR) in der Differentialdiagnose der Eisenüberladung noch beschränkt.

PLUS

3.84 Hepatischer Eisenindex

Zur Zeit basiert die Diagnose neben der Berücksichtigung des Eisenstatus auf der Durchführung einer perkutanen Leberbiopsie. Die Leberbiopsie erlaubt die
- histochemische und biochemische Bestimmung der hepatischen Eisenkonzentration und
- Kalkulation des hepatischen Eisenindex (HII, hepatic iron index)

Der HII berechnet sich aus der hepatischen Eisenkonzentration (in µmol/g Trockengewicht) und dem Alter des Patienten (in Jahren). Gibt man den Eisenindex in µg/g an, so muß man das Ergebnis durch 56, das Molekulargewicht von Eisen, dividieren.
Berechnung des hepatischen Eisenindex (HII):

$$\text{HII} = \frac{\text{Gewebseisen } (\mu\text{mol/g})}{\text{Alter (Jahre)}}$$

$$\text{oder} \quad \frac{\text{Gewebseisen } (\mu\text{g/g})}{56 \times \text{Alter (Jahre)}}$$

Ein hepatischer Eisenindex > 1,9 spricht für eine homozygote hereditäre Hämochromatose, ein hepatischer Eisenindex < 1,5 wird bei heterozygoten und sekundären Formen der Hämochromatose beobachtet.

Differentialdiagnose

DD 3.18 Differentialdiagnose – Hämosiderose/Hämochromatose

Ort der Eisenspeicherung	Befund/Hinweise
Kupffer-Sternzellen allein	– primär nichtgenetische Hämochromatose, besser Hämosiderose (z. B. Transfusion, Hämolyse)
Hepatozyten (mild)	– frühe hereditäre Hämochromatose bei jungen Patienten – heterozygote Hämochromatose – Alkoholismus oder chronische Hepatitis
Hepatozyten (mild) und Kupffer-Zellen	– transfusionsbedingte Eisenüberladung
Hepatozyten (deutlich)	– homozygote Hämochromatose
Hepatozyten (deutlich) und Kupffer-Zellen	– verstärkte intestinale Resorption, transfusionsbedingte Überladung
Hepatozyten (mild) und Kupffer-Zellen und portale Makrophagen	– diätetische Eisenüberladung (Bantu, orale Eisensubstitution)
Hepatozyten (deutlich) mit Parenchymnekrosen	– perinatale Hämochromatose

Therapie

Die Behandlung der Hämochromatose besteht in konsequenten wöchentlichen Aderlässen bis zur Erschöpfung der Eisenspeicher, gefolgt von lebenslangen Aderlässen, abhängig vom jeweiligen Eisenstatus (s. Plus 3.85). Ist die Diagnose einmal gesichert, sollten die Patienten 1x wöchentlich einem Aderlaß von je 500 ml Vollblut unterzogen werden, bis die Erythropoese durch den Eisengehalt des Blutes limitiert wird. Einige Patienten mit sehr starker Eisenbeladung tolerieren sogar 2 Aderlässe pro Woche, wobei diese Frequenz oftmals aus Zeitgründen und vom logistischen Standpunkt aus unpraktikabel ist.
Wurde keine Frühdiagnose gestellt, ist die Therapie fehlgeschlagen oder tritt die primäre Hämochromatose zusätzlich zu anderen Lebererkrankungen im Endstadium auf, dann stellt die orthotope Lebertransplantation eine denkbare Option dar. Die Überlebensraten der Hämochromatose-Patienten nach Transplantation sind jedoch signifikant niedriger als die anderer Leberkranker. In 4 von 5 Fällen, in denen eine Hämochromatoseleber in einen Nicht-Hämochromatoseorganismus implantiert wurde, kam es zur sofortigen Reduktion der hepatischen Eisenspeicher. Erklärbar ist dies dadurch, daß der primäre Defekt bei der Hämochromatose nicht in der Leber liegt, sondern in den Mukosazellen des oberen Dünndarms mit einer Überexpression eines membrangebundenen Eisen-bindenden Proteins (s. Ätiopathogenese).

Verlauf und Prognose

Erfolgen Diagnose und Therapie der Hämochromatose vor Beginn einer Leberzirrhose, kann eine normale Überlebensrate erreicht werden. Eine Verlaufskontrolle der Leberbiopsie nach Beendigung der Aderlaßtherapie ist nicht generell indiziert. Bei Patienten mit portaler Fibrose zum Zeitpunkt der histologischen Erstdiagnose kann eine Biopsie nach Therapie zur Bestimmung des Fibroserückgangs eine Bedeutung haben. Bei Patienten ohne Fibrose oder mit etablierter Zirrhose ist eine posttherapeutische Biopsie nicht indiziert.

PLUS

3.85 Aderlaßtherapie

Versuche, die Anzahl der notwendigen Aderlässe vorauszusagen anhand des hepatischen Eisenindex oder der hepatischen Eisenkonzentration, sind nicht gelungen. Die 2–3 monatliche Bestimmung des Ferritins und der Transferrinsättigung kann benutzt werden, um die zukünftige Anzahl der Blutentnahmen vorherzusagen und die Patienten anhand der Fortschritte zu ermutigen. Der regelmäßige Aderlaß soll so lange fortgeführt werden, bis die Transferrinsättigung unter 50% und das Ferritin unter 50 ng/ml liegt. Ab diesem Zeitpunkt genügt normalerweise eine Blutentnahme alle 3–4 Monate. Der Eisenentzug durch Chelatbildner hat sich als zu wenig wirksam erwiesen, so daß diese nur noch bei sekundären Siderosen eingesetzt werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Ist einmal ein Patient identifiziert und die Therapie eingeleitet, sollten alle erstgradig Verwandten auf ihre Transferrinsättigung und den Ferritingehalt hin überprüft werden. Liegt einer dieser Werte nicht in der Norm, so sollte eine Leberbiopsie für die Routinehistologie sowie die histochemischen und biochemischen Determinanten des Eisengehalts entnommen werden.

Morbus Wilson

Synonym: Hepatolentikuläre Degeneration
englisch: Wilson's disease

Der Morbus Wilson ist ein autosomal-rezessiver Defekt des Kupfertransports mit einer Prävalenz von 1 : 30000 in den meisten Populationen. Der heterozygote Trägerstatus beträgt 1 : 200 bis 1 : 400.

Grundlagen

Kupferstoffwechsel

Der geschätzte Kupfergehalt des menschlichen Körpers beträgt 50–150 mg. Die höchsten Konzentrationen werden in der Leber gefunden. 40–60% der oralen Kupferzufuhr werden im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach der intestinalen Resorption wird das Kupfer zunächst an Albumin gebunden (nicht-coeruloplasmingebundenes Kupfer, ca. 5–10% des Serumkupfers).
Die größte Kupfermenge wird in die Leber transportiert, wo sie in Apocoeruloplasmin eingebaut wird, das zum Coeruloplasmin umgebaut wird (s. Plus 3.86). Die größte Menge an aufgenommenem Kupfer wird über die Galle eliminiert und eine kleine Fraktion über die Niere. Im Blut zirkuliert das Kupfer überwiegend an Coeruloplasmin fest gebunden; etwa 7% sind locker an Albumin, Aminosäuren und Transkuprein gebunden.
Kupfer ist ein wesenlicher Bestandteil wichtiger Enzyme, wie z. B.

- Lysyloxidase, die für das Bindegewebe oder das Elastin-Crosslinking benötigt wird
- Superoxiddismutase, die freie Radikale abfängt
- das Elektronen-Transport-Protein Cytochromoxidase
- Tyrosinase, die im Rahmen der Pigmentformation eine Rolle spielt
- Dopamin-β-Hydroxylase im Neurotransmittermetabolismus

Normalerweise deckt die mit der Nahrung aufgenommene Menge an Kupfer den täglichen Bedarf. Spezielle Mechanismen kontrollieren den Ein- und Ausstrom in den Zellen und erhalten somit eine geeignete Balance (s. Abb. 3.146). Kupferüberschuß im Gewebe ist toxisch, da der Überschuß zur Produktion freier Radikale führt.

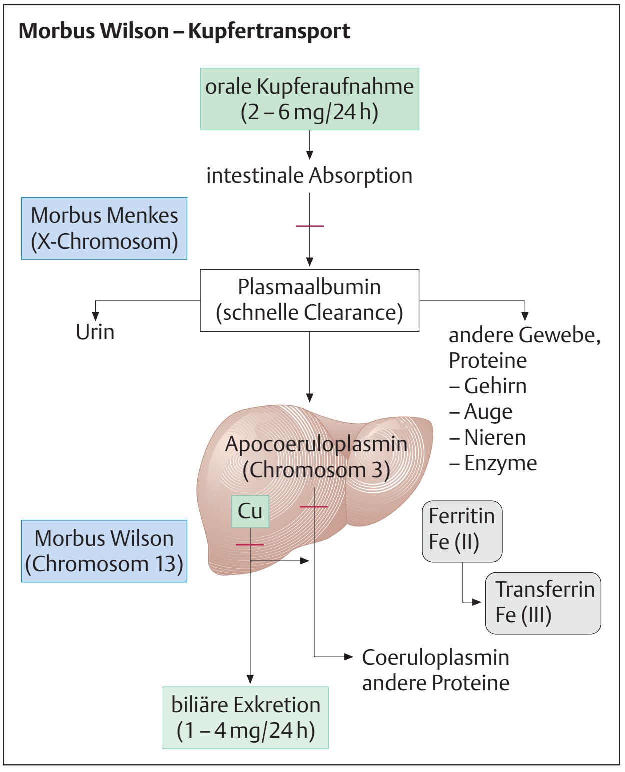


Abb. 3.146 Morbus Wilson – Kupfertransport

PLUS

3.86 Coeruloplasmin

Coeruloplasmin ist ein blaues Glykoprotein, das in der Leber synthetisiert wird und 6–7 Kupferatome pro Molekül enthält. Das Coeruloplasmin-Gen liegt auf Chromosom 3. Die normale Serumkonzentration bei Erwachsenen beträgt 20–40 mg/dl. Serumkonzentrationen von Neugeborenen, Patienten mit Morbus Wilson (bei 85–95 %), Heterozygoten (10–20 %) und beim nephrotischen Syndrom sind niedrig. Es besteht keine Korrelation zwischen dem Serumspiegel von Coeruloplasmin und dem Erkrankungsalter oder der Schwere der Wilson-Krankheit. Die Coeruloplasmin-Titer steigen durch Östrogene (Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva) und bei den meisten Formen der chronischen Leberentzündung (Akut-Phase-Protein).

Pathophysiologie

Sowohl beim Morbus Wilson als auch beim Morbus Menkes ist der Kupftertransport gestört (s. Plus 3.87 und 3.88).
Das Morbus-Wilson-Gen liegt auf Chromosom 13 q 14.3 und kodiert für eine kupferbindende kationentransportierende P-Typ-ATPase. Eine defekte biliäre Exkretion und eine gestörte Inkorporation von Kupfer in Coeruloplasmin sind die Schlüsseldefekte, die zu einer Akkumulation von Kupfer in Leber und Gehirn (Stammganglien) führen. Die genaue subzelluläre Lokalisation und der Basisdefekt des hepatischen Kupfertransportes (lysosomal?) oder der biliären Exkretion (kanalikulärer Membrantransport?) sind noch nicht bekannt. Gleichzeitig besteht ein Mangel an Coeruloplasmin, der bei Überschreitung der Kupferbindungskapazität zur Leberschädigung führt. Der Coeruloplasminspiegel resultiert aus einer ungeklärten verminderten hepatischen Transkription des auf Chromosom 3 lokalisierten Coeruloplasmin-Gens. Natürlicher Krankheitsverlauf siehe Tabelle 3.120.

Tab. 3.120 **Morbus Wilson – Natürlicher Krankheitsverlauf**

Stadium	Symptome
hepatische Kupferakkumulation (vorwiegend zytosolisch)	– asymptomatisch
extrahepatische Ausschüttung und intrahepatische Rückverteilung von Kupfer (vom Zytosol zu den Lysosomen)	– asymptomatisch (60–70 %) – Hämolyse und/oder hepatische Nekrose (chronische Hepatitis oder fulminantes Leberversagen)
extrahepatische Kupferakkumulation	– asymptomatisch – Leberzirrhose und/oder ZNS-Schädigung
Kupferbalance während der Therapie	– asymptomatisch – bleibende Dysfunktion (neurologisch und/oder portale Hypertension)

PLUS

3.87 Pathogenese Morbus Wilson

Das Morbus-Wilson-Gen wurde 1993 durch positionale Klonierung kloniert: genetische Studien in Familien mit Hilfe von DNA-Markern, Anfertigung einer Genkarte, Konstruktion artifizieller Hefechromosomen, die die betreffende Region beinhalten, und Screening der cDNA-Klone. Behilflich bei der Klonierung war die Homologie des Wilson– und Menkes-Gens, dem X-Chromosom-gebundenen Defekt, der einen Kupfertransport auf intestinalem Level blockiert. Das Gen, dessen Defekt für den Morbus Wilson verantwortlich ist, codiert für eine P-Typ-ATPase und fungiert als ATP-abhängige Kupfer-Pumpe. Marker in der Nähe des Wilson-Gens erlauben eine Diagnosesicherung in präsymptomatischen Individuen. Über 30 Mutationen des Gens wurden bereits identifiziert, wobei zwei bestimmte Mutationen (HIS1070 GLY, Gly 1267 LYS) bei etwa 40 % der europäischen Morbus-Wilson-Fälle beobachtet werden. Mutationen, die die Genfunktion komplett zerstören, sind mit einem Auftreten der ersten Krankheitssymptome im 2. oder 3. Lebensjahr assoziiert.

3.88 Morbus Menkes

Die Menkes-Erkrankung ist eine X-Chromosom-gebundene Störung des Kupfermetabolismus, bei der das Kupfer, das in die Epithelzellen des Darmes transportiert wurde, nicht exportiert werden kann. Daraus resultiert ein Kupfermangel, der zu einem Defizit an kupferhaltigen Enzymen führt. Defekte im Rahmen der Menkes-Erkrankung, die das Bindegewebe, Haare, Arterien, Pigmentformation und die Gehirnfunktion betreffen, können so erklärt werden. Mit Kupferhistidin erzielt man therapeutische Erfolge, andernfalls versterben die Betroffenen in früher Kindheit.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptome reichen von hepatischen bis zu neurologischen Defekten oder einer Kombination von beiden (s. Tab. 3.121) im Alter von 3–45 Jahren. Die hepatischen Manifestationen beinhalten fulminantes Leberversagen, chronische Hepatitis und Zirrhose. Coeruloplasmin im Serum, die hepatische Kupferkonzentration und die Kupferausscheidung im 24 h-Urin sind die grundlegenden diagnostischen Untersuchungen, wenn ein Kayser-Fleischer-Ring (1–2 mm breiter, braunschwarzer Ring am äußersten Rand der Kornea, bedeutet auch Ablagerung von Kupfer im ZNS) noch nicht vorliegt. Eine Hypocoeruloplasminämie (10–20% der Heterozygoten) kann zu einer Fehldiagnose führen.

Klinischer Verlauf

Ungefähr die Hälfte der Patienten entwickelt Lebererkrankungen, die sich als akute Hepatitis, fulminante Hepatitis, chronische Hepatitis oder Leberzirrhose äußern. In einigen Fällen verursacht das aus nekrotisierenden Hepatozyten freigesetzte Kupfer eine hämolytische Anämie.
Neurologische und psychiatrische Symptome sind meist die ersten extrahepatischen Merkmale des Morbus Wilson. Die klinischen Zeichen bei diesen Patienten sind immer von einem Kayser-Fleischer-Ring begleitet. Parkinsonähnliche Symptome, Spastik, Rigor, Dysarthrie oder Dysphagie sind häufig. Psychiatrische Störungen, kaum zu unterscheiden von der Schizophrenie, einer manisch-depressiven Psychose oder der klassischen Neurose, die primär auf einen toxischen Effekt des Kupfers auf die Hirnsubstanz zurückzuführen sind, treten bei den meisten symptomatischen Morbus-Wilson-Patienten auf. Bei einigen Patienten können aber auch andere Symptome, z.B. die primäre oder sekundäre Amenorrhoe bei jungen Frauen, eine Erstmanifestation des Morbus Wilson sein.

Tab. 3.121 **Morbus Wilson – Klinische Manifestation**

Leber
- akute, chronische oder fulminante Hepatitis; fortschreitende Leberzirrhose

Augen
- Kayser-Fleischer-Ring (nicht pathognomonisch, auch bei chronischer Cholestase)

ZNS
- extrapyramidale, zerebelläre, pseudobulbäre Zeichen
- Verhaltensänderungen, Psychosen

Blut
- Hämolyse
- Thrombozytopenie
- Hypersplenismus

Nieren
- proximale tubuläre Dysfunktion

Skelett
- Osteopenie
- Arthropathie

Herz
- Kardiomyopathie

weitere
- Cholelithiasis
- Sonnenblumenkatarakt

Diagnostisches Vorgehen

Wird ein Morbus Wilson in der Differentialdiagnose berücksichtigt, ist die Diagnose einfach. Jeder Patient unter 40 Jahren mit
- ungeklärten Störungen des ZNS
- Symptomen einer chronischen Hepatitis
- nichtgeklärten, permanent erhöhten Transaminasen

oder
- einer hämolytischen Anämie bei bestehender Hepatitis
- ungeklärter Zirrhose

oder
- einem an Morbus Wilson erkrankten Blutsverwandten

sollte auf die Erkrankung hin untersucht werden.

Biochemische Diagnostik siehe Tabelle 3.122.
Die meisten symptomatischen Patienten scheiden mehr als 100 µg Kupfer pro Tag im Urin aus (Norm < 50 µg/24 h) und zeigen pathologische Veränderungen in der Leberhistologie. Im Gegensatz zu den verschiedenen Formen der hepatischen Hämosiderose, in denen der erhöhte Eisengehalt durch Färbung in nahezu allen Fällen identifiziert werden kann, können die histochemischen Färbungen für Kupfer (Rhodamin, Timms-Silber-Färbung) und sein lysosomales Metallothionin-bindendes Protein sehr verschieden oder negativ ausfallen, trotz eines hohen Kupfergehalts im Gewebe.
Nach einmaliger Gabe von 500 mg D-Penicillamin scheiden Gesunde im Urin weniger als 300 µg Kupfer in 6 h aus, bei Morbus Wilson über 700 µg. Im Zweifelsfall erfolgt die Diagnosesicherung durch den Radiokupfertest.
Die Diagnose Morbus Wilson ist gesichert bei
- Serum-Coeruloplasminkonzentration < 200 mg/l und Kayser-Fleischer-Ring

oder
- Serum-Coeruloplasminkonzentration < 200 mg/l und hepatische Kupferkonzentration von > 250 µg/g Trockengewicht (Norm < 50 µg/g)

Differentialdiagnose Morbus Wilson

- primär biliäre Zirrhose (s. Plus 3.89)
- primär sklerosierende Cholangitis
- extrahepatische biliäre Obstruktion (Atresie)
- cholestatische Syndrome im Kindesalter
- chronische Hepatitis (selten)
- hepatozelluläres Karzinom (selten)

Tab. 3.122 **Morbus Wilson – Biochemische Diagnostik**

- Serum-Coeruloplasmin < 20 mg/dl*
- Screening aller Familienmitglieder
- erhöhte Serumtransaminasen
- hepatische Kupferkonzentration > 250 µg/g*
- Kupferausscheidung im Urin > 100 µg/d
- fehlende Aufnahme von oral verabreichtem Kupfernukleotid (^{64}Cu) in Coeruloplasmin
- genetisches Screening

* beide Kriterien sind bei Fehlen von Kayser-Fleischer-Ringen für die Diagnose erforderlich

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

PLUS

3.89 Kupferstoffwechsel bei primär biliärer Zirrhose

Kupfermetabolismus in der primär biliären Zirrhose
- reduzierte biliäre Kupferausscheidung
- deutlich erhöhter hepatischer Kupfergehalt
- seltenes Auftreten von Kayser-Fleischer-Ring
- mäßige Erhöhung von Coeruloplasmin und Kupfer im Urin
- Sequestrierung des Kupfer-assoziierten Proteins (polymerisiertes Metallothionin) in Lysosomen (Rhodamin-/Orcein-positiv)

Therapie

Im Vordergrund der Behandlung stehen
- eine kupferarme Diät
- D-Penicillamin initial 3 x 500 mg/d

Da Chelatbildner eine toxische Nephrose auslösen können, sind regelmäßige Urinkontrollen notwendig; beim Auftreten einer Albuminurie muß das Präparat abgesetzt werden. Als Alternative bietet sich bei frühzeitiger Diagnose Zinksulfat
- 75–300 mg/d oral in 4 Einzeldosen

an:
Indikationen zur Lebertransplantation sind fulminante Hepatitis, dekompensierte Leberzirrhose und neurologische Erkrankungsbilder, die medikamentös nicht behandelbar sind.

Verlauf und Prognose

Der natürliche Verlauf des Morbus Wilson kann in 4 Stadien eingeteilt werden (s. Tab. 3.120).
Für die Prognose des Morbus Wilson ist eine frühzeitige Erkennung und Therapie entscheidend. Ohne Kupferchelattherapie verschlechtert sich die Erkrankung unaufhörlich. Patienten im asymptomatischen Stadium haben unter kontinuierlicher D-Penicillamin-Therapie eine normale Lebenserwartung. Die psychiatrische und neurologische Symptomatik kann durch eine früh eingeleitete Penicillamintherapie gebessert werden. Eine Leberzirrhose bleibt bestehen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Jeder Patient mit einem an Morbus Wilson erkrankten Blutsverwandten sollte auf die Erkrankung hin untersucht werden.
Selten kann es zu Schwierigkeiten kommen bei der Unterscheidung zwischen der homozygoten und der heterozygoten Krankheitsform. In diesen Fällen sollte eine Haplotyp-Analyse durchgeführt werden, bei der der betroffene Patient mit den Geschwistern verglichen wird. Bei der homozygoten Krankheitsform erfolgt auch bei symptomfreien Patienten in allen Fällen eine D-Penicillamintherapie. Die heterozygote Krankheitsform muß nicht therapiert werden.

α_1-Antitrypsin-Mangel

englisch: α_1-antitrypsin deficiency
Abkürzung: Protease-Inhibitor PI, Phänotyp ZZ

Der α_1-Antitrypsin-Mangel ist die häufigste angeborene chronische Lebererkrankung, bei der als genetische Variante pathologische Phänotypen des α_1-Antitrypsins auftreten. Die Konzentration von α_1-Antitrypsin im Serum ist unter 40% des Normbereichs von 150–350 mg% erniedrigt. Klinisch werden eine progressive destruktive Lungenerkrankung mit Emphysem und/oder eine Leberschädigung beobachtet, die bis zur Zirrhose fortschreiten kann.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz des pathologischen homozygoten Phänotyps PIZZ des α_1-Antitrypsins liegt nach Schätzungen unter 0,2% der Bevölkerung. In Europa entfällt auf etwa 1600–7000 Neugeborene ein Fall von α_1-Antitrypsin-Mangel mit homozygotem Phänotyp PIZZ. Die Prävalenz des heterozygoten Phänotyps PISZ liegt ebenfalls unter 0,2%. Bei den heterozygoten Phänotypen PIMZ und PIMS, deren Prävalenz 2–10% beträgt, liegt die α1-Antitrypsin-Konzentration im Blut nicht unter 40% des Normbereichs.

Ätiologie/Genetik

α_1-Antitrypsin-Mangel wird als homozygoter Phänotyp (PIZZ) und in verschiedenen heterozygoten Phänotypen (PISZ, PIMZ, PIMS) vererbt. Beim Phänotyp PIZZ erkranken bereits Säuglinge und Kinder an chronischer Hepatitis und Leberzirrhose. Bei der Manifestation im Erwachsenenalter geht der Lebererkrankung eine chronisch obstruktive Atemwegserkrankung voran.

Pathophysiologie

Beim homozygoten Phänotyp PIZZ enthält die in der Leber synthetisierte Polypeptidkette des α_1-Antitrypsins in Position 342 der Aminosäuresequenz Lysin statt Glutamat. Dies führt zur Konformationsänderung des Moleküls, wodurch es zur Störung der Sekretion kommt. Folgen der erniedrigten hepatischen Sekretion von α_1-Antitrypsin sind einerseits dessen intrazelluläre Akkumulation in der Leberzelle, andererseits erniedrigte α_1-Antitrypsin-Spiegel im Plasma. Im Plasma bedeutet ein erniedrigter Spiegel eine erniedrigte Proteinaseinhibitoraktivität und somit eine verstärkte Proteolyse. Nicht inaktivierte Leukozytenelastase führt so zu ungehemmter Zerstörung des Lungengerüstes mit Entwicklung eines progredienten Lungenemphysems. Die intrazelluläre Akkumulation von α_1-Antitrypsin im endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten wird für die Leberschädigung verantwortlich gemacht, wobei auch immunologische Prozesse diskutiert werden.
Da nur eine Subgruppe der Patienten mit α_1-Antitrypsin-Mangel des Phänotyps PIZZ eine signifikante Leberschädigung aufweisen, müssen noch andere Faktoren einwirken. Bei eineiigen Zwillingen wurden unterschiedliche Verläufe der Lebererkrankung beobachtet, so daß Umweltfaktoren eine Rolle zu spielen scheinen. Die relativ hohe Frequenz eines niedrigen Geburtsgewichtes von Kindern mit α_1-Antitrypsin-Mangel weist auf intrauterin wirksame Faktoren hin.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Bei der schweren homozygoten Form (PIZZ) tritt ein prolongierter Ikterus im Neugeborenenalter auf mit direkter Hyperbilirubinämie und Hepatosplenomegalie. Im Kindesalter folgt eine Emphysementwicklung sowie in seltenen Fällen (ca. 2%) eine Leberzirrhose mit den histologisch sichtbaren α_1-Antitrypsin-Einschlüssen. Im Erwachsenenalter wird ein paralleles Auftreten von Zirrhose und Emphysem selten beobachtet, trotzdem gibt es in der Mehrzahl der Fälle eine milde Form der obstruktiven Lungenerkrankung. Bei männlichen Erkrankten über 50 wurde ein Zirrhoserisiko von 15–50% ermittelt und ein 15–30%iges Risiko für Hepatome. Es werden folgende extrahepatische Manifestationen beobachtet: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, membranös proliferative Glomerulonephritis, Vaskulitis, Pannikulitis, Pankreatitis und Pankreasfibrose.

Diagnostisches Vorgehen

Jede Leberzirrhose sollte an einen α_1-Antitrypsin-Mangel denken lassen. Laborchemisch fällt zunächst eine Verminderung der α_1-Zacke in der Eiweißelektrophorese auf. Für die Diagnosestellung ist eine Konzentrationsbestimmung von α_1-Antitrypsin im Serum, eine isoelektrische Fokussierung des Proteinaseinhibitors oder eine Identifizierung einer Z-Genmutation mittels spezifischer Oligonukleotide erforderlich. In der Leberbiopsie und Histologie erfolgt der Nachweis von PAS-positiven, diastaseresistenten hepatozellulären Einschlußkörperchen, die immunhistochemisch α_1-Antitrypsin-Ablagerungen entsprechen.

Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose jeder ungeklärten Lebererkrankung muß den α_1-Antitrypsin-Mangel einschließen. Bei dem Verdacht auf eine Gallengangsatresie muß ein α_1-Antitrypsin-Mangel ausgeschlossen werden, da klinische, laborchemische und histopathologische Parameter identisch sein können.

Therapie

Die Behandlung von Lebererkrankungen, die mit einem α_1-Antitrypsin-Mangel assoziiert sind, entspricht der der Zirrhose und der chronischen Cholestase. Die Substitution von α_1-Antitrypsin ist zur Zeit die Therapie der Wahl. Weiterhin sollten fieberhafte Infekte sofort behandelt werden, um eine Produktion von Akute Phase Proteinen möglichst gering zu halten. Außer der Lebertransplantation ist keine kausale Therapie bekannt. Nach einer Transplantation wechselt der Phänotyp, ein Hinweis dafür, daß das meiste α_1-Antitrypsin in der Leber synthetisiert wird. Eine Transplantation sollte geplant werden, sobald die Leberzirrhose dekompensiert. Zu weiteren therapeutischen Optionen siehe Plus 3.90.

Verlauf und Prognose

Warum homozygote Neugeborene in 15% eine Hepatitis entwickeln, ist bisher nicht bekannt. Normalerweise wird eine Hepatitis mit direkter Hyperbilirubinämie (11%) diagnostiziert. In 95% der Fälle heilt der Ikterus folgenlos ab, in 5% verbleibt eine klinisch asymptomatische Hepatitis. Zirka 25% der Kinder versterben in der ersten Lebensdekade vor Durchführung einer Lebertransplantation. 25% erholen sich sowohl klinisch als auch biochemisch vollständig. Die Prognose der Lebererkrankung in der Kindheit hängt eng mit der Schwere und Dauer der akuten Leberdysfunktion kurz nach der Geburt zusammen, wobei im Einzelfall die perkutane Leberbiopsie ein verläßlicherer Parameter für die Prognose ist. Bei den Patienten, die innerhalb der ersten 10 Jahre sterben oder eine Zirrhose entwickeln, zeigt sich bereits in den ersten 6 Lebensmonaten eine „bridging"-Fibrose oder ein beginnender zirrhotischer Umbau. Eine intrahepatische Gallenganghypoplasie ist mit einer guten Prognose assoziiert. Obwohl die Kinder mit einer Lebererkrankung erhöhte Lungenvolumina aufweisen, ist die frühe Entwicklung eines Emphysems eher unwahrscheinlich. Anders als bei Erwachsenen verursacht ein heterozygoter α_1-Antitrypsin-Mangel bei Neugeborenen keine Lebererkrankung. Die vorherrschende klinische Manifestation des homozygoten α_1-Antitrypsin-Mangels beim Erwachsenen ist die chronisch obstruktive Lungenerkrankung neben chronischer Hepatitis und Leberzirrhose.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Eine pränatale Diagnostik des α_1-Antitrypsin-Mangels ist durch fötale DNA-Isolierung möglich. Sind beide Elternteile α_1-Antitrypsin PIZ heterozygot, liegt das Risiko des Feten, PIZZ homozygot zu sein, bei 25%. In Familien, bei denen früher ein α_1-Antitrypsin-defizientes Kind mit Entwicklung schwerer Leberschäden geboren wurde, beträgt das Risiko, daß ein weiteres Kind α_1-Antitrypsin PIZZ homozygot sein wird, 40–75%.

Hepatische Porphyrie

Siehe Abschnitt Endokrinologie, Beitrag Porphyrinstoffwechsel.

PLUS

3.90 Therapeutische Optionen bei α_1-Antitrypsin-Mangel

Es gibt keine Hinweise dafür, daß der Krankheitsverlauf durch Enzyminduktoren wie Phenobarbital oder antiinflammatorische Substanzen wie Kortikosteroide oder Penicillamin beeinflußt werden kann. Zu den Medikamenten, die theoretisch die Krankheit limitieren könnten, gehören Aprotininderivate, Polypeptide und Cephalosporinderivate mit einem breiten Spektrum an proteinaseinhibitorischer Aktivität sowie Vitamin E als Antioxidans und Colchizin wegen seiner inhibitorischen Aktivität auf den Leukozytenmetabolismus und die Kollagenformation. Es gibt jedoch keinen Anhalt für eine Effektivität dieser Agentien. Wir empfehlen gegebenenfalls eine Anhebung des Serum-Vitamin-E-Gehalts bis in den Normbereich.
Bei Erwachsenen mit Emphysem war es möglich, den α_1-Antitrypsin-Spiegel durch Infusionen mit aus Plasma gewonnenem α_1-Antitrypsin auf normale Werte anzuheben. Ein Großteil des substituierten Enzyms wird jedoch in der Leber metabolisiert. Bei den so behandelten Patienten konnte jedoch weder das Emphysem beeinflußt noch die erhöhten Serumtransaminasen auf normale Werte gesenkt werden. Rekombinant in Bakterien oder Hefe synthetisiertes α_1-Antitrypsin hat wegen seiner unvollständigen Glykosilierung eine relativ kurze Halbwertszeit. Das aus der Milch von transgenen Schafen gewonnene α_1-Antitrypsin könnte eine dem Plasma-α_1-Antitrypsin vergleichbare Lebensdauer haben.
Der Ex-vivo- oder In-vivo-Gentransfer der α_1-Antitrypsin-DNA in Hepatozyten ist mittlerweile möglich. Theoretisch möglich ist ebenfalls die Korrektur des hepatischen Sekretionsdefektes durch Einfügung eines zweiten Gens, das eine normale Tertiärstruktur von α_1-Antitrypsin und somit dessen Sekretion ermöglicht.

SERVICE Angeborene Lebererkrankungen

Literatur Hämochromatose

Davis WD, Arrowsmith W: The effect of repeated bleeding in hemochromatosis. J Lab Clin Med 36 (1950) 814–817
Erstbeschreibung der perkutanen Leberbiopsie und Aderlaßtherapie bei Hämochromatose.

Niederau C, Fischer R, Purschel A et al.: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology 110 (1996) 1107–1119

Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel N, Trampisch HJ, Strohmeyer G: Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. N Engl J Med 313 (1985) 1256–1262
Studie der Universität Düsseldorf zur Hämochromatose über 25 Jahre.

Powell LW: Hemochromatosis: the impact of early diagnosis and therapy. Gastroenterology 110 (1996) 1304–1307

Rothenberg BE, Voland JR: β_2-Knockout mice develop parenchymal iron overload: a putative role for class I genes of the major histocompatibility complex in iron metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 93 (1996) 1529–1534

Sheldon, JH: Haemochromatosis. London, Oxford University Press, 1935
Klassische detaillierte Beschreibung der klinischen Symptome der Hämochromatose bis zum Jahr 1930.

Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B: Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic hemochromatosis. Gut 17 (1976) 332–334
Erstbeschreibung Hämochromatose und HLA-Assoziation.

Keywords

idiopathic/primary/genetic haemochromatosis, iron storage disease, iron metabolism, ferritin

Literatur Morbus Wilson

Bull PC, Thomas GR, Rommens JM: The Wilsons disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. Nature Genetics 5 (1993) 327–337

Czlonkowska A, Gaida J, Rodo M: Effects of long term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. J Neurol 243 (1996) 269–273

Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al.: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nature Genetics 13 (1996) 399–408

Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I: Liver transplantation for Wilsons disease: Indications and outcome. Hepatology 19 (1994) 583–587

Strand S, Hofmann WJ, Grambihler A, Hug H, Volmann M, Otto G, Wesch H, Mariani SM, Hack V, Stremmel W, Krammer PH, Galle PR: Hepatic failure and liver cell damage in acute Wilson's disease involve DC95 (APO-1/Fas) mediated apoptosis. Nature Medicine 4 (1998) 588–593

Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, Walshe JM, Cox DW: The Wilson's disease gene: spectrum of mutations and their consequences. Nature genetics 9 (1995) 210–217

Keywords

ceruloplasmin, copper, apoptosis

Literatur α_1-Antitrypsin-Mangel

Cox DW: α_1-Antitrypsin deficiency. In: Scriver CR, Beautt AL, Sly WS, Valle D: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7 th ed McGraw-Hill, New York (1995) 4125–4158
Übersicht (vom Gen über Pathophysiologie bis hin zu klinischen Symptomen).

Elzouki ANY, Hultcrantz R, Stal P et al.: Increased PIZ gene frequency for α_1-Antitrypsin in patients with genetic haemochromatosis. Gut 36 (1995) 922–926

Sveger T, Eriksson S: The liver in adolescents with α_1-Antitrypsin deficiency. Hepatology 22 (1995) 514–517

Teckman J, Perlmutter DH: Conceptual advances in the pathogenesis and treatment of childhood metabolic liver disease. Gastroenterology 108 (1995) 1263–1279

Keywords

α_1-antitrypsin, pulmonary emphysema

3.12.16 Budd-Chiari-Syndrom

Thomas Schönfelder und Siegfried Matern

Auf einen Blick

Synonym: Verschluß der Lebervenen
englisch: Budd-Chiari syndrome, venous occlusive disease
Abkürzung: VOD

Unter einem Budd-Chiari-Syndrom versteht man einen Verschluß bzw. eine Einengung der Lebervenen mit einer Abflußstörung im Bereich der Vv. hepaticae (intrahepatische postsinusoidale portale Hypertension) oder der retrohepatischen Anteile der V. cava inferior (sog. posthepatische portale Hypertension).

- Ursache ist eine Thrombose (Tumorkompression, Trauma, Ovulationshemmer, Vaskulitis), die zu einer postsinusoidalen portalen Hypertension führt
- gelegentlich verursachen bindegewebige Membranen die Abflußstörung (Kongenital)
- Ursache ist selten eine Endophlebitis obliterans nach Pyrolizidin-Alkaloiden, Zytostatika oder Knochenmarkstransplantation
- die Symptomatik ist unspezifisch (Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen)
- das klinische Bild ist durch eine Lebervergrößerung und eine portale Hypertension mit Ausbildung von Aszites und Ösophagusvarizen und der Gefahr einer Blutung gekennzeichnet
- diagnostisch wegweisend ist die Ultraschalluntersuchung
- therapeutisch bieten sich konservatives Vorgehen, interventionell radiologische oder chirurgische Verfahren an

Grundlagen

Epidemiologie

Da die Erkrankung sehr selten ist, gibt es keine genauen Angaben zur Häufigkeit (Sektionsgut 0,05–0,15 %), wobei, möglicherweise durch die Einnahme von Kontrazeptiva, Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer. Für etwa 5 % aller Fälle von portaler Hypertension ist ein Budd-Chiari-Syndrom verantwortlich.

Ätiologie und Pathophysiologie

Die Erkrankung kann akut oder chronisch verlaufen.

Kongenitales Budd-Chiari-Syndrom
Bei der in Asien häufig vorkommenden Form liegt eine kongenital angelegte bindegewebige Membran zwischen der unteren Hohlvene und Lebervenenmündung vor, die zur Abflußstörung und Thrombose führt.

Erworbenes Budd-Chiari-Syndrom
Bei der seltenen, durch Toxine wie Pyrolizidinalkaloide, Chemotherapeutika und auch nach Knochenmarktransplantation hervorgerufenen Erkrankung kommt es zu einer Okklusion der zentrolobulären Venen im Sinne einer Endophlebitis obliterans hepatica.
Bei der im Westen auftretenden Form kommt es zu einer Thrombosierung im Bereich der kleinen und mittleren Lebervenen. Hier werden häufig als Auslöser eine sekundäre Thrombophilie oder hämatologische Systemerkrankungen beobachtet wie Polycythaemia vera, essentielle Thrombozythämie, Protein-C-, Protein-S- und AT-III-Mangel, APC-Resistenz, Sichelzellenanämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Nachweis eines Lupus-Antikoagulans oder Einnahme von oralen Antikonzeptiva. Ein akut verlaufendes Budd-Chiari-Syndrom wird auch im Rahmen einer Schwangerschaft beobachtet. Weitere Ursachen sind Tumorinvasion, akute Pankreatitis, Bauchtraumen (s. Tab. 3.123).

Tab. 3.123 **Ätiologie des Budd-Chiari-Syndroms**

kongenital
- Membranenbildung

erworben
- Thrombophilie (z. B. APC-Resistenz, Protein-S- und -C-Mangel, AT-III-Mangel, Lupus-Antikoagulans)
- Polyzythämie, Thrombozythämie, Sichelzellanämie
- Tumorkompression/-invasion
- paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- Ovulationshemmer, Schwangerschaft
- Pyrolizidin-Alkaloide
- Zytostatika
- Knochenmarktransplantation
- M. Behcet, M. Crohn
- Bauchtrauma

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Bei der akuten Form kommt es zu unspezifischen Beschwerden wie Bauchschmerzen, einer Zunahme des Bauchumfangs durch Aszitesbildung und gelegentlich einem leichtgradigen Ikterus.
Bei der chronischen Form verläuft die Erkrankung schleichend; im Vordergrund stehen die Zeichen des Pfortaderhochdrucks mit Ausbildung einer Splenomegalie und Ösophagusvarizen ähnlich der Leberzirrhose. Bei zusätzlichem Verschluß der Hohlvene kann es zu Beinödemen und einem Caput medusae kommen. Insbesonders bei der chronischen Form findet sich, bedingt durch den eigenständigen Abfluß, ein kompensatorisch hypertrophierter Lobus caudatus.

Diagnostisches Vorgehen

Bei der klinischen Untersuchung imponieren eine druckschmerzhafte vergrößerte Leber sowie ein therapierefraktärer Aszites. Gelegentlich kommt es zu einem Caput medusae.

Bilirubin und Transaminasen sind nur mäßig erhöht, der Aszites ist infolge der Beimengung von Lymphe eiweißreich und nur selten hämorrhagisch.

Bildgebende Untersuchungen

Die Sonographie zeigt eine Vergrößerung der Leber, besonders des Lobus caudatus auf Grund der unmittelbar zur V. cava ziehenden Lebervenen. Bereits geringe Aszitesmengen können sonographisch nachgewiesen werden. Die Lebervenen sind nur schwach oder gar nicht nachweisbar. Kommt es bei der chronischen Form zu einer Rekanalisierung der Lebervenen, lassen diese sich korkenzieherartig geschlängelt nachweisen. Gelegentlich gelingt der Nachweis einer eingeengten Vena cava. Mittels farbcodierter Duplexsonographie lassen sich die veränderten Strömungsverhältnisse der Leber oder der retrohepatischen oberen Hohlvene nachweisen. Hier lassen sich sowohl extrahepatische (portale Hypertension) als auch intrahepatische Kollateralgefäße als sog. Hockey-Sticks darstellen (s. Abb. 3.147).
Das Kontrastmittel-CT bzw. MRT zeigt eine fehlende Darstellbarkeit der Lebervenen und einen hypertrophierten und fast ausschließlich perfundierten Lobus caudatus bei eigener Drainage in die Vena cava (s. Abb. 3.148).

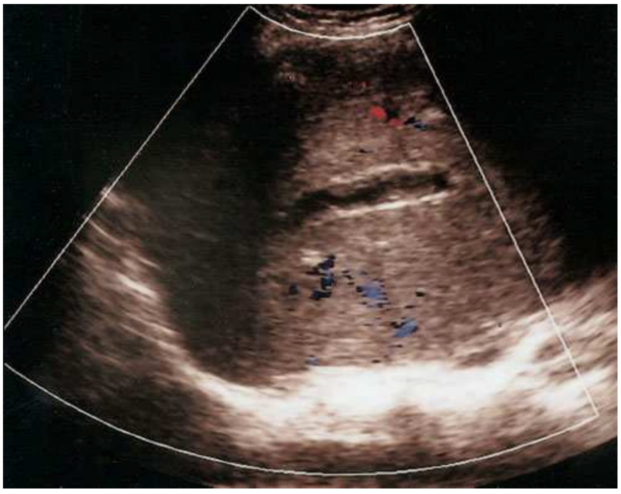


Abb. 3.147 Lebervenenverschluß (Duplexsonographie)



Abb. 3.148 Budd-Chiari-Syndrom; fehlende Kontrastierung der Lebervenen, hypertrophierter Lobus caudatus, Aszitesbildung und Kollateralbildung, „Hockey-Sticks" (CT)

Eine Venographie (Kavographie) weist eine Kompression, Stenose oder Verschluß der V. cava nach. Um einen Verschluß der Vv. hepaticae nachzuweisen, kann eine retrograde Hepatovenographie oder eine perkutane transhepatische Venographie durchgeführt werden. Dies stellt aber im Vergleich zur Farbduplex-Sonographie ein invasives Verfahren dar.

Leberbiopsie

Eine Leberbiopsie weist eine massive intralobuläre Stauung und Nekrose der Hepatozyten als Hinweis auf die Abflußstörung nach. Die chronische Form zeigt einen Verschluß der Zentralvenen mit Thromben, die in Organisation begriffen sind, eine zentrale Fibrose und z. T. eine periportale noduläre Regeneration.

Differentialdiagnose Budd-Chiari-Syndrom

- Leberstauung bei Rechtsherzinsuffizienz bzw. Pericarditis constrictiva
- bei chronischem Verlauf Leberzirrhose

Therapie

Die Behandlung (konservativ, interventionell radiologisch oder chirurgisch) richtet sich nach der Schwere des Krankheitsbildes und der zugrundeliegenden Erkrankung. Spontane Remissionen sind die Ausnahme.
Bei einem rasch progredienten Verlauf mit einsetzendem Leberversagen oder bei manifester Leberzirrhose wird in spezialisierten Zentren eine orthotope Lebertransplantation durchgeführt. Die Mortalität wird hierbei mit etwa 30% angegeben, sie ist abhängig von der Ausprägung der intraabdominellen Kollateralen.
Liegt ein akuter Verschluß durch Thrombose der Lebervenen vor, beispielsweise bei Thrombophilie, kann eine systemische Fibrinolyse versucht werden; bei Erfolg anschließende Langzeitantikoagulation.
Liegt dem Verschluß eine Membranbildung der V. cava zugrunde, kann diese mittels perkutaner transluminaler Angioplastie dilatiert und gegebenenfalls ein expandierbarer Stent zur Verhinderung einer Reookklusion implantiert werden.

Behandlung der portalen Hypertension

Ist es zu einer portalen Hypertension gekommen, sollte eine Senkung des Pfortaderdrucks zur Verhinderung einer Ösophagusvarizenblutung angestrebt werden. Hierzu bieten sich über 20 verschiedene operative Shunt- bzw. Bypass-Techniken an. Üblicherweise wird eine portokavale Seit-zu-Seit-Anastomose angelegt, um einen retrograd-portalen Ausfluß aus der Leber zu erreichen. Somit wird eine Zunahme der arteriellen Perfusion und damit eine Verbesserung der Leberfunktion erreicht.
Als Alternative hierzu bietet sich der transjuguläre portosystemische Stent-Shunt (TIPS) an, der in spezialisierten Zentren mit großem Erfolg zur Senkung des Pfortaderhochdrucks implantiert wird. Langzeitergebnisse liegen jedoch noch nicht vor.

Verlauf und Prognose

Die Prognose der akuten Verlaufsform ist schlecht und geprägt durch Leberversagen, gelegentlich Leberruptur; <30% der Patienten überleben 1 Jahr. Kann eine ausreichende Re-

kanalisierung erreicht werden, ist die Prognose eher günstig einzustufen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Regelmäßige ärztliche Kontrolle nötig (z. B. Sonographie/Duplexsonographie)
- Gewichtskontrolle bei Aszitesbildung
- Trinkmengenbeschränkung bei Aszites

SERVICE Budd-Chiari-Syndrom

Literatur

Budd G: On Diseases of the Liver. 1 st ed. John Churchill, London 1845

Chiari H: Über die selbständige Phlebitis Obliterans der Hauptstämme der Venae Hepaticae als Todesursache. Beitr Pathol 26 (1899) 1–18

Tilanus HW: Budd-Chiari syndrome. Br J Surg 82 (1995) 1023–1030

Knoop M, Lemmens HP, Langrehr JM, Bechstein WO, Blumhardt G, Schattenfroh N, Keck H, Neuhaus P: Liver Transplantation for Budd-Chiari Syndrome. Transplantation Proceedings 26 (1994) 3577–3578

Keywords

Budd-Chiari-Syndrome, hepatic vein thrombosis, venous occlusive disease

Patientenliteratur

Müller SD: Wegweiser für den Leberkranken mit Richtlinien zur Ernährung. Falk Foundation e.V., Leineweberstraße 5, Postf. 6529, 79041 Freiburg i. Br., Tel 0761/130340, Fax 0761/1303459

Lier H: Leber-Galle-Bauchspeicheldrüse. Trias, Stuttgart 1999, ISBN 3-89373-510-0
Krankheiten, Ursachen, Untersuchungen, Behandlungsmöglichkeiten, Ernährungsvorschläge.

„Lebenszeichen" Mitteilungsblatt der Deutschen Leberhilfe e.V., Grönenberger Straße 42, 49324 Melle; Postfach 242, 49303 Melle, Tel 05422/44499, Fax 05422/6568, Internet http://selbsthilfe.seiten.de/bv/leberhilfe/adr-kon.htm

3.12.17 Akutes Leberversagen

Thomas Schönfelder und Siegfried Matern

Auf einen Blick

Synonym: fulminantes Leberversagen, akute Leberinsuffizienz, Leberzerfallskoma
englisch: acute hepatic failure

Unter einem akuten Leberversagen versteht man eine schwere Störung der Leberfunktion, die innerhalb von 8 Wochen nach Beginn der Erkrankung auftritt und mit einem massiven Untergang von Leberzellen einhergeht, ohne Hinweis auf eine vorbestehende Schädigung der Leber.

- Hauptursache sind Virushepatitis B, C und unklassifizierte Hepatitiden
- häufig sind Intoxikationen mit Paracetamol, Fliegenpilzgift oder Tetrachlorkohlenstoff
- führendes Symptom ist eine Bewußtseinsstörung von unterschiedlichem Ausmaß unter dem klinischen Bild einer hepatischen Enzephalopathie
- der Verlauf ist durch ein Multiorganversagen gekennzeichnet
- die Diagnose ergibt sich aus der Vorgeschichte (Hepatitis, Intoxikation), der klinischen Untersuchung (Ikterus, Enzephalopathie) sowie den Laborwerten (Abfall der Gerinnungswerte)
- die Therapie ist meist symptomatisch und orientiert sich an den Komplikationen
- limitierend ist ein Hirnödem, das in >75% der Fälle als Komplikation auftritt
- die Letalitätsrate beträgt etwa 80%

Grundlagen

Epidemiologie

Das fulminante Leberversagen ist eine seltene Erkrankung und tritt bei ca. 1% aller akuten Hepatitiserkrankungen auf.

Ätiologie

Ursachen des akuten Leberversagens siehe Tabelle 3.124.

Virushepatitis-bedingtes Leberversagen

Häufigster Auslöser des akuten Leberversagens ist die Virushepatitis B. Als Folge einer konsequenten virusserologischen Kontrolle der Blutprodukte sowie der Immunisierung der Risikogruppen hat die Häufigkeit der übertragenen Virushepatitis B zugunsten der Virushepatitis C abgenommen. Die Hepatitis A führt dagegen nur in etwa 0,35% der Fälle zu einem akuten Leberversagen. Die Hepatitis E als Ursache eines Leberversagens spielt lediglich in Endemiegebieten eine Rolle. Die Hepatitis D, die in bis zu 25% der Hbs-Ag-Träger

Tab. 3.124 **Akutes Leberversagen – Ursachen und Häufigkeit**

Ursache	Häufigkeit
entzündlich Hepatitis A, B, C, D	40–70%
toxisch – Paracetamol – Amantadin – Tetrachlorkohlenwasserstoff – Halothan	30–50%
vaskulär – Ischämie – Schock	5%
metabolisch – Schwangerschaftsfettleber – Reye-Syndrom	selten
weitere Sepsis (selten) Morbus Wilson HELLP-Syndrom Budd-Chiari-Syndrom	

vorliegt, kann ebenfalls zu einem akuten Leberversagen führen. Es wird angenommen, daß nicht das Virus das zytopathogene Agens darstellt, sondern eine humorale bzw. zelluläre Reaktion die Leberzellnekrose auslöst.

Toxisch bedingtes Leberversagen

Seitdem phenacetinhaltige Analgetika durch Paracetamol ersetzt werden, nimmt das akute Leberversagen als Folge von Suizidversuchen zu. Zugenommen hat auch die Häufigkeit akzidenteller Knollenblätterpilzvergiftungen (Amatoxin).

Vaskulär bedingtes Leberversagen

Durch plötzlichen Blutdruckabfall oder Hypoxie kann es infolge Sauerstoffmangelversorgung der Hepatozyten zu einer Nekrose großer Anteile des Organs kommen. Analog kann ein akut verlaufendes Budd-Chiari-Syndrom über eine verminderte arterielle Perfusion auf Grund der ausgeprägten venösen Stase zu einem akuten Leberversagen führen.

Metabolisch bedingtes Leberversagen

Da Tetrazykline in der Schwangerschaft nicht mehr gegeben werden, wird die akute Schwangerschaftsfettleber zunehmend seltener gesehen. Im letzten Trimenon der Schwangerschaft wird gelegentlich ein HELLP-Syndrom (hemolysis/Hämolyse, elevated liver enzymes/erhöhte Leberenzyme, low platelets/niedrige Thrombozytenzahl) beobachtet. Hier kommt es zu einem Hypertonus mit Thrombozytenabfall, hämolytischer Krise und Erhöhung der Transaminasen, ohne daß ein Auslöser gefunden werden kann.
Das Reye-Syndrom, welches im Kinder- und Jugendalter auftritt, beginnt mit unspezifischen Symptomen wie Gelenkschmerzen, Husten, Fieber und Erbrechen. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem akuten Leberversagen, letztlich ungeklärter Ursache.

Akutes Leberversagen bei Morbus Wilson

Selten manifestiert sich ein Morbus Wilson als ein akutes Leberversagen. Durch eine progressive Anreicherung von Kupfer in den Hepatozyten kommt es zu einer Überladung mit veränderter mitochondrialer Enzymaktivität. Es kommt zu einer Umverteilung des Kupfers in das lysosomale Kompartiment mit konsekutivem Ausfall der Kupferaggregate und Nekrose der Hepatozyten. Eine vorbestehende chronische Lebererkrankung, wie es für den Morbus Wilson typisch ist, muß nicht immer bekannt sein.

Pathophysiologie

Häufigste Komplikation des akuten Leberversagens ist die hepatische Enzephalopathie (s. Tab. 3.125).
Insgesamt sind etwa 75–80% der Patienten mit einem akuten Leberversagen von einem Hirnödem betroffen. Begünstigend für das Auftreten einer HE ist ein sich entwickelndes Hirnödem, das nicht nur auf einer vermehrten Wassereinlagerung des Gehirns durch eine Permeabilitätsstörung beruht, sondern auch auf einem vermehrten Blutangebot durch die Erweiterung arterieller Gefäße. Der Hirndruckanstieg im Verlauf der Erkrankung ist nicht regelhaft und kann in seltenen Fällen innerhalb von Minuten zu Einklemmungserscheinungen führen. Diese sind gekennzeichnet durch Nackensteifigkeit, Ataxie, Hypotonie der Extremitätenmuskulatur sowie eine Stauungspapille.
Ein weiterer pathogenetischer Mechanismus beruht auf der durch einen Hyperinsulinismus oder gestörten Glukosestoffwechsel rezidivierend auftretenden Hypoglykämie.
Im Verlauf der Erkrankung kommt es durch die erniedrigte Synthesekapazität zum Abfall der in der Leber produzierten Gerinnungsfaktoren. Dies führt zu Blutungen, die auch intrazerebral auftreten können.
Häufig sind schwere Störungen des Säure-Basen- und Elektrolythaushalts. In der Frühphase der Erkrankung tritt eine respiratorische Alkalose (Hyperventilation), in der Spätphase eine respiratorische Azidose (Hypoventilation) auf. Laktatanhäufung, Hyponatriämie und Hypokaliämie sind in allen Phasen zu beobachten.
Der Zusammenbruch des Immunsystems (Granulozyten- und Makrophagenfunktion, Komplement- und Akute-Phase-Protein-Mangel) führt in bis zu 90% des akuten Leberversagens zu passageren Bakteriämien bis hin zur fulminanten Sepsis. Eine Begleitpankreatitis von unterschiedlichem Ausmaß wird in etwa der Hälfte der Fälle beobachtet, ohne daß die Ätiologie bislang geklärt werden konnte.

Tab. 3.125 **Fulminantes Leberversagen – Komplikationen**

- hepatische Enzephalopathie
- Hirnödem
- metabolische Entgleisung
- Hypoglykämie
- Koagulopathie
- Nierenversagen
- Kreislaufversagen
- Atemdepression
- Sepsis
- Pankreatitis

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Patienten klagen über Übelkeit, Erbrechen und Oberbauchschmerzen sowie über eine zunehmende Gelbsucht. Kopfschmerzen und Bewußtseinsstörungen unterschiedlichen Grades zeigen den Übergang in eine hepatische Enzephalopathie an (s. Beitrag Hepatische Enzephalopathie).
Regelmäßig begleitende Symptome sind Hyperventilation, Foetor hepaticus (Vasodilatation) sowie multiple Blutungen aus Nase, in die Haut und aus dem Gastrointestinaltrakt.

Diagnostisches Vorgehen

Transaminasen, LDH und GLDH sind als Zeichen der Nekrose, vor allem bei Virushepatitis, erhöht, wobei die absolute Höhe keine diagnostischen Rückschlüsse erlaubt. Erniedrigt sind die in der Leber synthetisierten Gerinnungsfaktoren, insbesondere Faktor VII, V, II und X (Quickwert häufig <20%). Die eingeschränkte Synthesekapazität zeigt erniedrigtes Albumin, CHE und C_3, C_4.
Die Blutgasanalyse zeigt eine respiratorische Alkalose auf Grund der durch das Ammoniak bedingten Hyperventilation des Patienten.
Im Endstadium der Erkrankung fallen die Transaminasen (enzymausgewaschene Leber) ab und verleiten zu der Annahme einer Regeneration der Leber, die GLDH ist jedoch weiter erhöht.
Als Hinweis auf eine Regeneration der Leber kann das α-Fetoprotein gelten, welches in den sich teilenden Hepatozyten gebildet wird.

Bildgebende Verfahren

Sonographie oder CT sind selten diagnostisch wegweisend. Das Sonogramm ist jedoch wertvoll zur nichtinvasiven Verlaufsbeurteilung der Lebergröße. Die Milz ist nur bei septischen Komplikationen vergrößert.

Leberbiopsie

Eine Punktion zur Gewinnung einer Leberhistologie ist in der Regel nicht notwendig und auf Grund der Komplikationen auch nicht indiziert. Alternativ bietet sich, falls eine histologische Klärung notwendig ist, eine transjuguläre Biopsie an.

Hirndruckmessung

Da bei den meisten Patienten mit einem fulminanten Leberversagen das Hirnödem prognostisch die bedeutendste Rolle spielt, sollte nach Korrektur der Gerinnungssituation eine Hirndrucksonde angelegt werden. Hierfür ist eine Schädeltrepanation notwendig, sie dient neben dem EEG der Komagraduierung und der Erfolgskontrolle der Therapie.

Differentialdiagnose akutes Leberversagen

- portosystemische Enzephalopathie
- Leberausfallskoma bei vorbestehender Leberzirrhose

Die Patienten weisen in diesen Fällen die Zeichen einer chronischen Leberschädigung auf (Spider naevi, Palmarerythem, portale Hypertension, Malnutrition, γ-Globulinerhöhung sowie häufig keine Auslöser).

Therapie

Bei der Therapie des akuten Leberversagens sind in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht worden. Um das Auftreten von Komplikationen rechtzeitig zu erkennen, sollte die Behandlung auf einer Intensivstation erfolgen.

Kausale Maßnahmen

Bei Intoxikation (Paracetamol, Amanita phalloides) sollte unverzüglich eine Magenspülung oder eine Aktivkohle-Hämoperfusion zur Toxinelimination durchgeführt werden. Liegt dem Leberversagen eine akute Schwangerschaftsfettleber zugrunde, sollte eine sofortige Schnittentbindung eingeleitet werden.

Paracetamol-Intoxikation

- Therapie mit N-Acetylcystein (s. Plus 3.65)

Knollenblätterpilzvergiftung

- Gabe von Kohle und Aspiration des Duodenalsaftes über eine Sonde alle 4 Stunden zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs
- Penicillin 1 MioE/kgKG/d
- Silibinin 20 mg/kgKG/d über 4 Tage kann die Aufnahme des Amatoxins durch die Leberzelle hemmen

Kupferintoxikation bei Morbus Wilson

- bei rechtzeitiger Diagnosestellung Einleitung einer entkupfernden Therapie

Supportive Maßnahmen

Behandlung der hepatischen Enzephalopathie

Maßnahmen zur Senkung des Hirndrucks siehe Tabelle 3.126. Therapie mit Lactulose bzw. Lactitol (s. Plus 3.74). Kortikosteroide spielen in der Therapie des Hirnödems keine Rolle.

Behandlung von Hypoglykämie und Elektrolytentgleisung

In der Frühphase sollte eine Blutzuckerbestimmung 2 stündlich erfolgen und mindestens 300 g/24 h in Form einer 20–40%igen Lösung gegeben werden. Ein mögliches Elektrolytdysäquilibrium (Hypokaliämie/Hyponatriämie) sowie eine Entgleisung des Säure-Basen-Haushaltes muß frühzeitig ausgeglichen werden.

Behandlung von Infektionen

Es hat sich gezeigt, daß eine prophylaktische Antibiose und selektive Darm- und Nasopharynxdekontamination die Inzidenz an septischen Komplikationen signifikant reduzieren kann. Neben grampositiven Kokken kommen gehäuft systemische Pilzinfektionen in Frage, sie müssen bei der Wahl des Antibiotikums berücksichtigt werden. Insbesondere trifft dies für Patienten zu, bei denen keine Kontraindikation zur Lebertransplantation besteht.

Behandlung von Gerinnungsstörungen

Ist der Quickwert <30%, sollten Vitamin-K und AT III substituiert und Frischplasma (fresh frozen plasma, FFP) transfundiert werden. Bei einer Thrombopenie sollte nach Ausschluß einer Verbrauchskoagulopathie eine Thrombozytengabe erfolgen.

Maßnahmen bei Nierenversagen

Azidose, Hyperkaliämie, Überwässerung oder Kreatininerhöhung sollten möglichst durch eine Hämofiltration behandelt werden. Ein intermittierendes Verfahren ist im Hinblick auf Blutdruckschwankungen mit entsprechendem Abfall der zerebralen Perfusion nicht indiziert.

Tab. 3.126 **Maßnahmen zur Senkung des Hirndrucks**

- Oberkörperhochlagerung (20–30°)
- moderate Hyperventilation (pCO_2 25–30 mmHg)
- Osmotherapie mit Mannitolinfusionen
- Hämofiltration (akutes Nierenversagen)
- Barbituratnarkose
- Lebertransplantation

Lebertransplantation

Durch Einführung der Lebertransplantation in die Therapie des akuten Leberversagens sind in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt worden. Dabei muß die Prognose der zugrundeliegenden Lebererkrankung klassifiziert werden, um die Dringlichkeit der Transplantation zu erkennen. Die Indikation darf weder zu früh (unnötig) noch zu spät (hohe Letalität) gestellt werden. Kontraindikationen sind (nach Munoz 1993)

- irreversibler Hirnschaden
- ARDS
- Alkohol oder Drogenabusus
- zerebraler Perfusionsdruck <40 mmHg
- intrakranieller Druck >40 mmHg
- septischer Schock
- AIDS
- Portal- oder Mesenterialvenenthrombose
- Restitution der Leberfunktion
- hämorrhagische Pankreatitis

Die Langzeitüberlebensrate nach Lebertransplantation beträgt etwa 60–70%, Patienten mit kurzer Komadauer bzw. Komastadium II profitieren am ehesten von einer Transplantation.

Verlauf und Prognose

Eigentlich ist das akute Leberversagen eine reversible Erkrankung. Allerdings setzt die Regeneration der Leberfunktion zu spät ein, und die Patienten versterben an den Komplikationen. Die Prognose ist insgesamt sehr schlecht und abhängig vom Lebensalter des Betroffenen. Bei unter 25jährigen liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei etwa 50%, bei 25-30jährigen bei 15% und bei über 30jährigen bei 0%. Prognostisch ungünstig sind

- Quickwert <15%
- rasch abnehmende Lebergröße
- Bilirubin >23 mg/dl
- Zeichen der Dezerebration

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die Familienangehörigen sollten über die Möglichkeit einer Lebertransplantation aufgeklärt werden.

SERVICE Akutes Leberversagen

Literatur

Fingrote RJ, Bain VG: Fulminant hepatic failure. Am J Gastroenterol 88 (1993) 1000–1010

Gerok W, Blum HE: Hepatologie. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München 1995

Holstege A, Lock G, Köllinger M, Schölmerich J: Conservative treatment of acute hepatic failure. Z Gastroenterol 34 (1996) 192–200

Kaita KDE: Treatment of fulminant hepatic failure- Is there light at the end of the tunnel? Can J Gastroenterol 9 (1995) 319–326

Munoz SJ: Difficult management problems in fulminant hepatic failure. Semin Liver Dis 13 (1993) 395–413

Peters M, Meyer zum Büschenfelde KH, Gerken G: Acute hepatic failure: Limitations of medical treatment and indications for liver transplantation. Clin Invest 71 (1993) 875–881

Tibbs C, Williams R: Viral cause and management of acute liver failure. J Hepatol 22 (1995) 68–73

Keywords

acute liver failure, cerebral edema, hepatic encephalopathy, intensive care, liver transplantation

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Häussinger D, Maier KP: Hepatische Enzephalopathie. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104051-3

Kremer B, Broelsch CE, Henne-Bruns D: Atlas of Liver, Pancreas and Kidney Transplantation. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-127201-5

3.12.18 Benigne Lebertumoren

Thomas Schönfelder und Siegfried Matern

Auf einen Blick

Synonym: gutartige Lebertumoren
englisch: benign liver tumor

Unter benignen Lebertumoren werden solide Veränderungen der Leber verstanden. Gutartige Leberveränderungen werden häufig als Zufallsbefund entdeckt und verlaufen zumeist ohne klinische Symptome.

- die häufigsten epithelialen Tumoren sind das hepatozelluläre Adenom und die fokal noduläre Hyperplasie (FNH)
- FNH ist eine lokal tumorähnliche Läsion, wobei es sich eher um ein Hamartom als um eine echte Neoplasie handelt
- mesenchymale Tumoren treten als Hämangiome auf
- das Hämangioendotheliom ist eine Mischform, Vorkommen bevorzugt im Kindesalter
- zur Diagnostik werden Sonographie, CT, MRT, Choleszintigraphie und Blutpoolszintigraphie eingesetzt
- zur Sicherung der Diagnose sind zusätzlich zur Sonographie mindestens 2 weitere bildgebende Verfahren notwendig
- bei unklarer Diagnose Biopsie und histologische Untersuchung
- Größenzunahme bei FNH und Hämangiomen sind die Indikation zur Resektion; beim Adenom nur bei diagnostischer Unsicherheit und wegen der Rupturgefahr oder Einblutung
- die wichtigste Differentialdiagnose sind maligne Lebertumoren

Grundlagen

Epidemiologie

Benigne Lebertumoren sind häufig. Genaue Zahlen liegen nicht vor, da die meisten Tumoren klinisch unauffällig verlaufen und nur zufällig entdeckt werden.

Ätiopathogenese

Hepatozelluläres Adenom

Das hepatozelluläre Adenom wird am häufigsten bei 20-40jährigen Frauen beobachtet, weshalb die Einnahme oraler Antikonzeptiva pathogenetisch eine Rolle zu spielen scheint; verantwortlich für das Tumorwachstum scheint der Östrogenanteil. Nach Absetzen der entsprechenden Substanzen bilden sich in einigen Fällen die Adenome zurück. Lokalisation bevorzugt im rechten Leberlappen, gut vaskularisiert. Der Tumor hat einen trabekulären Aufbau, keine Portalfelder und komprimiert die Sinusoide. Als Komplikation kann in bis zu 40% der Fälle eine Ruptur bzw. Einblutung auftreten, vor allem dann, wenn die Läsionen größer als 3 cm sind.

Fokal noduläre Hyperplasie

Die FNH tritt gehäuft bei Frauen unter Antikonzeptiva auf und ist solitär im rechten Leberlappen, Größe maximal 5 cm. Meist findet man gut abgrenzbare, nichtabgekapselte derbe Knoten an der Leberoberfläche, die teilweise auch gestielt sind. Morphologisch zeigt sich eine herdförmige Hyperplasie von Hepatozyten mit einer zentral bindegewebigen Narbe mit Septenbildung und proliferierenden Gallengängen. Ruptur (0–9%), Funktionsstörungen der Leber oder maligne Entartungen sind selten.

Hämangiome

Leberhämangiome werden im Sektionsgut mit einer Häufigkeit von etwa 7% gefunden. Hämangiome sind meist solitär und kleine (<3 cm) nichtabgekapselte, blutgefüllte und häufig kapselnahe Tumoren. Rupturen oder Einblutungen sind selten, Komplikationen sind Gefäßthrombosierungen mit progressiver Sklerose und Kalzifikation des Gefäßkonvoluts; keine maligne Entartung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Benigne Lebertumoren sind in der Regel Zufallsbefunde und meist klinisch inapperent. Selten kommt es zu einer Hepatomegalie, weshalb die Patienten über Schmerzen im rechten Oberbauch klagen. Einblutungen in den Tumor oder peritoneale Blutungen können das klinische Bild eines akuten Abdomens hervorrufen.

Diagnostisches Vorgehen

Als diagnostisches Screeningverfahren eignet sich die Ultraschalluntersuchung. Die Treffsicherheit liegt für FNH bei 50%, für Hämangiome bei 80%. Das Leberadenom läßt sich sonographisch (unterschiedliche Echogenität) gut nachweisen, ist aber gegen FNH oder ein hepatozelluläres Karzinom schlecht abgrenzbar. Diagnostische Wertigkeit bildgebender Verfahren siehe Tabelle 3.127.

Tab. 3.127 **Diagnostische Wertigkeit bildgebender Verfahren bei benignen Lebertumoren**

	Adenom	FNH	Hämangiom
Sonographie	+	+	+
Kontrastmittel-CT	+	++	+
MRT	+	+	++
Blutpoolszintigraphie	–	–	++
Choleszintigraphie	–	++	–
++ typischer Befund			



Abb. 3.149 Hämangiom (Sonographie)

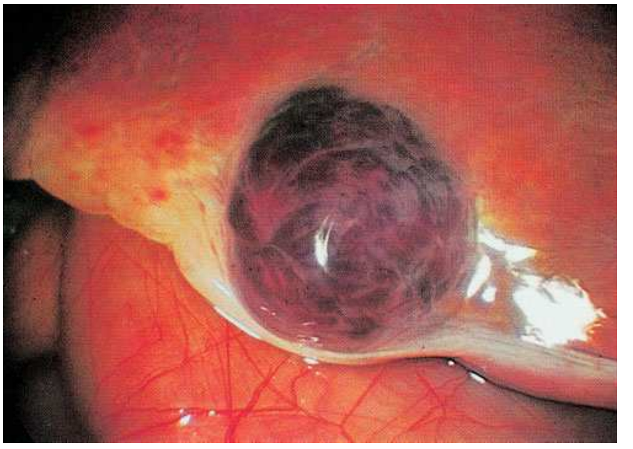


Abb. 3.150 Hämangiom mit glattem, polyzyklisch begrenztem Rand (Laparoskopie)

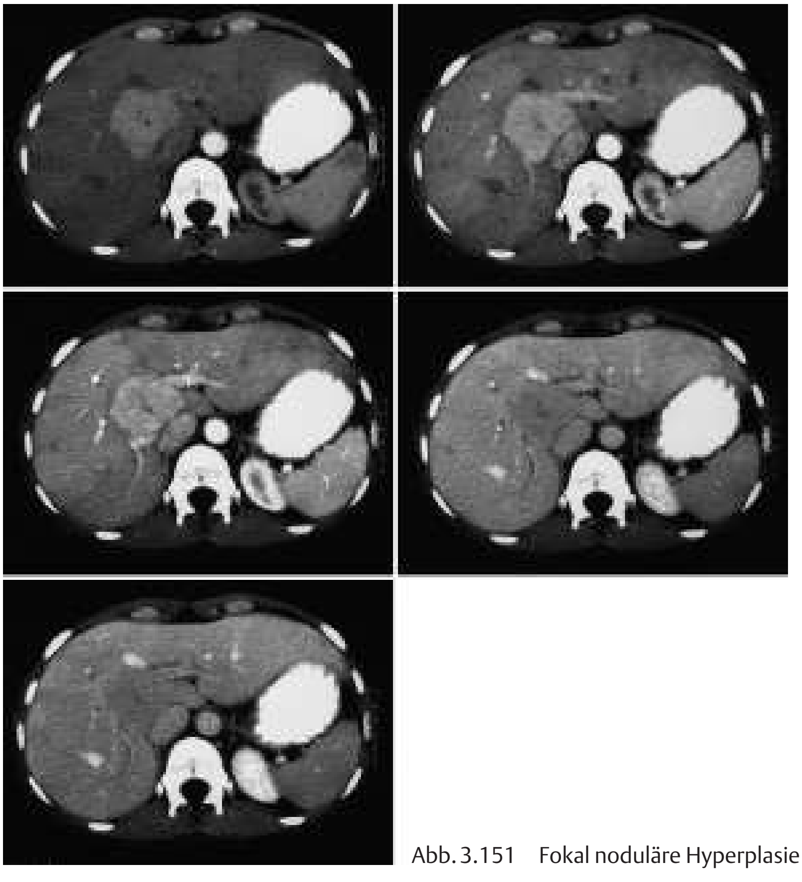


Abb. 3.151 Fokal noduläre Hyperplasie (CT)

Als Basisdiagnostik sollte die Sonographie durchgeführt werden (s. Abb. 3.149); zur Differenzierung sind 2 weitere bildgebende Verfahren notwendig.
Zur Diagnosesicherung wird bei unklaren Befunden eine Punktion der Läsion zur Histologiegewinnung empfohlen. Eine Zytologie der Läsion kann jedoch zwischen FNH-Hepatozyten und gesundem Lebergewebe nicht differenzieren. Ebenfalls muß bei der Punktion eines Hämangioms mit einer erhöhten Blutungsgefahr gerechnet werden.

Sicherung der Diagnose

Ist die Diagnose weiterhin unklar, muß eine diagnostische Laparotomie zur definitiven Klärung erwogen werden. Bei geeigneter Lokalisation kann auch eine Laparoskopie die definitive Diagnose erbringen (s. Abb. 3.150).
Wegweisende laborchemische Veränderungen sind bei den gutartigen Lebertumoren nicht zu finden. Gelegentlich findet sich jedoch eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der γ-GT. Die Tumormarker sind üblicherweise nicht erhöht nachzuweisen.
Das Leberhämangiom <3 cm Größe imponiert sonographisch homogen echoreich. Größere Hämangiome können

sich inhomogen darstellen durch eine zentrale Nekrose, Thrombose oder Verkalkung. Auf Grund des verlangsamten Bluteinstroms wird im CT ein verzögerter zentripetaler KM-Einstrom in der Füllungsphase gesehen.
Die FNH ist sonographisch isoechogener mit Nachweis einer Septierung und zentralen Narbe. Auf Grund der Hypervaskularisation zeigt die Computertomographie eine frühe Hyperdensität mit anschließender Iso- und Hypodensität (s. Abb. 3.151). Choleszintigraphisch (hepatobiliäre Sequenzszintigraphie) sieht man eine frühe Kontrastierung mit einer Anreicherung in der Parenchymphase und „Trapping" in der Spätphase auf Grund proliferierender Gallengänge.

Differentialdiagnose benigne Lebertumoren

- maligne Leberläsionen
- fokale Leberverfettung
- lokal entzündliche Prozesse
- Amöbenabszeß
- Hydatidenzyste

Therapie

Die FNH ist normalerweise nicht behandlungsbedürftig, sollte aber beobachtet werden. Wegen der Rupturgefahr bei großen Hämangiomen besteht eine relative Indikation zur Resektion (parenchymsparend oder atypische Segmentresektion). Bei Größenzunahme ist immer eine Resektion indiziert.
Ein Leberadenom sollte wegen der möglichen Komplikationen (erhöhte Ruptur- und Blutungsgefahr, Malignom) reseziert werden. Kontraindikationen sind Leberzirrhose oder hilusnahe Lage. Diese Patienten sollten engmaschig sonographisch kontrolliert werden.

Verlauf und Prognose

Der Verlauf der benignen Lebertumoren ist günstig; kapselnahe, große Leberadenome neigen zur Ruptur; regelmäßige Ultraschallkontrollen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- bei Adenomen regelmäßige Ultraschallkontrolle
- Frauen sollten die orale Antikonzeption durch eine andere Form ersetzen

3.12.19 Maligne Lebertumoren

Thomas Schönfelder und Siegfried Matern

Auf einen Blick

Synonym: bösartige Lebergeschwulst
englisch: malignant liver mass

Maligne Lebertumoren können als primäre (vom Lebergewebe ausgehend) oder sekundäre (Metastasen extrahepatischer Karzinome) Tumoren auftreten.
Der häufigste primäre Lebertumor ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC), mesenchymale Tumoren wie Hämangiosarkom oder Hämangioendotheliom sind wesentlich seltener.

Hepatozelluläres Karzinom
- häufigster primärer maligner Lebertumor (Afrika und Asien)
- Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC sind Hepatitis B und C, alkoholische Leberzirrhose, Hämochromatose, α_1-Antitrypsin-Mangel
- mehr als die Hälfte der Karzinome entwickelt sich auf dem Boden einer Leberzirrhose
- diagnostisch wegweisend ist die Sonographie und die Bestimmung des α-Fetoproteins
- bei kleineren, solitären Tumoren sollte eine Segmentresektion durchgeführt werden
- eine Lipoidol-Chemoembolisation kann möglicherweise die Überlebensrate erhöhen, bessert auf jeden Fall die Schmerzsymptomatik
- bei ausgedehntem Befund sollte eine Lebertransplantation erwogen werden
- die Prognose ist schlecht

Sekundäre maligne Lebertumoren
- häufiger als primäre
- in der Regel Lebermetastasen eines Karzinoms aus dem Bronchialsystem oder dem Magen-Darm-Trakt

Grundlagen

Epidemiologie

Das hepatozelluläre Karzinom gehört zu den häufigsten Tumoren weltweit, ist aber mit einer Häufigkeit von 1,5–2,5% aller Malignome in Mitteleuropa eher selten. Männer sind 2–3 mal häufiger betroffen als Frauen. Der Häufigkeitsgipfel liegt in tropischen Ländern zwischen dem 30.–40. Lebensjahr, in Mitteleuropa zwischen dem 50.–70. Lebensjahr.
Sekundäre Lebertumoren (Karzinommetastasen) werden bei ca. 30% aller Karzinome gefunden; liegt der Primärtumor im Einzugsbereich der Pfortader, in > 50% der Fälle.

Mesenchymale Tumoren

Hämangioendotheliome und Angiosarkome sind selten. Das Angiosarkom tritt gehäuft nach Thorotrast- (radioaktives Angiographie-Kontrastmittel) oder Vinylchloridexposition mit einer Latenzzeit von 15–20 Jahren auf und betrifft vor allem Männer zwischen dem 60.–70. Lebensjahr; charakteristisch ist ein rasches Wachstum.
Das Hämangioendotheliom betrifft meist jüngere Frauen und ist gekennzeichnet durch ein multilokuläres, eher langsames Wachstum.

Ätiologie

Das HCC entsteht meist auf dem Boden einer Leberzirrhose. Hepatitis B und C spielen neben der alkoholischen Leberzirrhose, der Hämochromatose und dem α_1-Antitrypsin-Mangel die größte prädisponierende Rolle und lassen eine onkogene Wirkung des Hepatitis-Virus vermuten (s. Tab. 3.128). Bei 30% der Tumorpatienten läßt sich das Hbs-Ag nachweisen und bei weiteren 20–40% Marker einer abgelaufenen Hepatitis B. Insgesamt entwickeln etwa 5–15% aller Patienten mit einer Leberzirrhose ein hepatozelluläres Karzinom; bei 60–95% aller Patienten mit HCC findet sich begleitend eine Leberzirrhose, wobei offensichtlich der makronoduläre Typ ein wichtiger Risikofaktor ist. Ein weiteres potentielles Karzinogen ist das von Pilzen (Aspergillus flavus) gebildete Aflatoxin B.

Tab. 3.128 **Hepatozelluläres Karzinom – Ursachen**

Virusinfektion
– Hepatitis B
– Hepatitis B und D
– Hepatitis C
toxisch
– Alkohol
– Methotrexat
– Aflatoxin
immunologisch
– Autoimmunhepatitis
metabolisch
– Hämochromatose
– Porphyrie
andere
– α_1-Antitrypsin-Mangel
– Glykogenspeicherkrankheit

Ursache sekundärer Lebertumoren siehe Tabelle 3.129.

Tab. 3.129 **Sekundäre Lebertumoren**

Metastasen
– Bronchialkarzinom
– Mammakarzinom
– Kolonkarzinom
– Pankreaskarzinom
– Magenkarzinom
diffuse zellige Infiltration
– Hämoblastose
– Lymphogranulomatose
extramedulläre Hämatopoese
– Myelofibrose-Syndrom

Pathophysiologie

Das Wachstumsverhalten des HCC kann solitär, diffus infiltrierend oder multizentrisch sein und ist gekennzeichnet durch eine hämatogene und lymphogene Metastasierung. Bei Wachstum in die Lebervenen kann es zu einer Thrombosierung der inferioren Hohlvene oder zum Bild des Budd-Chiari-Syndroms kommen. Bei Verschluß der Pfortader durch Tumorinvasion kommt es zu einem therapierefraktären Aszites.
Im histologischen Aufbau zeigt das HCC unterschiedliche Differenzierungsgrade; der gut differenzierte Tumor ist in der Lage, Galle zu sezernieren und Glykogen zu speichen. Dagegen ist das anaplastische HCC durch Mitosereichtum und sehr rasches Wachstum und Metastasierung gekennzeichnet.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Patienten klagen über unbestimmte Schmerzen, insbesondere im rechten Oberbauch und in der Schulter, Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit. Klinisch können Hepatomegalie, Ikterus sowie Zeichen der portalen Hypertension auffallen (Aszites, Caput medusae, Splenomegalie). Gelegentlich manifestiert sich ein maligner Lebertumor durch Dekompensation einer bislang klinisch unauffälligen Leberzirrhose. Einige Patienten entwickeln ein paraneoplastisches Syndrom (Hypoglykämie-Insulinsekretion, Polyzythämie-Erythropoetinsekretion, Gynäkomastie-Gonadotropinproduktion).

Diagnostisches Vorgehen

Bei der klinischen Untersuchung läßt sich häufig eine vergrößerte derbe Leber palpieren sowie Aszites nachweisen.
LDH, alkalische Phosphatase und α_1-Fetoprotein (in etwa 90%) sind erhöht (α_1-Fetoprotein ist ein Glykoprotein, das in sich teilenden Leberzellen gebildet wird und deshalb bei Wachstum, in Regenerationsphasen nach Leberresektion und bei Hepatitis erhöht ist).
Die Ultraschalluntersuchung ist entscheidend für Diagnostik, Lokalisation und Ausbreitung. Das HCC hat ein sehr variantenreiches Echoverhalten (echoarm bis echoreich); eine begleitende Leberzirrhose (inhomogenes Parenchym) kann die sonographische Diagnostik erschweren. Tumorknoten < 5 mm entziehen sich der Diagnostik durch bildgebende Verfahren (s. Abb. 3.152).
Zur Differenzierung können CT oder MRT herangezogen werden. Histologie, bei kapselnahem Sitz auch Laparoskopie, sichert die Diagnose (s. Abb. 3.153). Zur Beurteilung der Gefäßversorgung vor einem möglichen operativen Eingriff ist in der Regel eine Zöliakographie indiziert.

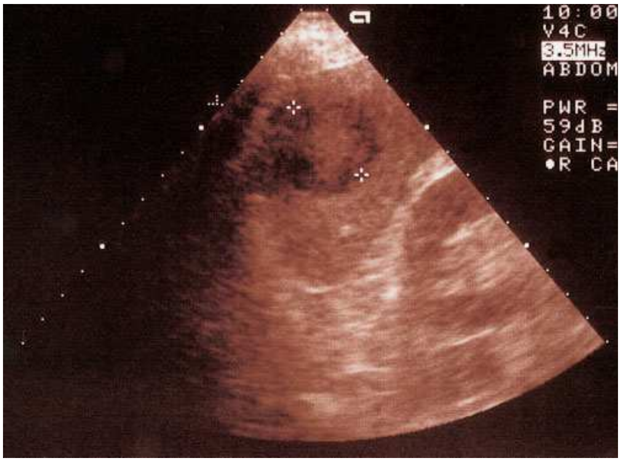
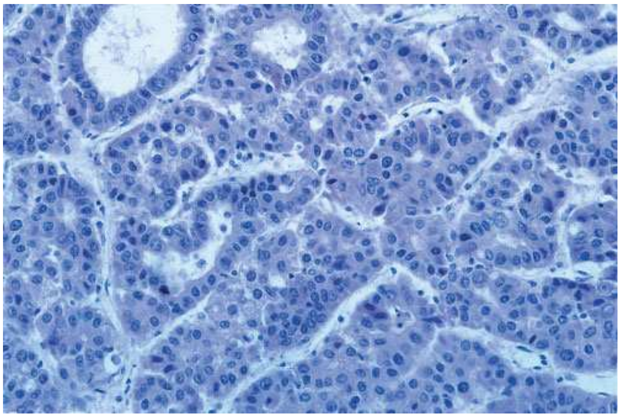


Abb. 3.152 Metastasenleber mit multiplen echoreichen Herden und echoarmem Randsaum (Sonographie)



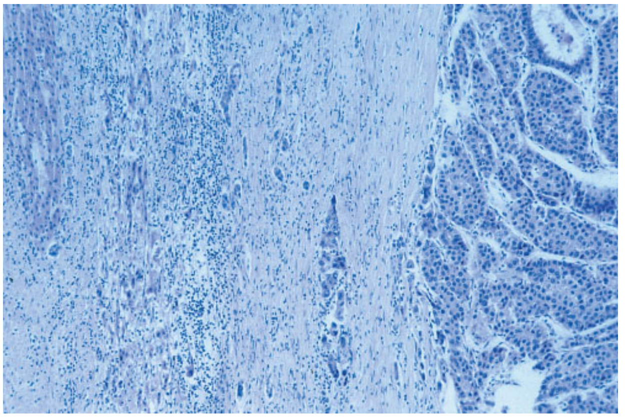


Abb. 3.153 Hepatozelluläres Karzinom (Histologie)

Differentialdiagnose maligne Lebertumoren

- benigne Lebertumoren (FNH, Adenom, Hämangiom)
- Cholangiokarzinom
- parasitäre Erkrankungen (Echinokokkus, Amöben)
- Leberabszeß

Therapie

Einzige kurative Maßnahme ist die Resektion.
Indikationen
- primäres Leberkarzinom (solitärer Befund)
- günstige anatomische Lage
- gering ausgeprägte Zirrhose

Kontraindikation
- gleichzeitige Leberzirrhose mit Funktionseinschränkung

Prognostisch ungünstig
- Tumorgröße > 5 cm
- fehlende Tumorkapsel
- multifokale Herde
- Infiltration der Lebervenen oder Portalvenen

Lebertransplantation

Bei einem diffusen oder multilokulären Wachstum und Fehlen von Fernmetastasen ist eine Lebertransplantation zu erwägen. Hierbei werden auch makroskopisch nicht sichtbare intrahepatische Metastasen entfernt. Die Ergebnisse bisheriger Transplantationen zeigen jedoch eine hohe sowie frühzeitige Rezidivrate und bleiben daher umstritten.

Chemotherapie

Bei inoperablem Tumor auf Grund der Größe oder Metastasierung bei Patienten im guten Allgemeinzustand kann eine Chemotherapie durchgeführt werden. Es hat sich jedoch gezeigt, daß weder eine Einzelsubstanz (Doxorubicin) noch eine Kombinations-Chemotherapie Ansprechraten > 25% aufweist.

Chemoembolisation

Eine weitere Möglichkeit zur Verkleinerung der Tumormasse besteht darin, eine Chemoembolisation durchzuführen. Bei dieser palliativen Maßnahme, die mit systemischer Gabe von Chemotherapeutika kombiniert werden kann, liegt die Ansprechrate bei etwa 50%. Neuere Verfahren wie beispielsweise eine präoperative intraarterielle supraselektive Chemoembolisation können möglicherweise durch Zunahme des Restlebervolumens eine Resektabilität erreichen. Als Embolisat wird Lipoidol (Lipoidol-Ultrafluid, Fettsäureethylester des Oleumpapaverins) mit einem Zytostatikum (Doxorubizin, Cisplatin oder Mitomycin C) verwandt. Das Lipoidol fungiert als Carrier und wird im Tumorgewebe akkumuliert und retiniert.
Dieses Verfahren erreicht eine Palliation in Hinblick auf die Schmerzsymptomatik und kann möglicherweise eine Verlängerung der Überlebenszeit erreichen.
Als Alternative und rein palliative Therapiemaßnahme bietet sich die perkutane Äthanolinjektion an. Hierbei führt der injizierte Alkohol zu einer Nekrose des Tumors durch lokale Denaturierung des Gewebes und zur Ischämie durch Untergang der Gefäßversorgung.
Die Ergebnisse einer Strahlentherapie beim HCC sind ungünstig, da höhere Gaben als 35 Gy nicht toleriert werden und niedrigere Dosen keine Wirkung auf den Tumor gezeigt haben.

Behandlung mesenchymaler Tumoren

Bei den malignen mesenchymalen Tumoren der Leber hat sich eine Chemo- oder Strahlentherapie als erfolglos erwiesen. Primär sollte eine Resektion angestrebt werden; auf Grund des multilokulären Wachstums bleibt jedoch häufig, bei Fehlen von Organmetastasen, die orthotope Lebertransplantation als alleinige Alternative.

Behandlung von Lebermetastasen

Beim Vorliegen von Lebermetastasen hängt das therapeutische Vorgehen vom Primärtumor ab. Eine systemische oder auch lokoregionäre Chemotherapie kann, abhängig von der Histologie, eine Verbesserung der Lebensqualität und auch der Überlebenszeit bedeuten. Die Resektion einer solitären Leberfilia ohne Vorliegen einer weiteren Organmetastase, insbesondere eines Primärtumors des Kolons, wird oftmals durchgeführt, wird jedoch kontrovers diskutiert. Eine Strahlentherapie der Lebermetastase kann eine deutliche Schmerzreduktion erreichen, verlängert jedoch nicht die Überlebenszeit.

Verlauf und Prognose

Die Prognose ist abhängig von Tumorgröße, Ausdehnung, Alter der Betroffenen und Parenchymreserve.
Da bei Diagnosestellung das Karzinom auf Grund der Ausdehnung oder der Metastasierung meist inoperabel ist, beträgt bei nichtresektablen Patienten die mittlere Überlebenszeit etwa sechs Monate.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Risikopatienten (Hepatitis B und C, Hämochromatose) regelmäßig ärztlich untersuchen
- Patienten mit extrahepatischem Malignom immer auf Lebermetastasen untersuchen

3.12.20 Lebertransplantation

Huan Nguyen und Siegfried Matern

Auf einen Blick

Seit der ersten Lebertransplantation durch Starzl und Mitarbeiter, Denver 1963, hat sich diese Behandlungsform als eine therapeutische Option bei progressiven lebensbedrohlichen Lebererkrankungen nach Ausschöpfung aller konventionellen Behandlungsmöglichkeiten generell bewährt. Inzwischen wurden weltweit ca. 20000 Lebertranplantationen vorgenommen; in Deutschland liegt die Rate bei ca. 500 Transplantationen jährlich.

Indikationen (s. Tab. 3.130)
- fulminantes Leberversagen
- Endstadium chronischer Lebererkrankungen
- nichtresektable Malignome
- genetisch-metabolische Lebererkrankungen

Wichtig für den Erfolg ist eine rechtzeitige Indikationsstellung, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt derzeit bei > 70%.

Indikationen und Transplantationsziel

Indikationen und Häufigkeit siehe Tabelle 3.130.
Transplantationsziel ist eine Verlängerung der Lebensdauer und eine Verbesserung der Lebensqualität. Daher ist die Indikation zur Transplantation gegeben, wenn
- die konservative Therapie erschöpft
- die Lebensqualität schlecht
- die Prognose ohne Transplantation infaust

ist.
Bei metabolischen Erkrankungen ist die Lebertransplantation eine kausale Therapie, die den zugrundeliegenden Defekt behebt und vorhersehbare schwere Gesundheitsschäden erspart.
Absolute Kontraindikationen
- schwere kardiopulmonale Begleiterkrankungen
- floride Infektionen
- maligne Zweiterkrankungen
- extrahepatische Metastasen

Relative Kontraindikationen
- stark reduzierter Allgemeinzustand
- Pfortaderthrombose
- chronisches Nierenversagen
- Voroperationen im Abdomen oder im Gallengangsystem
- Alkohol- oder Drogenabusus
- instabiles soziales Umfeld

Transplantationsvorbereitung

In der Vorbereitungsphase ist eine gemeinsame internistische, chirurgische und anästhesiologische Betreuung des Patienten erforderlich. Zu den Basisuntersuchungen zur Transplantationsvorbereitung gehören:
- klinische Untersuchung
- Laboruntersuchung
  - Elektrolyte
  - Leberparameter
  - Blutbild
  - Gerinnung
  - Kreatinin

Tab. 3.130 **Lebertransplantation – Indikationen**

fulminantes Leberversagen (ca. 10% aller Transplantationen)
– Hepatitis A-, B-, C-, D-, E-Virusinfektionen
toxisch
– Paracetamol
– Halothan
– Knollenblätterpilz
fortgeschrittene chronische Lebererkrankungen (ca. 60% aller Transplantationen)
hepatozellulär
– posthepatitische Zirrhose bei HBV
– HCV
– HDV (ca. 15%)
– Alkoholzirrhose (ca. 5%)
– Zirrhose bei Autoimmunhepatitiden (ca. 1,5%)
cholestatisch
– primär biliäre Zirrhose (ca. 15%)
– primär sklerosierende Cholangitis (ca. 4%)
– Gallengangatresie (ca. 9%)
degenerativ
– polyzystische Lebererkrankung
vaskulär
– chronisches Budd-Chiari-Syndrom
nichtresektable hepato-cholangiozelluläre Malignome (ca. 20% aller Transplantationen)
– hepatozelluläres Karzinom (ca. 12%)
– cholangiozelluläres Karzinom
– Gallengangkarzinom
kongenitale Lebererkrankungen (ca. 5% aller Transplantationen)
– Hämophilie
– α_1-Antitrypsin-Mangel
– Morbus Wilson
– Hämochromatose
– Crigler-Najjar-Syndrom (Typ I)

  - Kreatinin-Clearance
- Transplantationsimmunologie
  - Blutgruppe, HLA-Typisierung
  - immunologische Marker
  - Virusserologie (HAV, HBV, HCV, HDV,CMV, EBV, HIV)
  - Auto-Antikörperstatus (ANA, AMA, Anti-SLA, Anti-SMA, Anti-LKM)
- morphologisch-topographische Befunde
  - Sonographie
  - CT
  - Angiographie des Truncus coeliacus
  - Gastroskopie
- kardiopulmonaler Status
  - EKG
  - bei Bedarf Belastungs-EKG
  - Lungenfunktionsprüfung

Transplantation bei einzelnen Lebererkrankungen

Fulminantes Leberversagen

Epidemiologie: Ein fulminanter Verlauf ist bei allen Virustypen A–E möglich (HAV ca. 5%, HBV seltener). Sowohl eine Doppelinfektion HBV und HDV als auch eine HDV-Superinfektion bei asymptomatischer chronischer B-Hepatitis kann zur fulminanten Hepatitis führen. Die Rolle von HCV ist noch nicht gesichert; in Japan scheint sie häufiger vorzukommen als in Europa. HEV scheint mit Auslandsaufenthalten oder einer Schwangerschaft assoziiert zu sein.
Zu den nichtviralen Ursachen gehören das Medikamenten-induzierte (Halothan, Paracetamol) und das toxische Leberversagen (Knollenblätterpilz, Tetrachlorkohlenstoff, Aflatoxin); Reye-Syndrom oder eine akute Autoimmunhepatitis sind selten.

Indikationsstellung: Es besteht in der Regel eine Notfallindikation. Die kardinale Frage betrifft die Notwendigkeit einer Transplantation. Als Parameter für die Indikationsstellung werden die Kings-College-Kriterien herangezogen:
- Ätiologie des Leberversagens
- Alter des Patienten
- Verlauf der Erkrankung
- Prothrombinzeit
- Serumbilirubinspiegel

Die Schwere der hepatischen Enzephalopathie und der Faktor-V-Serumspiegel sind weitere wichtige Prognoseparameter (Clichy-Kriterien).

Kontraindikationen
- schwere irreversible zerebrale Schädigung (intrazerebraler Perfusionsdruck < 40 mmHg über mehr als 2 Stunden, intrazerebraler Druck permanent > 40 mmHg)
- nicht beherrschbare Sepsis
- pulmonale Insuffizienz (ARDS)
- Pfortader/Mesenterial-Thrombose
- hämorrhagische Pankreatitis

In einzelnen Fällen wurde eine passagere Überbrückung der Leberfunktion bis zur Verfügbarkeit eines Spenderorgans durch Einsatz einer künstlichen Leber erfolgreich eingesetzt.

Prognose: Die Prognose bei den fulminanten Virushepatitiden ist gut, die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 43–70%. Eine Reinfektion mit HAV nach fulminanter Hepatitis kann einen progredienten Verlauf haben, HAV-Immunoglobulin sollte daher bei der Transplantation gegeben werden.

Chronisch progrediente Lebererkrankung

Bei den chronischen Lebererkrankungen ist es manchmal schwierig, den richtigen Transplantationszeitpunkt festzulegen. Die Ursache liegt darin, daß einerseits die 1-Jahres-Mortalität bei einer Transplantation zwischen 20 und 30% und somit unter Umständen über der natürlichen Lebenserwartung des Patienten liegt; andererseits besteht die Gefahr, den Zeitpunkt zu verpassen, wo sich der Patient noch in einem transplantablen Zustand befindet. Daher wurden Score-Systeme (Child-Pugh-, PBC-, PSC-Score) zur Abschätzung der Prognose und somit zur Festlegung des Transplantationszeitpunktes ausgearbeitet.

Chronische Hepatitis

(viral, alkoholbedingt, autoimmun)

Indikationsstellung: Zur Prognoseabschätzung eignet sich am besten der Child-Pugh-Score. Aus den Serumwerten für Albumin, Bilirubin und Quickwert sowie dem Ausmaß des Aszites und der Schwere der hepatischen Enzephalopathie wird ein Punktwert ermittelt, der eine Einteilung in die drei Stadien A, B und C ermöglicht. Für das Stadium C beträgt die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit < 50%, woraus sich die Indikation zur Lebertransplantation ergibt.

Indikationen: Zeichen zunehmender Funktionseinbußen (schwere hepatische Enzephalopathie, zunehmendes hepatorenales Syndrom, Hypoalbuminämie < 25 g/l, zunehmende Gerinnungsstörung) und gehäuftes Auftreten schwerer Komplikationen (spontane Peritonitis, therapierefraktärer Aszites, Varizenblutung) sind Indikationen zur baldigen Transplantation.

Chronische virale Hepatitis

Chronische HBV und HCV-Infektionen sind derzeit die häufigsten Ursachen einer posthepatitischen Leberzirrhose. Die Langzeitprognose hängt von der Reinfektion nach Transplantation ab (s. Plus 3.91). Seit der Prophylaxe durch passive Immunisierung mit Anti-HBs-Immunglobulin konnte die Reinfektionsrate bei HBV-DNA-negativer Hepatitis B auf ca. 30% gesenkt werden.
Eine HCV-Reinfektion tritt praktisch immer auf. Der Verlauf ist mild, ähnelt dem natürlichen Verlauf und führt selten zur Beeinträchtigung der restlichen Lebenserwartung. Eine Prophylaxe ist derzeit nicht möglich.

PLUS

3.91 Reinfektion nach Transplantation

Es wird davon ausgegangen, daß unmittelbar nach der Transplantation eine Reinfektion des Transplantats durch extrahepatische Reservoirs stattfindet. Diese führt dann in 70% der Fälle zu klinisch relevanten Hepatitiden, z. T. mit raschem Funktionsverlust. Anti-HBs-Immunglobulin wird unmittelbar bei der Transplantation und nach der Transplantation für mindestens zwölf Monate (Spiegel > 100 IU/ml) gegeben. Trotzdem ist eine Reinfektion bei HBV-DNA- und HBeAg-positiven Patienten häufig. Die Nukleosidanaloga Ganciclovir, Famciclovir und Lamivudine stellen eine neue, verheißungsvolle Option zur Prophylaxe und zur Behandlung von Reinfektionen durch HBV dar.

Alkoholische Leberzirrhose

Der Anteil der Alkoholzirrhosen an den Transplantationen ist bisher relativ gering (5%). Die Gründe dafür liegen einerseits in einer oft verminderten Compliance vieler Patienten, andererseits ist die psychische und physische Fähigkeit dieser Patienten oft so eingeschränkt, daß die komplexen Prozeduren vor und nach Transplantation von ihnen wohl kaum befolgt werden können. Da der Anteil der Alkoholzirrhose in Europa stetig zunimmt, kann man sich dieser Problematik kaum entziehen. Ein interdisziplinäres Vorgehen mit Einbindung verschiedener Institutionen sowie des sozialen Umfeldes ist erforderlich, um Änderungen im Patientenverhalten herbeizuführen.

Autoimmunhepatitis

Der Anteil der autoimmunen Hepatitiden bei den Transplantationen liegt bei ca. 1,5%. Die Prognose ist sehr gut, Rezidive sind selten.

Primär biliäre Zirrhose (PBC) und primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Zur Prognoseeinschätzung wurden von der Mayo-Klinik Prognose-Scores für PBC und PSC ausgearbeitet. Mit Hilfe dieser Scores, die
- Patientenalter
- Serumbilirubin
- Hepatomegalie
- histologisches Stadium
- Serumalbumin
- Prothrombinzeit
- Indikator für Ödeme

umfassen, konnte retrospektiv die Überlebenschance von Patienten mit und ohne Transplantation errechnet werden. Die Scores sind jedoch umständlich zu handhaben und werden deshalb in der Praxis nur selten angewendet.
Im allgemeinen gilt Bilirubin als ein verläßlicher Indikator zur Prognoseabschätzung. Bei PBC bedeutet ein Anstieg des Bilirubinspiegels auf 100 μmol/l eine Überlebensprognose von unter 1 Jahr.
Die Transplantationsergebnisse sind gut (1-Jahres-Überlebensrate > 65%). Ein Rezidiv der Grunderkrankung ist möglich, jedoch durch die laufende immunsupressive Therapie eher selten. Klinisch sind Rezidive oftmals nicht von einer chronischen Abstoßungsreaktion zu unterscheiden.

Hepato-cholangiozelluläre Karzinome

(Hepatozelluläres Karzinom, cholangiozelluläres Karzinom, Gallengangkarzinom)

Die Prognose wird bestimmt durch das Rezidiv oder durch das Auftreten von Fernmetastasen unter der immunsuppressiven Therapie. Das hepatozelluläre Karzinom hat die beste Prognose mit einer Rezidivrate innerhalb eines Jahres von ca. 25%, wobei das cholangiozelluläre Karzinom eine Rezidivrate von bis zu 60% aufweist. Derzeit sollten Lebertransplantationen nur bei Tumoren im Frühstadium (solitäre Tumoren < 5 cm) durchgeführt werden. Neoadjuvante Chemotherapie und/oder präoperative Chemoembolisation in Verbindung mit Lebertransplantation können die Prognose verbessern.

Angeborene Lebererkrankungen

Lebertransplantationen werden im Endstadium eines α_1-Antitrypsin-Mangels, bei Morbus Wilson und bei Morbus Byler durchgeführt. Beim Crigler-Najjar-Syndrom, bei Protein-C-Mangel oder beim Defekt des Harnstoffzyklus behebt die Lebertransplantation erfolgreich die Auswirkungen des Enzymdefektes. Partielle Korrektur wurde beobachtet bei Hämochromatose, bei Tyrosinämie oder Galaktosämie und bei Hämophilien.

Technische Voraussetzungen

Maßgebend für die Transplantationsimmunologie ist die Blutgruppenkompatibilität; die HLA-Kompatibilität hat im Gegensatz zur Nierentransplantation weniger Bedeutung. Entsprechende Organgröße zur Vermeidung von Platz- und Anastomosenproblemen sowie eine gut erhaltene Organfunktion sind von Bedeutung. Bei hypothermer Konservierung in kaliumreicher Elektrolytlösung (Eurocollins) beträgt die Zeitspanne zwischen Organentnahme und Organverpflanzung, die sog. kalte Ischämiezeit, 6–8, maximal 12 Stunden. Die Leber wird orthotop verpflanzt, d.h. die Implantation der Spenderleber erfolgt nach kompletter Entfernung der erkrankten Leber einschließlich der retrohepatischen Vena cava. Venen, Arterien und Gallengang werden entsprechend anastomosiert und rekonstruiert.

Transplantationsnachsorge

Durch Verbesserung der chirurgisch-operativen Technik und der intensivmedizinischen Therapie beträgt die perioperative Transplantationsmortalität in den ersten 6 Monaten weniger als 30%. Intensivmedizinisch vorbehandelte Patienten schneiden wegen gehäufter nosokomialer Infektionen am schlechtesten ab.
Mit
- einer durchschnittlichen 1-Jahres-Überlebensrate von derzeit ca. 75% und
- einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 65%

ist die Langzeitprognose gut. Malignome haben wegen der möglichen Rezidive die schlechteste Prognose.

Nachsorge-Intervalle

Die Betreuung unmittelbar nach Transplantation geschieht durch das Transplantationszentrum. Danach erfolgt eine Anschlußheilbehandlung, um die medikamentöse Einstellung zu optimieren und die Rückkehr in den normalen Alltag vorzubereiten. Die nachfolgende Betreuung erfolgt sowohl durch niedergelassene Ärzte (Ambulanz) als auch durch das Transplantationszentrum (s. Tab. 3.131). Durch diese Vernetzung können Abstoßungsreaktionen und relevante unerwünschte Wirkungen der immunsuppressiven Therapie sowie opportunistische Infektionen frühzeitig erkannt werden.

Immunsuppressive Therapie

Basistherapeutika einer immunsupressiven Therapie nach Lebertransplantation sind:
- Kortikosteroide
- Ciclosporin oder Tacrolismus (FK 506) (Zytokinsynthese-Inhibitoren)

Tab. 3.131 **Nachsorge-Intervalle nach Lebertransplantation**

	1.–3. Monat	4.–6. Monat	7.–12. Monat	2.–4. Jahr	ab 5. Jahr
Ambulanz	2 x wöchentlich	1 x wöchentlich	14tägig	monatlich	vierteljährlich
Transplantationszentrum		monatlich	alle 2 Monate	vierteljährlich	halbjährlich
Ambulanz: klinische Untersuchung einschließlich Körpergewicht, Blutdruck, BSG, CRP, Leberwerten (Bili, GOT, GPT, GLDH, GGT, AP), Quick, BZ, Kreatinin, Ciclosporin- oder Tacrolismuspiegel					
Transplantationszentrum zusätzlich: Sonographie Abdomen, Röntgen-Thorax, EKG, Cholesterin, Triglyzeride, Albumin, CHE, Urinsediment, Urinstatus					

- Azathioprin (Antimetabolit)

Einige Transplantationszentren setzen initial als Induktionstherapie zusätzlich Anti-T-Lymphozyten-Globuline (ATG) ein.

Kombinationstherapie: Normalerweise als Langzeittherapie mit
- Steroiden, z. B. 5–10 mg Decortin/d

und
- Ciclosporin, z. B. 2 x täglich öliges Sandimmun Optoral (sichere Resorption auch bei Cholestase)
- Talspiegel vor der morgendlichen Einnahme zwischen 80–150 μg/ml

Bei unzureichendem Effekt zusätzlich
- Azathioprin maximal 1 mg/kgKG/d

Eine Änderung der immunsuppressiven Therapie sollte stets in Absprache mit dem Transplantationszentrum erfolgen. Auf die unerwünschten Wirkungen der einzelnen Immunsuppressiva sowie die Interaktionen von Ciclosporin und Tacrolismus mit anderen Substanzen sollte geachtet werden (s. Tab. 3.132).

Abstoßungsreaktionen

Akute Abstoßungsreaktionen treten unmittelbar nach Transplantation (bis zum 3. Monat) auf und gehen mit einem raschen Funktionsverlust des Organs einher.
Chronische Abstoßungsreaktionen treten zeitlich später auf und machen sich durch einen zunehmenden Funktionverlust des Organs bemerkbar; Ursache ist meist eine unzureichende immunsuppressive Therapie.

Hinweisend auf eine Abstoßung sind
- Erhöhung der Leberparameter (Transaminasen, GGT, GLDH, AP)
- verminderte Synthesefunktion (verlängerte Prothrombinzeit)

Die Patienten fühlen sich krank und klagen über abdominelles Unwohlsein; die Temperaturen sind subfebril erhöht. Als sonstige Ursachen müssen ausgeschlossen werden:
- medikamentös-toxische Wirkungen (Ciclosporin-Überdosierung)
- Gallengangstenose
- Verschluß der Leberarterien
- aszendierende Cholangitis
- virale Infektionen (z. B. CMV)

Tab. 3.132 **Immunsuppressiva – Unerwünschte Wirkungen**

Kortikosteroide
- Steroidpsychose
- Cushing-Syndrom
- Steroiddiabetes
- Magen-Darm-Ulzera
- Osteoporose

Ciclosporin A oder Tacrolismus
- Hypertonus
- Nephro-, Neuro-, Hepatotoxizität
- Gingivahyperplasie
- Hirsutismus

Azathioprin
- Cholestase
- Knochenmarkdepression

Wechselwirkungen von Ciclosporin und Tacrolismus mit anderen Medikamenten
verminderter Abbau, beispielsweise durch
- Diltiazem
- Erythromycin
- Ketokonazol
- Doxycyclin

gesteigerter Abbau, beispielsweise durch
- Barbiturate
- Rifampicin
- Phenhydan

Die Diagnostik umfaßt
- Bestimmung der Ciclosporinspiegel
- bildgebende Diagnostik (farbkodierte Duplex-Sonographie, ERCP, PTC, hepatobiliäre Sequenzszintigraphie, Angiographie)
- serologische Diagnostik (Virusserologie, CMV-early-antigen)
- histologische Untersuchungen

Histologisch zeichnet sich eine Abstoßungsreaktion durch das Bild der sogenannten nichteitrigen Cholangitis und einer Endothelitis aus.

Basistherapie
- Steroid-Puls-Therapie mit 3-x 500 mg Methylprednisolon/d über 3–5 Tage, Erfolgsrate bei 70–90 %

Bei Steroidresistenz oder bei hyperakuter Abstoßung mit Gefahr eines totalen Funktionsverlustes werden Anti-T-Lymphozyten-Globulin (ATG oder ALG) und/oder monoklonale Antikörper, Anti-CD3-Antikörper (OKT3), eingesetzt (s. Plus 3.92). Diese Therapie ist zu Beginn mit erheblichen unerwünschten Wirkungen verbunden und sollte deshalb stets unter intensivmedizinischen Bedingungen (Intensivstation) erfolgen. Als Alternative zur OKT3 wurde in der letzten Zeit die Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolismus erprobt.

PLUS

3.92 Therapie mit Anti-CD3-Antikörpern bei Abstoßungsreaktionen

Es sind monoklonale Mäuse-Antikörper, die sich gegen einen Bestandteil des Antigenrezeptor-Komplexes auf T-Zellen richten. Als Folge der Applikation kommt es zu einer ausgeprägten Lymphopenie durch Zerstörung der Zellen. Die Dosierung liegt bei 5 mg/d über 7–10 Tage. Unerwünschte Wirkungen werden durch schlagartige Ausschüttung von Zytokinen wie IL-2, IFN, TNF ausgelöst und umfassen folgende Symptome:
- Temperaturanstieg
- Schüttelfrost
- Capillary-leakage-Syndrom mit Lungenödem und bronchospastischen Reaktionen (Einzelfälle)

Regelmäßig kommt es zur Ausbildung neutralisierender Antikörper, die eine weitere Gabe unwirksam machen.

Immunsuppressiv assoziierte Infektionen

Unmittelbar postoperativ sind die Patienten durch Wundinfektionen sowie nosokomiale Infektionen der Intensivstation, durch Pneumonien, Kathetersepsis oder Harnwegsinfekte gefährdet. Im weiteren Verlauf treten gehäuft chronische bakterielle Infekte wie rezidivierende Harnwegsinfekte oder chronisch aszendierende Cholangitiden auf. CMV-Infektionen, die Hepatitis, Pneumonitis oder ulzeröse Ösophago-Gastroenterokolitis verursachen, sind am häufigsten und können schwerwiegend sein. EBV- und HSV-Infektionen sind seltener und haben leichtere Verläufe. Während oberflächliche Candida-Infektionen (Mundsoor, Soorösophagitis) leicht zu erkennen und gut zu behandeln sind, ist die Diagnostik einer systemischen Candidiasis schwierig und mit einer hohen Letalität verbunden.

SERVICE Lebertumoren

Literatur

Benigne Lebertumoren

Altmann HW: Hepatozelluläre knotige Hyperplasien, Adenome und Karzinome. 79. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie Hamburg. Gustav Fischer, Stuttgart 1995

Gitnick G: Hepatic Tumors. In: Principles and Practice of Gastroenterology and Hepatology. 2nd ed. Appleton and Lange 1994

Pertschy J, Rückert JC, Manger T: Diagnostik und chirurgische Therapie benigner Lebertumoren. Zentralbl Chir 119 (1994) 495–500

Reddy KR, Schiff ER: Approach to a liver mass. Sem Liver Dis. 13 (1993) 423–435

Weigmann A, Barg-Hock H, Klempnauer J, Gratz KF, Grote R, Kotzerke J, Lang H, Wagner S, Ringe B, Pichlmayr R: Wertigkeit der Sonographie bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Hämangiom und fokal nodulärer Hyperplasie der Leber. Ultraschall Klin Prax 9 (1994) 71–74

Maligne Lebertumoren

Bockus: Primary carcinoma of the liver. Gastroenterologa 128, Vol 3 (1995) 2444–2486

Rochlitz CF: Das Hepatozelluläre Karzinom: systemische Chemotherapie, Perspektiven der Gen- oder Immuntherapie. Zentralbl Chir 119 (1994) 794–797

Wittekind C: Leberkarzinom: Diagnostische Möglichkeiten und Aussagen der Pathologie. Zentralbl Chir 119 (1994) 753–758

Lebertransplantation

Bernuau J, Samuel D, Durand F: Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. Hepatology 14 (1991) 49 A

Dickson ER, Grambsch PM, Flemming TR, Fisher LD, Langworthy A: Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. Hepatology 10 (1989) 1–7

Ludwig J, LaRusso NF, Wiesner RH: Primary sclerosing cholangitis. Contemp Issues Surg Pathol 8 (1986) 193–213

O'Grady JG, Gimson AES, O'Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 97 (1989) 439–445

Takahashi Y, Kumada H, Shimizu M et al.: A multicenter study on the prognosis of fulminant viral hepatitis: early prediction for liver transplantation. Hepatology 19 (1994) 1065–1071

Thomson AW, Starzl TE: New immunosuppressive drugs: mechanistic insights and potential therapeutic advances. Immunol Rev 136 (1993) 71–98

Zettermann RK, McCashland TM: Long-term follow-up of the orthotopic liver transplantation patient. Sem Liver Dis 15 (1995) 173–180

Keywords

benign liver tumor, chemoembolization, focal nodular hyperplasia, hemangioma, hepatic metastases, hepatocellular adenoma, hepatocellular carcinoma, metastatic liver disease

Ansprechpartner

Deutsche Leberhilfe e.V., Grönenberger Straße 42, 49324 Melle; Postfach 242, 49303 Melle, Tel 05422/44499, Fax 05422/6568, Internet http://selbsthilfe.seiten.de/bv/leberhilfe/adr-kon.htm

Interdisziplinäres Tumorzentrum, Universität Tübingen, Herrenbergerstr. 23, 72070 Tübingen, Tel 07071/2985235, Fax 07071/295252

Deutsche Krebshilfe e.V., Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn, Tel 0228/729900, Fax 0228/7299011, Internet: http://www.krebshilfe.de/Welcome.html#Broschüren, E- Mail:deutsche@krebshilfe.de

Bundesverband der Organtransplantierten e.V., Unter den Ulmen 98, 47137 Duisburg, Tel 0203/442010, Fax 023/442127

Verband Organtransplantierter Deutschlands e.V., Wielandstr. 28 a, 32545 Bad Oeynhausen, Tel 05731/792181 oder 792174, Fax 05731/792182

Patientenliteratur

Markus B, Markus A: Lebertransplantation. Wissenswertes für Patienten und Angehörige. Pabst Science, Lengerich 1995

Wohlgemuth B: Leber-Galle-Bauchspeicheldrüse, Verlag Gesundheit GmbH, Berlin

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Kremer B, Broelsch CE, Henne-Bruns D: Atlas of Liver, Pancreas and Kidney Transplantation. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-127201-5

Pfreundschuh M: Onkologische Therapie. Leitlinien und Schemata zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-106421-8

Steinkeller W, Steinkeller EM: Krebstherapie in der Praxis. Tumorbiologie, Labor, Immunbiologie, Ernährung, Psychotherapie, onkologische Datenbank. Hippokrates, Stuttgart 1998, ISBN 3-7773-1273-8

Wilmanns W, Huhn D, Wilms K: Internistische Onkologie. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-127702-5

3.12.21 Differentialdiagnose – Ikterus

Huan Nguyen und Siegfried Matern

Synonym: Gelbsucht
englisch: jaundice, icterus

Als Ikterus wird die Gelbfärbung von Körperflüssigkeiten und Geweben durch eine Zunahme des Bilirubins bezeichnet, die bei einer Überschreitung der Serumkonzentration von 34 µmol/l (2 mg/dl) auftritt. Normalerweise werden täglich ungefähr 4 mg Bilirubin/kgKG gebildet.

Normalwerte im Serum
Gesamtbilirubin 1,1 mg/dl
direktes Bilirubin < 0,3 mg/dl
indirektes Bilirubin < 0,8 mg/dl

Die häufigsten Ursachen eines Ikterus in Europa sind die akute Virushepatitis und Gallensteinleiden, weitere Ursachen siehe Tabelle 3.133.

Diagnostisches Vorgehen

Das diagnostische Vorgehen zur ätiologischen Abklärung des Ikterus erfolgt stufenweise und umfaßt im ersten Schritt die Basisdiagnostik; weitere Maßnahmen zur Sicherung der Diagnose sind nur in einzelnen Fällen von Diagnoseunsicherheit erforderlich (s. Abb. 3.154).

Basisdiagnostik
- Anamnese
- klinischer Befund
- allgemeine Laboruntersuchungen
- Sonographie des Abdomens

erweiterte Diagnostik
- Virusserologie
- immunologische Marker
- Endoskopie (ERCP, Cholangioskopie, Endosonographie)
- PTCD, CT, MRT
- bioptische Verfahren, Bürstungszytologie, Zangenbiopsie, Leberblindpunktion, Laparoskopie mit Leberpunktion

Tab. 3.133 **Ikterus – Ursachen**
(nach Europäische Datenbank Euicterus, 1994)

Ursache	Anteil
akute virale Hepatitis	21 %
Gallensteinleiden	16 %
Pankreas-/Gallengangkarzinom	14 %
Alkoholzirrhose	12 %
nichtalkoholische chronische Lebererkrankungen	7 %
sekundäre Metastasenleber	4 %
akute Alkoholhepatitis	3 %
primäres Leberzellkarzinom	3 %
medikamentöser Ikterus	2 %
primäre biliäre Zirrhose	2 %
Sepsis	2 %
Rechtsherzinsuffizienz	2 %
genetisch-metabolische Störungen	2 %
akute und chronische Pankreatitis	2 %

Anamnese

Aus einer sorgfältigen Anamnese kann sowohl initial die Diagnose gestellt als auch im weiteren Verlauf die anfängliche Verdachtsdiagnose unterstützt und/oder erhärtet werden. Im einzelnen sollte gefragt werden nach:
Medikamentenanamnese
- Einnahme hepatotoxischer Substanzen wie Paracetamol, Antibiotika, Hormone

Familienanamnese
- familiäre Häufung wie familiäre Hyperbilirubinämie, Morbus Wilson, α_1-Antitrypsin-Mangel

Eigenanamnese
- Symptome seit der Kindheit (z. B. Morbus Meulengracht-Gilbert, Morbus Crigler-Najjar), Bluttransfusionen, Drogen- und Alkoholkonsum

berufliche Exposition
- Heilberufe, Lösungsmittel, Aflatoxin

Verlauf
- Dauer und Charakter, ein pankreatogener Ikterus nimmt im Lauf der Zeit an Stärke zu

Schmerzen
- beim chologenen Ikterus finden sich öfters kolikartige Schmerzen mit Ausstrahlung in die rechte Schulter, während ein pankreatogener Ikterus eher mit epigastrischen und in den Rücken ausstrahlenden Schmerzen einhergeht

Prodromi
- Urtikaria, Arthralgie, Inappetenz bei akuter Virushepatitis

Allgemeinsymptomatik
- Anorexia und Gewichtsverlust weisen auf eine maligne Genese hin, septische Temperaturen auf eine primäre oder sekundäre Infektion

Klinische Untersuchung

Inspektion
Allgemein- und Ernährungszustand
Anorexie bei chronischer Erkrankung, Fieber bei Begleitinfektion (Cholangitis), Kratzeffekte bei lange bestehender Cholestase (primär biliäre Zirrhose), Palmarerythem und Spider naevi bei bestehender Leberzirrhose, Gynäkomastie und Hodenatrophie bei Alkoholabusus, Zeichen einer schweren Herzinsuffizienz bei Stauungsleber oder Schockleber.

Untersuchungsbefunde
Eine verkleinerte Leber mit höckriger Oberfläche und vermehrter Konsistenz findet sich bei Leberzirrhose; eine Hepatomegalie bei akuter Virushepatitis, Tumorinfiltration oder Rechtsherzinsuffizienz. Die Gallenblase ist bei maligner Obstruktion der Gallenwege und bei Pankreasaffektionen schmerzlos tastbar (Courvoisier-Zeichen); Fieber und schmerzhaft tastbare Gallenblasenregion weisen auf komplizierte Gallensteinerkrankungen hin. Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie ist eine verlangsamte Reaktionsfähigkeit.

Laboruntersuchungen

Der Serumbilirubinspiegel ist ein Maß für den Schweregrad des Ikterus. Eine Differenzierung zwischen indirektem und direktem Bilirubin ist erforderlich, um eine unkonjugierte indirekte Hyperbilirubinämie von einer konjugierten direk-

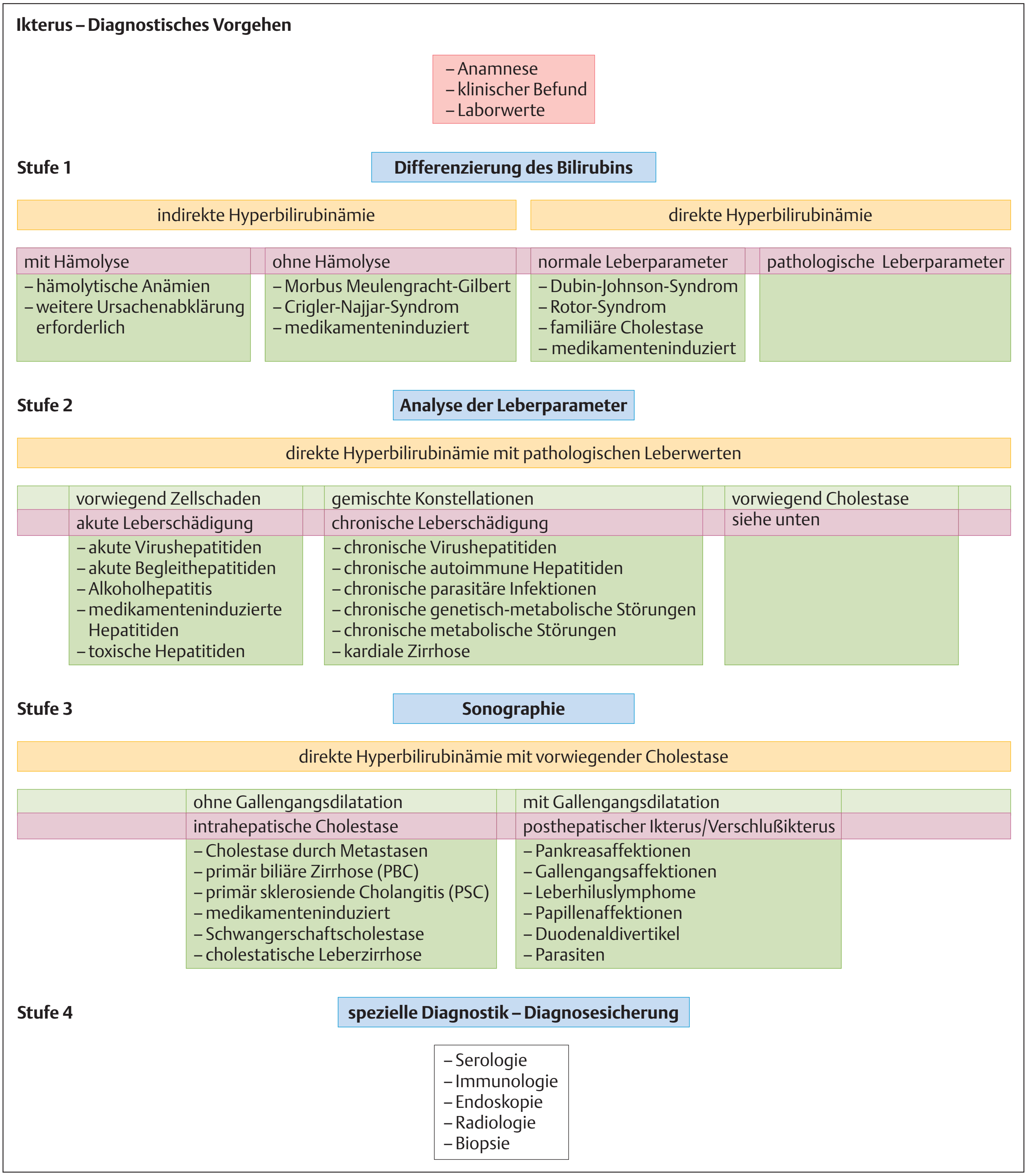


Abb. 3.154 Ikterus – Diagnostisches Vorgehen

ten Hyperbilirubinämie zu unterscheiden (s. Stufe 1, Abb. 3.154).

Man unterscheidet

- Ikterus mit sonst normalen Leberparametern
- Ikterus mit vorwiegender Hepatozytenschädigung
- Ikterus mit vorwiegender Cholestase

Gemischte Formen kommen im Endstadium einer Lebererkrankung vor (s. Stufe 2, Abb. 3.154).

Erhöhung von GOT, GPT, LDH, GLDH weisen auf einen Zelluntergang hin, Erhöhung von γ-GT, AP, LAP verweisen auf eine Cholestase.

Lebersynthesefunktionen
Erniedrigter Quickwert, niedriges Albumin und erhöhtes γ-Globulin sind Zeichen einer chronischen Synthesefunktionsstörung. Eine Verminderung von Faktor V und eine verlängerte PTT-Zeit werden bei akuten Synthesefunktionsstörungen (fulminantes Leberversagen) beobachtet.

Hämolyse
Erhöhtes LDH, erhöhte Retikulozyten und verminderte Haptoglobinkonzentration weisen auf eine prähepatische Ursache hin.

Entzündungsparameter
Leukozytose, CRP-Erhöhung, septische Temperaturen und Steinanamnese weisen auf eine komplizierte Steinerkrankung, zum Beispiel aszendierende Cholangitis hin.

Pankreasparameter
Amylase und Lipase geben Hinweise auf eine pankreatogene Ursache (z. B. Tumor, chronische Pankreatitis).

Urinstatus
Fehlendes Bilirubin im Urin favorisiert die Diagnose hämolytischer Ikterus, weil unkonjugiertes Bilirubin akkumuliert und nicht im Urin ausgeschieden wird.

Serologische Untersuchungen
Virusserologie zur Differenzierung zwischen akuter Infektion, stattgehabter Infektion mit Immunität und chronischer Infektion (HAV-IgM, HAV-IgG, HBc-IgM, HBs-Ag, HBe-Ag, Anti-Hbs, Anti-Hbc, Anti-Hbe, HBV-DNA, Anti-HDV, Anti-HCV, HCV-RNA, Anti-HEV).

Immunologische Untersuchungen
Immunologische Marker zur Diagnosestellung einer autoimmunen Hepatitis (Anti-Nuklear-Ak [ANA]), Anti-Glatte-Muskulatur-Ak (SMA), Anti-Liver-Kidney (LKM), Anti-Soluble-Liver Antigen (Anti-SLA), Anti-Liver-Pancreas (Anti-LP).

Sonographie des Abdomens

Eine Sonographie des Abdomens gehört zur Basisdiagnostik und sollte zur Abklärung eines Ikterus sofort durchgeführt werden. Für die klinische Einteilung ist der orientierende Nachweis von erweiterten Gallenwegen von umittelbarer Bedeutung. Unterschieden wird zwischen
- einem Ikterus ohne sichtbar gestaute Gallenwege
- einem Ikterus mit gestauten Gallenwegen, (s. Stufe 3 Abb. 3.154)

Zusätzlich können sonographisch Lebergröße, Parenchymmuster, fokale Herde, Gallenblasengröße und Pankreasregion beurteilt sowie Gallensteine, Aszites oder Lymphome festgestellt werden.

Endoskopie

Zu den endoskopischen Verfahren zählen die endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP), die Cholangioskopie und die Endosonographie. Sie erlauben eine direkte (Cholangioskopie) oder eine indirekte Darstellung der zu untersuchenden Organe (Gallengangsystem, Pankreas). Vorrangig werden sie bei der Abklärung eines cholestatischen Ikterus (intra- oder extrahepatisch) eingesetzt.
Zu den radiologischen Verfahren gehören die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC), die Computertomographie (CT) und die Kernspintomographie (NMR). Sie ergänzen die endoskopischen Verfahren im Bereich des Gallengangsystems, z.B bei technischer Schwierigkeit (BII-Resektion), oder geben zusätzliche Informationen zu der Sonographie über die parenchymatösen Organe und die Verhältnisse im Abdomen.

Biopsie

Die Biopsie wird ergänzend zu endoskopischen und radiologischen Untersuchungen zur Diagnosesicherung eingesetzt, vor allem dann, wenn eine sichere ätiologische Zuordnung durch die vorangehenden Untersuchungen nicht möglich ist. In diesen Fällen ist eine Leberblindpunktion oder besser eine Laparoskopie mit direkter Beurteilung der Leber und gezielter Biopsie erforderlich. Biopsien können als
- Bürstungszytologie und/oder Zangenbiopsie
- Feinnadelpunktion oder Stanzbiopsie
- Leberblindpunktion oder laparoskopisch gezielte Biopsie

durchgeführt werden.

Sicherung der Diagnose

Mit Hilfe der Sonographie gelingt es unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund sowie der Laborparameter, in bis zu 80% der Fälle die Ursache des Ikterus abzuklären und eine klinische Einteilung vorzunehmen (s. Abb. 3.154).

Basisdiagnostik

(Anamnese, Laborparameter, Sonographie)
Ausreichend bei einem Ikterus mit oder ohne Hämolyse sowie einem Ikterus mit normalen Leberwerten; eine weiterführende Diagnostik ist nur in einzelnen Fällen bei Diagnoseunsicherheit erforderlich.

Erweiterte Diagnostik

Indiziert bei
- akuter Leberschädigung (hohe Transaminasen, die Diagnosestellung erfolgt in der Regel bei entsprechender Anamnese serologisch)
- Dekompensation einer chronischen Leberschädigung (die Laborparameter zeigen im allgemeinen sowohl Zeichen eines zellulären Schadens als auch Zeichen einer Cholestase; die Diagnose wird in der Regel serologisch gestellt und mittels Laparoskopie und/oder Leberbiopsie verifiziert)
- cholestatischem Ikterus ohne Gallengangdilatation (intrahepatische Cholestase, diagnostisch wegweisend sind die cholestatischen Enzyme [GGT, AP, LAP] ; Diagnosestellung durch serologische Marker, bildgebende Verfahren und zyto-histogische Untersuchungen, z. B. PBC durch anti-mitochondriale Antikörper und Histologie; bei PSC ERCP-Befund und Histologie)
- cholestatischem Ikterus mit Gallengangdilatation (extrahepatische Cholestase, diagnostisch wegweisend sind die sonographisch erweiterten Gallenwege; Diagnosestellung durch ERCP, Cholangioskopie, CT, Endosonographie oder NMR und Biopsie)

Differentialdiagnose (s. DD 3.19–3.22)

DD 3.19 Differentialdiagnose akute Leberschädigung mit Ikterus

Erkrankung	Befund/Hinweise
akute Virushepatitis	Serologie, HAV, HBV, HCV, HDV, HEV
akute Begleithepatitis	Anamnese, Serologie, EBV,CMV, HSV, Mumps, Coxsackie, Toxoplasmose, Leptospirose (Morbus Weil), Brucellose (Morbus Bang), Borreliose (Rückfallfieber), Rickettsiose (Q-Fieber), Lassafieber, Chlamydien, Malaria, Amöbiasis, Fasciola hepatica, Trichinella spiralis
medikamentös induzierte Hepatitis	Anamnese, Paracetamol, Sulfonamide, Halothan
toxische Hepatitis	Anamnese, Knollenblätterpilz, Aflatoxin, Tetrachlorkohlenstoff
andere Ursachen	Alkoholhepatitis, Schwangerschaftsfettleber (HELLP-Syndrom)

DD 3.20 Differentialdiagnose chronische Leberschädigung mit Ikterus

Erkrankung	Befund/Hinweise
chronische virale Hepatitis	HBV, HCV, HDV
Autoimmunhepatitis	Typ 1 (ANA, SMA und/oder Anti-Actin positiv); Typ 2 (Anti-LKM1 positiv)
chronische genetisch-metabolische Störungen	α_1-Antritrypsin-Mangel, Hämochromatose, Morbus Wilson
chronische metabolische Störungen	Fettleberhepatitis, Alkoholhepatitis, Alkoholzirrhose
chronische parasitäre Infektionen	Schistosomiasis
andere Ursachen	kardiale Zirrhose

DD 3.21 Differentialdiagnose intrahepatischer Ikterus mit Cholestase

Erkrankung	Befund/Hinweise
intrahepatische mechanische Behinderung	Leberzellkarzinom, cholangiozelluläres Karzinom, diffuse Lebermetastasen, Leukämieinfiltration, Echinokokkus, Amöbenabzeß, Ascaris lumbricoides, Fasciola hepatica
Erkrankung der Gallengänge	primär sklerosierende Cholangitis (PSC), primär biliäre Zirrhose (PBC)
medikamentös induzierte Cholestase	Barbiturate, Imipramin, Haloperidol, Chlordiazepoxid, Thiohydantoine, Carbamazepin, Propylthiouracil, Thiamazol, Testosteron, Tobutamid, Chlorpropamid, Penicillin, Oxacillin, Rifampicin, Resochin, Chloroquin, Mercaptopurin, Busulfan, Azathioprin, Chlorothiazid, Chlortalidon, α-Methyldopa, Ajmalin, Prajmalin, Nikotinsäure, Goldpräparate, Phenacetin, Phenylbutazol, Vitamin-A-Intoxikation
andere Ursachen	Schwangerschaftscholestase

DD 3.22 Differentialdiagnose posthepatischer Ikterus

Erkrankung	Befund/Hinweise
Pankreaserkrankungen	akute und chronische Pankreatitis, Pankreaskarzinom
Erkrankung der Gallengänge	Gallengangsteine, Choledochuszyste, Mirizzi-Syndrom, Gallengangstriktur bei primärer oder sekundärer sklerosierender Cholangitis, Gallengangkarzinom
Störungen im Bereich der Papille	Papillenadenom, Papillenkarzinom, primäre und sekundäre Papillensklerose
andere Ursachen	Lymphome im Bereich des Leberhilus, Duodenaldivertikel, Parasiten (Askariasis, Faszioliasis), Caroli-Syndrom

SERVICE Differentialdiagnose Ikterus

Literatur

Frank BB: Clinical evaluation of jaundice. A guideline of the Patient Care Committee of the American Gastroenterological Association. JAMA 262 (1989) 3031–3034

Reisman Y, van Dam GM, Gips CH, Lavelle SM, Kanagaratnam B, Niermeijer P, Spoelstra P, de Vries O: Physician's working diagnosis compared to the Euricterus Real Life Data Diagnostic Tool Trial in three jaundice databases: Euricterus Dutch, independent prospective and independent retrospective. Hepatogastroenterology 44 (1997) 1367–1375

Keywords

icterus, diagnostic procedure, differential diagnosis, acute hepatitis, chronic liver disease, gall stone disease, inherited disorders

3.13 Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege

Hanns-Ulrich Marschall und Siegfried Matern

Grundlagen

Pathogenese der Gallensteinbildung

Die Mechanismen der Gallensteinbildung sind am besten für die Entstehung von Cholesterinsteinen untersucht, bei denen im wesentlichen Cholesterin und Kalziumsalze präzipitieren. Dieselben Vorgänge dürften aber auch für Pigmentsteine gelten, da alle Gallensteine als charakteristisches Merkmal in ihrem Zentrum eine amorphe Masse aus Mucin, Kalzium und Pigment enthalten.
Zur Gallensteinbildung kommt es, wenn bestimmte Bestandteile der Galle nicht mehr in Lösung gehalten werden können (s. Abb. 3.155).
- die Galle muß mit Kalzium und Cholesterin oder Pigment übersättigt sein, damit diese Substanzen, deren Löslichkeit beschränkt ist, in der Galle kristallisieren können (s. Plus 3.93)
- Cholesterinkristalle müssen unter dem Einfluß von Promotor- und Inhibitorproteinen nukleieren, präzipitieren, Aggregate bilden und zu Gallensteinen ausreifen können (s. Plus 3.93)
- für die Steinbildung muß die übersättigte Galle in ausreichender Menge eine bestimmte Zeit in der vergrößerten und zu selten entleerten Gallenblase verbleiben (s. Plus 3.94)

Gallensteinpathogenese

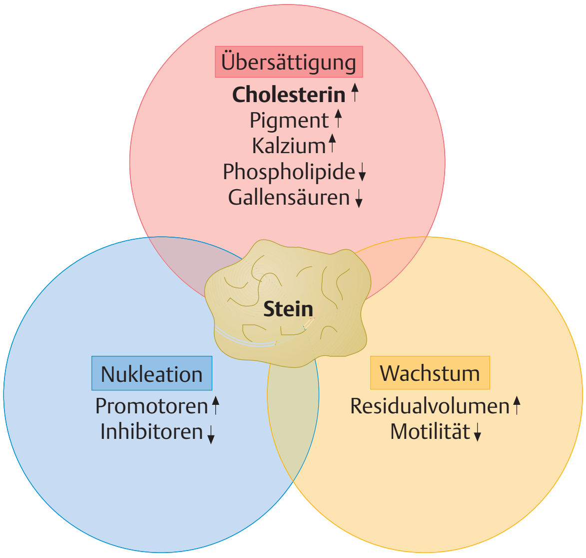


Abb. 3.155 Gallensteinpathogenese

Zusammensetzung der Gallensteine

Man unterscheidet, entsprechend den wasserunlöslichen Hauptkomponenten der Galle, zwischen Cholesterinsteinen (75%) und braunen (20%) oder schwarzen (5%) Pigmentsteinen (s. Tab. 3.134).
Reine Cholesterinsteine sind röntgennegativ und oft „Solitärsteine". Sie enthalten fast ausschließlich Cholesterin neben geringen Mengen an Kalzium, Bilirubin und Proteinen. Bei gemischten Cholesterinsteinen beträgt der Cholesterinanteil immer noch über 50%. Diese Konkremente treten häufig multipel auf und sind wegen der höheren Kalziumphosphat- und Kalziumkarbonatanteile oft röntgenpositiv.
Braune Pigmentsteine sind fast immer röntgennegativ, da sie weniger Kalziumbilirubinat, dafür einen größeren Anteil an Cholesterin und Kalziumsalzen langkettiger Fettsäuren wie Palmitat und Stearat enthalten.
Schwarze Pigmentsteine sind entsprechend ihrem Kalziumsalzgehalt (Phosphat, Karbonat, Bilirubinat) zu 50–60% röntgenpositiv.

Risikofaktoren

Die klassische Risikokonstellation für das Auftreten von Cholesterinsteinen umfaßt die „5 F-Elemente" fat, female, fair, forty, fertile (weiblich, hellhäutig, übergewichtig, älter als 40 Jahre, mehrere Kinder). Weitere Risikofaktoren, auch für Pigmentsteine, siehe Tabelle 3.135.

Leitsymptome

Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege manifestieren sich durch überwiegend rechtsseitige Oberbauchbeschwerden (s. Tab. 3.136). Charakteristisch ist die sogenannte Gallenkolik: plötzliche, nach bestimmten Mahlzeiten auftretende Schmerzen, die von Übelkeit und Erbrechen begleitet sind und 15 Minuten bis 4 Stunden anhalten können. Die meisten Gallensteine sind jedoch auf Dauer „stumm", d. h. asymptomatisch.
Als Komplikationen können Abflußbehinderungen und Entzündungen der Gallenblase, der Gallenwege und des Pankreas auftreten. Diese Komplikationen können zu anhaltenden Schmerzen, Fieber, Leukozytose und Ikterus führen (als Beispiel die Charcot-Trias von Oberbauchschmerz, Fieber und Ikterus bei akuter, steinbedingter Cholangitis). Cholestatischer Ikterus findet sich als Leitsymptom auch bei nicht steinbedingten Behinderungen des Galleflusses, somit vorwiegend bei bösartigen Tumoren, aber auch bei benignen Papillenstenosen und primärer oder sekundärer biliärer Zirrhose. Chronische Behinderungen des Galleflusses führen weiterhin zu Pruritus mit Kratzeffekten und Zeichen der Malabsorption, vor allem von fettlöslichen Vitaminen, besonders erkennbar an der vermehrten Blutungsneigung durch Mangel an Vitamin K.

PLUS

Pathogenese der Gallensteinbildung

3.93 Übersättigung der Galle

Cholesterin

Die Wasserlöslichkeit von Cholesterin ist mit 0,03 µmol/l sehr gering. In der Galle beträgt die Cholesterinkonzentration jedoch etwa 50 mmol/l. Dies wird durch die Bildung von gemischten Mizellen mit Phospholipiden und Gallensäuren ermöglicht. Gallensäuren sind Detergenzien, die Mizellen (2–3 nm) bilden und darin hydrophobe Substanzen wie Cholesterin lösen können. Sind jedoch in einer Galle mehr Cholesterinmoleküle vorhanden, als in den Mizellen gelöst werden können, so ist die Galle mit Cholesterin übersättigt. Als Maß der Übersättigung wird allgemein der Cholesterinsättigungsindex (CSI) angegeben. Er gibt das Verhältnis der aktuellen Cholesterinkonzentration einer Galleprobe zu der Konzentration an, die in einer Modellgalle maximal gelöst werden kann. Für diese, bestehend aus einer wäßrigen Lösung von Cholesterin, Taurocholsäure und Lezithin, wurden Gleichgewichtsphasendiagramme erstellt. Außerhalb bestimmter Grenzen können Cholesterinkristalle nukleieren.

Während die Lezithinsekretion eng an die Gallensäurensekretion gekoppelt ist, ist die Cholesterinsekretion in die Galle an die Cholesterinsynthese des gesamten Organismus gekoppelt. Jeder Anstieg des Cholesterins im Verhältnis zu seinen Lösungsvermittlern – Gallensäuren und Phospholipiden – führt zu einer Cholesterinübersättigung. Von pathogenetischer Bedeutung sind die Hypersekretion von Cholesterin, die Hyposekretion von Gallensäuren oder eine Kombination der vorgenannten Mechanismen. Cholesterinhypersekretion ist die häufigste Ursache, sie wird bei nahezu allen Patienten mit Cholesteringallensteinen nachgewiesen. Cholesterin wird als freies (nichtverestertes) Cholesterin in die Galle sezerniert. Die Menge entspricht dem Überschuß in der Bilanz von aufgenommenem und synthetisiertem Cholesterin, der nicht über andere Stoffwechselwege aus der Leberzelle eliminiert werden kann. Der überwiegende Anteil des Cholesterins stammt aus den Plasmalipoproteinen und wird über die Apolipoprotein-B- bzw. -E-Rezeptoren in die Leberzelle aufgenommen. Die Leberzelle synthetisiert weiteres Cholesterin unter der Regulation der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A-Reduktase). Cholesterin wird von der Leberzelle über verschiedene Stoffwechselwege katabolisiert. Ein Teil des Cholesterins wird für die Synthese neuer Lipoproteine zur Verfügung gestellt. Kleinere Mengen der Cholesterinester können innerhalb der Leberzelle oder innerhalb intrazellulärer Membranen gespeichert werden. Der größte Anteil (etwa 0,5 mg/d) wird unter der Kontrolle der Cholesterin-7α-Hydroxylase in die Gallensäurenbiosynthese eingeschleust. Alles übrige Cholesterin, das nicht über die vorgenannten Stoffwechselwege entsorgt werden kann, wird als freies Cholesterin in die Galle sezerniert.

Unabhängig vom Körpergewicht steigt mit zunehmendem Alter die Cholesterinsekretion an. Da Cholesterinsynthese und Cholesterinsekretion mit der Gesamtmenge an Körperfett korrelieren, haben übergewichtige Patienten gewöhnlich eine gesteigerte biliäre Cholesterinsekretion. Aber auch bei einem forcierten Gewichtsverlust ($<$ 1 % KG/Woche) wird eine vorübergehende Steigerung der biliären Cholesterinsekretion beobachtet.

Frauen haben eine zwei- bis dreifach höhere Inzidenz von Gallensteinen als Männer, da Östrogene die Synthese der hepatischen LDL-Rezeptoren und die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase stimulieren. Eine Stimulierung der HMG-CoA-Reduktaseaktivität und Inhibition der 7α-Hydroxylase ist eine unerwünschte Wirkung einiger zur Lipidsenkung verwandter Fibrate, die somit zu einem Anstieg der Cholesterinsättigung der Galle führen.

Eine isolierte Hyposekretion von Gallensäuren ist selten. Sie tritt auf, wenn Gallensäuren nicht ausreichend rückresorbiert und die Verluste durch Neusynthese nicht kompensiert werden können, beispielsweise bei Ileitis terminalis oder nach Ileumresektion bzw. unter der Gabe von Colestyramin oder Colestipol.

Pigment

Alle Pigmentgallensteine bestehen aus Kalziumbilirubinat, -karbonat, -phosphat oder -palmitat. Schwarze Pigmentsteine werden in steriler Gallenblasengalle gebildet. Sie treten gehäuft bei Patienten mit chronischer Hämolyse auf. Die Menge des ausgeschiedenen Bilirubins übersteigt bei diesen Patienten die Kapazität der Leber, Bilirubinglukuronide zu bilden. Die Bildung von Pigmentsteinen bei Patienten mit alkoholischer Zirrhose wird auf eine verminderte Aktivität der hepatischen Bilirubin-UDP-Glukuronosyltransferase zurückgeführt.

Braune Pigmentsteine entstehen bei einer Behinderung des Galleabflusses und einer gleichzeitigen chronischen anaeroben Infektion der Gallenwege, so daß Bilirubinglukuronide bakteriell gespalten werden.

Kalzium

Kalziumsalze sind wichtige Strukturkomponenten von Gallensteinen. Kalziumbilirubinate und auch -karbonate sind bedeutende Bestandteile im biliären Sludge und werden außerdem im Kern fast aller Cholesterinsteine gefunden. Kalzium kann als Nukleationskeim für die Cholesterinkristallisation fungieren. Nicht selten umhüllen Kalziumsalze die Oberfläche von Cholesterinsteinen und erschweren so eine Auflösung der Steine durch orale Gabe von Gallensäuren.

Die Kalziumkonzentration ist in der Galle schon normalerweise höher als im Plasma. Bei einer weiteren Steigerung des Kalziums (wie beim Hyperparathyreoidismus) kann die Löslichkeit von Kalziumbilirubinat, -karbonat, -phosphat oder -palmitat überschritten werden.

3.94 Nukleation und Wachstum von Cholesterinkristallen

Kinetik

Die Übersättigung der Galle mit Cholesterin und Pigment ist eine notwendige, aber keine hinreichende Voraussetzung für die Entstehung von Gallensteinen, da etwa 70 % aller Menschen trotz Übersättigung der Galle mit Cholesterin nicht einmal Cholesterinkristalle bilden. Da aber die Galle von Steinpatienten immer übersättigt ist, müssen pro- und inhibitorische Faktoren bei der Cholesterinkristallisation eine Rolle spielen.

Unter Nukleation versteht man die spontane Bildung submikroskopischer Aggregate, die sich wieder auflösen oder zu mikroskopischen Kristallen heranwachsen können. Dies geschieht in der Galle durch eine Wechselwirkung mit andersartigen Lösungsbestandteilen wie Mikroorganismen oder Gallenblasenmucin sowie spezifischen biliären Proteinen und Nichtprotein-Faktoren, die die Nukleation fördern oder hemmen können.

Proteine machen etwa 4 % der Trockenmasse der Galle aus. Die Hauptkomponenten sind Serumalbumin, sezerniertes IgA und

Glykoproteine. Dem von den Epithelien der Gallenwege sezierten Mucin wird eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von Gallensteinen zugeordnet, da eine Hypersekretion von Mucin eng mit dem Auftreten von Gallensteinen korreliert ist und außerdem die Kerne fast aller Gallenkonkremente eine Mucinmatrix enthalten. In den letzten Jahren wurden aber auch spezifische Proteine aus der Galle isoliert, die die Cholesterinkristallisation als Promotoren oder Inhibitoren regulieren. Letztere adsorbieren an Cholesterinkristalle und scheinen durch Veränderung der Kristallmorphologie das Wachstum der Cholesterinsteine zu verhindern.

Störung der Gallenblasenmotilität
Neben der Lipidzusammensetzung der Galle und den kinetischen Fraktoren bestimmt die Verweilzeit der Galle darüber, ob Cholesterin auskristallieren kann. Bei normaler Nahrungsaufnahme bleibt die erforderliche Äquilibrierung bei den meisten Menschen durch wiederholte Gallenblasenkontraktionen aus. Die Verweilzeit ist abhängig vom Gallenblasenresidualvolumen und von der Gallenblasenmotilität. Motilitätsstörungen können die Entleerungszeit der Gallenblase verlängern und deren Residualvolumen vergrößern. Der „kranken Gallenblase“ kommt somit ein bedeutender Faktor bei der Gallensteinpathogenese zu.
Auf Grund fehlender Stimulation wie beispielsweise im Fastenzustand oder unter totaler parenteraler Ernährung sowie bei der Akromegalie-Therapie mit Somatostatinanaloga (Octreotid) wird bei diesen Patienten die Gallenblase zu selten entleert. Wird dieser Stimulus durch intravenöse Applikation von Cholezystokinin gesetzt, so kann beispielsweise bei der totalen parenteralen Ernährung das Risiko vollständig eliminiert werden, biliären Sludge oder Gallensteine zu entwickeln. Es wird gegenwärtig angenommen, daß bei mehr als 70% der Gallensteinpatienten eine abnorme Gallenblasenmotilität mit einem Anstieg sowohl des Gallenblasenvolumens im Nüchternzustand als auch des Residualvolumens nach Sekretionsreiz vorliegt.

Tab. 3.134 **Gallensteine – Zusammensetzung**

	Cholesterinstein	schwarzer Pigmentstein	brauner Pigmentstein
Prävalenz	75%	5%	20%
Hauptbestandteil	50–90% Cholesterin	ca. 50% Bilirubin	ca. 50% Bilirubin
Farbe	gelb	dunkelbraun bis schwarz	braun bis schwarz
Lokalisation	Gallenblase und Gallengänge	Gallenblase und Gallengänge	Gallengänge
Gallenwegsinfektion	selten	selten	fast immer
Röntgenverhalten	15% positiv	50–60% positiv	negativ

Tab. 3.135 **Gallensteinbildung – Risikofaktoren**

Cholesteringallensteine
- Alter
- Frauen vor der Menopause
- überkalorische Ernährung
- forcierter Gewichtsverlust
- totale parenterale Ernährung
- Ileitis terminalis (M. Crohn), Ileumresektion

außerdem
- Hypertriglyzeridämie
- Diabetes mellitus Typ II
- Östrogene
- Fibrate, Nikotinsäure
- Colestyramin, Colestipol
- Octreotid

Pigmentgallensteine
braune Pigmentsteine
- Alter
- biliäre Infektionen
- biliäre anatomische Anomalien (Caroli-Syndrom)

schwarze Pigmentsteine
- chronische Hämolyse
- Alter
- Leberzirrhose

Tab. 3.136 **Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege – Typische Symptomatik**

Cholezystolithiasis
- rechtsseitige Oberbauchkoliken
- Übelkeit
- Erbrechen

Choledocholithiasis
- Koliken
- Cholestase mit Ikterus und Pruritus

Cholezystitis
- Boas-Zeichen: bohrende Schmerzen im rechten Oberbauch mit Ausstrahlung zur rechten Schulter
- Murphy-Zeichen: lokale Abwehrspannung bei Palpation des Gallenblasenbettes

Cholangitis
- Charcot-Trias: Oberbauchschmerzen, Fieber, Ikterus

eitrige Cholangitis
- Reynolds-Pentade: Oberbauchschmerzen, Fieber, Ikterus, Hypotonie, Bewußtseinstrübung

Diagnostische Prinzipien

Oberbauchsonographie

Die Ultraschalluntersuchung des Oberbauchs wird routinemäßig bei allen unklaren abdominellen Beschwerden durchgeführt. Andere Untersuchungsverfahren kommen bei spezieller Indikation zur Anwendung (s. Tab. 3.137). Die Sonographie deckt mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils >95% fast alle Gallenblasensteine auf. Sie dient zur schnellen, sicheren, wenig belastenden, beliebig oft wiederholbaren und kostengünstigen Unterscheidung zwischen Erkrankungen des Leberparenchyms und obstruktiven Cholestasen, die vor allem durch Gallengangsteine bedingt sind. Das Fehlen erweiterter Gallenwege schließt aber eine extrahepatische Cholestase nicht aus. In 24–40% der Fälle mit dokumentierten Gallengangsteinen ist der sonographisch bestimmte Durchmesser des Ductus choledochus normal (≤7 mm ∅). Wesentliche Nachteile der Sonographie sind die Abhängigkeit vom Untersucher und von den Untersuchungsbedingungen, beispielsweise der Beeinträchtigung durch starken Meteorismus.

Computertomographie

Die CT ist vor allem beim Nachweis von Komplikationen bei der Cholezystitis wertvoll. Wegen der Strahlenbelastung und der erheblich höheren Kosten wird die CT erst bei nicht eindeutigen sonographischen Befunden eingesetzt. Die Sensitivität und Spezifität bezüglich extra- und intrahepatischer Cholestaseformen ist der Sonographie ähnlich. Vorteilhaft ist die Darstellung der retroperitonealen Organe, die weder durch Meteorismus noch durch Adipositas gestört wird.

ERCP/PTC

Eine invasive Diagnostik mittels endoskopischer retrograder Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) ist auch bei negativem sonographischen Befund, aber dringendem klinischen Verdacht auf eine extrahepatische Obstruktion indiziert. In mehr als 90% der Fälle gelingt die Darstellung der Gallenwege mittels ERCP, die darüber hinaus Informationen über den Pankreasgang und die Papille mit der Möglichkeit zur Biopsie oder Bürstung sowie therapeutische Optionen wie die Papillotomie mit Konkremententfernung bietet. Falls die ERCP technisch nicht möglich ist, ist die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) indiziert, die bei dilatierten Gallengängen in 90–95% der Fälle gelingt, bei nichtdilatierten dagegen nur in etwa 70%. Beide Verfahren sind hoch sensitiv (99%) und spezifisch (90%), und ein mit diesen Verfahren erhobener Normalbefund schließt eine extrahepatische Obstruktion praktisch aus. Die Rate schwerwiegender Komplikationen wie Blutung, Sepsis oder Peritonitis liegt bei der PTC mit 3–10% etwas höher als bei der ERCP, die vor allem ein Pankreatitisrisiko bietet. Die Mortalität der PTC liegt bei 0,2–0,9%, die der ERCP bei 0,1–0,2%.

MRCP

In den letzten Jahren wurde die nuklearmagnetische Resonanztomographie (NMR) für die detailgetreue Darstellung der Gallenwege und des Pankreasganges weiterentwikkelt. Die Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP) ist nichtinvasiv und hat keine Strahlenbelastung. Sie bietet daher eine vielversprechende Alternative zu ERCP/PTC in den Fällen, wo eine therapeutische Maßnahme, d. h. die Steinextraktion, unwahrscheinlich ist.

Röntgenuntersuchungen

Gallenblasenleertomographie oder orale bzw. i. v. Cholangiographie werden nur noch durchgeführt, wenn eine medikamentöse Gallensteinauflösung in Frage kommt und das Fehlen von Steinverkalkungen und die Funktionstüchtigkeit der Gallenblase nachgewiesen werden soll. Die hepatobiliäre Funktionsszintigraphie mit ^{99m}Tc-markierten Derivaten der Iminodiessigsäure wird gelegentlich zur Diagnostik der Cholezystitis angewandt. Sie kann bei Kontrastmittelunverträglichkeit anstelle der Cholangiographie in Betracht kommen.

Laboruntersuchungen

Neben Blutbild, Gerinnungs- und Retentionswerten werden Bilirubin, AP, γ-GT, GOT, GPT bzw. ALT und AST bestimmt.

Tab. 3.137 **Gallenwegserkrankungen – Diagnostische Verfahren und Wertigkeit**

Verfahren	Stellenwert
– Sonographie	– Routine
– Computertomographie	– bei unklaren Sonographiebefunden
– endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)	– bei Verdacht auf extrahepatische Cholestase
– perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC)	– bei technisch nicht durchführbarer ERCP
– Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP)	– bei Verdacht auf extrahepatische Cholestase (nur Diagnostik – keine Therapieoption)
– orale oder i. v. Cholangiographie mit Gallenblasenleertomographie	– obsolet (außer vor oraler Litholyse)
– hepatobiliäre Funktionsszintigraphie	– gelegentlich zur Diagnostik einer Cholezystitis
– Laboruntersuchungen (biliäre Sekretionsenzyme)	– AP, γ-GT

Cholelithiasis

Auf einen Blick

Synonym: Gallensteinleiden
englisch: gallstone disease

Die Cholelithiasis umfaßt die Cholezystolithiasis und die Choledocholithiasis, je nachdem, ob sich Konkremente in der Gallenblase oder den intra- bzw. extrahepatischen Gallengängen befinden.

- etwa jeder 10. Erwachsene hat Gallensteine
- die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu
- Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer
- der wichtigste Risikofaktor ist Übergewicht
- unterschieden werden reine oder gemischte Cholesterinsteine (ca. 75%), braune (20%, bei Infektionen der Gallenwege) oder schwarze (5%) Pigmentsteine

Pathogenetische Voraussetzungen
- die Galle muß mit Cholesterin oder Pigment übersättigt sein
- Cholesterinkristalle müssen unter dem Einfluß fördernder und hemmender Proteine nukleieren
- die übersättigte Galle muß ausreichend lange in der Gallenblase verbleiben
- Gallenblasensteine machen in der überwiegenden Zahl der Fälle keine Beschwerden
- Leitsymptom der symptomatischen Cholezystolithiasis ist die Gallenkolik, die behandelt werden muß
- therapeutisches Verfahren der Wahl ist die laparoskopische Cholezystektomie
- in ausgewählten Fällen können Steine auch medikamentös (Gallensäuren) oder durch extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) aufgelöst bzw. zertrümmert werden
- Gallengangsteine werden entweder durch endoskopisch-retrograde Steinextraktion nach Papillotomie oder durch Revision des Ductus choledochus bei Cholezystektomie entfernt
- hauptsächliche Komplikationen sind Cholezystitis und Cholangitis

Cholezystolithiasis

Grundlagen

Epidemiologie

Gallensteine treten weltweit regional und ethnologisch unterschiedlich häufig auf. In Deutschland rechnet man mit einer Gallensteinprävalenz von 12%, also etwa 10 Mio Steinträgern insgesamt. Frauen sind bis über die Menopause hinaus doppelt so häufig betroffen wie Männer; die Prävalenz nimmt mit höherem Alter linear zu.
75% der Gallensteine werden sonographisch zufällig entdeckt, das heißt die Patienten sind beschwerdefrei; $\frac{1}{4}$–$\frac{1}{3}$ davon entwickeln im Verlauf von 25 Jahren Symptome. Etwa jeder 10. asymptomatische Steinträger entwickelt in diesem Zeitraum Komplikationen.

Pathogenese der Gallensteinbildung

Siehe Plus 3.93 und 3.94.

Pathophysiologie

Verschließt ein Gallenstein den Ductus cysticus, führen vermehrte muskuläre Kontraktionen der Gallenblasenwand und deren Dehnung durch vermehrte Sekretion zu einem Druckanstieg innerhalb des Hohlorgans. Derselbe Mechanismus gilt auch für Steine im Gallengang. Es kommt zu dem klassischen Symptom des Gallensteinleidens, der biliären Kolik.

Klinisches Bild und Diagnostik

Gallensteine werden meist sonographisch bei allgemeinen Untersuchungen oder bei Schwangeren im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen entdeckt. Die Cholezystolithiasis kann asymptomatisch, symptomatisch ohne Komplikationen und symptomatisch mit Komplikationen verlaufen. Leitsymptom ist die biliäre Kolik.

Symptomatik bei stummen Gallensteinen

Dyspeptische Beschwerden wie Sodbrennen, Aufstoßen, Übelkeit, Meteorismus und Unverträglichkeit von fetten und gebratenen Speisen können auf eine Cholezystolithiasis hinweisen, werden aber auch bei Patienten ohne Gallensteine gefunden. Die überwiegende Zahl der Gallensteinträger entwickelt zeitlebens keine Gallenkoliken.

Symptomatik bei Gallensteinen ohne Komplikationen

Leitsymptom ist die biliäre Kolik
- mit plötzlich auftretenden heftigen abdominellen Schmerzen (vor allem im Bereich des rechten Oberbauchs)
- und gelegentlicher Ausstrahlung in die rechte Schulter

Die Kolik tritt üblicherweise nach Mahlzeiten auf (vor allem fette und gebratene Speisen), begleitet von Schmerzen, die bis zu 4 Stunden mit gleichbleibender Intensität anhalten können. 4 von 5 Patienten klagen über Übelkeit, fast jeder 2. erbricht.

Komplikationen

Symptomatische Gallensteine können zur Komplikation führen (s. Tab. 3.138). Die akuten entzündlichen Komplikationen erfordern rasche Behandlungsmaßnahmen.

Diagnostisches Vorgehen

Sonographie

Mit modernen Ultraschallgeräten lassen sich Konkremente >6 mm Durchmesser nachweisen; unter günstigen Bedin-

Tab. 3.138 **Cholezystolithiasis – Komplikationen**

häufige Komplikationen
- Choledocholithiasis
- akute Cholezystitis (evtl. mit Abszeßbildung, Perforation, Gangrän und Empyem)
- akute Cholangitis
- akute Pankreatitis

seltene Komplikationen
- Gallenblasenhydrops bei Verschluß des Ductus cysticus
- Porzellangallenblase (Risiko für Gallenblasenkarzinom)
- Mirizzi-Syndrom (Obstruktionsikterus durch Kompression des Ductus hepaticus)
- gedeckte Perforation in den Darm mit Ausbildung bilioenterischer Fisteln, u. U. Gallensteinileus
- Gallensteinileus



Abb. 3.156 Gallenblase mit Konkrement im Sonogramm; typisch ist die dorsale Schallauslöschung

gungen sogar Steine einer Größe von 2–3 mm. Typisch sind echoreiche Signale mit dorsaler Schallauslöschung (s. Abb. 3.156). Durch Umlagerung des Patienten während der Untersuchung lassen sich wandständige Prozesse wie Polypen von Steinen differenzieren; Cholesterinsteine beginnen bei diesem Manöver oft zu schweben.

Weitere Untersuchungen

Röntgenuntersuchungen sind nur dann indiziert, wenn bei symptomatischer Cholezystolithiasis über eine medikamentöse Lysetherapie entschieden werden soll.
Leeraufnahme der Gallenblase (evtl. mit Tomographie): Aussage über den Kalksalzgehalt der Gallensteine
orale oder i. v. Cholezystographie: Überprüfung der Durchgängigkeit des Ductus cysticus
Die Funktionsfähigkeit der Gallenblase kann durch Gabe einer Reizmahlzeit oder von Cholezystokinin sonographisch oder radiologisch nachgewiesen werden.

Bei Kontrastmittelallergie kann die Durchgängigkeit des Ductus cysticus und die Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase auch durch die hepatobiliäre Funktionsszintigraphie mit ^{99m}Tc-Iminodiacetat-Derivaten nachgewiesen werden. Die ERCP ist in solchen Fällen nur bei Verdacht auf Gallengangkonkremente indiziert.
Nur Minuten dauernde Schmerzepisoden sprechen gegen eine Kolik, während mehr als 4 Stunden andauernde Symptome auf biliäre Komplikationen oder andere abdominelle Erkrankungen hindeuten. Von der symptomatischen Cholezystolithiasis sind differentialdiagnostisch insbesondere die biliären Komplikationen abzugrenzen (s. Tab. 3.138). Aus der Cholezystitis können sich als Komplikationen Gallenblasenempyem oder Gallenblasengangrän entwickeln.

Differentialdiagnose

DD 3.23 Differentialdiagnose Cholezystolithiasis

Erkrankung	Befund/Hinweise
Cholezystitis	– anhaltende klinische Symptomatik, Erhöhung der Leukozyten, γ-GT, AP, Sonographie
Choledocholithiasis	– anhaltende klinische Symptomatik, Erhöhung der Leukozyten, γ-GT, AP, ERCP oder MRCP
akute Pankreatitis	– Erhöhung der Amylase und Lipase, Sonographie
akute Uro-/Nephrolithiasis, Pyelonephritis	– pathologischer Urinbefund, Sonographie
akuter Myokardinfarkt	– EKG, Herzenzyme
akute Gastritis, akutes Ulcus ventriculi oder duodeni, Refluxösophagitis	– Ösophagogastroduodenoskopie
rechtsbasale Pneumonie, Lungenembolie	– atemabhängige Schmerzen, Atemnot, Tachypnoe, Tachykardie, evtl. Hämoptoe, Blutgasanalyse, Szintigraphie, Angiographie, Spiral-CT
akute Appendizitis	– vor allem jüngere Patienten, Fieber, rektaler Schmerzbefund
eingeklemmte Hernien	– Palpationsbefund, Sonographie

Therapie

Behandlung der akuten Gallenkolik

Spasmolytika und/oder Analgetika i. v.; bewährt haben sich
- Butylscopolamin 1–4 x 20 mg i. v.
- als Analgetikum Pentazocin 30 mg langsam i. v. oder Pethidin 25–100 mg langsam i. v.

Behandlung der asymptomatischen Cholezystolithiasis

Die weitaus meisten stummen Gallensteine werden erst durch die Kolik symptomatisch, bevor es zu Komplikationen kommt. Aus diesem Grunde ist keine Behandlungsindikation bei asymptomatischer Cholezystolithiasis gegeben. Ausnahmen („prophylaktische Cholezystektomie“)
- Kinder mit Gallensteinen; sie werden in der Regel kurzfristig symptomatisch
- Patienten mit Sichelzellenanämie: ⅓ der Patienten entwickelt als Folge der Hämolyse-Ereignisse Pigmentgallensteine. Gallenkoliken und „Sichelzellenkrisen“ sind u. U. schwer unterscheidbar
- im Rahmen anderer abdomineller Eingriffe sinnvoll, falls die abdominelle Schnittführung für die Cholezystektomie nicht erweitert werden muß. Bereits vorher asymptomatische Steinträger entwickeln beim postoperativen Fasten gehäuft Cholezystitiden.

Behandlung der symptomatischen Cholezystolithiasis

Die Therapiemöglichkeiten sind in der Tabelle 3.139 zusammengefaßt. Klinisch relevant
- konservativ: orale Litholyse mit Gallensäuren, extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
- operativ: laparoskopische oder konventionell-offene Cholezystektomie (s. Plus 3.95)

PLUS

3.95 Therapie der Cholezystolithiasis

Operative Therapie der Cholezystolithiasis
Therapie der Grundkrankheit sollte die Cholezystektomie sein, heutzutage möglichst laparoskopisch. Im Vergleich zur konventionellen offenen Cholezystektomie ist von einer ähnlich niedrigen Mortalität von circa 0,01 % auszugehen. Die Rate der Komplikationen ist mit circa 5 % in etwa gleich, wobei vor allem die Rate der pulmonalen Komplikationen niedriger liegt. Wesentliche Vorteile der laparoskopischen Cholezystektomie sind neben kosmetisch erheblich günstigeren Narbenverhältnissen vor allem die deutliche Verkürzung der Hospitalisation (1–4 Tage) und der Krankschreibung. Auch die postoperativen Schmerzen sind erheblich geringer, und die Patienten können frühzeitiger orale Nahrung erhalten (1. postop. Tag). Die sog. Mini-Cholezystektomie mit einem abdominellen Schnitt von weniger als 10 cm Länge stellt keine Alternative zur laparoskopischen Cholezystektomie dar.
Präoperativ sollte bei geplanter laparoskopischer Cholezystektomie bereits beim geringsten Verdacht auf eine Choledocholithiasis (Cholestase-Konstellation mit Erhöhung von AP, γ–GT und/oder Bilirubin) der Gallengang durch ERC abgeklärt und durch Papillotomie (EPT) mit Steinextraktion behandelt werden. Ist dies technisch nicht möglich oder empfehlenswert, so sollte primär eine konventionelle Cholezystektomie mit Choledochusrevision angestrebt werden.
Bei ungefähr 5 % der Patienten muß wegen unerwarteter Operationsverhältnisse oder nicht kontrollierbarer Blutungen im Verlauf der laparoskopischen Cholezystektomie auf ein offenes Operieren umgestiegen werden. Aus diesem Grunde ist zuvor bei jedem Patienten auch eine Einwilligung in ein offenes Operationsverfahren einzuholen. Es gibt eine Reihe von gallenblasenassoziierten Erkrankungen und andere Umstände, die von vornherein eine Kontraindikation gegen das laparoskopische Vorgehen darstellen. Diese sind in der Tabelle 3.140 zusammengestellt.
Die laparoskopische Cholezystostomie, bei der nach Punktion der Gallenblase und Absaugen der Galle nach einer Inzision kleinere Konkremente direkt und größere nach mechanischer Lithotripsie extrahiert werden, ist wegen der hohen Rezidivrate von Gallensteinen keine Alternative zur Cholezystektomie.

Tab. 3.139 **Behandlungsmöglichkeiten der Cholezystolithiasis**

Applikation	Verfahren
umfassend validisierte Verfahren	
– oral	orale Litholyse mit Chenodeoxycholsäure (CDCA) und Ursodeoxycholsäure (UDCA)
– extrakorporal	ESWL (extrakorporale Schockwellenlithotripsie)
– laparoskopisch	laparoskopische Cholezystektomie
– offen chirurgisch	offene Cholezystektomie
weitere Verfahren	
– perkutan	perkutane transhepatische Kontakt-Dissolution mit Methyl-tert.-Butylether
– endoskopisch	transduodenale endoskopische Kontakt-Dissolution
– laparoskopisch	Cholezystolithotomie, laparoskopische Lithotripsie (mechanisch, elektrohydraulisch oder Laser)
– offen chirurgisch	offene Mini-Cholezystektomie (Inzision < 10 cm)

Tab. 3.140 **Kontraindikationen gegen das laparoskopische Verfahren der Cholezystektomie**

Gallenblasen-assoziiert
Komplikationen der Cholezystolithiasis
– akute Cholezystitis
– Gallenblasenempyem, Gallenblasengangrän
– Mirizzi-Syndrom
– innere Gallenblasenfisteln
– Abszesse
Verdacht auf Gallenblasenkarzinom

andere
abdominale Voroperationen
Blutungsneigung
Leberzirrhose mit portaler Hypertension
Peritonitis
schwere kardiopulmonale Insuffizienz
Gravidität

Konservative Therapie der Cholezystolithiasis

Für ein ausgewähltes Patientengut stehen konservative Verfahren zur Behandlung der Gallensteine zu Verfügung:
- die orale Litholyse mit Gallensäuren
- die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie

Für die orale Litholyse werden die Gallensäuren Chenodeoxycholsäure (CDCA) und Ursodeoxycholsäure (UDCA) in Kombination (jeweils 7 mg/kg KG) oder UDCA allein (8–10 mg/kg KG) verwandt. Die Gallensäuren bewirken eine Verminderung der Cholesterinkonzentration in der Galle über verschiedene Mechanismen: CDCA hemmt das Schlüsselenzym der hepatischen Cholesterinsynthese, die HMG-CoA-Reduktase, und führt so zu einer verminderten Sekretion von Cholesterin in die Galle. UDCA wirkt vorwiegend über eine Hemmung der Cholesterin-Rückresorption im Darm. Außerdem beeinflussen beide Gallensäuren auf unterschiedliche Weise die Cholesterinlöslichkeit in der Galle: CDCA verbessert die mizellare Löslichkeit des Cholesterins, und UDCA kann Cholesterin aus Flüssigkristallen lösen. Aus diesen Gründen sind Erfolge der oralen Litholyse nur bei röntgennegativen Gallensteinen, also reinen Cholesterinsteinen oder solchen mit einem Cholesteringehalt von > 70 %, zu erwarten. Grundvoraussetzung der oralen Litholyse ist, ebenso wie bei der Stoßwellenlithotripsie, die Funktionstüchtigkeit der Gallenblase. Sehr heftige und häufige Koliken schließen die orale Litholyse von vornherein aus, da diese über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten geht. In der Tabelle 3.141 sind Selektionskriterien für die orale Litholyse aufgeführt. Bei Vorliegen der superoptimalen Konstellation von kleinen (bis 5 mm), schwebenden Cholesterinsteinen bei einem normalgewichtigen Patienten ist mit einer Lyserate von etwa 90 % zu rechnen. Diese Konstellation trifft aber nur auf 3 % aller Gallensteinpatienten zu. Bei Einschluß von Steinen bis 10 mm Durchmesser kommen weitere 12 % von Patienten in Betracht, die Rate der Steinfreiheit nach 6 Monaten bis 4 Jahren liegt bei 60 %. Bei Steinen bis 20 mm Durchmesser liegen die Lyseraten nur noch im Bereich von 40 %. Bei der Kombinationstherapie mit CDCA und UDCA treten unerwünschte Wirkungen nicht auf.

Tab. 3.141 **Orale Litholyse und extrakorporale Stoßwellenlithotripsie – Indikationen**

Klassifikation	orale Litholyse	Stoßwellenlithotripsie
superoptimal	Steine ≤ 5 mm reine Cholesterinsteine funktionierende Gallenblase normalgewichtiger Patient milde biliäre Symptome	
optimal	Steine ≤ 10 mm röntgennegative Steine funktionierende Gallenblase normalgewichtiger Patient milde biliäre Symptome	Solitärkonkrement ≤ 20 mm röntgennegativer Stein funktionierende Gallenblase
akzeptabel	Steine ≤ 20 mm röntgennegative Steine funktionierende Gallenblase (minimale Kalzifikation)	Steine ≤ 30 mm ≤ 3 Steine funktionierende Gallenblase (Kalksaum < 3 mm)

Bei der extrakorporalen Stoffwellenlithotripsie (ESWL) werden im Wasser Stoßwellen elektrohydraulisch, piezoelektrisch oder elektromagnetisch erzeugt und auf den sonographisch lokalisierten Gallenstein gerichtet. Die Tabelle 3.141 zeigt, welche Konkremente geeignet sind. Bei der ESWL wird wie bei der alleinigen oralen Litholyse eine adjuvante Behandlung mit UDCA bzw. CDCA und UDCA durchgeführt. Diese sollte bereits zwei Wochen vor der ESWL beginnen. Die besten Erfolge (84 % Steinfreiheit nach einem Jahr) sind bei einem nichtschattengebenden Solitärkonkrement ohne Kalksaum von 5–20 mm Durchmesser zu erwarten. Bei etwa jedem zehnten Patienten treten vorübergehende Hämaturien, milde Pankreatitiden und leichte Cholestasesymptome als Komplikationen der Stoßwellentherapie auf. Die Komplikationsraten sind ähnlich der laparoskopischen Cholezystektomie.

Als weiteres Verfahren ist die Kontaktdissolution mit Methyl-tert.-Butylether wegen ihrer Effizienz trotz der nur geringen Patientenzahlen zu erwähnen. Bei diesem Verfahren wird entweder über einen perkutan transhepatisch oder transduodenal endoskopisch eingeführten Katheter der bei 52 °C siedende Ether in die Gallenblase instilliert. Der Ether ist ein exzellentes Lösungsmittel für Cholesterin, und es gelingt in 95 % der Fälle das Auflösen der Konkremente, wobei es keine Obergrenze der Steinzahl oder -größe zu beachten gibt. Bei einem Drittel der Patienten treten Übelkeit und Erbrechen auf. Weitere seltene unerwünschte Wirkungen sind Leukozytose und Transaminasenanstieg, sehr selten Duodenitis und Hämolyse.

Verlauf und Prognose

Bei allen konservativen Verfahren wird die Gallenblase belassen. Der wesentliche Nachteil ist das Risiko des Rezidives der Cholezystolithiasis. Fünf Jahre nach einer oralen Litholyse ist mit dem Wiederauftreten von Gallensteinen bei 50–60 % der Patienten zu rechnen, bei der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie bei 31 %.

Eine zusammenfassende Beurteilung der Verfahren zur Behandlung des Gallensteinleidens muß neben den spezifischen Risiken und unerwünschten Wirkungen der einzelnen Verfahren auch eine Nutzen/Kostenanalyse und die Wünsche der Patienten einschließen. Patienten mit schweren Symptomen und Begleiterkrankungen, Steinen > 30 mm Durchmesser und mit einer nicht funktionierenden Gallen-

blase fallen für eine konservative Behandlung aus. Für eine orale Litholyse können 30% der Patienten in Betracht kommen. Die hohe Neigung zu Rezidiven läßt diese Behandlung jedoch nur bei älteren Patienten (> 70 Jahre) mit Steinen von 5–10 mm Durchmesser sinnvoll erscheinen. Für die Stoßwellenlithotripsie sind 16% der Patienten akzeptabel. Die besten Ergebnisse sind jedoch nur für Solitärsteine bis 20 mm Durchmesser (7% der Patienten) zu erwarten. Bei Solitärsteinen bis 30 mm Durchmesser sollte man ebenso wie bei multiplen Konkrementen vor allem bei jüngeren Patienten die definitive operative Behandlung anstreben. Insgesamt wird bei 80% der Gallensteinpatienten die laparoskopische Cholezystektomie die Therapie der Wahl sein. Die offene Cholezystektomie wird nur noch bei 3% primär angestrebt. Die orale Litholyse ist bei 10% der zumeist alten Gallensteinpatienten sinnvoll, und die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie gilt für die restlichen 7%.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Gallensteine machen meistens keine Beschwerden und brauchen daher nicht behandelt zu werden. Kommt es zu Koliken, sollte die Gallenblase entfernt werden, möglichst durch eine „Schlüsselloch"-Operation, die fast keine Narben hinterläßt.

Choledocholithiasis

Auf einen Blick

Synonym: Gallengangsteine
englisch: bile duct stones

Konkremente in den Gallenwegen (Choledocholithiasis) kommen nur selten (2–3% der Fälle) isoliert bei steinfreier Gallenblase vor. Primäre Gallengangsteine entstehen direkt im Ductus choledochus, sekundäre haben ihren Ursprung in der Gallenblase. Gallengangsteine nach Cholezystektomie sind entweder intraoperativ übersehene Residualsteine oder Neubildungen.
Gallengangsteine führen zu Oberbauchbeschwerden wie beim Gallenblasensteinleiden, sind aber erheblich häufiger von Komplikationen begleitet (s. Tab. 3.142). Bei der Choledocholithiasis besteht wegen der Häufigkeit dieser Komplikationen immer eine Behandlungsindikation, vorwiegend durch endoskopische Konkremententfernung nach Papillotomie.

Tab. 3.142 **Choledocholithiasis – Komplikationen**

- Cholestase
- akute Pankreatitis
- Cholangitis
- Leberabszeß
- Gallengangstrikturen
- sekundäre biliäre Zirrhose

Grundlagen

Epidemiologie

In ca. 15% der Fälle, die wegen einer Cholezystolithiasis operiert werden, läßt sich eine begleitende Choledocholithiasis nachweisen. Der Anteil steigt zwischen dem 30.–80. Lebensjahr steil von 5 auf 45% an. Bei einer Choledocholithiasis findet man in > 95% der Fälle auch eine Cholezystolithiasis.

Pathogenese

Sekundäre Gallengangsteine haben als Cholesterin- oder schwarze Pigmentsteine ihren Ursprung in der Gallenblase und gelangen durch Migration in den Gallengang; die Zusammensetzung entspricht den Gallenblasensteinen. Die braunen Pigmentsteine können als primäre Gallengangsteine direkt im Ductus choledochus entstehen, vor allem bei Infektionen in gestauten Gallenwegen. Bakterielle Hydrolasen spalten biliäre Phospholipide und setzen Bilirubin aus Bilirubinglukuroniden und Gallensäuren aus ihren Glyzin- oder Taurinkonjugaten frei. Die Infektionen werden am häufigsten durch Escherichia coli, seltener durch Bacteroides fragiles oder Chlostridium perfringens verursacht. Cholangitiden verschiedenster Ursache prädisponieren zur Entstehung brauner Pigmentsteine. Überdurchschnittlich häufig mit aufsteigenden Gallenwegsinfekten verbunden sind das Caroli-Syndrom und juxtapapillär gelegene Duodenaldivertikel.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Gallengangsteine können lange Zeit asymptomatisch bleiben. Ein weitgehender Verschluß des Gallengangs führt in der Regel zu fluktuierenden Schmerzen und zu einer Cholestase mit Erhöhung von AP und γ-GT; Bilirubin ist meist nur mäßig erhöht (4faches der oberen Norm). Eine langandauernde Gallenwegsobstruktion kann zu einer tastbar vergrößerten Gallenblase führen.
Die sekundäre Infektion der Gallenwege führt zu Cholangitis mit Fieber, Leukozytose und Druckschmerzhaftigkeit des Oberbauchs. Gallengangkonkremente können eine akute Pankreatitis auslösen, wenn sie präpapillär einklemmen oder die Papille passieren. Nach der Papillenpassage bilden sich Schmerzen, Cholestase und Pankreatitis meist rasch zurück. Steineinklemmung oder Steinpassage können aber eine Papillitis und Papillenstenose als Folge haben.

Diagnostisches Vorgehen

Sonographisch verläßlich können nur erweiterte Gallengänge (> 7 mm), nicht aber Gallengangsteine nachgewiesen werden. Diagnostisches und zugleich therapeutisches Verfahren der Wahl ist die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) mit einer Treffsicherheit von 95% (s. Abb. 3.157). Als diagnostisches Verfahren ist die Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP) hinzugekommen.



Abb. 3.157 Steinextraktion aus dem Gallengang mit dem Dormiakorb nach endoskopischer Papillotomie

Therapie

Gallengangsteine müssen immer behandelt werden. Das Vorgehen hängt davon ab, ob gleichzeitig Gallenblasensteine, eine steinfreie Gallenblase oder der Zustand nach Cholezystektomie vorliegt.

Endoskopische Papillotomie mit Steinextraktion

Bei einer asymptomatischen Choledocholithiasis wird zunächst eine endoskopische Papillotomie mit Steinextraktion und anschließend eine laparoskopische Cholezystektomie durchgeführt. Ist primär eine offene Cholezystektomie geplant, so werden die Gallengangkonkremente bei der Operation durch eine Gallengangrevision beseitigt. Bei akuter Cholangitis ist die Notfallpapillotomie mit Gallendrainage die Therapie der Wahl, ebenso bei schwerer, gallensteinbedingter akuter Pankreatitis. Nach Abheilung der Entzündung wird in der Regel eine Cholezystektomie durchgeführt, bei Patienten < 50 Jahren auch dann, wenn sie steinfrei ist.
Bei der endoskopischen Papillotomie (EPT) wird das Papillendach mit einem durch das Duodenoskop geführten elektrischen Draht geschlitzt. Die Konkremente gehen dann oft spontan ab oder werden beispielsweise durch ein Dormiakörbchen geborgen. Alternativ zur EPT wird neuerdings die Ballondilatation der Papille vor der endoskopischen Steinextraktion angewandt.

Verlauf und Prognose

80–90% der Choledochuskonkremente können endoskopisch entfernt werden. Etwa 10% aller Gallengangsteine können erst nach mechanischer Lithotripsie entfernt werden, oder sie werden, wie Gallenblasensteine, durch extrakorporale Stoßwellenlithotripsie zerkleinert. Rezidive können auch nach Papillotomie auftreten.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Steine im Gallengang müssen wegen der Gefahr schwerer Komplikationen immer behandelt werden. Das endoskopische oder operative Vorgehen hängt vom Einzelfall ab. In jedem Fall sollte zeitgleich oder später die Gallenblase als Entstehungsort der Steine entfernt werden.

Entzündungen

Auf einen Blick

Die Gallenblase kann sich auf dem Boden einer Cholezystolithiasis akut bakteriell entzünden (kalkulöse Cholezystitis). Eine Cholezystitis ohne Gallensteine (akalkulöse Cholezystitis) ist selten. Der Übergang einer akuten in eine chronische Cholezystitis ist fließend. Komplikationen wie Empyem, Gangrän, Perforation und gallige Peritonitis sind lebensbedrohlich.

- Ursache der Cholangitis sind in den meisten Fällen Gallengangsteine
- die häufigsten Erreger einer Cholezystitis und Cholangitis sind E. coli, Klebsiellen, Pseudomonas und Streptococcus faecalis; die Erregerausbreitung in die Gallenwege erfolgt überwiegend aszendierend
- typische Symptome der Cholezystitis sind kolikartige Oberbauchschmerzen, druckschmerzhaftes Gallenblasenbett (Murphy-Zeichen) und leichtes Fieber
- bei der akuten steinbedingten Cholangitis ist die Charcot-Trias (Schmerzen im rechten Oberbauch, Fieber mit Schüttelfrost, Ikterus) diagnostisch wegweisend

Akute Cholezystitis

Grundlagen

Ätiopathogenese

Die akute Cholezystitis entwickelt sich zu 90–95% auf dem Boden einer Cholezystolithiasis. Durch eine steinbedingte Abflußbehinderung kommt es zu einer Eindickung der Galle und einer Schädigung der Gallenblase, vor allem durch Gallensäuren und Lysolezithin. Wichtige pro- und antiinflammatorische Mediatoren sind die Prostaglandine E und F. Die Galle ist zunächst steril. Nach einigen Tagen lassen sich in der Hälfte der Fälle überwiegend aerobe Keime (E. coli, Klebsiella, Enterobacter) nachweisen. Die Erreger werden vermutlich kanalikulär-aszendierend aus dem Darm weitergeleitet und sind für die Ausbildung der schweren Komplikationen wie Empyem, Gangrän, Perforation mit Abszeßbildung und/oder Sepsis verantwortlich.
Die seltene akalkulöse Cholezystitis tritt vor allem bei intensivmedizinisch betreuten Patienten, nach größeren abdominalen Operationen und schweren Traumen auf. Ischämie und Hypoxie der Gallenblasenmukosa sowie Bildung von biliärem Sludge in der konzentrierten Galle sind die wesentlichen Ursachen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Typisch für die akute Cholezystitis sind
- kolikartige Oberbauchschmerzen mit Ausstrahlung zum Rücken und in die rechte Schulter
- Dauer >4–5 Stunden
- Übelkeit und Erbrechen
- leichtes Fieber

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose wird auf Grund des klinischen Bildes gestellt. Der Gallenblasenbereich ist druckschmerzhaft, und bei tiefer Inspiration löst die palpierende Hand eine lokale Abwehrspannung aus (Murphy-Zeichen). Im weiteren Verlauf können spärliche Darmgeräusche auf eine zunehmende Peritonitis hinweisen.



Abb. 3.158 Akute Cholezystitis bei Cholezystolithiasis im Sonogramm; typisch ist neben dem Konkrement die ödematös verdickte Gallenblasenwand

Auf die akute bakterielle Entzündung weisen leichte Leukozytose mit Linksverschiebung, Erhöhung von BSG und CRP sowie eine mäßige Erhöhung von AP und γ-GT hin.
Typisch im Sonogramm (s. Abb. 3.158) sind
- >4 mm verdickte Gallenblasenwand mit Auseinanderweichen der 3 Schichten
- Flüssigkeitssaum im Gallenblasenbett (häufig)
- Gallenblasensteine

Erweiterte Gallenwege zeigen ein Abflußhindernis im Ductus choledochus an und sind die Indikation für eine ERCP.
Klinisch unterscheiden sich akalkulöse und kalkulöse akute Cholezystitis nicht. Bei den häufig beatmeten und relaxierten Intensivpatienten mit akalkulöser Cholezystitis fehlen

Differentialdiagnose

DD 3.24 Differentialdiagnose akute Cholezystitis

Erkrankung	Befund/Hinweise
akutes Abdomen	– Röntgenübersicht Luft in den Gallenwegen: bilioenterische Fisteln Luft im Gallenblasenlumen: emphysematöse Cholezystitis
– perforiertes peptisches Ulkus	– Röntgenübersicht: freie Luft unter dem Zwerchfell
– akute Appendizitis/Divertikulitis	– Schmerzlokalisation, rektale Untersuchung
– Leber-/Nierenabszeß	– Sonographie
– Pyelonephritis	– pathologischer Urinbefund
– akute Hepatitis	– Serologie
– Ulcus ventriculi oder duodeni	– Endoskopie
– akute Pankreatitis	– Amylase und Lipase erhöht
– Myokardinfarkt (vor allem inferior)	– EKG, Herzenzyme
– rupturiertes Aortenaneurysma	– dramatische Schmerzen, Sonographie
– Lungenembolie	– Tachykardie, Tachypnoe, Blutgasanalyse, Szintigramm, Angiographie, Spiral-CT

aber neben den Steinen auch der Druckschmerz und die lokale Abwehrspannung, so daß diese Diagnose häufig zu spät gestellt wird.

Komplikationen

- Empyem
- Gangrän
- freie oder gedeckte Perforation
- bilioenterische Fisteln
- gallige Peritonitis
- Sepsis

Therapie

Die Behandlung der akuten Cholezystitis sollte stationär durchgeführt werden, da bei ¼ der Patienten unter Therapie Komplikationen auftreten, die eine Notfallcholezystektomie erforderlich machen.

Konservative Behandlung

- Bettruhe
- Nahrungskarenz
- parenterale Flüssigkeitszufuhr
- spasmolytisch-analgetische (z.B. Butylscopolamin und Pentazocin) und antibiotische Therapie (β-Lactame, z.B. Mezlocillin, evtl. in Kombination mit Aminoglykosiden, z.B. Tobramycin)

Operatives Vorgehen

Die optimale Therapie der akuten Cholezystitis ist die frühzeitige Cholezystektomie, die innerhalb von 24–48 h nach Beginn der Symptomatik erfolgen sollte.

Verlauf und Prognose

Die Prognose der akuten Cholezystitis ist bei frühzeitiger Cholezystektomie gut, wenn unter Antibiotikaschutz operiert wird, da bereits Komplikationen wie Gallenblasengangrän oder -empyem vorliegen und im Verlauf oft weitere lebensbedrohliche Komplikationen wie die Perforation mit galliger Peritonitis auftreten können.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Eine frühzeitige Operation der entzündeten Gallenblase wird dringend empfohlen, auch wenn die Beschwerden durch die konservative Behandlung zunächst gebessert sind, wenn man schwerwiegenden Komplikationen vorbeugen will.

Chronische Cholezystitis

Grundlagen

Die chronische Cholezystitis tritt als Folge der nicht vollständig ausgeheilten akuten Cholezystitis auf, die Übergänge sind somit fließend. Es finden sich histologisch Zeichen der chronischen Entzündung der Gallenblasenwand. Außerhalb akuter entzündlicher Schübe und bei Fehlen von Komplikationen ist die chronische Cholezystitis asymptomatisch.
Wesentliche Komplikation der chronischen Cholezystitis ist die Schrumpfgallenblase. Bei steinbedingtem Verschluß des Ductus cysticus und fortgesetzter Schleimsekretion kann die Gallenblase zum schmerzlosen Gallenblasenhydrops anschwellen. Die chronische Entzündung kann zu einer Kalkeinlagerung in die Wand mit Ausbildung einer Porzellangallenblase führen. Auch diese verursacht normalerweise kaum Beschwerden; ¼ der Patienten mit Porzellangallenblase entwickelt aber ein Gallenblasenkarzinom. Entzündliche Verengungen und Aufstauungen des Ductus choledochus, ausgehend von Konkrementen im Ductus cysticus, führen zum Mirizzi-Syndrom.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Diagnose der chronischen Cholezystitis ist wegen des Fehlens typischer Symptome nur schwer zu stellen. Anamnestisch finden sich biliäre Koliken, sonographisch Gallenblasensteine und eine verdickte Gallenblasenwand. Das stark erschwerte Auffinden der Gallenblase bei der Routine-Ultraschalluntersuchung bei Patienten, die sicher nicht voroperiert sind, ist häufig der wesentliche Befund einer Schrumpfgallenblase. Verkalkungen der Gallenblasenwand fallen oft nur bei der Röntgenaufnahme des Abdomens aus anderer Indikation auf.
Die Schwierigkeit, die chronische Cholezystitis differentialdiagnostisch einzuordnen, zeigt sich vor allem darin, daß dyspeptische Beschwerden wie dumpfe abdominelle Schmerzen, Aufstoßen, Völlegefühl und Blähungen bei der Hälfte der Patienten, die wegen einer chronischen Cholezystitis cholezystektomiert werden, fortbestehen.

Komplikationen

- Schrumpfgallenblase
- Gallenblasenhydrops
- Leberabszeß
- subphrenischer Abszeß
- Porzellangallenblase
- Gallenblasenkarzinom
- Mirizzi-Syndrom

Therapie

Die Behandlung besteht in der Cholezystektomie.

Verlauf und Prognose – Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die Operation wird durchgeführt, um den Komplikationen, vor allem dem Gallenblasenkarzinom, vorzubeugen. Eine Besserung uncharakteristischer abdomineller Beschwerden ist durch die Operation nicht zu erwarten.

Cholangitis

Grundlagen

Bei erheblicher Verengung der Gallenwege treten infolge der Cholestase bakterielle Entzündungen auf; häufigste Ursache der Abflußbehinderung sind Gallengangsteine (s. Tab. 3.143). Stenosen durch maligne Tumoren des Pankreaskopfes, der Papille oder des Ductus choledochus sind selten (bis 10%), benigne Stenosen die Ausnahme. Die häufigsten Erreger sind E. coli, Klebsiellen, Pseudomonas und Streptococcus faecalis. Die Erregerausbreitung erfolgt as-

Tab. 3.143 **Gallenwegsobstruktion mit Cholangitis – Ursachen**

endoluminär
- Gallensteine
- Parasiten (Ascaris lumbricoides, Clonorchis sinensis)
- intraoperativ übersehene Steine
- Gallengangdrainagen
- Blutkoagel

maligne
- Pankreaskopfkarzinom
- Gallengangkarzinom
- Papillenkarzinom
- Lymphknoten

benigne
- Papillitis stenosans
- chronische Pankreatitis
- Mirizzi-Syndrom

zendierend nach Papillotomie oder biliodigestiver Anastomose, deszendierend bei bakteriellen Gallenblaseninfektionen, portalvenös oder hämatogen bei Sepsis.

Klinisches Bild und Diagnostik

Charcot-Trias
- Schmerzen im rechten Oberbauch
- Fieber (mit Schüttelfrost)
- Ikterus

Der Ikterus ist nicht oligat; bei tumorbedingter Verlegung der Gallenwege sind die Symptome oft nur wenig ausgeprägt. Die Leber ist fast immer vergrößert und druckschmerzhaft.

Von der schwersten Verlaufsform, der eitrigen Cholangitis, sind meist ältere Patienten betroffen. Zusätzlich zur Charcot-Trias treten Hypotension und Bewußtseinstrübung (Reynold-Pentade) auf und weisen auf eine schwere Sepsis hin.
Die Laboruntersuchung ergibt eine akute Entzündung und Cholestase mit Leukozytose und Linksverschiebung (bei eitriger Cholangitis >20000 Leukozyten/μl), Erhöhung von BSG, CRP, AP, γ-GT und Bilirubin und geringer Erhöhung der Transaminasen. In der Hälfte der Fälle sind Blutkulturen positiv.
Diagnostische Methode der Wahl ist die ERCP; die Sonographie erfaßt die Erweiterung der Gallenwege zuverlässig, nicht aber die Ursache der Obstruktion.

Therapie

Akute Cholangitis wird durch absolute Nahrungskarenz, parenterale Flüssigkeitszufuhr bzw. Ernährung, Analgetika, Spasmolytika und gallengängige Antibiotika wie bei der akuten Cholezystitis behandelt.

Verlauf und Prognose

Bessert sich unter dieser Therapie das klinische Bild während der ersten 24 Stunden, so kann mit der ERCP bis zur Entfieberung zugewartet werden. Bei Verdacht auf eine eitrige Cholangitis muß jedoch sofort eine ERCP mit Papillotomie zur Drainage des Gallengangs durchgeführt werden, da bei der eitrigen Cholangitis eine rein konservative Behandlung eine Mortalität von etwa 80% hat.

Papillenstenose

englisch: papillary stenosis

Eine Papillenstenose liegt vor, wenn die Mündung des Ductus choledochus, allein oder gemeinsam mit dem Ductus pancreaticus, so weit eingeengt ist, daß Galle und Pankreassekret nicht mehr frei abfließen können. Die Druckerhöhung führt zur Erweiterung der Gallenwege und Cholestase und kann bei Mitbefall des Ductus Wirsungianus zur Pankreatitis führen. Ursache sind entzündliche oder tumoröse Veränderungen (s. Tab. 3.144).

Tab. 3.144 **Papillenstenose – Ursachen**

entzündlich
- Choledocholithiasis
- spontaner Steinabgang
- chronische Pankreatitis mit und ohne Pankreaspseudozysten

tumorös
- Papillenkarzinome
- villöse Adenome
- vergrößerte Lymphknoten, meist metastatisch

funktionell
- Druckerhöhung der Sphinkterampulle
- Gallengangdyskinesie

weitere
- juxtapapilläre Duodenaldivertikel

Ätiologie

Fast $2/3$ aller Papillenstenosen gehen auf akute Entzündungen zurück, die durch Choledocholithiasis oder spontanen Steinabgang bedingt sind. Nach Abklingen der Entzündung ist die Stenose fast immer reversibel. Papillenkarzinome, die vom Pankreas, vom Duodenum oder von den Gallenwegen ausgehen, verursachen etwa $1/7$ aller Stenosen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Papillenstenosen sind klinisch im Rahmen der Choledocholithiasis und Cholangitis vorübergehend symptomatisch oder zeichnen sich durch einen progredienten schmerzlosen Ikterus bei malignen Tumorstenosen aus. Häufig sind die Patienten jedoch beschwerdefrei oder geben nur geringe Oberbauchbeschwerden an. Laborchemisch finden sich Erhöhungen der Cholestaseparameter (Bilirubin, AP, γ-GT), bei Entzündungen zusätzlich Leukozytose, bei Mitbeteiligung des Pankreasganges geringe Erhöhungen von Amylase und Lipase. Die Endoskopie der Papillenregion und die Darstellung der Gallen- und Pankreasgänge mittels ERCP einschließlich Materialgewinnung für die Histologie und Zytologie sichern die Diagnose.

Therapie

Die Behandlung der entzündlichen Papillenstenose besteht in einer Beseitigung der zugrundeliegenden Ursache durch ERCP unter intravenöser antibiotischer Therapie. Das Zuschwellen der Papille kann durch Einlage einer Drainage verhindert werden.
Fixierte benigne Stenosen können endoskopisch durch Ballondilatation, Papillotomie und/oder Stenteinlage behandelt werden. Chirurgische Verfahren (Papillotomie, Papillenplastik, evtl. Choledochojejunostomie) sind bei benignen Stenosen Therapie der 2. Wahl; Ausnahme: Adenome, die wegen einer Entartungstendenz bis zu 50% durch eine Ampullektomie behandelt werden müssen.
Die malignen periampullären Karzinome können wegen der relativ frühen Cholestasesymptomatik häufig noch durch Pankreatiko-Duodenostomie nach Whipple reseziert werden und haben dann eine deutlich bessere Prognose (> 40% Heilung) als andere Pankreas- oder Gallenwegkarzinome.

Postcholezystektomiesyndrom

englisch: cystic duct stump syndrome

Seit Beschreibung der ersten Cholezystektomie (Langenbuch, 1882) wird ein sog. Postcholezystektomiesyndrom diskutiert. Der Begriff diente zunächst zur Umschreibung funktioneller Beschwerden, deren genaue Definition jedoch nicht gelang.
Das Syndrom tritt nach Cholezystektomie in bis zu ⅓ der Fälle auf und umfaßt abdominelle, überwiegend epigastrische Beschwerden, die postoperativ neu oder erneut auftreten. Bei Beschwerden, die postoperativ unverändert weiterbestehen, war die Indikation zur Operation falsch.
⅔ aller Postcholezystektomiesyndrome lassen sich auf organische Ursachen, ⅓ auf psychosomatische Störungen zurückführen. Zu den typischen Ursachen zählen Hämatome, Infektionen, Abszesse oder Wunddehiszenzen; nur etwa 5% der Beschwerden haben eine biliäre Ursache im engeren Sinn (übersehene Choledochussteine, Rezidivsteine, Gallengangstrikturen als Operationsfolge oder Dysfunktionen des Sphincter Oddi).
Zur Sicherung der Diagnose und zur Therapie eignet sich eine ERC, evtl. mit EPT und Steinextraktion, oder eine pneumatische Dehnung der Papille. Gallengangstrikturen können endoskopisch durch Stenteinlage oder operativ durch biliodigestive Anastomosen überbrückt werden.
Bei Fehlen einer biliären Ursache müssen Erkrankungen der Speiseröhre oder des Magen-Darm-Trakts durch Endoskopie, Leber- und Pankreaserkrankungen durch Laboruntersuchungen und Sonographie ausgeschlossen werden. Wird keine organische Ursache gefunden, ist es hilfreich, den Patienten über den harmlosen Charakter der Beschwerden aufzuklären.

Gallenwegsdyskinesie

englisch: biliary dyskinesia

Gallengangdyskinesien sind seltene funktionelle Störungen des Sphincter Oddi, die den Galletransport in das Duodenum beeinträchtigen und zu rezidivierenden kolikartigen Oberbauchbeschwerden führen.
Ursachen sind organische Papillenstenosen oder funktionelle Sphinkterstörungen.
Als Ursache von abdominellen Beschwerden, vor allem des Postcholezystektomiesyndroms, waren Gallenwegsdyskinesien lange umstritten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Patienten klagen über intermittierende uncharakteristische Oberbauchbeschwerden. Passagere Erhöhungen der Cholestaseenzyme (AP, γ-GT) deuten auf ein biliäres Krankheitsbild hin; sonographisch und durch ERCP lassen sich keine Gallengangkonkremente nachweisen. Der Ductus choledochus ist aber > 12 mm erweitert, und das Kontrastmittel fließt nur verzögert ab. Lassen sich keine Hinweise für eine organische Papillenstenose finden, kann ein über die ERCP eingeführter Druckwandler gelegentlich funktionelle Papillenstörungen nachweisen.
Pathologische Befunde bei Sphinkter-Manometrie:
- > 40 mmHg erhöhter basaler Tonus
- Sphinkterspasmen
- gehäufte phasische Kontraktionen mit und ohne abnorme Fortleitung
- paradoxe Kontraktionen nach Gabe von Cholezystokinin

Therapie

Papillotomie bei
- deutlich erhöhtem Ruhetonus des Sphincter Oddi
- Patienten > 50 Jahre
- eindeutig benignen Stenosen

Bei jüngeren Patienten kann eine Ballondilatation hilfreich sein. Gehäufte oder paradoxe Kontraktionen können mit Substanzen, die zu einer Relaxation der glatten Muskulatur führen (Nitrate, Kalziumantagonisten, Spasmolytika) behandelt werden.

Primär sklerosierende Cholangitis

Auf einen Blick

englisch: primary sclerosing cholangitis
Abkürzung: PSC

Die PSC ist eine chronisch-progressive cholestatische Lebererkrankung mit diffuser Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallenwege. Sie tritt vor allem bei Männern auf und ist häufig mit einer Colitis ulcerosa assoziiert. Die Behandlung besteht in der Gabe von Ursodeoxycholsäure, endoskopischer Dilatation von Gallengangstenosen und schließlich der Lebertransplantation. Die Ursache ist unbekannt, die Histologie gekennzeichnet durch diffuse Entzündung und Fibrose der intra- und extrahepatischen Gallenwege ohne vorhergegangene akute Entzündung. Charakteristisch ist eine dichte, zwiebelschalenartige konzentrische Fibrose um einen atrophischen Gallengang.

Stadieneinteilung (Mayo-Klinik)

Stadium I	portale Hepatitis mit Degeneration der Gallengangepithelien
Stadium II	periportale Fibrose mit oder ohne periportale Hepatitis
Stadium III	septale Fibrose mit Brückennekrosen
Stadium IV	biliäre Zirrhose

Grundlagen

Epidemiologie

Die Erkrankung ist mit einer Prävalenz von 1–7 : 100000 selten; betroffen sind vor allem Männer im mittleren Alter. Charakteristisch ist eine Assoziation zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (ca. 75 % der Fälle), überwiegend Colitis ulcerosa, Morbus Crohn 13 %.

Ätiopathogenese

Wegen der gehäuft auftretenden Kombination mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen werden portalvenös verbreitete Bakterien oder ihre Toxine als pathogenetisch auslösend vermutet. Der Nachweis dafür konnte allerdings bisher weder in der Vena portae noch im Lebergewebe erbracht werden.
Für eine Immunpathogenese sprechen nicht nur gehäuftes familiäres Auftreten und die Häufigkeit immunologischer Kennzeichen (Haplotypen HLA-B8, -DR3, -DRw52 A), sondern auch die Assoziation mit perinukleären antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (p-ANCA), antinukleären Antikörpern (ANA) und Antikörpern gegen glatte Muskulatur (SMA). Weitere assoziierte Autoimmunerkrankungen sind rheumatoide Arthritis, Sjögren- oder CREST-Syndrom oder Autoimmun-Hypothyreose.
5 % der Colitis-ulcerosa-Patienten haben eine PSC, jeder 5. PSC-Patient eine autoimmune Arthritis oder Thyreoiditis.

Klinisches Bild und Diagnostik

PSC und Colitis ulcerosa treten zeitlich unabhängig voneinander auf, die PSC kann einer Colitis um Jahre vorausgehen. Bei ⅔ der PSC-Patienten findet man eine Colitis ulcerosa unterschiedlichen Schweregrades.

Symptomatik

Viele Patienten bleiben asymptomatisch. Initial treten auf:
- häufig Juckreiz (⅔)
- Müdigkeit (50 %)
- Ikterus (⅓)
- zusätzlich Fieber und Hyperpigmentation.

Diagnostisches Vorgehen

Die Leber ist bei der Hälfte, die Milz bei ¼ der Patienten vergrößert. AP und γ-GT sind erhöht. Die Diagnose wird durch die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC) gesichert (perlenschnurartige Veränderungen vor allem der mittleren Gallengänge, s. Abb. 3.159). Die Leberbiopsie ist zur Definition des Krankheitsstadiums erforderlich.



Abb. 3.159 Primär sklerosierende Cholangitis; typische perlschnurartige Veränderungen der mittleren Gallengänge (endoskopische retrograde Cholangiographie, ERC)

Differentialdiagnose primär sklerosierende Cholangitis

- sekundäre entzündliche Veränderungen der Gallenwege
- primär biliäre Zirrhose

Therapie

Die Behandlung richtet sich nach der Grunderkrankung.

Symptomatische Behandlung

Juckreiz: Ionenaustauscher (Colestyramin oder Colestipol) oder Opiat-Antagonisten wie Naloxon.
Steatorrhoe: mittelkettige Triglyzeride (MTC) und Substitution der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K
Cholangitis-Prophylaxe bei ausgeprägten Gallengangveränderungen: Ciprofloxazin, Amoxicillin oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol

Operative Behandlung

Operative Eingriffe an den Gallenwegen werden nur ungern durchgeführt, da sie die später erforderliche Lebertransplantation beeinträchtigen können. Die komplette Kolektomie, die bei langem Verlauf der Colitis ulcerosa erforderlich werden kann, hat keinen Einfluß auf den weiteren Verlauf der PSC.
Schwerwiegende Gallengangstenosen können endoskopisch durch Ballondilatation beseitigt werden.

Lebertransplantation

Die einzige Heilungsoption ist die Lebertransplantation mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 70%; die Indikation zur Transplantation sollte wegen des Risikos von Gallengangkarzinomen (10—20%) frühzeitig gestellt werden.

Weitere therapeutische Möglichkeiten

Nach enttäuschenden Studien mit entzündungshemmenden und immunsuppressiven Substanzen (D-Penicillamin, Kortikosteroide, Kolchizin, Chlorambucil, Azathioprin, Ciclosporin A, Methotrexat) wird seit einigen Jahren Ursodeoxycholsäure (UDCA) eingesetzt, eine Behandlungsform, die sich bei der primär biliären Zirrhose (PBC) weitgehend etabliert hat. Unter UDCA verbessern sich die Cholestaseparameter deutlich; eine Verlangsamung der Progression ist aber bisher fraglich (Ergebnis einer Einzelstudie mit > 100 Patienten).

Verlauf und Prognose

Die PSC ist eine Erkrankung, die für den Betroffenen eine deutliche Reduzierung der Lebenserwartung bedeutet. Bei asymptomatischen Patienten dürfte die mediane Überlebensrate bei etwa zehn Jahren und die der symptomatischen Patienten bei etwa 7,5 Jahren liegen. Die Prognose nach Lebertransplantation ist schlechter als bei der PBC, bedingt durch postoperative septische Komplikationen und das Auftreten von Gallengang- oder Dickdarmkarzinomen.

Tumoren der Gallenblase und der Gallenwege

englisch: gallbladder and bile duct tumors

Gutartige Tumoren sind in der Regel Zufallsbefunde, bösartige Tumoren der Gallenblase und der Gallenwege sind überwiegend Adenokarzinome mit einer schlechten Prognose. Eine Ausnahme sind die eigentlichen Papillenkarzinome, die, rechtzeitig entdeckt, häufig kurativ operiert werden können.

Benigne Tumoren

Gutartige Tumoren sind sehr selten und werden meist sonographisch oder intraoperativ als Zufallsbefunde entdeckt (0,3–1% aller Cholezystektomien). Von den gutartigen Tumoren sind entzündliche Polypen, Hyperplasien (Adenomyomatose) und Cholesterinpolypen abzugrenzen, die in bis zu 80% aller operierten Gallenblasen gefunden werden und aus mit Cholesterinestern beladenen hypertrophierten Villi bestehen. Auch diese werden häufig sonographisch als wandständige konkrementverdächtige Strukturen gefunden, die aber im Gegensatz zu Gallensteinen fixiert sind. Während Ultraschallkontrollen dieser in der Regel multiplen und sehr kleinen (< 5 mm) Tumoren bis zum Ausschluß der Wachstumstendenz ausreichen, sollten Tumoren > 5 mm Durchmesser operativ entfernt werden, da sonst keine sichere histologische Beurteilung möglich ist.
Gutartige Tumoren der extrahepatischen Gallenwege können die Ursache von Cholestase und Cholangitis sein, werden jedoch nur selten präoperativ klinisch auffällig. Eine Resektion ist in der Regel kurativ, Papillome können gelegentlich maligne entarten.

Maligne Tumoren

Epidemiologie

Die Häufigkeit von Gallenblasenkarzinomen wird mit 0,5–1,2% aller Gallenblasenoperationen angegeben (etwa doppelt so häufig wie Karzinome der extrahepatischen Gallenwege). Während sich Gallenblasenkarzinome zu 70–80% bei Frauen finden, sind Männer etwas häufiger von Gallengangkarzinomen befallen. Diese liegen zu 3/5 im oberen und zu je 1/5 im mittleren und unteren Drittel des Ductus choledochus. Beide Karzinome treten vor allem nach dem 60. Lebensjahr auf.

Ätiopathogenese

Unter den malignen Tumoren der Gallenblase und der extrahepatischen Gallenwege überwiegen die (schleimbildenden) Adenokarzinome.
Die Bedeutung von Gallensteinen als Risikofaktor ist umstritten, obwohl sich in 1/3–2/3 aller Karzinome Gallensteine finden. Während man früher eine mechanische Reizung der Gallenblasenwand durch Konkremente als auslösenden karzinogenen Faktor diskutierte, sprechen neuere prospektive Daten eher dafür, daß das Karzinom die Gallensteinbildung begünstigt; eine Gallensteinbehandlung als „Krebsvorsorge" ist damit nicht gerechtfertigt. Ausnahme ist die Porzellan-

gallenblase, für die eine 20% höhere Karzinominzidenz angegeben wird. Zystische Fehlbildungen der Gallengänge wie bei dem Caroli-Syndrom gehen mit einer erhöhten Karzinominzidenz einher.
Bei den Karzinomen der Gallenwege handelt es sich um polypös oder szirrhös wachsende Tumoren, die die Gallenwege durch Einwachsen oder Wandverdickungen verschließen. Schon sehr kleine Tumoren können zu einem schweren Ikterus und Cholestase führen. Gallenwegstumoren finden sich häufiger bei Colitis ulcerosa mit und ohne der assoziierten primär sklerosierender Cholangitis (PSC). In Asien ist der Befall der Gallenwege mit Clonorchis sinensis für Gallengangkarzinome mitverantwortlich.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

80% der Patienten geben einen Druckschmerz im rechten Oberbauch an; jeder 2. Patient hat eine Gelbsucht und einen tastbaren Tumor. Das Courvoisier-Zeichen (schmerzlos tastbare, prallgefüllte Gallenblase) ist in der Hälfte der Fälle bei papillennahem Tumorverschluß der ableitenden Gallenwege positiv, dazu kommen fast immer ausgeprägter Ikterus, Juckreiz und Stuhlentfärbung sowie Gewichtsverlust, Inappetenz und Zeichen der Malabsorption (Steatorrhoe).

Diagnostisches Vorgehen

Gallenblasenkarzinome zeigen initial keine laborchemischen Auffälligkeiten, bei Gallenwegskarzinomen sind γ-GT



Abb. 3.160 Tumor in der Leberpforte (sog. Klatskin-Tumor, endoskopische retrograde Cholangiographie, ERC)

und AP sowie Bilirubin erhöht, der Quick-Wert erniedrigt. Bezüglich der Ausdehnung des Tumors liefern CT und NMR bessere Informationen als die Sonographie. Die Diagnose wird aber durch die ERCP mit der Möglichkeit der Entnahme von Material für die histologische oder zytologische Untersuchung gestellt.

Sonderformen

„Klatskin-Tumor" an der Gabelung des Ductus hepaticus im Bereich der Leberpforte (s. Abb. 3.160) und sog. Papillentumoren, die auch vom Pankreas oder dem Duodenum ausgehen können. Papillenkarzinome führen häufig zu Blutungen („Hämobilie"), Pankreatitis und Cholangitis.

Differentialdiagnose Tumoren der Gallenblase und der Gallenwege

- cholestatischer Ikterus
  Ultraschall: Gallenblasenkonkremente bzw. Erweiterung der extrahepatischen Gallenwege
- Cholezystitis bei Cholezystolithiasis
  Klärung: Cholezystektomie
- primäres Leberzellkarzinom
- Lebermetastasen
- Pankreastumoren

Die Dignität entzündlicher Wandveränderungen und Strikturen, vor allem bei der PSC, stellt häufig ein großes differentialdiagnostisches Problem dar.

Therapie

Gallenblasenkarzinome werden in der Regel erst sehr spät diagnostiziert. Der Tumor ist dann bereits in die Leber eingewachsen und läßt nur noch eine palliative Operation zu (Anlage einer biliodigestiven Anastomose). Auch bei Gallenwegskarzinomen kommen in der Regel nur palliative, überwiegend nichtoperative Maßnahmen in Betracht (retrogradendoskopische Stenteinlage, perkutane transhepatische Cholangiodrainage, PTCD).
Radio- oder Chemotherapie haben bei Gallenblasen- und Gallenwegskarzinomen keine Bedeutung; möglicherweise führt eine interne Bestrahlung zu einer Verzögerung der Tumorausbreitung bzw. der Rezidive.

Verlauf und Prognose

Auch nach Operation nur 10–20% 1-Jahres-Überlebensrate; bei Gallenwegskarzinomen wegen langsamerer Wachstums- und Metastasierungstendenz etwas besser.

SERVICE Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege

Literatur

Cholelithiasis

Matern S: Cholelithiasis. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg): Hepatologie. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München (1995) 565–596

Sherlock S, Dooley J: Diseases of the Liver and the Biliary System. 10. Aufl. Blackwell, London 1997

Entzündungen

Matern S: Cholezystits, Cholangitis. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg): Hepatologie. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München (1995) 597–612

Papillenstenose

Matern S, Röher HD, Heise J: Abflußstörungen im Gallengangssystem. In: Bünte H, Domschke W, Meinertz T, Reinhard D, Tölle R, Wilmanns W: Therapiehandbuch. Urban & Schwarzenberg, München (1994) H10-1–H10-13

Primär sklerosierende Cholangitis

Rasenack J, Gerok W: Primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis und Syndrome mit Schwund der Gallengänge. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg): Hepatologie. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München (1995) 426–446

Tumoren der Gallenblase und der Gallenwege

Blum HE: Tumoren der Leber und des biliären Systems. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg): Hepatologie. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München (1995) 635–650

Keywords

bile duct tumor, biliary system, carcinoma of the papilla of Vater, cholangitis, cholecystitis, cholelithiasis, gall bladder, gall bladder carcinoma, primary sclerosing cholangitis, stenosis of the papilla of Vater

Ansprechpartner

Falk Foundation e.V., Leineweberstraße 5, Postf. 6529, 79041 Freiburg i. Br., Tel 0761/130340, Fax 0761/1303421

Patientenliteratur

Eisenburg J: Gallestau–was tun? Ein Wegweiser für Patienten. Falk Foundation e.V., Leineweberstraße 5, Postf. 6529, 79041 Freiburg i. Br., Tel 0761/130340, Fax 0761/1303459

Durch Gallestau bedingte Krankheitsbilder, Beschwerden sowie Behandlungsmöglichkeiten werden anschaulich und leicht verständlich erklärt.

Sackmann M: Was Sie über Gallensteinbehandlung wissen sollten. Falk Foundation e.V., Leineweberstraße 5, Postf. 6529, 79041 Freiburg i. Br., Tel 0761/130340, Fax 0761/1303459

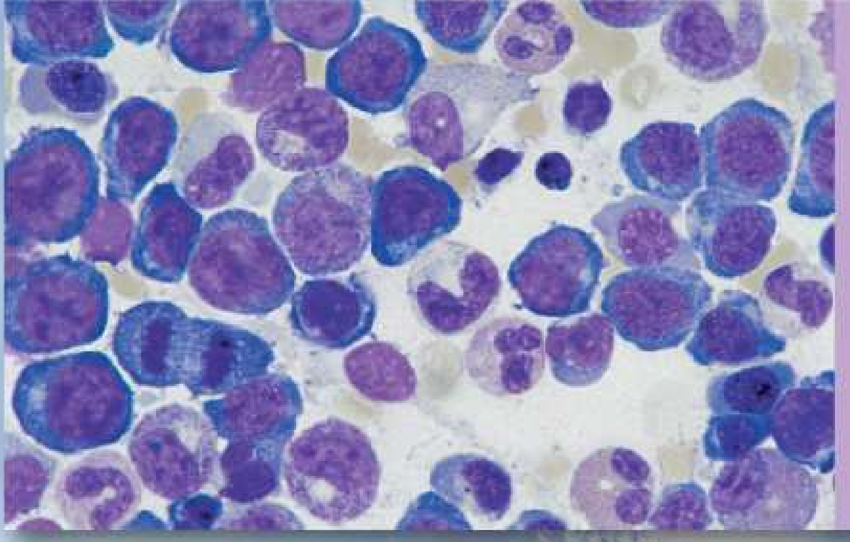
Entstehung, Behandlung und Verhaltensweise bei Gallensteinerkrankungen.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Kahn T: Leber, Galle, Pankreas. Klinisch-radiologische Diagnostik und interventionelle Eingriffe. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-100921-7

Kremer K, Lierse W, Platzer W: Atlas of Operative Surgery. Gallbladder, Bile duct, Pancreas. Anatomy, Indications, Techniques, Complications. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-775201-9

4 Hämatologie Internistische Onkologie



INHALTS-ÜBERSICHT

Hämatologie

4.1 Hämatopoese . . . 813
Mathias Freund
Service: Hämatopoese . . . 816

4.2 Hämatologische Diagnostik . . . 817
Winfried Gassmann
Knochenmark . . . 817
Service: Hämatologische Diagnostik . . . 826

4.3 Anämien . . . 827
Martin Burk und Wolfgang Schneider
Differentialdiagnostischer Zugang zu Anämien . . . 828

4.3.1 Eisenmangelanämien . . . 830
Eisenmangel und Eisenmangelanämie . . . 831

4.3.2 Anämie bei chronischen Erkrankungen . . . 834
Anämie bei chronischer Entzündung . . . 834
Anämie bei weiteren chronischen Erkrankungen . . . 835
Renale Anämie . . . 835
Anämie bei Endokrinopathien . . . 835
Hypersplenismus . . . 836
Anämie bei Lebererkrankungen und Alkoholismus . . . 836

4.3.3 Blutungsanämien . . . 836
Akute Blutungsanämie . . . 836
Chronische Blutungsanämie . . . 837

4.3.4 Hämolytische Anämien – Grundlagen . . . 837

4.3.5 Erworbene hämolytische Anämien . . . 839
Immunhämolyse . . . 839
Autoimmunhämolytische Anämien . . . 839
Medikamentös induzierte hämolytische Anämien . . . 840
Mikroangiopathische Hämolyse . . . 840
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/Hämolytisch-urämisches Syndrom . . . 841
Infektiös-toxische Hämolyse . . . 841
Malaria . . . 841
Mechanische Hämolysen . . . 841

4.3.6 Angeborene hämolytische Anämien . . . 842
Membrandefekte . . . 842
Hereditäre Sphärozytose . . . 842
Enzymmangel . . . 843
Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel . . . 843
Pyruvatkinasemangel . . . 843
Hämoglobinopathien . . . 844
Sichelzell-Erkrankungen . . . 844
Sichelzellanämie . . . 844
Thalassämien . . . 844

4.3.7 Megaloblastäre Anämien . . . 846
Krankheitsbilder mit Kobalaminmangel . . . 847
Perniziöse Anämie . . . 847
Krankheitsbilder mit Folsäuremangel . . . 849
Megaloblastäre Anämien ohne Kobalamin- und Folsäuremangel . . . 849
Service: Anämien . . . 850

4.4 Aplastische Anämie . . . 851
Norbert Frickhofen
Service: Aplastische Anämie . . . 855

4.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie . . . 856
Norbert Frickhofen
Service: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie . . . 858

4.6 Myelodysplastische Syndrome . . . 859
Arnold Ganser
Service: Myelodysplastische Syndrome . . . 864

4.7 Akute myeloische Leukämie . . . 865
Thomas Büchner
Service: Akute myeloische Leukämie . . . 870

4.8 Akute lymphatische Leukämie . . . 871
Nicola Gökbuget und Dieter Hoelzer
Service: Akute lymphatische Leukämie . . . 880

4.9 Myeloproliferative Erkrankungen . . . 881
Zugang zu myeloproliferativen Erkrankungen . . . 881
Norbert Niederle und Bernd Weidmann

4.9.1 Chronische myeloische Leukämie . . . 883
Rüdiger Hehlmann und Andreas Hochhaus

4.9.2 Polycythaemia rubra vera . . . 889
Norbert Niederle und Bernd Weidmann

4.9.3 Essentielle Thrombozythämie . . . 891
Norbert Niederle und Bernd Weidmann

4.9.4 **Idiopathische Myelofibrose** 894
Norbert Niederle und Bernd Weidmann

Service: Myeloproliferative Erkrankungen 896

4.10 **Non-Hodgkin-Lymphome** 897
Peter Meusers und Günter Brittinger

Zugang zu Non-Hodgkin-Lymphomen 897

4.10.1 **Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome** . . . 906

Haarzell-Leukämie 906

Zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom 907

Mantelzell-Lymphom 909

4.10.2 **Hochmaligne periphere Lymphome vom B-, T- und Null-Zell-Typ** 911

Zentroblastisches (CB) Lymphom, immunoblastisches (IB) Lymphom vom T- und B-Zell-Typ, großzellig anaplastisches (GA) Ki-1-CD30-positives Lymphom vom B-, T- und Null-Zell-Typ 911

Großzelliges sklerosierendes B-Zell-Lymphom des Mediastinums 913

4.10.3 **Hochmaligne (sehr aggressive) NHL mit besonders ungünstiger Prognose** 914

Lymphoblastisches Lymphom vom B- und T-Zell-Typ 914

Burkitt- und Burkitt-ähnliche Lymphome 915

Adulte(s) T-Zell-Lymphom/Leukämie 916

4.10.4 **Unspezifizierte periphere T-Zell-Lymphome** . 917

Lymphoepitheloides (Lennert-)Lymphom, T-Zonen-Lymphom, kleinzelliges und mittelgroßzelliges bis großzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom 917

Subkutanes pannikulitisches T-Zell-Lymphom . . 918

Hepatolienales γ-δ-T-Zell-Lymphom 918

4.10.5 **Spezifizierte periphere T-Zell-Lymphome** 918

Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom 918

Angiozentrisches Lymphom 919

Service: Non-Hodgkin-Lymphome 919

4.11 **Chronische lymphatische Leukämie** 920
Wolfgang Knauf und Eckhard Thiel

Service: Chronische lymphatische Leukämie 924

4.12 **Multiples Myelom** 925
Dietrich Peest

Service: Multiples Myelom 931

4.13 **Morbus Hodgkin** 932
Jürgen Wolf und Volker Diehl

Service: Morbus Hodgkin 937

4.14 **Supportive Therapie in der Hämatologie** 938
Georg Maschmeyer

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Infektionen 938

Substitution von Blut und Blutprodukten 942

Psycho-onkologische Betreuung 943

Service: Supportive Therapie in der Hämatologie 944

4.15 **Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation** 945
Hartmut Link

Service: Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation 954

4.16 **Kongenitale Thrombozytopathien** 955
Erhard Hiller

Service: Kongenitale Thrombozytopathien 957

4.17 **Idiopathische thrombozytopenische Purpura** 958
Erhard Hiller

Service: Idiopathische thrombozytopenische Purpura 959

4.18 **Kongenitale plasmatische Gerinnungsdefekte und Gerinnungsdefekte durch erworbene Hemmkörper** 960
Valentin Borcea und Peter Nawroth

von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 965

Hämophilie A und B 967

Service: Kongenitale plasmatische Gerinnungsdefekte und Gerinnungsdefekte durch erworbene Hemmkörper 969

4.19 **Übergerinnbarkeit und thrombophile Diathesen** 970
Olaf Anders und Mathias Freund

Grundlagen 970

Übergerinnbarkeit 972

Thrombose und Thrombophilie 973

Service: Übergerinnbarkeit und thrombophile Diathesen 976

4.20 Fibrinolyse und fibrinolytische Therapie 977
Olaf Anders

Service: Fibrinolyse und fibrinolytische Therapie 981

4.21 Hämatologische Notfälle 982
Hartmut Link

Hyperkalzämie 982

Tumorlysesyndrom 984

Uratnephropathie 984

Obere Einflußstauung 985

Spinale Raumforderung und Rückenmarkkompression 986

Zerebrale Metastasen und Meningeosis carcinomatosa oder leucaemica 987

Disseminierte intravasale Gerinnung und Verbrauchskoagulopathie 988

Service: Hämatologische Notfälle 989

Internistische Onkologie (Auswahl)

4.22 Mammakarzinom 990
Kurt Possinger

Inflammatorisches Mammakarzinom 999

Service: Mammakarzinom 999

4.23 Maligne Keimzelltumoren bei Männern 1000
Hans-Joachim Schmoll

Service: Maligne Keimzelltumoren bei Männern 1007

4.24 Weichteilsarkome und osteogene Sarkome . . 1008
Jochen Schütte

Weichteilsarkome 1009

Osteosarkome 1012

Service: Weichteilsarkome und osteogene Sarkome 1013

4.25 Malignes Melanom 1014
Ulrich Keilholz und Carmen Scheibenbogen

Service: Malignes Melanom 1018

4.26 Nierenzellkarzinom 1019
W.E. Aulitzky und Christoph Huber

Service: Nierenzellkarzinom 1021

4.27 Tumormetastasen bei unbekanntem Primärtumor 1022
Carsten Bokemeyer

Service: Tumormetastasen bei unbekanntem Primärtumor 1026

Service: Internistische Onkologie 1027

Hämatologie

4.1 Hämatopoese

Mathias Freund

Die Hämatopoese ist das wohl am besten untersuchte Zellsystem des menschlichen Körpers. Durch die begrenzte Lebensdauer der peripheren Blutzellen besteht die Notwendigkeit zur ständigen Regeneration. Bereits früh wurde auf Grund von experimentellen Befunden und grundsätzlichen Beobachtungen ein Modell für Regeneration und Differenzierung der Hämatopoese entwickelt.

Physiologie

Es wird zwischen Stammzellen, Progenitoren und reifen Zellen unterschieden (s. Abb. 4.1). Omnipotente Stammzellen sind in der Lage, sich durch Teilung selbst zu reduplizieren. Auf diese Weise wird der Stammzellpool aufrechterhalten. Durch Experimente mit wiederholter Knochenmarktransplantation im Mausmodell ist klar geworden, daß die Selbstreduplikationsfähigkeit der Stammzellen nicht unbegrenzt ist (etwa 50x). Dabei spielt wahrscheinlich der Verlust von Telomersequenzen bei jeder Zellteilung eine Rolle. Maligne entartete Zellen überwinden diese Barriere durch die Neusynthese von Telomersequenzen durch Telomerase.
Da der Stammzellpool nur eine geringe Anzahl von Zellen umfaßt, ist das Progenitorkompartiment zur Zellamplifikation auf dem Weg zur Ausreifung der Zellen erforderlich. Die genauen Mechnismen der Differenzierung sind Gegenstand einiger Diskussionen gewesen.
Ursprünglich herrschte ein deterministisches Bild der Differenzierung vor: Danach würde die Differenzierung der Zellen durch linienspezifische Zytokine (Granulozyten Kolonie-stimulierender Faktor - G-CSF, Makrophagen Kolonie-stimulierender Faktor - M-CSF, Erythropoietin, Thrombopoietin, Interleukin-5 usw.) induziert und gelenkt. Neuere Befunde legen ein stochastisches Modell der Differenzierung nahe (s. Service, Literatur). Danach findet die Differenzierung durch zufällige asymmetrische Teilungen auf Stammzell- und/oder Progenitorebene statt. Dabei werden für die verschiedenen Linien Zellen im Überschuß produziert. Ohne Kontakt mit Zytokinen fallen diese Zellen dem programmierten Zelltod (Apoptose) anheim. Die Präsenz von linienspezifischen Zytokinen sorgt auf diese Weise für die Ausreifung von mehr oder weniger Zellen der entsprechenden Linie.
Ähnliche Mechanismen der Selektion, hier allerdings durch den Kontakt zu Antigen, sind bei der Entwicklung von T- und B-Zellen bekannt. Im Bereich der Lymphopoese ist im Gegensatz zur Myelopoese eine Reaktivierung reifer Zellen mit nachfolgender Amplifikation möglich (s. Abb. 4.1).

Hämatopoese und maligne Entartung

Konsequenterweise können Lymphome im Gegensatz zu myeloischen Neoplasien nicht nur stammzellnah sondern auch peripher entstehen.
Zunehmend werden somatische genetische Aberrationen als Grundlage von hämatologischen Neoplasien erkannt. Erstes klassisches Beispiel war die Philadelphia-Translokation t(9;22)(q34.1;q11.2) bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) oder der akuten lymphatischen Leukämie. Heute ist klar, daß die Mehrzahl der hämatologischen Neoplasien nicht durch ein einzelnes Ereignis auf Stammzellebene entsteht, sondern über mehrere Stufen mit schrittweiser Mutation von Genen mit essentieller Bedeutung für Proliferation oder Apoptose. Vielfach ist der Prozeß der schrittweise höheren Malignisierung schicksalsbegrenzend für die Patienten. Dies zeigt sich eindrucksvoll am Beispiel der CML.

Diagnostischer Zugang zur Hämatopoese

Blutbild

Die Untersuchung des Blutbilds bietet den wichtigsten Einstieg für die Diagnose von Erkrankungen des blutbildenden Systems. Die Blutentnahme erfolgt in EDTA-Röhrchen. Die wichtigsten Globalparameter des peripheren Blutbilds sind die Leukozytenzahl, Hb, Erythrozytenzahl, Thrombozytenzahl. Weitere wesentliche Parameter sind Differentialblutbild, Erythrozytenindizes und Retikulozytenzahl. Werte siehe Tabelle 4.1.

Leukozyten: Die maschinelle Zellzählung erfaßt sämtliche kernhaltigen Zellen des peripheren Blutes, neben Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten also auch kernhaltige rote Vorstufen oder atypische kernhaltige Zellen. Für die Leukozytenzahl muß die eventuelle Zahl der roten Vorstufen subtrahiert werden.

Differentialblutbild: Die umfassende Beurteilung des weißen Blutbildes setzt daher neben einer Zählung der kernhaltigen Zellen auch eine Bestimmung des Differentialblutbildes voraus. Die Bestimmung des Differentialblutbilds wird von vielen automatischen Blutzellzählgeräten angeboten. Diese beruht je nach Gerätetyp auf Eigenschaften der Leitfähigkeit, der Oberflächengranularität, der Größe oder auf zytochemischen Eigenschaften. Differenzierung aufgrund von Bildanalyse ist aufwendig und wenig verbreitet. Die automatische Blutzelldifferenzierung ist nur als Anhalt für normale oder reaktiv veränderte Blutbilder geeignet. Pathologische Blutbilder müssen mikroskopisch differenziert werden.

Tab. 4.1 **Blutbild (Referenzwerte nach Wintrobe)**

	Männer	Frauen
Hämoglobin	13–18 g/dl	12–16 g/dl
Erythrozytenzahl	4,4–5,9 x 10^6/μl	3,8–5,2 x 10^6/μl
Leukozytenzahl	3,8–10,6 x 10^3/μl	3,6–11,0 x 10^3/μl
MCV	80–100fl	80–100fl
MCH	26–34 g/dl	26–34 g/dl
Thrombozytenzahl	150–440 x 10^3/μl	150–440 x 10^3/μl
Retikulozytenzahl	0,8–2,5 % 18000–158000/μl	0,8–4,0 % 18000–158000/μl

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

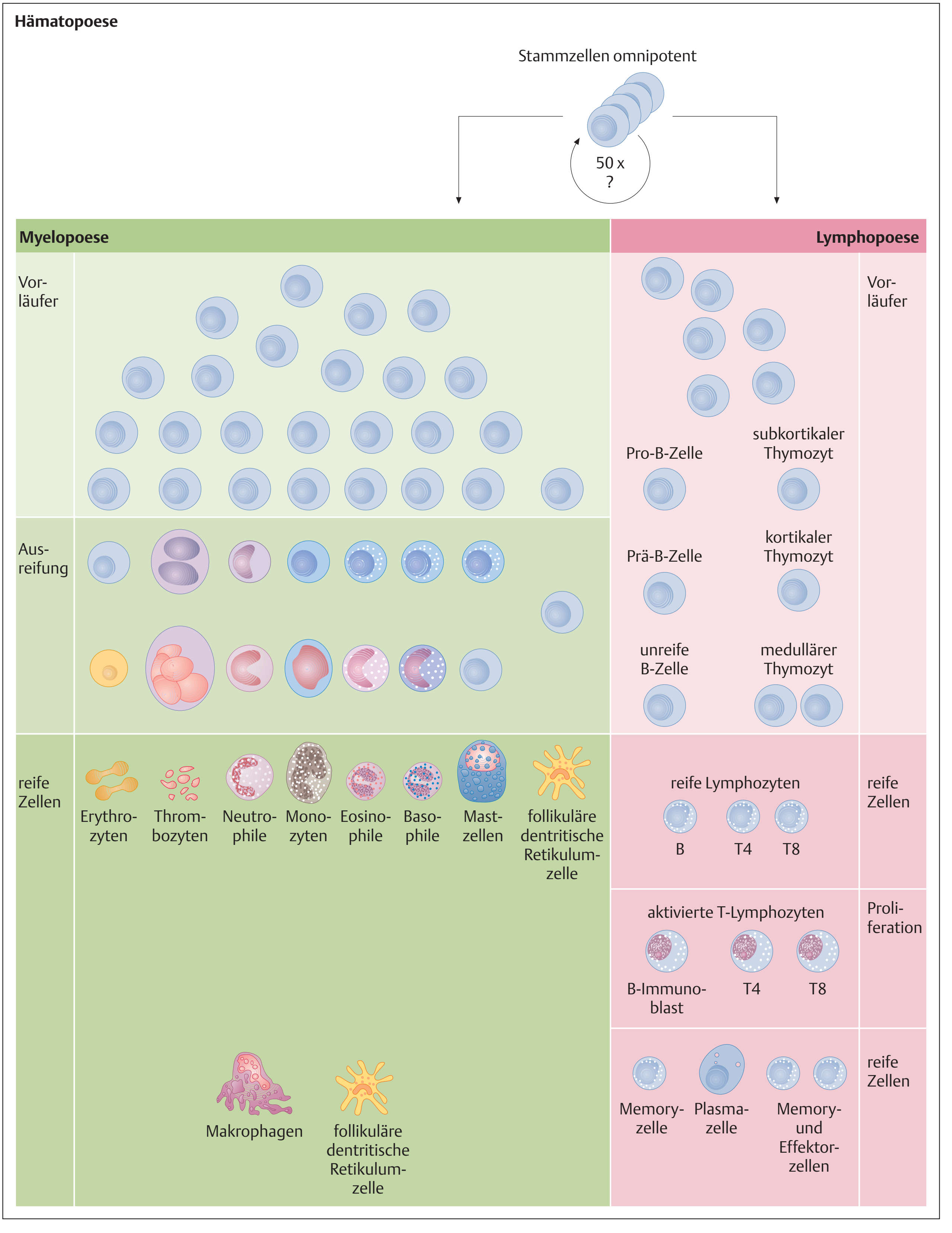


Abb. 4.1 Hämatopoese

Hämoglobinkonzentration: Die Empfehlung des ICSH (International Comitee for Standardisation in Haematology) für die Dimension der Hämoglobinkonzentration ist die Angabe in mmol/l. In den meisten Labors wird das Hb dennoch g/dl oder g/l angegeben.
Umrechnungsformel:
Wert in mmol/l x 1,611 ≅ Wert in g/dl
Wert in g/dl x 0,6206 ⩾ Wert in mmol/dl.

Erythrozytenindices: Die Erythrozytenindices werden auf Grund der Erythrozytenzählung und der Hb-Messung von den modernen Analysegeräten errechnet. Das mittlere korpuskuläre Hämoglobin (MCH) ist der rechnerische Mittelwert für den Hämoglobingehalt der Einzelerythrozyten. Berechnet wird das MCH (in pg) nach der Formel:
Hb (g/dl) x 10 ÷ Erythrozyten (in $10^6/\mu l$)
Anämien werden entsprechend dem MCH als normochrom, hypochrom (bei vermindertem MCH) und hyperchrom (bei erhöhtem MCH) eingeteilt.
Das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) ist der rechnerische Durchschnittswert des Volumens der Einzelerythrozyten. Es wird berechnet nach der Formel:
MCV (fl) = Hämatokrit (%) x 10 ÷ Erythrozyten (in $10^6/\mu l$) Anämien werden entsprechend den Werten des MCV als normozytär, mikrozytär (vermindertes MCV) oder makrozytär (erhöhtes MCV) bezeichnet.
Die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) gibt die Masse von Hämoglobin in 100 ml gepackten Erythrozyten (g/dl) an. Dieser Rechenwert ist für die praktische Diagnostik unwichtig.

Retikulozyten: Frisch aus dem Knochenmark in die periphere Blutbahn übergetretene Erythrozyten tragen noch für etwa einen Tag Reste von RNS, die sich in der panoptischen Färbung nach Pappenheim als bläulicher Farbstich darstellt (polychromatische Erythrozyten; Polychromasie). Durch Supravitalfärbung können diese Erythrozyten als Retikulozyten dargestellt werden. Ihre Bestimmung wird mit unterschiedlicher Zuverlässigkeit auch durch Blutzellzählgeräte angeboten. Die Angabe dieses Retikulozytenwerts erfolgt im deutschen Sprachraum in Promille (‰), im angloamerikanischen Sprachraum dagegen üblicherweise in Prozent (%). Die Retikulozytenzahl gestattet eine Abschätzung der Erythrozytenneubildung. Für diese Abschätzung ist die absolute Retikulozytenzahl (pro µl Blut) maßgebend (= Erythrozytenzahl/µl x Retikulozyten (‰) dividiert durch 1000).

Thrombozyten: Moderne Blutzellzählgeräte liefern auch die Thrombozytenzahl. Eine mikroskopische Zählung ist nur bei definierten Problemen notwendig. Aggregation der Thrombozyten tritt in seltenen Fällen bei hämatologisch Gesunden auf, wenn wie üblich EDTA zur Antikoagulation verwendet wird. Die dadurch bedingte „EDTA-Pseudothrombozytopenie“ stellt lediglich ein Laborphänomen dar und hat keinerlei klinische Bedeutung. Nach Verwendung eines anderen Antikoagulans (Heparin, Zitrat) ergeben sich Normwerte.

Knochenmark

Die zytologische und histologische Untersuchung des Knochenmarks hat zentrale Bedeutung für die Diagnostik von Erkrankungen des blutbildenden Systems. Für die Knochenmarkbiopsie ist die Technik nach Jamshidi (s. Service, Literatur) heute die Norm.
Die Vorteile der Knochenmarkzytologie durch Aspiration liegen in ihrer leichten Durchführbarkeit, in der hervorragenden und raschen Beurteilbarkeit der Zellmorphologie und in der Möglichkeit zur Durchführung von zytochemischen und immunologisch-zytologischen Untersuchungen.
Demgegenüber erlaubt die Knochenmarkhistologie durch Biopsie eine genaue Beurteilung der Architektur des Knochenmarks, seiner Zellularität, der Verteilung der Zellelemente in den Markräumen. Zusätzlich können Veränderungen am Knochen selbst beurteilt werden.

Immunphänotypisierung

Durch die Entwicklung der monoklonalen Antikörper wurde eine Zelltypisierung durch Charakterisierung von definierten Oberflächenstrukturen möglich. Wichtigste Konsequenzen sind neue Möglichkeiten zur Liniendifferenzierung und zur Identifizierung von Vorläuferzellen in Myelopoese und Lymphopoese. Die Immunphänotypisierung kann aus EDTA-Blut oder Knochenmark oder Blut mit Heparin, sowie in eingeschränktem Maße auf Ausstrichen und histologischen Schnitten erfolgen. Auf die immunologische Klassifizierung von Leukämien und Lymphomen wird in den jeweiligen Kapiteln eingegangen.

Zytogenetik

Eine große Zahl von spezifischen chromosomalen Aberrationen ist bei hämatologischen Systemerkrankungen bekannt. Der Nachweis erfolgt durch Kultivation der Zellen, Arretierung der Metaphasen und Präparation der Chromosomen mit Banding-Technik. Wesentliche Voraussetzung für ein Ergebnis ist eine gute Kultivierbarkeit der Zellen und damit die Viabilität. Es sollte Knochenmark mit konservierungsmittelfreiem Heparin (100 E/ml) verwendet werden. Die Zeit für den Transport darf 24 Stunden nicht überschreiten.

Molekularbiologische Methoden

Die Bedeutung molekularbiologischer Methoden hat stark zugenommen. Sie liegt in der raschen, extrem sensitiven und spezifischen Nachweismöglichkeit spezifischer Veränderungen auf DNA- und RNA-Ebene. Sie können in der Primärdiagnostik zur Identifikation von spezifischen Aberrationen und Rearrangements eingesetzt werden. Ein weiteres Gebiet ist der Nachweis minimal residualer Erkrankung nach Therapie oder in Stammzellpräparaten. Die Sensitivität liegt etwa zwischen 0,01 und 0,001 %. Die Notwendigkeit zur umfassenden Methodenkontrolle beschränkt ihre Anwendung auf spezialisierte Einrichtungen.

SERVICE Hämatopoese

Literatur

Ogawa M: Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. Blood 81 (1993) 2844–2853

Jamshidi K, Swaim WR: Bone marrow biopsy with unaltered architecture: a new biopsy device. J Lab Clin Med 77 (1971) 335–342

Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR et al.: Clinical Hematology. 8 th ed. Lea and Febiger, Philadelphia 1981

4.2 Hämatologische Diagnostik

Winfried Gassmann

Knochenmark

Der Knochenmarkdiagnostik kommt im Rahmen der Hämatologie eine ganz besondere Bedeutung zu, weil das Knochenmark, von wenigen Ausnahmen abgesehen, Produktionsort aller Zellen ist, die im Blut zirkulieren. Ausgangspunkt der Knochenmarkdiagnostik sind normalerweise entweder die zytologische Untersuchungen eines Knochenmarkaspirats oder die histologische Aufarbeitung eines entsprechenden Biopsiezylinders. Die zytologische Untersuchung ist immer dann vorteilhaft, wenn es auf bestimmte Merkmale der Einzelzelle ankommt. Die histologische Aufarbeitung hat ihre Stärken zur Identifizierung herdförmiger Veränderungen und immer dann, wenn es um Fragen des Zellgehalts sowie einer eventuellen Faservermehrung geht. Oft werden beide Verfahren parallel eingesetzt.
Als Methoden stehen die Knochenmarkaspiration und die Knochenmarkbiopsie zur Verfügung; Technik siehe Plus 4.1.

Zytologische Diagnostik

Die zytologische Untersuchung des Knochenmarks ist die wichtigste hämatologische Spezialuntersuchung und die Basis jeder weiterführenden hämatologischen Diagnostik. Da die Methode eine sehr gute Beurteilung der Einzelzelle zuläßt, ist sie das diagnostische Standardverfahren für alle Störungen der Hämatopoese sowie für alle lymphatischen Erkrankungen mit der Tendenz zur leukämischen Aussaat.
Bei der Auswertung der Befunde geht es primär darum, hämatologische Systemerkrankungen nachzuweisen oder so weit wie möglich auszuschließen. Das Vorgehen ist dem eines Kunstsachverständigen ähnlich, der versucht, ein Bild unbekannter Herkunft einem bestimmten Maler zuzuordnen. Dabei sind quantitative Aspekte, wie zum Beispiel der prozentuale Anteil von Myelozyten oder Promyelozyten,

PLUS

4.1 Knochenmarkuntersuchung

Knochenmarkaspiration
Die Punktion sollte an unbestrahlten Knochen durchgeführt werden; nach einer vorangegangenen Chemotherapie sollte man bis zur vollständigen Regeneration der Blutwerte warten. Eine Sternumpunktion ist nur noch in begründeten Ausnahmefällen indiziert, wenn zum Beispiel die Beckenknochen bestrahlt sind.

Punktion
- Spina iliaca posterior superior
- Crista iliaca 1–2 cm dorsal der Spina iliaca anterior superior
- Tibiakopf bei Kindern unter 5 Jahren

Technik
- Haut und Periost großzügig und großflächig betäuben, da das Periost äußerst schmerzempfindlich ist
- mindestens 10 ml eines Lokalanästhetikums bereithalten
- mit der Nadel nur in bereits betäubtes Gewebe vordringen und dabei die Injektionskanüle auch als Tastinstrument verwenden, um die Oberfläche des zu punktierenden Knochens zu sondieren
- Punktionsnadel unter drehenden Bewegungen senkrecht in das Knochenmark einführen, damit die Nadel weder abrutschen noch in umliegendes Muskel- und Bindegewebe eindringen kann
- beim Durchgang der Punktionsnadel durch das Periost und beim Vorschieben in den Markraum darf der Patient einen leichten bis mittelstarken Druck empfinden
- die Aspiration erfolgt mit einer 20 ml-Spritze, der etwas Zitrat oder EDTA zugesetzt ist
- kein Heparin verwenden, da ein Heparin-versetztes Aspirat bei der Färbung nach Pappenheim nur Artefakte ergibt
- nur sehr kurz, aber sehr kräftig aspirieren
- die Aspiration dem Patienten vorher ankündigen, da der ausgelöste Schmerz sehr heftig ist und anästhetisch nicht verhindert werden kann

Wenn keine immunologische oder zytogenetische Diagnostik vorgesehen ist, sind 1–2 ml Knochenmark für die zytologische und zytochemische Untersuchung ausreichend.
Das Punktat sofort nach Aspiration auf einen Objektträger aufbringen, wobei die Knochenmarkbröckchen ausgestrichen werden müssen und die Ausstrichfahne weit vor dem Ende des Objektträgers enden soll. Die Beurteilung und die Zählung sind nur in den bröckchennahen Bereichen einigermaßen repräsentativ.

Bemerkung
Das Punktat enthält zu viel Blut, wenn das Volumen der Spritze zu klein gewählt und damit der Sog zu gering ist, und/oder, wenn zu zaghaft und zu lange aspiriert wird. Überschüssiges Blut muß mit Tupfern abgesaugt werden.

Hinweise zur Knochenmarkbiopsie
Bei den Biopsienadeln, die üblicherweise zur Punktion verwendet werden, gehen die Markzylinder leicht im Knochen verloren. Deshalb sollte die Punktionsnadel – nach Erreichen der korrekten Punktionstiefe – in leicht gekipptem Zustand gedreht werden, damit die an der Nadelspitze nach innen gebogene Wand den Knochenzylinder abschneidet. Der Biopsiezylinder sollte mindestens 1,5 cm lang sein.
Bei einer zusätzlich notwendigen Aspiration von Knochenmark kann diese im Anschluß an die Biopsie im gleichen betäubten Areal an einer etwas entfernteren Stelle vorgenommen werden.

von untergeordneter Bedeutung, und die Auszählung kernhaltiger Zellen ist nicht der erste, sondern der letzte diagnostische Schritt. Die Methode sollte deshalb auch nicht übertrieben versuchen, reaktive Veränderungen zu beschreiben. Da kein Untersucher bei einem pathologischen Knochenmark in der Lage ist, alle Zellen zu benennen, kann die Addition aller benennbaren Zellen nie 100% ergeben.

Indikation

- Leukopenien oder Thrombopenien
- Polyglobulien, Leukozytosen und Thrombozytosen, die nicht durch ein akutes Ereignis wie beispielsweise eine Infektion zu erklären sind
- Anämien, deren Ursache weder eine akute Blutung noch ein serologisch diagnostizierter Eisenmangel ist
- monoklonale Gammopathie

Die Methode wird außerdem zur Stadiendiagnostik maligner Lymphome und einiger nichthämatologischer Krebserkrankungen herangezogen.

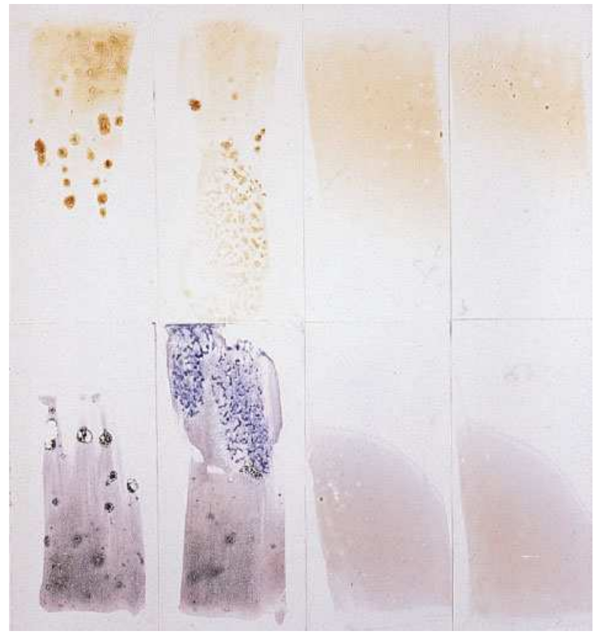
Bewertung

Domäne der zytologischen Untersuchung ist die Beurteilung der Einzelzelle (s. Abb. 4.2), während ein Biopsiezylinder besser hinsichtlich der Gesamtzusammensetzung des Knochenmarks beurteilt werden kann. Eingeschränkt aussagekräftig ist die Methode, wenn es darum geht,

- den Zellgehalt und den Fasergehalt des Knochenmarks zu beurteilen,
- niedrigmaligne Lymphome oder einen M. Hodgkin sicher zu diagnostizieren,

da herdförmige Infiltrate oft nicht gesehen werden.
Ein unauffälliges Punktionsergebnis schließt eine Erkrankung mit herdförmigen Infiltraten keinesfalls aus. Dies gilt beispielsweise für das Plasmozytom. Beim Sézary-Syndrom ist das Knochenmark auch in hoch-leukämisch verlaufenden Fällen frei von entsprechenden Infiltraten. Da viele der zu diagnostizierenden Erkrankungen selten sind, ist das Ergebnis außerdem sehr stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Knochenmarksausstrich – Mikroskopische Befundung



erster Blick bei der mikroskopischen Analyse
– assoziative Betrachtung des mikroskopischen Bildes und Versuch, die Erkrankung so zu erkennen, wie man z. B. ein Gemälde erkennt oder es einem Maler zuordnet

↓

zweiter Blick
– gezielte Analyse des Ausstrichs auf Charakteristika der jeweiligen Verdachtsdiagnose, z. B. bei einer megaloblastären Anämie. Suche nach charakteristischen Veränderungen der Erythropoese und Granulopoese sowie der Megakaryozyten

↓

dritter Blick
– Gegenprobe: finden sich Hinweise auf differentialdiagnostisch in Frage kommende Erkrankungen, wie bei diesem Beispiel Hinweise auf eine Myelodysplasie?

↓

vierter Blick
– Logik-Check: Paßt die zytologisch gestellte Diagnose mit dem klinischen Befund zusammen?

Abb. 4.2 Knochenmarkzytologie – Mikroskopische Befundung

Histologische Diagnostik

Die Knochenmarkbiopsie ist das einzige Verfahren, mit dem sowohl der Fasergehalt als auch die Architektur des Knochenmarks adäquat bestimmt werden können. Die histologische Aufbereitung des zylinderförmigen Biopsats ermöglicht es, die relative Zusammensetzung sowie die Verteilung der Knochenmarkzellen zu bestimmen. Die Diagnose aplastische Anämie darf ohne histologischen Befund nicht gestellt werden.
Solange allerdings Aussagen über den Fasergehalt des Knochenmarks bei Myelodysplasien oder akuten Leukämien oder Aussagen über den Anteil kleinherdiger Blastenvermehrung bei Myelodysplasien keinen Einfluß auf therapeutische Entscheidungen haben, ist der Einsatz des Verfahrens bei diesen Erkrankungen nur relativ und nicht absolut indiziert.

Indikation und Bewertung

Biopsie und histologische Untersuchung sind obligater Bestandteil der Stadiendiagnostik von Lymphomen und soliden Tumoren. Darüber hinaus erlaubt die Lokalisation lymphatischer Infiltrate eine Differenzierung zwischen neoplastischer oder reaktiver Genese der lymphatischen Herde und damit beispielsweise die Bestätigung oder den Ausschluß niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome (Typ Immunozytom). Die differentialdiagnostische Frage, herdförmige Infiltration eines Immunozytoms oder Lymphfollikel, die sich bei lymphatischen Herden unklarer Genese im ersten Gewebeschnitt stellt, kann in der nachfolgenden Schnittebene mit immunologischen Verfahren beantwortet werden.
Außerdem kann bei Vermehrung lymphatischer Zellen oder von Plasmazellen ein Monoklonalitätsnachweis über die Leichtkettenexpression (Kappa oder Lambda) erfolgen. Dieses Verfahren versagt bei Ausstrichen wegen der Blut-Kontamination und der damit verbundenen Immunglobulinverunreinigung. Überbewertet werden darf ein solches Ergebnis jedoch nicht, da Monoklonalität nicht mit Malignität gleichgesetzt werden darf. Bei einer monoklonalen Gammopathie zum Beispiel beweist der Nachweis der Monoklonali-

tät der Plasmazellen naturgemäß nicht das Vorliegen eines Plasmozytoms. Die monoklonalen Immunglobuline müssen natürlich von monoklonalen Plasmazellen produziert sein.

Zytochemische Diagnostik

Zytochemische Methoden werden als Ergänzung zur morphologischen Beurteilung des Knochenmarks (panoptische Färbung nach Pappenheim) zur gezielten Diagnostik von Störungen des Eisenhaushalts sowie zur Diagnostik und Klassifizierung von Leukämien herangezogen.

Eisenfärbung

Die Berliner-Blau-Reaktion gilt als „Goldstandard" zum zytochemischen Nachweis von dreiwertigem Eisen im Knochenmark. Trotzdem sollte zur Bestimmung des Eisenhaushalts auf biochemische Verfahren nicht verzichtet werden. Hauptsächliche Indikation der Eisendarstellung ist der Eisenmangel, während man den Nachweis von Ringsideroblasten diagnostisch bei Myelodysplasien nutzen kann. Allerdings treten bei Hämolysen gelegentlich auch Ringsideroblasten auf, ohne daß deshalb sofort die Diagnose einer Myelodysplasie gestellt werden darf.

Peroxidase-Nachweis

Die Peroxidase-Reaktion wird zum Nachweis der Zugehörigkeit von Zellen zur neutrophilen und zur eosinophilen Zellreihe genutzt. Zellen beider Reihen zeigen vom Stadium des frühen Promyelozyten an eine Aktivität dieses zytoplasmatischen Enzyms. Sein Nachweis wird insbesondere zur Abgrenzung akuter myeloischer und akuter lymphatischer Leukämien verwendet. Dabei kommt es nicht darauf an, ob peroxydase-positive Zellen nachweisbar sind. Vielmehr geht es bei ansonsten morphologisch undifferenzierten Leukämien darum, ob sich dieses Enzym in den Blasten nachweisen läßt. Diese Blasten dürfen sich in Zytoplasmaweite, Kernlokalisation, Chromatinstruktur und Aussehen der Nukleolen nicht wesentlich von den negativen Blasten unterscheiden. Peroxydase-positive Zellen, die diesen Kriterien nicht entsprechen, können auch frühe Promyleozyten oder Blasten der residualen Normal-Hämopoese sein. Aus diesem Grund ist die besonders gute Beurteilbarkeit der Kernstruktur für die Auswertung dieser Reaktion von ganz besonderer Bedeutung. Wir nehmen zur Kern-Gegenfärbung den Farbstoff Hämalaun.
Auch monozytäre Zellen können insbesondere bei Leukämien peroxydase-positiv sein.

Nachweis von Esterasen

Fast alle Blutzellen enthalten unspezifische Esterasen unterschiedlicher Aktivität, wobei die Aktivität in Monozyten insgesamt deutlich höher ist als in anderen Zellen. Deshalb kommt es bei diesem Verfahren nicht auf die Aussage positive oder negative Reaktion an, sondern auf das Reaktionsmuster. So zeigen monozytäre Zellen eine diffuse, das gesamte Zytoplasma überziehende Reaktion, die auch den Zellkern überlagert, im Gegensatz zu unreifen Zellen der Granulopoese, mit einer eher fleckförmigen Verteilung des Enzyms im Zytoplasma oder einer lokalisierten im Bereich der Golgi-Zone. Indikation: Leukämiediagnostik zum Nachweis der Zugehörigkeit unreifer Zellpopulation zur monozytären Reihe.

Bei der AML M4-Eo wird die Chloracetat-Esterase-Reaktion zum Nachweis des Enzyms in pathologischen Eosinophilen eingesetzt.

Alkalische Leukozytenphosphatase

Die alkalische Leukozytenphosphatase ist ein Bestandteil der stab- und segmentkernigen Granulozyten im Knochenmark und im peripheren Blut, wobei die Aktivität im Blut höher als die im Knochenmark ist. Je nach Reaktionsstärke können die Granulozyten einer Reaktionsklasse von 0–5 zugeordnet werden. Die Summe aus Zellanzahl einer Klasse multipliziert mit dem Klassenfaktor ergibt den ALP-Index. Normale Indizes bewegen sich zwischen 10 und 100. Die Sensitivität dieser Untersuchung für die Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie (CML) ist sehr hoch, da in 97% aller Fälle ein ALP-Index unter 10 gefunden wird.

Indikation

Abgrenzung der Phildadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie (CML) von anderen myeloproliferativen Erkrankungen.

PAS (Period-Acid-Schiff)-Reaktion

Mit der PAS-Reaktion kann zytoplasmatisches Glykogen, das sich vor allem in Zellen der lymphozytären Reihe findet, nachgewiesen und damit eine akute lymphatische von einer akuten myeloischen Leukämie abgegrenzt werden. Der Nachweis der lymphatischen Natur einer akuten Leukämie wird heute immunologisch geführt, so daß die Untersuchung nur noch wenigen Spezialsituationen vorbehalten ist.

Immunphänotypisierung (Oberflächenmarkeranalyse)

Mit der Entwicklung monoklonaler Antikörper war es möglich, Zellen anhand ihrer Produkte, in diesem Fall ihrer Oberflächenantigene, zu erkennen und zu typisieren. Inzwischen konnte eine sehr große Zahl membranständiger Antigene mittels monoklonaler Antikörper identifiziert und mehr oder weniger eindeutig bestimmten Zellen zugeordnet werden. So erlaubt heute die Vielfalt der Marker über monoklonale Antikörper die Immunphänotypisierung von Blut- und Tumorzellen. Für die Benennung der Antigene wird die sogenannte CD-Nomenklatur (CD clusters of differentiation) verwendet. Tabelle 4.1 gibt eine Übersicht über die monoklonalen Antikörper, die zur Zelltypisierung eingesetzt werden.
Gekoppelt an fluoreszierende Farbstoffe oder Enzyme kann die Antikörperreaktion sichtbar gemacht und so diagnostisch eingesetzt werden. Zur Phänotypisierung stehen

- Immunzytochemie
- mikroskopische Fluoreszenz-Immunzytologie
- Durchflußzytometrie

zur Verfügung.
Eine immunologische Typisierung neoplastischer Zellen ist immer dann zwingend notwendig, wenn ihre eindeutige Charakterisierung morphologisch nicht möglich ist. Damit ist die Immunphänotypisierung unverzichtbar bei allen akuten lymphatischen Leukämien und leukämischen lymphoproliferativen Erkrankungen, bei denen morphologisch Zweifel an einer eindeutigen Zuordnung bestehen.

Immunzytochemie

Das Verfahren kann praktisch universell eingesetzt werden, da die Materialgewinnung unproblematisch ist; es können sowohl Blutausstriche als auch histologische Schnittpräparate, angefertigt für beliebige Zwecke, verwendet werden. Ausstriche wie Schnittpräparate können aufgehoben und noch Jahre später überprüft werden.
Nachteile zeigt das Verfahren bei zytologischen Präparaten von Blut- oder Knochenmarkausstrichen, da hier die morphologische Zuordnung der Zellen nicht optimal und die Untersuchung der Leichtkettenexpression von lymphatischen Zellen wegen der Plasma- und damit der Immunglobulinverunreinigung unmöglich ist. Auch die Beantwortung der Frage nach einer Tumorzelleninfiltration scheitert in der Praxis meist daran, daß bei einem negativen Befund eine präparat-interne Positivkontrolle fehlt, obwohl mit der Methode an sich immunzytochemisch bereits minimale Tumorinfiltrationen nachweisbar sind. Am häufigsten wird die sogenannte APAAP-Methode (Alkalische Phosphatase-anti-alkalische Phosphatase) verwendet. Prinzip und Durchführung siehe Abbildung 4.3.

Indikation

- akute lymphatische Leukämie
- leukämische lymphoproliferative Erkrankungen mit morphologisch zweifelhafter Einordnung, z.B. bei der Fragestellung Prolymphozyten-, Haarzell-Leukämie oder lymphoproliferative Erkrankung der T-Zell-Reihe
- Tumorzell-Infiltrate

Durchflußzytometrie

Die Durchflußzytometrie ist derzeit das Standardverfahren zur Immunphänotypisierung (s. Abb. 4.3). Das Verfahren erlaubt zwar keine unmittelbare morphologische Klassifizierung der Zellen, dafür aber eine objektive Messung; damit ist auch für einen Untersucher ohne diagnostische morphologische Erfahrung eine Auswertung möglich. Die Streulichteigenschaften lassen außerdem eine hinreichend gute Trennung verschiedener Zellpopulationen zu. In den letzten Jahren konnte die Methode durch den Nachweis intrazytoplasmatischer Antigene optimiert und verbessert werden.
Einschränkungen ergeben sich dadurch, daß kein Antigen eine 100%ige Spezifität besitzt. Der immunologische Befund muß daher immer mit dem morphologisch-zytochemischen Ergebnis abgeglichen werden. Für eine Reihe akuter Leukämien gilt, daß mit diesem Verfahren zwar eine Subtypisierung möglich ist, in vielen Fällen aber nicht entschieden werden kann, ob es sich überhaupt um eine Leukämie handelt (Ausnahme: CD10-positive akute lymphatische Leukämie). Die Indikationen entsprechen denen der Immunzytochemie.

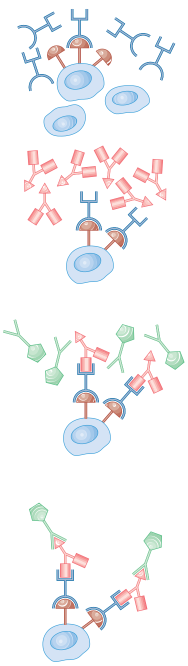
Molekularbiologische Methoden

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Die FISH-Technik erlaubt eine genetische Analyse von Tumorzellen, die sich nicht in Mitose bringen lassen, und hat damit einen entscheidenden Vorteil gegenüber den klassischen zytogenetischen Untersuchungen. Mit ihr lassen sich außerdem genetische Veränderungen nachweisen, die mikroskopisch nicht zu erkennen sind. Da mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung eine quantitative Schätzung der Tumorzell-Kontamination möglich ist, kann das Verfahren

Immunzytologische Phänotypisierung

APAAP-Methode (alkalische Phosphatase – anti-alkalische Phosphatase

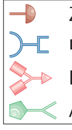


1. Schritt
Inkubation des Untersuchungsmaterials mit einem geeigneten monoklonalen Antikörper, z.B. Mausantikörper gegen CD10 (m-AK 1)

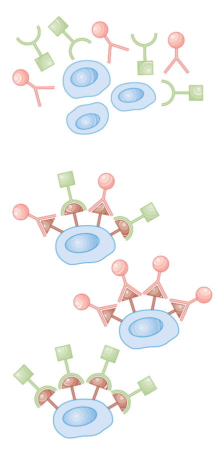
2. Schritt
Zugabe eines zweiten monoklonalen Antikörpers (aus Kaninchenserum gegen Maus-Antikörper) als Brückenfunktion

3. Schritt
Zugabe von APAAP (Komplex aus alkalischer Phosphatase plus monoklonalen Maus-Antikörpern m-AK 2 gegen AP)
Bindung an die Kaninchen-„Brücken“-Antikörper

4. Schritt
unmittelbare enzymatische Reaktion der alkalischen Phosphatase; die CD10-positiven Zellen zeigen sich als durch die alkalische Phosphatase positiv dargestellte Zellen
die mikroskopische Identifizierung der CD10-positiven Zellen ist mit einer Kerngegenfärbung möglich

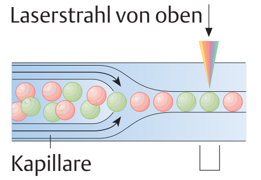


Durchflußzytometrie



1. Schritt
Einzelzellsuspension von Blut-, Lymphknoten- oder Knochenmarkzellen
Inkubation mit Antikörpern beispielsweise gegen CD10 und CD19

2. Schritt
Koppelung der CD10-Antikörper mit einer grün fluoreszierenden Substanz (Fluoreszein-Isothiocyanat FITC), Koppelung der CD19-Antikörper mit einer rot fluoreszierenden Substanz (Phycoerythrin PE)



3. Schritt
simultane Messung der Vorwärts- und Seitwärts-Streulicht- sowie der Fluoreszenzeigenschaften jeder einzelnen antikörpermarkierten Zelle durch einen Laserstrahl

Abb. 4.3 Immunphänotypisierung mit Oberflächenmarkern, Prinzip der APAAP-Methode und der Durchflußzytometrie

auch zum Nachweis einer minimalen Resterkrankung herangezogen werden.
Einschränkend ist allerdings, daß nur nach solchen Veränderungen gesucht werden kann, deren DNA-Sequenz bereits bekannt ist, und daß für jede zu suchende Veränderung ein separater Test durchgeführt werden muß.

Prinzip

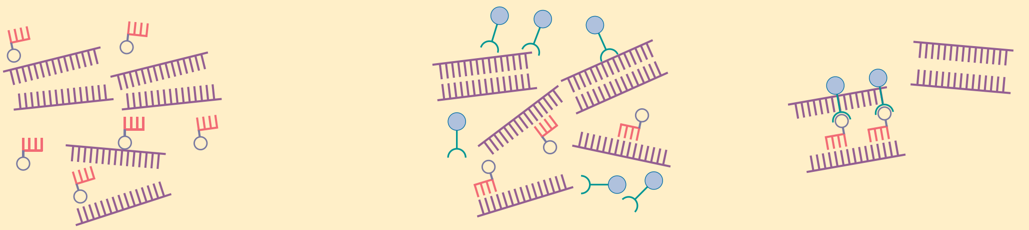
Das Kernmaterial befindet sich in der Interphase des Zellzyklus und wird mit einer DNA-Probe, deren Basenfolge genau definiert ist, inkubiert. Nun kann festgestellt werden, wo sich die Einzelstrang-DNA an die komplementäre Zellkern-DNA anlagert und wie oft sie das pro Kern tut. Stellen sich beispielsweise zwei Genorte, die normalerweise auf zwei verschiedenen Chromosomen lokalisiert sind, als benachbart dar, kann so eine Translokation diagnostiziert werden. Durchführung siehe Abbildung 4.4.

Indikation

- wie konventionelle Chromosomenanalyse (akute Leukämien, Myelodysplasien, myeloproliferative Syndrome)
- quantitative Beurteilung einer Tumorzell-Kontamination
- Nachweis einer auch minimalen Resterkrankung

Molekularbiologische Methoden

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)



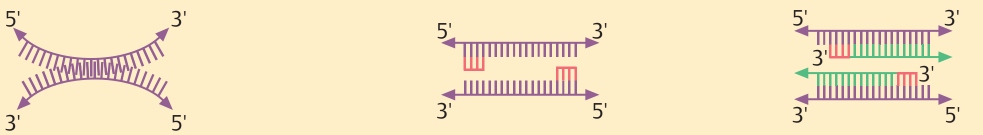
1. Schritt
Auftrennung der zu untersuchenden DNA in Einzelstränge durch Hitzedenaturierung, Inkubation der Einzelstrang-DNA mit automatisch hergestellten DNA-Proben genau definierter Basensequenz

2. Schritt
Bindung der DNA-Probe über ein fluorochrom-markiertes Sekundärreagenz und Inkubation eines fluorochrom gekoppelten Antikörpers

3. Schritt
durch unterschiedliche Markierung zweier DNA-Proben mit verschieden fluoreszierenden Fluorochromen und verschiedenen fluorochrom-gekoppelten Antikörpern kann die benachbarte Lagerung zweier normalerweise weit voneinander entfernt liegender Gensegmente sichtbar gemacht werden

Polymerase Kettenreaktion (PCR)

Erster Zyklus

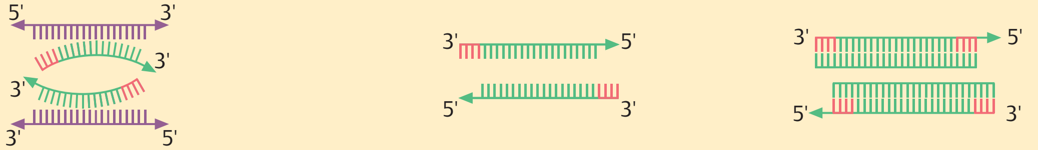


1. Schritt
Denaturierung
Trennung der beiden DNA-Stränge

2. Schritt
Anlagerung der Primer

3. Schritt
DNA-Neusynthese
(Ergebnis 2 DNA-Doppelstränge)

Zweiter Zyklus



1. Schritt
erneute Denaturierung

2. Schritt
Anlagerung der Primer

3. Schritt
DNA-Neusynthese

die im zweiten Zyklus in vitro synthetisierten Einzelstränge haben eine genau definierte Länge, da der komplementäre neue DNA-Strang nur noch von Primer zu Primer synthetisiert werden kann

Dritter bis n. Zyklus (in der Regel 30 – 35)
jetzt überwiegen die Kopien der genau definierten synthetisch hergestellten DNA-Stücke, elektrophoretischer Nachweis als scharf gezeichnete Bande

Abb. 4.4 Molekularbiologische Methoden, Prinzip der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und der Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Bewertung

Die benachbarte Lokalisation zweier normalerweise entfernter DNA-Segmente kann auch durch Überlagerung zustande kommen, weshalb die Methode zur Diagnostik residualer Resterkrankungen an Sensitivität einbüßt.
Vielversprechend ist die Kombination der FISH-Technik mit einem immunologischen Verfahren. Damit können beispielsweise bei Erkrankungen mit niedriger Tumorzellzahl auch kleine Zellpopulationen mit Hilfe entsprechender Antikörper aufgespürt und fluoreszenz-mikroskopisch sichtbar gemacht werden. In den so immunologisch charakterisierten Zellen lassen sich dann die entsprechenden genetischen Veränderungen nachweisen; dasselbe ist auch bei residualen Resterkrankungen möglich.

Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR polymerase chain reaction) ist eine Methode zur In-vitro-Vermehrung eines spezifischen DNA-Fragments, das unter Zuhilfenahme der sogenannten Polymerasen, einer Gruppe von Enzymen, die für die Synthese von DNA verantwortlich sind, amplifiziert und dann elektrophoretisch nachgewiesen wird (s. Abb. 4.4). Auf Grund der spezifischen Vermehrung ist ein Nachweis von DNA, auch bei geringer Konzentration, möglich. Diese extreme Sensitivität der Methode ist zugleich ihr größtes Handicap, weshalb die Bewertung der Untersuchungsergebnisse immer im Zusammenhang mit dem klinischen Bild erfolgen und von einem unabhängigen Labor bzw. anderen Nachweismethoden bestätigt werden muß. In der Hämatologie wird das Verfahren zur Suche nach oder zur Bestätigung von DNA-Sequenzen eingesetzt, die im normalen Genom nicht vorkommen. Prinzip und Durchführung der PCR am Beispiel des Hybrid-Gens M-bcr/abl der Philadelphia-Translokation (9;22) siehe Plus 4.2.

Indikation

- jede akute lymphatische Leukämie vom B-Vorläufer-Typ zum Ausschluß der Translokationen t(4;11) und t(9;22)
- jede myeloische Leukämie mit Hinweis auf die Kategorie M4 Eo
- jede unreife Leukämie vom Typ M1 und M2, bei der eine Translokation t(8;21) denkbar ist

PLUS

4.2 PCR am Beispiel der Philadelphia-Translokation t(9;22)

Vorbedingung für die PCR-Reaktion ist, daß die Basensequenz der DNA um ein bestimmtes Areal herum zum Beispiel um den Translokationspunkt der Translokation 9;22 bekannt ist. In einem ersten Schritt werden zunächst zwei kurze DNA-Stücke mit genau definierter Basensequenz automatisiert hergestellt. Sie sind in der Regel um 20 Basen lang und werden Primer genannt. Die Basensequenz der Primer ist so gewählt, daß der eine komplementär ist zu einem entsprechenden DNA-Stück auf dem einen Chromatidstrang unterhalb der interessierenden Region, während der andere komplementär ist zum anderen Chromatidstrang oberhalb der interessierenden Region. Die Basensequenz muß dabei so gewählt sein, daß die Primer möglichst zu keiner anderen Stelle im Genom passen.
Die Primer werden zusammen mit einem großen Überschuß freier Nukleotide zu dem zu untersuchenden DNA-Material zugegeben. Dieses DNA-Gemisch wird nun zyklisch auf 95° C erhitzt, dann auf einen Wert zwischen 40°–60° C gekühlt und anschließend auf 72° erhitzt. Danach beginnt dieser Zyklus von vorn.
Schritt Nummer 1 ist das Erhitzen auf 95 °C, durch das die zu untersuchende DNA in Einzelstränge aufgetrennt wird. Erst nach diesem Schritt können die hinzugegebenen Primer sich mit der passenden Sequenz der zu untersuchenden DNA verbinden. Damit diese Verbindung zustande kommt, wird das Reaktionsprodukt auf eine bestimmte „Anlagerungstemperatur" abgekühlt. Hierbei müssen die Inkubationsbedingungen so gewählt werden, daß die Primer sich zwar anlagern können, aber sich nicht die gesamte Einzelstrang-DNA wieder zu einer Doppelstrang-DNA zusammenlagert. Die Anlagerungstemperatur hängt daher sehr von der Länge der Primer ab.
Im Anschluß wird die Temperatur erhöht, so daß die Taq-Polymerase (72°) mit der DNA-Synthese beginnen kann. Diese Polymerase ist extrem hitzeresistent. Sie stammt von Mikroorganismen (Thermus aquaticus), die in heißen Quellen leben. Dieses Enzym hat bei 72° seine maximale Aktivität, und es ist resistent gegen die Denaturierungstemperatur der DNA von 95°.
Die Taq-Polymerase beginnt die Synthese nur dort, wo die DNA doppelsträngig ist, das heißt in unserem Fall dort, wo die Primer angelagert sind. Da dieser DNA-Syntheseprozeß nur in 5-Strich-3-Strich-Richtung an der DNA entlang läuft, wird immer nur die DNA in Richtung auf den Partnerprimer auf der anderen Seite der interessierenden DNA-Sequenz synthetisiert.
Im Anschluß daran beginnt der Zyklus von vorn; in der Regel werden 30–35 Zyklen dieser Art durchgeführt.
Fehlt das durch Translokation 9;22 entstandene Hybrid-Gen M-bcr/abl im Untersuchungsmaterial, finden sich nach 30maligem Durchlaufen des PCR-Zyklus nur 30 Kopien jedes einzelnen Chromosom-9-Stücks und 30 Kopien des Chromosom-22-Stücks, das im Untersuchungsmaterial vorhanden war.
Dies ist immer noch eine verschwindend geringe Menge DNA. Findet sich aber im Untersuchungsmaterial das zu suchende Hybrid-Gen, ist die Situation gänzlich anders. Hier bindet beim zweiten PCR-Zyklus der im Überschuß vorhandene Primer für die Chromosom-9-Sequenz nicht nur an die DNA aus dem Untersuchungsmaterial sondern auch an das in vitro im ersten Zyklus hergestellte DNA-Stück, das ausgehend vom zum Chromosom 22 passenden Primer synthetisiert wird. Somit läuft der zweite DNA-Synthetisierungsschritt Nr. 2 bereits an der doppelten Zahl von DNA-Stücken ab, wenn das entsprechende Hybrid-Gen im Untersuchungsmaterial vorhanden ist. Diese Vermehrung setzt sich dann bei den folgenden Schritten exponentiell fort und führt dazu, daß bei Vorliegen der Translokation 9;22 eine große Menge gleichartiger DNA-Stücke vorliegt; diese kann dann elektrophoretisch nachgewiesen werden.
Die Transkripte, die von den Primern an der Original-DNA synthetisiert werden, reichen über den Primer auf der Gegenseite hinaus; ihre Länge ist mehr oder weniger variabel. Die überwiegende Mehrzahl der Transkripte entsteht jedoch nicht an der Original-DNA, sondern an den Kopien. Dadurch haben diese Transkripte eine genau definierte Länge und stellen sich bei der Elektrophorese als scharf gezeichnete Bande dar.

- zum Nachweis oder zum Ausschluß des Philadelphia-Chromosoms bei myeloproliferativen Syndromen
- zur Verlaufskontrolle jeder behandelbaren Neubildung, deren Genläsion mit der PCR erkennbar ist (z. B. AML M3)

Bewertung

Die fraglichen Gensequenzen, auf die das eingesandte Material hin untersucht wird, werden durch die PCR in unermeßlich großer Zahl hergestellt. Damit besteht die Gefahr, das gesamte Labor so zu verseuchen, daß der Nachweis einer Philadelphia-Translokation beispielsweise auch im Leitungswasser gelingt. Die Ergebisse sollten daher im klinischen Zusammenhang bewertet und nur dann in die klinische Beurteilung eingehen, wenn sie von einem unabhängigen Labor bestätigt werden.
Die Diagnostik minimaler Resterkrankungen wird dadurch eingeschränkt, daß der PCR-Nachweis des entsprechenden Hybrid-Gens bezüglich seiner prognostischen Bedeutung derzeit noch nicht sicher interpretiert werden kann. So sind beispielsweise AML-M2-Patienten mit Translokation t(8;21), die nachgewiesenermaßen den „Tumormarker" tragen, noch Jahre später rezidivfrei.

Zytogenetische Diagnostik

Die Vermutung, daß chromosomale Veränderungen eng mit der Entstehung maligner Erkrankungen zusammenhängen, wurde 1958 von Ford bestätigt, der erstmals den Chromosomensatz von Leukämiezellen beschrieb. 1960 wiesen Novell und Hungerford das Philadelphia-Chromosom bei der chronischen myeloischen Leukämie als erste konstante Chromosomenanomalie einer malignen hämatologischen Erkrankung nach. Mit Einführung der Bandentechnik 1970, die eine Identifizierung der Chromosomen (s. Abb. 4.5) und eine Definition numerischer und struktureller Anomalien (s. Plus 4.3) erlaubt, konnte aufgedeckt werden, daß es sich um primäre und nicht-zufallsbedingte Chromosomenveränderungen handelt. Seitdem ist die Chromosomenanalyse eine wichtige diagnostische Maßnahme bei hämatologischen und lymphatischen Neoplasien, die außerdem bei bestimmten Krankheitsbildern auch prognostische Aussagen zuläßt. So war die zytogenetische Diagnostik in den letzten 15 Jahren entscheidend daran beteiligt, beispielsweise aus der großen Gruppe eher syndromartig definierter akuter myeloischer Leukämien einzelne Entitäten mit einem klar definierten zytogenetischen und molekularbiologischen Defekt und bestimmter Prognose herauszuarbeiten. Nomenklatur siehe Plus 4.3.
Basis der Methode ist die optische Chromosomenanalyse pathologischer bzw. neoplastischer Zellen aus Knochenmark, Blut, Lymphknoten oder Milz. Prinzip und Durchführung siehe Plus 4.4.

Menschlicher Karyotyp

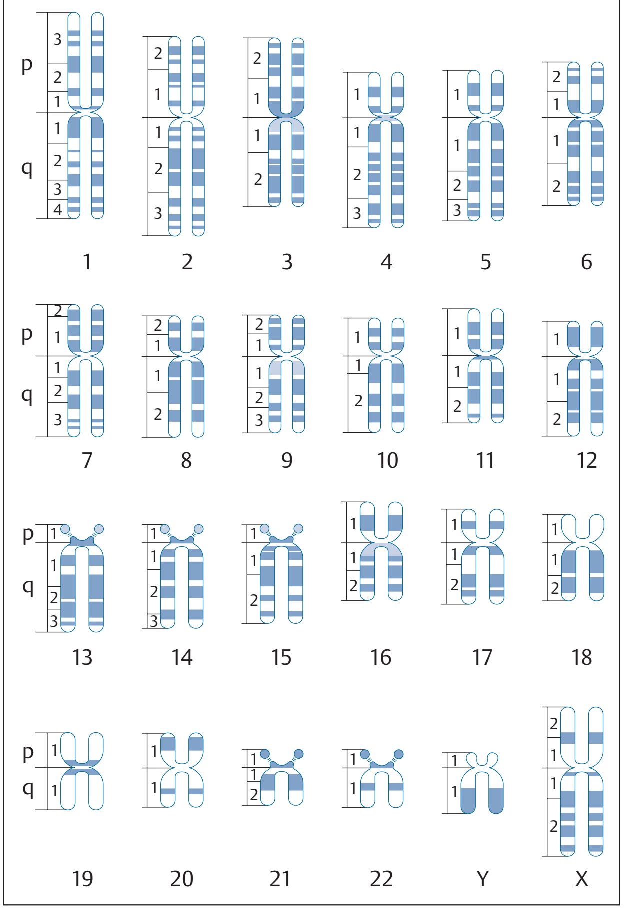


Abb. 4.5 Karyotyp

PLUS

4.3 Nomenklatur zur zytogenetischen Diagnostik

Der menschliche Chromosomensatz, Karyotyp, besteht aus 2x22 Autosomen und zwei Geschlechtschromosomen (Gonosomen). Die Benennung (Numerierung) folgt ihrer Größe, wobei Chromosom 1 das größte und Chromosom 22 das kleinste Autosom ist; sie werden außerdem in sieben Gruppen (A–G) zusammengefaßt.
Der männliche Chromosomensatz wird als „46,XY", der weibliche als „46,XX" bezeichnet. Der kurze Arm eines jeden Chromosoms wird „p" (für „petit"), der lange „q" genannt; bei fotografischen Darstellungen zeigt der kurze Arm jeweils nach oben. Die Enden des Chromosoms heißen jeweils Telomer, der Grenzpunkt zwischen kurzem und langem Arm Zentromer. Entsprechend dem Bänderungsmuster sind auf den Armen unterschiedliche Regionen und Banden zu erkennen, die, vom Zentromer ausgehend, mit arabischen Ziffern numeriert werden (s. Abb. 4.5).

Beschreibung des Karyotyps

Nach dem ISCN-Code (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) werden
- Chromosomenzahl
- Geschlechtschromosom XX oder XY
- Anomalien

beschrieben.
Numerische Anomalien werden mit „+" vor dem zusätzlichen Chromosom bezeichnet (Trisomie), oder mit „–" vor dem fehlenden Chromosom (Monosomie). +8 bedeutet ein zusätzliches Chromosom 8, – 7 den Verlust des Chromosoms 7.
- „NN" normaler Karyotyp
- „AA" Karyotyp mit pathologischen Mitosen

- „AN" Karyotyp mit pathologischen und normalen Mitosen

Numerische Anomalien

Bei Neoplasien kann es zu einem Zugewinn oder zu einem Verlust einzelner ganzer Chromosomen kommen. Man spricht dann von Trisomie (z. B. Trisomie 8) bzw. Monosomie (z. B. Monosomie 7). Ist die Zahl der Chromosomen größer als 46, spricht man von einem hyperdiploiden, bei weniger als 46 von einem hypodiploiden Chromosomensatz. Liegen bei einem normalen Chromosomensatz strukturelle oder numerisch kompensierte Anomalien vor, wird der Chromosomensatz als pseudodiploid bezeichnet.

Strukturelle Anomalien

Am häufigsten sind Translokationen, Deletionen und Inversionen.

Translokation (t), Austausch zwischen zwei Chromosomen

- Charakterisierung: 1. Klammer, die Chromosomen, getrennt durch ein Semikolon, die an der Translokation beteiligt sind, 2. Klammer, die Bruchpunkte, getrennt durch ein Semikolon, auf dem betreffenden Chromosom
- Beispiel: t(8;21)(q22;q22) bedeutet eine Translokation der Chromosomen 8 und 21, wobei die Bruchpunkte auf beiden Chromosomen auf dem langen Arm in den Banden 22 liegen

Als dizentrisch (dic) wird ein Chromosom bezeichnet, das nach einer Translokation zwei Zentromere aufweist.

Deletion (del), Verlust eines Chromosomenanteils, und zwar endständig oder interstitiell innerhalb eines Chromosomenarms, wobei sich die verbliebenen Bruchstücke wieder aneinanderlegen

- Charakterisierung: 1. Klammer, betreffendes Chromosom, 2. Klammer Bruchpunkte auf dem Chromosom
- Beispiel: del (5)(q13q33) bedeutet interstitieller Verlust im Bereich des langen Arms Chromosom 5 zwischen den Banden 13–33

Inversion (inv), Drehung eines Chromosomenteilstücks um 180°, und zwar perizentrisch, das Zentromer einbeziehend, oder parazentrisch

- Charakterisierung: 1. Klammer, betreffendes Chromosom, 2. Klammer Bruchpunkte auf dem Chromosom
- Beispiel: inv(16)(p13q22) bedeutet perizentrische Inversion Chromosom 16 mit den Bruchpunkten 13 auf dem kurzen und 22 auf dem langen Arm

Duplikation (dup), Verdopplung eines Chromosomensegments

Ringchromosom (r): Am kurzen und am langen Arm eines Chromosoms treten Brüche auf, wobei die Bruchstellen miteinander verschmelzen und die jeweils distalen Chromosomenteile verlorengehen

Isochromosome (i) entstehen bei einer Fehlteilung des Zentromers, wobei die Trennung der Chromatiden während der Zellteilung nicht in Längsrichtung, sondern quer, in der Regel durch das Zentromer, erfolgt.

- Beispiel: i(17)(pp)(17)(qq), die eine Tochterzelle enthält zwei Chromatiden des kurzen, die andere Tochterzelle zwei Chromatiden des langen Arms; die eine Zelle erhält dann ein Chromosom 17 mit zwei kurzen Armen, die andere Zelle ein Chromosom 17 mit zwei langen Armen

Markerchromosom (mar): Herkunft und Zusammensetzung eines Chromosoms sind nicht zu identifizieren; dennoch charakterisiert das Chromosom (markiert) beispielsweise eine neoplastische Zellpopulation

4.4 Prinzip und Durchführung der Chromosomenanalyse

Der diagnostische Aussagewert einer Chromosomenanalyse hängt ganz wesentlich von der Qualität des Untersuchungsmaterials ab. Dazu sind eine Entnahme des Zellmaterials unter sterilen Bedingungen und eine ausreichende Anzahl teilungsfähiger Zellen in der Metaphase oder Prophase ganz wesentliche Voraussetzungen.

Das Prinzip besteht darin, die Zellteilung möglichst frisch präparierter und kurzfristig kultivierter Zellen im Stadium der Metaphase mit Colcemid zu stoppen und die Chromosomen nach entsprechender Färbung zu analysieren. Je nach Fragestellung kann eine längere Kultivierung der Zellen (bis zu sieben Tagen) zur besseren Ausbeute an Metaphasen sinnvoll sein.

Durchführung

- zellreiches Material durch sterile Knochenmark- oder Blutentnahme nur für diese Untersuchung gewinnen
- Punktionsspritze mit Heparin versetzten (10 IE Heparin/ml Gewebe)
- 1–2 Mio/ml teilungsfähiger Zellen über 1, 24 oder 48 h ohne mitogene Substanzen in einem Nährmedium kultivieren
- durch Zugabe von Colcemid die Mitosen in der Metaphase „einfrieren"
- anschließend Zell- und Kernmembranen durch eine hypoosmolare Lösung aufsprengen

Zur Färbung der freiwerdenden Mitosen werden bevorzugt

- Giemsa-Bandenfärbung
- Fluoreszenz-Bandenfärbung mit Quinacrin-Mustard
- C-Banden-Darstellung mit Bariumhydroxyd-Vorbehandlung (Darstellung der Zentromer-Region)

eingesetzt.

Pro Gewebetyp müssen mindestens 20 Metaphasen analysiert werden, ein Verfahren, das bei konventionellem Vorgehen – Mitosen fotografieren, Chromosomen einzeln ausschneiden und gruppen- bzw. paarweise sortieren – sehr zeitintensiv ist. Inzwischen gibt es für die Sortierung Computerprogramme, die zwar den Zeitbedarf für die Auswertung einer einzelnen Metaphase erheblich verkürzen, aber nach wie vor einer optischen Kontrolle durch entsprechend geschulte Mitarbeiter bedürfen.

Die chromosomalen Veränderungen werden nach dem ISCN-Code (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) benannt.

Hauptsächliche Aufgabe der zytogenetischen Diagnostik ist die Aufdeckung primärer nichtzufälliger Chromosomenveränderungen, die für bestimmte Leukämieformen spezifisch sind. Seit der Einführung neuer, therapeutisch effektiver Möglichkeiten gewinnt die Methode auch für die Diagnostik lymphoproliferativer Erkrankungen an Bedeutung.

Indikation

- akute lymphatische Leukämie
- akute myeloische Leukämie
- Differentialdiagnose myeloproliferativer Syndrome

Bewertung

Die Einordnung des zytogenetischen Befundes ist nicht immer einfach. In einigen wenigen Fällen determiniert der Nachweis einer bestimmten Veränderungen eine recht klar

definierte Entität. Beispiele dafür sind die Translokation 15;17 sowie die Inversion 16. Ob zum Beispiel beim Vorliegen einer Inversion 16 alle Kriterien der FAB-Klassifikation für die Diagnose AML M4 Eo erfüllt sind, ist biologisch ohne Belang; der zytogenetische Befund sticht und determiniert die Prognose des Patienten. Bei fast allen anderen chromosomalen Veränderungen ist die Situation zumindest zur Zeit noch wesentlich komplizierter. Als Beispiel sei die Translokation 9;22 erwähnt, wenn das klinische Bild dem einer c-ALL entspricht und auch eine primäre Blastenkrise bei CML differentialdiagnostisch diskutiert werden muß.

Besonders problematisch ist die Wertung eines „normalen Karyotyps“. Hier muß immer daran gedacht werden, ob es sich nicht um die Metaphasen normaler residualer Zellen wie beispielsweise Lymphozyten handelt, während die neoplastischen Zellen, die eigentlich analysiert werden sollten, erst gar nicht zur Teilung gebracht werden konnten.

Zur Qualitätskontrolle läßt sich die eigene Rate an „normalen Karyotypen bei akuten Leukämien“ gut mit der Rate anderer zytogenetischer Labors vergleichen. Je höher diese Rate im Vergleich mit anderen Institutionen ist, desto schlechter ist entweder die Qualität des Labors oder die des eingesendeten Materials.

Tab. 4.2 **Immunphänotypisierung**

Bezeichnung	Zelltyp	Antigen
CD1a, b c	kortikale Thymozyten, Subpopulation von B-Zellen und von dendritischen Zellen, Langerhans-Zellen	MHC-artige Proteine
CD2	T-Zellen, die meisten NK-Zellen	Äquivalent des Schaferythrozyten-Rezeptors, Ligand des Leukozytenfunktions Antigen 3, gp50
CD3	Oberflächenexpression auf reifen T-Zellen, zytoplasmatische Expression in unreifen T-Zellen	assoziiert mit dem T-Zell-Rezeptor,
CD4	Helper/Inducer-T-Lymphozyten, Monozyten, unreife myeloische Zellen	Rezeptor für MHC-Klasse-II-Moleküle und HIV, gp59
CD5	Thymozyten, reife T-Zellen, Subpopulation der B-Zellen	verbunden mit der T-Zell-Proliferation, gp67
CD6	reife T-Zellen, Thymozyten, Subpopulationen der B-Zellen	
CD7	T-Zellen, NK-Zellen, Subpopulation unreifer myeloischer Zellen	40 kDa-Protein, gp40
CD8	zytotoxische/Suppressor T-Zellen, Subpopulation der NK-Zellen und der Thymozyten	Rezeptor für MHC-Klasse-I-Moleküle
CD10	c-ALL, lymphatische Vorläuferzellen, Neutrophile, Population der reifen B-Zellen	Common-ALL-Antigen (c-ALL), neutrale Endopeptidase
CD11a	Panleukozyten-Antigen	gp180/95 (LFA-1)
CD11b	Monozyten, Makrophagen, Neutrophile, NK-Zellen	Adhäsionsmolekül, C3bi-Rezeptor
CD11c	Monozyten, Neutrophile, NK-Zellen, Subpopulation der B-Zellen	Adhäsionsmolekül, gp150/95
CD12	Monozyten, Granulozyten, Thrombozyten	
CD13	myeloische Zellen	Aminopeptidase N
CD14	Monozyten, schwache Expression auf Neutrophilen, dendritrische Zellen, Makrophagen	LPS-Rezeptor
CD15	Neutrophile, schwache Expression auf Monozyten, Reed-Sternberg-Zellen	X-Hapten, 3-Fucosyl-N-Acetyl-Lactosamin
CD16	NK-Zellen, Neutrophile, Subpopulation der Monozyten	niedrigaffiner Fc-Rezeptor für IgG
CD17	Neutrophile, Monozyten, Thrombozyten	
CD19	Vorläufer-B-Zellen, B-Zellen	beteiligt an Signaltransduktion Oberflächen-Immunglobulin
CD20	Subpopulation der Vorläufer-B-Zellen, B-Zellen	Substrat für Protein-Kinase C
CD22	Oberflächenexpression auf B-Zellen, zytoplasmatische Expression in Vorläufer B-Zellen	verbunden mit Signaltransduktion (Immunglobulin)
CD23	Subpopulation der B-Zellen, Monozyten, Thrombozyten, Eosinophile, dendritrische Zellen	niedrig-affiner Fc-Rezeptor für IgE
CD24	B-Lymphozyten, aktivierte T-Lymphozyten, neutrophile Granulozyten	35–45 kDa Glycosyl-Phosphastidyl-Inositol-verbundes Glykoprotein
CD25	aktivierte T- und B-Lymphozyten, aktivierte Makrophagen, Haarzellen	Interleukin-2-Rezeptor α-Kette
CD30	Sternberg-Reed-Zellen, aktivierte lymphatische Zellen, pleomorphe T-Zell-NHL	
CD33	Monozyten, myeloische Vorläuferzellen, schwache Expression auf Neutrophilen	67 kDa Glykoprotein
CD34	myeloische und lymphoide Vorläuferzellen	105–120 kDa Glykoprotein

Tab. 4.2 Fortsetzung

Bezeichnung	Zelltyp	Antigen
CD38	aktivierte Lymphozyten, Subpopulation der B-Zellen, Plasmazellen	45 kDa Glykoprotein
CD41a	Thrombozyten, Megakaryozyten	Glykoprotein IIb/IIIa
CD42b	Thrombozyten, Megakaryozyten	Glykoprotein Ib
CD45	alle Leukozyten	T200-Antigen, Protein-Tyrosin-Phosphatase
CD54	aktivierte B-, T-Lymphozyten, Monozyten	gp76–114 (ICAM-1)
CD56	NK-Zellen, einige T-Lymphozyten, Plasmazellen beim Plasmozytom	N-CAM
CD57	NK-Zellen, einige T-Lymphozyten	HNK-1
CD61	Thrombozyten, Megakaryozyten	Glykoprotein IIIa
CD64	Monozyten, Makrophagen	hochaffiner Rezeptor für IgG
CDw65	Neutrophile, schwache Expression auf Monozyten	Ceramide-Dodecasaccharide 40
CD71	Zellen der Erythropoese, aktivierte T- und B-Lymphozyten, Makrophagen	Transferrin-Rezeptor
CD79a	B-Lymphozyten einschließlich unreifer B-Zellen	mb-1-Gen-Produkt
CD103	intraepitheliale Lymphozyten	HML-1
CD117	myeloische Vorläuferzellen	C-kit, Stem-cell-factor-Rezeptor
FMC7	differenzierte B-Lymphozyten	105 kDa Glykoprotein
Glycophorin A	Erythrozyten, Erythroblasten und Vorläuferzellen der Erythropoese	sialininsäurereiches Polypeptid
HLA-DR	B-Lymphozyten, aktivierte T-Lymphozyten, Monozyten, Vorläuferzellen	
außerdem		
MPO	lysosomale Expression in Neutrophilen und Monozyten einschließlich unreifer myeloischer Zellen	Myeloperoxydase
TdT	nukleäre Expression in lymphatischen Vorläuferzellen	terminale Desoxynucleotidyl-Transferase
TcR α/β	Mehrzahl der T-Lymphozyten	α/β-Kette des T-Zell-Rezeptors
TcR γ/δ	Teilpopulation der T-Lymphozyten	γ/δ-Kette des T-Zell-Rezeptors
Kappa	Oberflächenexpression auf B-Lymphozyten	Immunglobulin-Leichtketten-Typ Kappa
Lambda	Oberflächenexpression auf B-Lymphozyten	Immunglobulin-Leichtketten-Typ Lambda
Ig µ-Kette	B-Lymphozyten	schwere Kette der Immunglobuline

SERVICE Hämatologische Diagnostik

Literatur

Bentz M, Döhner H, Cabot G, Lichter P: Fluorescence in situ hybridization in leukemias: The FISH are spawning. Leukemia 8 (1994) 1447–1452

Campana D, Pui Ch-H: Detection of minimal residual disease in acute leukemia: Methodologic advances and clinical significance. Blood 85 (1995) 1416–1434

Rothe G, Schmitz G: For the Working Party in Flow Cytometry and Image Analysis: Members of the editorial committee. In: Adorf D, Barlage S, Gramatzki M, Hanenberg H, Höffkes HG, Janossy G, Knüchel R, Ludwig WD, Nebe T, Nerl C, Orfao A, Serke S, Sonnen R, Tichelli A, Wörmann B: Consensus protocol for the flow cytometric immunophenotyping of hemato-poietic malignancies. Leukemia 10 (1996) 877–895

Scott CS, Ottololander GJ, Swirsky D, Pangalis GA, Vive Correns JLV, de Pasquale A, van Hove L, Bennett JM, Namba K, Flandrin G, Lewis SM, Polliack A: Recommended procedures for the classification of acute leukaemias. Leukemia & Lymphoma 11 (1993) 37–49

Stasi R, Taylor CG, Venditti A, Del Poeta G, Aronica G, Bastianelli C, Simone MD, Bucci-sano F, Cox MC, Bruno A, Piccioni D, Abruzzese E, Sargent JM, Tribalto M, Amadori S: Contribution of immunophenotypic and genotypic analyses to the diagnosis of acute leukemia. Ann Hematol 71 (1995) 13–27

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V., Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt/M., Tel 069/63015194, Fax 069/63017326

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Begemann H, Begemann M: Praktische Hämatologie, Diagnose, Therapie, Methodik. 11. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-306211-5

Fischer M, Hohnloser J, Emmerich B: BefundungsTutor Blut, Institutsversion, 1 CD-ROM, Erlernen und Training der Blutbildbefundung. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-103121-2

Frick P: Blutmorphologie und Knochenmarksmorphologie, Ein Leitfaden. 18. Aufl. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-400418-6

Pralle H B: Checkliste Hämatologie. 2. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-663902-2

Theml H: Taschenatlas der Hämatologie. Morphologische Diagnostik für die Praxis. 4. neubearb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-631604-5

Theml H/Schick: Hämatologisch-onkologische Differentialdiagnose. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-102781-9

4.3 Anämien

Martin Burk und Wolfgang Schneider

Anämie ist ein sehr oft auftretendes, aber auch sehr unspezifisches Symptom. Die zum Verständnis notwendige pathophysiologische Gliederung der Anämieformen umfaßt ein weites, fast unübersichtliches Erkrankungsspektrum, das von häufigen Entitäten bis zu extrem seltenen Formen reicht.
Aus Gründen der Praxisnähe wird deshalb zunächst ein anderer Zugang zur Differentialdiagnose der Anämien vorgestellt, der bestimmte einfache Laborparameter und Häufigkeitsgesichtspunkte in den Mittelpunkt rückt. Hierbei entstehen allerdings differentialdiagnostische Anämiegruppen, die von der Pathophysiologie her völlig unterschiedliche Anämiearten enthalten.
Die sich anschließende pathophysiologische Gliederung – Eisenmangelanämie, Anämien bei chronischen Erkrankungen, Blutungsanämien, hämolytische Anämien, megaloblastäre Anämien – ist also als Antipol des differentialdiagnostischen Zugangs anzusehen.

Auf einen Blick

Grenzwerte der Hämoglobinkonzentration nach WHO
- 11 g/dl für Kinder (6 Monaten–6 Jahre) und Schwangere
- 12 g/dl für Kinder (7–14 Jahre) und Frauen über 15 Jahren
- 13 g/dl für Männer über 15 Jahre

Bei Unterschreitung dieser Werte liegt eine Anämie vor.

Anämien sind durch Verminderung der Erythrozytenmasse definiert, die sich allerdings nur aufwendig durch Verdünnungsmessung (radioaktiv) markierter Blutbestandteile bestimmen läßt: deshalb werden im klinischen Alltag leicht erfaßbare Parameter wie Hämoglobinkonzentration oder Hämatokritwert verwendet.
Diese Meßwerte können bei Hypovolämie (Flüssigkeitsverlust mit Pseudopolyglobulie, z.B. akute Gastroenteritis) scheinbar günstig verändert sein, bei Hypervolämie (Plasmavolumen erhöht, physiologischerweise in der Schwangerschaft, pathologisch bei Herz- oder Niereninsuffizienz, bei Splenomegalie oder Paraproteinämie) jedoch auch Anämien vortäuschen oder scheinbar intensivieren. Da Anämien oft maligne Erkrankungen begleiten, muß jede Anämie möglichst rasch diagnostisch abgeklärt werden; voreilige Therapieversuche mit Eisen-, Vitamin- oder Hormongaben sind daher strikt abzulehnen.

Klinik
- Anämie ist keine Diagnose, sondern meist ein Symptom anderer, auch maligner Erkrankungen oder Mangelerscheinungen (Eisen, Vitamin B_{12}, Folsäure)
- Leitsymptom ist Blässe, die bei hämolytischen Anämien oft durch einen leichten (Skleren-)Ikterus, selten durch eine Zyanose überlagert ist
- der Urin ist bei hämolytischen Anämien im Gegensatz zum hepatischen Ikterus durch Urobilinogen rot verfärbt

Eisenmangelanämien
- häufigste Ursachen sind in Mitteleuropa Eisenmangel oder entzündlich-reaktiv bedingte Eisenverwertungsstörungen; beide Ursachen kommen häufig gemeinsam vor
- der Eisen-Tagesbedarf kann sich bei erhöhtem physiologischen Bedarf (Kinder im Wachstumsschub, Frauen mit Hypermenorrhoe, nach mehreren Schwangerschaften) verdoppeln oder verdreifachen und dadurch zu einem Eisenmangel führen

Hämolytische Anämien
- hämolytische Anämien sind häufiger erworben als erblich und werden meist extrakorpuskulär durch Antikörper hervorgerufen (Coombs-positiv); häufig bei älteren Menschen zusammen mit malignen Lymphomen
- bei jüngeren Menschen treten hämolytische Anämien gelegentlich postinfektiös auf (Mycoplasma pneumoniae) oder als Begleiterscheinungen von Autoimmunkrankheiten (Evans-Syndrom bei ITP, systemischer Lupus erythematodes)
- typisch für angeborene hämolytische Anämien sind positive Familienanamnese oder frühes Manifestationsalter. Sie sind überwiegend korpuskulär (verminderte osmotische Resistenz)
- die einzigen erworbenen korpuskulären hämolytischen Anämien sind die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) und seltene Akanthozytosen bei Leberinsuffizienz

Megaloblastäre Anämien
- makrozytäre megaloblastäre Anämien können auf Vitamin B_{12}- und/oder Folsäuremangel beruhen und treten bei älteren Menschen häufiger als Folge perniziöser Anämie bei atrophischer Gastritis auf
- makrozytäre nicht-megaloblastäre Anämien finden sich bei Alkoholabusus, Leber- oder Schilddrüsenkrankheiten, Myelodysplasien und hyperregeneratorischen Anämien nach Blutung oder Hämolyse

Erythrozytenmorphologie siehe Tabelle 4.3.

Tab. 4.3 **Erythrozytenmorphologie**

Normozyten	normale Erythrozyten mit zentraler Aufhellung, 7-8 μm Durchmesser
Hypochromie	geringer Farbstoffgehalt, oft verbunden mit Mikrozytose
Anulozyten	hypochrome Erythrozyten mit ausgedehnter zentraler Aufhellung und ringförmiger Hämoglobinbeladung am Rand
Anisozytose	unterschiedliche Erythrozytengröße
Poikilozytose	erhebliche Formveränderungen der Erythrozyten, bei schwerer Anämie
Targetzellen	Schießscheiben- oder Kokardenzellen, hypochrom mit zentraler Verdichtung, z. B. bei Thalassämie
Mikrozyten	Erythrozyten mit vermindertem Durchmesser < 7 μm, oft hypochrom, normale Form
Makrozyten	Erythrozyten mit erhöhtem Durchmesser > 8,5 μm, oft hyperchrom, normale Form, MCV und MCH erhöht, MCHC jedoch normal, also nicht hyperchrom!
Megalozyten	vergrößerte, ovalär verformte Erythrozyten, MCV und MCH erhöht, MCHC jedoch normal, also nicht hyperchrom!
Sphärozyten	kugelig verformte Erythrozyten, bei Kugelzellanämie oder immunhämolytischen Anämien
Elliptozyten	elliptische rote Blutkörperchen
Akanthozyten	stechapfelförmige Erythrozyten
Echinozyten	stechapfelförmige Erythrozyten: Trocknungsartefakt im Blutausstrich
Fragmentozyten, Schistozyten	Erythrozyten-Bruchstücke bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien oder mechanischer Hämolyse
Howell-Jolly-Körperchen	Nukleinsäure-Reste in Erythrozyten nach Splenektomie oder bei funktioneller Asplenie
Heinz-Innenkörper	denaturierte präzipitierte Globin-Anteile, z. B. Glukose-6-P-Dehydrogenase-Mangel, Hämoglobinanomalien, Methämoglobin
Sichelzellen	abnormes Hämoglobin (HbS) enthaltende Erythrozyten, nehmen unter Sauerstoffabschluß Sichelform an
basophile Tüpfelung	punktförmig verteilte basophile Substanz in Erythrozyten, bei gesteigerter und gestörter Erythrozytopoese (Thalassämien, Bleivergiftung, hereditärer 5-Nukleotidase-Mangel)

Differentialdiagnostischer Zugang zu Anämien

Diagnostisches Vorgehen

Anämien lassen sich zuverlässig mit automatisierten Partikelzählgeräten erfassen und anhand erythrozytärer Parameter quantifizieren. Die einfachste Einteilung beruht auf der Bestimmung von Hämoglobinkonzentration (Hb) oder Hämatokrit (Hkt) und der Charakterisierung der Zellen durch mittleres Volumen (MCV), mittleren korpuskulären Hämoglobingehalt (MCH) und mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) (s. Plus 4.5). Normalwerte siehe Tabelle 4.4.
Die „diagnostische Klassifizierung“ unterteilt die Anämien in mikrozytär-hypochrome, makrozytäre und normozytär-normochrome Formen (s. Abb. 4.6 und 4.7). Die weitere Unterteilung erfolgt nach dem Ferritinspiegel (mikrozytäre Anämien) und der Retikulozytenzahl (normozytäre Anämien) als Hinweis auf Eisenspeicher bzw. Erythrozytenneubildung.

1. Stufe: Orientierung nach den Erythrozytenindices

Die Erythrozytenindices (s. Plus 4.5) werden heute im Unterschied zu früheren manuellen Verfahren von modernen Zellzählmaschinen direkt gemessen und sind außerordentlich verläßliche Parameter. Der Zugang zu den Anämien über die Erythrozytenindices ist auch deshalb heute der differentialdiagnostisch am schärfsten trennende Gesichtspunkt.

PLUS

4.5 Erythrozytenindices

MCV (fl)
= mean cellular volume, mittleres Erythrozytenvolumen
= Hämatokrit/Erythrozytenkonzentration
MCH (pg)
= mean cellular hemoglobin, mittlere Hämoglobinmenge pro Erythrozyt
= Hämoglobinkonzentration/Erythrozytenkonzentration
MCHC (g/dl Erythrozyten)
= mean cellular hemoglobin concentration, mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten
= Hämoglobinkonzentration/Hämatokrit
mikrozytär-hypochrom
MCV < 80fl, MCH < 27 pg
normozytär-normochrom
MCV 80–95fl, MCH 27–34 pg
makrozytär
MCV > 95fl, MCH > 34 pg
Die mikroskopische Untersuchung des Blutausstrichs nach morphologischen Gesichtspunkten (s. Tab. 4.3) gibt rasch weitere differentialdiagnostische Hinweise. Dabei ist auf Formanomalien und Farbstoffgehalt der Erythrozyten zu achten. Normalwerte siehe Tabelle 4.4.

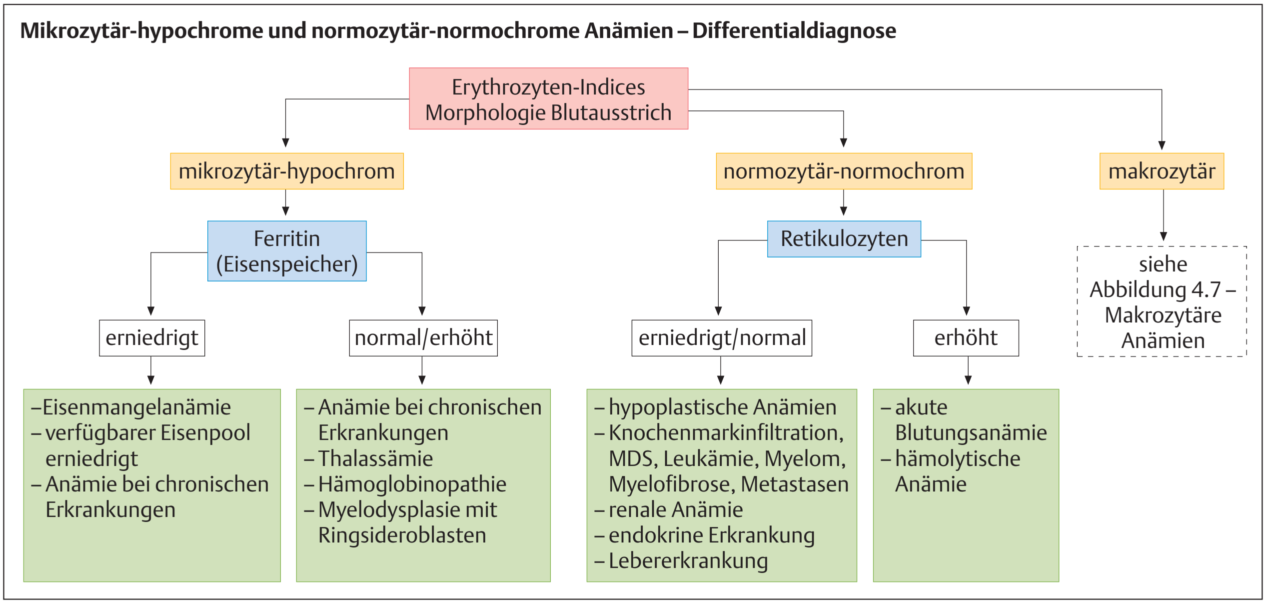


Abb. 4.6 Differentialdiagnose mikrozytär-hypochromer und normozytär-normochromer Anämien

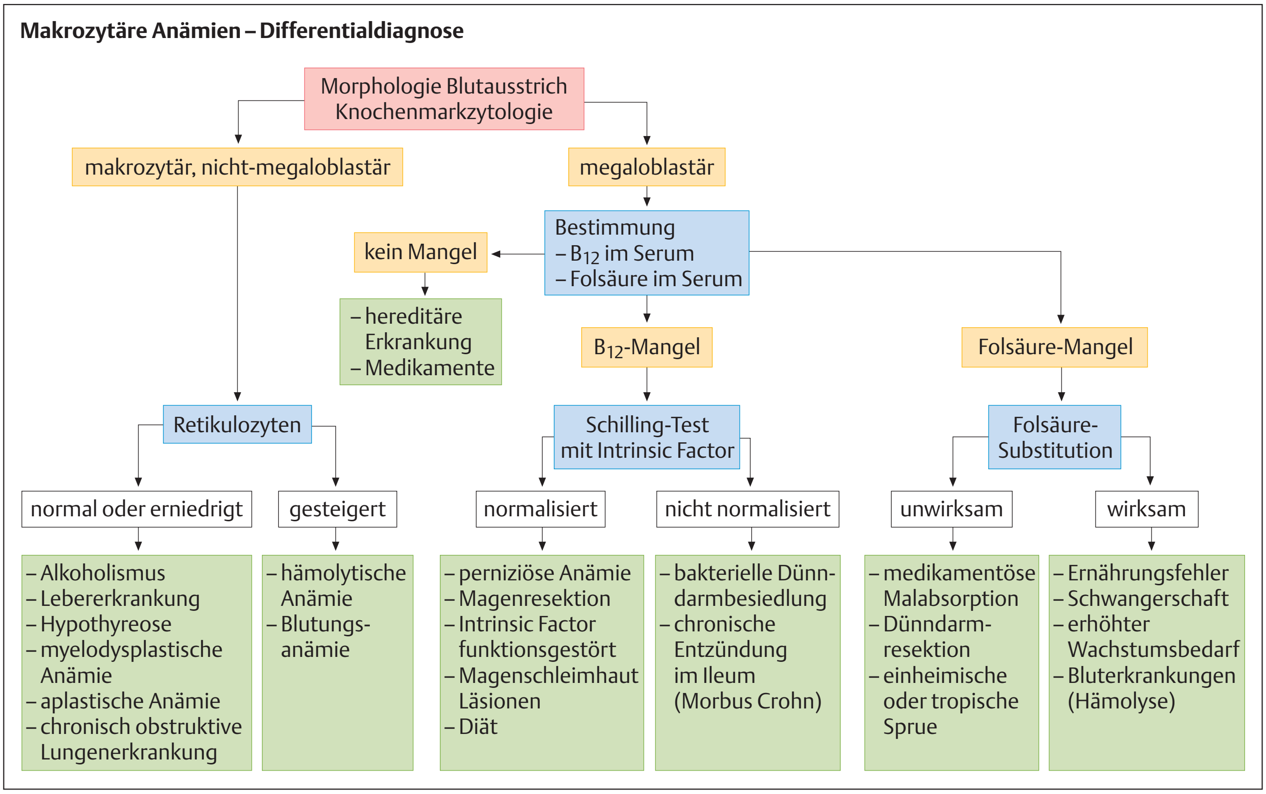


Abb. 4.7 Differentialdiagnose makrozytärer Anämien

2. Stufe: Beurteilung des Ferritins und der Retikulozyten

Je nachdem, ob eine Anämie mikrozytär-hypochrom, normozytär-normochrom oder makrozytär ist, wird ein weiteres, meist einfaches diagnostisches Kriterium hinzugezogen. Bei der mikrozytär-hypochromen Gruppe kommt es darauf an, ob die Eisenspeicher gefüllt oder geleert sind; der entscheidende Parameter dafür ist das Ferritin.
Die Orientierung am Ferritin ist äußerst wichtig, da in der Praxis meist auf das Serumeisen geschaut wird. Das Serumeisen ist aber ein unzuverlässiger Parameter, der trotz gefüllter Eisenspeicher vermindert sein kann (z.B. Anämie bei chronischer Entzündung).
Bei der normozytär-normochromen Anämie ist das zweite entscheidende Kriterium die Anzahl der Retikulozyten (erniedrigt, normal [$25–75x10^9$/l], erhöht). Die Retikulozytenzahl läßt eine Differenzierung zwischen Anämien mit Bil-

dungsstörungen der Erythrozyten (hypoplastische Anämie, z.B. durch Knochenmarkinfiltration) und Anämien mit Erythrozytenverlust bei gesteigerter Knochenmarkfunktion (hämolytische Anämien, Blutungsanämien) zu.
Bei den makrozytären Anämien ist das 2. entscheidende Kriterium die Frage, ob auch das Knochenmark erkennbar deutlich megaloblastär verändert ist.

Stufe 3: Beurteilung des Knochenmarks bei makrozytärer Anämie

Finden sich im Knochenmark Megaloblasten, liegt eine Vitamin-B_{12}-Mangelanämie oder eine Folsäuremangelanämie vor; weitere Ursachen siehe Abbildung 4.7.
Ist das Knochenmark nicht deutlich megaloblästar verändert, muß zusätzlich das Kriterium Retikulozyten einbezogen werden:

- normal oder erniedrigt
  Alkoholismus, Lebererkrankung, Hyperthyreose
- gesteigert
  hämolytische Anämie, Blutungsanämie (Erythrozytenverlust)

Hinweis
Bei der häufigen antikörpervermittelten hämolytischen Anämie ist die Makrozytose bei fehlenden megaloblastären Veränderungen im Knochenmark nicht selten artifiziell. Ursache: Die Blutzellzählmaschinen rechnen Erythrozytenaggregate als Korpuskel, wodurch sich das durchschnittliche MCV erhöht.

Anamnese

Familienanamnese (Blutarmut, Gelbsucht, Autoimmunkrankheiten, Splenektomien) sowie Manifestationsalter sind die wichtigsten Hinweise darauf, ob die Anämie angeboren oder erworben ist. Ernährungsgewohnheiten (Vegetarier: Eisenmangel, Vitamin-B_{12}-Mangel), Tropenreisen (Malaria), Medikamenteneinnahme, vorausgegangene Untersuchungen, Operationen, Strahlentherapie, Transfusionsbehandlungen oder Blutspenden tragen weiter zur Klärung der Ursache bei. Bei unklaren rezidivierenden Blutverlusten muß gelegentlich, vor allem bei Mitarbeitern in medizinischen Berufen, auch an selbstverschuldete Blutverluste (Münchhausen-Syndrom) gedacht werden.

Tab. 4.4 **Rotes Blutbild – Normalwerte (abhängig von Meßgerät und untersuchter Population)**

	Männer	Frauen
Erythrozyten ($x10^{12}$/l)	5,1 (4,4–5,9)	4,5 (3,8–5,2)
Hämatokrit (%)	46,0 (39,8–52,2)	40,9 (34,9–46,9)
Hämoglobin (g/dl Blut)	15,5 (13,3–17,7)	13,7 (11,7–15,7)
MCV (fl/Ery)	90,1 (80,5–99,7)	90,4 (80,8–100,0)
MCH (pg/Ery)	30,2 (26,6–33,8)	30,2 (26,4–34,0)
MCHC (g/dl Ery)	33,9 (31,5–36,3)	33,6 (31,4–35,8)

Umrechnungsformel für Hämoglobin:
- Wert in mmol/lx1,611 = Wert in g/dl
- Wert in g/dlx0,6206 = Wert in mmol/l

4.3.1 Eisenmangelanämien

englisch: iron deficiency anemia

Eisenstoffwechsel

Eisen ist für die Zellteilung, den Sauerstofftransport, die Atmung und die Energiegewinnung unerläßlich und lebensnotwendig. Die besondere Reaktionsfähigkeit von Eisen mit Sauerstoff birgt die Gefahr der Lipidperoxidation von Membranen in sich. Lebensnotwendiges Eisen ist daher gleichzeitig auch lebensgefährlich. Der Organismus ist deshalb gezwungen, Eisen nur in kleinsten, durch Ersatz von Epithelabschilferung notwendig gewordenen Spuren zu resorbieren und in zuverlässigen Speichern abzulagern. Dazu dienen der mobilisierbare Funktionsspeicher Ferritin und das lysosomal abgebaute, fester bindende Speicherprotein Hämosiderin, das dem färberisch nachweisbaren Eisen entspricht.
Sowohl hochgradiger Eisenmangel als auch Eisenüberladung kann zu Anämien führen. Eisenstoffwechsel und Verteilung siehe Abbildung 4.8.

Resorption

Der normale Körpereisenbestand beträgt bei Männern 50 mg/kgKG, bei Frauen 35 mg/kgKG, wobei etwa

- 70% im Blut, vor allem im Hämoglobin
- 20% in den Gewebespeichern Ferritin und Hämosiderin (bei Männern etwa 1000 mg, bei menstruierenden Frauen 100–400 mg)
- 10% im Myoglobin
- 0,1-0,2% in eisenhaltigen Enzymen und im Serum an Transferrin

gebunden sind. Frauen während der Menopause und Männer benötigen pro Tag etwa 1,0 mg, menstruierende Frauen und Schwangere mindestens 1,5–2,0(–3)mg Eisen. Das Gesamtkörpereisen wird in engen Grenzen durch die Resorptionsquote im Duodenum und oberen Jejunum reguliert. Normale Ernährung enthält etwa 10–15 mg Eisen pro Tag, wovon etwa 5–10% vom Körper resorbiert werden; bei erhöhtem Eisenbedarf oder Eisenmangel kann die Resorptionsquote bis auf 40% ansteigen. Durch minimale Resorption und sichere Speicherung kann der Organismus auf einen Ausscheidungsmechanismus für Eisen verzichten.

Transport

Wegen der geringfügigen Eisenresorption muß zur Hämoglobinsynthese das durch Gewebeabbau freiwerdende Eisen wiederverwertet werden. Dieser Anteil macht allerdings nur 0,1% des gesamten Körperbestands aus und befindet sich im Blutplasma in schützender Eiweißhülle an Transferrin gebunden.

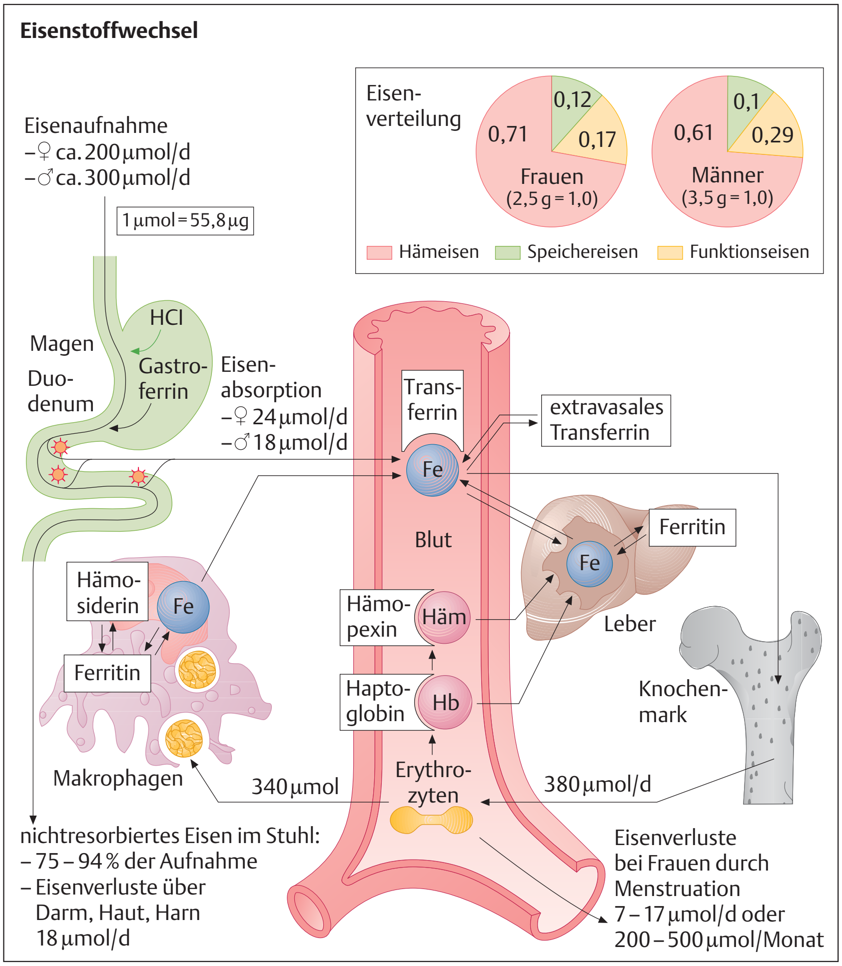


Abb. 4.8 Eisenstoffwechsel

Transferrin bindet pro Molekül 2 Atome Eisen, die Sättigung beträgt normalerweise etwa 20–45% und steigt bei Eisenüberladung stark an. Hauptabnehmer von transferringebundenem Eisen sind die Erythroblasten im Knochenmark.
Die Speicherung von Eisen in den Speicherproteinen Ferritin und Hämosiderin ermöglicht eine rasche Bereitstellung von Eisen bei erhöhtem Bedarf (Hepatozyten sowie Makrophagen des Knochenmarks, der Leber und der Milz). Ferritin kommt auch im Serum vor und korreliert eng mit dem Körperbestand an Speichereisen.

Eisenmangel und Eisenmangelanämie

Kennzeichen ist ein erniedrigter verfügbarer Eisenpool. Unterschieden werden
- Speichereisenmangel ohne Anämie
- Hämoglobinabfall nach völliger Entleerung der Speicher als Ausdruck einer durch Eisenmangel beeinträchtigten Erythropoese

Reine Eisenmangelanämien sind immer mikrozytär, Ferritin ist erniedrigt.

Grundlagen

Epidemiologie

Die grundlegende Bedeutung von Eisen für Hämoglobin- und Blutbildung macht Eisenmangel weltweit zur häufigsten Anämieform, in der Mehrzahl sind Frauen betroffen. In Europa und Nordamerika liegt die Prävalenz bei 10 %, in Afrika und Südostasien bei > 50%. Allerdings basieren die Angaben aus Entwicklungsländern oft nur auf dem Nachweis mikrozytärer, hypochromer Anämien ohne weitere Differenzierung innerhalb dieser Gruppe (s. Abb. 4.6 und Abb. 4.7). Auf Grund hoher Infektionsgefährdung könnte jedoch die Bedeutung von ACD zugunsten des Eisenmangels unterschätzt sein und verschiedene andere Ursachen, wie chronische Blutverluste bei Parasitenbefall oder genetische Prädisposition zu Thalassämien, zumindest eine zusätzliche Rolle spielen.

Ätiologie

Physiologischer Eisenmangel entsteht, wenn der aktuell erhöhte Eisenbedarf des Organismus die Resorptionskapazität des Magen-Darm-Trakts überschreitet. Besonders gefährdet sind
- Kinder im Wachstumsschub
- Frauen mit starken Menstruationsblutungen oder rasch aufeinanderfolgenden Schwangerschaften
- Personen mit Mangeldiät (Vegetarier)

Auf Grund erhöhten Bedarfs steigt in den Gruppen von Kindern und jungen Frauen die Inzidenz für Eisenmangelanämien weltweit drastisch an: menstruierende Frauen 35 %, Schulkinder 37 %, Kleinkinder 43 %, Schwangere 51 %. Nur in den USA ist die Häufigkeit in der Risikogruppe der Kinder durch prophylaktische Maßnahmen während der letzten Jahrzehnte fast auf Normalwerte zurückgegangen.

Pathophysiologie

Häufig beruht pathologischer Eisenmangel auf
- chronischen Blutverlusten bei malignen oder entzündlich bedingten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
- Blutstillungsstörungen
- Medikamenten
- Alkohol
- Wurmbefall

selten sind
- Meckel-Divertikel
- Angiodysplasien des Magen-Darm-Trakts, z. B. Morbus Osler
- Lungeneinblutungen bei Hämosiderose oder Goodpasture-Syndrom
- selbstverschuldete Blutungen bei Münchhausen-Syndrom
- Eisenverluste im Urin bei nächtlicher paroxysmaler Hämoglobinurie (PNH)

Chronische Blutverluste bei malignen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts finden sich überwiegend bei älteren Menschen. Bei der Untersuchung von Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden wurden in 39 % der Fälle obere gastrointestinale, in 16 % im Kolon gelegene Blutungen, bei Patienten mit noch nicht geklärter Gastrointestinalblutung in 10 % maligne Ursachen nachgewiesen. Bei positiven Stuhluntersuchungen auf okkultes Blut muß endoskopisch oder radiologisch die Ursache abgeklärt werden. Da Tests auf okkultes Blut im Stuhl unempfindlich eingestellt sind, müssen gastrointestinale Blutverluste bei unklarem Eisenmangel allerdings immer in die differentialdiagnostischen Überlegungen eingeschlossen werden. Vorausgegangene Operationen im Gastrointestinaltrakt kännen Malabsorption von Eisen zur Folge haben.
Bei jüngeren Menschen sind Blutverluste im Gastrointestinaltrakt meist entzündlich bedingt und gelegentlich durch Thrombozytopenien oder -pathien verstärkt.
Auch Medikamente sind bei Eisenmangel zu berücksichtigen. In manchen Bevölkerungsgruppen nimmt bereits ⅓ aller Erwachsenen regelmäßig Acetylsalicylsäure ein. Der Blutverlust im Stuhl ist dabei proportional der Dosis und kann 2–3fache Normwerte erreichen. Auch andere Medikamente, wie nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen oder Kortikosteroide, können ebenso wie Alkohol über chronische Blutverluste zu Eisenmangelanämien führen.
In Entwicklungsländern spielt Wurmbefall eine besondere Rolle, hier ist Reinfektionsprophylaxe besonders wichtig.

Klinisches Bild und Diagnostik

Das Krankheitsbild wird von der Anämie und dem Eisenmangel in den Geweben bestimmt.
Typisch für schwere Eisenmangelanämien sind
- Müdigkeit
- Konzentrationsschwäche
- Zungenbrennen
- Mundwinkelrhagaden
- Schluckbeschwerden (Plummer-Vinson-Syndrom)
- Hohl- oder Löffelnägel (Koilonychie)

Bei Kindern können zusätzlich Verhaltens- und Entwicklungsstörungen auftreten. Bei einem Teil der Patienten ist auf Grund einer reversiblen atrophischen Gastritis die Magensäuresekretion eingeschränkt, wodurch die Eisenresorption zusätzlich beeinträchtigt wird. Bei jüngeren Patienten sind diese Veränderungen unter Eisensubstitution meist rückläufig, bei älteren häufig irreversibel.

Laboruntersuchungen

Die wichtigste Bestimmungsmethode ist die Serum-Ferritin-Bestimmung, die hochgradig mit den Eisenspeichern des Organismus korreliert (1 µg/l Serum-Ferritin entspricht 8–10 mg Speichereisen) und in vielen Fällen eine Knochenmarkbiopsie erspart. Normbereich: 12–300 µg/l.
Werte < 10 µg/l gelten bei Anämie als Beweis für Eisenmangel.
Vorhergehende, vor allem parenterale Eisensubstitution oder eine begleitende Entzündungskonstellation können die Aussagekraft des Serum-Ferritins stark einschränken. In diesen Fällen ist zur Abklärung des Speichereisens eine Knochenmark-Biopsie angezeigt.
Menstruierende Frauen haben niedrigere Serum-Ferritin-Werte als Männer. Erst 1–2 Jahrzehnte nach der Menopause gleichen sich die Werte einander an.
Nach völliger Entleerung der Eisenspeicher deuten hypochrome mikrozytäre Anämien mit Anisozytose und Ovalozytose auf Eisenmangelanämie hin. MCV, MCH und MCHC sind zunehmend erniedrigt, in schweren Fällen sind im Blutausstrich Anulozyten, Schießscheibenzellen, elongierte „zigarrenähnliche" hypochrome Elliptozyten und kernhaltige rote Vorstufen nachweisbar. Thrombozytose kann ein zusätzliches Symptom sein. Als Hinweis galten früher auch die Eisentransportparameter, wie Serumeisenspiegel, Eisenbindungskapazität und Transferrinsättigung. Transferrinsättigung < 16 %, oft sogar < 10 %, wird als Beweis für Eisenmangel angesehen. Neben diesen Transportparametern haben erhöhte freie erythrozytäre Protoporphyrine und Serum-Transferrinrezeptor-Spiegel eine zunehmende diagnostische Bedeutung.

Differentialdiagnose Eisenmangelanämie

- Anämie bei chronischen Entzündungen (ACD)

Daneben müssen die Minor-Thalassämien, die sideroblastischen Anämien und Anämien bei Leber- oder Nierenerkrankungen berücksichtigt werden.

Therapie

Oberstes therapeutisches Prinzip ist die Abklärung und die Ausschaltung der den Eisenmangel verursachenden Störungen. Vorbeugende diätetische Maßnahmen sind bereits bei einem Gewebeeisenmangel indiziert. Bei manifesten Eisenmangelanämien reicht diese Prophylaxe zur Auffüllung bereits völlig entleerter Eisenspeicher nicht aus. Sowohl bei Jugendlichen im Wachstumsschub als auch bei Schwangeren oder stillenden Müttern ist zur Vermeidung bleibender Schäden eine konsequente Eisensubstitution erforderlich.

Medikamentöse Behandlung

Eisen wird meist oral und nur in Ausnahmefällen parenteral verabreicht.

Wegen der hohen Bioverfügbarkeit und der günstigen Kosten hat sich die Verabreichung von Eisen-II-Sulfat
- 3x50–60 mg/d mit Abstand zu den Mahlzeiten

bewährt.
- tägliche Resorptionsquote zu Beginn bis 50 mg

Parenteral wird immer dreiwertiges Eisen verabreicht, wobei die Gesamtdosis streng kontrolliert werden muß, um eine toxische Eisenüberladung zu vermeiden. In der Regel ist für einen Hämoglobinanstieg von 1 g/dl die Gabe von 200 mg Eisen ausreichend.
Eine Eisensubstitution als Therapietest ist – nach Ausschluß aller Differentialdiagnosen – nur unter strenger Kontrolle indiziert; das Hb muß dabei um mindestens 1 g/dl innerhalb von 4–6 Wochen ansteigen.

Hinweis
Eisen darf auf Grund wechselseitiger Resorptionsstörungen nicht zusammen mit Tetrazyklinen, Antazida, Colestyramin oder Penicillamin verabreicht werden.
Außerdem ist die gleichzeitige Zufuhr von Molkereiprodukten zu vermeiden.

Unerwünschte Wirkungen

In ⅓ aller Fälle treten etwa 30–60 min nach Einnahme Oberbauchbeschwerden und Übelkeit auf. Die Häufigkeit dieser Beschwerden läßt sich durch Dosisreduktion oder Einnahme zu den Mahlzeiten verringern. Bei entsprechender Disposition werden gelegentlich Obstipation oder Durchfälle angegeben, die jedoch kein Anlaß zur Dosisreduktion, sondern zur Umstellung von Eisensulfat auf Eisenglukonat oder auf Eisendepot-Präparate sein sollten; allerdings geht die Wirksamkeit wegen der geringeren Bioverfügbarkeit zurück.
Parenterale Eisensubstitution ist mit einem Risiko zu tödlich verlaufenden anaphylaktischen Reaktionen behaftet. Häufigere Nebenwirkungen sind innerhalb von 24 Stunden auftretendes Fieber, Muskel- und Gelenkbeschwerden oder Lymphadenopathie.

Therapiekontrolle

Nach 3wöchiger Behandlung sollte eine deutliche Besserung, nach 6 Wochen eine Normalisierung der Blutwerte erreicht sein. Der Therapieerfolg läßt sich durch Bestimmung von Hb, Retikulozyten und Ferritin, evtl. auch durch Serum-Transferrinrezeptor-Spiegel, kontrollieren; anzustreben sind Serum-Ferritin-Spiegel von mindestens 50 µg/l, die etwa 500 mg Speichereisen entsprechen. Von manchen Autoren wird zur Auffüllung der Speicher eine Behandlungsdauer von über 6 Monaten gefordert.

Prophylaxe

Bei vorbeugenden Maßnahmen spielt die Ernährung eine große Rolle. Die Zusammensetzung der Nahrung kann die Eisenresorption um den Faktor 20 verändern.

Ungünstig sind
- Reduktionskost (geringes Eisenangebot)
- fleischarme Ernährung mit niedrigem Hämoglobin-Eisenanteil
- Pflanzenkost, Vollkornbrot, Tee und Kaffee (enthalten chelatbildende Substanzen, die Nahrungseisen so intensiv binden, daß es kaum resorbiert wird)
- konservierende Nahrungsbestandteile wie Tannate, Gallensäuren, phenolische Bestandteile sowie Karbonate, Oxalate und Phosphate (binden Eisen ferritinähnlich und verhindern dadurch die Resorption)
- hoher Kalziumgehalt der Nahrung, besonders durch Molkereiprodukte (hemmt die Eisenresorption)

Günstig sind
- Fleisch, Fisch und Geflügel (Steigerung des hämoglobingebundenen gegenüber dem nicht-hämoglobingebundenen Eisenanteil)
- organische Säuren, insbesondere hoher Vitamin-C-Gehalt
- Ansäuerung der Nahrung („Sauerkrautfaktor“)

Verlauf und Prognose

Konsequente Führung des Patienten und regelmäßige Blutbildkontrollen (1 Woche, 4–6 Wochen nach Behandlungsbeginn) gewährleisten den Behandlungserfolg. Scheinbare Mißerfolge sind meist auf mangelnde Compliance, Wahl ungünstiger Eisenpräparate, fortbestehende Blutungsneigung (Kontrolle durch Nachweis okkulten Blutes im Stuhl und fortbestehende Retikulozytenvermehrung), Malabsorption (Diätfehler, Mangelernährung, vegetarische Kost), Arzneimittelinterferenz (Antazida!) oder gleichzeitig vorliegende Entzündungserscheinungen bei ACD zurückzuführen. In diesen Fällen sollte keinesfalls zu schnell auf eine parenterale Eisensubstitution übergegangen werden. Sollte trotz konsequenter Eisensubstitution eine stabile Normalisierung des Hämoglobin-Wertes nicht zu erzielen sein, muß die Differentialdiagnose neu überdacht werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Der Behandlungserfolg ist entscheidend von der guten Mitarbeit des Patienten abhängig. Führt ein orales Eisenpräparat zu gastrointestinalen Beschwerden, muß geduldig nach einem verträglichen Ersatzpräparat gesucht werden. Die Behandlungszeit über mehrere Wochen bis Monate muß zur Vermeidung von Rückfällen konsequent eingehalten werden. Therapieversager sind meist auf unzureichende Compliance des Patienten, seltener auf bisher nicht aufgedeckte (gastrointestinale) Blutungsquellen zurückzuführen.

4.3.2 Anämie bei chronischen Erkrankungen

Anämie bei chronischer Entzündung

Synonym: Tumor-/Infekt-Anämie
englisch: anemia of chronic disorders
Abkürzung: ACD

Grundlagen

Epidemiologie

ACD ist in industrialisierten Ländern mit hoher Lebenserwartung die häufigste Ursache einer Anämie, sie tritt in Ländern mit geringer Lebenserwartung mäglicherweise häufiger als bisher angenommen auf.

PLUS

4.6 Ätiopathogenese der Anämie bei chronischen Entzündungen

Körpereigene Abwehrmaßnahmen bei Infektionen, chronischen Entzündungsprozessen oder malignen Erkrankungen greifen intensiv in den Eisenstoffwechsel ein und blockieren die Hämoglobinbildung. Ausgelöst wird dieser Mechanismus durch inflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrose-Faktor (TNF). Sie hemmen direkt die Erythropoetinbildung und die Eisenfreisetzung aus dem retikuloendothelialen Gewebe und beeinträchtigen durch Stimulation der β- und γ-Interferonbildung indirekt die Proliferation erythrozytärer Progenitorzellen. Im Gegensatz zum Eisenmangel entsteht dadurch relativer Erythropoetinmangel, der sich durch Behandlung mit rekombinantem Erythropoetin zum Teil überwinden läßt. Die pathophysiologische Bedeutung der konsequenten Eisenkompartimentierung könnte darin liegen, bei Entzündungsprozessen die eisenabhängige Sauerstoffradikalbildung zu verhindern und dadurch einen ausgedehnteren Gewebsuntergang zu vermeiden. Normalerweise wird transferringebundenes Eisen über spezifische Transferrinrezeptoren in Erythroblasten aufgenommen und an zirkulierende Erythrozyten weitergereicht. Bei ACD ist das nur für das eine Milligramm Eisen möglich, das pro Tag im Darm aus der Nahrung resorbiert wird. Da der Körper jedoch für die täglich erforderliche Synthese von 6 g Hämoglobin etwa 20 mg Eisen benötigt, müssen 19 mg Eisen aus dem Abbau von Hämoglobin zurückgewonnen werden. Dazu muß Eisen im Monozyten-Makrophagen-System freigesetzt und auf Transferrin übertragen werden. Während des entzündlichen Prozesses werden vermehrt saure Apoferritine als Akute-Phase-Proteine gebildet und zusätzlich vermehrt Laktoferrine aus Granulozyten freigesetzt, die auf Grund ihrer hohen Affinität das aus dem Hämoglobinabbau freigesetzte Eisen binden. Beide können Eisen jedoch nur an Makrophagen, nicht aber an hämoglobinbildende Erythroblasten und Retikulozyten weiterreichen, da diese Erythrozytenvorläufer nur Rezeptoren für Transferrin, nicht jedoch für Ferritin- oder Laktoferrin-Eisen besitzen. Daher können erythropoetische Zellen das in Makrophagen gespeicherte Eisen nicht wiederverwerten, und Transferrinsättigung, Serumeisenspiegel und Hämoglobinsynthese fallen ab. Zusätzlich blockiert eisenfreies Transferrin die Transferrinrezeptoren, der Eisenüberschuß hemmt die Transferrinbildung und setzt die Eisenbindungskapazität herab.

Ätiopathogenese

Charakteristisch für eine ACD ist eine Störung des Eisenmetabolismus, an der
- eine gestörte Eisenmobilisierung aus retikuloendothelialen Speichern
- ein relativer Erythropoetinmangel
- Blutbildungsstörungen im Knochenmark
- verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit

beteiligt sind.
Durch Entzündungsvorgänge wird Eisen, das in ausreichender Menge vorhanden ist, für die Blutbildung blockiert (s. Plus 4.6). Diese Verschiebung täuscht einen Eisenmangel vor.

Klinisches Bild und Diagnostik

Leistungsschwäche, Gewichtsverlust und Blässe sind typische, aber unspezifische Symptome aller Anämien. Nach wochen- oder monatelanger Krankheitsdauer entwickelt sich allmählich eine Anämie mit Hb-Werten zwischen 9–11 g/dl; Hb-Werte < 8 g/dl deuten auf eine andere oder zusätzliche Ursache hin. Die anfänglich normozytär-normochrome Anämie kann nach mehrwöchiger Verlaufsdauer in eine milde Mikrozytose und Hypochromie übergehen.

Laboruntersuchungen

Wegen der niedrigen Serumeisenspiegel werden ACD-Formen oft als Eisenmangelanämien verkannt. Bei ACD sind die Serum-Ferritin-Werte normal oder erhöht, die Serum-Transferrinrezeptor-Spiegel sind normal; Differenzierung siehe DD 4.1.
Die Knochenmarkzytologie zeigt zwar eine Verminderung der Sideroblasten, im Gegensatz zum Eisenmangel ist jedoch reichlich färbbares Eisen in den Makrophagen nachweisbar. Der Schweregrad ist von der Dauer und vom Ausmaß der Entzündungsreaktion abhängig und geht mit Veränderungen der Entzündungsparameter wie BSG-Beschleunigung, Fibrinogenerhöhung, α_2- und γ–Globulinvermehrung, Vermehrung von Plasmazellen, reaktiver Leukozytose und Thrombozytose einher. Diese Veränderungen sind bei chronischen rheumatischen oder malignen Erkrankungen im Gegensatz zu Infektionen oft besonders ausgeprägt.

Differentialdiagnose (s. DD 4.1)

DD 4.1 Differentialdiagnose Anämie bei chronischer Entzündung

Erkrankung	Befund/Hinweise
Eisenmangelanämie	vor allem ältere Menschen, Bestimmung von Serumferritin und Serumtransferrin-Rezeptoren, Serumferritin erniedrigt, Serumeisen erniedrigt, Eisenbindungskapazität erhöht
mikrozytär-hypochrome Anämien	Thalassämie
Eisenmangel bei entzündlichen Darmerkrankungen mit chronischen intestinalen Blutverlusten	Ferritin trotz blutungsbedingtem Eisenmangel bei Frauen: 100 mg/l, bei Männern: 200–300 mg/l, Serum-Transferrin-Rezeptor-Bestimmung, Knochenmarkzytologie (färberische Darstellung des Speichereisens)
tumorbedingte Erkrankungen	indirekte Tumorfolgen wie Zytokin- und Akute-Phase-Reaktion
Tumoranämie	direkte Tumorfolgen wie Verdrängungsmyelopathie im Knochenmark, Blutungen, Hämolysen
Anämien bei endokriner, renaler oder hepatischer Insuffizienz	

Therapie

Im Vordergrund steht die Behandlung der Grundkrankheit; Therapieversuche mit Eisen, Vitaminen oder Spurenelementen sind wirkungslos. In manchen Fällen führt eine Behandlung mit rekombinantem humanem Erythropoetin (rhuEPO) zu einer leichten Besserung.

Anämie bei weiteren chronischen Erkrankungen

Renale Anämie

Da die Nieren die Hauptbildungsstätte von Erythropoetin sind, sind normochrome normozytäre hyporegenerative Anämien typische Begleiterscheinungen bei chronischer Niereninsuffizienz. Bei einer Abnahme der Nierenfunktion unter 20% ist eine deutliche Anämie immer nachweisbar; der Hämatokrit liegt bei terminaler Niereninsuffizienz oder nach Resektion beider Nieren bei 15–20%.

Pathophysiologie

Renale Anämien sind überwiegend durch einen relativen Erythropoetinmangel bedingt. Mit zunehmender Insuffizienz gehen die Erythropoetinbildungsorte verloren, und der Erythropoetinspiegel sinkt.
Bei Urämie können akkumulierende harnpflichtige Substanzen die Erythropoese bereits auf der Ebene der Proliferation (CFUe) supprimieren. Bei einigen Patienten findet sich neben der beschriebenen hypoproliferativen Komponente auch eine hämolytische, die auf eine erhöhte Streßempfindlichkeit der Erythrozyten bei Urämie zurückzuführen ist.
Blutverluste, die bei diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen (Dialyse) auftreten, verstärken die urämisch bedingten Hämostasestörungen. Der daraus resultierende Eisenmangel und chronische Entzündungsvorgänge komplizieren die diagnostische Abklärung. Folatmangel durch Diät, Dialyse oder Arzneimittelinteraktionen können eine zusätzliche Komponente darstellen.

Diagnostisches Vorgehen

Das klinische Bild ist bei renaler Anämie wesentlich von der Grundkrankheit geprägt. Der Patient ist auf Grund der langsam sich entwickelnden Niereninsuffizienz an niedrige Hämatokritwerte so adaptiert, daß eine subjektive Leistungsminderung und Erschöpfung erst in fortgeschrittenen Stadien auftritt. Vorherrschend sind Blässe und Gefäßgeräusche.
Charakteristisch ist eine normochrome Anämie mit inadäquat niedriger Retikulozytenzahl (hyporegenerative Anämie). Der relative Erythropoetinmangel kann quantitativ durch Bestimmung im Serum erfaßt werden.

Therapeutisches Vorgehen

Zur Behandlung der Anämie hat sich heute bei chronischer Hämodialyse oder bei präterminaler Niereninsuffizienz die regelmäßige Substitution von rekombinantem humanem Erythropoetin durchgesetzt. Der Patient wird auf einen Hämatokrit um 30% eingestellt. Der funktionelle Eisenmangel (in schweren Fällen 300–500 mg/Monat) wird in manchen Dialysezentren mit 100 mg Dextraneisen alle 3–4 Wochen ergänzend behandelt.

Anämie bei Endokrinopathien

Endokrine Funktionsstörungen (Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren, Gonaden, Pankreas) beeinflussen die Hämatopoese und führen zu hypoproliferativen normochromen normozytären Anämien.

Schilddrüse

Schilddrüsenhormone stimulieren die Erythropoese sowohl direkt als auch indirekt über eine Steigerung der Erythropoetinproduktion. Bei Hypothyreose treten Anämien mit einer Häufigkeit von 25%, bei Hyperthyreose von 20% auf. Hämoglobinwerte < 10 g/dl sind selten. Ohne begleitende Ei-

sen- oder Vitaminmangelzustände sind die Anämien normochrom, bei perniziöser Anämie makrozytär.

Hypophyse/Nebennieren/Gonaden

Glukokortikoide, Androgene und andere Testosteronderivate steigern, Östrogene supprimieren die Erythropoese. Adrenalektomie führt zu leichter Anämie, ein Morbus Addison ist dementsprechend von einer leichten normochromen Anämie begleitet. Milde Anämien finden sich auch bei nichtsubstituiertem Hypogonadismus (Klinefelter-Syndrom). Anämien bei Hypopituitarismus sind größtenteils auf den Ausfall der nachgeschalteten Hormone zurückzuführen.

Hypersplenismus

Häufige Ursache eines sekundären Hypersplenismus sind Pfortaderhochdruck bei Lebererkankungen, Rechtsherzinsuffizienz, angeborene hämolytische Anämien oder Lipoidosen.
Eine vergrößerte Milz kann vermehrt Blutzellen abfangen; die Folgen sind periphere Zytopenie und reaktive Hyperproliferation des Knochenmarks. Das Ausmaß der Zytopenie nimmt mit Wachstum der Milz zu, korreliert aber nicht mit der Milzgröße.
Die klinische Symptomatik ist durch die Grundkrankheit bestimmt; dazu kommen Symptome, die dem Schweregrad der Zytopenie in den einzelnen Zellreihen entsprechen (granulozytopenische Infektionen, thrombozytopenische Blutungen oder transfusionsbedürftige Anämien). Die Retikulozytenzahl ist zwar erhöht, entspricht aber bei Grunderkrankungen mit Knochenmarkinfiltration nicht dem Ausmaß der bestehenden Anämie. Differentialdiagnostisch müssen lympho- und myeloproliferative Erkrankungen ausgeschlossen werden.
Die Behandlung der Grunderkrankung steht im Vordergrund. Mögliche Indikationen für eine Splenektomie sind hämolytische Anämien wie Sphärozytosen oder Komplikationen wie Milzinfarkte.

Anämie bei Lebererkrankungen und Alkoholismus

Fortgeschrittene Lebererkrankungen führen häufig über unterschiedliche Mechanismen zur Anämie. Ätiopathogenetische Ursachen sind Hypersplenismus und chronischer Blutverlust bei zellulären und plasmatischen Hämostasestörungen sowie Hemmung der Erythropoese durch virale Infektion, chronische Entzündungsreaktionen oder Alkoholismus.
Als Zieve-Syndrom wird ein akutes hämolytisches Syndrom bei Alkoholismus mit Leberzirrhose oder akuter Pankreatitis und sekundärer Hypercholesterinämie bezeichnet; typisch ist das Auftreten cholesterinspeichernder Makrophagen (Schaumzellen) im Knochenmark.

4.3.3 Blutungsanämien

Akute Blutungsanämie

englisch: acute blood loss anemia

Akute Blutverluste bis zu etwa 500 ml (= 10% des Gesamtblutvolumens beim Erwachsenen) werden, wie das Blutspendewesen zeigt, meist beschwerdefrei toleriert. Ab 20% Verlust des Gesamtblutvolumens kommt es zunehmend zu kardiovaskulären Belastungszeichen und Kompensationsmechanismen wie Blässe, Blutdruckabfall, Tachykardie, Durst, Schweißausbruch, Benommenheit, Bewußtlosigkeit und bei fortbestehender akuter Blutung zum hypovolämischen Schock und Tod.
Hauptproblem ist der Volumenmangel (Hypovolämie). Hb- oder Hämatokritabfall treten in der Akutphase nicht auf, sondern zeigen sich allmählich innerhalb von 3 Tagen, wenn es durch Einstrom von Albumin und Flüssigkeit aus dem Extravasalraum zu einer Blutverdünnung kommt. Eine Überbewertung des Hämatokrits in der Akutphase kann daher zur Fehleinschätzung der Blutungssituation führen.

Diagnostisches Vorgehen

Bereits nach 1–2 Stunden sind Thrombozytose, nach mehreren Stunden auch Leukozytose und nach 1–3 Tagen Retikulozytose nachweisbar. Thrombozytose, Retikulozytose und Tachykardie persistieren, solange die Blutung fortbesteht, und sind daher als Verlaufsparameter bei inneren Blutungen geeignet. Bei ausgeprägter Retikulozytose kann die ursprünglich normozytäre, normochrome Anämie schließlich auf Grund der größeren Retikulozyten in eine Makrozytose übergehen. Dieser Übergang ist bedingt durch überstürzte Ausreifung der Erythropoese mit Ausschwemmung unreifer, sehr großer, noch Ribosomen- und RNA-haltiger Retikulozyten. Im Blutplasma steigen im Verlauf der nächsten Tage die Erythropoetinspiegel logarithmisch an, im Knochenmark läßt sich dementsprechend innerhalb von 5–10 Tagen zunehmende erythropoetische Hyperplasie mit einem Anstieg des Verhältnisses kernhaltiger roter zu weißen Zellen von normalerweise 1 : 4 auf 1 : 1 festellen. Die Hämatopoese kann dabei in der Akutsituation um einen Faktor 6–8 gesteigert werden, ohne daß Fettmark in blutbildendes Mark transformiert werden muß. Liegt jedoch Tumorinfiltration oder Markfibrose vor, kann die Produktionskapazität drastisch eingeschränkt sein.

Therapeutisches Vorgehen

Neben geeigneten Lagerungsmaßnahmen steht der Ausgleich des Volumenmangels mit isotonen Elektrolyt- oder Kolloidlösungen im Vordergrund.

Chronische Blutungsanämie

Bei anhaltender, über einen längeren Zeitraum schleichend verlaufender Blutungsneigung können junge gesunde Menschen 50–60% ihrer Erythrozytenmasse ohne nennenswerte Beschwerden verlieren. Bei älteren Menschen mit kardiovaskulären Problemen können dagegen bereits bei einem Blutverlust von etwa 30% pektanginöse Beschwerden auftreten. Die Neubildung der Erythropoese ist dabei maßgeblich von der Eisenversorgung abhängig und kann einen zunehmenden Eisenmangel zur Folge haben. Erstes diagnostisches Kennzeichen ist eine Entleerung der Eisenspeicher, die ursprünglich normozytäre, bei starker Retikulozytose auch makrozytäre Anämie geht erst später in eine Mikrozytose über.

Therapeutisches Vorgehen

Als limitierender Faktor der Blutneubildung steht der Eisenmangel im Vordergrund. In schweren Fällen, besonders bei älteren Menschen mit kardiovaskulären Problemen oder bei eingeschränkter Knochenmarkreserve, ist häufig die Substitution von Erythrozytenkonzentraten nicht zu umgehen. In leichteren Fällen reicht eine Eisensubstitution meist aus.

Verlauf und Prognose

Die Prognose ist vor allem abhängig von der Möglichkeit, die Blutungsursache zu behandeln. Nicht immer kann eine Blutungsquelle gesichert werden, vor allem gastrointestinale Angiodysplasien entziehen sich mitunter jeder Lokalisationsdiagnostik. In solchen Fällen bleibt neben wiederholten Versuchen z.B. einer szintigraphischen Diagnostik die konsequente Eisensubstitution und ggf. Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die Anämie bei chronischer Blutung ist lediglich Symptom einer zugrundeliegenden Erkrankung. Auch wiederholte umfangreiche invasive Diagnostik ist ggf. notwendig, um eine vermutete Blutungsquelle zu sichern. Dies erfordert von Arzt und Patient im Einzelfall große Geduld und Ausdauer.

4.3.4 Hämolytische Anämien – Grundlagen

Hämolytische Anämien sind durch eine verkürzte Erythrozytenlebenszeit definiert. Ursache ist ein vorzeitiger intravasaler oder lienaler Abbau der Erythrozyten bei normaler Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks. Damit ist eine Vielzahl von Anämien mit leicht verkürzter Erythrozytenlebenszeit ausgeschlossen, die auf Grund einer „relativen Knochenmarkinsuffizienz" zustande kommen, beispielsweise fast alle mikro- und makrozytären Anämien. Bei hämolytischen Anämien werden auftretende Blutverluste weitgehend durch gesteigerte Neubildung im Knochenmark ausgeglichen. Ehe es zu einer Anämie kommt, kann die Erythropoese um das 6–8fache angehoben sein. Solange Hämoglobingehalt oder Hkt-Wert im Normbereich liegen, spricht man von einer kompensierten hämolytischen Anämie. Klassifikation siehe Tabelle 4.5.

Ätiopathogenese

Die Ursachen hämolytischer Anämien kännen im Erythrozyten selbst (korpuskulär) begründet sein und auf angeborenen Membrandefekten, angeborenen Enzymdefekten oder angeborenen Störungen der Hämoglobinsynthese (Hämoglobinopathie) beruhen. Erworbene Membrandefekte sind sehr selten (s. Beitrag PNH, Diagnose durch Oberflächenmarkeranalyse mit Durchflußzytometrie).
Extrinsische hämolytische Anämien sind immer erworben und durch erythrozytäre Antikörper hervorgerufen oder nur selten toxisch (Infektionen, Medikamente) oder mechanisch bedingt (s. Tab. 4.5).
Erythrozytenmorphologie bei hämolytischen Anämien siehe Tabelle 4.3.

Tab. 4.5 **Hämolytische Anämien – Klassifikation**

häufig	
Immunhämolyse	
– Wärme- oder Kälteantikörper	– autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)
– Antikörper gegen Medikamente	– medikamentös-induzierte hämolytische Anämie (MIHA)
mechanische Hämolyse	– mikroangiopathische Hämolyse, Herzklappenfehler, Herzklappenprothesen, Marschanämie
infektiös-toxische Hämolyse	– Malaria
selten	
erworben	
– Membrandefekte	– paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
angeboren	
– Membrandefekte	– hereditäre Sphärozytose, Elliptozytose, andere Formveränderungen
– Enzymdefekte	– defekte Enzyme des Pentosephosphatweges und der Glykolyse
– Hämoglobinopathie	– Sichelzellkrankheit, Thalassämien, andere Hämoglobinanomalien

Klinisches Bild und Diagnostik

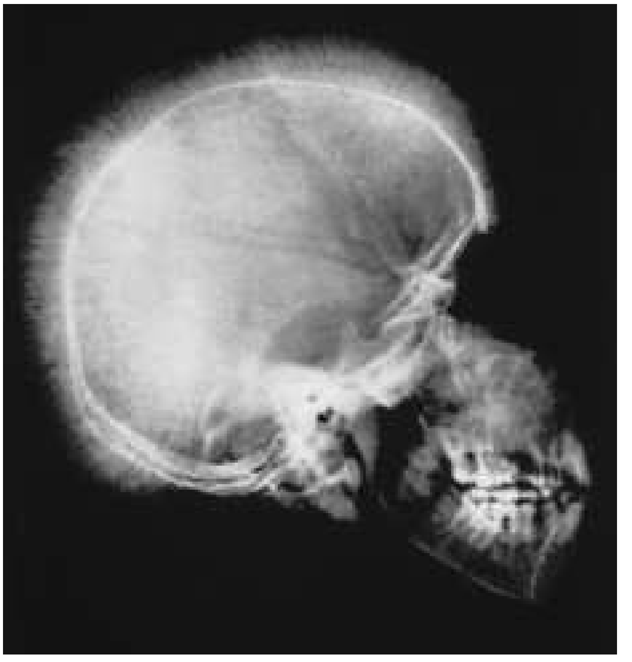
Das Leitsymptom der Anämien, die Blässe, kann bei Hämolyse durch einen leichten Ikterus überlagert sein und „strohgelbes" Aussehen vermitteln (s. Abb. 4.9a); oft ist der Ikterus nur an den Skleren sichtbar. Schubweise kann auch Fieber auftreten.
Anomale Hämoglobine, die mit einer gesteigerten Sauerstoffaffinität und einer verringerten Sauerstoffabgabe ans Gewebe einhergehen, können über die kompensatorische Steigerung der Erythropoetinbildung zu Erythrozytose mit Retikulozytose und einem „blühenden" Aussehen führen (s. Abb. 4.9b).
Bei schweren kongenitalen hämolytischen Anämien werden die Knochenmarkräume in der Wachstumsphase so stark ausgeweitet, daß sie zu leicht erkennbaren Skelettveränderungen wie Turm- oder Bürstenschädel (s. Abb. 4.13d) mit weit auseinanderstehenden Augen, breiten Backenknochen, tiefliegender Nasenwurzel und hohem „gotischem" Gaumenführen (s. Abb. 4.13c). Extramedulläre paravertebrale bzw. paraaortale Blutbildungsstätten werden bei der Diagnostik mit bildgebenden Verfahren gelegentlich als maligne Lymphome fehlinterpretiert.



Abb. 4.9 Hereditäre hämolytische Anämien
links: charakteristisches, durch Blässe und leichten Ikterus bedingtes, „strohgelbes" Hautkolorit (Thalassaemia intermedia)
rechts: „blühendes" Aussehen bei Erythrozytose



c) charakteristische Kopfform: Verformung des Gesichtsschädels, weit auseinanderstehende Augen, breite Backenknochen, eingesenkte Nasenwurzel und hoher „gotischer" Gaumen



d) „Bürstenschädel" durch Persistenz des blutbildenden Knochenmarks in der Diploe der Schädelknochen

Diagnostisches Vorgehen

Bei Blut-, Knochenmark- und Urinuntersuchungen lassen sich Hämolysezeichen von Kompensationserscheinungen unterscheiden (s. Tab. 4.6).

Tab. 4.6 **Hämolytische Anämien – Charakteristische Befunde**

Hämolysezeichen
- Ikterus ohne Hautjucken
- Splenomegalie
- indirektes Bilirubin im Serum erhöht
- Gallenfarbstoffe im Urin (rotes Urobilinogen)
- normochrome Anämie
- Haptoglobin erniedrigt
- Hämopexin erniedrigt
- Serum LDH erhöht
- HBDH erhöht

Kompensationszeichen
- Hyperplasie der Erythropoese im Knochenmark
- kernhaltige Erythrozytenvorstufen im peripheren Blut
- Retikulozytose
- extramedulläre Blutbildung in Leber und Milz

Differentialdiagnostisches Vorgehen

Obwohl selten, müssen mikroangiopathische hämolytische Anämien wegen der von ihnen ausgehenden akuten Lebensbedrohung durch fehlende Fragmentozyten im Blutbild frühzeitig ausgeschlossen werden.

4.3.5 Erworbene hämolytische Anämien

Diese heterogene Krankheitsgruppe ist durch eine verkürzte Lebenszeit der Erythrozyten mit kompensatorisch gesteigerter Neubildung gekennzeichnet. Die immunhämolytischen Anämien gehören zu den erworbenen, extrakorpuskulären hämolytischen Anämien. Die Hämolyse kann durch unterschiedliche Immunmechanismen ausgelöst werden.

autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)
- Wärmeantikörper
- Kälteantikörper

medikamenteninduzierte hämolytische Anämie (MIHA)
- medikamenteninduzierte AIHA
- chemisch-allergische hämolytische Anämie

alloantikörperbedingte hämolytische Anämie
- hämolytische Transfusionsreaktion
- Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum

Immunhämolyse

Autoimmunhämolytische Anämien

englisch: autoimmune hemolytic anemia
Abkürzung: AIHA

Grundlagen

Epidemiologie

Die Häufigkeit autoimmunhämolytischer Anämien liegt jährlich bei 1 : 50000 mit einem Altersgipfel zwischen dem 60.–70. Lebensjahr. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer.

Pathogenese

Der Anämieform liegt ein Immunmechanismus zugrunde, der entweder zur Antikörperbeladung der Erythrozyten mit vorzeitigem lienalen Abbau oder zur Komplementfixierung und intravasalen Hämolyse führt. Man kann idiopathische Formen, nach meist nicht näher differenzierbaren viralen oder bakteriellen Infekten, und sekundäre Formen unterscheiden. Bei letzteren sind lymphatische Systemerkrankungen (CLL, NHL) oder chronische autoimmunologische Erkrankungen (SLE) besonders häufig.
Autoimmunhämolysen werden hervorgerufen durch Antikörper, gerichtet gegen Erythrozytenoberflächenstrukturen. Zu unterscheiden sind die häufigeren Wärmeautoantikörper, die sich bei Körpertemperatur binden und reagieren, von Kälteautoantikörpern, die sich bei niedrigen Temperaturen unter 10° C an die Erythrozyten binden und in Wärme reagieren. Vor allem Autoantikörper gegen das Blutgruppen-Antigen „I" können durch virale oder bakterielle Infektionen (Mycoplasma pneumoniae) ausgelöst werden. Die Hämolyse ist mild, kann jedoch bei breiter thermischer Amplitude der Antikörper oder bei hohen Titern (>1 : 1000) klinisch bedeutsame Ausmaße erreichen. Kälteantikörper binden eher Komplement als Wärmeautoantikörper und können daher zu intravasaler Hämolyse mit Hämoglobinurie führen. Hochtitrige Kälteagglutinine sind oft vom IgM-Typ, monoklonalen Ursprungs und treten seltener primär, meist aber sekundär bei lymphoproliferativen Erkrankungen auf, insbesondere bei Immunozytomen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Erkrankung beginnt schlagartig, kann gelegentlich aber auch über einen längeren asymptomatischen Zeitraum zurückverfolgt werden. Typische klinische Hämolysezeichen sind
- blaß-ikterisches (strohgelbes) Aussehen (s. Abb. 4.9a)
- rötlicher Urin
- Tachykardie
- Belastungs- und später Ruhedyspnoe
- eventuell auch Fieber

Eine mäßige Splenomegalie findet sich bei idiopathischen Formen, während eine ausgeprägte Vergrößerung von Leber und Milz an lymphoproliferative Erkrankungen denken läßt. Bei Kälteautoantikörpern werden Erythrozyten bei niedrigen Umgebungstemperaturen in der Gefäßperipherie agglutiniert und rufen in der Mikrostrombahn das klinische Bild der Kälteagglutininkrankheit mit Akrozyanose an Fingern, Zehen, Nase, Kinn und Ohren bis hin zu Ulzerationen und Nekrosen hervor.

Laboruntersuchungen

Deutlich erhöhte Retikulozytenwerte (Schleiersenkung) sind charakteristischer Ausdruck der gesteigerten Knochenmarkfunktion. Meist sind LDH und indirektes Bilirubin leicht bis deutlich erhöht, Haptoglobin im Serum vermindert. Die immunologische Reaktion ist morphologisch an der sekundären Sphärozytose und serologisch am positiven direkten Antiglobulin-Test (Coombs) erkennbar; ein negatives Ergebnis schließt jedoch eine Autoimmunhämolyse nicht vollständig aus. Die Antikörper sind gegen die Blutgruppeneigenschaften der Rh-, MN-, Jk- oder K-Systeme gerichtet; oft sind auch nur unspezifische Bindungsreaktionen an Membrangrundstrukturen zu beobachten.

Therapie

Die AIHA durch Wärmeantikörper spricht gut auf eine sofortige immunsuppressive Therapie an:
- Glukokortikoide hochdosiert, mindestens 2–2,5 mg/kgKG Prednison-Äquivalente

Die Glukokortikoid-Dosis wird langsam und über einen längeren Zeitraum auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis gesenkt. In seltenen Glukokortikoid-refraktären Fällen oder wenn sehr hohe Erhaltungsdosen benötigt werden, können andere immunsuppressive Therapeutika versucht oder eine Splenektomie in Betracht gezogen werden.

Bei sekundären hämolytischen Anämien können dieselben Immunsuppressiva oder Alkylantien zum Einsatz kommen, die auch zur Behandlung der Grunderkrankung verwendet werden.
Postinfektiöse Kälteautoantikörper (Mycoplasma pneumoniae, EBV-Infektion) sind meist selbstlimitierend und nach 1–3 Wochen nicht mehr nachweisbar. Wichtig ist, daß sich die Patienten warmhalten. Bei chronischer Kälteagglutininkrankheit kann ein Klimawechsel auf Dauer empfehlenswert sein.

Verlauf und Prognose

Da die antierythrozytären Wärme-Antikörper auch unter Behandlung über mehr als 3 Wochen persistieren können, ist unter Glukokortikoid-Therapie zunächst nicht mit einer wesentlichen Besserung der Hämolyse zu rechnen; meist ist eine Behandlungsdauer von 1–2 Jahren erforderlich. Eine regelmäßige Nachbetreuung ist notwendig, da Rezidive noch mehrere Jahre nach Beendigung der Primärbehandlung auftreten können.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Patienten muß vermittelt werden, daß sie an einer chronischen Erkrankung leiden, die regelmäßige Kontrolluntersuchungen, langfristige Therapie und später auch spezifische Nachsorge benötigt. Nur so können therapiebedingte Nebenwirkungen, wie sie oft mit einer langfristigen Glukokortikoid-Medikation verbunden sind (Muskelabbau, Osteopenie, Induktion eines Diabetes mellitus, Katarakt) im Ausmaß überschaubar bleiben.

Medikamentös induzierte hämolytische Anämien

englisch: immune hemolysis due to drugs
Abkürzung: MIHA

Medikamente können nach längerer Einnahme die Bildung von erythrozytären Autoantikörpern auslösen oder als allergene Substanzen zur Immunhämolyse führen (s. Tab. 4.7). Die jährliche Erkrankungsrate liegt bei ca. 1 : 1 000 000, wovon 70% durch Methyldopa und 20% durch Penicillin verursacht sind. Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist das sofortige Absetzen des verdächtigen Medikaments.

Tab. 4.7 **Medikamente, die eine hämolytische Anämie auslösen (beispielhaft)**

Hämolyse durch Autoantikörper	Hämolyse durch allergene Substanzen
Antihypertensiva	Aminophenazon
– Hydralazin	Antazolin
– Methyldopa	Acetylsalicylsäure
Antiarrhythmika	Carbromal
– Chinidin	Cefalotin
– Procainamid	Chinidin
Antiepileptika	Chinin
– Carbamazepin	Chlorpromazin
– Ethosuximid	Isoniazid
– Mephenytoin	Metamizol
– Pheneturid	Penicillin
– Primidon	Phenacetin
– Trimethadion	Rifampicin
außerdem	Sulfasalazin
Chlorpromazin	Sulfadimidin
Isoniazid	Tolbutamid
Levodopa	
Mefenaminsäure	
Penicillamin	

Mikroangiopathische Hämolyse

englisch: microangiopathic hemolytic anemia

Zur Gruppe mikroangiopathischer hämolytischer Anämien gehören seltene, aber prognostisch sehr ungünstige Krankheitsformen, die unbehandelt mit einer hohen Letalität belastet sind. Thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP, Synonym: Moschcowitz-Syndrom), hämolytisches urämisches Syndrom (HUS), schwangerschaftsassoziierte mikroangiopathische Hämolyse (HELLP-Syndrom, erhöhte Leberwerte, erniedrigte Thrombozyten) und Venenverschlußkrankheit (VOD) sind Störungen, die sich trotz unterschiedlicher Ätiologie in der klinischen Symptomatik sehr ähnlich sind.

Pathophysiologie

Pathophysiologisch charakteristisch sind disseminierte Endothelläsionen in der Mikrostrombahn, die zu dramatisch verlaufenden Mikrozirkulationsstörungen führen können (lokale intravasale Gerinnungsaktivierung mit Fibrinbildung, Thrombozytenverbrauch, intravasaler Hämolyse). Intravasale Gerinnsel erklären die dabei auftretende Thrombozytopenie. An ihnen werden Erythrozyten zu Fragmentozyten abgeschert, dies erklärt den pathognomonischen Befund im Blutausstrich. Auf Grund der massiven Stimulation der Erythrozytopoese lassen sich regelhaft kernhaltige rote Vorstufen (Normoblasten) im peripheren Blut nachweisen.

Primäre Formen

Primäre mikroangiopathische hämolytische Anämien sind mit einer Inzidenz von etwa 1 : 1 000 000 sehr selten, wobei in den letzten Jahrzehnten ein deutlicher, bisher nicht zu erklärender Anstieg der Erkrankungsrate zu beobachten ist. Angeschuldigt werden virale und gramnegative bakterielle Infektionen, die über Endothelschäden unkontrollierte Thrombozytenaktivierungen bewirken. Die Störung kann die Mikrostrombahn aller Organsysteme betreffen. Klinisch kann man zwischen einer Erkrankungsform mit Nierenbeteiligung, HUS und einer zentralnervösen Manifestationsform, TTP, unterscheiden. Diese Unterscheidung ist willkürlich, unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben sich daraus nicht.

Sekundäre Formen

Sekundäre Formen sind die maligne arterielle Hypertonie und schwangerschaftsassoziierte Krankheitsbilder (Eklampsie). Das HELLP-Syndrom wird überwiegend von plazentaren Ischämien unterhalten und bildet sich nach Beendigung der Schwangerschaft meist zurück. VOD tritt frühzeitig als Komplikation der Graft-versus-Host-Reaktion nach Knochenmarktransplantation auf. Gelegentlich findet sich eine mikroangiopathische Hämolyse bei disseminierter Karzinomatose.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/Hämolytisch-urämisches Syndrom

Die Erkrankung ist potentiell lebensbedrohlich (Sterblichkeit < 30%). Jede akut auftretende Thrombozytopenie muß deshalb Anlaß sein, im Blutausstrich nach Fragmentozyten und roten Vorstufen zu suchen, vor allem dann, wenn neurologische oder zentralnervöse Auffälligkeiten oder Nierenversagen hinzukommen. Die sofortige Überweisung in ein Behandlungszentrum mit allen Therapiemöglichkeiten ist unumgänglich. Eine Thrombozytensubstitution ist wegen der Gefahr letaler zerebraler Mikrothrombosierungen streng kontraindiziert. Das gegenwärtige Behandlungsprinzip ist eine Substitution mit Frischplasma, Plasmaseparationen sowie hochdosierten Glukokortikoiden. Thrombozytenaggregationshemmer wurden mehrfach mit Erfolg eingesetzt. Möglicherweise kommt auch den von-Willebrand-Faktor-Polymeren Bedeutung zu. Eine Splenektomie bei therapierefraktären Verläufen scheint gelegentlich zu dauerhaften Remissionen zu führen, ist jedoch bei den schwerstkranken Patienten eher als Verzweiflungstat anzusehen. Nach Remission ist zur Erkennung von Rezidiven eine regelmäßige ärztliche Überwachung indiziert.

Infektiös-toxische Hämolyse

Malaria

Die Malaria ist weltweit eine der wichtigsten Infektionskrankheiten. Schwere Krankheitsverläufe sind vor allem bei nicht immunisierten Kindern oder Touristen zu beobachten. Eine Infektion mit Plasmodien führt während des Entwicklungszyklus der Erreger zur Hämolyse der befallenen Erythrozyten und zur Freisetzung der Erreger in die Blutbahn. Zeitgleich treten pathognomonische Fieberschübe auf, bei schwersten Verläufen verbunden mit Hämoglobinurie. Der Schweregrad der Erkrankung und das Ausmaß der Bedrohung sind korreliert mit dem Abfall der Thrombozytenzahl im peripheren Blut. Entscheidend für die Therapie ist die frühzeitige Diagnose; bei unklaren fieberhaften „Infekten“ müssen anamnestisch vorausgegangene Tropenreisen erfragt werden.

Mechanische Hämolysen

Herzklappenfehler oder -prothesen

Hochgradig veränderte Herzklappen oder Herzklappenendoprothesen sowie hochgradige Stenosen der Aortenklappe können zu einer mechanischen Schädigung gesunder Erythrozyten in der Gefäßstrombahn führen. Das Ausmaß der Hämolyse an künstlichen Herzklappen wird von den Oberflächeneigenschaften der Prothese bestimmt. Bioprothesen oder teflonbeschichtete Klappen haben hämodynamisch günstige Eigenschaften, dennoch kann sich ein mechanischer Defekt unter dem klinischen Bild einer intravasalen Hämolyse zeigen. In einer Volumenverteilungskurve der Erythrozyten findet sich außer einer glockenförmigen Kurve der intakten Zellen ein bandförmiges Maximum von Erythrozytenfragmenten bei kleinen Volumina. Die Anämie ist leichtgradig; treten zusätzlich Eisenmangel oder ACD auf, kann rasch ein Transfusionsbedarf entstehen.

Marschanämie

Intensives Laufen kann zu einer mechanischen Schädigung der Erythrozyten im Bereich der Fußsohlengefäße und zu einer intravasalen Hämolyse bis hin zu makroskopisch sichtbarer Hämoglobinurie führen. Dieses gut untersuchte Phänomen erythrozytärer Scherbelastung läßt sich durch weiche Abpolsterung von Laufschuhen zwar reduzieren, aber nicht völlig vermeiden. Die Marschhämoglobinurie wird bei Sportlern als eine Ursache der häufig zu beobachtenden leicht erniedrigten Hämoglobinkonzentration angesehen.

4.3.6 Angeborene hämolytische Anämien

Genetische Defekte, die die Erythrozytenmembran, die Erythrozytenenzyme oder das Hämoglobin (Hämoglobinopathien) betreffen.

Membrandefekte

Die dominant oder rezessiv vererbten molekularen Defekte eines oder mehrerer Membranproteine führen zu Veränderungen der viskoelastischen Eigenschaften mit abnehmender Verformbarkeit der Erythrozyten und führen in der Folge zu einem verstärkten Abbau dieser Erythrozyten durch das Monozyten-Makrophagen-System, besonders in der Milz. Am häufigsten treten die Defekte als Sphärozytose und Elliptozytose auf, alle anderen Membrandefekte wie Ovalozytose, Pyropoikilozytose, Akanthozytose oder Stomatozytose sind seltene Varianten.

Hereditäre Sphärozytose

Synonym: Kugelzellanämie
englisch: hereditary spherocytosis

Die Sphärozytose ist eine korpuskuläre hämolytische Anämie und in Mittel- und Nordeuropa mit einer Prävalenz von etwa 1 : 5000 die häufigste angeborene Membranstörung. Die Vererbung ist in der Regel autosomal dominant mit einer Inzidenz bei Blutsverwandten von 50%.

Ätiopathogenese

Bei der autosomal dominanten und klinisch leichteren Erkrankung betreffen die molekularen Defekte des erythrozytären Zytoskeletts am häufigsten die Proteine Ankyrin und β–Spektrin, die autosomal rezessiven Defekte α-Spektrin und Protein 4.2; diese Formen gehen klinisch mit einer schweren Hämolyse einher. Mikroverluste der Zellmembran lassen eine Kugelform entstehen, die mit einer mechanisch oder metabolisch verminderten Belastbarkeit einhergeht und veränderte osmotische Eigenschaften aufweist. Wegen der eingeschränkten Deformierbarkeit werden die betroffenen Zellen beim Durchgang durch die rote Milzpulpa selektiv aus der Zirkulation entfernt. Dies erklärt die verkürzte Erythrozytenlebenszeit und die bei der Erkrankung häufige Splenomegalie.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Fast immer ist die Milz deutlich tastbar vergrößert. In über der Hälfte der Fälle bilden sich Bilirubingallensteine, unter Umständen bereits bei Jugendlichen oder im Kindesalter. Die klinische Ausprägung der Symptome wie Anämie und Ikterus ist sehr unterschiedlich, weshalb die Diagnose hämolytische Anämie bei asymptomatischen Trägern oft erst im höheren Lebensalter gestellt wird. Klinisch manifester Ikterus mit Bilirubinwerten > 2,0 mg/dl (Sklerenikterus) oder 4,0 mg/dl (generalisierter Ikterus) ist eher selten.

Diagnostisches Vorgehen

Die Anamnese deckt häufig eine längere Vorgeschichte mit Beginn in der Kindheit und rezidivierende Ikterusschübe („rezidivierende Hepatitis") auf. In der Familienanamnese lassen sich fast immer weitere Betroffene aufspüren.

Laboruntersuchungen

Im Blutausstrich sieht man kleinere, kugelförmig veränderte Erythrozyten (Durchmesser 6–6,5 μm) ohne typische zentrale Aufhellung, MCV und MCH sind normal, MCHC kann bis auf 40 g/dl erhöht sein. Bei ausgeprägter Hämolyse findet man weitere unregelmäßige Gestaltveränderungen.
Heterozygote Merkmalsträger zeigen gleichzeitig eine normale und veränderte Zellpopulation (morphologischer Dimorphismus). Bei Darstellung der Erythrozytendurchmesser in der „Price-Jones-Kurve" entsteht dadurch eine Überlagerung.
Bei Hämolyse steht die extravaskuläre Hämolysekomponente im Vordergrund. LDH-Aktivität und indirektes Bilirubin sind daher nur leicht bis mäßig erhöht, die obligate Retikulozytose kann auf über 100000/μl ansteigen. Normales Haptoglobin spricht nicht gegen eine Sphärozytose, obwohl Haptoglobin als Ausdruck des intravasalen Erythrozytenuntergangs oft erniedrigt ist.
Die Erythrozytenresistenz in hyposmolaren Lösungen ist vermindert. Während normalerweise die Hämolyse bei NaCl-Konzentrationen von 0,5–0,35% eintritt, kann bei Sphärozytose die Hämolyse schon bei 0,7% beginnen und bei 0,45% vollständig sein. Die Autohämolyse bei Inkubation ist gesteigert, läßt sich durch Glukosezusatz jedoch korrigieren. Klinisch leichte und uncharakteristische Fälle können aus dem erythrozytären Spektringehalt diagnostiziert werden.

Komplikationen

Hämolytische Krisen sind durch Ikterus, Fieber und Oberbauchbeschwerden gekennzeichnet.
Infektionen mit Parvovirus B19, CMV, Hepatitis-Viren, EBV oder HIV können selektiv erythropoetische Progenitorzellen schädigen und zu einer gestörten Erythropoese mit Knochenmarkhypoplasie und Retikulozytopenie führen sowie akut eine „aplastische Krise" bis zur transfusionsbedürftigen Anämie auslösen. Hinweise auf eine aplastische Krise sind rasch auftretender Hämoglobin- oder Hämatokritabfall. Unbehandelt ist der Verlauf lebensbedrohlich.

Therapie

Nach Splenektomie verlängert sich die Erythrozytenlebensdauer, die klinische Symptomatik geht zurück. Gefürchtet ist das postoperative Infektionsrisiko, besonders das lebensbedrohliche OPSI-Syndrom (overwhelming post splenectomy infection). Das Risiko kann durch eine vorbereitende Impfung gegen Hämophilus influencae und Pneumokokken reduziert werden. Deshalb ist die Splenektomie bei asymptomatischen Trägern umstritten.
Sicherheitshalber müssen alle Splenektomierten auf Grund ihrer besonderen Gefährdung einen Notfallausweis erhalten und bei Fieber frühzeitig antibiotisch behandelt werden!
Therapieversager nach Splenektomie lassen sich entweder auf primär vorhandene oder auf neugebildete Nebenmilzen (noch nach 15 Jahren) zurückgeführen. Deshalb sollten präoperativ szintigraphisch eventuell vorhandene Nebenmilzen ausgeschlossen werden. Nach Splenektomie erhärten fehlende Jolly-Körperchen (Chromatinreste) im Blutausstrich den Verdacht.

Enzymmangel

Am häufigsten betroffen sind die Enzyme des Pentosephosphatwegs (Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, G-6-PDH) und der Glykolyse (Pyruvatkinase). Da der reife Erythrozyt nicht mehr zur Proteinsynthese fähig ist, kommt es zu allmählichen Aktivitätsverlusten der Enzymsysteme. Deshalb muß bei der Bestimmung von Enzymaktivitäten die aktuelle Retikulozytenzahl und damit der Anteil junger Erythrozyten mit hoher Enzymaktivität berücksichtigt werden. Andernfalls verschleiern scheinbar hohe Enzymaktivitäten bei ausgeprägter Retikulozytose einen tatsächlich bestehenden Enzymdefekt. Das gilt vor allem für heterozygote, autosomal vererbte Defekte. Im Interesse einer zuverlässigen Diagnose muß gegebenenfalls eine hämolysefreie Zeit für Kontrollbestimmungen der Enzymaktivitäten abgewartet werden.
In Mitteleuropa ist das Auftreten genetischer erythrozytärer Enzymdefekte selten. Neben dem G-6-PDH- und dem Pyruvatkinasemangel konnten zahlreiche weitere erythrozytäre Enzymdefekte als Ursachen nicht-sphärozytärer hämolytischer Anämien nachgewiesen werden. Obwohl diese Störungen sehr selten sind, müssen sie bei differentialdiagnostisch unklaren hämolytischen Anämien in Erwägung gezogen werden.

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Synonym: Favismus
englisch: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
Abkürzung: G-6-PDH-Mangel

Von einem G-6-PDH-Mangel ist ca. jeder 10. Mensch betroffen. Eine hohe Prävalenz findet sich in tropischen Malariagebieten, und es gibt Anhaltspunkte für eine Schutzfunktion des Defekts gegenüber Malaria tropica. Im westafrikanischen Raum und unter Farbigen Nordamerikas ist eine Defektvariante A mit mäßig reduzierter Restaktivität von 5–15% verbreitet. Im Mittelmeerraum und im übrigen Europa findet sich mit nach Norden abnehmender Frequenz die mediterrane Defektvariante mit stark reduzierter Aktivität. Der Defekt wird X-chromosomal rezessiv vererbt, weshalb männliche Hemizygote oder weibliche Homozygote klinische Symptome entwickeln. Heterozygote Frauen haben gleichzeitig normale und G-6-PDH-Mangel-Erythrozyten und können gesund oder krank sein.

Ätiopathogenese

G-6-PDH ist das Schlüsselenzym des Pentosephosphatwegs, der im Erythrozyten zur Regeneration reduzierten Glutathions notwendig ist. Reduziertes Glutathion schützt die Hämoglobinkonformation, Enzyme und die Erythrozytenmembran gegen oxidativen Streß und ist damit essentiell zur Erhaltung der Zellstruktur.
Viele Merkmalsträger sind normalerweise beschwerdefrei. Erst bei Infekten, metabolischer Azidose, perinatal und nach Einnahme bestimmter Pharmaka oder dem Verzehr bestimmter Obst- und Gemüsesorten kann es zu verkürzter Erythrozytenlebensdauer und klinischen Zeichen hämolytischer Schübe kommen (s. Tab. 4.6). Es entwickeln sich intraerythrozytär Heinz-Körper-Strukturen, die medikamentös-toxisch induzierte Präzipitate denaturierten Hämoglobins darstellen.

Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

1–3 Tage nach Einnahme von Medikamenten oder Genuß der Favabohnen kommt es zu Oberbauchbeschwerden, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, oftmals gefolgt von Schüttelfrost, Fieber und Gelbsucht, bei schwerem Verlauf auch Anurie.
Die Diagnose ergibt sich aus der Anamnese mit Einnahme bestimmter Medikamente oder Verzehr bestimmter Obst- oder Gemüsesorten (s. Tab. 4.8), die Sicherung erfolgt über quantitative Bestimmung der G-6-PDH-Aktivität.
Selten können bestimmte Enzymvarianten mit chronischer Hämolyse einhergehen, die von anderen nicht-sphärozytären Hämolysen nur über Aktivitätsbestimmung abzugrenzen sind.
Eine spezifische Therapie ist nicht möglich. Sind Medikamente oder Nahrungsmittel die Auslöser der Hämolyse, sollte auf sie verzichtet werden.

Tab. 4.8 **Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel – Hämolyseauslösende Substanzen (Beispiele)**

Antimalariamittel	– Chloroquin, Pamaquin, Primaquin
Antibiotika	– Chloramphenicol, Nitrofurantoin, Sulfanilamid, Sulfasalazin
Analgetika	– Acetylsalicylsäure, Phenacetin
Obst und Gemüse	– Favabohnen, grüne Bohnen, Johannisbeeren
außerdem	– Dimercaprol, Methylenblau, Vitamin K

Pyruvatkinasemangel

englisch: pyruvate kinase deficiency

Der autosomal rezessiv vererbte Pyruvatkinasemangel ist der häufigste angeborene Glykolysedefekt und in Nordeuropa der häufigste erythrozytäre Enzymdefekt überhaupt. Hämolytische Anämien treten nur bei den sehr seltenen Homozygoten oder bei doppelt heterozygoten Trägern von Gendefekten auf.
Pyruvatkinase katalysiert den 2. Schritt zur ATP-Gewinnung in der Glykolyse und ist deshalb essentiell für die Integrität des Erythrozyten. Bei Pyruvatkinasemangel kommt es zu irreversiblen Membranschädigungen (Akanthozyten, Echinozyten) und damit zu einer verkürzten Erythrozytenlebenszeit. Typische Befunde sind makrozytäre Anämie, Ikterus und Splenomegalie. Zur Sicherung der Diagnose dient der Nachweis einer verminderten Pyruvatkinaseaktivität der Erythrozyten. Eine Splenektomie führt nur selten zur Besserung. Bei starker Ausprägung können regelmäßige Transfusionen notwendig werden. Mit Ausnahme der seltenen schweren Verlaufsform sind die Patienten an die Anämie gut angepaßt, die Prognose ist gut.

Hämoglobinopathien

Hämoglobinopathien beruhen auf angeborenen Defekten, die den Aufbau des Hämoglobins betreffen. Die Störungen können das Hämoglobin qualitativ (Sichelzellerkrankung) oder quantitativ (Thalassämie) verändern.
Auf Grund ihrer Schutzfunktion gegenüber Malaria sind Strukturanomalien der Eiweißkomponenten des Hämoglobins weltweit sehr verbreitet. Beschrieben sind fast 450 Varianten, die sowohl klinisch stumm als auch mit schwersten Symptomen verlaufen können. Die Anomalien betreffen fast zweimal häufiger die β- als die α-Globinkette und wesentlich seltener δ- und γ-Ketten. Die häufigsten Varianten tragen Buchstaben (Hb S, E, C oder D), seltenere Formen die Namen des Entdeckungsorts.
Der Nachweis von Hämoglobinopathien erfolgt elektrophoretisch (Hämoglobinelektrophorese oder isoelektrische Fokussierung).

Sichelzell-Erkrankungen

englisch: sickle cell diseases

In den Tropen Afrikas stellen heterozygote Merkmalsträger der HbS-Hämoglobinopathie ⅓ der Bevölkerung. Die heterozygote Form ist mit erhöhter Resistenz gegen Malaria tropica verbunden und erklärt die weltweite Verbreitung der Mutation. Der heterozygote Zustand der Sichelzell-Hämoglobinopathie ist klinisch oft asymptomatisch und bedarf keiner speziellen Therapie. Inzwischen liegen jedoch Berichte über Häufung plötzlicher Herztodesfälle bei extremer körperlicher Belastung vor. Häufig finden sich bei Heterozygoten auch minimale Nierenfunktionsdefekte. Die Lebenserwartung ist normal.

Sichelzellanämie

englisch: sickle cell anemia

Die häufigste Hämoglobinopathie ist die Sichelzellanämie (HbS), die bei homozygoten HbS-Trägern auftritt. Dabei führt eine Punktmutation in der β-Globinkette (β6 Glu → Val) unter Sauerstoffentzug zur Polymerisation von desoxygeniertem HbS zu langen Filamenten mit sichelförmiger Verformung des Erythrozyten. Die Verformbarkeit ist herabgesetzt, was zu korpuskulärer Stase mit Mikrozirkulationsstörungen und Organschädigungen führt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Der Krankheitsverlauf ist mehr durch die veränderten Fließeigenschaften der Sichelzell-Erythrozyten als durch die Anämie geprägt, wobei zwischen akuten vasookklusiven Krisen und chronischen Schäden unterschieden werden muß. Die Hypoxie betroffener Gewebsabschnitte führt zu akuten Krisen wie

- Knochen- und Gelenkschmerzen
- Hand- und Fußsyndrom mit möglicher Zerstörung der Röhrenknochen
- infektiöse Krisen
- abdominelle Schmerzen
- Milzinfarkte bis zur Autosplenektomie
- Hirninfarkte
- Retinopathie mit Sehstörungen bis zur Blindheit
- megaloblastäre Krisen

Vor allem Knochenschmerzen können krisenartig auftreten und über 2 bis 6 Tage anhalten. Eine bestehende Infektneigung kann durch funktionelle Asplenie oder Phagozytosedefekte bedingt sein und bereits im Kindesalter die Ursache einer hohen Sterblichkeit sein.
Chronische Organschäden können durch Knocheninfarkte zu Veränderungen der Röhrenknochen und Wirbelkörper führen, außerdem zu

- mangelnder Gewichts- und Größenzunahme
- Herzvergrößerung
- gestörter Lungenfunktion
- Hämaturie
- nephrotischem Syndrom
- Priapismus
- Ulcera cruris

Diagnostisches Vorgehen

Hb ist auf 6–9 g/dl erniedrigt, im Blutausstrich finden sich typische Sichelzell-Erythrozyten. Elektrophoretisch ist in variablen Anteilen HbS (α_2S_2), HbA_2 ($\alpha_2\beta_2$) und HbF ($\alpha_2\gamma_2$) zu finden. Je niedriger der Anteil an HbF, desto ausgeprägter sind die klinischen Symptome. Besteht neben der Sichelzellerkrankung auch eine hereditäre Persistenz fetalen Hämoglobins (HPFH), fehlen die Symptome der Sichelzellkrankheit.

Therapie

Eine kausale Behandlung gibt es nicht. Symptomatische Maßnahmen sind großzügige Analgetikagabe bei Schmerzen, frühzeitige Antibiotikagabe bei Infektionen, Flüssigkeitsersatz bei Fieber und Exsikkose sowie Transfusionen bei hämolytischen Krisen (cave: Eisenüberladung!); eine Antikoagulation ist wirkungslos. Mit Hydroxyurea gelingt es neuerdings, die Produktion von fetalem Hämoglobin anzuregen und vasookklusive Komplikationen zum Rückgang zu bringen. In ausgewählten Fällen kann, ähnlich wie bei Majorformen der Thalassämie, eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden. Diese Maßnahmen können die Letalität homozygoter Sichelzellträger in den ersten 10 Lebensjahren auf < 5% senken, inzwischen können Patienten über 60 Jahre alt werden.

Thalassämien

Synonym: Mittelmeer-Anämie
englisch: thalassemia

Angeborener Mangel von Eiweißkomponenten des Hämoglobins, der die α-, β-, γ- oder δ-Globinketten betreffen kann und zu mikrozytären hypochromen Anämien führt. Thalassämien sind weltweit die häufigsten genetischen Defekte. Früher wurden die Thalassämien je nach Ausprägung des klinischen Bildes als Thalassaemia major, intermedia, minor und minima bezeichnet. Da die Erkrankungen auf geneti-

Tab. 4.9 **Thalassämien – Klassifikation**

Diagnose	Globinsynthese	Morphologie	Hb-Elektrophorese	Schweregrad
α-Thalassämien	(α/β in Retikulozyten)			
– stummer Merkmalsträger (α-/αα)	0,9	normal	normal HbA2 erniedrigt	0
– α-Thalassämie-Anlage (α-/ α-) oder (–/αα)	0,7	MCV erniedrigt	normal HbA2 erniedrigt	0
– HbH-Anomalie (–/α-)	0,3	Heinz-Körper- Targetzellen	HbH (β 4) erhöht 10–15%	2 +
– Hydrops fetalis (Barts) (–/–)	0	kernhaltige Erythrozyten stark erhöht	Hb Barts (γ 4) stark erhöht	4 +
β-Thalassämien	(β/α in Retikulozyten)			
– heterozygot	0,5	MCV erniedrigt, basophile Tüpfelung, Hypochromie	HbA2 erhöht (± HbF erhöht)	0–1 +
– homozygot	0–0,3	Erythroblasten, Targetzellen, bizarre Zellanomalien	HbF stark erhöht	2–4 +

Schweregrade: 0–1 = Minimaformen; 2–3 = Intermediaformen; 4 = Majorformen

schen Störungen beruhen, werden die Thalassämien heute danach klassifiziert, welche Globinketten vermindert gebildet werden (s.Tab. 4.9). Die Vielfalt genetischer Störungen ruft ein ganzes Spektrum von Phänotypen hervor.

Epidemiologie

Die geographische Verbreitung von Thalassämien entspricht dem Verbreitungsgebiet der Malaria (s. Plus 4.7). Besonders häufig sind α-Thalassämien mit Deletionen der α-Globinkette (stark verbreitet in USA, Westafrika, Asien). β-Thalassämien sind bei 3% der Weltbevölkerung (150 Mio, 0,5% der farbigen amerikanischen Bevölkerung) nachweisbar. Besonders verbreitet sind sie in einer Zone, die sich vom Mittelmeerraum bis nach Südostasien erstreckt. Die Prävalenz ist in Italien und Griechenland besonders hoch. Sie beträgt auf Sardinien bis 34%, in der Po-Ebene bis 20%, in Sizilien 10%, in Griechenland 5–15%. Sporadisch finden sich β-Thalassämien auch bei deutschstämmiger Bevölkerung in Gebieten westlich des früheren Limes („Römerkrankheit").

PLUS

4.7 Malaria und Hämoglobinopathie

Physiologische HbA-Konzentrationen im Blut scheinen für Malariaparasiten essentielle Voraussetzung zur Vermehrung zu sein. Bei Thalassämien ist die Bildung von HbA durch gestörte α- oder β-Globinsynthese beeinträchtigt. Kompensatorisch werden daher vermehrt die Hämoglobine HbF ($=\alpha_2\gamma_2$ bei β-Thalassämie) oder HbH ($=\beta_4$ bei α-Thalassämie) gebildet. Auch bei Auftreten anomaler Hämoglobine (HbS) verringert sich der relative Anteil an HbA im Blut. Offenbar werden die lebensbedrohlichen Folgen der Malaria für den Gesunden bei heterozygoten Merkmalsträgern von Thalassämien oder Hämoglobinanomalien (HbS) abgeschwächt und durch Überlebensvorteile überkompensiert. Dafür spricht auch, daß umgekehrt die Malariahäufigkeit bei Kindern in Sizilien und Westafrika in den ersten Lebensmonaten mit physiologischem Abfall von HbF und zunehmendem Ersatz durch HbA zunimmt.

Ätiopathogenese

α-Thalassämien kommen meist durch Deletionen, β-Thalassämien durch Deletionen oder Nukleotidsubstitution zustande. Jeder Gesunde verfügt über 4 und nicht nur über 2 normale α-Globingene (s. Tab. 4.9). Daher sind α-Globinbildungsstörungen oft weitgehend asymptomatisch und werden oft nur zufällig, beispielsweise bei epidemiologischen Untersuchungen zum Eisenmangel, erkannt und nachgewiesen. Im Gegensatz zum α-Globin weisen andere Globine nur 2 Gene auf. Bedeutsam ist diese Tatsache für das im wichtigsten Hämoglobin des Erwachsenen, im HbA (α_2), enthaltene β-Globin. Dementsprechend zeigen β-Thalassämien eine ausgeprägte klinische Symptomatik und werden wesentlich häufiger erkannt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Das Ausmaß krankheitsbezogener Symptome ist abhängig vom Schweregrad des genetischen Defekts. Heterozygote Merkmalsträger (Minor- oder Minimaformen, s. Tab. 4.9) sind bis auf Auffälligkeiten der Erythrozyten-Morphologie oft klinisch asymptomatisch oder weisen lediglich eine leichte Anämie auf.
Bei den schwereren Formen kann die Blutbildung auch in den platten Knochen, besonders des Gesichtsschädels, persistieren und zu charakteristischen Gesichtszügen mit weit auseinanderstehenden Augen, breiten Backenknochen und eingesunkener Nasenwurzel führen (s. Abb. 4.9c). Röntgenologisch imponiert die blutbildende Diploe als „Bürstenschädel" (s. Abb. 4.9d).

β-Thalassämie

Der klinische Verlauf ist bei β-Thalassämien durch Überschußbildung von α-Globin gekennzeichnet. Diese Proteine bilden durch Schwerlöslichkeit intrazelluläre Aggregate oder Einschlußkörperchen, ähnlich den Heinz-Innenkörperchen bei hereditären instabilen Hämoglobinen (s. Tab. 4.3). Daraus resultieren ein intramedullärer Zellabbau mit ineffektiver Hämatopoese, eine periphere Hämolyse, auch leichter Ikterus. Die Folge ist eine ausgeprägte Steigerung der Erythropoese, möglicherweise mit hämatopoetischen Transformationsfeldern im Bereich des Fettmarks der Knochen und mit extramedullärer Blutbildung in Leber und Milz. Die homozygote Form (Cooley-Anämie) ist regelhaft transfusionsbedürftig.

Bei β-Thalassämien sind meist familiäre Belastungen mit „Blutarmut" nachweisbar. Das Blutbild ist durch eine ausgeprägtere Hypochromie und Mikrozytose als bei Eisenmangel charakterisiert. Auf Grund gestörter Hämoglobinsynthese und geringer Eisenutilisation sind die Serumeisenspiegel im Gegensatz zum Eisenmangel normal oder erhöht. Durch hohe Erythrozytenzahlen ist der Organismus bemüht, die bestehende Hypochromie zu kompensieren. Die Verdachtsdiagnose einer bei uns meist heterozygoten β-Thalassämie (Thalassaemia intermedia oder minor) ergibt sich bei einer spezifischen Symptomenkonstellation mit niedrigen Werten für Hb, MCV und MCH bei hohen Erythrozytenzahlen und normalem oder erhöhtem Ferritin (bzw. Serumeisen). Außerdem bestehen ausgeprägte morphologische Anomalien mit Anisozytose, Poikilozytose, Hypochromie, basophiler Tüpfelung, Targetzellen und kernhaltigen roten Vorstufen (s. Tab. 4.9). HbA_2 kann bis auf 5% erhöht sein, bei gleichzeitigem Eisenmangel jedoch auf Normalwerte abfallen und erst nach Eisensubstitution wieder in diagnostisch verwertbare Bereiche ansteigen. Auch HbF kann bei unauffälligen HbA_2-Spiegeln, vor allem bei δ-β-Thalassämien, auf bis zu 15% ansteigen.

α-Thalassämie

Bei α-Thalassämie können die Erythrozythen Anisozytose, Poikilozytose, Hypochromasie und basophile Tüpfelung zeigen. Meist ist bei den Minor-Formen die begleitende Anämie jedoch nur mild oder fehlt ganz. Die Deletion von 3 α-Globingenen führt zu einer mittelschweren Anämie mit Splenomegalie (Hb-H-Krankheit).

Hinweis
Thalassämien führen ebenso wie Eisenmangelanämien zu mikrozytär-hypochromen Anämien. Das klinische Erscheinungsbild ist daher so ähnlich, daß die Verkennung als Eisenmangel wegen des nur sporadischen Vorkommens von Thalassämien sehr häufig ist. Ausgeprägte Unterschiede in Zellform und -größe werden unter den Erythrozytenparametern besonders durch Erhöhung des in USA wesentlich mehr als bei uns beachteten RDW-Wertes (red cell distribution width) erfaßt. Er gibt das Ausmaß der Erythrozyten-Anisozytose wieder und soll besonders der Abgrenzung zwischen Eisenmangel und Thalassämie gelten.

Therapie

Eine ursächliche Behandlung durch Gentherapie wird angestrebt. Auf Grund des erhöhten Bedarfs (hyperplastisches Knochenmark) sollte bei schweren Formen regelmäßig Folsäure substituiert werden. Splenektomie vermindert den intralienalen Blutabbau, wodurch sich die Anomalien zirkulierender Erythrozyten verstärken können. Bei regelmäßigem Transfusionsbedarf können sekundäre Hämochromatosen mit der Notwendigkeit kontinuierlicher subkutaner Deferoxamin-Infusionen auftreten. In schweren Fällen ist eine Stammzelltransplantation indiziert.

Verlauf und Prognose

Die Lebenserwartung ist bei der Major-Form der β-Thalassämie ohne Eisenchelator-Therapie auf 20 bis 30 Jahre reduziert. Wichtigster Grund besteht in Folgezuständen der transfusionsbedingten Eisenüberladung. Mit konsequenter Deferoxamin-Behandlung kann überschüssiges Eisen mobilisiert und die Lebenserwartung wesentlich verbessert werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei Kinderwunsch und entsprechender genetischer Konstellation ist zur Prävention der Majorform der β-Thalassämie eine genetische Beratung durchzuführen und gegebenenfalls eine pränatale Diagnostik zu empfehlen.

4.3.7 Megaloblastäre Anämien

englisch: megaloblastic anemias

Typisch ist die Kombination von Makrozytose im peripheren Blut und hyperplastischem zellreichen megaloblastären Knochenmark (s. Abb. 4.10).
Die erythrozytären Parameter wie MCV, Durchmesser und Zelldicke sind gleichmäßig erhöht. MCV steigt meist auf über 100fl an (morphologisch: Verlust der zentralen Aufhellung). Gleichzeitig ist MCH als Leitbefund erhöht und führt oft zur Zusatzbezeichnung „hyperchrom". Da MCH jedoch nur proportional der Zellgröße gesteigert ist, bleibt MCHC normal, und die Zellen sind, bezogen auf ihr Volumen, normochrom. In fortgeschrittenen Fällen kann sich die Differenzierungsstörung makrozytärer Anämien im peripheren Blut auch als Panzytopenie äußern.
Die Lebensdauer der Erythrozyten ist leicht verkürzt; die Erhöhung von Bilirubin und von indirektem Bilirubin sowie von Urobilinogen im Urin ist auf die Hämolyse zurückzuführen. Die Erhöhung von LDH (oft > 1000 U/L) resultiert vor allem aus intramedullärem Zellabbau bei ineffektiver Hämatopoese.

Knochenmarkbefund
Das Knochenmark ist hyperplastisch und zellreich und auch in den von gelblichem Fettmark durchsetzten Anteilen hochrot verfärbt. Die Erythropoese ist stark gesteigert (Verhältnis rote zu weißen Vorstufen > 1 : 1). Es finden sich zahlreiche Mitosefiguren und große, auf Grund des hohen RNA-

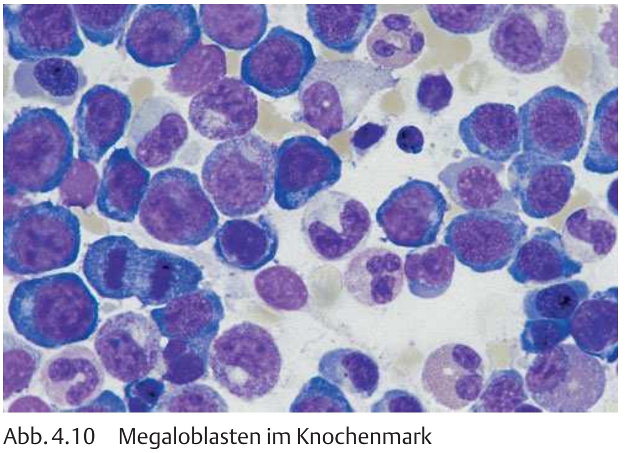


Abb. 4.10 Megaloblasten im Knochenmark

Gehalts stark basophile, megaloblastär veränderte erythrozytäre Vorstufen mit großen, blasigen Zellkernen, filigranartigen zartretikulären Kernstrukturen und deutlichen Nukleolen (s. Abb. 4.10). Granulozytopoese und Megakaryozytopoese zeigen Übersegmentierung, die Granulozytopoese weist zusätzlich Riesenstabkernige auf.

Krankheitsbilder mit Kobalaminmangel

Vitamin B_{12} (Kobalamin) ist essentiell für die Blutbildung und vor allem in tierischer Nahrung (Leber, Nieren, Drüsengewebe, Muskulatur, Käse, Milch) enthalten. Pflanzliche Nahrung enthält kein Kobalamin. Durchschnittlich werden 5–15 µg/d mit der Nahrung aufgenommen. Der tägliche Bedarf von etwa 1 µg verdoppelt sich in Schwangerschaft und Stillzeit.
Vitamin-B_{12}- und Folsäuresynthese siehe Abbildung 4.11, Ursachen für einen Kobalaminmangel siehe Tabelle 4.10.

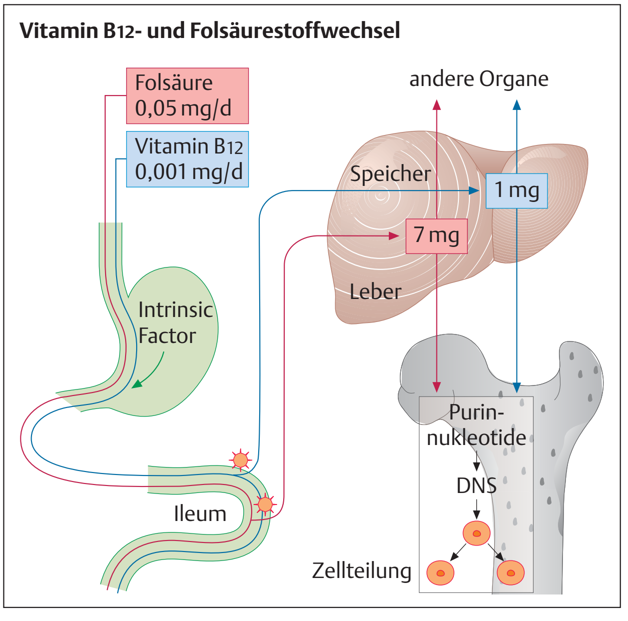


Abb. 4.11 Vitamin-B_{12}- und Folsäurestoffwechsel

Tab. 4.10 **Vitamin B_{12}-Mangel–Ursachen**

beeinträchtigte Resorption
- Mangel oder Blockierung des Intrinsic Factors, perniziöse Anämie
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- exokrine Pankreasinsuffizienz
- Amyloidose
- Besiedlung von Darmdivertikeln oder blinden Schlingen besonders im Jejunum durch Darmbakterien, blind loop syndrom
- Fischbandwurm
- Alkoholismus
- Medikamente wie Biguanide, Paraaminosalicylsäure (PAS), Neomycin, Colchizin oder Kaliumchlorid
- hereditäre, bereits im Kindesalter auftretende spezifische Malabsorption von Vitamin B_{12}, Imerslund-Syndrom (selten)

erhöhter Bedarf
- Schwangerschaft
- Hyperthyreose

beschleunigte Inaktivierung
- N_2O (Lachgas)

Da die Vitamin-B_{12}-Speicher 3–4 Jahre ausreichen, ist ein Mangel nur selten alimentär bedingt. Er tritt nur bei strengen Vegetariern, die selbst auf Milch und Eier verzichten, auf oder bei Neugeborenen, die von vegetarisch ernährten Müttern gestillt werden.

Perniziöse Anämie

englisch: pernicious anemia

Prototyp megaloblastärer Anämien ist die perniziöse Anämie. Dabei fehlt im Magensaft der Intrinsic Factor (IF), der als Vitamin B_{12}-bindendes Protein Voraussetzung zur Resorption ist. Am häufigsten ist die Erwachsenenform mit atrophischer Gastritis und Anazidität.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz liegt bei 0,1–0,2 %, Frauen sind eher häufiger betroffen. Die Erkrankung beginnt um das 30. Lebensjahr, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 60 Jahren. Daneben gibt es noch eine juvenile Form (selten, ca. 20 Jahre) und den extrem seltenen angeborenen selektiven IF-Defekt bei sonst unauffälligem Magensaft (2 Jahre).

Ätiopathogenese

IF ist bei der häufigsten megaloblastären Anämieform, der perniziösen Anämie, weitgehend vermindert oder blockiert. Vermutlich auf genetischer Grundlage werden dabei Autoantikörper gegen Belegzellen der Magenschleimhaut mit der Folge von atrophischer Gastritis und Anazidität oder auch Antikörper gegen IF selbst ausgebildet. Auch nach Magen- oder Magenteilresektionen kann IF fehlen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Der Beginn der Erkrankung ist schleichend, die Diagnose wird häufig erst 15 Monate nach dem Auftreten der ersten Beschwerden gestellt. Typisch sind
- Schwäche
- Zungenbrennen
- Parästhesien

In wechselndem Ausmaß wird über zusätzliche Beschwerden als Folgen der Anämie, des Gewichtsverlusts oder der Gehbehinderung geklagt. Häufig ist das Ausmaß der Anämie schwerer als die Symptome und Beschwerden.

Hinweise auf eine ausgeprägte perniziöse Anämie sind
- blaß-gelbliches Hautkolorit
- phasenweise Sklerenikterus
- dunkel pigmentierte Haut
- glatte und glasige Zunge, manchmal schmerzhaft gerötet

und mit Brennen im Hals und Schluckbeschwerden vergesellschaftet (Hunter-Möller-Glossitis)
- Durchfälle oder Obstipation
- Übelkeit
- Brechreiz
- Appetitverlust und Gewichtsabnahme
- zunehmende Herzinsuffizienz
- Hepato- und Splenomegalie
- leichtes Fieber (22%)

95% aller Patienten weisen neurologische und psychische Veränderungen auf (s. Tab. 4.11), die nicht mit dem Schweregrad der Anämie korrelieren und bei knapp ⅓ der Patienten bereits vor den hämatologischen Befunden auftreten. Die Degenerationsherde der weißen Substanz betreffen vor allem die Hinterstränge des Rückenmarks; die Veränderungen sind stoffwechselbedingt.

Tab. 4.11 **Perniziöse Anämie – Neurologische Veränderungen**

Frühzeichen
- nadelstichartige Hyperästhesien
- strumpfartige oder handschuhartige Mißempfindungen

seltener
- anfallsartig auftretende, plötzlich einschießende Schmerzen
- Beeinträchtigung des Vibrationssinns, besonders für höhere Frequenzen, und des Lagesinns mit Koordinationsstörungen an allen Extremitäten

Seitenstrangveränderungen
- gesteigerte Reflexe
- spastische Ataxie

selten
- retrobulbäre Neuritis mit Sehstörungen oder Erblindung
- Geschmacks- oder Geruchsstörungen
- orthostatische Dysregulation
- Gedächtnisstörung
- depressive Verstimmung
- Halluzinationen
- paranoide und schizophrene Verstimmungen

Diagnostisches Vorgehen

Siehe Abbildung 4.7.
Wichtigste Untersuchung ist die Vitamin-B_{12}-Spiegelbestimmung. Erste Hinweise geben Alter, Geschlecht und Anamnese (s. Abb. 4.7), wobei besonders nach
- Ernährungsgewohnheiten
- Schwangerschaften
- Durchfällen, blutigen oder Fettstühlen
- vorausgegangenen gastrointestinalen Operationen
- Alkoholismus
- chronischen Lebererkrankungen

zu fragen ist. Neurologische Störungen und Hinweise auf Autoimmunerkrankungen in der Familienanamnese sollten erfragt werden.

Laboruntersuchungen

Laborbefunde siehe Tabelle 4.12. Im Gegensatz zu hämolytischen Anämien überwiegt bei megaloblastären Anämien der Anteil des LDH-Isoenzyms 1 den des LDH-Isoenzyms 2. Das Ausmaß der LDH-Erhöhung ist abhängig vom Schweregrad der ineffektiven Erythropoese. Die Makrozytose tritt häufig zusammen mit einem Eisenmangel oder ACD, gelegentlich auch mit einer Thalassämie auf und kann sich dann scheinbar normalisieren.

Tab. 4.12 **Typische Laborbefunde bei perniziöser Anämie**

- Hb < 7–8 g/dl
- MCV
  leichte Form 100–110 fl
  mittelschwere Form 110–130 fl
  schwere Form bis 160 fl
- MCH
  mäßig schwerer Verlauf 33–38 pg
  schwerer Verlauf bis zu 56 pg
- MCHC normal

Morphologie
- Makroovalozytose

zusätzlich
- Anisozytose
- Poikilozytose
- basophile Tüpfelung
- Howell-Jolly-Körperchen
- Cabot-Ringe
- Neutropenie (1 000–3 000/µl Leukozyten)
- < 100 000/µl Thrombozyten mit teilweise unregelmäßigen Riesenformen
- Übersegmentierung der Neutrophilen mit 6–10 oder mehr Kernsegmenten

Zeichen des verstärkten Zellumsatzes im Knochenmark und Erythrozytenabbaus im peripheren Blut
- leichte Bilirubinerhöhung
- Haptoglobinverminderung
- LDH-Erhöhung bis auf einige 1000 U/ml
- Serumeisen erhöht
- Eisentransport gesteigert
- vermehrte Eisenablagerung in Organen

Schilling-Test

Bei B_{12}-Mangel gibt der Schilling-Test ohne und mit IF weitere Auskunft, ob die Störung durch Mangel an IF (Belegzell-, blockierende IF-Ak) oder durch Resorptionsstörungen bedingt ist.

Therapie

Wichtig ist die lebenslange Substitution von Vitamin B_{12}, um Komplikationen zu vermeiden. Bei rechtzeitigem Behandlungsbeginn sind die meisten Veränderungen reversibel.

Hinweis
Wird bei B_{12}-Mangel ohne Indikation zusätzlich Folsäure gegeben, können sich die Beschwerden verschlechtern.
Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) empfiehlt
- initial 1000µg/d parenteral über 5 Tage
- weiter 500µg wöchentlich bis zur Normalisierung
- lebenslange Erhaltungstherapie mit 500µg alle 3 Monate

Die initiale Vitamin-B_{12}-Gabe sollte mit einer Eisensubstitution kombiniert werden.
Die verwendeten Substanzen sind gut verträglich, allergische Reaktionen sind sehr selten. Hydroxykobalamin ist wegen der höheren Retention und der schnelleren Bioverfügbarkeit für die Initialbehandlung besser geeignet. Depotpräparate bieten keine zusätzlichen Vorteile.
Der Behandlungserfolg zeigt sich in ansteigenden Retikulozyten, im Knochenmark gehen die Megaloblasten bereits nach 1–2 Tagen zurück, die Erythrozytopoese normalisiert sich, ebenso LDH und Hypersegmentierung innerhalb von 1–2 Wochen.

Verlauf und Prognose

Als Spätkomplikationen treten bei 2–5% der Patienten Magenkarzinome bzw. innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung auch kolorektale Karzinome auf; entsprechende jährliche Kontrollgastroskopien sind daher erforderlich. Gelegentlich kann der Krankheitsverlauf durch Autoimmunerkrankungen wie idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) oder autoimmunhämolytische Anämien kompliziert sein.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Durch die mögliche Behandlung mit Kobalaminen hat die früher gefürchtete perniziöse Anämie ihre Schrecken verloren. Rückfälle sind jetzt meist auf eine mangelnde Compliance zurückzuführen. Die Patienten versuchen oft, neu auftretende Beschwerden mit der Therapie zu erklären, oder entwickeln häufig eine Abneigung gegen die lebenslang notwendige Behandlung.

Krankheitsbilder mit Folsäuremangel

Ein Folsäuremangel ist überwiegend durch Fehlernährung bedingt und führt innerhalb von 4–5 Monaten zu einer megaloblastären Anämie, da die Folsäurespeicher nur für 3–4 Monate ausreichen. Ursachen siehe Tabelle 4.13.

Tab. 4.13 **Folsäuremangel – Ursachen**

primär
– überwiegend pflanzliche Ernährung (Getreide)
– einseitige Ernährung (kein frisches Gemüse, keine tierischen Komponenten)
sekundär
– erhöhter Bedarf bei Schwangerschaft und Stillzeit, Wachstum
– chronische oder maligne Erkrankungen mit erhöhtem Erythrozytenumsatz (hämolytische Anämien) oder ineffektiver Erythropoese
– Medikamente (Antikonvulsiva, Phenytoin, Phenobarbital, Sulfasalazin, Colestyramin, orale Kontrazeptiva)
– Alkoholismus
– chronische Lebererkrankungen
– Dünndarmresektion (vor allem Jejunum)
– entzündliche Dünndarmerkrankungen (gluteninduzierte Enteropathie, tropische Sprue)
– ungünstige Zubereitung der Nahrung (Kochen von frischem Gemüse)

Das klinische Bild ähnelt dem Vitamin-B_{12}-Mangel, beide Störungen treten häufig gemeinsam auf. Wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Bestimmung des Folsäurespiegels im Serum. Typisch sind
- Makroovalozytose
- Hypersegmentierung der Neutrophilen
- megaloblastäres Knochenmark
- gesteigerte Formiminoglutaminsäure-Ausscheidung im Urin bei Histidinbelastung

Therapeutisches Vorgehen

Empfehlung der DGHO
- 5 mg Folsäure täglich bis zur Normalisierung des Blutbildes
- Erhaltungsdosis 150 μg/d bei normalen Ganzkörperspeichern (5–10 mg)
- bei erhöhtem Bedarf (Schwangerschaft, ausgeprägte Hämolyse, maligne Erkrankungen, Malabsorption) zur Auffüllung der Speicher 1 mg täglich über 2–3 Wochen

Hinweis
Bei gleichzeitig bestehendem B_{12}-Mangel können sich unter der Folsäuretherapie neurologische und psychische Beschwerden verschlechtern.

Megaloblastäre Anämien ohne Kobalamin- und Folsäuremangel

Ursachen siehe Tabelle 4.14.

Tab. 4.14 **Megaloblastäre Anämien ohne Kobalamin- und Folsäuremangel – Ursachen**

Therapie mit Folsäureantagonisten – Methotrexat – Trimethoprim – Triamteren	angeborene Störungen – Lesch-Nyhan-Syndrom (X-chromosomal) – Orotazidurie (autosomal-rezessiv) – Enzymdefekte im Folsäuremetabolismus (z. B. Formiminotransferase, Methyltransferase) – Transkobalamin-II-Mangel (autosomal-rezessiv) – anomales Transkobalamin II
Therapie mit Antimetaboliten – Purinsynthese 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Azathioprin – Pyrimidinsynthese 6-Azauridin – Thymidylatsynthese 5-Fluorouracil – Desoxyribonukleotidsynthese Hydroxyharnstoff Cytosin-Arabinosid	außerdem – pyridoxinsensitive megaloblastäre Anämie – thiaminsensitive megaloblastäre Anämie – myelodysplastische Syndrome (refraktäre Anämien) Erythroleukämie (Di Guglielmo-Syndrom)

Therapeutisches Vorgehen

Im Vordergrund steht die Behandlung der Grunderkrankung. Bei älteren Patienten, bei schwerer Herzinsuffizienz oder drohendem Herz-Kreislauf-Versagen kann unter strenger Beachtung der Volumenbelastung in seltenen Fällen eine Bluttransfusion lebensrettend sein.

SERVICE Anämien

Literatur

Burk M, Arenz J, Giagounidis AAN et al.: Erythrocyte Indices as Screening Tests for the Differentiation of Mikrocytic Anemias. Eur J Med Res 1 (1995/96) 33–37

Djulbegovic B: Reasoning and Decision Making in Hematology. Churchill Livingstone, New York 1992

Heimpel H, Hoelzer D, Lohrmann HP: Hämatologie in der Praxis. Fischer, Stuttgart 1996

Hershko C (ed): Clinical Disorders of Iron Metabolism. Baillire's Clinical Haematology. International Practice and Research 7, Baillire Tindall, London (1994) 763–1005

Hoffbrand AV, Pettit JE: Essential Haematology. 3 rd ed. Blackwell Scientific Publications, London 1993

Means RT, Krantz SB: Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. Blood 80 (1992) 1639–1647

Ostendorf PC, Seeber S: Hämatologie und Onkologie. Urban & Schwarzenberg, München 1998

Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW et al.: The Molecular Basis of Blood Diseases. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia 1994

Wickramasinghe SN (ed): Megaloblastic Anaemia. Baillire's Clinical Haematology. International Practice and Research 8, Baillière Tindall, London (1995) 441–703

Keywords

anemia, iron deficiency, anemia of chronic diseases, hypersplenism, hemolysis, spherocytosis, elliptocytosis, β-thalassemia, metabolism: inborn errors

Patientenliteratur

Bernard J: Das Blut und die Geschichte. Blut als „roter Faden der Geschichte“. Historische Wanderungsprozesse abgeleitet und erklärt durch genetische Blutbefunde. Deutsche Verlagsanstalt, Stuttgart 1987

Birkner B, Hoffmann G: Das Blut. Steckbrief unserer Gesundheit. Aufgaben im Körper, Barometer für Gesundheit und Krankheit. BLV Verlagsgesellschaft mbH, München 1991

Brockhaus Enzyklopädie Videothek des Wissens: „Was ist Blut?“ 1996

Strengers PFW: Blut. Von der Magie zur Wissenschaft. Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg 1996

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Begemann H, Begemann M: Praktische Hämatologie. Diagnose, Therapie, Methodik. 11. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-306211-5

Theml H: Taschenatlas der Hämatologie. Morphologische Diagnostik für die Praxis. 4. neubearb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-631604-5

4.4 Aplastische Anämie

Norbert Frickhofen

Auf einen Blick

Synonym: Panmyelopathie
englisch: aplastic anemia
Abkürzung: AA

Die aplastische Anämie ist als erworbene Knochenmarkaplasie und dadurch bedingte periphere Bi- oder Panzytopenie definiert.

- meist unbekannte Ätiologie
- Autoimmunphänomene sind wesentlich an der Entstehung der Knochenmarkaplasie beteiligt
- die Symptomatik wird von der Panzytopenie bestimmt und umfaßt
  - Müdigkeit und Leistungsminderung
  - Infektsymptome
  - Blutungen
- schleichender Beginn über viele Wochen
- die Diagnose wird durch Knochenmarkbiopsie gesichert („leeres Knochenmark"); die Aspiration allein genügt nicht
- Therapie der aplastischen Anämie ist eine Knochenmarktransplantation oder eine immunsuppressive Therapie, mit denen die Erkrankung bei der Mehrzahl der Patienten geheilt oder gebessert werden kann
- bei Knochenmarktransplantation eines verwandten Spenders überleben etwa 80% der Patienten; allerdings besteht ein Risiko von etwa 30%, eine chronische Graft-versus-Host-Krankheit zu entwickeln, die mit erhöhter Morbidität und Spätletalität einhergeht
- Immunsuppression führt bei 50–70% der Patienten zu Remissionen; 50% leben länger als 10 Jahre
- entscheidende Spätkomplikation beider Therapieverfahren ist die erhöhte Inzidenz von Tumoren

Von der erworbenen aplastischen Anämie ist die angeborene, autosomal rezessive Fanconi-Anämie zu unterscheiden. Sie ist Folge defekter DNA-Reparatursysteme und manifestiert sich neben der Knochenmarkaplasie durch Fehlbildungen des Skeletts und der Urogenitalorgane. Therapie der Wahl ist die Knochenmarktransplantation; eine immunsuppressive Therapie ist ineffektiv. Auf die Fanconi-Anämie wird im folgenden nur unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten eingegangen.

Grading
schwere aplastische Anämie (SAA), wenn zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind
- Granulozyten $< 500/\mu l$
- Thrombozyten $< 2000/\mu l$
- Retikulozyten $< 2000/\mu l$

sehr schwere aplastische Anämie (VSAA)
- Kriterien der SAA erfüllt
- Granulozyten $< 200/\mu l$

Grundlagen

Unter aplastischer Anämie versteht man eine Bi- oder Panzytopenie als Folge einer Knochenmarkaplasie, die nicht durch äußere Faktoren bedingt ist, die üblicherweise zu einer Knochenmarkinsuffizienz führen. Damit sind Knochenmarkaplasien durch Zytostatika oder Bestrahlung ausgeschlossen.

Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz der Erkrankung liegt in Mitteleuropa bei etwa 0,3 : 100000. 20–30jährige und alte Menschen erkranken am häufigsten.

Ätiologie

Bei mindestens 80% der Patienten gelingt es nicht, die Ursache einer aplastischen Anämie festzustellen.
Bekannte Auslöser der Erkrankung sind

- Chemikalien wie Benzol, andere chlorierte Kohlenwasserstoffe und Insektizide
- Medikamente wie nicht steroidale Analgetika und Antiphlogistika, Antibiotika wie Chloramphenicol, Sulfonamide, außerdem Antikonvulsiva, Phenothiazine, Thyreostatika, Gold, Penicillamin (s. Plus 4.9)
- Infektionen mit bisher nicht identifizierten Hepatitisviren

Da die meisten Menschen bei Exposition mit den genannten Agenzien keine Knochenmarkaplasie entwickeln, muß eine besondere, genetisch begründete Disposition angenommen werden (s. Plus 4.8).
Die Frage, ob die aplastische Anämie eine primäre Stammzellerkrankung oder eine Autoimmunerkrankung der Hämopoese ist, ist bisher nicht entschieden.

PLUS

4.8 Pathogenese der aplastischen Anämie

Die *Stammzellhypothese* geht von einer direkten Schädigung hämopoetischer Vorläuferzellen durch externe Faktoren aus. Dafür spricht der relativ häufige Übergang einer aplastischen Anämie in klonale Erkrankungen wie die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie oder myelodysplastische Syndrome und Leukämien.
Die von vielen Autoren favorisierte *Autoimmunhypothese* postuliert eine abnorme Immunreaktion nach Exposition mit den genannten oder bisher unbekannten Faktoren und weist diesen Faktoren nur eine die Krankheit induzierende, mittelbare Rolle zu. Experimentelle Befunde weisen darauf hin, daß aktivierte zytotoxische T-Lymphozyten über die Sekretion toxischer oder inhibitorischer Zytokine hämopoetische Vorläuferzellen schädigen können. Pathogene Immunreaktionen würden erklären, warum eine immunsuppressive Therapie, unabhängig von der vermuteten Ätiologie, Remissionen induzieren kann.

4.9 Konsequenzen für die Praxis

Prinzipiell können alle Medikamente und speziell die o.g. Substanzgruppen eine aplastische Anämie auslösen. Die niedrige Erkrankungswahrscheinlichkeit (für alle Medikamente $< 1:20000$) verführt dazu, die hämatologischen Nebenwirkungen nicht obligat myelotoxischer Medikamente zu vergessen. Umgekehrt sollte man nicht übervorsichtig sein und einem Patienten aus Furcht vor einer medikamenteninduzierten Zytopenie wirksame Substanzen vorenthalten. In der Praxis sollten
- potentiell myelotoxische Medikamente kritisch verordnet werden
- bei vorhandenen Alternativen die risikoärmste Substanz gewählt werden
- bei Gabe dieser Medikamente regelmäßig das Blutbild kontrolliert werden

Da einige Medikamente, die eine aplastische Anämie auslösen auch akute Zytopenien wie Agranulozytosen, Immunthrombopenien und isolierte, meist hämolytische Anämien verursachen können, empfiehlt sich eine zunächst wöchentliche und nach einem Monat 2–4wöchentliche Kontrolle der Zellzahlen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

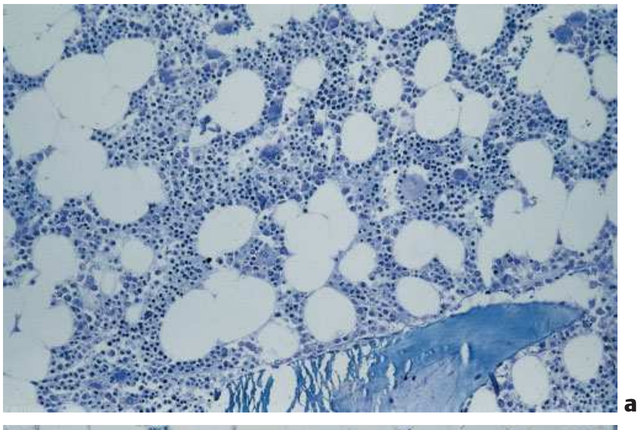
Typisch für die aplastische Anämie ist der subakute Beginn. Patienten kommen in der Regel mit einer schweren symptomatischen Zytopenie in die Klinik. Die genaue Anamnese ergibt meist, daß die Symptomatik oder erste pathologische Befunde schon viele Wochen vorher bestanden haben. Ein normales Blutbild 1–2 Wochen vor Erstdiagnose einer Panzytopenie schließt eine aplastische Anämie aus.
Symptome bei Diagnosestellung
- Müdigkeit und Leistungsminderung
- Fiebergefühl
- Infektsymptome
- Blutungen

Weitere Symptome sind kritisch zu bewerten: Sie können auf Auslöser der Erkrankung hinweisen (z.B. Ikterus nach Hepatitis) oder Manifestation einer Erkrankung sein, wegen der potentiell myelotoxische Medikamente eingenommen wurden (z.B. rheumatoide Arthritis).

wichtig
Symptome wie beispielsweise Lymphknotenschwellungen oder vergrößerte Organe sollten Zweifel an der Diagnose wecken: Der typische Patient mit aplastischer Anämie ist, abgesehen von Zytopeniesymptomen, unauffällig.

Diagnostisches Vorgehen

Bei Verdacht auf eine aplastische Anämie sollte als erstes eine Knochenmarkaspiration und -biopsie durchgeführt werden (s. Plus 4.10). Dabei fällt aplastisches, „leeres" Knochenmark mit Fettzellersatz und eventueller Vermehrung von Lymphozyten und Plasmazellen auf (s. Abb. 4.12).
Die weitere Labordiagnostik und apparative Diagnostik dient zum Ausschluß anderer Ursachen einer Panzytopenie, zur Erkennung eventueller Komplikationen und zur Klärung der Voraussetzungen für eine Therapie.
Ist die Diagnose einer aplastischen Anämie bioptisch gesichert, sollte anamnestisch nach möglichen Ursachen der Erkrankung bis zu einem Zeitpunkt von etwa 6 Monaten vor der Erstsymptomatik gesucht werden.
Entscheidend für das weitere Vorgehen ist eine Gradierung der Erkrankung anhand des Blutbilds. Bei Patienten unter 55 Jahren muß bei schwerer und sehr schwerer aplastischer



a



b

Abb. 4.12 Knochenmarkhistologie
a) Normales Knochenmark. Unten ein angeschnittes Knochenbälkchen, im Markraum Hämopoese und Fett im Verhältnis ca. 2:1
b) Aplastische Anämie. Im Markraum keine Hämopoese, nur Fett, Stromazellen, Lymphozyten, zentral eine Knochenmarkarterie

Anämie sofort die Möglichkeit einer Knochenmarktransplantation geklärt werden.

PLUS

4.10 Knochenmarkbiopsie bei aplastischer Anämie

Zusätzlich zur Knochenmarkaspiration ist ein mindestens 2 cm langer Biopsiezylinder unverzichtbar, da die Zelldichte bei aplastischer Anämie zwar insgesamt vermindert, aber typischerweise inhomogen ist und fokal sogar gesteigert sein kann. Eine alleinige Aspiration kann die weitere Diagnostik in völlig falsche Bahnen lenken, wenn durch zufällige Aspiration aus einem zellreichen Areal eine aplastische Anämie ausgeschlossen wird.
Ein weitverbreiteter Fehler ist auch die Annahme eines aplastischen Knochenmarks im Falle einer Punctio sicca.
In beiden Fällen kann nur die Biopsie klären, ob der diagnostische Befund eines insgesamt hypozellulären bis aplastischen Knochenmarks ohne fokale Infiltration mit knochenmarkfremden Zellen und ohne Fibrose vorliegt.

Laboruntersuchungen

Blutbild und Knochenmark führen zur Diagnose. Weitere Untersuchungen dienen zum Ausschluß von Differentialdiagnosen, zur Erfassung von Komplikationen und als Grundlage für die Therapie (s. Tab. 4.15).
Bei Patienten unter 50 Jahren und bei allen Patienten mit körperlichen Anomalien muß eine Fanconi-Anämie durch Analyse der Chromosomenveränderungen unter Exposition mit DNA-Crosslinkern in vitro ausgeschlossen werden; dies ist an peripheren Lymphozyten durchführbar. Zusätzlich sollte immer eine zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks durchgeführt werden, um eine hypozelluläre Leukämie oder ein atypisches myelodysplastisches Syndrom auszuschließen.

Tab. 4.15 Aplastische Anämie – Labordiagnostik

- Zytogenetik aus dem Knochenmarkaspirat
- durchflußzytometrische PNH-Diagnostik
- Hämolysediagnostik
- Ferritin
- Hepatitisserologie und Serologie der wichtigsten opportunistischen Infektionen (EBV, CMV, Herpes simplex)
- antinukleäre Antikörper
- quantitative Immunglobuline
- Blutgruppe und HLA-Typisierung

Differentialdiagnose (s. DD 4.2)

Eine aplastische Anämie ist eine wichtige, aber seltene Ursache einer Panzytopenie. Sehr viel häufiger sind Panzytopenien bei zellreichem Knochenmark.

DD 4.2 Differentialdiagnose Panzytopenie

Knochenmarkhypoplasie
- kongenitale Fanconi-Anämie
- erworbene aplastische Anämie
- Exposition mit obligat myelotoxischen Substanzen, z. B. ionisierenden Strahlen und Zytostatika

Knochenmarkinfiltration durch Fremdgewebe
- hämatologische Neoplasien, z. B. Leukämien, Lymphome, chronische myeloproliferative Syndrome
- Metastasen solider Tumoren
- systemische Infektionserkrankungen, z. B. Miliartuberkulose*

ineffektive, qualitativ abnorme Hämopoese
- schwere Mangelsyndrome mit hypoplastischem (Anorexia nervosa) oder hyperplastischem Knochenmark (B_{12}- und Folsäuremangel)
- myelodysplastische Syndrome
- paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie*

insuffiziente Hämopoese bei gesteigertem peripheren Zellumsatz
- Hypersplenismus
- schwere bakterielle Infektionen*
- Autoimmunerkrankungen mit Beteiligung der Hämopoese, z. B. Lupus erythematodes und rheumatoide Arthritis*

* auch andere Pathomechanismen oder Übergänge zu anderen Krankheitsbildern sind möglich

Therapie

Wichtigste Sofortmaßnahmen nach Diagnosestellung sind
- Absetzen aller nicht unbedingt erforderlichen Medikamente
- sofortige Suche nach einem HLA-identischen verwandten Spender für eine Knochenmarktransplantation nach Kriterien der Abbildung 4.13
- bei SAA antiinfektiöse Prophylaxe mit nicht resorbierbaren oder systemisch wirksamen Antibiotika
- intensive Therapie von Infektionen

Eine Indikation zur Therapie der aplastischen Anämie liegt vor, wenn
- die Kriterien einer schweren oder sehr schweren aplastischen Anämie erfüllt sind
- der Patient durch eine Granulozytopenie ($<500/\mu l$) infektionsgefährdet ist
- Transfusionsbedürftigkeit besteht

Die Therapie besteht in
- Knochenmarktransplantation
- immunsuppressiver Therapie
- supportiven Maßnahmen

Einzelheiten siehe Abbildung 4.13 und Plus 4.11.
Die Altersgrenzen sind variabel und richten sich nach den aktuellen Studienergebnissen der Knochenmarktransplantation und Immunsuppression. Im Einzelfall entscheidet das individuelle Risiko und die Präferenz des Patienten über die Wahl der Primärtherapie.

PLUS

4.11 Therapie der aplastischen Anämie

Kausale Therapie

Die Knochenmarktransplantation ist die effektivste Therapiemaßnahme, da die Erkrankung immer komplett beseitigt wird. Alle Patienten, die nicht transplantiert werden können, sollten immunsuppressiv behandelt werden, nach Möglichkeit im Rahmen einer kontrollierten Studie. Eine Kombinationstherapie aus Antithymozytenglobulin und Cyclosporin A mit oder ohne zusätzliche Gabe des Wachstumsfaktors G-CSF ist als Standard anzusehen.

Supportive Therapie

Bis eine der genannten Therapien greift, muß eine intensive supportive Therapie erfolgen.

Transfusion von gefilterten Blutprodukten

Vor einer Transplantation sollte möglichst wenig transfundiert werden. Verboten sind Transfusionen von Verwandten, da sie den Patienten gegen die Spender-HLA-Antigene sensibilisieren können!

Intensive Prophylaxe und Therapie von Infektionen

Beachten, daß als Folge der Immunsuppression opportunistische Infektionen auftreten können.

Prophylaxe der Hämosiderose

Chelattherapie bei langfristiger Transfusionsbedürftigkeit.

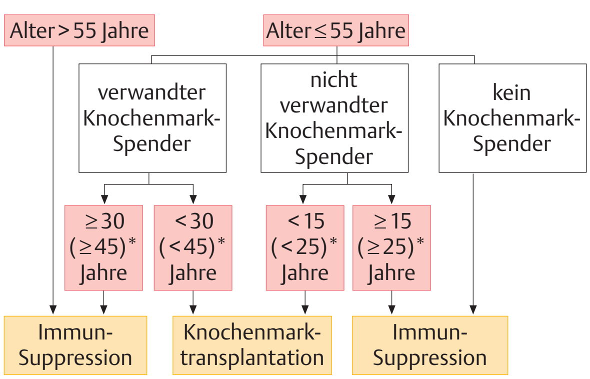
Weitere therapeutische Möglichkeiten

Hämopoetische Wachstumsfaktoren können die peripheren Zellzahlen anheben, wirken aber nicht kausal und sollten daher nie allein gegeben werden. Eine intensive Immunsuppression mit hochdosiertem Cyclophosphamid und autologer Stammzelltransplantation ist als experimentell anzusehen. Einzelne Patienten sprechen auf hochdosierte Androgene an. Kortikosteroide alleine sind wirkungslos.

Aplastische Anämie – Differentialtherapie

nicht schwere aplastische Anämie
– Immunsuppression mit Antilymphozytenglobulin (ALG/ATG), Ciclosporin A und anderen Substanzen nach aktuellen Studienprotokollen.

schwere aplastische Anämie
– Triage nach Risiko und Verfügbarkeit eines Spenders



* Bei Granulozytopenie < 0,2 G/l höhere Altersgrenzen
Die Altersgrenzen sind nur Anhaltszahlen!

Abb. 4.13 Aplastische Anämie – Differentialtherapie

Verlauf und Prognose

Vor Einführung effektiver Therapien lag die Mortalität der schweren aplastischen Anämie bei über 80% nach 2 Jahren. Durch Transplantation von Knochenmark eines verwandten Spenders überleben mindestens 80% der Patienten langfristig und sind als geheilt anzusehen. Moderne Transplantations-Schemata haben die Frühletalität und akute Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD) auf etwa 5% bzw. 15–25% reduziert; das Risiko einer chronischen GvHD mit entsprechender chronischer Morbidität und Spätletalität ist allerdings mit etwa 30% weiterhin hoch. Transplantationen von nichtverwandten Spendern sind zur Zeit weniger erfolgreich; mehr als die Hälfte der Patienten leidet an den Folgen einer chronischen GvHD, und nur etwa 35% überleben langfristig.

Nach immunsuppressiver Therapie liegen die Remissionen bei 50–70%, wobei häufig nur inkomplette Remissionen erreicht werden. Bei mindestens 30% der Patienten kommt es zu Rezidiven, die meist gut auf eine erneute immunsuppressive Therapie ansprechen. Unter intensiver supportiver Therapie sind späte Spontanremissionen möglich. Etwa 50% der Patienten mit SAA leben nach Immunsuppression länger als 10 Jahre. Patienten, die nicht auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen, versterben häufig an Infektionen oder intrazerebralen oder gastrointestinalen Blutungen.

Seitdem die Erkrankung bei der Mehrzahl der Patienten durch Knochenmarktransplantation oder immunsuppressive Therapie geheilt oder gebessert werden kann, ist die Kenntnis von Spätkomplikationen der Erkrankung oder ihrer Therapie für die Entscheidung zur Therapiemodalität und die Betreuung nach Therapie immer wichtiger geworden. Entscheidende Spätkomplikation beider Therapieverfahren ist die erhöhte Inzidenz von Tumoren. Im Verlauf von 10 Jahren entwickeln sich nach Immunsuppression bei etwa 20% der Patienten Myelodysplasien oder akute myeloische Leukämien. Das Risiko ist nach Knochenmarktransplantation mit 3% geringer; es treten im Gegensatz zur Immunsuppression vorwiegend solide Tumoren auf.

SERVICE Aplastische Anämie

Literatur

Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F, Freund M, Meusers P, Salama A, Heimpel H: Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. N Engl J Med 324 (1991) 1297–1304
Aktuelles Protokoll der immunsuppressiven Therapie bei aplastischer Anämie.

Socié G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P, Mc Cann SR, Frickhofen N, van't Veer-Korthof E, Gluckman E: Malignancies occuring after the treatment for aplastic anemia. N Engl J Med 329 (1993) 1152–1157
Analyse von Spätkomplikationen nach Therapie einer aplastischen Anämie.

Storb R, Etzioni R, Anasetti C, Appelbaum FR, Buckner CD, Bensinger W, Bryant E, Clift R, Deeg HJ, Doney K, Flowers M, Hansen J, Martin P, Pepe M, Sale G, Sanders J, Singer J, Sullivan KM, Thomas ED, Witherspoon RP: Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia, Blood 84 (1994) 941–949
Aktuelles Protokoll der Knochenmarktransplantation bei aplastischer Anämie.

Young NS, Barrett AJ: The treatment of severe acquired aplastic anemia. Blood 85 (1995) 3367–3377
Aktuelle Behandlungskonzepte für Patienten mit aplastischer Anämie.

Young NS, Maciejewski J: The pathophysiology of acquired aplastic anemia. N Engl J Med 336 (1997) 1365–1372
Übersicht über die Pathophysiologie der Erkrankung.

Keywords

aplastic anemia, bone marrow transplantation, immunosuppression

4.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Norbert Frickhofen

Auf einen Blick

Synonym: Marchiafava-Micheli-Syndrom
englisch: paroxysmal nocturnal haemoglobinuria
Abkürzung: PNH

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist durch das Fehlen funktionell wichtiger Proteine auf der Oberfläche hämopoetischer Zellen charakterisiert. Ursache ist eine erworbene Mutation im „PIG-A“-Gen einer einzelnen Knochenmark-Stammzelle. Diese Mutation verhindert eine Expression bestimmter Oberflächenmoleküle. Es kommt zur Expansion der defekten Population im Knochenmark, so daß nach einigen Jahren die Mehrzahl der zirkulierenden Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten den Defekt trägt.

- jährliche Inzidenz 0,1–1 : 100000
- Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen
- hauptsächliche Symptome sind Hämolyse, ungewöhnliche Thrombosen (Abdomen, ZNS), Anämiezeichen, Blutungen und Infektionen
- die Diagnose wird mit Durchflußzytometrie gestellt
- die einzig kurative Therapie ist die allogene Knochenmarktransplantation, alle anderen Maßnahmen sind nur symptomatisch und beeinflussen den Spontanverlauf der Erkrankung wenig

Grundlagen

Epidemiologie

Die Inzidenz der PNH liegt bei 0,1–1 : 100000. Die Patienten sind im Median 35 Jahre alt; die Kranheit kann jedoch in jedem Alter auftreten. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

Pathogenese

Die PNH ist eine erworbene und klinisch komplexe Erkrankung der Hämopoese mit rezidivierenden, vor allem nachts auftretenden Hämoglobinurien als Folge einer intravasalen Hämolyse.
Im Gegensatz zur Heterogenität des klinischen Bildes ist der zugrundeliegende molekulare Defekt relativ uniform (s. Plus 4.12). Unbekannte äußere Faktoren verursachen in einer einzelnen hämopoetischen Stammzelle Veränderungen des Gens „PIG-A“, mit der Folge, daß ein Molekül nicht mehr synthetisiert wird, mit dem bestimmte Proteine auf der Zelloberfläche verankert werden (GPI-Anker, s. Abb. 4.14). Dieser Defekt manifestiert sich nur in der betroffenen Stammzelle und den von ihr abstammenden Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, die dadurch eine Fülle von Proteinen nicht oder in zu geringer Menge auf der Zelloberfläche exprimieren können. Der Mangel an Proteinen, die die Komplementaktivierung kontrollieren, ist Ursache der komplementvermittelten Hämolyse der Erythrozyten; auch die Thrombosen werden durch komplementbedingte Freisetzung gerinnungsaktiver Substanzen aus Thrombozyten erklärt. Anämie, Leukopenie und Thrombopenie sind Folge einer gestörten Produktion von Blutzellen, die sich im Extremfall bis zur Knochenmarkaplasie entwickeln kann.

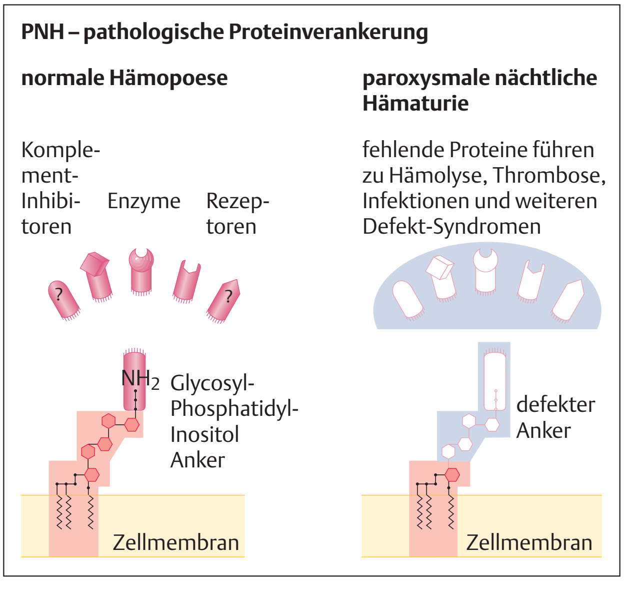


Abb. 4.14 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie – Struktur des defekten GPI-Moleküls; fehlt der Anker, so fehlen auch alle Proteine, die Folge sind Defekt-Symptome

PLUS

4.12 Molekularer Defekt bei PNH

Proteine auf der Oberfläche von Zellen werden meist durch hydrophobe Domänen in der Zellmembran fixiert. Es gibt jedoch auch Proteine, die über einen universellen Anker an die Zellmembran gebunden werden. Dieser Anker, Glykosylphosphatidylinositol (GPI), ist ein Glykolipid, das aus 3 Komponenten im endoplasmatischen Retikulum synthetisiert wird.
Beim Menschen konnte der molekulare Defekt auf ein Protein zurückgeführt werden, das auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms durch das PIG-A-Gen kodiert wird. Es handelt sich um ein Enzym, das an der Synthese der Zuckerbestandteile des GPI-Ankers beteiligt ist. Fast jeder Patient weist eine oder mehrere für ihn spezifische Mutationen des PIG-A-Gens auf, die zur Folge haben, daß keine oder nur geringe Mengen des GPI-Ankers synthetisiert werden. Damit erscheinen die auf den Anker angewiesenen Moleküle nicht oder in zu geringer Zahl auf der Zellmembran. Die Heterogenität der Mutationen erklärt die Heterogenität der Befunde:

- komplettes Fehlen aller Proteine auf allen Blutzellen
- Fehlen weniger Proteine auf einzelnen Zellpopulationen
- Mischpopulationen mit unterschiedlichen Expressionsmustern

PIG-A-Gen-Mutationen sind immer erworben. Sie entstehen in einer einzelnen hämopoetischen Stammzelle und werden an deren Nachfahren weitergegeben, daher die Bezeichnung der PNH als klonale Stammzellerkrankung. Auslöser der Mutationen sind nicht bekannt. Vieles spricht dafür, daß Mutationen im PIG-A-Gen ein häufiges Ereignis sind, aus dem sich nur in Ausnahmefällen eine PNH entwickelt.
In bestimmten Situationen, beispielsweise bei Schädigung der normalen Hämopoese, kommt es zu einem Wachstumsvorteil der abnormen Zellen gegenüber Zellen mit normaler Expression der GPI-verankerten Proteine. Die Mechanismen, die diesen Wachstumsvorteil der abnormen Zellen vermitteln, sind bisher nicht eindeutig geklärt. Morphologisch unterscheidet sich die PNH-Hämopoese nicht von normaler Hämopoese; funktionell ist sie jedoch abnorm, was leicht an der Diskrepanz zwischen vollem PNH-Knochenmark und peripherer Zytopenie erkennbar ist.

Tab. 4.16 **Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie – Erstsymptome nach Häufigkeit**

makroskopische oder mikroskopische Hämoglobinurie (85%)
– spontan
– sekundär nach Infektionen, Operationen oder medikamentöser Behandlung
Thombose (40%)
– Lebervenen-, Mesenterialvenen- oder ZNS-Venenthrombosen ohne Prodromi
Infektion (10%)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik der PNH

Meist führt ein akutes Symptom wie ein Hämolyseschub oder eine Thrombose zum Arzt. Chronische Hämolysen, Thrombosen an ungewöhnlichen Orten wie Abdomen oder ZNS, Anämie, Blutungen und Infektionen (s. Tab. 4.16) zeigen sich erst bei längerer Dauer. Viele Patienten klagen über rezidivierende abdominelle Schmerzen, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf Thrombosen abdomineller Gefäße zurückzuführen sind, was nicht immer mit bildgebenden Verfahren belegbar ist.

Diagnostisches Vorgehen

Goldstandard für die Sicherung der Diagnose PNH ist der durchflußzytometrische Nachweis fehlender GPI-verankerter Proteine; prinzipiell sollten mehrere Antigene auf Granulozyten, Erythrozyten und Lymphozyten untersucht werden.
Säureserumtest und Sucrose-Hämolyse-Test haben nur noch historische Bedeutung, da sie wesentlich weniger sensitiv und störanfälliger sind. Dies gilt auch für die alkalische Neutrophilenphosphatase, ein GPI-verankertes Enzym, das sowohl bei der PNH als auch bei der chronischen myeloischen Leukämie vermindert ist.

Die Hämolyse zeigt sich an der intravasalen Erythrozytendestruktion.
klinisch

- Hämoglobinurie (dunkler Morgenurin)

laborchemisch

- Hämosiderin im Urin
- niedrigem Ferritin
- vermindertem Haptoglobin (bei allen Hämolysen)
- negativem Coombs-Test

Etwa 90% der Patienten sind bei Erstdiagnose anämisch. Die Retikulozyten können wegen der PNH-assoziierten Proliferationsstörung inadäquat niedrig sein. Eine Thrombozytopenie findet sich bei 50–80% und eine Granulozytopenie bei 40–55% der Patienten.

Differentialdiagnose

Der Knochenmarkbefund erinnert manchmal an eine Myelodysplasie. Die Grenzen zur aplastischen Anämie sind fließend. Bei 30–50% der Patienten mit aplastischer Anämie gibt es Zellen mit fehlender Expression GPI-verankerter Proteine. Wenn eine repräsentative Knochenmarkbiopsie ein vorwiegend hypoplastisches Mark zeigt, sollte man von einer aplastischen Anämie mit PNH-Phänotyp sprechen (aplastische Anämie/PNH-Syndrom).

Therapie

Die einzige kurative Therapie der PNH ist die allogene Knochenmarktransplantation, also die Eradikation der defekten Stammzellpopulation und Ersatz durch ein gesundes hämopoetisches Zellsystem. Wegen des chronischen und nur in Einzelfällen lebensbedrohlichen Verlaufs der PNH fällt die Entscheidung zur allogenen Transplantation meist schwer. Man sollte sie aber allen Patienten mit schwerem, nicht nur hämolytischem Krankheitsbild anbieten. Alle anderen Therapiemaßnahmen sind rein symptomatisch und beeinflussen sehr wahrscheinlich den Spontanverlauf der Erkrankung nicht (s. Plus 4.13).

PLUS

4.13 Symptomatische Therapie

Hämolyse
Kortikosteroide wie bei anderen Hämolysen; sie sind hier aber deutlich weniger erfolgreich; eine Splenektomie ist selten effektiv und kann abdominelle Thrombosen auslösen.

Thrombose
Akuttherapie mit hochdosiertem Heparin oder rTPA, dann rascher Übergang auf eine Dauerantikoagulation mit Dicumarolen. Heparin sollte nicht als niedrigdosierte Prophylaxe eingesetzt werden, da es ebenso wie Thrombozytenaggregationshemmer Komplement aktivieren kann.

Zytopenie bei ineffektiver Hämopoese oder Knochenmarkaplasie
Substitution von Erythrozyten- und Thrombozyten; die Konzentrate müssen entgegen früheren Empfehlungen nicht gewaschen werden, sollten aber leukozytenarm sein, um die HLA-Sensibilisierung zu verzögern. Über die Wirksamkeit von hämopoetischen Wachstumsfaktoren liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Knochenmarkaplasie als Hauptsymptom
Versuch mit Androgenen, die in Einzelfällen vor allem die Anämie mildern können. Bei signifikanter Zytopenie oder unerwünschten androgenen Wirkungen ist eine immunsuppressive Therapie, wie bei aplastischer Anämie, die Therapie der Wahl. Allerdings sind die Erfolgsaussichten nur etwa halb so groß wie bei primärer aplastischer Anämie.

Infekte
Intensive antiinfektiöse Breitspektrum-Therapie mit bakteriziden Antibiotika.

Symptomatischer Folsäure- und Eisenmangel
Substitution mit Folsäure und Eisen.

cave!
Intensive, vor allem intravenöse Eisensubstitution kann eine Hämolyse induzieren.

Verlauf und Prognose

Patienten, die nicht transplantiert werden, haben eine mediane Überlebenszeit von 10–15 Jahren nach Diagnosestellung; fast 30% der Patienten überleben 25 Jahre; mindestens ein Drittel der Patienten verstirbt an PNH-unabhängigen Ursachen. Haupttodesursachen sind Thrombosen und Folgen der Panzytopenie. In höchstens 3% der Fälle entwickelt sich eine Myelodysplasie oder eine myeloische Leukämie.

Bei bis zu einem Drittel der Patienten, die nach 10 Jahren noch leben, soll es zu spontanen molekular nachweisbaren Remissionen kommen. Dies verdeutlicht, wie schwer die Entscheidung zur Knochenmarktransplantation als einzig kurative Therapie ist. Die Zahlen sollten aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß die Todesrate von PNH-Patienten im Vergleich zu Kontrollkollektiven etwa doppelt so hoch ist.

SERVICE Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Literatur

Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzato L, Dacie JV: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 333 (1995) 1253–1258
Klinik der PNH bei 80 Patienten eines großen hämatologischen Zentrums.

Rosse WF, Ware RE: The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 86 (1995) 3277–3286
Molekulare Details des GPI-Defekts bei PNH.

Schubert J, Schmidt RE: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. Diagnostik mit fluoreszenz-aktivierter Zellanalyse. Dtsch med Wochenschr 117 (1992) 985–989
Empfehlungen zur flowzytometrischen Diagnostik der PNH.

Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, Heudier P, Rochant H, Cahn JY, Gluckman E: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology (see comments). Lancet 348/9027 (1996) 573–577
Weltweit größte Sammlung klinischer Daten von PNH-Patienten.

Young NS: The problem of clonality in aplastic anemia: Dr Dameshek's riddle, restated. Blood 79 (1992) 1385–1392
Review der Befunde und Hypothesen zur Pathogenese der PNH und aplastischen Anämie.

Keywords

paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PIG-A

4.6 Myelodysplastische Syndrome

Arnold Ganser

Auf einen Blick

englisch: myelodysplastic syndromes
Abkürzung: MDS

Unter myelodysplastischen Syndromen (MDS) versteht man eine erworbene klonale Erkrankung der Knochenmarkstammzellen, die im Knochenmark zu einer Störung der Ausreifung der Zellen und im Blut zu einer refraktären Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie, gelegentlich aber auch zu einer Leukozytose führen. Leitbefunde sind eine Mono-, Bi- oder Trizytopenie bei normaler oder erhöhter Zellularität des Knochenmarks. Bis zu 90% der Patienten sterben an den Folgen der Knochenmarkerkrankung. Haupttodesursachen sind Infektionen, thrombozytopene Blutungen und die Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie.
Bei Kindern treten myelodysplastische Syndrome gehäuft bei Xeroderma pigmentosum, Fanconi-Anämie, hereditärer Neutropenie (Kostmann-Syndrom) auf.

- Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen
- mittleres Erkrankungsalter >60 Jahre
- bei >90% der Erkrankungen ist keine auslösende Noxe bekannt, ätiologisch kommen in Frage: organische Lösungsmittel (Benzol), Pestizide, Chemotherapie (alkylierende Substanzen, Epipodophyllotoxin-Derivate, Cisplatin), Strahlentherapie
- die führenden Symptome sind Anämie, Neutropenie und Thrombopenie mit Blutungen
- Basistherapie ist der Ersatz der Blutzellen (Erythrozyten, Thrombozyten) sowie die frühzeitige medikamentöse Behandlung von Infektionen
- Behandlungsziel in fortgeschrittenen Stadien ist die Reduktion bzw. Eliminierung der Blastenpopulation durch Chemotherapie und/oder Blutstammzelltransplantation (abhängig von Alter und Allgemeinzustand des Patienten)
- die allogene Stammzelltransplantation ist zur Zeit die einzige kurative Therapie mit einer erwarteten Heilungsrate von 40–50%

FAB-Subtypisierung der myelodysplastischen Syndrome (French American British Cooperative Group):

RA	refraktäre Anämie
RARS	refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RAEB	refraktäre Anämie mit Exzeß an Blasten
RAEB-T	refraktäre Anämie mit Exzeß an Blasten in Transformation zur Leukämie
CMML	chronisch-myelomonozytäre Leukämie

Grundlagen

Epidemiologie

Die myelodysplastischen Syndrome sind eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einem Altersmedian jenseits von 60 Jahren. Die Inzidenz beträgt 4–5 : 10^5, nimmt im Alter deutlich zu und liegt bei den über 70jährigen bei ca. 20–40 : 100000. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Gelegentlich treten gleichzeitig niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome auf. Sekundäre MDS werden zunehmend nach Chemotherapie maligner Erkrankungen, nach Immunsuppression bei Organtransplantation oder bei Autoimmunerkrankungen diagnostiziert.

Pathogenese

Die MDS entwickeln sich als Folge einer Sequenz von genetischen Transformationen in einer hämopoetischen Stammzelle und leiten sich aus einer einzigen Stammzelle her, sind also klonal. Durch die molekularen Transformationen kommt es zu einer gestörten Proliferation und Ausreifung der Stammzelle mit einer erhöhten Apoptoserate der reiferen Knochenmarkzellen. Diese Zellen gehen bereits im Knochenmark wieder zugrunde, anstatt vollends auszureifen und in das Blut ausgeschwemmt zu werden (ineffektive Hämopoese). Zusätzlich wird die Ausreifung normaler Stammzellen gehemmt, wodurch sich eine Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie entwickeln.

Neben den Erythrozyten gehören auch Granulozyten, Monozyten und Thrombozyten zum malignen Zellklon. Sie weisen häufig Funktionsstörungen auf. T- und B-Lymphozyten können, müssen aber nicht, ebenfalls von diesem Stammzellklon abstammen.
Die initialen, zur malignen Transformation führenden genetischen Veränderungen sind noch nicht bekannt; im weiteren Krankheitsverlauf treten aktivierende RAS-Mutationen, FMS-Mutationen (letztere vor allem bei der CMML) und chromosomale Aberrationen auf (s. Plus 4.14).

Morphologische Veränderungen

Charakteristisch sind normale oder erhöhte Zellularität des Knochenmarks und periphere Zytopenie (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie). Mindestens zwei der drei Zellreihen im Knochenmark (Erythropoese, Granulopoese, Megakaryopoese) müssen morphologische Störungen aufweisen, meistens sind alle drei Zellreihen betroffen (s. Tab. 4.17). Bei etwa 10% der Patienten ist die Knochenmarkzellularität deutlich reduziert, bei weiteren 10% findet sich eine Markfibrose, die eine Abgrenzung zur Osteomyelofibrose erforderlich macht. Eine leichte bis mittelgradige Splenomegalie tritt bei 10–20% der Patienten auf, allerdings bei 50% der Patienten mit CMML.

PLUS

4.14 Chromosomenaberrationen bei myelodysplastischen Syndromen

Chromosomenaberrationen der Knochenmarkzellen sind ein wichtiger Faktor für die Prognosefindung und in 50–70% der Fälle nachweisbar. Am häufigsten finden sich
- Deletionen an den Chromosomen 5, 7, 20
- Monosomie 7
- Trisomie 8

Das 5q-Syndrom findet sich vorwiegend bei Frauen und ist zytogenetisch an einer Deletion am langen Arm des Chromosoms 5 zu erkennen; morphologisch charakterisiert durch folgenden klinischen Befund:
- makrozytäre Anämie und Neutropenie
- normale bis erhöhte Thrombozytenzahlen
- mononukleäre Megakaryozyten
- verminderte Erythropoese im Knochenmark

Die isolierte 5q-Aberration hat im Vergleich zu anderen Aberrationen eine relativ gute Prognose mit Überlebenszeit > 2 Jahre. Komplexe Aberrationen weisen auf eine erhöhte Transformationsbereitschaft zur akuten myeloischen Leukämie hin.

Tab. 4.17 **Myelodysplastische Syndrome – Blut- und Knochenmarkbefunde**

FAB-Subtyp	Blasten im Knochenmark (%)	Blasten im Blut (%)	Monozyten $> 1000/mm^3$	Ringsideroblasten im Knochenmark > 15%
RA	< 5	≤ 1	nein	nein
RARS	< 5	≤ 1	nein	ja
RAEB	5–20	< 5	nein	ja und nein
CMML	≤ 20	< 5	ja	ja und nein
RAEB-T	21–30	≥ 5	ja und nein	ja und nein

Morphologische Zeichen der Dyserythropoese
- makrozytäre und megaloblastäre Kernausreifungsstörungen
- doppelkernige Normoblasten
- bizarre Kernformen, Kernabsprengungen, Mikrokerne
- Erythrozyten meist makrozytär, mit ausgeprägter Anisozytose und Poikilozytose
- erhöhter Speichereisengehalt im Knochenmark (Berliner Blau-Färbung)

Als Zeichen der Eisenfehlverwertung (sideroachrestische Störung) können Ringsideroblasten (s. Abb. 4.15) auftreten.
Morphologische Reifungsstörungen der Granulopoese
- Granulationsdefekte
- Hyposegmentierung der Granulozyten (Pelger-Huët'sche Kernanomalie)
- Fehlen von Peroxydase und Esterase (Enzymmangel)
- Vermehrung von Blasten sowie atypische Lokalisation unreifer Zellen im Knochenmark (atypical localization of immature precursors, ALIP) als Zeichen der Ausreifungsdefekte (s. Abb. 4.16)

Dysplasien der Thrombopoese
- Mikromegakaryozyten (s. Abb. 4.17)
- mononukleäre Megakaryozyten
- vielkernige Megakaryozyten

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Das klinische Bild ist vor allem von der Insuffizienz der Blutbildung mit Anämie, Neutropenie und Blutungen bei Thrombopenie bestimmt (s. Tab. 4.18).
Der Krankheitsverlauf ist durch eine progrediente Zunahme der Zytopenie- bzw. Leukozytose bei CMML charakterisiert; u. U. kommt es zur Entwicklung einer akuten Leukämie.

Tab. 4.18 **Myelodysplastische Syndrome – Klinisches Bild**

Anämie (nahezu alle Patienten) – Müdigkeit, Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindel, Tachykardie
Granulozytopenie (60%) – Infektanfälligkeit, Fieber, Haut- und Schleimhautulzerationen
Thrombozytopenie (60%) – vermehrte Blutungsneigung mit petechialen Haut- und Schleimhautblutungen, Nasenbluten, Zahnfleischbluten, gastrointestinale und zerebrale Blutungen
CMML – infolge Infiltration durch Monozyten Hepatomegalie, Splenomegalie, Gingivahyperplasie, bei Hautinfiltrationen Imitation rheumatischer und vaskulitischer Krankheitsbilder
Komplikationen durch wiederholte Bluttransfusionen – Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose) mit vermehrtem Speichereisen im Knochenmark, Organdysfunktionen (Leber, β-Zellen Pankreas, Myokard, Hoden)

Die Patienten versterben jeweils zu etwa einem Drittel an Infektionen, an Blutungen oder an den Folgen der Entwicklung einer AML.

Diagnostisches Vorgehen

Die initiale Diagnostik dient der Diagnosesicherung, der Klassifikation in eine der Subgruppen nach FAB, der Erhebung relevanter prognostischer Parameter und dem differentialdiagnostischen Ausschluß anderer Erkrankungen. Die Grundpfeiler sind Anamnese und Labordiagnostik.

Anamnestisch sollten erfragt werden
- nutritive und medikamentöse Noxen (Zytostatika)
- frühere Chemo- oder Strahlentherapie
- Kontakt mit Lösungsmitteln (Benzol) und Pestiziden
- Berufsanamnese

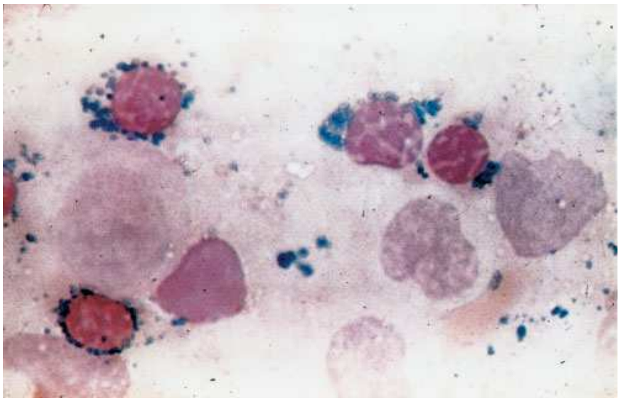


Abb. 4.15 Ringsideroblasten

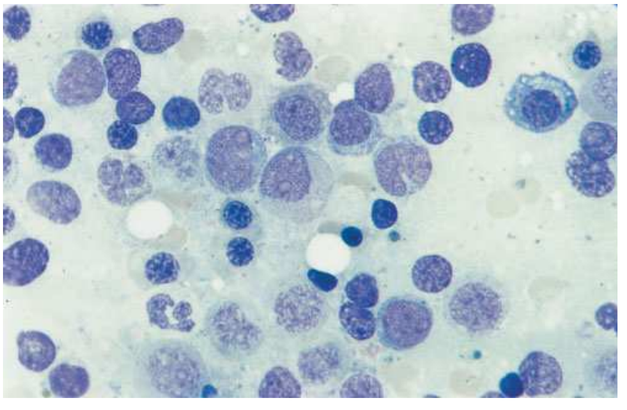


Abb. 4.16 Refraktäre Anämie mit Exzeß an Blasten in Transformation (RAEB-T)

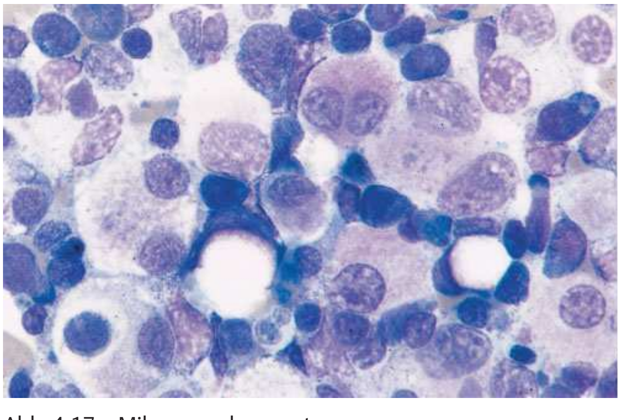


Abb. 4.17 Mikromegakaryozyten

Laboruntersuchungen

- Blutausstrich (Morphologie), Knochenmarkausstrich (Zytologie einschließlich Eisenfärbung) und Beckenkammbiopsie (Histologie)
- Chromosomenanalyse der Knochenmarkzellen

Fakultativ: Immunphänotypisierung der Knochenmarkzellen, molekulargenetische Analyse und Stammzelltests. Ergebnisse siehe Tabelle 4.19.

Tab. 4.19 **Myelodysplastische Syndrome – Typische Laborbefunde**

Anämie – verminderte Retikulozytenzahl, MCV erhöht, Anisozytose, Poikilozytose, u. U. Hämolyse-Zeichen, Jolly-Howell-Körperchen
Thrombozytopenie, Thrombozytopathie Granulozytopenie – Pelger-Huët'sche Kernanomalie
Gesamtleukozytenzahl – zumeist vermindert – bei CMML erhöht
Differentialblutbild – unter Umständen Blasten – bei CMML > 1000 Monozyten/ μl
Knochenmark – gesteigerte Zellularität mit Dysplasie – Blastenanteil in Abhängigkeit vom Subtyp erhöht

Wichtige Zusatzuntersuchungen

- LDH, Haptoglobin (zur Abklärung einer Hämolyse)
- Ferritin, Serumeisen, Transferrin (totale und freie Eisenbindungskapazität)
- Vitamin-B_{12}- und Folsäurespiegel (zur Abklärung einer megaloblastären Anämie)
- PNH-Diagnostik (HAM-Test, Immunphänotypisierung)
- Coombs-Test, Rheumafaktor, antinukleäre Faktoren
- Gerinnungsfaktoren (PT, PTT), Blutgruppenbestimmung, bei Bedarf HLA-Typisierung
- Erythropoetin im Serum (nur bei geplanter Therapie mit Erythropoetin)

Sicherung der Diagnose

Entsprechende Vorgeschichte und typische Veränderungen im Blut und Knochenmark sichern die Diagnose. Vermehrung von Blasten im Knochenmark bzw. Blut sowie Chromosomenaberrationen der Knochenmarkzellen. Bei fehlender Blastenvermehrung sind andere Ursachen einer Dysplasie auszuschließen (Vitaminmangel, Medikamente, Virusinfekte, u. a.). Beweisend für ein MDS ist in diesen Fällen häufig nur das Vorliegen einer Chromosomenaberration.

Differentialdiagnose

DD 4.3 Differentialdiagnose myelodysplastische Syndrome

Erkrankung	Befund/Hinweise
aplastische Anämie	Anamnese, Knochenmarkaplasie
medikamentös-toxischer Knochenmarkschaden	Alkohol, Antibiotika, Tuberkulostatika, Antirheumatika, Thyreostatika, Antikonvulsiva, Zytostatika, Blei
megaloblastäre Anämie	Vitamin-B_{12}-/Folsäuremangel
kongenitale dyserythropoetische Anämie, kongenitale Neutropenie, Fanconi-Anämie, amegakaryozytäre Thrombozytopenie mit Radiusaplasie	Manifestation im Kindesalter, typische Knochenmarkbefunde
akute myeloische Leukämie	Blastenanteil im Knochenmark > 30 %
paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	Dunkelverfärbung des Morgenurins, Hämolysezeichen, positiver HAM-Test
Haarzell-Leukämie	Splenomegalie, Haarzellen, Punctio sicca
maligne Lymphome, Knochenmarkkarzinose	Lymphom- bzw. Tumorzellen im Knochenmark
myeloproliferative Erkrankungen chronische myeloische Leukämie	Splenomegalie, Leukozytose, Philadelphia-Chromosom
antikörpervermittelte Zytopenie – systemischer Lupus erythematodes, autoimmunhämolytische Anämie, Immunthrombozytopenie, Autoimmunneutropenie	Anamnese, positiver Coombs-Test, antinukleäre Antikörper, thrombozytäre Antikörper
mechanische Hämolyse – hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	Niereninsuffizienz, ZNS-Symptome, Fragmentozyten
Virusinfekte – HIV-1, CMV	Anamnese, Antikörpertest
Sepsis, granulomatöse Erkrankungen, Miliartuberkulose	klinisches Bild, Erregernachweis, Abgrenzung insbesondere gegen CMML notwendig
Hypersplenie-Syndrom	Anamnese, Grunderkrankung
Speicherkrankheiten – Morbus Gaucher	Hepatosplenomegalie, Knochendestruktion, Gaucher-Zellen, Enzymtest

Therapie

Behandlung entsprechend Ausmaß der Zytopenien, Risikogruppe, Allgemeinzustand und Alter. Je jünger der Patient und je höhergradiger die Risikogruppe, desto intensiver die Therapie (Polychemotherapie, Knochenmark-/Stammzelltransplantation). Sofortige Behandlung von Infektionen; relativ großzügige Substitution von Erythrozyten kombiniert mit Chelatbildnern; Thrombozytentransfusion nur bei Blutungen (s. Tab. 4.20).

Knochenmarktransplantation

Die allogene Knochenmarktransplantation von einem HLA-identischen Familienspender ist bei Patienten unter 55 Jahren der einzige kurative Behandlungsansatz und deshalb Therapie der Wahl bei Patienten mit fortgeschrittenem MDS (RAEB, RAEB-T, CMML) sowie bei schwerer Zytopenie (s. Plus 4.15). Die erwartete Heilungsrate liegt bei 40–50%. Eine Fremdspender-Transplantation ist wegen der deutlich höheren Komplikationsrate derzeit lediglich bei Patienten bis zum 45. Lebensjahr zu erwägen. Die autologe Stammzelltransplantation wird zur Zeit auf ihre Wirksamkeit hin überprüft.

Supportive Therapie

Bei ausgeprägter Anämie steht die Transfusion von leukozytenarmen (gefilterten) Erythrozytenkonzentraten im Vordergrund, vor allem bei Hb-Werten < 8 g/dl (s. Plus 4.15). Bei begleitenden kardialen oder pulmonalen Erkrankungen muß bereits bei höheren Hb-Werten transfundiert werden. Bei Infektionen ist eine rasche und gezielte antibiotische Behandlung erforderlich, bei Eingriffen, die mit einer Bakteriämie einhergehen, eine Antibiotikaprophylaxe (Zahnbehandlungen, endoskopische Untersuchungen oder Operationen).

Beachten

Wegen der Gefahr der Induktion von Antikörperbildung gegen HLA-Antigene bzw. Thrombozytenantigene sollte eine Thrombozytensubstitution nur bei schweren Blutungen erfolgen.

Verlauf und Prognose

Ohne allogene Blutstammzelltransplantation verlaufen myelodysplastische Erkrankungen mehr oder weniger rasch progredient und führen zum Tode (s. Tab. 4.21). Auf der Basis

- morphologische Kriterien (Blastenanteil im Knochenmark)

Tab. 4.20 **Myelodysplastische Syndrome – Therapieempfehlungen**

Subtypen	Voraussetzungen	Maßnahme
– refraktäre Anämie – refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten	Niedrigrisiko	supportiv – Transfusionen – Antibiotika bei Neutropenie und Infekten – G-CSF 1–3 µg/kg/d s.c.
	Intermediär- u. Hochrisiko (ausgeprägte Zytopenie) – guter Allgemeinzustand – < 55 Jahre – Spender	allogene Stammzelltransplantation
– refraktäre Anämie mit Exzeß an Blasten ± Transformation zur Leukämie	– guter Allgemeinzustand – < 55 Jahre – allogener Spender vorhanden	allogene Stammzelltransplantation nach aggressiver Chemotherapie
	– guter Allgemeinzustand – < 75 Jahre – kein Spender	aggressive Chemotherapie
	– schlechter Allgemeinzustand – schwere Begleiterkrankungen	supportiv – Transfusionen, Antibiotika
– chronisch-myelomonozytäre Leukämie	– guter Allgemeinzustand – < 55 Jahre – allogener Spender vorhanden	allogene Stammzelltransplantation – u. U. erst nach Zytoreduktion
	– schlechter Allgemeinzustand – kein Spender	u. U. Hydroxyurea – 1–1,5 g/d oral

- Ausmaß der Zytopenie
- einfache und komplexe Chromosomenaberrationen

können vier Risikogruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko voneinander abgegrenzt werden, die durch mittlere Überlebenszeiten von 5,7 Jahren, 3,5 Jahren, 1,2 und 0,4 Jahren charakterisiert sind (s. Tab. 4.22). Todesursachen sind Infektionen, beim Übergang in eine akute myeloische Leukämie vor allem Gehirnblutungen.

Tab. 4.21 **Myelodysplastische Syndrome – Prognose**

Subtyp	ALL-Risiko	medianes Überleben
RA und RARS	5–5 %	3–6 Jahre
CMML	35 %	1–2 Jahre
RAEB	40 %	1 Jahr
RAEB-T	50–80 %	< 1 Jahr

Tab. 4.22 **Myelodysplastische Syndrome – Prognosescore**

Parameter	Punktzahl				
	0	0,5	1	1,5	2
Blastenanteil im Knochenmark (%)	0–4	5–10	–	11–20	21–29
Anzahl der Zytopenien*	0–1	2–3	–	–	–
zytogenetische Risikogruppe	niedrig	intermediär	hoch	–	–
Risikogruppe	**Score**	**mediane Überlebenszeit**			
Niedrigrisiko I	0	5,7 Jahre			
Intermediärrisiko I	0,5–1	3,5 Jahre			
Intermediärrisiko II	1,5–2	1,2 Jahre			
Hochrisiko	≥ 2,5	0,4 Jahre			

* Thrombozyten < 100000/µl, Hb < 10 g/dl, Neutrophile < 1500/µl
** Niedrigrisiko: normal, 5q-, 20q-, -Y
Hochrisiko: komplexe Aberrationen, ≥ 3 Anomalien, Chr. 7-Aberrationen
Intermediärrisiko: alle anderen Aberrationen

PLUS

4.15 Therapie bei myelodysplastischen Syndromen

Knochenmarktransplantation
Bereits bei Diagnosestellung sollte bei Patienten der entsprechenden Altersgruppe geprüft werden, ob ein Familienspender vorhanden ist, damit eine Knochenmarktransplantation relativ früh nach Diagnosestellung vorgenommen werden kann.
Indikation
- die Diagnose selbst; eine Progression in ein Stadium mit erhöhtem Blastenanteil ist nicht erforderlich
- ausgeprägte Zytopenie, insbesondere Thrombozytopenie
- hoher Erythrozytentransfusionsbedarf

Hinweis: Wiederholte Erythrozytentransfusionen induzieren eine sekundäre Hämochromatose, häufige Thrombozytentransfusionen das Auftreten antithrombozytärer Antikörper und sind außerdem ein Risikofaktor in Hinblick auf eine Stammzelltransplantation.

Supportive Therapie
Erythrozytentransfusion
- bei Hb < 8 g/dl 2–3 leukozytenarme gefilterte kompatible Erythrozytenkonzentrate
- bei Hb < 10 g/dl unter Umständen bereits bei kardialen und pulmonalen Begleitkrankheiten

Thrombozytentransfusion
- nur bei manifesten Blutungen
- gepoolt von 6–8 Spendern oder Einzelspender
- wegen der Gefahr der Sensibilisierung keine prophylaktische Gabe (Ausnahme: Chemotherapie)

Eisenchelatoren
Therapeutische Wertigkeit
- Prophylaxe einer sekundären Hämochromatose bei wiederholten Erythrozytentransfusionen durch Komplexbildner

Indikation
- vor allem Patienten mit einer besseren Langzeitprognose, insbesondere Subtyp RARS, bei Serum-Ferritin > 2000 µg/l

Deferioxamin (Desferal)
- 2x1 g/d s.c., bei Dauerbehandlung als Bolus
- Bolus-Gabe ebenso effektiv wie subkutane Dauerinfusion mit Pumpe

Hinweis: Unwirksam bezüglich der Besserung der Zytopenie und Verlängerung der Überlebenszeit haben sich bisher in klinischen Studien Steroide, Anabolika, Vitamin-D- und -A-Derivate sowie die niedrigdosierte Zytosin-Arabinosid-Behandlung erwiesen.

Hydroxyurea
Indikation
- CMML mit zunehmender Leukozytose und Organinfiltraten (Splenomegalie, Ergüsse und Hautinfiltrate)

Dosierung
- als Monotherapie 1–1,5 g/d oral
- Anpassung an die Leukozyten- und Thrombozytenwerte

Allopurinol
Indikation
- zur Gicht-Prophylaxe bei CMML mit myeloproliferativem Verlauf

Dosierung
- 100–300 mg/d oral

Hämopoetische Wachstumsfaktoren
Der Nutzen einer Behandlung mit hämopoetischen Wachstumsfaktoren ist noch nicht gesichert, weshalb man sie nicht prophylaktisch geben sollte.
Indikation
- Neutropenie, mit schweren Infektionen und zusammen mit Antibiotika

G-CSF
Dosierung
- 1–3 µg/kgKG/d s.c. als Bolus
- Anpassung an die Zahl der Granulozyten

Cave!
Unerwünschte Wirkungen sind Thrombopenie und Knochenschmerzen.

Intensive Polychemotherapie
Indiziert in fortgeschrittenen Stadien mit erhöhtem Blastenanteil (RAEB mit > 10% Blasten im Knochenmark, RAEB-T) oder bei einer sich aus einem MDS entwickelnden akuten Leukämie. Voraussetzung ist ein guter Allgemeinzustand des Patienten. Die kompletten Remissionsraten liegen altersabhängig bei 40–60 % und entsprechen den Remissionsraten bei AML.

Prednison
Indikation
- Hautinfiltrate und Knochenschmerzen bei CMML

Dosierung
- niedrigdosiert 10–20 mg/d oral

Erythropoetin
Die höchste Ansprechrate (50 %) haben nichttransfusionsbedürftige Anämien mit niedrigen Erythropoetinspiegeln (< 100 U/l) im Serum; wegen der extrem hohen Kosten ist der Einsatz aber derzeit nicht angezeigt.

SERVICE Myelodysplastische Syndrome

Literatur

Aul C, Heyll A, Schneider W: Myelodysplastische Syndrome. Dtsch Ärztebl 92 (1995) 2836–2844

Ganser A: Myelodysplastische Syndrome. Therapeut. Umschau 53 (1996) 97–107

Ganser A, Hoelzer D: Clinical Course of myelodysplastic syndromes. Hematology/Oncology Clinics of North America 6 (1992) 607–618

Ganser A, Hoelzer D: Treatment of myelodysplastic syndromes with hematopoietic growth factors. Seminars in Hematology 33 (1996) 186–195

Greenberg PL: Myelodysplastic Syndrome. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE: Hematology. Basic Principles and Practice. 2nd ed. Churchill Livingstone, New York (1995) 1098–1121

Keywords

acute leukemia, myelodysplastic syndromes, refractory anemia

Ansprechpartner

Tumorzentrum München, Klinikum Großhadern, Marchioninistr. 15, 81366 München, Tel 089/70954481, Fax 089/70954753,
Internet: http://www.krebsinfo.de

4.7 Akute myeloische Leukämie

Thomas Büchner

Auf einen Blick

Synonym: akute nichtlymphatische Leukämie
englisch: acute myelogenous leukemia
Abkürzung: AML

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine maligne Expansion und Reifungsblockierung hämatopoetischer Zellen des Knochenmarks mit variabler Beteiligung der Zellreihen. Fast immer ist die granulozytäre und/oder monozytäre Zellreihe beteiligt, teilweise zusätzlich die erythrozytäre und gelegentlich ausschließlich die megakaryozytäre Reihe.
Die Klassifikation der AML beruht auf Morphologie, Zytogenetik und Immunphänotypisierung, die Unterteilung in Subtypen M0–M7 folgt den Vorschlägen der FAB (French-American-British Arbeitsgruppe); Kriterien siehe Abbildung 4.18. Mit der akuten lymphatischen Leukämie hat die AML den akuten Charakter gemeinsam.
Der natürliche Verlauf der Erkrankungen läßt sich an Patienten nachvollziehen, die noch vor der Ära der Chemotherapie an einer, soweit nachvollziehbar, myeloischen bzw. lymphatischen Leukämie erkrankten und stationär behandelt wurden. Bei diesen Patienten betrug die mediane Überlebenszeit nach Auftreten der ersten Symptome 17 Wochen, die Überlebensrate nach 12 Monaten etwa 2%. Die moderne Chemotherapie hat die Prognose entscheidend verbessert (s. Abb. 4.18).
Während Strahlen oder chemische Umweltbelastungen als auslösende Ursache der AML heute nur selten in Frage kommen, sind 10–15% aller Fälle von AML therapiebedingt infolge einer Chemotherapie mit oder ohne Radiotherapie einer anderen Neoplasie.

Akute myeloische Leukämie – Subtypisierung

Typ	Kennzeichen
M0/M1	myeloblastär – undifferenziert M0 – Peroxydase nur elektronenmikroskopisch positiv – myeloische Immunmarker positiv M1 – Peroxydase positiv
M2	myeloblastär – differenziert – mit Auerstäbchen – Translokation t(8; 21)
M3	promyelozytär – hypergranulär – mit Haufen und Bündeln von Auerstäbchen – Translokation t(15; 17)
M4	kombiniert – myeloblastär und monozytär
M4Eo	kombiniert – myeloblastär und monozytär mit abnormen Eosinophilen – Inversion inv(16)
M5	monoblastär
M6	kombiniert – myeloblastär und erythroblastär
M7	megakaryoblastär – Immunmarker CD 41 und CD 61 positiv

Abb. 4.18 Akute myeloische Leukämie – Morphologische Subtypisierung

Grundlagen

Epidemiologie

Leukämien stehen in der Sterblichkeitsstatistik an 5. Stelle aller Krebsarten. Die AML macht etwa 80% aller akuten Leukämien im Erwachsenenalter aus und trägt zur gesamten Krebssterblichkeit 1–2% bei.
Die Häufigkeit, an einer AML zu erkranken, nimmt nicht nur mit dem Alter, sondern auch über die Zeit zu. So steigt die Inzidenz von <1 bei unter 30jährigen auf über 10 : 100000/Jahr bei 80jährigen exponentiell, die Zahl der Todesfälle seit 1950 von ca. 1,5 auf 2,5 : 100000/Jahr merklich an. Diese Beobachtung läßt sich nicht allein mit der verbesserten Diagnostik erklären, sondern auf einen zunehmenden Einfluß bestimmter Umweltfaktoren schließen.

Ätiologie

Genetisches Risiko

Eine familiäre Häufigkeit von Leukämien ist bekannt; eindeutig disponieren das Down-Syndrom und einige kongenitale Anomalien.

Umweltfaktoren

Zu den gesicherten auslösenden Faktoren zählen ionisierende Strahlen, Benzol und antineoplastische Substanzen wie Alkylanzien, Anthrazykline und Podophyllotoxine die zur Chemotherapie maligner Erkrankungen eingesetzt werden.
Bekannt, aber unzureichend dokumentiert sind strahleninduzierte Leukämien, die in den Anfängen der Radiologie, nach Radiotherapie von Morbus Bechterew sowie nach Anwendung von Thorotrast als Röntgenkontrastmittel auftraten. Gut untersucht ist auch die Häufung von AML bei den Überlebenden der Atombomben auf Hiroshima und Nagasaki (Anstieg auf das über 30fache) und die Korrelation des

Leukämierisikos mit der geschätzten Strahlendosis. Als Folge der Kernreaktorexplosion von Tschernobyl (1986) wird aufgrund der japanischen Erfahrungen mit zusätzlichen 1000–4000 Leukämien innerhalb von 50 Jahren gerechnet. Bei Kindern, die in der Umgebung eines Kernkraftwerks in Schottland geboren wurden und dort aufwuchsen, sind Leukämieerkrankungen signifikant. Das Leukämierisiko britischer Arbeiter in der Nuklearindustrie erschien, abhängig von ihrer Strahlenbelastung, signifikant, war jedoch geringer als das der britischen Gesamtbevölkerung; auch bei Mitarbeitern eines Kernkraftwerks in den USA war das Leukämierisiko nicht erhöht.
Benzol ist seit 1928 als Auslöser von Leukämien bekannt. Waren früher hauptsächlich Arbeiter in der Gummi- und Lederindustrie, in Raffinerien und Autowerkstätten betroffen, scheint heute Zigarettenrauchen ein leukämogener Faktor zu sein; in mehreren Studien konnte eine geringe, aber signifikante Zunahme des Leukämierisikos bei Rauchern gezeigt werden.

Pathogenese

Klonalität

Die klonale Natur der Erkrankung, die Abkunft von einer einzigen abnormen Zelle, konnte durch die Entdeckung des Philadelphia-Chromosoms und seinen Nachweis in allen leukämischen Zellen der CML belegt werden. Für die AML gelang der Nachweis der Klonalität mit Hilfe eines uniformen Isoenzyms bei heterozygoten Frauen für die X-chromosomale Glukose-6-Phosphatdehydrogenase. Dabei beschränkt sich das klonale Verhalten der G-6-PD entweder auf die Granulozyten (eine Zellreihe) oder betrifft die Granulozyten und Erythrozyten (mehrere Zellreihen), entsprechend einer leukämischen Transformation auf einem reiferen oder unreiferen Progenitorzellniveau.

Subtypen

Ist Klonalität somit jeder AML eigen, umfaßt die Krankheitsgruppe der Leukämien eine Vielzahl von Untergruppen mit jeweils charakteristischer Symptomatik. Diese Subtypen können heute teilweise zellmorphologisch und zytochemisch zuverlässig klassifiziert werden (M2 mit Auerstäbchen, M3, M4 Eo und M5, s. Abb. 4.19 und 4.20).
Die so entstandene und von einer französisch-amerikanisch-britischen Arbeitsgruppe definierte Klassifikation (FAB), die zunächst eine überwiegend morphologische Festlegung war, fand zunehmend Bestätigung durch Klassifikationen anhand spezifischer Chromosomenaberrationen und Immunmarker und wurde schließlich in eine morphologische, immunologische und zytogenetische Klassifikation (MIC) zusammengeführt.
Während einige Subtypen morphologisch bereits gut definiert sind, zerfallen andere in biologisch unterschiedliche Entitäten, die teilweise durch chromosomale Marker (ungünstiger Karyotyp) oder immunologische Marker (Hybridleukämie, Nebeneinander von myeloischen und leukämischen Merkmalen) definiert werden können. Zytogenetisch konnten durch den Nachweis spezifischer nichtzufälliger Aberrationen genetische Entitäten mit jeweils einheitlicher Biologie und Symptomatik definiert werden, die sich teilweise wiederum mit morphologischen Entitäten decken. Entscheidend für die Definition der AML waren der Nachweis der Translokationen t(15;17) und t(8;21), die Inversion inv(16) sowie weitere, weniger einheitliche Aberrationen (s. Plus 4.16).

PLUS

4.16 Definition der AML

Translokation t(15;17)
Welche pathophysiologische Bedeutung der zytogenetischen Klassifikation zukommt, zeigt das Beispiel der Translokation t(15;17). Sie konnte von den Erstbeschreibern dem morphologischen Subtyp Promyelozytenleukämie (APL) (FAB-M3) zugeordnet werden. Nachdem gezeigt worden war, daß All-transetinsäure (ATRA) die Zellen der APL in vitro zur terminalen Differenzierung stimulieren kann gelang es chinesischen, französischen und amerikanischen Gruppen, mittels ATRA komplette Remission in 82–100% zu erzielen. Die Remissionen traten jeweils unter Zeichen der Ausdifferenzierung der promyelozytären Blasten ohne Zwischenstadium einer Knochenmarkaplasie ein. ATRA entfaltet seine differenzierende Wirkung durch Bindung an den eigenen Rezeptor RARα. Das RARα codierende Gen konnte auf dem Chromosom17 am Bruchpunkt der Translokation t(15;17) lokalisiert werden. Die Translokation des RARα-Locus auf Chromosom17 an einen Locus PML auf Chromosom 15 führt zu einem PML-RARα-Fusions-Gen, das wahrscheinlich entscheidend an der zellulären Reifungsblockierung und der Leukämogenese der APL beteiligt ist. Gleichzeitig bietet sich das Fusionsgen als spezifischer diagnostischer Marker an, der mittels der hochsensiblen Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesen wird. Die PCR entdeckt noch Spuren von Leukämiezellen selbst im Zustand der Remission. Die akute Promyelozytenleukämie ist die erste menschliche Krebserkrankung, bei der das Prinzip der terminalen Zelldifferenzierung erfolgreich therapeutisch umgesetzt wird und dessen molekulare Grundlage weitgehend aufgeklärt ist.

Translokation t(8;21)
Auch die Translokation t(8;21) besitzt wesentliche pathophysiologische Bedeutung. Diese zytogenetische Entität konnte der morphologischen Entität M2 mit Auerstäbchen zugeordnet werden. Für den somit klar definierten Subtyp erwies sich die Prognose innerhalb der AML als günstig. Die Translokation t(8;21) resultiert in dem Fusionsgen AML1/ETO, das ebenfalls mittels PCR mit hoher Sensitivität nachzuweisen ist.

Inversion inv16
Als morphologische Entität ebenso unverwechselbar wie M3 ist der Subtyp M4 mit abnormen Eosinophilen (M4 Eo). Erwartungsgemäß ist auch diese Entität mit einer einheitlichen Chromosomenaberration, der Inversion 16, assoziiert. Auch die AML M4 Eo mit inv(16) erwies sich als innerhalb der AML prognostisch günstig. Auch aus der inv(16) resultiert ein Fusionsgen (CBFB/MYH11), das inzwischen mittels PCR identifiziert werden kann und dem Nachweis der minimalen residualen Leukämie dient.

Prognosekriterien

Die Chromosomenaberrationen t(15;17), t(8;21) und inv (16) und ihre entsprechenden Fusionsgene PML/RARα, AML1/ETO und CBFB/MYHA11 sind den Subtypen M3, M2 und M4 Eo zugeordnet und mit einer günstigen Prognose verbunden.
Bei den Aberrationen der Chromosomen 5, 7 und 11 kommt es zu Verlusten von Tumor-Suppressorgenen oder zur Aktivierung von Protoonkogenen. Diese Aberrationen sind weniger Subtyp-spezifisch und durchweg prognostisch ungün-

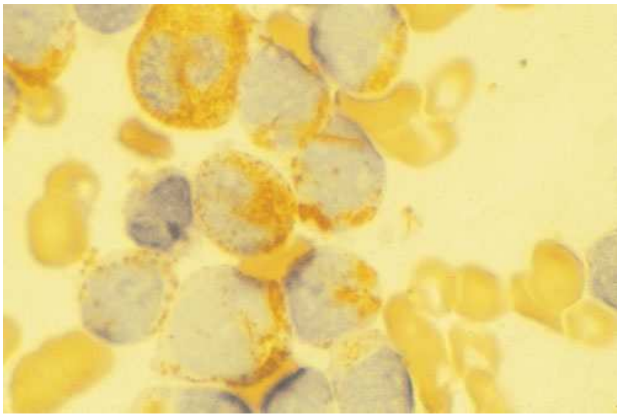


Abb. 4.19 Akute myeloische Leukämie – Subtyp M2, Knochenmark, Myelo-Peroxydase-Färbung; zahlreiche Myelo-Peroxydase-positive Blasten; je Auerstäbchen ebenfalls Myelo-Peroxydase-positiv in der Zelle im Zentrum und der Zelle bei 7 Uhr

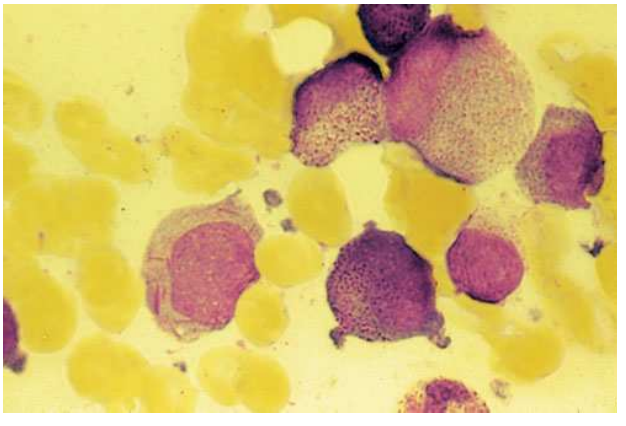


Abb. 4.20 Akute myeloische Leukämie – Subtyp M3 (Promyelozytenleukämie), Knochenmark; mehrere promyelozytäre, hypergranuläre Blasten; links: Blast mit zahlreichen Auerstäbchen

stig. Sie zeigen eine deutliche Assoziation zur Entwicklung einer AML nach Präleukämie (Myelodysplasie) und zur Entwicklung einer AML nach zytostatischer und/oder strahlentherapeutischer Behandlung einer vorausgegangenen malignen Erkrankung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die initialen Beschwerden und Untersuchungsbefunde sind in erster Linie von der hämatopoetischen Insuffizienz und in zweiter Linie von der Zellinfiltration in Organen und Geweben geprägt. Die auftretenden Komplikationen sind Folgen der hämatopoetischen Insuffizienz, also der Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie. Hinzu kommen, speziell bei Promyelozytenleukämie, Störungen der Hämostase.

Symptomatik

In abnehmender Häufigkeit
- Ermüdung
- Fieber
- Blässe
- Infektionen der Luftwege
- Hauteinblutungen
- Anorexie
- Knochenschmerzen
- Mundsoor
- Übelkeit und Erbrechen
- Nasenbluten
- Gewichtsverlust

Klinische Befunde

- Hämorrhagien
- Lymphome
- Hepato-Splenomegalie
- Gingiva-Hyperplasie
- Hautinfiltrationen
- Mundulzera

Laborbefunde

Blutbild
- Anämie (100%)
- Hb < 10 g/dl (72%)
- Thrombozytopenie (91%), < 50000/µl (37%), nicht selten weniger als 5000/µl
- Leukozytose > 100000/µl (20%), Leukozyten < 5000 (17%)

Differentialblutbild
- leukämische Blasten (93%)

Knochenmark
- stark hyperzellulär
- selten normozellulär
- überwiegend bis ausschließlich dem Subtyp entsprechende Blasten bzw. Leukämiezellen

Komplikationen

Eine ZNS-Beteiligung ist selten, in 5–7% der Fälle finden sich leukämische Blasten im Liquor cerebrospinalis ohne klinische Symptomatik. Bei hohen Leukozytenzahlen kommt es gelegentlich zu Verschlüssen kleiner Gehirngefäße durch Blasten, mit Nekrosen, Blutungen und schlechter Prognose. Das zerebrale Leukostasesyndrom tritt bevorzugt bei Kindern mit Monoblastenleukämie (M5) auf.
Organ- und Gewebeinfiltrationen mit Lymphomen, Hepatosplenomegalie, Hautinfiltrate und Gingivahyperplasie weisen auf eine AML M4 oder M5 hin (monozytäre Reihe), tumoröse ZNS-Infiltrationen auf M4Eo. Eine spezifische Komplikation des Subtyps M3 ist eine hämorrhagische Diahese mit Thrombozytopenie, Fibrinogenmangel und anderen Gerinnungsdefekten, die auf eine Freisetzung prokoagulatorischer Substanzen aus den promyelozytären Granula zurückgeführt wird. Ganz unterschiedlich können Zeichen der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) oder der primären Fibrinolyse dominieren.

Diagnostisches Vorgehen

Maßgebend für die Diagnose AML ist ein normo-, meist hyperzelluläres Knochenmark; die Diagnose ist gesichert, wenn die Erythropoese < 50% und der Blastenanteil mindestens 30% aller kernhaltigen Zellen beträgt. Steigt der Anteil der Erythropoese auf 50% oder mehr und sind mindestens 30% der nichterythroiden Zellen Blasten, so liegt eine AML M6 vor.

Differentialdiagnose

Da myelodysplastische Syndrome Präleukämien der AML darstellen, sind die Übergänge der definierten Blastenanteile fließend. Beim myelodysplastischen Syndrom erreicht der

Anteil der Blasten in keinem Fall den für die AML definierten Blastenanteil.

Therapie

Grundsätzlich besteht die Behandlung der AML in einer supportiven und einer antileukämischen Therapie (s. Tab. 4.23). Während die Supportivtherapie die Aufgabe hat, die Komplikationen der Leukämie und der antileukämischen Therapie zu beherrschen, muß durch antileukämische Chemotherapie versucht werden, eine Vollremission einzuleiten (Remissionsinduktion). Zur Vermeidung von Rezidiven schließt sich daran die Konsolidierungs -und Erhaltungstherapie an (s. Abb. 4.21).

Supportive Behandlung

Die Supportivtherapie erst schafft die notwendigen Voraussetzungen für eine erfolgreiche antileukämische Therapie. In erster Linie sind es opportunistische Infektionen durch Bakterien, Pilze und Viren, die mit antimikrobiellen Substanzen prophylaktisch oder empirisch oder bei bekannten Erregern gezielt behandelt werden. Die Therapie von Blutungskomplikationen besteht in der Substitution von Blutzellen, Erythrozyten und Thrombozyten sowie in der Verabreichnung von Gerinnungsfaktoren.

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren
Der Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren ist eine spezielle Form der Supportivtherapie. Am gebräuchlichsten sind G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) und GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor). Diese Zytokine werden im Anschluß an die Chemotherapiekurse eingesetzt und haben sich als wirksam erwiesen. Zum einen beschleunigen sie die Regeneration der Granulozyten aus der Aplasie, zum anderen spricht vieles für eine verbesserte Kontrolle über opportunistische Infektionen und eine Einsparung von Substanzen im Rahmen der supportiven Behandlung.

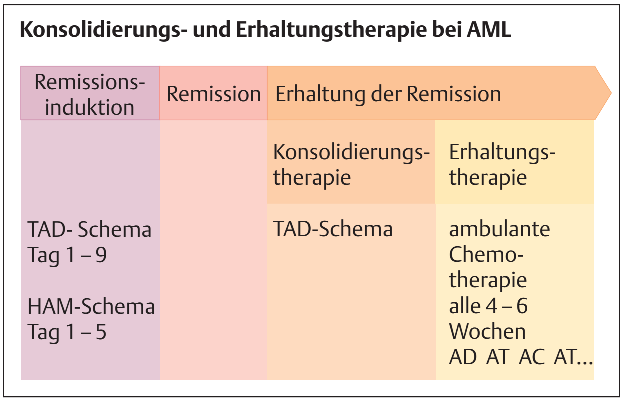


Abb. 4.21 Akute myeloische Leukämie – Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie

Antileukämische Behandlung

Ziel der antileukämischen Therapie ist zunächst die Herbeiführung der Krankheitsfreiheit (Remission) und im Anschluß daran eine möglichst lange oder endgültige Erhaltung dieses Zustands, also Heilung der Leukämie. Kennzeichen der Remission sind
- Beseitigung der Leukämiezellen und
- volle Regeneration der normalen Blutzellen

Erste Phase Induktions-Chemotherapie: Mit 1–2 Therapiekursen wird chemotherapeutisch eine Knochenmarkaplasie herbeigeführt; dabei kommt es zu einer gleichzeitigen Beseitigung der leukämischen Blasten und der restlichen normalen Markzellen und zur Rekonstitution einer normalen Hämatopoese, aus der sich die Remission entwickelt.
Postremissionstherapie: besteht aus wiederholten Chemotherapie-Kursen, zunächst als Konsolidierungstherapie vom Typ der Induktionsbehandlung, später als Erhaltungstherapie mit Kursen geringerer Intensität.
Für die Knochenmarktransplantation in Remission werden außerdem myeloablative Therapieformen, entweder als

Tab. 4.23 **Akute myeloische Leukämie – Chemotherapie***

Schema		Durchführung		
TAD	6-Thioguanin	100 mg/m² alle 12 h	oral	Tag 3–9
	Ara-C	100 mg/m²/d	Dauerinfusion	Tag 1 + 2
	Ara-C	100 mg/m² alle 12 h	30 min Infusion	Tag 3–8
	Daunorubicin	60 mg/m²/d	60 min Infusion	Tag 3,4,5
HAM**	Ara-C	3 g/m² alle 12 h	180 min Infusion	Tag 1–3
	Mitoxantron	10 mg/m²/d	60 min Infusion	Tag 3,4,5
AD	Ara-C	100 mg/m² alle 12 h	s.c.	Tag 1–5
	Daunorubicin	45 mg/m²/d	60 min Infusion	Tag 3 + 4
AT	Ara-C	100 mg/m² alle 12 h	s.c.	Tag 1–5
	6-Thioguanin	100 mg/m² alle 12 h	oral	Tag 1–5
AC	Ara-C	100 mg/m² alle 12 h	s.c.	Tag 1–5
	Cyclophosphamid	1 g/m²	i. v.	Tag 3
Ara-C	Cytosin-Arabinosid			

* Empfehlung der Deutschen AML Cooperative Group
** bei ≥ 60jährigen Reduzierung der Ara-C-Dosierung von 3 g/m² auf 1 g/m²

hochintensive Chemotherapie allein oder als Ganzkörperbestrahlung, eingesetzt. Bei der allogenen Knochenmarktransplantation kommt zudem der antileukämische Effekt des transplantierten Spenderimmunsystems (Graft-versus-leukemia-Effekt) zum Tragen.

Chemotherapie

Die ständige Weiterentwicklung der Chemotherapie der AML in den letzten 20 Jahren hat eine Dosis-Wirkungs-Beziehung der Chemotherapie deutlich gemacht. So haben

- möglichst zwei Induktionskurse
- Hochdosis-Ara-C in der Induktionstherapie
- Hochdosis-Ara-C in der Konsolidierung
- ausreichend intensive, mehrjährige Erhaltungstherapie

einen günstigen Einfluß auf die Langzeitergebnisse (Remissionsdauer, Heilungsrate). Durchführung und Behandlung der Promyelozytenleukämie siehe Plus 4.17. Da sich aber alle Einflußfaktoren aus Gründen der Toxizität nicht in einer Gesamtstrategie vereinen lassen, stellt die praktikable Strategie einen Kompromiß dar. Abbildung 4.21 zeigt ein heute erfolgreiches therapeutisches Gesamtschema; das dadurch erreichte Therapieniveau läßt sich am rezidivfreien Überleben, im Vergleich zum Niveau früherer, weniger intensiver Chemotherapieformen, ablesen (s. Abb. 4.22).

Knochenmarktransplantation
Möglich sind allogene Transplantation, in der Regel von einem HLA-identischen Geschwister, und autologe Transplantation, entweder als Knochenmarktransplantation oder zunehmend häufig als Blut-Stammzelltransplantation. Die Übertragung von einem HLA-identischen, aber nicht verwandten Spender nimmt als Alternative an Häufigkeit zu.
Indikationen
Die allogene Transplantation hat heute erste Priorität bei Patienten unter 55 Jahren und vorhandenem Geschwisterspender. In erster Remission angewendet, zeigt sich die Knochenmarktransplantation einer alleinigen Chemotherapie auf dem heutigen Entwicklungsstand in den Langzeiteffekten überlegen, da neben der myeloablativen Vorbehandlung auch der Graft-versus-leukemia-Effekt zum Tragen kommt. Bisher zeigt die autologe Knochenmarktransplantation bei Anwendung in der ersten Remission keine eindeutige Überlegenheit, anders in zweiter Remission nach Chemotherapie eines Rezidivs. Diese Situation, in der mit einer alleinigen Chemotherapie kein befriedigender Langzeiterfolg mehr erzielt werden kann, ist auch die Indikation für eine Fremdspender-Transplantation eines HLA-identischen Spenders.

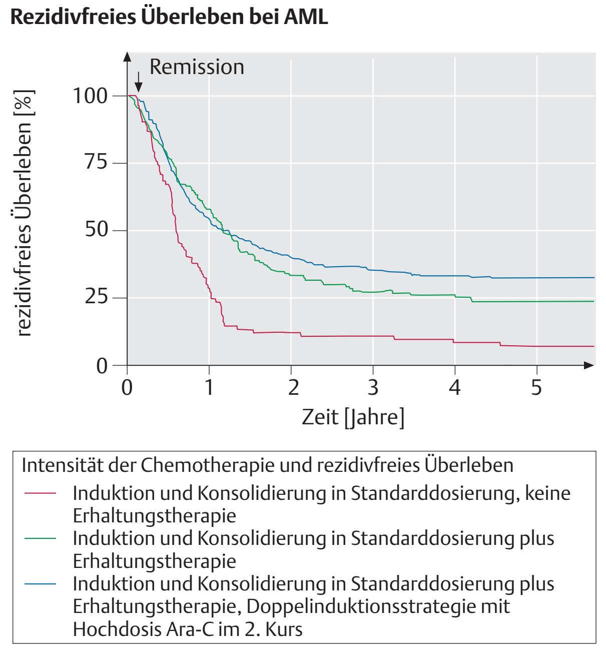


Abb. 4.22 Rezidivfreies Überleben bei AML

Prognose

Die Prognose der AML ist abhängig vom Alter, der Dynamik der Leukämie (Leukozytenzahl, Höhe der Laktatdehydrogenase im Serum) und der genetischen Determination (s. Tab. 4.24).

Tab. 4.24 **Akute myeloische Leukämie – Prognose**

günstig
- < 60 Jahre
- Promyelozytenleukämie mit t(15;17)
- M2 mit t(8;21)
- M4 Eo mit inv (16)
- niedrige LDH
- niedrige Leukozyten

ungünstig
- hohes Alter
- Anomalien der Chromosomen 5 oder 7
- komplexe Chromosomenanomalien
- hohe LDH
- Leukozytose

PLUS

4.17 Chemotherapie der AML

Durchführung

Die wichtigsten antileukämischen Substanzen, die zur Behandlung der AML eingesetzt werden, sind Cytosin-Arabinosid (Ara-C) und die Anthrazykline/Anthrachinone Daunorubicin, Doxorubicin, Idarubicin, Mitoxantron, außerdem Etoposid, 6-Thioguanin, Cyclophosphamid und Busulfan. Bezüglich der Intensität lassen sich drei Stufen unterscheiden (s. Abb. 4.21):

- Chemotherapie in Standarddosierung, z. B. TAD
- Chemotherapie mit Hochdosis-Ara-C, z. B. HAM
- myeloablative Chemotherapie, z. B. Hochdosis-Busulfan-Cyclophosphamid, allerdings nur in Verbindung mit einer Knochenmarktransplantation

Behandlung der Promyelozytenleukämie mit All-trans-Retinsäure (ATRA)

Die Grundlagen der Therapie der Promyelozytenleukämie mit ATRA sind unter Pathogenese und Subtypen bereits dargestellt. Speziell bei dieser Leukämieform gelingt es, mittels ATRA die leukämischen Blasten zur terminalen Ausdifferenzierung zu bringen und ohne Stadium einer Aplasie Remissionen zu erzielen, die in hoher Rate zu erwarten sind. ATRA hat zudem eine rasche Wirkung auf den Hämostasedefekt und reduziert damit die Frühmortalität der Promyelozytenleukämie. Da diese Form von AML auch unter alleiniger Chemotherapie eine günstige Langzeitprognose hat, wird ATRA heute mit AML-typischer Chemotherapie kombiniert.

SERVICE Akute myeloische Leukämie

Literatur

Bennett JHM, Catovsky D, Daniel MT et al.: Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) Co-Operative Group. Brit J Haematol 33 (1976) 451–458

Büchner T: Akute myeloische Leukämie. Internist (1996) 37: 1008–1012

Büchner T: Akute myeloische Leukämie (AML). In: Ostendorf-Seeber (Hrsg): Hämatologie-Onkologie, Urban & Schwarzenberg, München 1997

Büchner T: Treatment of adult leukemia. Current Opinion in Oncology (1997)

Creutzig U, Ritter J, Riehm H et al: Improved treatment results in childhood acute myelogenous leukemia: a report of the German cooperative study AML-BFM-78. Blood 65 (1985) 298–304

Huang ME, Ye YC, Chen SR et al.: Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood 72 (1988) 567–572

Le Beau M, Larson RA, Bitter MA et al: Association of an inversion of chromosome 16 with abnormal marrow eosinophils in acute myelomonocytic leukemia. N Engl J Med 309 (1983) 630–636

Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 6 (1994) 896–942

Rowley JD: Identification of a translocation with quinacrine fluorescence in a patient with acute leukemia. Ann Genet 16 (1973) 109–112

Rowley JD, Golomb HM, Dougherty G: 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukemia. Lancet 5 (1973) 549–550

Keywords

acute myelogenous leukemia

Ansprechpartner

Deutsche Leukämie-Hilfe e.V., Thomas-Mann-Str. 44a, 53111 Bonn, Tel 0228/7299067, Fax 0228/7299011

Leukämie-Liga e.V., Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Tel 0211/8117720, Fax 0211/8118853, E-Mail: leukaemie-liga@haemonk.uni-duesseldorf.de

Patientenliteratur

Begemann M, Begemann-Deppe M: Leben mit Leukämie. Ratgeber für Patienten und Angehörige. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-269-1

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Heinemann V, Jehn U: Supportive Therapie bei Leukämie-Patienten, Ein Leitfaden für die Klinik mit Checkliste. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-793501

4.8 Akute lymphatische Leukämie

Nicola Gökbuget und Dieter Hoelzer

Auf einen Blick

Synonym: akute lymphoblastische Leukämie
englisch: acute lymphoblastic leukemia
Abkürzung: ALL

Die akute lymphatische Leukämie ist eine bösartige Erkrankung lymphatischer Zellen im Knochenmark. Im Erwachsenenalter ist die ALL eher selten, während sie bei Kindern das häufigste Malignom darstellt. Die Erkrankung tritt akut auf, ist rasch progredient und führt unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod.
Charakteristisch für die Erkrankung ist eine unkontrollierte Vermehrung lymphatischer Zellen, deren Entwicklung in einem bestimmten Reifungsstadium arretiert ist. Dadurch kommt es zu einer Verdrängung der normalen Blutbildung und einer nachfolgenden hämatopoetischen Insuffizienz. Die leukämischen Blasten können auch ins periphere Blut ausgeschwemmt werden und disseminiert andere Organe besiedeln.

- Inzidenz 1 : 100000
- meist uncharakteristische Symptome der Knochenmarksuppression (Granulopenie, Thrombopenie, Anämie) und rasche Verschlechterung des Allgemeinbefindens
- disseminierte Erkrankung mit Befall des Knochenmarks, lymphatischer und anderer Organe und Auftreten von leukämischen Blasten im peripheren Blut
- Diagnose auf Grund der Untersuchung eines Knochenmarkausstrichs mit Hilfe von Morphologie, Zytochemie, Immunologie, Zytogenetik und Molekulargenetik
- ungünstige Prognosefaktoren sind initiale Leukozyten $>30\,000/\mu l$, komplette Remission später als 4 Wochen, Ph/bcr-abl-Rearrangement, t(4;11)/prä-prä-B-ALL
- Risikogruppenadaptierte Behandlung auf der Grundlage einer mehrphasigen kombinierten Chemotherapie: Induktion, Konsolidation I, Reinduktion, Konsolidation II, Erhaltung
- in Abhängigkeit von der Risikogruppe Einsatz zusätzlicher Therapiemaßnahmen wie Knochenmarktransplantation, ZNS- und Mediastinalbestrahlung, Hochdosis- Chemotherapie
- Heilungschancen derzeit für etwa 30% aller Patienten, erhebliche Unterschiede für die einzelnen Risikogruppen

Die Behandlung der ALL sollte nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, die auch über die Möglichkeit einer intensiven supportiven Therapie verfügen.

Grundlagen

Epidemiologie

Die ALL ist mit einer Inzidenz von 1,1 : 100000 eine seltene Erkrankung mit einem ersten Häufigkeitsgipfel bei Kindern unter 4 Jahren. Ab dem 35. Lebensjahr steigt die Inzidenz erneut an; ein zweiter Häufigkeitsgipfel liegt bei über 75 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (1,3 : 0,9). Während die ALL bei Kindern die häufigste Form der Leukämie ist, nimmt sie bei Erwachsenen nur einen Anteil von 20% aller Leukämien ein.

Ätiologie

Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko wird bei bestimmten Erkrankungen (z. B. Trisome 21), genetischen Konstellationen (z. B. Geschwister von leukämiekranken eineiigen Zwillingen) sowie Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung (z. B. Überlebende der Atombombenexplosionen) oder kanzerogenen Substanzen (z. B. vorangegangene Zytostatika-Therapie) beobachtet. Bei einigen seltenen Subgruppen der ALL, beispielsweise der T-Zell-Leukämie/Lymphom bei endemischer HTLV-1-Infektion in der Karibik und Südostasien sowie bei dem in Zentralafrika endemischen Burkitt-Lymphom (verwandt mit B-ALL) in Verbindung mit EBV-Infektion, scheinen Viren eine Rolle zu spielen. In der großen Mehrzahl der Fälle bleibt die Ätiologie der ALL jedoch unklar.

Physiologie

Lymphozyten sind immunkompetente Zellen und nehmen an der Immunantwort des Körpers gegenüber Infektionen und körperfremden Stoffen teil. Die Spezifität der Immunantwort basiert auf dem Vorhandensein von Rezeptoren auf der Oberfläche von B- und T-Lymphozyten. Bei den B-Lymphozyten ist der Rezeptor identisch mit dem sezernierten Immunglobulin. Bei den T-Lymphozyten handelt es sich um den T-Zell-Rezeptor (TCR). Die Variabilität beider Rezeptoren basiert auf genetischen Rearrangements, die während der Lymphozytenreifung stattfinden.
Nach dem Kontakt von Rezeptor und spezifischem Antigen beginnt die durch Wachstumsfaktoren gesteuerte Proliferation der Lymphozyten und die Immunantwort. Bei B-Zellen ist dies die Produktion von Immunglobulinen, während T-Zellen als Effektor- und Helferzellen eine Funktion bei der zellulären Abwehr haben, so bei der Abtötung von körperfremden (z. B. Transplantatabstoßung) oder veränderten körpereigenen Zellen.

Pathophysiologie

Erbliche Prädisposition, exogene Noxen und weitere, bisher nicht bekannte Faktoren können zu
- Chromosomenbrüchen
- Punktmutationen
- Störungen von DNA-Reparaturmechanismen

führen. Diese genetischen Veränderungen haben Auswirkungen auf die Funktion verschiedener zellulärer Gene, die als Onkogene und Tumorsuppressor-Gene (Anti-Onkogene) bezeichnet werden. Sie kodieren Proteine, die bei der physiologischen Steuerung von Zellproliferation, Zelldifferenzierung und programmiertem Zelltod (Apoptose) eine Rolle spielen (s. Plus 4.18).

Heute geht man davon aus, daß die Leukämie in den meisten Fällen von einer einzelnen Vorläuferzelle der B- oder T-Zell-Reihe ausgeht. Die Reifung der klonalen Leukämietochterzelle ist auf einer bestimmten Ebene arretiert. Dies zeigt die unterschiedliche Expression von Reifungsantigenen bei den Subtypen der ALL, die von der unreifen Stammzelle bis hin zur Expression von Immunglobin auf der Zelloberfläche bei den reifen B-ALL reichen kann (s. Tab. 4.25).

Alle Tochterzellen der leukämischen Stammzelle weisen die gleichen charakteristischen Oberflächenantigene, zytogenetischen Veränderungen und IgH- sowie TCR-Rezeptor-Rearrangements auf und bilden damit einen unverwechselbaren Zellklon.

Zu klinischen Symptomen kommt es, wenn die Expansion der maligne entarteten Zellen dazu führt, daß die Proliferation und Reifung normaler Knochenmarkzellen eingeschränkt wird oder eine extramedulläre Manifestation, wie zum Beispiel die Ansiedlung leukämischer Blasten in ZNS oder Lymphknoten, auftritt.

Die Tatsache, daß auf Grund der klonalen Expansion der Leukämiezellen die betroffenen Zellen gleiche Merkmale aufweisen, kann diagnostisch genutzt werden:
- Subtypisierung: charakteristische Konstellation der Oberflächen-Antigene
- Prognosefaktoren: Chromosomenanomalien oder Gen-Rearrangements
- Verlaufskontrolle: quantitativer Nachweis von Fusionsproteinen oder IgH bzw. TCR-Rezeptor-Rearrangements zur Beurteilung von Therapieeffektivität, Voraussage von Rezidiven usw. (s. Plus 4.21)

PLUS

4.18 Onkogene und Antionkogene in der Pathogenese der ALL

Zur malignen Entartung einer Zelle kommt es, wenn das Gleichgewicht zwischen Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Zelltod gestört ist. Ursache ist ein mehrstufiger Prozeß, bei dem zelluläre Onkogene aktiviert oder Anti- Onkogene in ihrer Funktion gehemmt werden. Ausgehend von typischen Chromomenanomalien ist es gelungen, einzelne Beispiele für derartige Prozesse zu identifizieren.

t(8;14), Translokation bei B-ALL
Sie führt zur Verlagerung des c-MYC- Onkogens in die Nähe der Immunglobulingene (IgH). Man nimmt an, daß es dort anfällig für somatische Mutationen ist, die zu einer Aktivierung des Gens führen. In der Folge könnte es zu einer Stimulation von Transkriptionsvorgängen kommen.

t(9;22), Translokation bei c-ALL (etwa 45 %)
Dabei kommt es zur Verlagerung des abl-Onkogens vom Chromosom 9 in die bcr- Region von Chromosom 22. Dabei entsteht das Fusionsgen bcr-abl. In Abhängigkeit vom Bruchpunkt unterscheidet man m-bcr (minor) und M-bcr (major), das bei 90 % der CML-Patienten ebenfalls nachweisbar ist. Beide Gene kodieren Proteine mit unterschiedlichem Molekulargewicht, die eine höhere Thyrosinkinase-Aktivität haben.

t(10;14), Translokation bei T-ALL (1–3 %)
Das Genprodukt des durch die Translation deregulierten HOX11- Gens kann DNA binden und die Transkription aktivieren.

t(1;14), Translokation bei T-ALL (1–3 %)
Das Genprodukt des betroffenen Gens TAL-1/SCL ist Teil eines DNA- Bindungskomplexes.

(nach Rabbits TH, Nature (372),1994 und Campana D, Pui CH, Blood 85(6), 1995)

Tab. 4.25 **ALL – Klassifikation**[1]

Immunologie	Inzidenz	charakteristische Marker (GMALL-Studie)	Bezeichnung nach EGIL[2]	Morphologie	Zytogenetik[3]	Molekulargenetik[4]
B-Vorläufer-ALL	**72 %**					
– prä-prä-B-ALL	11 %	CD19 + CD10/cylg/slg-	pro-B (B-I)	L1 oder L2	t(4;11)	MML, AF4
– common ALL	52 %	CD19 + CD10 +/cylg/slg-	common (B-II)	L1 oder L2	t(9;22)	bcr, abl
– prä-B-ALL	9 %	CD19 + CD10/cylg+/slg-	pre-B (B-III)	L1 oder L2	t(1;19) t(9;22)	PBX1, E2 A bcr, abl
B-ALL	**3 %**	CD19 slg+/CD10 ±	mature B(B-IV)	L3	t(8;14) t(8;22) t(2;8)	c-myc c-myc c-myc
T-Linien-ALL	**24 %**					
– prä-T/T-ALL		cyCD3/CD7 +	pro-T (T-I) pre-T (T-II) cortical T (T-III) mature T (T-IV)	L1 oder L2	t(11;14) t(10;14) t(8;14)	RBTN1/Trg1 HOX11 c-myc

[1] Basis: MIC-Klassifikation (morphologic, immunologic, cytogenetic classification), modifiziert nach Ludwig WD und Thiel E, Internist 1993, [2] nach Bene MC et al., Leukemia (9) 1995, [3] Auswahl der wichtigsten Aberrationen, [4] nach Rabbits TH, Nature (372), 1995

Zytogenetik und Molekulargenetik

Bei etwa 60% der erwachsenen ALL-Patienten liegen strukturelle oder numerische Chromosomenaberrationen vor. Klonale Aberrationen wie Translokationen, Deletionen und Inversion sind charakteristisch für bestimmte Subgruppen der ALL (s. Tab. 4.25).
Die häufigste Translokation mit einer Inzidenz von 20–25% ist t(9;22) mit der Bildung des sog. Philadelphia-Chromosoms. Auf molekulargenetischer Ebene entsteht das bcr-abl Fusionsgen, das mit Hilfe der PCR-Technik nachgewiesen werden kann. Die beiden möglichen Bruchpunkte haben eine Inzidenz von 70% (m-bcr) bzw. 30% (M-bcr). Das Ph/bcr-abl-Rearrangement ist der wichtigste ungünstige Prognosefaktor bei B-Linien-ALL.
Mit einer Inzidenz von 6% tritt die t(4;11)-Translokation auf, deren molekulargenetisch nachweisbares Korrelat als ALL1-AF4 bezeichnet wird. Sie ist typisch für den immunologischen Subtyp prä-prä-B-ALL.
Kürzlich wurde von einer europäischen Arbeitsgruppe der Versuch einer Vereinheitlichung der immunologischen Klassifikation unternommen (s. Tab. 4.25). Diese sogenannte EGIL-Klassifikation entspricht im wesentlichen der in der GMALL-Studie eingesetzten Klassifikation.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die meisten Patienten haben eine Vorgeschichte von nur wenigen Wochen mit einer
- rasch zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinbefindens und
- uncharakteristischen Symptomen wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Leistungsschwäche, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und subfebrilen Temperaturen

Die zunehmende Knochenmarkinsuffizienz äußert sich ebenfalls eher unspezifisch mit den Zeichen einer Anämie (Müdigkeit, Blässe, Tachykardie, Atemnot) oder Thrombozytopenie (Petechien, Hämatome, Nasen- oder Zahnfleischbluten, verlängerte Menstruationsblutungen). Infolge der Granulozytopenie können gehäuft Infektionen auftreten. Kopfschmerzen, Sensibilitätsstörungen oder Paresen können auf eine ZNS-Beteiligung, uncharakteristische Oberbauchbeschwerden auf Spleno- oder Hepatomegalie, Atembeschwerden oder retrosternales Druckgefühl auf einen Mediastinal-Tumor hinweisen. Weiterhin kann in seltenen Fällen ein leukämischer Befall von abdominalen Organen oder Lymphknoten, Retina, Haut, Tonsillen, Lunge, Nieren, Hoden, Oviaren oder Knochen vorhanden sein (s. Tab. 4.26).

Tab. 4.26 **ALL – Klinisches Bild***

Alter	
– 15–20 Jahre	18%
– 20–50 Jahre	61%
– > 50 Jahre	21%
Verteilung	
– männlich : weiblich	61% : 39%
Erstsymptome	
– Blutungen	29%
– Infektionen	31%
– Fieber > 38,5°	30%
klinischer Befund	
– Lymphknotenvergrößerung	49%
– Hepatomegalie	42%
– Splenomegalie	46%
– Mediastinal-Tumor	16%
– ZNS-Beteiligung	5%
– andere Organe	10%

* Daten der GMALL-Studie

Diagnostisches Vorgehen

Siehe Abbildung 4.23

Laborbefunde

Das Differentialblutbild zeigt bei ⅓ der Patienten das typische Bild einer Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie. Die Leukozytenzahl ist meist erhöht und kann extreme Werte erreichen. Fast immer sind leukämische Blasten nachweisbar.
Infolge des erhöhten Zellzerfalls können LDH und Harnsäurewerte erhöht sein. Bei entsprechendem Organbefall können auch pathologisch veränderte Nieren-, Leber- oder Gerinnungsparameter vorliegen.
Auch wenn im Differentialblutbild keine Blasten nachweisbar sind, ist bei entsprechender Klinik die Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung (Aspiration oder Stanzbiopsie bei punctio sicca) zwingend notwendig.

Knochenmarkbefunde

Die Diagnose einer ALL wird zunächst mit Hilfe zytochemischer und morphologischer Kriterien anhand des Knochenmarkausstrichs gestellt. Im typischen Fall weist er eine dichte Durchsetzung mit leukämischen Blasten bei weitgehender Verdrängung von Thrombo-, Erythro- und Granulopoese auf.
Gemäß der FAB (French-American-British)- Klassifikation wird die ALL in die Subgruppen L1, L2 und L3 eingeteilt. Die morphologischen Kriterien sind Zellgröße, Form, Größe und Chromatingehalt des Zellkerns, Anzahl der Nukleoli, Menge des Zytoplasmas, Basophilie und Vakuolisation. Die Subgruppen L1 und L2 unterscheiden sich weder klinisch noch prognostisch, während die Gruppe L3 einen wichtigen Hinweis auf das Vorliegen einer Burkitt-like oder B-ALL gibt, die durch Immunphänotypisierung gesichert werden muß und sich therapeutisch von den anderen Formen unterscheidet.
Die Knochenmarkaustriche werden für weitere Spezialuntersuchungen genutzt; zum Standard gehören Immunphänotypisierung, Zytogenetik und Molekulargenetik. Diese Untersuchungen sind unbedingt erforderlich, da sie eine Einteilung der ALL in Risikogruppen ermöglichen, die Grundlage der risikogruppenadaptierten Therapie sind (s. Abb. 4.23).

Immunphänotypisierung

Entscheidend für die Diagnosesicherung ist die Immunphänotypisierung. Mit Hilfe monoklonaler Antikörper können zytoplasmatische und membranständige Antigene der leukämischen Blasten identifiziert werden (s. Tab. 4.25). Zunächst erfolgt die Unterscheidung von T- und B-Linien-ALL und dann die weitere Unterteilung in die Subgruppen. Die B-Linien- ALL läßt sich entsprechend dem Reifestadium in prä-prä-B-ALL, common (c)-ALL, prä-B-ALL (72%) und B-ALL (4%) unterteilen. Bei der T-ALL (24%) wird die unreife prä-T-ALL von der reifen T-ALL unterschieden.
Bei etwa 20% der lymphatischen Blasten werden neben den typischen lymphatischen gleichzeitig auch myeloische Marker identifiziert. Man spricht dann von myeloischer Koexpression.

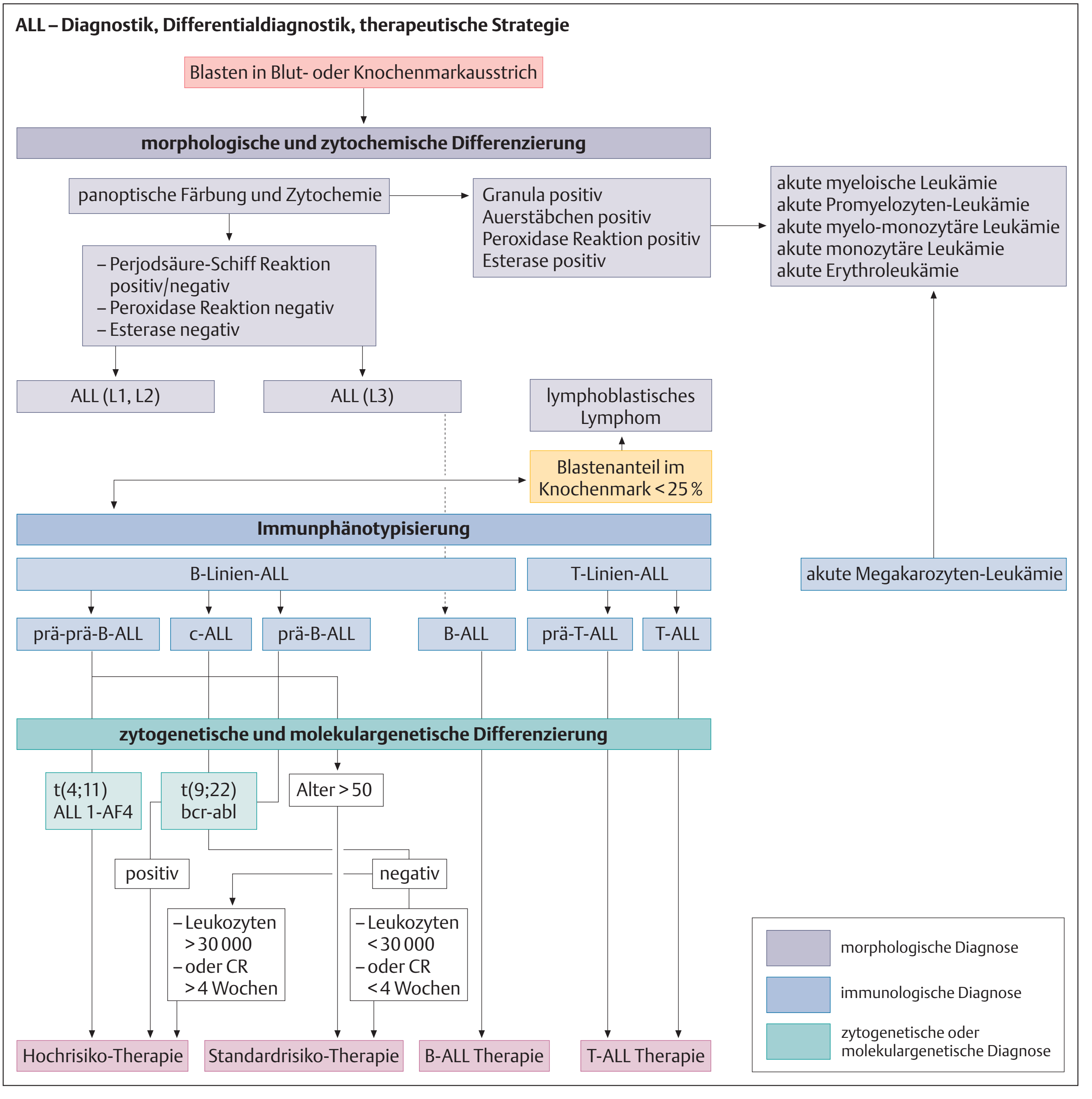


Abb. 4.23 ALL – Diagnostik, Differentialdiagnostik und therapeutische Strategie

Wegen des erweiterten Panels immunologischer Marker kommen unklassifizierbare Leukämien kaum noch vor (< 2 %), ebensowenig die sog. Null-ALL, bei der weder B- noch T-Linien-typische Marker nachgewiesen werden können.

Sicherung der Diagnose

Die charakteristischen morphologischen, immunologischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Merkmale für die Subgruppen der ALL sind in Tabelle 4.25 zusammengefaßt.

Differentialdiagnose ALL

DD 4.4 Differentialdiagnose ALL

Erkrankung	Befund/Hinweise
aplastische Anämie	hypozelluläres Knochenmark
akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, chronische lymphatische Leukämie, Prolymphozytenleukämie, reaktive Lymphozytosen	immunologische und morphologische Identifizierung
mixed leukemia	gleichzeitig lymphatische und myeloische Zellreihe („bilineage") oder typische Markerkonstellation der AML und ALL auf einer Zelle („biphenotypic")
lymphoblastische Non-Hodgkin- Lymphome	< 25 % Blastenanteil im Knochenmark
chronische myeloische Leukämie (lymphatische Blastenkrise)	bcr-abl- Rearrangement (M-bcr), Leukozytose mit Linksverschiebung, ausgeprägte Splenomegalie

Therapie

Da es sich bei der ALL um eine akut lebensbedrohliche Erkrankung handelt, ist ein schneller Therapiebeginn erforderlich. Bereits bestehende Komplikationen wie Blutungen oder Infektionen müssen zuvor unter Kontrolle gebracht werden.
Die deutliche Verbesserung der Prognose der ALL, die in den vergangenen Jahren erreicht werden konnte, ist im wesentlichen auf die Durchführung kontrollierter Therapiestudien zurückzuführen. In Deutschland wird die Mehrzahl der ALL-Patienten im Rahmen der „Multizentrischen Studien der ALL des Erwachsenen (GMALL)" behandelt. Im Rahmen dieser Studien konnten Richtlinien für die Standarddiagnostik, neue diagnostische Verfahren, Charakterisierung der ALL-Subgruppen, prognostische Faktoren und Indikationen für spezielle therapeutische Verfahren wie die Knochenmarktransplantation oder den Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren (s. Plus 4.22) herausgearbeitet werden. Die Behandlung der All ist komplex und erfordert besondere Erfahrung und sollte nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Therapeutische Strategie

Die Behandlung basiert im wesentlichen auf einer intensiven Chemotherapie mit wechselnden Zytostatika-Kombinationen, ergänzt durch eine spezifische Prophylaxe von ZNS-Rezidiven (s. Plus 4.20) und gegebenenfalls durch Strahlentherapie (z.B. ZNS- oder Mediastinalbestrahlung). Parallel dazu ist eine intensive supportive Therapie erforderlich. Übersicht siehe Abbildung 4.24.
Grundprinzip ist die kombinierte Nutzung synergistisch wirkender Zytostatika. Gleichzeitig werden möglichst Kombinationen nicht kreuz-resistenter Substanzen eingesetzt, um der Entwicklung resistenter Klone entgegenzuwirken. Wichtig ist auch, daß sich Nebenwirkungen nicht potenzieren.

Prinzip und Vorgehen

Die Induktionsbehandlung hat zunächst die Aufgabe, möglichst rasch die Tumorzellmasse zu reduzieren. Nach Erreichen einer kompletten Remission muß die Therapie jedoch fortgesetzt werden, da es sonst unweigerlich zu Rezidiven kommt. In Abhängigkeit von der Risikogruppe erhalten die Patienten daher mehrere Konsolidationszyklen mit dazwischengeschalteten Erholungsphasen und eine Erhaltungstherapie bis zu einer Gesamtdauer von etwa 2½ Jahren (s. Abb. 4.24).
Ziel ist eine möglichst hohe Dosisintensität und die komplette Verabreichung synergischer Kombinationen. Therapiepausen sind jedoch notwendig, um die hämatologische Regeneration oder die Rückbildung unerwünschter Wirkungen (z.B. Mukositis) abzuwarten.

Induktionstherapie

Ziel der Induktionstherapie ist die möglichst rasche Reduzierung der Tumorzellmassen und die Regeneration der normalen Hämatopoese (Therapieschema s. Abb. 4.25, weitere Hinweise siehe Plus 4.19). Kriterien für eine komplette Remission sind

- keine Blasten im peripheren Blut
- Blastenanteil im Knochenmark < 5 %, Erythropoese > 15 %, Granulopoese > 25 %
- kein Befall anderer Organe

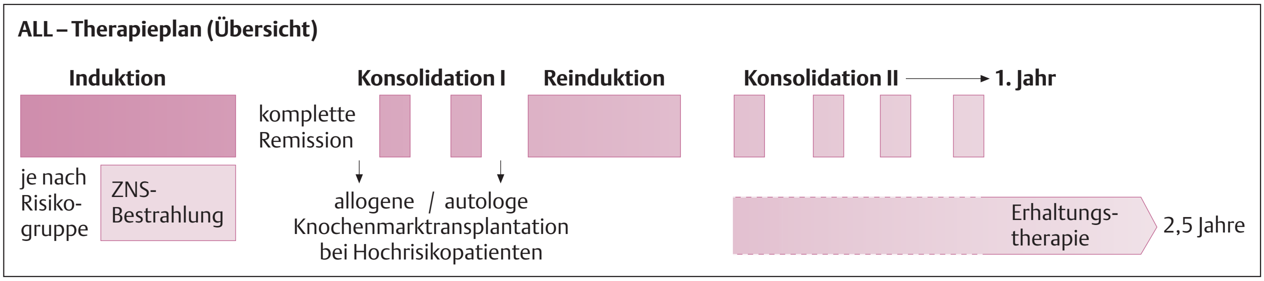


Abb. 4.24 ALL – Therapieplan (Übersicht)

Induktionstherapie bei Standard-Risikopatienten (Multizentrische ALL-Studie 05/93)

Phase 1
Tag 1–28

Kürzel	Substanz	Dosis	Applikation	Tage
PRED	Prednison	2 x 20 mg/m²	oral	Tag 1 – 28
ASP	Asparaginase	5000 U/m²	i. v.	Tag 15 – 28*
VCR	Vincristin	2 mg (abs.)	i. v.	Tag 1, 8, 15, 22
DNR	Daunorubicin	45 mg/m²	i. v.	Tag 1, 8, 15, 22
MTX	Methotrexat	15 mg	i. th.	Tag 1

1 8 15 22 28 [Tage]

Phase 2
Tag 29 – 57

Kürzel	Substanz	Dosis	Applikation	Tage
CP	Cyclophosphamid	1 000 mg/m²	i. v.	Tag 29, 43, 57
ARAC	Cystosin-Arabinosid	75 mg/m²	i. v. (1 h)	Tag 31 – 34, 38 – 41, 45 – 48, 52 – 55
6 MP	6-Mercaptopurin	60 mg/m²	p. o.	Tag 29 – 57
MTX	Methotrexat	15 mg	i. th.	Tag 31, 38, 45, 52

29 36 43 50 57 [Tage]

* E. coli. Asparaginase nur jeden 2. Tag

Abb. 4.25 Induktionstherapie bei Standardrisiko-Patienten (Multizentrische ALL-Studie 05/93)

Die Beurteilung des Therapieerfolgs findet nach Phase I und Phase II der Induktionstherapie statt. 70–80 % der Patienten erreichen eine komplette Remission; bei Patienten > 50 Jahre ist die Remissionsrate deutlich reduziert.

Konsolidationstherapie

Trotz einer morphologisch nachweisbaren kompletten Remission sind bei der überwiegenden Zahl der Patienten noch residuelle leukämische Blasten vorhanden (minimal residual disease, MRD, s. Plus 4.21). Ohne Fortsetzung der Therapie sind diese residuellen Leukämiezellen Ausgangspunkt von Rezidiven. In Studien hat sich gezeigt, daß intermittierende Konsolidations-bzw. Intensivierungszyklen zu einer Senkung der Rezidivrate führen. Intensität, Häufigkeit und Zusammensetzung dieser Zyklen sind abhängig von biologischen Merkmalen der Erkrankung und vom Rezidivrisiko (Therapieschema s. Abb. 4.26).
Zum Einsatz kommen
- Wiederholung der initial wirksamen, leicht modifizierten Induktionstherapie (Reinduktion)
- intermittierende Zyklen von synergistischen, nicht kreuzresistenten Zytostatika-Kombinationen, die der Entwicklung von Resistenzen entgegenwirken

Knochenmarktransplantation

Die Knochenmarktransplantation (KMT) bei ausgewählten Patientengruppen ist eine besonders intensive Form der Konsolidationstherapie. Die Frage, welche Form der KMT bei einzelnen Subgruppen der ALL indiziert ist, wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Die Indikationsstellung ist zudem ständigen Veränderungen unterworfen, da sie immer wieder den Ergebnissen der Chemotherapie angepaßt wird. In den multizentrischen ALL-Studien des Erwachsenen wird eine KMT in erster kompletter Remission derzeit nur bei Hochrisikopatienten durchgeführt (s. Plus 4.22).

Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie hat sich zur Vorbeugung von Rezidiven als sinnvoll erwiesen (s. Abb. 4.25). Die Standard-Erhaltungstherapie (s. Tab. 4.27) erstreckt sich im allgemeinen über einen Zeitraum vom 2. Therapiejahr bis zu einer Gesamtdauer von 2½ Jahren.

Tab. 4.27 **ALL – Standard-Erhaltungstherapie**

Schema	Durchführung	
Methotrexat	20 mg/m² i. v.	1 x pro Woche
6-Mercaptopurin	60 mg/m² oral	täglich

Im allgemeinen wird die Behandlung gut vertragen; in Einzelfällen sind Dosierungsanpassungen an Leukozyten- und Thrombozytenwerte erforderlich. Für B-ALL ist keine Erhaltungstherapie notwendig (s. Abb. 4.26).

Risikogruppenadaptierte Therapie

Die ALL stellt keine einheitliche Erkrankung dar, sondern läßt sich in Subgruppen mit unterschiedlichen biologischen und klinischen Charakteristika unterteilten (s. Tab. 4.28). Der Begriff der risikogruppenadaptierten Therapie umschreibt die daraus folgende Tatsache, daß auch die Therapie nicht einem einheitlichen Schema folgt. In der Multizentrischen ALL-Studie des Erwachsenen 05/93 wurde auf der Basis dieser Erkenntnisse ein Therapiekonzept mit 4 Risikogruppen (s. Abb. 4.23 und Abb. 4.26) eingeführt.

Standard-Risiko
- B-Vorläufer-ALL, 15-50 Jahre, keine Risikofaktoren (s. u.)
- B-Vorläufer-ALL, 50-65 Jahre, unabhängig von Risikofaktoren

Hoch-Risiko
- B-Vorläufer-ALL, 15-50 Jahre, mindestens ein Risikofaktor

T-ALL
- T-Linien ALL, 15-65 Jahre, unabhängig von Risikofaktoren

B-ALL
- B-ALL, 15-65 Jahre, unabhängig von Risikofaktoren

Die Stratifikation der Patienten in die Risikogruppen ist auch aus Abbildung 4.26 ersichtlich. Die Therapiearme unterscheiden sich im Hinblick auf den Einsatz bestimmter Zytostatika-Kombinationen, die Intensität (z. B. Hochdosis-Elemente, KMT) und zusätzliche Therapieelemente (z. B. ZNS-Bestrahlung).

Tab. 4.28 **ALL-Subgruppen – Therapie in Abhängigkeit von Risikofaktoren und Prognose**

	Klinisches Bild	komplette Remission (%)	Überlebensrate* (%)	Rezidive**	Therapie
B-Vorläufer-ALL	– Risikofaktoren – Ph/bcr-abl positiv (50%)	80	30	– Spätrezidive auch nach 5–7 Jahren – vorwiegend Knochenmark	– Standard- und Hochrisiko-Protokolle – Erhaltungstherapie notwendig
B-ALL	– rasche Progredienz – große Tumormasse – Organbefall (32%) – ZNS-Befall (13%) – höheres Alter (27% > 50 Jahre) – männliche Prädominanz	70–80	50–60	– nur im 1. Jahr – häufiger ZNS- und Organbeteiligung	– B-ALL-Therapieschema mit intensiven Kurzzyklen – HDMTX, HDARAC, CYCLO und IFO – keine Erhaltungstherapie – Notwendigkeit der ZNS-Bestrahlung wird geprüft
T-Linien-ALL	– Mediastinaltumor (60%) – ZNS-Befall (8%) – hohe Leukozytenzahl (> 50000) – männliche Prädominanz	80	40–50	– bis zu 3 Jahren nach Therapiebeginn – häufiger ZNS-Rezidive	– T-ALL-Protokoll – ARAC und CYCLO besonders wirksam – Mediastinal-Bestrahlung bei Resttumor nach Induktion – ZNS-Bestrahlung wirksam

* multizentrische ALL-Studie, Erwachsene (02/84–04/89)
** gepoolt aus der Literatur

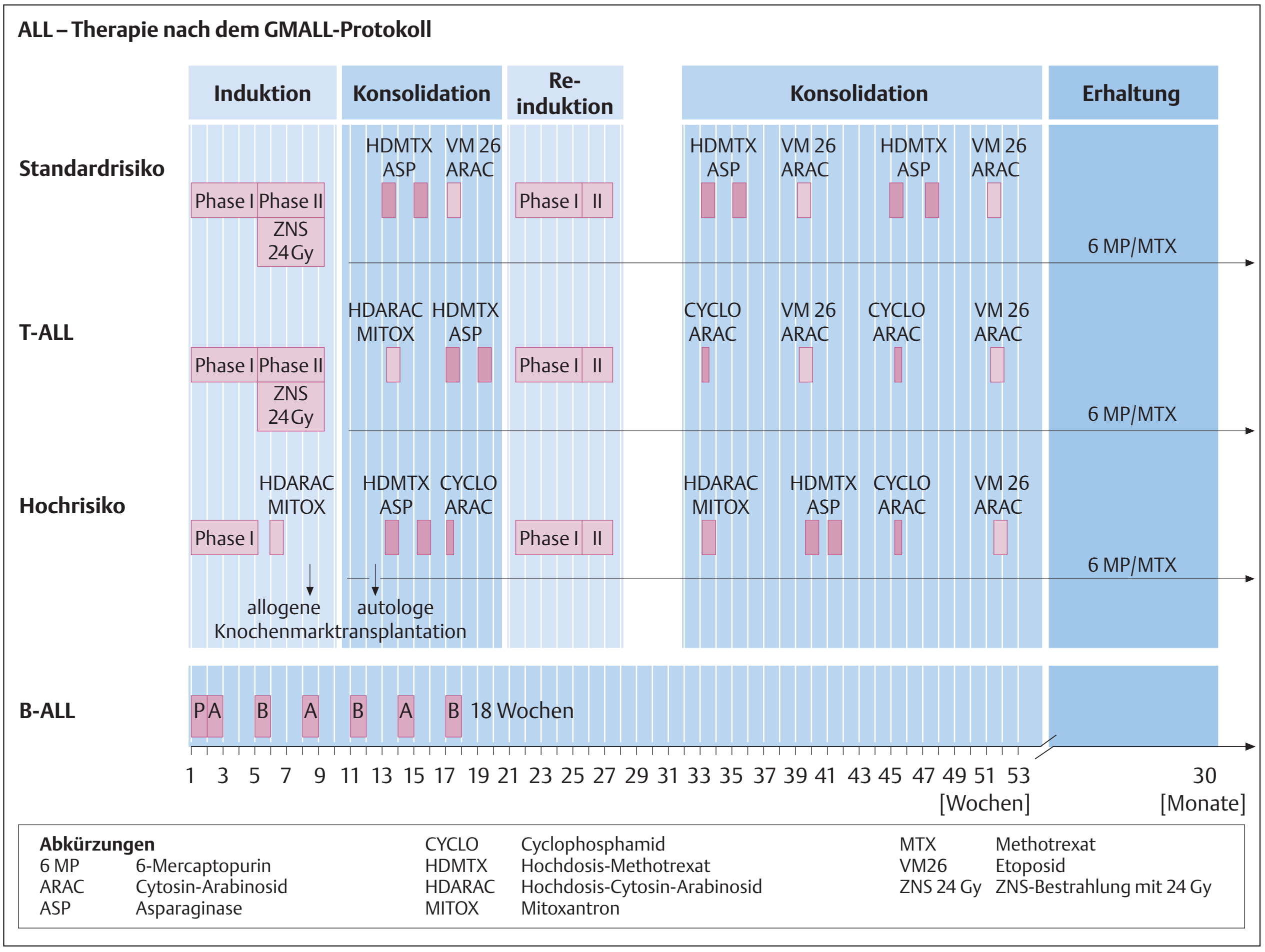


Abb. 4.26 ALL – Therapie nach dem GMALL-Protokoll 05/93

Für die B-Vorläufer-ALL (prä-prä-B, common und prä-B-ALL) konnten eindeutige Risikofaktoren definiert werden, die eine Einteilung in Hoch- und Standard-Risiko-Fälle erlauben:

- Alter > 50 Jahre
- initiale Leukozyten > 30000/μl
- Zeit bis zum Erreichen der CR > 4 Wochen
- Ph/bcr-abl positive ALL
- t(4;11) bzw. prä-prä-B-ALL

Behandlung der B-ALL

Die dem Burkitt-Lymphom verwandte B-ALL unterscheidet sich nicht nur durch biologische und klinische Merkmale, sondern auch durch eine spezifische Therapie von anderen Formen der ALL. Die Erkrankung ist durch rasche Progredienz und zum Teil ausgedehnte Tumorzellmassen gekennzeichnet. In einer Vorphase-Therapie mit Cyclophosphamid und Prednison wird eine schonende Reduzierung der Zellzahl vorgenommen, um ein Tumorlyse-Syndrom zu vermeiden. Die eigentliche Therapie setzt sich aus einwöchigen Therapiezyklen mit hochdosiertem Methotrexat und fraktioniertem Ifosfamid bzw. Cyclophosphamid (s. Abb. 4.26). Die Gesamttherapiedauer liegt bei etwa 18 Wochen. Eine Erhaltungtherapie ist nicht erforderlich.

Supportive Therapie

Die notwendige massive Knochenmarksuppression zur Behandlung der ALL zieht ein Infektionsrisiko nach sich, weshalb die Prophylaxe von Infektionen bei der supportiven Therapie an erster Stelle steht. Bakterielle Infektionen sind am häufigsten, gefolgt von Pilzinfektionen (z. B. Aspergillus, Candida) und opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumocystis carinii). Einzelheiten zu Diagnose, Infektions- und Blutungsprophylaxe siehe Beitrag Supportive Therapie.
Hämatopoetische Wachstumsfaktoren als mögliche therapeutische Maßnahme nehmen an Bedeutung zu. G-CSF (Granulocyte-Colony-Stimulating-Factor) wird entweder parallel zur Chemotherapie oder im Anschluß daran eingesetzt. Durch die stimulierende Wirkung auf Vorläuferzellen der Granulopoese kommt es zu einer Verkürzung der Neutropeniedauer und Reduzierung der Infektionsperioden. Die Therapie kann in kürzerer Zeit und damit mit höherer Dosisintensität durchgeführt werden. Die Frage, ob dies einen Einfluß auf die Langzeitprognose hat, konnte bisher nicht beantwortet werden.

Verlauf und Prognose

Unbehandelt führt die ALL innerhalb weniger Wochen und Monate zum Tode. Durch die Einführung intensiver Chemotherapie-Schemata konnte die Prognose deutlich verbessert werden. Die Heilungschancen variieren in einzelnen Untergruppen zwischen 10% (Ph/bcr-abl-positive ALL) und 58% (B-ALL) und liegen für die Gesamtgruppe der ALL bei 30–40%.

Rezidive und Rezidivtherapie

Die Mehrzahl der Rezidive der ALL tritt in den ersten 1–2 Jahren nach Diagnosestellung auf. Häufigste Lokalisation ist das Knochenmark. Gleichzeitig können Lymphknoten, ZNS und andere Organe betroffen sein; isolierte Organrezidive sind dagegen selten. Warnzeichen können wie bei der Erstdiagnose Infektionen, Blutungsneigung, verzögerte hämatologische Regeneration und anhaltende Zytopenien (auch Thrombozytopenien) sein. In Verdachtsfällen sollte eine Knochenmarkuntersuchung durchgeführt werden.
Der Zeitpunkt des Rezidivs ist prognostisch entscheidend. Bei Frührezidiven (< 18 Monate) ist die Prognose besonders ungünstig, da das Ansprechen auf eine erneute Induktionstherapie meist schlecht ist. Deshalb kommen zur Rezidivbehandlung innovative und intensive Therapieschemata im Rahmen von Studien zum Einsatz.
Bei Patienten mit längerer vorangegangener Remissionsdauer kann der Versuch unternommen werden, durch Wiederholung des Induktionsschemas eine zweite Remission zu erreichen (erfolgreich in 40–70 % der Fälle).
Mit einer Chemotherapie allein kann in weniger als 10% der Rezidive eine anhaltende Remission erreicht werden, weshalb hier die Indikation zur KMT gestellt werden sollte. Da die zweite Remission median nur ca. 4 Monate anhält, ist eine möglichst schnelle Durchführung anzustreben. Die Überlebensraten liegen bei 15–40% für die allogene und 10–23% für die autologe KMT.

Langzeitverlauf

Auch nach Behandlungsende können Rezidive (vor allem B-Linien-ALL) auftreten. Deshalb sind regelmäßige Blutbild- und Kochenmarkuntersuchungen erforderlich, außerdem Kontrolluntersuchungen zur Erfassung der therapiebedingten Spätfolgen (z. B. aseptische Knochennekrosen, myelodysplastische Syndrome, Zweitmalignome, AML, Infertilität, psychische Erkrankungen). Die überwiegende Zahl der ALL-Patienten in Langzeitremission erleidet keine Spätkomplikationen und kann als geheilt angesehen werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Da die Behandlung der ALL langwierig und mit zahlreichen Klinikaufenthalten verbunden ist, hat die Motivation und Mitarbeit der Patienten eine besondere Bedeutung. Es ist daher sinnvoll

- durch gründliche Aufklärung die Patienten von der Notwendigkeit der Behandlung zu überzeugen
- über den Therapieablauf zu informieren
- die Patienten in die Therapieplanung einzubeziehen

Da in der Öffentlichkeit häufig weder die therapeutischen Fortschritte noch die Heilungschancen bekannt sind, müssen durch entsprechende Informationen bestehende Ängste abgebaut werden.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

PLUS

4.19 Hinweise zur Induktionsbehandlung

Standard-Medikamente für die Remissionsinduktion bei der ALL sind Vincristin, Prednison, Asparaginase und ein Anthrazyklin, z. B. Daunorubicin. Es ist erwiesen, daß eine Kombinationstherapie wirksamer als die Gabe von Einzelsubstanzen ist. Die Verabreichung zusätzlicher Medikamente aus der Gruppe der Alkylanzien, z. B. Cyclophosphamid und Cytosin-Arabinosid als stark myelotoxische Substanzen führt zwar zu keiner Erhöhung der Remissionsrate, trägt jedoch zu einer Verbesserung der Langzeitergebnisse bei.
Todesfälle im Verlauf der Induktionstherapie gehen zumeist auf bakterielle Infektionen zurück. Daher wird bei allen Patienten eine Antibiotika-Prophylaxe durchgeführt (siehe Supportive Therapie). Todesfälle durch Blutungen sind bei adäquater Überwachung der Gerinnungsparameter (vor allem während der Asparaginase-Therapie) und frühzeitiger Substitution mit Thrombozytenkonzentraten oder Fibrinogen und ATIII selten geworden.

4.20 ZNS-Prophylaxe

Es ist davon auszugehen, daß die im ZNS angesiedelten leukämischen Blasten durch die systemische Chemotherapie wegen der Blut-Hirn-Schranke nicht in ausreichendem Maße erreicht werden. Ohne spezifische ZNS-Prophylaxe (s. Plus 4.20) sind sie häufig Ausgangspunkt von systemischen Rezidiven. Die Einführung einer spezifischen ZNS-Prophylaxe hat entscheidend zur Prognoseverbesserung der ALL beigetragen. Folgende Optionen stehen zur Verfügung:

Intrathekale Therapie
Begleitend zur systematischen Chemotherapie wird Methotrexat als Einzelsubstanz oder in einer 3fach-Kombination mit einem Steroid und Cytosin-Arabinosid eingesetzt.

Hochdosis-Chemotherapie
Sowohl mit der systemischem Gabe von hochdosiertem Cytosin-Arabinosid (1–3 g/m^2) als auch mit Hochdosis-Methotrexat (> 1 g/m^2) werden im ZNS zytotoxische Spiegel erreicht; beide Substanzen haben eine ZNS-protektive und eine massive systemische antileukämische Wirkung.

ZNS-Bestrahlung
Die prophylaktische ZNS-Bestrahlung ist derzeit Bestandteil der Standard-Behandlung der ALL und ist von besonderer Bedeutung bei Patientengruppen, die ein erhöhtes Risiko von ZNS-Rezidiven haben, beispielsweise Patienten mit hohen initialen Leukozytenzahlen, T-ALL und B-ALL. Im Gegensatz zur kindlichen ALL führt die Bestrahlung bei Erwachsenen auch kaum zu Langzeitkomplikationen. Dennoch wird im Rahmen von Studien überprüft, ob die ZNS-Bestrahlung bei einzelnen Patientengruppen durch andere Formen der ZNS-Prophylaxe, insbesondere Hochdosis-Chemotherapie, ersetzt werden kann.

4.21 Minimal residual disease (MRD)

Eine Tumorzellbelastung $< 10^2$ (d. h. eine Tumorzelle in 100 normalen Zellen) kann mit konventionellen morphologischen Methoden nicht mehr nachgewiesen werden. Molekulargenetische Methoden zum Nachweis von klonalen TCR-Rearrangements, IgH-Rearrangements oder Fusionstranskripten haben demgegenüber eine Sensitivität von bis zu 10^6. Mit Hilfe der PCR sind auch quantitive Messungen möglich. Studien haben gezeigt, daß die überwiegende Mehrzahl der ALL-Patienten trotz morphologischer CR noch leukämische Blasten aufweist, die erst im Laufe einer anhaltenden Chemotherapie unter die Nachweisgrenze absinken oder bei bevorstehendem Rezidiv wieder ansteigen.
Im Rahmen von prospektiven Studien wird zunächst geprüft, ob diese Methoden zur Verlaufskontrolle und zur Vorhersage von Rezidiven eingesetzt werden können. Künftig könnte dann der Nachweis der MRD die Grundlage einer fundierten Therapieentscheidung sein. So könnte bei MRD-negativen Patienten eine Erhaltungstherapie beendet oder umgekehrt bei Patienten mit einem Anstieg der MRD eine Knochenmarktransplantation erwogen werden.

4.22 Knochenmarktransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (in den multizentrischen ALL-Studien des Erwachsenen)

Allogene KMT (Familienspender)
Die allogene KMT ist Therapie der Wahl bei Hochrisiko-Patienten im Alter von unter 50 Jahren. Es wird angestrebt, die KMT möglichst frühzeitig nach Erreichen einer CR durchzuführen. Hauptproblem der allogenen KMT ist die transplantationsassoziierte Mortalität, wobei Infektionen und die Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) als Ursachen im Vordergrund stehen.

Autologe KMT
Bei der autologen KMT wird dem Patienten das Knochenmark erst nach Erreichen einer Vollremission entnommen und kann durch Purging von residuellen Leukämiezellen (Zytostatika, monoklonale Antikörper, immunomagnetische Beads usw.) gereinigt werden. Nach einer Konditionierung erhält der Patient das Knochenmark zurückinfundiert. Die obere Altersgrenze liegt bei etwa 55 Jahren.
Indikationen bei Patienten ohne Familienspender
- Rezidiv und kein allogener Spender
- Ph/bcr-abl positive ALL

Die periphere Stammzelltransplantation wird derzeit im Rahmen von Studien untersucht. Vorteile sind die geringere Verunreinigung mit leukämischen Blasten und die raschere Regeneration der Hämatopoese.

Fremdspender
Bisher liegen vorwiegend vielversprechende Ergebnisse für die kindliche ALL vor; gegenüber der allogenen Transplantation ist mit einer erhöhten Mortalität durch GvHD zu rechnen. Bei Erwachsenen scheint dieses Risiko noch höher. Daher kann die Fremdspender-KMT derzeit nur bei rezidivierten oder Ph/bcr-abl-positiven Patienten unter 40 Jahren empfohlen werden.

SERVICE Akute lymphatische Leukämie

Literatur

Hoelzer D: Acute lymphoblastic leukemia in adults. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF: „Leukemia", 6 th ed. Saunders Co (Harcourt Brace & Co), Philadelphia (1996) 446–478
Umfassende Darstellung aller Aspekte der akuten lymphatischen Leukämie in einem Buch, das die Leukämien angefangen von pathogenetischen bis hin zu therapeutischen Aspekten detailliert behandelt.

Hoelzer D, Gökbuget N, Arnold R,. Büchner T, Freund M, Gaßmann W, Heil G, Hiddemann W, Löffler H, Lipp T, Ludwig WD, Maschmeyer G, Thiel E, Messerer D: Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. Diagnostik, Risikogruppen und Therapie. Internist 37 (1996)
Zusammenfassung des derzeitigen Kenntnisstandes über die Bedeutung diagnostischer Verfahren, biologische und prognostische Subgruppen der ALL, Therapiekonzepte und Behandlung im Rahmen der multizentrischen ALL-Studie des Erwachsenen 05/93.

Ludwig WD, Thiel E: Diagnostik der akuten Leukämien mit morphologischen, immunologischen und zytogenetischen Verfahren. Internist 34 (1993) 498–510
Übersicht über die für die Diagnostik der ALL wesentlichen Verfahren der Morphologie, Immunologie und Zytogenetik und ihre charakteristischen Befunde.

Keywords

acute lymphoblastic leukemia

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V., Med. Klinik und Poliklinik II, Charité, 10098 Berlin, Tel 030/28022228, 030/28023430, Fax 030/28025902

Deutsche Krebshilfe e.V., Thomas- Mann-Str. 40, 53111 Bonn, Tel 0228/729900, Fax 0228/7299011
Förderer der Multizentrischen ALL-Studie des Erwachsenen.

Krebsinformationsdienst (KID), Deutsches Krebsforschungszentrum, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Tel 06221/410121, Internet: http://www.dkfz-heidelberg.de, E-Mail: KID@DKFZ-Heidelberg.de

Multizentrische ALL-Rezidiv-Studie, Prof. Dr. M. Freund, Abteilung Hämatologie/Onkologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universität Rostock, Ernst-Heydemann-Str. 6, 18055 Rostock, Tel 0381/4947421, Fax 0381/4947422, E-Mail: mathias.freund@medizin.uni-rostock.de

Multizentrische ALL-Studie des Erwachsenen, Prof. Dr. D. Hoelzer, Medizinische Klinik III, Hämatologie/Onkologie/Rheumatologie/Infektiologie, Universitätsklinik, Theodor-Stern- Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel 069/63015194, Fax 069/63017326

Patientenliteratur

Begemann M, Begemann-Deppe M: Leben mit Leukämie. Ratgeber für Patienten und Angehörige. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-269-1

Heim M, Vehling-Kaiser U: Der Leukämiepatient als Mitarbeiter bei der Therapie. Thieme, Stuttgart 1993

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Heinemann V, Jehn U: Supportive Therapie bei Leukämie-Patienten. Ein Leitfaden für die Klinik mit Checkliste. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-793501-6

4.9 Myeloproliferative Erkrankungen

Zugang zu myeloproliferativen Erkrankungen

Norbert Niederle und Bernd Weidmann

Bei den myeloproliferativen Erkrankungen (MPE) führt die maligne Transformation auf der Ebene der pluripotenten Stammzellen zu einer klonalen Proliferation der Hämatopoese mit Akkumulation atypischer und unreifer Zellen vorzugsweise in Knochenmark und Blut. Grundsätzlich sind Leuko-, Erythro- und Thrombozytopoese pathologisch verändert. Abhängig von der bevorzugt betroffenen Zellreihe erfolgt die Zuordnung zu einer von vier Krankheitsentitäten

- chronische myeloische Leukämie (CML)
- Polycythaemia vera rubra (PV)
- essentielle Thrombozythämie (ET)
- idiopathische Myelofibrose (IM)

Die Ätiologie der MPE ist nicht geklärt, pathogenetisch liegen Anomalien von Proliferation, Reifung und Funktion hämatopoetischer Zellen vor. Die Prognose aller MPS ist infaust, lediglich bei der CML und vielleicht bedingt bei der IM besteht mit der allogenen Übertragung hämatopoetischer Vorläuferzellen (Knochenmark oder periphere Stammzellen) ein kurativer Therapieansatz.

Pathophysiologie

Allen myeloproliferativen Erkrankungen ist eine genetische Transformation auf der Ebene der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle gemeinsam. Mit Ausnahme der T-Lymphozyten (unter Umständen) sind von dieser genetischen Veränderung alle Zellinien betroffen. Die klonale Hämatopoese ist den normalen Regulationsmechanismen der Zellbildung und -reifung nicht mehr unterworfen, so daß es in unterschiedlichem Ausmaß zur Zellakkumulation durch erhöhte Proliferation und/oder verminderten Abbau bzw. Apoptose kommt. Neben diesen quantitativen Veränderungen der verschiedenen Blutzellreihen bestehen außerdem Reifungs- und inbesondere Funktionsstörungen einzelner Zellkompartimente. Abhängig vom prädominant veränderten Zelltyp ergeben sich unterschiedliche Krankheitsbilder (s. Tab. 4.29).

Im Verlauf der Erkrankung wird die normale Hämatopoese zunehmend verdrängt. Infolge der genetischen Instabilität der pathologischen Zellpopulationen geht bei allen myeloproliferativen Erkrankungen mit fortschreitendem Krankheitsverlauf die Fähigkeit zur terminalen Differenzierung verloren, so daß es durch klonale Selektion zu einer fast immer letal verlaufenden akuten Phase mit Vermehrung unreifer Vorläuferzellen, der sog. „Blastenkrise" (sekundäre akute Leukämie), kommen kann. Die Häufigkeit solcher klonaler Evolutionen ist bei den einzelnen MPE sehr unterschiedlich (CML > IM > PV > ET).

Daneben besteht bei den einzelnen MPE eine unterschiedlich stark ausgeprägte Neigung zur Entwicklung einer Myelofibrose mit myeloischer Metaplasie, einer mehr oder weniger ineffektiven extramedullären Blutbildung. Diese extramedulläre Blutbildung findet vor allem in der Leber und in der Milz, seltener in anderen Organen statt und kann zu lokalen Komplikationen führen.

Die veränderten molekularen Vorgänge der Zelltransformation und der betroffenen Regulationsmechanismen sind nur ansatzweise untersucht. Am besten bekannt sind sie für die chronische myeloische Leukämie (CML). Anders als bei der CML, bei der der Nachweis des Philadelphia-Chromosoms t(9;22)(q34.1;q11.21) fast pathognomonisch ist, sind chromosomale Anomalien bei den anderen MPE seltener und inkonstant.

Der klinische Verlauf wird durch

- die Eigenschaften der akkumulierten Zellen
- das Fehlen einer normalen Hämatopoese
- Ausmaß, Art und Zeitpunkt der Markfibrose sowie der terminalen akuten Phase

bestimmt. Komplikationen sind Thrombosen, vermehrte Blutungen und Infektionen, Anämie und eine teilweise erhebliche Hepatosplenomegalie; die sogenannte Blastenkrise ist fast immer therapierefraktär.

Klinisches Bild

Die myeloproliferativen Erkrankungen müssen untereinander und von anderen Erkrankungen mit ähnlichen klinischen oder hämatologischen Veränderungen abgegrenzt werden. Zwischen den einzelnen MPE gibt es sowohl klinisch als auch morphologisch fließende Übergänge, so daß die eindeutige Zuordnung vor allem in frühen Krankheitsstadien und ohne typische chromosomale Veränderungen schwierig sein kann.

Die klinische Symptomatik wird bestimmt durch die quantitativen und qualitativen Veränderungen der hämatopoetischen Zellen sowie durch die teilweise ausgeprägte Hepato- oder Splenomegalie. Jede Leukozytose, jede Thrombozytose, jede Polyglobulie, die anderweitig nicht erklärt werden können, müssen als verdächtig gelten. Im Verlauf eines MPE können außerdem Anämien und Panzytopenien auftreten.

Das Knochenmark ist in frühen Krankheitsstadien in der Regel hyperzellulär, mit Vermehrung einer oder mehrerer Zellreihen im peripheren Blut. Neben der mikroskopischen Untersuchung von Blut und Knochenmark gehören die Bestimmung der alkalischen Leukozytenphosphatase, des Vitamin-B_{12}-Spiegels sowie des Philadelphia-Chromosoms zur Basisdiagnostik; bei diagnostischer Unklarheit sind gegebenenfalls weitere Untersuchungen erforderlich. Der direkte Nachweis einer klonalen Hämatopoese durch X-chromoso-

male Polymorphismen oder molekulargenetische Methoden hat sich für die Routinediagnostik noch nicht durchgesetzt.

Die Differentialdiagnose der myeloproliferativen Erkrankungen ist in Tabelle 4.29 zusammengestellt.

Tab. 4.29 **Differentialdiagnose myeloproliferativer Erkrankungen**

	chronische myeloische Leukämie	Polycythaemia rubra vera	essentielle Thrombozythämie	idiopathische Myelofibrose
Inzidenz/100 000	2	0,5–0,8	0,1	0,4–0,6
Altersgipfel	30–60 Jahre	50–60 Jahre	50–70 Jahre	50–70 Jahre
Überlebenszeit (median)	60 Monate (Ph-pos) 15 Monate (Ph-neg)	9–12 Jahre	9–>12 Jahre	2–7 Jahre
peripheres Blut				
– Leukozyten	↑↑↑	normal/↑	normal/(↑)	↑↑/normal/↓
– Linksverschiebung	↑↑↑ Basophilie, Eosinophilie	normal/(↑)	normal/(↑)	↑↑ rote Vorstufen
– Hämoglobin/Ery	normal	↑↑	normal	normal/↓
– Thrombozyten	normal bis ↑↑ (50 %)	normal bis ↑↑ (60 %)	↑↑↑	normal/↓/↑
ALP-Index	↓	normal/↑	normal/↑	normal/↑
Knochenmark				
– Granulopoese	↑↑↑	↑	normal	↑↑/normal/↓
– Erythropoese	normal/↓	↑↑	n	(↑)/normal/↓
– Megakaryopoese	↑↑/normal	↑	↑↑↑	↑/normal/↓
– Fibrose	normal/↑	normal/↑	normal/↑	↑ bis ↑↑↑
– Speichereisen	↓	↓↓	normal	normal/↑
LDH	↑↑	↑	(↑)	↑↑
Vitamin B_{12}	↑↑	↑	normal	normal/↓
Philadelphia-Chromosom	> 90 %	0	0	0
bcr/abl-Rearrangement (PCR/FISH)	> 95 %	0	0	0
Splenomegalie	(↑)–↑↑	nein/↑	nein/(↑)	↑↑↑
myeloische Metaplasie	↑↑	nein/↑	nein/↑	↑↑↑

Abkürzungen: AL = akute Leukämie, CML = chronische myeloische Leukämie, ET = essentielle Thrombozythämie, IM = idiopathische Myelofibrose, PV = Polycythaemia ruba vera

4.9.1 Chronische myeloische Leukämie

Rüdiger Hehlmann und Andreas Hochhaus

Auf einen Blick

englisch: chronic myeloid oder myelogenous leukemia
Abkürzung: CML

Die chronische myeloische Leukämie ist eine klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle und gehört zu den myeloproliferativen Erkrankungen. Sie ist charakterisiert durch exzessive Expansion der gesamten Myelopoese, häufig auch der Megakaryopoese.

Definierende Kriterien der CML
- Leukozytose von mehr als 30×10^9/l mit ausgeprägter Linksverschiebung
- Splenomegalie
- hyperzelluläres Knochenmark mit Hyperplasie der Granulopoese und oft auch der Megakaryopoese
- erniedrigte oder nicht nachweisbare Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase
- Zeichen des Hypermetabolismus wie Fieber, Gewichtsverlust, erhöhte Werte für LDH und Harnsäure im Serum
- Nachweis des Philadelphia-(Ph)-Chromosoms und/oder der bcr/abl-Translokation; die CML weist in 90–95% der Fälle das Ph-Chromosom auf, 5–10% der Fälle sind Ph- und bcr/abl-negativ
- Die Inzidenz der CML beträgt in Deutschland etwa 2 : 100000/Jahr, mit einem leichten Überhang für Männer, das mediane Alter bei Diagnose beträgt 47–50 Jahre

Charakteristika Ph-positive CML
- symptomarme chronische oder stabile Phase über 4–5 Jahre, die therapeutisch gut beeinflußbar ist, und in eine
- prognostisch ungünstige Blastenphase mit einer medianen Überlebenszeit von etwa 3 Monaten übergeht

Therapie der Wahl ist gegenwärtig die frühe allogene Knochenmarktransplantation (KMT), die für 40–80 % der transplantierten Patienten kurativ ist. Bei allen Patienten unter 55 Jahren sollte deshalb zum frühstmöglichen Zeitpunkt eine Spendersuche eingeleitet werden.
Medikamentöse Therapien der Wahl sind
- Interferon α (IFN) und
- Hydroxyurea (HU)

Beide Substanzen sind der früheren Standardtherapie mit Busulfan in Hinblick auf unerwünschte Wirkungen und Überlebenszeit überlegen. Das Behandlungsziel sind niedrige Leukozyten im peripheren Blutbild bzw. eine zytogenetische Remission.
- Prognosefaktoren bei Diagnose (Alter, Milzgröße, Blastenanteil im peripheren Blut, Zahl der Thrombozyten) und
- Behandlungsintensität zur maximalen Reduktion der Tumorlast

bestimmen die individuelle Überlebenszeit. Die mediane Überlebenszeit der Ph-positiven CML beträgt derzeit etwa 5 Jahre, in Abhängigkeit vom Risikoprofil zwischen 3 und mehr als 8 Jahren, die der Ph- und bcr/abl-negativen CML wenig mehr als ein Jahr.

Grundlagen

Die Ätiologie der CML ist nicht bekannt. Eine Häufung von Leukämien einschließlich der CML wurde nach dem Atombombenabwurf von Hiroshima sowie nach Strahlenbehandlung von Patienten mit Morbus Bechterew beobachtet. In der Mehrzahl der Fälle ist jedoch keine Strahlenexposition nachweisbar.

Zytogenetik und Molekularbiologie

Von erheblicher Bedeutung für Pathogenese, Diagnose und Erfolgskontrolle der Therapie der CML sind das Ph-Chromosom (s. Abb. 4.27) bzw. die dieser Chromosomenabnormalität zugrunde liegenden molekulargenetischen Veränderungen; der Nachweis dieser Veränderungen ist zytogenetisch oder molekularbiologisch (Southern Blot und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) auf DNS-Ebene, reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) auf RNS-Ebene) relativ sicher und rasch möglich.

Philadelphia(Ph)-Translokation und bcr/abl-Rearrangierung

Das Ph-Chromosom wurde 1960 in Philadelphia erstmals beschrieben und ist die erste reproduzierbare, mit einer malignen Krankheit assoziierte Chromosomenabnormalität mit Modellcharakter für zahlreiche andere, später entdeckte abnormale Chromosomen bei Leukämien und anderen malignen Erkrankungen.

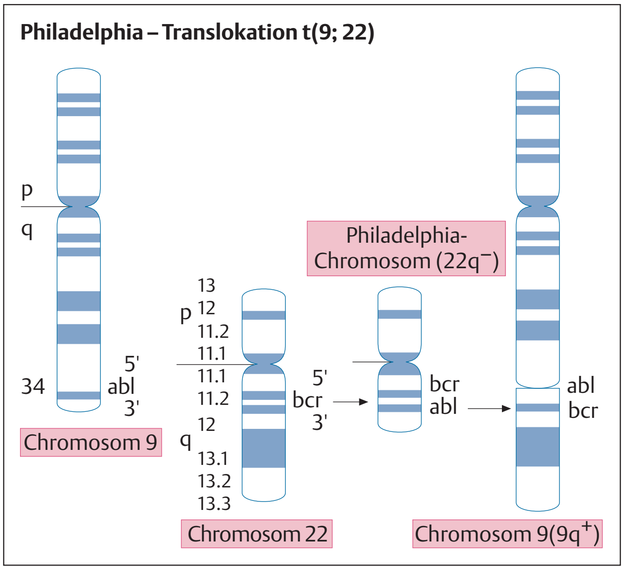


Abb. 4.27 Philadelphia-Translokation t(9;22)

Das Ph-Chromosom läßt sich bei etwa 90% der CML-Patienten nachweisen. Es handelt sich um ein besonders kleines Chromosom 22, das aus einer reziproken Translokation der langen Arme der Chromosomen 9 und 22 t(9;22)(q34.1;q11.21) entsteht. Die Bruchpunkte der Ph-Transloka-

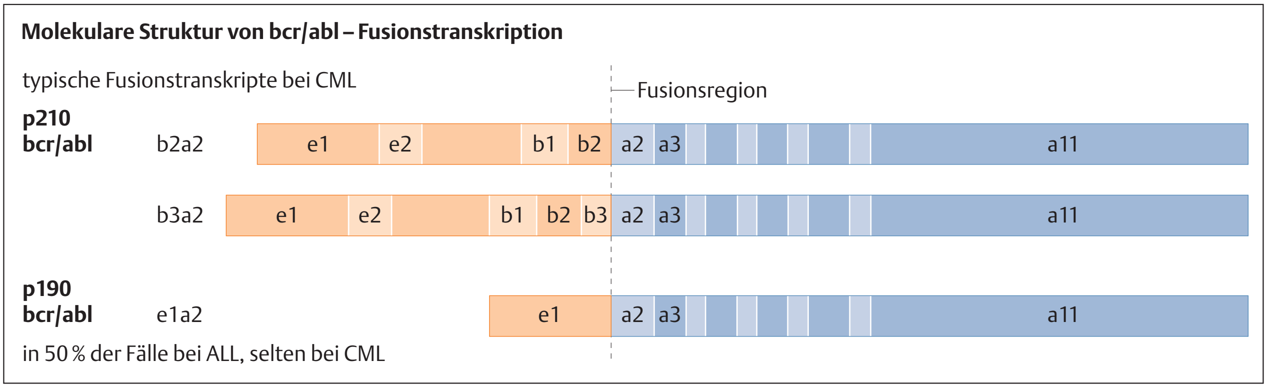


Abb. 4.28 Molekulare Struktur von bcr/abl-Fusionstranskripten

PLUS

4.23 Philadelphia-Translokation und bcr/abl-Rearrangierung

Als Folge der t(9;22)-Translokation kommt es auf Chromosom 22 zu einer Fusion von abl- und bcr-Genanteilen und zur Bildung eines bcr/abl-Fusionsgens, das in eine Fusions-Messenger-RNS transkribiert und in ein Fusionsprotein translatiert wird. Diese Fusionsmoleküle können spezifisch nachgewiesen und von den entsprechenden normalen Genen unterschieden werden. Die molekulare Organisation verschiedener bcr/abl-Fusionstranskriptvarianten ist in Abbildung 4.28 dargestellt.
Das typische bcr/abl-Fusionsprotein bei CML hat ein Molekulargewicht von 210 kD und beruht zumeist auf einer b2a2- oder b3a2-Fusion. Bei der Ph-Translokation der akuten lymphatischen Leukämie handelt es sich in 50 % der Fälle um ein e1a2-Rearrangement mit einem kleineren Fusionsprotein und einem Molekulargewicht von 190 kD. Die Hauptbruchpunktregion bei der CML wird als „major" bezeichnet, die Bruchpunktregion, die bei 50 % der Ph-positiven ALL-Patienten beobachtet wird, als „minor". Neben diesen häufigeren Bruchpunkten kommen auch seltenere Rearrangierungen vor (b3a3, b2a3, e6a2, c3a2). Die Berücksichtigung derartiger Varianten ist für den molekularen Nachweis methodisch wichtig.
Das normale abl-Gen hat ein Molekulargewicht von 145 kD und kodiert für ein Protein mit Tyrosinkinaseaktivität. Es setzt sich aus mindestens 11 kodierenden Segmenten (Exons) und dazwischenliegenden, nicht-kodierenden Abschnitten (Introns) zusammen. Der Bruchpunkt auf molekularer Ebene liegt in der Regel im Intron Ia oder Ib. Das derart verkürzte abl-Gen wird auf Chromosom 22 an den zentromerwärts verbliebenen Rest des bcr-Gens angefügt.
Das bcr-Gen besteht aus 23 Exons, von denen die Exons 10–14 auch als bcr-Exons b1–b5 bezeichnet werden. Es kodiert für ein bcr-Protein mit einem Molekulargewicht von 160 kD, Der Bruchpunkt bei der CML liegt meist im bcr-Intron b2 oder b3. Die fusionierte Messenger-RNS des Hybridgens hat ein Molekulargewicht von 8,5 kD.

Pathogenetische Bedeutung
Das bcr/abl-Fusionsprotein hat eine deutlich erhöhte Tyrosinkinaseaktivität. Es wird angenommen, daß die Fusion der abl- und bcr-Gene zu einer Aktivierung des abl-Gens und damit zu einer Proliferationssteigerung der bcr/abl-positiven Zellen führt. Das Substrat der Tyrosin-Kinaseaktivität des bcr/abl-Fusionsgens ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Das bcr/abl-Fusionsprotein bildet Komplexe mit den zytoplasmatischen Proteinen GRB2 und SOS, die eine Aktivierung des RAS-Systems bewirken. Weiterhin beeinflußt bcr/abl Adhäsionsproteine wie Paxillin und ist so für eine vermehrte Freisetzung der Zellen in die Peripherie verantwortlich.
Transfektionsexperimente mit bcr/abl-Sequenzen in Zellkulturen und im Mausmodell haben gezeigt, daß die bcr/abl-Sequenzen transformierende Eigenschaften haben und daß es in transfizierten und in bcr/abl-transgenen Mäusen zu einem der CML ähnlichen Krankheitsbild kommt.
Mit einer hochsensitiven PCR-Strategie (ca. 100fach empfindlicher als üblicherweise zur Diagnostik verwendet) wurden bcr/abl-Transkripte auch bei etwa 30 % der untersuchten gesunden Erwachsenen nachgewiesen. Diese Beobachtung zeigt, daß bcr/abl-Translokationen während der normalen Zellteilung relativ häufig auftreten und nicht zwangsläufig zur CML führen. Zur Manifestation der Erkrankung tragen deshalb zusätzliche Faktoren bei; das aufzuklären, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.
Welche molekularen Ursachen zur blastären Transformation der CML führen, ist noch weitgehend unbekannt. Die bisher entdeckten, sekundär erworbenen Veränderungen, die mit der Blastenkrise assoziiert sind, sind Punktmutationen der Gene RAS und p53, Genamplifikationen, z. B. von MYC, Rearrangierungen oder Deletionen wie beim Retinoblastomgen und bei p16 oder Veränderungen von Transkriptionsfaktoren, wie bei der Translokation t(3;21)(q26;q22) mit der Bildung des AML1-EV2-Fusionsgens t(3;21). Man muß davon ausgehen, daß die bcr/abl-Translokation einen genetisch instabilen Zustand darstellt und daß die Folge davon weitere, zur Blastenkrise führende genetische Veränderungen sind (second hit).

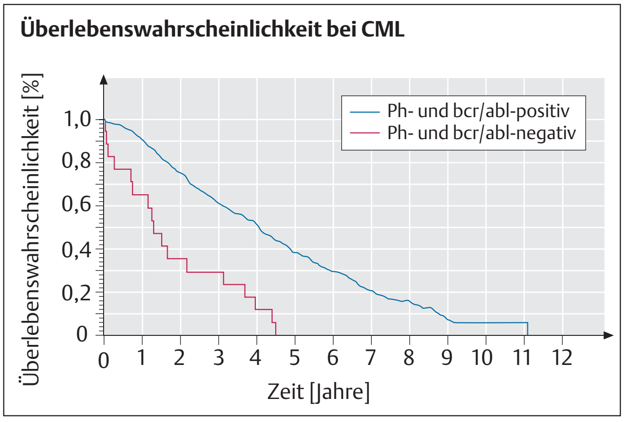


Abb. 4.29 Chronische myeloische Leukämie – Überlebenskurven in Abhängigkeit von Philadelphia-Chromosom und bcr/abl-Rearrangierung (CML-Studie I, 1994, mit 605 Patienten 588 Philadelphia- oder bcr/abl-positiv, 17 Philadelphia- und bcr/abl-negativ)

tion liegen auf Chromosom 9 im Bereich des abl-Protoonkogens und auf Chromosom 22 im Bereich des bcr (Bruchpunkt-cluster-Region)-Gens (s. Abb 4.27).
Ein Ph-Chromosom wird teilweise auch bei akuter lymphatischer und sehr selten bei akuter myeloischer Leukämie gefunden, wobei der Bruchpunkt im bcr-Gen auch in einer anderen Region liegen kann als bei der CML.
Die Ph-Translokation der CML ist mittlerweile die molekular am besten charakterisierte genetische Abnormalität bei einer malignen Erkrankung. Wegen ihrer erheblichen pathogenetischen und diagnostischen Bedeutung ist eine ausführliche Darstellung angezeigt (s. Plus 4.23, Abb. 4.28 und Abb. 4.29).

Diagnostische Bedeutung

Der Nachweis der bcr/abl-Rearrangierung wird als wichtige diagnostische Maßnahme in verschiedenen klinischen Situationen eingesetzt:

- zur Diagnosestellung, wenn eine zytogenetische Untersuchung nicht möglich ist (eingesetzte Methoden: Southern Blot und RT-PCR)
- zur Verlaufskontrolle unter Therapie mit Interferon α (Ansprechen der Therapie auf zytogenetischer bzw. molekularer Ebene)
- zum Ausschluß bzw. zur Quantifizierung minimaler Resterkrankung nach allogener KMT oder bei zytogenetischer Vollremission unter IFN-Therapie (RT-PCR)
- zur Differenzierung der Ph-negativen CML (s. Plus 4.24)
- zum Nachweis der Klonalität und damit der Malignität der CML

Der klonale Ursprung der CML wurde sowohl mit dem Ph-Chromosom als auch mit dem bcr/abl-Rearrangement nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, daß neben der Myelopoese auch die Erythropoese, die Megakaryopoese, B-Lymphozyten und ein Teil der T-Lymphozyten zum malignen Klon gehören, ein Befund, der dafür spricht, daß es sich um die Transformation einer sehr frühen hämatopoetischen Zelle handelt.
Bei sehr wenigen Ph-positiven Patienten läßt sich mit den gängigen molekularbiologischen Methoden ein bcr/abl-Rearrangement nicht nachweisen (Ph-positive, bcr/abl-negative Fälle). Wahrscheinlich handelt es sich dabei um Translokationen mit atypischen, außerhalb der üblichen Bruchpunktregionen liegenden Bruchpunkten, die mit den zur Verfügung stehenden Sonden bzw. Primern nicht erkannt werden können.

PLUS

4.24 Philadelphia-negative CML

Bei der Ph-negativen CML ist klinisch die Definition einer CML erfüllt, zytogenetisch liegt jedoch kein Ph-Chromosom vor. Bei etwa 30 % dieser Patienten läßt sich mit molekularbiologischen Methoden (Southern Blot, RT-PCR, FISH) eine bcr/abl-Translokation nachweisen (Ph-negative, bcr/abl-positive Fälle). Bei diesen Patienten dürfte es sich um eine maskierte Ph-Translokation handeln. Die Mehrzahl der Patienten mit Ph-negativer CML zeigt jedoch keine solche Rearrangierung (Ph-negative, bcr/abl-negative Fälle). Die Identifizierung dieser Patienten ist von klinischer und prognostischer Bedeutung, da es sich hier um eine eigene Krankheitsentität handelt (atypische CML, unterschiedliches klinisches Bild zur Ph-positiven CML, die Patienten sind bei Diagnose älter, in einem schlechteren Allgemeinzustand, zytopener, die Prognose ist schlechter).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Der Beginn der CML ist meist schleichend, richtungweisend sind eine zufällig entdeckte Leukozytose bei Routineblutuntersuchungen oder bei Arztbesuchen wegen Leistungsminderung und/oder splenomegaliebedingten Oberbauchbeschwerden. Symptome und Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose siehe Abbildung 4.30.
Der Verlauf der CML ist gekennzeichnet durch eine symptomarme, therapeutisch gut beeinflußbare chronische Phase von etwa 4–5jähriger Dauer. Die Entwicklung nach Ende der chronischen Phase ist uneinheitlich und weist ein vielfältiges Verlaufsspektrum auf. Klar zu definieren ist meist die Blastenphase, der eine Akzelerationsphase vorausgehen kann. Bei manchen Verlaufsformen steht die Zytopenie oder die Knochenmarkaplasie im Vordergrund.

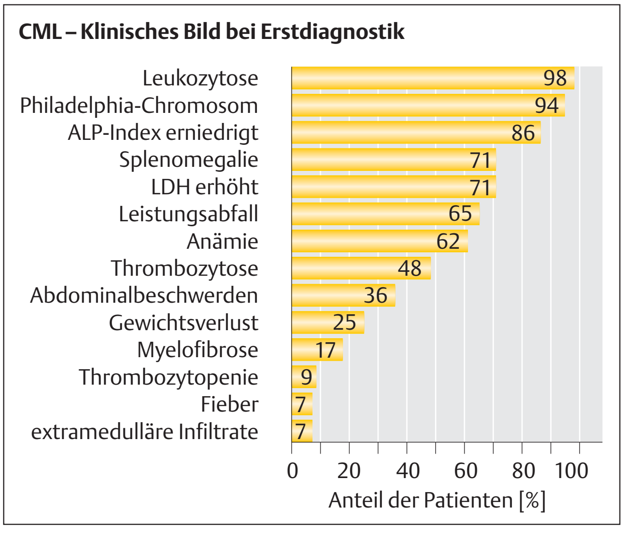


Abb. 4.30 Chronische myeloische Leukämie – Symptome und Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose

Diagnostisches Vorgehen

Basisdiagnostik siehe Tabelle 4.30.

Tab. 4.30 **CML – Basisdiagnostik**

Anamnese
– Medikamente
– andere Erkrankungen
klinische Untersuchung
– Leber- und Milzgröße
– Suche nach extramedullären Manifestationen
Laboruntersuchung
– komplettes Blutbild mit Differentialblutbild
– Retikulozytenzahl
– ALP-Index
– Ferritin
– GPT/GOT (ALAT/ASAT)
– alkalische Phosphatase
– Bilirubin
– Elektrolyte
– Kreatinin
– Harnsäure
– LDH
– Southern Blot
– PCR oder FISH zum Nachweis des bcr/abl-Rearrangements
Knochenmark
– Zytologie und Histologie
– Faserfärbung
– Chromosomenanalyse
Ultraschall
– Beurteilung von Leber- und Milzgröße
– Beurteilung extramedullärer Manifestationen
Röntgen
– Thorax
EKG

Blutbild- und Laboruntersuchungen

Folgende Kriterien sichern die Diagnose
- Leukozyten zwischen 30000–700000/μl, Linksverschiebung, Auftreten unreifer Vorstufen (Granulopoese bis Myeloblasten), Vermehrung eosinophiler und basophiler Granulozyten
- Hyperplasie der Granulopoese, häufig auch der Megakaryopoese, Nachweis (zumeist) kleiner Megakaryozyten im Knochenmark
- erhöhter Fasergehalt des Knochenmarks, der im Verlauf der Erkrankung zunimmt
- erniedrigte oder fehlende Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase
- erhöhte LDH und erhöhte Harnsäure
- Nachweis des Philadelphia-Chromosoms (90% der Fälle)
- molekulargenetisch Nachweis einer bcr/abl-Translokation (bei Ph-positiven Patienten in fast 100%, bei Ph-negativen ca. 30%)

Akzelerationsphase

Bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer Übergangsphase mit einer zunehmenden Verschlechterung der Erkrankung trotz Intensivierung der Therapie mit Verstärkung der Allgemeinsymptome, der Hepatosplenomegalie, der leukämischen Infiltrate sowie einer Verschlechterung des peripheren Blutbilds (Zunahme der Anämie, Thrombopenie oder Thrombozytose, Basophilie und Eosinophilie) und dem Auftreten zusätzlicher Chromosomenanomalien.

Blastenkrise

Nach Definition der deutschen CML-Studiengruppe beinhaltet die Blastenkrise
- Blasten- und Promyelozytenanteil ≥30% der Leukozyten im peripheren Blut oder
- Blasten- und Promyelozytenanteil ≥50% der kernhaltigen Zellen im Knochenmark oder
- zytologisch oder histologisch gesicherte extramedulläre blastäre Infiltrate

In ca. 30% der Fälle tritt eine lymphatische Blastenkrise, in über 60% eine myeloische Blastenkrise auf, Megakaryo- oder Erythroblastenkrisen sind selten. Die Blastenkrise ist therapeutisch meist kaum zu beeinflussen und hat eine mediane Dauer von nur 3 Monaten.

Differentialdiagnose CML

Die CML muß von anderen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen, insbesondere
- den Frühformen der Osteomyelofibrose
- den myelodysplastischen Syndromen und
- den reaktiven Leukozytosen bei Infektionen und Tumorerkrankungen

abgegrenzt werden. Bei der Ph-negativen, bcr/abl-negativen CML ist die Abgrenzung gegenüber anderen myeloproliferativen Erkrankungen, und vor allem gegenüber der chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) häufig schwierig und erst durch eine Beobachtung des Krankheitsverlaufs möglich. Bei der Abgrenzung gegenüber der CMML ist die absolute Zahl der Monozyten bzw. die Bestimmung des relativen Monozytenanteils hilfreich; bei erhöhtem Monozytenanteil bzw. bei mehr als 1000 Monozyten/μl ist an fließende Übergänge zur CMML zu denken.

Therapie

Allgemeine Prinzipien

Eine Heilung der CML ist nur durch eine allogene Knochenmarktransplantation möglich. Die Transplantation sollte möglichst frühzeitig innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose erfolgen. Der Patient mit CML sollte zur Planung der unter Umständen komplexen Therapie unmittelbar nach Diagnosestellung in einem Zentrum mit Expertise beim Management der CML vorgestellt werden. Bei Patienten unter 55 Jahren sollte direkt nach Diagnosestellung die HLA-Typisierung und die Spendersuche bei Geschwistern und ggf. weiteren potentiellen Spendern aus dem Familienkreis erfolgen. Ist kein passender Familienspender verfügbar, sollte bei Patienten bis zum Alter von 50 Jahren eine Fremdspendersuche über nationale und internationale Spenderdateien eingeleitet werden.
Nach Sicherung der Diagnose sollte möglichst rasch mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden, da es Hinweise gibt, daß eine frühzeitige Therapie die Prognose verbessert. Bei sehr hohen Leukozytenwerten mit Gefahr eines Leukostasesyndroms ist eine sofortige Therapieeinleitung mandatorisch. Bei jüngeren Patienten (<60 Jahre) sollten vor Beginn der Behandlung nach Möglichkeit periphere Stammzellen gewonnen und kryopräserviert werden. Diese Zellen können später für die Rekonstitution der Hämatopoese bei therapiebedingter Knochenmarkaplasie, im Falle einer Transplantatabstoßung nach allogener Knochenmarktransplantation, als Autotransplantat nach Hochdosistherapie in chronischer Phase oder nach Hochdosistherapie zur

Induktion einer zweiten chronischen Phase bei Blastenkrise verwendet werden.
Mit jungen Patienten müssen therapiebedingte Einschränkungen der Fertilität besprochen werden, da einige Therapieformen (Alkylantien, Knochenmarktransplantation) die Gonadenfunktion permanent beeinträchtigen können. Auch die möglichen teratogenen und mutagenen Effekte der Therapie müssen mit den Patienten im reproduktionsfähigen Alter unabhängig vom Geschlecht besprochen werden.
Ziel der Therapie ist zunächst das Erreichen einer hämatologischen Remission, d. h. Normalisierung des Blutbildes und der Milzgröße mit Sistieren aller krankheitsbedingten Symptome und Befunde. Nur bei Patienten in hämatologischer Remission werden zytogenetische Remissionen beobachtet.

Chemotherapie

Medikamente der ersten Wahl sind Hydroxyurea und Interferon α (IFN).

Hydroxyurea

Zur raschen Zytoreduktion empfiehlt sich die Therapieeinleitung mit Hydroxyurea 40 mg/kgKG/d vor Beginn der IFN-Therapie. Hydroxyurea wird abgesetzt, wenn die hämatologische Remission mit IFN allein erhalten werden kann. Eine Weitergabe erfolgt nur bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von IFN.
Über den Einsatz von Hydroxyurea bei CML wurde erstmals 1966 berichtet. Hydroxyurea ist ein Hemmer der Ribonukleotidreduktase und damit der DNS-Synthese in der G1- oder S-Phase. Ein Leukozyten- und Thrombozytenabfall ist innerhalb weniger Tage zu beobachten. Nach Absetzen ist die Medikamentenwirkung schnell und vollständig reversibel, was eine gute Steuerbarkeit der Hydroxyureawirkung bewirkt. Hydroxyurea ist gut verträglich und nebenwirkungsärmer als Busulfan, insbesondere werden Knochenmarkaplasie und Lungenfibrose nicht beobachtet. Hauptsächliche Nebenwirkungen sind makrozytäre Veränderungen der Erythrozyten, Übelkeit, sowie Dermatitis, Haut- und Nagelatrophie und Pigmentierung. Die Hydroxyureadosis wird reduziert (halbiert und dann individualisiert), wenn die Leukozytenzahl in den Normbereich abgefallen ist. Als Therapieziel ist eine niedrig-normale bis subnormale Leukozytenzahl günstig (3000–4500 Leukozyten/μl). Hydroxyurea führt nicht zur permanenten Gonadenschädigung, kann aber teratogene Effekte während des ersten Trimesters der Schwangerschaft hervorrufen. Hydroxyurea und Busulfan wurden im Hinblick auf Überlebenszeit und Nebenwirkungen randomisiert verglichen. Die Hydroxyurea-Patienten wiesen einen signifikanten Überlebensvorteil von etwa einem Jahr gegenüber den mit Busulfan therapierten Patienten auf. Nebenwirkungen unter Hydroxyurea waren ähnlich häufig wie unter Busulfan, im Gegensatz zu Busulfan jedoch nie lebensbedrohlich.

Interferon α (IFN)

Während der letzten 15 Jahre hat IFN erhebliche Bedeutung für die CML-Therapie gewonnen, weil es nicht nur stabile hämatologische Remissionen, sondern in einem kleinen Prozentsatz (ca. 5–10%) der Fälle auch dauerhafte komplette zytogenetische Remissionen induzieren kann. Patienten mit gutem zytogenetischem Ansprechen (< 35% positive Metaphasen) scheinen einen Überlebensvorteil zu haben, wobei nicht gesichert ist, ob es sich um einen IFN-Effekt oder eine Selektion von a priori prognostisch besonders günstigen Verläufen handelt. Bcr/abl-Transkripte lassen sich mit der RT-PCR im Blut und Knochenmark meist auch nach kompletter zytogenetischer Remission nachweisen. In einer italienischen und einer britischen randomisierten Studie wurde ein Überlebensvorteil von IFN-behandelten Patienten gegenüber konventioneller Chemotherapie beobachtet, während die Deutsche CML-Studiengruppe einen Überlebensvorteil der IFN-behandelten Patienten gegenüber Busulfan, nicht aber gegenüber Hydroxyurea sichern konnte.
Die Initialdosis von IFN beträgt 5×10^6 IE/m^2 (im allgemeinen 9×10^6 IE Gesamtdosis pro Tag) subkutan in konstanter Dosis. IFN wird als Dauertherapie gegeben. Therapieziel ist die Reduktion der Leukozytenzahl auf subnormale Werte zwischen 3000–4000/μl. Die IFN-Therapie sollte nach Erreichen einer kompletten kontinuierlichen zytogenetischen Remission noch mehrere Jahre weiter gegeben werden. Ein Absetzen von IFN sollte nur unter regelmäßiger molekulargenetischer Überwachung mit RT-PCR erfolgen. Zur besseren Verträglichkeit von IFN wird Paracetamol 500–1000 mg ½–1 h vor IFN-Gabe oral oder rektal gegeben.
Allopurinol, 300 mg/d, oder Harnalkalisierung, beispielsweise mit Uralyt U oder Natriumbikarbonat, sind während der Therapieeinleitung und Zytoreduktion mandatorisch.
Die Nebenwirkungsrate von IFN liegt erheblich höher als die von Hydroxyurea oder Busulfan, wobei lebensbedrohliche Komplikationen bei üblicher Dosierung praktisch nicht vorkommen. Häufigste Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome mit Fieber, Arthralgien, Muskel-, Knochen- und Kopfschmerzen insbesondere zu Beginn der Therapie oder nach Dosissteigerung. Weitere Nebenwirkungen, die insbesondere im weiteren Verlauf auftreten können sind: Übelkeit, Anorexie, Gewichtsverlust, Alopezie, Neuropathien mit Parkinson-Symptomatik und depressive Reaktionen. In seltenen Fällen wurden immunologische Komplikationen, zum Beispiel einer rheumatoide Arthritis ähnelnde Symptome beobachtet.
Bei Unverträglichkeit sollte die Dosis von IFN um 50%, bei Fortbestehen der Unverträglichkeit um 75% reduziert, bei Sistieren der Nebenwirkungen wieder gesteigert werden. Unter Umständen kann die IFN-Therapie unterbrochen werden. Der lebensverlängernde Effekt von IFN kann möglicherweise durch die Kombination mit niedrigdosiertem Cytosin-Arabinosid („low-dose Ara C") in einer Dosis von 20 mg/m^2 subkutan während 10–14 Tagen/Monat erzielt werden. Eine randomisierte französische Studie fand für die Kombination von IFN mit „low-dose Ara C" im Vergleich zu einer IFN-Monotherapie eine höhere zytogenetische Ansprechrate und, bei allerdings noch kurzer Beobachtungszeit, einen Überlebensvorteil.

Busulfan

Busulfan ist als Primärtherapie nicht mehr indiziert. Es kommt ggf. zum Einsatz bei Therapieresistenz auf Hydroxyurea oder bei Unverträglichkeit von Hydroxyurea und IFN. Busulfan ist ein Alkylanz mit Wirksamkeit auf Stammzellebene. Es war während der vergangenen 40 Jahre Medikament der Wahl, bis die Überlegenheit von Hydroxyurea gezeigt wurde. Wichtigster Nachteil von Busulfan sind die gravierenden Nebenwirkungen: etwa 10% der Patienten entwickeln lebensbedrohliche Panzytopenien und Knochenmarkaplasien auf Standarddosen. In einigen Fällen tritt nach Jahren ein pulmonales Syndrom, charakterisiert durch Husten, Fieber, Dyspnoe und Lungeninfiltrate, die sogenannte „Busulfan-Lunge", auf. Die übliche Initialdosis von Busulfan beträgt 0,1 mg/kgKG/d oral Wegen der protrahierten Wirkung und der unvorhersehbaren Nebenwirkungen sollte Bu-

sulfan bei Leukozytenzahlen unter 20000/μl nicht gegeben werden.

Intensive Chemotherapie

Lange Überlebenszeiten von Patienten mit Busulfan-induzierter Verminderung Ph-positiver Zellen bei gleichzeitigem Wiederauftreten normaler Ph-negativer Zellen (Mosaik) führten zu Versuchen, den Ph-positiven Zellklon durch intensive Chemotherapie zu eliminieren. Die Chemotherapien bestanden im wesentlichen aus Kombinationen von Arabinosylcytosin, Thioguanin, Mercaptopurin, Anthrazyklinen, Busulfan, Vincristin, Methotrexat und Cyclophosphamid zum Teil in Kombination mit Asparaginase und Milzbestrahlung oder Splenektomie und führten zu transienten zytogenetischen Remissionen.

Hochdosistherapie mit Stammzellersatz

Eine Hochdosistherapie mit autologer Transplantation kann eine Therapiealternative für Patienten sein, die keinen passenden Spender haben oder aus anderen Gründen für eine allogene Transplantation nicht in Frage kommen. Das mit dieser Therapie ursprünglich verfolgte Ziel war, bei Patienten in Akzelerations- oder Blastenkrise mit Hilfe von zum Diagnosezeitpunkt oder frühzeitig während der chronischen Phase entnommenen Stammzellen erneut eine chronische Phase zu induzieren.
Dieses Verfahren ist inzwischen durch zwei wesentliche Entwicklungen vereinfacht und verbessert worden, so daß die Hochdosistherapie mit Stammzellersatz mittlerweile eine echte Therapiealternative auch in chronischer Phase zu sein scheint, sofern kein HLA-kompatibler Spender zur Verfügung steht. Zum einen ist es möglich, Stammzellen nach Mobilisation durch eine mäßig intensive Chemotherapie und Gabe von Wachstumsfaktoren (G-CSF) aus dem peripheren Blut zu gewinnen, was wesentlich einfacher ist als eine Knochenmarkentnahme. Zum anderen besteht die Möglichkeit des sogenannten „in-vivo-purging" durch Gewinnung der Stammzellen während eines bestimmten Zeitabschnitts der Stammzellregeneration, in der vor allem Ph-negative Stammzellen in das periphere Blut ausgeschwemmt werden. Patienten, die mit dieser Methode behandelt wurden, zeigten in unkontrollierten Studien gute Überlebenszeiten, so daß diese neue Methode zur Zeit in mehreren größeren multizentrischen Studien prospektiv und randomisiert geprüft wird.

Wichtigste Gesichtspunkte für eine Hochdosistherapie mit Stammzellersatz sind

- die Erkenntnis, daß bei CML-Patienten zum Diagnosezeitpunkt und in früher chronischer Phase in der Regel Ph-negative normale Stammzellen vorhanden sind und für Transplantationszwecke gewonnen werden können
- daß die Mobilisierung normaler Stammzellen aus dem Knochenmark um so erfolgreicher ist, je früher sie im Verlauf der Erkrankung durchgeführt wird
- daß eine maximale Reduktion der Tumorlast wie zum Beispiel durch eine intensive oder Hochdosistherapie mit einer längeren Überlebenszeit einhergeht.

Nach erfolgreicher Hochdosistherapie mit Autotransplantation sollte zur Behandlung der Resterkrankung eine Erhaltungstherapie mit IFN angeschlossen werden.

Allogene Knochenmarktransplantation

Ziel der allogenen Knochenmarktransplantation (KMT) ist die Eradikation des leukämischen Klons durch Gabe einer myeloablativen Chemotherapie und Wiederherstellung der normalen Hämatopoese durch Transplantation von Spenderstammzellen.
Durch eine allogene KMT in chronischer Phase kann die CML zumeist in Abhängigkeit vom Transplantationszeitpunkt in 40–80% der transplantierten Patienten geheilt werden, d. h. diese Patienten haben im Langzeitverlauf kein nachweisbares Ph-Chromosom mehr und keinen Anhalt für restliche bcr/abl-Transkripte in Blut und Knochenmark. Die besten Resultate werden bei Transplantation während des ersten Jahres nach Diagnose erzielt. Die Ergebnisse von in der chronischen Phase transplantierten Patienten sind deutlich besser als die von Patienten, die in Akzelerations- oder Blastenphase transplantiert werden. Die Vortherapie vor KMT (IFN oder Hydroxyurea) hat nach den Ergebnissen mehrerer randomisierter IFN-Studien keinen Einfluß auf den Erfolg der KMT.
Hauptproblem der allogenen KMT ist die transplantationsbedingte Frühmortalität durch Infektionen in der Neutropenie (CMV, Aspergillus), Transplantatabstoßung und Graft-versus-host-disease (GVHD). Eine akute oder chronische GVHD tritt bei ca. 40–60% der Patienten auf und verläuft in etwa 10% der Fälle tödlich. Die GVHD ist bei älteren Patienten schwerer, deren transplantationsassoziierte Mortalität dadurch steigt. Nur wenige spezialisierte Zentren transplantieren deshalb Patienten über 55 Jahre. Insgesamt können nur etwa 15% ausreichend junge Patienten mit einer HLA-kompatiblen Verwandtenspende transplantiert werden.
Durch die Verfügbarkeit nationaler und internationaler Spenderdateien ist mittlerweile bei einem zunehmenden Anteil von CML-Patienten eine sogenannte Fremdspendertransplantation mit HLA-kompatiblen Stammzellen von einem nicht verwandten Spender möglich. Mortalität und Morbidität der Fremdspendertransplantation liegen zur Zeit noch um etwa 10–15% höher als nach Verwandtenspende. Es ist jedoch zu erwarten, daß durch den vermehrten Einsatz einer exakteren HLA-Typisierung mit Hilfe molekularbiologischer Methoden die Erfolgsrate der Fremdspendertransplantation weiter ansteigt.
Obwohl die myeloablative Konditionierungstherapie essentiell ist, um die CML durch Transplantation zu heilen, spielt der immunologische Graft-versus-leukemia-Effekt eine bedeutende Rolle. Ein Leukämierezidiv tritt bei Patienten ohne GVHD, nach Transplantation von Knochenmark eines eineiigen Zwillings oder nach T-Lymphozyten-Depletion häufiger auf.
Patienten mit zytogenetischem und/oder hämatologischem Rezidiv nach allogener KMT können durch Transfusion von Spenderlymphozyten erneut in eine komplette Remission gebracht werden. Der Erfolg dieser Strategie kann durch frühzeitige Gabe der Spenderlymphozyten bereits vor Nachweis eines hämatologischen Rezidivs bei molekularem oder zytogenetischem Nachweis von CML-Zellen verbessert werden. Aufgrund der hohen Erfolgsrate wird diese Technik einer Zweittransplantation vorgezogen. Bei Scheitern dieser Strategie hat sich eine Therapie mit IFN ebenfalls als wirkungsvoll erwiesen.

Therapie der späteren Stadien und spezieller Probleme

Akzelerationsphase

Die Therapie muß individuell angepaßt werden. Hydroxyurea und low-dose Ara C sind in der Regel während der Akzelerationsphase und der frühen Blastenkrise noch gut wirksam. Zusätzlich können Antimetabolite wie Thioguanin oder Mercaptopurin eingesetzt werden. Auch Busulfan kann bei Resistenz gegenüber Hydroxyurea noch gute Wirksamkeit zeigen. IFN ist in der Regel nicht oder nicht mehr ausreichend wirksam.

Lymphatische Blastenkrise

Vinkaalkaloid- und steroidhaltige Therapieschemata, gegebenenfalls unter Zugabe von Anthrazyklinen, zeigen häufig gute Wirksamkeit und können zum Teil eine zweite chronische Phase induzieren. Die Ansprechrate liegt bei 50–70%, die mediane Überlebenszeit beträgt etwa 9 Monate.

Myeloische Blastenkrise

Die Ansprechrate auf Chemotherapie ist schlecht. Es kommen Medikamente zum Einsatz, wie sie bei der Behandlung der AML verwendet werden. Auch hier kann ein Versuch mit Hydroxyurea und/oder low-dose Ara C gemacht werden. Nur selten wird durch ein aggressives Vorgehen eine zweite chronische Phase induziert. Vor Einleitung einer aggressiven Therapie sollten die Vor- und Nachteile einer Kombinationschemotherapie gegen eine reine Palliativtherapie abgewogen werden.
Nur bei einer kleinen Minderheit von Patienten kann durch eine in der Blastenphase durchgeführte allogene KMT ein verlängertes leukämiefreies Überleben erreicht werden.

Milzbestrahlung und Splenektomie

Kleine fraktionierte Strahlendosen können eine stark vergrößerte symptomatische Milz oder extramedulläre blastäre Manifestationen günstig beeinflussen. Begrenzt wird dieses Vorgehen durch Leuko- und Thrombozytopenie als Folge der Beeinträchtigung einer extramedullären Hämatopoese. Für eine Splenektomie besteht bei der CML nur äußerst selten eine wirkliche Indikation, da sie weder in der chronischen Phase noch vor KMT einen Einfluß auf die Überlebenszeit hat. Bei massiv vergrößerter, erheblich symptomatischer Milz oder bei ausgeprägtem Hypersplenismus sollte das Risiko der Splenektomie gegenüber dem möglichen Nutzen sorgfältig abgewogen werden.

Hyperviskosität

Bei Patienten mit hohen Leukozytenzahlen (in der Regel $>$200000–300000/μl) besteht die Gefahr eines Leukostasesyndroms durch Hyperviskosität. Primäres Therapieziel ist die Reduktion der Leukozytenzahl durch Leukapherese und rasch wirkende Zytostatika wie Hydroxyurea.
Priapismus als mögliches Initialsymptom der CML ist häufig mit sehr hohen Leukozyten- und Thrombozytenzahlen assoziiert. Das Vorgehen muß hier jedoch individuell sein, da eine Leukapherese selten erfolgreich ist.

4.9.2 Polycythaemia rubra vera

Norbert Niederle und Bernd Weidmann

Auf einen Blick

Synonyme: Morbus Vaquez-Osler, Erythrämie
englisch: polycythaemia vera
Abkürzung: PV

Die PV ist gekennzeichnet durch eine Polyglobulie bei normaler Sauerstoffsättigung. Hypervolämie und erhöhte Blutviskosität führen zu kardiopulmonalen Symptomen und vaskulären Komplikationen. Die Therapie besteht vorzugsweise in Aderlässen, gegebenenfalls auch in einer zytostatischen Behandlung (meist Hydroxyurea) oder der Gabe von Interferonen (Interferon α). Die mittlere Überlebenszeit beträgt 9–12 Jahre.

Grundlagen

Epidemiologie

Die PV tritt in der Bevölkerung mit einer Inzidenz von 0,4–0,6 : 100000/Jahr, vorwiegend im höheren Lebensalter, auf. 95% der Patienten sind älter als 40 Jahre. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (1,5–2 : 1), außerdem gibt es rassische Unterschiede (häufigeres Auftreten bei Juden, selteneres bei Schwarzen).

Pathophysiologie und Pathogenese

Wie bei allen MPE kommt es zu einer klonalen Transformation auf der Ebene der frühen hämatopoetischen Stammzelle. Im Vordergrund der hämatologischen Veränderungen stehen die Vermehrung der Erythrozyten mit Polyglobulie und Erhöhung des Blutvolumens.
Der molekulare Defekt bei der PV ist nicht geklärt. In-vitro-Versuche legen eine inadäquate Reaktion auf hämatopoetische Wachstumsfaktoren nicht nur in erythrozytären, sondern auch in myeloischen und megakaryozytären Vorläuferzellen nahe. Das betroffene Gen konnte bisher nicht identifiziert werden. Die am häufigsten vorzufindende zytogenetische Veränderung ist eine Deletion des langen Armes von Chromosom 20 bei 10–15% der Patienten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Symptome der PV sind in erster Linie Folge des erhöhten Blutvolumens (Plethora, Hypertonie, Herzinsuffizienz) und der erhöhten Blutviskosität (Durchblutungsstörungen). Die oftmals bestehende Thrombozytose begünstigt thromboembolische Komplikationen, die die häufigste Todesursache darstellen. Im fortgeschrittenen Stadium kann es, teilweise begünstigt durch die Therapie, zu einer Osteomyelofibrose oder seltener, als Folge der genetischen Instabilität der klonalen Zellpopulationen, zum Übergang in eine akute Verlaufsform kommen.

Symptomatik

Zu Beginn der Erkrankung herrschen über einen längeren Zeitraum unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit und Luftnot vor. Später kommen charakteristischere Erscheinungen hinzu, die sich aus der Erhöhung des Blutvolumens, der verminderten Fließgeschwindigkeit und der Neigung zu Thromboembolien erklären

- Müdigkeit, Schwäche, Kopfschmerzen
- Belastungsdyspnoe
- Plethora, tiefrote Schleimhäute, vermehrte Blutfülle der Konjunktiven und des Augenhintergrundes
- periphere Zyanose, Hautjucken, Erythromelalgie
- Schwindel, Seh- und Hörstörungen, zerebrale Ischämien
- Angina pectoris, Myokardinfarkte, arterielle Verschlüsse
- periphere venöse Thrombosen, Pfortader- und Milzvenenthrombosen
- Abdominalbeschwerden und Völlegefühl durch Splenomegalie

Als recht typisch gilt ein vor allem nach einem warmen Bad auftretender generalisierter Juckreiz.

Diagnostisches Vorgehen

Laborchemisch fällt zunächst eine Polyglobulie auf, die differentialdiagnostisch abgeklärt werden muß (s. Differentialdiagnose Polyglobulie). Gesichert wird die Diagnose nach den von der Polycythaemia-vera-Study-Group erarbeiteten Kriterien (s. Tab. 4.31). Bei manchen Patienten kann die korrekte Zuordnung erst nach einer längeren Beobachtungszeit erfolgen.

Tab. 4.31 **Polycythaemia vera – Diagnostische Kriterien (Polycythaemia-vera-Study-Group)**

A1	vermehrte rote Zellmasse (Männer > 36 ml/kg, Frauen > 32 ml/kg)
A2	normale arterielle Sauerstoffsättigung (> 92 %)
A3	Splenomegalie
B1	Thrombozytose > 400 000/µl
B2	Leukozytose > 12 000/µl (ohne Fieber oder Infektionen)
B3	ALP-Index > 100 (ohne Fieber oder Infektion)
B4	Vitamin-B_{12}-Spiegel > 900 pg/ml oder freie Vitamin-B_{12}-Bindungskapazität > 2200 pg/ml

Die Diagnose einer PV erfordert
- die Kriterien A1 + A2 + A3 oder
- die Kombination von A1 + A2 und zwei Kriterien der B-Gruppe

Laboruntersuchungen

Typische Befunde
- Erythrozytose (> 6,0 x 10^6/µl), oft mit Hypochromasie und Mikrozytose, Hämoglobin ≥ 18 g/dl, Hämatokrit 50–70 %, grenzwertig bis leicht erhöhte Retikulozytenzahl; HbE und MCHC bei Eisenmangel vermindert
- fakultativ Thrombozytose
- Leukozytose (selten > 30 000/µl), geringe Linksverschiebung
- Sauerstoffsättigung > 92 % (sofern nicht zusätzlich eine pulmonale Erkrankung vorliegt)
- normaler oder erhöhter (80 %) ALP-Index
- verminderter Erythropoetinspiegel im Serum (90 %)
- Verminderung des Serum-Eisens und des Ferritins
- erhöhter Vitamin-B_{12}-Spiegel, niedrige BSG, erhöhte Harnsäure
- hyperzelluläres Knochenmark mit Überwiegen der Erythropoese, Verhältnis Erythropoese/Leukopoese ≥ 1, evtl. Faservermehrung, Verminderung des Speichereisens

Bei der klinischen Untersuchung ist bei fast 80 % der Patienten eine Splenomegalie nachweisbar.

Basisuntersuchungen zur Differentialdiagnose

Am häufigsten ist die Abgrenzung gegenüber reaktiven Polyglobulien bei Herz- oder Lungenerkrankungen notwendig. Hierbei ist die Bestimmung der Sauerstoffsättigung, der Lungenfunktion, der Herzfunktion (Echokardiographie) und des Erythropoetin hilfreich. Eine Röntgenuntersuchung des Thorax gehört zum diagnostischen Basisprogramm. Eine Thrombo- oder Leukozytose ist bei sekundären Polyglobulien selten, allerdings können gerade bei Rauchern (CO-Hb!) die Leukozyten erhöht sein. Bei sekundären Polyglobulien finden sich eher keine Normoblasten im peripheren Blut. Die nuklearmedizinische Bestimmung der Erythrozytenmasse ist selten erforderlich und zur Abgrenzung nicht immer hilfreich. Eine Splenomegalie (Abdomensonographie) sollte immer an das Vorliegen einer MPE denken lassen. Die Abgrenzung gegenüber frühen Stadien der CML (ALP-Index, Ph-Chromosom, bcr/abl-Rearrangement) und der Osteomyelosklerose kann schwierig sein (s. Tab. 4.30).

Weitere diagnostisch wertvolle Hinweise

Gastrointestinale Blutverluste aus den bei der PV überdurchschnittlich häufig auftretenden Magen-Darm-Ulzera oder wiederholte Aderlässe können falsch niedrige Hämatokritwerte ergeben; hier bedarf es häufig einer Verlaufsbeobachtung.

Differentialdiagnose Polyglobulie

- Hypoxie bei chronischen Herz-/Lungenerkrankungen
- zentrale Hypoventilation
- Höhenaufenthalt
- Rauchen
- Hämokonzentration (Pseudo-Polyglobulie) bei Flüssigkeitsverlust oder Streß
- Hämoglobinopathien
- familiäre Polyglobulie
- myeloproliferative Erkrankungen
- endokrine Erkrankungen (z. B. Cushing-Syndrom)
- Erythropoetin-produzierende Tumoren (z. B. Nierentumoren, Leberzellkarzinom, Uterussarkom, Kleinhirnhämangiom)

Therapie

Die Behandlung der PV ist grundsätzlich palliativ, also auf Linderung der Symptome, Vermeidung von Komplikationen sowie auf eine mögliche Verlängerung der Überlebenszeit ausgerichtet. Unbehandelte Patienten haben eine schlechtere Prognose, wobei meist thromboembolische Komplikationen zum Tode führen.

Indikationen zur Therapie

- Hämatokrit $>$ 50%
- thromboembolische oder hämorrhagische Komplikationen bei hohen Thrombozytenzahlen ($>$ 800000–1000000/μl)
- symptomatische Splenomegalie

Medikamentöse Behandlung

Die Behandlung jüngerer Patienten ohne Risikofaktoren für Thromboembolien besteht heute vorzugsweise in Aderlässen mit einer Senkung des Hämatokrits auf 40–45%. Allerdings können vaskuläre Komplikationen damit nicht ausreichend wirksam verhindert werden, so daß Aderlässe allein als langfristige Behandlungsmaßnahme oft nicht genügen. Therapie der Wahl ist deshalb heute bei ausgeprägter Thrombozytose ($>$ 800000–1000000/μl) oder der Notwendigkeit von mehr als einem Aderlaß von 500 ml alle 4–8 Wochen Interferon α.
Ältere Patienten mit Neigung zu vaskulären Komplikationen werden vorzugsweise mit Hydroxyurea (Hydroxycarbamid) behandelt. Nur noch selten kommen Busulfan oder Radiophosphor (^{32}P) zur Anwendung, da bei beiden Maßnahmen gehäuft Zweitneoplasien und/oder Übergänge in eine akute Leukämie (10–15%) auftreten.

Allgemeine Maßnahmen

Die Erfahrungen mit einer allogenen Knochenmarktransplantation als möglichem kurativen Therapieansatz sind gering; vor allem auch deshalb, weil die Indikation zur Transplantation mit ihren möglichen akuten Komplikationen gegenüber dem in der Regel langem Krankheitsverlauf der PV sehr sorgfältig abgewogen werden muß.
Problematisch ist der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern bei thromboembolischen Komplikationen: Ein eindeutiger Rückgang der vaskulären Ereignisse kann wahrscheinlich nicht erreicht werden, hingegen ist das Risiko signifikanter Blutungen deutlich erhöht. Bei hohen Thrombozytenzahlen sollte eher eine zytoreduktive Therapie mit Substanzen wie Hydroxyurea erfolgen. Allenfalls kann Acetylsalicylsäure (ASS) in einer Dosierung von etwa 100 mg/d gegeben werden.
Eine Splenektomie ist meist nicht indiziert.

Verlauf und Prognose

Die mittlere Überlebenszeit beträgt 9–12 Jahre und ist in fast der Hälfte der Patienten bestimmt durch thromboembolische Komplikationen, die teilweise ungewöhnlich wie in der Pfortader oder in den Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom) lokalisiert sind. Bis zu 10% der Patienten sterben an Blutungen, meist aus dem Magen-Darm-Trakt, bei bis zu 20% treten eine ausgeprägte Myelofibrose mit Panzytopenie und eine zunehmende Hepatosplenomegalie auf. In Abhängigkeit von der Therapie kommt es außerdem zum Übergang in eine akute Leukämie (1–15%) oder zu soliden Zweittumoren.

Besondere Hinweise

Die Aderlaßbehandlung hat einen erheblichen Eisenmangel zur Folge, der klinisch aber meist keine schweren Symptome verursacht. Von einer Eisensubstitution wird abgeraten, da die Zufuhr von Eisen die Erythropoese stimulieren und dadurch weitere bzw. häufigere Aderlässe notwendig machen kann. Der erhöhte Zellumsatz läßt außerdem den Harnsäurespiegel ansteigen, bis hin zur manifesten Gicht. Deshalb sollte rechtzeitig als Prophylaxe Allopurinol gegeben und auf reichliche Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

4.9.3 Essentielle Thrombozythämie

Norbert Niederle und Bernd Weidmann

Auf einen Blick

Synonyme: primäre Thrombozythämie
englisch: essential thrombocythemia
Abkürzung: ET

Bei der ET führt die Akkumulation pathologischer Thrombozyten (bis $>$ 2000000/μl) zu arteriellen und venösen Thrombosen und Embolien, zu Störungen der Mikrozirkulation (Nekrosen, Raynaud-Phänomen, zerebrovaskuläre Störungen) und zu teilweise schweren Hämorrhagien. Die Therapie ist symptomatisch, in Abhängigkeit vom Alter werden die Patienten medikamentös mit Interferon α, Hydroxycarbamid oder Anagrelide behandelt. Die Prognose ist mit einer mittleren Überlebenszeit von 9–15 Jahren relativ gut.
Sinnvollerweise werden reaktive und neoplastische Thrombozytenvermehrungen begrifflich getrennt und erstere als reaktive Thrombozytosen, letztere als Thrombozythämien bezeichnet.

Grundlagen

Epidemiologie

Die ET ist eine seltene Erkrankung und tritt in der Bevölkerung mit einer Inzidenz von etwa 0,1 : 100000/Jahr vorzugsweise bei Menschen im mittleren und höheren Lebensalter auf. Frauen sind etwas häufiger betroffen, wenn sich die Krankheit im jüngeren Lebensalter manifestiert. Die Erkrankung verläuft vergleichsweise gutartig, so daß eine relativ hohe Zahl unerkannter Fälle vermutet werden kann.

Pathophysiologie und Pathogenese

Auch bei der ET liegt eine klonale Transformation auf der Ebene der pluripotenten Stammzelle mit unterschiedlicher Beteiligung aller hämatopoetischen Zellinien vor. Im Krankheitsverlauf steht aber die Vermehrung pathologischer Megakaryozyten und Thrombozyten im Vordergrund.
Der zugrundeliegende Defekt auf genetischer Ebene ist auch bei der ET nicht bekannt. Zwar konnten strukturelle und funktionelle Thrombozytenanomalien wie

- quantitative Veränderungen von Membranrezeptoren
- qualitative Veränderungen von Membran-Glykoproteinen und -Phospholipiden
- konsekutiv veränderte Bindungseigenschaften, z.B. an Fibrinogen
- verändertes Aggregationsverhalten wie die fehlende physiologische Aggregationsantwort auf Stimulationen mit Adrenalin oder Kollagen

nachgewiesen werden, ohne allerdings spezifisch für die ET zu sein. Dasselbe gilt für eine überschießende Thromboxan-A_2-Produktion, die für die häufig vorkommenden Störungen der Mikrozirkulation mitverantwortlich zu sein scheint, ebenso wie ein erworbener von-Willebrand-Faktor-Mangel für die hämorrhagischen Komplikationen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die klinische Symptomatik ist charakterisiert durch thromboembolische Komplikationen und mikrovaskuläre Ereignisse sowie Blutungen auf Grund pathologischer Thrombozytenfunktionen. Der Übergang in eine akute Leukämie ist seltener als bei den anderen MPE.

Symptomatik

Die ET wird oft zufällig bei Blutbildkontrollen entdeckt, ansonsten führen Blutungen oder thromboembolisch Ereignisse bzw. mikrovaskuläre Symptome zum Arzt.
Im einzelnen finden sich

- arterielle und venöse Thrombosen und Embolien, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Apoplex, transitorisch-ischämische Attacken, Mesenterialvenenthrombosen, peripher-arterielle Thrombosen)
- Störungen der Mikrozirkulation mit Akrozyanose, Raynaud-Phänomen, Erythromelalgie, Nekrosen, Sehstörungen, Schwindel
- Hämorrhagien, meist Epistaxis oder Zahnfleischblutungen, aber auch schwere gastrointestinale und zerebrale Blutungen (intraartikuläre Blutungen und Petechien sind selten)
- eine Splenomegalie ist nicht regelmäßig nachweisbar und meist nur gering ausgeprägt

Da diese Symptome bei älteren Patienten oft als Ausdruck einer altersbedingten Gefäßsklerose gewertet werden, führt erst die Blutuntersuchung zum Verdacht auf eine myeloproliferative Erkrankung.

Diagnostisches Vorgehen

Leitbefund ist die Thrombozytenvermehrung, weshalb die Erkrankung unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten in erster Linie von reaktiven bzw. nicht-neoplastischen Thrombozytosen und in zweiter Linie von Thrombozythämien bei anderen myeloproliferativen Erkrankungen (vor allem CML) abgegrenzt werden muß. Gesichert wird die Diagnose nach den von der Polycythemia-vera-Study-Group erarbeiteten Kriterien (s. Tab. 4.32).

Tab. 4.32 **Essentielle Thrombozythämie – Diagnostische Kriterien (Polycythemia-vera-Study-Group)**

- Thrombozyten > 600 000/µl
- Hb ≤ 13 g/dl oder normale Erythrozytenmasse (Männer < 36 ml/kg, Frauen < 32 ml/kg)
- färbbares Markeisen oder negativer Eisenversuch (< 1 g/dl Hämoglobinanhebung nach 4wöchentlicher Eisentherapie)
- kein Philadelphia-Chromosom
- keine Kollagenfibrose des Knochenmarks
- keine Fibrose in < ⅓ des Biopsieareals
- keine leukoerythroblastische Reaktion
- Fehlen einer ausgeprägten Splenomegalie
- kein bekannter Grund für eine reaktive Thrombozytose

Laboruntersuchungen

Typische Befunde

- Thrombozythämie (meist > 1 000 000/µl), Anisozytose der Thrombozyten, Aggregate, Makrothrombozyten, Megakaryozytenfragmente
- fakultativ Leukozytose (selten > 20 000/µl), geringe Linksverschiebung
- normale Erythrozytenzahl, normales Hb
- normaler oder erhöhter ALP-Index
- Störungen der Thrombozytenfunktionen (z.B. im Thrombelastogramm)

Im Knochenmark Hyperplasie vor allem der Megakaryopoese, in unterschiedlichem Ausmaß auch der Granulo- und/ oder Erythropoese, überwiegend normale Ausreifung der Megakaryozyten, jedoch gelegentlich Reifungsstörungen und Nestbildung (s. Abb. 4.31), manchmal Faservermehrung.

Weitere diagnostisch wertvolle Hinweise

Bei sehr hohen Thrombozytenzahlen kann die Zählung mit elektronischen Zählgeräten falsch niedrige oder stark schwankende Werte ergeben.

Basisuntersuchungen zur Differentialdiagnose

Chronisch-entzündliche Erkrankungen lassen sich durch Bestimmungen von CRP und Elektrophorese relativ sicher ausschließen, allerdings können diese Parameter auch bei akuten vaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkten oder arteriellen Embolien erhöht sein. Zuweilen ist die zugrundeliegende entzündliche Erkrankung klinisch kaum faßbar, wie

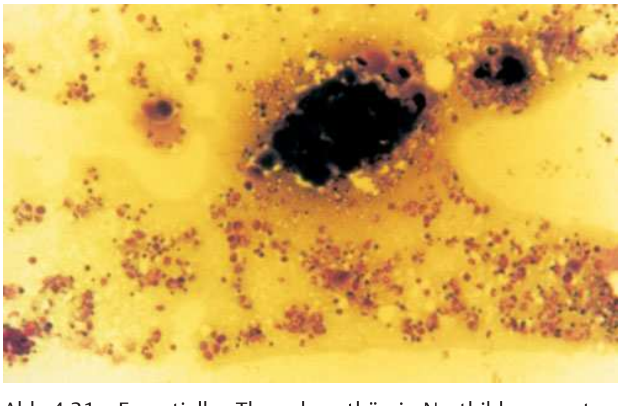


Abb. 4.31 Essentielle Thrombozythämie-Nestbildung unterschiedlich reifer Megakaryozyten im Knochenmarkausstrich

beispielsweise eine Endokarditis lenta (Echokardiographie) oder chronische Entzündungen im Zahnwurzelbereich.
Tumorerkrankungen sollten durch bildgebende Untersuchungen von Thorax, Abdomen und Becken, urologische bzw. gynäkologische Untersuchung und Endoskopien des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts ausgeschlossen werden.
Ein Eisenmangel zeigt sich in mikrozytären Veränderungen und ist durch die Bestimmung von Eisen und Ferritin sowie durch die Eisenfärbung des Knochenmarks leicht zu erfassen.

Differentialdiagnose Thrombozytose

- myeloproliferative Erkrankungen
- maligne Tumoren und Systemerkrankungen
- Asplenie (auch funktionell)
- bakterielle und nicht-bakterielle Entzündungen
- schwerer Eisenmangel
- regenerativ nach schweren Blutungen, Zytostatikatherapie, hämolytischen Krisen, Operationen, Verletzungen

Schwieriger als der Ausschluß einer reaktiven Thrombozytose kann die Abgrenzung gegenüber neoplastischen Thrombozythämien im Rahmen anderer MPE sein. Besonders bei der CML, aber auch bei der PV und IM werden initial teilweise hohe Thrombozytenzahlen gefunden. Zum Ausschluß einer CML sollte immer eine zytogenetische Untersuchung (Ph^1-Chromosom) und/oder eine molekulargenetische Untersuchung (bcr/abl-Rearrangement) erfolgen. Meist liegen bei der CML auch deutlichere Allgemeinsymptome und eigentlich immer eine ausgeprägte Leukozytose mit Linksverschiebung vor, der ALP-Index ist meist vermindert. Die PV dagegen kann oft nur durch den Verlauf ausgeschlossen werden, wenn sich keine Polyglobulie entwickelt. Bei der IM entwickelt sich im Verlauf eine Panzytopenie und die typische ausgeprägte Splenomegalie sowie das leukoerythroblastäre Blutbild.

Therapie

Der Behandlungsansatz ist palliativ. Obwohl die Komplikationsrate nicht streng mit der Höhe der Thrombozytenzahlen korreliert, stellt nach überwiegender Meinung ein Anstieg $>1\,500\,000/\mu l$ die Indikation zu einer zytoreduktiven Therapie mit HU oder IFN dar, da bei Überschreiten dieser Werte die Komplikationen deutlich ansteigen. Asymptomatische Patienten mit niedrigeren Thrombozytenzahlen werden nach derzeitiger Auffassung nicht behandelt.
Indikationen zur zytoreduktiven medikamentösen Therapie mit HU und IFN sind

- Thrombozytenzahlen $>1\,500\,000/\mu l$
- thromboembolische Komplikationen
- Blutungen
- mikrovaskuläre Symptome wie Akrozyanose, Erythromelalgie
- zentrale Symptome wie Schwindel, Sehstörungen
- symptomatische Splenomegalie

Allgemeine Maßnahmen

Lebensbedrohliche Blutungen, schwere thromboembolische Ereignisse und sehr hohe Thrombozytenzahlen sind Indikationen zur Thrombapherese.
Mikrovaskuläre Symptome bei nur gering erhöhten Thrombozytenzahlen werden mit ASS behandelt; Kontraindikationen sind vorangegangene Hämorrhagien.
Allgemein sollte der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern sehr zurückhaltend erfolgen, da sie die Neigung zu schweren Blutungen verstärken. Bei hohen Thrombozytenzahlen ($>$ ca. $1\,500\,000/\mu l$) muß immer zytoreduktiv behandelt werden.
Hinweis
Aggregationshemmer sollten nur bei Risikofaktoren (z. B. arteriosklerotischen Begleiterkrankungen) verordnet werden. Das Thromboserisiko kann zusätzlich durch körperliche Bewegung, richtige Lagerung der Extremitäten, Gewichtsabnahme und Nikotinverzicht reduziert werden.

Medikamentöse Behandlung

Interferon α wirkt antiproliferativ auf die Megakaryozytopoese und senkt bei jüngeren Patienten (<60 Jahren) zu mehr als 80% zuverlässig die Thrombozyten innerhalb weniger Wochen auf die gewünschten Zielwerte von 400000–450000/μl. Anschließend ist eine Erhaltungstherapie notwendig. Alternativ wird, besonders bei älteren Patienten wegen der besseren Verträglichkeit, Hydroxycarbamid eingesetzt.
Die Behandlung mit Busulfan oder ^{32}P ist wegen des leukämogenen Potentials weitgehend verlassen worden. Mit Anagrelide steht inzwischen ein weiteres wirksames Therapeutikum zur Verfügung.
Hinweis
Bei reaktiven Thrombozytosen ist eine zytoreduktive Therapie kontraindiziert, da kaum ein erhöhtes Risiko für thromboembolische oder hämorrhagische Komplikationen besteht.

Verlauf und Prognose

Der Verlauf der Erkrankung ist relativ gutartig, Komplikationen wie Blutungen und Thromboembolien bestimmen überwiegend die Prognose. Der Übergang in eine akute Leukämie ist selten, Ausnahme: Therapie mit Alkylantien oder ^{32}P. Mit einer mittleren Überlebenszeit von 9–15 Jahren hat die ET die beste Prognose aller MPE. Inwieweit die Prognose durch die Therapie mit Interferonen verbessert werden kann, bleibt abzuwarten.

4.9.4 Idiopathische Myelofibrose

Norbert Niederle und Bernd Weidmann

Auf einen Blick

Synonyme: (Osteo)myelosklerose, Osteomyelofi brose, Myelosklerose mit myeloider Metaplasie
englisch: (primary) idiopathic myelofibrosis, agnogenic myeloid metaplasia
Abkürzung: IM

Bei der IM besteht eine ausgeprägte Markfibrose mit Panzytopenie bei gleichzeitiger extramedullärer Blutbildung, überwiegend in Milz und Leber. Vorherrschend sind Splenomegalie, Anämie und Thrombozytopenie. Die Behandlung ist symptomatisch und besteht in der Substitution von Blutzellen, unter Umständen auch in einer Splenektomie; die Prognose ist mit einer mittleren Überlebenszeit von 5 Jahren eher ungünstig.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Erkrankung tritt vorzugsweise im mittleren und höheren Lebensalter auf, Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Die Inzidenz liegt bei 0,4–0,6 : 100000/Jahr, wobei die Diagnose auf Grund zunehmender Routineuntersuchungen heute eher häufiger gestellt wird. In Zusammenhang mit radioaktiver Bestrahlung, z. B. bei Atombombenopfern, wurde ein häufigeres Vorkommen beobachtet.

Pathophysiologie und Pathogenese

Nachdem die IM über lange Zeit als reaktive Erkrankung angesehen wurde, konnte mittlerweile die klonale Transformation der Hämatopoese und damit die Zugehörigkeit zu den myeloproliferativen Erkrankungen gesichert werden.
Die
- Ausbildung einer extramedullären Blutbildung (myeloische Metaplasie), bevorzugt in den Organen der embryonalen Blutbildung (Milz und Leber), aber auch in Gastrointestinaltrakt, Lunge, Pleura und Lymphknoten, sowie eine
- fortschreitende Fibrosierung des Knochenmarks

dominieren das Krankheitsbild. Die extramedulläre Blutbildung ist mehr ein Ausdruck für die maligne Proliferation und weniger ein Ausgleich für die abnehmende Hämatopoese im Knochenmark. Sie führt zu einer meist erheblichen Hepatosplenomegalie mit Ausschwemmung unreifer roter und weißer Vorstufen (leuko-erythroblastisches Blutbild).
Die Fibrose des Markraums ist ein sekundäres Ereignis, das pathogenetisch nicht völlig geklärt ist, da die Fibroblasten sich nicht von der malignen Zellpopulation ableiten. Am ehesten dürfte eine Aktivierung der Fibroblasten durch megakaryozytäre Wachstumsfaktoren, z. B. PDGF (platelet derived growth factor), vorliegen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Komplikationen der zunehmenden Hepato- und vor allem Splenomegalie sowie die Komplikationen der progredienten Knochenmarkinsuffizienz wie Panzytopenie, ineffektive extramedulläre Blutbildung und Hypersplenismus bestimmen das klinische Bild.

Symptomatik

Die Symptomatik der IM ist eher unspezifisch, meist führen allgemeine Schwäche, Leistungsminderung, rezidivierende Fieberschübe oder abdominelle Beschwerden zum Arzt.
Der Beginn der Erkrankung ist meist schleichend, das Frühstadium prägen Polyglobulie oder Thrombozytose. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist bei > 90 % der Patienten eine ausgeprägte Splenomegalie tastbar, die mit subjektiven Beschwerden wie Völlefühl und Appetitlosigkeit, aber auch mit Ösophagus- und Fundusvarizen, portaler Hypertension und schmerzhaften Milzinfarkten einhergehen kann. Die Sklerosierung des Knochenmarks ist im fortgeschrittenen Krankheitsstadium röntgenologisch an einer Verdickung der Kortikalis und einer wabig aufgehellten Spongiosastruktur zu erkennen.

Diagnostisches Vorgehen

Differentialdiagnostisch muß die idiopathische Myelofibrose von den übrigen MPE (besonders CML) und von sekundären Myelofibrosen im Rahmen anderer maligner und nichtmaligner Erkrankungen abgegrenzt werden (s. Differentialdiagnose). Diagnostisch wegweisend ist die Konstellation
- leukoerythroblastisches Blutbild mit Ausschwemmung unreifer weißer und roter Vorstufen ins Blut (s. Abb. 4.32)
- oft nur mäßig erhöhte Leukozytenzahlen (≤ 20000/μl), später Leukozytopenie
- anfangs normale oder leicht erhöhte Werte für Erythrozyten und Hb, später Anämie, Anisozytose und Poikilozytose mit Tränentropfenformen
- anfangs oft Thrombozytose, später Thrombozytopenie
- Splenomegalie
- zytogenetische Aberrationen (z. B. Deletionen der Chromosomen 13, 20)
- Knochenmarkfibrose (zunächst oft Panhyperplasie, vor allem mit Vermehrung von teils in Haufen liegenden Megakaryozyten, im Verlauf peritrabekuläre Adipozytose, Verlagerung der Hyperplasie in zentrale Markbereiche sowie Anomalien der Gefäßversorgung mit ausgeprägter Faservermehrung)

Zur Sicherung der Diagnose ist eine repräsentative Knochenmarkbiopsie (z. B. mit der Jamshidi-Nadel) erforderlich; charakteristisch ist die Punctio sicca beim Versuch der Knochenmarkaspiration.
Bei den Laboruntersuchungen kann der ALP-Index normal oder erhöht, der Vitamin-B_{12}-Spiegel normal oder leicht er-

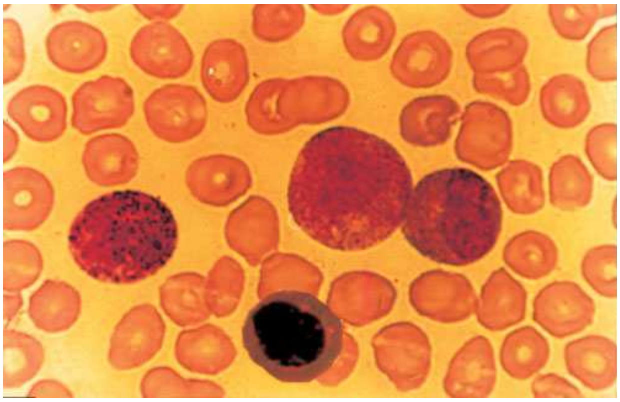


Abb. 4.32 Idiopathische Myelofibrose – Blutausstrich.
von links: basophiler, neutrophiler, eosinophiler Granulozyt, darunter Normoblast (Färbung nach Pappenheim)

niedrigt sein. Ursachen der Anämie und Thrombozytopenie sind nicht nur die Verminderung der normalen Hämatopoese, sondern auch der im Krankheitsverlauf zunehmende Hypersplenismus. Die Erythrozyten- und Thrombozyten-Überlebenszeit ist verkürzt, es finden sich wenigstens diskrete Hämolysezeichen mit Haptoglobinverminderung und eine LDH-Erhöhung, letztere aber auch als Zeichen des vermehrten Zellumsatzes.

Differentialdiagnostische Abgrenzung

Bei etwa 10% der Patienten mit IM liegt im Frühstadium eine signifikante Thrombozytose vor, so daß thrombotische und hämorrhagische Komplikationen wie bei der ET auftreten können. Bei der IM ist die Splenomegalie meist ausgeprägter, im Blutbild finden sich unreife rote und weiße Vorstufen und Anomalien der Erythrozyten. Eine initiale Polyglobulie macht die Abgrenzung von einer PV schwierig, bei deutlicher Leukozytose muß eine CML erwogen werden (Ph-Chromosom, bcr/abl-Rearrangement, niedrige ALP). Zuweilen ist die Diagnose aber nur aus dem klinischen Verlauf zu stellen.
Alle MPE können, vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, mit einer deutlichen Markfibrose einhergehen. Hieraus ergibt sich aber nur gelegentlich differentialdiagnostisch ein Problem, da die Grundkrankheit meist seit längerem bekannt ist. Ähnlich verhält es sich bei anderen malignen und nicht-malignen Erkrankungen, die mit einer sekundären Myelofibrose einhergehen; hier sind im allgemeinen die Zeichen der extramedullären Blutbildung und die Ausschwemmung unreifer hämatopoetischer Zellen ins periphere Blut viel weniger ausgeprägt.

Differentialdiagnose Idiopathische Myelofibrose

(Differentialdiagnose CML, PV, ET siehe Tabelle 4.29)

maligne Erkrankungen
- chronische myeloische Leukämie
- Polycythaemia rubra vera
- essentielle Thrombozythämie
- akute Leukämien
- Lymphome, vor allem von niedrigem Malignitätsgrad (z. B. Haarzell-Leukämie)
- Knochenmarkkarzinose

toxisch
- Strahlentherapie, Benzolexposition, Fluoride

Knochenerkrankungen
- Marmorknochenkrankheit, Morbus Paget

chronische Entzündungen
- Tuberkulose, chronische Polyarthritis

Therapie

Eine kurative Behandlung gibt es zur Zeit nicht; Patienten ohne Symptome sollten nicht behandelt werden.
Indikationen zu Therapie wären
- Verschlechterung des Allgemeinzustandes
- Anämie mit Hb < 8 g/dl
- Thrombozytose mit Thrombembolierisiko
- Thrombozytopenie mit Blutungen

Allgemeine Maßnahmen

Im panzytopenischen Stadium ist meist eine Substitution von Erythrozyten und seltener auch Thrombozyten erforderlich. Wegen der Immunisierung mit immer kürzeren Überlebenszeiten der transfundierten Zellen sollten Thrombozyten mit großer Zurückhaltung gegeben werden, wenn möglich als Einzelspenderpräparationen, evtl. sogar von HLA-kompatiblen Spendern, in jedem Fall unter Verwendung spezieller Leukozytenfilter. Beim Fehlen relevanter Blutungen können durchaus Thrombozytenwerte von 10000/μl toleriert werden.
Die Wirksamkeit hämatopoetischer Wachstumsfaktoren ist nicht belegt, bei niedrigem Erythropoetinspiegel kann eine Substitution versucht werden.
Allogene Knochenmarktransplantationen wurden bisher nur in Einzelfällen durchgeführt.

Medikamentöse Behandlung

Im hyperproliferativen Frühstadium, besonders bei deutlicher Thrombozytose und entsprechenden Komplikationen, kann eine zytoreduktive Therapie mit Interferon α oder Hydroxycarbamid sinnvoll sein. Im panzytopenischen Stadium lassen sich manchmal die hämatologischen Parameter durch Androgene wie Metenolon zumindest passager bessern.

Splenektomie

Bei ausgeprägter Splenomegalie mit mechanischen und hämodynamischen Komplikationen sowie bei wechselnd stark ausgeprägtem Hypersplenie-Syndrom sind Milzbestrahlung oder zytostatische Therapie, wenn überhaupt, meist nur passager wirksam. In diesen Situationen kann, nach Abwägung des relativ hohen Operationsrisikos, eine Splenektomie durchgeführt werden, nicht ohne vorher den Erythrozyten- und ggf. auch Thrombozytenabbau in der Milz und den Umfang der Resthämatopoese in Knochenmark und Leber isotopendiagnostisch abzuschätzen. Postoperativ kann im Verlauf von Jahren eine Hepatomegalie auftreten, die ihrerseits Beschwerden machen und therapeutische Maßnahmen nach sich ziehen kann.

Verlauf und Prognose

Die Prognose der IM ist infaust mit einer mittleren Überlebenszeit von bis zu sieben Jahren, abhängig vom untersuchten Patientengut. Prognostisch günstig sind fehlende Allgemeinsymptome und Blutungen, Hb > 10 g/dl und jüngeres Alter. Die häufigsten Todesursachen sind Blutungen oder In-

fekte, 20% der Erkrankungen gehen in einen terminalen Blastenschub über.

Hinweis
Als maligne oder akute Osteomyelofibrose wird die akute Form der IM bezeichnet, die mit einer raschen Ausbildung einer Markfibrose und Panzytopenie ohne oder mit nur geringer Hepatosplenomegalie einhergeht und unbehandelt eine sehr schlechte Prognose aufweist. Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich am ehesten um eine Form der akuten Megakaryoblasten-Leukämie.

SERVICE Myeloproliferative Erkrankungen

Literatur CML

Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, Appelbaum F, Chauncey TR, Clift RA, Petersdorf EW, Radich J, Sanders JE, Storb RF, Sullivan KM, Anasetti C: Bone marrow transplants from unrelate donors for patients with chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 338 (1998) 962–968
Ergebnisse nach Fremdspendertransplantation von 196 Patienten.

Hehlmann R: Chronic myelogenous leukemia: Does interferon-α prolong life? Leukemia 10 (1996) 193–196
Kritischer Review zur Bedeutung von Interferon im Vergleich mit anderen Therapien bei CML.

Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J et al.: Randomized comparison of interferon-α with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. Blood 84 (1994) 4064–4077
Originaldaten zum randomisierten Vergleich von Interferon α mit konventioneller Therapie.

Hochhaus A, Hehlmann R: Chronische myeloproliferative Erkrankungen. In: Ostendorf PC, Seeber S (Hrsg): Hämatologie Onkologie, Urban & Schwarzenberg, München 1997, 265–283
Vertiefende Übersicht.

Hochhaus A, Lin F, Reiter A, Skladny H, van Rhee F, Shepherd PCA, Allan NC, Hehlmann R, Goldman JM, Cross NCP: Variable numbers of BCR-ABL transcripts persist in CML patients who achieve complete cytogenetic remission with interferon-α. Brit J Hematol 91 (1995) 126–131
Molekulare Verlaufsuntersuchung von IFN-behandelten CML-Patienten in kompletter zytogenetischer Remission, die aufzeigt, daß IFN die CML wahrscheinlich nicht heilt.

Mc Glave PB, De Fabritiis P, Deisseroth A, Goldman J, Barnett M, Reiffers J, Simonsson B, Carella A, Aeppli D: Autologous transplants for chronic myelogenous leukaemia: Results from eight transplant groups. Lancet 343 (1994) 1486–1488
Langzeitergebnisse nach autologer KMT, aktueller Stand dieses neuen Therapieansatzes bei CML.

Melo JV: The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Leukemia 10 (1996) 751–756
Übersicht über die Molekularbiologie bei CML.

The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia: Interferon α-2 a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 330 (1994) 820–825
Originaldaten zum randomisierten Vergleichs von Interferon α mit konventioneller Therapie; die teilweise unterschiedlichen Resultate zur deutschen Studiengruppe zeigen die Bedeutung unterschiedlicher Patientenpopulationen und Therapieintensitäten für die Überlebenszeiten.

Literatur PV, ET, IM

Aulitzky WE, Griesshammer M, Heimpel H, Huhn D: Chronische myeloproliferative Erkrankungen. Neue Erkenntnisse über altbekannte Krankheiten. Dtsch med Wochenschr 121 (1996) 600–604

Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, Barbui T: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med 332 (1995) 1132–1136

Dickstein JI, Vardiman JW: Issues in the pathology and diagnosis of the chronic myeloproliferative disorders and the myelodysplastic syndromes. Am J Clin Path 99 (1993) 513–525

Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U, Höche D, Queißer W, Jahn-Eder M, Burkhardt R, Reiter A, Ansari H, Hehlmann R: Should a platelet limit of 600x10^9/l be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythemia? An analysis of the natural course including early stages. Brit J Haematol 100 (1998) 15–23
Analyse der Therapiebedürftigkeit der früheren ET.

Reilly JT: Pathogenesis of idiopathic myelofibrosis. Present status and future directions. Brit J Hematol 88 (1994) 1–8

Sacchi S, Leoni P, Liberati M, Riccardi A, Tabilio A, Tartoni P, Messora C, Vecchi A, Bensi L, Rupoli S, Ucci G, Falzetti F, Grignani F, Martelli MF: A prospective comparison between treatment with phlebotomy alone and with interferon-α in patients with polycythemia vera. Ann Hematol 68 (1994) 247–250

Van Genderen PJJ, Michiels JJ: Primary thrombocythemia: Diagnosis, clinical manifestations and management. Ann Hematol 67 (1993) 57–62

Weidmann B, Niederle N: Ergebnis der Interferontherapie bei myeloproliferativen Syndromen. In: Niederle N, Bergmann L, Ganser A (Hrsg): Zytokine. Präklinik und Klinik. Fischer, Stuttgart (1996) 70–95

Zankovich R, Thiele J, Moedder B, Steinberg T, Simon KG, Fischer R, Diehl V: Die sogenannte primäre (idiopathische) Osteomyelofibrose/-sklerose im Rahmen chronischer myeloproliferativer Erkrankungen. Med Klinik 83 (1988) 617–636

Keywords

agnogenic myeloid metaplasia, chronic myeloid leukemia, essential thrombocythemia, myelogenous leukemia, polycythaemia vera, (primary) idiopathic myelofibrosis

Ansprechpartner

Frau Dr. U. Berger, PD Dr. A. Hochhaus, Frau Dr. E. Lengfelder, Frau PD Dr. A. Weiss, Prof. Dr. R. Hehlmann, Studienzentrale der deutschen CML-Studiengruppe, Mannheim, III. Medizinische Klinik Tel: 0621/3834115, Fax: 0621/3834201

Patientenliteratur

Begemann M, Begemann-Deppe M: Leben mit Leukämie. Ratgeber für Patienten und Angehörige. Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-269-1

4.10 Non-Hodgkin-Lymphome

Peter Meusers und Günter Brittinger

Auf einen Blick

englisch: Non Hodgkin's lymphomas
Abkürzung: NHL

Unter dem Begriff Non-Hodgkin-Lymphome werden die malignen Lymphome zusammengefaßt, die sich vom Morbus Hodgkin abgrenzen lassen. Die NHL bleiben zumeist kürzer lokoregional begrenzt und neigen zum überwiegend diskontinuierlichen Fortschreiten im lymphatischen System mit starker Tendenz zur Generalisation in extralymphatische Organe, so daß beispielsweise der Gastrointestinaltrakt, die Leber, das Knochenmark und das periphere Blut viel häufiger als beim Morbus Hodgkin betroffen sind. Mit zunehmender Krankheitsausbreitung verschlechtert sich die Prognose aller Lymphome, so daß die für den M. Hodgkin weltweit anerkannte Stadieneinteilung (Ann-Arbor-Klassifikation) auch bei den meisten NHL Anwendung finden kann. Wenig erfolgreich blieben die Versuche, eine international akzeptierte histopathologische Klassifikation zu entwickeln. In Europa hat sich die von Lennert und Mitarbeitern in den 70er Jahren konzipierte und 1988 aktualisierte Kiel-Klassifikation weitgehend durchgesetzt (s. Tab. 4.33 und Plus 4.25). Die 1994 publizierte revidierte europäisch-amerikanische Klassifikation lymphatischer Neoplasien (R.E.A.L.-Klassifikation) ist als neuerlicher Versuch der Formulierung einer NHL-Einteilung zu betrachten. Sie berücksichtigt bei der Definition der Lymphom-Entitäten wie die Kiel-Klassifikation morphologische, immunologische und darüber hinaus molekularbiologische Kriterien (s. Tab. 4.34). Kiel- und R.E.A.L.-Klassifikation bilden deshalb im Folgenden die Grundlage zur Beschreibung der NHL.

- die Kiel-Klassifikation untergliedert die NHL nach zyto- und histomorphologischen Kriterien in niedrigmaligne kleinzellige (zytische) und hochmaligne großzellige (blastische) NHL
- NHL manifestieren sich überwiegend (3/4 aller Fälle) im lymphatischen System und zu 1/4 primär extranodal
- die Diagnosestellung erfolgt zyto- und histomorphologisch im Lymphomgewebe und wird bei Bedarf um immunologische, zytogenetische und molekularbiologische Untersuchungen ergänzt
- die Ausbreitungsdiagnostik umfaßt neben der Anamnese die körperliche Untersuchung sowie klinisch-chemische, radiologische und bei Bedarf kernspintomographische, endoskopische und bioptische Untersuchungen
- niedrigmaligne kleinzellige (zytische) NHL haben meist einen relativ günstigen (mehrjährigen) Spontanverlauf und sind im fortgeschrittenen Stadium mit einer konventionellen zytostatischen Chemotherapie unheilbar
- hochmaligne großzellige (blastische) NHL führen ohne Behandlung innerhalb von Wochen oder Monaten zum Tod, sind aber im fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit konventioneller Chemotherapie zumindest bei einem Teil der Patienten heilbar
- die Strahlentherapie hat bei lokalisierten Krankheitsmanifestationen (Ausnahmen: lymphoblastische und Burkitt-Lymphome) ein kuratives Potential
- die konventionelle zytostatische Chemotherapie wird bei niedrigmalignen NHL wenig aggressiv, symptomkontrollierend, also palliativ und bei hochmalignen NHL als intensive Kombinationsbehandlung mit dem Ziel der Heilung eingesetzt
- Interferon α führt bei der Haarzell-Leukämie zur Lebens- und bei bestimmten niedrigmalignen Lymphomen, z. B. den CB-CC, evtl. Mantelzell- und peripheren T-Zell- einschließlich der kutanen und angioimmunoblastischen Lymphome, zur Remissionsverlängerung

Zu den experimentellen therapeutischen Maßnahmen, die zur Zeit in Studien auf ihre Wirksamkeit hin überprüft werden, zählen

- Hochdosis-Chemotherapie mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung mit anschließender Transplantation autologer, unter Umständen auch allogener Knochenmark- oder Blutstammzellen
- Therapie mit verschiedenen monoklonalen Antikörpern, Zytokinen, Modifikatoren der Zytostatikaresistenz (response modifier), Zytoprotektiva sowie Antisense-Oligonukleotiden

Zugang zu Non-Hodgkin-Lymphomen

Grundlagen

Epidemiologie

NHL sind bei weltweit steigender Tendenz mit ca. 7,5 % an der Gesamtzahl maligner Erkrankungen beteiligt. In den USA stieg, unabhängig von der zunehmenden Alterserwartung, die jährliche Inzidenz/100 000 Einwohner von 8,5 seit 1973 um über 50 % auf 13,7 im Jahr 1987 an. Als ursächliche Faktoren für diese Entwicklung werden neben der zunehmenden Sicherheit bei der Identifikation von NHL die Immunsuppression bei erworbenem Immundefektsyndrom (AIDS) sowie nach Organtransplantationen und die Exposition gegen-

PLUS

4.25 Klassifikation der NHL

Kiel- und R.E.A.L.-Klassifikation

Eine international akzeptierte histopathologische Klassifikation der NHL existiert noch nicht. In Europa hat sich die von Lennert und Mitarbeitern entwickelte Kiel-Klassifikation in ihrer 1988 aktualisierten Form durchgesetzt (s. Tab. 4.33).
Wegen zahlreicher prinzipieller Abweichungen der histopathologischen Einteilung der NHL von der Kiel-Klassifikation waren die Ergebnisse klinischer und experimenteller Studien diesseits und jenseits des Atlantiks auch nach Ablösung der Rappaport-Klassifikation durch die „Working Formulation" auf dem amerikanischen Kontinent nicht vergleichbar. Die „International Lymphoma Study Group" (ILSG) hat deshalb neuerdings den Versuch gemacht, mit der von ihr formulierten R.E.A.L.-Klassifikation ein international akzeptables Schema vorzuschlagen. In ihren Grundprinzipien folgt diese Einteilung der Kiel-Klassifikation (s. Tab. 4.34), wobei neben den NHL auch die Hodgkin-Lymphome einbezogen werden. Die Zuordnung der NHL zu bestimmten Reifungsformen der B- und T-Zell-Reihe steht nicht im Vordergrund, jedoch die Berücksichtigung der zweiwelligen Differenzierung der lymphatischen Zellen, so daß „Vorläufer"- und „periphere" B- und T-Zell-Lymphome ein wesentliches Einteilungskriterium darstellen.
Wie in der Kiel-Klassifikation ist es das Ziel, mit Hilfe zyto- bzw. histomorphologischer, immunologischer und molekulargenetischer Parameter Krankheits-Entitäten herauszuarbeiten, die nach biologischen Kriterien definiert sind. Unter Berücksichtigung aller bisher innerhalb der verschiedenen Einteilungsschemata charakterisierten NHL werden die Lymphome in eindeutig etablierte und provisorisch klassifizierte Entitäten unterteilt. Im Gegensatz zur Kiel-Klassifikation werden CB, IB und großzellig anaplastische NHL vom B-Zell-Typ als diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom aufgeführt. Auch die klein-, mittelgroß- und großzelligen pleomorphen peripheren T-Zell-Lymphome, das T-Zonen-Lymphom, das lymphoepitheloide (Lennert-Lymphom) und das T-IB-NHL werden in der R.E.A.L.-Klassifikation unter dem Sammelbegriff „periphere T-Zell-Lymphome" unspezifiziert zusammengefaßt. Extranodale NHL, z. B. das MALT- und das intestinale T-Zell-Lymphom, werden besonders aufgeführt. Bei den Keimzentrumslymphomen (CB-CC Lymphom der Kiel-Klassifikation) werden unterschiedliche Malignitätsgrade (Grad I, II, III) vorgeschlagen.
Zur Förderung der klinischen Akzeptanz der R.E.A.L.-Klassifikation hat die ILSG 1996 ihre ablehnende Haltung gegenüber einer Gruppierung der NHL nach klinisch-prognostischen Kriterien aufgegeben. Entsprechend dem Spontanverlauf unbehandelter Patienten wird eine prognostische Dreiteilung vorgeschlagen. Ein von klinisch tätigen Autoren formulierter Vorschlag berücksichtigt außerdem klinisch-therapeutische Kriterien:

- langsam proliferierende (indolente) NHL mit mehrjährigem (Spontan-) Verlauf
- aggressive hochmaligne NHL mit mehrmonatigem (Spontan-) Verlauf
- sehr aggressive, höchstmaligne NHL mit mehrwöchigem (Spontan-) Verlauf

4.26 Risikofaktoren

Zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko führen

- angeborene Immundefekte des T- und B-Zell-Systems wie die Ataxia teleangiectatica, das Wiskott-Aldrich-, Klinefelter-, Chediak-Higashi-Syndrom, schwere kombinierte Immundefekte einschließlich des schweizerischen Typs der Agammaglobulinämie (an das X-Chromosom gekoppelter schwerer kombinierter Immundefekt)
- erworbene Immunschwäche wie Immunsuppression nach Organtransplantation, erworbenes Immundefektsyndrom, Hashimoto-Thyreoiditis, Castleman-Erkrankung, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Morbus Hodgkin
- virale Infektionen durch onkogene Viren wie EBV, HTLV-I, HIV
- bakterielle gastrointestinale Infektionen wie chronische Helicobacter-pylori-Infektion (MALT-Lymphom des Magens) oder chronisch-unspezifische bakterielle Darminfektion (Dünndarmlymphom)
- Exposition gegenüber chemischen Noxen wie Zytostatika, Hydantoinkörper, Phenoxysäuren, Chlorphenole, Benzol, Dioxine, Asbest
- ionisierende Strahlen

außerdem molekularbiologische und zytogenetische Alterationen wie

- Translokation t(14;18) (q32;q21) bei 80–90 % der niedrigmalignen follikulären (CB-CC) NHL und 20–30 % der hochmalignen follikulären NHL, wobei die Überexpression des bcl-2-Gens den apoptotischen Zelltod verhindert
- Translokation t(11;14) (q13;q32), typisch für das Mantelzell-Lymphom mit Überexpression eines als CCND1 (bcl-1/PRAD1) bezeichneten Onkogens, das durch Zellzyklusbeschleunigung das Wachstumsverhalten des Lymphoms beeinflußt
- Translokation des c-myc-Proto-Onkogens auf Chromosom 8 bei nahezu allen Burkitt-Lymphomen mit erheblicher Auswirkung auf das Proliferations- und Wachstumsverhalten der neoplastischen Zellen

über Pflanzenschutzmitteln oder Haarfarbstoffen diskutiert. Zu 70–75 % lassen sich NHL den niedrigmalignen und zu 25–30 % den hochmalignen Lymphomen zuordnen. Etwa ⅔ der Erkrankungen entwickeln sich zwischen dem 50.–80. Lebensjahr, Kinder bis 16 Jahre erkranken mit Ausnahme einzelner CB und IB NHL nahezu ausschließlich an lymphoblastischen und Burkitt-Lymphomen.
Männer sind weltweit nahezu doppelt so häufig betroffen wie Frauen, der Anstieg der Inzidenz ist für beide gleich. Asiaten und die schwarze Bevölkerung erkranken im Vergleich zu Weißen deutlich seltener, rassenunabhängig bestehen inzidenzmäßig erhebliche regionale Unterschiede. Hochmaligne Lymphome und periphere T-Zell-Lymphome sind in Asien häufiger, follikuläre Lymphome dagegen seltener als in Europa und vor allem in den USA. Eine regionale Häufung zeigen das Burkitt-Lymphomin Zentralafrika, das immunproliferative Dünndarmlymphom (IPSID) im Mittleren Osten und im Mittelmeerraum und das akute T-Zell-Lymphom (akute T-Zell-Leukämie) des Erwachsenen (ATLL) im südwestlichen Japan und sporadisch bei der schwarzen Bevölkerung in der Karibik.

Ätiopathogenese und Befallsmuster

Eine einheitliche Ursache der NHL ist nicht bekannt. Als ursächliche oder prädisponierende Faktoren werden sponta-

Tab. 4.33 **Aktualisierte Kiel-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome**

B-Zell Neoplasien	T-Zell Neoplasien
Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad	
– lymphozytisch	– lymphozytisch
chronische lymphatische Leukämie	chronische lymphatische Leukämie
Prolymphozytenleukämie	Prolymphozytenleukämie
Haarzell-Leukämie	– kleinzellig zerebriform
– lymphoplasmozytisch/-zytoid (Immunozytom)	Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom
– plasmozytisch	– lymphoepitheloid
– zentroblastisch-zentrozytisch	– angioimmunoblastisch (AILD, LgrX)
follikulär ± diffus	– T-Zonen-Lymphom
diffus	– pleomorph, kleinzellig (HTLV-I ±)
– zentrozytisch	
Lymphome von hohem Malignitätsgrad	
– zentroblastisch	– pleomorph, mittelgroßzellig und großzellig (HTLV-I ±)
– immunoblastisch	– immunoblastisch (HTLV-I ±)
– großzellig anaplastisch (Ki-1 +)	– großzellig anaplastisch (Ki-1 +)
– Burkitt-Lymphom	– lymphoblastisch
– lymphoblastisch	

Tab. 4.34 **R.E.A.L.-Klassifikation**

B-Zell-Neoplasien

I Vorläufer-B-Zell-Neoplasien
B-lymphoblastische(s) Lymphom/Leukämie

II periphere B-Zell-Neoplasien
chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL)
– Prolymphozytenleukämie (B-PLL)/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom

lymphoplasmozytisches* Lymphom/Immunozytom

Mantelzell-Lymphom

Keimzentrumslymphom, follikulärer Typ
– *vorläufige zytologische Graduierung*
  I (kleinzellig)
  II (gemischt klein- und großzellig)
  III (großzellig)
– *vorläufiger Subtyp*
  diffuser, vorwiegend kleinzelliger Typ

Marginalzonen-Lymphom
– extranodal (niedrigmalignes B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ ± monozytoide B-Zellen)
– *vorläufiger Subtyp*
  nodal (± monozytoide B-Zellen)
vorläufige Entität
– Marginalzonen-Lymphom der Milz
– (± zirkulierende villöse Lymphozyten)

Haarzell-Leukämie

Plasmozytom/Myelom

diffuse großzellige B-Zell-Lymphome**
– *Subtyp*
  primär mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom

Burkitt-Lymphom

vorläufige Entität
– hochmaliges B-Zell-Lymphom, Burkitt-ähnlich**

* früher (Harris et al. 1994) lymphoplasmozytoides Immunozytom
** enthält wahrscheinlich mehr als eine Entität
*** Morbus Hodgkin (6 Subtypen) nicht aufgeführt

T-Zell- und mutmaßliche NK-Zell-Neoplasien

I Vorläufer-T-Zell-Neoplasien
lymphoblastische(s) Lymphom/Leukämie

II periphere T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien
chronische lymphatische Leukämie vom T-Zell-Typ (T-CLL)/Prolymphozytenleukämie (T-PLL)

großzellige azurgranulierte Lymphozyten-Leukämie (LGL)
– T-Zell-Typ
– NK-Zell-Typ

Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom

periphere T-Zell-Lymphome, unspezifiziert**
– *vorläufige zytologische Kategorien*
  mittelgroßzellig
  gemischt mittelgroß- und großzellig
  großzellig, lymphoepitheloidzellig
– *vorläufiger Subtyp*
  hepatolienales γ-δ-T-Zell-Lymphom
– *vorläufiger Subtyp*
  subkutanes pannikulitisches T-Zell-Lymphom

angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AILD)

angiozentrisches Lymphom

intestinales T-Zell-Lymphom (± Enteropathie)

adulte(s) T-Zell-Lymphom/Leukämie

anaplastisches großzelliges Lymphom CD30 +, T- und Null-Zell-Typ

vorläufige Entität
– anaplastisches großzelliges Lymphom, Hodgkin-ähnlich***

ne somatische Mutationen, onkogene Viren, chronische bakterielle Infekte, angeborene oder erworbene Alterationen des Immunsystems, chemische Onkogene, radiologische Noxen und deren Zusammenwirken diskutiert (s. Plus 4.26). Die verschiedenen NHL unterscheiden sich in Ausbreitung, Befallsmuster und Migrationsverhalten (Homing) erheblich.

Mit Hilfe zyto- bzw. histomorphologischer und immunologischer Kriterien (Marker) werden in der Kiel-Klassifikation die B- und T-Zell-Lymphome meist entsprechend der mutmaßlichen physiologischen Herkunftszelle geordnet und in niedrig- und hochmaligne Lymphome unterschieden. Die niedrigmalignen, langsam proliferierenden Lymphome bestehen aus kleinen Zellen (Zyten), zusätzlich auch aus größeren Elementen (Blasten); die hochmalignen, entsprechend dem Ki 67-Marker rasch proliferierenden Lymphome setzen sich nur aus Blasten zusammen. Ein evtl. leukämisches Verhalten oder die Sekretion eines monoklonalen Immunglobulins wird in der Einteilung nicht berücksichtigt.
Die meisten niedrigmalignen Lymphome haben, auch unbehandelt, einen relativ günstigen, oft mehrjährigen Krankheitsverlauf, sind jedoch im Generalisationsstadium durch konventionelle chemotherapeutische Behandlungsmaßnahmen nicht heilbar. Hochmaligne Lymphome lassen einen ungünstigen, nur Wochen bis Monate dauernden Spontanverlauf erkennen, sind jedoch in 30–60% der Fälle durch konventionelle zytostatische Polychemotherapie-Protokolle, evtl. unter Einbeziehung strahlentherapeutischer Maßnahmen, heilbar.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik und klinische Befunde

- persistierende und/oder progrediente, meist indolente Lymphknotenvergrößerungen, deren Wachstumstendenz nicht selten den Malignitätsgrad widerspiegeln
- Milz- und weniger häufig Lebervergrößerung
- extranodale Raumforderungen, z.B. im Hals-, Nasen-, Ohrenbereich, Gastrointestinaltrakt, Zentralnervensystem, in der Haut, der Schilddrüse
- Allgemeinsymptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß), Abgeschlagenheit und Müdigkeit
- Schmerzen und Dyspnoe, z.B. bei thorakalem und abdominalem Befall
- neurologische Symptomatik, z.B. Schmerzen, Hirndruckzeichen, Querschnittsymptomatik, komatöse Bewußtseinsstörungen bei Meningosis lymphomatosa, Hyperkalzämie und Hyperviskositätssyndrom, periphere sensomotorische Polyneuropathie
- Infektneigung bei Granulozytopenie, Lymphozytopenie oder Hypogammaglobulinämie
- hämorrhagische Diathese bei Thrombozytopenie/pathie, Vaskulopathien oder Gerinnungsstörungen
- pathologische Laboratoriumsbefunde, z.B. Blutbildveränderungen, Erhöhung der LDH-Aktivität und der β_2-Mikroglobulin-Konzentration im Serum, monoklonale Immunglobuline in Serum und/oder Urin, Immunglobulinmangel, Nachweis von Wärme- oder Kälteagglutininen, Hämolysinen, Kryoglobulinen

Diagnostisches Vorgehen

Sicherung der Diagnose

Die Diagnosesicherung erfolgt immer histologisch; die Untersuchung der Biopsate erfordert einen in der Lymphomdiagnostik erfahrenen Pathologen. Neben formalinfixiertem Material sollten Tupfpräparate für die zytologische Diagnostik angefertigt und, wenn möglich, frisches Lymphknotenmaterial für ergänzende Untersuchungen wie Immunphänotypisierung sowie zytogenetische und molekularbiologische Analysen (s. Tab. 4.35) kryokonserviert werden. Zytologische Präparate sind für eine Primärdiagnose nicht ausreichend. Bei Rezidiven niedrigmaliger NHL ist eine erneute histopathologische Lymphomdiagnostik zur Erfassung einer evtl. sekundär hochmalignen Entwicklung sinnvoll.

Ausbreitungsdiagnostik

Die Untersuchungen erfolgen mit dem Ziel einer stadiengerechten Behandlung. Zur Sicherung eines für eine lokale strahlentherapeutische Maßnahme geeigneten lokoregional begrenzten Befalls sind sie deshalb besonders umfangreich und eingreifend.

Anamnese

- Krankheitszeichen und ihre Entwicklung, Beurteilung des Allgemeinzustandes entsprechend der WHO-Graduierung oder dem Karnofsky-Index

Körperliche Untersuchung

- umfassend einschließlich des Lymphknotenstatus, bei Halslymphomen HNO-fachärztliche Untersuchung

Laboruntersuchungen

- Blutbild, BSG; Serum: Haptoglobin, Eisen und Ferritin, Kupfer, Bilirubin, Leberenzyme, β_2-Mikroglobulin, Kreatinin, Elektrolyte, Elektrophorese, Immunglobuline einschließlich Immunfixationselektrophorese, plasmatische Gerinnung, Coombs-Tests, Antikörperbestimmung gegen HIV, CMV, EBV; Blutgruppenbestimmung, Blutzucker, Urinstatus, Leichtketten-Proteinurie

Bildgebende Untersuchungen

- konventionelle Röntgenthoraxaufnahmen, Abdomensonographie, bei Bedarf Thorax- und Abdomen-CT, ergänzt durch gezielte Untersuchungen der befallenen Regionen, z.B. Sonographie im Halsbereich, CT oder NMR des Schädels, Röntgenuntersuchung des Gastrointestinaltrakts, Skelett- oder Thoraxszintigraphie (Gallium)
- symptomorientierte endoskopische und endosonographische Untersuchungen im Bereich des Gastrointestinal-, Respirations- und Urogenitaltrakts

Punktionen und/oder Biopsien, bei Bedarf CT-gesteuert

- Knochenmark, Liquor bei lymphoblastischen und Burkitt-Lymphomen oder neurologischer Symptomatik, Leber zum Ausschluß einer anderweitig nicht gesicherten Generalisation

Organfunktionsprüfungen

- Elektrokardiogramm und Echokardiographie, evtl. Herzbinnenraumszintigraphie, Lungenfunktionsprüfung, Kreatinin-Clearance

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation (s. Morbus Hodgkin Tab. 4.46); für gastrointestinale NHL und das Burkitt-Lymphom wurden spezielle Einteilungen entwickelt.

Differentialdiagnose

Auf eine Lymphknotenbiopsie zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von einem malignen Lymphom darf nur verzichtet werden, wenn sich die Diagnose eindeutig aus den klinischen, serologischen und/oder hämatologischen Befunden ergibt. Zur Differentialdiagnose lokaler und generalisierter Lymphknotenschwellungen siehe Tabelle 4.36.

Tab. 4.35 **Non-Hodgkin-Lymphome – Immunphänotypische und genetische Charakteristika**

Niedrigmaligne NHL	sIg;cIg	CD5	CD10	CD23	CD43[1]	CD103	Pan-T CD2,3	NK 16,56	Cyklin	genetische Abnormität	AG-Rezeptor Gene
B-CLL/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom	+;–/+	+	–	+	+	–/+	–	–	–/+	Trisomie 12 (30 %)	IgR/U
lymphoplasmozytisches Lymphom[4]	+;+	–	–	–	–/+	–/+	–	–	–		IgR/M
Haarzell-Leukämie	+;-	–	–	–	+	++	–	–	–/+	unbekannt	IgR/M
CB-CC-Lymphom	+;–	–	+/–	–/+	–	–/+	–	–	–	t(14;18); bcl-2	IgR/M/O
Mantelzell-Lymphom	+;–	+	–	–	+	–	–	–	+	t(11;14);bcl-1	IgR/U
MALT-Lymphom	+;+/–	–	–	–/+	–/+	–/+	–	–	–	Trisomie 3	IgR/M/O
Marginalzonen B-Zell NHL der Milz	+;–/+	–	–	–	–	+	–	–	–/+	t(11;14); bcl-1 R	IgR/M
T-CLL/PLL	–	+	–	–	+	–	+,+	–/+	–	Inversion 14 Trisomie 8q	TCR R/αβγ
T-LGL	–	–	–	–	+	–	+,+	+	–		TCR R/αβγ
NK-LGL	–	–	–	–	+	–	+,–	–,+	–		TCR R/αβγ

Hoch- bis höchstmaligne und periphere nichtkutane T-Zell-NHL

	Ig	CD45	CD19	CD20	CD3	CD5	CD7	NK CD16,56	CD10	TdT	genetische Abnormität	AG-Rezeptor Gene[2,3]
Hochmaligne NHL												
CB/IB/ALCL-B-NHL/diffuse großzellige B-Zell-Lymphome	+/–	+	+	+	–	–/+	–	–	–/+	–	t(14;18), t(8;14), 3q, bcl-2, c-myc, bcl-6	IgR
ALCL-T/Null-NHL	–	+/–	–	–	+/–	+/–		–	–	–	t(2;5), NPM/ALK	TCR R±
PTCL unspezifiziert	–	+	–	–	+/–	+/–	+/–	–/+	–	–	inv 14;EBV –/+	TCR R/ αβγ
γ δ T-Zell-NHL	–	+	–	–	+	+	+	–	–	–		TCR R/βγ δ
periphere T-Zell-Lymphome												
– AILD-T-NHL	–	+	–	–	+	–	+	–	–	–	+3/+5	TCR R
– angiozentrisches NHL	–	+	–	–	+	–	–/+	–	–	–		TCR R
– intestinales T-Zell-NHL	–	+	–	–	+	–	+	–	–	–		TCR R
Höchstmaligne NHL												
Burkitt-NHL	+	+	+	+	–	–	–	–	+	–	t(8;14) t(2;8), t(8;22) c-myc, EBV -/+	IgR/± M
B-LB-NHL	–	–/+	+/–	–/+	–	–	–/+	–	+	+	multiple	IgR ±, TCR±γ
T-LB-NHL	–	+/–	–	–	+/–	+/–	+	–/+	–/+	+	multiple	TCR R±γ αβ δ; IgR ±
ATLL	–	+	–	–	+	+	+	–	–	–	HTLV-I pos.	TCR R/αβγ

1 = Positivität in Abhängigkeit vom verwendeten Antikörper
2 = Die TCR-Gen-Umlagerung erfolgt in der Reihenfolge γ δ β α, die Umlagerung des α-Gens führt zur Deletion des δ-Gens
3 = Mutationen der Immunglobulin-Gen V-Region sind beweisend für eine Antigenexposition
4 = früher „lymphoplasmozytoides" Lymphom (Originalpublikation Harris et al., 1994)

CLL = chronische lymphatische Leukämie, CB-CC = zentroblastisch-zentrozytisch, MALT = Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe, PLL = Prolymphozytenleukämie, LGL = großzellige azurgranulierte Lymphozyten-Leukämie, CB = zentroblastisch, IB = immunoblastisch, ALCL = großzellig anaplastisch, PTCL = periphere T-Zell-Lymphome, AILD = angioimmunoblastische Lymphadenopathie, LB = lymphoblastisch, ATLL = akutes T-Zell-Lymphom bzw. akute T-Zell-Leukämie

cIg = Ig im Zytoplasma, sIg = Ig an den Zelloberflächen, NPM/ALK = t (2;5) führt zur Fusion des Nukleoplasmingens (NPM) auf dem Chromosom 5q35 mit dem Rezeptorkinasegen (anaplastische Lymphomkinase = ALK) auf dem Chromosom 2 p23, R = Umlagerung, M = mutiert, U = unmutiert, O = fortlaufende Mutation, TCR = T-Zell-Rezeptor-Gene, Ig = Immunglobulin, + = > 90 % positive, +/- = > 50 % positive, -/+ = < 50 % positive, - = < 10 % positive neoplastische Zellen

Tab. 4.36 **NHL – Differentialdiagnose von Lymphknotenvergrößerungen**

Neoplasien
- Metastasen solider Tumoren, akute und chronische myelo-(mono-) zytäre Leukämien, Mastzellenretikulose, maligne Mastozytose, echtes Retikulosarkom

Entzündungen
Protozoen
- Toxoplasmose

bakteriell
- unspezifische lokale Entzündungen, Tuberkulose, Lues, Brucellose, Listeriose, Tularämie

viral
- Mononukleose (Epstein-Barr-Virus), Röteln, Lymphogranuloma venereum, Katzenkratzkrankheit und weitere lymphotrope Virusinfektionen

rheumatische/(auto-) immunologische Erkrankungen
- rheumatoide Arthritis, Felty-Syndrom, Still-Chauffard-Syndrom, Lupus erythematodes, Serumkrankheit nach Penicillin, Hydantoin, Morbus Boeck

Speicherkrankheiten
- Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick, Silikose

weitere ursächliche Noxen
- chronische Hautveränderungen (lipomelanotische Retikulozytose), Fremdkörpergranulome

Therapie

Behandlungsstrategie

Hochmaligne NHL werden umgehend nach Diagnosestellung mit kurativer Intention behandelt. Palliative Konzepte sind nur bei schweren Begleiterkrankungen vertretbar.
Lokalisierte Krankheitsmanifestationen (Stadien I und II Ann-Arbor-Klassifikation) niedrigmaligner NHL lassen sich durch alleinige Strahlentherapie heilen. Im generalisierten Stadium erfolgt die Behandlung bei Auftreten belastender Symptome und/oder Zeichen der Progredienz und/oder auf dringenden Wunsch des Patienten (s. Plus 4.27).

Chirurgische Intervention

Unumstritten sind Tumorbiopsien zur Diagnosestellung und interventionelle Maßnahmen bei lymphom- oder behandlungsbedingten Komplikationen. Eine chirurgische Verkleinerung der Tumormassen (Debulking) kann beim Burkitt-Lymphom in Erwägung gezogen werden. Beim primären Magenbefall, vor allem beim MALT-Lymphom, werden die Indikation und das Ausmaß (Teil- oder Ro-Resektion) einer chirurgischen Intervention kontrovers diskutiert.

Strahlentherapie

Alle Lymphome zeichnen sich durch eine hohe Strahlensensibilität aus. Durch eine Bestrahlung der Tumorregion (involved field, IF) einschließlich ihrer benachbarten Regionen (extended field, EF) mit einer Zielvolumendosis (ZVD) von etwa 40 Gy (30 EF+10 IF) lassen sich in den Stadien I und II niedrigmaligner NHL, beim CB-CC NHL auch im limitierten Stadium III mit geringer Tumormasse, bei 60–90% der Patienten langfristige Remissionen erzielen.
Eine alleinige Strahlenbehandlung ist bei hochmalignen Lymphomen nur im streng lokalisierten, durch eine Staging-Laparotomie gesicherten Stadium I/I_E vertretbar. Wegen der Gefahr letaler Rezidive sollte jedoch einer kombinierten Radio-Chemotherapie der Vorzug gegeben werden. Eine remissionsstabilisierende Wirkung bei hochmalignen Lymphomen in den Stadien II–IV und der Nutzen einer Nachbestrahlung bei großen Lymphomen (bulky disease) sind bisher nicht gesichert.

PLUS

4.27 Behandlungsindikationen bei generalisierten niedrigmalignen NHL

- Allgemeinsymptome (B-Symptomatik)
- Leistungsabfall (Allgemeinzustand ≥2 nach WHO oder ≤70% Karnofsky-Index)
- hämatopoetische Insuffizienz (Entwicklung bzw. Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie)
- autoimmunhämolytische Anämie und/oder Immunthrombozytopenie
- ausgeprägte (>6 cm unterhalb des linken Rippenbogenrandes) oder progrediente Splenomegalie, Alternative zur Chemotherapie sind Milzbestrahlung oder Splenektomie
- sehr große Lymphome (bulky disease, Durchmesser >10 cm) oder progredientes Lymphomwachstum
- rascher Anstieg der Lymphozytenzahl (>50% innerhalb von 2 Monaten oder Verdopplungszeit innerhalb von weniger als 6–12 Monaten)
- Konzentrationsanstieg der monoklonalen Immunglobuline im Serum mit Komplikationen (Hyperviskositätssyndrom, Nierenfunktionsstörung, Polyneuropathie, hämorrhagische Diathese, sekundäre Amyloidose), Chemotherapie erst nach symptomkontrollierenden Plasmapheresen oder Plasmaseparation
- schmerzhafte und/oder verdrängende und/oder organinfiltrierende Lymphommanifestationen
- dringender Behandlungswunsch des Patienten

Eine prophylaktische Schädelbestrahlung ist bei lymphoblastischen und Burkitt-Lymphomen wegen des hohen Risikos eines ZNS-Rezidivs fester Bestandteil des Therapieplans. Primäre ZNS-Lymphome werden nach bioptisch oder stereotaktisch gesicherter Diagnose grundsätzlich strahlentherapeutisch behandelt, wobei eine ergänzende Chemotherapie mit ZNS-gängigen Zytostatika empfehlenswert ist. Bei primär extranodalen Manifestationen im Stadium I_E /II_E ist der Stellenwert einer Strahlenbehandlung von verschiedenen Faktoren wie der Organmanifestation oder dem Malignitätsgrad abhängig.

Zytostatische Chemotherapie
Wegen der großen Neigung zur generalisierten Ausbreitung sind die meisten NHL die Domäne der zytostatischen Chemotherapie. Zytostatika werden allein oder in Kombination in unterschiedlicher Intensität eingesetzt (s. Tab. 4.37).
NHL von niedrigem Malignitätsgrad werden im Generalisationsstadium bei Vorliegen einer Behandlungsindikation mit wenig oder mäßiggradig intensiven Schemata behandelt. Hochmaligne NHL werden sofort nach Diagnosestellung einer potentiell kurativen, intensiven Polychemotherapie zugeführt. Lymphoblastische und Burkitt-Lymphome junger Erwachsener werden analog zur akuten lymphoblastischen Leukämie behandelt.
Bei hochmalignen NHL bildet das Alter einen eigenständigen Risikofaktor. Bei fehlenden Kontraindikationen durch Begleiterkrankungen sollten auch Patienten über 70 Jahre kurativ zeit- und dosisgerecht mit Anthrazyklin-haltigen Zytostatikakombinationen behandelt werden. Sind Anthrazyklin-Derivate kontraindiziert, kann eine Behandlung mit dem IMVP-16- oder, bei palliativer Intention, mit dem COPP-

oder dem COP-Protokoll (s. Tab. 4.37) in Erwägung gezogen werden.
Hochdosis-Chemotherapieprotokolle mit evtl. ergänzender Ganzkörperbestrahlung und anschließender autologer Transplantation von Knochenmark oder Blutstammzellen führen bei Rezidiven hochmaligner NHL zu besseren Ergebnissen als konventionelle Behandlungsansätze. Der Stellenwert dieses Therapieverfahrens wird zur Zeit in mehreren Studien überprüft.

Tab. 4.37 **Non-Hodgkin-Lymphome – Zytostatische Chemotherapieprotokolle** (Auswahl)

wenig intensive Schemata				
CBL	Chlorambucil	0,4 mg/kg oder 18 mg/m^2	oral	Tag 1
P	Prednison	75 mg	oral	Tag 1
		50 mg		Tag 2
		25 mg		Tag 3
Wiederbeginn Tag 15				
CBL um jeweils 0,1 mg/kg oder 5 mg/m^2 steigern bis Wirkungseintritt und/oder Toxizität				
(Mod. nach Knospe et al.: Cancer 33, 555-562, 1974)				
CBL	Chlorambucil	0,1–0,2 mg/kg	oral	täglich
P	Prednison (fakultativ)	0,5–1,0 mg/kg	oral	täglich oder jeden 2. Tag
Dauertherapie bis Wirkungseintritt oder Toxizität				
(Wintrobe et al., 1993)				
C	Cyclophosphamid	600 mg/m^2	i. v.	Tag 1 und 8
P	Prednison	100 mg/m^2	oral	Tag 1 bis 5
Wiederbeginn Tag 29				
(Ezdinli et al.: Cancer 46, 29-33, 1980)				
mäßiggradig intensives Schema				
C	Cyclophosphamid	400 mg/m^2	i. v. oder oral	Tag 1 und 5
O	Vincristin	1,4 mg/m^2 (max. 2 mg)	i. v.	Tag 1
P	Prednison	100 mg/m^2	oral oder i. v.	Tag 1 bis 5
Wiederbeginn Tag 22				
(Bagley et al.: Ann. intern. Med. 76, 227-234, 1972)				
intensive Schemata				
C	Cyclophosphamid	650 mg/m^2	i. v.	Tag 1 und 8
O	Vincristin	1,4 mg/m^2 (max. 2 mg)	i. v.	Tag 1 und 8
P	Procarbacin	100 mg/m^2	oral	Tag 1 bis 14
P	Prednison	40 mg/m^2	oral	Tag 1 bis 14
Wiederbeginn Tag 29				
(DeVita Jr. et al.: Lancet 1975/I, 248-251)				
M	Mitoxantron	8 mg/m^2	i. v.	Tag 1 und 2
C	Chlorambucil	9 mg/m^2 (3x3 mg/m^2)	oral	Tag 1 und 8
P	Prednison	25 mg/m^2	oral	Tag 1 bis 5
Wiederbeginn Tag 29				
(Dt. Studiengruppe z. Behandlung niedrigmaliger Lymphome, Koordinator: Prof. Hiddemann, Göttingen, 1994)				
C	Cyclophosphamid	750 mg/m^2	i. v.	Tag 1
H	Adriamycin	50 mg/m^2	i. v.	Tag 1
O	Vincristin	1,4 mg/m^2 (max. 2 mg)	i. v.	Tag 1
P	Prednison	100 mg/m^2	oral	Tag 1 bis 5
Wiederbeginn Tag 15 bis 22				
(McKelvey et al.: Cancer 38, 1484-1493, 1976)				
C	Cyclophosphamid	750 mg/m^2	i. v.	Tag 1
H	Adriamycin	50 mg/m^2	i. v.	Tag 1
O	Vincristin	2 mg	i. v.	Tag 1
E	VP-16	100 mg/m^2	i. v.	Tag 3 bis 5
P	Prednison	100 mg/m^2	oral	Tag 1 bis 5
Wiederbeginn Tag 22				
(Köppler et al.: Ann. Oncol. 5, 49-55, 1994)				
C	Cyclophosphamid	400 mg/m^2	i. v.	Tag 1
O	Vincristin	1 mg/m^2 (max. 2 mg)	i. v.	Tag 1
P	Prednison	40 mg/m^2	oral	Tag 1 bis 10
BL	Bleomycin	15 mg absolut	i. v.	Tag 14
A	Adriamycin	40 mg/m^2	i. v.	Tag 1
M	Procarbazin	100 mg/m^2	oral	Tag 1 bis 10
Wiederbeginn Tag 22				
(Laurence et al.: Ann. intern. Med. 97, 190-195, 1982)				

Tab. 4.37 Fortsetzung

B	Bleomycin	4 mg/m^2	i. v.	Tag 1
A	Adriamycin	45 mg/m^2	i. v.	Tag 1
C	Cyclophophamid	600 mg/m^2	i. v.	Tag 1
O	Vincristin	1 mg/m^2	i. v.	Tag 1
D	Dexamethason	6 mg/m^2	oral	Tag 1 bis 5
M	Methotrexat	3000 mg/m^2	i. v.	Tag 14
	Folinsäure	10 mg/m^2 alle 6 h (12x)	oral	Tag 15 bis 17
Wiederbeginn Tag 22				
(Canellos et al.: Cancer Treatm. Rep., Suppl. 1, 65, 125-129, 1981)				
rezidivierte hochmaligne NHL				
D	Dexamethason	40 mg	i. v.	Tag 1 bis 4
HA	Cytarabin	2000 mg/m^{2}x2	i. v.	Tag 2
P	Cisplatin	100 mg/m^2	i. v.	Tag 1
Wiederbeginn Tag 22 bis 29				
(Velasquez et al.: Blood 71, 117-122, 1988)				
I	Ifosfamid	1000 mg/m^2	i. v.	Tag 1 bis 5
	Mesna	200 mg/m^2	i. v. oder oral	0,4, 8 h nach IFO
M	Methotrexat	30 mg/ m^2	i. v.	Tag 3 und 10
VP16	Vepesid	100 mg/m^2	i. v.	Tag 1 bis 3
Wiederbeginn Tag 22				
(Cabanillas et al.: Blood 60, 693-697, 1982)				
I	Ifosfamid	1000 mg/m^2	i. v.	Tag 1 bis 5
	Mesna	200 mg/m^2	i. v. oder oral	0,4, 8 h nach IFO
I	Idarubicin	10 mg	i. v.	Tag 1 + 8*
VP16	Etoposid	150 mg/m^2	i. v.	Tag 1 bis 3
* Idarubicin am Tag 8 nur bei Leukozytenwerten > 500/ µl				
Wiederbeginn Tag 22				
(Engert et al.: Ann. Hematol. 67, 30, 1993)				
E	Etoposid	40 mg/m^2	i. v.	Tag 1 bis 4
SH	Prednisolon	250-500 mg/m^2	i. v.	Tag 1 bis 4
A	Cytarabin	2000 mg/m^2	i. v.	Tag 5
P	Cisplatin	25 mg/m^2	i. v. (DI)	Tag 1 bis 4
Wiederbeginn Tag 22 bis 29				
(Velasquez et al.: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 11, 326 (Abstr 111) 1992)				
Purinanaloga				
FAMP	Fludarabinmonophosphat	25 mg/m^2	i. v.	Tag 1 bis 5
Wiederbeginn Tag 29				
(Keating et al.: Blood 74, 19, 1989)				
2-CDA	2'-Chlordesoxyadenosin	0,1 mg/kgKG	i. v. (24 h)	Tag 1 bis 7
Wiederbeginn Tag 29 (Haarzell-Leukämie: 1 Therapiezyklus)				
(Piro et al.: Blood 72, 1069, 1988)				
Hinweis Zytostatika und ihre Kombinationen sollten nur von Ärzten angewendet werden, die mit den Wirkungen und unerwünschten Wirkungen der Substanzen vertraut sind. Für die Richtigkeit der Protokolle, insbesondere der angeführten Dosierungsangaben, kann keine Garantie übernommen werden. Um alle Begleitumstände zu berücksichtigen, müssen die Originalpublikationen sorgfältig studiert werden. Dies gilt u. a. für eventuell bestehende Kontraindikationen oder Dosisreduktionen; Cyclophosphamid und Ifosfamid zum Beispiel müssen grundsätzlich immer zusammen mit einem Uroprotektivum (Mesna) gegeben werden				

Zytokine

Interferon α führt bei niedrigmalignen Keimzentrums- (CB-CC) NHL zu einer Verlängerung der Remissionsdauer und ist bei der Haarzell-Leukämie lebensverlängernd. Eine mögliche remissionsstabilisierende Wirkung durch Interleukin-2 und Interleukin-4 wird in klinischen Studien untersucht.
Hämatopoetische Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF) bewirken eine schnellere Restitution des Knochenmarks nach Chemotherapie-induzierter Myelosuppression, eine Verminderung der Leukopenie-bedingten Infektanfälligkeit sowie einen geringeren Verbrauch an Antibiotika. Mögliche Langzeiteffekte auf die Hämatopoese und Auswirkungen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der behandelten Patienten sind noch unklar. Unumstritten ist der Einsatz dieser Substanzen zur Rekrutierung von Stammzellen zur Transplantation im Zusammenhang mit einer Hochdosis-Chemotherapie.

Immuntherapeutika

Die Wirksamkeit unkonjugierter, zumeist gegen B-Zellen gerichteter monoklonaler Antikörper oder mit Toxinen (Ricin; Pertussis-, Diphtherietoxin) oder Radionukliden (^{131}Jod, ^{90}Yttrium) konjugierten monoklonalen Antikörpern wird zur Zeit in klinischen Studien überprüft.

Resistenzmodulatoren

Rezidive maligner NHL weisen eine hohe pleiotrope Resistenz gegen Zytostatika auf, der unter anderem eine verstärkte Expression des MDR-1-Gens mit Zunahme der p-170-Glykoprotein-positiven Lymphomzellen zugrunde liegt. Experimentelle Ansätze zur Überwindung dieser Mechanismen werden zur Zeit studiert.

Verlauf und Prognose

Der Krankheitsverlauf der verschiedenen NHL wird durch zahlreiche Faktoren in unterschiedlichem Ausmaß beeinflußt. Durch eine internationale Metaanalyse (3273 Patienten mit hochmalignen NHL aus 16 Therapiestudien) konnten Faktoren identifiziert werden, die unabhängig voneinander und annähernd gleichwertig

- Remissionsrate
- Rezidivrisiko und
- Überlebenswahrscheinlichkeit

ungünstig beeinflussen. Hierzu zählen

- Lebensalter (> 60 Jahre)
- Allgemeinzustand (nach WHO ≥ 2)
- erhöhte LDH-Serumkonzentration
- Ann-Arbor-Stadium III oder IV
- Zahl der extranodalen Manifestationen (≥ 2)

In Abhängigkeit von der Zahl der initial vorliegenden Risikofaktoren werden vier Prognosegruppen mit niedrigem, niedrigem bis mittelgradigem, mittelgradigem bis hohem und hohem Risiko definiert, die den „International Prognostic Index“ darstellen. Die Tabelle 4.38 zeigt den Einfluß dieser Risikofaktoren auf die Vollremissionsrate und die 5-Jahres-Überlebensrate hochmaligner NHL. Neben diesen klinischen Parametern haben zweifelsfrei zelluläre und molekularbiologische Faktoren, Tumorzellproliferation, Immunphänotyp, Expression von Adhäsionsmolekülen mit Abnormitäten des Karyotyps prognostische Relevanz.

Tab. 4.38 **Prognostische Relevanz des initialen Risikoprofils bei hochmalignen NHL nach dem altersadaptierten „International Prognostic Index“ (Patienten < 60 Jahre)**

Risikogruppe	Anzahl Risikofaktoren	Vollremissionsrate Alter (Jahre) ≤ 60	> 60	5-Jahres-Überlebensrate Alter (Jahre) ≤ 60	> 60
niedrig	0	92 %	91 %	83 %	56 %
niedrig bis mittelgradig	1	78 %	71 %	69 %	44 %
mittelgradig bis hoch	2	57 %	56 %	46 %	37 %
hoch	3	46 %	36 %	32 %	21 %

Risikofaktoren: Allgemeinzustand ≥ 2 nach WHO, erhöhte Serum-LDH, Stadium III oder IV Ann-Arbor-Klassifikation

4.10.1 Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome

Haarzell-Leukämie

Auf einen Blick

Kiel-Klassifikation: Haarzell-Leukämie

R.E.A.L.-Klassifikation: Haarzell-Leukämie

Die Haarzell-Leukämie ist eine seltene Variante der lymphozytischen Lymphome, die 1958 von Bouroncle und Mitarbeitern erstmals umfassend unter dem von Ewald 1923 geprägten Begriff leukämische Retikuloendotheliose beschrieben wurde. Die überwiegend kleinen lymphatischen Zellen mit breitem Zytoplasmasaum erhielten 1966 von Schrek und Donnelly wegen ihres breiten Zytoplasmasaumes mit villösen (haarigen) Zytoplasmaausziehungen in Ausstrichpräparaten den Namen „Haarzellen". Der Krankheitsverlauf ist durch eine ausgeprägte Splenomegalie bei weitgehend fehlender Lymphadenopathie und peripherer Panzytopenie mit Infektkomplikationen gekennzeichnet. Seit 1984 haben die Anwendung von Interferon α und insbesondere Purinanaloga den Krankheitsverlauf dramatisch verbessert, so daß mehr als 80% der Patienten eine normale Lebenserwartung entwickeln.

- Männer sind etwa 3x häufiger als Frauen betroffen, Jugendliche und Kinder nie
- die typischen Haarzellen im peripheren Blut zeigen eine starke Expression des CD103-Markers und zumeist eine positive tartratresistente Saure-Phosphatase-Reaktion
- die ausgeprägte Splenomegalie bei meist fehlender Lymphadenopathie führt zusammen mit der Knochenmarkinfiltration zu einer Panzytopenie mit konsekutiver Infektanfälligkeit
- bei weitgehend fehlendem Ansprechen auf eine konventionelle zytostatische Chemotherapie können Interferon α und Purinanaloga Remissionen einleiten, die nach Purinanaloga-Gaben außerordentlich stabil sind

Grundlagen

Die Haarzell-Leukämie macht ca. 1% aller NHL aus und ca. 10% der lymphozytischen Lymphome. Die Erkrankung kommt zwischen der 3.–9., am häufigsten in der 6. Lebensdekade, jedoch niemals bei Kindern und Jugendlichen vor. Das männliche Geschlecht ist etwa 3x häufiger als das weibliche betroffen. Ätiologisch wird eine Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen und organischen Lösungsmitteln diskutiert.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptome und Befallsmuster

Der Krankheitsbeginn ist uncharakteristisch und eher schleichend; häufig wird die Diagnose zufällig gestellt.
Initial tritt eine B-Symptomatik in 25% der Fälle auf, Blutungen und/oder Infektionen sind wesentlich seltener. Außerdem:

- Splenomegalie mit abdominellen Beschwerden (80–90% der Fälle)
- Hepatomegalie (40–50% der Fälle)
- Lymphadenopathie (ca. 20% der Fälle)
- Panzytopenie mit typischen Haarzellen im Blutausstrich (60–80% der Fälle), davon über die Hälfte < 500/μl Haarzellen
- Knochenmarkinfiltration mit Faservermehrung (Punctio sicca)

Die durch Hypersplenismus- und/oder Knochenmarkinfiltration induzierte periphere Panzytopenie führt zu schweren, zumeist bakteriellen Infektionen und/oder Thrombozytopenie-bedingten Blutungen und/oder einer Anämie; Milzrupturen, Osteolysen und autoimmunologische Alterationen, z.B. leukozytoklastische Vaskulitis, bilden weitere Komplikationen.

Sicherung der Diagnose

Morphologischer Nachweis kleiner lymphoider Zellen mit breitem Zytoplasmasaum, der im Blutausstrich feine, haarförmige (villöse) Ausläufer erkennen läßt; die runden bis ovalen Kerne verfügen über ein mäßig dichtes Chromatin. Zytochemisch läßt sich eine tartratresistente saure Phosphatase nachweisen. Immunphänotypisierung siehe Tabelle 4.35. Molekularbiologisch läßt sich eine Umlagerung der Gene für IgH und IgL nachweisen.

Therapie

Ca. 90% der Patienten sind initial oder im weiteren Krankheitsverlauf behandlungsbedürftig. Interferon α und Purinanaloga haben Splenektomie sowie wenig wirksame Versuche mit Zytostatika abgelöst, Einzelheiten siehe Plus 4.28. Indikationen zur Behandlung sind

- Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl)
- und/oder Neutropenie (< 1,0–1,5 x 10^9/l)
- und/oder Thrombozytopenie (< 100 x 10^9/l)
- progredienter leukämischer Verlauf
- symptomatische Splenomegalie
- autoimmunologische Komplikationen
- und/oder wiederholte schwere Infektionen

Prognose

Bei etwa 75% der Patienten kann nach Interferon- und/oder Purinanaloga-Behandlung eine normale Lebenserwartung angenommen werden. Langfristig scheint die Entwicklung von Zweittumoren als Folge der verlängerten Lebenserwartung der immunkompromittierten Patienten für den Krankheitsverlauf entscheidend zu sein.

PLUS

4.28 Therapie der Haarzell-Leukämie

Interferon α

Wirkung

Interferon α führt bei mehr als 80% der Patienten innerhalb von 2–4 Monaten zu einer Normalisierung des Blutbilds und der Milzgröße

Therapie

– $3x10^6$ IE 3x/Woche s.c. oder $0{,}5–1x10^6$IE/d s.c.

Hinweis: Niedrigere Dosierungen

– z.B. $0{,}2x10^6$ IE 3x/Woche s.c.

haben fast keine unerwünschten Wirkungen, gehen aber mit einer deutlichen Verlängerung des Intervalls bis zum Behandlungserfolg und niedrigeren Remissionsquoten von ca. 50% einher.

Behandlungsdauer

– im Mittel 6–12 Monate
– Behandlungen über 2 Jahre steigern den prozentuellen Anteil an Vollremissionen nur geringfügig
– die optimale Dauer der Anwendung von Interferon ist unklar

Remissionsdauer

– Median bei ca. 2 Jahren

Prognostische Kriterien

günstig

– geringe residuale (<30%) Haarzell-Infiltration des Knochenmarks in Korrelation mit einem niedrigen Index der alkalischen Neutrophilenphosphatase (<30)

ungünstig

– Expression des CD5-Antigens und lösliche Interleukin-2-Rezeptoren im Blut

Kombinationstherapie

– bei schwerer Neutropenie scheint die Vorbehandlung mit Wachstumsfaktoren (z.B. G-CSF) das Auftreten komplizierender Infektionen zu vermindern

Hinweis

Der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Interferon, z.B. $2x10^6$ IE/Woche, ist ungeklärt, da die Ergebnisse der Rezidivtherapie mit Interferon den Ergebnissen der Induktionsbehandlung entsprechen.

Purinanaloga

Wegen potentiell letaler Infektkomplikationen ist der Einsatz als erste therapeutische Maßnahme in Deutschland noch umstritten

Wirkung

die Behandlung mit 2'-Chlordesoxyadenosin (Cladribin) führt bei 75% der Behandelten zu anhaltenden Vollremissionen

Dosierung

Induktionsbehandlung

– 0,1 mg/kgKG/d als Dauerinfusion über 7 Tage oder 0,14 mg/kgKG/d als 2-Stundeninfusion über 5 Tage
– Unerwünschte Wirkungen
– nur geringe akute unerwünschte Wirkungen

cave:

Langanhaltende Verminderung der CD4-positiven Helferzellen, in einzelnen Fällen wurden letale infektiöse Komplikationen beobachtet; der Einsatz von Purinanaloga als erste therapeutische Maßnahme ist daher in Deutschland noch umstritten.

Zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom

Auf einen Blick

Kiel-Klassifikation: zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom, follikulär ± diffus, diffus

R.E.A.L.-Klassifikation: follikuläres Keimzentrumslymphom, Grad I überwiegend kleinzellig, Grad II gemischt klein- und großzellig

- in Europa macht das CB-CC Lymphom ca. 14–23% aller NHL aus
- das Krankheitsbild entwickelt sich vorwiegend langsam schleichend mit meist schmerzlosen, aber ausgeprägten polytopen Lymphknotenvergrößerungen; oft fehlende B-Symptomatik
- häufiger lokoregional begrenzte und primär extranodale Manifestationen als bei anderen niedrigmalignen Lymphomen
- Translokation (14;18) des Anti-Apoptose-Gens bcl-2
- kurative Strahlentherapie in den Stadien I, II und III mit geringer Tumormasse
- palliative zytostatische Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium mit Krankheitssymptomen
- Erhaltungstherapie mit Interferon führt zur Verlängerung des rezidiv- bzw. progressionsfreien Überlebens

Grundlagen

In Europa stellen CB-CC Lymphome 14–23% aller NHL dar, in den USA etwa 40%. Durch ein niedrigeres medianes Erkrankungsalter (ca. 55 Jahre) und eine deutliche Gynäkotropie (♂ : ♀ = 0,6 : 1) unterscheidet es sich von allen anderen NHL.

Pathophysiologie und Morphologie

Die Expression des bcl-2-Proteins führt zur Apoptosehemmung mit Ansammlung langlebiger Zentrozyten. Die dafür verantwortliche Translokation (14;18) ereignet sich in der Phase der frühen B-Zell-Entwicklung während der Ig-Genumlagerung. Gelegentlich können derartige Zellen auch in normalem lymphatischen Gewebe nachgewiesen werden.

Möglicherweise bildet eine ruhende B-Zelle mit bcl-2-Translokation nach Antigen-induzierter Blastentransformation den Ausgangspunkt für die Entwicklung eines NHL.
Morphologisch zeichnen sich die Lymphome durch eine Mischung von Keimzentrumszellen, von kleinen Zentrozyten mit gekerbtem Kern und schmalem Zytoplasmasaum sowie von großzelligen Zentroblasten mit rundem Kern und kernmembranständigen Nukleolen aus. Das Wachstumsmuster kann überwiegend follikulär (50–70%), follikulär und diffus (25–40%) oder in seltenen Fällen überwiegend diffus (1–9%) sein. In der R.E.A.L.-Klassifikation werden entsprechend dem Zentroblastenanteil drei Malignitätsgrade unterschieden, wobei der rein blastäre Grad III dem hochmalignen zentroblastischen NHL der Kiel-Klassifikation entspricht.

Klinisches Bild und Diagnostik

Das CB-CC Lymphom entwickelt sich langsam schleichend, ein rasches Lymphknotenwachstum innerhalb von 3 Monaten wird nur von etwa ¼ der Patienten beobachtet; weniger als die Hälfte klagen über B-Symptome. Lokoregional begrenzte Manifestationen werden initial häufiger als bei anderen niedrigmalignen NHL diagnostiziert. Eine Generalisation (Stadium IV) liegt bei 60% der Fälle vor. Neben einer Splenomegalie (40%), einer Hepatomegalie (25%), gastrointestinalen Manifestationen (10%) und einer Blutlymphozytose (15%) werden nur selten Beteiligungen der Haut, der Pleura, des Zentralnervensystems oder anderer Organe beobachtet.

Sicherung der Diagnose

Histologische Merkmale, eventuell ergänzt durch die Immunphänotypisierung (s. Tab. 4.35), insbesondere den Nachweis einer Leichtkettenrestriktion, sichern die Diagnose und helfen bei der Abgrenzung von einer follikulären Hyperplasie.

Therapie

Lokoregional begrenzte Manifestationen werden einer kurativen Strahlentherapie, generalisierte Krankheitsformen mit Symptomen und/oder Krankheitsprogression einer palliativen zytostatischen Chemotherapie zugeführt (s. Plus 4.29). Derzeit werden in Studien potentiell kurative Maßnahmen für junge Erwachsene auch im Generalisationsstadium geprüft.

Verlauf und Prognose

Risikofaktoren für eine zunehmende Ausbreitung der Erkrankung sind

PLUS

4.29 Therapie des zentroblastisch-zentrozytischen Lymphoms

Indikationen

Sofortige Bestrahlung nach Diagnosestellung mit kurativer Intention
- Stadium I und II
- limitiertes Stadium III (Befall auf einer Seite des Zwerchfells nur in einer Region, Gesamtbefall nur in 4 Regionen; Durchmesser der Lymphome < 5 cm, Mediastinaltumor < 7,5 cm)

Zytostatische Chemotherapie mit palliativer Intention
- Stadium III (ausgedehnter Befall)
- Stadium IV
- Krankheitsprogression
- Symptome wie in Plus 4.27

Hinweis

Frühzeitiger Therapiebeginn oder intensivierte konventionelle (radio-) chemotherapeutische Verfahren verbessern die Prognose bei Krankheitsgeneralisation nicht.

Strahlentherapie

Extended-field-Bestrahlung (EF) in den Stadien I, II oder modifizierte totallymphatische Bestrahlung im limitierten Stadium III.

Dosis
- ZVD von 30 Gy (abdominelles Bad 25,5 Gy)
- tägliche Einzeldosis 2 Gy (abdominelles Bad 1,5 Gy) 5x/Woche

Boost-Dosis (IF-Bestrahlung)
- 10 Gy (abdominelles Bad 14 Gy) bei Lymphomen < 3 cm
- 18 Gy (kleinvolumig) bei größeren Lymphomen

Hinweis

Da die optimale ZVD und Größe des Bestrahlungsfeldes nicht bekannt sind, empfiehlt sich die Teilnahme an der deutschen Studie, die eine extended-field gegenüber einer total-lymphatischen Bestrahlung überprüft (Studienzentrale Prof. Dr. H. Sack, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universität Essen/GHS, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Tel. 0201/723-2321).

Zytostatische Chemotherapie

palliativ, wenig oder mäßiggradig intensiv
- Chlorambucil oder entsprechend dem COP-Protokoll (s. Tab. 4.37)

Krankheitsprogression oder nur geringes Ansprechen
- intensive zytostatische Chemotherapie
- oder Purinanaloga im Rahmen von Studien
- Spätrezidiv (> 1 Jahr)
- wie Primärbehandlung

Frührezidive oder Übergang in ein sekundäres hochmalignes NHL
- hochintensive Polychemotherapie
- oder experimentelle Behandlungsmaßnahmen im Rahmen von Studien

Experimentelles Vorgehen

Intensive Induktionstherapie (MCP-Protokoll vs. CHOP-Protokoll) mit konsolidierender Hochdosis-Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung sowie anschließender Reinfusionautologer Blutstammzellen im Vergleich zu einer Interferon-Erhaltungstherapie ($3 \times 5 \times 10^6$ IE./Woche) bei Patienten < 60 Jahren oder alleinige Interferon-Erhaltungstherapie bei älteren Patienten (3×10^6/d vs. $3 \times 5 \times 10^6$/Woche); in Abhängigkeit von der Qualität des Remissionsstatus wird durch eine Interferon-Erhaltungstherapie das Intervall bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression verlängert (Studienzentrale Prof. Dr. W. Hiddemann, Hämatologie/Onkologie, Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchioninistr. 15, 81377 München, Tel. 089/7095-2551, Fax -8875

- diffuser Wachstumstyp
- möglicherweise das Vorkommen großer Zentrozyten und vieler Zentroblasten im Lymphomgewebe
- initiale B-Symptomatik
- fortgeschrittenes Lebensalter
- niedriger Karnofsky-Index
- initiale Anämie und/oder Thrombozytopenie
- erhöhte Aktivität der Serum-LDH
- leukämische Verlaufsform

Prognostisch besonders ungünstig ist die in ca. 40% der Fälle im Krankheitsverlauf zu beobachtende Weiterentwicklung in ein sekundäres hochmalignes zentroblastisches Lymphom.
Mit zunehmender Ausbreitung der Erkrankung verringert sich die Möglichkeit einer kurativen Strahlentherapie. Eine Heilung im fortgeschrittenen Stadium III mit großer Tumormasse und im Stadium IV durch eine konventionelle zytostatische Chemotherapie ist ebenfalls nicht möglich. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 4–6 Jahren.

Mantelzell-Lymphom

Auf einen Blick

Kiel-Klassifikation: zentrozytisches Lymphom

R.E.A.L.-Klassifikation: Mantelzell-Lymphom

Das Mantelzell-Lymphom ist eine meist generalisiert auftretende und rasch fortschreitende Erkrankung, bei der sich trotz guten Ansprechens auf eine zytostatische Chemotherapie keine stabilen Remissionen erzielen lassen. Kleinzellig und im fortgeschrittenen Stadium mit konventioneller Chemotherapie unheilbar, gehört es trotz seiner ungünstigen Prognose zu den niedrigmalignen NHL der Kiel-Klassifikation.

- die Translokation t(11;14) führt zur Fusion von Strukturen der IgH- und bcl-1-Gene auf dem Chromosom 11 mit Überexpression eines als CCND1 (früher PRAD1) bezeichneten Gens mit Kodierung des Cyklin D1-Proteins, das durch seine Beeinflussung des Zellzyklus von pathogenetischer Bedeutung sein dürfte
- keine Transformation in ein klassisches hochmalignes NHL
- kurative Strahlenbehandlung bei streng lokoregional begrenzten Manifestationen
- eine konventionelle Chemotherapie führt in 50–90% der Fälle zu instabilen Remissionen mit einer medianen Dauer von 1–2 Jahren und einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 3 Jahren

Grundlagen

Das Mantelzell-Lymphom macht in Europa etwa 7–9%, in den USA 2,5–4% aller NHL aus. Männer sind 3 x häufiger betroffen als Frauen; das mediane Alter liegt bei 70 Jahren.
Im Lymphomgewebe findet sich ein monotones Bild von kleinen bis allenfalls mittelgroßen Zellen mit pleomorphen, teilweise gekerbten Kernen. Das Wachstumsmuster ist diffus oder leicht nodulär mit oder ohne Mantelzonenmuster. Darüber hinaus zeigt sich ein dichtes Netz follikulärer dendritischer Retikulumzellen. Die Beziehung zwischen der blastoidzelligen Variante der R.E.A.L.-Klassifikation und dem großzelligen oder anaplastischen zentrozytischen Lymphom der Kiel-Klassifikation ist noch nicht eindeutig geklärt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptome und Befallsmuster

In der Hälfte der Fälle wird über ein rasches Lymphknotenwachstum, das von einer B-Symptomatik (35–45%) und einem schlechten Allgemeinzustand begleitet wird, geklagt. Es findet sich meist eine generalisierte Lymphadenopathie mit Beteiligung des Mediastinums und/oder des Lungenhilus, wobei hier die Lymphome auffällig groß sein können; das Knochenmark ist in 59–87% der Fälle infiltriert.
Im Serum ist bei 50% der Fälle die Aktivität der Serum-LDH und/oder die Konzentration von β_2-Mikroglobulin erhöht.
Extralymphatische Manifestationen in abnehmender Häufigkeit: Milz, Leber, Gastrointestinaltrakt, selten Haut, Pleura oder ZNS.
Die Diagnose wird durch morphologische Kritierien und im Zweifelsfall durch die Immunphänotypisierung gesichert (s. Tab. 4.46); differentialdiagnostisch hilfreich sind CD5-positive neoplastische Lymphozyten zur Abgrenzung vom CB-CC NHL und CD23-negative zur Abgrenzung von der B-CLL; typisch ist die Translokation (11;14) mit Überexpression des CCND1 (PRAD-1)-Onkogens.

Therapie

Die Behandlung sollte sofort nach Diagnosestellung beginnen. Einzelheiten siehe Plus 4.30. Lokoregional begrenzte Manifestationen können mit einer Strahlentherapie kurativ behandelt werden. Fortgeschrittene oder generalisierte Krankheitsformen erhalten eine Hochdosis-Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie. Jüngere Erwachsene (bis zum 60. Lebensjahr) sollten auch im fortgeschrittenen oder generalisierten Stadium einer Hochdosis-Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung mit anschließender Stammzelltransplantation mit kurativer Intention zugeführt werden.
Die Durchführung einer Hochdosis-Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung mit *allogener* Knochenmarktransplantation wird zur Zeit als experimentelle Maßnahme diskutiert.

Prognose

Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei etwa 3 Jahren, nur einzelne Patienten überleben länger als 10 Jahre. Der für hochmaligne NHL konzipierte International Prognostic Index ist auch beim Mantelzell-Lymphom von klinischer Relevanz. Prognostisch ungünstig sind

- erhöhte LDH-Aktivität und/oder Konzentration von β_2-Mikroglobulin im Serum
- fortgeschrittenes Lebensalter
- generalisierte Krankheitsmanifestation
- schlechter Allgemeinzustand (nach WHO ≥ 2)
- rasches Lymphknotenwachstum innerhalb von 3 Monaten
- Spleno-, Hepatomegalie
- Knochenmarkinfiltration
- B-Symptomatik

Während in einer Studie des St. Bartholomew-Hospitals, London, eine blastoidzellige Transformation zum Zeitpunkt der Diagnose oder im Krankheitsverlauf mit einer Verkürzung der Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert, konnte eine prospektive Studie der Kieler Lymphomgruppe durch diesen Parameter keine signifikante Beeinträchtigung der Prognose belegen.

PLUS

4.30 Therapie des Mantelzell-Lymphoms

Behandlungsbeginn sofort nach Diagnosestellung. Nur in Ausnahmefällen wie beispielsweise bei älteren multimorbiden Patienten mit fehlender Lymphomaktivität ist eine abwartende Strategie bei intensiver Überwachung mit Kontrolluntersuchungen in kurzen Intervallen (1–2 Monate) vertretbar

Strahlentherapie
(s. Plus 4.29)
EF-Bestrahlung in den Stadien I/I_E und II/II_E
– die Strahlentherapie führt im Stadium I/I_E zu stabilen Remissionen
– Bestrahlungserfolg im Stadium II/II_E noch unklar

Zytostatische Chemotherapie
Stadien III und IV (Ann-Arbor-Klassifikation): mäßig aggressive Chemotherapie
Induktionstherapie
– COP-Protokoll (s. Tab. 4.37) bis zur Teil- oder Vollremission
Erhaltungstherapie
– 3–6 Zyklen mit verlängerten Intervallen
– und/oder Interferon α $3x10^6$ IE täglich
Krankheitsprogression oder nur geringes Ansprechen
– CHOP-Protokoll
– oder andere Zytostatika-Kombinationen wie für hochmaligne NHL
– eventuell Purinanaloga (Fludarabin, 2-Chlordesoxyadenosin) auch in Kombination mit Zytostatika wie Mitoxantron oder Cytarabin
Hinweis
Wegen der sehr schlechten Prognose mit einer medianen 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit sollten Patienten ≤ 60 Jahre bei fehlenden Kontraindikationen einer intensiven zytostatischen Induktions-Chemotherapie mit anschließender konsolidierender, potentiell kurativer chemotherapeutischer Hochdosis-Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung sowie einer anschließenden Reinfusion autologer Blutstammzellen zugeführt werden (Studienprotokoll s. CB-CC NHL).

4.10.2 Hochmaligne periphere Lymphome vom B-, T- und Null-Zell-Typ

Zentroblastisches (CB) Lymphom, immunoblastisches (IB) Lymphom vom T- und B-Zell-Typ, großzellig anaplastisches (GA) Ki-1-CD30-positives Lymphom vom B-, T- und Null-Zell-Typ

Auf einen Blick

Kiel-Klassifikation: (s. Überschrift)
R.E.A.L.-Klassifikation: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom einschließlich anaplastisches großzelliges CD 30-positives Lymphom vom B-Zell-Typ

Keimzentrumslymphom, follikulärer Typ, Grad III

anaplastisches großzelliges CD 30-positives Lymphom vom T- und Null-Zell-Typ

Diese Gruppe umfaßt von immunkompetenten (Synonym: „peripheren") lymphatischen Zellen ausgehende großzellige, sich überwiegend nodal manifestierende, hochmaligne Lymphome mit vorwiegend diffusem, in Einzelfällen auch follikulärem Wachstumsmuster. Die Prognose dieser Patienten ist sehr ungünstig. Ein Teil der Kranken kann jedoch durch intensiv wirkende konventionelle zytostatische Kombinationsprotokolle (s. Tab. 4.37) kurativ behandelt werden.

Charakteristika
- rasche Progredienz
- ausgeprägte Tendenz zur Generalisation („aggressives" Verhalten)
- spontaner Krankheitsverlauf innerhalb von Monaten tödlich

Prognostische Risikofaktoren des „International Prognostic Index" beeinflussen unabhängig voneinander und nahezu gleichwertig die Remissionsrate, das Rezidivrisiko und die Überlebenswahrscheinlichkeit (s. Tab. 4.38).

Therapie
remissionsinduzierende intensive zytostatische Kombinationschemotherapie, z. B. nach dem CHOP-Protokoll (s. Tab. 4.37)

- sofortiger Beginn nach Diagnosestellung
- in allen Stadien (I–IV), d. h. unabhängig vom Ergebnis der Ausbreitungsdiagnostik
- grundsätzlich Verzicht auf eine Staging-Laparotomie
- nur im streng lokalisierten Stadium I der Niedrig-Risikogruppe entsprechend dem „International Prognostic Index" ist eine kombinierte Radio-Chemotherapie einer alleinigen Chemotherapie überlegen

Rezidiv
- signifikante Verbesserung der außerordentlich ungünstigen Prognose durch myeloablative Hochdosis-Chemotherapie mit Ganzkörperbestrahlung und anschließender autologer Knochenmark- oder Blutstammzellreinfusion

Zyto- und histomorphologische Charakteristika haben in der Kiel-Klassifikation zur Definition eigenständiger Erkrankungsentitäten geführt. Die prognostische Bedeutung dieser Unterteilung wird durch die signifikant schlechtere Prognose des IB Lymphoms im Vergleich zum CB und GA B-Zell-Lymphom unterstrichen. Besonders ungünstige Verläufe zeigen sekundäre, aus einem niedrigmalignen NHL entstandene hochmaligne Lymphome.

Grundlagen

Die peripheren, d. h. von immunkompetenten lymphatischen Zellen ausgehenden hochmalignen Lymphome machen etwa ¼ aller NHL aus. CB und IB Lymphom zeigen eine ausgeglichene, die primären (1,7 : 1) und die sekundären (3 : 1) großzellig anaplastischen Lymphome bei Zusammenfassung aller immunologischen Subtypen (T-, B-, Null-Zell-Typ) eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Der Altersmedian liegt bei allen Entitäten in der 6.–7. Dekade. Beim GA Lymphom findet sich eine zweigipflige Alterskurve mit je einer Häufung in der 2. und 7. Dekade.
Zur Ätiopathogenese siehe Plus 4.26. Bei der Entwicklung der hochmalignen peripheren NHL spielen pathogenetisch drei Protoonkogene
- das bcl-2-Gen
- das bcl-6-Gen
  (B-cell leukemia/lymphoma-associated gene) und
- das NPM/ALK-Fusionsgen
  (nucleophosmin/anaplastic lymphoma kinase gene)

eine wichtige Rolle (s. Plus 4.31).

Pathomorphologische Differenzierung

CB Lymphom und IB Lymphom

Morphologisch wird das CB Lymphom durch den Nachweis mittelgroßer bis großer typischer Zentroblasten gesichert. Im Gegensatz zu den mit einem breiten, tief basophilen Zytoplasma ausgestatteten Immunoblasten mit einem großen, zentral gelegenen, oft solitären Nukleolus verfügen die Zentroblasten über multiple, zumeist peripher nahe der Kernmembran gelegene Kernkörperchen. Im Gegensatz zum CB treten IB NHL als B- oder T-Zell-Lymphome auf.

Primäre GA NHL

Das großzellig anaplastische CD30-positive Lymphom hat gegenüber dem CB und IB Lymphom größere, häufig unregelmäßig geformte Blasten mit eher blaß-blauem Zytoplasmasaum. Die CD30-positiven Zellen werden zumeist in zusammenhängenden Verbänden identifiziert. Etwa 30% der großzellig anaplastischen Lymphome lassen Zell-Linien-

spezifische Marker vermissen, so daß sie als NHL vom Null-Zell-Typ klassifiziert werden.
Großzellig anaplastische Lymphome vom T-Zell-Typ werden überwiegend bei jugendlichen Erwachsenen, solche vom B-Zell-Typ bei Patienten im fortgeschrittenen Alter angetroffen.

Sekundäre GA NHL

Die selteneren sekundären großzellig anaplastischen Lymphome treten entweder gleichzeitig mit einem anderen NHL, in der Regel einem peripheren T-Zell- oder Hodgkin-Lymphom auf, oder sie entstehen im Verlauf dieser Erkrankungen. Darüber hinaus können neben den großzellig anaplastischen Lymphomen beispielsweise morphologisch eindeutig als CB oder IB NHL klassifizierbare NHL in Einzelfällen das Ki-1 (CD30)-Antigen exprimieren.

Molekularbiologie

Molekularbiologisch findet sich bei den B-Zell-NHL in 30% der Fälle eine Umlagerung der IgH- und IgL-Gene sowie des bcl-2- und des bcl-6-Gens (s. Plus 4.31). Selten wird auch das c-myc-Gen rearrangiert; bei den T-Zell-NHL ist eine Umlagerung des T-Zell-Rezeptor-Gens nachweisbar.

PLUS

4.31 Pathogenetik der hochmalignen NHL

bcl-2- und bcl-6-Gen
In seiner physiologischen Funktion unterdrückt bcl-2 den programmierten Zelltod, d. h. die Apoptose. Als Transkriptionsfaktor steuert bcl-6 die Differenzierung von B-Lymphozyten in den Keimzentren. Durch eine Translokation t (14;18) bzw. t (3;2 oder 14 oder 22) geraten das bcl-2-Gen vom Chromosom 18 und das bcl-6-Gen vom Chromosom 3 in die Nachbarschaft der für die Immunglobulinbildung verantwortlichen Gene (14q32; 2p14 und 22q11). Bei zumeist unveränderten Strukturen kann diese Positionsänderung zu einer durch die Immunglobulingene induzierten Dysregulation bzw. Überexpression beider Gene führen. Während sich das antiapoptotisch wirkende bcl-2 Gen ungünstig auf den Krankheitsverlauf auswirkt, ist die prognostische Bedeutung des überexprimierten bcl-6 Gens noch unklar.

NPM/ALK-Fusionsgen
Bei 12–50% der vorwiegend jugendlichen Patienten mit zumeist nodalen und nur selten kutanen Manifestationen der GA CD30-positiven Lymphome vom T- oder Null-Zell-Typ wird eine Translokation t(2;5) (p23; q35) nachgewiesen. Hieraus resultiert ein als NPM/ALK bezeichnetes Fusionsgen. Nukleophosmin (NPM) ist ein ubiquitär Zellzyklus-abhängig exprimiertes Gen, das an der Steuerung ribosomaler Proteine beteiligt ist. Die anaplastische Lymphomkinase (ALK) wird als Transmembran-Rezeptorkinase für Insulinrezeptoren normalerweise nicht im hämatopoetischen System exprimiert. Die vorliegenden Befunde sprechen dafür, daß das Fusionsgen NPM/ALK eine wichtige Rolle bei der Transformation normaler Zellen zu Lymphomzellen übernimmt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptome und Befallsmuster

- rasches Lymphknotenwachstum (60–80%)
- B-Symptome (40–50%)
- Lymphadenopathie (>80%)
- Splenomegalie bei CB und IB (30%), bei GA NHL (10%)
- Lebervergrößerung (10%)
- Beteiligung des Gastrointestinaltrakts (20%)
- Knochenmarkinfiltration bei primären GA NHL (4%), bei CB, IB, sekundären GA NHL (bis über 20%)
- atypische Blutlymphozyten bei CB oder IB NHL (4–8%)
- Beteiligung des Zentralnervensystems bei IB bzw. CB NHL (3 bzw. 6%)
- Hautbeteiligung bei CB und IB (6–8%), bei primären GA NHL (17%), bei sekundären (30%)

Bei CB und IB dominiert der Gastrointestinaltrakt, bei GA NHL die Haut als primäre extranodale Manifestation.
Entsprechend der Ann-Arbor-Klassifikation sind CB, IB und GA NHL auf das Stadium I/I_E mit 14, 17 und 18% verteilt, in den Stadien III und IV mit 62, 66 und 39%.
Immunphänotypisierung siehe Tabelle 4.35.

Therapie

Behandlungsstrategie

Einzelheiten zur Behandlung siehe Plus 4.32.
Wegen des ausgesprochen aggressiven Verhaltens wird sofort nach Diagnosestellung stadienunabhängig eine remissionsinduzierende zytostatische Chemotherapie eingeleitet. Derzeitiger Standard ist die CHOP-Kombination (s. Tab. 4.37) mit 6–8 Therapiekursen in 2–3wöchigen Intervallen. Bei fehlendem Ansprechen erfolgt spätestens nach drei Therapiekursen eine Protokolländerung, bei Progredienz während der Behandlung sofort (s. Plus 4.32).
Im streng lokalisierten Ausbreitungsstadium I/I_E lassen sich mit einer initialen Kombinationschemotherapie und einer nachfolgenden involved-field-Bestrahlung (ZVD von 40–55 Gy) günstige Ergebnisse erzielen.
Der Stellenwert einer adjuvanten Strahlenbehandlung in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist bisher nicht geklärt.
Die Ergebnisse nach Anwendung von „Rezidiv"-Protokollen (s. Tab. 4.37) sind unbefriedigend. Sie können durch den Einsatz einer myeloablativen zytostatischen Chemotherapie mit Ganzkörperbestrahlung und anschließender Reinfusion autologer Knochenmark- oder Blutstammzellen verbessert werden.
Palliative Behandlungsmaßnahmen sind nur ausnahmsweise zur vorübergehenden Symptomkontrolle bei multimorbiden und älteren Patienten vertretbar, die jedoch nach Möglichkeit ebenfalls protokollgerecht behandelt werden sollten.

Experimentelles Vorgehen
Im Rahmen einer multizentrischen randomisierten Therapiestudie wird bei jüngeren (≤60 Jahre) Patienten mit einer initial erhöhten Serum-LDH-Aktivität im Anschluß an drei Kurse einer konventionellen (CHOEP) Chemotherapie die Wirksamkeit einer myeloablativen (BEAM) Chemotherapie mit anschließender autologer Knochenmark- oder Blutstammzellreinfusion im Vergleich zur Fortführung der initialen Chemotherapie mit zwei weiteren CHOEP-Kursen überprüft. In beiden Studienarmen erfolgt eine Bestrahlung der befallenen Regionen mit einer ZVD von 35 Gy (Studienleitung s. Plus 4.32).

Prognose

Entscheidenden Einfluß auf die Prognose (Remissions-, Rezidiv- und Überlebensraten) haben initiale klinische Parameter (s. Tab. 4.38). Zyto- und molekulargenetische Parameter werden in Zukunft zu einer weiteren Präzisierung des Risikoprofils beitragen.

PLUS

4.32 Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome

Stadieneinteilung: Ann-Arbor-Klassifikation
Risikofaktoren: „International Prognostic Index"

Standardbehandlung

Stadium I
- intensive zytostatische Chemotherapie
- CHOP-Protokoll, 6–8 Kurse

alternativ
- CHOP-Protokoll, 3–4 Kurse
- zusätzlich involved-field-Strahlentherapie
- ZVD von 40 Gy

bei residualen Lymphomen
- zusätzlich 15 Gy

Stadien II–IV
intensive zytostatische Chemotherapie
- CHOP-Protokoll, 6–8 Kurse

Strahlentherapie (ZVD von 36–50 Gy)
indiziert
- bei residualen Lymphknoten/Lymphomen (wenn möglich vorher histopathologische Überprüfung)

fakultativ
- alle betroffenen Regionen (involved field)

empfehlenswert
- bei Konglomerattumoren/Lymphomen (bulky disease) mit einem Durchmesser von ≥ 7,5 cm

Kontrolluntersuchungen während der Behandlungsphasen
2 x wöchentlich
- Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl

vor jedem Zyklus
- Anamnese, körperliche und kardiologische Untersuchung, Blutbild, Leber- und Nieren-assoziierte Werte

nach 3 Therapiekursen oder Strahlenbehandlung
- „Restaging", d. h. eingehende Nachuntersuchung mit Anamnese, körperlicher Untersuchung, Laboruntersuchung, adäquate Kontrolle aller Primärmanifestationen (sonographisch, radiologisch, CT)

Kontrolluntersuchungen nach Abschluß der Behandlung
- alle 3 Monate während der ersten 2 Jahre
- anschließend Restaging in längeren Zeitintervallen

Rezidive und Therapieversager
- Rezidivprotokolle (s. Tab. 4.38)

jüngere Patienten (≤ 60 Jahre) in gutem Allgemeinzustand (WHO ≤ 2) mit Rückbildung der Lymphome durch die Rezidivtherapie
- hochdosierte zytostatische Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung mit anschließender autologer Knochenmark- oder Blutstammzellreinfusion

Experimentelles Vorgehen
Hochdosierte zytostatische Chemotherapie, evtl. mit Ganzkörperbestrahlung und anschließender autologer Knochenmark- oder Blutstammzellreinfusion bei Patienten ≤ 60 Jahre, gutem Allgemeinzustand (WHO ≤ 2) und besonderen Risikofaktoren, z. B. ≥ 2 Faktoren entsprechend dem International Prognostic Index im Rahmen des Studienprotokolls Integratives Konzept zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome. (Studienzentrale Prof. Dr. M. Pfreundschuh, Dr. L. Trümper, Med. Klinik I, Universität des Saarlandes, Oskar-Orth-Str. 66, 66421 Homburg/Saar, Tel. 06841/16-3084 oder 3002, Fax 06841/16-3004)

Großzelliges sklerosierendes B-Zell-Lymphom des Mediastinums

Kiel-Klassifikation: (s. Überschrift)

R.E.A.L.-Klassifikation: primär mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom

Synonym: Klarzell-Lymphom

Rasch wachsender Tumor mit Zentroblasten-ähnlichen Lymphozyten und blaß-basophilem Zytoplasma (Klarzellen) und primärer, für ein B-Zell-Lymphom ungewöhnlicher Lokalisation im vorderen oberen Mediastinum. Eigenständige Erkrankung mit typischem morphologischen Erscheinungsbild, das sowohl in der Kiel- als auch in der R.E.A.L.-Klassifikation berücksichtigt wird.
Frauen sind 2,5 x häufiger betroffen als Männer, das mittlere Erkrankungalter liegt bei 30 Jahren.

Die klinische Symptomatik ist geprägt von einer oberen Einflußstauung (Vena-cava-superior-Syndrom) und einer Verlegung der Luftwege mit Husten und Dyspnoe. Häufig treten thorakale und nicht selten in Nacken und Schulter ausstrahlende Schmerzen auf. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt zumeist ein Stadium I/I_E oder II/II_E der Ann-Arbor-Klassifikation vor. Zur Entwicklung extranodaler Manifestationen in Leber, Gastrointestinaltrakt, Nieren, Ovarien oder ZNS kommt es häufig nach Rezidiven.
Trotz des auffällig raschen Wachstums sprechen die Tumoren auf eine kombinierte intensive zytostatische Chemo- und Strahlenbehandlung (ZVD 40–50 Gy) mit einer Heilungsrate von 40–60% an. Die Prognose entspricht weitgehend derjenigen anderer hochmaligner Lymphome.

4.10.3 Hochmaligne (sehr aggressive) NHL mit besonders ungünstiger Prognose

Lymphoblastisches Lymphom vom B- und T-Zell-Typ

Kiel-Klassifikation: (s. Überschrift)

R.E.A.L.-Klassifikation: Vorläufer-B- und T-lymphoblastisches Lymphom

Lymphoblastische (LB) Lymphome und akute lymphoblastische Leukämien (ALL) sind Neoplasien immuninkompetenter Vorläufer-B- und T-Lymphozyten. Ihre Abgrenzung erfolgt willkürlich; bei LB Lymphomen soll die Knochenmarkinfiltration definitionsgemäß unter 25% liegen. Im Gegensatz zur ALL überwiegt bei den LB NHL der T-Zell-Typ.
Im klinischen Erscheinungsbild dominiert beim T-Zell-Typ eine Beteiligung des Mediastinums und des Zentralnervensystems, beim B-Zell-Typ ist überwiegend das Abdomen betroffen. Charakteristisch für ein rasches Tumorwachstum ist eine ausgeprägte Generalisationstendenz, so daß jüngere Erwachsene mit LB NHL mit den für die ALL konzipierten Therapieprotokollen behandelt werden (s. Akute lymphatische Leukämie).

Grundlagen

Lymphoblastische Lymphome machen ca. 4% aller NHL aus. Der T-Zell-Typ ist 3–4x häufiger als der B-Zell-Typ (im Gegensatz zur ALL). Die Erkrankung zeigt einen ersten Altersgipfel zwischen dem 10.–20. Lebensjahr und einen zweiten zwischen dem 60.–80. Das T-LB Lymphom betrifft Männer deutlich häufiger als Frauen (2,6–9 : 1).
Morphologisch imponieren mittelgroße Zellen, die über einen runden oder gyriformen bzw. gewundenen (convoluted) Kern mit feinem Chromatin und unauffälligem Nukleolus sowie über einen schmalen Zytoplasmasaum verfügen, wobei keine eindeutigen Unterschiede zwischen T- und B-LB NHL festzustellen sind. Eine Differenzierung ist durch die Immunphänotypisierung und zytogenetisch möglich (s. Tab. 4.35 und Plus 4.25 sowie Tab. 4.25 im Beitrag ALL).

Klinisches Bild

Die folgenden Angaben beziehen sich auf das weitaus häufigere T-LB Lymphom; das seltene B-LB NHL wird in der Literatur zusammen mit den Burkitt-Lymphomen dargestellt.

- Lymphadenopathie (etwa 100%)
- rasches Lymphknotenwachstum (75%)
- Knochenmarkinfiltration (etwa 70%)
- Mediastinalbefall (55%), häufig mit Trachealkompression und Pleuraergüssen als Ursache von Dyspnoe und Dysphagie
- Splenomegalie (50%)
- B-Symptomatik (40%)
- atypische Blutlymphozyten (40%)
- Lebervergrößerung (ca. 30%)
- Hautbeteiligung (etwa 10%)

Beteiligung des Zentralnervensystems initial in 10% der Fälle mit zunehmender Tendenz im weiteren Verlauf, wenn die prophylaktischen Maßnahmen unzureichend waren.

Differentialdiagnose: Keine Beteiligung des Gastrointestinaltrakts beim T-LB Lymphom.

Stadienverteilung entsprechend der Ann-Arbor-Klassifikation
Stadium I 8%
Stadium II 6%
Stadium III 10%
Stadium IV 76%

Therapie, Verlauf und Prognose

Der Krankheitsverlauf des LB Lymphoms sowie der Untergruppen (Ausnahme t(9;17)) entspricht weitgehend dem Krankheitsverlauf der ALL. Deshalb sollten die insgesamt sehr selten auftretenden LB-Lymphome entsprechend den Protokollen der deutschen multizentrischen Studiengruppe (GMALL-Studien: German Multicenter ALL Trials) behandelt werden. Einzelheiten und Adressen siehe Beitrag ALL.
Repräsentative Aussagen zur Prognose der LB Lymphome fehlen bislang. Man kann jedoch davon ausgehen, daß die therapeutischen Ergebnisse bei Anwendung der für die ALL konzipierten Studienprotokolle weitgehend den Ergebnissen der ALL-Subgruppen entsprechen. Dies bestätigen Daten eines Kollektivs von 35 Patienten, bei denen in 66% eine Vollremission mit einer dreijährigen Überlebenswahrscheinlichkeit von 56% aller Patienten erzielt werden konnte (Brit. J. Hemat. 93, Suppl. 2 (1996) 367-368).

Burkitt- und Burkitt-ähnliche Lymphome

Auf einen Blick

Kiel-Klassifikation: Burkitt-Lymphom

R.E.A.L.-Klassifikation: Burkitt-Lymphom

vorläufige Entität: hochmalignes B-Zell-Lymphom, Burkitt-ähnlich

Dieses von Denis Burkitt 1958 erstmals in Äquatorial-Afrika besonders bei Kindern und Jugendlichen beschriebene, endemisch auftretende B-Zell-Lymphom zeichnet sich durch die größte Proliferationstendenz aller NHL aus. Ätiologisch dürfte das Epstein-Barr-Virus (EBV) von Bedeutung sein, das sich bei 95% der endemischen, bei 20% der nichtafrikanischen sporadisch auftretenden und bei ca. 40% der HIV-assoziierten Burkitt-Lymphome nachweisen läßt. Die besondere Häufung des endemischen Burkitt-Lymphoms beruht auf der fast 100%igen Durchseuchung der äquatorialafrikanischen Bevölkerung mit dem EBV bereits im Alter von drei Jahren.
Kinder sind häufig, Erwachsene seltener betroffen. Beim endemischen Burkitt-Lymphom dominiert ein Befall des Gesichtsschädels, beim sporadischen Typ die abdominelle Manifestation. Trotz des raschen Lymphomwachstums besteht Heilbarkeit; dabei wirkt sich eine operative Tumorverkleinerung vor zytostatischer Chemotherapie prognostisch günstig aus. Die Behandlung sollte entsprechend den Richtlinien der GMALL-Studiengruppe für die reife B-ALL erfolgen (s. Beitrag ALL).

Grundlagen

Epidemiologie

Die Inzidenz in den endemischen Gebieten Afrikas liegt bei 1–12/100000/Jahr, wobei überwiegend Kinder betroffen sind. In den USA tritt die Erkrankung bei weißen Frauen und Männern mit einer Inzidenz von 0,04 bzw. 0,14/100000/Jahr auf. Burkitt-Lymphome machen in Deutschland 25–40% der kindlichen NHL aus.
Der Altersmedian liegt in Afrika zwischen dem 3.–6. Lebensjahr, in den USA und Europa erkranken Erwachsene häufiger. Die Altersverteilung zeigt jeweils einen Gipfel im Kindes- und einen im Erwachsenenalter. Das Verhältnis männlich zu weiblich beträgt 3 : 1.

Ätiologie und Pathogenese

Die aus der Translokation t(8;14), seltener t(2;8) oder t(8;22) resultierende Dysregulation des c-myc-Gens ist der entscheidende Faktor bei der Entstehung des Burkitt-Lymphoms. Besonders anfällig für eine derartige c-myc-Alteration sind unreife B-Lymphozyten, insbesondere dann, wenn sie das EBV-Gen latent tragen (s. Plus 4.33).

Morphologie und Immunphänotypisierung

Morphologisch imponieren mittelgroße, stark basophile Zellen mit multiplen Nukleolen in dem überwiegend runden Zellkern. Herdförmig zeigt sich infolge der Einsprengung von Makrophagen mit breitem und hellem Zytoplasmasaum ein „Sternhimmelbild".
Bei der Immunphänotypisierung sind die Tumorzellen der endemischen und der sporadischen Form Pan-B-positiv, sIgM-positiv, CD10-positiv, CD5-negativ und CD23-negativ; als Ausdruck der großen Proliferationsaktivität zeigen sie eine starke Expression des Ki-67-Antigens. Nahezu alle endemischen und sporadischen Formen lassen mindestens eine der drei folgenden Translokationen erkennen: t(8;14) in 80%, t(8;22) in 15% und t(2;8) in 5% der Fälle mit zusätzlichen chromosomalen Alterationen bei etwa 70% der Patienten. Nachweis des EBV-Genoms in den neoplastischen Zellen von 95% der endemischen, 20% der sporadisch auftretenden und 40% der HIV-assoziierten Burkitt-Lymphome.

PLUS

4.33 Bedeutung des c-myc-Gens und des EBV für die Entwicklung des Burkitt-Lymphoms

Eine Dysregulation des c-myc-Gens resultiert aus der Translokation von c-myc in die Regionen der Immunglobulingene. Hierdurch wird die betroffene Zelle unabhängig von ihrem Differenzierungsgrad in einen Zustand der permanenten Proliferation versetzt. Ein derartig expandierender Zellklon ist anfällig für weitere genetische Alterationen, die z. B. zur Entwicklung eines Burkitt-Lymphoms oder anderer Neoplasien führen können.
Lymphatische Zellen, in denen das EBV-Kernantigen 1 (EBNA1, Epstein-Barr virus nuclear antigen 1) nachgewiesen werden kann, entwickeln besonders häufig eine c-myc/Immunglobulintranslokation. Die Entstehung derartiger, das EBV-Kernantigen 1 tragender Zellen wird durch verschiedene Faktoren, zu denen die Malaria oder eine HIV-Infektion gehören, gefördert.
In Äquatorial-Afrika sind Malaria sowie ein Phorbolester (Euphorbia), der häufig in der Volksmedizin angewendet wird, für eine bereits im Kleinkindesalter nahezu 100%ige Durchseuchung der Bevölkerung mit dem EBV verantwortlich.

Klinisches Bild

Ein rasches Lymphomwachstum zeigen über 80% der Patienten, eine B-Symptomatik zwischen 30–40%. Bei den überwiegend primär extranodalen Manifestationen zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen dem endemischen (e) und dem sporadischen (s) Typ. In Einzelfällen können nahezu alle Organe, z. B. Pleura, Lungen, Speicheldrüsen, Gallenblase, Pankreas, Nieren, Nebennieren, Harnblase, Prostata, Testes, Mammae, Hypophyse und Skelettmuskulatur, beteiligt sein.
Ein Knochenmarkbefall mit leukämischer Verlaufsform ist beim sporadischen häufiger (20%) als beim endemischen (7%) Burkitt-Lymphom.
Intraabdominal (e = 58%, s = 91%) können neben allen Darmabschnitten das Netz, die Mesenterien, die Leber und die Milz betroffen sein. Gelegentlich lassen sich in vergrößerten

mesenterialen Lymphknoten histopathologisch keine Tumorzellen nachweisen.
Im Gesichtsschädelbereich (e = 58 %, s = 7 %) können die rasch expandierenden, nicht selten zentral nekrotischen, zumeist vom Ober- und Unterkiefer ausgehenden Tumoren zur Infiltration der Nasennebenhöhlen und der Orbita sowie zum Zahnausfall führen.
Eine periphere Lymphadenopathie ist selten (e = 9 %, s = 13 %), eine Meningosis lymphomatosa wird bei 14(s)–19 %(e) der Patienten angetroffen.

Therapie

Eine chirurgische Tumorverkleinerung vor zytostatischer Chemotherapie ist prognostisch günstig, allerdings sollte durch die operative Maßnahme kein größerer Zeitverlust entstehen. Die zytostatische Chemotherapie erfolgt entsprechend dem Protokoll der GMALL-Gruppe für akute lymphatische Leukämien vom reifen B-Zell-Typ (s. Plus 4.34).

Verlauf und Prognose

Serum-LDH-Aktivität und Serumkonzentration löslicher Interleukin-2-Rezeptoren korrelieren gut mit der Tumormasse. Bei unbehandelten Patienten führen ein Darmverschluß oder eine Darmperforation, ein Nierenversagen, eine Atemwegsobstruktion und/oder zentralnervöse Komplikationen innerhalb von Wochen zum Tod. Prognostisch ungünstig ist eine große Tumormasse, die nach sorgfältiger Abwägung eines eventuellen Zeitverlustes bis zum Beginn der chemotherapeutischen Behandlung, wenn möglich, operativ verkleinert werden sollte. Weitere Risikofaktoren sind initiale Knochenmarkinsuffizienz und fehlendes Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen.
Bei rechtzeitiger Diagnosestellung und Behandlung mit dem für die reife B-ALL konzipierten Protokoll der GMALL-Gruppe kann mit Vollremissionen bei > 80 % der Patienten im Alter von 15–65 Jahren mit einer Heilung von > 55 % dieser Patienten gerechnet werden.

PLUS

4.34 Therapie der Burkitt- und Burkitt-ähnlichen Lymphome

(s. Beitrag ALL, Behandlung der B-ALL)

Standard
einwöchige Vorphasentherapie zur schonenden Zytoreduktion
B-ALL-Induktionstherapie
- alternierend jeweils 3 Kurse entsprechend den Therapieblöken A und B
- bei Patienten > 50 Jahren, Nierenfunktionsstörungen oder serösen Ergüssen Methotrexat (gemäß Protokoll 3 g/m^2 KO) reduzieren

Prophylaxe
- keine ZNS-Bestrahlung
- intrathekal Methotrexat, Cytarabin und Dexamethason

Erhaltungstherapie
- nicht notwendig, da nach 6 monatiger Behandlung nur selten Rezidive auftreten

Patienten > 65 Jahre
Standard-Protokolle für die Therapie hochmaligner Lymphome
- z. B. CHOP-Protokoll

Prophylaxe
- zusätzlich zur intrathekalen Prophylaxe unbedingt ZNS-Bestrahlung, da auf die hochdosierte intravenöse Methotrexat-Behandlung verzichtet werden muß

Rezidivtherapie
- z. B. myeloablative Hochdosis-Chemotherapie, evtl. mit Ganzkörperbestrahlung und anschließender autologer oder allogener Knochenmark- oder Blutstammzellreinfusion

Palliative Therapie
- z. B. Kombination von Vincristin, Glukokortikosteroiden und, bei fehlenden Kontraindikationen, Daunorubicin

Indikation
- hohes Alter, Multimorbidität
- mehrere Rezidive
- primär refraktäre Erkrankung

Adulte(s) T-Zell-Lymphom/Leukämie

Kiel-Klassifikation: pleomorphes kleinzelliges T-Zell-Lymphom, HTLV-I-positiv

R.E.A.L.-Klassifikation: adulte(s) T-Zell-Lymphom/Leukämie

Abkürzung: ATLL
ATLL ist eine Neoplasie der T-Helferzellen mit enger ätiologischer Beziehung zum Retrovirus HTLV-I. Die Erkrankung tritt in Endemiegebieten des HTLV-I, d. h. in Südjapan (auf den Inseln Kyushu und Shikoku), in Westafrika und in der Karibik auf. Die Virusübertragung erfolgt perinatal und sexuell, etwa 2–5 % der Infizierten entwickeln nach 20–40 Jahren eine ATLL.
Das Krankheitsbild ist heterogen, der Verlauf unterschiedlich, die Einteilung erfolgt entsprechend der Prognose. Prognostisch haben
- die relativ langsam verlaufende (smoldering) Form und
- die chronische Verlaufsform

eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von mehr als fünf bzw. zwei Jahren, die häufiger auftretende
- akute und
- lymphomatöse Form

eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von 4–6 Monaten. Prognostisch ungünstig sind erhöhte Kalziumkonzentration und LDH-Aktivität im Serum, multiple Krankheitsmanifestationen, schlechter Allgemeinzustand und höheres Lebensalter.
HTLV-I zählt zu den exogenen humanen transformierenden Leukämie-Retroviren. Der Mechanismus, durch den das Virus bei einem Teil der Infizierten eine maligne Transformation herbeiführt, ist unklar, da in dem Erreger bisher kein transformierendes Onkogen festgestellt werden konnte.
Pathophysiologisch lassen sich die häufig auftretenden op-

portunistischen Infekte, insbesondere der Lungen, auf eine Störung der zellulären Immunität und auf eine pulmonale Tumorinfiltration zurückführen. Die Entwicklung einer Hyperkalzämie ist bei fehlender Knochenmarkinfiltration und nicht gesteigerter Parathormonsekretion vermutlich Zytokin (IL-1-β)-induziert.
Morphologisch zeigen die Lymphome eine Mischung aus kleinen und großen atypischen Zellen mit mehrfach gelappten Kernen, die bei einigen Patienten auch im Blut als Blumen- oder Kleeblattzellen in Erscheinung treten. Gelegentlich werden Reed-Sternberg-ähnliche Zellen beobachtet. In allen Fällen wird klonal integriertes HTLV-I-Genom nachgewiesen. Immunphänotypisierung und genetische Charakteristika siehe Tabelle 4.35.
Das Ansprechen auf Zytostatika-Kombinationen, die für hochmaligne NHL geeignet sind, ist mit Vollremissionsquoten von < 30 % und rasch auftretenden Rezidiven unbefriedigend. Vergleichbare Ergebnisse bringt die Kombination von Interferon α mit Zidovudin.

4.10.4 Unspezifizierte periphere T-Zell-Lymphome

Lymphoepitheloides (Lennert-)Lymphom, T-Zonen-Lymphom, kleinzelliges und mittelgroßzelliges bis großzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom

Kiel-Klassifikation: (s. Überschrift)

R.E.A.L.-Klassifikation: peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (vorläufige zytologische Kategorien: mittelgroßzellig, gemischt mittelgroß- und großzellig, großzellig, lymphoepitheloidzellig)

Klassifikation und Ätiopathogenese

Zytomorphologisch fällt die Heterogenität der beteiligten Zellen auf. Neben kleinen, mittelgroßen und großen neoplastischen Lymphozyten werden in unterschiedlichem Ausmaß eosinophile Granulozyten, Plasmazellen und Histiozyten angetroffen. Verschiedene Kriterien haben in der Kiel-Klassifikation zur Definition eigenständiger (Sub-) Entitäten geführt.

Lymphoepitheloides Lymphom (Lennert-Lymphom)

Weitgehende Zerstörung der Lymphknotenkeimzentren und der Struktur durch neoplastische T-Lymphozyten und Immunoblasten; typisch sind kleinherdige Ansammlungen von Epitheloidzellen und die Beimengung nicht neoplastischer lymphoepitheloider Zellen.

T-Zonen-Lymphom

Das T-Zonen-Lymphom entwickelt sich primär in den T-Zonen der Lymphfollikel (parakortikale Region) unter Aussparung der Keimzentren; gelegentlich imponieren neoplastische Lymphozyten mit einem breiten und wasserklaren Zytoplasma als Klarzellen.

Pleomorphes T-Zell-Lymphom

Monotones Zellbild mit auffällig irregulär bis bizarr geformten (pleomorphen) Tumorzellkernen; entsprechend der vorwiegenden Zellgröße wird ein kleinzelliges von einem mittelgroßzelligen bis großzelligen Lymphom abgegrenzt, das eine ungünstigere Prognose auszeichnet.

Die R.E.A.L.-Klassifikation faßt unter dem Begriff „peripheres T-Zell-Lymphom, unspezifiziert" nodal und extranodal auftretende periphere T-Zell-Lymphome zusammen, die aus der Sicht der ILSG nicht eindeutig klinischen oder pathologisch-anatomisch definierten Entitäten maligner peripherer T-Zell-Lymphome zugeordnet werden können.

Häufigkeit, Diagnostik und klinischer Verlauf

Der Anteil an allen NHL beträgt etwa 6 % und macht ⅓ aller T-Zell-Lymphome aus. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 70 Jahre, Männer scheinen etwas häufiger als Frauen betroffen zu sein.
Bezüglich des Immunphänotyps (s. Tab. 4.35) bestehen zwischen den verschiedenen Lymphomentitäten der Kiel-Klassifikation keine Unterschiede. Die Abstammung von peripheren, d. h. immunkompetenten reifen T-Zellen mit fehlender Expression von TdT und CD1 ist allen Vertretern dieser Lymphomgruppe ebenso gemeinsam wie ein überwiegend aggressives Tumorwachstum.
Bei einem Drittel der Patienten ist das klinische Erscheinungsbild durch Hautinfiltrationen mit und ohne Pruritus gekennzeichnet, eine B-Symptomatik und generalisierte Lymphadenopathie zeigen ein bis zwei Drittel bzw. etwa die Hälfte der Fälle; Hepatosplenomegalie, Knochenmarkinfiltration oder Lungen- und/oder Pleurabeteiligung treten weniger häufig auf. Verbindliche Behandlungsrichtlinien existieren bisher nicht.
Mit einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von 2–3 Jahren ist die Prognose außerordentlich ungünstig. Der Krankheitsverlauf der einzelnen Subgruppen ist heterogen. Solange gesicherte Behandlungsstrategien fehlen, empfiehlt sich bei den meist generalisierten Krankheitsmanifestationen eine zytostatische Polychemotherapie analog zu den hochmalignen Lymphomen (beispielsweise CHOP-Protokoll, s. Tab. 4.37).

Subkutanes pannikulitisches T-Zell-Lymphom

Kiel Klassifikation: pleomorphes T-Zell-Lymphom

R.E.A.L.-Klassifikation: vorläufiger Subtyp: subkutanes pannikulitisches T-Zell-Lymphom

Das Lymphom imponiert als noduläre Infiltration der Subkutis, überwiegend im Bereich der Extremitäten, wobei sich die Knoten aus einer lymphomatösen Infiltration subkutaner Septen und Fettlobuli entwickeln. Zytomorphologisch charakteristisch sind kleine bis mittelgroße, manchmal große atypische lymphatische Zellen, die Antigene reifer T-Zellen exprimieren. Zusätzlich sieht man Histiozyten mit lipidhaltigen Vakuolen.
Dem Lymphomnachweis können gutartige Hautläsionen jahrelang vorausgehen. Zu einer Dissemination des Lymphoms in Lymphknoten oder andere Organe kommt es allenfalls in der Endphase der Erkrankung. Häufige Komplikation ist ein meist tödlich verlaufendes hämophagozytisches Syndrom. Das klinische Bild ist durch Fieber, Panzytopenie und Hepatosplenomegalie gekennzeichnet. Die Diagnose läßt sich meist durch den Nachweis von Erythrozyten- und Thrombozyten-phagozytierenden Histiozyten im Knochenmark sichern.
Durch eine zytostatische Polychemotherapie, z.B. entsprechend dem CHOP-Protokoll, läßt sich das hämophagozytische Syndrom verhindern. Die Prognose ist mit einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von <3 Jahren sehr ungünstig.

Hepatolienales γ-δ-T-Zell-Lymphom

R.E.A.L.-Klassifikation: vorläufiger Subtyp peripherer unspezifizierter T-Zell-Lymphome

Diese Subentität der peripheren T-Zell-Lymphome betrifft überwiegend junge männliche Erwachsene (15–35 Jahre). Klinisch imponieren eine Hepatosplenomegalie und eine Thrombozytopenie. Die mittelgroßen neoplastischen Lymphozyten mit runden Kernen, mittelstark kondensiertem, feinem Chromatin und unauffälligen Nukleolen sowie einem mäßigbreiten blassen Zytoplasmasaum infiltrieren typischerweise die Sinus von Leber und Milz, gelegentlich ist auch das Knochenmark befallen.
Immunphänotypisierung siehe Tabelle 4.35; als zytogenetische Abnormität läßt sich ein Isochromosom 7q nachweisen.
Trotz guten Ansprechens auf eine intensive zytostatische Chemotherapie entwickeln sich im Krankheitsverlauf nahezu immer Rezidive. Die Prognose ist mit einer mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit von weniger als 3 Jahren ungünstig.

4.10.5 Spezifizierte periphere T-Zell-Lymphome

Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom

Kiel-Klassifikation: T-Zell-Lymphom vom angioimmunoblastischen Lymphadenopathie (Lymphogranulomatosis X) -Typ

R.E.A.L.-Klassifikation: angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom

Frizzera, Moran und Rappaport: angioimmunoblastische Lymphadenopathie mit Dysproteinämie

Lukes und Collins: immunoblastische Lymphadenopathie

Periphere T-Zell-Neoplasie, die sich vermutlich in einzelnen Fällen aus einer abnormen immunologischen Reaktion, der „angioimmunoblastischen Lymphadenopathie mit Dysproteinämie", entwickelt. Dieser Lymphomtyp ist mit 20% das häufigste periphere T-Zell-Lymphom und macht etwa 3% aller NHL aus. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Die auffällige Häufung von Infektionen, die nicht selten auch die Todesursache bilden, spricht für einen schwerwiegenden Immundefekt.

Zytomorphologie

Zytomorphologisch finden sich kleine, mittelgroße bis große Zellen mit zum Teil klarem Zytoplasma, gelegentlich einzeln oder in Gruppen auftretend mit Beimischung von Plasmazellen, eosinophilen Granulozyten und Histiozyten. Typisch ist die Zerstörung der Lymphknotenarchitektur mit klaffenden Sinus und einer Vermehrung verzweigter Venolen mit hyalinisierten Gefäßwänden. Unscharf begrenzte ausgedehnte Proliferationen von follikulären dendritischen Retikulumzellen vermitteln den Eindruck „ausgebrannter" Follikel. Immunphänotypisierung siehe Tabelle 4.35; zytogenetisch findet sich in einigen Fällen eine Trisomie 3 und/oder 5.

Klinischer Verlauf

Fast immer tritt die Erkrankung generalisiert auf. 90% der Patienten weisen eine generalisierte Lymphadenopathie und 50% eine B-Symptomatik auf. Als Ausdruck einer „Hyperimmunreaktion" werden häufig eine Hypergammaglobulinämie, eine Coombs-positive hämolytische Anämie, Fieber, Juckreiz und urtikarielle Hautreaktionen (vor allem nach Antibiotika-Exposition) beobachtet. Typisch ist ein

rasch progredienter agressiver Krankheitsverlauf; infektbedingte Komplikationen sind die hauptsächliche Todesursache. In Einzelfällen werden auch Phasen geringer bis fehlender Krankheitsaktivität, gelegentlich sogar mit vorübergehendender Spontanremission beobachtet.
Durch eine Monotherapie mit Glukokortikosteroiden (60 mg/m² KO/d oral über 4–6 Wochen) lassen sich bei etwa 25% der Patienten kurzfristige Remissionen erzielen, ein vertretbares Vorgehen bei älteren multimorbiden Patienten. Höhere Raten mit allerdings instabilen Remissionen werden durch eine intensive zytostatische Polychemotherapie (CHOP-Protokoll s. Tab. 4.37) induziert. Wegen der ungünstigen Prognose mit einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 2 Jahren sollte bei Patienten unter 60 Jahren eine kombinierte Hochdosischemotherapie mit Ganzkörperbestrahlung und anschließender autologer Knochenmark- oder Blutstammzellreinfusion in Erwägung gezogen werden.

Angiozentrisches Lymphom

Kiel-Klassifikation: angiozentrisches Lymphom

R.E.A.L.-Klassifikation: angiozentrisches Lymphom

Synonyme: maligne Mittellinienretikulose, letales Mittelliniengranulom, polymorphe Retikulose, T-Zell-Lymphom der Nase, lymphomatoide Vaskulitis, lymphomatoide Granulomatose (häufig B-Zell-Neoplasie), angiozentrische immunproliferative Läsion vom T- und B-Zell-Typ

Sehr seltene extranodale immunproliferative NK/T-Zell-Neoplasie, die fast ausschließlich in Asien auftritt und bei B-Zell-Formen ätiologisch eine hohe Assoziation mit dem EBV aufweist. Die typische Tumorzellinfiltration von Gefäßwänden und die Verlegung der Gefäßlumina mit ischämischen Nekrosen sowohl im Tumor als auch im normalen Begleitgewebe hat der Erkrankung ihren Namen gegeben.
Charakteristisch sind immunproliferative extranodale Manifestationen im Bereich

- des oberen Respirationstrakts, insbesondere der Nase, der Nasennebenhöhlen und des Nasopharynx (maligne Mittellinienretikulose, letales Mittelliniengranulom, polymorphe Retikulose, T-Zell-Lymphom der Nase)
- der Haut (lymphomatoide Vaskulitis)
- des Zentralnervensystems
- der Nieren
- des Gastrointestinaltrakts

Die lymphomatoide Granulomatose (intrapulmonale Manifestation) ist in den meisten Fällen keine T-Zell-, sondern eine EBV-positive B-Zell-Proliferation, die von einer exzessiven T-Zell-Reaktion begleitet wird.
Das Lymphom ist durch angiozentrisch und angioinvasiv wachsende Infiltrationen charakterisiert. Neben kleinen und mittelgroßen bis großen atypischen lymphatischen Zellen finden sich als Ausdruck einer entzündlichen Begleitreaktion Plasmazellen, Histiozyten und eosinophile Granulozyten, was die morphologische Diagnose einer Neoplasie erschwert.
Die T- und B-Zell-Varianten werden unter dem Begriff angiozentrische immunproliferative Läsionen zusammengefaßt. Immunphänotypisierung siehe Tabelle 4.35. Entsprechend der Zellgröße, der Intensität der entzündlichen Begleitreaktion (Plasmazellen, Histiozyten, eosinophile Granulozyten) und dem Ausmaß der Nekrosen werden drei Malignitätsgrade mit prognostisch unterschiedlichen Krankheitsverläufen unterschieden.

Grad I

polymorphe, überwiegend kleinzellige, wenig atypische Lymphozyten mit ausgeprägter entzündlicher Begleitreaktion und weitgehend fehlenden Nekrosen

Grad II

polymorphe klein- und mittelgroßzellige, teilweise atypische Lymphozyten mit mäßig stark ausgeprägter entzündlicher Begleitreaktion

Grad III

monomorphe großzellige Infiltration durch atypische Zellen mit spärlicher entzündlicher Begleitreaktion und ausgeprägten Nekrosen; typisch ist ein „hämophagozytisches Syndrom“ mit ausgeprägter Proliferation phagozytierender Histiozyten in Knochenmark, Leber, Milz und/oder Lymphknoten
Entsprechend dem Malignitätsgrad ist der Verlauf langsam schleichend oder rasch progredient. Als Behandlung kommt die Bestrahlung der lokalisierten extranodalen Manifestationen im Sinne einer IF-Bestrahlung mit einer ZVD von 35–40 Gy in Frage. Bei Rezidiven und bei den großzelligen hochmalignen Formen wird eine primäre bzw. adjuvante Chemotherapie (z. B. CHOP-Protokoll) diskutiert.

SERVICE Non-Hodgkin-Lymphome

Literatur

DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Principles and practice of oncology. 5 th ed. J.B. Lippincott, Philadelphia 1997

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Müller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84 (1994) 1361–1392

Knowles DM (ed): Neoplastic hematopathology. Williams & Wilkins, Baltimore 1992

Lennert K, Feller A: Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas (Based on the updated Kiel Classification) with a section on clinical therapy by M. Engelhard and G. Brittinger. 2nd ed. Springer, Berlin 1992

Keywords

Non-Hodgkin’s lymphomas

4.11 Chronische lymphatische Leukämie

Wolfgang Knauf und Eckhard Thiel

Auf einen Blick

englisch: chronic lymphocytic leukemia
Abkürzung: CLL

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist eine neoplastische lymphoproliferative Systemerkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch die klonale Expansion und Akkumulation kleiner, morphologisch reif wirkender, jedoch immunologisch inkompetenter Lymphozyten im Knochenmark, peripheren Blut, in Lymphknoten, Leber und Milz sowie in anderen Organen (seltener). In nahezu allen Fällen handelt es sich bei den neoplastischen Lymphozyten um Zellen der B-Zell-Reihe. Aus formalen Gründen wird die CLL auch in den Klassifikationssystemen der niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphome aufgeführt. Stadieneinteilung siehe Tabelle 4.39.

- mit ca. 30% aller Leukämien ist die CLL die häufigste in Europa und Amerika diagnostizierte maligne hämatologische Erkrankung
- die Inzidenz in Deutschland liegt bei etwa 3 : 100000/Jahr, 90% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 50 Jahre. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen
- die Lebenserwartung ist abhängig vom Stadium der Erkrankung sowie von individuellen Risikofaktoren; sie beträgt im Mittel etwa 6–8 Jahre ab Diagnosestellung und ist damit für einen Teil der Patienten altersentsprechend normal
- in > 95% der Fälle handelt es sich um eine CLL vom B-Zell-Typ; CLLs vom T-Zell-Typ sind seltene Varianten
- Leitsymptome sind Lymphadenopathie, Hepato-Splenomegalie oder eine meist zufällig entdeckte Leukozytose mit Lymphozytose
- die Diagnosesicherung erfolgt morphologisch (Blutausstrich, Knochenmarkzytologie und -histologie, Lymphknotenhistologie) und durch Charakterisierung des Immunphänotyps der Lymphozyten
- häufige Folgen sind Infektneigung, Autoimmunphänomene, Hyperspleniscmus, Obstruktion anderer Organe durch große Lymphome sowie Anämie und Thrombozytopenie
- Zytostatika sind die Grundlage der medikamentösen Therapie; die Therapie ist in der Regel palliativ, d. h. symptomorientiert

Tab. 4.39 **CLL – Stadieneinteilung, Symptomatik, Prognose**

Stadium	Symptome	medianes Überleben
Rai-Klassifikation		
0	Lymphozytose	> 120 Monate
I	Lymphozytose Lymphadenopathie	100 Monate
II	Lymphozytose Lymphadenopathie Hepato-Splenomegalie	70 Monate
III	mindestens Lymphozytose Anämie	20 Monate
IV	mindestens Lymphozytose Thrombozytopenie	20 Monate
Binet-Klassifikation		
Stadium	Symptome	medianes Überleben
A	< 3 Lymphknotenstationen betroffen*	> 120 Monate
B	≥ 3 Lymphknotenstationen betroffen*	84 Monate
C	Anämie/Thrombozytopenie	20 Monate

* Leber und Milz gelten als jeweils eine Lymphknotenstation

Grundlagen

Epidemiologie

Die CLL ist die in der sog. westlichen Welt am häufigsten diagnostizierte maligne hämatologische Erkrankung mit einem Anteil von etwa 30% an allen Leukämien. Im Vorderen Orient und in Ostasien einschließlich Japan ist sie mit einem Anteil von lediglich 2,5% an allen Leukämien selten. Etwa 90% der Patienten sind bei Diagnosestellung älter als 50 Jahre. Während die Gesamtinzidenz in Deutschland 3 : 100000/Jahr beträgt, liegt sie bei den über 80jährigen Männern bei 40 : 100000 jährlich. Angesichts der allgemein hohen Lebenserwartung und bei einem durchschnittlichen Krankheitsverlauf von 6–8 Jahren ab Diagnosestellung ist die Prävalenz der CLL in der älteren Bevölkerung hoch.

Ätiologie

Die Ätiologie der CLL ist nicht geklärt. Weder für eine virale Ursache noch für eine genetische Prädisposition gibt es sichere Hinweise. Die Bedeutung physikalischer und chemischer Noxen ist umstritten. Bei etwa der Hälfte der Patienten finden sich in den malignen Lymphozyten chromosomale Aberrationen, die in der Leukämogenese jedoch als Sekundärereignisse angesehen werden.

Pathophysiologie

Die CLL ist durch die klonale Expansion neoplastischer, wenig proliferationsaktiver Lymphozyten gekennzeichnet, die eine verlängerte Lebenszeit aufweisen. Die Lymphozyten sind reifungsgestört und daher immunologisch inkompetent. Durch die Akkumulation dieser Lymphozyten kommt es zur Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark mit den Folgen einer

- Anämie
- Thrombozytopenie
- Granulozytopenie

Durch die Infiltration von Lymphknoten, Leber und Milz kann es zur Obstruktion benachbarter Organe (z.B. Harnleiter, extrahepatische Gallewege, Abdrängung der Nieren) kommen. Die eingeschränkte Produktion polyklonaler Immunglobuline und die Beeinträchtigung der Granulopoese führen zu einer teilweise schweren Infektanfälligkeit. Etwa 25–30% der Patienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Autoimmunphänomene im Sinne einer hämolytischen Anämie oder Immunthrombozytopenie. Eine (Tri-)Zytopenie kann durch einen Hypersplenismus noch verstärkt werden. Immunphänotyp, Zytogenetik und klinische Immunologie siehe Plus 4.35.

Prognosefaktoren

Das Stadium der CLL läßt Rückschlüsse auf die durchschnittliche Lebenserwartung zu, allerdings sind die Krankheitsverläufe, vor allem in den Frühstadien, sehr variabel. Individuelle Risikofaktoren können wertvolle Informationen geben. Prognostisch bedeutsam sind die Infiltrationsmuster im Knochenmark

- nodal mit guter Prognose
- nicht-nodal bzw. interstitiell und diffus mit schlechter Prognose

Biologische Indikatoren für die Krankheitsaktivität und ebenfalls von prognostischer Bedeutung hinsichtlich des Übergangs in ein höheres Krankheitsstadium sind

- die klinisch einfach zu bestimmende Lymphozyten-Verdopplungszeit (LVZ)

sowie die Serumspiegel

- des löslichen CD23
- des β_2-Mikroglobulins und
- der Thymidinkinase

Mit Hilfe dieser Marker, dem Infiltrationsmuster im Knochenmark und anhand evtl. vorliegender chromosomaler Aberrationen kann ein individuelles Risikoprofil bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer Progression der Erkrankung erstellt werden; die Wertigkeit eines solchen Risikoprofils hinsichtlich der Entscheidung über eine therapeutische Intervention ist allerdings noch nicht belegt.

Erhöhtes Risiko für eine Krankheitsprogression

- diffuse Knochenmarkinfiltration
- LVZ $<$ 12 Monate
- Serum-Thymidin-Kinase erhöht
- β_2-Mikroglobulin erhöht
- Serum-CD23 erhöht
- chromosomale Aberrationen

PLUS

4.35 Immunphänotyp, Zytogenetik und klinische Immunologie

Immunphänotyp

In $>$95% der Fälle exprimieren die neoplastischen Lymphozyten B-Zell-typische Oberflächenmarker wie CD19 und CD20, des weiteren findet sich eine Expression des niedrig-affinen IgE-Rezeptors (CD23) sowie als besonderes Charakteristikum eine Koexpression des ansonsten überwiegend auf T-Zellen nachweisbaren CD5. (Interessanterweise scheinen CD5-positive normale B-Lymphozyten eine zentrale Rolle bei Autoimmunphänomenen zu spielen.) Immunglobuline finden sich nur schwach exprimiert auf der Zelloberfläche der CLL-Zellen. Die Klonalität zeigt sich in der sog. Leichtkettenrestriktion, d.h. der monotypischen Expression der Immunglobulin-Leichtketten Kappa oder Lambda; sie wird durch den Nachweis klonaler Umlagerungen in den Immunglobulin-Genloci belegt.

Zytogenetik

In der Hälfte der Fälle treten in den neoplastischen Lymphozyten chromosomale Aberrationen auf. Die am häufigsten nachgewiesene Aberration ist die Trisomie 12, andere sind Deletionen oder Mutationen in 17p, 13q, 11q oder auch Translokationen unter Einbeziehung von Chromosom 14. Diese Aberrationen charakterisieren maligne Subklone und sind als Sekundärereignisse der Leukämogenese aufzufassen. Eine 12+, eine del17p (Verlust des Tumorsuppressorgens p53!) oder das Vorliegen von mehr als einer Aberration gelten als prognostisch ungünstig.

Klinische Immunologie

Aufgrund der neoplastischen Transformation der B-Zellen mit klonaler Expansion kommt es zum Ausbleiben der Ausreifung in funktionstüchtige Plasmazellen und zur gestörten Immunglobulinsynthese, so daß ein Immunglobulinmangel resultiert. Infolge der B-Zell-Vermehrung und der Verdrängung der normalen Hämatopoese kommt es zudem zu einem T-Zell-Mangel mit Verschiebung des Verhältnisses von T-Helfer- zu T-Suppressorzellen zugunsten der Suppressorzellen. Immunglobulinmangel, T-Helferzellmangel und die gestörte Granulopoese führen zu einer mitunter schweren Infektneigung gegenüber „klassischen" Erregern (z.B. Streptokokken, Staphylokokken), aber auch „atypischen" Keimen (z.B. Viren, Pilze). Infektionen zählen deshalb zu den häufigsten Todesursachen bei CLL-Patienten.
Etwa 25–30% der Patienten entwickeln außerdem im Laufe ihrer Erkrankung Autoimmunphänomene. Im Vordergrund steht dabei die autoimmunhämolytische Anämie (AIHA), die auch im Rahmen anderer niedrig-maligner Non-Hodgkin-Lymphome auftreten kann. Ursächlich sind polyklonale irreguläre Autoantikörper; des weiteren werden CD5-positive B-Lymphozyten als Trigger einer „anti-self"-Reaktion diskutiert. Im Umkehrschluß muß jede AIHA (Coombs-Test!) Anlaß einer diagnostischen Suche nach niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphomen bzw. einer CLL sein. In etwa 10% der Fälle kommt es zu Symptomen einer Immunthrombozytopenie.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Diagnose wird häufig zufällig im Rahmen einer Routineuntersuchung gestellt. Seltener als bei anderen Lymphomerkrankungen klagen die Patienten über B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), häufiger eher über eine allgemeine Schwäche und rasche Ermüdbarkeit. Auf näheres Befragen gibt ein Teil der Patienten eine Neigung zu Infekten oder die Reaktivierung einer Gürtelrose (Zeichen der Immunschwäche!) an.

Klinische Befunde

Klinische Leitsymptome sind indolente Lymphknotenschwellungen und/oder eine Hepatosplenomegalie. Die Lymphknoten tasten sich prall-elastisch und sind gut verschieblich. Bei prädominantem Befall periorbitaler, submandibulärer und zervikaler Lymphknoten kann das Bild der „facies leonina" entstehen. Leber und Milz sind konsistenzvermehrt, die Organoberflächen glatt, der Leberrand ist meist stumpf.

Blutbild
- Leukozytose mit relativer und absoluter Lymphozytose
- meist relative Granulozytopenie

zusätzlich eventuell
- eine normozytäre normochrome Anämie und
- Thrombozytopenie

Ein (Skleren-)Ikterus kann auf eine hämolytische Komponente der Anämie oder eine lymphombedingte Obstruktion abfließender Gallewege hindeuten.

Diagnostisches Vorgehen

Bei alleinigem Vorliegen einer Leukozytose mit Lymphozytose zunächst Blutbildkontrolle in 3–4wöchigem Abstand zur Abgrenzung gegenüber reaktiven Blutbildveränderungen.

Zur Basisdiagnostik gehören
morphologische Begutachtung
- peripherer Blutausstrich
- Knochenmarkzytologie und -histologie
- Lymphknotenhistologie

Bestimmung des Immunphänotyps im peripheren Blut und im Lymphknotenbiopsat

Blutgruppenbestimmung und Coombs-Test zum Nachweis irregulärer Antikörper
Sonographie
Nachweis abdomineller Lymphome und Diagnostik von Harnstauungsnieren oder Aufstau der Gallewege, Objektivierung von Leber- und Milzgröße

Röntgen-Thorax
Nachweis hilärer und/oder mediastinaler Lymphome

CT-Untersuchungen sind in der Regel nicht angezeigt!

Wichtige diagnostische Hinweise

Diagnose-Kriterien nach den Richtlinien des NCI (National Cancer Institute der USA 1988) und dem IWCLL (International Workshop on CLL 1989)
- anhaltende Lymphozytose im peripheren Blut von $> 5–10x10^9$/L
- Anteil von > 30% reifen Lymphozyten im Knochenmark
- Vermehrung von reifen B-Zellen im peripheren Blut (Immunmarker-Befund!)

Bei Vorliegen der Kriterien 1 und 2 oder von 3 allein besteht der dringende Verdacht auf CLL.

Sicherung der Diagnose

Lymphozyten-Morphologie
8–10μm große Lymphozyten mit schollig-kondensiertem Kernchromatin, sehr vereinzelt Kerneinschnürungen, selten Nachweis von Nukleolen; schmaler, oft kaum nachweisbarer Zytoplasmasaum („nackte Kerne"). Die Zellen sind sehr fragil. Beim Anfertigen des Blutausstrichpräparates kommt es zur Rupturierung, es zeigen sich dann die sog. Gumbrecht Kernschatten (s. Abb. 4.33).

Immunphänotyp
Koexpression von B-Zell-Markern (CD19/CD20) mit CD23 und CD5; Leichtkettenrestriktion Kappa oder Lambda, wenig Immunglobulin auf der Zelloberfläche.

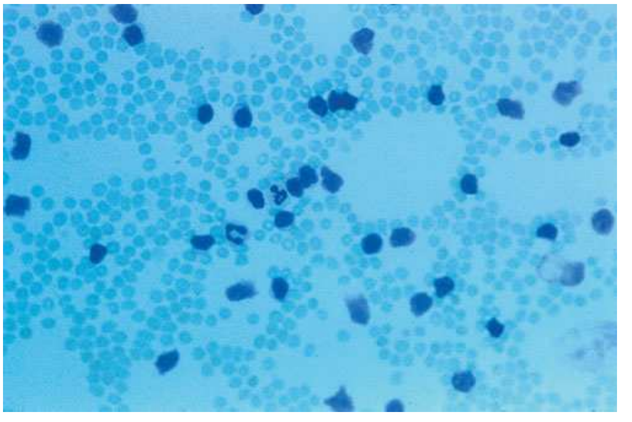


Abb. 4.33 CLL – Peripherer Blutausstrich
Zum größten Teil finden sich kleine Lymphozyten und nur wenige segmentkernige Granulozyten, vereinzelt Gumbrecht Kernschatten

Variantformen

Prolymphozyten-Leukämie
Bei einem Teil der Patienten zeigen sich in wechselndem Ausmaß ca. 12μm große entrundete lymphoide Zellen mit kondensiertem Kernchromatin und meist einem prominenten Nukleolus. Mit zunehmender Dauer und Progression der Erkrankung kann der Anteil dieser Prolymphozyten zunehmen („prolymphozytäre Transformation"). Abgrenzen läßt sich davon die „primäre" Prolymphozyten-Leukämie mit > 55% Anteil Prolymphozyten, meist einer sehr hohen Zellzahl und prädominanter Splenomegalie. Die Immunphänotypisierung (CD5-, CD23-) erlaubt in morphologisch strittigen Fällen eine exaktere Zuordnung.

T-CLL
Weniger als 5% der CLL lassen sich immunphänotypisch der T-Zell-Reihe zuordnen. Morphologisch unterscheidet sich die T-CLL nicht von der B-CLL. Klinisch fällt eine Tendenz zu kutanen Infiltrationen auf. Der meist aggressivere Verlauf läßt sich nur schwer therapeutisch beeinflussen. Von der T-CLL abzugrenzen ist das Sézary-Syndrom, eine leukämisch verlaufende T-Zell-Neoplasie mit Hautinfiltraten und Ausschwemmung kleiner lymphoider Zellen mit einer charakteristischen cerebriformen Kernkonfiguration („Sézary-Zellen").

Richter-Syndrom
In Einzelfällen verändert die CLL nach vieljährigem Verlauf ihr biologisches Verhalten, Krankheitssymptome nehmen rasch zu, es stellt sich eine Therapierefraktärität ein, und die Zellen werden pleomorpher und unreifer. Das Bild ähnelt dem eines progredienten hochmalignen Lymphoms (maligne Transformation der CLL).
Die Abgrenzung einer B-CLL von leukämisch verlaufenden Non-Hodgkin-Lymphomen kann mitunter schwerfallen. Insbesondere gibt es fließende Übergänge zum lymphoplasmazytoiden Immunozytom (LP-IC), welches durch kleine reife Lymphozyten mit exzentrisch liegendem Zellkern und einem schmalen Zytoplasmasaum gekennzeichnet ist. Meist exprimieren die LP-IC nicht in dem Maße CD5 und CD23 wie die B-CLL. Besonders zu beachten ist die sekretorisch aktive Sonderform eines LP-IC mit monoklonalem IgM, der Morbus Waldenström. Bei dieser Entität ist die Klinik vor allem durch Symptome der Hyperviskosität bestimmt (**CAVE!** Augenhintergrund: Fundus paraproteinaemicus).

Differentialdiagnose

DD 4.5 Differentialdiagnose chronische lymphatische Leukämie (Häufigkeit in abnehmender Reihenfolge)

Erkrankung	Befund/Hinweise
reaktive Lymphozytosen	– spontan reversible Blutbildveränderungen – diskrete Lymphknotenschwellungen – keine Klonalität – kein Immunglobulinmangel
leukämische NHL	– Zellmorphologie – Immunmarker-Befund – bei T-Zell-Typ oft Hautveränderungen
CAVE! Morbus Waldenström	– Serumelektrophorese mit monoklonalem IgM – Hyperviskositäts-syndrom
Prolymphozyten-Leukämie	– selten Lymphome – dominante Splenomegalie – hohe Zellzahl – große Zellen mit Nukleoli
Haarzell-Leukämie	– selten Lymphome – dominante Splenomegalie – häufig Panzytopenie – kleine Zellen mit Zytoplasmaausläufern

Therapie

In der Regel ist der therapeutische Ansatz auf eine Palliation ausgerichtet und damit symptomorientiert. Die Indikation zu einer therapeutischen Intervention ist daher nicht nur von objektiven Befunden (s. Tab. 4.40), sondern auch von individuellen Gegebenheiten des jeweiligen Patienten abhängig. „Nihil nocere“ bleibt oberster Grundsatz.
Grundlage der medikamentösen Therapie ist der Einsatz von Zytostatika aus den Substanzklassen der Alkylanzien, Nukleosidanaloga und Anthrazykline (s. Plus 4.36). Stehen Autoimmunphänomene im Vordergrund, können Steroide allein oder in Kombination mit Alkylanzien gegeben werden.
Eine lokale Radiatio kann bei extremer Splenomegalie oder obstruierenden Lymphomen angezeigt sein, die Splenektomie ist bei sonst nicht beeinflußbarem Hypersplenismus oder therapierefraktärer AIHA bzw. Immunthrombozytopenie zu erwägen.
Bei symptomatischem Antikörpermangel bzw. anamnestisch schwerer Infektneigung sind interventionelle und prophylaktische Gaben von Immunglobulinen indiziert.
Die rechtzeitige und regelmäßige Substitution mit Erythrozyten-Sedimenten kann die Lebensqualität bei symptomatischer Anämie erheblich verbessern (aber **Cave!** AIHA!). Bei Thrombozytopenie mit Blutungsneigung werden Thrombozyten substituiert.
Bei Anzeichen der Allo-Immunisierung (fehlender Anstieg der Thrombozyten nach Substitution infolge der Induktion von Antikörpern) sollten zusätzlich Steroide appliziert werden, ggf. ist auf HLA-kompatible Thrombozyten-Konzentrate zurückzugreifen. Immunmodulatorische Ansätze mit Interferon haben sich nicht bewährt.
Kurative Intentionen unter Einschluß von myeloablativen Hochdosis-Therapien mit autologem oder allogenem Blutstammzell-Ersatz sind in der Phase der klinischen Erprobung.

Tab. 4.40 **Therapie der CLL – Indikationen**

- Anämie
- Thrombozytopenie
- B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)
- Hyperleukozytose (Lymphozyten >250 000/μL)
- rasch größer werdende Lymphome
- rasch zunehmende Hepatosplenomegalie
- obstruierende Lymphome
- Hypersplenismus
- autoimmunhämolytische Anämie
- Immunthrombozytopenie
- Infektneigung

Hinweis
Die Entscheidung, wann mit der Behandlung begonnen wird, ist individuell zu treffen. Bei einer stabilen und nicht symptomatischen Anämie oder einer nur geringen Thrombozytopenie kann ein abwartendes Verhalten durchaus gerechtfertigt sein.

Infektneigung allein ist keine Indikation zur zytostatischen Therapie, bei nachgewiesenem Immunglobulinmangel allerdings eine Indikation zur Substitution von polyklonalen Immunglobulinen.

PLUS

4.36 Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie

Erste Wahl (Alkylanzien)
Chlorambucil
therapeutische Wertigkeit
- komplette hämatologische Remissionen von 40–80%

Dosierung
- zahlreiche Variationen!
- 0,4 mg/kg oral alle 14 Tage
- bei guter Verträglichkeit Steigerung bis auf 1,5 mg/kg oral
- die 14tägige Dosis kann auch auf 2–3 Tagesdosen verteilt werden
- Vorzug der intermittierenden Verabreichung gegenüber einer längerfristigen Dauertherapie wegen des Risikos einer Zweitneoplasie

alternativ
Cyclophosphamid
- zahlreiche Variationen!

Dosierung
- 200–400 mg/m^2 oral über 5 Tage
- Wiederholung alle 3–4 Wochen

Kombination mit Steroiden
Indikation
- Autoimmunphänomene

Dosierung
- Prednisolon 40 mg/m^2/d

Hinweis: Die Addition von Steroiden zu Chlorambucil oder Cyclophosphamid führt zu keiner Steigerung der Remissionsraten

Zweite Wahl (Nukleosidanaloga)
Fludarabin-Monophosphat oder 2-Chlorodeoxyadenosin
Therapeutische Wertigkeit
- Remissionsraten von 40–80%

Indikation
- Vorbehandlung mit Alkylanzien oder Therapieresistenz

Dosierung
Fludarabin
- 25 mg/m^2 i. v. als Bolus über 5 Tage
- Wiederholung alle 4 Wochen
- maximal 6–8 Zyklen

2-CDA
- 0,12 mg/kg i. v. als 2 h-Infusion über 5 Tage
- Wiederholung alle 4 Wochen
- maximal 6 Zyklen

Reservetherapeutika
Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantrone), auch in Kombination mit Cyclophosphamid und Steroiden
Indikation
- vorbehandelte Patienten, besonders bei hohem Prolymphozyten-Anteil

Hinweis: Der früher weitverbreitete Einsatz von Vinca-Alkaloiden ist nicht gerechtfertigt. Bei Therapieresistenz kann im Einzelfall ein Behandlungsversuch mit dem Topoisomerase-Hemmer Etoposid versucht werden.
Erfolgreiche Therapieversuche mit Ciclosporin A bei steroidrefraktärer AIHA sind beschrieben, sollten jedoch hämatologischen Zentren vorbehalten bleiben

SERVICE Chronische lymphatische Leukämie

Literatur

Binet JL, Auquier A, Dighiero G: A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 48 (1981) 198–206

Cheson BD: Chronic lymphocytic leukemia. Scientific advances and clinical developments. Marcel Dekker Inc., New York 1993

Dameshek W: Chronic lymphocytic leukemia – an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. Blood 29 (1967) 566–584

Foerster J: Chronic lymphocytic leukemia. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN: Wintrobe's Clin Hemat 2, 9th ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1993

Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternak BS: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 46 (1975) 219–234

Keywords

chronic lymphocytic leukemia

Ansprechpartner

Deutsche Leukämie-Hilfe e.V., Thomas-Mann-Str. 44a, 53111 Bonn, Tel 0228/7299067, Fax 0228/7299011

Patientenliteratur

Begemann M, Begemann-Deppe M: Leben mit Leukämie. Ratgeber für Patienten und Angehörige. Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-269-1

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Heinemann V, Jehn U: Supportive Therapie bei Leukämie-Patienten. Ein Leitfaden für die Klinik mit Checkliste. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-793501-6

4.12 Multiples Myelom

Dietrich Peest

Auf einen Blick

Synonyme: Plasmozytom, Morbus Kahler
englisch: multiple myeloma, plasmacell myeloma

Das multiple Myelom ist ein Tumor, der meist vom Knochenmark ausgeht und der Gruppe der niedrig-gradig malignen Non-Hodgkin-Lymphome zugeordnet wird.
Ein proliferierender Plasmazell-Klon produziert dabei in der Regel monoklonale Immunglobuline (in abnehmender Häufigkeit G, A, D und E) bzw. Ig-Leichtketten (Bence-Jones-Protein), die in Blut und Urin nachweisbar sind. Tumor und Tumorprodukte führen zu einer Reihe unspezifischer Symptome

- Anämie
- Immundefizienz mit der Folge von Infektionen
- Nephropathie mit Zeichen der Urämie
- Osteopathie mit der Folge von pathologischen Frakturen oder Hyperkalzämie

Das solitäre Plasmozytom ist eine Sonderform, die als intra- und extramedullärer Tumor wachsen kann. Eine weitere Variante ist die Plasmazellenleukämie, die als primäre Erkrankung vorkommt, sich jedoch bei einigen Patienten auch im Endstadium eines multiplen Myeloms entwickeln kann und dann als Streuung monoklonaler Plasmazellen aus dem Knochenmark ins Blut verstanden wird.
Die Therapie des multiplen Myeloms ist palliativ, eine Heilung nicht möglich. Die Lebenserwartung liegt, je nach Stadium bei Diagnose, zwischen zwei und mehr als sechs Jahren.

Stadieneinteilung
Die Klassifikation nach Durie und Salmon ist prognostisch relevant und erlaubt zum Zeitpunkt der Diagnose eine Abschätzung der Tumorzellmasse (TZM) anhand einfacher klinischer Kriterien (s. Tab. 4.41).

Tab. 4.41 **Multiples Myelom – Stadieneinteilung**

Stadium I
alle folgenden Kriterien
- Hämoglobin > 100 g/l
- normales Serumkalzium
- normale Knochenstruktur (beurteilt anhand konventioneller Röntgenuntersuchungen)
- Paraproteine im Serum
  IgG < 50 g/l
  IgA < 30 g/l
- Bence-Jones-Protein im Urin < 4 g/24 h

Hinweis
Diese Definition erlaubt keine sichere Abgrenzung zu Patienten mit monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS, s. u.)

Stadium II
weder Stadium I noch Stadium III

Stadium III
mindestens eines der folgenden Kriterien
- Hämoglobin < 85 g/l
- Serumkalzium erhöht
- fortgeschrittene Knochenläsionen
- Paraproteine im Serum
  IgG > 70 g/l
  IgA > 50 g/l
- Bence-Jones-Protein im Urin von > 12 g/24 h

Alle Stadien erhalten den Zusatz A, wenn die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist, den Zusatz B, wenn das Kreatinin > 170 mol/l eine Nierenbeteiligung anzeigt.

Grundlagen

Epidemiologie

Das multiple Myelom hat eine jährliche Inzidenz von 3 : 100000 mit stark steigender Tendenz im Alter (80jährige: 30–40 : 100000). In Nordamerika sind Schwarze im Vergleich zu Weißen doppelt so häufig betroffen. Eine statistisch gesicherte Häufung besteht bei strahlenexponierten Personen wie Radiologen, Strahlenunfall- und Atombombenopfern. Andere Risikofaktoren wie Tätigkeit in der Landwirtschaft, chronische Infektionen, Chemikalien oder Umweltgifte lassen sich nicht sicher belegen.

Pathophysiologie

Die dominierende Zellpopulation des multiplen Myeloms besteht aus malignen Plasmazellen (s. Plus 4.37), die das Knochenmark infiltrieren und vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung auch extramedullär wachsen können. Abgesehen vom asekretorischen multiplen Myelom synthetisieren die Plasmazellen monoklonale komplette Immunglobulinmoleküle (IgG, IgA; selten IgD, IgE oder biklonal; in Ausnahmefällen IgM) oder Immunglobulinleichtketten (Bence-Jones-Protein: $\varkappa$ oder λ). Das monoklonale Immunglobulin ist als individualspezifischer Tumormarker in der Regel in Serum und/oder Urin quantitativ meßbar und kann zur Tumorzellmassenabschätzung und Verlaufskontrolle verwendet werden.

Auswirkungen des Tumorwachstums
Die krankhafte Vermehrung der Plasmazellen und die massenhafte Produktion monoklonaler Proteine wirkt sich an mehreren Organsystemen aus. Am häufigsten sind Knochenmark, Knochenstruktur und Nieren betroffen.

Knochenmarkdysfunktion

- bis zu 60% der Patienten im Stadium II und III haben bei Diagnose eine Anämie (Serumhämoglobin < 100 g/l); das Ausmaß der Anämie korreliert dabei mit der Tumorzellmasse
- häufig geringgradig verminderte Granulozyten und Thrombozyten im peripheren Blut
- seltener ausgeprägte Zytopenie

Verschiedene Mechanismen, die zur Knochenmarkdepression führen, werden diskutiert. Wahrscheinlich sezernieren entweder der Tumorklon selbst oder andere, mit dem Tumor interagierende Zellen Zytokine, die die Hämatopoese hemmen.
Viele anämische Patienten mit multiplem Myelom haben im Verhältnis zum Hämatokrit einen zu niedrigen Serumerythropoetinspiegel, so daß auch hierdurch die Erythrozytenbildung beeinträchtigt sein kann. Die Schädigung der hämatopoetischen Stammzellen durch Chemo- und Strahlentherapie ist im Verlauf der Erkrankung ein weiterer Faktor, der zur Knochenmarkdysfunktion beiträgt.
Bei Patienten mit multiplem Myelom wird eine erhöhte Rate an nicht-lymphatischen Leukämien beobachtet, die sich meist aus einer vorübergehenden Myelodysplasie entwikkeln und eine schlechte Prognose haben. Man nimmt an, daß ein Defekt einer frühen hämatopoetischen Stammzelle im Rahmen des multiplen Myeloms Ursache für diese Entartung ist, zusammen mit den zusätzlichen Risiken durch Chemotherapie mit Alkylanzien und Strahlentherapie.

Osteopathie

Im Knochenmark vermehren sich Osteoklasten, die durch die Plasmazellen selbst oder durch von ihnen stimulierte Makrophagen oder Stromazellen über verschiedene Zytokine, zum Beispiel Osteoklasten aktivierende Faktoren, angeregt wurden.
Charakteristisch sind daher eine in der konventionellen Röntgendiagnostik nachweisbare diffuse Osteopenie und/oder Osteolysen (z. B. Schrotschußschädel, s. Abb. 4.34). Die Folge können pathologische Frakturen mit entsprechender Schmerzsymptomatik und Rückenmarkkompressionen sein. Wenn sich die Osteoklastentätigkeit massiv steigert, was bei einem schnellen Tumorwachstum beobachtet wird, kann es zum Hyperkalzämiesyndrom kommen.

Immundefizienz

Bis zu 50% aller Patienten mit multiplem Myelom sterben an infektiösen Komplikationen.
Der Tumor induziert einen Immundefekt, der sowohl die primäre als auch die sekundäre humorale Immunantwort betrifft. Typisch ist eine meist ausgeprägte polyklonale Hypogammaglobulinämie.

Charakteristika der tumorbedingten Infektionen
- überwiegend bakteriell, häufig rezidivierend
- vor allem Respirationstrakt bei nicht vorbehandelten Patienten (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae)
- häufig Staphylococcus aureus, gramnegative Bakterien und Candida albicans bei fortgeschrittener Erkrankung und in neutropenischen Phasen nach Strahlen- oder Chemotherapie

Nephropathie

Etwa ein Drittel aller Patienten mit multiplem Myelom weist zum Zeitpunkt der Diagnose eine eingeschränkte Nierenfunktion auf. Die Glomeruli und die Tubuli sind dabei mehreren schädigenden Faktoren ausgesetzt.

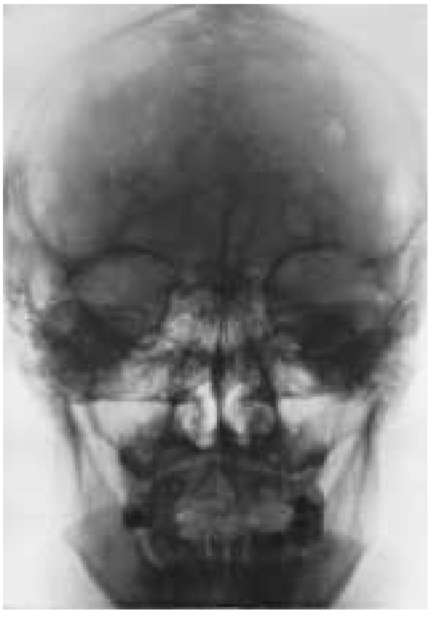


Abb. 4.34 Multiples Myelom – „Schrotschußschädel“

- Ablagerungen von Immunglobulinleichtketten oder Schwerketten (light chain deposition disease LCDD, light and heavy chain deposition disease LHCDD)
- Amyloidablagerungen vom Typ AL (Amyloid light chain)
- Ablagerung von nephrotoxischen Medikamenten (z. B. Diclofenac, Antibiotika)

Folge ist die Verminderung tubulärer Nierenfunktionen, also der Fähigkeit, den Urin zu konzentrieren und anzusäuern; dies ist ein frühes Zeichen dafür, daß sich eine chronische Schädigung der Niere im Sinne einer „Myelomniere“ entwikelt. Später kommt es zum Verlust ganzer Nephronen, so daß auch die glomeruläre Filtrationsrate abnimmt.

Beachten

Intravenös verabreichte Röntgenkontrastmittel können bei dehydrierten Myelom-Patienten ein akutes Nierenversagen auslösen.
Eine nicht-selektive Proteinurie, die unter Umständen mit einem nephrotischen Syndrom assoziiert ist, ist immer verdächtig auf eine Nierenschädigung durch AL-Amyloid, das vorrangig die Glomeruli schädigt (s. Plus 4.38).

PLUS

4.37 Pathophysiologie

Im Blut von Patienten mit multiplem Myelom lassen sich Lymphozyten nachweisen, die monoklonales Immunglobulin membranständig exprimieren und ein für den individuellen Tumor spezifisches Immunglobulin-Gen-Rearrangement aufweisen. Möglicherweise handelt es sich um Vorläuferzellen, die analog zur normalen B-Lymphozytenreifung eine Differenzierung bis hin zur Plasmazelle durchlaufen.
In vitro produzieren diese monoklonalen Plasmazellen mehrere lösliche Faktoren, die auf lymphatische und hämatopoetische Zellen sowie auf Osteoklasten wirken. Ihre Proliferationsrate wird verstärkt, wenn sie mit verschiedenen Zytokinen, insbesondere Interleukin-6, inkubiert werden. Es ist deshalb anzunehmen, daß Zytokinen auch in vivo für das Wachstum des Myelomtumors und für die Entstehung tumorspezifischer Komplikationen wesentliche Funktionen zukommen.

PLUS

4.38 Seltenere paraneoplastische Störungen

AL-Amyloidose
Weniger als 10% aller Patienten mit multiplem Myelom entwickeln eine Amyloidose. Amyloid ist ein Protein, das durch seine Affinität zu Kongorot, durch seine Fibrillenstruktur und β-Faltblatt-Konformation definiert ist. Die Myelom-Amyloidose gehört zum Typ AL (Amyloid light chain), bei der monoklonale Immunglobulinleichtketten oder deren Bruchstücke zu einem Fibrillengerüst vernetzt werden.
Folgen der Amyloidose
- individuell ausgeprägte Ablagerung von Amyloid in fast allen Organen (z.B. Leber, Herz, Nieren, Nervensystem, Darm usw.) mit entsprechenden Funktionsstörungen
- Blutungsneigung, bedingt durch die erhöhte Fragilität der Gefäßwand aufgrund eingelagerten Amyloids oder Bindungsaffinität des Gerinnungsfaktor X zum Amyloid, was offenbar zum Faktor-X-Mangelim Blut führt

Hyperviskosität
Paraproteine können die Serumeiweißkonzentration erhöhen und aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften die Plasma- und Vollblutviskosität steigern. Das resultierende Hyperviskositätssyndrom mit Schwindel, Sehstörungen oder Angina pectoris wird am häufigsten bei Patienten mit Morbus Waldenström beobachtet, seltener (< 5%) bei Patienten mit multiplem Myelom.

Weitere Störungen
Polyneuropathien durch Paraproteine mit Affinität zu Nervengewebe
Gerinnungsstörungen oder Immunvaskulitiden mit Komplementverbrauch bei Interaktion individueller Paraproteine mit Komponenten des Gerinnungs- oder des Komplementsystems
Kryoglobulinämien vom Typ I (eine monoklonale Komponente im Präzipitat) und vom Typ II (eine monoklonale und eine polyklonale Komponente im Präzipitat)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptomatik ist vom Ausmaß und Muster des Organbefalls abhängig und deshalb individuell sehr unterschiedlich (s. Abb. 4.35). Bei einigen Patienten sind die Symptome so uncharakteristisch, daß die Diagnose oft erst verzögert gestellt wird.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose des MM gilt als gesichert, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind
- Nachweis von monoklonalen Immunglobulinen oder Bence-Jones-Protein im Serum und/oder Urin
- über 15% Plasmazellen im Knochenmarkaustrich oder Knochenmarkbiopsat
- radiologischer Nachweis einer Knochenbeteiligung (Osteolysen, Osteopenie aufgrund von Mikroosteolysen, pathologische Frakturen)

Beachten
In seltenen Fällen kommen Osteolysen bei einem Karzinom bei MGUS vor.

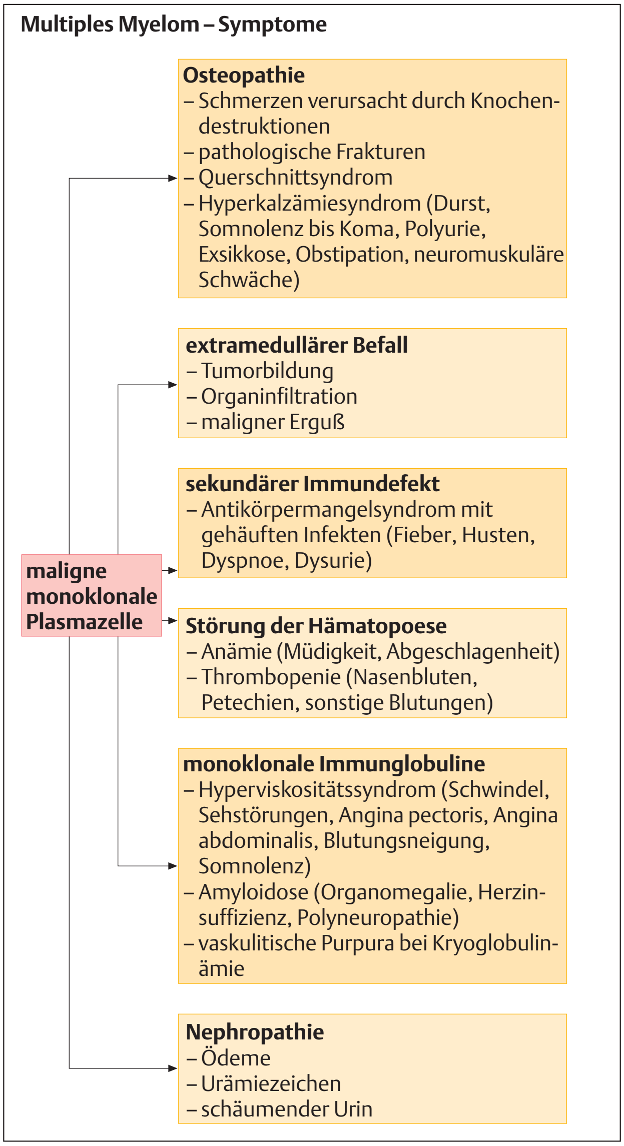


Abb. 4.35 Multiples Myelom – Symptome

Diese Definition berücksichtigt die Erfahrung, daß nie ein einzelnes Laborergebnis, sondern nur die kritische Beurteilung mehrerer Befunde die Diagnose eines MM sichert. Darüber hinaus ist das große Spektrum krankheitsspezifischer Komplikationen bei der Untersuchung des Patienten zu berücksichtigen, um die Prognose des Patienten richtig abzuschätzen und eine adäquate Behandlungsstrategie festzulegen.
Zur Sicherung der Diagnose, zur Erfassung der Tumorausdehnung („staging") und der Komplikationen sowie zur Prognoseabschätzung sind eine Basisdiagnostik und gegebenenfalls Zusatzuntersuchungen nötig.
Die variable und oft uncharakteristische Symptomatik (s. Abb. 4.35) von Patienten mit MM führt dazu, daß in vielen Fällen initial eine Vielzahl von Erkrankungen differentialdiagnostisch berücksichtigt werden muß und erst die zusätzliche Diagnostik zu richtungweisenden Befunden führt.

Zur Basisdiagnostik gehören
- Anamnese
- klinische Untersuchung

- Laboruntersuchungen (s. Tab. 4.42)
- Knochenmarkzytologie und Histologie
- Tumorbiopsie bei solitären Plasmozytomen
- Röntgenaufnahmen der langen Röhrenknochen, Wirbelsäule, Becken, Rippen, Schädel

Die Knochenszintigraphie ist deutlich weniger sensitiv als die Röntgenuntersuchung und daher entbehrlich, weil die Myelomherde die Radionuklide häufig nicht speichern.

Tab. 4.42 **Multiples Myelom – Laboruntersuchungen**

– Blutbild mit Leukozytendifferenzierung
– Elektrolyte einschließlich Serumkalzium
– Kreatinin
– Harnstoff
– Kreatinin-Clearance
– Gesamteiweiß
– Serumelektrophorese mit quantitativer Bestimmung der monoklonalen Proteinfraktion (s. Abb. 4.36)
– quantitative Bestimmung der Immunglobulinklassen im Serum
– Immunelektrophorese oder Immunfixationselektrophorese im Serum und Urin
– quantitative Bestimmung des Bence-Jones-Proteins

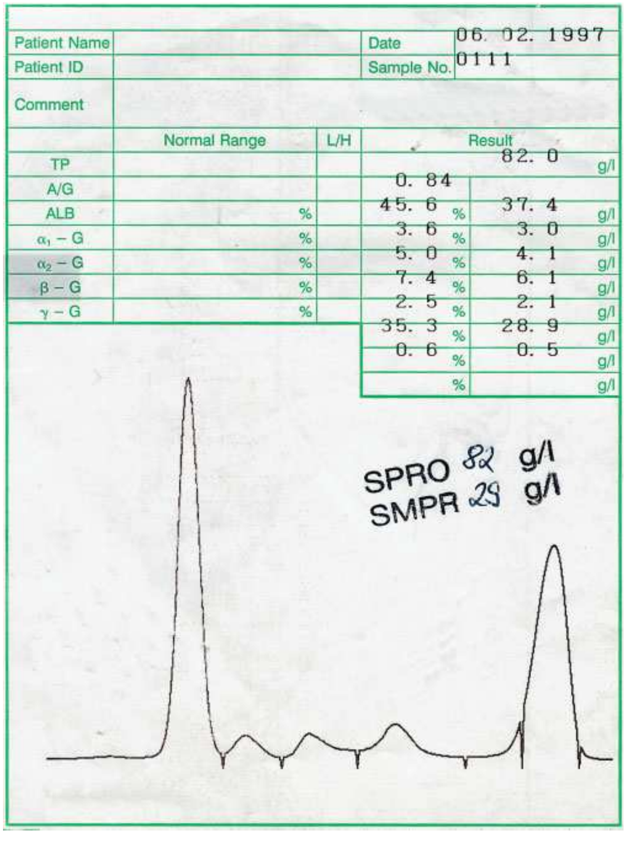


Abb. 4.36 Multiples Myelom - Serumelektrophorese mit charakteristischem M(yelom)-Gradienten (monoklonale Ig-Fraktion)

Zusätzliche Diagnostik

MRT oder Knochen-CT
- sinnvoll zum Nachweis einer Frühinfiltration der Wirbelsäule
- osteolytische Bezirke, die mit konventioneller Röntgentechnik nicht ausreichend beurteilbar sind

Bestimmung von Plasma- und Vollblutviskosität
- bei klinischem Verdacht auf ein Hyperviskositätssyndrom

β_2-Mikroglobulin, Laktat-Dehydrogenase, C-reaktives Protein
- Prognoseparameter, die sich bei einigen Patienten auch zur Verlaufsbeurteilung eignen

Labeling index (Proliferationsindex der Plasmazellen)
- hervorragender Parameter zur Differenzierung zwischen MM und MGUS und zur Abschätzung der Prognose (Durchführung nur in wenigen hämatologischen Labors möglich)

Osteoklastenmarker
- die Höhe der Pyridinoline und Deoxypyridinoline im Urin korreliert mit dem Ausmaß der Knochenbeteiligung
- experimentelle Anwendung zur Verlaufsbeurteilung einer Langzeit-Bisphosphonattherapie

bei Amyloidoseverdacht
- Organbiopsie
- Echokardiographie

Differentialdiagnose

Das Vorkommen monoklonaler Immunglobuline im Serum wird mit 1% bei Personen über 25 Jahren, mit 3% bei über 70jährigen und mit 10% bei über 80jährigen angegeben. Zu den häufigsten Krankheitsbildern, die mit einem monoklonalen Immunglobulin einhergehen, gehören neben dem MM die Makroglobulinämie Waldenström, B-Zell-Lymphome mit sezernierendem Klon (z. B. CLL), die AL-Amyloidose, Kryoglobulinämien (Typ I und II) und die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS).
Die MGUS, früher auch als „benigne monoklonale Gammopathie" bezeichnet, ist die wichtigste Differentialdiagnose und kann vom MM anhand verschiedener Kriterien (s. Tab. 4.43), in vielen Fällen jedoch erst durch Verlaufsbeobachtung vom MM abgegrenzt werden. Langzeitbeobachtungen haben ergeben, daß die meisten Patienten mit MGUS symptomlos bleiben, jedoch 10–15% nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren eine maligne B-Zell-Erkrankung und davon mehr als die Hälfte ein multiples Myelom entwickeln.

Tab. 4.43 **Differentialdiagnostische Kriterien zur Unterscheidung zwischen multiplem Myelom (MM) und monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifkanz (MGUS)**

	MM	MGUS
Osteolysen/Osteopenie	+	-
Anämie	+	-
monoklonales Immunglobulin im Serum > 30 g/l im Urin nachweisbar	 häufig häufig	 selten selten
Anstieg der M-Komponente im Verlauf	+	-
Plasmazellinfiltration des Knochenmarks	> 15%	< 5%
Plasmazellmorphologie	variabel	Marschalko-Typ
Proliferationsindex der Plasmazellen	> 1%	< 0,4%
Hyperkalzämie	+	-
sekundärer Immunglobulinmangel	+	selten
extramedulläre Plasmazelltumoren	+	-

Eine Behandlung bringt für Patienten mit MGUS keinen Vorteil und ist deshalb nicht indiziert.

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des MM nach DURIE und SALMON ist allgemein akzeptiert. Sie ist prognostisch relevant und erlaubt zum Zeitpunkt der Diagnose eine Abschätzung der Tumorzellmasse (TZM) anhand einfacher klinischer Kriterien (s. Tab. 4.41).

Prognose

Vor der Ära der Chemotherapie betrug die mittlere Lebenserwartung 12 Monate. Unter Standardchemotherapie wurden in prospektiven Studien mediane Überlebenszeiten zwischen 19–50 Monaten gemessen. Patienten im Stadium III haben eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 2 Jahren, Patienten in Stadium II von ca. 4 Jahren, die Mehrzahl der Patienten im Stadium I überleben 6 Jahre und länger. Es gibt eine Reihe von Faktoren, die bei der Stadieneinteilung nicht berücksichtigt werden, jedoch zum Zeitpunkt der Diagnose zusätzliche wertvolle Information zur Abschätzung der Lebenserwartung von Patienten mit MM liefern (s. Tab. 4.44). Zu den aussagekräftigsten Parametern gehören der Proliferationsindex und die Morphologie der Plasmazellen im Knochenmark (s. Plus 4.39).

Tab. 4.44 **Multiples Myelom - Auswirkung der Prognosefaktoren zum Zeitpunkt der Diagnose auf die Lebenserwartung**

	Lebenserwartung		
	lang		**kurz**
Allgemeinzustand	gut		schlecht
Tumorzellmorphologie (Differenzierungsgrad)	gut	polymorph	schlecht
Knochenmarkinfiltration (%)	< 50		> 50
Proliferationsindex der Plasmazellen (%)	< 1,0		> 1,0
Tumorzellmasse ($x10^{12}$ Zellen/m^2)	< 1,20		> 1,20
Stadium nach Durie und Salmon	I	II	III
Hämoglobin (g/dl)	> 10,0		< 10,0
Thrombozyten ($x10^3/mm^3$)	> 150		< 150
Serumkalzium (mmol/l)	< 2,60		> 2,60
Serumkreatinin (µmol/l)	< 120		> 120
Serumalbumin (g/l)	> 37		< 37
β_2-Mikroglobulin (mg/l)	< 6		> 6
Bence-Jones-Protein	nein		ja
CRP	normal		erhöht
LDH	normal		erhöht

PLUS

4.39 Proliferationsindex

Der Proliferationsindex („labeling index") beschreibt den prozentualen Anteil der proliferierenden Plasmazellen und wird mit immunzytologischen Färbemethoden an Knochenmarkausstrichen oder in der Durchflußzytometrie bestimmt.
Beim progredienten multiplen Myelom ist der Proliferationsindex normalerweise > 1 %, nach erfolgreicher Remissionsinduktion durch Chemotherapie < 1 %. Patienten mit MGUS haben einen Proliferationsindex von < 0,4 %. Darüber hinaus läßt sich eine Korrelation zwischen dem Proliferationsindex, gemessen zum Zeitpunkt der Diagnose, und der Lebenserwartung feststellen.

Morphologie der Plasmazellen im Knochenmark

Die Morphologie des Knochenmarks hat eine hohe prognostische Relevanz. Berücksichtigt werden

- Differenzierungsgrad
- Infiltrationsmuster der Plasmazellen

Ein gut differenzierter Plasmazelltyp (Marschalko-Typ) und ein nichtnoduläres Infiltrationsmuster korrelieren mit einer besseren Prognose, ein blastärer Zelltyp und ein noduläres Zellwachstum zeigen eine schlechte Prognose an.

Therapie

Die Behandlung von Patienten mit MM ist palliativ. Eine Heilung ist auch unter Berücksichtigung der Hochdosis-Chemotherapie (mit autologer oder allogener Knochenmarktransplantation) bisher nicht möglich. Basisbehandlung ist die Chemotherapie, die in Abhängigkeit vom Ausmaß krankheitsspezifischer Komplikationen mit Strahlentherapie, chirurgisch/orthopädischen und supportiven Maßnahmen (Schmerzbehandlung, Blutersatz, Immunglobulinsubstitution u. a.) zu einem individuellen Konzept kombiniert werden muß. Zweiterkrankungen und das Alter der Patienten (75 % der Patienten sind älter als 60 Jahre) bestimmen zusätzlich das therapeutische Vorgehen.
95 % der MM-Patienten im Stadium I und 40 % im Stadium II haben zum Zeitpunkt der Diagnose keine oder nur geringe Symptome und bedürfen deshalb initial keiner Behandlung. Diese Patienten müssen regelmäßig (monatlich bis halbjährlich) kontrolliert werden. Erst beim Auftreten therapiebedürftiger Symptome, die sich vor allem im Stadium I erst nach Jahren einstellen können, ist die Einleitung einer Chemotherapie indiziert.

Konventionelle Chemotherapie

Die Standardbehandlung zur initialen Remissionsinduktion ist die Chemotherapie mit Melphalan und Prednison (ALEXANIAN-Schema, s. Tab. 4.45). Bei ungefähr 70 % der Patienten ist mit einem Ansprechen des Tumors zu rechnen. Da Melphalan nur unzuverlässig enteral resorbiert wird, muß eine individuelle Dosisanpassung abhängig vom Leukozytennadir erfolgen oder in Abwandlung des Schemas intravenös verabreicht (15 mg/m^2 Tag 1) werden.

Polychemotherapie

Kombinationen führen im Vergleich zu Melphalan und Prednison zur Verbesserung der Remissionsrate. Da jedoch die Überlebenszeit nicht verlängert und mit mehr unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist, sollte eine Polychemothera-

pie erst bei Versagen von Melphalan und Prednison eingesetzt werden.

Verlaufskontrolle

Zur Verlaufsbeurteilung eignet sich die quantitative Bestimmung des Paraproteins im Serum oder Urin. Die Immunglobulinsyntheserate der Plasmazellen ist konstant, und es besteht eine enge Korrelation zwischen Tumorzellmasse und Paraproteinkonzentration im Serum. Weitere Verlaufsparameter (vor allem bei gering oder nicht sezernierenden Klonen) sind

- Auftreten oder Normalisierung einer Hyperkalzämie
- neue Osteolysen
- Blutbildveränderungen (z. B. Anämie, Leukopenie, Thrombopenie)
- Änderung des subjektiven Befindens (z. B. Knochenschmerzen, Abgeschlagenheit)

Remission

Die Remission ist beim MM nicht einheitlich definiert. Amerikanische Gruppen fordern mindestens eine 50%- oder 75%-Reduktion des Paraproteins im Serum. Andere Untersucher hingegen akzeptieren bereits einen Rückgang von 25% als Remission, da für die konventionelle Chemotherapie nicht das Ausmaß der TZM-Reduktion prognostisch relevant ist, sondern die Frage, ob der Tumor auf die Chemotherapie überhaupt anspricht.
Die Plateauphase der Remission wird bei der Mehrzahl der auf die Induktionstherapie ansprechenden Patienten nach 6–12 Zyklen Chemotherapie erreicht. Eine anschließende Erhaltungsbehandlung mit Chemotherapie ist nicht zu empfehlen.
Hochdosis-Chemotherapie und autologe Knochenmark- oder Stammzelltransplantation siehe Plus 4.40.

PLUS

4.40 Hochdosis-Chemotherapie

Die Hochdosis-Chemotherapie beim multiplen Myelom ist zur Zeit noch experimentiell und sollte deshalb nur im Rahmen von Studienprotokollen durchgeführt werden.
In den letzten Jahren wurde die Hochdosis-Chemotherpapie mit Reinfusion autologen Knochenmarks oder autologer peripherer Stammzellen zu einem Therapieansatz weiterentwickelt, der mit relativ geringer therapiebedingter Letalität (in einigen Studien < 5%) die TZM zusätzlich um 90–99% reduziert, nachdem mit konventioneller Chemotherapie bereits eine Remission erreicht wurde.
Die meisten Protokolle verwenden Melphalan in einer Dosierung, die ca. dem 10fachen der Standarddosis entspricht. Diese Konditionierung kann durch Ganzkörperbestrahlung oder auch durch Wiederholung intensiviert werden. Eine Altersbegrenzung nach oben liegt zwischen 55–65 Jahren.
Die allogene Knochenmarktransplantation kommt auf Grund der Altersverteilung beim MM und der Notwendigkeit eines kompatiblen Spenders nur für wenige Patienten (2–5%) in Frage. Die therapiebedingte Letalität ist mit 30–40% hoch; auch bei Patienten, die 5 Jahre überleben (20–30%) ist mit Spätrezidiven zu rechnen.

Tab. 4.45 **Chemotherapieschemata zur Behandlung des multiplen Myeloms**

MP		
(ALEXANIAN- Schema)		
Melphalan	0,25 mg/kg oral	Tag 1–4
Prednison	1–2 mg/kg oral	Tag 1–4
	Wiederholung Tag 29 oder 43	
MP		
Variante: Alkeran intravenös		
Melphalan	15 mg/m^2 i. v.	Tag 1
Prednison	60 mg/m^2 oral	Tag 1–4
	Wiederholung Tag 29 oder 43	
VBCMP		
Vincristin	0,03 mg/kg i. v.	Tag 21
BCNU	0,5–1 mg/kg i. v.	Tag 1
Cyclophosphamid	10 mg/kg i. v.	Tag 1
Melphalan	0,1 mg/kg oral	Tag 1–7
Prednison	1 mg/kg oral	Tag 1–7
	0,5 mg/kg oral	Tag 8–14
bis Tag 21 Prednison langsam reduzieren und absetzen		
	Wiederholung Tag 36	
VMCP-VBAP		
Vincristin	1 mg i. v.	Tag 1
Melphalan	5,5 mg/m^2 oral	Tag 1–4
Cyclophosphamid	110 mg/m^2 oral	Tag 1–4
Prednison	60 mg/m^2 oral	Tag 1–4
Vincristin	1 mg i. v.	Tag 1
BCNU	30 mg/m^2 i. v.	Tag 1
Adriamycin	30 mg/m^2 i. v.	Tag 1
Prednison	60 mg/m^2 oral	Tag 1–4
VMCP alternierend mit VBAP alle 21 Tage		
VBAMDex		
Vincristin	1 mg/m^2 i. v.	Tag 1, 15, 29, 43
BCNU	40 mg/m^2 i. v.	Tag 1
Adriamycin	15 mg/m^2 i. v.	Tag 1, 15, 29, 43
Melphalan	7 mg/m^2 i. v.	Tag 1, 15, 29, 43
Dexamethason	25 mg/m^2 i. v.	Tag 1–4, 15–18, 29–32, 43–46
	Wiederholung Tag 57	
VAD		
Vincristin	0,4 mg/d als kontinuierliche Infusion	Tag 1–4
Adriamycin	9 mg/m^2/d als kontinuierliche Infusion	Tag 1–4
Dexamethason	40 mg oral	Tag 1–4, 9–12, 17–20
	Wiederholung Tag 29 oder 43	
Dexamethason-Monotherapie		
Dexamethason	25 mg/m^2 oral	Tag 1–3
	Wiederholung Tag 8	

Strahlentherapie

Unter Berücksichtigung höherer Knochenmarktoxizität kann die Strahlentherapie auch parallel zur Chemotherapie erfolgen.
Indikationen

- Schmerzbestrahlung
- 10–20 Gy, komplette Dosis innerhalb von 1–2 Wochen

Für

- frakturgefährdete osteolytische Skelettanteile
- Nachbestrahlung primär operativ versorgter pathologischer Frakturen oder Querschnittsyndrome
- extramedulläre Plasmazelltumoren mit Lokalsymptomen

sollte eine Dosis von 40 Gy erreicht werden.

Operative Behandlung

Ein operatives Vorgehen ist nur in Ausnahmefällen indiziert
- bei pathologischen Frakturen tragender Skelettanteile
- bei drohenden oder beginnenden Querschnittsyndromen, bei denen die alleinige Strahlentherapie nicht erfolgversprechend ist

Allgemeine Maßnahmen

Schmerzbehandlung
Medikamentös nach einem genau festgelegten Schema bezüglich Dosis und Intervall, mit dem Ziel, einen möglichst hohen Grad an Mobilität zu erhalten und krankengymnastische Übungen zu ermöglichen. Weitere Möglichkeiten: Strahlen- oder Chemotherapie.

Knochenprotektion
Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie mit Bisphosphonaten neuerer Generation (Clodronat, Pamidronat, Ibandronat); als Langzeittherapie signifikante Senkung der Frakturrate.

Substitution mit Immunglobulinen
Bei manifestem Antikörpermangelsyndrom (erhöhte Infektanfälligkeit bei niedrigem polyklonalen Immunglobulinspiegel) 10 g 7 s Immunglobulin i. v. alle 3–4 Wochen.
Bei vielen Patienten wird im Verlauf der Erkrankung ein Blutersatz erforderlich. Eine Behandlung mit Erythropoetin (5000 IE/d/s.c.) ist bei chronischer Anämie und inadäquat niedrigem Erythropoetinspiegel erfolgversprechend.
Bei myelombedingter Niereninsuffizienz führt neben einer effektiven Chemotherapie die Flüssigkeitsaufnahme von mindestens 3 l/d zu einer Verbesserung, in einigen Fällen sogar zu einer Normalisierung der Nierenfunktion.
Eine Plasmapherese ist nur als Akutmaßnahme beim Hyperviskositätssyndrom indiziert und unter Umständen beim akuten Nierenversagen in Kombination mit Dialyse und Chemotherapiezu diskutieren.

SERVICE Multiples Myelom

Literatur

Alexanian R, Dimopoulos MA: Management of multiple myeloma. Sem Hematol 32 (1995) 20–30

Fermand JP, Brouet JC: Marrow transplantation for myeloma. Annu Rev Med 46 (1995) 299–307

Gregory WM, Richards MA, Malpas JS: Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. J Clin Oncol 10 (1992) 334–342

Klein B, Zhang XG, Lu ZY, Bataille R: Interleukin-6 in human multiple myeloma. Blood 85 (1995) 863–872

Peest D, Bladé J, Harousseau J-L, Klein B, Österborg A, San-Miguel JF: Cytokine therapy in multiple myeloma (review). Br J Haematol 94 (1996) 425–432

Peest D, Coldewey R, Deicher H, Sailer M, Vykoupil C, Leo R, Georgii A, Karow J, Hoeppner E, Diehl V, Essers U, Gamm H, Glück S, Görg K, Gramatzki M, Hauswaldt, C, Heilmann E, Hiemeyer V, Keyserlingk HJ, Kindler A, Oertel J, Planker M, Reinold HM, Schäfer E, Schumacher K, Tirier C, Urbanitz D, Suchy BR, Währisch J: Prognostic value of clinical, laboratory, and histological characteristics in multiple myeloma: improved definition of risk groups. Eur J Cancer 29 A (1993) 978–983

Peest D, Deicher H: Complications and supportive treatment. In: Gahrton G, Durie B: Multiple Myeloma. Arnold Publishing Company, London (1996) 205–213

Keywords

multiple myeloma, plasmacell myeloma

Ansprechpartner

International myeloma foundation. Internet: http//myeloma.org/imf.html

4.13 Morbus Hodgkin

Jürgen Wolf und Volker Diehl

Auf einen Blick

Synonyme: Lymphogranulomatose, Hodgkin-Lymphom
englisch: Hodgkin's disease

Der Morbus Hodgkin zählt zu den malignen Lymphomen. Charakteristisch ist, daß die malignen Hodgkin/Reed-Sternberg-Zellen in den zunächst betroffenen lymphatischen Organen nur selten zu finden sind. Die Tumorzellen sind in der Mehrzahl der Fälle maligne transformierte B-Lymphozyten, deren Transformationsmechanismus bisher nicht bekannt ist.
Leitsymptom der Erkrankung ist die schmerzlose Lymphknotenschwellung. Hinzutreten können Allgemeinsymptome wie Leistungsknick, Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsabnahme.
Da die Therapie streng stadienadaptiert erfolgt, ist eine exakte Stadieneinteilung essentiell (s.Tab. 4.46). Diese erfolgt durch die klinische Untersuchung, durch bildgebende Verfahren (Röntgen, Sonographie, CT) und durch Biopsien (Leber, Knochenmark).

Behandlungsstrategie
- Frühstadium: Standardbehandlung alleinige Strahlentherapie
- Intermediärstadium: kombinierte Strahlen- Chemotherapie
- Spätstadium: kombinierte intensive Chemotherapie und additive Strahlentherapie auf initial große Tumormassen (Bulk-Tumoren) und Residuallymphome

Bei Einhaltung dieser Behandlungsstrategie können ca. 80% der Patienten definitiv geheilt werden.

Tab. 4.46 **Hodgkin-Lymphome – Stadieneinteilung (modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation)**

Stadium	Befall
Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
Stadium II	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extradonaler Herde mit Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
Stadium III	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extradonalen Herden und Lymphknotenbefall, so daß ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E)
Stadium III 1	subphrenische Lokalisation beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
Stadium III 2	subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten
Stadium IV	disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

N: zum lymphatischen Gewebe gehören Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Appendix
E: Organsymbole sind N = Lymphknoten, S = Milz, M = Knochenmark, D = Haut, H = Leber, L = Lunge, O = Knochen, P = Pleura
Der Zusatz a nach dem Stadium, z. B. Stadium IIa, bezeichnet das Fehlen, der Zusatz b, z. B. Stadium IIb, das Vorhandensein einer B-Symptomatik (Fieber > 38 °C, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10% in den letzten 6 Monaten)

Grundlagen

Epidemiologie

Jährliche Inzidenz 2–4 : 100000, Männer sind häufiger betroffen als Frauen (10/6). In industrialisierten Ländern zeigt die Alters-/Inzidenzkurve einen zweigipfligen Verlauf mit einem ersten Gipfel im jungen Erwachsenenalter (3. Lebensjahrzehnt) und einem zweiten im Alter (7. Lebensjahrzehnt); in Entwicklungsländern liegt der erste Erkrankungsgipfel bereits im Kindesalter.

Pathogenese

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Charakteristischerweise findet man in den befallenen lymphatischen Geweben nur äußerst selten maligne Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (H-RS) (oft nur 0,1–1 % der gesamten Zellpopulation), die von aktivierten Lymphozyten, Eosinophilen, Fibroblasten, Histiozyten u. a. umgeben sind (s. Abb. 4.37). Die Herkunft der H-RS-Zellen war lange Zeit ungeklärt; sie exprimieren zwar konsistent gewisse Oberflächenantigene (CD30, CD15, CD71), darunter jedoch keine, die eine eindeutige Zuordnung zu einer hämatopoetischen Zellreihe erlauben. Erst in jüngster Zeit war es molekulargenetisch möglich, die H-RS-Zellen überwiegend als monoklonale B-Lymphozyten zu charakterisieren. Noch unverstanden ist die Interaktion der H-RS-Zellen mit den umgebenden nichtmalignen Zellen (s. Plus 4.41).
Ähnlichkeiten der Epidemiologie des Hodgkin-Lymphoms mit der von viralen Infektionen ließen ein infektiöses „Hodgkin-Agens“ vermuten. Auf der Suche nach diesem konnte in ca. 50% der Hodgkin-Lymphome in industrialisierten Ländern und in über 90% der Fälle in Entwicklungsländern ein Epstein-Barr-Virus-DNS in den H-RS-Zellen nachgewiesen werden (s. Plus 4.42). Welche Rolle das EBV in der Pathogenese des Hodgkin-Lymphoms spielt, ist noch unklar.

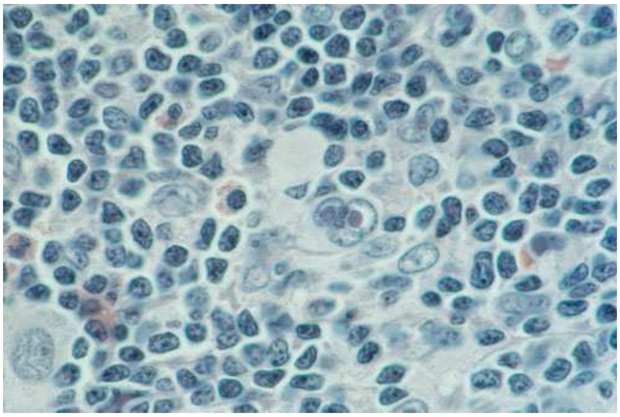


Abb. 4.37 Morbus Hodgkin – Typische nodulär-sklerosierende Lymphomknotenhistologie; wenige Hodgkin/Reed Sternberg-Zellen, umgeben von einer Mehrheit an nicht malignen reaktiven „bystander"-Zellen, v.a. Lymphozyten

PLUS

4.41 Pathogenese

Die Seltenheit der H-RS-Zellen in befallenem lymphatischen Gewebe stellt ein großes methodisches Problem für ihre molekularbiologische Charakterisierung dar. Lange Zeit wurde die Frage nach ihrer Abstammung und ihrer Klonalität daher kontrovers diskutiert. Einen methodischen Durchbruch stellte in jüngster Zeit die Mikromanipulation einzelner H-RS-Zellen aus Gefrierschnitten und die nachfolgende enzymatische Amplifizierung ihrer DNA (PCR) dar. Hiermit gelang in der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Fälle der Nachweis monoklonaler Immunglobulin-Gen-Umlagerungen und damit die Charakterisierung des Hodgkin-Lymphoms als monoklonale B-Zell-Neoplasie.

Unter den nichtmalignen „Bystander"-Zellen in befallenen Lymphknoten befinden sich zahlreiche aktivierte T-Lymphozyten. Diese, nicht die Tumorzellen, stellen die Mehrzahl der proliferierenden Zellen dar. Die H-RS-Zellen selbst exprimieren alle Antigene, die Voraussetzung für die erfolgreiche Präsentation eines Antigens für T-Lymphozyten sind (MHC-Antigene, Adhäsionsmoleküle, akzessorisches Molekül B.7). Diese Beobachtungen sprechen für eine ausgeprägte, letztlich jedoch nicht erfolgreiche T-Zell-Reaktion gegen ein bis jetzt noch nicht identifiziertes Antigen auf den H-RS-Zellen.

4.42 Assoziation mit Epstein-Barr-Virusinfektionen

Erster Hinweis auf eine Rolle von EBV in der Pathogenese des Hodgkin-Lymphoms war die Beobachtung, daß das Erkrankungsrisiko nach einer infektiösen Mononukleose zwei- bis dreifach erhöht ist. Auch wurde gezeigt, daß erhöhte IgG- und IgA-Antikörpertiter gegen das virale Kapsidantigen (VCA) von EBV mit einem signifikant höheren Risiko gekoppelt waren, ein Hodgkin-Lymphom zu entwickeln. Mittels In-situ-Hybridisierung von EBV-DNA Fragmenten an virale Transkripte in den H-RS-Zellen konnte nachgewiesen werden, daß in industrialisierten Ländern etwa 50 % der Hodgkin-Lymphome das EBV in den Tumorzellen tragen, in Entwicklungsländern über 90 %. Das Virus exprimiert in den H-RS-Zellen ein latentes Membranprotein (LMP), das möglicherweise den programmierten Zelltod (Apoptose) der Tumorzellen verhindert.

Der serologische oder molekulargenetische Nachweis einer EBV-Infektion bei Hodgkin-Patienten hat bislang keine prognostische oder therapeutische Relevanz.

Klinisches Bild und Diagnostik

Häufigste Symptome
- Lymphknotenschwellungen
- Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust (B-Symptomatik)
- Hepatosplenomegalie

Typisches Erstsymptom der Erkrankung ist eine schmerzlose Vergrößerung der Lymphknoten mit kontinuierlicher Größenzunahme, wobei die spontane Größenzu- oder -abnahme häufig zu einer Verzögerung der Diagnose führt.

Befallsmuster
- zervikale Lymphknoten (60%)
- mediastinale Lymphknoten (30%)
- axilläre Lymphknoten (20%)
- abdominelle und inguinale Lymphknoten (jeweils 15%)

Palpatorisch sind die Lymphknoten meist nicht druckschmerzhaft und von fester, gummiartiger Konsistenz. Der als typisch beschriebene Schmerz in den Lymphknoten nach Alkoholgenuß ist selten. Persistierende Lymphknotenschwellungen ohne definitive Diagnose sollten spätestens nach vier Wochen exzidiert und einer histopathologischen Begutachtung zugeführt werden.

Allgemeinsymptome

Wie bei jeder malignen Erkrankung kann zu Beginn ein allgemeiner Leistungknick im Vordergrund stehen; ungefähr ein Drittel der Patienten weist eine sog. B-Symptomatik auf, definiert als Nachtschweiß, Fieber über 38 °C oder Gewichtsabnahme von über 10% in den vorhergehenden sechs Monaten ohne erkennbare Ursache. Bei einem Teil der Patienten korreliert die Aktivität der Erkrankung mit einem ausgeprägten generalisierten Juckreiz.

Organspezifische Symptome

Die Größe der Lymphome selbst sowie die Größenzunahme oder die Ausbreitung in Organen können folgende Symptome verursachen:
- retrosternales Druckgefühl oder obere Einflußstauung
- Oberbauchschmerzen bei Splenomegalie durch Kapselspannung
- progrediente Cholestase mit Ikterus bei portalen Lymphomen
- Knochenmarkinsuffizienz mit Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie bei Knochenmarkbefall

Diagnostisches Vorgehen

Exaktes Staging ist entscheidend für Therapie und Prognose, weshalb die histopathologische Diagnose durch Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren erweitert und die anatomische Ausbreitung der Erkrankung abgeklärt werden muß.

Histologische Diagnostik

Obligat ist eine Lymphknotenexstirpation bzw. großzügige Exzision von Gewebe aus einem Lymphomkonglomerat, Lymphknotenpunktion und Aspirationszytologie reichen nicht aus. Die Abgrenzung des Hodgkin-Lymphoms von Non-Hodgkin-Lymphomen oder von reaktiv veränderten Lymphknoten ist schwierig, weshalb die histologische Diagnose grundsätzlich von einem erfahrenen Pathologen gestellt werden muß (s. Abb. 4.37).

Histologisch werden nach der Rye-Klassifikation vier Subtypen unterschieden:
- noduläre Sklerose (82%)
- Mischtyp (14%)
- lymphozytenreiche Form (3%)
- seltene lymphozytenarme Form (1%)

Für den Mischtyp und die lymphozytenarme Form ist eine schlechtere Prognose beschrieben; dies hat jedoch für die Therapieentscheidung keine Bedeutung, da sich diese derzeit nur an der Stadieneinteilung und an den Risikofaktoren ausrichtet.

Staging

Die Therapie des Hodgkin-Lymphoms richtet sich nicht nach der histologischen Subtypisierung, sondern nach dem Ausbreitungsgrad der Erkrankung. Die exakte Stadieneinteilung (Staging) nach der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation und die Bestimmung der jeweiligen Risikofaktoren sind daher Voraussetzung für eine korrekte Therapieentscheidung (s. Tab. 4.46). Einbezogen werden
- Zahl der befallenen Lymphknotenregionen bzw. Zahl der lokalisierten extranodalen Herde
- Lagebeziehung der befallenen Lymphknoten zum Zwerchfell
- Organmanifestationen

Risikofaktoren sind
- großer Mediastinaltumor (> ⅓ des größten Thoraxquerdurchmessers)
- massiver Milzbefall
- Extranodalbefall
- hohe BSG (A-Stadium > 50 mm/h, B-Stadium > 30 mm/h)
- Befall von mind. 3 Lymphknotenarealen

Als Bulk-Tumoren werden Tumoren bezeichnet, deren Durchmesser bereits zu Beginn der Erkrankung > 5 cm ist.
Zur Stadieneinteilung liefert bereits die Anamnese Hinweise auf das Vorliegen einer B-Symptomatik. Die körperliche Untersuchung schließt sich mit der genauen Palpation aller zugänglichen Lymphknotengruppen und der Dokumentation von Lymphomen an.
Die Laboruntersuchungen umfassen Blutbild, BSG, Elektrophorese, LDH, AP, Haptoglobin, Leberwerte, Gerinnungsstatus, Elektrolyte und Nierenwerte.

Bildgebende Verfahren

Obligat sind
- Röntgen-Thorax und Thorax-CT (s. Abb. 4.38)
- Abdomensonographie und -CT
- Skelettszintgraphie, Röntgenzielaufnahmen verdächtiger Herde
- Beckenkammpunktion
- Leberbiopsie unter sonographischer Kontrolle
- bei Bedarf Lymphangiographie

Die früher bei den klinisch definierten Stadien CS I und CS II (supradiaphragmaler Lymphknotenbefall) durchgeführte explorative Laparotomie mit Keilresektionen aus der Leber und Splenektomie kann heute nicht mehr empfohlen werden.

Abschätzung von Therapierisiko und Toxizität

Um bereits vor Therapiebeginn das Therapierisiko beurteilen bzw. die Toxizität abschätzen zu können, sind folgende Untersuchungen notwendig:



Abb. 4.38 Morbus Hodgkin – Massiver mediastinaler Befall im Thorax-CT

- Echokardiogramm
- Lungenfunktionsprüfung (pO_2, pCO_2, DCO, Vitalkapazität)
- Bestimmung der Schilddrüsenwerte (fT3, fT4, TSH basal)
- bei Frauen: FSH, LH, Östradiol und Progesteron
- bei Männern: FSH, LH, Testosteron sowie Anfertigung eines Spermiogramms

Differentialdiagnose Morbus Hodgkin

Die Differentialdiagnose umfaßt alle Erkrankungen, die Lymphknotenschwellungen verursachen können. Unter den Neoplasien sind dies in erster Linie die Non-Hodgkin-Lymphome, aber auch Lymphknotenmetastasen solider Tumoren. Infektiöse Erkrankungen können ebenfalls zu generalisierten (z. B. infektiöse Mononukleose) oder lokalisierten (z. B. Toxoplasmose) Lymphknotenschwellungen führen. Die mediastinalen Lymphome können radiologisch wie eine Sarkoidose, eine Tuberkulose oder ein Bronchialkarzinom imponieren. Berücksichtigt man jedoch die Regel, daß persistierende Lymphknotenschwellungen ohne definitive Diagnose nach spätestens 4 Wochen exzidiert und einer histopathologischen Begutachtung zugeführt werden sollten, verlagert sich die Problematik der Differentialdiagnose in der Regel vom Kliniker zum Pathologen.

Therapie

Primärbehandlung

Die Prognose der Erkrankung konnte durch Strahlentherapie und zytostatische Behandlung in den letzten Jahren entscheidend verbessert werden. Das therapeutische Konzept der Primärtherapie ist am Krankheitsstadium ausgerichtet. Grundlage der Zuordnung in eine Gruppe ist die Stadieneinteilung (s. Tab. 4.46) sowie das Vorliegen von Risikofaktoren (s. Staging).

Limitierte Stadien

- Stadium I und II, keine Risikofaktoren

Standardtherapie: alleinige Strahlentherapie, Einzelheiten siehe Plus 4.43

Intermediäre Stadien

- Stadium IA, IB und IIA, mindestens 1 Risikofaktor
- Stadium IIB, Risikofaktoren hohe BSG oder Befall von mindestens 3 Lymphknotenarealen
- Stadium IIIA, ohne Risikofaktoren

kombinierte Chemo- und Strahlentherapie, Einzelheiten siehe Plus 4.44

Fortgeschrittene Stadien

- Stadium IIB, mindestens 1 Risikofaktor (großer Mediastinaltumor oder massiver Milzbefall oder Extranodalbefall)
- Stadium IIIA, mindestens 1 Risikofaktor
- Stadium IIIB
- Stadium IVA/B

intensive Chemotherapie plus zusätzliche Strahlentherapie der sogenannten Bulk-Tumoren (Tumoren mit einem Durchmesser von ≥ 5 cm zu Beginn der Erkrankung) und Bestrahlung von residuellen Lymphomen, Einzelheiten siehe Plus 4.45

Strahlentherapie

Voraussetzung für die Einstrahlung tumorizider Dosen sind Geräte, die eine homogene Durchstrahlung mit scharfer Begrenzung der Strahlenfelder bei akzeptabler Hautbelastung ermöglichen (Linearbeschleuniger oder Hochvolttechnik mit ^{60}Co). Bei der

- involved field-Radiatio (IF) werden nur die befallenen Lymphknotenregionen, bei der
- extended field-Radiatio (EF) befallene und benachbarte nicht befallene Lymphknotenstationen bestrahlt.

Die extended field-Bestrahlung umfaßt in der Regel folgende Zielvolumina

- Befall supradiaphragmal: Mantelfeld (alle supradiaphragmalen Lymphknoten) plus Paraaortalfeld (paraaortale Lymphknoten bis Unterkante LWK5) plus Milzfeld
  Ausnahme: bei ausschließlich hochzervikalem Befall nur Bestrahlung Mantelfeld plus Waldeyer-Ring
- Befall infradiaphragmal: umgekehrtes Ypsilon (alle infradiaphragmalen Lymphknoten mit Milz) plus T-Feld (Mantelfeld ohne axilläre und hochzervikale Lymphknoten)
  Ausnahme: bei ausschließlich inguinalem Befall nur umgekehrtes Ypsilon

Die EF erfolgt in Großfeldtechnik, um lokale Unter- und Überdosierungen zu verhindern (s. Plus 4.43). Unerwünschte Wirkungen der Strahlentherapie können, in Abhängigkeit von Ausmaß und Intensität, Knochenmarkdepression, Immunsuppression, Pneumonitis und Ausschaltung der Gonadenfunktion sein.

Chemotherapie

Hodgkin-Lymphome sind sehr chemotherapiesensibel. Das von de Vita entwickelte MOPP-Protokoll (Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednison) galt international lange Zeit als Goldstandard. In Deutschland wurde wegen der geringen gastrointestinalen Nebenwirkungen und des wahrscheinlich geringeren Leukämierisikos bei gleicher Wirksamkeit das COPP-Schema angewandt, in dem Mechlorethamin durch Cyclophosphamid ersetzt wurde.
Eine Steigerung der Chemotherapiewirksamkeit konnte durch eine alternierende Behandlung von M(C)OPP- und dem ABVD-Schema (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) erreicht werden. Das ABVD-Schema (s. Tab. 4.47) zeigt gegenüber MOPP und COPP bei gleicher Wirksamkeit ein günstigeres Toxizitätsprofil (Infertilität, Leukämogenität). Aus diesem Grunde wird tendenziell die alternierende Behandlung mit COPP/ABVD durch die alleinige Behandlung mit ABVD ersetzt.

Tab. 4.47 **Morbus Hodgkin – ABVD-Schema**

Adriamycin	25 mg/m²	i.v.	Tag 1 und 15
Bleomycin	10 mg/m²	i.v.	Tag 1 und 15
Vinblastin	6 mg/m²	i.v.	Tag 1 und 15
Dacarbazin (DTIC)	375 mg/m²	i.v.	Tag 1 und 15
Wiederholung ab Tag 29			

Limitierte und intermediäre Stadien

In der deutschen Hodgkin-Lymphom Studiengruppe (DHSG) wird ABVD als Standardchemotherapie in Kombination mit der involved-field Strahlentherapie in den aktuellen Therapiestudien für die limitierten und intermediären Stadien eingesetzt.

Fortgeschrittene Stadien

Die fortgeschrittenen Stadien werden mit intensiver Chemotherapie behandelt. Bestrahlung ist nur für initiale Bulk-Tumoren und Restlymphome nach Chemotherapie vorgesehen. Ein Durchbruch in der Behandlung dieser Patienten, die im Vergleich zu Patienten in frühen und mittleren Stadien eine wesentlich schlechtere Prognose haben, gelang in Deutschland mit der Entwicklung des BEACOPP-Protokolls (s. Tab. 4.48). Das BEACOPP-Protokoll weist folgende Unterschiede im Vergleich zu COPP/ABVD auf

- Verabreichung der myelotoxischen und vermutlich wirksamsten Substanzen zu Beginn der Therapie
- Hinzunahme von Etoposid als neue Wirksubstanz
- zeitliche Raffung der gesamten Therapie

Es existieren eine Basisversion und eine Dosis-intensivierte Version (s. Tab. 4.48). Dieses Protokoll erwies sich in der Behandlung fortgeschrittener Hodgkin-Lymphome dem COPP/ABVD signifikant überlegen und kann hier als neuer Standard angesehen werden.

Tab. 4.48 **Morbus Hodgkin – BEACOPP-Schema der DHSG (Deutsche Hodgkin-Studiengruppe)**

BEACOPP basis			
Cyclophosphamid	650 mg/m²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	25 mg/m²	i.v.	Tag 1
Etoposid	100 mg/m²	i.v.	Tag 1–3
Procarbacin	100 mg/m²	oral	Tag 1–7
Prednison	40 mg/m²	oral	Tag 1–14
Vincristin	1,4 mg/m² (max. 2 mg)	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m²	i.v.	Tag 8
Wiederholung ab Tag 22			
BEACOPP eskaliert			
Cyclophosphamid	1250 mg/m²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	35 mg/m²	i.v.	Tag 1
Etoposid	200 mg/m²	i.v.	Tag 1–3
Procarbacin	100 mg/m²	oral	Tag 1–7
Prednison	40 mg/m²	oral	Tag 1–14
Vincristin	1,4 mg/m² (max. 2 mg)	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m²	i.v.	Tag 8
G-CSF	– 300 µg < 75 kgKG – 480 µg > 75 kgKG		
Wiederholung ab Tag 22			

PLUS

4.43 Primärtherapie limitierter Stadien

Standardtherapie für Patienten in den limitierten Krankheitsstadien I und II ohne Risikofaktoren war lange Zeit die alleinige Strahlentherapie als extended field-Bestrahlung (EF) mit 40 Gy oder, gleichwertig, als EF-Bestrahlung mit 30 Gy und Aufsättigung in der befallenen Regionen (involved field, IF) mit 10 Gy.
Nach den Daten der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe (DHSG) liegt die Rate kompletter Remissionen (CR) mit beiden Therapiestrategien bei 98%, die Überlebensrate nach 40 Monaten bei 97%. Die Rate der Patienten ohne Rezidiv beträgt dagegen nur 75%. Die hohe Überlebensrate trotz hoher Rezidivrate war somit durch effektive Chemotherapie im Rezidiv (salvage therapy) bedingt.
Der aktuellen Therapiestudie HD10 der DHSG zur Behandlung limitierter Stadien liegen folgende Bestrebungen zugrunde: Die hohe Rezidivrate soll durch eine der Bestrahlung vorgeschaltete Chemotherapie zur Kontrolle des subklinischen Befalls verringert werden. Die Toxizität der Bestrahlung soll durch eine geringere Strahlendosis und die ausschließliche Bestrahlung im involved field gemildert werden. In diesem Sinn werden die Patienten randomisiert zwischen den Behandlungsarmen
- 2 x ABVD plus 20 Gy IF
- 2 x ABVD plus 30 Gy IF
- 4 x ABVD plus 20 Gy IF
- 4 x ABVD plus 30 Gy IF

4.44 Primärtherapie intermediärer Stadien

Standardtherapie ist die kombinierte Chemo- und Strahlentherapie. Die CR-Rate beträgt mit dieser Therapie 95%, die 5-Jahres-Überlebensrate etwa 90%. Ziel der derzeitigen HD11-Studie der DHSG ist der Vergleich der Wirksamkeit des neuen BEACOPP-Schemas im Vergleich zum Standard ABVD in den intermediären Stadien sowie die weitere Reduktion der Strahlendosis. Randomisierung zwischen den Behandlungsarmen
- 4 x ABVD plus 20 Gy IF
- 4 x ABVD plus 30 Gy IF
- 4 x BEACOPP plus 20 Gy IF
- 4 x BEACOPP plus 30 Gy IF

4.45 Primärtherapie fortgeschrittener Stadien

Fortgeschrittene Stadien werden primär mit alleiniger Chemotherapie behandelt. Nach dieser werden Bulk-Tumoren und residuelle Lymphome bestrahlt. Trotz der Entwicklung effektiver Chemotherapieprotokolle rezidivierten etwa 50% der Patienten in den Stadien IIIB und IV. Die Prognose dieser Rezidivpatienten ist ungünstig. Obwohl in 50% erneut Remissionen erreicht werden können, beträgt die mittlere Dauer dieser Remissionen nur wenige Monate. Eine kurative Chance besteht dann nicht mehr.
Die DHSG prüfte in fortgeschrittenen Stadien den Wert einer Steigerung der Dosisintensität (Gesamtdosis/Therapiedauer) mit dem BEACOPP-Schema (s. Tab. 4.48). Es enthält die wesentlichen Substanzen des COPP/ABVD Standardschemas (s. Tab. 4.47), zusätzlich den Topoisomeraseinhibitor Etoposid. Die Substanzen mit hauptsächlich myelotoxischer Wirkung werden in den ersten 3 Tagen gegeben. Auf Grund des Einsatzes von Wachstumsfaktoren (G-CSF) kann das Schema bereits nach 21 Tagen wiederholt werden.
In der HD9-Studie der DHSG wurden 4 Doppelzyklen COPP/ABVD mit 8 Zyklen BEACOPP in Basisdosierung und mit 8 Zyklen BEACOPP dosisgesteigert verglichen. Hierbei zeigte sich noch während der laufenden Studie eine signifikante Überlegenheit der BEACOPP-Chemotherapie. Der COPP/ABVD Studienarm wurde daher geschlossen. COPP/ABVD kann somit nicht mehr als Standardbehandlung für die fortgeschrittenen Stadien angesehen werden. Die Unterschiede bezüglich der Behandlung mit BEACOPP basis und BEACOPP eskaliert waren bei Redaktionsschluß noch nicht bekannt.

Rezidivbehandlung

Rezidivpatienten können mit alleiniger Strahlentherapie kurativ behandelt werden, wenn
- sie die Eigenschaften der prognostisch günstigen Gruppe aufweisen und
- das Rezidiv in einer initial nicht bestrahlten Region auftritt

Auch bei einem Teil der übrigen Rezidivpatienten besteht noch durch den Einsatz nicht-kreuzresistenter Chemotherapie-Schemata (s. Tab. 4.48) eine kurative Option. Eine sehr schlechte Prognose haben Frührezidive (bis zu einem Jahr nach Erstdiagnose) und Rezidive nach intensiver Chemotherapie. Der Wert einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzellgabe (autologe Knochenmarktransplantation oder peripherer Stammzelltransplantation) bei der Rezidivbehandlung ist nicht gesichert, wird jedoch zur Zeit in klinischen Studien überprüft (s. Plus 4.46 und 4.47). Ebenfalls überprüft wird der Wert der allogenen Knochenmarktransplantation bei Rezidivpatienten.

PLUS

4.46 Rezidivtherapie bei Hodgkin-Lymphomen

Zahlreiche Berichte legen nahe, daß, in Analogie zu Non-Hodgkin-Lymphomen, eine Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Knochenmark- bzw. peripheren Stammzelltransplantation die Rate an kompletten Remissionen und Rezidivfreiheit auch bei Patienten mit rezidiviertem Hodgkin-Lymphom erhöhen kann. Eine endgültige Bewertung dieser Therapiemodalität bei Patienten mit Hodgkin-Rezidiv steht auf Grund mangelnder Fallzahlen bis jetzt noch aus. Die DHSG überprüft den Wert einer Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation.

4.47 Experimentelle Therapieansätze

In Phase-I-Studien werden zur Zeit bei wiederholt rezidivierten Patienten die Verträglichkeit neuer immuntherapeutischer Therapiemodalitäten wie Immuntoxine, bestehend aus Ricin-A-gekoppelten monoklonale Antikörpern gegen das auf den H-RS-Zellen exprimierte Antigen CD25, und bispezifischen Antikörpern zur Aktivierung natürlicher Killerzellen an den H-RS-Zellen erprobt.

Verlauf und Prognose

Mit einer nach dem derzeitigen Wissensstand optimalen Behandlung werden ca. 70% der Patienten geheilt. Dies entspricht ca. 90% in der prognostisch günstigen Gruppe, ca. 80% in der prognostisch intermediären Gruppe und ca. 50% in der prognostisch ungünstigen Gruppe. Es deutet sich an, daß mit der Einführung des BEACOPP-Protokolls die Heilungsrate auch in den prognostisch ungünstigen fortgeschrittenen Stadien in Zukunft höher liegen wird. Mit zunehmenden Behandlungserfolgen durch Therapieintensivierung wurde jedoch auch deutlich, daß diese das Risiko für Zweitneoplasien (akute myeloische Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphome und solide Tumoren) erhöht. So erkranken bis zu 20% der geheilten Hodgkin-Patienten an einer Zweitneoplasie, wenn sie mit dem MOPP-Schema und nachfolgender Bestrahlung behandelt wurden. In den neueren Studien der DHSG liegen die Zahlen jedoch nur noch bei 5–6%.

SERVICE Morbus Hodgkin

Literatur

Engert A, Tesch H, Wolf J, Diehl V: Chemotherapie der Hodgkin-Lymphome. Der Onkologe 2 (1996) 143–149
Ein Übersichtsartikel über die gegenwärtigen Empfehlungen zur Therapie des Hodgkin-Lymphoms unter besonderer Berücksichtigung der aktuellen Therapiestudien.

Wolf J, Tesch H, Engert A, Diehl V: Die Biologie des Hodgkin-Lymphoms. Der Onkologe 2 (1996) 118–125
Ein Übersichtsartikel über die Grundlagenforschung zum Hodgkin-Lymphom mit umfangreichen Literaturhinweisen.

Keywords

ABVD-chemotherapy, Ann Arbor classification, BEACOPP-chemotherapy, Epstein-Barr virus, extended field radiation, Hodgkin's disease, Hodgkin/Reed-Sternberg cell

Ansprechpartner

Deutsche Hodgkin-Lymphom Studiengruppe (DHSG), Therapiestudien für Erwachsene, Klinik I für Innere Medizin, Universität zu Köln, 50924 Köln, Tel 0221/4786032, Fax 0221/4786311, E-Mail: dhsg@biometrie.uni-koeln.de

4.14 Supportive Therapie in der Hämatologie

Georg Maschmeyer

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Infektionen

Das Auftreten schwerer Infektionen als Folge einer myelosuppressiven Therapie ist die wesentliche Limitierung intensiver antineoplastischer Behandlung. Dementsprechend ist die Beherrschung infektiöser Komplikationen unverzichtbarer Bestandteil hämatologisch-onkologischer Therapiestrategien. Dabei ist zu beachten, daß

- Infektionen oft die finalen Ereignisse sind, auch bei fortgeschrittenen therapierefraktären Neoplasien
- epidemiologische Angaben über Häufigkeit und Bedrohlichkeit der verschiedenen Infektionserreger abhängig von der durchgeführten antibiotischen Prophylaxe und vom Spektrum der malignen Gunderkrankungen sind
- der Effekt einer antimikrobiellen Behandlung wesentlich von Ausmaß und Dauer der chemotherapeutisch induzierten Granulozytopenie beeinflußt wird und

Empfehlungen zu Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Infektionen bei Neutropenie keine Allgemeingültigkeit haben, sondern kritisch an der eigenen klinischen Erfahrung zu überprüfen sind.

Prophylaxe

Krankenhaushygiene

Unverzichtbare Voraussetzung für eine effektive Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei stationärer immunsuppressiver Behandlung ist die Berücksichtigung hygienischer Grundsätze (s. Plus 4.48).

PLUS

4.48 Hygienische Grundsätze zur Prophylaxe opportunistischer Infektionen

Adäquate Unterbringung
- Ein- bis Zwei-Bett-Zimmer mit eigener sanitärer Anlage
- keine unkontrollierten Klimaanlagen
- keine Topfpflanzen
- keine ungeschälten oder ungekochten Nahrungsmittel
- keine unkontrollierten Bauarbeiten

Konsequente Händedesinfektion, auch zwischen Patientenkontakten innerhalb eines Zimmers
Saubere (keine sterile) Kleidung
Strenge Indikation für
- Venenverweilkatheter
- Harnblasenkatheter

Keine Blutentnahmen aus Fingerbeeren oder Ohrläppchen
Katheterversorgung nur durch geschultes Fachpersonal
Sorgfältigster Umgang mit Haut- und Schleimhautläsionen
Verzicht auf Vernebler

Infektionsprophylaxe bei Neutropenie

Eine antimikrobielle Prophylaxe empfiehlt sich nur, wenn eine therapiebedingte Granulozytopenie (Neutropenie) von mehr als 8–10 Tagen zu erwarten ist. Sie ist nicht indiziert bei soliden Tumoren, beim malignen Lymphom oder multiplen Myelom sowie Grunderkrankungen, die mit einer chronischen Neutropenie einhergehen (z.B. myelodysplastisches Syndrom oder Myelofibrose).
Ausnahmen: Ernsthafte Infektionen in vorausgegangenen Therapiezyklen trotz nur kurzzeitiger Neutropenie und intensiv immunsuppressiv behandelte aplastische Anämien.
Die prophylaktische Gabe von Isoniazid (INH), an die nur selten gedacht wird, sollte diskutiert werden

- bei allen älteren Patienten, die wiederholt oder über einen längeren Zeitraum immunsupprimiert werden, sowie
- bei Patienten, die aus Regionen mit hoher Tuberkulose-Prävalenz kommen.

Antimikrobielle Prophylaxe bei intensiver Chemotherapie

Eine selektive orale antimikrobielle Prophylaxe (SOAP) sollte mit Beginn der Chemotherapie eingeleitet werden, nicht erst nach Eintritt der Neutropenie, bei ausgeprägter Emesis unmittelbar nach Beendigung der Chemotherapie. Sie endet in der Regel bei einem Wiederanstieg der Neutrophilen auf ≥1000/µl und in unkomplizierten Fällen bei einem Anstieg der Neutrophilen auf ≥500/µl. Standardregime und Alternativen bei Unverträglichkeit siehe Tabelle 4.49.
Muß wegen subjektiver Unverträglichkeit auf Co-trimoxazol/Colistin verzichtet werden, sollte zur sicheren Prävention einer Pneumocystis-carinii-Infektion zumindest eine intermittierende Prophylaxe mit Co-trimoxazol erfolgen, und zwar wöchentlich 2x960 mg/d an 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

Beachten
- die zusätzliche Gabe oraler Glykopeptide (Vancomycin oder Teicoplanin) zur Verhinderung von Staphylokokken-Infektionen ist ineffektiv und obsolet (Resistenzentwicklung)

Tab. 4.49 **Antimikrobielle Prophylaxe bei intensiver Chemotherapie**

Standardregime	
– Co-trimoxazol (Sulfamethoxazol+ Trimethoprim)	3x960 mg/d
plus Colistin oder Polymyxin B	3x200 mg/d
plus Amphotericin-Suspension	4x500 mg/d
Alternativen bei Unverträglichkeit	
– Ciprofloxacin	2x500 mg/d
oder Ofloxacin	2x200 mg/d
– plus Fluconazol	2x200 mg/d

- Versuche, die antimykotische Prophylaxe alternativ z. B. mit Itraconazol oder Inhalation von Amphotericin-B oder intravenöser Gabe von Antimykotika zu verbessern, haben sich in prospektiven klinischen Studien bisher nicht bewährt
- eine antivirale Prophylaxe ist nicht erforderlich
- der Verzicht auf eine Prophylaxe mit Co-trimoxazol oder Chinolonen führt zu einer deutlich erhöhten Inzidenz gramnegativer Bakteriämien, u. a. durch E. coli
- unter der Prophylaxe mit oralen Fluorochinolonen treten gehäuft Infektionen mit Streptococcus viridans auf. Die zusätzliche Verabreichung von Penicillin V oder Makrolid-Antibiotika ist jedoch wegen der Resistenzentwicklung, hoher Kosten, Unverträglichkeit und Zerstörung der anaeroben Darmflora umstritten

Infektionsprophylaxe bei zellulärer Immunsuppression

Wegen der erhöhten Inzidenz von Virusinfektionen und oberflächlichen Mykosen bei zellulärer Immunsuppression ist beispielsweise bei intensiver Radiatio, Therapie mit Nukleosidanaloga oder HIV-assoziiertem malignem Lymphom eine antimykotische und antivirale Prophylaxe indiziert.

Antimykotische Prophylaxe

- Amphotericin- oder Nystatin
- (als Suspension und/oder Lutschtabletten bzw. Vaginalovula)
- bedarfsweise ergänzt durch Fluconazol 2x200 mg/d oral

Antivirale Prophylaxe

- Aciclovir 4x200–400 mg/d oral

Infektionsprophylaxe bei Knochenmarktransplantation (KMT) oder Blutstammzelltransfusion (PBSZT) nach Hochdosistherapie

Nach allogener KMT sind eine antivirale Prophylaxe, u. a. gegen Cytomegalie-Virusinfektionen, und eine antimykotische Prophylaxe obligat. Über die Effektivität und die Verträglichkeit einer zusätzlichen oralen antibakteriellen Prophylaxe (vorwiegend mit Co-trimoxazol plus Colistin oder Fluorochinolon) gehen die Meinungen stark auseinander. Standardregime und Alternativen bei Unverträglichkeit siehe Tabelle 4.50.

Zur Prophylaxe von Cytomegalie-Virusinfektionen werden bei CMV-negativen Empfängern CMV-negative Blutprodukte empfohlen, bei seropositiven Empfängern oder Spendern die intravenöse Gabe von γ-Globulinen.

Tab. 4.50 **Infektionsprophylaxe bei Knochenmarktransplantation (KMT) oder Blutstammzelltransfusion (PBSZT) nach Hochdosistherapie**

Standardregime	
– Co-trimoxazol (Sulfamethoxazol + Trimethoprim)	3 x 960 mg/d
plus Colistin oder Polymyxin B	3 x 200 mg/d
plus Fluconazol	2 x 200 mg/d
Alternativen bei Unverträglichkeit	
– Ciprofloxacin	2 x 500 mg/d
oder Ofloxacin	2 x 200 mg/d
– plus Fluconazol	2 x 200 mg/d

Im allgemeinen wird bei autologer KMT und PBSZT eine antimikrobielle Prophylaxe wie bei intensiver Chemotherapie durchgeführt.

Infektionsprophylaxe mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (HWF)

Die Dauer der chemotherapeutisch ausgelösten Granulozytopenie kann durch die Gabe von Wachstumsfaktoren wie G-CSF (Filgrastim oder Lenograstim), GM-CSF (Molgramostim), Interleukin-3 oder GM-CSF/IL-3-Fusionsprotein (PIXY 321) um etwa 30% verkürzt werden.

Primär indiziert ist die HWF-Prophylaxe bei Patienten, bei denen eine infektiöse Komplikation mit ≥ 40% Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist.

Standardregime
- G-CSF oder GM-CSF 5 μg/kg/d s.c.
  Beginn: Tag 1 nach Ende der Chemotherapie
  Ende: Wiederanstieg der Granulozyten > 5000/μl

Obwohl die Inzidenz von Infektionen unter dieser Behandlung deutlich abnehmen kann und nur selten unerwünschte Wirkungen wie Fieber, Hautreaktionen, Knochen- und Weichteilschmerzen auftreten, führt die Behandlung, neben einer deutlichen Kostenerhöhung, nicht zu einer Senkung der Mortalität!

Reverse Isolation (Umkehrisolation)

Das Konzept einer strikten Umkehrisolation, die während der intensiven Immunsuppression vor einer Infektionsübertragung durch Krankenhauspersonal und Angehörige schützen soll, ist heute weitestgehend verlassen, da die Nachteile (psychische Belastung, hohe Kosten, geringere Behandlungskapazität) die Vorteile (signifikant geringere Inzidenz von Infektionen) bei weitem überwiegen und außerdem die infektionsbedingte Mortalität durch dieses Verfahren nicht gesenkt werden konnte.

Heute wird die Umkehrisolation nur noch bei ganz speziellem Hochrisikoprofil wie allogene Fremdspender-KMT oder Hochdosistherapie mit Ganzkörperbestrahlung vorgenommen, im Regelfall ist eine hygienebewußte onkologische Fachpflege ausreichend. Die Grundregeln der Klinikhygiene sind hierbei unverzichtbar (s. Plus 4.48).

Diagnostik

Die Diagnostik bei fieberhaften Komplikationen, die unter einer immunsuppressiven Therapie auftreten, muß ohne zeitliche Verzögerung angegangen werden. Die Untersuchungsergebnisse sind auch bei ausgeprägten Infektionen oft nur diskret und deshalb sehr sorgfältig zu gewichten. Meist kann das Ergebnis mikrobiologischer Untersuchungen nicht abgewartet werden, sondern dient der Bestätigung bzw. Anpassung einer bereits vorher unverzüglich eingeleiteten Therapie. Wertvolle Hinweise auf die Ätiologie der Erreger geben regelmäßig wiederholte klinische Untersuchungen (s. Tab. 4.51).

Mikrobiologische Überwachung

Stuhlproben und Rachenspülflüssigkeit bzw. Rachenabstriche erbringen zum einen wichtige epidemiologische Daten über das jeweilige Erregerspektrum einer Klinikabteilung, vor allem unter den Bedingungen einer oralen antimikrobiellen Prophylaxe, und geben zum anderen ätiologische Hinweise im Fall einer klinisch manifesten Infektion.

Tab. 4.51 **Klinische Zeichen – Mögliche Erreger**

gerötete/schmerzhafte Einstichstellen oder Entzündungszeichen im subkutanen Bereich von Venenverweilkathetern – Koagulase-Negative Staphylokokken
ausgedehnte Schleimhautulzera – Streptococcus viridans, Candida spp
punktförmige Hautinfiltrate – grampositive Kokken, Candida spp
zentral nekrotisierte Hautläsionen – Pseudomonas aeruginosa, Aspergillus sp.
Infiltrate der Retina – Candida spp
Diarrhö, Meteorismus – Clostridium difficile
abdominelle Symptome, perianale Läsionen – Mischinfektion mit Anaerobiern
Sinusitis, pulmonale Infiltrate (auch unter antibiotischer Therapie) – Aspergillus spp

Bei länger anhaltender Neutropenie (über 14 Tage) ist die Anlage von Überwachungskulturen zu empfehlen. Bei der Beurteilung der Ergebnisse wird vor falschen Analogieschlüssen, wie beispielsweise der Wertung pathogener Stuhlkeime als Erreger eines bestehenden Lungeninfiltrats, ebenso gewarnt wie vor der Einleitung einer antimikrobiellen Therapie einzig und allein aufgrund von Überwachungskulturen ohne klinisches Korrelat.

Vorgehen

- Ausgangskultur vor Einleitung einer oralen antimikrobiellen Prophylaxe
- Wiederholung ein- bis zweimal pro Woche
- Wiederholung nach Beendigung der Prophylaxe

Die regelmäßige serologische Überprüfung der Antigen- und Antikörper-Titer von Candida und Aspergillus hat sich als diagnostisch nicht zuverlässig erwiesen und gehört, auch wegen der hohen Kosten, nicht zur Standarddiagnostik.

Mikrobiologische Akutdiagnostik

Blutkulturen

- obligat beim Auftreten erster klinischer Zeichen einer Infektion
- Entnahme vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie: Periphere Vene ein bis zwei Pärchen innerhalb von 2 Stunden, bei liegendem Venenkatheter ein weiteres Pärchen

Durch Absprache mit dem Mikrobiologen sicherstellen

- daß die Blutkulturen wegen der geringen Keimzahl unter antimikrobieller Prophylaxe länger bebrütet und auf Candida untersucht werden
- daß die Resistenztestung die speziell hämatologisch und onkologisch eingesetzten Antibiotika umfaßt
- daß der Nachweis eines Erregers unverzüglich telefonisch mitgeteilt wird, auch nachts, an Wochenenden und Feiertagen.

Beim Nachweis von Keimen aus entferntem Kathetermaterial bzw. bei der Bewertung der entsprechenden Blutkultur beachten, daß Koagulase-negative Staphylokokken und Corynebacterium spp. mindestens zweimal zeitlich eng assoziiert nachgewiesen werden müssen, ehe sie als verantwortliche Infektionserreger akzeptiert werden können.

Der Nachweis Oxacillin-resistenter Staphylococcus-aureus-Stämme (MRSA) bedeutet immer – auch bei anderslautender In-vitro-Austestung – eine gleichzeitige Resistenz gegen Basiscephalosporine und erfordert klinikhygienische Konsequenzen (z. B. Einschaltung einer Hygienefachkraft).

Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Indikation

- bei Lungeninfiltraten zum Nachweis von Bakterien, Pilzen oder Pneumocystis carinii
- bei Lungeninfiltraten, die auf eine empirische antimikrobielle Therapie nicht ansprechen

Beachten

- zur Vermeidung falsch-positiver und zur Minimierung falsch-negativer Resultate unverzügliche Verarbeitung des gewonnenen Materials
- bei Keimnachweis kritische Interpretation der ätiologischen Signifikanz

Urin- und Stuhluntersuchungen

Indikation

- beim klinischen Verdacht einer Harnweginfektion (Streifentest, Urinsediment, Urinkultur mit Resistogramm)
- bei Diarrhoe mit Fieber (Keimnachweis und Sofortdiagnostik auf Clostridium difficile-Enterotoxin)

Wundabstrich/Punktat

Indikation

- pustulöse und nekrotisierende Hautinfiltrate, wenn Blutkulturen keinen schlüssigen Keimnachweis erbringen

Beachten

- entferntes Venenkathetermaterial grundsätzlich mikrobiologisch untersuchen lassen

Bildgebende Verfahren

Röntgen Thorax

Indikation

- Fieber
- anhaltendes Fieber
- bei Zeichen, die auf eine tiefe Atemwegsinfektion, auch ohne klinische Symptome, hinweisen

Immer Röntgen-Thorax in zwei Ebenen, sorgfältiger Vergleich mit den Ausgangsaufnahmen.
Bei sichtbaren Lungeninfiltraten kann man davon ausgehen, daß sie bereits seit einigen Tagen bestehen. Lungeninfiltrate, die auf eine antibiotische Therapie nicht ansprechen, sind ein dringender Hinweis auf eine pulmonale Pilzinfektion!
Anhaltende Temperaturerhöhung unter antimikrobieller Therapie und unauffälliges Röntgenbild sind eine Indikation für ein CT-Thorax, das im Bedarfsfall kurzfristig ausgeführt werden muß.

Sonographie

Ohne richtungweisende abdominelle oder renale Symptomatik führt auch bei Neutropenie und Fieber eine Abdomensonographie nicht weiter und sollte deshalb auch nicht routinemäßig eingesetzt werden.
Indikation zur abdominellen Sonographie

- Verdacht auf eine Infektion der Leber- und Gallenwege oder der ableitenden Harnwege
- Verdacht auf eine hepatolienalen Candida-Infektion

Die sonographische Untersuchung der Nasennebenhöhlen deckt gelegentlich Infektionsherde mit Aspergillus spp. auf.

Bronchoskopie

Auch wenn Fiberbronchoskopie und BAL nur in etwa 20% der Fälle zu einer diagnostischen Klärung beitragen, können Pneumocystis carinii (direkte Immunfluoreszenz, mikroskopischer Nachweis), Mykobakterien (Kultur, Direktnachweis, PCR) und Legionellen (direkte Immunfluoreszenz) erfaßt und rasch nachgewiesen werden. BAL-Material sollte zytologisch immer auf eine mögliche Beteiligung der Lungen an der Grunderkrankung untersucht werden. Das Verfahren ist weitgehend standardisiert (Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie), so daß die Untersuchungsergebnisse auch vergleichbar sind.
Eine transbronchiale Biopsie oder die Materialentnahme mit einer geschützten Bürste (PSB) ist bei thrombopenischen Patienten kontraindiziert.

Therapie

Die Einleitung einer antimikrobiellen Behandlung erfolgt bei Neutropenie mit Fieber in aller Regel empirisch. In jedem Fall ist eine antimikrobielle Therapie indiziert, wenn
- die neutrophilen Granulozyten unter 1000/μl absinken und
- oral oder rektal einmal über 38,5 °C oder mehrfach innerhalb von 12 Stunden über 38,0 °C gemessen werden und
- Hinweise auf eine nichtinfektiöse Ursache des Fiebers fehlen (z. B. Reaktion auf Transfusion von Thrombozyten, Chemotherapie, Gabe von Zytokinen)

Behandlung bei Fieber unklarer Genese (FUO)

Liegen weder klinische noch radiologische Hinweise auf den möglichen Infektionsort vor noch suspekte mikrobiologische Befunde, werden initial β-Laktam-Antibiotikum (Pseudomonas wirksam) und Aminoglykosid gegeben. Die Auswahl des Aminoglykosids richtet sich nach der klinikinternen Resistenzlage von Pseudomonas aeruginosa und von Staphylococcus aureus.
Nach 72–96 Stunden wird die therapeutische Wirkung der eingeleiteten Maßnahmen überprüft. Bei ausbleibender Entfieberung Wiederholung der Diagnostik und evtl. Anpassung der Therapie oder Wechsel (s. Plus 4.49 und 4.50). Ca. 70% der Fälle sprechen auf die Initialtherapie an, nach gezielter Therapieerweiterung erhöht sich die Rate auf etwa 95%.

Behandlung bei Haut- oder Venenkatheterinfektionen

Bei multiplen oder disseminierten Hautinfiltraten ist an ein typisches Erregerspektrum zu denken (s. Tab. 4.51).
Solitäre Hautinfiltrate und Entzündungszeichen an Einstichstellen oder im subkutanen Bereich von Venenkathetern werden in der überwiegenden Mehrzahl durch Koagulase-negative Staphylokokken (S. epidermis, S. haemolyticus u. a.) hervorgerufen. Deshalb ist zusätzlich zur Initialtherapie bei FUO ein Glykopeptid indiziert, und zwar
- Teicoplanin 2x400 mg innerhalb der ersten 24 h, anschließend 1x400 mg/d
- oder Vancomycin 2x1 g/d

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte man auf ein Aminoglykosid verzichten.

PLUS

4.49 Behandlung bei Fieber unklarer Genese

Standardtherapie
- Ceftazidim (3 x 2 g/d) /oder Piperacillin – Tazobactam (3 x 4,5 g/ d)
  plus Aminoglykosid Gentamicin (1 x 3–5 mg/kg/d) oder Netilmicin (1 x 4–7,5 mg/kg/d) oder Tobramycin(1 x 3–5 mg/ kg/d) oder Amikacin (1 x 15 mg/kg/d)

Anpassung der Therapie bei Nichtansprechen
- Imipenem/Cilastin (4 x 0,5 g/d) oder Meropenem (3 x 1 g/d)
  plus Glykopeptid-Antibiotikum
  (Teicoplanin 2 x 400 mg innerhalb der ersten 24 h, anschließend 1 x 400 mg/d, oder Vancomycin 2 x 1 g/d)

Beachten
- die zusätzliche Gabe systemischer Antimykotika, z. B. Fluconazol 400 mg/d oder Amphotericin B 1,0 mg/kg/d zur Initialtherapie ist Gegenstand klinischer Studien
- zusätzliche Gabe eines Glykopeptids (Teicoplanin oder Vancomycin) ist als Initialtherapie nicht indiziert

4.50 Alternative Therapie bei Fieber unklarer Genese

- andere Cephalosporine der 3. Generation, z. B. Ceftriaxon, Cefmenoxim oder Cefotaxim, wenn keine Pseudomonasinfektion zu erwarten ist
- initiale Monotherapie mit Ceftazidim, Imipenem/Cilastatin oder Meropenem
- Voraussetzung: Lückenlose Überwachung des Patienten und qualifizierte Modifikation bei Nichtansprechen der Therapie nach 72–96 Stunden
- Kombination von Ciprofloxacin (2 x 400 mg/d) mit einem Aminoglykosid bei bekannter Allergie gegen β-Laktam
- Doppel-β-Laktam-Therapie mit einem Cephalosporin der 3. Generation und einem Acylaminopenicillin unter Verzicht auf ein Aminoglykosid bei bekannter Niereninsuffizienz oder vorangegangener Behandlung mit obligat nephrotoxischen Therapieregimen wie Cisplatin oder Hochdosis-Methotrexat

Behandlung bei Zeichen einer abdominellen und/oder perianalen Infektion

Treten unter der Neutropenie abdominelle oder perianale Infektionen auf, muß mit einer Mischflora unter Beteiligung von Anaerobiern (insbesondere Bacteroides fragilis) gerechnet werden (s. Tab. 4.52).

Tab. 4.52 **Behandlung bei abdomineller und/oder perianaler Infektion**

- bei Piperacillin (mit und ohne Tazobactam) oder Carbapenem kann auf ein speziell anaerob wirksames Antibiotikum verzichtet werden
- bei Cephalosporinen der 3. Generation oder Fluorochinolonen Zusatz von Metronidazol 3 x 500 mg (jeweils über 60 min)/d i. v.
- bei Nachweis von Clostridium difficile (Toxinnachweis, Kultur) und dem klinischen Bild einer Antibiotika-assoziierten (pseudomembranösen) Kolitis Vancomycin 4 x 125 mg per os, die intravenöse Gabe ist unwirksam

Behandlung bei Lungeninfiltraten

Initialbehandlung wie bei FUO (s. Plus 4.49).
Lungeninfiltrate, die auf eine initiale antimikrobielle Standardtherapie nicht ansprechen, sind in mehr als 50% der Fälle durch pathogene Pilze (vor allem Aspergillus spp.) verursacht. Zum Ausschluß einer Infektion mit Mykobakterien, Legionellen oder Pneumocystis carinii ist eine frühzeitige und gezielte Diagnostik einschließlich Bronchoskopie und BAL indiziert. Je nach vorausgegangener antimikrobieller Prophylaxe können bestimmte Erreger relativ sicher ausgeschlossen werden (s. Tab. 4.53).
Eine zusätzliche empirische antimykotische Therapie ist spätestens dann indiziert, wenn

- Lungeninfiltrate unter einer antimikrobiellen Therapie auftreten
- initial bestehende Lungeninfiltrate auf eine antibiotische Therapie nicht ansprechen
- ätiologisch bei Lungeninfiltraten in einer vorausgegangenen neutropenischen Phase Pilze entweder vermutet oder gesichert wurden

Vorgehen siehe Plus 4.51.
Beim Nachweis von Pneumocystis carinii unverzüglich Einleitung einer hochdosierten Co-trimoxazol-Behandlung (s. Plus 4.52).

PLUS

4.51 Antimykotische Therapie bei Lungeninfiltraten

Dosierung
– Amphotericin B 1,0–1,5 mg/kg/d i. v.
Unklar ist, ob
– eine empirische Gabe von Amphotericin B plus 5-Flucytosin ab dem ersten Tag die Behandlungsergebnisse verbessert
– Amphotericin B in Lipidformulierungen (liposomales AMB oder Lipidkomplex-AMB), die klinisch eine bessere Verträglichkeit zeigen, therapeutisch äquivalent oder überlegen ist
– die Kombination von Amphotericin B mit 5-Flucytosin gegenüber Amphotericin B allein signifikante Vorteile hat

4.52 Therapie bei Pneumocystis-carinii-Pneumonie

Bei Nachweis von Pneumocystis carinii (Immunfluoreszenz, Direktnachweis im Bronchialsekret) unverzügliche hochdosierte parenterale Behandlung mit Co-trimoxazol.

Cave!
Panzytopenie (Folsäureantagonismus)
Dosierung
– Sulfamethoxazol 100 mg/kg/d
– plus Trimethoprim 20 mg/kg/d über 2–3 Wochen.

Anpassung der antimikrobiellen Therapie an spezielle Situationen

In Fällen kurzzeitiger Neutropenie, beispielsweise nach Standard-Chemotherapie eines Bronchial- oder Mammakarzinoms oder eines malignen Lymphoms, oder einem erwarteten schnellen Wiederanstieg der Neutrophilen kann trotz unbefriedigender Wirkung der empirischen Initialtherapie ein Anstieg der Granulozyten abgewartet werden, bevor die Therapie geändert wird.
Bei gesichertem IgG-Mangel
- ist eine zusätzliche Gabe polyvalenter Immunglobuline indiziert (150–300 mg/kg),

bei schwerer zellulärer Immunsuppression
- sollte eine empirische antivirale Therapie mit Aciclovir 3x10 mg/kg/d

diskutiert werden.

Tab. 4.53 **Erregerätiologie nach antibiotischer Prophylaxe**

bei antibiotischer Prophylaxe mit Co-trimoxazol
– Pneumocystis carinii ausgeschlossen

bei Ciprofloxacin/Ofloxacin
– Legionellen, Mykobakterien unwahrscheinlich

bei Penicillin V
– Streptokokken unwahrscheinlich

bei Makroliden
– Streptokokken, Legionellen unwahrscheinlich

Zusätzliche Behandlung mit Wachstumsfaktoren (HWF)

Bisher hat sich in klinischen Studien die Kombination einer antimikrobiellen Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF) gegenüber einer alleinigen antimikrobiellen Therapie nicht signifikant überlegen gezeigt. Ein routinemäßiger Einsatz dieser Zytokine zusammen mit einer antimikrobiellen Therapie ist somit nicht gerechtfertigt.

Substitution von Blut und Blutprodukten

Substitution von Erythrozyten

Indikation
Die Substitution von Erythrozyten ist abhängig vom aktuellen Hämoglobinwert und der klinischen Situation. Zu berücksichtigen sind die kardiopulmonale Konstitution, die zeitliche Entwicklung der Anämie und gegebenenfalls die vorliegende Grunderkrankung. Differentialdiagnostisch sind zu berücksichtigen
- Hypovolämie
- Vitamin-B_{12}-Mangel und/oder Folsäuremangel
- Erythropoietinmangel

Präparate
Mittel der Wahl ist die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten. Die Gabe von Vollblut, Frischblut oder Warmblut ist nicht indiziert und nur speziellen Situationen wie dem sofortigen Ersatz bzw. Ausgleich großer Blutverluste oder Austauschtransfusion bei Tansfusionszwischenfällen vorbehalten, wobei das erhöhte Risiko einer transfusionsbedingten Virusinfektion oder Lues zu berücksichtigen ist.
Ein Erythrozytenkonzentrat (250–300 ml) bewirkt einen Hämoglobinanstieg um 1,0–1,5 g/dl.

Vorsichtsmaßnahmen
Soll eine Kontamination mit Spenderleukozyten ausgeschlossen werden, müssen Erythrozytenkonzentrate über Filtersysteme verabreicht werden, die den Leukozytengehalt von normalerweise bis zu $1,2 \times 10^9$ pro Einheit um 98–99,8% reduzieren. Indikationen hierzu sind

- absehbarer chronischer Transfusionsbedarf
- HLA-Antikörper-Nachweis beim Patienten
- mindestens zwei vorausgegangene febrile Transfusionsreaktionen
- geplante allogene Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation

Bei Immunsupprimierten kann die Transfusion von Erythrozyten eine Graft-versus-Host-Reaktion auslösen, die durch Vorbestrahlung der Blutkonserven mit 30 Gy verhindert werden kann.

Bei Patienten mit
- IgA-Mangelsyndrom und nachweisbaren IgA-Antikörpern
- autoimmunhämolytischer Anämie mit Komplementverbrauch und
- paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)

ist die Gabe gewaschener Erythrozytenkonzentrate indiziert.

Substitution mit Thrombozyten

Indikation
- Thrombozyten unter 10000/µl
- rascher Thrombozytensturz
- Thrombopenie in Verbindung mit einer klinisch manifesten Blutungsneigung
- Thrombopenie bei Sepsis
- Thrombopenie bei zerebralen Metastasen
- ggf. vor geplanten diagnostischen oder operativen Eingriffen

Die routinemäßige Gabe von Thrombozyten schon bei Werten unter 20000/µl ist abzulehnen.

Relative Kontraindikationen
- idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
- thrombotisch-thrombopenische Purpura (TTP, M. Moschcowitz)
- hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

Ausnahmen
Akute lebensbedrohliche Blutungen und dringend indizierte operative Eingriffe.

Präparate
Als Thrombozytenersatz kommen in Frage
- aus Frischblut gewonnenes thrombozytenreiches Plasma ($0{,}8 \times 10^{11}$ Thrombozyten pro Einheit)
- gepoolte Thrombozytenkonzentrate ($0{,}8 \times 10^{11}$ Thrombozyten pro Einheit)
- Einzelspenderkonzentrate vom Zellseparator (Thrombapheresekonzentrate) ($3–5 \times 10^{11}$ Thrombozyten pro Einheit)

Die zur effektiven Substitution notwendige Menge an Thrombozyten liegt bei 4×10^{11}/d. Eine Blutgruppenkompatibilität ist dabei nicht erforderlich. Die Thrombozytenpräparate müssen unter ständiger Bewegung (Rotatoren) bei Raumtemperatur gelagert werden (nicht länger als 72 h).

Therapieerfolgskontrolle
Eine Stunde nach Abschluß der Transfusion sollte über eine Blutbildkontrolle das Ergebnis überprüft werden. Ist kein zufriedenstellender Anstieg der Thrombozyten zu erkennen, kann das folgende Ursachen haben
- Alloantikörper durch multiple vorausgegangene Transfusionen
- unzureichende Qualität der Thrombozytenpräparate
- erhöhter Thrombozytenkonsum (Infektion, Blutung, Verbrauchskoagulopathie)

Vorsichtsmaßnahmen
Sind wiederholte Substitutionen notwendig oder zu erwarten, sollten Thrombozytenpräparate über spezielle Filter zur Leukozytendepletion verabreicht werden. Kommt es trotz Gabe von Einzelspenderpräparaten vom Zellseparator nur zu einem unzureichenden Thrombozytenanstieg (gemessen 1 h nach Transfusion), sollten HLA-getestete Thrombozyten verabreicht werden.

Auch Thrombozytensubstitutionen können, ebenso wie Erythrozytentransfusionen, Graft-versus-Host-Reaktionen hervorrufen, die sich durch Vorbestrahlung mit 30 Gy verhindern lassen.

Substitution von Plasma und Plasmabestandteilen

Gefrorenes Frischplasma (fresh frozen plasma, FFP), in der Regel 200 ml pro Einheit, enthält alle physiologischen Gerinnungsfaktoren in einer Konzentration von ca. 1 IU/ml, sofern es innerhalb von 2 Stunden nach Auftauen (37 °C Wasserbad) verabreicht wird. FFP sollte blutgruppenkompatibel sein, im Notfall kann FFP von Spendern der Blutgruppe AB verabreicht werden. Aufgrund des „serologischen Fensters“ ist eine 100%ige Sicherheit hinsichtlich der Übertragung frischer Virusinfektionen durch den Spender nicht gegeben.

Indikationen
- thrombotisch-thrombopenische Purpura (TTP)
- hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
- Gerinnungsfaktorenmangel infolge Lebersynthesestörung oder Massivtransfusionen
- Protein-C- oder Protein-S-Mangel

Für eine effektive Substitution sind bei Erwachsenen 12–15 ml/kg erforderlich; zur Behandlung der TTP und des HUS werden initial 30–40 ml/kg, ggf. in Verbindung mit einem Plasmaaustausch, anschließend täglich 15–20 ml/kg eingesetzt.

Psycho-onkologische Betreuung

Die psychosoziale Betreuung von Patienten mit malignen Erkrankungen stellt eine besondere Notwendigkeit dar. Viele der Betroffenen sehen sich abrupt mit einer tiefgreifenden Gefährdung ihres familiären und beruflichen Lebensumfeldes konfrontiert, haben eine langwierige, zeitlich kaum definierbare Behandlungsperiode vor sich und können über lange Zeit keine zuverlässige Aussage bezüglich ihrer Prognose bekommen. Die Diagnosen „Krebs“ oder „Leukämie“ werden, unabhängig von Art und Schwere im Einzelfall, von den meisten Patienten und ihren Mitmenschen als wesentlich stigmatisierender empfunden als die Diagnosen „Herzinfarkt“ oder „Diabetes“, selbst wenn die zu erwartende Prognose keineswegs schlechter ist.

Voraussetzungen

Zu den Grunderfordernissen einer erfolgreichen psychosozialen Betreuung gehören

- soziale und berufliche Absicherung
- Bearbeitung von Angst und Schuldgefühlen
- Krisenintervention
- Hilfestellung bei der Krankheitsbewältigung
- Vermittlung zwischen ärztlicher, pflegerischer und Patientenebene
- möglichst frühzeitige Rehabilitation und Reintegration

Die meisten hämatologisch-onkologischen Zentren haben mittlerweile eine eigene Institution zur psychosozialen Versorgung ihrer Patienten oder zumindest eine feste Kooperation mit einer solchen Institution geschaffen. Da die Kostenträger angesichts der damit verbundenen zusätzlichen Belastungen bislang keine Bereitschaft zur Unterstützung dieser Arbeit zeigen, erfolgt die Einrichtung solcher Institutionen oft durch interne Umwidmung ärztlicher Planstellen oder durch Zusammenarbeit mit Sozialdiensten und Krankenhausseelsorge. In universitären Einrichtungen gelingt gelegentlich auch eine gut funktionierende Kooperation mit der entsprechenden Fachabteilung der Klinik.

Voraussetzung für eine qualifizierte und tragfähige psychoonkologische Betreuung ist, daß

- sie von ärztlicher Seite ernst genommen, unterstützt und nicht als reine Umsetzungshilfe medizinischer Therapieplanung verstanden wird
- die psycho-onkologisch Tätigen sich nicht einseitig als „Schutzschild“ der Patienten gegenüber den „aggressiven Therapien“ der Ärzte begreifen
- die Patienten die psycho-onkologische Zuwendung niemals als Ausdruck psychiatrischer Behandlungsbedürftigkeit empfinden
- den Einzelpatienten individuelle, bedarfsorientierte Zugangsmöglichkeiten zur psycho-onkologischen Betreuung angeboten werden
- die psychosoziale Versorgung integriert und institutionell abgesichert wird und
- die materiellen und sozialen Probleme der Patienten durch die psycho-onkologisch Tätigen nicht minderbewertet werden

Informationsaustausch

Im Klinikalltag hat es sich als nützlich erwiesen, die Mitarbeiter des psycho-onkologischen Dienstes regelmäßig an Stationsbesprechungen teilnehmen zu lassen und wesentliche Informationen über die Betroffenen auf ärztlicher, pflegerischer und sozialer Ebene auszutauschen. Auch patientenzentrierte Supervisionsgruppen für ärztliche und pflegerische Mitarbeiter, sofern sie kompetent geleitet und von den Beteiligten nicht als unerwünschte Offenlegung eigener seelischer Vorgänge empfunden werden, können hilfreich sein.

SERVICE Supportive Therapie in der Hämatologie

Literatur

American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 12 (1994) 2471–2509

Aulbert E: Bewältigungshilfen für den Krebskranken. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-797301-5

Bundesärztekammer: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Deutsch Ärzteverlag, Köln 1995

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, Pizzo PA, Schimpff SC, Shenep JL, Wade JC, Yow LS: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. J Infect Dis 161 (1990) 381–396

Klastersky J: Empirische Infektionsbehandlung bei Granulozytopenie: Wegweiser für ein umfassendes Therapiekonzept. Infection 17 (1989) 59–64

Link H, Herrmann F, Welte K, Aulitzky WE, Ganser A, Kerrn W, Meyer P, Schrappe M, Schmoll HJ, Werdan K, Kern P: Rationale Therapie mit G-CSF und GM-CSF. Chemother J 3 (1994) 116–130 und Med Klin 89 (1994) 429–441

Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, Helmerking M., Eisenmann E, Schmitt J, Adam D: Empirische antimikrobielle Therapie bei neutropenischen Patienten. Ergebnisse einer multizentrischen Sudie der Arbeitsgruppe Infektionen in der Hämatologie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Med Klin 89 (1994) 114–123

Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Helmerking M, Eisenmann E, Schmitt J, Adam D: Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome unter empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. Cancer 73 (1994) 2296–2304

Pizzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 328 (1993) 1323–1332

Rowe JM, Ciobanu N, Ascensao J, Stadtmauer EA, Weiner RS, Schenkein DP, Mc Glave P, Lazarus HM: Recommended guidelines for the management of autologous and allogeneic bone marrow transplantation. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Ann Intern Med 120 (1994) 143–158

Von Herekjarto M, Schug S: Psychosoziale Betreuung von Tumorpatienten im ambulanten und stationären Bereich. Akt Onkol 37, Zuckschwerdt, München 1987

Ansprechpartner

Arbeitsgruppe Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum Innere Medizin, Abt. Hämatologie und Onkologie, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen, Tel 0551/398535, Fax 0551/392914

Infektionen, Studiengruppe Infektionen, Hämatologie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, c/o PEG-Studienzentrale, Postfach 830156, 81701 München, Tel 089/6705937

Priv.-Doz. Dr. G. Maschmeyer, Virchow-Klinikum der Humboldt-Universität, Robert-Rössle-Klinik, Abt. Hämatologie, Onkologie, und Tumorimmunologie, Lindenberger Weg 80, 13122 Berlin, Tel 030/94171347, Fax 030/94171509, Internet: http://www.rrk-berlin.de

Psychosoziale Onkologie, Psychosoz. Nachsorge und Heidelberger Seminar für Psychosoz. Onkologie, Im Neuenheimer Feld 155, 69120 Heidelberg, Tel 06221/562727

Transfusionsmedizin, DRK-Blutspendedienst, Baden-Württemberg, Helmholtzstraße 10, 89005 Ulm/Donau, Tel 0731/1500

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Ebell H, Beyer A: Die Schmerzbehandlung von Tumorpatienten. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-100631-5

Heim M U, Vehling-Kaiser U: The Leukemia Patient as a Partner in Therapy, A Guidebook for Patients, Relatives, Nurses and Physicians. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-127101-9

Heinemann V, Jehn U: Supportive Therapie bei Leukämie-Patienten. Ein Leitfaden für die Klinik mit Checkliste. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-793501-6

4.15 Knochenmark- und Blutstammzell-transplantation

Hartmut Link

englisch: bone marrow transplantation
Abkürzung: KMT

Die Transplantation von Knochenmark und Blutstammzellen ist heute eine anerkannte Behandlungsmethode bei schweren aplastischen Anämien, angeborenen Immundefekten und malignen Erkrankungen wie Leukämien, malignen Lymphomen und bestimmten soliden Tumoren. Ziel ist es, die Hämopoese und das Immunsystem des Patienten durch Zellen des Transplantats zu ersetzen und eine neue Hämatopoese und das Immunsystem zu regenerieren. Die Transplantation kann allogen, syngen und autolog erfolgen. In den meisten Fällen ist eine immunsuppressive Vorbehandlung des Empfängers notwendig, um das Anwachsen (engraftment) des Transplantats zu ermöglichen. Als Komplikationen können akute und chronische Graft-versus-Host-Reaktionen durch das Transplantat, Infektionen als Folge der vorübergehenden Immuninkompetenz und toxische Schädigungen durch therapeutische Maßnahmen (myeloablative, konditionierende, Strahlen- oder Chemotherapie) auftreten. Bei malignen Lymphomen und Leukämien kann die Graft-versus-Lymphomreaktion als Graft-versus-Lymphomeffekt bzw. als Graft-versus-Leukämieeffekt therapeutisch auch zur Rezidivtherapie genutzt werden.

Grundlagen

Das Knochenmark enthält pluripotente Stammzellen von Hämatopoese und Immunsystem, aus denen sich sämtliche Blutzellen entwickeln. Ausgehend von diesen totipotenten Zellen entstehen über pluripotente determinierte Stammzellen und Progenitorzellen und garantieren lebenslang den Nachschub und die Neubildung von Blutzellen. Über die Zwischenstufe der Monozyten werden aus den Knochenmarkstammzellen auch Gewebsmakrophagen, Alveolarmakrophagen, Langerhans-Zellen, Kupffer-Sternzellen, dendritische Zellen, Osteoklasten, Synoviozyten und Mikrogliazellen des Nervensystems gebildet. Auch Zellen mit dem CD34-Oberflächenantigen und die weiterdifferenzierten Progenitorzellen enthalten zu einem geringen Prozentsatz Stammzellen. Der Anteil der CD34-positiven Zellen an den mononukleären Zellen beträgt im Knochenmark 1–2%, im Blut 0,1–0,2% und im Nabelschnurblut 0,8–1,2%.
Stammzellen und Progenitorzellen können aus Knochenmark, Blut oder Nabelschnurblut transplantiert werden; die Art der Transplantation kann wie folgt eingeteilt werden:

allogen
- HLA-identischer Geschwisterspender, eineiiger (syngener) Zwillingsspender
- HLA-identischer sonstiger Familienspender
- partiell HLA-identischer Familienspender
- HLA-identischer nicht verwandter Spender (Fremdspender)
- partiell HLA-identischer nicht verwandter Spender (Fremdspender)

autolog
- Transplantation patienteneigener Stammzellen, die vor der Therapie entnommen und entsprechend behandelt werden

Prinzip

Die Stammzelltransplantation erlaubt eine maximale Therapie zur Zerstörung maligner oder defekter Empfängerzellen, wodurch auch die normale Hämatopoese und Lymphopoese ausgelöscht werden. Aus diesem Grund wird die Therapie myeloablativ bezeichnet. Immunsuppression und gleichzeitige myeloablative Therapie sind nur möglich, wenn der Patient mit einer Ganzkörperbestrahlung und hochdosierter zytotoxischer Chemotherapie oder mit hochdosierter Kombinations-Chemotherapie behandelt wird. Diese vorbereitende Behandlung mit beiden Effekten wird Konditionierung genannt.

Allogene Transplantation

Bei der allogenen Transplantation werden hämato- und lymphopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark oder Blut von einem Spender übertragen (s. Abb. 4.39). Nach einmaliger Transplantation entsteht permanent die gesamte Blutbildung oder die Bildung einzelner Zellreihen neu; mitübertragen werden außerdem das Immun- und Makrophagensystem. Indikationen siehe Tabelle 4.54.
Als Standard gilt die Stammzelltransplantation von einem Geschwisterspender, der in den HLA-Merkmalen mit dem Empfänger identisch ist. Stehen keine HLA-identischen Geschwister zur Verfügung, können phänotypisch identische oder partiell HLA-kompatible Familienspender oder HLA-kompatible Spender aus nationalen oder internationalen Knochenmarkspenderregistern herangezogen werden. Eine Sonderform ist die syngene Stammzelltransplantation, bei der die Stammzellen von einem eineiigen Zwillingsspender stammen.

Durchführung
Die HLA-Merkmale werden mit serologischen, biochemischen und molekulargenetischen Testverfahren bestimmt; die Gewebeverträglichkeit zwischen Empfänger- und Spenderlymphozyten mit dem C-Test (mixed lymphocyte culture, LMLC) abgesichert. Damit das Transplantat eines gesunden Spenders ohne Abstoßungskrisen anwachsen kann und erhalten bleibt, muß vor der Transplantation das Immunsystem des Empfängers ausgelöscht oder stark unterdrückt werden (Konditionierung).
Methoden zur Stammzellgewinnung siehe Plus 4.53.

Immunkompetenz der transplantierten Zellen
Nach der Transplantation tritt üblicherweise eine Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) durch immunreaktive T-Zellen und Zytokinfreisetzung auf. Diese GvHR führt zusammen mit anderen Immunreaktionen bei Leukämien und malignen Lymphomen zu einem Graft-versus-Leukämie- (GvL) bzw. Graft-versus-Tumoreffekt, der sich durch eine signifikant ge-

PLUS

4.53 Methoden zur Stammzellgewinnung

Die allogenen Stammzellen werden in Vollnarkose aus dem Knochenmark durch Punktionsnadeln aspiriert. Üblicherweise werden beim Erwachsenen $2x10^{10}$ kernhaltige Knochenmarkzellen in einem Volumen von 1000–1200 ml entnommen, entsprechend 10–20 ml/kg/KG. Alternativ können durch mehrtägige subkutane Injektionen von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren Stammzellen beim Spender in das Blut mobilisiert und über eine Leukapherese in ausreichender Menge gewonnen werden. Die Hämatopoese regeneriert mit diesen Blutstammzellen schneller als mit Knochenmarkstammzellen. Obwohl den Spendern 5–7 Tage G-CSF injiziert wird, ist die Technik der Stammzellgewinnung risikoärmer und angenehmer geworden. Erste klinische Erfahrungen mit der Entnahme von Stammzellen aus Nabelschnurblut liegen ebenfalls vor.

ringere Rezidivrate manifestiert. Bei stärkerer Ausprägung führt die GvHR zur Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Eine Abstoßung der transplantierten Lymphohämatopoese durch verbliebene immunreaktive Zellen des Empfängers ist selten, wenn die Stammzellen von einem genotypisch HLA-identischen Geschwisterspender stammen. Sie kommt häufiger bei aplastischer Anämie, T-Zell-Depletion des Stammzelltransplantates, HLA-Mismatch zwischen Spender und Empfänger sowie bei nichtverwandten Spendern vor.

Regeneration von Hämato- und Lymphopoese, Chimärismus
Hämato- und Lymphopoese regenerieren 14–28 Tage nach der Transplantation, wobei hämatopoetische Wachstumsfaktoren (G-CSF oder GM-CSF) diese Zeitspanne für die Granulopoese und Erythropoetin für die Erythropoese deutlich verkürzen.
Der Erfolg einer allogenen Transplantation zeigt sich am Chimärismus. Die neuen, vom Transplantat des Empfängers abstammenden Zellen haben dieselbe Blutgruppe und dieselben chromosomalen und molekulargenetischen Merkmale wie der Spender, während die übrigen Gewebe die ursprünglichen Eigenschaften des Empfängers tragen. Am einfachsten läßt sich der Chimärismus bei Geschlechtsdifferenz mit spezifischen DNA-Sonden für das Y-Chromosom nachweisen.

Autologe Transplantation

Mit der autologen Transplantation erhält der Patient seine eigenen hämatopoetischen Stammzellen zurück (s. Abb. 4.39). Da die eigenen Stammzellen das Knochenmark permanent regenerieren, wird für diese Methode der Begriff „autologe Transplantation“ verwendet, obwohl es sich im eigentlichen Sinn um eine „Reimplantation“ handelt; im internationalen Sprachgebrauch hat sich der Begriff „Transplantation“ eingebürgert. Indikationen siehe Tabelle 4.54.

Durchführung
Da die eigenen Stammzellen „transplantiert“ werden, muß das Immunsystem des Patienten vorher nicht unterdrückt werden. Die Aspiration von Blutstammzellen aus dem Knochenmark ist heute weitgehend durch die Blutzellseparation (Leukapherese) ersetzt worden. Vorher werden die Stammzellen mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren in das Blut mobilisiert und mit 3–4 stündigen Leukapheresen gewonnen.

Trotz uneinheitlicher Studienergebnisse mehren sich die Hinweise, daß die Kontamination autologer Stammzellen mit klonogenen malignen Zellen das Risiko für ein Rezidiv der malignen Grundkrankheit erhöht. Tumorzellkontaminationen finden sich sowohl im Knochenmark als auch unter den Stammzellen aus dem Blut. Eine Reduktion der malignen Zellen durch in vitro „Purging“ mit Zytostatika, monoklonalen Antikörpern oder selektiver Anreicherung von Stammzellen kann daher sinnvoll sein.

Regeneration von Hämato- und Lymphopoese
Eineerfolgreiche autologe Stammzelltransplantation läßt sich nach einer myeloablativen Vorbehandlung nur an der Erholung des Blutbildes ablesen. Mit Hilfe genetischer Markierungen konnte gezeigt werden, daß die hämatopoetische Regeneration wesentlich durch die transplantierten Zellen bewirkt wird. Mit G-CSF oder GM-CSF läßt sich die Regeneration der Granulopoese signifikant beschleunigen.

Indikationen

Bei der Indikationsstellung müssen die Unterschiede zwischen der allogenen und der autologen Stammzelltransplantation berücksichtigt werden (s. Tab. 4.54). Auch bei bestimmten nichtmalignen Erkrankungen kann eine Stammzelltransplantation kurativ wirken.
Dem potentiell sehr vorteilhaften allogenen Graft-versus-Tumoreffekt bei Leukämien und malignen Lymphomen stehen die Komplikationen der Graft-versus-Host-Reaktion gegenüber. Bei der autologen Transplantation besteht das Risiko der Durchsetzung des Transplantats mit klonogenen malignen Zellen.

Indikation zur Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantation
- Ersatz der zerstörten Hämatopoese und Lymphopoese nach myeloablativer Ganzkörperbestrahlung mit Chemotherapie oder hochdosierter Chemotherapie, die zur Zerstörung oder maximalen Reduktion maligner Zellen durchgeführt wurde
- Substitution defekter oder fehlender Zellen der Hämatopoese oder Lymphopoese
- Nutzung des Graft-versus-Leukämie- bzw. Graft-versus-Tumoreffektes bei myeloischen und lymphoiden Neoplasien
- Beschleunigung der hämatopoetischen Regeneration nach myelosuppressiver, nicht-myeloablativer auch wiederholter intensiver Strahlen- und/oder Chemotherapie maligner Erkrankungen (dosisintensivierte Therapie)
- bei Speicherkrankheiten zur permanenten Substitution und Produktion fehlender Enzyme durch die transplantierten Zellen (überwiegend bei Kindern)

Indikation zur myeloablativen Therapie
Eine maximale hochdosierte zytostatische myeloablative Therapie, die häufig mit einer Strahlentherapie kombiniert wird, ist dann möglich, wenn die toxische Wirkung dieser Behandlung auf die Hämatopoese durch die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen nach der Therapie nicht berücksichtigt werden muß. Eine myeloablative Therapie bedeutet immer, daß die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen unbedingt erforderlich ist. Die Indikation zur myeloablativen Therapie besteht bei Malignomen, die trotz der Senisitivität mit einer konventionellen Radio- oder Chemotherapie nur eine geringe Heilungschance haben (s. Tab. 4.54).

Tab. 4.54 **Indikation zur Stammzell- oder Knochenmarktransplantation**

	Stadium	**HLA-identisch** Geschwister Familie	**HLA-partiell identisch** Familie	**HLA-identisch** nicht verwandt	**autolog**
Maligne Erkrankungen					
akute myeloische Leukämie	– 1. VR Standardrisiko	STANDARD	KS	NE	STANDARD
	– 1. VR Hochrisiko, 2. VR	STANDARD	PRO	PRO	STANDARD
	– PR, beginnendes Rezidiv	STANDARD	STANDARD	PRO	NE
akute lymphatische Leukämie	– 1. VR (Hochrisiko) oder 1. VR t(9;22), t(4;11)	STANDARD	PRO	PRO	STANDARD
	– 2. VR, PR, beginnendes Rezidiv	STANDARD	PRO	PRO	NE
chronische myeloische Leukämie	– chronische Phase, Akzeleration	STANDARD	STANDARD	STAN	PRO
myelodysplastische Syndrome	– RAEB, RAEB-T, CMML	STANDARD	KS	KS	KS
juvenile CMML	– alle	STANDARD	PRO	PRO	NE
Morbus Hodgkin	– 1. PR Rezidiv nach 7 – 8 Zytostatika-therapie (außer Spätrezidive)	PRO	NE	NE	STANDARD
hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome	Stadium III und IV – 1. VR Hochrisiko, PR, 2. VR	PRO	NE	NE	STANDARD
niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome	Stadium III und IV – 1. VR, PR, 2. VR	PRO	NE	NE	STANDARD
Plasmozytom	– Stadium II und III, Hochrisiko	PRO	NE	NE	STANDARD
Keimzelltumor (nicht seminomatös)	– 1. Teilremission – 1. Rezidiv, empfindlich auf Chemotherapie	KS	NE	NE	STANDARD
Ewing-Sarkom	– metastasiert, multilokulär, 2. VR	NE	NE	NE	STANDARD
Mammakarzinom	Stadium II, 10 positive Lymphknoten – adjuvante Therapie	NE	NE	NE	PRO
	Stadium IV	NE	NE	NE	PRO
Ovarialkarzinom	– Stadium III und IV	NE	NE	NE	PRO
Nichtmaligne Erkrankungen					
schwere aplastische Anämie	– bis 40 Jahre	STANDARD	KS	KS	–
PNH	– nach Komplikationen	STANDARD	PRO	KS	–
Fanconi-Anämie	– bei Progreß	STANDARD	PRO	KS	–
homozygote β-Thalassämie	– bis 16 Jahre	STANDARD	PRO	PRO	–
	– über 16 Jahre	PRO	KS	KS	–
Sichelzellanämie	– bis 16 Jahre	PRO	KS	KS	–
	– über 16 Jahre	KS	NE	NE	–
Autoimmunkrankheiten	– progredient, therapiefraktär	NE	NE	NE	KS
Amyloidose	fakultativ	NE	NE	NE	KS

STANDARD = Standard, PRO = im Rahmen von etablierten Therapieprotokollen indiziert, KS = kann in klinischen Studien geprüft werden, NE = nicht generell empfohlen, VR = Vollremission, PR = partielle Remission

Indikation zur myelosuppressiven Therapie
Die Stammzelltransplantation ermöglicht höhere Zytostatikadosierungen, deren Knochenmarktoxizität noch unterhalb der schwer definierbaren Schwelle zur Myeloablation liegt. Nach einer solchen hochdosierten myelosuppressiven Therapie beschleunigt die autologe Stammzelltransplantation die Regeneration der Hämatopoese, verglichen mit der Therapie ohne Stammzelltransplantation.

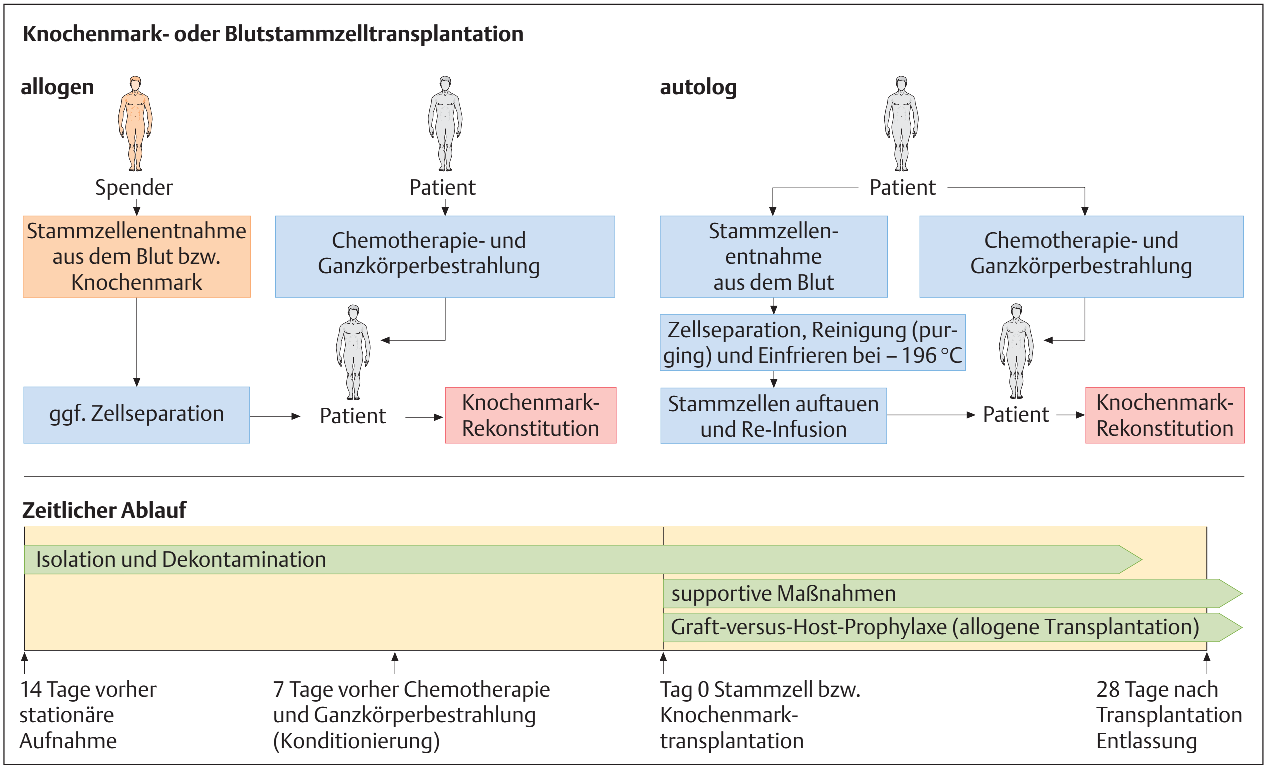


Abb. 4.39 Allogene und autologe Knochenmarktransplantation

Indikationen zur myeloablativen Therapie und Transplantation von Knochenmark oder Blutstammzellen
Maligne Erkrankungen der Hämatopoese und Lymphopoese, solide Tumoren und Knochenmarkaplasie mit ungünstiger Prognose bei konventioneller Therapie: Voraussetzung für die myeloablative Therapie ist, daß bei chemo- und strahlentherapiesensiblen Erkrankungen eine eindeutige Dosis-Wirkbeziehung zwischen der Therapiedosis und dem Ansprechen der Erkrankung besteht.

Komplikationen

Die myeloablative oder konditionierende Therapie führt je nach Art des Protokolls zu ausgeprägten toxischen Schädigungen verschiedener Organsysteme, die oft gleichzeitig auftreten und die maximal applizierbaren Dosen der Strahlen- und Chemotherapie limitieren (s. Tab. 4.55). Zwei Toxizitätsbegriffe werden voneinander abgegrenzt. Die therapiebedingte Toxizität bezieht sich auf die myeloablative oder konditionierende Therapie, die transplantationsassoziierte Toxizität umfaßt zusätzlich auch Probleme der prophylaktischen Maßnahmen, der Behandlung von unerwünschten Wirkungen und Komplikationen, der Panzytopenie, der Graft-versus-Host Krankheit und Transplantatabstoßung.

Frühphase nach myeloablativer Therapie und Transplantation

Während der ersten drei Wochen nach Stammzelltransplantation treten als Folge der Ganzkörperbestrahlung oder zytostatischen Chemotherapie reversible, schmerzhafte Schleimhautnekrosen im Mund und gesamten Gastrointestinaltrakt auf, die sich in Diarrhoe, Bauchschmerzen, hämorrhagischer Enterokolitis und Darmatonie äußern. Me-

Tab. 4.55 **Komplikationen nach myeloablativer oder konditionierender Therapie**

Knochenmark, Immunsystem
Panzytopenie, Neutropenie, Lymphopenie und Infektionen, Thrombozytopenie und Blutung, Anämie

Oropharynx
Stomatitis, Mukositis, Blutung, Parotitis, Sinusitis

Gastrointestinaltrakt
Übelkeit, Erbrechen, Gastroenteritis, Ösophagitis, Ulkus, Diarrhoe, Ileus, hämorrhagische Kolitis, Pankreatitis, Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts

Lunge
Infektionen, interstitielle Pneumonie, obstruktive Bronchiolitis, diffuse alveoläre Blutung, akutes Atemnotsyndrom (ARDS, acute respiratory distress syndrome), Lungenfibrose

Leber
Cholestase, Infektionen, Leberzellnekrose, Gerinnungsstörungen, Lebervenenverschluß (VOD)

Nieren und Harnwege
hämorrhagische Zystitis, akute Tubulusnekrose, Nierenversagen

Herz und Kreislaufsystem
Herzrhythmusstörungen, akuter Myokardinfarkt, Perikarderguß, kardiogener Schock, plötzlicher Herztod, Kardiomyopathie, arterielle Hypertonie

Zentralnervensystem
Ödeme, Krämpfe, Blutungen, Thrombose, Infektionen, Enzephalopathie, psychische Veränderungen

Haut
Erythem, Desquamation, Epidermiolyse, Überpigmentierung, Blutungen, Onychomalazie, reversible Alopezie, Infektionen, Hypersensitivitätsreaktionen, Lyell-Syndrom

thotrexat zur Prophylaxe der GvHD bei allogener Stammzelltransplantation verstärkt die Mukositis und Enterokolitis noch zusätzlich. Nicht selten führt die vorbereitende Therapie, insbesondere wenn Cyclophosphamid verwendet wird, zur hämorrhagischen Zystitis. Diese Symptome und Befunde müssen von der GvHD abgegrenzt werden. Zu diesen Schleimhautentzündungen kommen fast immer Superinfektionen durch lokale Erreger, die trotz antimikrobieller Prophylaxe persistieren.

Lebervenenverschlußkrankheit
Nach hochdosierter zytoreduktiver Therapie kann eine Lebervenenschlußkrankheit (veno occlusive disease, VOD) auftreten. Sie ist eine typische Komplikation der vorbereitenden Therapie vor allogener und autologer Transplantation und bei einigen Therapieprotokollen die dosislimitierende Toxizität. Klinisch ist die VOD der Leber durch Bilirubinerhöhung, schmerzhafte Hepatomegalie, Flüssigkeitsretention, Aszites und Nierenversagen charakterisiert. Toxische Metabolite bei zytoreduktiver Therapie führen durch sekundäre Zytokinaktivierung, Endothelschädigung, Verminderung von Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren, Zellsludge und Leberzellschädigung zur VOD. Typische histologische Befunde der schweren VOD sind massive Schädigungen der zentrilobulären Region der Leberazini, begleitet von verschlossenen hepatischen Venolen. Innerhalb der ersten 20 Tage nach Transplantation erkranken bis zu 54% der Patienten an einer VOD. Problematisch ist oft die Entwicklung weiterer Organstörungen, bis hin zum Multiorganversagen. Entsprechend der Ausprägung der VOD sterben 9% der Patienten mit geringer, 23% der Patienten mit mäßiger und 98% der Patienten mit schwerer VOD.

Infektionen

Im Anschluß an die Knochenmarktransplantation befinden sich die Patienten vorübergehend in einem immuninkompetenten Zustand, der die Anfälligkeit für Infektionen extrem erhöht (s. Abb. 4.40).
Die Infektionen können nach Erreger und Zeitpunkt ihres Auftretens eingeteilt werden. Dementsprechend wird die Prophylaxe und Überwachung der Patienten gestaltet. GvHD, HLA-mismatch, Schleimhautschäden, frühere Infektionen und höheres Patientenalter erhöhen das Infektionsrisiko ebenso, wie die Wahrscheinlichkeit des komplizierten Infektionsverlaufs.

Granulozytopeniephase
Als Folge der hochdosierten Chemoradiotherapie ist die erste unmittelbare Phase charakterisiert durch eine ausgeprägte Granulozytopenie mit Werten zwischen 0 und 1000 Granulozyten/μl, die je nach Art der Transplantation 12–30 Tage dauert. Zunächst treten Bakteriämien auf durch grampositive und gramnegative Aerobier, später lösen Sporenpilze und Viren der Herpes-Gruppe Infektionen aus. Gleichzeitig erleichtern Schleimhautschädigungen das Eindringen der Erreger in die Blutbahn. Mukositis und Gastroenterokolitis heilen normalerweise nach zwei bis drei Wochen ab. Dieser Heilungsprozeß verläuft deutlich rascher, wenn die Regeneration der Granulozyten begonnen hat.

Intermediäre Phase nach Granulozytenregeneration
Diese Phase umfaßt den Zeitraum von der Erholung der Neutrophilen von Tag 15–30 bis Tag 100 nach Stammzelltransplantation. Bakterien- und Pilzinfektionen der ersten Phase nehmen ab, auch wenn sie oft nicht vollständig ausheilen. Es

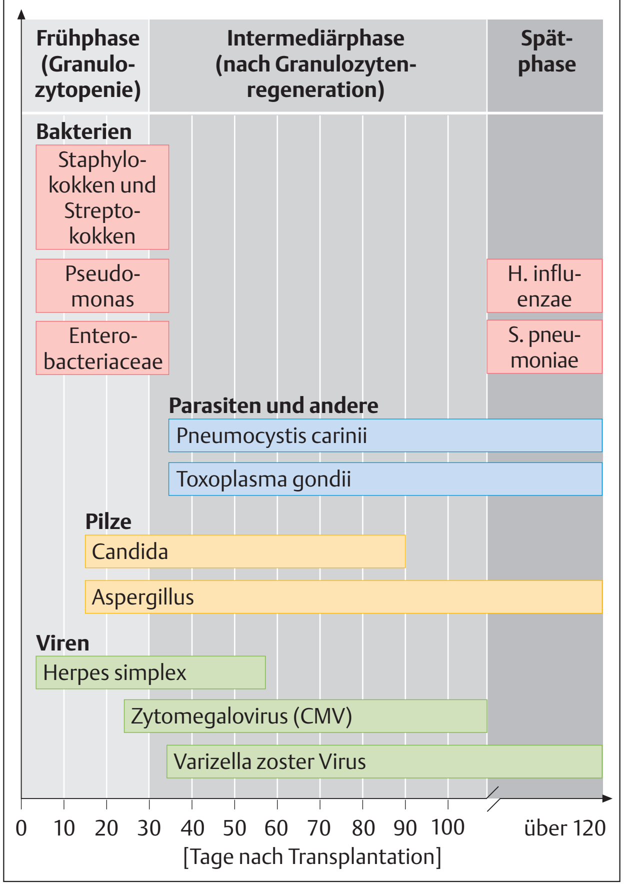


Abb. 4.40 Infektionen nach Knochenmarktransplantation

bestehen humorale und zelluläre Immundefekte, die, abhängig von Grundkrankheit, Therapiedosis und Transplantation, stark variieren. Hinzu kommt bei der allogenen Stammzelltransplantation eine bereits existierende oder neu auftretende akute GvHD, die immunsuppressiv behandelt werden muß.
Infektionen durch das Zytomegalievirus (CMV) gehören zu den bedrohlichsten Komplikationen nach allogener und seltener nach autologer Stammzelltransplantation. Bei der akuten GvHD ist das Risiko einer CMV-Infektion am größten. Andererseits treten die meisten schweren CMV-Infektionen bei Patienten mit GvHD auf. Am gravierendsten sind CMV-Infektionen bei der Stammzelltransplantation mit nichtverwandten Spendern. Durch eine bessere und zeitlich frühere CMV-Diagnostik mit der Möglichkeit, das pp65-Antigen in Leukozyten oder Virus-DNA durch PCR nachzuweisen, hat mit einer früher und gezielter einsetzenden Therapie, die Rate letaler CMV-Komplikationen abgenommen; das gilt auch für eine prophylaktische Ganciclovir-Therapie sowie die Prophylaxe mit CMV-seronegativen Bluttransfusionen, Leukozytenfiltern und mit diskretem Effekt für die Substitution mit Immunglobulinen.
Häufig ist die Lunge von Infektionen betroffen, möglicherweise begünstigt durch schädigende Elemente der Konditionierung (z. B. Ganzkörperbestrahlung). Pulmonale Infektionen können lokalisiert (Bakterien oder Pilze) oder als interstitielle Pneumonien (CMV, Pneumozystis carinii, Adenoviren, Herpes simplex Virus, Legionella pneumophila, Myko-

plasma pneumoniae, aber auch Candida spp., Aspergillus und andere Erreger) auftreten. CMV verursacht fast die Hälfte der interstitiellen Pneumonien mit einer Letalität von 50–90%. Insgesamt zählen Lungeninfektionen zu den bedrohlichsten Komplikationen nach myeloablativer Therapie und Stammzelltransplantation.

Späte Phase nach Stammzelltransplantation

100 Tage nach Stammzelltransplantation ist das Risiko, an schweren Infektionen zu erkranken, geringer. Alle Patienten sind noch mäßig immundefizient, insbesondere bei chronischer GvHD, da auch hier Antikörperproduktion und T-Zell-Funktionen gestört sind. Auch nach einer Fremdspender-Transplantation bleibt das Infektionsrisiko noch deutlich erhöht.
Gefürchtet sind interstitielle Pneumonien durch CMV, Varizella zoster oder Pneumocystis carinii. Bakterielle Infektionen mit bekapselten Erregern wie Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae überwiegen.

Graft-versus-Host Krankheit

Das Immunsystem einschließlich der Zellen des Makrophagensystems stammt von Stammzellen des Spenders ab. Bei jeder allogenen Stammzelltransplantation kommt es deshalb zu Interaktionen zwischen transplantierten immunreaktiven Zellen und Empfängerorganismus, die als Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) bezeichnet werden. Ursache der GvHR sind Differenzen bezüglich der Transplantationsantigene zwischen Spender und Empfänger, auf die die T-Lymphozyten des Spenders reagieren und Zytokine produzieren. Dadurch werden weitere Zellen rekrutiert und die Expression von Histokompatibilitätsantigenen induziert. Nicht nur die direkte Zytolyse durch aktivierte T-Zellen, sondern auch Zytokine wie der Tumornekrosefaktor-α und Interleukin-1 schädigen das Gewebe.
Auch bei Empfängern von HLA-identischen Stammzellen kann es durch Unterschiede zwischen den Minor-HLA-Antigenen zur Lymphozytenaktivierung und akuten GvHR kommen. Das entsprechende Krankheitssyndrom mit den bevorzugten Zielorganen Haut, Leber und Darm wird als Graft-versus-Host-Disease (GvHD) bezeichnet und kann akut oder chronisch auftreten. Da vor allem die akute GvHD die Ergebnisse der KMT beeinträchtigt, kommen der Prophylaxe und der Beachtung der Risikofaktoren (s. Tab. 4.56) große Bedeutung zu.

Akute GvHD

Die akute GvHD ist eine der Hauptursachen der transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität innerhalb der ersten Monate nach Stammzelltransplantation. Das Risiko einer CMV-Infektion und einer tödlichen CMV-Pneumonie ist bei der akuten GvHD signifikant erhöht.
Nach dem Ausmaß der Organbeteiligung läßt sich die akute GvHD in die Schweregrade I–IV einteilen (s. Tab. 4.57, 4.58 und Abb. 4.41). Je schwerer die GvHD, desto ausgeprägter sind Immundefizienz und Zunahme schwerer Infektionen. Eine Prophylaxe ist nicht nur zur Vermeidung einer akuten GvHD notwendig, sondern auch wegen des signifikant häufiger Auftretens einer chronischen GVHD nach einer akuten GVHD.

Prophylaxe
Zur Unterdrückung einer akuten GvHD werden über 6–9 Monate

Tab. 4.56 **GvHD – Risikofaktoren**

akute GvHD
- HLA-mismatch zwischen Spender und Empfänger
- Geschlechtsdifferenz zwischen Spender und Empfänger
- anderer Familienspender als HLA-identischer Geschwisterspender
- nichtverwandter Spender
- Alloimmunisierung des Spenders durch Transfusionen oder Schwangerschaft
- höheres Alter
- positiver CMV-Serostatus
- schlechter Allgemeinzustand

chronische GvHD
- vorausgegangene akute GvHD Grad II–IV
- HLA-Mismatch zwischen Spender und Empfänger
- nichtverwandter Spender
- weibliche Spender für männlichen Empfänger
- höheres Alter

• Ciclosporin A und Methotrexat (niedrig dosiert) während der ersten Tage nach Transplantation
• oder Ciclosporin A und Prednisolon

gegeben.
Trotz immunsuppressiver Prophylaxe tritt bei HLA-identischen Empfängern, aber nicht T-Zell-depletiertem Knochenmark in 20–80% der Fälle eine akute GvHD auf. Durch die Depletion reifer T-Zellen aus dem Transplantat kann die Rate der schweren akuten GvHD deutlich vermindert werden. Allerdings kommt es dann wesentlich häufiger zur Abstoßung oder zum Rezidiv der Grundkrankheit, so daß der Anteil krankheitsfrei überlebender Patienten in vielen Studien mit T-Zelldepletion nicht größer ist als bei der rein medikamentösen GvHD-Prophylaxe. Die zunehmende Transplantation von Blutstammzellen mit mehr als $2x10^8$ T-Zellen/kgKG muß hinsichtlich der T-Zelldepletion noch untersucht werden.

Therapie
Bei einer GvHD II–IV muß eine Therapie mit Ciclosporin A und Steroiden erfolgen, die bei Ineffizienz durch Antilymphozytenglobulin intensiviert werden kann.

Chronische GvHD

Eine nach 100 Tagen auftretende GvHD wird als chronisch (cGvHD) bezeichnet, obwohl bereits entsprechende klinische Zeichen auch nach 60–70 Tagen auftreten können.
Zu einer cGvHD mit nur geringer Ausprägung (lokalisierter Hautbefall mit oder ohne Beteiligung der Leber) kommt es nach 30–60% der Transplantationen. Bei der ausgedehnten (extensiven) Form sind neben der Haut auch noch andere Organe (Darm, Lunge) beteiligt (s. Tab. 4.59). Risikofaktoren siehe Tabelle 4.56.
Die Patienten sind sehr anfällig für Infektionen. Ursache der cGvHD sind autoreaktive und alloreaktive T-Zellen, die der funktionsuntüchtige Thymus nicht eliminieren oder vermindern kann. Diese T-Zellen reagieren mit Antigendeterminanten der HLA-Klasse-II-Moleküle und produzieren auch ohne Stimulation durch Interleukin-2 vermehrt Zytokine wie Interleukin-4 und Interferon. Sie können die Kollagensynthese durch Fibroblasten anregen. Dadurch können die Autoimmunkrankheiten vergleichbaren klinischen Befunden bei cGvHD erklärt werden. Die B-Zellen proliferieren kaum und produzieren wenig Antikörper. Bei reduzierter Funktion sind die T-Helfer-Lymphozyten (CD4-positiv) funktionell eingeschränkt, während unspezifische Suppressorzellen vermehrt sind.

Tab. 4.57 **Akute GvHD – Schweregrad der Organbeteiligung**

Grad	Haut (bei histologisch gesicherter GvHD)	Leber	Darm
Grad I	1 + makulopapulöses Exanthem > 25 % der Körperoberfläche	GOT 150–750 IE/l Bilirubin 34–50 µmol/l	Diarrhoe > 500 ml/d
Grad II	2 + makulopapulöses Exanthem 20–50 % der Körperoberfläche	Bilirubin 51–100 µmol/l mit und ohne GOT-Anstieg	Diarrhoe 1000–1500 ml/d
Grad III	3 + generalisierte Erythrodermie	Bilirubin 101–255 µmol/l mit und ohne GOT-Anstieg	Diarrhoe > 1500 ml/d
Grad IV	4 + generalisierte Erythrodermie mit Blasenbildung und Desquamation	Bilirubin > 255 µmol/l	starke Bauchschmerzen mit und ohne Ileus

Tab. 4.58 **Akute GvHD – Klinische Gesamtbeurteilung**

Grad	Haut	Leber	Darm	Allgemeinzustand
Grad I	1–2	0	0	normal
Grad II	1–3	oder 1	oder 1	leicht reduziert
Grad III	2–3	2–3	oder 2–4	deutlich reduziert
Grad IV	2–4	oder 2–4	2–4	sehr stark reduziert



Abb. 4.41 Akute Graft-versus-Host-Reaktion der Haut – Stark ausgeprägtes nichtjuckendes makulo-papulöses Exanthem

Das klinische Bild der chronischen GvHD ist durch Hautveränderungen, mit Vitiligo, Dyspigmentation und Lichen-planus-ähnlichen Veränderungen und Zerstörung der Hautanhangsgebilde mit nachfolgender Alopezie oder Nageldystrophie gekennzeichnet (s. Tab. 4.59). Eine cholestatische Hepatitis ist häufig und ähnelt der akuten GvHD. Die Zerstörung exokriner Drüsen durch Lymphozyten verursacht ein Sicca-Syndrom mit Atrophie und Trockenheit von Schleimhautoberflächen. Häufig sind Augen, Mund, Atemwege, Ösophagus und Vagina betroffen. Bei Suppression der Hämatopoese kommt es zu Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie.
Sklerose der Haut, Erythem, Leberenzymerhöhung, Sicca-Syndrom mit Mukositis und Polyserositis, Ösophagitis, Enteritis, Myositis, bakterielle Infektionen, Gewichtsabnahme und Kontrakturen charakterisieren die ausgeprägte (extensive) cGvHD. Das Krankheitsbild ähnelt einer Sklerodermie mit Hautverdickungen, Hautatrophie und chronischen Ulzera. Die Patienten sind sehr anfällig für alle Arten von Infektionen, wodurch die hohe Letalität erklärt wird.
Zur Behandlung werden Ciclosporin A, Steroide, Azathioprin, Thalidomid oder UV-A-Strahlen verwendet.

Graft-versus-Leukämie- bzw. Graft-versus-Tumoreffekt

Nach allogener Stammzelltransplantation treten Rezidive von Leukämien oder malignen Lymphomen signifikant seltener auf als nach syngener oder autologer Stammzelltransplantation. Selbst ohne GvHD ist der Rezidivanteil nach allogener Stammzelltransplantation geringer als nach syngener Stammzelltransplantation. Dieser Graft-versus-Leukämieeffekt (GvL) der transplantierten Zellen wird auch allgemein als Graft-versus-Tumoreffekt (GvT) bezeichnet, obwohl er bisher bei soliden Tumoren beim Menschen nicht bewiesen wurde. Der GvL-Effekt ist mit der GvHD assoziiert. Er tritt in geringerem Ausmaß auch ohne GvHD auf.
Der Effekt wird durch T-Zellen, natürliche Killerzellen, lymphokinaktivierte Killerzellen und Zytokine wie Interleukin-2, Tumornekrosefaktor und Interferon-γ vermittelt. Die Depletion der T-Zellen aus dem allogenen Transplantat zur Prophylaxe der GvHD vermindert den GvL und erhöht das Leukämierezidivrisiko signifikant, auch im Vergleich zu Patienten ohne GvHD. Es konnte gezeigt werden, daß für den GvL-Effekt die kritische Mindestmenge an T-Zellen $1x10^5$/kgKG beträgt. Enttäuschend blieben die Untersuchungen zur adoptiven Immuntherapie mit der zusätzlichen Transfusion von Spenderlymphozyten nach Transplantation. Obwohl die Rezidivrate der malignen Erkrankungen zurückging, wurde dieser Vorteil durch eine erhöhte Rate akuter GvHD mit tödlichen Komplikationen aufgehoben. Bei der chronischen myeloischen Leukämie gibt es daher am wenigsten Rezidive und tödliche Komplikationen bei einer akuten GvHD Grad I.

Tab. 4.59 **Chronische GvHD – Gesamtbeurteilung**

begrenzte (limitierte) GvHD
- lokalisierter Hautbefall und/oder
- Leberfunktionsstörungen durch cGvHD

ausgedehnte (extensive) chronische GvHD
- generalisierter Hautbefall oder
- lokalisierter Hautbefall und/oder
- Leberdysfunktion durch cGvHD und zusätzlich
  - Leberhistologie mit chronisch aggressiver Hepatitis oder brückenbildenden Nekrosen oder Zirrhose
    oder
  - Augenbeteiligung: Im Schirmer-Test weniger als 5 mm Befeuchtung
    oder
  - Beteiligung der kleinen Speicheldrüsen oder der Mundschleimhaut (gesichert durch Lippenbiopsie)
    oder
  - Beteiligung eines anderen Zielorgans (Darm, Lunge)

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Chronische Toxizität und unerwünschte Langzeitwirkungen

Assoziiert mit der Transplantation und der vorbereitenden Therapie treten gehäuft
- Erkrankungen der Lunge und der Atemwege
- Störungen der Autoimmunität
- neuroendokrine Störungen
- ophthalmologische Probleme
- aseptische Knochennekrosen
- dentale und peridontale Schäden
- Dysfunktionen im Urogenitaltrakt, Myelodysplasie
- Sekundärmalignome

als Spätkomplikationen auf.

Endokrine Störungen
Endokrine Störungen sind häufig und betreffen überwiegend die Funktion der Gonaden. Patientinnen nach der Pubertät müssen hormonell substituiert werden. Fast immer kommt es nach Ganzkörperbestrahlung und hochdosierter Chemotherapie zu einer Sterilität. In einzelnen Fällen wird über eine erhaltene oder wiederkehrende Fertilität bei Frauen berichtet. Nach bisher vorliegenden Ergebnissen kommen bei Kindern, die nach einer solchen Behandlung geboren worden, nicht häufiger Mißbildungen oder maligne Erkrankungen vor als in einem vergleichbaren Kollektiv von Kindern, deren Eltern keine Transplantation erhalten hatten.

Sekundärmalignome
Wegen der noch relativ kurzen Zeitspanne, seit der Knochenmarktransplantationen durchgeführt werden, kann noch keine endgültige Aussage zur Häufigkeit von Sekundärmalignomen gemacht werden. Derzeit wird von einem 5–10fach höheren Risiko therapieinduzierter Neoplasien ausgegangen. Deshalb ist eine lebenslange Nachsorge der Patienten erforderlich. Bemerkenswert ist, daß die bei Organtransplantation beobachtete relativ hohe Rate von Lymphomen nach der Stammzelltransplantation nicht auftritt, sofern die T-Zellen nicht aus dem Transplantat komplett entfernt worden sind.

Weitere Organschäden
Nach Ganzkörperbestrahlung treten bei 10–20% der Patienten Katarakte auf, ebenfalls nach chemotherapeutischer Konditionierung. Weitere Augenschädigungen sind von der Art der vorbereitenden Therapie abhängig; das Sicca-Syndrom bei chronischer GvHD kann mit erheblichen okulären Problemen einhergehen.
Am Skelettsystem sind aseptische Knochennekrosen in Humerus- oder Femurkopf meist die Folge der häufig erforderlichen Steroidtherapie.

KMT bei erworbenen malignen und nichtmalignen Erkrankungen

Um Wiederholungen zu vermeiden, sind Einzelheiten zu Indikationen und Ergebnissen in den entsprechenden Beiträgen zu finden, zu den verschiedenen Indikationen siehe Übersicht Tabelle 4.54. Die folgende Zusammenfassung erhebt daher keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Akute myeloische Leukämie
Indikationen siehe Tabelle 4.54. Standard- oder Hochrisiko sind die klassischen Indikationen zur myeloablativen Therapie und allogenen Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der ersten Vollremission (Heilungsquote 40–82%), ebenso jedes Rezidiv sowie einige Patienten, die auf die Induktionstherapie nicht ansprechen. Ideale Spender sind HLA-identische Geschwister- oder Familienspender. Die Fremdspendertransplantation sollte wegen der höheren Komplikationsquote erst in der zweiten Vollremission oder bei beginnendem Rezidiv erfolgen.
Die autologe Transplantation nach myeloablativer Therapie ist bei fehlenden HLA-identischen Familienspendern eine Alternative, allerdings mit einem höheren Rezidivrisiko wegen des fehlenden Graft-versus-Leukämieeffekts (GvL). Die Erfolgschancen sind größer, wenn die Therapie in erster Vollremission erfolgt, zusätzlich gibt es Hinweise, daß die Ergebnisse günstiger sind, wenn das autologe Transplantat einem Purging unterzogen wird.

Akute lymphatische Leukämie
Indikationen siehe Tabelle 4.54.
Hochrisikopatienten unter 50 Jahren sind nach allogener Stammzelltransplantation in der ersten Vollremission zu 56% über 24–72 Monate krankheitsfrei; in der zweiten Vollremission zu 41%, in anderen Stadien zu 32%. In anderen Analysen konnte bei der prognostisch äußerst ungünstigen t(9;22)/bcr-abl-positiven ALL gezeigt werden, daß mit allogener Knochenmarktransplantation abhängig vom Krankheitsstadium in 25–41% der Fälle leukämiefreies Überleben erreicht werden kann.
Nach autologer Stammzelltransplantation in der ersten Vollremission bleiben 10–30% der Hochrisikopatienten krankheitsfrei. Derzeit wird ausschließlich bei Philadelphia-Chromosom/bcr-abl-positive Patienten ohne Familienspender die autologe Transplantation in erster Vollremission empfohlen.

Chronische myeloische Leukämie
Indikationen siehe Tabelle 4.54.
Eine Heilung der CML mit der allogenen Stammzelltransplantation ist möglich. Der maligne Zellklon wird durch myeloablative Therapie entfernt und das Knochenmark durch allogene Transplantation ersetzt. Die allogenen Zellen des Immunsystems üben bei der CML einen deutlichen Graft-versus-Leukämieeffekt (GvL) aus. Aber auch die myeloablative Therapie mit syngener Transplantation, bei der kein GvL-Effekt vorkommt, führt zu einer 5-Jahres-Remissionsrate von 40–65%. Der Schweregrad der GvHD ist entscheidend für die Prognose. Ohne GvHD gibt es vermehrt Rezidive, mit GvHD Grad II–IV mehr Todesfälle duch Komplikationen. Am günstigsten ist die Prognose bei einer akuten GvHD Grad I (leukämiefreies Überleben von 52% nach 5 Jahren).
Die Behandlungsergebnisse verschlechtern sich mit zunehmender Dauer der Erkrankung vor der Transplantation. Eine Stammzelltransplantation sollte daher innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung erfolgen. Ausnahmen sind Patienten mit zytogenetischem Ansprechen auf Interferon.
Bei einer Fremdspender-Transplantation beträgt die Heilungschance 20–40%; die höhere Mortalität ist auf schwere Graft-versus-Host Erkrankungen und Infektionen zurückzuführen. Eine mehr als einjährige Vortherapie mit Interferon α kann die Therapieergebnisse verschlechtern.
Bei Rezidiven kann der GvL-Effekt der Spenderlymphozyten nach allogener Transplantation genützt werden. Bis zu 80% der Patienten erreichen durch die Transfusion von ca $2x10^8$ Spenderlymphozyten/kg wieder eine Vollremission ohne erneute myeloablative Therapie. Allerdings kommt es bei einem Teil der Patienten zur akuten und chronischen GvHD.
Mit der autologen Stammzelltransplantation nach myeloab-

lativer Therapie kann die Überlebensrate der CML-Patienten auf 58% nach 4–7 Jahren verbessert werden, obwohl der maligne Zellklon nicht vollständig zerstört werden kann und sich nach der myeloablativen Therapie wieder ausbreitet. Neuerdings gelingt es auch bei der CML, Philadelphia-Chromosom-negative hämatopoetische Stammzellen mit G-CSF nach myelosuppressiver Chemotherapie zu mobilisieren und zu separieren und anschließend zur autologen Transplantation zu verwenden.

Myelodysplastische Syndrome

Indikationen siehe Tabelle 4.54.
Bisher können die MDS nur mit einer allogenen Stammzelltransplantation geheilt werden. Die besten Chancen haben Patienten unter 40 Jahren, ältere Patienten haben eine hohe transplantations-assoziierte Mortalität (Überlebenswahrscheinlichkeit nach 4 Jahren bei 17%). Allogene Transplantationen mit einem Familienspender führen bei RAEB und RAEB-T zu einer krankheitsfreien Überlebensrate von 35–67% nach drei Jahren.

Morbus Hodgkin

Indikationen siehe Tabelle 4.54.
Wegen der geringeren Toxizität wird die autologe Transplantation bei Rezidiven nach Standardchemotherapie, Teilremissionen oder Krankheitsprogreß unter Primärtherapie der allogenen vorgezogen. Die Ergebnisse sind um so günstiger, je früher die Therapie nach dem Rezidiv erfolgt und je geringer die Tumorzellmasse ist (krankheitsfreie Überlebensquote 40–70%).

Non-Hodgkin-Lymphome

Obwohl es beim malignen Lymphom Hinweise auf einen allogenen Graft-versus-Tumoreffekt gibt, sind die Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens nach allogener Transplantation nicht eindeutig besser als nach autologer Transplantation. Beim Nachweis von Lymphomzellen im Blut sollte die allogene gegenüber der autologen Stammzelltransplantation vorgezogen werden. Für eine Transplantation mit nichtverwandten Spendern gibt es keine eindeutige Indikation.
Indikationen bei hochmalignen NHL siehe Tabelle 4.54.
Erwachsene Patienten ohne Risikofaktoren, die nach der Primärtherapie nicht in Vollremission sind, können mit der myeloablativen Therapie und Stammzelltransplantation langfristig krankheitsfrei bleiben, ebenso Patienten nach Rezidiv. Je früher die Therapie im Krankheitsverlauf erfolgt, umso besser sind die Ergebnisse. Patienten mit ungünstigen Risikofaktoren können bereits in der Primärtherapie von einer intensiven Therapie wie der myeloablativen Therapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation profitieren. Dies gilt jedoch nicht für die Patientengruppe mit verzögertem Ansprechen auf die Primärtherapie.
Indikationen bei niedrigmalignen NHL siehe Tabelle 4.54.
Eine myeloablative Therapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation führt häufig zur Vollremission. Neuere Entwicklungen zeigen, daß nach einem Rezidiv durch eine myeloablative Therapie mit Stammzelltransplantation günstige Raten (40–60%) des krankheitsfreien Überlebens erreichbar sind.
Bei der CLL jüngerer Patienten kann die myeloablative Therapie mit allogener, aber auch autologer Stammzelltransplantation in etwa der Hälfte der Fälle zu Langzeitremissionen führen. Die Technik der positiven Selektion von hämatopoetischen Blutstammzellen und ihre Abtrennung von malignen Zellen eröffnet neue Behandlungsperspektiven für die autologe Stammzelltransplantation.

Multiples Myelom

Indikationen siehe Tabelle 4.54.
Patienten mit Plasmozytom überleben im Mittel drei Jahre. Allerdings ist die Prognose im Stadium I (Klassifikation nach Durie und Salmon) wesentlich günstiger.
Durch eine myeloablative Therapie mit allogener Stammzelltransplantation kann bei etwa der Hälfte der Patienten eine Vollremission erreicht werden (Überlebenschance nach Vollremission 4–6 Jahren bei 70%, ein Teil davon geheilt). Die Quote tödlicher Komplikationen ist mit 30–40% hoch, weshalb die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation nur bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand gestellt werden sollte.
Mit der autologen Transplantation und insbesondere mit Stammzellen aus dem Blut ist die Toxizität nach myeloablativer Therapie deutlich geringer. Einen weiteren Fortschritt bringt die positive Selektion von Stammzellen aus dem Blut, mit der die Gefahr der Kontamination der Stammzellen durch maligne Zellen vermindert werden kann.

Keimzelltumoren

Indikationen siehe Tabelle 4.54.
Rezidivpatienten erreichten mit der myeloablativen Therapie und der autologen Stammzelltransplantation eine Remissionsquote von 14–35% nach 2–3 Jahren. Entscheidend für die Prognose nach myeloablativer Therapie ist, ob der rezidivierte Tumor refraktär oder empfindlich für die Rezidivchemotherapie war.

Mammakarzinom

Indikationen siehe Tabelle 4.54.
Bei fortgeschrittenen metastasierten Erkrankungen werden mit der myeloablativen Kombinationstherapie und autologen Stammzelltransplantation Vollremissionsquoten von 17–37% und objektives Ansprechen von 63–69% erreicht. Im Vergleich zu regelmäßig wiederholten Standardchemotherapien führt diese einmalige Transplantation zu mehr Vollremissionen, die jedoch im Mittel nur 4–6 Monate anhalten. Als erste Rezidivtherapie lassen sich mit einer myeloablativen Therapie und Stammzelltransplantation bei 42–54% der Patientinnen Vollremissionen, bei 77–81% ein objektives Ansprechen erreichen. Wenn auch die Dauer der Remissionen nicht wesentlich länger als mit der regelmäßig durchgeführten konventionellen Chemotherapie anhält, ist die Prognose günstiger.
Bei Hochrisikopatientinnen ist es sinnvoll, die myeloablative Therapie als maximale adjuvante Behandlung zu überprüfen. Bisherige Studien ergaben ein rezidivfreies Überleben von 72% nach 3–5 Jahren bzw. von 92% nach 3 Jahren.

Sonstige solide Tumoren

Beim Ovarialkarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom, bei Weichteilsarkomen und Hirntumoren kann bei Erwachsenen mit hochdosierter Therapie und autologer Stammzelltransplantation eine höhere Ansprechrate als mit konventioneller Therapie erreicht werden.

Schwere aplastische Anämie

Indikationen siehe Tabelle 4.54.
Erste Priorität hat die allogene Transplantation von einem HLA-identischen Familienspender, wohingegen die Transplantation mit einem Fremdspender wegen der hohen Morbidität und Letalität durch Infektionen problematisch ist. Zur Vermeidung einer Transplantatabstoßung ist eine inten-

sive Immunsuppression erforderlich. Bei jüngeren Patienten ohne frühere Transfusionen sollte die Transplantation sofort angestrebt werden. Bei Patienten mit höherem Risiko oder zurückhaltender Einstellung ist es gerechtfertigt, die Stammzelltransplantation erst nach erfolgloser Therapie mit Antilymphozytenserum durchzuführen.

Sonstige Erkrankungen

Indikationen siehe Tabelle 4.54.

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) kann mit der allogenen Stammzelltransplantation geheilt werden. Indikation sind hoher Transfusionsbedarf oder schwere Komplikationen.

Es gibt Berichte über einzelne erfolgreiche allogene Transplantationen bei der primären Myelofibrose, essentieller Thrombozythämie, hypereosinophilem Syndrom oder Pure Red Cell Anemia, ebenso über eine erfolgreiche Behandlung mit hochdosiertem Melphalan und autologer Stammzelltransplantation bei der Amyloidose.

SERVICE Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

Literatur

Forman SJ, Blume KG, Thomas ED: Bone marrow transplantation. Blackwell Scientific Publications, Boston (1994) 1–942

Link H, Diedrich H, Arseniev L, Stoll M, Ebell W, Freund M, Tischler J, Casper J, Schöffski P, Diehl S, Goes A, Jacobs R, Kadar J, Stangel W, Rittmann KL, Wildfang I, Schmidt RE, Riehm H, Poliwoda H: Zehn Jahre Transplantation von Knochenmark und hämatopoetischen Stammzellen bei Erwachsenen an der Medizinischen Hochschule Hannover. Med Klin 91, Sondernr. 3 (1996) 3–17

Link H, Kolb HJ, Ebell W, Hossfeld DK, Zander AR, Niethammer D, Wandt H, Schaefer UW: Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Teil I: Definitionen, prinzipielle Anwendungsmöglichkeiten, Komplikationen. Med Klin 92 (1997) 480–491

Link H, Kolb HJ, Ebell W, Hossfeld DK, Zander AR, Niethammer D, Wandt H, Schaefer UW: Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Teil II: Indikationen zur Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen nach myeloablativer Therapie. Med Klin 92 (1997) 534–545

Keywords

bone marrow transplantation

4.16 Kongenitale Thrombozytopathien

Erhard Hiller

Auf einen Blick

Synonym: Thrombozytenfunktionsstörungen
englisch: qualitative platelet disorders

Kongenitale Thrombozytopathien beruhen auf Defekten
- der thrombozytären Zellmembran
- des Zellstoffwechsels und der Zellorganellen

Sie können auch kombiniert vorkommen.
In der Anamnese finden sich meist Hinweise auf eine hämorrhagische Diathese vom petechialen Blutungstyp.
Die Untersuchung der Gerinnung ergibt eine verlängerte Blutungszeit bei normaler oder mäßig verringerter Thrombozytenzahl sowie häufig, aber nicht obligat, Störungen der Adhäsion und Aggregation.
Durch gerinnungsphysiologische oder biochemische Untersuchungen lassen sich die Funktionsstörungen den beiden großen obengenannten Gruppen der Thrombozytopathien zuordnen.

Das klinische Spektrum der angeborenen Funktionsstörungen reicht von geringgradigen Blutungen, die meist medikamentös oder operativ ausgelöst werden, bis zu schwerer, oft rezidivierender Blutungsneigung, wie zum Beispiel bei der Glanzmann-Naegeli-Thrombasthenie. Plättchenfunktionsstörungen treten auch in erworbener Form im Rahmen einer Vielzahl von anderen Grundkrankheiten auf; eine Thrombozytopenie ist häufig zusätzlich festzustellen.
Grundsätzlich gibt es bei den angeborenen Thrombozytopathien keine kausale Therapie. Dies gilt sowohl für die Prophylaxe als auch die manifeste Blutung.
Die wichtigsten palliativen Maßnahmen sind
- die Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei schweren Blutungen
- striktes Meiden von Medikamenten, die in die Hämostase eingreifen (z.B. Aspirin, nichtsteroidale Antiphlogistika)
- Meiden von Risiken, die mit einer Verletzung einhergehen können (z.B. Mannschaftssport)

Grundlagen

Epidemiologie

Die Glanzmann'sche Thrombasthenie und das Bernard-Soulier-Syndrom sind die am besten charakterisierten, vererbten Thrombozytopathien, die auf Defekten der Glykoproteine der Plättchenmembran beruhen. Obwohl es sich in beiden Fällen um sehr seltene Erkrankungen handelt, hat die systematische Aufklärung der Membrandefekte der betroffenen Patienten viel zu unserem heutigen Verständnis über die primäre Hämostase beigetragen.

Physiologie/Pathophysiologie

Die mit einer herabgesetzten Plättchenfunktion einhergehenden Störungen werden als Thrombozytopathien im engeren Sinne bezeichnet. Sie lassen sich in Störungen der Aktivierbarkeit, der Adhäsion, Aggregation und verminderten Sekretion einteilen. Die diesen Störungen zugrunde liegenden Mechanismen haben ihre Ursache entweder in molekularen Defekten bestimmter Membranglykoproteine oder in biochemisch charakterisierbaren Abweichungen im thrombozytären Arachidonsäure-, Nukleotid-, Kalzium- oder Serotoninstoffwechsel. Während die sehr seltenen hereditären Thrombozytopathien biochemisch und molekularbiologisch weitgehend charakterisiert werden konnten, sind die sehr viel häufiger vorkommenden, erworbenen Thrombozytopathien in bezug auf die ihnen zugrunde liegenden biochemischen und molekularen Abweichungen weniger gut charakterisiert. Sie sind häufig Begleiterscheinung einer Reihe von anderen Grundkrankheiten, wie z.B. Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen, Paraproteinämien, myeloproliferative Erkrankungen und Myelodysplasien.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Patienten mit angeborenen Thrombozytopathien haben Blutungen unterschiedlicher Dignität, die den Thrombozytenmangelblutungen ähneln. Es kommt zu
- Haut- und Schleimhautblutungen (Petechien, Ekchymosen)
- rezidivierendem Nasenbluten
- Menorrhagien
- gastrointestinalen Blutungen
- postoperativen und posttraumatischen Sofortblutungen

Achtung
Die für plasmatische Gerinnungsstörungen charakteristischen Muskel- und Gelenkblutungen sowie auch Gehirnblutungen sind eher ungewöhnlich.
Das Ausmaß der Blutungen hängt vom Schweregrad der zugrundeliegenden Plättchendefekte ab.
Schwere Blutungen gibt es bei Thrombozytopathien, denen ein Membrandefekt der Blutplättchen zugrunde liegt, beispielsweise bei der Glanzmann-Naegeli-Thrombasthenie vom Typ I (s. Plus 4.54) oder beim Bernard-Soulier-Syndrom (s. Plus 4.55).
Relativ milde Blutungsmanifestationen weist die Mehrzahl der Patienten auf, wenn ihre Thrombozytopathie durch Sekretionsdefekte verursacht ist. Bei diesen sogenannten Speicherdefekten fehlen die Inhaltsstoffe der α- bzw. δ-Granula (s. Plus 4.56).
Einige Thrombozytenfunktionsstörungen zeigen sich im Rahmen gut definierter Erkrankungen (s. Tab. 4.60). Häufig liegt hier in fortgeschrittenen Krankheitsstadien eine

Thrombozytopenie vor, so daß es neben Haut- und Schleimhautblutungen auch zu lebensbedrohlichen Blutungen innerer Organe (Magen-Darm-Trakt, Niere) und des ZNS kommen kann.

Ferner gibt es Plättchen-Funktionsstörungen bei
- Glykogenspeicherkrankheiten
- der Osteogenesis imperfecta
- Pseudoxanthoma elasticum
- Ehlers-Danlos-Syndrom

Tab. 4.60 **Angeborene und erworbene Thrombozytopathien**

angeborene Thrombozytopathien
– Thrombasthenie Glanzmann
– Bernard-Soulier-Syndrom
– „Storage-pool-disease“ (dense body-Mangel)
– „Gray-platelet-syndrom“ (α-Granulamangel)
– „Aspirin-like-defect“
– Hermansky-Pudlak-Syndrom
– Wiskott-Aldrich-Syndrom
– Chediak-Higashi-Syndrom
– May-Hegglin-Syndrom
erworbene Thrombozytopathien
– Urämie
– Paraproteinämien
– Myelodysplasien, akute Leukämie
– Myeloproliferative Erkrankungen
– Lebererkrankungen
– extrakorporale Zirkulation
– medikamentös (Aspirin u. a.)

Diagnostisches Vorgehen

Wichtigster diagnostischer Hinweis für eine Thrombozytopathie ist die verlängerte Blutungszeit bei normaler Thrombozytenzahl; allerdings besteht bei einigen Erkrankungen gleichzeitig eine Thrombozytopenie.
Die Untersuchung der Plättchenaggregation im plättchenreichen Plasma, induziert durch verschiedene Agonisten, ist ein sehr wichtiger Test des Gerinnungsspeziallabors. Damit kann die Funktionsstörung dem Defekt näher zugeordnet werden.
Aggregationsinduzierende Agonisten sind
- Adrenalin
- ADP
- Kollagen
- Ristocetin
  (ursprünglich als Antibiotikum verwendet)
- Arachidonsäure

In einigen Fällen gelingt jedoch die Zuordnung nur durch komplizierte Verfahren im Speziallabor, wie zum Beispiel die Analyse der Glykoproteinrezeptoren (GP Ib-IX, IIb-IIIa usw.) mittels der Durchflußzytometrie, der elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Plättchen oder der Messung der Adenosinnukleotide ADP und ATP. Im Speziallabor hat während der vergangenen Jahre die Durchflußzytometie sehr an Bedeutung gewonnen.

PLUS

4.54 Glanzmann-Naegeli-Thrombasthenie

Die sehr seltene Glanzmann-Naegeli-Thrombasthenie wird autosomal rezessiv vererbt. Den Thrombozyten fehlt in der Zellmembran das Plättchen-Glykoprotein (GP) IIb-IIIa zu mehr als 90% der Normalmenge (Typ I). Dieser GP IIb-IIIa-Komplex ist für die Expression des Fibrinogenrezeptors wichtig. Die Fibrinogenbindung ist wiederum entscheidend für die Thrombozytenaggregation und -retraktion, so daß diese Funktionen empfindlich gestört sind, wenn der Glykoproteinkomplex fehlt. Beim Typ II sind die Komplexe teilweise erhalten und somit die Blutungen entsprechend milder.
In den Thrombozytenfunktionstests zeigt sich die Thrombozytenaggregation gestört (Test mit den Aggregationsinduktoren ADP, Kollagen und Arachidonsäure); gleichzeitig ist auch die Thrombozytenretraktion beeinträchtigt.

4.55 Bernard-Soulier-Syndrom

Bei dieser ebenfalls sehr seltenen, autosomal rezessiv vererbten Thrombozytopathie findet man auffallend große Blutplättchen sowie eine mäßiggradige Thrombozytopenie. Die normalen Glykoprotein-Ib-IX- und V-Komplexe fehlen, die normalerweise die Adhäsion des plasmatischen von-Willebrand-Faktors an die Thrombozyten vermitteln. Dadurch ist die Adhäsion der Blutplättchen an subendotheliale Strukturen beeinträchtigt. Erkennbar ist dies
- an einer Verlängerung der Blutungszeit
- an einer pathologischen Thrombozytenadhäsion
- an einer gestörten Ristocetin-induzierten Thrombozytenaggregation

Die Blutungsneigung ist in der Regel stark ausgeprägt.

4.56 Speicherdefekte bei Thrombozyten

Normalerweise enthalten die α-Granula der Thrombozyten aggregationsfördernde Substanzen wie etwa Adenosindiphosphat (ADP), die bei Bedarf ausgeschüttet werden. Bei Speicherdefekten sind diese Speicherorganellen leer. Diese Erkrankungen werden autosomal dominant vererbt.
- Bei der „Storage-pool-disease“ und dem „Gray-platelet-syndrome“ beispielsweise kommt es nach Thrombozytenaktivierung zu einer verminderten Freisetzung von ADP. Im Test zeigt sich das an einer gestörten Aggregation auf Kollagen und an der fehlenden zweiten Aggregationswelle auf exogen zugeführtes ADP.
- Beim „Aspirin-like-defect“ liegt eine Störung des Prostaglandin-Stoffwechsels wie nach Aspirin-Gabe vor.

Klinisch sind die „Storage-pool-disease“, das „Gray-platelet-syndrome“ und der „Aspirin-like-defect“ in der Regel durch eine lebenslange, milde, hämorrhagische Diathese gekennzeichnet.

Therapie

Kongenitale Thrombozytopathien

Grundsätzlich gibt es bei den angeborenen Thrombozytopathien keine kausale Therapiemöglichkeit. Dies gilt sowohl für die Prophylaxe als auch für die manifeste Blutung. Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei schweren Blutungen besteht in der Gabe von Thrombozytenkonzentraten.

Beachten

- Medikamente, die mit der Hämostase interferieren, sind kontraindiziert (z.B. Aspirin, nichtsteroide Antiphlogistika)
- Risiken, die mit einer Verletzung einhergehen können, müssen vermieden werden (z.B. Mannschaftssport)
- die Verabreichung von DDAVP (Minirin) kann bei einigen angeborenen und auch erworbenen Thrombozytopathien – ähnlich wie beim von Willebrand-Syndrom – zur Verkürzung der Blutungszeit und klinisch zu einer verbesserten Hämostase führen
- bei lokalen und milderen Blutungen sind blutstillende Medikamente (Hämostyptika wie z.B. Antifibrinolytika, Kollagenschwamm, Fibrinkleber) teilweise erfolgreich

Erworbene Thrombozytopathien

Sekundäre Thrombozytenfunktionsstörungen treten bei bestimmten Grunderkrankungen auf wie

- Urämie
- Paraproteinämien
- Myelodysplasien, akuten Leukämien
- myeloproliferativen Erkrankungen
- Lebererkrankungen
- extrakorporaler Zirkulation

Sie können aber auch durch Medikamente wie beispielsweise Aspirin ausgelöst werden (s. Tab. 4.61).

Bei diesen erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen ist die wirkungsvollste Behandlung die Therapie der Grundkrankheit. So bessert sich die urämische Thrombozytopathie nach effektiver Hämo- oder Peritonealdialyse, die Thrombozytopathie der akuten Leukämie verschwindet ganz nach Erreichen einer Vollremission.

Tab. 4.61 **Medikamente, die die Thrombozytenfunktion hemmen können (Auswahl)**

Medikamente mit Hemmung des Arachidonsäuremetabolismus
Acetylsalicylsäure
Kortikosteroide
nicht-steroidale Antiphlogistika
– Ibufen
– Indometacin
– Phenylbutazon
– Sulphinpyrazon
– Thromboxanantagonisten
– Thromboxansynthetaseinhibitoren
Medikamente, die das thrombozytäre zyklische Adenosinmonophosphat anheben
Aktivatoren der Adenylatzyklase
– Prostaglandin I2 (Prostazyklin)
– Prostaglandin E1 (Alprostadil)
– Prostaglandin D2
Inhibitoren der Phosphodiesterase
– Dipyridamol
– Theophyllin
– Aminophyllin
Antibiotika
– Penicilline
– Cephalosporine
Plasmaersatzstoffe
– Dextrane
– Hydroxyäthylstärke
Medikamente mit membranstabilisierender Wirkung
– trizyklische Antidepressiva
– Phenothiazide
– Lokalanästhetika
weitere
– Antihistaminika
– β-Rezeptorenblocker
– Clofibrat
– Kalziumantagonisten
– Heparin (unfraktioniert)
– Nitroglyzerin
– Nitroprussid
– Ticlopidin
– Vitamin E

SERVICE Kongenitale Thrombozytopathien

Literatur

George JN, Nurdan AT: Inherited disorders of the platelet membrane: Glanzmann thrombasthenia, Bernard-Soulier syndrome, and other disorders. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW: Hemostasis and Thrombosis. Lippincott, Philadelphia 1994

Michelson AD: Flow cytometry: A clinical test of platelet function. Blood 87 (1996) 4925–4936

Keywords

qualitative platelet disorders

4.17 Idiopathische thrombozytopenische Purpura

Erhard Hiller

Auf einen Blick

Synomym: Morbus Werlhof
englisch: idiopathic thrombocytopenic purpura
Abkürzung: ITP

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP, Morbus Werlhof) ist eine Autoimmunerkrankung, für die eine verkürzte Plättchenüberlebenszeit infolge gesteigerten Thrombozytenabbaus im retikuloendothelialen System (RES) charakteristisch ist.

Grundlagen

Pathophysiologie

Bei etwa 80% der Patienten lassen sich plättchenassoziierte Antikörper nachweisen. Diese polyklonalen Autoantikörper vom IgG-Typ sind nicht nur gegen die Membranglykoproteine der Thrombozyten, sondern auch gegen die Megakaryozyten gerichtet und führen zur Bindung der Thrombozyten an Fc-Rezeptoren der Makrophagen. Der Milz kommt bei dieser Erkrankung eine doppelte Funktion zu, denn sie ist Hauptbildungsort der antithrombozytären Antikörper und Hauptabbauort der Thrombozyten.
Darüber hinaus findet auch im RES der Leber oder des Knochenmarks ein Abbau der antikörperbeladenen Thrombozyten statt. Über markierte Thrombozyten mit Cr^{51} oder In^{111} ist es möglich, sowohl die oft auf Stunden verkürzte Thrombozytenüberlebenszeit zu messen als auch den überwiegenden Abbauort der antikörperbeladenen Thrombozyten sichtbar zu machen. Je nach Lokalisation unterscheidet man einen überwiegenden Milztyp, einen überwiegenden Lebertyp oder einen Mischtyp. Zu einer klinisch manifesten Thrombozytopenie kommt es erst dann, wenn die erhöhte Abbaurate im RES die gesteigerte und zumeist ungestörte Thrombozytopoese im Knochenmark übertrifft.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik der akuten ITP

Bevorzugt erkranken Kinder zwischen dem 2. und 14. Lebensjahr. Schlagartiges Auftreten etwa 10–20 Tage nach einem Virusinfekt des Respirations- oder Gastrointestinaltrakts (Röteln, Masern) mit den Zeichen einer meist ausgeprägten Purpura. Häufig kommt es zu einem bedrohlichen Thrombozytenabfall auf 1000–20000/μl. In milderen Fällen findet man nur vereinzelt Petechien, in schweren Fällen kann es zu einer generalisierten Blutungsneigung mit Purpura, Schleimhaut- und Gastrointestinalblutungen sowie zu einer Makrohämaturie, in schwersten Fällen zu zerebralen Einblutungen mit Todesfolge kommen. 80% dieser akuten ITP heilen mit oder ohne Therapie spontan aus, 20% nehmen eine chronische Form an.

Symptomatik der chronischen ITP

Der eigentliche Morbus Werlhof kommt überwiegend bei Erwachsenen vor. Frauen sind im Verhältnis 4 : 1 wesentlich häufiger als Männer betroffen.
Die Erkrankung beginnt meist schleichend und wird nicht selten zufällig bei einer Blutbildanalyse diagnostiziert. Selbst wenn die Thrombozyten < 30000/μl liegen, wird nur bei sehr wenigen Patienten eine bedrohliche Blutungsneigung beobachtet. Typisch sind petechiale Blutungen an Haut und Schleimhäuten, darüber hinaus Epistaxis und Menorrhagien, gelegentlich auch Gastrointestinal- und Nierenblutungen.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose beruht überwiegend auf dem Ausschluß anderer Erkrankungen, die mit einer Thrombozytopenie einhergehen können, wie beispielsweise Infektionen oder Leukämien. Aus diesem Grunde sollte trotz niedriger Thrombozytenzahl immer eine Knochenmarksdiagnostik durchgeführt werden, und zwar sowohl eine Biopsie (Jamshidi-Technik) mit anschließender histologischer Untersuchung als auch eine Aspiration von Knochenmarksblut zur zytologischen Begutachtung. Nur so kann eine andere hämatologische Erkrankung ausgeschlossen und eine ITP gesichert werden.
Häufig, aber nicht immer, findet man über die Knochenmarksdiagnostik einen für die Erkrankung relativ typischen Befund

- normale qualitative Erythro- und Granulozytopoese
- erhöhte Megakaryozyten
- meist deutliche Linksverschiebung zu megakaryozytären Vorstufen (s. Abb. 4.42)
- klinisch keine Milzvergrößerung

Die diagnostische und prognostische Aussage plättchenassoziierter Antikörper ist hingegen umstritten. Im Blut finden sich bei etwa 80% der Patienten, abhängig von der Methode, an Plättchen gebundene IgG-Antikörper. Darüber hinaus lassen sich bei einem Teil der Patienten auch freie Antikörper im Blut nachweisen. Diese Antikörperuntersuchungen sind aufwendig und nur in wenigen Speziallaboratorien möglich; ihre Vergleichbarkeit ist wegen der unterschiedlichen Methodik problematisch. Eine prognostische Aussage läßt sich nicht zwangsläufig aus der Höhe der Antikörperspiegel ableiten.

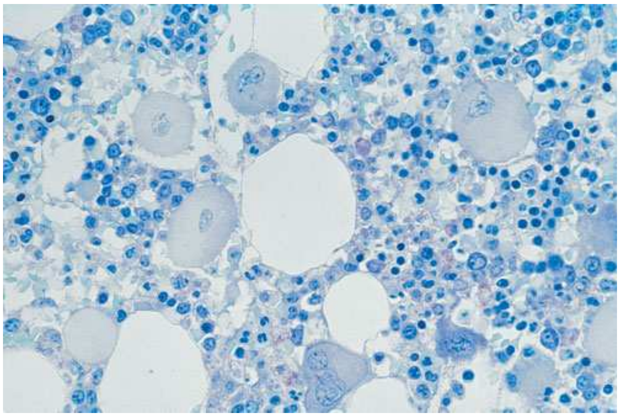


Abb. 4.42 Morbus Werlhof – Diffuse Vermehrung überwiegend kleiner Megakaryozyten und deren Vorstufen (Knochenmarkhistologie, Giemsa-Färbung)

Therapie

Behandlung der akuten ITP

Selbst bei Thrombozytenwerten um 10000/μl ohne hämorrhagische Diathese ist eine spezifische Therapie nicht notwendig. Bei mehr als 80% der Patienten kommt es zu einer spontanen Remission innerhalb von 1–3 Wochen. Schwere Blutungen oder extrem niedrige Thrombozytenzahlen (< 5000/μl) machen die hochdosierte Gabe eines 7-S-Immunglobulins, etwa 0,4 g/kgKG/d i.v. über mehrere Tage, notwendig. Diese Maßnahme führt bei der Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen zu einem sehr raschen Thrombozytenanstieg. Dabei wird angenommen, daß das IgG kompetitiv die durch Fc-Rezeptoren vermittelte Phagozytose von Thrombozyten hemmt. Die Wirksamkeit von Kortikosteroiden zur Behandlung der akuten ITP ist umstritten.

Behandlung der chronischen ITP

Bei Thrombozytenwerten > 30000/μl ohne hämorrhagische Diathese kann man zuwarten. Entscheidet man sich zur Therapie, sind Kortikosteroide als Prednison oder Prednisolon Mittel der Wahl, denn sie hemmen die Antikörperproduktion und die Phagozytosereaktivität von Monozyten und Makrophagen und erschweren die Antikörperbindung an die Thrombozytenmembranen. Initialdosis: 1–2 mg/kgKG bis zum Eintreten eines Therapieerfolges, meist nach 1–2 Wochen. Nach Erreichen sicherer Thrombozytenwerte stufenförmige Reduktion der Steroiddosis über Wochen.
Versagt die Steroidtherapie oder sind zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Thrombozytenzahl langfristig hohe Steroiddosen notwendig, ist eine Splenektomie angezeigt. Die Milzexstirpation führt in etwa 70% der Fälle zur kompletten Remission, bei weiteren 10% der Patienten zu Thrombozytenzahlen > 30000/μl. Die Operationsletalität ist trotz der erniedrigten Thrombozyten gering, da die Thrombozytenwerte oft innerhalb von Stunden postoperativ ansteigen. Erfahrungsgemäß sprechen Patienten mit einem lienalen Abbautyp auf eine Splenektomie besser an als Patienten mit einem gemischten oder hepatischen Abbautyp. Trotzdem sollte auch diesen Patienten die Chance einer Remission durch eine Splenektomie nicht vorenthalten werden. Vor der Operation Impfung mit Pneumokokkenvakzine (z. B. Pneumovax 23), da splenektomierte Patienten ein erhöhtes Risiko haben, an lebensbedrohlichen Pneumokokkeninfektionen zu erkranken.

Prognose

Eine dauerhafte Vollremission nach Absetzen der Steroide ist selten und liegt unter 20%. Insgesamt sprechen etwa 70–80% der Patienten partiell oder komplett auf eine Steroidgabe an.
70% aller Patienten sprechen dauerhaft auf die Splenektomie an. Auch für die ca. 10–15% der Patienten, die trotz der unten aufgeführten weiteren therapeutischen Optionen therapierefraktär bleiben, ist die Langzeitprognose trotz rezidivierender Blutungsneigung recht günstig. Weniger als 5% der Patienten versterben letztendlich durch krankheitsbedingte Blutungen.

Weitere therapeutische Optionen

Wenn weder Kortikosteroide noch Splenektomie therapeutisch erfolgreich sind, können andere Maßnahmen, die allerdings nur außerhalb von Studien und nur in kleinen Fallzahlen erprobt wurden, versucht werden. Auf die Gabe hochdosierter Immunglobuline sprechen Erwachsene, im Gegensatz zu Kindern, nur etwa in 50% der Fälle an. Da die therapeutische Wirkung nur 1–3 Wochen anhält, sollte diese Therapie Notfallsituationen vorbehalten bleiben. Alternativ kommt bei Rh-positiven Patienten auch eine Therapie mit Anti-D-Antikörpern in Betracht, die ähnlich den hochdosierten IgG eine Blockade des RES zu bewirken scheinen. Ältere Menschen können einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin (Imurek) und Cyclophosphamid (Endoxan) zugeführt werden. Durchschnittliche Dosierung: 100–200 mg/d oral. Darüber hinaus gibt es Berichte über den erfolgreichen Einsatz von Vincaalkaloiden (z. B. Vincristin und Vinblastin), Danazol (Winobanin) oder eine extrakorporale Immunadsorption mit Protein A von Staphylococcus aureus.
Während der Gravidität besteht neben der Blutungsgefahr für die Mutter auch ein erhöhtes Risiko für das Kind, da die zur IgG-Klasse gehörenden Antikörper plazentagängig sind. Bei mütterlichen Thrombozyten < 30000/μl sollten die Thrombozyten durch die Gabe von Kortikosteroiden angehoben werden. Bei ausbleibendem Therapieerfolg ist auch die i.v. Gabe von hochdosiertem IgG möglich. Um einer schweren kindlichen Thrombozytopenie vorzubeugen, sind unabhängig von der Thrombozytenzahl drei Wochen vor der Entbindung Steroide (etwa 30 mg Prednison) indiziert.

SERVICE Idiopathische thrombozytopenische Purpura

Literatur

George JN, El-Harake MA, Raskob GE: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 331 (1994) 1202–1211

George JN, Woolf S, Raskob GE: Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 88 (1996) 3–37

Keywords

idiopathic thrombocytopenic purpura

4.18 Kongenitale plasmatische Gerinnungsdefekte und Gerinnungsdefekte durch erworbene Hemmkörper

Valentin Borcea und Peter Nawroth

Synonym: Koagulopathien
englisch: coagulopathies

Ein intaktes Gerinnungssystem schützt einerseits den Organismus vor Blutverlusten und verhindert andererseits intravaskuläre Gerinnselbildungen. Zu plasmatischen Gerinnungsstörungen kommt es bei Synthesedefekten der an der Gerinnung beteiligten Proteine oder bei Funktionsstörungen einzelner Faktoren. Einschließlich des Fibrinogens kann fast jeder plasmatische Gerinnungsfaktor betroffen sein.
Angeborene Gerinnungsstörungen sind seltener als erworbene, die Häufigkeit aller angeborenen Koagulopathien beträgt ca. 1 : 8000 und ist abhängig vom genetischen Defekt. Etwa 94% der Erkrankungen betreffen
- die Hämophilie A
- die Hämophilie B und
- das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom

Die Inzidenz der Hämophilie A wird mit ca. 1 : 10000 der männlichen Bevölkerung, die der Hämophilie B mit ca. 1 : 50000 und die des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms mit 1 : 150 angegeben.
Selten sind Blutungen bedingt durch Mangel an Faktor II, V, VII, X, XI, XIII und kongenitalen Fibrinogenmangel. Faktor-XII-Mangel führt nicht zur Blutungsneigung. Einzelheiten zu diesen Störungen siehe Tabelle 4.62.
Im Rahmen von Autoimmunerkrankungen oder Erkrankungen wie Non-Hodgkin-Lymphomen kann es durch Bildung von Antikörpern gegen verschiedene plasmatische Gerinnungsfaktoren zu Gerinnungsstörungen kommen.

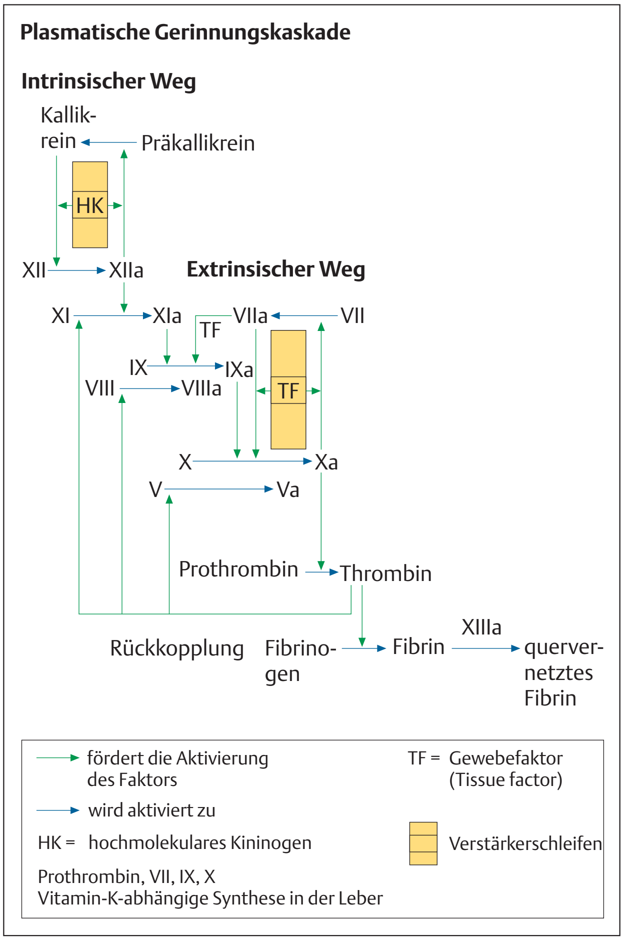


Abb. 4.43 Plasmatische Blutgerinnungskaskade

Grundlagen

Physiologie

Unter Hämostase versteht man den Vorgang der physiologischen Blutstillung, einer eng aufeinander abgestimmten Regulierung des vaskulären, des thrombozytären und des plasmatischen Systems (s. Abb. 4.43). Noch ist das komplexe Zusammenspiel von Gefäßwandzellen (Endothel, Fibroblasten, glatte Muskelzellen), zirkulierenden Zellen (Thrombozyten, Erythrozyten, Monozyten, Lymphozyten), plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Metaboliten ungesättigter Fettsäuren nicht vollständig entschlüsselt.
Die Mechanismen der Blutstillung (Gerinnungskaskade) umfassen
- die Vasokonstriktion
- die Bildung eines hämostatischen Pfropfs zum Verschluß der Gefäßläsion
- den Umbau der Gefäßwand und
- die Offenhaltung des Gefäßes

Traditionell wird zwischen einem extrinsischen (exogenen) und einem intrinsischen (endogenen) Gerinnungssystem unterschieden. Das Extrinsic-System wird durch das Gewebsthromboplastin (tissue factor) aktiviert, es läuft schneller ab als das Intrinsic-System und ist daher für die Hämostase das Wichtigere.

Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase umfaßt die Vasokonstriktion (5–10 s), die durch die Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin (aus Thrombozyten), Katecholaminen, Thromboxan A_2 (aus Thrombozyten und Endothelin-1) vermittelt wird, sowie die Adhäsion der Plättchen, unter anderem durch den von-Willebrand-Faktor (vWF bindet an das Glykoprotein Ib der Thrombozytenmembran).

Sekundäre Hämostase

Die sekundäre Hämostase entspricht dem Ablauf der plasmatischen Gerinnungskaskade bis zur Fibrinbildung, also der eigentlichen Blutgerinnung, die zum „roten Thrombus" führt (s. Abb. 4.43 und Plus 4.57). Dabei spielen die Faktoren VIII und IX eine Schlüsselrolle.
Während des gesamten Vorgangs werden subendothelial in der Gefäßwand kontinuierlich Strukturen exprimiert, die zur Exposition verschiedener Faktoren führen, wie beispielsweise

- Gewebsthromboplastin (tissue factor, Gewebsthrombokinase) zur Aktivierung des exogenen Gerinnungssystems
- von-Willebrand-Faktor u. a. zur Adhäsion der Thrombozyten
- Substanzen wie Kollagen zur Thrombozytenaktivierung

Pathophysiologie

Von allen Gerinnungsproteinen sind angeborene Synthesedefekte bekannt, die entweder mit Mangelzuständen oder der Bildung dysfunktioneller Moleküle einhergehen. Aus genetischer und diagnostischer Sicht lassen sich zwei Typen unterscheiden:

- Typ 1 (Gerinnungsfaktormangel)
- Immunologische Tests zeigen eine verminderte Antigenkonzentration, funktionelle Tests ebenfalls
- Typ 2 (Dysfunktion)
- Bildung eines Gerinnungsfaktors mit verminderter, fehlender oder veränderter Funktion; durch das Vorhandensein des Antigens liegt das Ergebnis immunologischer Tests höher als die Werte bei funktionellen Tests

Da sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 der Gerinnungsablauf gestört ist, gibt es kaum Unterschiede in der Ausprägung der klinischen Bildes. Art und Schwere der auftretenden Störung sind davon abhängig, welcher Faktor betroffen und in welchem Ausmaß die Funktion eingeschränkt ist (s. Tab. 4.62).

Tab. 4.62 **Charakteristika der wichtigsten Gerinnungsfaktoren**

Faktor	kongenitaler Defekt	Erbgang	Häufigkeit	hauptsächlicher Bildungsort	biologische Halbwertszeit (h)	mittlere Plasmakonzentration (mg/l)	Mindestaktivität (% der Norm)	Funktion
vWF von-Willebrand-Faktor	von Willebrand-Jürgens-Syndrom	Typ 1 autosomal dominant Typ 2 autosomal dominant Typ 3 autosomal rezessiv	1:150	– Endothel – Thrombozyten	6–12h	5–10		Thrombozytenadhäsion, bindet an Glykoprotein Ib der Thrombozytenmembran
Faktor-VIII-Mangel	Hämophilie A	X-chromosomal rezessiv	1:10000	*Leber?*	8–14h	0,15	25–30%	VIIIa Kofaktor im Tenasekomplex
Faktor IX	Hämophilie B	X-chromosomal rezessiv	1:50000	Leber (Vit.-K-abhängig	18–30h	K-4	20–25%	IXa Enzym im Tenase-Komplex
Faktor-VII-Mangel	kongenitaler FVII-Mangel	autosomal rezessiv	selten 1:500000	Leber (Vit.-K-abhängig)	1,5–6h	K-0,5	5–10%	bindet an TF, aktiviert anschließend FIX und/oder FX
Faktor-V-Mangel	kogenitaler FV-Mangel	autosomal rezessiv	1:10–1:10	Leber, Endothel, Monozyten, Megakaryozyten	12–15h	4–14	10–15%	Va Kofaktor im Prothrombinase-Komplex
Faktor-X-Mangel	kongenitaler FX-Mangel	autosomal rezessiv	selten	Leber (Vit.-K-abhängig)	20–42h	10	10–20%	Xa Teil des Prothrombinasekomplexes
Faktor-XI-Mangel	kongenitaler FXI-Mangel	autosomal rezessiv	selten	Leber	60–80h	2–7	15–20%	Kontaktaktivierung
Faktor-XIII-Mangel	kongenitaler FXIII-Mangel	autosomal rezessiv	selten	Megakaryozyten	100–120h	10–20	2–3%	XIIIa führt zu Fibrinvernetzung
Fibrinogen	Afibrinogenämie Hypofibrinogenämie Dysfibrinogenämie	autosomal rezessiv homozygot autosomal rezessiv heterozyot autosomal rezessiv	selten	Leber	96–120h	2–3g/l	20–30%	– Fibrinvorstufe – Thrombozytenbindung
Prothrombin	Hypoprothrombinämie	autosomal rezessiv	selten	Leber (Vit.-K-abhängig)	41–72h	10–15	20%	Protease
tissue factor (TF)	nicht bekannt			– subendothelial – membranständiger Rezeptor		Membranrezeptor		bindet VIIa

PLUS

4.57 Gerinnungsfaktoren

Die meisten Gerinnungsfaktoren werden im retikulohistiozytären System (RES) der Leber gebildet. Fehlt Vitamin K, so können die Gerinnungsfaktoren FII, FVII, FIX und FX nicht aktiviert werden und bleiben funktionslos (proteins induced by vitamin K absence, PIVKA).
Jeder Faktor hat seine spezifische Halbwertszeit, die bei erhöhtem Verbrauch Schwankungen unterliegt. Faktor VII kursiert beispielsweise 5 Stunden, Fibrinogen und Faktor XIII 4 Tage, ehe sie, wie die meisten anderen Gerinnungsfaktoren auch, im RES der Leber inaktiviert oder abgebaut werden.
Bei einer Verbrauchskoagulopathie (DIC) vermindern sich am schnellsten
- Faktor V
- Faktor VIII
- Faktor XIII
- Fibrinogen

Faktor VIII (antihämophiles Globulin A, AHG A) ist ein β-Globulin, das durch Thrombin aktiviert und zur Bildung des Prothrombinasekomplexes (Prothrombinumwandlungsfaktor) beiträgt. Faktor VIII ist relativ empfindlich gegenüber Temperaturschwankungen und kann nicht über einen längeren Zeitraum gelagert werden.
Faktor IX (antihämophiles Globulin B, AHG B) ist ein α-Globulin, das im Serum inaktiv vorliegt, aber nur in der Vitamin-K-aktivierten Form (IXa) nachweisbar ist. Wie die übrigen Serumgerinnungsfaktoren auch liegt Faktor IX im Überschuß vor, so daß ein Mangel erst dann zu einer Blutungsneigung führt, wenn das Defizit mehr als 50 % beträgt. Faktor IX ist lagerungsstabil.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Hauptmerkmal der plasmatischen Gerinnungsdefekte ist die hämorrhagische Diathese, die als spontane Blutung oder als ungewöhnlich starke oder anhaltende Blutung nach einem Trauma auftritt, beispielsweise nach Operationen. Während bei thrombozytär oder vaskulär bedingten Gerinnungsstörungen bevorzugt punktförmige Blutungen in Form von Petechien oder Purpura auftreten, beobachtet man bei Störungen der plasmatischen Gerinnung eher großflächige Hautblutungen mit scharfen Rändern (Hämatome) und Einblutungen in die Gelenke (Hämarthros).

Diagnostisches Vorgehen

Am Anfang der Diagnostik stehen eine ausführliche spezifische Anamnese, die Bestimmung von Blutungszeit, Quick, PTT, TZ und die Zählung der Thrombozyten. Erst bei begründetem Verdacht soll die Thrombozytenfunktion untersucht werden (s. Abb. 4.44).

Anamnese

Ohne traumatische Provokation bleiben hämorrhagische Diathesen klinisch oft symptomlos. Daher muß die Anamnese gründlich sein und folgende Punkte klären
- handelt es sich um Nachblutungen?
  Zahnextraktion, Schnittverletzung, Wundheilungsstörung, stumpfes Trauma, postoperativ, Wiederauftreten einer Nachblutung
- kommt es nach Injektionen zu Hämatomen?
- sind die Menstruationsblutungen verstärkt?
- welche Medikamente werden eingenommen?
  nichtsteroidale Antiphlogistika, Analgetika, ASS, orale Antikoagulanzien
- wann wurden erstmals Blutungen beobachtet?
  Blutungsneigung bereits während der Kindheit, Nabelschnurblutungen, ausgeprägtes Kephalhämatom

Wichtig ist die Familienanamnese, um herauszufinden, ob
- Blutungen bei anderen Familienangehörigen bekannt sind
- Blutungen nur bei männlichen Angehörigen auftreten
- in früheren Generationen eine Blutungsneigung bekannt war

Klinische Untersuchung und Befunde

Bei der klinischen Untersuchung ist neben der Palpabilität von Leber und Milz auf den Blutungstyp (Petechien, groß- oder kleinflächige, scharf oder unscharf begrenzte Hämatome) sowie auf die Lokalisation der Blutung (Schleimhäute, Epistaxis, Blutungen in Muskulatur oder Gelenke) zu achten; Gelenkdeformationen oder eingeschränkte Beweglichkeit weisen möglicherweise auf ein Hämarthros hin.

Laboruntersuchung

Die kritische Konzentration, unterhalb der eine Blutung auftritt, ist für jeden Faktor verschieden. Bei pathologischer Blutungszeit wird nach der Thrombozytenfunktion (Thrombozytenaggregationsuntersuchung) bei Bedarf auch die Konzentration und bei Verdacht auf Vorliegen defekter Faktoren beides geprüft.
Mit dem Koagulometer wird die Dauer bis zur Gerinnselbildung bestimmt, chromogene Peptidsubstrate messen indirekt die enzymatische Aktivität, mit Hilfe immunchemischer Methoden lassen sich die Konzentrationen der einzelnen Faktoren bestimmen (radiale Immundiffusion nach Mancini, Laser-Nephelometrie, Elektroimmunelektrophorese nach Laurell, Radioimmuassay, ELISA).

Differentialdiagnose (s. DD 4.6)

Therapie

Die Akut- und Langzeittherapie der Koagulopathien besteht in der Substitution der entsprechenden Faktoren (s. Tab. 4.63). Dosierung und Dauer der Substitution richten sich nach der Schwere der Blutung. Die Zeitspanne zwischen Blutung und Behandlung sollte möglichst kurz sein. Eine so rasche Therapie ist meist nur zu Hause möglich, weshalb die Patienten, oder bei Kindern die Eltern, entsprechend angeleitet bzw. ausgebildet werden müssen (sachgerechte Aufbewahrung der Konzentrate, Injektion mit „Butterfly").
Bei der Substitution sind die Halbwertszeiten von FVIII (5–8 h) und FIX (12–20 h) zu berücksichtigen.

Komplikationen

Unerwünschte Wirkungen der Substitutionstherapie sind
- unspezifische Allgemeinerscheinungen wie Kopfschmerzen oder Schwindel
- Übertragung viraler Infektionen (Hepatits, HIV)
- allergische oder entzündliche Reaktionen
- Antikörperbildung gegen die substituierten Faktoren (s. Plus 4.58)
- Thrombosen bei Gabe von aktiviertem FIX ohne ausreichenden Heparinzusatz
- Volumenüberlastung

Plasmatische Gerinnungsstörungen – Diagnostik

Basisdiagnostik: Quick ≥ 70 %, PTT ≤ 41 sec, TZ ≤ 21 sec, Thrombozyten 150 000 – 400 000/µl, Blutungszeit ≤ 8 min

PTT verlängert

mögliche Ursachen
- Sonderformen des vWJ-Syndroms
- Hämophilie A
- Hämophilie B
- FXI-Mangel
- FXII-Mangel
- Mangel eines Faktors des Kallikrein-Kinin-Systems
- Antikoagulantien bei L.E.
- sehr selten AK gegen einzelne Gerinnungsfaktoren (meist gegen FVIII)
- Aprotinintherapie (Kallikreininhibitor)
- hoher Hämatokrit
- zu wenig Blut bei vorgegebener Zitratmenge!

weiterführende Diagnostik
- Medikamentenanamnese (Heparin)
- Ristocetin-Kofaktor
- Einzelfaktorenbestimmung VIII, dann IX, XI (und XII → keine Blutung)

Quick erniedrigt

mögliche Ursachen
- FVII-Mangel (angeboren/erworben)
- erworbene Synthesestörung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (mit/ohne Hyperkoagulabilität)

weiterführende Diagnostik
- Medikamentenanamnese (Marcumar)
- Leberfunktion
- Infektdiagnostik

Quick erniedrigt
PTT verlängert

mögliche Ursachen
- kongenitaler FII, FV- oder FX-Mangel
- erworbener FV-Mangel
- erworbener FX (Amyloidose)-Mangel
- erworbene Prothrombinkomplexsynthesestörung
- FV-Inhibitoren
- Antikoagulantien bei L. E.

weiterführende Diagnostik
- Einzelfaktorenbestimmung (II, V, VII, IX, X)
- Fibrinogen
- Fibrinogenspaltprodukte

Quick erniedrigt
PTT verlängert
TZ erniedrigt

mögliche Ursachen
- Afibrinogenämie
- Hypofibrinogenämie
- Dysfibrinogenämie
- Heparin > 1 E/ml
- Hyperfibrinolyse
- Protaminchloridüberdosierung

weiterführende Diagnostik
- Medikamentenanamnese (Heparin, Marcumar)
- Fibrinogen
- Fibrinogen- bzw. Fibrinspaltprodukte

PTT verlängert
Blutungszeit verlängert

mögliche Ursachen
- vWJ-Syndrom
- FXI-Mangel

weiterführende Diagnostik
- vWF, FVIII-Aktivität
- Ristocetin-Kofaktor
- Thrombozytenaggregation

Thrombozyten vermindert
Blutungszeit verlängert

mögliche Ursachen
- vWJ-Syndrom II B
- Thrombozytopenie unterschiedlicher Genese
- Verbrauchskoagulopathie

Blutungszeit verlängert

mögliche Ursachen
- vWJ-Syndrom mit FVIII-Aktivität, vWF normal
- Thrombozytenfunktionsstörungen z. B. erworbene Thrombasthenie Glanzmann u.a.

weiterführende Diagnostik
- Anamnese
- FVIII-Aktivität, vWF
- Ristocetin-Kofaktor
- Thrombozytenfunktionsteste

Quick, PTT, TZ, Thrombozyten, Blutungszeit normal

mögliche Ursachen
- Blutungen in der Anamnese
- V. a. Koagulopathie
- angeborener/erworbener FXIII-Mangel
- milde angeborene Koagulopathie
- Protein Z-Mangel
- angeborener/erworbener α2-Antiplasminmangel
- milde Plättchenfunktionsstörung
- latente Verbrauchskoagulopathie
- latente Fibrinolyse

weiterführende Diagnostik
- FXIII
- α2-Antiplasmin
- Protein Z
- Fibrinogen
- Thrombozytenfunktionsteste
- Wiederholung der Blutentnahme

Abb. 4.44 Plasmatische Gerinnungsstörungen–Diagnostik

DD 4.6 Differentialdiagnose erhöhte Blutungsneigung/Spontanblutungen

Mögliche Ursache	Basisdiagnostik	Befund/Hinweise
Koagulopathien – erworbene Koagulopathien Vitamin-K-Mangel (FII, FVII, FIX, FX) Störungen infolge Leber- oder Nierenschädigung, maligne Erkrankungen – Verbrauchskoagulopathie – Immunkoagulopathie Hemmkörperhämophilie Auto-Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren bei immunologischen Erkrankungen – Hyperfibrinolyse kongenitaler α_2-Antiplasmin-Mangel reaktive Hyperfibrinolyse bei Verbrauchskoagulopathie	– Quick – PTT – Fibrinogen	– Hämatome – Hämarthros – Hämaturie – Blutungen in Körperhöhlen (Trauma, Zahnextraktion), verzögerter Beginn oft bis zu Tagen anhaltend, schwer durch lokale Maßnahmen zu stillen – normal abheilende oberflächliche Verletzungen
Thrombozytopenien	– Thrombozyten	– Haut- und Schleimhautpetechien
Thrombozytopathien	– Thrombozytenaggregation	– kleine multiple Hämatome – Purpura cerebri
Vaskuläre Diathesen	– Blutungszeit	– gastrointestinale Blutungen – Blutungen aus tiefen Verletzungen beginnen sofort und lassen sich durch lokale Maßnahmen stillen – oberflächliche Verletzungen bluten oft verstärkt und lange

Tab. 4.63 **Therapie der Hämophilie A und B – Auswahl virusinaktivierter Faktorenkonzentrate**

Faktor-VIII-Konzentrate
- Faktor VIII S-TIM 3 Konzentrat (Immuno-Baxter)
- Haemate HS (Centeon)
- Beriate HS (Centeon)
- Faktor VIII-HT (Hyland)
- Koate HS, Tropon (Tropon-Cutter)
- Profilate HS (α)
- Factorate HT (Armour)

Faktor-IX-Konzentrate
- Faktor IX S-TIM 4 (Immuno-Baxter)
- Faktor IX HS (Centeon)
- PPSB Tropon (Tropon-Cutter)
- Alphanine HS (Alpha)
- FEIBA-TIM 4 (Immuno-Baxter)

Bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer sog. Hemmkörperhämophilie, einer IgG-Antikörperbildung gegen die substituierten Gerinnungsfaktoren, wobei die Aktivität der betroffenen Faktoren irreversibel gehemmt wird (s. Plus 4.58). Diese Komplikation ist bei der Behandlung der Hämophilie A. vor allem bei der schweren Form, häufiger als bei Hämophilie B; Hemmkörper gegen FIX sind sehr selten. Patienten mit Hemmkörperhämophilie sollten nur in einem erfahrenen Hämophiliezentrum behandelt werden. Grundzüge der Therapie siehe Plus 4.59.

Verlauf und Prognose

Verlauf und Prognose von Koagulopathien bestimmen heute überwiegend die durch die Faktorenkonzentrate übertragenen viralen Infektionen. Von 4121 Hämophilen in Deutschland (Stand 31.12.94) sind im Zeitraum von 1/1981 bis 12/1994 589 Patienten verstorben, 452 davon an AIDS (Angaben 25. Hämophilie-Symposium Hamburg 1994). Das frühere Schicksal des „jugendlichen Krüppels“ (hämophile Arthropathie) kann heute durch frühe und konsequente Substitutionstherapie vermieden werden.

PLUS

4.58 Hemmkörperhämophilie bei Substitutionstherapie

Die Inzidenz der Hemmkörperhämophilie liegt unabhängig vom Schweregrad der Störung bei 18–28% der substituierten Patienten. Die meisten Hemmkörper treten durchschnittlich nach etwa 2 Wochen auf.
Verdächtig sind anhaltende Blutungen und ein fehlenden Anstieg von FVIII:C trotz rechnerisch ausreichender Substitution. Als Suchtest eignet sich der Plasmaaustauschversuch, bei dem Patientenplasma mit normalem Plasma im Verhältnis 1 : 1 gemischt und 1 Stunde später die PTT bestimmt wird. Quantitativ kann die Höhe des Hemmkörpertiters mit der Bethesda-Methode bestimmt werden.

4.59 Therapie der Hemmkörperhämophilie

(Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland, nach W. Schramm et al., Hämostaseologie 14, 1994)
Der Hemmkörpertiter (Hk-Titer) wird in Bethesda-Einheit (BE) angegeben. Eine BE ist als diejenige Inhibitoraktivität definiert, die 50% des vorhandenen Faktors VIII nach 2 h Inkubation bei 37 °C inaktiviert.
- Low responder

höchster registrierter Hk-Titer ≤ 5 BE
- High responder

höchster registrierter Hk-Titer > 5 BE

Behandlung akuter Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hemmkörperhämophilie A

Low responder
- FVIII hochdosiert bis zum Erreichen hämostatisch wirksamer FVIII-Spiegel
- aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat, z. B. FEIBA, Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
- Initialdosis 20–100 E/kgKG
- Erhaltungsdosis bis zu 2 x 100 E/kgKG/d

High responder
- Verbrauchskoagulopathie aktivierte PPSB-Konzentrate (z. B. FEIBA)
- Initialdosis 20–100 E/kgKG
- Erhaltungsdosis bis zu 2 x 100 E/kgKG/d

bei fehlender Wirksamkeit und fehlender Kreuzreaktion
- porcines FVIII-Konzentrat 50–100 E/kgKG 2 x/d

in Notfällen oder bei Versagen der Substitution ggf. Plasmapherese oder Immunabsorptionspherese

Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz (ITT) bei Hemmkörperhämophilie A

Kinder
Low responder (auch ohne klinische Symptomatik)
- 3 x/Woche 50–100 E/kgKG FVIII-Konzentrat bis zur normalen Aktivität und Halbwertszeit
- Hemmkörperkontrolle 1–2 x/Woche
- anschließend Dauerbehandlung

High responder
- FVIII-Konzentrat 100–200 E/kgKG 2 x/d bis zur normalen Recovery und Halbwertszeit
- anschließend Dauerbehandlung

Erwachsene
Low responder
- keine Eliminationstherapie
- bei Dauerbehandlung 50 E/kgKG 3 x/Woche

High responder
- FVIII-Konzentrat 100–150 E/kgKG 2 x/d bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit
- anschließend Dauerbehandlung

Hinweis
Zur Reduktion der Blutungsneigung während der Hemmkörperelimination bei High respondern (Kinder und Erwachsene) ist die Kombination mit aktiviertem Prothrombinkomplexkonzentrat (FEIBA) 50 E/kgKG 2 x/d möglich.

cave
Bei Dosierungen > 200 E/kgKG besteht die Gefahr einer Verbrauchskoagulopathie (DIC)!

Kriterien zur Beendigung der ITT
- bleibt die 12-Stunden-Recovery im Abstand von 6–8 Wochen normal, langsame Reduzierung der Dosis um etwa 10% der Ausgangsdosis
- bleibt die 12-Stunden-Recovery in Abständen von 2–4 Wochen unverändert normal, weiterhin Dosisreduktion um etwa 10%
- nach Unterschreiten der Ausgangsdosierung unter 50% Übergang zu Substitution 1 x/d

von-Willebrand-Jürgens-Syndrom

Auf einen Blick

englisch: v. Willebrand's disease
Abkürzung: vWJ

Das vWJ-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbbare Blutungskrankheit, die auf Defekten des Faktor-VIII-Molekülkomplexes beruht. Das Krankheitsbild ist uneinheitlich und davon abhängig, ob der Faktor-VIII-Komplex vollständig fehlt oder vermindert oder qualitativ defekt ist (s. Tab. 4.64). Die dadurch ausgelöste (vorgetäuschte) Thrombozytenfunktionsstörung (evt. sekundäre Verminderung von Faktor VIII) führt zu verlängerter Blutungszeit bei normaler Thrombozytenzahl.

Tab. 4.64 **von-Willibrand-Jürgens-Syndrom – Klassifikation**

	Typ 1	Typ 2 A	Typ 2 B	Typ 3
Defekt	quantitativ	qualitativ		quantitativ
Häufigkeit	ca. 80%	Typ 2 insgesamt ca. 17%		ca. 3%
Erbgang	dominant	dominant oder rezessiv		autosomal rezessiv
vWF-Ag	erniedrigt	normal bis erniedrigt	normal bis erniedrigt	keine
Ristocetin-Kofaktor	erniedrigt	erniedrigt	normal bis erniedrigt	keine
FVIII-C	normal bis erniedrigt	normal bis erniedrigt	normal bis erniedrigt	stark erniedrigt
Plättchenaggregation	normal bis erniedrigt	stark erniedrigt bis keine	erhöht	keine
Multimere (MM)	normale Struktur	große und intermediäre MM fehlen	große MM fehlen	MM nicht vorhanden

Typ 2 M
verminderte plättchenabhängige vWF-Funktion trotz relativ normaler Multimer-Verteilung, teilweise vWF-Mutationen im Bereich der Bindungsstelle für Plättchen GP Ib
Typ 2 N
defekte vWF-Bindung an FVIII, dadurch erheblich verminderter FVIII-Spiegel
Wichtig bezüglich der DD zur Hämophilie A: hochgereinigte FVIII-Konzentrate sind nicht wirksam, sondern nur solche, die ausreichend vWF-Beimischung enthalten.

Grundlagen

Epidemiologie

Das vWJ-Syndrom ist der häufigste kongenitale plasmatische Gerinnungsdefekt mit einer Inzidenz von 1 : 150. Prävalenz Typ 1 ca. 1 : 100 der Normalbevölkerung, Prävalenz Typ 3 ca. 1 : 100000. Der Erbgang ist bei Typ 1 und Typ 2 autosomal dominant, bei Typ 3 rezessiv. Frauen sind ebenso häufig betroffen wie Männer.

Physiologie

Der vWF setzt sich aus Multimeren unterschiedlicher Größe und Funktion zusammen (MG $0{,}44 \times 10^6$ – 15×10^6). Der niedrigmolekulare Anteil ist für die prokoagulatorische Aktivität (Faktor VIII:C) verantwortlich, der hochmolekulare Anteil (vWF oder Ristocetin-Kofaktor) für die Adhäsion der Thrombozyten am freiliegenden Subendothel. Dabei vermittelt vWF die Plättchenaggregation über die Anhaftung an die Plättchenmembranrezeptoren GP Ib und GP IIb/IIIa. Im peripheren Blut übernimmt vWF eine Transportfunktion, indem es mit FVIII einen nicht kovalent gebundenen Komplex bildet, der FVIII vor einem vorzeitigen proteolytischen Abbau schützt (s. Abb. 4.45).

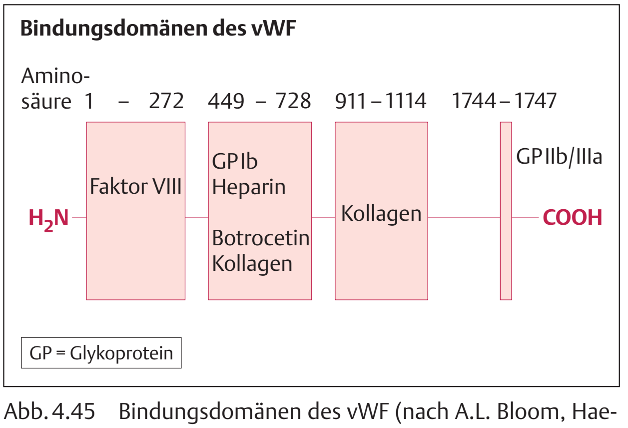


Abb. 4.45 Bindungsdomänen des vWF (nach A.L. Bloom, Haemostasis and Thrombosis, Churchill Livingstone, 1994)

Pathophysiologie

vWF-Mangel oder abnorme vWF-Multimere bedingen eine Störung der Plättchenaggregation und eine entsprechend verlängerte Blutungszeit, die das klinische Bild einer Thrombozytenfunktionsstörung mit petechialen Blutungen vortäuscht. Verstärkt wird die Blutungsneigung eventuell durch eine sekundäre Verminderung von Faktor VIII, der ohne vWF der Proteolyse im Serum schutzlos ausgeliefert ist.

- bei Typ 1 ist die vWF-Konzentration auf 10–40% vermindert
- bei Typ 2 ist die vWF-Konzentration leicht vermindert, außerdem werden abnorme vWF-Oligomere gebildet
- bei Typ 3 ist die Blutungsneigung am stärksten ausgeprägt, da die vWF-Konzentration fast Null ist

Der vWF ist außerdem ein Akut-Phase-Protein, das bei Streß, Entzündungen, postoperativ, Lebererkrankungen, venösen und arteriellen Gefäßerkrankungen, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder Malignomen erhöht sein kann.

Klinisches Bild und Diagnostik

Nur wenige Patienten, bei denen nach den Laborergebnissen ein vWJ-Syndrom vorliegt, sind auch klinisch auffällig; nur ein geringer Teil davon zeigt eine erhöhte Blutungsneigung. Bisher ist unklar, warum das Ausmaß der Blutungen im wesentlichen mit der Verlängerung der Blutungszeit und der Verminderung von Faktor VIII:C und nicht eindeutig mit dem Ausmaß der vWF-Störung korreliert.

Symptomatik

Im Vordergrund stehen Haut- und Schleimhautblutungen sowie post- bzw. intraoperative Blutungen (Tonsillektomie!), bei Frauen mit bis zu 75% Meno- und Metrorrhagien.

- Blutungen nach Zahnextraktionen 65%
- Epistaxis 65%
- Ekchymosen nach Bagatelltraumen 60%
- Gingivalblutungen 35%
- Petechien 17%
- gastrointestinale Blutungen (Melaena) 15%

- Hämarthros 8%
- Hämaturie 7%
- intrakranielle Blutungen 1%

Charakteristisch bei Patienten mit vWJ-Syndrom Typ 3 ist die Kombination von hämophiler (bedingt durch die Verminderung von FVIII:C) und petechialer (bedingt durch den Mangel an vWF) Blutungsneigung. Im Vordergrund stehen Haut- und Schleimhautblutungen sowie post- bzw. intraoperative Blutungen. Diese Patienten sind durch Nachblutungen nach Tonsillektomie gefährdet.
Bei Typ 1- und Typ 2-Patientinnen nimmt die Blutungsneigung unter Antikontion und während der Schwangerschaft deutlich ab; die vWF-Konzentration erreicht zum Geburtstermin häufig Normalwerte.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose des vWJ-Syndroms kann wegen der zahlreichen Varianten und des uneinheitlichen Krankheitsbilds oft schwierig sein. Beim „klassischen" vWJ-Syndrom ist die Blutungszeit deutlich verlängert, FVIII und vWF sind deutlich vermindert. Eine Untersuchung der Familienangehörigen kann hilfreich sein; es ist jedoch bekannt, daß die Untersuchungsergebnisse sowohl innerhalb der Familie als auch beim jeweiligen Patienten im Laufe der Zeit erheblich variieren.
Bestimmt werden
- Blutungszeit
- Faktor VIII
- Ristocetin-assoziierte Thrombozytenaggregation (semiquantitative Methode)

Eine Subtypisierung kann nur durch Analyse der Multimere (Westernblot) in Speziallabors vorgenommen werden.

Therapie

Die Substitution mit Plasmakonzentraten ist, abhängig vom Typ der Störung, die Therapie der Wahl (s. Tab. 4.65). Die Gabe von 1 E/kgKG führt zu einem vWF- Anstieg im Plasma um 1–2%.
Beim Typ 2 N-Syndrom (s. Tab. 4.65) ist darauf zu achten, daß nur Konzentrate verwendet werden, die eine ausreichende vWF-Beimischung enthalten.
Daneben hat Desmopressin, DDAVP, ein Vasopressinanalogon, das eine subendotheliale Faktor-VIII-Freisetzung bewirkt, die Substutionstherapie zum Teil ersetzt. DDAVP sollte allein nur gegeben werden, wenn sowohl die Blutungsneigung (Anamnese!) als auch das Blutungsrisiko gering sind.

Tab. 4.65 **vWJ-Syndrom–Therapie**

Typ 1
– DDAVP, Konzentrate

Typ 2 A
– vWF-haltige Konzentrate
– DDAVP nur eingeschränkt

Typ 2 B
– vWF-haltige Konzentrate
– **Cave!**
– DDAVP kann zu Thrombozytopenie führen!

Typ 3
– vWF-haltige Konzentrate

Hämophilie A und B

Auf einen Blick

Synomym: Bluterkrankheit
englisch: hemophilia

Die Hämophilie ist die häufigste X-chromosomale-rezessiv vererbbare Gerinnungsstörung. Unterschieden werden Hämophilie A mit einem Faktor-VIII-Mangel (klassische H.) und Hämophilie B mit einem Faktor-IX-Mangel (Christmas-Faktor). Schweregrad der Erkrankung und Blutungsneigung korrelieren eng mit dem Ausmaß der Aktivitätsverminderung von FVIII:C bzw. FIX (s. Tab. 4.66).

Tab. 4.66 **Schweregrade der Hämophilie**

schwere Hämophilie	FVIII/IX	unter 2%
mittelschwere Hämophilie	FVIII/IX	2–5%
leichte Hämophilie	FVIII/IX	5–15%
Subhämophilie	FVIII/IX	15–60%

neu festgelegt von Barthels, Schramm: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Deutscher Ärzte-Verlag, 1995

Grundlagen

Epidemiologie

In Deutschland liegt die Inzidenz der Hämophilie bei ca. 1 : 10000, das Verhältnis von Hämophilie A zu Hämophilie B beträgt etwa 5 : 1.

Ätiologie und Vererbung

Die Vererbung beider Erkrankungen erfolgt X-chromosomal rezessiv, so daß fast ausschließlich Männer davon betroffen sind. Echte Bluterinnen, also Mädchen aus einer Verbindung zwischen Blutern und Konduktorinnen (heterozygote Überträgerinnen einer Krankheitsanlage von der vorausgehenden Generation auf die nächstfolgende, ohne dabei selbst zu erkranken) sind sehr selten. In ca. 30–40% der Fälle läßt sich eine Vererbung nicht zurückverfolgen.
Ursache des Gerinnungsdefekts sind fehlende oder strukturell und funktionell abnorme Gerinnungsproteine. Bei etwa 10% der Hämophilie-A-Patienten läßt sich ein Faktor-VIII-Antigen nachweisen. 30–50% der Patienten mit Hämophilie B haben ein Faktor-IX-Antigen, das höher als die Aktivität ist.

Physiologie und Pathophysiologie

Faktor VIII kann durch Thrombin (und FXa) aktiviert werden. Dadurch verläßt der aktivierte Faktor die Bindung an den vWF und stößt die Komplexbildung der Prothrombinase (Tenase-Komplex) an: Er bindet in seiner aktivierten Form den Faktor IXa, der durch den Tissue-factor-FVIIa-Komplex aktiviert wurde. Der neu entstandene FIXa-FVIIIa-Komplex (Tenase-Komplex) kann Ca^{2+}-abhängig den an negative Oberflächen gebundenen FX aktivieren. Ohne den Faktor VIII entfällt also die Aktivierung des Faktors X.
Die Erstmanifestation der Hämophilie erfolgt um so früher, je ausgeprägter der Mangel bzw. die Funktionsstörung ist. Nabelschnurblutungen treten nicht auf, und selbst bei schwerer Hämophilie sind Blutungen in der Perinatalperiode selten. Mit zunehmendem Alter nimmt die Blutungsneigung ab, bleibt aber lebenslang bestehen. Mehr als 50% aller Hämophiliepatienten leiden an der schweren Form. Sowohl der Schweregrad der Hämophilie als auch die Verminderung der FVIII-/FIX-Spiegel bleiben bei dem betreffenden Patienten wie auch innerhalb einer Familie konstant.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die klinische Symptomatik bei Hämophilie A und B ist identisch. Zu den typischen ausgedehnten Blutungen kommt es nur bei der schweren Form der Erkrankung, seltener bei der mittelschweren. Milde Formen werden oft erst im Erwachsenenalter erkannt, entweder als „nicht-normale" Nachblutungen nach operativen Eingriffen oder Verletzungen oder zufällig bei Blutwertkontrollen.

Symptomatik

Hämophiliepatienten weisen ein sehr typisches Blutungsmuster auf, vor allem spontane Blutungen in große Gelenke und in die Muskulatur; häufig sind Blutungen in den Harnwegen.

Gelenkblutungen

Gelenkblutungen treten etwa ab dem 4. Lebensjahr auf, rezidivieren häufig, oft innerhalb von Wochen oder Monaten (Serienblutungen), und führen unbehandelt zu schweren degenerativen Veränderungen und zur Zerstörung des betroffenen Gelenks (Hämarthrose, s. Plus 4.60). In absteigender Häufigkeit sind Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenk betroffen.
Erste und wichtigste Zeichen sind Schmerzen und Flexionsstellung des betroffenen Gelenks. Die Blutung kann auf den Gelenkraum beschränkt sein, aber auch das periartikuläre Gewebe einbeziehen. Differentialdiagnostisch muß an eine bakterielle Arthritis gedacht werden.

Weichteilblutungen

Subkutane Hämatome sind meist großflächig mit scharfen Rändern, während subfasziale und intramuskuläre Blutungen, vor allem im Bereich der Extremitäten, Gefäße oder Nerven durch Kompression schädigen können. Rechtsseitige Psoasblutungen können eine Appendizitis vortäuschen. Subperiostale Blutungen mit Drucknekrose der Knochenstruktur und Ausbildung eines hämophilen Pseudotumors sind seit Einführung der Substitutionstherapie selten geworden.

PLUS

4.60 Hämarthrose, „Blutergelenk"

Die Gelenkeinblutung führt im Gelenkraum zu einer reaktiven Entzündung der Synovialhaut (Synovialitis). Somit schädigen rezidivierende Blutungen über eine chronische Entzündung den Gelenkknorpel. Es bilden sich subchondrale Blutungszysten, und in fortgeschrittenen Stadien führt fibröse oder knöcherne Ankylosierung mit Bewegungseinschränkung und nachfolgender Inaktivitätsatrophie der Muskulatur zur Gelenkzerstörung mit Fehlstellungen und Kontrakturen.
Typische radiologische Merkmale der chronischen hämophilen Arthropathie sind
- osteopenisch veränderte Knochen mit strähniger Auflokerung gelenknaher Knochenstrukturen
- entrundete und unregelmäßig berandete sklerosierte Gelenkflächen, die häufig in Fehlstellung zueinander stehen
- verschmälerter Gelenkspalt
- sogenannte Geröllzysten

Organblutungen

Gastrointestinale Blutungen werden mit einer Häufigkeit von bis zu 25% angegeben, Blutungen in den Harnwegen zeigen oft eine tagelang andauernde Hämaturie, Blutgerinnsel können Koliken auslösen.

cave
keine Antifibrinolytika!

Komplikationen

Vital gefährdet sind Hämophiliepatienten durch
- intrakranielle Blutungen, meist traumatisch, die auch noch nach Tagen oder Wochen auftreten können (0,6–13,8%); Prodromi können oft Fieberperioden, Leukozytose und erhöhte BSG sein
- Blutungen im Bereich der oberen Atemwege, die zu einer Atemwegsobstruktion führen können

Diagnostisches Vorgehen

- charakteristische Symptomatologie
- Familienamnese und
- Labordiagnostik

sichern die Diagnose. Bei männlichen Neugeborenen mit entsprechenden genetischen Voraussetzungen (Mutter echte oder mögliche Konduktorin) sollte die Gerinnungsanalyse bereits aus dem Nabelschnurblut vorgenommen werden.

Laboruntersuchungen

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit aPTT ist je nach Schweregrad der Erkrankung deutlich über 30–40 s verlängert, bei schwerer Hämophilie 80–110 s. Eine verlängerte aPTT ist die Indikation zur Bestimmung der Einzelfaktoren. Quick-Wert, Thrombinzeit und Blutungszeit sind normal, ebenso vWF und Ristocetin-Kofaktor.

Familienanamnese

Sichere Konduktorinnen sind
- Töchter von Hämophilen
- Mütter zweier hämophiler Söhne
- Mütter mit einem hämophilen Sohn und bekannter familiärer Hämophilie

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Potentielle Überträgerinnen sind
- Töchter und Enkeltöchter von Überträgerinnen
- Mütter eines hämophilen Sohnes bei sporadischer Hämophilie

Konduktorinnen haben, bei einer weiten Streuung, im Durchschnitt eine FVIII- bzw. FIX-Aktivität zwischen 25% und 75% der Norm.

Therapie

Die Therapie besteht in der Substitution mit Faktor-VIII-und Faktor-IX-Konzentraten (s. Tab. 4.63) und richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. (s. Tab. 4.67). Zur Therapie der Hemmkörperhämophilie siehe Plus 4.59.

Allgemeine Maßnahmen
- Blutungsprophylaxe durch Meiden blutungsfördernder Medikamente
- sorgfältige lokale Blutstillung (suffiziente Nähte, kontrollierte Druckverbände, Fibrinkleber, Antifibrinolytika)
- orthopädische, neurologische und krankengymnastische Betreuung

Tab. 4.67 **Hämophilie – Akut- und Dauerbehandlung**

Akuttherapie	**Initialdosis (E/kgKG)**
lebensbedrohliche Blutung	50–70
Gelenkblutungen	20–40
Weichteilblutungen	
– bedrohliche bzw. ausgedehnte Blutungen (z. B. Hirnblutungen, Zungenbiß, Karpaltunnelsyndrom, retroperitoneale Blutungen, Oberschenkel-, Waden-, Muskelblutungen)	40–60
– kleinere Haut und Muskelblutungen	15–30
Schleimhautblutungen, Urogenitalblutungen	
– gastrointestinal, Mundhöhle	30–60
– Epistaxis	20–40
– Hämaturie	20–40
Operationen	
– ausgedehnte Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr, einschließlich Tonsillektomie	50–80
– Operationen mit kleinen Wundflächen wie Zahnextraktionen oder Herniotomie	25–40
Dauertherapie	**Dosierung**
– Kinder nach Auftreten der ersten Gelenkblutung, vorzugsweise 12 Monate, voraussichtlich bis Ende der Wachstumsphase – Rezidivblutungen mit der Gefahr irreversibler Gelenkschäden, insbesondere infolge chronischer Synovitis der großen Gelenke, bis Rezidivfreiheit – besondere körperliche und psychische Belastung – Rehabilitationsmaßnahmen	– 20–30 E/kg KG – mindestens 3x/ Woche bis zu mehrwöchiger Rezidivfreiheit bzw. bis Wegfall der auslösenden Indikation

* nach den Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland, 1995

SERVICE Kongenitale plasmatische Gerinnungsdefekte und Gerinnungsdefekte durch erworbene Hemmkörper

Keywords

coagulopathies, hemophilia, v. Willebrand's disease

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Barthels M, Poliwoda H: Gerinnungsanalysen, Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-518306-8

Jaenecke J: Antikoagulanzientherapie und Fibrinolysetherapie. 5. neubearb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-471305-5

4.19 Übergerinnbarkeit und thrombophile Diathesen

Olaf Anders und Mathias Freund

Auf einen Blick

Synonym: Hyperkoagulabilität, präthrombotischer Zustand, Thrombophilie
englisch: hypercoagulability, prethrombotic state, thrombophilia, deep venous thrombosis

Unter Übergerinnbarkeit versteht man den Zustand einer labordiagnostisch nachweisbaren Gerinnungsaktivierung mit oder ohne Thrombose. Die Übergerinnbarkeit ist häufig erworben und nur selten hereditär. Sie beruht auf einer Regulationsstörung der Hämostase, an der humorale Faktoren, Thrombozyten, Leukozyten und Endothelzellen der Gefäßwand beteiligt sind.
Als Thrombophilie wird ein erhöhtes Thromboserisiko bezeichnet, das auf einer Hyperkoagulabilität beruht. Bereits die geringe Exposition von thromobosefördernden Faktoren kann bei bestehender Prädisposition eine Thrombose verursachen.
Thrombophilie bezeichnet allgemein die Thromboseneigung im venösen System. Arterielle Thrombosen, besonders der Herzkranz- und Hirngefäße, treten nur bei bestimmten Formen der Thrombophilie auf.
Als Thrombose wird die Bildung eines intravasalen Blutgerinnsels bezeichnet, als Thromboembolie der akute Verschluß eines Gefäßes durch einen an anderer Stelle des Gefäßsystems entstandenen abgelösten Teil oder vollständigen Thrombus.
Pathogenetisch wird zwischen arterieller und venöser Thrombose unterschieden.
Ziel der Behandlung venöser Thrombosen ist es, durch sofortige Antikoagulation Lungenembolien zu verhüten, die Wiedereröffnung der verschlossenen Strombahn durch antithrombotische Therapie herbeizuführen und damit der Ausbildung eines postthrombotischen Syndroms entgegenzuwirken. Die Therapie mit niedermolekularen Heparinen zeigt im Vergleich zum Standardheparin Vorteile und ermöglicht eine ambulante Therapie der akuten tiefen Beinvenenthrombose.

Venöse Thrombose

- jährliche Inzidenz thromboembolischer Erkrankungen ca. 1 : 1000
- angeborene Störungen der Gerinnung und oder der Fibrinolyse können allein oder kombiniert als Multigendefekt auftreten und sind häufig mit einer familiären Thromboseneigung verbunden
- in etwa 40% der Fälle lassen sich biochemisch und/oder molekularbiologisch Störungen der plasmatischen Gerinnung oder Fibrinolyse exakt charakterisieren
- die akute venöse Thrombose wird mit unfraktionierten oder fraktionierten Heparinen in einer adäquaten Hemmdosis behandelt
- initiale Thromboseprophylaxe: Heparin low dose
- langfristige Rezidivprophylaxe: orale Anitkoagulation
- die fibrinolytische Therapie ist bei massiver Lungenembolie sowie bei tiefer proximaler bei Becken- und Beinvenenthrombose indiziert

Thrombosefördernd sind

- Übergewicht
- Immobilisation
- Varikosis
- Neoplasie
- hohes Lebensalter
- ausgedehnte chirurgische oder orthopädische Eingriffe

Arterielle Thrombose

- im Vordergrund steht eine ätiologisch vielfältige Läsion (injury) des Endothels, die eine zelluläre und humorale Antwort (response) an der Arterienintima auslöst und zu atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen führt („Response to injury Hypothese“)
- Risikofaktoren (wie für die Arteriosklerose) sind Hyperlipidämie, Hypertonie, Nikotin, erhöhtes Fibrinogen, Erhöhung von Faktor VIIa, Faktor VIII/ von-Willebrand-Faktor und Hypofibrinolyse
- akute arterielle Gefäßverschlüsse werden mit Heparin bzw. nach Ausschluß von Kontraindikationen thrombolytisch behandelt
- zur sekundären langfristigen Prophylaxe werden Plättchenhemmstoffe eingesetzt
- schwerwiegende Komplikationen sind ulzerierende Plaques, Aneurysmen, Thrombosen und Embolien
- ein Myokardinfarkt manifestiert sich in etwa 90% der Fälle mit einer frischen Koronarthrombose auf einer stenosierenden atherosklerotischen Läsion

Grundlagen

Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz venöser, arterieller und intrakardialer Thrombosen beträgt 1 bis 3 : 1000 und ist vom Lebensalter abhängig. Im Kindesalter sind Thrombosen selten. Bei Erwachsenen ist die venöse Thrombose die häufigste Thromboseform bis zum 40. Lebensjahr, danach nimmt die Inzidenz des Myokardinfarkts deutlich zu. Bis zum 55. Lebens-

jahr sind Männer etwa 4 bis 5mal häufiger von einem Myokardinfarkt betroffen als Frauen, während Frauen bis zum 40. Lebensjahr 2mal häufiger als Männer eine venöse Thrombose oder einen Hirninfarkt erleiden. Die Mortalität sowohl des Myokardinfarkts als auch des Hirninfarkts sowie venöser Thromboembolien ist bis zum 40. Lebensjahr gering.

Ätiopathogenese

Die Übergerinnbarkeit ist ein bedeutsamer pathogenetischer Faktor in der Thromboseentstehung. Als humorale Ursachen der thrombophilen Gerinnungsstörung sind zu nennen: Mangel- oder Defektzustand von Inhibitoren der Gerinnung, Erhöhung des prokoagulatorischen Potentials durch Gerinnungsaktivierung (vermehrte Thrombinbildung) und vermehrte Fibrinolyse.

Physiologie der Blutgerinnung

Die physiologische Aufgabe des hämostatischen Systems besteht darin, die Unversehrtheit der Gefäßwand und bei Verletzungen die Blutstillung durch Gerinnselbildung zu gewährleisten (s. Abb. 4.46). An diesem Vorgang sind

- das Gefäßsystem
- Thrombozyten
- das plasmatische Gerinnungs- und Fibrinolysesystem

beteiligt. Nach Verletzung setzt in 2 bis 5 min eine vorläufige Blutstillung durch Bildung eines primären Plättchenthrombus ein. Dieser entsteht durch Adhäsion der Thrombozyten unter Mitwirkung des von-Willebrand-Faktors an freiliegenden Kollagenfibrillen. Die nachfolgende Aktivierung von Thrombozyten führt zur Freisetzung von Kalziumionen aus dem Zytosol und von ADP und Serotonin aus den α-Granula, wodurch die Thrombozyten eine tiefgreifende morphologische Veränderung erfahren und sich irreversibel miteinander verbinden (Aggregation). Die Verfestigung des Thrombus wird durch die plasmatische Gerinnung mit der Bildung von Fibrin erreicht und dauert bis zu 30 min. Es bildet sich ein roter Fibrinthrombus, bestehend aus Thrombozyten, Leukozyten und Erythrozyten. Zur Verhinderung einer andauernden Aktivierung der Gerinnung mit der Folge eines übermäßigen Thrombuswachstums werden überschüssige aktivierte Gerinnungsfaktoren inaktiviert.

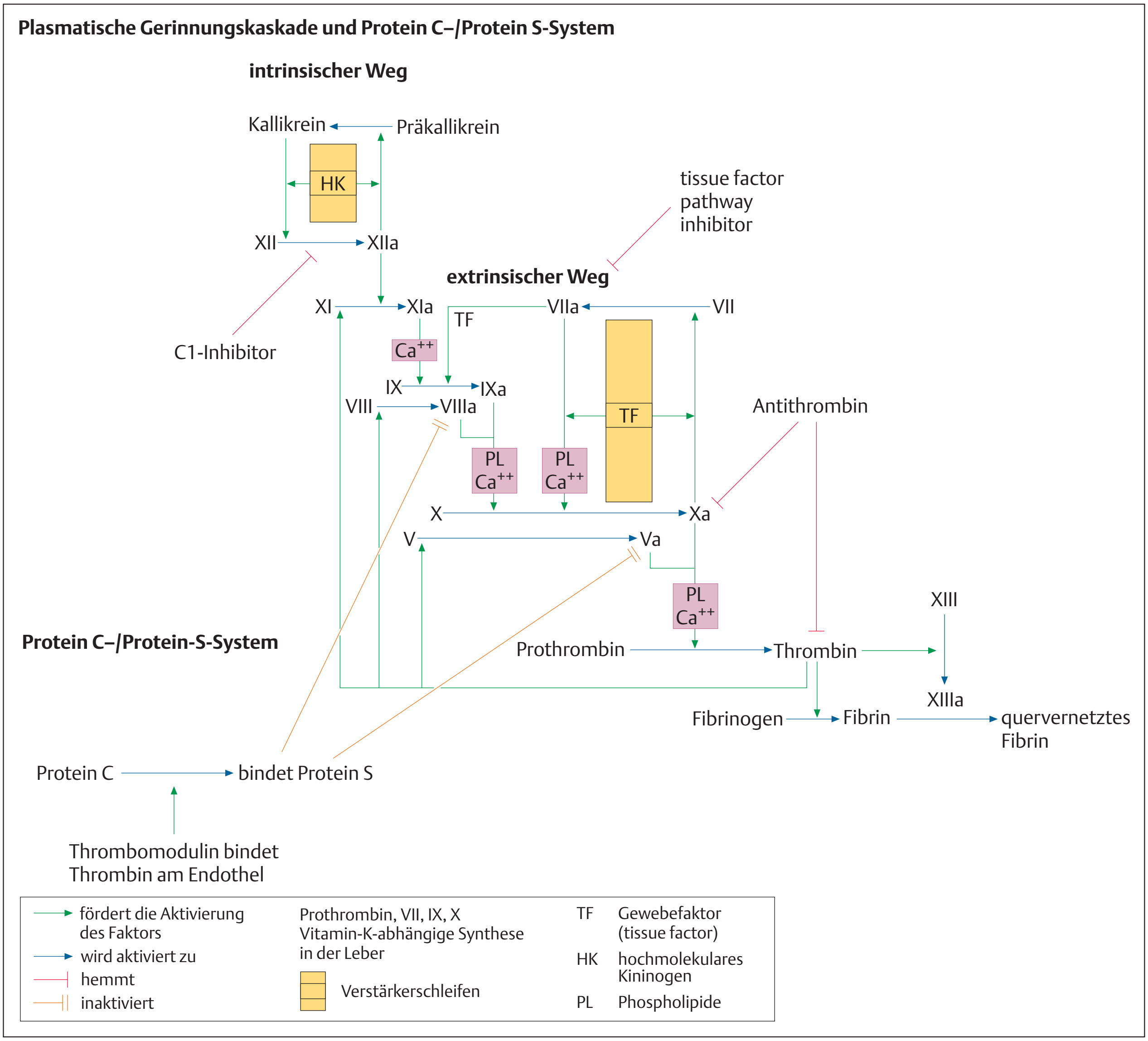


Abb. 4.46 Plasmatische Gerinnungskaskade und Protein-C-/Protein-S-System

Plasmatisches Gerinnungssystem

Einzelheiten zum plasmatischen Gerinnungssystem siehe Beitrag Kongenitale plasmatische Gerinnungsdefekte. Eine übermäßige Thrombinbildung führt dann zu intravasaler Fibrinablagerung, wenn der Gerinnungsablauf durch Inhibitoren nicht adäquat begrenzt und die Fibrinolyse nicht ausreichend wirksam wird. Regulierend auf die Bildung von Thrombin wirken:

Proteaseinhibitoren

- Antithrombin (früher Antithrombin III) inhibiert unter Vermittlung von Heparin Thrombin, Faktor Xa, weniger Faktor IX und Faktor XIIa und Plasmin
- Heparinkofaktor II (HC II) inhibiert unter Vermittlung von Heparin Thrombin
- Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) hemmt Faktor Xa und Faktor VIIa

Protein-C- und Protein-S-System

- die Bindung von Thrombin an Thrombomodulin ist der entscheidende Vorgang für die Bildung von aktiviertem Protein C (aPC)
- durch den endothelständigen Thrombin-Thrombomodulin-Komplex wird Protein C in aktiviertes Protein C (aPC) überführt, das Faktor Va und Faktor VIIIa proteolytisch spaltet und dadurch eine vermehrte Thrombinbildung verhindert.
- Protein S ist der Kofaktor für aPC

Fibrinolytisches System

- die Aktivierung von Plasminogen durch proteolytische Enzyme (Aktivatoren) führt zur Bildung von Pasmin, das Fibrin, Fibrinogen und andere Gerinnungsfaktoren spaltet.

Übergerinnbarkeit

Synonym: Hyperkoagulabilität
englisch: hypercoagulable state, prethrombotic state

Unter Hyperkoagulabilität wird ein Zustand mit nachweisbaren Befunden auf eine Aktivierung der Thrombozyten und/oder des plasmatischen Gerinnungssystems verstanden. Ob klinisch eine Thrombose nachweisbar ist oder nicht, ist unerheblich.
Zur Hyperkoagulabilität kommt es, wenn durch Noxen eine Gerinnungsreaktion ausgelöst wird, die die Kapazität der regulierenden hemmenden Systeme überschreitet.
Durch die Bestimmung molekularer Marker, die während des Gerinnungs- und Fibrinolysevorgangs als Intermediärprodukte durch Thrombin- und Plasminwirkung entstehen, kann die Übergerinnbarkeit erfaßt werden:

- Prothrombinfragment 1 und 2, Fibrinopeptid A und B und Fibrinmonomer entstehen durch Thrombin- und D-Dimer nach Thrombin- und Plasmineinwirkung
- weitere Aktivierungsmarker sind die Enzyminhibitorkomplexe, Thrombin-Antithrombin-Komplex und Plasmin-Antiplasmin-Komplex

Die Hyperkoagulabilität, auch als thrombophile Gerinnungsstörung bezeichnet, kann zu einer Thrombophilie führen, wobei das spontane Thromboserisiko klinisch unterschiedlich ausgeprägt ist. Es wird eine angeborene Thrombophilie von einer erworbenen unterschieden. Erworbene thrombophile Gerinnungsstörungen sind häufig und werden bei verschiedenen Krankheitszuständen nachgewiesen. Ursachen der erworbenen Thrombophilie (s. Tab. 4.68).

Tab. 4.68 **Ursachen der erworbenen Thrombophilie**

– Disseminierte intravasale Gerinnung
– Sepsis
– Polytrauma
– Tumorleiden, abhängig von:
  Sitz des Primärtumors
  Histologie
  Grading
– myeloproliferatives Syndrom
  Polycythaemia vera rubra
  Essentielle Thrombozythämie
erworbener Antithrombinmangel
– nephrotisches Syndrom (Verlust)
– Sepsis (erhöhter Umsatz)
– Leberzirrhose (verminderte Synthese)
– Asparaginasetherapie (verminderte Synthese)
– Phospholipid-Antikörper: Lupus-Antikoagulanz
– Hypofibrinolyse
  erhöhte Aktivität von Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)
– Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II

Thrombose und Thrombophilie

Auf einen Blick

Synonym: Tiefe Venenthrombose
englisch: deep venous thrombosis

Thromboembolien entstehen durch ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischem Hämostasepotential, überwiegend im venösen System. Als Phlebothrombose wird die Bildung eines Thrombus im venösen System bezeichnet. Überwiegen die entzündlichen Vorgänge, wird die Bezeichnung Thrombophlebitis verwendet.

- bevorzugte Lokalisationen für die Thrombosebildung sind tiefe Becken- und Beinvenen, Venen und Arterien des Mesenteriums, Herzkranzgefäße und Herzhöhlen, Hirnbasisgefäße und Sinus venosus cerebri
- arterielle Thrombosen sind Blutgerinnsel im arteriellen System, die durch Endothelläsion und Strömungsveränderung verursacht werden und vorwiegend aus Thrombozyten bestehen
- unter dem Begriff hereditäre Thrombophilie wird eine genetisch determinierte Prädisposition zur Thrombosebildung verstanden, die durch Störungen der Hämostase und/oder der Fibrinolyse verursacht wird
- der hereditären Thrombophilie liegen verschiedene humorale Defekte der Regulationssysteme zugrunde, die isoliert oder kombiniert als Multigendefekt auftreten können

Grundlagen

Nach Virchow ist die Trias
- veränderte Eigenschaften der Gefäßwand
- veränderte Eigenschaften der Blutströmung
- veränderte Eigenschaften des zellulären und plasmatischen Gefäßinhalts

für die Entstehung einer Thrombose entscheidend. Heute werden dafür die Begriffe Endothelläsion, Stase und Hyperkoagulabilität verwendet.

Ätiopathogenese der arteriellen Thrombose

An der Pathogenese des Myokardinfarkts und des Hirninfarkts sowie der Arteriosklerose sind Risikofaktoren 1. Ordung (Hypertonie, Nikotin, Hyperlipidämie) und Risikofaktoren 2. Ordnung (Übergewicht, Diabetes mellitus, erhöhte Aktivität/Konzentration: LDL-Cholesterol, Fibrinogen, von Willebrand-Faktor, PAI-1, Hyperhomozysteinämie) beteiligt. Allgemeine und humorale Risikofaktoren für die venöse Thrombose siehe Tabelle 4.69.

Tab. 4.69 **Ätiopathogenese der venösen Thromboembolie**

allgemeine Faktoren:
– ausgedehnte Operationen
– Fraktur: Becken, untere Extremität und Immobilisation
– Tumorleiden
innere Erkrankungen:
– Leberzirrhose, nephrotisches System, Herzinsuffizenz
humorale Faktoren:
– Antithrombin-Mangel
– Protein C/S-Mangel
– Resistenz gegen aktiviertes Protein C
– Faktor-V-Mangel (G 1691 A)
– Prothrombinmutation (G 20210 A)
– Thrombomodulin-Mutation
Hyperhomozysteinämie
Histidinreiches Glykoprotein
Hypofibrinolyse
Antiphosopholipid-Antikörper

Die angeborene Thrombophilie beruht auf einem Mangel- oder Defektzustand von Gerinnungsinhibitoren und -faktoren, die in den letzten Jahren ausführlich untersucht worden ist.

Antithrombinmangel

Die Prävalenz des Antiihrombinmangels in der Bevölkerung beträgt 0,02 %, bei Thrombosepatienten 1–2 %. Antithrombin ist ein Glykoprotein (MG 58 200 D), das in der Leber gebildet wird; Plasmakonzentration 125 µg/ml. Antithrombin verbindet sich mit aktivierten Gerinnungsfaktoren (bevorzugt mit Thrombin und Faktor Xa) zu einem inaktiven Komplex. Durch Heparin wird eine 2000fache Akzeleration der Inaktivierung von Thrombin und Faktor Xa erreicht. Daraus ergibt sich die Bedeutung von Heparin als direkt wirkendes Antikoagulans in der antithrombotischen Therapie. Am Gefäßendothel entwickelt Heparinsulfat im Komplex mit Antithrombin eine heparinähnliche Wirkung.

Beim hereditären Antithrombinmangel werden
- Typ I, mit niedrigem funktionellem und immunologischem Antithrombin
- Typ II, mit einer normalen Antigenkonzentration und einer verminderten Antithrombinfunktion (entweder der Heparin- oder Proteasenbindungsstelle)

unterschieden.

Patienten mit Antithrombinmangel erleiden frühzeitig eine venöse Thrombose, Schwangere im 1. Trimenon sind besonders gefährdet; der heterozygote Antithrombinmangel IIc (funktionelle Abnormität an der Heparin-Bindungsstelle) zeigt eine geringe Thromboseneigung.

Protein-C-Mangel

Protein C ist ein Glykoprotein (MG 60 000 D), das unter Mitwirkung von Vitamin K in der Leber gebildet wird. Die Plasmakonzentration beträgt 3–5 µg/l, die Halbwertszeit 6–8 Stunden. Protein C zirkuliert in reiner Form und wird durch den endothelständigen Thrombin-Thrombomodulin-Komplex aktiviert (aktiviertes Protein C, aPC). Für die Wirkung von aPC sind die Kofaktoren Protein S und Faktor V wichtig. Bei Patienten mit Thrombose konnte eine verminderte Aktivität des aPC nachgewiesen werden (aPC-Resistenz), bei der im Gegensatz zum Protein-C-Mangel eine ausreichende Pro-

tein-C-Konzentration vorliegt. Der angeborene Protein-C-Mangel kommt als Typ I mit gleicher Verminderung der Aktivität des Proteins C und der Konzentration des Antigens vor. Typ II ist durch eine erhebliche Funktionsminderung des Proteins C bei normaler Antigenkonzentration gekennzeichnet.
Heterozygote Defekte werden bei der gesunden Bevölkerung in 0,1–0,3%, bei erstauftretender Thrombose in 2–5% und bei rezidivierender Thrombose in 4% bis zu 10% der Fälle nachgewiesen. Der homozygote Protein-C-Mangel manifestiert sich beim Neugeborenen unter dem Bild einer Purpura fulminans in generalisierten Mikro- und Makrothrombosen. Ohne Substitution von Protein C endet die Erkrankung letal. Die Thrombosebereitschaft ist beim heterozygoten Protein-C-Mangel stark vorhanden. Charakteristisch sind venöse und arterielle Thrombosen und das Auftreten atypisch lokalisierter Thrombosen wie der Pfortader, der Nieren- der Mesenterial- oder der zerebralen Gefäße. Kumarinnekrose der Haut siehe Plus 4.61.

Protein-S-Mangel

Protein S ist ein Vitamin-K-abhängiges Glykoprotein (MG 70000 D), das in der Leber, in Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert wird. Im Plasma liegt Protein S zu 40% frei und zu 60% gebunden an C4b-Bindungsprotein (C4b-BP) vor. Der freie Anteil ist der Kofaktor von aPC, das C4b-BP stellt die Verbindung zum Komplementsystem her.
Die Häufigkeit des hereditären heterozygoten Protein-S-Mangels liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 0,2 bis 0,8% und bei Patienten mit Thromboembolien bei 5–8%. Homozygote Defekte sind selten und verlaufen in der Neonatalperiode letal.

Typ I
- Verminderung von Protein-S-Aktivität und des Antigens

Typ II
- Verminderung der Protein-S-Aktivität

Typ III
- Verminderung des freien Proteins S

Die klinische Symptomatik des Protein-S-Mangels ist dem Protein-C-Defekt ähnlich.

PLUS

4.61 Kumarinnekrose der Haut

Die Kumarinnekrose der Haut ist eine seltene Manifestation des Protein-C-Mangels, die zu Beginn der Behandlung mit oraler Antikoagulation (OAK) auftreten kann. Bedingt durch die unterschiedliche Halbwertszeit, fällt Protein C initial rascher ab als die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wodurch eine Hyperkoagulabilität entsteht, die zu einer spontanen Thrombosierung der Hautkapillargefäße mit Ausbildung einer Hautnekrose (Kumarinnekrose) führen kann. Die Prophylaxe besteht in einer Vermeidung hoher Anfangsdosen von Phenprocoumon:
Empfehlung für Phenprocoumondosis (in Kombination mit Heparin)
1. Tag: 9 mg Phenprocoumon
2. und 3. Tag: je 6 mg Phenprocoumon
4. Tag: 3 mg Phenprocoumon
anschließend Dosierung nach Laborkontrolle

Resistenz gegen aktiviertes Protein V (aPC-Resistenz)

Der Resistenz gegen aktiviertes Protein C liegt eine Punktmutation im Faktor-V-Gen, und zwar ein Glutamin-Arginin-Austausch im Exon 10 in Position 1691 (G1691 A), zugrunde. Die Mutation führt im Faktor-V-Protein in der Aminosäureposition 506 zu einem Austausch von Arginin durch Glutamin. Bei Vorliegen der Mutation kann die proteolytische Spaltung des aktivierten FV durch aPC nicht erfolgen. Die fortbestehende Gerinnungsaktivierung erklärt die Thromboseneigung. Nach dem Ort der Entdeckung wird für die Faktor-V-Mutation auch die Bezeichnung Faktor-V-Leiden (FV_L) verwendet. Etwa 90% der Fällle mit einer Resistenz auf aktiviertes Protein C sind durch die FV_L-Mutation bedingt. Der Erbgang der FV-Mutation erfolgt autosomal dominant und ist die derzeit häufigste hereditäre Gerinnungsstörung mit Thromboseneigung. Die Prävalenz des FV weist geographische Unterschiede auf. Sie ist in der Gesamtpopulation mit 2–15% sehr hoch, bei Thrombosepatienten beträgt sie 20–40%. Das Thromboserisiko kann bei heterozygoten Merkmalsträgern um das 5–10fache, bei homozygoten um das 50–100fache gegenüber Gesunden erhöht sein. Die Thrombose manifestiert sich bei homozygoten Trägern früher und weist eine höhere Rezidivrate im Vergleich zu den Trägern des Wildtyps (Nicht-Anlageträger) auf. In typischer Weise kommt es bei den Defektträgern häufig zur Entstehung einer Thrombose durch Risikosituationen wie Immobilisation, Gravidität und Einnahme oraler Kontrazeptiva.
Eine Faktor-V_L-Mutation kann mit anderen Mangel- oder Defektzuständen im koagulatorischen und antikoagulatorischen System kombiniert auftreten. Mit der Anzahl der Defekte (Multigendefekt) steigt das Thromboserisiko.

Mutationen im Gen von Hämostasefaktoren

Neue Untersuchungen zeigen ein erhöhtes Thromboserisiko bei Trägern einer Mutation im Prothrombin-Gen (G 20210 A) und im Thrombomodulin-Gen.

Weitere Mangel- und Defektzustände mit Thromboseneigung

Faktor-XII-Mangel

Typisch ist die Verlängerung der aPTT ohne Blutungsneigung. Ein Zusammenhang zwischen Faktor-XII-Mangel, Thromboembolie, Myokardinfarkt und dem Risiko von Fehlgeburten wird diskutiert. Ein erhöhtes Thromboembolierisiko auf Grund der verminderten Aktivierung der Fibrinolyse besteht nur bei einem schweren Faktor-XII-Mangel.

Hyperhomozysteinämie

Homozystein ist ein Zwischenprodukt des Methioninabbaus. Ein Enzymdefekt im Gen der Methylentetrahydrofolat-Reduktase verursacht die Erhöhung des Homozysteinspiegels. Die Hyperhomozysteinämie führt zur Endothelschädigung und ist ein Risikofaktor für die venöse Thrombose und die Arteriosklerose.

Histidinreiches Glykoprotein (HRG)

Über eine familiäre Thromboseneigung bei erhöhter HRG-Konzentration wurde berichtet. Es wird vermutet, daß bei erhöhtem HRG-Spiegel vermehrt Plasminogen an HRG und weniger an Fibrin gebunden wird, das zu einer verminderten Fibrinolyse am Thrombus und damit zu einer Thromboseneigung führt.

Heparin-Kofaktor-II

Die Bedeutung eines Heparin-Kofaktor-II-Defektes für eine erhöhte Thromboseneigung ist bisher nicht gesichert. Heparin-Kofaktor-II inaktiviert nur Thrombin und nicht wie Antithrombin Thrombin und F Xa. Es wird angenommen, daß bei einem Mangel dieses Faktors eine verminderte Thrombininaktivierung mit folgender Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung besteht.

Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Inhibitoren)

Erworbene Hämostasestörung durch Auftreten von Autoantikörpern gegen gerinnungsaktive Phopholipidkomplexe. Dadurch kommt es in vitro zu einer Verlängerung der phospholipidabhängigen Gerinnungstests. Es besteht eine Neigung zu venösen und arteriellen Thrombosen, teils mit außergewöhnlicher Lokalisation, wie beispielsweise die Thrombosierung von Plazenta- oder zerebralen Gefäßen. Ursächlich werden eine Hemmung des Thrombomodulin-Protein-C-Protein-S-Systems, der Prostazyklinsynthese und der Fibrinolyse diskutiert.

Defekte des Fibrinogens

Erworbene Dysfibrinogenämien bei Lebererkrankungen sind weitaus häufiger als die hereditären Formen. Qualitative Veränderungen des Fibrinogens können teils mit Blutungs-, teils mit Thromboseneigung einhergehen. Die Prävalenz der hereditären Dysfibrinogenämie bei Thrombosepatienten wird mit 0,8% angegeben. Die Hyperfibrinogenämie gilt als eigenständiger Risikofaktor für die Arteriosklerose.

Defekte Fibrinolyse

Gerinnung und Fibrinolyse befinden sich in einem dynamischen Gleichgewicht. Intravasal gebildetes Fibrin wird durch Plasmin aufgelöst. Eine Thromboseneigung besteht bei Hypofibrinolyse, durch die verminderte Freisetzung von Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA), Plasminogenmangel oder Dysplasminogenämie.

Verlauf und Prognose

Bei nachgewiesener Thromboseneigung ist die diagnostische Abklärung der thrombophilen Gerinnungsstörung durch spezielle Laboruntersuchungen indiziert. Allerdings erlauben die Laboruntersuchungen nicht, das Risiko einer Thrombose exakt vorauszusagen. Wegen der hohen Thrombose-Rezidivrate wird bei angeborenem Mangelzustand von Antithrombin, Protein C, Protein S und Resistenz auf aktiviertes Protein C (homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation) eine länger dauernde orale Antikoagulation empfohlen, die bei einer Resistenz auf aktiviertes Protein C mit heterozygoter Mutation nicht erforderlich ist. Homozygote Merkmalsträger weisen im Vergleich zu heterozygoten ein hohes Thromboserisiko auf. So treten bei homozygotem Protein-C- und Protein-S-Mangel bereits im Kindesalter spontane Thrombosen auf. Bei nachgewiesener thrombophiler Gerinnungsstörung ohne Thrombosemanifestation im Rahmen einer Familienuntersuchung ist eine orale Antikoagulation zur Thromboseprävention nicht indiziert.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Thromboembolische Erkrankungen und im besonderen die ausgedehnte Beinvenenthrombose sind häufiger Ursachen von Morbidität und Mortalität. Unter dem Begriff Thrombophilie werden bestimmte Störungen der Blutgerinnung zusammengefaßt, bei denen ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen und Embolien besteht. Der Begriff umfaßt aber auch Veränderungen der Blutgerinnung, die zu einem gehäuften Auftreten von Thrombosen im arteriellen Gefäßsystem führen.
Störungen mit erhöhter Thromboseneigung können im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen auftreten oder auch angeboren sein. Biochemische und molekularbiologische Untersuchungen konnten Gerinnungsveränderungen nachweisen für die als gesichert gilt, daß sie mit einer Thrombophilie einhergehen. Bestehen in der Familienanamnese und in der eigenen Vorgeschichte Hinweise auf eine Thromboseneigung, ist eine hämostaseologische Diagnostik zu veranlassen, um einen möglichen Defekt in der Blutgerinnung aufzudecken.
In der Diagnostik der thrombophilen Gerinnungsstörung sollte die Bestimmung von Antithrombin, Protein C, Protein S, Resistenz gegen aktiviertes Protein C und homozygoter Mutation die Faktor-V-Leiden-Mutation, F XII und von Antiphospholipid-Antikörper erfolgen.
Die erweiterte Diagnostik erfaßt die Bestimmung der Prothrombin-Mutation, Homozystein und eine Untersuchung der Fibrinolyse mit Bestimmung von Plasminogen, Gewerbe-Plasminogenaktivator und Plasmingenaktivator-Inhibitor-1.
Die Kenntnis der angeborenen thrombophilen Gerinnungsstörung ermöglicht eine verbesserte Thromboseprävention, indem Risikosituationen vermieden werden können und die Thromboseprophylaxe mit Heparin oder mit oraler Antikoagulation bezüglich Dauer und Intensität nach dem individuellen Thromboserisiko erfolgt.

SERVICE Übergerinnbarkeit und thrombophile Diathesen

Literatur

Dahlback B: Inherited thrombophilia. Resistance to activated Protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. Blood 85 (1995) 607–614

Koopman MMW, Prandoni F, Piovella F, Ockelford PA et al.: Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractioned heparin hospital compared to subcutaneous low-molecular-weight heparin out of hospital or with early discharge. N Engl J Med 344 (1996) 682–687

Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlback B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U: Inherited thrombophilia: Part 1. Thromb Haemost 76 (1996) 651–652

Lane DA et al.: Inherited thrombophilia: Part 2. Thromb Haemost 76 (1996) 823–834

Rosendaal FR: Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. Thromb Haemost 78 (1997) 1–6

Stefano de V, Finazzi G, Mannucci PM: Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. Blood 87 (1996) 3531–3544

Keywords

venous and arterial thrombosis, inherited thrombophilia, blood coagulation, protein C pathway, deep venous thrombosis, hypercoagulability, prethrombotic state, thrombophilia

Ansprechpartner für molekularbiologische Diagnostik hereditärer Hämostasedefekte mit Thrombophilie

Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung, Virchow-Klinik, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel 030/4505312, Fax 030/4505301

Institut für Humangenetik, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, 17487 Greifswald, Tel 03834/865371, Fax 03834/865393, Internet: http://www.medizin.uni-greifswald.de

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Universität Rostock, E.-Heydemann-Str. 6, 18055 Rostock, Tel 0381/4947400, Fax 0381/4947402,

Kinder- und Jugendklinik, Abteilung Medizinische Genetik, Universität Rostock, Rembrandtstr. 16/17, 18055 Rostock, Tel 0381/4947001, Fax 0381/4947002, Internet: http://www-ukj.med.uni-rostock.de

Patientenliteratur

Bernardo A, Halhuber C: Die Quickwerte-Selbstbestimmung. Trias, Stuttgart 1999, ISBN 3-89373-231-3
Das Leben aktiv gestalten, ein Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.V.

Diehm C, Wilhelm C: Gut leben mit Gerinnungshemmern. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-386-8
Wichtige Informationen für Patienten mit Herz- und Gefäßerkrankungen, Ein Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.V.

Müller K, Müller S: Laborergebnisse verständlich gemacht. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-419-8
Die wichtigsten Normalwerte für Ihre Gesundheit, Was Abweichungen bedeuten.

Zell RA: Das Gen-Zeitalter. Trias, Stuttgart 1990, ISBN 3-89373-126-1
Menschen, Mächte, Moleküle.

Bücher zu diesem Thema bei der Verlagsgruppe

Barthels M, Poliwoda H: Gerinnungsanalysen. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-518306-8

4.20 Fibrinolyse und fibrinolytische Therapie

Olaf Anders

Auf einen Blick

Die Fibrinolyse ist ein enzymatisches System, das die intravasale Gerinnselbildung begrenzt und ein Fibringerinnsel aufzulösen vermag. Die Aktivierung der Fibrinolyse erfolgt entweder intrinsisch über Kontaktaktivierung oder extrinsisch über Plasminogenaktivatoren; beide Wege bewirken eine Umwandlung von Plasminogen in das proteolytisch wirksame Plasmin. Bei einem gestörten Gleichgewicht zwischen Aktivatoren oder Inhibitoren kann es zu Blutungs- oder Thromboseneigung kommen.

- die wichtigsten Aktivatoren des extrinsischen Systems sind der Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA, tissue type-Plasminogenaktivator) und die Urokinase, die, ebenso wie das Plasmin, einer Kontrolle durch Inhibitoren unterliegen
- die fibrinolytische Wirkung entsteht, indem sich Plasminogen infolge seiner besonderen Affinität zu Fibrin im Thrombus anreichert; nach Aktivierung von Plasminogen kann das gebildete Plasmin unmittelbar auf das Fibrin einwirken
- Ziel der therapeutischen Fibrinolyse (Verabreichung eines Plasminogenaktivators = Fibrinolytikum) ist die Lyse intravasaler Thromben
- Hauptindikation der fibrinolytischen Therapie ist die Behandlung des akuten Myokardinfarkts
- weitere Indikationen zur Thrombolyse sind Becken- und proximale tiefe Beinvenenthrombose, massive Lungenembolie, chronische therapierefraktäre arterielle Durchblutungsstörungen und bei strenger Indikationsstellung der Schlaganfall
- die verwendeten Fibrinolytika unterscheiden sich durch die Art der Plasminogenaktivierung (direkt oder indirekt), der fibrinspezifischen Wirkung am Thrombus, der Antigenität und der Halbwertszeit
- nichtfibrinspezifische Fibrinolytika sind Streptokinase und Urokinase, fibrinspezifische Fibrinolytika der rekombinante Gewebe-Plasminogenaktivator und Prourokinase
- Reteplase ist eine neu entwickelte Mutante des humanen Gewebe-Plasminogenaktivators und zeigt im Vergleich zu anderen Fibrinolytika eine höhere thrombolytische Effektivität beim Myokardinfarkt

Grundlagen

Physiologie

Die Fibrinolyse ist ein enzymatischer und physiologischer Prozeß, der die Aufgabe hat, intravasale Fibrinablagerungen zu verhindern und im Verlauf der Blutstillung gebildetes Fibrin wieder aufzulösen. Einerseits ermöglicht die Fibrinolyse die Wiedereröffnung eines thrombotisch verschlossenen Gefäßabschnittes und beeinflußt andererseits Vorgänge wie Wundheilung, Angiogenese und Tumorwachstum. Die Aktivierung der Fibrinolyse erfolgt ähnlich der Gerinnungskaskade über Enzyme (Aktivatoren), die aus dem Gewebe freigesetzt oder im Blut aus Proenzymen (Proaktivatoren) gebildet werden. Diese bewirken, daß aus dem inaktiven Plasminogen das proteolytisch wirksame Plasmin entsteht. Rückkopplungsmechanismen und Inhibitoren modulieren diese Reaktionskette, so daß keine fibrinolytische Aktivität im Plasma nachweisbar ist (s. Abb. 4.47).
Physiologisch erfolgt die Fibrinolyse dort, wo Fibrin gebildet worden ist. Plasminogenaktivator (PA) und Plasminogen (Pg) besitzen eine besondere Affinität zu Fibrin und reichern sich während der Gerinnselbildung selektiv in den Fibrinablagerungen an. Die Komplexbildung von Fibrin, Plasminogenaktivator und Plasminogen aktiviert die Fibrinolyse und löst das Gerinnsel von innen her auf. Nach der Spaltung des Fibrins in lösliche Bruchstücke werden Plasminogenaktivator und Plasmin in das zirkulierende Blut freigesetzt und durch Bindung an α_2-Antiplasmin und Plasminogenaktivator-Inhibitoren sofort neutralisiert.

Eine pathologische Aktivierung der Fibrinolyse durch Freisetzung von t-PA (tissue typ-Plasminogenaktivator) aus dem Gewebe (Tumorzerfall) oder durch exogene Verabreichung von PA (therapeutische Fibrinolyse) kann eine Blutung verursachen. Im Gegensatz dazu begünstigt die Hemmung der Fibrinolyse durch gestörte Aktivatorbildung, -abgabe und -wirkung die Thrombogenese im venösen System begünstigen.

Aktivierung

Unterschieden werden eine endogene Aktivierung durch sogenannte Kontaktfaktoren (XIIa, HMWK hochmolekulares Kininogen), Präkallikrein (PräKK) und Kallikrein (KK) von einer exogenen Aktivierung durch Pro-UK (Prourokinase), UK (Urokinase) und t-PA (s. Abb. 4.47).
Plasminogen ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 92 000 Dalton, das in der Leber gebildet wird und im Blut in einer Konzentration von 200 mg/ml zirkuliert. Im Blut ist Plasminogen reversibel an histidinreiches Glykoprotein (HRG) und an α_2-Antiplasmin gebunden. Die Bindung des Plasminogens an Fibrin, α_2-Antiplasmin und HRG wird durch 5 homologe Domänen („Kringelstrukturen") auf der schweren (A)-Kette des Moleküls vermittelt, die auch Lysinbindungsstellen enthält. Die leichte (B)-Kette trägt das COOH-terminale Ende und ist für die katalytische Aktivität des Moleküls verantwortlich. Die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin erfolgt in einem proteolytischen Prozeß: Natives Plasminogen enthält am N-terminalen Ende Glutaminsäure und wird als Glu-Plasminogen bezeichnet, das sich in Glu-Plasmin und weiter in Lys-Plasmin

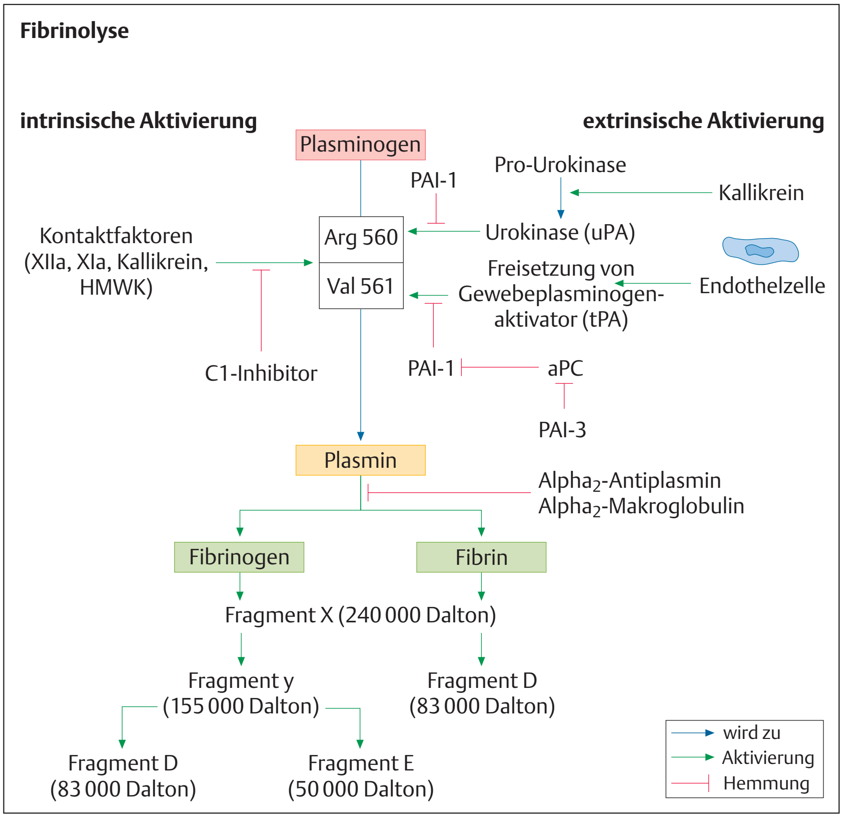


Abb. 4.47 Fibrinolyse

umlagern kann. Außerdem entsteht durch Plasmineinwirkung aus Glu-Plasminogen Lys-Plasminogen, das eine hohe Affinität zu Fibrin und Fibrinogen besitzt und einer Aktivierung durch Plasminogenaktivatoren leichter zugänglich ist. In einem weiteren Aktivierungsschritt entsteht durch konformatielle Umlagerung aus Lys-Plasminogen die aktive Serinprotease Plasmin.

Plasminogenaktivatoren (PA) sind im Blut, im Gewebe, im Speichel und im Urin vorhanden; unterschieden werden

- Gewebetyp (t-PA) und
- Urokinasetyp (scu-PA)

Der Urokinase-PA liegt im Plasma als einkettiges Proenzym vor und wird nach Aktivierung in ein Zweikettenmolekül (tcu-PA), die aktive Urokinase, umgewandelt. Die größte Bedeutung hat der im Gefäßendothel lokalisierte Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA), der Plasminogen durch Spaltung der Arginin560-Valin561-Bindung aktiviert. Körperliche Aktivität setzt t-PA frei und erhöht die fibrinolytische Aktivität im Plasma.

Die physiologische Fibrinolyse bleibt auf den Thrombus begrenzt. Durch den hohen Fibringehalt stehen viele Bindungsstellen für Plasminogen zur Verfügung. Nur bei pathologischen Zuständen und bei der therapeutischen Fibrinolyse ist freies Plasmin im Plasma vorhanden. Die Wirkung von Plasmin ist nicht spezifisch; es spaltet Fibrin, aber auch Fibrinogen und Faktor V, VIII sowie die Glykoproteine Ib und IIb-IIIa. Plasmin vermag auch die Gerinnungskaskade durch Aktivierung von Faktor XII, VII und V und das Komplementsystem zu aktivieren.

Plasminwirkung

Ein früher Indikator für die Plasminwirkung ist der Nachweis des Bruchstückes B-β-15-42, das durch Spaltung der B-β-Kette des Fibrinogens entsteht. Bei der proteolytischen Spaltung von Fibrinogen und Fibrin entstehen die hochmolekularen Fibrin(ogen)-Spaltprodukte (FSP) X und Y, aus denen später die niedermolekularen FSP und Endprodukte D und E entstehen. Während das Fragment X unter Thrombin noch prokoagulatorisch wirkt, interferieren die niedermolekularen Fragmente bei der Fibrinmonomer-Aggregation und hemmen die Gerinnselbildung. Ein hoher Spaltproduktspiegel bewirkt eine systemische Antikoagulation. Bei der Spaltung von Fibrin entsteht das quervernetzte Bruchstück D-Dimer. Besondere diagnostische Bedeutung kommt einer erhöhten D-Dimer-Konzentration zu, die auf eine intravasale Fibrinbildung (venöse Thrombose, disseminierte intravasale Gerinnung) hinweist.

Hemmung der Fibrinolyse

Die Fibrinolyse wird durch Inhibitoren, die an zwei Stellen des Fibrinolysevorgangs angreifen, kontrolliert:

- Hemmung der Aktivierung des Plasminogens durch Plasminogenaktivator-Inhibitor-I (PAI-I)
- Hemmung der endogenen Fibrinolyseaktivierung durch den C_1-Esterase-Inhibitor

Die Hemmung von freiem Plasmin erfolgt durch α_2-Antiplasmin; anderen Inhibitoren, wie α_2-Makroglobulin und Antithrombin, kommt eine untergeordnete Bedeutung zu. An Fibrin gebundenes Plasmin ist vor Inhibitoren geschützt.

Fibrinolyseantagonisten

Die Plasminwirkung wird durch den polyvalenten Proteinaseinhibitor Aprotinin und die synthetischen Antifibrinolytika Aminomethylbenzoesäure und ε-Aminocapronsäure aufgehoben.

Störungen der Fibrinolyse

Die Verminderung der Fibrinolyse (Hypofibrinolyse) begünstigt die Entstehung einer Thrombose. Patienten mit rezidivierenden venösen Thrombosen weisen häufiger eine verminderte Freisetzung von t-PA aus dem Gefäßendothel nach venöser Stauung auf (Venenokklusions-Test) als Gesunde. Erhöhte Konzentrationen von Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 hemmen die Fibrinolyse und werden bei Übergewicht, mangelnder körperlicher Bewegung, Hyperlipidämie und akuten bakteriellen Infektionen nachgewiesen. Der homozygote Faktor-XII-Mangel $<1\%$ Restaktivität bedingt eine verminderte Aktivierung der Fibrinolyse, die zu einer erhöhten Thromboseneigung führen kann. Die Dysfibrinogenämie beruht auf der Bildung eines abnormalen Fibrinogens, wodurch sowohl Blutungs- als auch Thromboseneigung ausgelöst wird. Angeborene Dysfibrinogenämien sind selten, häufiger werden sie bei chronischen Lebererkrankungen beobachtet. Die gesteigerte Fibrinolyse (Hyperfibrinolyse) führt zu einer Blutungsneigung. Eine Hyperfibrinolyse, verursacht durch hereditären α_2-Antiplasmin-Mangel, stellt eine Seltenheit dar. Häufiger treten hyperfibrinolytische Zustände bei fortgeschrittener Lebererkrankung und bei Patienten mit Prostata-, Nieren- oder Bronchialkarzinom und bei der Promyelozytenleukämie auf.

Therapeutische Fibrinolyse (Thrombolyse)

Die therapeutische Fibrinolyse erfolgt mit dem Ziel, einen intravasalen Thrombus durch exogene Verabreichung eines Plasminogenaktivators zu lysieren. Dadurch kann die Rekanalisation des thrombosierten Gefäßes erreicht und bei arterieller Thrombose (Myokardinfarkt) die Gewebeschädigung begrenzt werden.
Indikationen
- akuter Myokardinfarkt
- Becken- und proximale tiefe Beinvenenthrombose
- massive Lungenembolie
- chronische therapierefraktäre arterielle Durchblutungsstörungen (inoperable Koronarsklerose)
- bei strenger Indikationsstellung Hirninfarkt

Die verwendeten Plasminogenaktivatoren (Fibrinolytika) sind Serinproteasen und unterscheiden sich in der Plasminogenaktivierung, Fibrinspezifität, Antigenität und der Halbwertszeit (s. Tab. 4.70). Die therapeutische Fibrinolyse erfolgt bevorzugt entweder am Thrombus durch dort gebildetes fibrinassoziiertes Plasmin (Plasminogenaktivator mit hoher Fibrinspezifität) oder durch im Blutstrom zirkulierendes Plasmin (Plasminogenaktivator mit geringer Fibrinspezifität). Die „klassischen Fibrinolytika" sind Streptokinase und Urokinase. Seit dem Zeitpunkt der klinischen Einführung werden rekombinanter Gewebe-Plasminogenaktivator (rt-PA) und Prourokinase (einkettige Urokinase, scu-PA) als Fibrinolytika der 3. Generation bezeichnet.

Streptokinase

Wird aus Kulturen β-hämolysierender Streptokokken gewonnen, wirkt antigen; allergische Reaktionen sind möglich, aktiviert Plasminogen indirekt und besitzt eine geringe Fibrinspezifität. Streptokinase verbindet sich zuerst mit Plasminogen zu einem Aktivatorkomplex, der weiteres freies und an Fibrin gebundenes Plasminogen in Plasmin überführt. Bei der Therapie mit Streptokinase besteht eine umgekehrte Dosis-Wirkungsbeziehung. Hohe Streptokinasedosierung bewirkt, daß überwiegend Aktivatorkomplex gebildet wird, dem wenig freies Plasminogen für die Umwandlung in Plasmin zur Verfügung steht. Nach Streptokinase kommt es ab 5. Therapietag zu einem Anstieg von Antikörper, weshalb die Lyse mit Streptokinase über diese Zeit nicht fortgesetzt wird.

Azetylierter Plasminogen-Streptokinase-Aktivatorkomplex (APSAC)

Halbsynthetisch hergestelltes Fibrinolytikum, der Komplex besitzt Fibrinspezifität und reichert sich am Fibrin des Thrombus an. Erst nach Abspaltung der Azetylgruppe entsteht der aktive Komplex und vermag Plasminogen zu aktivieren. Die fibrinolytische Wirkung entspricht der von Streptokinase.

Staphylokinase

Aus Kulturen von Staphylococcus aureus isoliert, durch Klonierung des Staphylokinase-Gens gentechnische Herstellung. Staphylokinase besitzt keine enzymatische Aktivität, sondern bildet wie Streptokinase mit Plasminogen einen Komplex, der Plasminogen aktiviert. Der Staphylokinase-Plasminogenkomplex wird in der Zirkulation durch α_2-Anti-

Tab. 4.70 **Fibrinolytika – Charakteristika und Indikationen**

Substanz	Steptokinase (SK)	Urokinase (UK)	Antistreplase (APSAC)	Alteplase (rt-PA)	Reteplase (r-PA)	Saruplase (scu-PA)	DSPA-α-1
Molekulargewicht (Dalton)	47000	32000 (LMW) 54000 (HMW)	131000	70000	39000	47000	52000
direkter Plasminogenaktivator	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Halbwertszeit (min)	10–25	7–18	90–105	4–9	11–14	7–8	bis 120
Herstellung	Isolierung/ Reinigung	Isolierung/ Reinigung	Synthese	rekombinant	rekombinant	rekombinant	rekombinant
Fibrinspezifität	-	-	-(+)	+	(+)	-	++
Antigenität	+++	-	+++	-	-	-	++
zugelassene Indikation	MI, TVT, LE, PAVK	MI, TVT, LE, PAVK	MI	MI, LE, (Hirninfarkt)	MI		

* lokoregionale thrombolytische Therapie siehe Abschnitt Venenerkrankungen MI = akuter Myokardinfarkt, TVT = tiefe Beinvenenthrombose, LE = Lungenembolie, PAVK = periphere arterielle Verschlußkrankheit

plasmin rasch inhibiert, so daß eine systemische Aktivierung der Fibrinolyse vermieden wird. In Gegenwart von Fibrin wird die Hemmung des Komplexes stark reduziert, worauf sich die Fibrinspezifität von Staphylokinase begründet.

Urokinase

Wird aus Urin isoliert, für therapeutische Anwendung erfolgt die Herstellung aus Nierenzellkulturen oder gentechnisch. Urokinase wirkt nicht antigen, initiale Bolusgabe und längerandauernde Anwendung möglich, direkte Plasminogenaktivierung und direkte Dosis-Wirkungsbeziehung. Bei hoher Dosierung systemische Fibrin(ogen)lyse, im Vergleich zu Streptokinase schwächeres Fibrinolytikum, deshalb längere Lysezeiten erforderlich.

Prourokinase (single chain urokinase-Plasminogenaktivator, scu-PA)

Direkte Plasminogenaktivierung, höhere Affinität zu fibringebundenem als zu freiem Plasminogen (Fibrinspezifität), gentechnische Herstellung.

Gewebe-Plasminogenaktivator (tissue-Plasminogenaktivator rt-PA)

Direkte Plasminogenaktivierung, hohe Affinität zu Plasminogen in Gegenwart von Fibrin (Fibrinspezifität), bei hoher Dosierung wird die Fibrinolyse systemisch aktiviert; wirkt nicht antigen, gentechnische Herstellung. Reteplase, ein neuer rekombinanter Plasminogenaktivator, stellt eine nichtglykosilierte Deletionsmutante des Gewebe-Plasminogenaktivators dar.

Desmodus rotundus salivary plasminogen activator (DSPA)

Plasminogenaktivator aus dem Speichel der Vampir-Fledermaus. In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte der Aktivator sehr hohe Fibrinspezifität. Der Subtyp DSPA α-1 weist strukturelle Homologien zu t-PA auf.

Thrombolyse bei Myokardinfarkt

Ein akuter Myokardinfarkt soll möglichst rasch, d. h. innerhalb von 6 Stunden, thrombolytisch behandelt werden (s.

Tab. 4.71 **Fibrinolytika bei Myokardinfarkt, venöser Thrombose, Hirninfarkt und Lungenembolie**

Myokardinfarkt
initial: Bolus 5000 IE Heparin und 0,5 g Azetylsalizylsäure

Streptokinase (SK)
– einmalig 1,5 x 10^6 IE als einstündliche Infusion, anschließend Heparin 20 000–30 000 IE als Dauerinfusion, Dosisanpassung nach aPTT

Urokinase (UK)
– einmalig 3 x 10^6 IE initialer Bolus, anschließend einstündliche Infusion

Antistreplase (APSAC)
– 30 IE (= 30 mg) als Bolus innerhalb von 5 min

Alteplase (rt-PA)
– beschleunigte Infusion von 100 mg rt-PA innerhalb von 90 min: Bolus 10 mg in 2 min, anschließend 50 mg als Infusion in 30 min, danach 35 mg als Infusion in 60 min

Reteplase (r-PA)
– 2 x 10^6 IE im Abstand von 30 min

Saruplase (scu-PA)
– 80 mg/h Blous/Infusion

DSPA-α
– noch nicht in klinischer Anwendung

venöse Thrombose
– initial: 50 mg Prednisolon

Streptokinase (SK)
– konventionelle Dosierung: initial 250 000 IE/20 min, Erhaltung 100 000 IE/h, Dauer: bis zu 5 Tagen
– ultrahohe SK-Behandlung (UHSK): initial 250 000 IE/20, Erhaltung 1,5 mio/IE/h über 6 h, nach 18 h Wiederholung des Zyklus, ab Tag 2 Heparingabe bis zur Wiederholung des Zyklus, Dauer: bis zu 5 Therapiekursen

Urokinase (UK)
– konventionelle Dosierung: initial 600 000 IE/20 min, Erhaltung 100 000 IE/h parallel mit Heparin, Dauer: bis zu 2 Wochen
– ultrahohe UK-Behandlung: ohne Initialdosis, Erhaltung 1,5 mio/IE/h über 6 h, danach Heparingabe, Wiederholung des Zyklus nach 18 h, Dauer: bis zu 5 Therapiezyklen

Antistreplase (APSAC)
– wenige Studien, klinische Wertigkeit nicht sicher beurteilbar

Alteplase (rt-PA)
– rt-PA 0,02–0,07 mg/kg/h über 2–10 Tage

Lungenarterianembolie (LAE)
bei massiver und fulminanter LAE
initial: Heparinbolus 5000 IE (KG $<$75 kg)
10 000 IE (KG $<$ 75 kg)

Streptokinase (SK)
– 1,5 x 10^6 IE/h, Dauer: 4–6 h, anschließend Heparininfusion, Dosisanpassung an aPTT

Urokinase (UK)
– 1,5 x 10^6 IE als Bolus, danach 2x10^6 IE als Infusion innerhalb von 2 h, anschließend Heparininfusion, Dosisanpassung an aPTT

Alteplase (rt-PA)
systemische fibrinolytische Therapie
– initialer Bolus von 10 mg, anschließend 45 mg/h über 2 Stunden mit Heparininfusion
lokale Thrombolyse über den Katheter wird bevorzugt
– initialer Bolus von 20 mg, anschließend 1–2 mg/h als Infusion über 8–15 h in Kombination mit Heparininfusion 600 IE/h, danach angiographische Kontrolle; bei Notwendigkeit Fortsetzung der lokalen Thrombolyse

LAE peri-oder postoperativ
cave: systemische Fibrinolyse
Indikation zur Katheterlyse
– initialer Bolus 12 mg rt-PA, anschließend 1–2 mg/h rt-PA und Heparininfusion 600 IE/h

Thrombektomie-Kathetersystem nach Amplatz
mit dieser Methode wird der Thrombus fragmentiert; danach folgt die lokale Thrombolyse

ischämischer zerebraler Insult
Einschlußkriterium: Dauer der neurologischen Symptomatik des Schlaganfalls bis zu Lysebeginn weniger als 6 h, besser weniger als 3 h

keine Thrombolyse mit Streptokinase (hohe Rate an zerebralen Blutungskomplikationen!)

systemische Fibrinolysetherapie mit Alteplase (rt-PA)
– Besserung des neurologischen Befundes
– erhöhtes Auftreten zerebraler Blutungen

lokale Thrombolyse
Indikation: Verschluß der A. basilaris (nicht gesichert bei Verschluß der A. cerebri media)
– 20 mg Alteplase (rt-PA) oder Urokinase 1x10^6 IE über 2 Stunden

Tab. 4.71). Die Indikation zur Thrombolyse besteht auch in der 7.–12. Stunde nach dem Akutereignis. Mehrere Studien haben den Beweis erbracht, daß die rechtzeitige Verabreichung eines Fibrinolytikums zu einer signifikanten Reduktion der Letalität führt. Je früher die Reperfusion des thrombotisch verschlossenen Infarktgefäßes erfolgt, um so mehr funktionsfähiges Myokardgewebe kann erhalten werden. Die GUSTO-Studie, eine randomisierte Vergleichsstudie der am häufigsten verwendeten Fibrinolytika Streptokinase und Alteplase (rekombinanter Gewebe-Plasminogenaktivator, rt-PA), ergab, daß die beschleunigte Infusion von Alteplase bezüglich der Rekanalisation besser wirksam ist als Streptokinase. Dadurch können bis zu etwa 70% der thrombosierten Infarktgefäße innerhalb von 90 Minuten nach Lysebeginn vollständig reperfundiert werden. Bei der Lyse mit Alteplase wird zusätzlich Heparin gegeben, während bei Streptokinase durch die antikoagulatorische Wirkung der FSP Heparin nicht erforderlich ist. Alle Infarktpatienten erhalten Acetylsalicylsäure 500 mg i. v., die unabhängig von der Lyse mit Streptokinase eine Sterblichkeitsminderung bewirkt (ISIS-2-Studie). Bei Verschluß eines Koronargefäßes setzt nach kurzer Latenzzeit von etwas 30 Minuten die Nekrose ein. Um eine Verzögerung der Behandlung zu vermeiden, ist die rasche Diagnosestellung und Therapieentscheidung wichtiger als die Wahl des Thrombolytikums. Mit neuen Thrombolytika wird versucht, durch erhöhte Fibrinselektivität und verlängerte Plasmahalbwertszeit die klinische Wirksamkeit zu verbessern. Durch Reteplase (r-PA) konnte eine schnellere Offenheit des Infarktgefäßes als mit Alteplase erreicht werden.

Thrombolyse bei tiefer Becken- und Beinvenenthrombose

Zur fibrinolytischen Therapie von venösen Thrombosen stehen verschiedene Fibrinolytika zur Verfügung, die sich in ihrer Wirksamkeit unterscheiden (s. Tab. 4.71). Die vollständige Lyse tiefer Venenthrombosen ist vom Thrombosealter und der fibrinolytischen Therapieform abhängig. Wird die Lyse innerhalb der ersten 14 Tage nach Entstehung der Thrombose begonnen, kann in 60–80% der Fälle eine Voll- und/oder Teilrekanalisation erreicht werden. In der Therapie hat die ultrahohe Streptokinase-Behandlung (UHSK) eine weite Verbreitung erreicht und ist in der Wirksamkeit der Schemalyse mit Streptokinase überlegen. Da die fibrinolytische Therapie Häufigkeit und Schweregrad eines postthrombotischen Syndroms wahrscheinlich vermindern kann, ist die Indikation zur Lyse unter Beachtung der Kontraindikationen bei Becken- und tiefer proximaler Beinvenenthrombose zu stellen. Die Komplikation einer zerebralen Blutung während der Lysetherapie ist altersabhängig. Das Risiko ist bis zum 50. Lebensjahr gering, steigt danach an und ist bei Patienten über 70 Jahre hoch.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Aus dem gegenwärtigen Kenntnisstand ergeben sich für die fibrinolytische Therapie folgende Behandlungsanleitungen: Ein akuter Myokardinfarkt sollte möglichst früh thrombolytisch behandelt werden, wenn keine sicheren Kontraindikationen bestehen. Bei tiefer Beinvenenthrombose sind Nutzen im Vergleich zum Blutungsrisiko abzuwägen und die Indikationen zur systemischen Lyse auf die Becken- und proximale Beinvenenthrombose zu begrenzen.

SERVICE Fibrinolyse und fibrinolytische Therapie

Literatur

Gulba DC: Biochemische, pharmakologische und klinische Eigenschaften neuer Thrombolytika. Internist 37 (1996) 552–566

GUSTO Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 329 (1993) 673–82

ISIS-2 Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet II (1988) 349–60

Martin M: PHLEKO-/PHLEFI-Studien. VASA Suppl 49 (1997) 5–39

Müller-Berghaus G: Physiologie des Hämostasesystems. In: Müller-Eckhardt C (Hrsg): Transfusionsmedizin. Springer, Heidelberg (1966) 47–75

Quimet H, Loscalzo J: Fibrinolysis. In: Loscalzo J, Schafer AI (eds): Thrombosis and Hemorrhage. Bostob Blackwell Scientific Publications (1994) 127–143

Keywords

fibrinolysis, fibrinolytic therapy, plasminogen activators, thrombolytic

4.21 Hämatologische Notfälle

Hartmut Link

Hyperkalzämie

Synonym: Hyperkalzämie maligner Erkrankungen
englisch: humoral hypercalcemia of malignancy
Abkürzung: HHM

Neben der Kachexie ist die Hyperkalzämie die häufigste metabolische Störung bei Tumorerkrankungen. Als sogenannte Hyperkalzämie maligner Erkrankungen HHM (humoral hypercalcemia of malignancy) tritt sie, abhängig von der Grundkrankheit, in 3–35% der Krankheitsverläufe auf.

Grundlagen

Pathophysiologie

Der exakte auslösende pathophysiologische Mechanismus ist umstritten; sicher ist, daß eine gleichzeitige Stimulation der osteoklastischen Knochenresorption und der renalen Kalziumreabsorption im Vordergrund steht. Ätiologisch sind unterschiedliche, zum Teil auch gleichzeitig auftretende Faktoren für die Hyperkalzämie maligner Erkrankungen verantwortlich:
- die intrinsische osteolytische Aktivität von Knochenmetastasen solider Tumoren setzt Kalzium in die Blutbahn frei

PLUS

4.62 Struktur und Wirkung von PTHrP

PTHrP ist der zentrale Mediator der humoralen Hyperkalzämie maligner Erkrankungen. Der Faktor wird durch Tumorzellen produziert und hat eine teilweise aminoterminale Sequenzhomologie mit dem physiologischen Parathormon (PTH), die ausreicht, PTH-Rezeptoren zu stimulieren und die PTH-Wirkung zu imitieren.
Durch alternatives Spleißen des Gens entstehen drei unterschiedliche Peptide mit 139, 141, und 174 Aminosäuren, die durch regionspezifische Immunoassays im Serum von Tumorpatienten mit Hyperkalzämie nachgewiesen werden können. Die PTHrP-Expression, PTHrP- mRNA und Proteinproduktion in Tumorzellen können durch Glukokortikoide um 70% herabreguliert werden; Östrogen erhöht die PTHrP-Transkription. Die früher postulierte Hypothese der „ektopen“ PTH-Produktion wurde nur in sehr seltenen Fällen bewiesen und daher als Ursache der häufigen HHM aufgegeben.
Hauptsächliches Auftreten bei
- Plattenepithelkarzinomen der Lunge, des Ösophagus und der Haut
- Nierenzellkarzinomen
- Leber-, Mamma-, Schilddrüsen-, Pankreas, Blasen- und Prostatatumoren

- Hämoblastosen, insbesondere T-Zell-Leukämien des Erwachsenen, multiple Myelome, Burkitt-Lymphome, Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome stimulieren über zirkulierende Zellen im Knochen die lokale Osteolyse, indem sie Zytokine wie Tumornekrosefaktor(TNF)-α und -β, Transforming Growth Factor (TGF) α und -β sowie IL-1 freisetzen

Außerdem produzieren Tumorzellen einen Faktor, das sogenannte parathormonverwandte (related) Protein PTHrP, das nicht nur knochenabbauend wirkt, sondern auch die Kalziumreabsorption in der Niere erhöht (s. Plus 4.62).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Serumkalziumwerte zwischen 2,7 und 3,2 mmol/l verursachen nur dann ausgeprägte klinische Symptome, wenn die Hyperkalzämie innerhalb von wenigen Tagen auftritt. Im Vordergrund stehen
- Dehydratation
- Gewichtsverlust
- Juckreiz
- Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen
- Polydipsie, Polyurie
- Nierenversagen
- Obstipation
- Ileus
- Muskelschwäche
- Hyperreflexie
- leichte Verwirrtheit, Lethargie
- Krampfanfälle
- psychische bis psychotische Symptome
- Koma

Sicherung der Diagnose
- Kalzium über 2,7 mmol/l
- EKG-Veränderungen mit QT-Verkürzung, außerdem Bradykardie, ventrikuläre und supraventrikuläre Rhythmusstörungen
- Nachweis von PTHrP bei gleichzeitig erniedrigtem PTH bei erhöhtem Kalzium und normalem Feedbackmechanismus
- hypokaliämische und hypochlorämische Alkalose

Differentialdiagnose Hyperkalzämie maligner Erkrankungen

primärer Hyperparathyreoidismus

PTH erhöht, kein PTHrP, kein Tumor, längere Anamnese, Nierensteine, fibrosierende Osteitis, Azidose

primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus

Kalzium im Plasma erhöht, Phosphat erniedrigt, renale Phosphat- und cAMP-Ausscheidung erhöht

sonstige Ursachen einer Hyperkalzämie

Hyperthyreose, Phäochromozytom, Osteopetrosis, familiäre Hyperkalzämie mit Hyperkalzurie, Tuberkulose, HIV-Infektion, Niereninsuffizienz, Sarkoidose, Vitamin A- oder Vitamin D-Intoxikation, Kalziumsubstitution, Milch-Alkali-Syndrom, Lithiumtherapie.
Ausschluß einer falsch positiven Hyperkalzämie durch Bestimmung des ionisierten Kalziums im Serum bei multiplem Myelom

Therapie

Therapeutisches Ziel ist die Flüssigkeitssubstitution und die Erhöhung der Kalziumausscheidung. In den meisten Fällen sind die Patienten wegen der niedrigen glomerulären Filtrationsrate exsikkiert. Daher sollte zunächst eine Volumensubstitution und dann erst die Senkung des Kalziumspiegels erfolgen.
Bei Serumwerten über 3,5 mmol/l muß, unabhängig von der Symptomatik, unverzüglich eine Therapie eingeleitet werden (s. Plus 4.63). Diese sollte neben der Senkung des Kalziumspiegels wenn möglich auch immer die Behandlung der Grundkrankheit umfassen.
Bei oligurischem Nierenversagen ist eine Hämodialyse oder Hämofiltration erforderlich.
Bei progredienten und therapierefraktären Tumorleiden ist jedoch eine Therapie nur in Einzelfällen indiziert.

Volumensubstitution

Infusion von 0,9% NaCl bis 500 ml/h (engmaschige Überwachung erforderlich, um eine Flüssigkeitsüberladung zu vermeiden!); NaCl hemmt die tubuläre Reabsorption von Kalzium, Furosemid steigert die renale Kalziumausscheidung. Die Rehydrationsphase mit einem Flüssigkeitsdurchsatz von 200 ml/h kann über 48 Stunden beibehalten werden.

wichtig
Bilanz und zentralvenösen Druck alle 2–4 h, Elektrolyte alle 6–8 h kontrollieren

Senkung des Kalziumspiegels

Glukokortikoide
Bei HHM wirken Glukokortikoide hemmend auf die PTHrP-Expression und die osteoklasten-stimulierenden Zytokine; Knochenumsatz, intestinale Kalziumresorption und tubuläre Kalziumreabsorption werden supprimiert. Bei lymphoiden Neoplasien kommt auch die direkte zytostatische Wirkung zum Tragen.

Bisphosphonate
Senkung der Serumkalziumfreisetzung aus dem Knochen durch direkte Hemmung reifer Osteoklasten und durch die Inhibition der weiteren Rekrutierung und Differenzierung von Osteoklastenvorläuferzellen. Bisphosphonate wirken nicht auf den renalen Kalziumstoffwechsel.
Zur Anwendung kommen Substanzen wie Clodronat, Pamidronat und Ibandronat, mit jeweils zunehmender Wirkstärke. Clodronat muß täglich, Pamidronat und Ibandronat können als Einmaldosis in größeren Abständen gegeben wer-

PLUS

4.63 Therapie der HHM

Sofortmaßnahmen
Serumkalzium < 3,5 mmol/l
- 0,9% NaCl 4–8 l als Dauerinfusion über 24 Stunden für 2 Tage
- Kontrolle von Ca, Na, K, Cl, Mg alle 6–8 Stunden
- Substitution von Natrium, Kalium und Magnesium nach Bedarf
- Bilanzierung, Kontrolle des zentralvenösen Drucks alle 2–4 h
- Furosemid 20–40 mg i.v./2 Stunden für 2 Tage, Beginn erst, wenn das Zirkulationsvolumen restituiert ist
- Prednisolon 100 mg i.v., auf zwei Dosen verteilt

Serumkalzium über 3,5 mmol/l und unzureichende Wirkung der bisherigen Maßnahmen
- zusätzlich i.v. Bisphosphonate
  Vorsicht bei Niereninsuffizienz!

Beispiele
- Pamidronat (Aredia) 60–90 mg i.v. in 500 ml 0,9% NaCl als 2–4 Stunden-Infusion einmalig Wiederholung bei Kalziumanstieg

oder
- Ibandronat (Bondronat) 4 mg i.v. in 500 ml 0,9% NaCl als Infusion über 2 h

oder
- Clodronat (Ostac) 1500 mg in 500 ml 0,9% NaCl über 4 Stunden (Wirkung kürzer und weniger effekiv)

eventuell
- Calcitonin 4–8 IU/kg/6 Stunden i.v. oder s.c. (Karil, Cibacalcin)
- Plicamycin (Mithramycin) 25 µg/kg i.v. über 8 Stunden in 500 ml 5% Glukose alle 48 Stunden wiederholen, abhängig vom Kalziumspiegel

Ergänzende Maßnahmen
- kalziumarme Diät
- Phosphatkapseln (Reducto-Spezial 3x1 bis 3x3 Kapsel/d) oder Natriumcellulosephosphat 3x5 g pro Tag (Calcisorb)
- 2x täglich Phosphateinlauf mit 1,5 g

Langzeittherapie
Dosierung
- Clodronat 1200 mg/d oral

oder
- Pamidronat i.v. 60–90 mg

oder
- Ibandronat i.v. 4 mg in regelmäßigen Abständen

unerwünschte Wirkungen
- bei längerer Therapie besteht das Risiko von Kalziumablagerungen im Gewebe

Kontraindikationen
- Thiazide fördern die Kalziumreabsorption im Tubulus

beachten
Phosphatinfusionen sind wegen der Gefahr von Gewebeverkalkungen, Nierenversagen und Hypotension überholt!

den. Vorsicht bei Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten, die 2,5fach über dem oberen Normalwert liegen, da Bisphosphonate renal eliminiert werden.

Calcitonin
Rasche Hemmung der Knochenresorption durch Hemmung der Osteozyten und Osteoklasten, der Effekt ist jedoch nur gering, da es beispielsweise bei wiederholter Anwendung von heterologem synthetischem Calcitoninvom Lachs oder Schwein zur Ausbildung neutralisierender Antikörper kommt. Homologes humanes Calcitonin wirkt ebenso, jedoch ohne die Gefahr der Antikörperentwicklung.

Zytostatika
Plicamycin hemmt direkt die Osteoklasten, unabhängig von der Ursache der Hyperkalzämie. Die Wirkung tritt innerhalb von 12–24 Stunden ein und hält über 3–7 Tage an. Die Substanz ist nieren-, leber- und knochenmarktoxisch, auf Gerinnungsstörungen muß geachtet werden; eine Niereninsuffizienz ist keine Kontraindikation.

Tumorlysesyndrom

Der akute Zerfall maligner Zellen führt bei hoher Ausgangszellmenge zu lebensbedrohlichen metabolischen und kardiovaskulären Veränderungen. Auslöser des Tumorlysesyndroms ist meist eine systemische Chemotherapie bei rasch progredienten Hämobastosen, seltener bei soliden Tumoren mit hoher Zellmasse. Außerdem muß bei hochmalignen Lymphomen, bei akuter lymphatischer Leukämie, beim Blastenschub der chronischen myeloischen Leukämie, aber auch bei langsamer proliferierenden Erkrankungen wie der chronischen lymphatischen Leukämie mit dieser Komplikation gerechnet werden. Das Tumorlysesyndrom tritt nicht nur unter Polychemotherapie, sondern auch unter Monotherapie mit Zytostatika, Kortikosteroiden, Fludarabin, intrahekalem Methotrexat oder Tamoxifen auf, Interferon-α kann ein Tumorlysesyndrom bereits bei geringer Dosierung auslösen.
Der rasche Zellzerfall, der in großen Mengen intrazelluläres Material freisetzt, das nicht adäquat abgebaut werden kann, setzt vor allem eine Aktivierung proinflammatorischer Zytokine in Gang.

Klinisches Bild und Diagnostik

- schlechter Allgemeinzustand
- Fieber
- Tachykardie
- Herzrhythmusstörungen
- Hypotonie
- Atemnot
- Anurie
- Bewußtseinstrübungen
- Krämpfe

können Zeichen eines Tumorlysesyndroms sein. Diagnostisch wegweisend sind

- Lungenstauung, ARDS, respiratorische Globalinsuffizienz
- LDH-Anstieg auf Werte über 1500 IU/l
- Hypokalzämie
- Hyperphosphatämie
- Hyperkaliämie
- Laktatazidose
- Niereninsuffizienz mit Harnstoff- und Kreatininanstieg
- Hyperurikämie

Prophylaxe und Therapie

Patienten mit Leukämien oder malignen Lymphomen, die sich durch hohe Leukozytenzahlen oder große Lymphommassen auszeichnen, sollten chemotherapeutisch nur stationär und unter besonderer Überwachung behandelt werden:

- tägliche Kontrolle (mindestens einmal) von Nierenfunktion, Harnsäure und Elektrolyten (Na, K, Ca, Cl, Phosphat) im Serum
- 300–900 mg Allopurinol/d zur Prophylaxe einer Hyperurikämie
- Urin-pH-Einstellung über 7,0 durch Bikarbonat i. v. (100 mmol in den ersten 1000 ml)
  cave!
  nicht bei erhöhtem Serumphosphat, da die Gefahr einer Kalziumphosphatausfällung in den Nierentubuli besteht
- entsprechende Korrektur bei Störungen des Säure-Basen- und Elektrolythaushalts, auch wenn Natriumbikarbonat die Symptome einer Hypokalzämie verstärken kann
- 24–48 Stunden vor Beginn der Chemotherapie intravenöse Hydrierung mit einem Flüssigkeitsdurchsatz von mindestens 2400 ml/24 h
- eine rasche Verschlechterung der Nierenfunktion unter Chemotherapie ist eine Indikation zur frühen Hämodialyse

Bei lymphatischen Hämoblastosen mit Leukämiezellzahlen über 30 000/μl sollte die Chemotherapie vorsichtig als Monotherapie eingeleitet werden. Komplikationen wie ARDS, Nierenversagen, Schock oder Hyperkaliämie machen intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.

Uratnephropathie

Bei chemotherapiesensiblen malignen Erkrankungen wie Leukämien, malignen Lymphomen, Thymomen oder kleinzelligen Lungenkarzinomen kommt es als unerwünschte Wirkung der Therapie zu einer Hyperurikämie.
Harnsäure entsteht als Endprodukt des Purinstoffwechsels aus dem Abbau von Hypoxanthin und Xanthin durch die Xanthinoxidase und wird in den Nieren filtriert (Glomeruli), reabsorbiert (Tubuli) und aktiv sezerniert. Bei hohem Zellumsatz oder bei zytostatischer Chemotherapie mit hoher Zellzerfallsrate steigt die Harnsäureproduktion stark an. Ist der Urin mit Urat übersättigt, bilden sich in den Tubuli und im Kelchsystem Harnsäurekristalle, die eine akute Uratnephropathie, seltener auch Nierensteine auslösen.
Risikofaktoren einer Uratnephropathie sind vorbestehende

Niereninsuffizienz, Harnleiterobstruktionen, Hypovolämie, Diuretika (Furosemid, Thiazide), Tuberkulostatika (Pyrazinamid, Ethambutol) und das Tumorlysesyndrom.

Klinisches Bild und Diagnostik

Richtungweisend sind Uratkristalle im Urin. Die Erhöhung von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum erlaubt keine eindeutige Diagnose, ebensowenig Müdigkeit, Lethargie, Übelkeit, Erbrechen, Oligurie und Anurie als Zeichen einer Urämie. Differentialdiagnostisch muß ein postrenales Nierenversagen durch Tumorkompression der Ureteren als Ursache der Nephropathie ausgeschlossen werden.

beachten
Kontrastmittel i.v. führen zu einer Verschlimmerung der Uratnephropathie.

Therapie

Die Behandlung richtet sich nach den Harnsäurewerten im Urin.
Harnsäure < 700 μmol/l, Kreatin konstant
- Weiterführung der zytostatischen Therapie
- konsequente Prophylaxe mit 600 mg Allopurinol/d
- Hydratation (3 l Urinflußvolumen)
- Urinalkalisierung (Urin pH > 7)

Harnsäure > 700 μmol/l, Kreatin ansteigend
- Unterbrechung der zytostatischen Therapie
- verstärkte Flüssigkeitszufuhr mit forcierter Diurese (Furosemid)

Obwohl Furosemid die Reabsorption von Harnsäure erhöht, wird dieser Effekt durch die verstärkte Diurese kompensiert. Bei progredientem Nierenversagen ist eine Dialyse indiziert.

Prophylaxe

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Uratnephropathie kann eine Prophylaxe mit
- Allopurinol 600 mg/d
- Urinalkalisierung
- Hydratation

durchgeführt werden.

beachten
Als Xanthinoxidasehemmer vermindert Allopurinol auch deutlich den Abbau des Zytostatikums 6-Mercaptopurin und des Immunsuppressivums Azathioprin, wodurch nicht nur die Wirkung, sondern auch die Toxität der beiden Substanzen deutlich zunimmt (Dosisreduktion auf etwa ¼ erforderlich). Der Metabolismus von 6-Thioguanin ist Xanthinoxidase-unabhängig und wird durch Allopurinol nicht beeinträchtigt.

Obere Einflußstauung

Die obere Einflußstauung, auch als Vena-cava-superior-Syndrom bezeichnet, entsteht durch lokale Kompression, Tumoren, seltener durch Thrombosen der V. cava superior.
Aufgrund ihrer engen Lagebeziehung zu Trachea und rechtem Hauptbronchus sowie zu perihilären und paratrachealen Lymphknoten ist die V. cava superior häufig von einer Tumorausbreitung im Mediastinum betroffen; das Gefäß ist außerdem sehr dünnwandig und weist nur einen geringen Innendruck auf und ist damit sehr empfindlich für externe Kompression.
In 75% der Fälle wird die obere Einflußstauung durch metastasierende pulmonale Tumoren hervorgerufen, in 15% durch maligne Lymphome, in 10% durch extragonadale Keimzelltumoren und andere Tumoren. Weitere Ursachen sind zentrale Venenkatheter und Schrittmacherkabel, die zu einer Thrombosierung der V. cava superiorführen können.

Differentialdiagnose der oberen Einflußstauung

- retrosternale Struma
- Tuberkulose
- Abszesse
- Aneurysmen mediastinaler Gefäße
- Mediastinalfibrose durch Histoplasmose
- Perikardtamponade

Klinisches Bild und Diagnostik

Die obere Einflußstauung äußert sich zu Beginn mit
- Stauung der Halsvenen
- Plethora

Mit zunehmender Einengung treten
- Ödeme oder livide Verfärbung von Gesicht, Hals, Brustwand und Armen
- Atemnot
- Husten
- Dysphagie
- Schwindel
- Bewußtseinsstörungen bis hin zum Koma

auf.
Im Röntgenthoraxbild ist meist eine Raumforderung im oberen Mediastinum zu erkennen, gelegentlich begleitet von einem Pleuraerguß oder einer rechtshilären Raumforderung. Ein Thorax-CT mit Phlebographie ist erforderlich, um die genaue Tumor- oder Thrombusausbreitung anatomisch zu erfassen.
Im Gegensatz zur Auffassung vieler Ärzte konnte gezeigt werden, daß die invasive Diagnostik zur histologischen Diagnosesicherung nicht mit einem erhöhten Komplikationsrisiko verbunden ist. Bronchoskopie, Mediastinoskopie, Thorakoskopie, Lymphknotenbiopsie und Venographie haben nur minimal erhöhte Komplikationsraten. Es sollte daher trotz der Notfallsituation eine zytologische oder histologische Diagnosesicherung vor oder bei Therapiebeginn erfolgen.

Therapie

Die Behandlung besteht in einer symptomatischen Therapie und einer effektiven, möglicherweise kurativen Therapie der Grundkrankheit. Kleinzellige Lungenkarzinome, Non-Hodgkin-Lymphome und Keimzelltumoren, die in über 50% der Fälle eine obere Einflußstauung verursachen, sind nach

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

heutigem Standard auch bei einem V.-cava-superior-Syndrom zum Teil kurativ heilbar. Daneben kommen als allgemeine Maßnahmen
- Bettruhe mit erhöhtem Oberkörper
- O_2 (Nasensonde)
- Diuretika sowie
- 6–10 mg Dexamethason alle 6 Stunden

in Frage; eine Antikoagulation ist nicht effektiv.

Kleinzelliges Lungenkarzinom
Initial Kombinationschemotherapie, anschließend Strahlentherapie; die Chemotherapie sollte nicht über die Armvenen, sondern über die Beinvenen appliziert werden.

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
Therapie der Wahl ist die Strahlentherapie. Beginn mit 2–4 Fraktionen von 300–400 cGy, anschließend Standardbestrahlung bis 30–50 Gy; eine Chemotherapie ist nicht sinnvoll.

Non-Hodgkin-Lymphome
Initial Kombinationschemotherapie (entsprechend der Histologie), zur lokalen und systemischen Kontrolle des Lymphoms. Bei mediastinalen Raumforderungen, die größer als 10 cm sind, kann zusätzlich eine Strahlentherapie durchgeführt werden. In jedem Fall sollte ein exaktes Staging erfolgen.

Spinale Raumforderung und Rückenmarkkompression

Raumforderungen in Rückenmarknähe oder im Bereich der Cauda equina können die Symptomatik eines drohenden Querschnitts auslösen oder zu einer kompletten Querschnittslähmung führen. Nach Hirnmetastasen ist dies die häufigste neurologische Komplikation maligner Erkrankungen. Der mögliche Progreß mit neurologischen Ausfällen verlangt unverzügliches Handeln, da die Ergebnisse um so günstiger sind, je früher die Behandlung eingeleitet wird.

Grundlagen

Ätiologie

Am häufigsten wird das drohende Querschnittsyndrom beim metastasierenden Lungenkarzinom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom und beim multiplen Myelom (Plasmozytom) beobachtet, seltener beim malignen Lymphom, Melanom, Nierenzellkarzinom (Hypernephrom), Sarkom oder Metastasen eines unbekannten Primärtumors. Gelegentlich kann die Symptomatik einer Rückenmarkkompression auch die Erstmanifestation einer bösartigen Krankheit sein; in den meisten Fällen ist das Tumorleiden aber bekannt.

Pathophysiologie

Ursache der Querschnittsymptomatik sind epidurale, seltener leptomeningeale oder intramedulläre Prozesse. Am häufigsten komprimieren Tumoren der Wirbelkörper den Duralsack, die bei weiterer Progression das Rückenmark oder die Cauda equina einklemmen. Paraspinale Tumoren wie Neuroblastome oder maligne Lymphome können auch durch die Foramina intervertebralia eindringen und das Myelon komprimieren. Die neurologischen Ausfälle werden zunächst durch ein vasogenes Ödem hervorgerufen, dem eine Prostaglandin-E_2-Produktion vorausgeht. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß Dexamethason und Indomethacin im Gegensatz zu Methylprednisolon den Beginn der Paraplegie verzögern.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Rückenschmerzen und radikuläre Schmerzen sind oft die ersten Symptome, später folgen Muskelschwäche, aufsteigendes Taubheitsgefühl, Sensibilitätsstörungen und Paraparese. Meist diskret beginnend, sind dies typische Hinweise auf eine Spinalkompression, die am häufigsten thorakal, seltener lumbosakral oder zervikal auftritt. Sind autonome Nervenfunktionen betroffen, kommt es häufig als Zeichen einer raschen Progression zur Blasen- und Mastdarmlähmungen.

Klinische Befunde
- klopfschmerzhafte Wirbelsäule
- pathologische Muskeleigenreflexe
- Spastik
- neurologische Ausfälle entsprechend der Höhe der Kompression

Diagnostisches Vorgehen

Bei Querschnittsymptomatik ist eine sofortige Notfalldiagnostik angezeigt
- konventionelle Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule in zwei Ebenen zur Aufdeckung knöcherner Läsionen der Wirbelkörper und -bögen und paraspinaler Raumforderungen; epidurale und intraspinale Raumforderungen lassen sich nicht erkennen
- Kernspintomographie zur Darstellung von Knochenmarkinfiltrationen und -veränderungen

Eine Myelographie ist nur erforderlich, wenn NMR oder CT nicht richtungweisend sind; allerdings kann es bei fast einem Viertel der Untersuchungen zu einer neurologischen Verschlechterung durch die Lumbalpunktion kommen (mögliche Einblutung).

wichtig
Eine interdisziplinäre Beurteilung des Patienten durch internistischen Onkologen, Neurologen, Strahlentherapeuten und Neurochirurgen ist unbedingt erforderlich!

Therapie

Soforttherapie

10 mg Dexamethason i. v., weiter mit 4 mg i. v. alle 6 Stunden, stufenweise Reduzierung, entsprechend dem klinischen Zustand.
Unter Dexamethason bilden sich das lokale Ödem und die neurologischen Ausfälle etwas zurück, so daß die Folgeschäden geringer ausfallen.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Therapeutisches Vorgehen bei Rückenmarkkompression

Ist die Histologie des Primärtumors bekannt und der Tumor außerdem strahlensensibel, soll initial eine Strahlentherapie erfolgen. Instabilität der Wirbelsäule ist eine Indikation für ein primär operatives Vorgehen (s. Tab. 4.72).

Tab. 4.72 **Rückenmarkkompression – Therapieempfehlungen**

Strahlentherapie
- strahlensensibler Tumor, stabile Wirbelsäule (unabhängig vom Stadium und vom neurologischen Befund)
- Beteiligung der Wirbelsäule ohne Statikgefährdung, keine neurologischen Ausfälle

operatives Vorgehen mit anschließender Strahlentherapie
- pathologische Fraktur mit Instabilität der Wirbelsäule oder knöcherne Rückenmarkkompression
- strahlenresistenter Tumor mit neurologischen Ausfällen
- fehlende histologische Diagnose

operatives Vorgehen
- Rezidiv in einem früheren Bestrahlungsfeld
- Strahlentherapieversager

Chemotherapie
- adjuvante Therapie bei chemotherapiesensiblen Tumoren
- Rezidiv eines chemotherapiesensiblen Tumors in einem früheren Bestrahlungsfeld und/oder Operationsgebiet

Zerebrale Metastasen und Meningeosis carcinomatosa oder leucaemica

Metastasierungen ins Zentralnervensystem, Hirntumoren, ZNS-Beteiligung bei malignen Lymphomen oder eine Meningeosis können durch
- direkte Raumforderung
- Hirnödem
- Liquorzirkulationsstörungen

zu einer Hirndruckerhöhung und zu neurologischen Ausfällen führen.
ZNS-Metastasen sind sehr häufig beim kleinzelligen Lungenkarzinom, häufig beim Mammakarzinom, beim malignen Melanom und beim Nierenzellkarzinom; hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome können sowohl ZNS-Beteiligungen aufweisen als sich auch primär im ZNS manifestieren.
Akute lymphatische Leukämien, Burkitt- und lymphoblastische Lymphome, seltener akute myeloische Leukämie können ebenso mit einem Befall der Hirnhäute (Meningeosis) einhergehen wie der Blastenschub der CML oder Metastasen der erwähnten Tumoren.

Klinisches Bild und Diagnostik

- Benommenheit
- Kopfschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen
- Doppelbilder
- Gangunsicherheit und
- Grand-mal-Anfälle

weisen auf eine Meningeosis hin.
Weiter werden Nackensteifigkeit, Stauungspapille, zunehmende Bewußtseinsstörungen, Parästhesien und Wesensveränderungen beobachtet, die neurologischen Ausfälle sind abhängig von der Lokalisierung der Metastasen.

Diagnostisches Vorgehen

Zur Differentialdiagnose von Blutung, subduralem Hämatom, Hirninfarkt, Infektion oder Hirnabszeß ist ein CT erforderlich. Die NMR-Untersuchung ist sehr sensitiv zur Erkennung intrazerebraler Metastasen. Eine Meningeosis kann nur über eine Lumbalpunktion gesichert werden, die bei akuter lymphatischer Leukämie und hochmalignen NHL Bestandteil der Routinediagnostik ist. Wenn der Primärtumor nicht bekannt ist, muß eine histologische Sicherung der Diagnose erfolgen.

Therapie

Im Vordergrund steht die symptomatische Behandlung des Hirnödems und auftretender Krampfanfälle. Die spezifische Therapie (chirurgisches Vorgehen, Chemotherapie, Bestrahlung) richtet sich nach der Grundkrankheit (s. Plus 4.64).

Spezifische Therapie bei soliden Tumoren

Intrakranielle Solitärmetastasen im Bereich des 4. Ventrikels, des Kleinhirns oder im Frontalbereich sind die Indikation für ein neurochirurgisches Vorgehen. Weitere Indikationen für eine chirurgische Metastasenentfernung sind
- unklare Diagnose
- lebensbedrohliche oder kritische Lokalisation
- Rezidiv
- Nichtansprechen auf konservative Therapie

Die Implantation eines Ommaya-Reservoirs kommt bei Komplikationen wie Blutung, Infektion oder Liquorobstruktion in Frage. Die meisten ZNS-Metastasen können mit einer Strahlentherapie von 30–50 Gy behandelt werden.

Behandlung von malignen Lymphomen und akuten Leukämien

Primär wird eine intrathekale Chemotherapie durchgeführt, der sich eine Strahlentherapie des ZNS und des Rückenmarks anschließt. Bei klinischer Besserung langsame und stufenweise Reduzierung von Dexamethason.

PLUS

4.64 Therapie zerebraler Metastasen und Meningeosis carcinomatosa oder leucaemica

Sofortmaßnahmen
Hirnödem
- initial 100 ml Sorbit 40 % über 5 min i. v., weiter mit 50 ml alle 4 h
- initial 32 mg Dexamethason i. v., weiter mit 6 mg alle 4 h
- 40 mg Furosemid i. v.

Bei rascher Progredienz und Übergang in eine komatöse Bewußtseinslage maschinelle Beatmung mit Hyperventilation; es soll eine Hypokapnie mit $paCO_2$ 25–30 mmHg erreicht werden

Zerebrale Krampfanfälle
- 100–200 mg Phenobarbital i. v.

oder
- 2 mg Clonazepam i. v., weiter mit 5 mg über 24 h

oder
- 750 mg Phenytoin i. v. über 30 min

Spezifische Therapie
Bei allen zerebralen Raumforderungen
Dexamethason

Tag 1–3	4 x 8 mg/d
Tag 4–6	4 x 4 mg/d
Tag 7–9	4 x 2 mg/d
Tag 10–12	2 x 2 mg/d
Tag 12–15	3 mg/d
ab Tag 16	2 mg/d

Akute Leukämien und maligne Lymphome
intrathekale Therapie
- Methotrexat 10 mg/m^2 (maximal 15 mg!!!) plus Cytosinarabinosid 40 mg (Gesamtdosis) plus Dexamethason 12 mg (Gesamtdosis)
- 2 x /Woche über 4 Wochen

weiter mit Methotrexat
- 1x10 mg/m^2/Monat (maximal 15 mg) über 6–12 Monate

Primäre ZNS-Lymphome
Eine systemische Chemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie ist einer ZNS-Bestrahlung überlegen, bei geringerer Toxizität als in umgekehrter Folge. CHOP oder MACOP-B Protokolle sind toxisch und kaum wirksam!! Daher ist eine systemische Hochdosisbehandlung nötig.
- 3 Zyklen Methotrexat 1,0 g/m^2 i. v. im Abstand von 2 Wochen, mit Vincristin 2 mg i. v. (Absolutdosis!!) Procarbazin 100 mg/m^2/d oral für 7 Tage in der 1. und 5. Woche
- intrathekale Therapie mit 6 Therapietagen mit Methotrexat 12 mg i.th. im Abstand von je 14 Tagen

anschließend
- hochdosiertes Cytosinarabinosid 3 g/m^2/d an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, 2 Zyklen im Abstand von 4 Wochen

Alternativ oder bei Rezidiv
Ganzhirnstrahlentherapie mit insgesamt 40 Gy, kleinvolumige Aufsättigung (1,44 Gy)
Hinweis
Eine systemische Chemotherapie muß vor Beginn der Strahlentherapie beendet werden, um die zytostatikabedingte Neurotoxizität bei gestörter Blut-Hirn-Schranke zu vermeiden.

Solide Tumoren
primäre Operationsindikation; falls eine Chemotherapie erfolgen soll, dann
- Methotrexat Monotherapie mit 1 g/m^2 i. v. alle 4 Wochen

Disseminierte intravasale Gerinnung und Verbrauchskoagulopathie

Die disseminierte intravasale Gerinnung (disseminated intravascular coagulation, DIC) entsteht nach initialer Hyperkoagulabilität über eine intravasale Gerinnungsaktivierung. Sie führt zur intravasalen Fibrinbildung, die durch Thrombosierung der Mikrozirkulation zu Organschäden und- versagen führen kann. Meist entsteht eine sekundäre Hyperfibrinolyse. DIC und Hyperfibrinolyse können zum übermäßigen Verbrauch von plasmatischen Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren, ihrer Inhibitoren und Thrombozyten führen (Verbrauchskoagulopathie).
Bösartige Erkrankungen sind nach Infektionen die häufigste Ursache dieser komplexen Gerinnungsstörungen, die in akuter und chronischer Form vorkommen. Das extrinsische System wird folgendermaßen aktiviert: Endotoxin, Zytokine (Il-1, TNF-α), Tumorzellen, akute Promyelozyteleukämie u. a. aktivieren den Tissue factor, der als Rezeptor auf allen Zellen exprimiert werden kann, und insbesondere bei DIC durch seine Expression auf den Monozyten bedeutsam ist.
Das Fibrinolysesystem wird über den Faktor XIIa und durch Endotoxin aktiviert. Durch Gefäßwandkontakt aktiviert die Fibrinbildung in den kleinen Gefäßen Plasminogen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Akute DIC

Rasche Entstehung, innerhalb von wenigen Stunden bis Tagen, bei Infektion, Sepsis, Schock, akutem Leberversagen

Chronische DIC

Bei chronischen Erkrankungen insbesondere bei Neoplasien. Die DIC mit Gefäßverschlüssen führt zu akutem Nierenversagen, ARDS, zerebralen Durchblutungsstörungen, Magen-Darm-Ulcera und Hautnekrosen. Verstärkte Blutungsneigung durch sekundäre Hyperfibrinolyse.

Laboruntersuchungen

- Abfall von Fibrinogen, Thrombozyten, Antithrombin, Faktor VIII
- Verlängerung von PTT, Quick-Wert, Plasmathrombinzeit (PTZ)
- Nachweis von Fibrinmonomeren- und -dimeren
- Zeichen der sekundären Hyperfibrinolyse mit erhöhtem Titer der Fibrinogenspaltprodukte (FSP)

Für die Interpretation der Befunde ist immer die klinische Situation des Patienten entscheidend.

Therapie

Behandlung der auslösenden Ursache wie Infektion, Sepsis, Leukämie oder Tumor; wenn notwendig intensivmedizinische Versorgung. Bei stärkerem Blutverlust Erythrozytenersatz, Ausgleich der Hypovolämie sowie einer ausgeprägten Azidose.

Behandlung mit Heparin

Die Heparintherapie ist umstritten, jedoch gerechtfertigt, wenn folgende Situationen vorliegen:

- Sepsis
- schwere Transfusionsreaktionen
- Purpura fulminans
- hämolytisch-urämisches Syndrom
- akute Promyelozytenleukämie

Dosierung bei ausreichenden AT-Werten (> 70%): 10000–15000 E Heparin
bei Blutung: Fresh frozen Plasma (FFP).
Bei manifester oder latenter Blutungsneigung sollte die Heparintherapie nur sehr vorsichtig eingesetzt werden (z. B. bei initialer, nicht verbrauchsbedingter Thrombozytopenie, Leberzirrhose). Bei AT-Mangel kann AT-substituiert werden (Ziel > 80%). Bei ausgeprägter DIC kann die Substitution von Fibrinogen und/oder Thrombozyten erforderlich sein.

SERVICE Hämatologische Notfälle

Literatur

Ahmann FR: A reassessment of the clinical implications of the superior vena cava syndrome. J Clin Oncol 2 (1984) 961–969

Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone J, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group (see comments). N Engl J Med 334 (1996) 488–493

DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, Cirrincione C, Thaler HT, Krol G. Primary CNS lymphoma: Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy (see comments). Neurology 40 (1990) 80–86

Jantunen E, Laakso M: Bisphosphonates in multiple myeloma: current status; future perspectives. Br J Haematol 93 (1996) 501–506

Pecherstorfer M, Herrmann Z, Body JJ, Manegold C, Degardin M, Clemens MR, Thürlimann B, Tubiana-Hulin M, Steinhauer EU, Van Eijkeren M, Huss HJ, Thiébaud D, Thurlimann B, Tubiana Hulin M, Thiebaud D: Randomized phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. J Clin Oncol 14 (1996) 268–276

Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, Kanis JA, Coleman RE: A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. Br J Cancer 72 (1995) 1289–1293

Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman N: Superior vena cava syndrome. The myth – the facts. Am Rev Respir Dis 141 (1990) 1114–1118

Keywords

anuria, allopurinol, bisphosphonates, disseminated intravascular coagulation (DIC), uric acid, cerebral edema, humoral hypercalcemia of malignancy, hypercalcemia, carcinomatous meningeosis, leukemic meningeosis, renal failure, vena cava superior syndrome, parathormone related protein (PtHrP), spinal cord compression, tumor lysis syndrome, urine alkalisation, brain metastases, CNS lymphoma

Internistische Onkologie (Auswahl)

4.22 Mammakarzinom

Kurt Possinger

Auf einen Blick

Das Mammakarzinom ist eine maligne Entartung der Drüsenepithelien der Brust. Für Frauen zwischen dem 35.–45. Lebensjahr ist diese Erkrankung die häufigste Todesursache überhaupt. Die Genese ist letztlich ungeklärt; erwiesenenermaßen sind genetische und hormonelle Faktoren beteiligt, eine zu fettreiche Ernährung und Strahlenbelastung gelten als Risikofaktoren. Generell gilt, daß jede tastbare Verhärtung der Brust bis zum Beweis des Gegenteils als maligne anzusehen ist. ⅓ aller Patientinnen kann durch primäre Therapiemaßnahmen, Operation, Bestrahlung, adjuvante Therapie geheilt werden. Wegen der Komplexität des Krankheitsbildes ist die Therapie zum Teil uneinheitlich oder umstritten und nach wie vor sehr schwierig, sie erfordert erfahrene und fachkompetente Hände.

- häufigstes Symptom ist ein Knoten in der Brust, der in der Mehrzahl der Fälle von der Patientin selbst entdeckt wird
- die Diagnose Mammakarzinom muß durch eine Exzisionsbiopsie histologisch gesichert werden und kann nicht allein durch bildgebende Verfahren gestellt werden

Therapeutische Strategie
- die Primärtherapie orientiert sich an der histologischen Diagnose und den prognostischen Kriterien:
- Zahl der lokoregional befallenen axillären Lymphknoten, Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus der Primärtumorzellen
- der definitive operative Eingriff kann „einzeitig“ oder „zweizeitig“ vorgenommen werden
- die Entscheidung brusterhaltender oder eingeschränkt radikaler Eingriff ist von der histologischen Analyse abhängig
- die postoperativen therapeutischen Maßnahmen, Strahlen-, Hormon- und Chemotherapie, richten sich nach der Art der Metastasierung
- bei konsequenter postoperativer adjuvanter Therapie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate etwa 50%, die 10-Jahres-Überlebensrate 30%

Nachsorge
- das Nachsorgeprogramm gilt für alle Patientinnen und wird nur bei Risikofaktoren um entsprechende Zusatzuntersuchungen ergänzt
- die Nachsorge geht über einen Zeitraum von 10 Jahren, ab dem 6. Jahr Durchführung einmal jährlich

Von einer endgültigen Heilung kann erst nach einer rezidivfreien Zeit von 20–40 Jahren gesprochen werden.

Stadieneinteilung
Die Ausbreitung der Erkrankung wird nach der TNM-Klassifikation festgelegt (s. Tab. 4.73); als regionäre Lymphknoten (LK) werden die ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna und der V. axillaris sowie die interpektoralen LK bezeichnet, als axilläre Lymphknoten die intramammären LK.

Tab. 4.73 **Postoperative histopathologische Klassifikation (pTNM)**

T	**Primärtumor**
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < 2 cm in größter Ausdehnung
T1a	Tumor 0,5 cm
T1b	Tumor > 0,5–1,0 cm
T1c	Tumor > 1–2 cm
T2	Tumor > 2–5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
T4a	Ausdehnung auf die Thoraxwand
T4b	Ödem, Ulzeration, Satellitenmetastasen an der Brusthaut
T4c	Kriterien T4 a + T4b
T4d	entzündliches Karzinom
N	**regionäre Lymphknoten** (mindestens 6 untersuchte Lymphknoten)
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
N1a	Mikrometastasen < 0,2 cm
N1b	1 Metastase(n) > 0,2 cm
i	Metastasen in 1–3 Lymphknoten > 0,2–< 2 cm
ii	Metastasen in < 4 Lymphknoten > 0,2–< 2 cm
iii	Metastasenausdehnung über die Lymphknotenkapsel hinaus
iv	Metastasen in Lymphknoten ⩾ 2 cm
N2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten oder an andere Strukturen fixiert
N3	Metastasen in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
M	**Fernmetastasen**
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Histopathologisches Grading (nach Bloom und Richardson; berücksichtigt werden Zellkernmorphologie, drüsige Ausdifferenzierung und Mitoserate)	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Grundlagen

Epidemiologie

In der Bundesrepublik erkranken jährlich etwa 45 000 Frauen an Brustkrebs. Diese Erkrankung ist für Frauen zwischen dem 35.–45. Lebensjahr die häufigste Todesursache überhaupt. In Nordamerika und Nord- und Mitteleuropa treten Mammakarzinome etwa fünfmal häufiger auf als in Asien und Südamerika. Das Haupterkrankungsalter liegt um das 65. Lebensjahr.

Pathogenese

Bei etwa 5% aller Frauen ist für die Entstehung des Mammakarzinoms eine genetische Disposition anzunehmen (s. Plus 4.65). Ätiologisch von Bedeutung scheint neben der Strahlenexposition und dem Fettgehalt der Nahrung auch die Dauer der Östrogenexposition. Eine frühe Menarche, gefolgt von einer späten Menopause, erhöht das Karzinomrisiko, während ein frühzeitiges Ende der Ovarialfunktion, insbesondere vor dem 35. Lebensjahr, das Tumorrisiko um etwa ⅔ vermindert. Wird die erste Schwangerschaft unter 18 Jahren ausgetragen, ist das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, um 60% niedriger als bei Frauen, die erstmals über 30jährig schwanger werden.
Die Abhängigkeit des Brustkrebsrisikos von der Östrogensubstitution wird kontrovers diskutiert, wahrscheinlich ist der Einnahmezeitraum ausschlaggebend. Antikonzeptiva scheinen kein erhöhtes Karzinomrisiko zu bedingen; Ausnahmen sind möglicherweise junge Frauen unter 25 Jahren mit langjähriger hormoneller Antikonzeption.

Prävention

Die Prävention mit diätetischen Maßnahmen setzt in erster Linie auf eine fettreduzierte Ernährung. Ob, und wenn ja, durch Antiöstrogene eine präventive Möglichkeit gegeben ist, wird gegenwärtig in Studien untersucht (s. Plus 4.66).

Morphologische Klassifizierung

Dem Vorschlag der WHO entsprechend, werden Mammakarzinome histologisch wie folgt eingeordnet
- nichtinvasive (Carcinoma in situ) und
- invasive Karzinome

Histogenetisch lassen sich Milchgangs- oder duktale Karzinome von Läppchen- oder lobulären Karzinomen unterscheiden.
Wie oft ein Mammakarzinom multizentrisch auftritt (in 13%–75% der Fälle), hängt von der Größe des Primärtumors ab; eine ausgeprägte Neigung zur Multizentrizität haben mamillennahe Karzinome. Anatomisch gesehen treten die meisten Tumoren im oberen äußeren Quadranten der Brust auf (49%), der Hauptlymphstrom erfolgt über die regionären axillären Lymphknoten. Da dem Lymphknotenbefall in der Axilla eine wichtige prognostische Aussage zukommt, werden sie, ihrer Lage entsprechend, drei Bereichen zugeordnet:

Level I LK lateral des lateralen Rands des M. pectoralis minor
Level II LK zwischen dem medialen und dem lateralen Rand des M. pectoralis minor sowie interpektorale LK
Level III LK medial des medialen Rands des M. pectoralis minor

PLUS

4.65 Genetische Disposition

Das Vorhandensein des $BRCA_2$-Gens (17q21) geht mit einem 85%igen Risiko einer Mammakarzinomentwicklung einher. Über die Hälfte der Trägerinnen dieses Gens entwickelt vor dem 50. Lebensjahr Brustkrebs. Weniger eng ist die Korrelation mit dem $BRCA_2$-Gen (13q).
Die Bedeutung genetischer prädisponierender Faktoren spiegelt sich in der familiären Tumorbelastung wider: Sind Angehörige ersten Grades an Brustkrebs erkrankt, so besteht gegenüber der Normalbevölkerung ein etwa 3fach höheres Tumorrisiko. Besonders gefährdet sind Frauen, deren Mütter in der Prämenopause an einem doppelseitigen Mammakarzinom erkrankt sind. Werden bei einer Frau atypische Hyperplasien im Brustdrüsengewebe nachgewiesen und liegt außerdem eine familiäre Mammakarzinombelastung vor, so ist das Karzinomrisiko gegenüber der Normalbevölkerung 11mal höher.

4.66 Prävention des Mammakarzinoms

Diätetische Strategien
Angestrebt wird eine fettreduzierte Ernährung. Pilotstudien untersuchen gegenwärtig die möglicherweise präventive Wirkung von Vitamin A sowie von speziellen Nahrungsbestandteilen wie Indol-3-Carbinol, das vermehrt in Gemüsen wie Broccoli und anderen Kohlsorten vorkommt.

Hormonelle Regulierung
Tierversuche zeigen, daß Eingriffe in den Hormonhaushalt, wie Hypophysektomie, Ovarektomie oder die Gabe von Antiöstrogenen, karzinogen induzierte Tumorentwicklungen verhindern oder signifikant reduzieren können. Retrospektiv zeigt sich, daß Patientinnen, die als adjuvante therapeutische Maßnahme Tamoxifen als Antiöstrogen erhalten, im weiteren Verlauf der Erkrankung in der gegenüberliegenden Brust signifikant seltener Tumoren entwickeln als unbehandelte Frauen. Da Tamoxifen eine sehr gute Verträglichkeit aufweist, darüber hinaus den Plasmalipidspiegel senkt und den Mineralverlust der Knochen stabilisiert, werden gegenwärtig in Europa und den USA entsprechende Präventionsstudien durchgeführt.

Neben der TNM-Klassifikation (s. Tab. 4.73) kann auch eine Stadieneinteilung von 0–4 nach UICC verwendet werden. Die Zuordnung beider Möglichkeiten zeigt Tabelle 4.74.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Häufigstes Erstsymptom ist mit > 60% eine knotige indolente Verhärtung der Brust, die in der Regel zuerst von der Patientin selbst bemerkt wird. Nicht so häufig führen Spannungsgefühl oder Brustschmerzen zur Diagnostik des Karzinoms; sehr selten ist die Sekretion der Mamille ein Erstsymptom (s. Tab. 4.75); richtungweisend sind Einziehungen der Mamille, Entzündungszeichen oder eine „Orangenhaut".

Diagnostisches Vorgehen

Eine sorgfältige Erhebung der Anamnese, vor allem die Frage nach dem zeitlichen Auftreten der Veränderung, nach Menarche und Menopause, Antikonzeption, Schwangerschaft oder hormoneller Behandlung sowie Familienanamnese, ge-

Tab. 4.74 **Mammakarzinom – Zuordnung nach TNM- und UICC-Klassifikation**

UICC	TNM		
Stadium 0	Tis (Ca. in situ)		
Stadium I	T1a, T1b	N0, N1a	M0
Stadium II	T0, T1a, T1b T2a, T2b	N0, N1a, N1b N1b	M0 M0
Stadium IIIA	T3a, T3b T1a, b, T2a, b, T3a, b	N0,N1 N2	M0 M0
Stadium IIIB	T1a, b, T2a, b, T3a, b T4a, b, c	N3 jedes N	M0 M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tab. 4.75 **Mammakarzinom – Häufigkeit der Erstsymptome**

Knoten	> 60 %
Spannung oder Schmerzen	< 20 %
veränderte Mamillen, Entzündungen, Orangenhaut	10–15 %
Sekretion der Mamille	5 %

ben entsprechende Hinweise. Wichtig ist eine gründliche klinische Untersuchung, die möglichst immer in gleicher Reihenfolge vorgenommen werden soll (s. Tab. 4.76).
Verdächtige Knoten in der Brust, die nicht sicher beurteilt werden können, müssen immer histologisch untersucht werden, wobei der sicherste Weg die Exzisionsbiopsie und nicht die Punktionszytologie ist. Zur Lokalisation der Ausbreitung des Tumorgeschehens sind folgende bildgebende Untersuchungen erforderlich
• Mammographie beidseits
• Thorax-Röntgen in 2 Ebenen
• Skelettszintigramm
• Sonographie oder CT des Abdomens, insbesondere der Leber
Diagnostisches Vorgehen bei erstmaligem Palpationsbefund siehe Abbildung 4.48.

Tab. 4.76 **Mammakarzinom – Klinische Untersuchung**

Inspektion
Seitenvergleich
– Symmetrie, Größe
Haut
– Einziehungen, „Orangenhaut", Hautherde, subkutane Herde, Lymphödem am Arm
Mamillen
– Einziehungen, Sekret, einseitiges oder beidseitiges perimamilläres Ekzem

Palpation
Konsistenz der Brustdrüsen
– Knoten, Verhärtungen
Ränder des M. pectoralis, Axillen, Fossa intra- und supraclavicularis
– Knoten, veränderte Kontur
Verschieblichkeit der Brustdrüsen
– Prüfung im Liegen, und zwar gegen Haut und Muskelunterlage

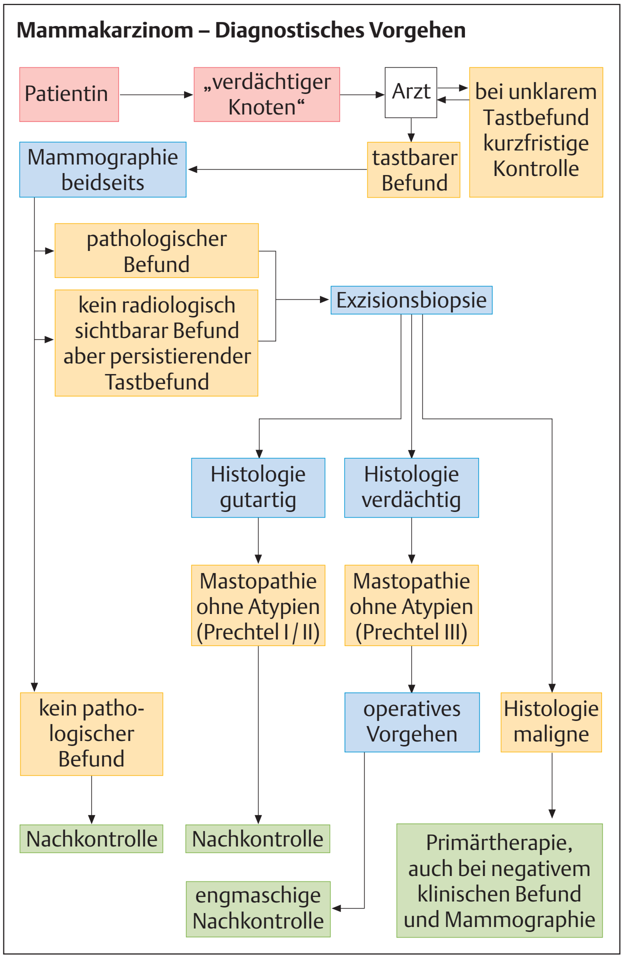


Abb. 4.48 Mammakarzinom – Diagnostisches Vorgehen

Verlauf und Prognose

Krankheitsverlauf

Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch das Ausmaß der kryptogenen Fernmetastasierung bestimmt. Je größer der Primärtumor und je ausgedehnter die Infiltration axillärer Lymphknoten ist, desto eher und häufiger treten Fernmetastasen auf.
Der Nachweis von Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe signalisiert nicht nur einen langsameren Krankheitsverlauf, sondern auch das Ansprechen auf eine hormonelle Behandlung. Gegenüber der Größe des Primärtumors und der Anzahl der tumorbefallenen axillären Lymphknoten sind Prognosefaktoren wie das Grading, der histologische Anteil proliferierender Zellen, das Vorhandensein von Urokinase-Typ-Plasminogenaktivatoren oder der Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark von untergeordneter Bedeutung.
Im metastasierten Stadium sind prognostisch ausschlaggebend
• das zeitliche Intervall zwischen der ersten Operation und dem Auftreten von Fernmetastasen
• die Lokalisation der Metastasen
• die Ausdehnung der Metastasierung
• der Allgemeinzustand

Der Hormonrezeptorstatus hat dann prädiktiven Charakter, wenn es darum geht, die Effektivität einer Hormontherapie einzustufen.
Bei regelmäßiger Nachsorgeuntersuchung werden bei etwa 70% der Patientinnen die ersten Fernmetastasen in nur einem Organsystem nachgewiesen.
Primäres Metastasierungsmuster
- Skelettsystem ca. 50%
- Lungen ca. 15%
- Leber ca. 5%

Prognose

Mit dem Auftreten und dem Nachweis von Metastasen ist die Überlebenszeit mehr von der Biologie und der Ausbreitungsgeschwindigkeit des Tumors und der Organbeteiligung abhängig als von der Art und Intensität der Behandlung. Deshalb liegen die primären Behandlungsziele darin, tumorbedingten Beschwerden vorzubeugen oder sie zu bessern und zu versuchen, die Überlebenszeit zu verlängern. Zur gezielten individuellen Behandlungsführung können Prognose-Tabellen herangezogen werden (s. Tab. 4.77).
Adjuvante zytostatische und hormonelle Therapiemaßnahmen verlängern den Zeitraum bis zum Wiederauftreten der Erkrankung und erhöhen die kurative Chance nach einer Beobachtungszeit von 10 Jahren um 4–8%. Die mittlere Remissionsdauer einer erfolgreichen Hormon- oder Chemotherapie liegt zwischen 7 und 12 Monaten. Etwa 40% aller Patientinnen mit erfolgreicher primärer palliativer Behandlung überleben länger als 3 Jahre, ca. 20% länger als 5 Jahre.

Tab. 4.77 **Prognose – Bewertungsskala beim metastasierten Mammakarzinom**

Kriterien	Bewertungspunkte
krankheitsfreies Intervall	
– > 2 Jahre	1
– ≤ 2 Jahre	3
Metastasierung	
– Knochen, Haut, Weichteile, Lymphknoten, Erguß	je 1
– Knochenmarkkarzinose mit peripherer Zytopenie	4
– Lunge ≤ 10 Knoten	3
– Lunge > 10 Knoten	5
– Lymphangiosis carcinomatosa mit klinischer Symptomatik	6
– Leber	6
Rezeptorstatus	
– positiv	1
– unbekannt	2
– negativ	3
Beurteilung	
– günstige Prognose	< 7
– intermediäre Prognose	7–10
– ungünstige Prognose	≥ 11

Therapie

Behandlungsstrategie

Jeder tumorverdächtige Prozeß muß operativ angegangen und die Diagnose Mammakarzinom durch eine histologische Untersuchung gesichert werden!

Im Anschluß an die operative Behandlung und histologische Untersuchung sowohl des entfernten Gewebes als auch der axillären Lymphknoten (mindestens 10) wird nach Fernmetastasen gesucht. Erst dann kann die Erkrankung auf der Basis der TNM-Klassifikation einem Stadium zugeteilt und als lokoregionäres oder metastasierendes Mammakarzinom einem entsprechenden Behandlungsplan zugeführt werden. An die Primärtherapie schließt sich über einen Zeitraum von 10 Jahren ein symptomorientiertes Nachsorgeprogramm an.

Zum Zeitpunkt der Diagnose befinden sich
- 80–90% aller Mammakarzinome in einem operablen
- 5–10% in einem lokal fortgeschrittenen
- nur sehr wenige% in einem erkennbar metastasierten Stadium

Wegen der Häufigkeit, mit der im späteren Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen auftreten, ist bereits bei Diagnosestellung von einer potentiellen Mikrometastasierung auszugehen. Dieses Konzept ist die Grundlage der adjuvanten Therapie. Bei der sehr individuellen Verlaufsform des Mammakarzinoms muß das Therapiekonzept verlaufs- und symptomorientiert sein. Wegen der Komplexität des Krankheitsbildes ist die Therapie zum Teil uneinheitlich oder umstritten und nach wie vor sehr schwierig.

Operative Behandlung

Der histologischen Diagnosesicherung folgt die einzeitige oder zweizeitige definitive Operation. Im Stadium T1–2, N0–2 M0 sollte eine brusterhaltende Operation immer erwogen werden, wobei eine Nachbestrahlung des verbliebenen Drüsenkörpers zur Vorbeugung intramammärer Rezidive erforderlich ist. Kontraindiziert ist eine brusterhaltende Therapie bei
- multizentrischen Karzinomen
- ausgedehnter Lymphangiosis carcinomatosa
- invasiven duktalen Karzinomen

Brusterhaltende Therapie

Als operative Techniken bei brusterhaltender Therapie kommen die Segment- oder Quadrantenresektion, oder heute zumeist die Tumorektomie (Lumpektomie) in Frage. Wichtig ist, daß der Tumor mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm entfernt wird. Bei Hautnähen sollte zusätzlich eine Hautspindel über dem Tumor mitentfernt werden. Auch zu einer brusterhaltenden Operation gehört immer die Axilladisektion.
Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren kann, wenn brusterhaltend operiert werden soll, präoperativ eine Chemotherapie durchgeführt werden.
Kommt eine brusterhaltende Behandlung nicht in Frage oder handelt es sich um einen Tumor im Stadium T2–3(4), N0–2, M0, wird als kurative Therapie die eingeschränkte radikale Mastektomie mit sofortiger oder späterer Wiederaufbauplastik durchgeführt.

Wiederaufbauplastik

Zur Milderung des psychischen Traumas, das die Patientin durch die Brustentfernung erfährt, sollte bereits in das primäre Therapiekonzept die Möglichkeit einer Wiederaufbauplastik mit einbezogen werden. Neben der Implantation einer Silikonprothese wurden Verfahren entwickelt, die autologe Hautmuskellappen (Latissimus-dorsi-Lappen, M.-obliquus-externus-Lappen) nutzen. Die Sorge, daß durch eine Brustrekonstruktion Lokalrezidive übersehen und dadurch

der Krankheitsverlauf ungünstig beeinflußt werden könnte, hat sich als unbegründet erwiesen.

Postoperative adjuvante Behandlung

In Frage kommen Chemotherapie, Antiöstrogentherapie und Strahlentherapie. Die Definition dieser Therapieform geht davon aus, daß die Patientinnen im Anschluß an die Operation tumorfrei sind und daß therapeutisch nicht Tumorreste, sondern vermutete Mikrometastasen angegangen werden. Hinsichtlich der Überlebenszeit konnte der Nutzen dieses Vorgehens sowohl bei axillärem Lymphknotenbefall als auch ohne klar belegt werden.
Auf der Basis der Analyse von Krankheitsverläufen bei mehr als 15000 Frauen mit einem operablen Primärtumor und fehlender axillärer Tumorinfiltration wurden auf einer Konsensus-Konferenz in St. Gallen (1995) Empfehlungen für die Indikation und Durchführung adjuvanter Therapien formuliert (s. Plus 4.67, Tab. 4.78 und Abb. 4.49).
Insgesamt kann nach den Metaanalysen der Daten der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren für chemotherapierte Patientinnen ein Vorteil hinsichtlich des rückfallfreien Überlebens von 7,1% und des Gesamtüberlebens von 4% angenommen werden. Die jährliche Mortalitätsrate ist gegenüber unbehandelten Patientinnen um 18±8% vermindert. Für denselben Zeitraum ergeben die Analysen nach ad-

Tab. 4.78 **Richtlinien zur adjuvanten Chemotherapie der St. Gallener Konsensus-Konferenz 1995**

Adjuvante systemische Behandlung bei nodal-negativen Patientinnen mit geringem oder mäßigem Rückfallrisiko		
Nodalnegativ	**Rückfallrisiko gering** **Tumorgröße bis 1 cm. G1 ER positiv**	**Rückfallrisiko mäßig** **Tumorgröße 1–2 cm. G1–2. ER positiv**
Prämenopause	keine Therapie	Tamoxifen (Ovarektomie, GnRH-Analogon)
Postmenopause	keine Therapie	Tamoxifen
Senium	keine Therapie	Tamoxifen
Adjuvante systemische Behandlung bei nodal-negativen Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko		
Nodalnegativ	**Rückfallrisiko hoch** **Tumorgröße > 2 cm oder G3 und ER positiv**	**Rückfallrisiko hoch** **Tumorgröße > 2 cm oder G3 und ER negativ**
Prämenopaus	Chemotherapie 6xCMF positiv (und ggf. Tamoxifen)	Chemotherapie – 6xCMF
Postmenopause	Tamoxifen (und ggf. Chemotherapie)	Chemotherapie (und ggf. Tamoxifen)
Senium	Tamoxifen	Tamoxifen (Chemotherapie nur, wenn volle Dosis möglich)
Adjuvante systemische Behandlung bei nodal-positiven Patientinnen		
Nodalpositiv	**ER positiv**	**ER negativ**
Prämenopause	Chemotherapie 6xCMF positiv (und ggf. Tamoxifen sequentiell)	Chemotherapie – 6xCMF oder 4xAC
Postmenopause	Tamoxifen (und ggf. Chemotherapie)	Chemotherapie – 6xCMF oder 4xAC
Senium	Tamoxifen	Tamoxifen (Chemotherapie nur, wenn volle Dosis möglich)

ER = Östrogenrezeptor

PLUS

4.67 Empfehlungen der St. Gallener Konsensus-Konferenz (1995) zur adjuvanten medikamentösen Behandlung des Mammakarzinoms unter Berücksichtigung der entsprechenden Prognosekriterien

Geringes Rückfallrisiko
Patientinnen mit Tumoren von <1 cm, mit positivem Hormonrezeptorstatus und einem Grading von 1 sollten wegen des geringen Rückfallrisikos nicht systemisch behandelt werden. Gleiches gilt auch für Frauen mit einem duktalen Carcinoma in situ oder einer fokal-invasiven Erkrankung, die zufällig bei einem chirurgischen Eingriff festgestellt wurde.

Mäßiges Rückfallrisiko
Bei mäßigem Rückfallrisiko (Tumorgröße 1–2 cm, positiver Hormonrezeptorstatus, Grading 1 oder 2) kommt die adjuvante Gabe von Tamoxifen in Betracht. Bei prämenopausalen Patientinnen dieser Risikogruppe sind Ovarektomie oder die Gabe von GnRH-Analoga Alternativen, die allerdings nur innerhalb von Studien eingesetzt werden sollten.

Hohes Rückfallrisiko
Bei Patientinnen mit einer Primärtumorgröße von über 2 cm, einem negativen Hormonrezeptorstatus oder einem Grading von 3 liegt ein hohes Rückfallrisiko vor (>30% nach 10 Jahren). In diesen Fällen sollte eine systemische adjuvante Behandlung erfolgen
- bei positivem Hormonrezeptorstatus und Menopause Tamoxifen über 5 Jahre
- bei negativem Hormonrezeptorstatus 6malige Gabe von CMF

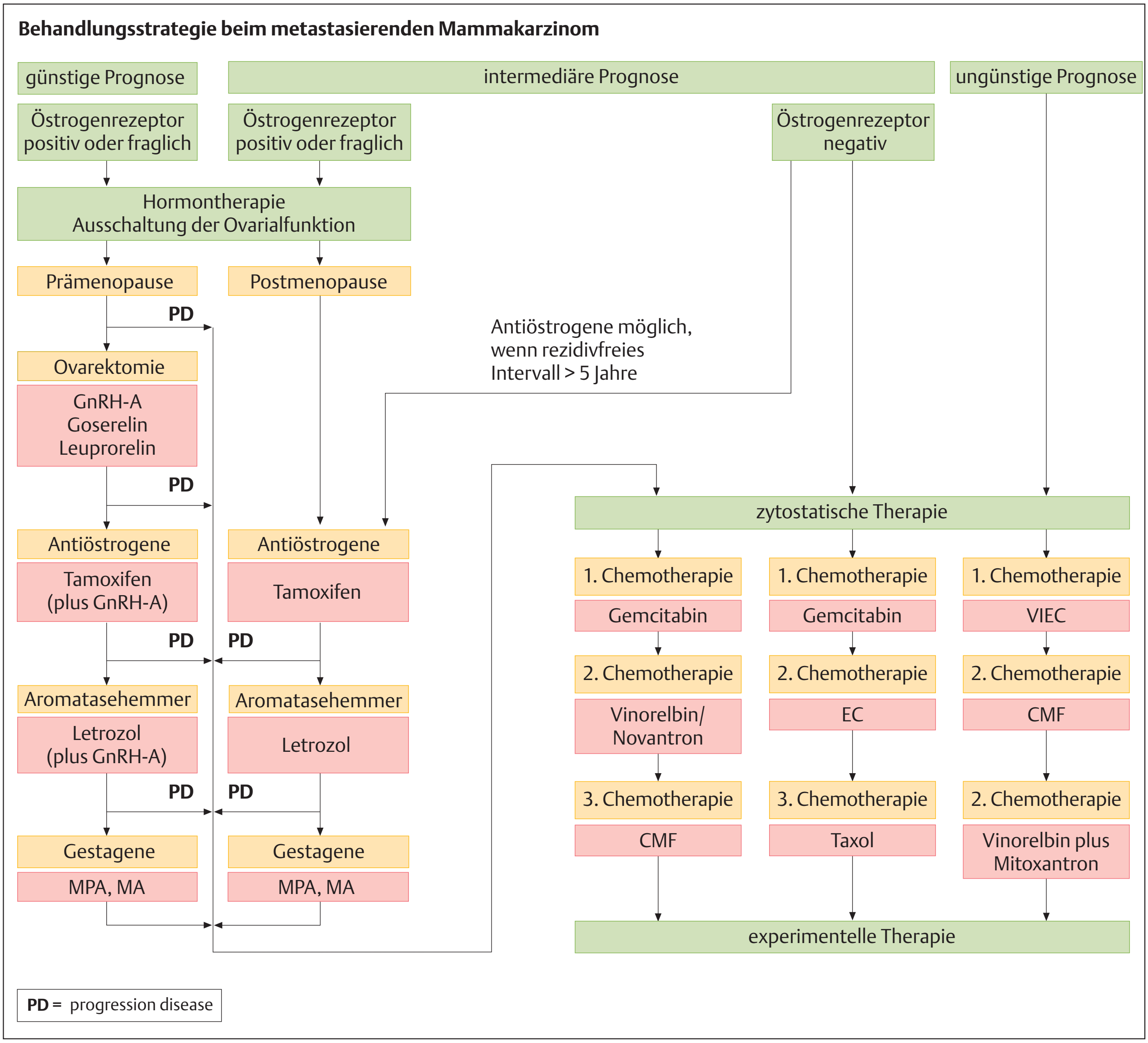


Abb. 4.49 Mammakarzinom – Therapeutische Strategie bei Metastasierung (Abkürzungen und Einzelheiten s. Tab. 4.77 und Tab. 4.79)

juvanter Gabe von Tamoxifen eine Minderung der Krankheitsrückfallrate um 5,1 % und eine Zunahme der überlebenden Patientinnen um 3,5 % mit einer Senkung der jährlichen Mortalitätsrate um 17 ± 5 %. Am wirksamsten erwies sich die Tamoxifengabe in der Postmenopause bei positivem Hormonrezeptorstatus.
In einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren ergab die adjuvante Ovarektomie einen Zuwachs an krankheitsfreiem Überleben von 9,4 % und einem Überleben insgesamt von 6,8 %. Adjuvante Immuntherapien konnten bisher keine verbesserten Krankheitsverläufe aufzeigen.

Adjuvante Therapie bei Befall axillärer Lymphknoten

Bei Tumorinfiltrationen der axillären Lymphknoten kann eine Polychemotherapie die jährliche Mortalität um 18 ± 8 %. senken. Die Metaanalysen der EBCTCG ergaben über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren für adjuvant zytostatisch behandelte Patientinnen einen Vorteil an krankheitsfreiem Überleben von 8,7 % und generellem Überleben von 6,8 %. Die günstigsten Behandlungsergebnisse wurden in der Prämenopause bei 1–3 befallenen Lymphknoten erzielt.
Eine Verkürzung der adjuvanten zytostatischen Kombinationsbehandlung mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF) von 12 auf 6 Monate brachte keine Verschlechterung der Ergebnisse. Im NSABP B15 Protokoll konnte außerdem gezeigt werden, daß die Effektivität einer 6monatigen CMF-Therapie der 4maligen Gabe von Adriamycin und Cyclophosphamid in 3wöchigen Abständen entspricht.
Bei einem ausgedehnten axillären Lymphknotenbefall (10 und mehr Lymphknoten) ist die Prognose sehr ungünstig, denn bis zu 87 % der Patientinnen erleiden innerhalb der ersten 5 Jahre postoperativ einen Krankheitsrückfall. Deshalb scheint hier zusätzliche autologe Knochenmarktransplantation oder Reinfusion hämatopoetischer Stammzellen im Anschluß an eine intensive Hochdosis-Chemotherapie den Krankheitsverlauf zu verbessern. Ergebnisse aus randomisierten Studien, mit denen sich der klinische Stellenwert von Hochdosistherapien genauer einschätzen läßt, liegen bisher nicht vor.

PLUS

4.68 Hormonelle therapeutische Möglichkeiten bei metastasierendem Mammakarzinom

Ausschaltung der Ovarialfunktion
GnRH (LHRH)-Agonisten
sogenannte medikamentöse Kastration durch Buserelin, Goserelin, Leuprorelin
Dosierung
Goserelinacetat
- 3,6 mg/4 Wochen s.c.
- fortlaufend, mindestens 8–12 Wochen oder bis Progression

Leuprorelinacetat
- 3,75 mg/4 Wochen s.c.
- fortlaufend, mindestens 8–12 Wochen oder bis Progression

Hinweis
Von den operativen Verfahren Hypophysektomie oder Ovarektomie hat nur noch die radiologische Ausschaltung der Ovarien klinische Bedeutung.

Antiöstrogene
Tamoxifen bindet kompetetiv an den nukleären Östrogenrezeptor und unterdrückt die Östradiol-spezifische Proliferationsstimulation
Dosierung
Tamoxifen
- 20–40 mg/d oral
- Therapiedauer mindestens 8–12 Wochen; bei Ansprechen weiter bis Progression

Aromatasehemmer
Formestan, Aminoglutethimid unterdrücken die zelluläre Umwandlung von Androstendion zu Östron und reduzieren so die Östrogenproduktion
Dosierung
Letrozol
- 2,5 mg/d oral

Anastrozol
- 1 mg/d oral

Formestan
- 250 mg alle 14 Tage i.m.
- Therapiedauer mindestens 8–12 Wochen; bei Ansprechen weiter bis Progression

Aminoglutethimid
- 2 x 125 mg/d oral
- fortlaufend, ohne Kortisonacetat, mindestens 8 Wochen oder bis Progression

Gestagene
Megestrolacetat (MA), Medroxyprogesteronacetat (MPA) senken die Östrogenspiegel im Blut und mindern durch Hemmung der Östrogenrezeptorsynthese den stimulierenden Einfluß der Östrogene auf das Tumorzellwachstum
Dosierung
Medroxyprogesteronacetat
- 300–1000 mg/d
- Therapiedauer mindestens 8–12 Wochen; bei Ansprechen weiter bis Progression

Megestrolacetat
- 160 mg/d oral
- fortlaufend, mindestens 8–12 Wochen oder bis Progression

Hinweis
Androgene oder hochdosierte Östrogene sind zwar wirksame Behandlungsverfahren, doch liegen Intensität und Umfang der unerwünschten Wirkungen so hoch, daß sie nur noch in Ausnahmefällen verwendet werden sollten.

4.69 Therapie osteolytischer Prozesse beim metastasierenden Mammakarzinom

Bisphosphonate supprimieren die osteoklastische Knochenresorption und können dadurch die metastatische Zerstörung des Knochens verhindern. Im Gefolge treten weniger pathologische Frakturen auf, der Entwicklung einer Hyperkalzämie wird vorgebeugt. Klinische Wirkungen sind eine rasche Linderung tumorbedingter Knochenschmerzen und eine Verzögerung dauerhafter Immobilisierung.
Auftreten und Fortschreiten von Skelettmetastasen sind mit einer frühzeitigen Gabe von Bisphosphonaten signifikant herabgesetzt.

Bei Hormonrezeptorstatus-positiven Patientinnen kann die adjuvante antiöstrogene Tamoxifentherapie, unabhängig vom Menopausenstatus, das jährliche Mortalitätsrsiko um etwa 17% senken. Am günstigsten ist das Ergebnis bei Patientinnen in der Postmenopause, die bis zu 5 Jahre Tamoxifen erhalten. Unerwünschte Wirkung dieser Therapie ist das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Sorgfältige gynäkologische Anamnese und vaginale Ultraschalluntersuchungen weisen in der Regel bereits in sehr frühen Stadien auf entsprechende Veränderungen hin.

Palliative Behandlung bei metastasiertem Mammakarzinom

Eine Heilung ist in diesem Stadium nicht mehr möglich. Das Ziel der systemischen Behandlung ist damit primär die Verminderung von Symptomen und, wenn möglich, die Verlängerung der Überlebenszeit bei gutem Allgemeinzustand. Bei der Wahl der Therapie muß im Einzelfall immer der mögliche Nutzen gegenüber der obligaten Toxizität abgewogen werden. Als therapeutische Maßnahmen stehen hormonelle (s. Plus 4.68) und zytostatische Behandlungsformen (s. Tab. 4.79) zur Verfügung, zur Behandlung osteolytischer Prozesse werden Bisphosphonate eingesetzt (s. Plus 4.69). Zur Therapieführung siehe Abbildung 4.49.

Hormonelle Behandlung

20–30% der metastasierenden Mammakarzinome sprechen auf eine hormonelle Therapie an. Mit welchem Ergebnis, hängt im wesentlichen von der Höhe des Östrogen- und insbesondere des Progesteronrezeptorgehalts der Tumorzellen, dem Alter der Patientin und dem Menopausenstatus, der Dauer des rezidivfreien Intervalls und der Art und Zahl der tumorinfiltrierten Organe ab (s. Tab. 4.77). Ziel ist es, die östrogenbedingte wachstumstimulierende Wirkung auf die steroidabhängige Mammakarzinomzelle auszuschalten. Möglichkeiten s. Plus 4.68.
Das Prinzip der hormonellen Therapie besteht bei Patientinnen in der Prämenopause in einer Ausschaltung der Ovarialfunktion durch GnRH-Analoga, Ovarektomie oder Strahlenkastration bis zum Eintritt einer Tumorregression oder Progression. Nach wirksamer Ausschaltung der Ovarialfunktion

Tab. 4.79 Zytostatische Behandlung

Monotherapie				
	Adriamycin	8–12 mg/m²	als Bolus	Tag 1 Wiederholung 1x/Woche
oder	4-Epidoxorubicin	20 mg/m²	i. v.	
oder	Mitoxantron	12–14 mg/m²	als Bolus	Tag 1 Wiederholung ab Tag 29
oder	Gemcitabine	1000 mg/m²	als Infusion über 30 min	Tag 1, 8, 15 Wiederholung ab Tag 29
oder	Taxol	175 mg/m²	als Infusion über 3 h	Tag 1 Wiederholung ab Tag 21
oder	Vinorelbin	30 mg/m²	i. v.	Tag 1 Wiederholung 1x/Woche
Kombinationstherapie				
C **M** **F**	Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluorouracil	100 mg/m² 40 mg/m² 600 mg/m²	oral oral als Infusion	Tag 1–14 Tag 1, 8 Tag 1, 8 Wiederholung ab Tag 29
C **M** **F**	Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluorouracil	600 mg/m² 40 mg/m² 600 mg/m²	als Infusion als Bolus als Infusion	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Wiederholung ab Tag 22
A **C**	Adriamycin Cyclophosphamid	40 mg/m² 200 mg/m²	als Bolus oral	Tag 1 Tag 3–6 Wiederholung ab Tag 22–29
Vi **E** **C**	Vindesin Epirubicin Cyclophosphamid	3 mg/m² 100 mg/m² 600 mg/m²	als Bolus als Bolus als Infusion	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Wiederholung ab Tag 21 (4 Zyklen)
	Doxorubicin Paclitaxel	60 mg/m² 175 mg/m²	als Bolus als Infusion über 3 h	Tag 1 Tag 1 Wiederholung ab Tag 21
	Prämedikation mit Dexamethason und H_1- und H_2-Blocker (allergische Reaktionen durch Lösungsvermittler Cremophor)			
	Vinorelbin/Novantron Vinorelbin Mitoxontron	 20 mg/m² 12 mg/ m²		 Tag 1, 8 Tag 1 Wiederholung Tag 21

schließt sich die Antiöstrogentherapie beispielsweise mit Tamoxifen an. Führt dieser Behandlungsschritt zu einer Tumorrückbildung oder zu einem Stillstand des Tumorwachstums, kann mit Aromatasehemmern oder Gestagenen ein weiterer hormoneller Behandlungsversuch unternommen werden.
Bei Patientinnen in der Postmenopause werden zuerst Antiöstrogene und bei positivem Ansprechen im Fall einer Tumorprogression ebenfalls Aromatasehemmer oder Gestagene eingesetzt.

Zytostatische Behandlung

Die zytostatische Therapie wird als Monotherapie oder als Polychemotherapie eingesetzt, wobei sich die Indikation nach der Klassifikation des Tumors und dem Krankheitsverlauf richtet.

Monotherapie
Die therapeutische Ansprechrate liegt zwischen 20–40%, davon 10–15% Vollremissionen, 40–50% Teilremissionen. Höhere Remissionsquoten können durch höhere Dosierung bzw. zeitlich kürzere Verabreichung konventioneller Dosen erreicht werden; allerdings steigen damit die unerwünschten Wirkungen deutlich an.

Polychemotherapie
Indikation
- foudroyanter Krankheitsverlauf
- Lymphangiosis carcinomatosa der Lunge
- multiple Lebermetastasen
- multiple Tumorlokalisationen

Die individuelle Behandlungsstrategie richtet sich nach der Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufs und dem Vorliegen tumorbedingter Beschwerden. Die Remissionsquoten liegen bei konventioneller Dosierung zwischen 40 und 70%, sie sind von der Höhe der Dosierung, der Größe der Tumormasse und der proliferativen Aktivität des Tumors abhängig.

beachten
Bei einem unselektionierten Patientengut erreichen Polychemotherapien gegenüber Monotherapien in der Regel zwar 2–3mal höhere Remissionsquoten, verlängern jedoch nicht die Überlebenszeiten.

Hochdosis-Chemotherapie
Mit einer Kombination aus Chemotherapie und anschließender autologer Knochenmarktransplantation oder Reinfusion allogener hämatopoetischer Stammzellen hofft man, die therapeutisch limitierende Knochenmarktoxizität der

Zytostatika zu überwinden und mit höheren kompletten Remissionsquoten längere Überlebenszeiten zu erreichen. Bei prämenopausalen Patientinnen, viszeraler Metastasierung, kurzem krankheitsfreien Intervall (<2 Jahre) und noch begrenztem Organbefall scheinen sich besonders günstige Ergebnisse erzielen zu lassen. Eine Durchführung dieser Therapieform ist auf Studien begrenzt.

Nachsorgeprogramm

Die Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom ist eine wichtige ärztliche Aufgabe, deren Grundlage genaue Kentnisse der Tumorbiologie sein sollten. Das Nachsorgeprogramm zielt auf die rechtzeitige Erkennung von Lokalrezidiven und Zweittumoren sowie die Entdeckung einer Metastasierung ab. Da beim Vorliegen einer Fernmetastasierung kein kurativer Therapieansatz mehr besteht, wurden technische Untersuchungen, wie Sonographie des Abdomen oder Thorax-Röntgen in einer Konsensus-Konferenz (Berlin 1995) nur auf Fälle mit klinischem Verdacht auf ein Rezidiv bzw. eine Fernmetastasierung beschränkt. Die erwähnte Konsensuskonferenz empfiehlt in den ersten 3 Jahren nach Primäroperation eine vierteljährliche klinische Untersuchung, im 4. und 5. Jahr halbjährliche Vorstellung, danach jährliche Nachsorgeuntersuchungen. In den ersten 3 Jahren sollte bei brusterhaltender Therapie halbjährlich, danach jährlich eine Mammographie durchgeführt werden; die kontralaterale Mamma sollte jährlich mammographiert werden.

Ein weiteres wichtiges Moment der Krebsnachsorge ist das ärztliche Gespräch. Es sollte nicht nur der wechselseitigen Information von Arzt und Patientin dienen, sondern auch Hilfestellung bei der Krankheitsbewältigung geben.

Wichtig für das Gespräch mit der Patientin

- Anleitung zur regelmäßigen Selbstuntersuchung der Brust
- Informationen über Möglichkeiten zur Wiederherstellung der physischen Leistungsfähigkeit (Gymnastik, Physiotherapie) und des seelischen Gleichgewichts (psychologische Beratung, Selbsthilfegruppen)
- Informationen über Brustepithesen, Badeanzüge und ähnliches
- Informationen über Kuraufenthalte, Vergünstigungen nach dem Schwerbehindertengesetz

Einzelheiten siehe Merkblatt Plus 4.70.

PLUS

4.70 Mammakarzinom – Nachsorge

Merkblatt (aus Mammakarzinom – Mammae Tumorzentrum München, 1996)

Wenn Sie wegen einer Brustkrebserkrankung operiert und eventuell auch bestrahlt oder mit Medikamenten behandelt worden sind, ist bei Ihnen nach Abschluß dieser Behandlungsperiode eine Nachsorge über einen Zeitraum von 5 Jahren erforderlich. Nach Ablauf dieser 5 Jahre sind weitere Kontrolluntersuchungen notwendig. Diese werden jedoch im Rahmen der üblichen Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt. Folgende Empfehlungen sollten im Rahmen der Nachsorge beachtet werden

- nützlich für die Organisation und Dokumentation der Nachsorge ist das Führen eines Nachsorgekalenders
- achten Sie darauf, daß die von Ihrem Arzt vorgegebenen Nachsorgetermine genau eingehalten werden. Wenn Ihnen bei sich selbst etwas auffällt, machen Sie eine entsprechende Aufzeichnung im Nachsorgekalender. Sie können auch Ihren Arzt bitten, die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen im Kalender festzuhalten, wenn Sie dies wünschen.
- führen Sie regelmäßig monatlich eine Selbstuntersuchung der nicht behandelten, der operierten Brust und des Operationsgebietes sowie der Achselhöhlen durch. Ihr Arzt zeigt Ihnen die Untersuchungstechnik
- wenn bei Ihnen irgendwelche Beschwerden auftreten, wenn Sie bei der Selbstuntersuchung Auffälligkeiten entdecken oder wenn Sie sich sonst irgendwie krank fühlen, suchen Sie Ihren Arzt baldmöglichst auf. Warten Sie nicht zum nächsten vorgeplanten Nachsorgetermin
- wenn Sie keine Beschwerden haben, an sich selbst keine Auffälligkeiten entdeckt haben und wenn auch der Arzt bei der Bewertung Ihrer persönlichen Angaben und seiner eigenen Untersuchungsbefunde keinerlei Verdacht auf das Wiederauftreten der Brustkrebserkrankung hat, sind weitere Untersuchungen nicht erforderlich (z. B. Röntgen, Ultraschall, Szintigraphie, Blutentnahmen für Laboruntersuchungen). Die Mammographie wird jedoch in bestimmten Abständen regelmäßig durchgeführt
- immer dann, wenn sich aus Ihren eigenen Angaben bzw. nach Einschätzung Ihres Arztes irgendwelche krankhaften Veränderungen vermuten lassen, müssen diese genauestens weiter abgeklärt werden. Dann können die o. g. Untersuchungen erforderlich sein
- fragen Sie Ihren Arzt (oder lassen Sie sich von ihm an eine entsprechende Stelle verweisen), welche Möglichkeiten zur Erhaltung oder Wiedererlangung Ihres seelischen Gleichgewichtes bzw. Ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit zur Verfügung stehen (z. B. Selbsthilfegruppen, Krankengymnastik, Verschreibung von Brustprothesen, Büstenhaltern, Badeanzügen, Beratung über Möglichkeiten des Wiederaufbaus einer operierten Brust, Nachsorgekliniken, Kuraufenthalte, Vergünstigungen nach dem Schwerbehindertengesetz)
- beachten Sie einige allgemeine Regeln: Halten Sie ein normales Körpergewicht bzw. streben Sie dieses an, falls Sie übergewichtig sind. Nutzen Sie bei der Ernährung das breite Angebot der unterschiedlichsten Nahrungsmittel (unter Berücksichtigung Ihres eigenen Geschmacks). Spezielle (z. T. kostspielige) Diäten (sog. Krebsdiäten) bringen Ihnen in bezug auf Ihre Brustkrebserkrankung keinen Vorteil. Halten Sie die Kontakte mit Familie, Gesellschaft und Arbeitsplatz aufrecht
- gehen Sie bei der Einschätzung Ihrer eigenen Gesundheit davon aus, daß viele Frauen mit Brustkrebs durch die Operation geheilt sind. Sie haben eine gute Chance, daß das auch bei Ihnen der Fall ist. Sollte es bei Ihnen jedoch in irgendeiner Form zu einem Krankheitsrückfall kommen, bestehen spezielle Möglichkeiten der Behandlung, die durch Ihren Arzt (ggf. in Zusammenarbeit mit anderen Spezialisten) durchgeführt werden können

Inflammatorisches Mammakarzinom

Bei einem inflammatorischen Mammakarzinom besteht eine Invasion subepidermaler Lymphgefäße. Hierdurch wird der klinische Eindruck einer Entzündung mit Rötung, Überwärmung, Schmerzhaftigkeit und Ödem vermittelt. Diese prognostisch ungünstige Verlaufsvariante ist nicht an einen speziellen histologischen Typ gebunden. Wegen des meist ausgedehnten Hautbefalls ist eine primäre Operation nicht möglich. Deshalb wird in dieser Situation zunächst eine intensive Polychemotherapie (z. B. FAC oder ViEC) durchgeführt. Zeigt sich nach 3–4 Behandlungszyklen eine klinische Remission und bestehen keine Fernmetastasen, wird eine modifiziert radikale Mastektomie durchgeführt. In Anschluß an die Operation wird die Chemotherapie unter adjuvanter Indikation für 3–4 weitere Zyklen fortgesetzt.

SERVICE Mammakarzinom

Literatur

Antman KH: Dose-intensive therapy in breast cancer. In: Armitage J, Antman K: High-dose cancer therapy, pharmacology, hematopoietins, stem cells. Williams & Wilkins, Baltimore, 42 (1992) 701–713

Carter C et al.: Relation of tumor size, lymph-node status, and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 63 (1989) 181

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomies trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. Lancet 339 (1992) 1–5, 71–85

Possinger K, Classen S, Beykirch M, Flath B, Wilmanns W: Hormontherapie beim metastasierten Mammakarzinom der Frau. Dtsch med Wochenschr 116 (1991) 1921–1929

Possinger K, Wilmanns W: Palliative Therapieführung zur Hemmung der Tumorprogression bei Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinomen. Internist 34 (1993) 340–350

Schmid L, Possinger K: Sind Bisphosphonate zur Therapie und Prophylaxe von Knochenmetastasen geeignet? Akt Onk 73 (1993) 155–173

Keywords

breast cancer, carcinoma of the breast, mastocarcinoma

Ansprechpartner

Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs, B6 10–11, 68159 Mannheim, Tel 0621/24434, Fax 0621/14196

Zentrum für familiären Brustkrebs, Robert-Rössle-Str. 10, 13122 Berlin, Tel 030/45066662

Patientenliteratur

Barth V: Erkrankungen der weiblichen Brust. Vorsorge. Gutartige Erkrankungen. Krebs. Nachsorge. 3. Aufl. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-153-9

Bücher zu diesem Thema bei der Verlagsgruppe

Meuret G: Mammakarzinom. Grundlagen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-581502-1

4.23 Maligne Keimzelltumoren bei Männern

Hans-Joachim Schmoll

Auf einen Blick

Synonym: Hodentumoren
englisch: male germ cell cancer; testicular cancer

Der Keimzelltumor ist der häufigste bösartige Tumor junger Männer zwischen dem 20. und 35. Lebensjahr; er weist ein Lebenszeitrisiko von 1 : 500 auf. Vor Einführung der Chemotherapie mit Cisplatin waren Keimzelltumoren die häufigste Todesursache junger Männer; heute gehören die Hodentumoren zu den am besten behandelbaren malignen Erkrankungen des Erwachsenenalters.

- Hodentumoren treten überwiegend als Seminome (50%) oder nichtseminomatöse Keimzelltumoren (50%) auf
- charakteristisch ist das Isochromosom i 12 p
- Tumormarker: α-Fetoprotein; β-HCG; LDH; PLAP (Seminome)

Histologische Klassifikation siehe Tabelle 4.80, Stadieneinteilung siehe Tabelle 4.81, Prognose siehe Tabellen 4.82 und 4.83.

Tab. 4.80 **WHO-Klassifikation germinaler Keimzelltumoren und maligner Keimstrang-Stroma-Tumoren des Hodens (23) unter Mitberücksichtigung des Tumorhistologieschlüssels (10)**

	Histologische Typen	ICD-O Code-Nummer [1]
1	Keimzelltumoren	
1.1	Prämaligne Läsion	
	Intratubuläre maligne Keimzellen (Testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN), intratubuläre Keimzellneoplasie)	9064/2
1.2	Tumoren eines histologischen Types	
1.2.1	Seminom	9061/3
	Seminom mit hohem Mitoseindex (früher anaplastisches Seminom) 9062/3	
1.2.1.1	Variante: Seminom mit Synzytiotrophoblasten	9061/3
1.2.2	Spermatozytisches Seminom	9063/3
1.2.2.1	Variante: Spermatozytisches Seminom mit Sarkom	9063/3
1.2.3	Embryonales Karzinom	9070/3
1.2.4	Dottersacktumor	9071/3
1.2.5	Polyembryom	9072/3
1.2.6	Trophoblastische Tumoren	
1.2.6.1	Chorionkarzinom	9100/3
1.2.6.2	Trophoblastischer Plazentatumor	
1.2.7	Teratome	
1.2.7.1	Reifes Teratom	9080/3
1.2.7.1.1	Dermoidzyste	9084/0
1.2.7.2	Unreifes Teratom	9080/3
1.2.7.3	Teratom mit maligner Transformation	9084/3
1.3.	Pluriform strukturierte Keimzelltumoren (Mischformen)[2] Teratokarzinom (Embryonalkarzinom + Teratom)	9081/3
	Choriokarzinom kombiniert mit anderen Keimzellturmoren	9101/3
	Andere Kombinationen: Germinaler Mischtumor	9085/3
	Germinom (Keimzelltumor) o.n.A.	9064/3

Anmerkung: Tumoren, die ausschließlich Strukturen eines Seminoms oder spermatozytischen Seminoms (einschließlich ihrer Varianten) zeigen, werden als „Nur-Seminome" bezeichnet, alle anderen Keimzelltumoren als „Nicht-Nur-Seminome" (18).

Tab. 4.80 Fortsetzung

	Histologische Typen	ICD-O Code-Nummer[1]
2	Maligne Keimstrang-Stroma-Tumoren	
	Maligner Leydig-Zell-Tumor	8650/3
	Sertoli-Zell Karzinom (maligner Sertoli-Zell-Tumor)	8640/3
	Maligner Granulosazelltumor	8620/3
	Maligner inkomplett differenzierter Keimstrang-Stroma-Tumor	8630/3
3	Tumoren mit Keimstrang-Stroma-Tumor und Keimzelltumoranteilen	
4	Verschiedenartige Tumoren	
5	Lymphoide und hämatopoietische Tumoren	
6	Tumoren der Sammelrohre und des Rete testis	
7	Tumoren der Tunica, des Nebenhodens, des Samenstranges, Stützstrukturen und der Appendices	
	Adenomatoidtumor	9054/0
8	Weichteiltumoren	
9	Unklassifizierbare Tumoren	
10	Sekundäre Tumoren	
11	Tumorartige Läsionen	

[1] Morphologie-Code der „International Classification of diseases for Oncology (ICD-O)“
[2] Ergänzung der Tumorentitäten und ICD-O-Nummern laut „Tumorhistologieschlüssel (10)“

Grundlagen

Epidemiologie

Die jährliche Inzidienz beträgt zur Zeit 7—8 : 100000 und steigt weltweit kontinuierlich an. Alle 20 Jahre verdoppelt sich die jährliche Zahl der Neuerkrankungen, vor allem in Dänemark und den USA. Die Inzidienz von Hodentumoren ist höher bei Landbewohnern, bei Mitarbeitern in der metall-, öl- und farbenverarbeitenden Industrie, bei jungen Männern mit frühzeitiger sexueller Aktivität sowie bei Männern mit einem höheren Bildungsniveau.

Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Keimzelltumor zu erkranken, ist erhöht bei jungen Männern, die in der Anamnese
- eine Dysgenesie im Bereich der Leisten und der Hoden
- eine Atrophie eines oder beider Hoden
- eine Orchidopexie (Leistenhoden, Pendelhoden, Leistenhernie)

aufweisen. Eine Korrektur des Kryptorchidismus vor dem 10. Lebensjahr führt zu einer Normalisierung des Risikos, eine Orchidopexie nach dem 10. Lebensjahr erhöht das Risiko signifikant, ebenso, wenn bei der Orchidopexie eine Hodenbiopsie durchgeführt wurde.

Pathogenese und Histologie

Vermutlich entsteht der Keimzelltumor aus einer malignen Variante der primordialen Keimzellen; die Malignisierung findet vermutlich während des 1. Trimenons der Schwangerschaft statt, während der Migration der primordialen Keimzellen vom „yolk sac“ in die Genitalleiste und die spätere Genitalanlage. Somit kann der Keimzelltumor nicht nur in den Testes, sondern auch primär im Retroperitoneum, Mediastinum oder ZNS auftreten. Dem invasiven Hodentumor geht obligatorisch als initiale Läsion die testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN) als Carcinoma in situ voraus; in 3–5% der Fälle besteht auch auf der kontralateralen Seite ein Carcinoma in situ, aus dem sich ebenfalls ein invasiver Hodentumor entwickelt.
Man unterscheidet zwischen seminomatösen und nichtseminomatösen Hodentumoren sowie Kombinationstumoren aus Teratom und Seminom. Histologische Klassifikation siehe Tabelle 4.80.

Molekulargenetik

Charakteristisch für nahezu alle Keimzelltumoren ist der Nachweis einer oder mehrfacher Kopien des Chromosoms 12 p (Interphasenzytogenetik). Onkogenese siehe Plus 4.71.

Pathophysiologie

95% der Keimzelltumoren des Mannes gehen vom Hoden aus; ca. 5% entstehen entweder primär retroperitoneal oder mediastinal. Die Keimzelltumoren im ZNS treten vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen auf; bei Erwachsenen können sie zum sog. „Midline-Tumor-Syndrom“ gehören. Ein nicht genau definierter Teil der Patienten mit primär retroperitoneal erscheinenden Keimzelltumoren hat einen Primärtumor in den Testes, der klinisch und sonographisch nicht erkannt werden kann und lediglich bei einer dezidierten histologischen Analyse des postmortal entnommenen Hodens erkennbar ist. Häufiger allerdings liegt ein Carcinoma in situ bzw. eine testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN) vor, entweder in einem oder auch in beiden Testes.

Histologische Aufarbeitung des Primärtumors

Das durch Orchiektomie gewonnene Präparat muß fächerförmig mit horizontalen Schnitten aufgearbeitet werden, so daß in jeder histologischen Schnittebene eine mögliche Invasion des Tumors in die umgebenden Gewebe erkannt werden kann.
Bei nichtseminomatösen Hodentumoren und Stadium I

muß untersucht und definiert werden, ob Tumorzellen in lymphatischen oder venösen Gefäßen nachweisbar sind. In Zweifelsfällen muß eine immunhistologische Färbung mit dem Endothelmarker CD 31 erfolgen.
Bei Klassifikation der testikulären Tumoren ist klinisch nur die Unterteilung in Seminom und Nichtseminon von Bedeutung. Benutzt wird trotzdem die WHO-Klassifikation 1997, die nun auch die Tumormarker einschließt.

PLUS

4.71 Onkogenese maligner Keimzelltumoren und Histologie

Die hypothetische Onkogenese führt von der malignen Variante der Spermatogonie, dem Carcinoma in situ, zum Seminom oder zum nichtseminomatösen Tumor.
Beim Seminom wird ein reines von einem spermatozytischen Seminom unterschieden; das früher noch öfter beschriebene anaplastische Seminom hat in der neuen WHO-Klassifikation keine eigene Identität mehr (s. Tab. 4.80). Da sich bei ca. ¼ der Tumoren Riesenzellen bis hin zu Synzythiotrophoblasten ausbilden, können Seminome auch HCG (humanes Choriongonadotropin) produzieren. Therapeutisch werden HCG-positives Seminom und reines Seminom gleich behandelt.
Das Teratom besteht aus embryonalem und extraembryonalem Gewebe; es kommt als embryonales Karzinom oder differenziertes oder unreifes Teratom vor sowie bei der Entwicklung von extraembryonalen Elementen als „yolk-sac-Tumor" (Dottersacktumor) und/oder als Chorionkarzinom. Immunhistologisch kann das Seminom (Zytokeratin-negativ) durch Färbung (PLAP = plazentare alkalische Phosphatase, Zytokeratin) einwandfrei vom embryonalen Karzinom differenziert und durch den Nachweis von Vimentin unterschieden werden.
Nichtseminome exprimieren immer Zytokeratin und können HCG oder AFP (α-Feto-Protein) produzieren. Die Analyse der Expression von Onkogenen/Suppressorgenen und Genen für die Signaltransduktion und -translation ist hochinteressant für die Untersuchung der molekulargenetischen Entstehung von Keimzelltumoren, derzeit aber ohne diagnostische und therapeutische Relevanz.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Der Primärtumor macht sich in der Regel durch eine Hodenschwellung bemerkbar, entweder diffus oder umschrieben, oder durch eine umschriebene Verhärtung mit oder ohne Schwellung. Aufgrund der hohen Wachstumsgeschwindigkeit des invasiven Tumors kann eine solche Veränderung sehr schnell und innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen auftreten. Primäre retroperitoneale Tumoren oder Mediastinaltumoren machen sich in der Regel erst sehr spät bemerkbar, und zwar dann, wenn Verdrängungserscheinungen und dementsprechende Symptome auftreten; ein Spätsymptom ist das Vena-cava-inferior- bzw. beim mediastinalen Tumor das Vena-cava-superior-Syndrom mit unterer bzw. oberer Einflußstauung.

Symptomatik bei Metastasierung

Besonders schnell wachsende Tumoren, insbesondere Tumoren mit ausgedehntem trophoblastischem Anteil (Chorionkarzinom), werden teilweise erst durch multiple, rasch wachsende Lungenmetastasierung mit Dyspnoe, aber auch Hämoptoe, auffällig. Unter Umständen liegt zu diesem Zeitpunkt auch bereits eine ausgedehnte Lebermetastasierung mit entsprechender Symptomatik vor.
Eine primäre ZNS-Metastasierung ist selten; Ursache ist, ebenso wie bei Leber- oder multipler Lungenmetastasierung, ein fortgeschrittener, besonders bösartig verlaufender und aggressiv wachsender Keimzelltumor. Diese Situationen sind Notfälle, die ein unverzügliches chemotherapeutisches Eingreifen und bei Bedarf eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich machen.

Diagnostisches Vorgehen

Bei jedem Hodentumor sollte zum Ausschluß bzw. zum Nachweis einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) eine Biopsie des kontralateralen Hodens durchgeführt werden (Technik s. Plus 4.72).

PLUS

4.72 Hodenbiopsie

Der Hoden wird im oberen Pol ungezielt biopsiert; das reiskorngroße Biopsat muß in Stieve-Lösung oder notfalls in Bouin-Lösung fixiert werden, keinesfalls aber in Formalin. Der Nachweis der TIN erfolgt immunhistologisch durch Nachweis der plazentaren alkalischen Phosphatase oder im Semidünnschnittverfahren.

Laboruntersuchungen

Bestimmt werden müssen LDH, β-HCG, α-Fetoprotein, PLAP (Plazentare alkalische Phosphatase) (nur bei den Seminomen) sowie die Kreatinin-Clearance; fakultativ NSE (Neuronspezifische Enolase) sowie Östrogene.

Bildgebende Verfahren

Obligat ist die Sonographie des befallenen Hodens sowie des kontralateralen Hodens. Vor Erwägung der therapeutischen Maßnahmen muß eine Sonographie des Abdomens sowie ein Abdomen-CT mit oralem oder i. v. Kontrastmittel durchgeführt werden. Ein Thorax-CT mit Darstellung der Weichteile und der Lungenfenster (am besten Spiral-CT) ist erforderlich für einen Ausschluß von Lungenmetastasen vor jedem operativen Eingriff. Bei intermediärer und schlechter Prognose muß zusätzlich ein Skelettszintigramm und eine MRT des ZNS, bei Wirbelkörperbefall eine MRT der befallenen Regionen zum Ausschluß einer Infiltration im Spinalkanal angefertigt werden.
Der kontralaterale Hoden muß anläßlich der Orchiektomie biopsiert werden.

Therapie

Orchiektomie

Bei klinischem Verdacht auf einen malignen Hodentumor (Palpation, Sonographie des Skrotalinhaltes) wird eine orientierende Stadiendiagnostik und eine Ablatio testis durchgeführt. Diese Operation ist keine Notfalloperation, sondern von aufgeschobener Dringlichkeit. Bei weit fortgeschrittener Metastasierung und der Notwendigkeit einer sofortigen Chemotherapie wird die Orchiektomie erst nach

Abschluß der Chemotherapie durchgeführt (inguinale Ablatio testis).
Der Orchiektomie und der histopathologischen Klassifizierung folgt ein exaktes Staging, das den weiteren Verlauf der Therapie bestimmt (s. Tab. 4.84). Als gebräuchlichste Stadieneinteilung wird die des Workshops for Staging and Treatment of testicular cancer (Lugano 1979, s. Tab. 4.81) herangezogen, die prognoseorientierte Therapie beim fortgeschrittenen Tumor mit Metastasen orientiert sich an den Vorschlägen der internationalen Konsensus-Gruppe IGCCCG 1995 (s. Tab. 4.83).

Behandlung der testikulären intraepithelialen Neoplasie

Therapie der Wahl ist eine Bestrahlung mit einer Standarddosis von 20 Gy (10 Fraktionen à 2 Gy innerhalb von 2 Wochen). Bei bestehendem Kinderwunsch kann die Strahlentherapie unter der Voraussetzung einer regelmäßigen Kontrolle zur frühzeitigen Erkennung eines sich möglicherweise entwickelnden invasiven Karzinoms aufgeschoben werden.

Behandlung des Seminoms

Tumoren, die mit einem erhöhten α-Fetoprotein einhergehen, werden, trotz der histologischen Diagnose Seminom, wie nichtseminomatöse Hodentumoren behandelt; Tumoren mit HCG- und/oder LDH-Erhöhung werden wie ein Seminom behandelt.

Behandlung nichtseminomatöser Hodentumoren

Nichtseminomatöse Hodentumoren sind zwar wesentlich weniger strahlenempfindlich als seminomatöse, dafür aber sehr chemotherapiesensibel; dies gilt vor allem für frühe Stadien mit minimaler Tumormasse.
Bei den fortgeschrittenen Stadien wird weiterhin nach einer optimalen Chemotherapie gesucht:
- bei guter Prognose, Reduktion der Toxizität
- bei intermediärer Prognose, Intensivierung der Chemotherapie
- bei schlechter Prognose, Maximierung der Chemotherapie unter Einschluß der Hochdosistherapie

Stadium I: Die früher übliche, generelle diagnostische retroperitoneale Lymphadenektomie sollte wegen der möglichen Alternativen verlassen werden. Die Alternative besteht in einer Wait-and-see-Strategie mit regelmäßiger Nachkontrolle von Lunge, retroperitonealen Lymphknoten und Tumormarkern bei geringer Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung, d. h. bei Fehlen des Nachweises einer Gefäßinvasion im Primärtumor bzw. einer adjuvanten Chemotherapie bei Nachweis einer lymphatischen oder venösen Gefäßinvasion im Primärtumor. Da in diesem Fall das Metastasierungsrisiko – im Gegensatz zu den anderen Patienten mit weniger als 20 % – > 50 % beträgt, ist eine adjuvante Chemotherapie mit 2 Zyklen PEB sinnvoll und indiziert. Bei der Wait-and-see-Strategie sollte in den ersten 2 Jahren eine engmaschigere Nachsorge stattfinden, da 90 % der Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre auftreten.

Klinisches Stadium II A und B: Im klinischen Stadium II A und B ist damit zu rechnen, daß ein sehr kleiner Teil der Patienten (mit markernegativem Primärtumor bzw. Markernegativität, aber pathologischem sonographischem Befund im Bereich des Retroperitoneums) sich im klinischen Stadium I befindet; eine operative Therapiestrategie mit Lymphaden-

Tab. 4.81 **Maligne Keimzelltumoren – Stadieneinteilung des Workshop for Staging and Treatment of Testicular Cancer (Lugano 1979)**

Stadium	I	keine Metastasen nachweisbar
	I A	Tumor auf den Hoden und die Nebenorgane beschränkt
	I B	Tumor im kryptorchischen Hoden oder Infiltration des Samenstrangs
	I C	Tumor infiltriert Skrotalhaut (oder transskrotal operiert)
Stadium	II	Lymphknotenmetastasen unterhalb des Zwerchfells
	II A	alle Lymphknoten mit < 2 cm Durchmesser
	II B	mindestens 1 Lymphknoten mit 2–5 cm Durchmesser
	II C	retroperitoneale Lymphknoten mit > 5 cm Durchmesser oder Tumorinvasion der Venen, kein makroskopischer Resttumor nach Lymphadenektomie
	II D	makroskopischer Resttumor nach Lymphadenektomie, fixierte inguinale Lymphknoten, tastbarer Abdominaltumor (inoperabel)
Stadium	III	Metastasen oberhalb des Zwerchfells
	III 0	positive Tumormarker ohne sichtbare Metastasen
	III A	supraklavikulärer oder mediastinaler Lymphknotenbefall, ohne Organmetastasen
	III B	nur Lungenmetastasen minimal: < 5 Herde in jeder Lunge < 2 cm advanced: > 5 Herde in jeder Lunge oder ein Herd > 2 cm oder Pleuraerguß
	III C	hämatogene Metastasen außerhalb der Lungen

Tab. 4.82 **Prognostische Kriterien beim metastasierten Hodenkarzinom – Indiana-Klassifikation**

gute Prognose, Überleben > 90 %
minimale Tumormasse
- nur erhöhte Tumormarker
- Knoten zervikal ± retroperitonealer Tumor, nichtpalpabel
- nichtresektable, nichtpalpable retroperitoneale Erkrankung
- weniger als 5 Metastasen pro Lunge und nicht größer als 2 cm (± nichtpalpable abdominale Erkrankung ± zervikale Lymphknotenmetastasen)

intermediäre Prognose, Überleben 85–90 %
moderate Tumormasse
- palpabler, abdomineller Tumor ohne subdiaphragmale Manifestation
- 5–10 Metastasen pro Lunge, nicht größer als 3 cm oder solitäre pulmonale Manifestation größer als 2 cm ± nichtpalpable abdominelle Lymphknoten
  mediastinale Adenopathie mit weniger als 50 % im intrathorakalen Durchmesser

schlechte Prognose, Überleben 50–60 %
„advanced disease"-fortgeschrittene Tumormasse
mediastinale Adenopathie größer als 50 % des intrathorakalen Durchmessers
- mehr als 10 Lymphknotenmetastasen pro Lunge, multiple Lungenmetastasen, größter Durchmesser mehr als 3 cm (± nichtpalpabler abdominaler Tumor ± zervikale Lymphknotenmetastasen)
- palpable abdominale Manifestation + Lungenmetastasen
- hepatische, Knochen- und ZNS-Metastasen

„palpabel" entspricht > ca. 10 cm Durchmesser

Tab. 4.83 **Konsensus-Prognosemodell für fortgeschrittene Hodentumoren (IGCCCG 1995)**

gute Prognose (56 % der Nichtseminome, 90 % der Seminome) Nichtseminom – Testis-/primärer retroperitonealer Tumor – und niedrige Marker – und keine viszeralen Metastasen; Ausnahme: pulmonale Metastasen Seminom – jede Primärlokalisation – und jede Markerhöhe – und keine nichtpulmonalen viszeralen Metastasen	**3-Jahres-Überlebensrate (92 %)** niedrige Marker – AFP < 1000 ng/ml – HCG < 1000 ng/ml * – LDH < 1,5facher Normalwert
intermediäre Prognose (28 % der Nichtseminome, 10 % der Seminome) Nichtseminom – Testis-/primärer retroperitonealer Tumor – und intermediäre Marker – und keine nichtpulmonalen viszeralen Metastasen Seminom – jede Primärlokalisation – und jede Markerhöhe – und nichtpulmonale viszerale Metastasen (Leber, Skelett, ZNS)	**3-Jahres-Überlebensrate (81 %)** intermediäre Marker – AFP 1000–10 000 ng/ml – HCG 1000–10 000 ng/ml (5000–50 000 IU/l) – LDH 1,5–10facher Normalwert
schlechte Prognose (16 % der Nichtseminome) Nichtseminom – primärer mediastinaler Keimzelltumor – oder Testis-/retroperitonealer Tumor mit nichtpulmonalen viszeralen Metastasen (Leber, Skelett, ZNS, Intestinum) – und/oder hohe Marker	**3-Jahres-Überlebensrate (50 %)** hohe Marker – AFP > 10 000 ng/ml – HCG > 10 000 ng/ml (50 000 IU/l) – LDH > 10facher Normalwert

* β-HCG: 1 ng/ml ≫ 5 IU/l

Tab. 4.84 **Stadiengerechtes therapeutisches Vorgehen beim Seminom – Übersicht**

Stadium (Lugano 1979)	**Standardtherapie**	**experimentelles Vorgehen**
CS I	Bestrahlung paraaortal (26 Gy)	– „wait and see" (Alternative in Einzelfällen) – adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin, 1 oder 2 Zyklen (in Studien)
CS II A (≤ 2 cm)	Bestrahlung paraaortal + iliakal ipsilateral (30 Gy)	Carboplatinmonotherapie (Studie)
CS II B (> 2–5 cm)	Bestrahlung paraaortal + iliakal ipsilateral (36 Gy) oder Chemotherapie: PEB 3 Zyklen bei Resttumor > 3 cm: evtl. Operation bei Resttumor < 3 cm: Kontrolle	Carboplatinmonotherapie (Studie) (oder Bestrahlung)
CS II C, III, „good prognosis" (IGCCCG)	Chemotherapie: PEB 3 Zyklen bei Resttumor > 3 cm: evtl. Operation bei Resttumor < 3 cm: Kontrolle	Carboplatinmonotherapie (Studie)
CS II C, III, „intermediate prognosis" (IGCCCG)	Chemotherapie: PEB 4 Zyklen bei Resttumor > 3 cm: evtl. Operation bei Resttumor < 3 cm: Kontrolle	dosisintensivere Chemotherapie, PEP + Taxol (Studie)

ektomie ebenso wie eine Chemotherapie wäre für diese Patienten ein „overtreatment". Grundsätzlich existieren 3 verschiedene Möglichkeiten zum therapeutischen Vorgehen im klinischen Stadium II A/B.

- primäre Lymphadenektomie mit nachfolgender adjuvanter Chemotherapie (2 Zyklen PEB)
- primäre Lymphadenektomie ohne weitere adjuvante Chemotherapie, d. h. Chemotherapie erst im Rezidivfall
- primäre Chemotherapie und Resektion nur für den Fall von verbleibendem Residualtumor im Retroperitoneum nach Abschluß der Chemotherapie (3 Zyklen PEB)

Chemotherapie bei fortgeschrittener Metastasierung: Die Standardtherapie ist analog den Prognosegruppen definiert (s. Abb. 4.50).
Patienten mit schlechter Prognose (IGCCCG) sollten auf jeden Fall innerhalb einer gerade laufenden prospektiven Studie zur Therapieverbesserung dieser Patientengruppe behandelt werden, und zwar unter Einschluß einer Hochdosis-Chemotherapie.
Therapieablauf unter Einschluß von Chemotherapie und obligater sekundärer Chirurgie bei Residualtumor siehe Abbildung 4.51.

Hodenkarzinom – Primäre Chemotherapie

IGCCCG-Prognose	Indiana-Klassifikation	Standardtherapie	experimentelle Therapie
gut	– minimal oder – moderate →	PEB (3 Zyklen) oder PE* (4 Zyklen)	– PEB (4 Zyklen?) – Cisplatin nur an 2 Tagen?
intermediär	moderate →		
intermediär	advanced →	PEB (4 Zyklen) oder PEI (4 Zyklen)	dosisintensivierte Therapie z. B. PEB plus Taxol
schlecht	– moderate oder – advanced →	PEB (4 Zyklen) oder PEI (4 Zyklen)	Hochdosis-chemotherapie

PEB = Cisplatin/Etoposid/Bleomycin
PE = Cisplatin/Etoposid
PEI = Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid
* = nur bei Kontraindikation gegen Bleomycin

Abb. 4.50 Fortgeschrittenes nichtseminomatöses Hodenkarzinom Stadium CS II, CS III – Primäre Chemotherapie

Ergebnisadaptierte Strategie: Bei nichtausreichender Regression und positiven Tumormarkern nach Abschluß der primären Chemotherapie sollte zunächst gewartet werden. Kommt es zum Anstieg der Marker, muß eine Salvage-Chemotherapie durchgeführt werden. Nach Möglichkeit sollte diese Behandlung im Rahmen von Hochdosis-Therapieprogrammen (Studien!) durchgeführt werden.

Voraussetzungen

Um die Wirksamkeit der Chemotherapie beurteilen zu können, müssen vor jedem Chemotherapiezyklus die Tumormarker bestimmt werden; abschließende Kontrolle 3–4 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus.
Mit bildgebenden CT-Verfahren sollte das Ansprechen des Tumors spätestens vor dem 3. Chemotherapiezyklus evaluiert werden. Bei normalisierten Tumormarkern und residuellen Tumormanifestationen ist nach Rekonstitution der Hämatopoese die Residualtumorresektion so bald wie möglich anzustreben (in der Regel 3–4 Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus); Voraussetzung ist ein ausreichend guter Allgemeinzustand.

Nachsorge

Der Wert einer Tumornachsorge nach dem 5. Jahr ist nicht gesichert; wenn sie durchgeführt wird, sollte sie halbjährlich erfolgen. Beim Vorliegen von Risikofaktoren muß die Nachsorge intensiviert werden!

1. und 2. Jahr nach Beendigung der Therapie
im Abstand von 3 Monaten: körperliche Untersuchung, Tumormarker, Röntgen-Thorax, im Wechsel Abdomen-CT und Abdomensonographie

3.–5. Jahr nach Beendigung der Therapie
im Abstand von 6 Monaten: Programm wie oben, außerdem Serumtestosteron und LH

Stadium I, „watch and wait":
1. Jahr: alle 2 Monate körperliche Untersuchung, Tumormarker, Röntgen-Thorax, Abdomensonographie im Wechsel mit Abdomen-CT
2. Jahr: alle 3 Monate, Programm wie oben
3.–5. Jahr: alle 4 Monate, Programm wie oben

ohne initiale kontralaterale Hodenbiopsie
1. und 2. Jahr: Hodensonographie 2mal jährlich
3.–5. Jahr: Hodensonographie 1mal jährlich

Verlauf und Prognose

Bei optimalem therapeutischem Vorgehen werden 95% aller Patienten (alle Stadien zusammengenommen) geheilt. Auch bei metastasierten, nicht mehr operablen Hodentumoren beträgt die Heilungschance ca. 75%, mit einer optimalen Überlebenschance für Patienten mit minimaler und moderater Tumorausdehnung („Good-risk-Gruppe" bzw. „Good-prognosis-Gruppe" nach IGCCCG) von ca. 90% und von ca. 80% der „Intermediate-prognosis-Gruppe der IGCCCG und einer schlechteren Chance bei der massiv fortgeschrittenen Erkrankung („Poor-prognosis-Gruppe") mit 50%. Die Heilungsraten können nur erzielt werden, wenn die derzeit als optimal anerkannte Therapiestrategie konsequent und zum richtigen Zeitpunkt durchgeführt wird. Wegen der hohen kurativen Chance bei adäquater stadiengerechter Therapie darf kein Risiko eingegangen werden; die Patienten müssen, wenn irgendwie möglich, sofort nach Diagnosestellung an ein entsprechend erfahrenes und ausgewiesenes Zentrum überwiesen werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Wenn eine Chemotherapie indiziert ist, sollte man den Patienten darauf aufmerksam machen, ein Spermadepot anzulegen. Für die In-vitro-Fertilisierung sind auch geringe Spermamengen ausreichend.

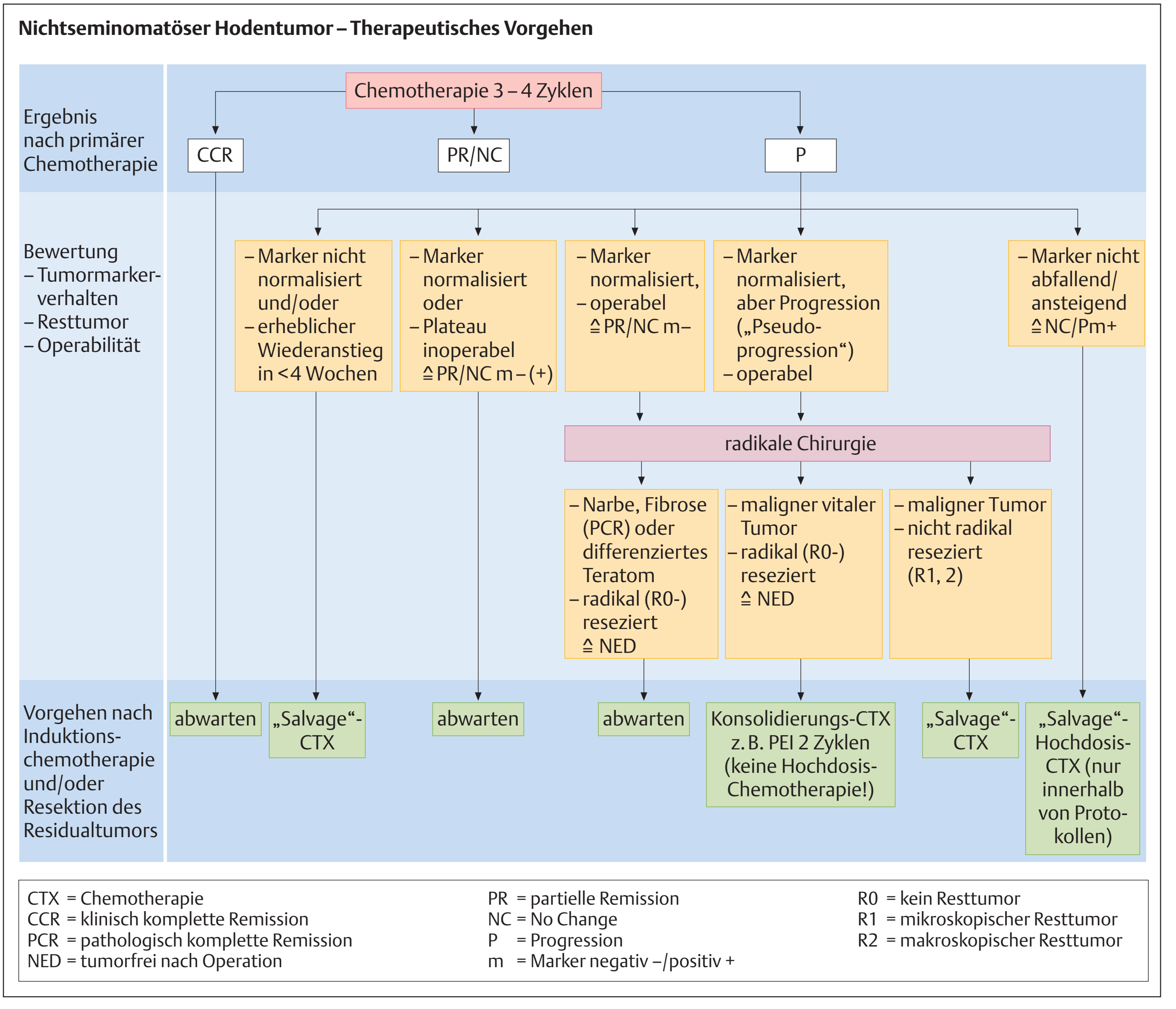


Abb. 4.51 Nichtseminomatöser Hodentumor – Therapeutisches Vorgehen nach primärer (Induktions-) Chemotherapie

SERVICE Maligne Keimzelltumoren bei Männern

Literatur

Beyer J, Bokemeyer C, Schmoll HJ, Siegert W: Treatment intensification in disseminated germ-cell tumors. World J Urol 12 (1994) 207—218

Birch R, et al.: Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. J Clin Onco 4 (1986) 400—407

Bokemeyer C, Schmoll HJ: Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. J Clin Oncol 13 (1995) 283—292

Clemm CH, et al.: Chemotherapy in Far Advanced Seminoma. ECCO 189 (1995) 909 (Abstract)

Derigs HG, Huber C, Schmoll HJ: Stadienorientierte Therapie bei nicht-seminomatösen Hodentumoren. Dtsch Med Wochenschr 119 (1994) 156—164

Dieckmann KP, Loy V: Management of testicular intraepithelial neoplasia. World J Urol 12 (1994) 131—135

Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrle R: Stage I nonseminomatous germ-cell testicular cancer – management options and risk – benefit consideration. World J Urol 12 (1994) 170—177

Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrle R: Clinical Stage B Nonseminomatous Germ Cell Testis Cancer: The Indiana University Experience (1965—1989) Using Routine Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection. Eur J Cancer 31 (1995) 1599-1604

Einhorn LH, et al.: Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a southeastern cancer study group protocol. J Clin Oncol 7 (1989) 387—391

Fossa SD, et al.: Histology of tumor residuals following chemotherapy in patients with advanced nonseminomatous testicular cancer. J Urol 142 (1989) 1239—1242

Giwercman A, Maase von der H, Skakkebaek NE: Epidemiological and clinical aspects of carcinoma in situ of the testis. Eur Urol 23 (1993) 104—110

Harstick A, et al.: Cisplatin, etoposide, and ifosfamide salvage therapy for refractory or relapsing germ cell carcinoma. J Clin Oncol 9 (1991) 1549—1555

Jaeger N, Weißbach L: Indikation and Ausmaß der Salvage-Lymphadenektomie beim germinalen Hodentumor. Akt Urol 21 (1990) 57—63

Klepp O, Olsson AM, Ous S, Nilsson S, Hoisaether PA, Tweter K: Early clinical stages of nonseminomatous testis cancer. Evaluation of the primary treatment and follow-up procedures of the SWENOTE-CA project. Scand U Urol Nephrol 25 (1991) 179—190

Mann K: Tumormarker beim Hodenkarzinom. Urologe 29 (1990) 77-86

Mead GM, Stenning SP: International germ cell cancer collaborative group: A prognostic factor – based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 15 (1997) 594—603

Motzer RJ, et al.: Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. J Clin Oncol 5 (1987) 1064—1070

Pont J: Risk adapted treatment choice in stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer by regarding vascular invasion in the primary tumor: a prospective trial. J Clin Oncol 8 (1990) 16—20

Schmidberger H, Bamberg M: Therapieoptionen bei testikulären Seminomen in den frühen Stadien. Strahlenther Onkol 171 (1995) 125–139

Schmoll HJ, et al.: Single-agent carboplatinum for advanced seminoma: A Phase II study. Cancer 72 (1993) 237—243

Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ, Williams SD, Loehrer PJ: Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma. Indiana University experience. J Clin Oncol 7 (1989) 1497–1503

Sesterhenn IA, Weiss RB, Mostofi FK: Prognosis and Other Clinical Correlates of Pathologic Review in Stage I and II Testicular Carcinoma: A Report From the Testicular Cancer Intergroup Study. J Clin Oncol 10 (1992) 69—78

Siegert W, et al.: High dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancers. A phase I/II study. J Clin Oncol 12 (1994) 1223—1231

Steyerberg, EW, et al.: Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ-cell tumor. J Clin Oncol 13 (1995) 1177—1187

Warde P, et al.: Stage I testicular seminoma: Results of adjuvant irradiation and surveillance. J Clin Oncol 13 (1995) 2255—2262

Weißbach L, Bussar-Maatz R: Können Risikofaktoren die Strategien im Stadium I des Nichtseminoms bestimmen? Akt Urol 26 (1995) 79—88

Williams SD, et al.: Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 316 (1987) 1435—1440

Williams SD, et al.: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with teatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. N Engl J Med 317 (1987) 1433—1488

Keywords

male germ cell cancer, testicular cancer, testicular carcinoma, seminoma, spermatocytoma, non seminoma

Ansprechpartner

Carboplatinmonotherapie beim Seminom, Stadium IIA/B – Phase-II-Studie, Leitung/Auskunft: Prof. Dr. Dieckmann, Albertinen-Krankenhaus, Urologische Abt., Süntelstr. 11a, 22457 Hamburg, Tel 040/55882253, Fax 040/55882209

Strahlentherapie vs. Carboplatinmonotherapie als adjuvante Therapie im Stadium CSI des Seminoms, Auskunft: Prof. Dr. med. Bamberg, Radiologische Univ.-Klinik, Abt. für Strahlentherapie, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen, Tel 07071/2982166, Fax 07071/295894, E-Mail: michael.bamberg@uni-tuebingen.de

Studien der „Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hodentumoren“ der AIO, ARO, AUO. Studienkommissionsleiter der AUO für Hodentumoren: Prof. Dr. Ebert, EURO-MED-CLINIC, Europaallee 1, 90763 Fürth, Tel 0911/9714530, Fax 0911/9741532. AUO im Internet: http://www.med.uni-giessen.de/auo

Sprecher der AG-Hodentumoren: Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin IV, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle, Tel 0345/5572629, Fax 0345/5572950, E-Mail hans-joachim.schmoll@medizin.uni-halle.de

Prof. L. Weißbach, Krankenhaus am Urban, Urologische Abt., Dieffenbachstr. 1, 10957 Berlin, Tel. 030/69726301, Fax 030/69726306

4.24 Weichteilsarkome und osteogene Sarkome

Jochen Schütte

Auf einen Blick

englisch: soft tissue sarcoma, osteogenic sarcoma
Abkürzungen: WTS, OS

Weichteilsarkome und osteogene Sarkome machen ca. 1% aller malignen Tumoren und ≤2% der tumorbedingten Todesursachen aus. Diagnostik und Therapie der Weichteil- und Knochensarkome sollten in hierfür spezialisierten Zentren erfolgen, da eine optimale Behandlung ein eingespieltes interdisziplinäres Team voraussetzt, bestehend aus Röntgendiagnostikern, (pädiatrischen) Onkologen, Strahlentherapeuten, Chirurgen/Orthopäden und Pathologen. Die Behandlung des OS besteht meist aus einer präoperativen (neoadjuvanten) Chemotherapie, gefolgt von Operation und postoperativer (adjuvanter) Chemotherapie. Die Standardtherapie des WTS des Erwachsenen besteht aus Operation mit/ohne Strahlentherapie. Für WTS bei Kindern/Jugendlichen, Kaposi-Sarkome und extraossäre Ewing-Sarkome gelten eigene Behandlungsrichtlinien, die hier nicht näher aufgeführt werden können.

Weichteilsarkome

- WTS entstehen aus Gewebestrukturen mesodermaler, selten auch neuroektodermaler Herkunft
- histopathologisch wurden bislang über 15 WTS-Entitäten definiert, die z.T. durch unterschiedliche Altersverteilungen, klinische Verlaufsformen und spezifische chromosomale Aberrationen charakterisiert sind
- neben der histopathologischen Typisierung und der Bestimmung des histopathologischen Malignitätsgrads als wichtigstem Kriterium sind Tumorgröße sowie lymphogene und/oder hämatogene Metastasierung für Therapiekonzept und Prognose entscheidend
- niedrigmaligne WTS sind mit alleiniger Resektion (R_0) meist ausreichend behandelt
- hochmaligne WTS werden entweder radikal reseziert (Amputation, Kompartmentresektion) oder zusätzlich strahlentherapeutisch behandelt
- die langfristige Prognose bei hochmalignen WTS wird in der Regel durch die hämatogene Tumordissemination bestimmt
- die zytostatische Chemotherapie kann in diesem Krankheitsstadium bei 20–40% der Patienten eine Tumorremission erzielen
- langfristige Remissionen nach zytostatischer Chemotherapie mit/ohne Metastasektomie sind derzeit bei weniger als 5% aller Patienten mit fortgeschrittenem WTS erreichbar

Stadieneinteilung der Weichteilsarkome
gemäß UICC (Union Internationale contre le Cancer)

IA	G1	T1	N0	M0
IB	G1	T2	N0	M0
IIA	G2	T1	N0	M0
IIB	G2	T2	N0	M0
IIIA	G3–4	T1	N0	M0
IIIB	G3–4	T2	N0	M0
IVA	jedes G	jedes T	N1	M0
IVB	jedes G	jedes T	jedes N	M1

T1 ≤ 5 cm   T2 > 5 cm

Osteosarkome

- OS treten überwiegend im Alter von 10–30 Jahren auf
- typische Lokalisation im Metaphysenbereich langer Röhrenknochen
- in ca. 90% der Fälle handelt es sich um hochmaligne Tumoren, die vom Knocheninnern ausgehen und das Periost penetrieren
- bei Diagnosestellung liegt bei ca. 80% der Patienten bereits eine klinisch okkulte Mikrometastasierung vor
- die OS-Therapie beginnt üblicherweise unmittelbar nach Diagnosestellung mit einer präoperativen (neoadjuvanten) Chemotherapie, an die sich Tumorresektion und postoperative (adjuvante) Chemotherapie anschließen
- bei OS im Bereich der Extremitäten sind heute extremitätenerhaltende Operationen bei >60–80% der Patienten durchführbar
- die 5-Jahres-Raten krankheitsfreien Überlebens nach Chemotherapie plus Operation liegen bei ca. 50–75%

Grundlagen

Epidemiologie

Weichteil- und Knochensarkome weisen eine jährliche Inzidenz von ca. 2 : 100000 Einwohner auf. Ihr Anteil an den malignen Tumorerkrankungen beträgt ca. 1% bei Erwachsenen und ca. 15% bei Kindern und Jugendlichen. WTS stellen die dritthäufigste solide Tumorerkrankung bei Kindern/Jugendlichen < 16 Jahren dar. Eine geschlechts- oder rassenspezifische Prädisposition ist nicht bekannt. Das OS ist – nach den primär ossär manifestierten hämatologischen Neoplasien – der häufigste primäre maligne Knochentumor. Seine jährliche Inzidenz beträgt ca. 2–3 : 1000000 Einwohner mit einer geringen Prädilektion des männlichen Geschlechts. OS können in jedem Lebensalter auftreten; der Altersgipfel liegt bei 10–20 Jahren mit ca. 50% der Erkrankungen.

Ätiologie

Mit Ausnahme vorangegangener Strahlentherapie gibt es keine gesicherten exogenen Faktoren für die Pathogenese von WTS und OS. Beide finden sich gehäuft bei hereditären p53-Tumorsuppressorgen-Mutationen (Li-Fraumeni-Syndrom); WTS zusätzlich bei tuberöser Sklerose, intestinaler Polyposis, Gardner-Syndrom und Neurofibromatose Typ I (von Recklinghausen), das OS bei familiärem Retinoblastom. Sekundäre OS treten meist im Alter ≥ 40 Jahre nach vorausgehenden Knochenerkrankungen, wie z. B. Morbus Paget oder postradiogen, auf.

Diagnostisches Vorgehen

Sowohl bei Knochen- als auch bei primären Weichteiltumoren wird eine NMR- und/oder CT-Diagnostik durchgeführt. NMR-Verfahren erlauben oft eine bessere Beurteilung der Weichteilstrukturen und die Abbildung eines gesamten Kompartiments in einer Darstellung, weshalb das NMR vorrangig bei Weichteiltumoren und zur Darstellung intraossärer/intramedullärer „skip lesions" bei OS eingesetzt wird. CTs zeigen vor allem bei Knochentumoren eine bessere Darstellung ossärer Details, z. B. feiner Kalzifikationen. Angiographien werden heute nur noch ausnahmsweise zur Primärdiagnostik und Verlaufsbeurteilung von Weichteil- und Knochensarkomen eingesetzt.

Lokale Tumordiagnostik

Vor (**!**) der bioptischen Abklärung eines Weichteil- oder Knochentumors erfolgt eine detaillierte lokale Tumorausbreitungsdiagnostik mittels bildgebender Verfahren. Sie dokumentiert die exakte Tumorlokalisation und -ausdehnung, die Beziehung des Tumors zu umgebenden Organ-, Gefäß-, Nerven- und Gelenkstrukturen, sichert den geeigneten Zugangsweg für eine Probeentnahme zur histopathologischen Befundsicherung und ist Basis für das definitive operative Therapieverfahren sowie eine mögliche prä- oder postoperative Strahlentherapie.

Systemische Tumordiagnostik

Routinemäßig erfolgen ein Thorax-CT zum Nachweis/Ausschluß pulmonaler Metastasen, ein CT des Abdomens zur Darstellung infradiaphragmaler Metastasen und/oder eine Sonographie des Abdomens.
Die Skelettszintigraphie wird eingesetzt zum Nachweis ossärer Metastasen, zur Größenbeurteilung des Primärtumors bei Knochentumoren, während und nach Therapie zum Nachweis von „skip lesions" (geringere Sensitivität als NMR) sowie zur Diagnostik der seltenen multizentrischen OS.

Probebiopsie

Die Gewebeentnahme zur histopathologischen Diagnosesicherung erfolgt nach vollständiger lokaler Tumorausbreitungsdiagnostik und sollte von einem in der Sarkomchirurgie und in plastischen Rekonstruktionsverfahren versierten Operateur durchgeführt werden, der auch die definitive Operation des Primärtumors vornimmt. Eine inkorrekte Positionierung des chirurgischen Zugangswegs inkl. Drainagen und eine unzureichende Blutstillung können eine evtl. auch kompartmentüberschreitende Tumorzellkontamination verursachen und eine spätere, extremitätenerhaltende Operation einschließlich plastischer Rekonstruktion vereiteln.

Die Gewebeentnahme wird in der Regel als Inzisionsbiopsie ausgeführt. Der Tumor wird direkt durch das befallene Kompartiment freigelegt, nichtbefallene Kompartimente dürfen nicht eröffnet werden. Drainagen werden direkt am Wundrand ausgeleitet. Alle von einer Probebiopsie betroffenen Gewebestrukturen müssen bei der definitiven Resektion entfernt werden; bei WTS sind diese Strukturen sowohl in die prä- als auch in die postoperative Bestrahlung einzubeziehen. Bei Knochentumoren ist eine Probeentnahme aus dem extraossären Weichteiltumor oft ausreichend.
Feinnadelbiopsien liefern für die histopathologische Erstdiagnose (Typisierung, Grading) von Knochen- und Weichteilsarkomen in der Regel unzureichendes Gewebematerial, werden aber, wie auch Nadelstanzbiopsien, in wenigen großen Zentren erfolgreich angewendet.

Weichteilsarkome

Grundlagen

Etwa 50–60% der WTS entstehen im Bereich der Extremitäten, davon ca. 10–15% an den oberen und 40–45% an den unteren Extremitäten; ca. 10–15% finden sich in der Kopf-Hals-Region, ca. 30% am Körperstamm, davon etwa 40% im Retroperitoneum.

Pathophysiologie

Bisher wurden mehr als 150 Subtypen von Weichgewebstumoren definiert, darunter mehr als 15 Sarkomentitäten. Die histopathologische Typisierung der Weichgewebstumoren erfolgt gemäß phänotypischer Differenzierungsmerkmale des jeweils vorherrschenden Zelltyps (s. Plus 4.73). Die Typisierung allein ist für die prognostische Bewertung von WTS jedoch oft unzureichend. Aus therapeutischer Sicht relevanter ist deren Klassifizierung gemäß ihrem histopathologischen Malignitätsgrad, da die Mehrzahl der WTS mit identischem Malignitätsgrad trotz der großen phänotypischen Variationsbreite vergleichbare prognostische Eigenschaften aufzuweisen scheint.

PLUS

4.73 Histopathologischer Malignitätsgrad bei Weichteilsarkomen

Zur Bestimmung des histopathologischen Malignitätsgrades werden international verschiedene Beurteilungskriterien und Klassifikationen verwendet; diese beruhen vorrangig auf Parametern wie Zellularität und zellulärem Pleomorphismus, Mitoserate und Nekrosegrad. Meist werden drei Malignitätsgrade unterschieden

Grad I	gut differenziert
Grad II	mäßig differenziert
Grad III	gering differenziert/undifferenziert

Einzelnen WTS können aufgrund der histopathologischen Subtypisierung bereits bestimmte Malignitätsgrade zugeordnet werden. Eine Übereinstimmung von Grading-Befunden wird mit den derzeit angewandten Beurteilungssystemen in ca. 70–80 % der Fälle erreicht.

Klinisches Bild

Aufgrund ihrer Lokalisation in meist expandierbarem Weichteilgewebe, ihrer Ausbreitung entlang präformierter Strukturen (Muskeln, Faszien, Nerven-Gefäßbündel) sowie ihrer geringen Inzidenz werden WTS oft erst spät diagnostiziert. Dies betrifft besonders Tumoren des Körperstamms, am häufigsten solche des Retroperitoneums. Schmerzen gehören nur selten zur Initialsymptomatik der WTS. Bei Diagnosestellung weisen ca. 10–25% aller Patienten eine klinisch manifeste hämatogene Tumordissemination auf. Diese findet sich überwiegend in Lunge (33%), Knochen (23%) oder Leber (15%). Bei Patienten mit initial nichtdisseminiertem hochmalignem WTS treten 70–80% der Lokalrezidive nach lokaler Primärtherapie innerhalb von 2 Jahren auf. Fernmetastasen sind zu ca. 50–70% in der Lunge lokalisiert. Lymphkotenmetastasen finden sich nur bei ca. 2–6% aller Patienten mit WTS.

Therapie

Behandlung primär resektabler Weichteilsarkome

Operative Verfahren

Operative Standardverfahren sind die sogenannte radikale Resektion oder weite Exzision. Die radikale Resektion beinhaltet eine Amputation oder Kompartmentresektion mit Entfernung der umgebenden Muskelgruppe. Die Lokalrezidivrate bei diesen Verfahren beträgt ≤20%.
Die meist bei extra-, häufig aber auch bei intrakompartimentalen Tumoren durchgeführte weite Resektion beinhaltet die En-bloc-Resektion des Tumors unter Einschluß eines ≥2–3 cm breiten allseitigen Sicherheitssaums aus gesundem Gewebe. Die Lokalrezidivrate bei diesem Verfahren beträgt ca. 50%; sie kann durch eine zusätzliche postoperative Strahlentherapie auf ≤15–20% reduziert werden und entspricht somit derjenigen von radikalen Resektionsverfahren (s. Plus 4.74).

Strahlentherapie
Die Festlegung des Strahlentherapiekonzepts hinsichtlich der Indikation zu prä- oder postoperativer perkutaner Photonenbestrahlung, intraoperativer Radiotherapie (IORT, nur wenige Zentren), Brachytherapie (nur wenige Zentren) oder Neutronenbestrahlung (nur wenige Zentren) sollte möglichst frühzeitig erfolgen. Standardverfahren sind die prä- oder postoperative perkutane Bestrahlung mit Photonen eines Linearbeschleunigers (s. Plus 4.75).

Indikationen zur präoperativen Strahlentherapie
Ausgedehnte WTS im Stadium IIB und IIIB, falls eine extremitätenerhaltende radikale Operation nicht durchführbar ist. Nach präoperativer Strahlentherapie ist die Rate der Wundheilungsstörungen mäßig erhöht, läßt sich jedoch durch eine optimierte Operationstechnik senken. Das Ziel entspricht dem initialen Zielvolumen der postoperativen Strahlentherapie, ohne daß Narben oder Drainageaustrittsstellen berücksichtigt werden müssen. Die Standarddosierung beträgt 50 Gy in konventioneller Fraktionierung. Die Operation erfolgt 2–3 Wochen nach Abschluß der Strahlentherapie.

Indikationen zur postoperativen Strahlentherapie
- WTS des Malignitätsgrads 1 nach marginaler und intraläsionaler Resektion (falls keine R_0-Nachresektion mit Sicherheitssaum > 2–3 cm möglich ist) sowie
- G2/G3-Tumoren nach intraläsionaler (R_2), marginaler (R_1) und weiter Resektion (R_0)

Intraoperative Strahlentherapie

Eine intraoperative Strahlentherapie ist nur an wenigen Zentren durchführbar. Mit dieser Methode läßt sich möglicherweise die lokale Tumorkontrollrate erhöhen. Eine Indikation zur IORT kann sich bei Patienten ergeben, bei denen aufgrund der Tumorlokalisation keine weite Resektion durchführbar ist und eine hochdosierte perkutane Bestrahlung wegen benachbarter Risikoorgane zu toxisch wäre. Mittels IORT kann eine hohe Einzeldosis direkt auf das Tumorbett appliziert werden. Die IORT wird entweder durch eine postoperative Strahlentherapie ergänzt oder entspricht bei zuvor durchgeführter präoperativer Bestrahlung einem kleinervolumigen Boost.

Strahlentherapie mit Neutronen
Die Strahlentherapie mit Neutronen hat nach R_1-Resektion größerer G1-WTS in mehreren Behandlungsserien günstige Ergebnisse gezeigt. Neutronen werden dabei vorwiegend zur Bestrahlung eines kleinervolumigen Boosts vor oder nach einer größervolumigen Strahlentherapieserie mit Photonen eingesetzt. Ein therapeutischer Gewinn im Vergleich zur Strahlentherapie mit Photonen konnte bisher in einer randomisierten Studie nicht nachgewiesen werden.

Alleinige Strahlentherapie
Eine alleinige Strahlentherapie mit Photonen (> 60 Gy in konventioneller Fraktionierung) kann bei inoperablen Tumoren indiziert sein, falls eine multimodale Therapie nicht durchführbar ist; lokale Kontrollraten von 15–45%.

Chemotherapie

Die Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie bei hochmalignem WTS des Erwachsenen ist weiterhin ungeklärt; sie sollte nur im Rahmen prospektiver randomisierter Studien durchgeführt werden (s. Plus 4.76).

Behandlung primär inoperabler nichtmetastasierter Weichteilsarkome

Für lokal fortgeschrittene primär inoperable WTS läßt sich keine Standardtherapie definieren. Als Minimalkonsens sind eine präoperative Chemotherapie, präoperative Bestrahlung oder eine kombinierte Chemo-/Strahlentherapie anzusehen. Es gibt bislang keinen Beweis daür, daß eine intraarterielle Chemotherapie einer intravenösen Zytostatikaapplikation überlegen ist. Die mittels intravenöser Kombinations-Chemotherapie erzielten Remissionsraten liegen meist bei ca. 30–40% und beinhalten 10–15% histopathologisch bestätigte komplette Remissionen (pCR). Mittels kombinierter präoperativer Chemo-/Strahlentherapie wurden in einigen Studien hohe sekundäre Resektions- und lokale Tumorkontrollraten sowie pCR-Raten von bis zu ca. 40–50% beschrieben.

Weitere mögliche Therapieverfahren
- präoperative Strahlentherapie und IORT/ Neutronenbestrahlung/Brachytherapie
- Hyperthermie und/oder Chemotherapie
- isolierte (hypertherme) Extremitätenperfusion mit Zytostatika/Zytokinen

PLUS

4.74 Operative Verfahren bei Weichteilsarkomen

- die Tumorresektion weit im Gesunden (R_0) ist der wichtigste Bestandteil der kurativen Therapie
- Eingriffe wie intrakapsuläre/intraläsionale und marginale Exzision sind mit Lokalrezidivraten von 100 bzw. 60–80% behaftet; auch wenn eine postoperative Strahlentherapie geplant ist, sollte nach solchen Primäreingriffen immer eine Nachresektion erwogen werden
- R_1- oder R_2-Resektionen sind auch nach adäquater postoperativer Strahlentherapie mit um 10–30% höheren Rezidivraten assoziiert als R_0-Resektionen
- radikale Resektionen wie Muskelgruppen- oder Kompartmentresektionen sind bei etwa 10–15% der Patienten möglich
- die Indikation zur Amputation ist nur dann zu erwägen, wenn mit anderen chirurgischen Verfahren keine tumorfreien Resektionsränder erzielt werden können oder multimodale Therapien unter Einbeziehung der Strahlentherapie kein gutes funktionelles Ergebnis erwarten lassen
- bei klinisch und mittels bildgebender Verfahren unauffälligen lokoregionalen Lymphknoten ist eine routinemäßige lokoregionale Lymphknotenexstirpation bei der Mehrzahl der WTS-Entitäten nicht indiziert

4.75 Postoperative Strahlentherapie bei Weichteilsarkomen

Die postoperative Strahlentherapie beginnt ca. 2–3 Wochen postoperativ und wird typischerweise in konventioneller Fraktionierung bis zu einer Dosis von 60 Gy durchgeführt. Hochrisikoregionen nach marginaler Resektion werden nach weiterer Feldverkleinerung mit 64–66 Gy bestrahlt. Bei makroskopischem Tumorrest (möglichst intraoperative Clipmarkierung) ist im Bereich der Extremitäten eine kleinvolumige Dosiserhöhung bis auf 70 Gy zu erwägen.
Das Strahlenfeld umfaßt das Tumorbett mit einem weiten Sicherheitssaum gemäß der prä-/postoperativen bildgebenden Diagnostik sowie das gesamte chirurgische Feld inkl. aller Drainageaustrittsstellen, Narben und benachbarter qualitativer Grenzen wie tiefer Faszien oder sehniger Muskelursprünge. Bei Einhaltung der Sicherheitsabstände muß bei intrakompartimentalen Tumoren nicht das gesamte Kompartment in der Längsausdehnung bestrahlt werden.
Unter funktionellen Gesichtspunkten ist es wichtig, in das bestrahlte Volumen höchstens zwei Drittel einer Extremitätenzirkumferenz und Querschnittsfläche und möglichst wenig Gelenkanteile einzubeziehen.

4.76 Adjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen

Mit Ausnahme einer kleinen Studie zeigen die derzeit auswertbaren prospektiven randomisierten Studien, die zum Teil methodisch unzureichend sind, keinen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zugunsten einer adjuvanten Chemotherapie.
Demgegenüber wurde in 3 Metaanalysen, die teilweise auf denselben Studienergebnissen beruhen, ein signifikanter Vorteil zugunsten einer adjuvanten Chemotherapie durch eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um ca. 23–41% mit einem Anstieg der Gesamtüberlebensrate um 9–12% gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe beschrieben.
Unter Berücksichtigung der Toxizität, insbesondere der myokardialen Spättoxizität nach Anthrazyklingabe, und der methodischen Unzulänglichkeiten der meisten Studien sollte eine adjuvante Chemotherapie nur im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen.

Behandlung metastasierter Weichteilsarkome

Metastasektomie

Bei unilokulärer oder oligotoper Metastasierung ist grundsätzlich die Möglichkeit einer Metastasektomie zu prüfen (kuratives Konzept!). Nach wiederholter pulmonaler Metastasenresektion wurden krankheitsfreie 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von 35 bzw. 26% beschrieben. Als prognostisch günstige Parameter für ein langfristiges Überleben gelten
- weniger als 4–6 erkennbare Metastasen im Thorax-CT
- eine Tumorverdopplungszeit > 20–40 Tage
- ein krankheitsfreies Intervall nach Resektion des Primärtumors von ≥ 1 Jahr

Chemotherapie

Die wirksamsten Zytostatika bei WTS des Erwachsenen sind Adriamycin, Ifosfamid und Dacarbazin (DTIC). Prognostisch günstige Faktoren für ein Ansprechen auf eine Chemotherapie sind
- Alter < 50–60 Jahre
- Allgemeinzustand Grad 0–1 (nach WHO)
- keine Lebermetastasen

In nichtrandomisierten Studien wurden mit Kombinations-Chemotherapien oft höhere Remissionsraten (40–50%) als mit Monotherapie (≤ 20–30%) beobachtet. Die Ergebnisse randomisierter Studien sind diesbezüglich widersprüchlich. Komplette Remissionen werden meist nur bei 3–12% der Patienten erzielt. Bei gesicherter sekundärer Inoperabilität wird bei über 80–90% dieser CRs keine dauerhafte Tumorfreiheit erreicht. Die mediane Überlebensdauer chemotherapeutisch behandelter Patienten mit inoperablem, metastasiertem WTS beträgt meist ca. 8–14 Monate, wobei Patienten, die eine komplette Remission erzielen, signifikant längere mediane Überlebenszeiten aufweisen als solche mit partieller Remission (PR) oder no-change-Status (NC), wobei letztere durchschnittlich 2–3fach längere mediane Überlebenszeiten zeigen als solche mit initialer Tumorprogression. Beweise, daß Kombinations-Chemotherapien höhere mediane Überlebenszeiten erzielen als eine sequentielle Monotherapie mit o.g. Substanzen, gibt es bislang nicht. Bei Patienten mit fraglich sekundär resektablem disseminiertem WTS und günstigen prognostischen Parametern ist ggf. eine kurative Behandlungsintention anzunehmen. In dieser Situation sollte eine Kombinations-Chemotherapie gewählt werden.

Nachsorge

Nach kurativer Therapie mit Erreichen eines NED-Status im 1.–2. Jahr alle 2–3 Monate, im 3.–5. Jahr alle 4–6 Monate, ab 6. Jahr alle 6–12 Monate. Kontrollen einschließlich Röntgen-Thorax und Sonographie des Abdomens, bei hochmalignen WTS zusätzlich alle 6–12 Monate ein Thorax-CT.

Prognose

Für WTS aller Lokalisationen beträgt die Fernmetastasierungsrate nach 5 Jahren ca. 5% im Stadium I, 30% im Stadium IIIA und 65% im Stadium IIIB; die 5-Jahres-Überlebensraten betragen
- Stadium I ca. 80%
- Stadium II 65%
- Stadium III 45%
- Stadium IV 10%

Für Patienten mit Extremitätensarkomen werden folgende krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion und prä- oder postoperativer Strahlentherapie angegeben
- Stadium IA 100%
- Stadium IB 94%
- Stadium IIA 87%
- Stadium IIB 68%
- Stadium IIIA 89%
- Stadium IIIB 51%

Osteosarkome

Grundlagen

Zu 80–90% treten OS an den Metaphysen langer Röhrenknochen auf mit besonderer Prädilektion in Kniegelenksnähe (ca. 50%) und am proximalen Humerus (8–12%).

Pathophysiologie

OS sind histopathologisch als mesenchymale Neoplasien charakterisiert, die, zumindest fokal, Osteoid produzieren. Ihre Klassifikation beruht hauptsächlich auf dem histopathologischen Subtyp oder der Knochenlokalisation ihres Ursprungs. Unterschieden werden unter anderem zentrale (medulläre, intrakortikale) und von der Knochenoberfläche ausgehende juxtakortikale (periostale, parossale) OS. Das klassische OS, das 90% aller OS ausmacht, ist zentralen intramedullären Ursprungs, mehrheitlich metaphysär lokalisiert und weist einen hohen Malignitätsgrad auf. Entsprechend dem überwiegenden Gewebsanteil werden osteo- (50%), fibro- (25%) und chondroblastische (25%) Subtypen unterschieden (s. Plus 4.77).

PLUS

4.77 Osteosarkom-Subtypen

Neben den klassischen hochmalignen OS finden sich selten andere zentrale OS wie die ebenfalls hochmalignen kleinzelligen (≤2%) und teleangiektatischen (4%) Formen oder die zentralen, niedrigmalignen (<2%) OS.
- juxtakortikale OS finden sich in ca. 6%, sie weisen meist einen höheren Differenzierungsgrad auf
- die parossalen (parostealen) Formen sind zu etwa 80% an der postero-distalen Femurmetaphyse lokalisiert und sitzen dieser breitbasig auf. Die Mehrzahl dieser Tumoren weist einen niedrigen Malignitätsgrad auf
- die periostalen Formen finden sich meist an den Diaphysen langer Röhrenknochen, sie weisen einen intermediären Malignitätsgrad auf
- kraniofaziale OS sind meist von chondroblastischem Subtyp und zeigen einen niedrigen bis intermediären Malignitätsgrad
- die sehr seltenen extraskeletalen OS sind analog den klassischen OS hochmaligne Tumoren

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Das OS verursacht meist einen schmerzhaften Tumor, der bei Lokalisation am Stammskelett nicht selten monatelang verkannt wird. Schmerzhafte Skelettaffektionen, mit oder ohne begleitende Weichteilschwellung, sollten daher besonders bei Adoleszenten immer an einen primären Knochentumor denken lassen. Pathologische Frakturen finden sich nur selten als Initialsymptomatik. Eine erhöhte alkalische Phosphatase im Serum ist bei ca. 50% der Patienten nachweisbar. Bei ca. 80% der Patienten mit klassischem hochmalignen OS liegt bei Diagnosestellung bereits eine okkulte hämatogene Metastasierung vor, die sich in ca. 80% der Fälle ausschließlich pulmonal und in ca. 20% der Fälle allein oder zusätzlich im Skelettsystem findet. Lymphogene Metastasen sind beim OS nur in ≤3% der Fälle nachweisbar.

Diagnostisches Vorgehen

Zur Initialdiagnostik wird bei Verdacht auf einen Knochentumor ein konventionelles Röntgenbild in 2 Ebenen angefertigt. Das klassische OS zeigt eine entsprechend der Ossifikation und Kalzifikation variable Röntgenmorphologie. Meist findet sich eine gemischtförmige osteolytisch-osteosklerotische Tumorbildung, die, von der Medulla ausgehend, das Periost überschreitet und zu einer parakortikalen Weichteilformation führt. Oft finden sich schalenartige Knochenneubildungen infolge der periostalen Affektion oder radiär ausgerichtete Spikulae. Bei Tumordurchbruch durch die Kortikalis ist infolge der randständigen reaktiven Knochenneubildung gelegentlich das sog. Codman-Dreieck nachweisbar (s. Abb. 4.52).

Therapie

Behandlung osteogener Sarkome

Operatives Vorgehen

Probeentnahme und definitive Operation erfolgen grundsätzlich an chirurgisch/orthopädisch-onkologischen Zen-



Abb. 4.52 Osteosarkom – Codman-Dreieck (zur Verfügung gestellt von Frau PD Dr. V. John-Mikolajewski, Institut für Röntgendiagnostik Universitätsklinikum Essen)

tren (operatives Konsiliarteam im Rahmen der COSS-Studien). Die radikale Tumorresektion erfolgt mittels Amputation oder extremitätenerhaltender Resektion. Beide Verfahren müssen aus onkologischer und funktioneller Sicht langfristig befriedigend sein und beinhalten eine En-bloc-Resektion des Tumors mit einem Sicherheitsabstand ≥ 5 cm im Knochen und einer allseits umgebenden und intakten Manschette gesunden Gewebes. Eine extremitätenerhaltende Operation ist heute bei ca. 60–80% der Patienten möglich. Auf die Details der zu wählenden OP-Verfahren kann hier nicht eingegangen werden. Letztere orientieren sich u. a. an Tumorlokalisation und -ausdehnung, histopathologischem Subtyp, Patientenalter und Ansprechen des Tumors auf die präoperative Chemotherapie.

Strahlentherapie

OS sind wenig strahlensensibel. Die Indikation zur Strahlentherapie beschränkt sich in der Regel auf nicht oder nur marginal resektable OS des Körperstammskeletts und auf palliative Situationen.

Chemotherapie

Eine Chemotherapie ist indiziert bei allen primär nichtdisseminierten hochmalignen Tumorformen, beispielsweise bei den klassischen zentralen OS, teleangiektatischen OS, kleinzelligen OS und hochmalignen parossalen OS sowie bei nachgewiesener hämatogener oder lymphogener Metastasierung. Ihre prognostische Relevanz bei den meist intermediär malignen periostalen und bei kraniofazialen OS (Verbesserung der lokoregionalen Tumorkontrolle) ist ungeklärt.
Die Chemotherapie beginnt meist präoperativ. Hierfür sprechen folgende Überlegungen:

- Erhöhung der Rate extremitätenerhaltender Operationen
- Beurteilbarkeit und Reduktion des lokalen Rezidivrisikos entsprechend dem präoperativen Therapieansprechen
- Zeitgewinn für OP-Planung und Endoprothesen-Bereitstellung
- frühzeitige Eradikation der klinisch okkulten Mikrometastasen (ca. 80% der Patienten)

Ob eine präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie die Prognose gegenüber einer alleinigen postoperativen (adjuvanten) Therapie tatsächlich verbessert, ist noch nicht eindeutig bewiesen. Die bei OS wirksamsten Zytostatika sind Adriamycin, Cisplatin, Ifosfamid und hochdosiertes Methotrexat. Sie werden in aktuellen Studienprotokollen in wechselnder Kombination und mit meist hoher Dosisintensität angewendet. Die Operation erfolgt meist nach 2–3 Chemotherapiezyklen und wird postoperativ über mehrere Zyklen fortgesetzt. Patienten, die gut auf die präoperative Chemotherapie ansprechen, weisen 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 70–90% auf gegenüber 40–60% bei schlechtem Chemotherapie ansprechen, das meist durch einen Nekrosegrad < 90% definiert ist.

Behandlungskonzept bei metastasierten osteogenen Sarkomen

Der Nachweis einer syn- oder metachronen hämatogenen Tumordissemination schließt ein kuratives Behandlungskonzept nicht (!) a priori aus. Pulmonale oder andere radiologisch sichtbare (Makro-)Metastasen lassen sich mittels alleiniger Chemotherapie nur selten in eine dauerhafte komplette Remission überführen. Für eine langfristige Tumorfreiheit ist die (zusätzliche) operative Entfernung aller resektablen Tumormanifestationen bedeutsam. Mittels kombinierter chemotherapeutischer und manchmal wiederholter operativer Behandlung erreichen Patienten mit synchroner Metastasierung krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 50% und Patienten mit metachroner Metastasierung von bis zu ca. 10–35%.

Nachsorge

Entsprechend dem COSS-Protokoll; im übrigen Röntgen-Thorax-Kontrollen alle 6–8 Wochen im 1.–2. Jahr, alle 3–4 Monate im 3.–5. Jahr, Kontrolle der Primärtumorregion alle 3–6 Monate.

Prognose

Die derzeit erreichbaren krankheitsfreien 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei ca. 50–75%.

SERVICE Weichteilsarkome und osteogene Sarkome

Literatur

Dahlin DC, Unni KK: Bone Tumors – General aspects and Data on 8542 Cases. 4th ed. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois 1986

Enzinger FM, Weiss SW: Soft Tissue Tumors. 2nd ed. C.V. Mosby Company, St. Louis-Washington-Toronto 1988

Patel SR, Benjamin RS: Hematology/Oncology Clinics of North America, Sarcomas Part I and II, Vol. 9, No. 3 und 4. WB Saunders Company 1995

Weiss SW: Histological Typing of Soft Tissue Tumors. World Health Organization-International Histological Classification of Tumours. Springer, Heidelberg 1994

Keywords

osteogenic sarcoma, soft tissue sarcoma

Ansprechpartner

Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Paul-Ehrlich-Straße 41, 60596 Frankfurt/Main, Tel 069/6300960, Fax 069/639130

Geschäftsstelle der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Universitätsklinik Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Tel 040/47172924

Zentrale der Cooperativen Osteosarkomstudien (COSS), Universitätskinderklinik Eppendorf, Abt. f. Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Tel 040/47173734

Zentrale der Cooperativen Weichteilsarkomstudien (CWS) für Kinder und Jugendliche, Olga-Hospital Stuttgart, Bismarckstraße 8, 70176 Stuttgart, Tel 0711/9923870

4.25 Malignes Melanom

Ulrich Keilholz und Carmen Scheibenbogen

Auf einen Blick

englisch: melanoma

Das Melanom ist ein bösartiger Tumor der pigmentierten Zellen der Haut, seltener der Schleimhäute des Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakts (Leitsymptome sind hier meistens Blutungen). Bei Diagnosestellung sind die Schleimhautmelanome in der Regel schon weit fortgeschritten. Das Melanom tritt in jedem Alter auf, wobei eine Häufung im mittleren Lebensalter zu beobachten ist. Der Primärtumor entsteht meist an der Haut, bevorzugt an intermittierend sonnenexponierten Arealen wie Extremitäten und Rücken.
Eine Sonderstellung nehmen die Melanome der Aderhaut im Auge ein. Sie manifestieren sich durch Sehstörungen oder fallen als Zufallsbefund bei einer Fundoskopie auf.

- Inzidenz in Deutschland 15 : 100000
- Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen
- Differentialdiagnostische Kriterien:
  Leitsymptome bei der Abgrenzung zu Nävuszellnävi
  - Größen- bzw. Dickenzunahme
  - inhomogene Veränderung der Pigmentierung
  - Blutungsneigung
- die Diagnose wird histologisch gestellt
- verdächtige Bezirke werden wegen der Gefahr der Tumoraussaat nicht biopsiert, sondern in toto entfernt
- für die Prognose sind die Tumordicke und die Metastasierung entscheidend, wobei die Fernmetastasierung die Prognose bestimmt
- adjuvante Chemotherapie und Bestrahlung verbessern die Prognose nicht
- Fernmetastasen können in allen Organen auftreten
- ohne Behandlung sowie nach zytostatischer Therapie liegt die 2-Jahres-Überlebensrate unter 10%
- durch Behandlung mit Zytokinen, eventuell in Kombination mit Zytostatika, können zum Teil anhaltende Remissionen erzielt werden
- metastasierte Melanome sollten nur in onkologischen Zentren behandelt werden

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation (s. Tab. 4.85).

Tab. 4.85 **Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation**

	Tumordicke (Breslow)	**Invasionstiefe** (Clark-Level)		**Metastasen**
Stadium I	< 1,5 mm	I–III	N0	M0
Stadium II	1,5–4 mm	IV	N0	M0
Stadium III	> 4 mm	V	N0	M0
– oder	beliebig	I–V	N1–2	M0
Stadium IV	beliebig	I–V	N0–2	M1

Grundlagen

Epidemiologie

Derzeit werden in Deutschland jährlich 15 Melanome: 100000 Einwohner neu diagnostiziert, die Tendenz ist steigend. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Für die Zunahme an Neuerkrankungen werden veränderte Freizeitgewohnheiten mit verstärkter Sonnenexposition vor allem im Kindesalter verantwortlich gemacht. Mit gezielten Aufklärungskampagnen wird versucht, dieser Entwicklung entgegenzuwirken.

Ätiologie

Für den überwiegenden Teil der malignen Melanome sind intermittierende UV-Sonnenbestrahlung und ein bestimmter Hauttyp Risikofaktoren. In seltenen Fällen scheint eine genetische Disposition, die die Entstehung eines Melanoms begünstigt, ursächlich zu sein (s. Plus 4.78).

Pathophysiologie

UV-Bestrahlung (Sonnenlicht) ist ein wichtiger Faktor zur malignen Transformation von Melanozyten (normale Pigmentzellen der Haut) zu malignen Melanozyten. Vermutet wird auch, daß einige Chemikalien eine Rolle spielen. Bei vielen Melanomen bleibt die Ursache unbekannt.

Metastasierung

Melanozyten wachsen nicht in Organverbänden und exprimieren keine „tight junctions“, die dem Zusammenhalt von Zellverbänden dienen. Daher lösen sich Tumorzellen leicht aus dem Primärtumor. Dies erklärt die frühe Metastasierungsneigung selbst bei Primärtumoren von wenigen Millimetern Dicke. Die Metastasierung erfolgt lymphogen aber auch häufig früh hämatogen in alle Organe. Besonders häufig betroffen sind Haut und Subkutangewebe, Lunge, Leber, Knochen und Gehirn.

PLUS

4.78 Faktoren für die Entstehung des malignen Melanoms

Hauttyp
Ein besonders hohes Risiko haben hellhäutige und rothaarige Menschen, bei Schwarzafrikanern sind Melanome eine Rarität.

UV-Licht
Epidemiologische Studien haben die Bedeutung des UV-Sonnenlichts als Risikofaktor für die Melanomentstehung belegt. Wichtig ist dabei die intermittierende Sonnenexposition im Kindesalter, nicht die kumulative UV-Gesamtdosis. Beispiel ist die erheblich höhere Melanominzidenz bei Engländern, die nach Australien ausgewandert sind, im Vergleich zu Engländern, die in England leben. Bei Personen, die lebenslang verstärkt der Sonne ausgesetzt sind, werden zwar gehäuft Hautkarzinome und Basaliome gefunden, nicht jedoch Melanome. Zudem weisen vor allem Melanome an Körperstellen, die intermittierend der Sonne ausgesetzt waren, UV-typische Mutationen von Proto-Onkogenen auf. Nicht alle Melanome sind UV-assoziiert, denn sie entstehen auch am behaarten Kopf, zwischen den Fußzehen, an der Rima ani oder an Schleimhäuten.

Genetische Disposition
Familiär gehäuft auftretende Melanome sind selten. In diesen Melanomfamilien konnten genetische prädisponierende Faktoren identifiziert werden, vor allem Punktmutationen des p16-Gens auf dem Chromosom 9. Das Produkt dieses Gens hemmt eine wichtige Zellzyklus-Kinase. Durch die Punktmutationen wird diese Inhibition nicht mehr reguliert, so daß die Kinase die Zellteilung verstärkt fördert.

Melanome ohne Primärtumor
Bei einem kleinen Teil der Melanome wird kein Primärtumor gefunden. Hier kann es sich theoretisch um primäre Weichteilmelanome handeln oder um Metastasen eines spontan regredierten Primärtumors.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Kleine Melanome von harmlosen Nävi klinisch abzugrenzen, ist auch für erfahrene Dermatologen nicht immer einfach. Hinweise auf ein Melanom sind
- Größen- bzw. Dickenzunahme des Nävus
- inhomogene Veränderung der Pigmentierung
- Blutungsneigung

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose wird grundsätzlich histologisch gestellt. Da die Differentialdiagnose zwischen Melanom und dysplastischem Nävus schwierig sein kann, sind zur Abgrenzung anderer gutartiger und maligner Hauterkrankungen zusätzlich immunhistologische Färbungen erforderlich. Zunächst werden
- mit der Auflichtmikroskopie vor allem der Rand der Läsion und die Pigmentverteilung beurteilt und
- suspekte Herde in toto exzidiert

wichtig
Inzisionsbiopsien verbieten sich wegen der Gefahr der Tumorzellaussaat.
Neben der Diagnosestellung obliegt dem Pathologen die prognostisch wichtige histologische Stadieneinteilung nach Tumordicke (Breslow-Index) und Invasionstiefe (Clark-Level, s. Tab. 4.86). Ein primäres Melanom mit einer Dicke von <1 mm ohne subepidermale Invasion (Clark-Level 1) hat eine gute Prognose. Ein Sicherheitsabstand bei der Exzision von 1 cm ist hier ausreichend. Melanome >1 mm müssen mit einem Sicherheitsabstand von 2–3 cm im Gesunden entfernt werden. Da die Invasionstiefe bei der Primäroperation nicht immer abzuschätzen ist, muß häufig nach Diagnosestellung und histologischer Stadieneinteilung umgehend mit dem erforderlichen Sicherheitsabstandes nachreseziert werden.

wichtig
Steht die Diagnose fest, muß der Patient regelmäßig über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren auf Metastasen hin untersucht werden, da in dieser Zeit am häufigsten Metastasen auftreten (s. Plus 4.79).

Differentialdiagnose

Hautveränderungen, die häufig für ein Melanom gehalten werden siehe Tabelle 4.87.

Tab. 4.86 **Malignes Melanom – Prognostische Kriterien**

Tumordicke mm (Breslow-Index)		**Überlebensrate > 5 Jahre**
< 0,75 mm		96 %
0,76–1,49 mm		87 %
1,50–2,49 mm		75 %
2,50–3,99 mm		66 %
> 4 mm		47 %
Invasionstiefe (Clark-Level)		
Level I	Epidermis	99 %
Level II	Infiltration in papilläre Dermis	95 %
Level III	papilläre Dermis vollständig infiltriert	82 %
Level IV	Infiltration in retikuläre Dermis	71 %
Level V	Infiltration in subkutanes Fettgewebe	49 %

Tab. 4.87 **Malignes Melanom – Differentialdiagnose**

pigmentierte melanozytische oder nävozytische Veränderungen
– pigmentierter Nävuszellnävus (Naevus naevocellularis pigmentosus)
– pigmentierter und papillomatöser Nävuszellnävus
– Spindelzellnävus Spitz (benignes juveniles Melanom)
– blauer Nävus
– blauer Zellnävus
– Lentigo maligna (Melanosis circumscripta praecancerosa)
– Verruca seborrhoica senilis
– pigmentiertes Basaliom
– Verruca vulgaris mit Hämorrhagie
– Klarzellakanthom, Melanoakanthom, aprokriner Nävus
– Keratoakanthom, Spiradenom
– „Hydrocystome noire“
– pigmentiertes spinozelluläres Karzinom
– Lichen obtusus
dermale Veränderungen
– pigmentiertes Dermatofibrom
– pigmentiertes Histiozytom
– Mastozytom
– Neurofibrom
vaskuläre Veränderungen
– thrombosiertes oder sklerosiertes eruptives Hämangiom
– Granuloma pediculatum (pyogenicum)
– Angiokeratom
– Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum
– Glomustumor
– subunguale oder subkorneale Hämorrhagie

PLUS

4.79 Nachuntersuchung

Nach Diagnosestellung werden in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate Kontrolluntersuchungen empfohlen, ab dem dritten Jahr können die zeitlichen Abstände größer werden.

Eingehende körperliche Untersuchung
Inspektion der gesamten Haut einschließlich schwer einsehbarer und behaarter Areale (bei einem kleinen Teil der Patienten kommen multiple Melanome vor).
- Untersuchung der peripheren Lymphknoten
- hochauflösende Sonographie regionaler Lymphknoten
- Röntgenuntersuchung des Thorax
- abdominelle Sonographie

fakultativ bei Erstuntersuchung:
Ganzkörper-Skelettszintigraphie und Schädel-CT

Blutuntersuchung
Der Stellenwert vor Blutuntersuchungen ist umstritten; erhöhte Leberwerte können Lebermetastasen anzeigen, die dann aber auch leicht sonographisch zu erkennen sind. Die Entwicklung einer Eisenmangelanämie kann auf chronisch blutende Metastasen der gastrointestinalen Schleimhaut hinweisen.
Im Stadium der disseminierten Metastasierung ist die Serum-LDH der wichtigste prognostische Marker, bei erhöhten Werten ist die Prognose erheblich schlechter als bei normalen Werten.

Molekularbiologische Methoden
Mit der RT-PCR für melanozytenspezifische Gentranskripte, vor allem Tyrosinase, können einzelne Melanomzellen in Blut, Knochenmark und Lymphknotengewebe hochsensitiv nachgewiesen werden. Jüngste Untersuchungen belegen, daß bei einigen Patienten bereits im Stadium I Melanomzellen im Blut zu finden sind. Allerdings ist diese Methode störanfällig, es fehlen noch Verfahrens- und Kontrollstandards, und die therapeutische Relevanz der Ergebnisse ist noch nicht belegt.

Therapie

Behandlung des Primärtumors

Ein kleiner Primärtumor wird chirurgisch mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm im Gesunden entfernt. Gegebenenfalls muß entsprechend dem histologischen Staging mit einem Sicherheitsabstand von 2–3 cm nachreseziert werden. Größere Primärtumoren werden, sofern die Diagnose klinisch eindeutig ist, primär mit einem Sicherheitsabstand von 2–3 cm operiert. Die früher übliche Resektion mit größerem Sicherheitsabstand (bis 5 cm) erfordert häufig Hauttransplantate zur Deckung des Defekts, ohne therapeutisch Vorteile zu bieten.

Adjuvante Therapie

Zahlreiche adjuvante Therapieverfahren sind erprobt worden, um die Metastasierung zu verhindern. Durch mehrere dieser Maßnahmen kann zwar die regionale Metastasierung beeinflußt werden, nicht aber die Fernmetastasierung, die die Prognose bestimmt.
Es mehren sich Hinweise auf die Wirksamkeit immunologischer Behandlungsverfahren. Es ist aber verfrüht, sie außerhalb kontrollierter klinischer Studien einzusetzen.

Adjuvante Lymphadenektomie, adjuvante Extremitätenperfusion mit Zytostatika mit und ohne Hyperthermie und Nachbestrahlung haben sich für die Verhinderung von Metastasen als ebenso wirkungslos erwiesen wie adjuvante Chemotherapie (s. Plus 4.80).

Behandlung regionaler Metastasen

Einzelne regionale Metastasen werden, wenn technisch möglich, operativ entfernt. Inoperable Metastasen an den Extremitäten können durch isolierte Extremitätenperfusion wirksam zytostatisch behandelt werden. Aus palliativen Gründen können auch einzelne Metastasen bestrahlt werden. Die erforderliche Strahlendosis ist hoch, da Melanomzellen sehr strahlenresistent sind; Fernmetastasen werden durch regionale Therapieverfahren nicht verhindert.

Behandlung von Fernmetastasen

Fernmetastasen können in allen Organen auftreten. 50% der Patienten mit einem metastasierten Melanom, das nicht durch lokale chirurgische Maßnahmen kontrolliert werden kann, versterben unbehandelt innerhalb von 6–8 Monaten an rascher Tumorprogression. Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt unter 10%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 2% (s. Stadieneinteilung „Auf einen Blick").

Die zytostatische Chemotherapie hat lediglich palliativen Charakter und kann die Prognose nicht verbessern.

Andererseits ist das Melanom ein immunogener Tumor. Durch die Zytokine Interferon α (IFN) und Interleukin-2 (IL-2) sind in zahlreichen Phase-II-Studien bei einem Teil der Patienten zum Teil langanhaltende Remissionen erzielt worden. Der Stellenwert dieser Zytokine für die Behandlung des metastasierten Melanoms wird gegenwärtig in Phase-III-Studien untersucht (s. Plus 4.80).

Hirnmetastasen

Operation und/oder Bestrahlung ist aus palliativen Gründen möglich und insbesondere dann sinnvoll, wenn systemische Metastasen auf systemische Therapieverfahren ansprechen (s. Plus 4.81).

Verlauf und Prognose

Ein primäres Melanom mit einer Dicke von <1 mm ohne subepidermale Invasion (Clark-Level I) hat eine gute Prognose. Mit zunehmender Invasionstiefe und weiter fortgeschrittenen Melanomen wird die Überlebensrate erheblich schlechter.

PLUS

4.80 Adjuvante Therapie

Chemotherapie

Der Wert adjuvanter Chemotherapie wurde in zahlreichen Studien untersucht. Die größeren randomisierten Studien zeigen, daß die Überlebenszeit der Patienten hierdurch nicht verlängert wird. Metastasen in regionären Lymphknoten können zwar verhindert werden, nicht aber die Fernmetastasierung, die die Prognose bestimmt.

Lymphknotenentfernung

Möglicherweise sinnvoll ist die Entfernung des oder der ersten drainierenden Lymphknoten, die durch Markierung der Lymphabflußwege mit peritumoral injizierten farbigen oder radioaktiven Substanzen aufgefunden werden können (sentinel node).

Interferon α

Es wurden mehrere große randomisierte Studien zur adjuvanten Behandlung mit Interferon α durchgeführt. Nur unter einer sehr hohen, nebenwirkungsreichen Dosierung (20 MioE/m^2 i. v. an 5 Tagen in der Woche für 4 Wochen, gefolgt von 10 MioE/m^2 3x/Woche für 48 Wochen) konnte die Zeit bis zur Fernmetastasierung und die Überlebenszeit signifikant verlängert werden. Unter einer niedrigeren Dosis (3x1–3 MioE/Woche) war die Überlebenszeit nicht signifikant länger als in der Kontrollgruppe. Protokolle mit mittlerer Interferondosis werden erprobt.

Palliative Extremitätenperfusion

Bei ausgedehnter inoperabler Metastasierung an einer Extremität kann durch isolierte hypertherme Perfusion mit Melphalan eine komplette Remissionsrate von ca. 50% erreicht werden. Werden Tumornekrosefaktor α und Interferon γ zugegeben, steigt die Rate der kompletten Remissionen auf über 90%. Dieses Verfahren hat eine große palliative Bedeutung, verhindert aber keinesfalls Fernmetastasen.

4.81 Systemische Therapie

Immunologische Methoden

Es gibt keine Standardtherapie für Patienten mit Fernmetastasen, aber erfolgreiche Ansätze mit immunologischen Methoden. Die o. g. Behandlung mit Interferon α gehört ebenso dazu wie z. B. die Induktion von Antikörpern gegen das Gangliosid GM2, das Melanomzellen auf ihrer Zelloberfläche exprimieren. Allerdings sollte man diese Methoden derzeit nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien in onkologischen Zentren einsetzen.

Chemotherapie

Triazen Dacarbazin (DTIC) ist das einzige Zytostatikum, das für die systemische Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassen ist. Die Remissionsrate mit der DTIC-Monotherapie beträgt aber nur ca. 15% für eine Dauer von 4–6 Monaten. Durch Kombination zweier oder mehrerer Zytostatika steigt die Remissionsrate auf 40–50%, ohne die Überlebenszeit im Vergleich zur DTIC-Monotherapie zu verlängern. Daher ist die DTIC-Monotherapie noch als Standard anzusehen. Die 2-Jahres-Überlebensrate nach Chemotherapie liegt bei 8%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 2%.

Zytokintherapie

Die Behandlung mit Zytokinen ist noch in der Erprobung. Studienergebnisse sprechen dafür, daß seit Einführung der Zytokine in die Therapie des metastasierten Melanoms ein Teil der Patienten länger überlebt. In Phase-III-Studien wird nun geprüft, ob durch Zytokin/Zytostatika-Kombinationen vor allem die Überlebenszeit sinnvoll verlängert werden kann.

Tumorvakzine

Das maligne Melanom ist der erste Tumor, bei dem mehrere Antigene identifiziert werden konnten, die durch T-Lymphozyten erkannt und dadurch zerstört werden können. Zu diesen Tumorantigenen zählen neben reaktivierten embryonalen Antigenen (MAGE-Familie) auch Melanozyten-Linien-spezifische Proteine (Tyrosinase, MelanA/MART-1, gp100), die sowohl von gesunden Zellen, den Melanozyten, als auch von malignen Zellen, den Melanomzellen, exprimiert werden. An antigenspezifischen Vakzinen wird derzeit gearbeitet.

SERVICE Malignes Melanom

Literatur

Keilholz U: Chemo-immunotherapy of melanoma: Is it time for phase III trials? Editorial. Cancer 75 (1995) 905–907
Übersichtsartikel zur systemischen Therapie.

Keilholz U (for the EORTC Melanoma Cooperative Group): Diagnostic PCR in melanoma: Methods and quality assurance. Eur J Cancer, 1996
Übersicht über molekulare Diagnostik.

Kirkwood JM, Strawdermann MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH: Interferon α-2 b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 14 (1996) 7–17
Neue Studie zur adjuvanten Behandlung.

Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ: High-dose recombinant tumor necrosis factor α in combination with interferon γ and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. J Clin Oncol 10 (1992) 52–60
Beschreibt das neue Prinzip der palliativen Extremitätenperfusion.

Keywords

melanoma

Ansprechpartner

Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Geschäftsstelle: Paul-Ehrlich-Str.41, 60596 Frankfurt/Main, Tel 069/76300960, Fax 069/639130
Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik und Therapie des Melanoms.

Patientenliteratur

Aufklärungsbroschüre der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Paul-Ehrlich-Straße 41, D-60596 Frankfurt/Main, Tel. 069/76300960, Fax 069/639130

4.26 Nierenzellkarzinom

W.E. Aulitzky und Christoph Huber

Auf einen Blick

englisch: renal cell carcinoma

Das Nierenzellkarzinom ist der häufigste epitheliale maligne Nierentumor und verursacht etwa 2% aller Todesfälle bei Malignomen. Mit zunehmendem Einsatz von bildgebenden Verfahren hat die Früherkennung von Nierentumoren zugenommen. Die Behandlungsmöglichkeiten bei fortgeschrittenen, d.h. metastasierten Nierenzellkarzinomen sind limitiert. Im lokalisierten Stadium ist die Erkrankung durch chirurgische Intervention in vielen Fällen heilbar.

- ein großer Teil der Nierenzellkarzinome wird als Zufallsbefund entdeckt
- Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen
- die Inzidenz nimmt im höheren Lebensalter mit einer Häufung nach dem 65. Lebensjahr zu
- Sonographie und CT ermöglichen die Verdachtsdiagnose, die durch histologische Untersuchung gesichert werden muß
- die Prognose der Erkrankung hängt im wesentlichen von der anatomischen Ausdehnung ab

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation (s. Tab. 4.88), Fernmetastasen treten in Lymphknoten, Nebennieren, Leber, Knochen, Knochenmark, Lunge, ZNS und Haut auf. Nach histologischen und zytogenetischen Kriterien werden

- Klarzellkarzinome 75–85%
- chromophile Karzinome 14%
- chromophobe Karzinome 4%
- Onkozytome selten
- Ductus-Bellini-Karzinome selten

unterschieden.

Tab. 4.88 **Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms – TNM-Klassifikation**

Primärtumor	
T0	
T1	Tumor < 2,5 cm ohne Verlagerung oder Deformierung des Kelchsystems
T2	Tumor > 2,5 cm mit Verlagerung oder Vergrößerung von Niere oder Hohlsystem
T3a	Tumor mit Beteiligung des perirenalen Gewebes oder der Nebenniere
T3b	Tumor mit Beteiligung der Nierenvene oder V. cava infradiaphragmal
T3c	Tumor mit Beteiligung der V. cava supradiaphragmal
T4a	Durchbruch oder Gerota-Faszie, Lymphknoten
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	solitär < 2 cm
N2	solitär 2–5 cm, multipel < 5 cm
N3	> 5 cm
N4	iuxtaregionale Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Grundlagen

Epidemiologie

Die Inzidenz von Nierenzellkarzinomen zeigt erhebliche geographische Variationen (um den Faktor 20 bei Männern, um den Faktor 10 bei Frauen), die höchste Inzidenz wird mit 9 : 1000000 in Skandinavien und Nordamerika beobachtet. Neben dem kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz in den letzten Jahren nimmt gleichzeitig die 5-Jahres-Überlebensrate zu; beide Trends sind möglicherweise durch Fortschritte der frühzeitigen Diagnostik durch moderne bildgebende Verfahren vorgetäuscht.

Ätiopathogenese

Beschrieben sind mehrere seltene familiäre Formen des Nierenzellkarzinoms mit autosomal-dominantem Erbgang oder wie beim von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) Genomveränderungen mit einer Prädisposition für das Auftreten von Nierenzellkarzinomen mit 40% (s. Plus 4.82). Als Risikofaktoren konnten

- Zigarettenrauchen
- bei Frauen Adipositas, Hypertonie und Therapie mit Östrogen
- Nierenerkrankungen wie terminale Niereninsuffizienz auf Grund angeborener Zystennieren
- Phenacetin-Nephropathie

identifiziert werden. Eine erhöhte Inzidenz von Nierenzellkarzinomen wird in der leder- und asbestverarbeitenden Industrie gefunden, ebenso bei Cadmiumexposition in Verbindung mit Nikotin.

Pathophysiologie

Nierenzellkarzinome sind maligne Tumoren des Tubulusepithels. Histologisch lassen sich die Tumoren nach morphologischen, histochemischen und zytogenetischen Gesichtspunkten unterscheiden (s. Tab. 4.89).

Tab. 4.89 **Charakteristika der verschiedenen Nierenzellkarzinome**

klarzelliges Nierenzellkarzinom	Deletion des kurzen Arms Chromosom 3, Funktionsverlust des VHL-Gens, ausgehend vom proximalen Tubulusepithel
chromophiles Nierenzellkarzinom	Monosomie Y oder Trisomie, ausgehend vom proximalen Tubulusepithel, multifokal und bilateral, Prognose etwas günstiger als beim klarzelligen Nierenzellkarzinom
chromophobes Nierenzellkarzinom	keine 3 p-Veränderungen, Prognose meist sehr günstig
Onkozytom	sehr selten, neigt nicht zur Metastasierung
Ductus-Bellini-Karzinom	ausgehend vom Sammelrohr, selten, ungünstige Prognose

PLUS

4.82 Pathogenese des klarzelligen Nierenkarzinoms

Das von-Hippel-Lindau-Gen (VHL-Gen) ist an der Pathogenese eines großen Teils der klarzelligen Nierenzellkarzinome beteiligt. Mutationen bzw. Deletionen dieses Tumorsuppressorgens werden nicht nur fast bei allen Patienten mit einem von-Hippel-Lindau-Syndrom, sondern auch bei einem großen Teil der Patienten mit einem sporadischen Nierenzellkarzinom gefunden. Das Gen ist am kurzen Arm des Chromosoms 3 p25 lokalisiert. Das VHL-Protein zeigt keine Homologie mit anderen bisher bekannten Proteinen. Seine Rolle für zellbiologische Funktionen ist nicht völlig geklärt. Zellen mit einem Defekt im VHL-Gen können erschwert nach Abschluß des Zellzyklus in die G0-Phase zurückkehren.
Die Pathogenese des hereditären papillären Nierenzellkarzinoms konnte kürzlich aufgeklärt werden. Hier scheinen Mutationen im c-met-Gen, einem Rezeptor für den Hepatocyte Growth Factor, vorzuliegen,

Klinisches Bild und Diagnostik

Nierentumoren werden heute meist als Zufallsbefunde bei routinemäßig durchgeführten Ultraschalluntersuchungen entdeckt. Bei Diagnosestellung sind etwa 45 % der Tumoren lokalisiert, etwa 25 % lokal fortgeschritten und etwa 30 % metastasiert; 3 % der Tumoren sind bilateral nachweisbar. Die Fernmetastasen treten bevorzugt in Lunge, Knochen, Weichteilen, Leber und ZNS auf.

Symptomatik

Die klinischen Symptome sind meist uncharakteristisch, als klassische Triade werden
- Hämaturie
- Schmerzen und ein
- palpabler Tumor im Mittelbauch

gefunden. Konstitutionelle Symptome wie Fieber, Nachtschweiß und Asthenie kommen bei einem Teil der Patienten vor. Eine neu aufgetretene Varikozele auf der Seite des Tumors kann hinweisend sein.

Diagnostisches Vorgehen

Bildgebende Verfahren

Ultraschall und Computertomographie haben die Diagnostik von Nierentumoren erheblich verbessert. Durch Urographie werden Tumoren < 3 cm mit einer Sensitivität von 67 % entdeckt, durch Ultraschall mit 79 %, durch ein CT mit 94 %. Im CT lassen sich außerdem Tumorausdehnung und lokale Metastasierung erkennen. Ultraschall und CT erlauben meist eine ausreichend sichere Abgrenzung gegenüber benignen Läsionen wie Zysten, Pseudotumoren und Angiomyolipomen. Indikationen zur MRT sind der Nachweis einer Tumorausbreitung in die V. cava oder die Bewertung von Lymphknotenvergrößerungen bis 1,5 cm oder wenn eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittelgabe kontraindiziert ist.

Sicherung der Diagnose

Bei fraglichen malignen Läsionen ist eine histologische Klärung, meist durch chirurgische Intervention, erforderlich. Die Histologie erlaubt darüber hinaus die Differentialdiagnose anderer maligner Tumoren der Niere wie Urothelkarzinome des Nierenbeckens, Plattenepithelkarzinome, Wilms-Tumoren, Sarkome, Lymphome und Metastasen.

Therapie

Lokalisiertes Nierenzellkarzinom

Bei lokalisierter Erkrankung ist die Entfernung des Tumors durch eine radikale Nephrektomie die entscheidende Maßnahme. Ein nierenerhaltendes operatives Vorgehen ist bei kleinen Tumoren mit großer Wahrscheinlichkeit ausreichend. Bisher gibt es keine nachweislich wirksame adjuvante systemische Behandlung oder Strahlentherapie.

Operative Tumorentfernung

Die chirurgische Entfernung des Nierenzellkarzinoms ist in vielen Fällen kurativ. Bei der radikalen Nephrektomie wird neben der Gerota-Faszie auch das perirenale Bindegewebe und die Nebenniere entfernt. Da eine Beteiligung der Nebenniere in 4 % der Fälle vorliegt und häufig bereits mit bildgebenden Verfahren erkannt wird, ist sowohl die Bedeutung der Adrenalektomie als auch die Bedeutung der Lymphonodektomie nicht klar; kontrollierte Studien zu diesen Fragen fehlen bisher.
In den letzten Jahren wurden kleinere bilaterale Nierentumoren oder kleinere funktionelle solitäre Tumoren zunehmend nierenerhaltend operiert. Studien zeigen, daß die Rezidivraten nach nierenerhaltender Resektion bei Tumoren < 4 cm und gesunder zweiter Niere sehr niedrig sind und nicht höher liegen als bei kontralateralen Nierentumoren nach radikaler Nephrektomie. Daher stellt die nierenerhaltende Operation möglicherweise eine günstige Alternative für selektionierte Patienten mit kleinen Tumoren dar.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Die Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist nach wie vor ungünstig. Der Verlauf ist jedoch sehr variabel. Es werden in seltenen Fällen auch anhaltende Spontanremissionen beobachtet. Die Frequenz solcher Spontanremissionen wird mit < 1 % bis ca. 5 % angegeben. Diese Variabilität des klinischen Verlaufs erschwert die Interpretation unkon-

trollierter Studien. Auch anhaltende komplette Remissionen sind nicht eindeutig beweisend für einen Therapieeffekt. Placebokontrollierte Studien existieren bisher nur vereinzelt und mit negativem Ergebnis. Bisher wurde keine Therapiemodalität beschrieben, die die Überlebenszeit bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nachweislich verbessert.

Chirurgisches Vorgehen

Spontane Remissionen von Metastasen scheinen nach radikaler Nephrektomie des Primärtumors nicht häufiger als bei Kontrollgruppen aufzutreten. Daher ist eine Nephrektomie nur bei klinischen Beschwerden durch den Primärtumor angezeigt. Eine Entfernung des Primärtumors kann sinnvoll sein, wenn durch gleichzeitige Resektion solitärer Metastasen eine komplette Remission der Tumorkrankheit erreicht werden kann. In diesen Fällen sind Steigerungen der 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 20% und einzelne Langzeitremissionen beschrieben.

Systemische Behandlung

Hormontherapie: Auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen wurde lange Zeit eine Hormonabhängigkeit des Nierenzellkarzinoms postuliert und zahlreiche Studien mit Medroxyprogesteronacetat durchgeführt. Da nur in 1–2% der Fälle Remissionen beobachtet wurden, kann eine Hormontherapie nicht empfohlen werden.

Chemotherapie: Nierenzellkarzinome sind durch die Aktivierung von Resistenzmechanismen (beispielsweise das Multi-drug-Resistenzgen P-Glykoprotein) Chemotherapie-resistent. Remissionsraten nach Mono-und Kombinationschemotherapie liegen unter 10%, für Vinblastin und FUDR in einzelnen Studien um 20%. Auf Grund der bisherigen Erfahrungen kann somit eine Chemotherapie zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms nicht empfohlen werden.

Biologische Therapie: Eingesetzt werden Interleukine oder Interferone als Monotherapie oder als Kombinationstherapie. Einzelfallberichte von anhaltenden kompletten Remissionen nach Behandlung mit Interleukin-2 sind verantwortlich dafür, daß IL-2 zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen ist. Eine Studie, die eine verlängerte Überlebenszeit durch eine Behandlung mit Interferonen in Kombination mit Vinblastin beweist, ist vor kurzem publiziert worden.

Tab. 4.90 **Nierenzellkarzinom – Ergebnisse nach biologischer Therapie**

Therapie	Studien	n	CR	RR
IFN-α	13	678	3%	14%
IFN-γ	9	224	2%	9%
IL-2	26	1477	4%	15%
IFN-α /IL-2	21	642	5%	20%
IFN-α/IL-2/5 FU	2	141		34%
IFN-α/Vinblastin	7	312	2%	15%

CR = komplette Remission, RR = partielle Remission, n = Anzahl

Kritische Bewertung: Die bisherigen Ergebnisse klinischer Phase-II-Studien (s. Tab. 4.90) legen die Vermutung nahe, daß die Mehrzahl der Patienten nicht von einer Immuntherapie profitiert. Es gibt jedoch einzelne Patienten, die sehr gut und anhaltend auf diese Behandlung ansprechen. Auch wenn nicht eindeutig bewiesen ist (randomisierte Studien liegen nicht vor), ob Immuntherapie-induzierte Vollremissionen Therapieeffekte oder Spontanremissionen sind, ist bei

- geringer Ausbreitung der Erkrankung
- langsamer Progression
- gutem Allgemeinzustand
- isolierten Metastasen

eine Immuntherapie vertretbar.

Wegen der schlechten therapeutischen Möglichkeiten sollten metastasierte Nierenzellkarzinome bevorzugt in Studien mit innovativen Modalitäten behandelt werden.

Verlauf und Prognose

Die Prognose von Patienten mit T1- bis T2-Tumoren ohne Lymphknotenbeteiligung oder Fernmetastasen ist mit 5-Jahres-Überlebensraten von > 90% sehr gut. Bei Fernmetastasen (Skelett-, Leber-, Lungenmetastasen) oder Aszites ist die Prognose mit einem 5-Jahres-Überleben von weniger als 20% nach wie vor ungünstig.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Möglichkeiten kurativer Chirurgie bei lokalisierter Krankheit. Bei fortgeschrittener Krankheit meist palliative Situation mit außerordentlich variablem Verlauf.

SERVICE Nierenzellkarzinom

Literatur

Kath R, Schlichter A, Höffken K: Nierenzellkarzinom. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K: Kompendium Internistische Onkologie. Teil 2, 3. Aufl. Springer, Heidelberg 1999, ISBN 3-540-64398-2

Linehan WM, Shipley WU, Parkinson DR: Cancer of the kidney and the ureter. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA: Cancer principles and practise of oncology, 5th ed. Lippincott, Philadelphia (1997) 1271–1300

Motzer RJ, Bander, NH, Nanus DM: Renal Cell Carcinoma, N Engl J Med 335 (1996) 865–873
Übersichtsartikel.

Keywords

renal cell carcinoma

Ansprechpartner für klinische Studien

Prof. Dr. C. Huber, 3. Medizinische Klinik, Universitätsklinik Mainz, Naunyweg, 55101 Mainz, Tel 06131/177281

PD Dr. Atzpodien, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Tel 0511/5324067, Fax 0511/5323202, E-Mail: jatzpodien@rocket-mail.com

4.27 Tumormetastasen bei unbekanntem Primärtumor

Carsten Bokemeyer

Auf einen Blick

Synonym: CUP oder CUP-Syndrom
englisch: cancer of unknown primary (CUP), metastasis of unknown primary (MUP)
Abkürzung: CUP

Eine pragmatische Definition metastasierter Tumoren mit unklarem Ursprung beinhaltet entweder einen bioptisch gesicherten malignen Tumor, der histologisch nicht dem Fundort entspricht, oder einen Tumor, bei dem der Ursprungsort trotz sorgfältiger Anamnese, klinischer Untersuchung (rektale, urogenitale und Brustuntersuchung), Urinanalyse und weiterer adäquater Untersuchungen nicht aufgefunden wird.

- Geschätzte Inzidenz 14–18 : 100000
- Altersgipfel bei 60 Jahren
- Männer etwas häufiger betroffen als Frauen
- Auftreten bei 3–10% aller malignen Erkrankungen, die an ein onkologisches Zentrum überwiesen werden
- Ätiologisch heterogene Tumorgruppe mit unterschiedlichem Metastasenverteilungsmuster und unterschiedlichem biologischem Verhalten im Vergleich zu Tumoren mit definierter Herkunft bei gleicher histologischer Entität
- Ungünstige Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von 3–6 Monaten
- 1-Jahres-Überlebensrate > 25%, 5-Jahres-Überlebensrate > 10%

Histologische Subtypen

35–45% Adenokarzinom
20–30% undifferenziertes/anaplastisches Karzinom
10–20% Plattenepithelkarzinom
5–10% Melanom
5–10% Lymphom

Diagnostisches Ziel ist die Identifizierung kurativ oder effektiv palliativ behandelbarer Tumoren.

Basisdiagnostik

- Röntgen-Thorax
- Sonographie Abdomen
- Tumormarker PSA (Prostata), CA 125 (Ovarien)
- AFP und β-HCG (Keimzelltumoren)
- CLA (common leukocyte antigen), um histopathologisch ein Lymphom auszuschließen

Eine kurative Chance > 50% besteht bei malignen Lymphomen und dem sogenannten extragonadalen Keimzelltumorsyndrom (s. Plus 4.85), das mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie behandelt werden kann. Eine sinnvolle palliative Therapie ist bei Mammakarzinom, Magenkarzinom, HNO-Tumoren, Ovarial- und Prostatakarzinom mit einer Chemo- oder Hormontherapie möglich.
Die Intensität der Abklärung sollte stets berücksichtigen, welche therapeutischen Konsequenzen die Aufdeckung des Primärtumors bei einem insgesamt disseminierten Krankheitsbild hat. Quantitativer Überlebensgewinn und Lebensqualität müssen gegeneinander abgewogen werden.

Prognose

Die Prognose für CUP-Patienten ist mit mittleren Überlebenszeiten von 3–6 Monaten insgesamt schlecht. Weniger als 25% der CUP-Patienten überleben 1 Jahr, weniger als 10% 5 Jahre. Da es allerdings Patientensubgruppen mit einer deutlich besseren Prognose gibt, müssen diese zwingend identifiziert werden, um sie einer effektiven Behandlung zuzuführen. Hat man diese behandelbaren Krankheitsentitäten ausgeschlossen, beeinflußt eine intensive Suche nach dem Primärherd weder die Behandlung noch den Verlauf der Erkrankung. Dementsprechend sollte man sich diagnostisch möglichst beschränken, um die ohnehin reduzierte Lebenszeit des Patienten nicht durch unnötig lange Krankenhausaufenthalte weiter zu belasten.

Prognostische Faktoren

Klinische Untersuchungen haben zu definieren versucht, welche Patienten mit einem CUP-Syndrom eine günstige Prognose aufweisen. Zu den prognostisch günstigen Kriterien gehören ein guter Allgemeinzustand, eine vorwiegend lymphonodale Metastasenverteilung (zervikal oder axillär) und die histologische Identifikation eines Lymphoms oder eines Keimzelltumors. Prognostisch ungünstig sind pulmonale oder abdominelle viszerale Metastasen oder ein undifferenziertes Adenokarzinom. Die Tumorentität und das Aufdecken des Primärtumors haben keinen prognostischen Wert.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Betrachtung von metastasierten Tumoren unklaren Ausgangsorts (CUP) als einheitliches Krankheitsbild erfolgte erst in den letzten 15–20 Jahren. Die Definition des Krankheitsbildes beinhaltet ein bioptisch nachgewiesenes Malignom bei gleichzeitig negativem Ergebnis von Anamnese, körperlicher Untersuchung und adäquaten radiologischen und laborchemischen Tests zum Auffinden des Primärtumors. Das CUP macht 10–15% der Überweisungen an große onkologische Referenzzentren aus. Die Inzidenz steigt mit dem Alter; das Hauptmanifestationsalter liegt bei 60 Jahren. Die Inzidenz wird auf 14–18 : 100000 geschätzt. In bevölkerungsbezogenen Krebsregistern ist die Häufigkeit zwischen 1970 und 1990 mit 2–3% aller registrierten Tumoren etwa gleich geblieben.

Tab. 4.91 **CUP-Syndrom – Histologische Subtypisierung**

Metastasen	Primärtumor
Lymphknotenmetastasen	
– zervikal	HNO-Tumor, Lunge, Schilddrüse
– supraklavikulär	Lunge, Mamma, Magen
– axillär	Gastrointestinaltrakt, Mamma
– inguinal	Perianalregion, Prostata, Rektum, untere Extremitäten
– retroperitoneal	Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt
Lungenmetastasen	Mamma, Niere
Pleurametastasen	Lunge, Magen, Mamma, Ovar
Lebermetastasen	Gastrointestinaltrakt, Lunge, Mamma, Pankreas
Peritonealmetastasen	Gastrointestinaltrakt, Ovar
Knochenmetastasen	Lunge, Mamma, Niere, Prostata, Schilddrüse
ZNS-Metastasen	Lunge, Mamma, Melanom, Pankreas

Der Primärtumor wird nur bei 15–30% der Patienten zu Lebzeiten, bei 50–60% bei der Autopsie, bei 15–20% überhaupt nicht entdeckt. 7–10% der CUP-Patienten entwickeln während ihres Krankheitsverlaufs eine weitere, nicht mit dem CUP identische maligne Erkrankung.
Als mögliche Ursachen, die ein Auffinden des Primärtumors verhindern, werden diskutiert

- eine spontane Rückbildung des Primärherds durch immunologische oder vaskuläre Vorgänge
- eine sehr frühzeitige Metastasierung eines sehr langsam oder okkult wachsenden Primärtumors
- die Entfernung eines nicht diagnostizierten, aber bereits metastasierten Primärtumors durch eine vorausgegangene Operation

Ätiologie

Entscheidend für das Verständnis des Krankheitsbildes CUP-Syndrom ist das Wissen, daß

- weder das Verteilungsmuster möglicher Ursprungsherde der typischen Tumorverteilung in der Gesamtbevölkerung entspricht
- noch das metastatische Verteilungsbild und das biologische Verhalten der Metastasen dem Verhalten von Primärtumoren gleicher histologischer Einteilung

vergleichbar sein muß.

Die entscheidenden Fragen lauten daher: Welche Untersuchungen führen am raschesten, sichersten und für den Patienten am schonendsten zum Ziel, und welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich, wenn der Primärtumor tatsächlich gefunden wird?
Diagnostisches Ziel muß sein, den Primärtumor entweder einer behandelbaren Tumorerkrankung zuzuordnen oder lokale Komplikationen wie gastrointestinale Stenosen, Kompression des Rückenmarks oder pathologische Frakturen durch entsprechende Maßnahmen zu verhindern, auch wenn der Primärtumor unbekannt bleibt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Für die Suche nach dem Primärtumor muß nicht das gesamte zur Verfügung stehende diagnostische Rüstzeug bemüht werden, da sich aus der Diagnose meist keine therapeutischen Konsequenzen ergeben.

Die Differenzierung erfolgt klinisch nach folgenden Aspekten:

- Lymphadenopathie bzw. Lymphknotenmetastasen
- pulmonale, hepatische oder vorwiegend abdominelle Metastasen sowie
- ossäre oder neurologische Metastasen,

wobei die Verteilungs- und Metastasierungsmuster variieren (s. Tab. 4.91).

Lymphknotenmetastasen
14–49% der CUP-Patienten haben befallene periphere oder zentrale Lymphknoten.
Die isolierte Beteiligung von *axillären Lymphknoten* gilt generell als prognostisch günstiges Zeichen. Bei Nachweis von positiven Hormonrezeptoren sollten diese Frauen auch bei Nichtaufdecken eines Mammakarzinoms als Mammakarzinompatientinnen behandelt werden.

Zervikale Lymphknotenmetastasen
histologisch in 60–85% der Fälle Plattenepithelkarzinome, können häufig durch lokoregionale Therapien kontrolliert werden; die 3-Jahres-Überlebensrate beträgt 35–50%. Ausgangsort ist in 75% der Fälle die HNO-Region.

Supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
haben eine wesentlich schlechtere Prognose und sind häufig auf okkulte Mamma-, Bronchial- oder gastrointestinale Karzinome zurückzuführen.

Inguinale Lymphknotenmetastasen
sollten zum Ausschluß eines Lymphoms oder eines Melanoms an den unteren Extremitäten führen sowie zu einer Inspektion und Untersuchung der Urogenitalregion. Mit einer Strahlentherapie können bei inguinalen Lymphknotenmetastasen z. T. langfristig gute Behandlungsergebnisse erzielt werden.

Pulmonale, hepatische oder vorwiegend abdominelle Metastasen
Pulmonale Metastasen
zeigen 11–39% der CUP-Patienten. Bei vorwiegend intrapulmonaler Metastasierung sollten behandelbare Tumorentitäten wie Mamma-, Ovarial-, Prostatakarzinom und atypisches Teratom ausgeschlossen werden.

Lebermetastasen
sind die Primärdiagnose bei 12–19% der CUP-Patienten, wobei nur 65% der Patienten mit Leberbeteiligung ein Adenokarzinom haben. Ein erhöhtes CEA ist hier wegen mangelnder Tumorspezifität diagnostisch wenig hilfreich. Häufigste Ursache sind Tumorherde im Pankreas.

Vorwiegend abdominelle Metastasen
zeigen 11–28% der CUP-Patienten. Bei malignem Aszites sind Mammographie, Ultraschall des Beckens und CA 125 zur Entdeckung behandelbarer Tumoren sinnvoll. Eine periumbilikale Tumormasse ist häufig Ausdruck eines gastrointestinalen Adenokarzinoms.

Ossäre oder neurologische Metastasen
Ossäre Metastasen
haben 6–27% der CUP-Patienten. Unterschieden werden osteoplastische Veränderungen (Prostatakarzinom, Lymphome) und osteolytische Läsionen (multiples Myelom, Nierenzellkarzinom, Melanom, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom).

ZNS-Metastasen
als Erstdiagnose haben weniger als 10% der CUP-Patienten. Ausgangsherde sind Melanome, Bronchial-, Mamma- und Prostatakarzinome. Wegen einer drohenden Rückenmarkkompression ist eine exakte Diagnostik notwendig.

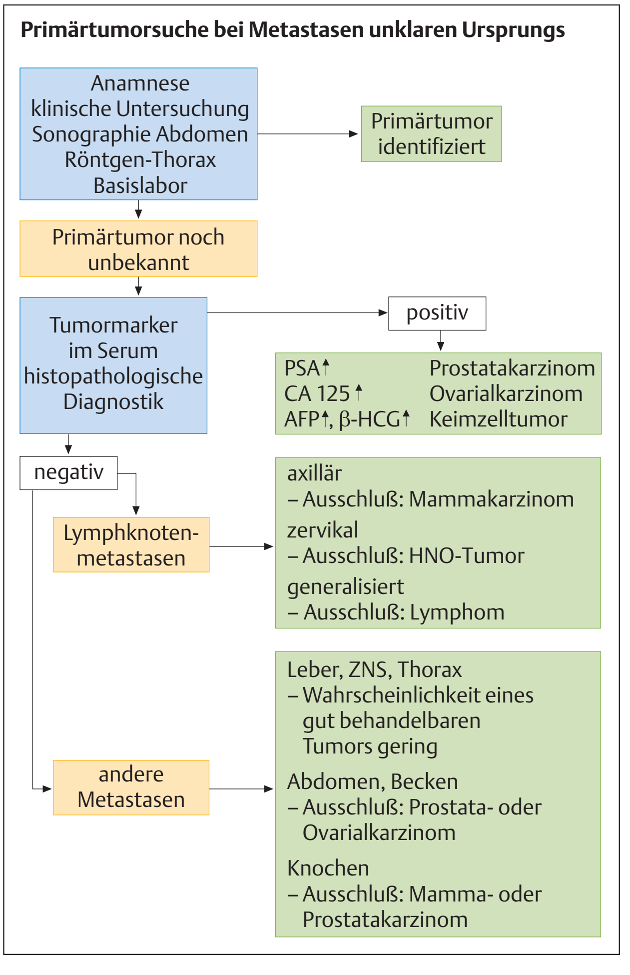


Abb. 4.53 Primärtumorsuche bei Metastasen unklaren Ursprungs

Diagnostisches Vorgehen

Grundpfeiler der Diagnostik sind eine sorgfältige Anamnese, die Berücksichtigung des klinischen Bildes, hier vor allem der Lokalisation der Metastasen, und eine exakte histologische Aufarbeitung (Abb. 4.53).
Entscheidendes Ziel ist die Identifikation behandelbarer Tumorleiden.
Aufwendige und belastende Untersuchungen sind nur berechtigt, wenn sich für den Patienten relevante therapeutische Konsequenzen ergeben. Nur bei etwa 10–15% der CUP-Patienten kann durch den Nachweis des Primärtumors eine relevante therapeutische Option erwartet werden, und zwar
- eine kurative lokale oder systemische Therapie bei Kopf-/Hals-Tumoren, Keimzelltumoren, malignem Lymphom, Trophoblasttumoren
- eine hormonelle Therapie bei Mamma-, Prostata-, Endometriumkarzinom
- eine palliative zytostatische Therapie bei Mamma-, Ovarial-, kleinzelligem Bronchialkarzinom

Eine Zusammenfassung der Tumortypen, bei denen entweder eine Heilung oder eine effektive Palliation durch Chemo- oder Hormonbehandlung möglich sind zeigt Tabelle 4.92.

Basisdiagnostik

Zur Basisdiagnostik gehören
- gezielte Anamneseerhebung
  - Nikotingewohnheiten
  - Alkoholabusus
  - berufliche Exposition gegenüber potentiell karzinogenen Substanzen
  - Vorbehandlung mit Radio- oder Chemotherapie
  - vorausgegangene Operationen
  - Dauer der vorliegenden Symptomatik
- klinische Untersuchung
  - Exploration aller Organe entsprechend den hinweisenden Symptomen
  - Beurteilung des Allgemein- und Ernährungszustands
  - sorgfältige Suche nach weiteren Tumormanifestationen wie Lymphknotenbefall, Organomegalien, Zeichen einer chronischen Leberschädigung, paraneoplastische Symptome
- apparative Untersuchungen
  - Röntgen-Thorax
  - Sonographie des Abdomens
- Laboruntersuchungen
  - Blutbild
  - Elektrophorese
  - Serumwerte wie GOT, GPT, LDH, AP, Bilirubin, Eisen, Kreatinin
  - Urinstatus
  - Stuhl bezüglich okkultes Blut

Führt die Basisdiagnostik nicht zur Aufdeckung des Primärherdes, sollten pathohistologische Kriterien und selektiv weitere Untersuchungen herangezogen werden. Die routinemäßige Endoskopie von Lungen, Magen und unteren Darmabschnitten ist wenig hilfreich. Von den bildgebenden Verfahren ist, wenn überhaupt, ein CT des Abdomens diagnostisch weiterführend. Histopathologisch muß klar zwischen Karzinomen und anderen Tumoren (Lymphomen, Sarkomen, Melanomen) differenziert werden. Tumormarker sollten sparsam eingesetzt werden, denn nur erhöhte PSA (Prostata), CA 125 (Ovarialkarzinom), AFP und β-HCG (Keimzelltumoren) haben direkte therapeutische Konsequenzen. Eine aufwendigere sinnvolle Ausschlußdiagnostik sollte auf klinischer Basis erfolgen (s. Plus 4.83).

PLUS

4.83 Diagnostik des CUP-Syndroms

Dem Pathologen kommt in der histologischen Aufarbeitung des bioptischen Materials eine zentrale Bedeutung bei der Differentialdiagnostik bzw. dem Ausschluß bestimmter kurativ oder palliativ behandelbarer Tumorentitäten zu. Neue Methoden wie beispielsweise *Immunoperoxidasetechniken* an formalinfixiertem, paraffinisiertem Gewebe unter Zuhilfenahme von mono- oder polyklonalen Antikörpern weisen den Weg.

Immunhistochemie
Essentiell ist die Unterscheidung eines Karzinoms (epitheliale Marker wie Zytokeratin) gegenüber einem Lymphom (common leukocyte antigen (CLA) positiv) und einem Sarkom (positive mesenchymale Marker wie Vimentin, Desmin). Weitere Klassifikationshilfen sind prostataspezifisches Antigen (PSA), Hormonrezeptoren (Östrogen -oder Progesteronrezeptor), neuroendokrine Marker wie NSE (neuronenspezifische Enolase) oder Chromogranin, epitheliale Marker wie β-HCG (humanes Choriongonadotropin) oder AFP (α-Fetoprotein). Da Antikörper in der Regel nicht tumorspezifisch sind, muß ihre Interpretation in Zusammenhang mit den klinischen und radiologischen Befunden erfolgen.

Elektronenmikroskopie
Eine sehr spezielle, aufwendige und teure Methode, mit der sich ca. 10% undifferenzierter und schwer klassifizierbarer Tumoren einordnen lassen; sie sollte nur zum Einsatz kommen, wenn Routine-Lichtmikroskopie und Immunoperoxidasefärbung keine linienspezifische Einordnung erbringen. Mit ihr kann eine sichere Unterscheidung zwischen Lymphomen und Karzinomen getroffen werden.

- Desmosomen (spezifische Zellkontakte) weisen auf Plattenepithelgewebe als Ursprungsort hin
- Mikrovilli sind charakteristisch für das Adenokarzinom
- Ribosomen signalisieren großzelliges Lymphom
- Neurosekretorische Granula deuten auf neuroendokrine Tumoren
- Prämelanosomen geben Hinweis auf ein Melanom

Zytogenetik
Die zytogenetische Tumoranalyse gibt zusätzliche Informationen. Zwar ist der Einsatz tumorspezifischer chromosomaler Abnormalitäten für die Diagnostik limitiert, kann aber in Einzelfällen hilfreich sein. So deuten

- chromosomale Translokationen t(14;18) und t(8;14) oder Immunglobulin-Rearrangements auf ein Lymphom
- eine Translokation t (11;22) auf periphere neuroektodermale Tumoren und das Ewing-Sarkom
- ein Isochromosom des kurzen Armes von Chromosom 12(i12 p) auf testikuläre und extragonadale Keimzelltumoren
- Veränderungen am Chromosom 1 auf ein besonders bösartiges biologisches Verhalten

Therapie

Mit wenigen Ausnahmen wird das CUP-Syndrom als disseminierte Krankheit betrachtet, die – wenn überhaupt – systemisch behandelt werden muß. Eine kurative Option gibt es nur in wenigen Fällen. So können bei einem hochmalignen Lymphom mit einer Behandlung nach dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison) oder bei einem extragonadalen Keimzelltumorsyndrom nach dem PEB-Schema (Platin, Etoposid, Bleomycin) therapeutische Erfolge erzielt werden (s. Plus 4.85).
Bei CUP-Patienten mit Lymphknotenmetastasen besteht bei zervikaler Metastasierung und histologischem Nachweis eines Plattenepithelkarzinoms ohne weitere Tumorsuche eine lokoregionale Therapiemöglichkeit durch Operation plus Nachbestrahlung, da es sich in den meisten Fällen um einen okkulten HNO-Tumor handelt.
Frauen mit axillären Lymphknotenmetastasen und positivem Hormonrezeptornachweis sollten auch bei unauffälliger Klinik wie Mammakarzinompatientinnen entweder einer Chemotherapie (bei fortgeschrittener Metastasierung) oder einer antihormonellen Therapie (bei alleiniger Lymphknotenmetastasierung) zugeführt werden. Eine hormonelle Therapie bietet sich auch bei erhöhter PSA im Sinne eines okkulten Prostatakarzinoms an.
Für die Mehrzahl der Patienten mit disseminiertem CUP gibt es kaum therapeutische Optionen. Verschiedene Studien vergleichen Mono- und Kombinations-Chemotherapien miteinander, wobei die Kombinationsregime in der Regel toxischer und ohne Überlebensvorteil waren. Die Identifizierung palliativ behandelbarer Tumorsymptome ist wesentlich, denn wenn sich therapeutisch kein Überlebensvorteil erzielen läßt, ist die Palliation im Sinne der Zurückdrängung von Symptomen vorrangig (Tab. 4.92). Entsprechendes gilt für die Prävention spezifischer Komplikationen wie Ileus oder spinale Kompression.
Bei einer Gruppe von Patienten mit einem hochgradig undifferenzierten, aber ausgesprochen disseminierten Karzinom sollte bei gutem Allgemeinzustand überlegt werden, ob eine cisplatinhaltige Chemotherapie sinnvoll ist. Nach Ergebnissen der Arbeitsgruppe der Vanderbilt-Universität in den USA handelt sich um ein rasch progredientes Krankheitsbild, das immerhin in 50% der Fälle auf eine Chemotherapie ausreichend anspricht und in einzelnen Fällen sogar zu Langzeitremissionen führt (s. Plus 4.84). Auch hier muß auf klinischer Basis entschieden werden, ob ein aggressiver Therapieversuch gerechtfertigt ist.
Die Ergebnisse einer zytostatischen Behandlung von CUP-Syndromen bei differenzierten Adenokarzinomen oder weit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen sind sehr unbefriedigend. Hier muß kritisch abgewogen werden, ob man eine möglicherweise nebenwirkungsreiche Chemotherapie

Tab. 4.92 **CUP-Syndrom – Therapeutische Möglichkeiten**

kurative Therapie
- Keimzelltumoren
- M. Hodgkin
- Non-Hodgkin-Lymphome
- Schilddrüsenkarzinom
- trophoblastische Tumoren

palliative Therapie
- HNO-Tumor
- kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Magenkarzinom
- Mammakarzinom
- Ovarialkarzinom
- Sarkom

palliative Hormontherapie
- Endometriumkarzinom
- Mammakarzinom
- Prostatakarzinom

überhaupt erst beginnt oder ob man sich allein auf supportive Maßnahmen zur Optimierung der Lebensqualität beschränkt.

PLUS

4.84 Ergebnisse aus dem CUP-Register der Vanderbilt-Universität, USA

Um mehr über die Prognose der CUP-Patienten zu erfahren, wurde an der Vanderbilt-Universität ein Register für Patienten mit Metastasierung bei unbekanntem Primärtumor eingerichtet. 1978–89 wurden 220 Patienten mit undifferenziertem Karzinom bei unbekanntem Primärtumor analysiert; diese Patientengruppe stellt eine Untergruppe aller CUP-Patienten dar.
Das mittlere Alter der Patienten betrug 39 Jahre, 76 % waren jünger als 50 Jahre. LDH im Serum war bei 48 %, Serum-CEA bei 37 % erhöht.
74 % der CUP-Patienten hatten 2 oder mehr verschiedene Metastasenlokalisationen, 48 % vorwiegend Lymphknotenbefall im Mediastinum, Retroperitoneum oder in peripheren Bereichen. HCG war bei 16 %, AFP bei 5 % erhöht. 26 % der Patienten mit cisplatinhaltiger Kombinationschemotherapie erreichten eine komplette Remission, 36 % eine partielle. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 61 Monaten waren 16 % der Patienten ohne Krankheitszeichen am Leben. Die Ergebnisse unterstreichen, daß die CUP-Patienten mit undifferenziertem klein- oder großzelligem Karzinom sowie mit undifferenziertem Adenokarzinom von einer Chemotherapie profitieren.

4.85 Extragonadales Keimzelltumorsyndrom

Die Identifizierung eines möglichen unerkannten extragonadalen Keimzelltumors oder eines sogenannten „atypical teratoma syndrome“ ist essentiell für die Festlegung der therapeutischen Strategie.
Die Patienten zeigen histologisch einen undifferenzierten/anaplastischen Tumor unbekannten Ursprungs und folgende klinische Charakteristika

- < 50 Jahre
- vorwiegend Befall der mediastinalen oder retroperitonealen Lymphknoten
- erhöhtes HCG und/oder AFP
- rasches Tumorwachstum
- ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber Strahlen- oder Chemotherapie

Obwohl der histologische Befund häufig nicht als typischer Keimzelltumorphänotyp klassifiziert werden kann, sollte eine cisplatinhaltige Chemotherapie, beispielsweise 4 Kurse nach PEB-Schema (Platin/Etoposid/Bleomycin), durchgeführt werden. Damit läßt sich bei 30–50 % der Patienten eine komplette Remission erzielen.

SERVICE Tumormetastasen bei unbekanntem Primärtumor

Literatur

Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN: Analsis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol 13 (1995) 2094–2103
Originalarbeit, die eine rationelle diagnostische Strategie bei 879 Patienten mit CUP-Syndrom vorstellt.

Greco FA, Hainsworth JD: Cancer: Treatment of patients with Cancer of unknown primary site. Principles & practice of oncology In: Hellman S, Rosenberg SA: De Vita V. T., 4 th ed., Lippincott, Philadelphia (1993) 2072–2092
Ausführliche Übersicht der erfahrensten amerikanischen Arbeitsgruppe auf dem Gebiet CUP-Syndrom.

Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK: Metastasen bei unbekanntem Primärtumor, Onkol 3 (1997) 338–341.
Deutsche Übersicht mit Literaturverweisungen.

Lindemann GJ, Tattersall M: Tumours of unknown primary site. In: Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U: Oxford textbook of oncology, University Press, Oxford (1995) 2155–2165
Übersichtsarbeit mit zahlreichen Literaturhinweisen.

Muir MB: Cancer of unknown primary site, Cancer 75 (1995) 353–356
Originalarbeit zur Inzidenz und Epidemiologie des CUP-Syndroms auf der Basis der Seer-Daten (survival epidemiology and endresults). Beschreibt 26050 Fälle von Tumoren mit unbekanntem Ursprungsort aus der großen amerikanischen Datenbank.

Ultmann JE: Cancer of unknown primary Site, J Cancer Research Clin Oncol 117 (1991) 505–509
Editorial, im dem der Autor seine Meinung zu den Besonderheiten des CUP-Syndroms im Vergleich zu sonstigen Tumorerkrankungen darstellt.

Wilms K: Metastasen bei unbekanntem Primärtumor (CUP). In: Wilmanns K, Huhn D, Wilms K: Internistische Onkologie, Thieme, Stuttgart (1994) 693–697
Übersichtsarbeit (Onkologisches Lehrbuch).

Keywords

metastasis of unknown primary, carcinoma of unknown primary, extragonadal germ cell-tumor-syndrome, anaplastic teratoma-syndrome poorly differentiated/anaplastic carcinoma.

Ansprechpartner

Tumorzentrum München, Klinikum Großhadern, Marchioninistr. 15, 81366 München, Tel 089/70954481, Fax 089/70954735, Internet: http://www.krebsinfo.de

SERVICE Internistische Onkologie

Ansprechpartner

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Postfach 910152, Ostmerheimer Str. 220, 51109 Köln, Tel 0221/8992-0, Fax 0221/8992-300

Deutsche Krebshilfe e.V., Thomas-Mann-Straße 40, 53111 Bonn, Tel 0228/729900, Fax 0228/7299011, E-Mail: deutsche@krebshilfe.de

Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen, Friedrichstraße 28, 35392 Gießen, Tel 0641/9945612

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Ernst-Abbe-Str. 15, 07743 Jena, Tel & Fax 03641/828989

Sprechstunde Brustkrebs, Gräfe und Unzer Verlag, Isabellastraße 32, Postfach 400709, 80707 München

Patientenliteratur

Begemann M, Begemann-Deppe M: Leben mit Leukämie, Ratgeber für Patienten und Angehörige. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-269-1

Beyersdorff D: Biologische Wege zur Krebsabwehr, Karl F Haug-Verlag, 1993

Beyersdorff D: Ganzheitliche Krebsbehandlung, Konventionelle, biologische, ergänzende und unterstützende Verfahren. Möglichkeiten der Selbsthilfe. Die Therapie der verschiedenen Krebserkrankungen. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-373-6

Freudenberg E: Der Krebskranke und seine Familie, Einander verstehen – einander helfen. Wege aus der Angst. Psychische Hilfe für Patienten, Familienangehörige und Freunde. Trias, Stuttgart 1990, ISBN 3-89373-119-9

Leibold G: Krebsangst und Krebs behandeln, Falken-Verlag GmbH, Postfach 1120, 65521 Niedernhausen/Ts.

Löser A, Hoß J: Krebsbehandlung mit Strahlen- und Chemotherapie, Warum und wann diese Behandlungsformen notwendig werden. Welche Nebenwirkungen auftreten und wie sie sich mildern lassen. Mit der Krankheit leben und Ängste besiegen lernen. Trias, Stuttgart 1990, ISBN 3-89373-079-6

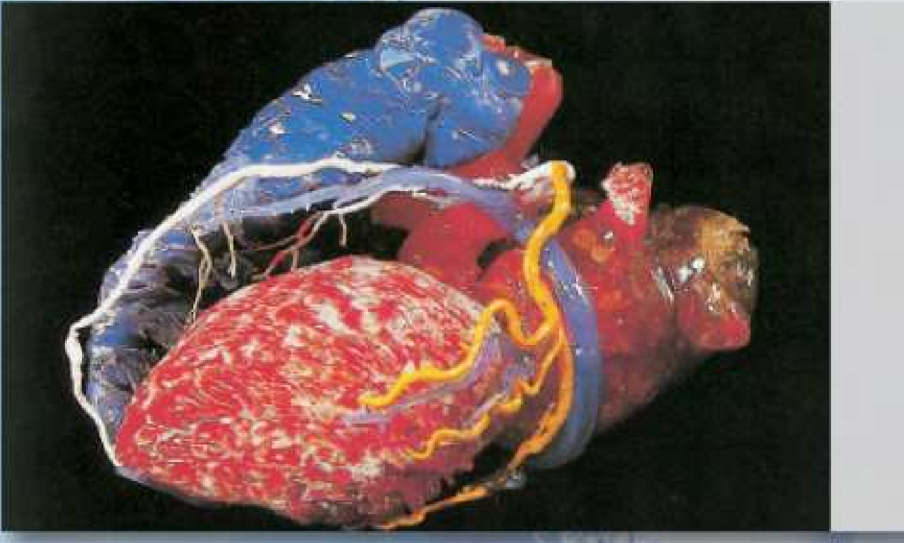
Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Delbrück H: Tumornachsorge. 3. überarb. Aufl., Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-685203-6

Ebell H, Beyer A: Die Schmerzbehandlung von Tumorpatienten. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-100631-5

Wilmanns W, Huhn D, Wilms K: Internistische Onkologie. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-127702-5

5 Kardiologie



5.1 Kardiologische Diagnostik ... 1033

5.1.1 Anamnese und körperlicher Befund ... 1033
Josef Ludwig
Anamnese ... 1033
Körperlicher Untersuchungsbefund ... 1034

5.1.2 Elektrokardiographie ... 1036
Hans-Joachim Trappe
Grundlagen ... 1036
12-Kanal-Oberflächen-EKG ... 1037
Belastungs-EKG ... 1041
Langzeit-EKG ... 1043
Signalmittelungs-EKG ... 1045

5.1.3 Echokardiographie ... 1045
Andreas Mügge

5.1.4 Intravaskulärer Ultraschall ... 1051
Dirk Hausmann und Werner G. Daniel

5.1.5 Röntgenthorax, Computertomographie, Magnetresonanztomographie ... 1054
Udo Sechtem und Thomas Krahe
Röntgenuntersuchung des Thorax ... 1054
Computertomographie ... 1056
Magnetresonanztomographie ... 1057

5.1.6 Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden ... 1058
Joachim Kropp
Myokard-Perfusionsszintigraphie ... 1059
Radionuklidventrikulographie ... 1061
Positronen-Emissions-Tomographie ... 1062

5.1.7 Herzkatheteruntersuchung ... 1063
Josef Ludwig und Werner G. Daniel
Service: Kardiologische Diagnostik ... 1067

5.2 Herzinsuffizienz ... 1070
Arno Bruns und Gert-Hinrich Reil
Grundlagen ... 1070
Chronische Herzinsuffizienz ... 1076
Akute Herzinsuffizienz ... 1083
Aortale und externe Gegenpulsation ... 1087
Dierk Werner und Werner G. Daniel
Service: Herzinsuffizienz ... 1088

5.3 Herztransplantation ... 1089
Stephan Schüler und Sems Malte Tugtekin
Mechanische Kreislauf-Unterstützungssysteme ... 1093
Service: Herztransplantation ... 1095

5.4 Koronare Herzkrankheit ... 1096
Dirk Hausmann, Andreas Mügge und Werner G. Daniel
Grundlagen ... 1097
Stabile Angina pectoris ... 1100
Instabile Angina pectoris ... 1103
Akuter Myokardinfarkt ... 1108
Myokardinfarkt im chronischen Stadium ... 1117
Interventionelle Kathetertechniken ... 1120
Josef Ludwig und Werner G. Daniel
Service: Koronare Herzkrankheit ... 1122

5.5 Herzklappenfehler ... 1123

5.5.1 Erworbene Herzklappenfehler ... 1123
Klaus Reynen und Werner G. Daniel
Allgemeiner Teil ... 1124
Spezieller Teil ... 1132
Aortenklappenstenose ... 1132
Aortenklappeninsuffizienz ... 1134
Mitralklappenstenose ... 1136
Mitralklappeninsuffizienz ... 1139
Mitralklappenprolaps ... 1141
Trikuspidalklappenstenose ... 1142
Trikuspidalklappeninsuffizienz ... 1143
Pulmonalklappenstenose ... 1143
Pulmonalklappeninsuffizienz ... 1144

5.5.2 Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter ... 1145
Harald Kaemmerer und Hans Carlo Kallfelz
Pulmonalstenose ... 1145
Aortenisthmusstenose ... 1148
Vorhofseptumdefekt ... 1153
Ventrikelseptumdefekt ... 1156
Atrioventrikulärer Septumdefekt ... 1160
Persistierender Ductus arteriosus ... 1163
Fallot-Tetralogie ... 1166
Kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße ... 1170
Komplette Transposition der großen Gefäße ... 1173
Service: Herzfehler ... 1177

5.6 Herzklappenprothesen ... 1178
Susanne Mohr-Kahaly
Service: Herzklappenprothesen ... 1181

5.7 Entzündliche Herzerkrankungen 1182

5.7.1 Infektiöse Endokarditis 1182
Andreas Mügge und Werner G. Daniel

5.7.2 Rheumatische Karditis 1188
Andreas Mügge

5.7.3 Myokarditis 1190
Matthias Lohr

Virusmyokarditis 1191
Bakterielle Myokarditis 1193
Myokarditis bei Pilzerkrankungen 1194
Myokarditis durch Protozoen 1194
Service: Entzündliche Herzerkrankungen 1195

5.8 Perikarderkrankungen 1196
Andreas Mügge und Werner G. Daniel

Akute Perikarditis 1197
Chronische Perikarditis 1199
Pericarditis constrictiva 1200
Perikardtamponade 1201
Kongenitale Anomalien 1202
Service: Perikarderkrankungen 1203

5.9 Kardiomyopathien 1204
Bernhard Maisch

5.9.1 Dilatative Kardiomyopathien 1205
Bernhard Maisch

5.9.2 Hypertrophische Kardiomyopathien 1211
Horst Kuhn und Frank Gietzen

5.9.3 Restriktive oder obliterierende Kardiomyopathie 1218
Bernhard Maisch

5.9.4 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie 1219
Frank H. Gietzen und Horst Kuhn

Service: Kardiomyopathien 1224

5.10 Herzrhythmusstörungen 1226
Hans-Joachim Trappe

Grundlagen 1226
Bradykarde Rhythmusstörungen 1228
Sinusbradykardie 1228
Sinuatriale Leitungsstörungen, Sinusarrest .. 1228
Sinusknoten-Syndrom 1229
Atrioventrikuläre Blockierungen 1229
Intraventrikuläre Blockierungen 1231
Therapie bradykarder Rhythmusstörungen 1231
Schrittmachersysteme 1231
Schrittmacher-Syndrom 1234
Tachykarde Rhythmusstörungen 1235
Sinustachykardie 1236
Vorhofflimmern 1236
Vorhofflattern 1237
Ektope atriale Tachykardien 1237
Reentry-Tachykardien 1238
Kammertachykardien 1238
Kammerflattern und Kammerflimmern 1239
Torsade-de-pointes-Tachykardien 1240
Der plötzliche Herztod 1241
Synkopen 1241
Extrasystolen 1243
Supraventrikuläre Extrasystolen 1243
Ventrikuläre Extrasystolen 1243
Antiarrhythmische Therapie 1244
Katheterablation 1246
Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator .. 1247
Antitachykarde Operation 1249
Service: Herzrhythmusstörungen 1250

5.11 Kardiale Tumoren 1251
Klaus Reynen und Werner G. Daniel

Grundlagen 1251
Primäre benigne Herztumoren 1253
Primäre maligne Herztumoren 1254
Sekundäre oder metastatische Herztumoren .. 1254
Service: Kardiale Tumoren 1255

5.12 Kardiogene Embolie 1256
Andreas Mügge und Werner G. Daniel

Vorhofflimmern 1256
Kardiale Thromben und Tumoren 1259
Offenes Foramen ovale 1259
Vorhofseptumaneurysma 1260
Infektiöse Endokarditis 1261
Mitralklappenprolaps 1261
„Valvular strands" 1261
Herzklappenprothesen 1261
Aortale Plaques 1262
Service: Kardiogene Embolien 1262

5.13 Funktionelle Herzerkrankungen 1263
Georg Lohmöller

Service: Funktionelle Herzerkrankungen . 1267

5.14 Kardiologische Rehabilitation 1268
Rüdiger Wolf

Service: Kardiologische Rehabilitation . . . 1273

5.15 Operationsfähigkeit bei nichtkardialen Operationen 1274
Rolf Henßge und Werner G. Daniel

Service: Operationsfähigkeit bei nichtkardialen Operationen 1277

5.16 Schwangerschaft und Herzerkrankungen . . . 1278
Harald Kaemmerer und Stefan Niesert

Service: Schwangerschaft und Herzerkrankungen 1283

5.1 Kardiologische Diagnostik

5.1.1 Anamnese und körperlicher Befund

Josef Ludwig

Trotz modernster Technologie in der klinischen Kardiologie liefern die sorgfältig erhobene Anamnese und der gründliche Untersuchungsbefund nicht selten den entscheidenden Hinweis auf die Diagnose und die erforderliche nachfolgende Diagnostik und Therapie.

Anamnese

Eine gründliche kardiale Anamnese beinhaltet nicht nur detaillierte Fragen zum derzeitigen Beschwerdebild des Patienten, sondern auch zur Vorgeschichte (Familienanamnese, Erbleiden, Berufsanamnese, psychosoziale Anamnese, Ergebnisse früherer Untersuchungen und Medikamenteneinnahme). Unabhängig von den augenblicklichen Beschwerden ist eine kritische Evaluierung von verschiedenen Symptomen unerläßlich. Die nachfolgende Aufzählung der wichtigsten kardialen Symptome orientiert sich am klinischen Alltag.

Angina pectoris

Die typische Angina-pectoris-Symptomatik, basierend auf einer koronaren Herzkrankheit, ist charakterisiert durch retrosternales Brennen und Engegefühl, häufig verbunden mit schmerzhafter Ausstrahlung in die linke Schulter und den linken Arm (Innenseite), Hals und Unterkiefer beidseitig. Weniger häufig sind die Ausstrahlung in die rechte vordere Brusthälfte oder rechte Schulter sowie das Auftreten von Dyspnoe oder epigastrischen Beschwerden als sogenanntes Anginaäquivalent (s. Abb. 5.1). Die typische Angina pectoris wird ausgelöst durch körperliche Belastung oder Kälteexposition, und sie sistiert meist nach Gabe von Nitropräparaten. Die Einteilung nach dem Schweregrad erfolgt heutzutage nach funktionellen Gesichtspunkten (s. Tab. 5.1). Typische Angina-pectoris-Beschwerden in Ruhe lassen an Hochdruckkrisen, Koronarspasmen oder Myokardinfarkt denken. Insgesamt ist die Liste von kardial- bzw. nichtkardialbedingten Ursachen für Brustschmerz groß (s. Tab. 5.2).

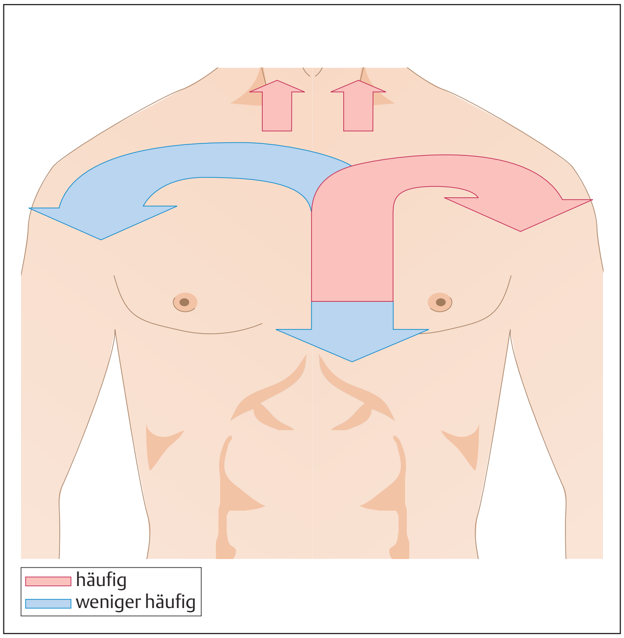


Abb. 5.1 Typische Lokalisation und Ausstrahlung des Schmerzes bei Angina pectoris

Dyspnoe

Luftnot und Kurzatmigkeit ist kein spezifisches Symptom für eine myokardiale Dysfunktion. Sie wird bei pulmonal parenchymatösen oder vaskulären Erkrankungen ebenso beobachtet wie bei nichtorganischen Erkrankungen (beispielsweise Angst oder Hyperventilation) (s. Tab. 5.2). Die kardial bedingte Minderung der körperlichen Leistungsfähigkeit wird meist eingeteilt entsprechend den Kriterien der New York Heart Association (s. Tab. 5.1). Die paroxysmale nächtliche Dyspnoe ist typisch für eine manifeste Linksherzinsuffizienz und gekennzeichnet durch Luftnot, die zwei bis vier Stunden nach dem Einschlafen zum Erwachen des Patienten führt. Ebenso typisch ist die Orthopnoe, bei der die Patienten nicht flach liegen können und daher mehrere Kissen zum Schlafen benötigen.

Synkopen und Palpitationen

Als Synkope bezeichnet man einen vorübergehenden Bewußtseinsverlust auf Grund einer zerebrovaskulären Minderdurchblutung. Sie ist unspezifisch und kommt bei vielen nichtkardialen Ursachen vor (s. Tab. 5.2). Unter den kardialen Ursachen finden sich eine Reihe von organischen Herzerkrankungen. Als Palpitation versteht man ein unangenehmes „Herzklopfen". Verstärkt empfundener Herzschlag kommt bei Trainingsmangel, Anämie, Hypertonie und Hyperthyreose ebenso vor wie bei schwerer Aorteninsuffizienz und nach Gabe von positiv inotropen Pharmaka. Herzrasen findet sich bei supraventrikulären Tachykardien ebenso wie

bei ventrikulären Ektopien. Belastungsabhängiges „Aussetzen des Herzschlages“ weist meist auf eine organische Ursache hin.

Ödeme, körperliche Erschöpfung und andere Symptome

Ödeme der unteren Extremitäten und Aszites kommen nicht nur bei kardialen Erkrankungen vor, weisen aber bei gleichzeitig erhöhtem rechtsventrikulärem Druck auf eine Rechtsherzinsuffizienz hin (s. auch körperliche Untersuchung). Die klinische Manifestation entwickelt sich meist schleichend und ist oft begleitet von Gewichtszunahme (Engerwerden der Kleidung und des Schuhwerks) mit gleichzeitigem Auftreten von Dyspnoe (Pleuraerguß) (s. Tab. 5.2).
Körperliche Erschöpfung ist zwar unspezifisch, signalisiert aber bei Patienten mit einer organischen Herzerkrankung ein inadäquates Herzzeitvolumen, besonders dann, wenn körperliche Erschöpfung auch in Ruhe vorliegt. Körperliche Erschöpfung kann jedoch z. B. auch bei übersteigerter diuretischer Therapie oder Betablocker-Therapie auftreten. Übelkeit und Erbrechen finden sich auch beim akuten Myokardinfarkt. Fieber und Schüttelfrost können Ausdruck einer infektiösen Endokarditis sein.

Tab. 5.1 **Einteilung der klinischen Schweregrade von Herzkrankheiten***

	CCS Angina pectoris bei koronarer Herzkrankheit	**NYHA** Herzinsuffizienzsymptomatik bei kardialen Erkrankungen
Grad I	keine Angina pectoris bei Belastung	keine Beschwerden bei Belastung
Grad II	Angina pectoris bei starker Belastung	Insuffizienzzeichen bei starker Belastung
Grad III	Angina pectoris bei leichter Belastung	Insuffizienzzeichen bei leichter Belastung
Grad IV	Angina pectoris in Ruhe	manifeste Ruheinsuffizienz

* modifiziert und vereinfacht; zur Einteilung des Schweregrades der Angina pectoris wird meist die CCS-Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society, 1975), zur Einteilung der Dyspnoe und anderer Symptomenkomplexe der Herzinsuffizienz die NYHA-Klassifikation (New York Heart Association, 1964) verwendet

Tab. 5.2 **Unspezifische Symptome**

Thoraxschmerz
kardial
- Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, Aortendissektion, Perimyokarditis

nichtkardial
- Ösophagitis, Ösophagusspasmus, Ösophagusruptur, Tietze-Syndrom, Herpes zoster, Myalgien, Ulcus ventriculi, akute Pankreatitis, akute Cholezystitis, Lungenembolie, Pleuritis, Mediastinalprozeß

Dyspnoe
kardial
- Herzinsuffizienz, Angina pectoris

nichtkardial
- Lungenerkrankungen, Anämie, Adipositas, Trainingsmangel, Angst, kardiale Neurosen

Synkopen
kardial
- Adam-Stokes-Anfall, Arrhythmien, Myokardinfarkt, Aortenstenose, Vitien mit „zyanotischen Krisen“, Herztumoren

nichtkardial
- Anämie, Diabetes mellitus, Vergiftungen, akuter Alkoholismus, verminderte Hirndurchblutung, Hirntumoren

Ödeme
kardial
- Herzinsuffizienz

nichtkardial
- Adipositas, venöse Insuffizienz, Beinvenenthrombose, Nierenerkrankungen, Leberzirrhose, Lymphödeme

Körperlicher Untersuchungsbefund

Der gesamte Katalog der internistischen Untersuchungstechnik, bestehend aus Inspektion, Palpation, Perkussion und Auskultation, sollte bei der körperlichen Untersuchung zur Anwendung kommen.

Inspektion

Zyanose

Die Blaufärbung der Lippen, Zunge, Wangen und des Nagelbettes kennzeichnet in der Regel eine zentrale Zyanose und ist das klinische Korrelat einer arteriellen Hypoxämie (O_2-Sättigung < 85%; beispielsweise Rechts-links-Shunt bei angeborenen Vitien), oft verbunden mit Uhrglasnägeln und Trommelschlegelfingern. Eine Verlangsamung des Blutstroms (Erniedrigung des Herzzeitvolumens bei Herzinsuffizienz) hingegen führt zur peripheren Zyanose. Sie ist bedingt durch eine vermehrte Extraktion von Sauerstoff (größere arteriovenöse O_2-Differenz) und wird lokal besonders sichtbar an Akren und venenreichen Hautpartien. Die periphere kann von der zentralen Zyanose klinisch durch den Wärmetest unterschieden werden. „Aufwärmen“ verringert die periphere und verschlimmert die zentrale Zyanose.

Arterielle Pulsationen

Verstärkte Pulsationen der A. carotis finden sich z. B. bei der Aorteninsuffizienz. Ein sichtbarer Herzspitzenstoß weist auf eine Linksherzhypertrophie hin, und eine systolische Hebung der vorderen Brustwand – evtl. in Verbindung mit einem sogenannten Herzbuckel (Voussure) – wird bei angeborenen Herzfehlern mit Rechtsherzhypertrophie gefunden.

Venöse Pulsationen

Bei erhöhtem rechtsatrialem Druck pulsiert die V. jugularis, und die vermehrte venöse Füllung bleibt auch noch im Sitzen (> 45°) sichtbar. Ebenso erfolgt keine vollständige Entleerung der Handvenen bei Anheben des Unterarms über die Vorhofebene (Gärtner-Zeichen). Bei fraglich gestauten Halsvenen weist ein positiver (pathologischer) hepatojugulärer Reflux auf eine Rechtsherzinsuffizienz hin (s. Abb. 5.2). Bei nichtpulsierenden gestauten Halsvenen sollte eine Obstruktion der V. cava superior ausgeschlossen werden.

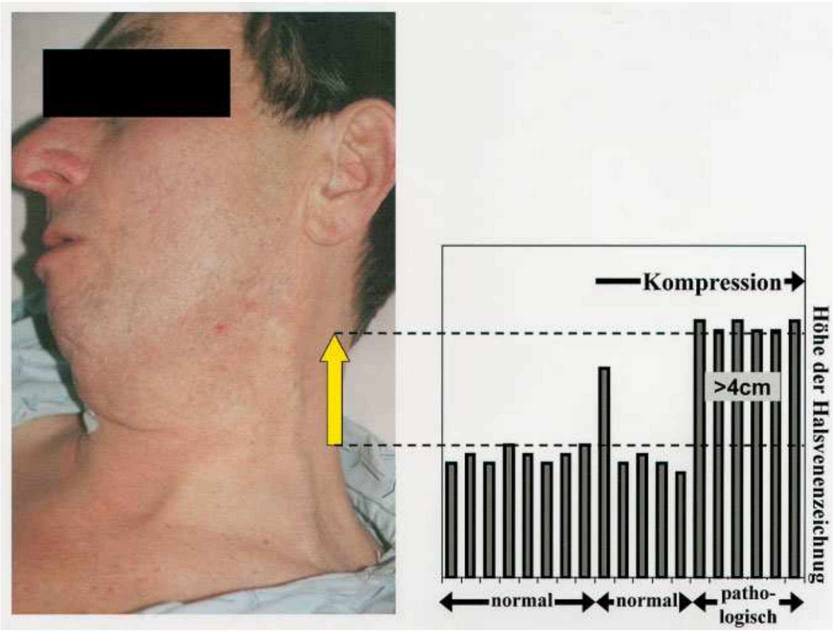


Abb. 5.2 Positiver hepatojugulärer Reflux (abdomino-juguläres Manöver); die häufigste Ursache eines positiven hepatojugulären Refluxes bei Erwachsenen ist die globale Herzinsuffizienz; isoliertes Rechtsherzversagen z. B. bei pulmonaler Hypertonie und rechtsventrikulärem Infarkt sind vergleichsweise selten

Palpation

Arterieller Puls

Fehlende oder schwache Radialispulse kommen bei Erkrankungen des Aortenbogens (beispielsweise Aortendissektion) vor. Ein kräftiger Radialispuls und arterieller Hochdruck der oberen Extremität in Kombination mit schwachen Pulsen der unteren Extremität sollten stets an eine Aortenisthmusstenose denken lassen. Eine fühlbare Abnahme der Pulsamplitude bei Inspiration (Pulsus paradoxus) kommt u. a. bei Perikardtamponade vor und erfordert eine weiterführende Diagnostik.

Präkordiales Schwirren

Bei Aortenstenose kann ein Schwirren über den Karotiden, dem Jugulum und 2. ICR rechts parasternal palpiert werden, bei Pulmonalstenose oder großem Vorhofseptumdefekt im 2. ICR links parasternal und beim Ventrikelseptumdefekt im 3.–4. ICR links parasternal.

Herzspitzenstoß

Ein hebender Herzspitzenstoß lateral der Medioklavikularlinie (MCL) weist auf eine Linksherzhypertrophie hin, medial der MCL auf eine Rechtsherzhypertrophie. Die Perkussion des Herzens ist heute weitgehend verlassen.

Auskultation des Herzens

Siehe Abbildung 5.3.

Erster (1. HT) und zweiter Herzton (2. HT)

Die systematische Auskultation des Herzens ist notwendig zur Feststellung abnormaler Herzfunktionen, sie sollte beim

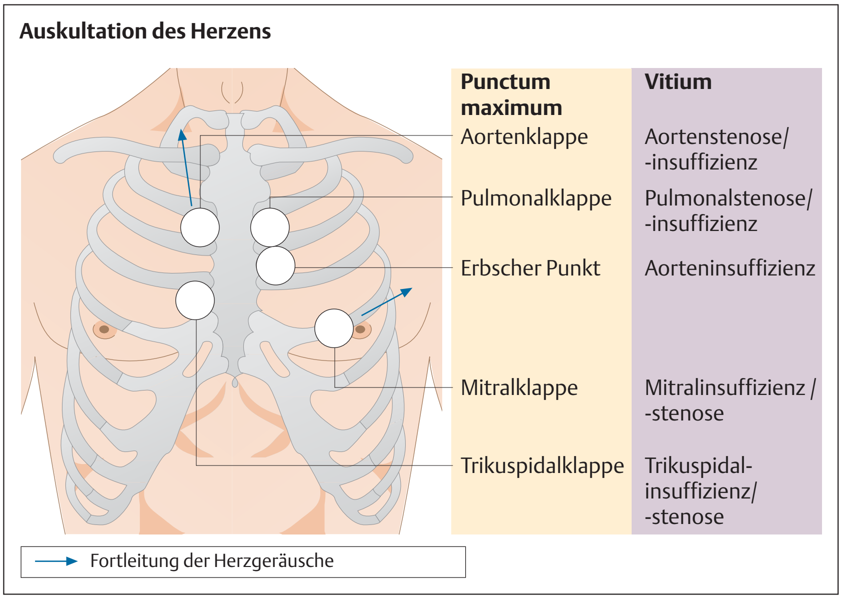
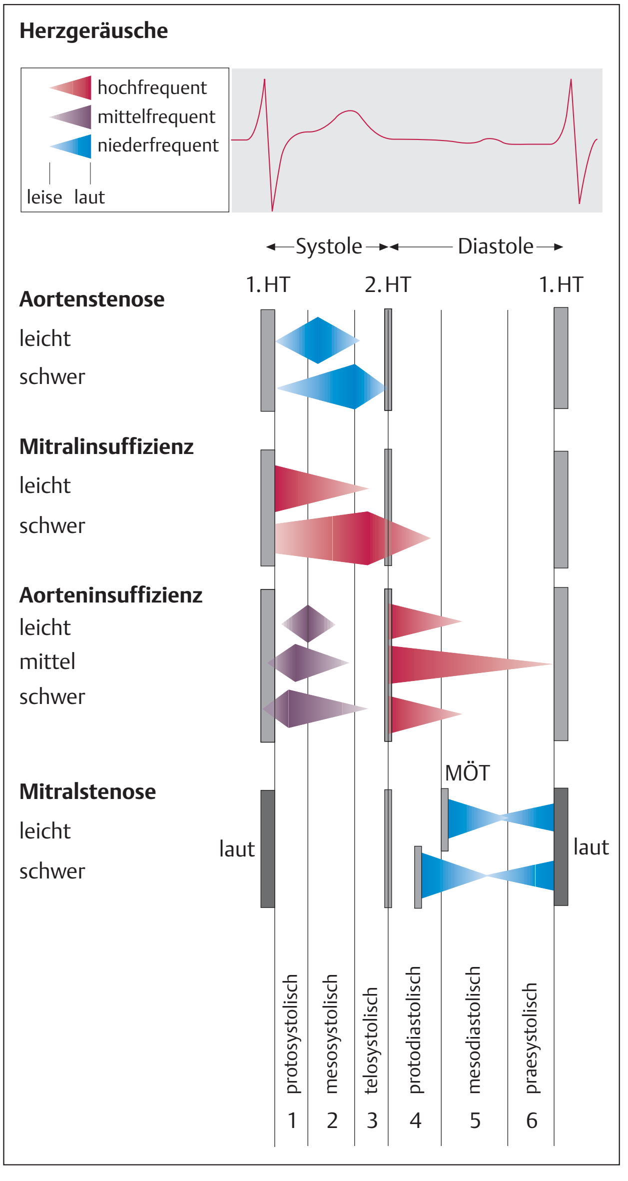


Abb. 5.3 Auskultationsareale bei Klappendefekten und Fortleitung der Geräusche bei Aortenstenose und Mitralinsuffizienz

Tab. 5.3 **Veränderungen der Herztöne**

	1. Herzton	2. Herzton
verstärkte Intensität	Mitralstenose, Vorhofmyxom	pulmonale Hypertonie, arterielle Hypertonie
abgeschwächte Intensität	Mitralinsuffizienz	dilatative Kardiomyopathie, Linksschenkelblock, akute Aorteninsuffizienz
weite Spaltung	Rechtsschenkelblock, Ebstein-Anomalie	Inspiration, Ductus arteriosus apertus, Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt



liegenden (auch in Linksseitenlage), sitzenden und stehenden Patienten systematisch in Inspiration und Exspiration simultan mit der Palpation des arteriellen Pulses durchgeführt werden (s. Abb. 5.3). Der 1. HT entsteht unter anderem durch den Schluß der Mitral- und Trikuspidalklappe und zeigt den Beginn der Systole an. Der 2. HT entsteht beim Schluß der Aorten- und Pulmonalklappe und beendet die Systole. Ursachen für Veränderungen des 1. und 2. HT finden sich in Tabelle 5.3. Neben diesen Abnormitäten ist bei der Auskultation auf diverse Extratöne (beispielsweise Mitralöffnungston bei Mitralstenose, mesosystolischer Klick bei Mitralklappenprolaps) gesondert zu achten.

Dritter Herzton (3. HT) und vierter Herzton (4. HT)

Der 3. HT entsteht in der frühen diastolischen Füllung des linken Ventrikels und ist am besten mit dem Trichter des Stethoskops über der Herzspitze zu hören. Bei Kindern und Jugendlichen ist ein 3. HT häufig, hat hier jedoch keinen Krankheitswert. Bei Erwachsenen findet er sich bei manifester Linksherzinsuffizienz (HT-3-Galopp). Auch anderweitige Ursachen einer diastolischen Volumenbelastung können einen 3. HT hervorrufen. Seltener ist ein 3. HT bei Rechtsherzinsuffizienz. Der 4. HT geht unmittelbar dem 1. HT voraus und ist meist nur bei gleichzeitigem 3. HT und vor allem nur bei Sinusrhythmus vorhanden.

Herzgeräusche

Herzgeräusche entstehen durch turbulenten Blutfluß von einer Kammer zur anderen. Das Geräusch hat sein Punctum maximum am Ursprungsort und wird fortgeleitet entsprechend der Richtung des Blutflusses (s. Abb. 5.3). Die Einteilung in systolisches bzw. diastolisches Geräusch erfolgt entsprechend dem Herzzyklus (s. Abb. 5.4). Durch Palpation des Pulses (Beginn der Systole) und Auskultation (Herztöne und Geräusche) kann die Diagnose des Vitiums meist am Krankenbett gestellt werden (s. Abb. 5.3 und Abb. 5.4).

Abb. 5.4 Geräuschcharakteristik der 4 am häufigsten erworbenen Vitien; HT = Herzton, 1 = protosystolisch, 2 = mesosystolisch, 3 = telosystolisch, 4 = protodiastolisch, 5 = mesodiastolisch, 6 = präsystolisch, MÖT = Mitralöffnungston

5.1.2 Elektrokardiographie

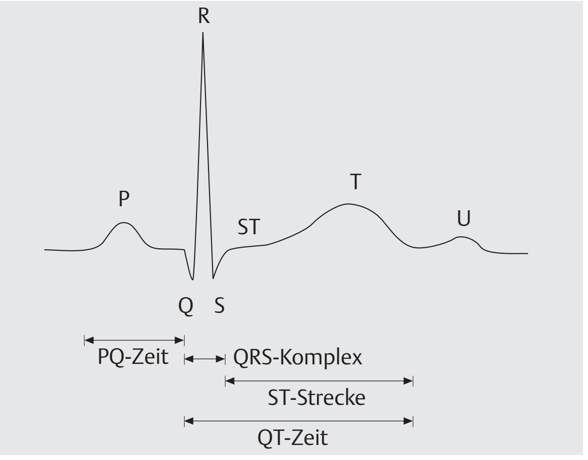
Hans-Joachim Trappe

Grundlagen

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist seit der ersten Ableitung am Menschen durch Augustus Deire Waller 1887 und der Einführung des Saitengalvanometers durch Willem Einthoven 1903 als einfaches nichtinvasives diagnostisches Verfahren in Klinik und Praxis unverzichtbar.

Das EKG ist eine Aufzeichnung elektrischer Potentialdiffe-

Normales EKG



		Breite sec	**Höhe mV**
P-Welle	Vorhoferregung	≤ 0,10	< 0,25
PQ-Zeit	Zeit zwischen dem Erregungsbeginn der Vorhöfe und der Kammern	0,12 – 0,20	
Q-Zacke	Erregung des Kammerseptums	≤ 0,04	< 1/4 R
QRS-Komplex	Erregungsausbreitung in den Kammern	≤ 0,11	0,6 – 2,6
ST-Strecke	vollständige Erregung der Kammern		≤ ± 0,1
T-Welle	Erregungsrückbildung der Kammern		< 1/7 R
QT-Zeit	gesamte elektrische Kammeraktion	frequenzabhängig	≤ ± 0,1
U-Welle	Bedeutung nicht vollständig geklärt, akzentuiert bei Hypokaliämie		

Abb. 5.5 Normales EKG

renzen zwischen zwei verschiedenen Punkten der Körperoberfläche im Ablauf der Herzaktion. Das Standard-EKG umfaßt 12 Ableitungen, 6 Extremitätenableitungen und 6 Brustwandableitungen. Die Analyse eines Elektrokardiogramms sollte immer in der gleichen Reihenfolge nach einer bestimmten Systematik erfolgen, um alle Befunde zu erfassen und folgerichtig interpretieren zu können (s. Abb. 5.5):
- Bestimmung der elektrischen Achse (Lagetyp des Herzens)
- Herzfrequenz
- Rhythmus
- P-Welle
- QRS-Komplex
- ST-Strecke
- T- und U-Welle

Außerdem können mit dem EKG
- Hypertrophiezeichen
- akute oder chronische Infarktzeichen
- Lokalisation eines Myokardinfarktes
- ischämietypische Erregungsrückbildungsstörungen
- sinuatriale, atrioventrikuläre und intraventrikuläre Leitungsstörungen
- supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen

erfaßt und beurteilt werden.

12-Kanal-Oberflächen-EKG

Das Standard-Oberflächen-Elektrokardiogramm umfaßt 12 Ableitungen (s. Abb. 5.6)
- 6 Extremitätenableitungen (I, II, III, aVR, aVL, aVF)
- 6 Brustwandableitungen (V1–V6)

Die Extremitätenableitungen umfassen die bipolaren Einthoven-Ableitungen I, II, III und die unipolaren Goldberger-Ableitungen aVR, aVL, aVF. Die Extremitätenableitungen projizieren die elektrischen Vorgänge am Herzen auf die Frontalebene des Körpers, während die unipolaren Brustwandableitungen V1–V6 nach Wilson die Projektion der elektrischen Abläufe am Herzen in der Horizontalebene repräsentieren. Bei den Brustwandableitungen unterscheidet man die vorderen (V1–V2), die mittleren (V3–V4) und die seitlichen (V5–V6) Ableitungen (s. Abb. 5.7).

Für bestimmte Fragestellungen können die an sich üblichen 6 Brustwandableitungen V1–V6 durch die weiter dorsal plazierten Ableitungen V7, V8, V9 und/oder durch die rechtsthorakalen Ableitungen V3R, V4R ergänzt werden; die durch Nehb eingeführten bipolaren Brustwandableitungen bleiben speziellen Fragestellungen (z.B. Veränderungen im Bereich der Hinterwand) vorbehalten. Die Nehb-Ableitungen werden mit den Buchstaben D (dorsal), A (anterior) und I (inferior) bezeichnet.

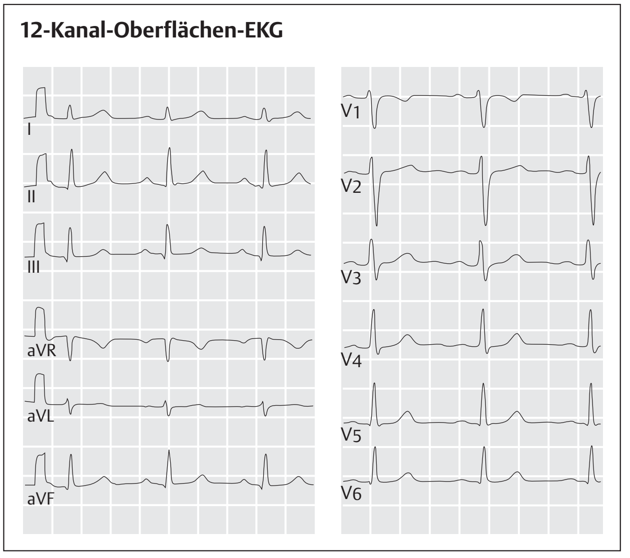


Abb. 5.6 Normales 12-Kanal-Oberflächen-EKG

Indikation

Indikationen zum Elektrokardiogramm sind bei allen kardiologischen Krankheitsbildern gegeben, besonders bei Patienten mit Thoraxschmerzen und Rhythmusstörungen. Das EKG ist darüber hinaus bei vielen anderen kardialen und nichtkardialen Erkrankungen von großer Bedeutung.

Kardiale Erkrankungen
- akuter Myokardinfarkt
- chronische koronare Herzkrankheit
- Herzhypertrophie bei arterieller Hypertonie
- Cor pulmonale
- entzündliche Herzerkrankungen
- Kardiomyopathien
- Klappenfehler

Extrakardiale Erkrankungen
- Elektrolytstörungen
- Lungenembolie
- Intoxikationen

Medikamentöse Einflüsse
Therapieüberwachung

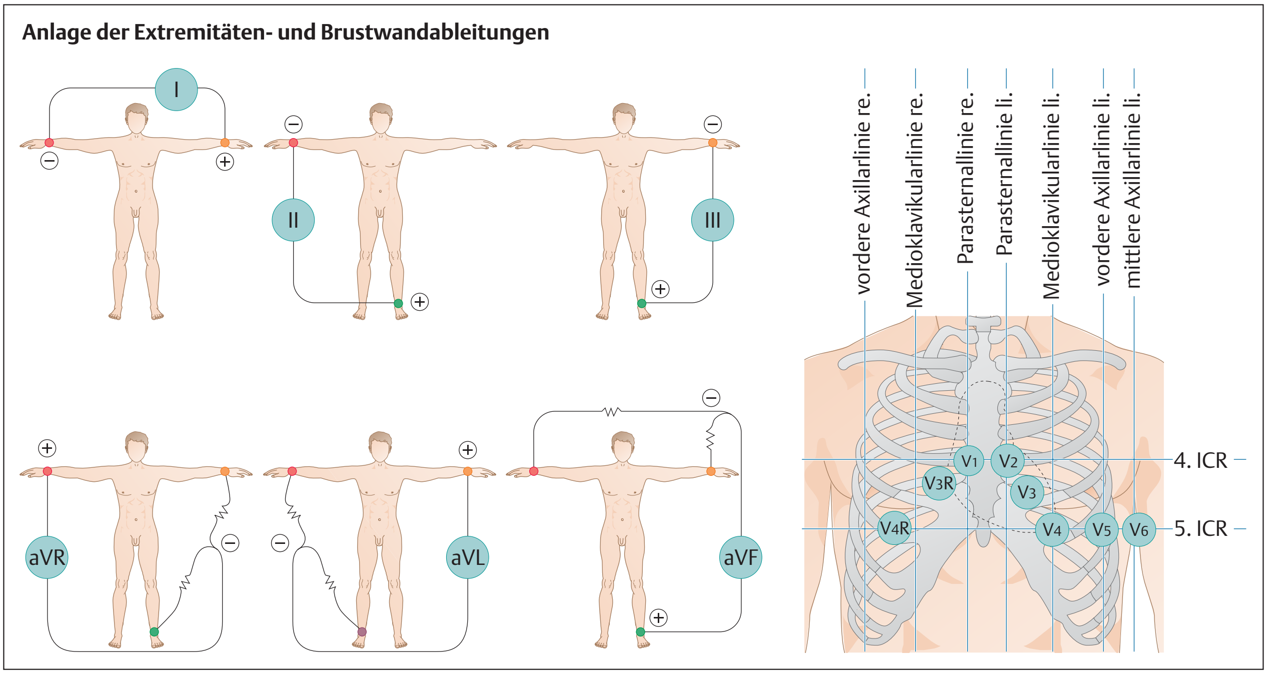


Abb. 5.7 Anlage der Extremitäten- und Brustwandableitungen

Analyse

Häufige charakteristische Befunde und Differentialdiagnose siehe Tabelle 5.4 und Abbildung 5.8.

Tab. 5.4 **Differentialdiagnose der wichtigsten EKG-Veränderungen**

Befund	Ableitung	Differentialdiagnose
P- Welle (s. Abb. 5.8)		
– abgeflachtes P		meist kein Krankheitswert, Vagotonie, Hypothyreose, Kardiomyopathie
– verbreitertes biphasisches P (P sinistroatriale)	I, II, V1, V2	hypertrophierter linker Vorhof, Mitralstenose, arterielle Hypertonie, Aortenvitien
– überhöhtes spitzes P (P dextroatriale)	II, III, V1, V2	hypertrophierter rechter Vorhof
– wechselndes P		wandernder Vorhofschrittmacher, Vorhof-Extrasystolen
– P nicht sichtbar		absolute Arrhythmie, junktionaler Rhythmus
PQ-Zeit		
– verkürzt		Tachykardie, Präexzitationssyndrom (Typ WPW)
– verlängert		AV-Block, Vagotonie, infektiös-toxisch, degenerative und traumatische Herzerkrankungen
Q-Zacke (s. Abb. 5.8)		
– kleine Q-Zacken	I, aVL	linksanteriorer Hemiblock
– kleine Q-Zacken	V5 und V6	Linkshypertrophie
– tiefe Q-Zacken	V3 und V4	hypertrophe Kardiomyopathie
– tiefe (> 1/4 R) und breite (> 0,04 s) Q-Zacken		alter Myokardinfarkt
QRS-Komplex (s. Abb. 5.8)		
– Knotung ohne Verbreiterung		ohne Krankheitswert
– hohes R und/oder tiefes S		Links- oder Rechtshypertrophie
– normal breiter deformierter QRS-Komplex (< 0,11 s)		inkompletter Links- oder Rechtsschenkelblock
– verbreiterter deformierter QRS-Komplex (> 0,12 s)		kompletter Links- oder Rechtsschenkelblock
ST-Strecke (s. Abb. 5.8)		
ST-Senkung		
– aszendierend		ohne Krankheitswert, Tachykardie, Vagotonie
– muldenförmig		Digitalis, eventuell physiologisch
– horizontal		möglicher Hinweis auf koronare Herzkrankheit
– deszendierend		koronare Herzkrankheit, Hypertrophie
ST-Hebung		
– aufsteigend aus der S-Zacke		akute Perikarditis
– aus der absteigenden R-Zacke		akuter Herzinfarkt
T-Welle (s. Abb. 5.8)		
– präterminal negatives T		möglicher Hinweis auf KHK, Linkshypertrophie, Perikarditis, Digitalis
– terminal negatives T		KHK, Perikarditis, Myokarditis, Intoxikation
– T-Abflachung		oft ohne Krankheitswert, eventuell Hypokaliämie, Myokarditis, KHK, Linkshypertrophie
– isoelektrisches T		eventuell ohne Krankheitswert, Hypokaliämie, KHK
– hohes T		Vagotonie, Hyperkaliämie, Erstickungs-T bei akutem Herzinfarkt
U-Welle (s. Abb. 5.8)		
– positive hohe U-Welle > 1,5 mV		Vagotonie, Bradykardie, Sportlerherz, Linkshypertrophie, Hyperthyreose, unter Belastung
– biphasische negative U-Welle		Links- oder Rechtshypertrophie, akuter Hinterwandinfarkt
– TU-Verschmelzungswelle		Hypokaliämie, zerebrale Insulte, akute Pankreatitis, Vagotonie, unter Belastung
– breite negative TU-Verschmelzungswelle		akutes Cor pulmonale, Lungenödem

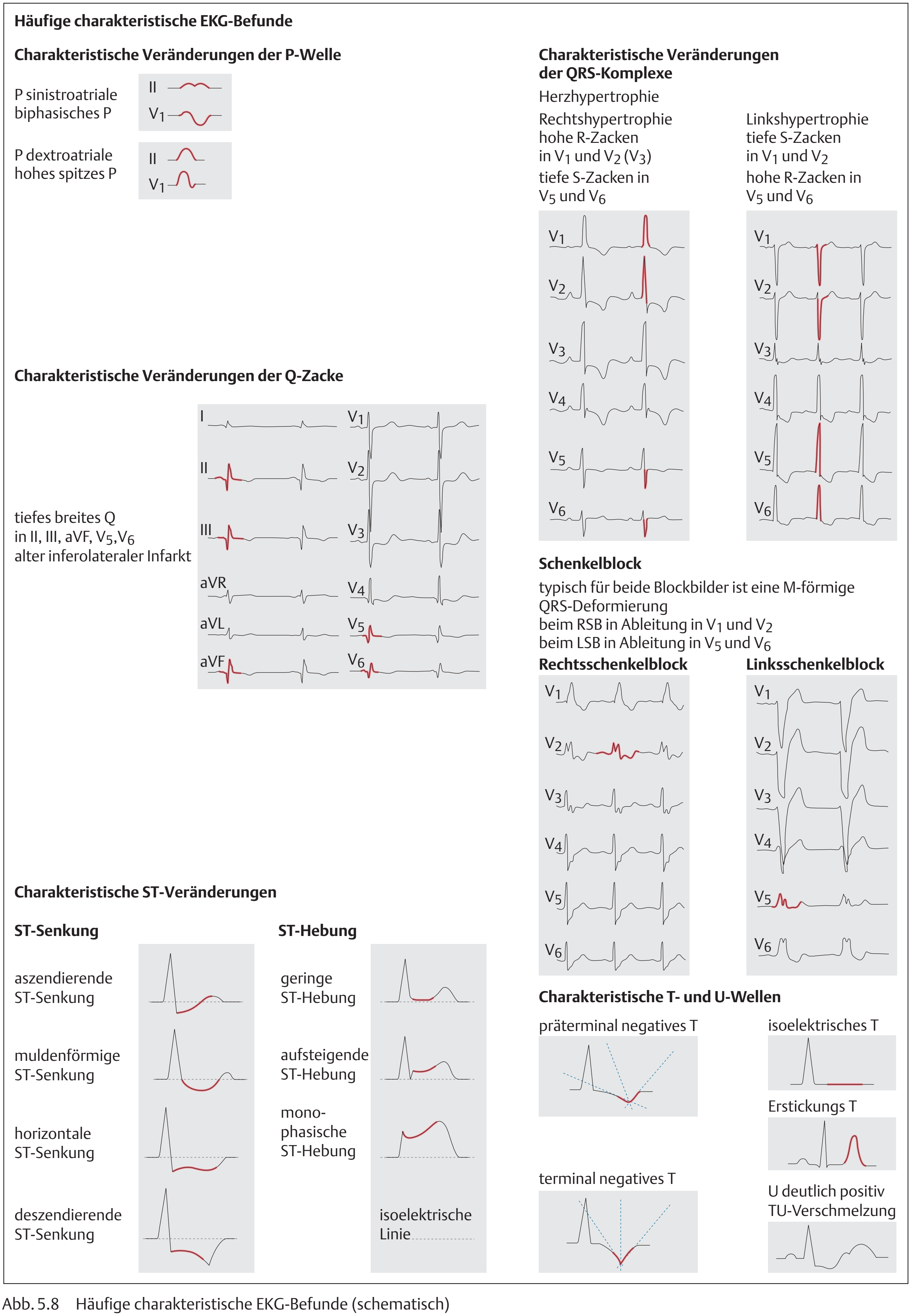


Abb. 5.8 Häufige charakteristische EKG-Befunde (schematisch)

Durchführung

Das EKG wird in liegender Position abgeleitet; der Patient muß ruhig liegen und sollte nicht frieren oder zittern, da jede Muskelbewegung zu einer Störung des Elektrokardiogramms führen kann. Die Elektrodenkabel sind farbig gekennzeichnet (rot, gelb, grün) und werden am linken Bein (Unterschenkel) sowie rechten und linken Arm angelegt (s. Abb. 5.7). Als „Eselsbrücke“ für die Extremitätenableitungen eignet sich die „Ampelregel“: die rote Elektrode an den rechten Arm und weiter im Uhrzeigersinn die gelbe an den linken Arm, die grüne an das linke Bein; die schwarze Elektrode (Erdung) an das rechte Bein. Die Brustwandableitungen V1–V6 werden in den Zwischenrippenräumen (Interkostalräumen, ICR) plaziert.

4. ICR	rechts parasternal	V1
4. ICR	links parasternal	V2
Zwischen V2 und V4		V3
5. ICR	Medioklavikularlinie links	V4
vordere Axillarlinie links		V5
mittlere Axillarlinie links		V6

Komplikationen

Das Oberflächen-EKG ist ein nichtinvasives Verfahren ohne Komplikationen. Es sei aber darauf hingewiesen, daß sich Komplikationen aus falscher Anlagetechnik (falsche Polung des EKGs) und natürlich aus falscher Interpretation der Befunde ergeben können.

Belastungs-EKG

Die elektrokardiographische Aufzeichnung vor, während und nach einer möglichst genau dosierten und reproduzierbaren Belastung wird als Belastungs-EKG bezeichnet. Durchgeführt wird die Belastung meist als Fahrradergometrie im Sitzen oder Liegen, alternativ können Belastungsuntersuchungen durch Laufbandergometrie oder durch die Kletterstufe nach Klepzig, Kaltenbach oder Masters durchgeführt werden.

Prinzip

Unter körperlicher Belastung kommt es zu einer Erhöhung des myokardialen O_2-Verbrauchs, bedingt durch einen Anstieg des systolischen Blutdrucks, einer vermehrten myokardialen Arbeit und eines Herzfrequenzanstiegs. Durch dynamische Belastung wird unter kontrollierten Bedingungen eine Steigerung von Herzzeitvolumen und O_2-Verbrauch angestrebt, die beim Gesunden zu keinen objektiven pathologischen Befunden oder subjektiven Beschwerden führt. Bei einer signifikanten Koronarerkrankung (Einengung mindestens eines Koronargefäßes > 75% des Innenlumens) wird die myokardiale Versorgung mit Blut distal der Stenose unzureichend. Folgen sind das Auftreten pektanginöser Beschwerden und/oder das Auftreten pathologischer ST-Strecken-Veränderungen.

Indikationen

Das Belastungs-EKG (Ergometrie) ist die nichtinvasive Methode der Wahl, um die körperliche und kardiale Leistungskapazität zu überprüfen und abnorme Befunde aufzudecken. Hauptindikation ist der Ausschluß oder die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit. Weitere Indikationen sind

- Erfassung belastungsabhängiger Rhythmusstörungen
- Erfassung einer belastungsabhängigen Hypertonie
- Beurteilung der Kreislaufregulation unter Belastung
- Beurteilung der Leistungsfähigkeit von Kranken und Gesunden
- Kontrolle einer antiischämischen und antihypertensiven Behandlung

Da ein erhöhter Sympathikotonus und erhöhte Katecholaminspiegel bei der Entstehung von Arrhythmien eine bedeutende Rolle spielen können, ist das Belastungs-EKG als nichtinvasives Verfahren auch zur Identifikation von rhythmusgefährdeten Patienten sinnvoll.

Kontraindikationen

- instabile Angina pectoris
- akuter Herzinfarkt
- manifeste Herzinsuffizienz
- Aortenklappenstenosen
- ausgeprägte arterielle Hypertonie (> 210/120 mmHg)
- akute entzündliche Herzerkrankungen
- fortgeschrittene Kardiomyopathien
- Herzwand- und Aortenaneurysma
- SA- und AV-Block III. Grades
- maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen
- thromboembolische Erkrankungen

Analyse

ST-Strecken-Veränderungen

Hinweisend auf eine myokardiale Ischämie sind horizontale oder deszendierende ST-Strecken-Senkungen von ≥ 0,1 mV in den Extremitäten- oder Brustwandableitungen. Im allgemeinen kann man davon ausgehen, daß die koronare Herzkrankheit um so ausgeprägter ist, je tiefer die ST-Strecken-Senkung ist und je früher sie im Verlauf der Belastung auftritt. Auch die Persistenz nach Belastungsende weist auf den Schweregrad der koronaren Herzkrankheit hin. Da es in einigen Fällen erst nach Beendigung der Belastung zu ischämischen Reaktionen kommt, ist eine ausreichend lange (5–10 min) Nachbeobachtung im EKG notwendig.

Träge aszendierende ST-Strecken, die 80 ms nach dem J-Punkt (Übergang der S-Zacke in die ST-Strecke) noch 0,1 mV unter der isoelektrischen Linie verlaufen (s. Abb. 5.9), müssen als verdächtig angesehen werden.

Als fraglich positiv muß das Auftreten von typischen pektanginösen Beschwerden ohne ausgeprägte ST-Senkungen bewertet werden. Isolierte Veränderungen der T-Welle (T-Negativität oder Normalisierung einer negativen T-Welle) gelten als nicht sicher pathologisch.

cave!

ST-Hebungen > 0,1 mV müssen zum sofortigen Abbruch der Ergometrie führen, weil sie Ausdruck eines Koronarspasmus oder eines akuten Herzinfarktes sein können!

Aszendierende ST-Senkung

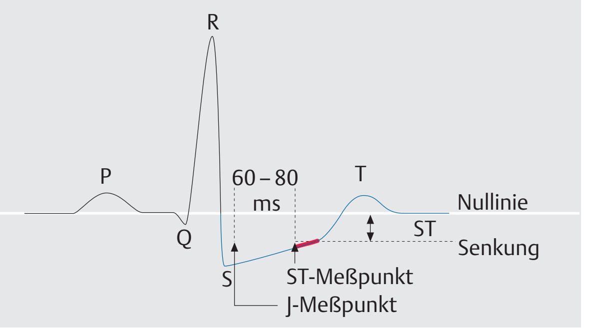


Abb. 5.9 Belastungs-EKG – Träge aszendierende ST-Senkung als möglicher Ischämiehinweis

Herzfrequenzverhalten
Ein verzögerter Herzfrequenzanstieg kann Zeichen einer Sinusknotenfunktionsstörung oder einer myokardialen Ischämie sein, ebenso wie ein plötzlicher Frequenzabfall möglicherweise Ausdruck einer gestörten Pumpfunktion ist. Ein überschießender Herzfrequenzanstieg findet sich bei Trainingsmangel oder körperlicher Inaktivität.

Blutdruckverhalten
Ein überproportionaler Blutdruckanstieg ist bei einer labilen oder manifesten arteriellen Hypertonie zu beobachten, ein verzögerter Blutdruckanstieg kann auf eine myokardiale Pumpfunktionsstörung hinweisen.
Ein Blutdruckabfall während der Belastungsuntersuchung ist ein schwerwiegender Befund, der oft mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung einhergeht oder auch Ausdruck einer linksseitigen Hauptstammstenose sein kann. Bei Blutdruckabfall sollte die Belastung sofort abgebrochen werden.

Bewertung
Die Sensitivität des Belastungs-EKGs zur Diagnose einer koronaren Herzkrankheit beträgt bei alleiniger Beurteilung der ST-Strecke 55–70%, bei Analyse mehrerer Faktoren (z. B. R-Amplitude, Angina pectoris, Rhythmusstörungen) bis zu 85%. Die Spezifität eines pathologischen Belastungs-EKGs ist hoch und liegt bei 85–95%.

Durchführung

Vorher
Vor der Durchführung eines Belastungs-EKGs ist eine genaue Analyse des 12-Kanal-EKGs notwendig; die Auskultation eines Patienten und die Messung des Blutdrucks sind weitere unabdingbare Voraussetzungen. Ergänzt werden die erhobenen Befunde durch die Erfassung der aktuellen Medikamentenanamnese. Hier ist besonders auf Digitalis, Betablokker und Antiarrhythmika zu achten.
Wird die Belastungsuntersuchung zum Ausschluß oder Nachweis einer koronaren Herzkrankheit durchgeführt, sollten, sofern klinisch vertretbar, alle antiischämischen Substanzen abgesetzt werden; Digitalispräparate sollten entsprechend ihrer Halbwertszeit bis zu drei Wochen vorher und Betablocker langsam ausschleichend bis zu vier Tagen vorher abgesetzt werden. Erfolgt die Belastungsuntersuchung zur Therapiekontrolle, müssen alle Medikamente wie üblich eingenommen werden.

Hinweis
Der Patient muß vor der Untersuchung über Art, Durchführung, Risiken und Komplikationen aufgeklärt werden; das Belastungs-EKG sollte in geeigneter Kleidung, also beispielsweise im Trainingsanzug und mit passenden Schuhen, durchgeführt werden, um einwandfreie EKG-Registrierungen zu erhalten.

Durchführung
Während in den Vereinigten Staaten am häufigsten das Laufbandergometer eingesetzt wird, verwendet man in Europa hauptsächlich das Fahrradergometer in sitzender oder liegender Position. Die Ergometrie sollte nach einem standardisierten Vorgehen erfolgen:
- 12-Kanal-EKG in Ruhe unmittelbar vor Belastung
- kontinuierliches Monitor-EKG während der gesamten Belastungs- und Erholungsphase
- Beginn der Belastung mit 25, 50 oder 75 Watt, je nach Leistungsfähigkeit und Alter
- stufenweise Steigerung der Belastung bis zum Erreichen der altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz (220 minus Lebensalter) bzw. dem Erreichen der Maximalbelastung (festgelegt nach Alter, Größe, Geschlecht).
- EKG-Registrierung (möglichst 12 Ableitungen) und Blutdruckmessung alle 2 min während und bis 5–10 min nach der Belastung (bzw. Normalisierung von EKG-Befund, Blutdruck und/oder Symptomatik)

Hinweis
- werden weniger als 85% der maximalen Herzfrequenz erreicht, kann bei fehlender ST-Strecken-Senkung hinsichtlich einer myokardialen Ischämie keine diagnostisch sichere Aussage gemacht werden
- wird der Belastungstest vorzeitig abgebrochen (mangelnde Leistungskapazität, vorzeitiges Erreichen der Zielfrequenz), ist nur eine beschränkte Interpretation der erhobenen Befunde möglich

Abbruchkriterien
- Auftreten ischämischer ST-Streckensenkung von ≥0,2 mV in den Extremitäten oder in den Brustwandableitungen
- ST-Streckenhebung
- Angina pectoris
- Schwindel
- Blutdruckanstieg >250 mmHg systolisch bzw. >120 mmHg diastolisch
- Blutdruckabfall
- höhergradige ventrikuläre (und supraventrikuläre) Rhythmusstörungen
- fehlender Herzfrequenzanstieg
- höhergradige SA- oder AV-Blockierung
- inadäquate Dyspnoe
- muskuläre Erschöpfung

Beim Auftreten einer dieser Beschwerden bzw. Befunde muß die Untersuchung sofort abgebrochen werden, auch wenn das subjektive Befinden des Patienten nicht oder nur wenig beeinträchtigt ist.
Vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen oder das Auftreten eines Schenkelblocks sind kein Abbruchkriterium; diese Zeichen sollten aber zu besonderer Vorsicht und Beobachtung des Patienten führen.

Komplikationen

Die Durchführung eines Belastungs-EKGs ist nicht ohne Risiken und Komplikationen, wenngleich ernste Gefahren unter

Beachtung von Kontraindikationen sehr selten sind (1–2 schwere Zwischenfälle auf 10000 Untersuchungen). Faßt man die Komplikationsraten großer Statistiken zusammen, beträgt die Mortalitätsrate 0,02–0,10‰, die Inzidenz von hämodynamisch wirksamen Rhythmusstörungen oder persistierender Angina pectoris ist mit circa 0,04% niedrig. Unabdingbare Voraussetzungen zur Vermeidung von Komplikationen sind:

- Beachtung richtiger Indikationen und Kontraindikationen
- kontinuierliche Monitorüberwachung (Arrhythmieanalyse)
- fachgerechte Überwachung mit regelmäßiger RR-Messung und ST-Streckenanalyse
- richtige Einschätzung klinischer Symptome

Deshalb ist die ständige Gegenwart eines Arztes, der die Abbruchkriterien kennt, der entsprechende Erfahrungen in der EKG-Interpretation und Notfallmedizin hat und der das klinische Bild eines Patienten einschätzen kann, unbedingt notwendig. Es ist absolut erforderlich, daß während der gesamten Belastungs-EKG-Untersuchung Reanimationsmöglichkeiten (Intubation, Defibrillation) bereitstehen müssen.

Langzeit-EKG

Die Langzeit-Elektrokardiographie wurde 1961 durch Norman Holter primär zur Erfassung von Ischämien in die Klinik eingeführt und ist heute eine der wichtigsten nichtinvasiven Untersuchungsmethoden zur qualitativen und quantitativen Erfassung von Herzrhythmusstörungen. Das Konzept der Langzeit-Elektrokardiographie basiert auf der kontinuierlichen mehrstündigen EKG-Aufzeichnung, in der Regel über 24 Stunden.

Tab. 5.5 **Langzeit-EKG – Indikationen**

- subjektive Palpitationen
- Schwindel, Bewußtseinsstörungen, Synkopen
- Herzerkrankungen, die häufig mit Rhythmusstörungen einhergehen, z. B. koronare Herzkrankheit, Klappenfehler, Kardiomyopathien, Präexzitationssyndrome
- Risikostratifikation hinsichtlich des plötzlichen Herztodes
- Kontrolle unter antiarrhythmischer Therapie
- Nachweis von Myokardischämien (nur mit Geräten, die über einen ST-Streckenanalyse-Algorithmus verfügen)

Indikation

Klassischerweise dient das Langzeit-EKG dem Nachweis supraventrikulärer und/oder ventrikulärer Herzrhythmusstörungen. In den vergangenen Jahren wurde es aber auch zum Nachweis stummer myokardialer Ischämien und zur Identifikation von Risikopatienten durch Analyse der Herzfrequenzvariabilität und des QT-Intervalls herangezogen. Indikationen siehe Tabelle 5.5.

Prinzip

Die heute meist computerisierte Analyse wird durch eine QRS-getriggerte Übereinanderprojektion von Kammerkomplexen ermöglicht, die bei gleicher Form deckungsgleich sind, während sich abnorm konfigurierte QRS-Komplexe hiervon absetzen und als pathologisch erkannt werden. Die Speicherung normaler QRS-Komplexe, ST-Strecken bzw. T-Wellen dient als „Maske", jede Abweichung von der normalen Konfiguration wird erkannt, registriert und als pathologisch klassifiziert. Neben der zeitgerafften Darstellung des Langzeit-EKGs ist bei den meisten handelsüblichen Analysegeräten ein Vollausschrieb in einer Miniaturisierung des EKGs möglich. Die damit vorliegende lückenlose Dokumentation des Langzeit-EKGs erlaubt die Überprüfung der Computerauswertung (s. Abb. 5.10 und Abb. 5.11).

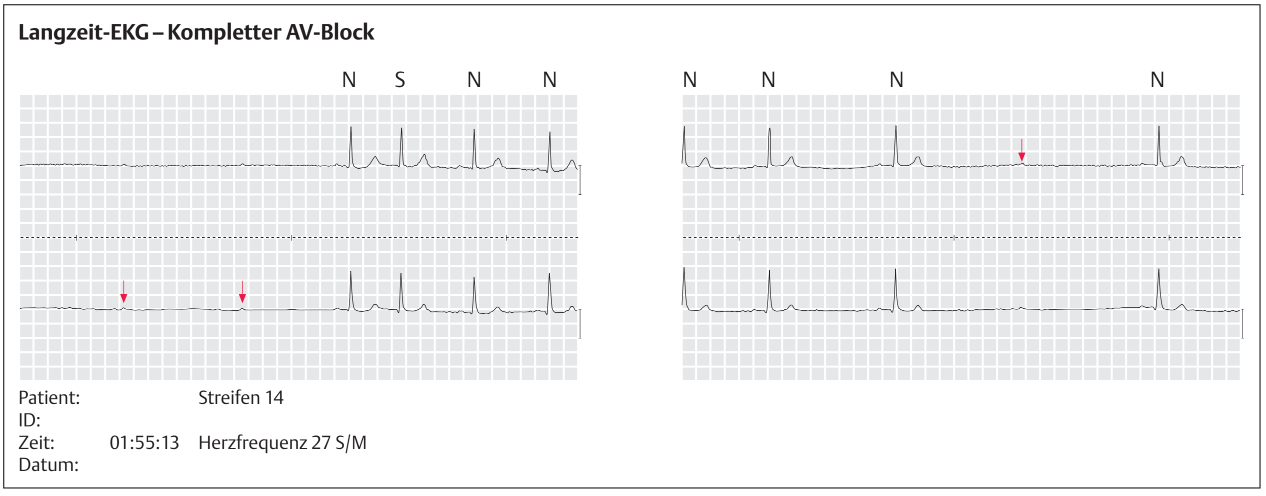


Abb. 5.10 Langzeit-EKG-Registrierung bei einem Patienten mit rezidivierenden Synkopen: Sinusrhythmus mit langen Pausen durch kompletten AV-Block (Herzfrequenz 27/min). Pfeile: vereinzelte nicht übergeleitete P-Wellen
N = Normalschlag
S = supraventrikuläre Extrasystole

Langzeit-EKG – Kammertachykardie, Kammerflattern, Kammerflimmern

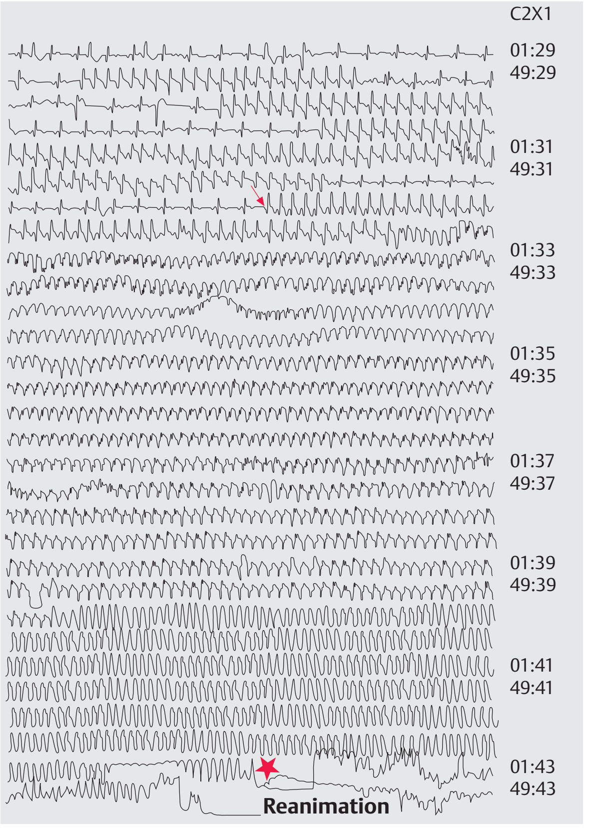


Abb. 5.11 Langzeit-EKG-Registrierung bei einem 47 jährigen Patienten mit rezidivierenden Synkopen. Zunächst nicht anhaltende monomorphe Kammertachykardie mit Übergang in anhaltende (Pfeil) Kammertachykardie und Degeneration in Kammerflattern und Kammerflimmern; Reanimation (Stern)

Durchführung

Nur die einwandfreie Plazierung der EKG-Elektroden ermöglicht eine qualitativ einwandfreie und aussagefähige Langzeit-EKG-Registrierung. Dazu muß die Haut sorgfältig vorbereitet (Entfernung von Haaren, Reinigung) und entfettet werden. Um Artefakte durch muskuläre Bewegungen so gering wie möglich zu halten, sollten die Elektroden über knöchernen Strukturen angebracht sein.
Gewählt werden zwei bipolare Ableitungen, die den Brustwandableitungen V5 und V6 entsprechen. Zur ST-Streckenanalyse eignet sich die Ableitung über dem Manubrium sterni und über der 5. Rippe in der Medioklavikularlinie links.
Vor der endgültigen Fixierung der Elektroden muß die Qualität des abgeleiteten EKGs auf einem Monitor oder einem EKG-Gerät überprüft werden; bei unzureichendem Signal und/oder schlechter Qualität muß die Elektrodenlage notfalls korrigiert werden. Erst dann werden die Elektroden mit Pflaster gut befestigt. Wichtig ist in diesem Zusammenhang der Hinweis für den Patienten, ausnahmsweise während der Dauer der Untersuchung nicht zu baden oder zu duschen! Das EKG-Aufnahmegerät wird mit einem Gürtel oder Tragegurt angelegt.
Vor jeder Langzeit-EKG-Aufzeichnung ist es sinnvoll, den Batteriestatus des Rekorders und die Qualität der Magnetbänder zu überprüfen. Sollten Tonbandkassetten mehrfach verwendet werden (wünschenswert ist die einmalige Verwendung), muß der Elektromagnet leistungsstark genug sein, um die vorherigen Aufzeichnungen zu löschen.
Der Patient wird angehalten, während der Langzeit-EKG-Registrierung ein detailliertes Protokoll zu führen und nicht nur alle Auffälligkeiten, sondern auch alle Tätigkeiten auf einem Dokumentationsbogen zu notieren. Da die Registrierung einen ganz normalen Tagesablauf repräsentieren soll, ist ein Wochenende zur Aufzeichnung nicht so gut geeignet.
Die meisten Aufnahmegeräte verfügen über eine „Event"-Taste, mit der auffällige Symptome (beispielsweise plötzlicher Beginn von Herzrasen) markiert und später gezielt analysiert werden können.
Eine allgemeingültige optimale Registrierdauer ist nicht festgelegt; die Dauer hängt vor allem von der klinischen Fragestellung ab, üblich ist eine Aufzeichnung über 24 Stunden. Kürzere Aufzeichnungen sind nicht sinnvoll, längere Aufzeichnungszeiten sind nur bei gezielten klinischen oder wissenschaftlichen Fragestellungen angebracht.

Komplikationen

Die Technik des Langzeit-EKGs ist komplikationslos. Bedeutung haben allerdings nichtfachgerechte Interpretationen mit den sich daraus ergebenden Konsequenzen, die bei fehlerhafter Befundung zu einer für den Patienten gefährlichen Behandlung führen können. Daneben können artefaktreiche Aufzeichnungen ebenso zu Fehleinschätzungen führen. Deshalb muß noch einmal betont werden, wie wichtig die sorgfältige Vorbereitung der Langzeit-EKG-Registrierung und die Kontrolle der abgeleiteten Signale ist.
Artefakte können durch patienteneigene Muskelpotentiale, Störfaktoren von außen sowie durch technische Störungen wie defekte Elektroden, Kabelverbindungen oder Aufzeichnungsgeräte hervorgerufen werden. Weitere Fehlerquellen sind kleine QRS-Komplexe, Amplitudenschwankungen oder Gleichlaufstörungen, die das Bild bradykarder Arrhythmien oder langer Pausen imitieren; falsch diagnostizierte Pausen haben unter Umständen unnötige Schrittmacherimplantationen zur Folge!
Weitere Gefahren liegen in der computeranalytischen Auswertung: Auch wenn die Fortschritte, die hier erzielt wurden, unbestritten sind, ist es eine unverzichtbare Aufgabe des untersuchenden Arztes, die computergestützten Langzeit-EKG-Analysen genau zu validieren.

Signalmittelungs-EKG

Patienten nach Myokardinfarkt sind vor allem im ersten Jahr vom plötzlichen Herztod bedroht, der in >80% der Fälle durch tachykarde Rhythmusstörungen bedingt ist. Das arrhythmogene, für die Rhythmusstörungen ausschlaggebende Substrat ist dabei in der Periinfarktzone lokalisiert.
In der direkten Umgebung der elektrisch stummen Myokardinfarktnarbe (Periinfarktzone) besteht eine abnorme Verzögerung der Erregungsausbreitung, die mit Hilfe des Signalmittelungs-EKGs als gesplitterte und verspätete Potentiale (Spätpotentiale) über dem betroffenen Herzareal von der Körperoberfläche abgeleitet werden kann (s. Abb. 5.12).
Voraussetzung für den Nachweis von Spätpotentialen ist, daß die verzögerte Erregung das Ende der normalen Kammererregung überdauert und die Spätpotentiale nicht vom QRS-Komplex überlagert sind. Patienten mit nur kurz dauernden Spätpotentialen sind schwer zu erfassen, ebenso wie ein Schenkelblock die Registrierung von Spätpotentialen sehr schwierig oder gar unmöglich macht.
Die Bedeutung der Spätpotentialanalyse liegt in der Risikoidentifikation von rhythmusgefährdeten Patienten, besonders nach Myokardinfarkt.
Es besteht Übereinstimmung, daß Patienten nach Myokardinfarkt ohne Spätpotentiale nur selten vom plötzlichen Herztod bedroht sind, während beim Vorliegen von Spätpotentialen eine signifikant höhere Inzidenz eines Herzkreislauf-Stillstandes durch tachykarde ventrikuläre Rhythmusstörungen anzunehmen ist. Das Vorhandensein eines Spätpotentials allein rechtfertigt eine therapeutische Intervention nicht. Dennoch sind die Spätpotentiale als additives Verfahren in der Risikostratifikation für den plötzlichen Herztod hilfreich. Der derzeitige Wert der Spätpotentialdiagnostik liegt vor allem im Ausschluß dieser Signale und damit in der Dokumentation einer günstigen Prognose.

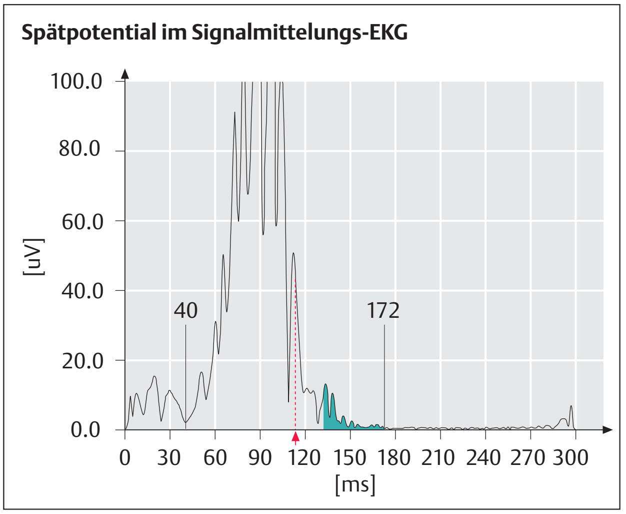


Abb. 5.12 Signalmittelungs-EKG – Positiver Spätpotentialbefund (grün) bei einem Patienten mit rezidivierenden ventrikulären Tachykardien. Der rote Pfeil markiert das Ende des QRS-Komplexes

5.1.3 Echokardiographie

Andreas Mügge

Auf einen Blick

englisch: echocardiography

Unter Ultraschall versteht man Schallwellen, deren Frequenz oberhalb der Hörgrenze des menschlichen Ohrs (>20000 Hz) liegt. Ultraschallwellen breiten sich geradlinig im menschlichen Gewebe mit einer Geschwindigkeit von ca. 1540 m/s aus und werden, ähnlich wie Lichtwellen in der Optik, an Grenzflächen unterschiedlicher Dichte reflektiert, gestreut und/oder adsorbiert (s. Plus 5.1). Die Anwendung von Ultraschall in der kardialen bildgebenden Diagnostik wird als Echokardiographie bezeichnet. Neben der Bildgebung (M-mode, 2 D, 3 D) können Blutflußgeschwindigkeiten qualitativ und quantitativ gemessen werden (cw-, pw-, Farbdoppler). Einen Durchbruch in der Verbesserung der Schall- und Auflösungsqualität stellt die Untersuchung von der Speiseröhre aus dar (transösophageale Echokardiographie). Die Untersuchung der linksventrikulären Funktion bzw. der regionalen Wandbewegung unter Belastung (Ergometrie oder pharmakologisch z.B. mit Dobutamin oder Dipyridamol) wird als Streß-Echokardiographie bezeichnet. Neue Entwicklungen, deren klinischer Nutzen zur Zeit Gegenstand der Forschung ist, sind die automatische Endokarderkennung mittels akustischer Quantifizierung oder Color Kinesis, die Gewebe-Doppler-Echokardiographie und die Myokard-Kontrast-Echokardiographie.
Die Echokardiographie ist zur Zeit das wichtigste nichtinvasive bildgebende Verfahren zur Darstellung der Herzhöhlen, der Herzklappen und der großen thorakalen Gefäße. Neben der bildlichen Darstellung ist eine Funktionsbeurteilung der Herzkammern und der Herzklappen möglich. Der Farbdoppler ermöglicht eine rasche Orientierung hinsichtlich abnormer intrakardialer Shunts oder Blutflüsse.

Echokardiogramm – Darstellungsformate

Die Verarbeitung des reflektierten Ultraschallstrahls kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Im A- oder B-Modus werden individuelle Echos entlang einer Achse wiedergegeben, die dem Ultraschallstrahl entspricht (s. Abb. 5.13). Das Ausmaß der Reflexion (die Energie der Echos) wird im A-(amplitude-)Modus als Spikes, im B-(brightness-)Modus als Intensität wiedergegeben. Eine Modifikation des B-Modus ist die TM-(time motion-) oder M-Modus-Echokardiogra-

PLUS

5.1 Physikalische Grundlagen

Der Ultraschall wird mit Hilfe piezoelektrischer Kristalle in einem Transducer (Schallkopf) gebildet. Die in der Kardiologie üblichen Ultraschallfrequenzen liegen zwischen 2,0–5,0 MHz (entsprechend einer Wellenlänge von 0,8–0,3 mm). Die Ultraschalldiagnostik beruht auf einem „Impuls-Echo-Prinzip". Treffen die Impulse auf eine Grenzfläche mit unterschiedlicher akustischer Impedanz, werden die Wellen vollständig oder teilweise reflektiert. Grenzflächen im Bereich des Herzens, die Ultraschallwellen reflektieren, sind das Perikard, das Endokard, die Herzklappen und die Wände der großen Gefäße. Die Intensität des reflektierten Ultraschalls (Echos) hängt zum einen von den akustischen Eigenschaften der Grenzfläche ab, zum anderen vom Schallwinkel. Die Intensität nimmt zu, je kleiner der Schallwinkel ist, also desto senkrechter das Zielobjekt von der Ultraschallwelle getroffen wird. Die Piezokristalle werden auch zum Empfang der reflektierten Echos verwendet. Mit zunehmender Tiefe der reflektierenden Struktur (= Strecke Transducer–Zielobjekt) verlängert sich die Laufzeit zwischen Sendung und Empfang der Echos; umgekehrt läßt sich aus der Laufzeit auf die Tiefe der reflektierenden Struktur im Körper schließen.
Die vom Transducer gesendeten Impulse bilden einen Ultraschallstrahl. Unmittelbar in Nähe des Transducers (Nahfeld) hat der Ultraschallstrahl die Form der Impuls-generierenden Oberfläche, in weiterer Entfernung vom Transducer divergiert der Ultraschallstrahl (Fernfeld). Wünschenswert ist ein schmaler und nichtdivergenter Ultraschallstrahl als Voraussetzung für eine hohe laterale Auflösung. Die Länge des Nahfelds (und damit auch Form des Ultraschallstrahls) kann zusätzlich über eine Fokussierungseinrichtung (akustische Linsen) optimiert werden. Der Fokus sollte dabei immer auf die jeweilige Tiefe der zu untersuchenden Struktur eingestellt werden.
Als Auflösung wird die kleinste Distanz zwischen zwei Punkten definiert, die vom Ultraschallsystem unterschieden werden kann. Unter axialer Auflösung wird dabei die Distanz zwischen 2 Punkten verstanden, die entlang eines Ultraschallstrahls liegen; unter lateraler Auflösung die Distanz senkrecht zum Ultraschallstrahl liegender Punkte. Die axiale Auflösung hängt direkt von der Wellenlänge (1/Frequenz) und der Impulsdauer ab. Je kleiner die Wellenlänge und je kürzer die Impulsdauer, desto höher ist die axiale Auflösung. Als Faustregel gilt, daß die axiale Auflösung ungefähr der doppelten Wellenlänge entspricht (beispielsweise ca. 1,3 mm für einen 2,2 MHz-Transducer).
Im Körper wird der Ultraschallstrahl reflektiert, adsorbiert und gestreut. Damit verliert der Ultraschallstrahl mit zunehmender Eindringtiefe an Energie. Ab einem gewissen Abschwächungsgrad sind dann die reflektierten Echos zu energiearm, um noch empfangen zu werden. Das Ausmaß der Abschwächung pro Laufstrecke ist dabei abhängig von der Ultraschallfrequenz: je höher die Frequenz, desto ausgeprägter die Abschwächung (je kürzer die Wellenlänge, desto mehr akustische Interaktionen sind pro Zentimeter Eindringtiefe möglich). In der Praxis werden bei erwachsenen Patienten (mit einer Eindringtiefe von 15–20 cm) niedrigere Transducerfrequenzen verwendet (2,25–2,5 MHz) als für Kinder (3,0–3,5 MHz). In der Ösophagus-Echokardiographie wird eine geringere Eindringtiefe benötigt, so daß höhere Schallfrequenzen (5,0–7,5 MHz) zur Anwendung kommen.

phie; die reflektierten Signale werden im zeitlichen Ablauf wiedergegeben. Da nur entlang einer Achse geschallt wird, können bis zu 1000 Impulse pro Sekunde gesendet und wieder empfangen werden. Dies ermöglicht sowohl eine sensitive Darstellung zarter Strukturen von geringer Echogenität als auch die Erfassung der Dynamik mit hoher zeitlicher Auflösung. Routinemäßig findet die M-mode-Echokardiographie u.a. ihre Anwendung in Abstands- und Entfernungsmessungen (Schiller et al., 1989). Ein Abstand wird dabei von der Vorderkante eines Echos zur Vorderkante einer anderen Echolinie gemessen (leading edge-Methode).
Durch eine Schwenkbewegung (sweep) des Ultraschallkopfs können im M-Modus benachbarte kardiale Strukturen dargestellt und auf einem kontinuierlich laufenden Papierrekorder aufgezeichnet werden. Wesentlich vereinfacht wurde die räumliche Darstellung kardialer Strukturen durch eine weitere Modifikation des B-Modus, die zweidimensionale (2 D) Echokardiographie. Bei dieser Technik wird der Ultraschallstrahl innerhalb eines Sektors geschwenkt. Die Schwenkung erfolgt entweder mechanisch (die Kristalle werden gekippt = mechanischer Schallkopf) oder elektronisch (die multiplen Kristalle werden nacheinander so angesteuert, daß geschwenkte Schallfronten entstehen = phased array-Schallkopf). Die Position des Ultraschallstrahls sowie die ankommenden Echos werden in Echtzeit zu einem tomographischen Bild kohärent zusammengesetzt, das Ergebnis ist ein 2 D-Bild des Herzens (s. Plus 5.2). Zur Orientierung wurden verschiedene 2 D-Schnittebenen im Herzen definiert

- die parasternale kurze und lange Achse
- der apikale Vier- und Zweikammerblick (s. Abb. 5.14)

Diese Schallebenen erlauben eine morphologische und funktionelle Beurteilung der vier Herzhöhlen und Herzklappen.

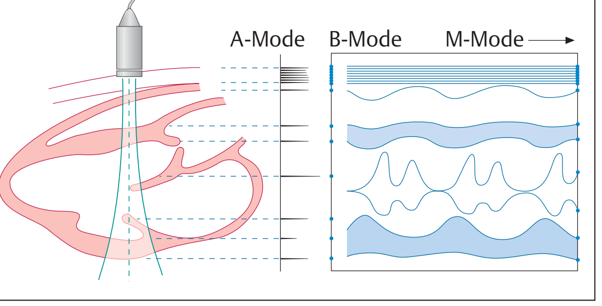


Abb. 5.13 Echokardiographie-Formate; ein Ultraschallstrahl ist auf die Mitralklappe gerichtet; im A-Modus werden die reflektierten Echos entlang der Ultraschallachse dargestellt, die Intensität der Echos wird durch die Länge der Spikes angezeigt; im B-Modus wird die Intensität der Echos durch die Helligkeit einzelner Bildpunkte wiedergegeben, der M-Modus ist der zeitliche Verlauf des B-Formats

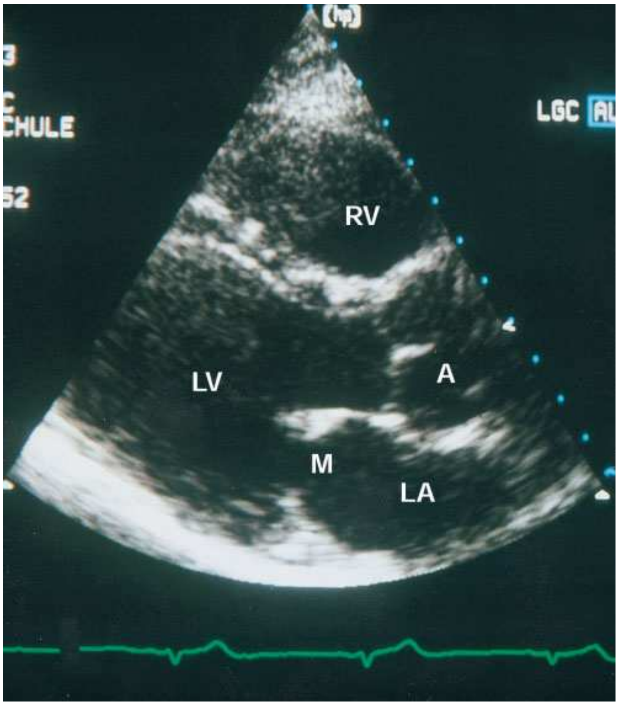


Abb. 5.14 Zweidimensionales Echobild des Herzens in der parasternalen Längsachse; erkennbar sind Aorten- (A) und Mitralklappe (M), rechter (RV) und linker (LV) Ventrikel sowie linker Vorhof (LA)

PLUS

5.2 Dreidimensionale (3 D) Rekonstruktion

In den letzten Jahren wurden Anstrengungen unternommen, aus einer Serie von 2 D-Bildern eine dreidimensionale Rekonstruktion zu erhalten (Pandian et al., 1994). Zur Datenakquisition wurden drei Wege beschritten: die tomographische Parallelverschiebung (parallel verschobene Schnittbilder durch gleichmäßige Bewegung des Transducers), die Rotation (Transducerposition bleibt stabil, die Schnittebenen rotieren um eine Achse) und die „Fächer-Akquisition" (Transducerposition bleibt stabil, die Schnittebene wird innerhalb eines Sektors geschwenkt). Die Datenakquisition erfolgt EKG- und Atmungs-getriggert. In der Regel werden die Datensätze erst nach Abschluß der Untersuchung 3 D-rekonstruiert. Kommerziell sind Workstations zur 3 D-Rekonstruktion erhältlich, auf Grund der stabilen Transducerposition und hohen Schallqualität erfolgen die meisten Rekonstruktionen aus transösophageal erhaltenen Datensätzen. Erste Ultraschallgeräte, die von transthorakal von jedem Schallfenster aus 3 D-Datensätze akquirieren und nahezu online rekonstruieren, sind Anfang 1998 auf den Markt gekommen.

Doppler-Echokardiographie

Der Doppler-Effekt ist bei allen Wellenvorgängen zu beobachten, bei denen sich Schallquelle und Beobachter relativ zueinander bewegen. Wird ein Ultraschallstrahl durch eine bewegte Struktur reflektiert (z. B. Erythrozyten), ändert sich die Ultraschallfrequenz (sie nimmt zu, wenn das Objekt auf den Transducer zukommt, und nimmt ab, wenn das Objekt sich entfernt). Die Differenz zwischen abgesandter und empfangener Frequenz (Doppler-Shift) ist ein Maß für die Geschwindigkeit der beweglichen Struktur (relativ zum „feststehenden" Transducer). Das Verhältnis Doppler-Shift und Geschwindigkeit der reflektierenden kardialen Struktur läßt sich durch folgende Gleichung angeben:

$$f_d = 2\,f_t \frac{v \cos\alpha}{c}$$

f_d = Dopplershift-Frequenz
f_t = Sendefrequenz (Transducerfrequenz)
c = Schallgeschwindigkeit im Gewebe
cos α = Winkel zwischen Utraschallstrahl und beweglichem Objekt
v = Geschwindigkeit des beweglichen Objekts

Idealerweise sollte der Winkel α zwischen Ultraschallstrahl und beweglichem Objekt null sein ($\cos 0° = 1$), dann entspricht der Doppler-Shift direkt der zu messenden Geschwindigkeit v. Bis zu einem Winkel von 20 ° zwischen bewegtem Objekt und Schallstrahl entsteht eine vernachlässigbare Abweichung von ca. 6% zur idealen Anschallung, darüber hinaus nimmt der Fehler in der Geschwindigkeitsmessung exponentiell zu, bei einem Anschallwinkel von 90° ($\cos 90° = 0$) entsteht kein verwertbares Signal mehr.
Bei der Dauerstrahl-Dopplertechnik (continuous-wave, cw-Doppler) sendet im Transducer ein Kristall ständig eine Ultraschallwelle aus, während ein zweiter Kristall kontinuierlich das reflektierte Wellengemisch empfängt. Das reflektierte Wellengemisch wird mit Hilfe extrem schneller Algorithmen (Fast-Fourier-Transformation) bezüglich der Doppler-Shifts analysiert. Die gefundenen Doppler-Shifts werden in ein Geschwindigkeitsspektrum umgerechnet und am Bildschirm angezeigt. Aus dem Geschwindigkeitsspektrum können mittlere und maximale Flußgeschwindigkeiten ermittelt werden. Der Vorteil des cw-Dopplers liegt in der Möglichkeit der Messung hoher Geschwindigkeiten, wie sie üblicherweise im Bereich von Klappenstenosen oder intrakardialen Shunts vorkommen können. Die Limitierung besteht allerdings darin, daß die Geschwindigkeit nicht einer bestimmten Eindringtiefe zugeordnet werden kann.
Zur Analyse des Geschwindigkeitsprofils in einer definierten Gewebetiefe wird der gepulste Doppler verwendet (pulsed-wave, pw-Doppler). Hierzu sendet ein Kristall eine kurze Serie von Impulsen aus und empfängt diese innerhalb eines bestimmten Zeitfensters. Das Zeitfenster wird durch die gewünschte Gewebetiefe vorgegeben. Je näher das Meßfenster am Schallkopf liegt (niedrige Eindringtiefe), desto öfter können wegen der kurzen Laufzeit Impulse abgestrahlt und empfangen werden (hohe Pulsrepetitionsfrequenz, PRF). Je tiefer das Meßfenster gelegt wird, desto länger ist die Laufzeit, und desto weniger Impulse können abgestrahlt werden (niedrigere PRF). Eine hohe PRF ist notwendig, damit ein Frequenzshift, hervorgerufen durch ein bewegliches Ziel, zuverlässig erfaßt werden kann. Der maximal meßbare Frequenzshift (Nyquist-Limit) lautet: $F_{max} = PRF/2$. Diese Gleichung läßt sich umformen in:

$$v_{max} = \frac{c^2}{8\,f_t\,R}$$

v_{max} = maximal meßbare Geschwindigkeit (m/s)
c = Ultraschall-Geschwindigkeit (m/s)
f_t = Transducerfrequenz) (1/s)
R = Eindringtiefe (m)

Rechenbeispiel
Bei einer Transducerfrequenz von 2,0 MHz kann in einer Eindringtiefe von 7 cm mittels pw-Doppler eine maximale Geschwindigkeit von ca. 2,1 m/sec gemessen werden.

Liegt die zu messende Geschwindigkeit außerhalb des Nyquist-Limits, wird vom Rechner eine falsche, scheinbar zu niederfrequente Dopplerkurve rekonstruiert; es tritt ein „Umklappeffekt" auf (Aliasing-Phänomen).
Der pw-Doppler wird häufig angewandt zur Messung von Blutflußprofilen an normalen Herzklappen (Flußgeschwindigkeiten um 1 m/s). Bei Stenosen wird der Blutfluß beschleunigt, und die erreichten Blutflußgeschwindigkeiten (>2 m/s) liegen in der Regel weit über dem Meßbereich des pw-Dopplers. Diese erhöhten Flußgeschwindigkeiten lassen sich nur mit dem cw-Doppler quantifizieren (s. Abb. 5.15).
Aus der Blutflußgeschwindigkeit unmittelbar vor und hinter einer stenotischen Herzklappe läßt sich anhand der Bernoulli-Gleichung auf den Druckgradienten schließen:

$$\Delta p = 1/2\varrho\,(v_2^2 - v_1^2)$$

p = Druck, v_2 = maximale Geschwindigkeit hinter der stenotischen Klappe, v_1 = Geschwindigkeit vor der Herzklappe, ϱ = Dichte des Bluts
Da in den meisten Stenosen v_2^2 erheblich höher v_1^2 ist, vereinfacht sich die Bernoulli-Gleichung zu $\Delta p = 4\,v_2^2$.
Es ist zu beachten, daß in der Doppler-Echokardiographie instantane Geschwindigkeits- bzw. Druckdifferenzen gemessen werden. Diese sind nicht notwendigerweise identisch mit invasiv erhobenen Druckwerten (in der Herzkatheteruntersuchung werden zumeist „peak-to-peak" Druckgradienten gemessen).
Die Farbdoppler-Echokardiographie ist eine Weiterentwicklung des pw-Dopplers. Die Messung von Blutflußgeschwindigkeiten erfolgt in Echtzeit in einem Sektorbild. Die Geschwindigkeiten, Flußvarianz sowie die Flußrichtung werden in Farbpixel umkodiert und in ein 2 D-Bild projiziert. Die Farbkodierung ist willkürlich variabel; in der Regel werden aber Flußrichtungen, die auf den Transducer gerichtet sind, als „rot", vom Transducer weggerichtet als „blau" kodiert. Das Aliasing-Phänomen bewirkt einen Umkippeffekt der Farbkodierung. Turbulente Blutflüsse, wie sie beispielsweise durch Klappeninsuffizienzen und -stenosen hervorgerufen

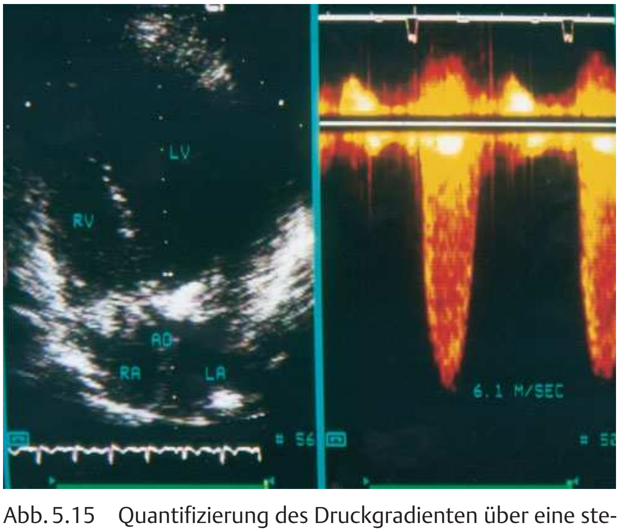


Abb. 5.15 Quantifizierung des Druckgradienten über eine stenotische Aortenklappe mit cw-Doppler; der Ultraschallstrahl wird in einem Fünfkammerblick durch die verkalkte Aortenklappe plaziert (rechts: cw-Dopplerspektrum); maximale Geschwindigkeit von 6,1 m/s, nach der vereinfachten Bernoulli-Gleichung entspricht diese Geschwindigkeit einem systolischen (instantanen) Druckgradienten von 148 mmHg. RV/LV = rechter/linker Ventrikel, RA/LA = rechter/linker Vorhof, AO = Aortenklappe

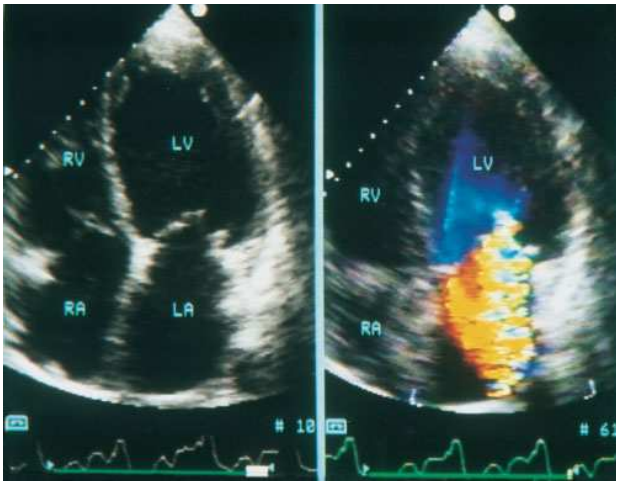


Abb. 5.16 Mitralklappeninsuffizienz im Farb-Doppler (Vierkammerblick); das farbige Mosaikmuster im linken Vorhof während der Systole entspricht dem Regurgitationsjet. RV/LV = rechter/linker Ventrikel, RA/LA = rechter/linker Vorhof

werden, erzeugen sowohl durch ständige Änderungen der Blutflußrichtung als auch durch das Aliasing eine farbiges Mosaikmuster, welches im 2 D-Bild leicht erkennbar ist und eine Blickdiagnose erlaubt (s. Abb. 5.16).

Transösophageale Echokardiographie

Einen Durchbruch zur Optimierung der Schallqualität stellt die transösophageale Echokardiographie (TEE) dar (Daniel & Mügge, 1995). Die anatomisch enge Nachbarschaft von Herz und Speiseröhre erlaubt die Verwendung hoher Transducerfrequenzen (in der Regel 5,0–7,5 MHz). Von der Speiseröhre aus lassen sich das Herz sowie die großen thorakalen Gefäße mit hoher Auflösungsqualität praktisch artefaktfrei anschallen (s. Plus 5.3). Dies ist ein großer Vorteil bei Patienten mit eingeschränkten transthorakalen Schallbedingungen (Adipositas, Emphysem, Brustdeformationen, post-Thorakotomie); darüber hinaus lassen sich von transösophageal kar-

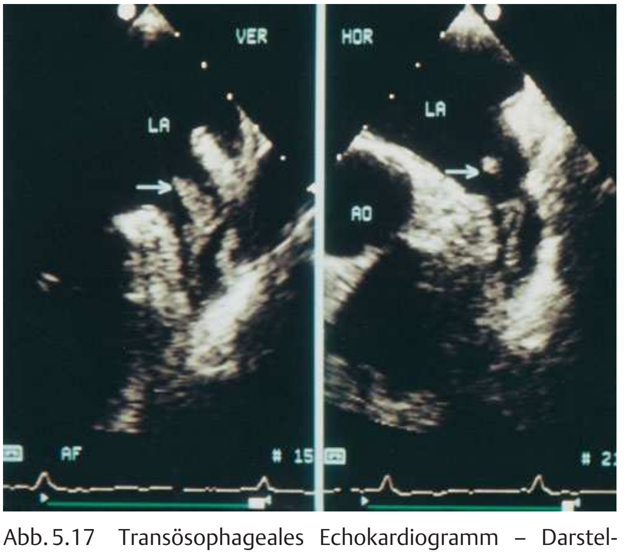


Abb. 5.17 Transösophageales Echokardiogramm – Darstellung des linken Vorhofohrs (links vertikale, rechts horizontale Schnittebene); Pfeil: mobiler Thrombus; LA = linker Vorhof, Ao = Aorta ascendens

diale Strukturen anschallen, die von präkordial nur schlecht, wenn überhaupt, darstellbar sind, u. a. linkes Vorhofsohr (s. Abb. 5.17), Vena cava superior, thorakale Aorta (s. Abb. 5.18). Häufige Indikationen zur TEE-Untersuchung sind in der Tab. 5.6 aufgelistet. Komplikationen einer TEE-Untersuchung sind selten und liegen < 0,1 %. Eine Endokarditisprophylaxe wird in der Regel nicht empfohlen.

Tab. 5.6 **Indikationen zur TEE-Untersuchung**

Abklärung kardialer Emboliequellen
- intrakardiale Thromben/Tumore
- aortale mobile Plaques
- Abnormalitäten des Vorhofseptums

Nachweis einer akuten Aortendissektion
- Typ I–III-Dissektion
- intramurales Hämatom

Abklärung von Prothesenmalfunktionen
- strukturelle Schäden
- Thrombosierung
- entzündliche Veränderungen
- paravalvuläre Lecks

Nachweis einer infektiösen Endokarditis
- Vegetationsnachweis
- Abszeßnachweis

Untersuchung von Intensivpatienten
- Abklärung Hypotension
- Abklärung Hypoxämie
- Abklärung Sepsis
- Abklärung thorakaler Schmerz

Ausschluß intraatrialer Thromben
- vor Kardioversion
- vor Ablation ventrikulärer Tachykardien
- vor Mitralklappenvalvuloplastie

Abklärung von Vitien
- Schweregrad Mitralinsuffizienz
- Schweregrad Aortenstenose (Planimetrie)
- kongenitale Vitien

intraoperative Untersuchung
- Überprüfung des Operationserfolges (z. B. nach Mitralrekonstruktion)
- Monitoring der LV-Funktion



Abb. 5.18 Transösophageales Echokardiogramm – Darstellung der Aorta ascendens, Dilatation mit Dissektionsmembran (Typ-A-Dissektion); Pfeil: proximal gelegenes Entry während eines Herzzyklus; LA = linker Vorhof

PLUS

5.3 Technik der TEE-Untersuchung

Der TEE-Transducer ist auf ein modifiziertes Gastroskop montiert. Der Schaftdurchmesser liegt bei 9–10 mm, der Durchmesser des Transducers variiert (mono-, bi- oder multiplan) von ca. 12–14 mm. In der Regel verfügen TEE-Sonden über keine Optik. Spezielle pädiatrische Sonden sind verfügbar (70 cm Länge, Diameter des Transducers 4–7 mm). Monoplane Sonden verfügen über eine Schallebene (horizontal); biplane Sonden können zwei senkrecht aufeinander stehende Schnittebenen darstellen (horizontal, vertikal). Der neueste technische Stand sind multiplane Sonden (phased array-Kristalle, Schnittebene stufenlos um 180° elektronisch schwenkbar) mit integriertem cw-, pw- und Farbdoppler. Ein integrierter Thermistor überwacht die Temperatur und schaltet automatisch bei > 42 °C ab, um thermische Läsionen zu vermeiden. Eine TEE-Untersuchung wird bei bewußtseinsklaren Patienten in Linksseitenlage durchgeführt; Patienten müssen > 4 h nüchtern sein, die Untersuchung erfolgt nach lokaler Rachenanästhesie (Lidocain-Spray; ggf. zusätzlich i. v. Sedierung mit Midazolam). Der TEE-Schaft wird mit wasserlöslichem Lidocain-Gel angefeuchtet. Bei beatmeten Patienten wird in Rückenlage untersucht. Als wichtigste Regel gilt, daß eine TEE-Sonde niemals mit Gewalt plaziert werden sollte; bei unvorhergesehenem Widerstand beim Vorschieben sollte die Untersuchung abgebrochen und zunächst eine Ösophagoskopie zum Ausschluß von Stenosen oder Divertikeln durchgeführt werden. Während einer TEE-Untersuchung wird kontinuierlich ein EKG (mindestens eine Ableitung) am Monitor überwacht. Bei Intensivpatienten ist eine zusätzliche Messung der peripheren O_2-Sättigung sowie des Blutdrucks empfehlenswert. Die meisten Zentren zeichnen die gesamte TEE-Untersuchung auf ein Videoband auf; eine TEE-Untersuchung dauert je nach Fragestellung durchschnittlich 3–20 min.

Streß-Echokardiographie

Eines der ersten Ereignisse in der ischämischen Kaskade am Herzen ist die diastolische und systolische Wandbewegungsstörung, erst später treten elektrokardiographische Veränderungen und klinische Symptome (Angina pectoris) auf. Aus theoretischer Sicht ist der echokardiographische Nachweis von regionalen Wandbewegungsstörungen (Verminderung der Kontraktion, reduzierte systolische Wanddickenzunahme) ein sehr sensitiver Hinweis für kritische Stenosierungen im Koronargefäß. Die in der Klinik am häufigsten verwendeten Techniken zur Erzeugung einer myokardialen Ischämie sind die Fahrradergometrie in halbliegender Position (Crouse et al., 1991) sowie eine pharmakologische Belastung mit Dipyridamol (Picano et al., 1993) oder Dobutamin (Pellika et al. 1995; s. Plus 5.4). Der Mechanismus zur Erzeugung einer myokardialen Ischämie ist unterschiedlich: Die Ergometrie sowie Dobutamin führen über eine Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauches zur Ischämie, Dipyridamol über eine inhomogene Blutflußverteilung (steal-Phänomen). Während der Streß-Echokardiographie werden ein 12-Kanal-EKG mitgeschrieben sowie der Blutdruck diskontinuierlich gemessen.
Die Sensitivität der Streß-Echokardiographie zum Nachweis

einer kritischen Koronarstenose ist gut belegt und liegt in den Händen erfahrener Untersucher durchaus in der Größenordnung der Thalliummyokardszintigraphie (Schartl et al., 1994). Der Nutzen oder die klinische Aussagekraft ist nur so gut, wie einzelne Abschnitte des linken Ventrikels echokardiographisch beurteilbar sind. Der linke Ventrikel wird in 16 Segmente aufgeteilt, jedes Segment sollte mindestens in einer Ebene darstellbar sein. Die einzelnen Segmente werden in Ruhe und während bzw. unmittelbar nach der Belastung hinsichtlich systolischer Kontraktion und Wanddikkenzunahme beurteilt. Die Beurteilung erfolgt computerunterstützt anhand EKG-getriggerter Herzzyklen.
Komplikationen im Rahmen einer Streß-Echokardiographie sind beschrieben worden. Dobutamin führt nicht selten zu Herzrhythmusstörungen (ca. 6%) sowie zu Symptomen wie Schwindel, Angstgefühl, Kopfschmerzen und Tremor, die in ca. 3% der Fälle zum Abbruch der Untersuchung zwingen. Dobutamin-Streß ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannten malignen Herzrhythmusstörungen. Bei ca. 20% der Patienten werden hypotensive Blutdruckreaktionen beobachtet. Die Wirkung von Dobutamin ist durch i. v.-Gabe eines kurzwirksamen Betablockers rasch zu beenden. Dipyridamol-Streß ist bei Patienten mit einer obstruktiven Lungenerkrankung kontraindiziert. Schwerwiegende Nebenwirkungen (Asystolie, ventrikuläre Tachykardie) treten in < 0,1% der Fälle auf, eine behandlunsgbedürftige Bradykardie und Hypotension in ca. 0,5%; häufig sind dagegen Begleiterscheinungen wie Kopfschmerzen, Gesichtsrötung oder Schwindelgefühl. Die Wirkung von Dipyridamol kann durch Aminophyllin aufgehoben werden.
Neben der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit ist der Nachweis von vitalem Myokard bei Patienten nach einem Herzinfarkt eine wichtige Indikation der Dobutamin-Echokardiographie (Cigarroa et al., 1993). Geeignet ist hierfür eine niedrigdosierte Dobutamininfusion. Noch vitales (hibernating) Myokard wird nach stattgefundenem Myokardinfarkt vermutet, wenn unter Ruhebedingungen eine regionale Hypokinesie oder Akinesie vorliegt, die unter Streß sich weitgehend normalisiert.

Neue Entwicklungen in der Echokardiographie siehe Plus 5.5.

PLUS

5.4 Pharmakologische Streß-Echokardiographie

Dobutamin-Protokoll zum Nachweis einer KHK
- 5, 10, 20, 30, 40 μg/kg/min, jeweils 3 Minuten für jede Dosis
- eventuell zusätzlich fraktioniert Atropin (0,5 mg Bolus) falls Herzfrequenz < 80% der Soll-Herzfrequenz

Dobutamin-Protokoll zum Nachweis von vitalem Myokard nach Infarkt
- 2,5; 5, 10 μg/kg/min, jeweils 3 Minuten für jede Dosis

Dipyridamol-Protokoll zum Nachweis einer KHK
- 0,56 mg/kg über 4 min, dann 4 min Pause
- anschließend 0,28 mg/kg über 2 Minuten
- eventuell zusätzlich fraktioniert Atropin (0,5 mg Bolus) falls Test noch negativ.

5.5 Neue Entwicklungen

Verschiedene Ansätze wurden entwickelt, um automatisch in Echtzeit die Grenzfläche zwischen Blut und Endokard zu erkennen und anzuzeigen. Die automatische Erkennung des Endokards ist hilfreich in der Beurteilung regionaler Wandbewegungsstörungen. Einer dieser Ansätze beruht auf einer Backscatter-Analyse aus Ultraschall-Rohsignalen (RF-Daten; Perez et al., 1992). Die Grenzlinie zwischen Blut und Endokard wird kontinuierlich in ein 2D-Bild projiziert (akustische Quantifizierung). Durch Festlegung einer „region of interest" können online im 2D-Bild Flächen bzw. Flächenänderungen vermessen werden. Eine Weiterentwicklung der akustischen Quantifizierung ist die Color-Kinesis (Mor-Avi et al., 1997). Bei dieser Technik wird die zeitliche Bewegung der Endokarderkennungslinie während eines gesamten Herzzyklus farbig unterlegt.
Eine Analyse des Dopplersignals, welches durch die myokardiale Wandbewegung erzeugt wird, wird als Gewebe-Doppler-Echokardiographie (TDE, oder TDI für „Doppler tissue imaging", TVI für „tissue velocity imaging") bezeichnet (Sutherland GR et al., 1994). Die Wandbewegungsgeschwindigkeit ist sehr niedrig (< 10 cm/s), die Amplitude des Doppler-Signals dagegen sehr hoch (etwa 40 dB). Im Gegensatz zum herkömmlichen Blutfluß-Doppler (hohe Geschwindigkeit, niedrige Amplitude) durchläuft das Doppler-Rohsignal keinen Highpass-Filter, sondern einen Amplitudenfilter. Die so gefilterten Rohsignale der Wandbewegung werden der Geschwindigkeitsmeßeinheit zur Weiterverarbeitung und zur Farbkodierung zugeführt. Die TDE-Technik wird heute vielfach zur Quantifizierung von Wandbewegungsstörungen herangezogen, ihr klinischer Nutzen ist zur Zeit Gegenstand der Forschung.
Eine Software-Weiterentwicklung ermöglicht online und kontinuierlich die räumliche und zeitliche Integration von Blutflußgeschwindigkeiten (automated cardiac output measurement, ACOM; Sun et al., 1997). Die Software integriert numerische Geschwindigkeiten in einem Farbdopplerbild (bzw. in einer festgelegten area of interest) während der Systole eines Herzzyklus. Dieses Programm ermöglicht eine rasche Quantifizierung des Schlagvolumens über den Herzklappen. Ist eine der Herzklappen insuffizient, kann durch Vergleich der Schlagvolumina (bzw. des Herzminutenvolumens) eine Regurgitationsfraktion angegeben werden.
Mit der Entwicklung lungengängiger Kontrastmittel erhielt die myokardiale Kontrast-Echokardiographie einen Aufschwung (Kaul et al., 1997). Nach intravenöser Applikation und Lungenpassage gelangen Mikrobläschen in das linke Herz, die Aorta und das Myokard. Im Myokard können die Mikrobläschen durch hohe Ultraschallenergie zur Resonanz (und zum Zerplatzen) gebracht werden. Dieser Prozeß erzeugt ein Ultraschallsignal, bestehend aus reflektierten Echos der Transducerfrequenz und harmonischen Resonanzfrequenzen (second harmonics). Spezielle Software ermöglicht das Senden der Anregungsfrequenz (z. B. 1,6 MHz für Bläschen der Größe um 3–4 μm) und das gleichzeitige Empfangen der second harmonic-Frequenz (hier 3,2 MHz). Da harmonische Frequenzen fast ausschließlich durch Mikrobläschen erzeugt werden und kaum durch das Gewebe, besteht in der Analyse harmonischer Frequenzen ein günstiges Signal/Rausch-Verhältnis. Diese Technik ist zur Zeit Gegenstand der klinischen Forschung.

5.1.4 Intravaskulärer Ultraschall

Dirk Hausmann und Werner G. Daniel

Auf einen Blick

englisch: intravascular ultrasound
Abkürzung: IVUS

Der intravaskuläre Ultraschall ist ein Verfahren, welches ein hochauflösendes Querschnittsbild von Gefäßlumen und -wand ermöglicht. Der wesentliche Vorteil gegenüber anderen bildgebenden Verfahren liegt in einer exakten, direkten Darstellung der atherosklerotischen Plaques. Die Angioskopie liefert zwar ein hervorragendes Bild der Plaqueoberfläche (Thromben, Dissektion, Plaqueruptur), bringt jedoch wenig Information über den inneren Plaqueaufbau und die Plaqueausdehnung. Die Kontrastangiographie ermöglicht eine exakte Darstellung der Lumensilhouette und damit der Plaqueoberfläche; sie stellt nur den Anteil der Plaque dar, der zur Impression des Lumens führt, und zeigt nicht das wahre Ausmaß der Atherosklerose innerhalb der Gefäßwand.

Prinzip

Elektrische und mechanische IVUS-Systeme sind in Katheter eingebaut, die den üblichen Koronarkathetern in Form und Eigenschaften ähneln. Die Ultraschallfrequenz liegt bei der Darstellung von Koronargefäßen zwischen 20 und 30 MHz. Der äußere Diameter der IVUS-Katheter beträgt ca. 1,0–1,2 mm (2,9–3,5 French).
Die Bildauflösung der IVUS-Systeme mit 20–30 MHz (axiale, laterale und longitudinale Auflösung) liegt zwischen 100 und 400 μm. Neben der konventionellen, zweidimensionalen IVUS-Darstellung besteht auch die Möglichkeit einer dreidimensionalen Gefäßrekonstruktion. Hierfür wird der Transducer im Gefäß mit einer definierten Geschwindigkeit von distal nach proximal zurückgezogen; dazu ist ein motorisierter Rückzugsapparat notwendig. Unter Kenntnis der Rückzugsgeschwindigkeit kann dann ein dreidimensionales Bild des Gefäßes entworfen werden.

Durchführung

Die praktische Durchführung der IVUS-Untersuchung ähnelt einer koronaren Intervention. Es wird ein 7- oder 8-French koronarer Führungskatheter im Koronarostium plaziert. Über den koronaren Führungsdraht wird dann der IVUS-Katheter in das Koronargefäßsystem eingeführt. Die Lage des Ultraschallkatheters im Gefäß wird durch angiographische Kontrollen bestimmt. Der IVUS-Katheter ist an ein Ultraschallgerät angeschlossen, welches einem Echokardiographiegerät ähnelt. Das Ultraschallbild wird auf einem Videoschirm dargestellt und mittels Videorecorder aufgezeichnet. Auf dem Videoschirm befinden sich Abstandsmarker, so daß eine Messung der Dimensionen möglich ist. Um die Position des Ultraschallkatheters bei der Untersuchung zu dokumentieren, wird neben dem Ultraschallbild auch ein angiographisches Bild mittels Videotechnik simultan gespeichert.
Theoretisch können Gefäße bis zu einer Lumenweite von ca. 1,5 mm mit den heute verfügbaren IVUS-Systemen sondiert werden. Somit sind nicht nur die proximalen und medialen, sondern auch die distalen Abschnitte der größeren epikardialen Gefäße mit dem IVUS erreichbar. Allerdings ist die Steuerbarkeit der IVUS-Katheter etwas schlechter als die von modernen Ballonkathetern. Insbesondere bei ausgeprägter Schlängelung der Gefäße, rechtwinkligem Gefäßabgang oder auch bei schwerer Kalzifizierung kann die Positionierung des IVUS-Katheters Schwierigkeiten bereiten. Höhergradige Stenosen in den proximalen und mittleren Abschnitten der Koronararterien können in den meisten Fällen mit dem IVUS-Katheter passiert werden; dies führt dann aber gelegentlich zu reversiblen Ischämien.
Die Durchführung der IVUS-Untersuchung in Koronargefäßen erfordert ca. 10–15 min Zeitaufwand. Da die IVUS-Katheter bisher nur zum einmaligen Gebrauch geeignet sind, ist die Untersuchung mit einem hohen finanziellen Aufwand verbunden. Diese Kosten und der noch fragliche klinische Nutzen des Verfahrens haben eine weitergehende Verbreitung in der Routinediagnostik bisher verhindert.

Aufbau des IVUS-Bildes

Im IVUS-Bild (s. Abb. 5.19) befindet sich der Ultraschall-Transducer in der Bildmitte und ist dort durch einen schwarzen Fleck markiert. Das umgebende Gefäßlumen vermittelt einen typischen, oszillierenden Eindruck, der durch Reflexion der Ultraschallwellen an den Erythrozyten bedingt ist. Bei abnehmender Blutflußgeschwindigkeit (z.B. durch Okklusion des Gefäßes) nimmt der Eigenkontrast des Blutes deutlich zu. Die Wand eines Koronargefäßes hat im IVUS-Bild eine charakteristische Erscheinungsform; hierin unterscheiden sich allerdings normale und atherosklerotische Gefäße.

Normale Koronararterien

Besteht die Intima der Koronararterien nur aus einer dünnen Zellage, so kann diese nicht mit dem herkömmlichen IVUS-Verfahren dargestellt werden. Auch die Media der Gefäßwand läßt sich auf Grund ihrer akustischen Eigenschaften nicht vom Lumen abgrenzen. Lediglich die Adventitia, d.h. die äußere Schicht der Gefäßwand, stellt sich im IVUS-Bild als echogene, mäßig schattengebende Struktur dar. Im Lauf des Lebens kommt es jedoch zu einer vermutlich physiologischen Zunahme der Intimadicke. Im mittleren Lebensalter erreicht die Intima eine Dicke von 200–250 μm, so daß sie nun als innere, echogene Schicht abgegrenzt werden kann. Die dahinterliegende Media ist dann als echoarme Schicht (wenig elastische Fasern) zu erkennen. Insgesamt stellt sich die normale Gefäßwand somit im mittleren Lebensalter als dreischichtige Struktur im IVUS-Bild dar.

Atherosklerotische Koronararterien

Die eigentliche atherosklerotische Plaque stellt sich als zunehmende Verdickung der Intima, d.h. der inneren Schicht im IVUS-Bild, dar (s. Abb. 5.19). In den frühen Stadien der Erkrankung ist die Media noch als echoarme Schicht erhalten,

so daß insgesamt weiterhin eine dreischichtige Wandstruktur zu erkennen ist. Bei fortgeschrittener Koronarsklerose nimmt die Dicke der Media jedoch ab, so daß oftmals keine eindeutige echoarme mittlere Schicht mehr abgegrenzt werden kann.
Neben der Differenzierung von Intima, Media und Adventitia bietet der IVUS vor allem den Vorteil, die Zusammensetzung der atherosklerotischen Plaques näher zu beurteilen. Unterschieden werden verkalkte, fibröse und lipidreiche Plaques. Verkalkte Plaques sind als stark reflektierende Strukturen erkennbar, die zu einem dorsalen Schallschatten führen; die darunterliegenden Wandschichten werden durch die hohe Reflektivität verdeckt. Fibröse Plaques zeigen ebenfalls ein helles Echo, führen jedoch nicht zu einer dorsalen Schallauslöschung. Bei lipidreichen Plaques sieht man im IVUS-Bild eine mäßig echogene Struktur ohne Schallauslöschung. Umschriebene Lipideinlagerungen in der atherosklerotischen Plaque sind in einigen Fällen als sehr echoarme Auffüllungszonen erkennbar und haben eine dem Gefäßlumen vergleichbare Echogenität (s. Abb. 5.20).
Eine sichere Unterscheidung zwischen lipidreicher Plaque und thrombotischem Material ist im konventionellen IVUS-Bild bisher nicht möglich. Merkmale von Thromben sind eine oszillierende Struktur, unregelmäßige Oberfläche oder vom Ultraschallkatheter selbst verursachte Impressionen auf der Oberfläche. Organisierter Thrombus kann kaum von Plaquematerial unterschieden werden.
Zwar erlaubt die IVUS-Untersuchung im Gegensatz zur Angiographie eine gewisse Beschreibung der atherosklerotischen Plaque, diese ist jedoch für eine detaillierte Plaquecharakterisierung noch nicht ausreichend. Aus diesem Grunde werden derzeit Versuche unternommen, mittels Hochfrequenzanalyse weitere Einblicke in Aufbau und Struktur atherosklerotischer Plaques zu gewinnen.

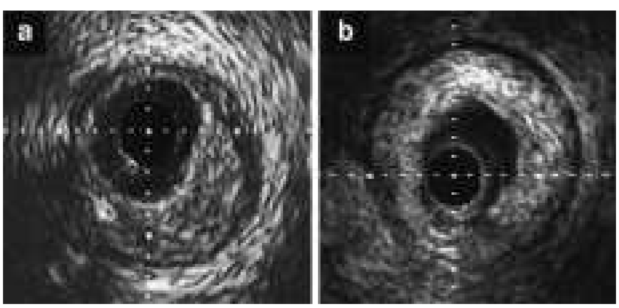


Abb. 5.19 Intravaskuläre Ultraschallbilder von Koronarplaques
a) Exzentrische nichtverkalkte Plaque mit einem Restlumen von ca. 3 mm (Punktabstand 0,5 mm)
b) Konzentrische nichtverkalkte Plaque
In beiden Bildern ist die Dreischichtung der Gefäßwand gut zu erkennen

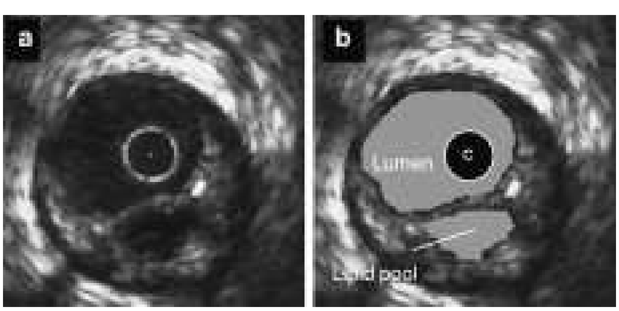


Abb. 5.20 IVUS – Exzentrisch gelegene koronare Plaque (ca. 50 %), Gefäßlumen ca. 3 mm. In der Plaque ist eine echoarme Raumforderung zu erkennen, die einem Lipidpool mit einer dünnen fibrösen Kappe entspricht

Indikationen

Native Diagnostik und Vergleich zur Angiographie

Vor Einführung des IVUS war die Angiographie der Goldstandard für die intravitale Darstellung der Koronararterien. Eine wesentliche Limitation der angiographischen Darstellung von Koronarien liegt darin, daß die atherosklerotische Plaque in den frühen und mittleren Stadien vor allem ein nach auswärts gerichtetes Wachstum zeigt. Plaques bis zu einer Querschnittsfläche von 40 % können somit vollständig außerhalb des angiographisch normalen Gefäßlumens liegen. Eine zweite Limitation der Angiographie besteht darin, daß eine Lumenstenose nur durch den Vergleich zu einem angrenzenden, als normal anzusehenden Referenzsegment beschrieben werden kann. Bei der Koronarsklerose kommt es jedoch häufig zu diffusen, über die gesamte Gefäßlänge ausgebreiteten Veränderungen. Dies kann dazu führen, daß das Gefäß insgesamt schmalkalibrig erscheint. Das Ausmaß von zusätzlichen umschriebenen Stenosen kann in diesem Fall mit der Angiographie allein nicht ausreichend beschrieben werden. Der IVUS bietet gegenüber der Angiographie den Vorteil, das tatsächliche Ausmaß der atherosklerotischen Wandveränderungen darzustellen.
In der klinischen Praxis kann eine IVUS-Untersuchung aus diagnostischen Gründen in folgenden Fällen indiziert sein

- angiographisch nicht ausreichend frei projizierbare Stenose und Stenosen in einem Gefäßabgang
- angiographisch unklare intraluminale Strukturen (Dissektion, Thrombus, Flußphänomen usw.)
- Frage nach Vorliegen der prognostisch relevanten Transplantat-Vaskulopathie nach Herztransplantation (die auf Grund ihres diffusen Charakters der Angiographie oft entgeht)

Selten stellt sich in der klinischen Praxis die Frage, ob eine Stenose funktionelle Relevanz für den koronaren Blutfluß besitzt. Mittels IVUS kann zwar der Grad der Lumeneinengung in der Stenose präzise festgestellt werden, jedoch wird hierdurch, wie auch bei der Angiographie, nur die Morphologie der Stenose beurteilt. Zur Abschätzung der hämodynamischen Relevanz erscheinen andere Verfahren (intrakoro-

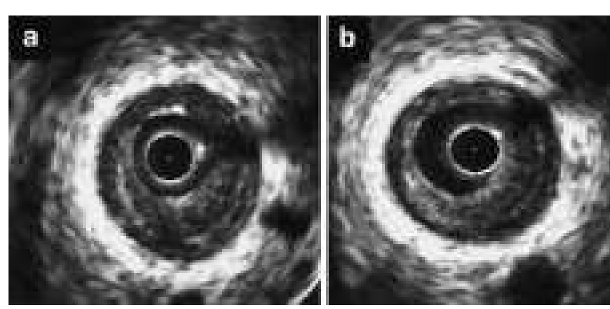


Abb. 5.21 Intravaskuläre Ultraschallbilder vor und nach Ballondilatation
a) Vor der Ballondilatation ist eine nichtverkalkte Plaque zu erkennen, das Restlumen beträgt ca. 1,7 mm
b) Nach erfolgreicher Ballondilatation Erweiterung des Gefäßlumens auf ca. 2,3 mm

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

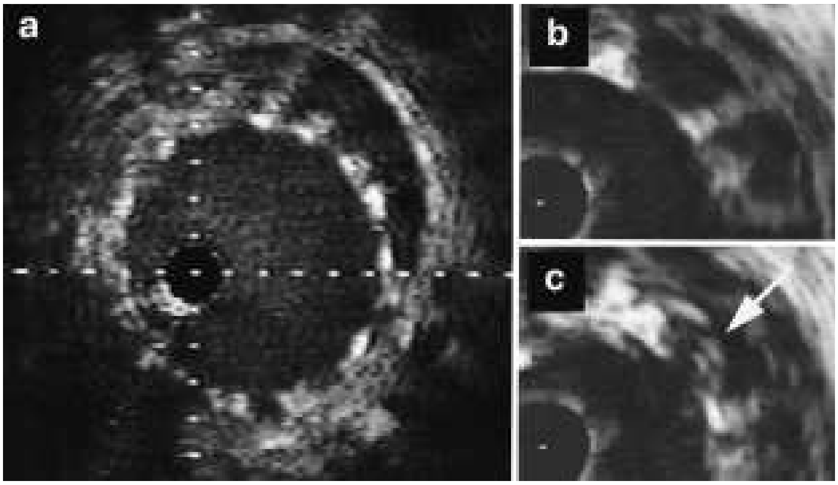


Abb. 5.22 Intravaskuläre Ultraschallbilder nach Stentimplantation
a) Im rechten oberen Quadranten liegen die Stentfilamente eines Palmaz-Schatz-Stents der Gefäßwand nicht komplett an (inkomplette Apposition)
b) Ultraschallbild eines anderen Patienten, bei dem sich ebenfalls eine inkomplette Apposition der Stentfilamente zeigt
c) Durch intrakoronare Kontrastmittelgabe während der Ultraschalluntersuchung kann der Raum zwischen Stentfilamenten und Gefäßwand eindeutig markiert werden (gleicher Patient wie in b)

nare Doppler-Untersuchung oder Druckmessung) den rein bildgebenden Verfahren überlegen zu sein.
Mittels Angiographie kann schlecht vorhergesagt werden, welche Koronarstenose zu einem akuten koronaren Syndrom führt, d.h. in welcher Plaque eine Ruptur mit konsekutiver Einblutung und intraluminaler Thrombusbildung auftreten kann. Entgegen der allgemeinen Auffassung treten akute koronare Syndrome nicht nur bei hochgradigen Stenosen auf, sondern sind vielmehr bei leicht- und mittelgradigen Stenosen sehr viel häufiger. Mittels IVUS-Untersuchung ist es zwar möglich, weitergehende Informationen über den inneren Aufbau der atherosklerotischen Plaque zu gewinnen; ob eine Abschätzung der Plaquestabilität möglich sein wird, ist derzeit noch Gegenstand laufender Untersuchungen.

IVUS nach Ballondilatation

Ca. 60–80% der Patienten zeigen nach Ballondilatation eine Dissektion der Plaque im IVUS-Bild. Der IVUS hat eine höhere Sensitivität für den Nachweis von Dissektionen als die Angiographie, ferner läßt sich die Ausdehnung der Dissektion besser beurteilen. Das Auftreten von Dissektionen wird zum einen durch die Anwesenheit von Verkalkungen in der Plaque bestimmt, andererseits finden sich Dissektionen vermehrt am Übergang zwischen normalem und erkranktem Wandsegment. Dies ist vermutlich durch die unterschiedliche Dehnbarkeit der Gewebe bedingt.
Der Mechanismus des Lumengewinns bei der PTCA beruht neben der Erzeugung von Dissektionen auf einer Kompression der Plaque sowie einer Dehnung des Gesamtgefäßes (s. Abb. 5.21). Der relative Anteil dieser verschiedenen Mechanismen hängt von der Morphologie der Plaque ab (exzentrisch oder konzentrisch, verkalkt oder nichtverkalkt). Bisher konnte nicht gezeigt werden, daß durch eine IVUS-gesteuerte Ballondilatation die Inzidenz einer Restenose (ca. 30–40%) reduziert werden kann.

IVUS nach Atherektomie

Bei der direktionalen Atherektomie wird Plaquematerial durch einen gezielten Schnitt entfernt. IVUS-Untersuchungen haben gezeigt, daß der Lumengewinn nach Atherektomie jedoch nur z.T. durch eine wirkliche Plaqueabtragung bedingt ist; vielmehr spielt auch eine zusätzliche Dehnung des Gefäßes eine wichtige Rolle. Ein wesentlicher Prediktor für den Erfolg der direktionalen Atherektomie ist der Grad der Verkalkung der Plaque. Bei oberflächlicher Verkalkung kann zumeist nur wenig Plaquematerial abgetragen werden, bei nichtverkalkter Plaque oder tiefliegender Verkalkung (lumenfern) ist das Ausmaß der Plaqueabtragung größer. Mittels Angiographie können Plaqueverkalkungen oft nicht exakt erfaßt werden, zudem ist die Lage der Verkalkung innerhalb der Plaque (oberflächlich versus tiefgelegen) angiographisch nicht beurteilbar. Die IVUS-Untersuchung eignet sich daher, den Erfolg einer Atherektomie vorherzusagen.
Trotz gutem angiographischem Ergebnis findet sich nach Atherektomie oft ein erheblicher Restplaque im Gefäß, der nur mit IVUS erkannt werden kann. Laufende Untersuchungen prüfen, ob durch eine aggressivere Plaqueentfernung ein besseres Resultat der Atherektomie erzeugt und die Restenoserate gesenkt werden kann. In jüngster Zeit ist ein kombinierter IVUS-/Atherektomie-Katheter entwickelt worden, bei dem ohne Wechseln des Katheters beide Verfahren während des Eingriffes angewendet werden können.
Bei einem anderen Atherektomie-Verfahren, der sog. Rotablation, spielt der IVUS nur eine untergeordnete Rolle. Nach Abtragung von hartem Plaquematerial durch einen rotierenden Bohrkopf zeigt sich im IVUS zumeist ein gerader Bohrkanal ohne wesentliche Dissektion der Plaque.

IVUS nach Stentimplantation

Die metallischen Stentfilamente bieten eine optimale Reflexionszone für die Ultraschallwellen. Daher eignet sich die IVUS-Untersuchung vorzüglich für die Darstellung von koronaren Stents (s. Abb. 5.22). Demgegenüber hat die Angiographie bei der Beurteilung von Stents erhebliche Limitationen und kann nicht alle Informationen liefern, die für eine umfassende Bewertung des Implantationsergebnisses notwendig wären. Die direkte Darstellung der dünnen Stentfilamente mittels Durchleuchtung ist, insbesondere bei wenig röntgendichten Stents, schwierig oder sogar unmöglich. Auch die Kontrastmittelfüllung des Lumens im Stent ist nicht zuverlässig, und die Lumengröße im Stent wird angiographisch regelmäßig überschätzt. Schließlich kann die Angiographie nur wenig Informationen über die Plaquemorphologie liefern, was für die optimale Expansion des Stents von Bedeutung ist.
Ein optimales Ergebnis nach Stentimplantation (nach IVUS-Kriterien) bedeutet
- komplettes Anliegen der Stentfilamente an der Gefäßwand; bei unvollständigem Anliegen kann das Risiko einer subakuten Stentthrombose erhöht sein
- eine optimale Expansion des Stents ist erreicht, wenn der

Stent auf ca. 90% des Gefäßlumens aufgeweitet ist (verglichen zum angrenzenden Referenzsegment)
- eine symmetrische Entfaltung des Stents wird angestrebt, weil auch dies Einfluß auf das hämodynamische Resultat hat

Sind alle Kriterien einer optimalen Stentimplantation erfüllt, so kann mit einem guten Akutergebnis, einem geringen Risiko einer subakuten Stentthrombose sowie mit einer niedrigen Restenoserate gerechnet werden.

Neben der Beurteilung von Stentexpansion und Apposition ist auch die zugrundeliegende Plaquemorphologie für das Ergebnis des Eingriffes von Bedeutung. Bei verkalkten Plaques ist es schwieriger, eine optimale Expansion des Stents zu erreichen; häufig verbleibt eine Reststenose auch bei Verwendung von sehr hohen Inflationsdrücken.

Da in kleineren Gefäßen (< 3,0 mm Durchmesser) das Risiko der subakuten Stentthrombose erhöht ist, hat die Kontrolle des Implantationsergebnisses mittels IVUS bei dieser Gefäßgröße eine wichtigere Rolle als bei großen Gefäßen. Grundsätzlich ist davon auszugehen, daß bei größeren Gefäßen das Risiko der subakuten Stentthrombose wie auch der Restenosierung geringer ist.

Für die Entwicklung neuer Implantationsregime, moderner Stentdesigns und die Erprobung neuer medikamentöser Regime hat der IVUS eine entscheidende Bedeutung erlangt. In der praktischen Routine erfolgt die Implantation von koronaren Stents allerdings nur in seltenen Fällen unter IVUS-Kontrolle. Laufende Studien überprüfen gegenwärtig, ob durch eine IVUS-gesteuerte Stentimplantation ein klinischer Gewinn gegenüber dem konventionellen Vorgehen zu erreichen ist. Bis die Ergebnisse dieser Untersuchungen vorliegen, muß davon ausgegangen werden, daß ein routinemäßiger Einsatz von IVUS bei der Stentimplantation weder notwendig noch gerechtfertigt ist.

5.1.5 Röntgenthorax, Computertomographie, Magnetresonanztomographie

Udo Sechtem und Thomas Krahe

Röntgenuntersuchung des Thorax

Prinzip

Die konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax basiert auf der Schwächung der Röntgenstrahlen im durchstrahlten Körper und der Registrierung des sich daraus ergebenden Strahlenbilds. Thoraxübersichtsaufnahmen sollten nach Möglichkeit im Stehen bei inspiratorischem Atemstillstand mit Hartstrahltechnik (120–150 kV) im dorso-ventralen (d.-v., p.-a. = posterior-anterior) und seitlichen Strahlengang (linke Brustseite am Aufnahmesystem) angefertigt werden. Eine Vergrößerung von linkem Ventrikel und linkem Vorhof läßt sich in der seitlichen Aufnahme besser nach Markierung des Ösophagus durch bariumhaltiges Kontrastmittel (Breischluck) nachweisen.

Um eine Vergleichbarkeit mehrerer Thoraxaufnahmen miteinander zu gewährleisten, werden die Standardthoraxaufnahmen mit einem Fokus-Film-Abstand von 2 m am Rasterwandstativ unter Verwendung von Verstärkungsfolien aufgenommen.

Thoraxübersichtsaufnahmen im Sitzen oder Liegen bei schwerkranken Patienten dienen auf Grund der schlechten Abbildungsbedingungen nur der orientierenden Beurteilung der Thoraxorgane.

Indikation

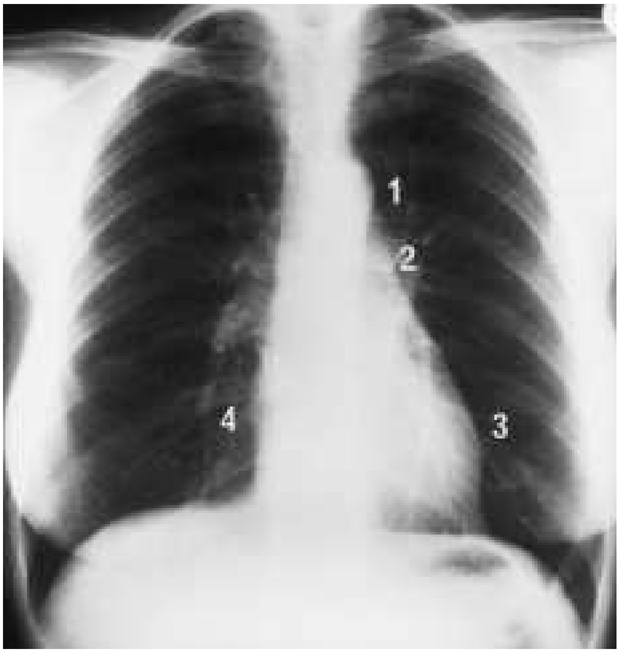
Obwohl neue Schnittbildverfahren besser als die konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax eine Vergrößerung einzelner Herzhöhlen feststellen und quantifizieren können, bleibt doch die Röntgenuntersuchung ein besonders preiswertes Verfahren, das wesentliche, ja zum Teil einzigartige diagnostische Beiträge bei Patienten mit vermuteten Herzerkrankungen leisten kann.

Wenn lediglich die transthorakale Echokardiographie als Screening-Technik eingesetzt würde, könnten pathologische Befunde im Bereich der großen Gefäße (Aneurysmata, Aortenisthmusstenose, Aortendissektion) sowie Anomalien des Perikards (teilweises oder völliges Fehlen des linken Hemiperikards, Perikardzysten, parakardiale Raumforderung) eventuell übersehen werden. Die Röntgenuntersuchung ermöglicht weiterhin eine Darstellung der Lungengefäßstrukturen, die die pathophysiologischen Folgen einer Herzerkrankung widerspiegeln. In Verbindung mit einer Durchleuchtungsuntersuchung sind Verkalkungen von Herzklappen, Koronararterien, linksventrikulären Aneurysmata sowie anderer Strukturen einschließlich des Perikards besonders gut sichtbar. Das Röntgenbild gibt weiterhin Hinweise auf arteriovenöse Fisteln im Bereich der Lungenstrombahn und abgelaufene Lungenembolien. Schließlich ergeben sich aus dem Röntgenbild wesentliche ätiologische Informationen (Lungenparenchymerkrankung, Hiatushernie, Pleuraergüsse, Herniation von Bestandteilen des Abdomens in den Thoraxraum, Pneumomediastinum, Pneumothorax). Auch muskuloskelettale Veränderungen (Halsrippe, Rippenfrakturen, Pectus excavatum, verminderter anteriorer-posteriorer Thoraxdurchmesser), die diagnostisch wichtig sein können, lassen sich aus dem Röntgenbild erkennen.

Bewertung

Die Auswertung des Röntgenthoraxbildes bei Patienten mit vermuteter Herzerkrankung erfolgt systematisch in fünf Abschnitten. Dabei werden bewertet
- thorakale muskuloskelettale Strukturen (Sternumdeformitäten, Verminderung des anteroposterioren Durchmessers auf weniger als 8 cm als Ursache für Herzgeräusch oder kardiale Kompressionssymptome)
- Lungengefäßzeichnung (vermehrte Lungendurchblutung, Zeichen der pulmonalvenösen Druckerhöhung) (s. Tab. 5.7)
- Größe des Herzschattens (Verhältnis von Herz- und Thoraxdurchmesser, normal < 0,5)
- Vergrößerung einzelner Herzhöhlen (s. Abb. 5.23 und Tab. 5.8)
- große Arterien (Konturveränderungen bei angeborenen Herzfehlern, Aneurysmata, Aortendissektion)

a



b

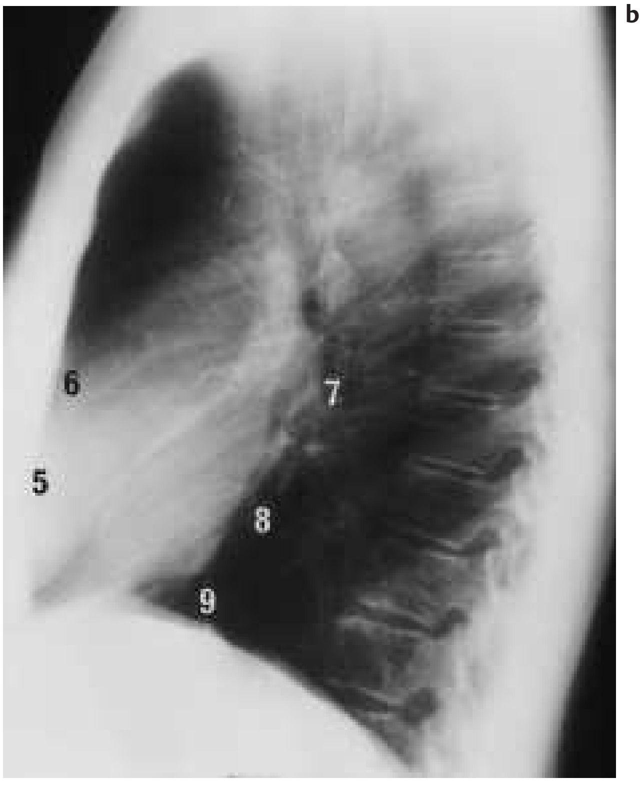


Abb. 5.23 Normaler Röntgen-Thorax
a) postero-anteriorer Strahlengang; die Herzsilhouette wird begrenzt durch 1 = Aortenbogen, 2 = Stamm der Pulmonalarterie, 3 = li. Ventrikel, 4 = re. Vorhof
b) rechts-links seitlicher Strahlengang; Begrenzung der Herzsilhouette durch 5 = re. Ventrikel, 6 = rechtsventrikulären Ausflußtrakt, 7 = li. Vorhof, 8 = li. Ventrikel, 9 = Vena cava inferior

Die Indikationen für die Durchführung einer Röntgen-Thorax-Aufnahme, die stets in zwei Ebenen erfolgen sollte, sind in Tabelle 5.9 gegeben.

Komplikationen

Die Strahlenbelastung durch eine Röntgenthoraxuntersuchung beträgt 0,055 mSv (effektive Dosis). Zum Vergleich: Die mittlere jährliche Strahlenbelastung durch natürliche Hintergrundstrahlung beträgt 2,2 mSv, also etwa die 40fache Dosis.

Tab. 5.7 **Zeichen der pulmonalvenösen Druckerhöhung**

- gleicher oder größerer Durchmesser der Oberlappen-, bezogen auf die Unterlappengefäße
- verminderte Sichtbarkeit der rechten Unterlappenarterie
- sichtbare interstitielle Verdichtungen
  Kerley-A-Linien (längere, von den Hili ausgehende kurvige Linien)
  Kerley-B-Linien (Verdickungen der interlobulären Septen durch vermehrte interstitielle Flüssigkeit, sichtbar als dünne, gerade 1–2 cm lange Linien in der Lungenperipherie, am besten sichtbar in den kostophrenischen Winkeln)
- Füllung der Alveolen mit Flüssigkeit

Tab. 5.8 **Röntgenübersicht Thorax – Zeichen der Vergrößerung einzelner Herzhöhlen**

linksatriale Vergrößerung
- rechtsgelegene retrokardiale Doppelkontur
- Vergrößerung des linken Vorhofohrs
- Spreizung der Karina und/oder Anhebung des linken Hauptbronchus auf der p.a.-Aufnahme

Vergrößerung des rechten Vorhofs
- Ausbuchtung der Kontur des rechten Herzens auf der p.a.-Aufnahme
- Elongation der rechten Herzkontur in der p.a.-Aufnahme

linksventrikuläre Vergrößerung
- linksseitige und nach unten gerichtete Verschiebung des Apex in p.a.
- posteriore Verschiebung der hinteren Herzkontur in der Seitenaufnahme

rechtsventrikuläre Vergrößerung
- Verschiebung der linken Herzkontur nach lateral oder lateral und superior (p.a.)
- Füllung von mehr als einem Drittel des Retrosternalraums (laterale Aufnahme)

Tab. 5.9 **Röntgenthorax-Übersichtsaufnahme – Indikationen**

- unverzichtbar bei der Erstuntersuchung von Patienten mit kardiopulmonalen Symptomen
- unverzichtbar bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit kardialen Problemen
- gegebenenfalls als Verlaufskontrolle bei Änderung der Symptomatik

Computertomographie

Prinzip

Die konventionelle Computertomographie (CT) ist zur Untersuchung des Herzens und der großen Gefäße nur bedingt geeignet. Dies liegt in erster Linie an den langen Expositionszeiten, die zu einer unscharfen Abbildung bewegter anatomischer Strukturen führen. Qualitativ gute Bilder lassen sich jetzt mittels Spiral-CT und Elektronenstrahl-Tomographie herstellen. Im Gegensatz zur konventionellen CT rotieren Röhre und Detektoren beim Spiral-CT kontinuierlich, während der Patient langsam durch die Bildebene geschoben wird. Die Röhre beschreibt also während der Untersuchung eine spiralige Bahn um den Patienten, woraus sich der Name Spiral-CT herleitet. Die Rekonstruktion transversaler Tomogramme erfordert eine Interpolation von Daten zwischen benachbarten Windungen der Spirale. Der Datensatz gestattet aber ebenso eine Rekonstruktion in anderen Ebenen oder mit dreidimensionalen Verfahren. Der gesamte Bilddatensatz (Untersuchung des Herzens allein oder des gesamten Thorax) kann innerhalb von 10–50 s akquiriert werden, so daß meist eine komplette Untersuchung in einem Atemstillstand möglich ist. Eine scharfe Abbildung der Binnenstrukturen des Herzens ist auf Grund der Expositionszeit von ca. einer Sekunde pro Umlauf nicht möglich, obwohl die Qualität der Myokardabbildung oft überraschend gut ist.
Mit der Elektronenstrahl-Tomographie beträgt die Expositionszeit nur 50 ms. Die schnelle Bildgebung wird durch die Verwendung eines fokussierten Elektronenstrahls möglich, der mit Lichtgeschwindigkeit über vier Targetringe bewegt wird. Jeder dieser Ringe erzeugt einen fächerförmigen Photonenstrahl, der den Patienten von unterhalb durchstrahlt, um oberhalb des Patienten von Photonendetektoren aufgefangen zu werden, die in einem Halbkreis angeordnet sind.
Der Scanner kann in 3 Modi betrieben werden

- als Cine-Modus werden EKG-getriggert hintereinander 17–24 Bilder/s von einer Schicht mit einer zeitlichen Auflösung von 33–50 ms akquiriert. So lassen sich globale und regionale links- und rechtsventrikuläre Funktionen untersuchen
- die Trigger-Funktion ermöglicht die Akquisition 20 aufeinanderfolgender Scans einer Schicht, wobei jeder Scan in einem unterschiedlichen Herzzyklus erhalten wird. Damit ist eine Flußanalyse, zum Beispiel beim Transit eines Kontrastmittelbolus durch Bypässe, möglich, für die Zeit-Kontrastmitteldichte-Kurven in speziell interessierenden Regionen angefertigt werden
- schließlich können mit der Volumenfunktion 8 Bilder benachbarter Schichten fast gleichzeitig angefertigt werden, die dann eine sehr gute Abschätzung von Volumina und myokardialer Muskelmasse beider Ventrikel gestatten

Indikationen

Siehe Tabelle 5.10.

Tab. 5.10 CT-Untersuchung des kardiovaskulären Systems – Indikationen

- aortale Erkrankungen (Aneurysmen, Dissektion)
- Perikarderkrankungen
- kardiale und parakardiale Tumoren, Thromben
- zentrale Lungenembolien

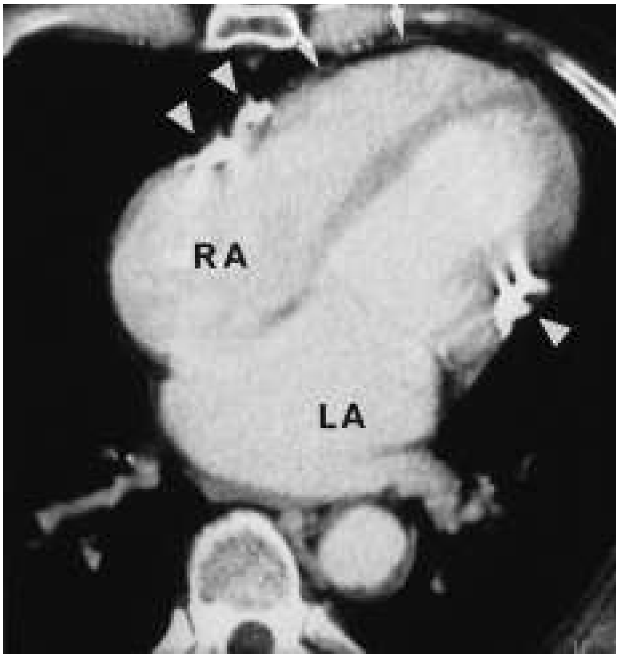


Abb. 5.24 Spiral-CT bei Pericarditis constrictiva; man sieht eine Verdickung und Verkalkung des Perikards der rechten AV-Grube und linkslateral (Pfeilspitzen); das Perikard über dem rechten Ventrikel ist zwar unregelmäßig begrenzt (dünne Pfeile), aber normal; die Vorhöfe sind vergrößert (LA = li. Vorhof, RA = re. Vorhof)

Spiral-CT

Siehe Abbildung 5.24.

Stärken

- kurze Untersuchungszeit
- weitgehendes Fehlen von Atemartefakten
- Unabhängigkeit der Bildakquisition vom Herzrhythmus

Nachteile

- Verwischungseffekte von Herzstrukturen
- keine Funktionsdiagnostik
- Applikation von Röntgenkontrastmitteln
- Strahlenbelastung

Elektronenstrahl-Tomographie (EST)

Dieser Scannertyp ist in Deutschland nur ganz vereinzelt verfügbar, was die Indikation für diese Untersuchung erheblich einschränkt.
Eine vermehrte Kalzifizierung der Koronararterien, die mittels EST quantifiziert werden kann, geht nach bisherigen Studien mit einer erhöhten Inzidenz von Koronarereignissen einher. Das absolute Risiko, auch bei hohem Kalzifizierungsgrad, ist jedoch gering; zum anderen ist unklar, ob durch therapeutische Maßnahmen (z. B. konsequente Lipidsenkung) die Inzidenz von Koronarereignissen wirklich gesenkt werden kann. Es bleibt daher zunächst offen, ob die hohen Kosten einer solchen Screening-Untersuchung zu rechtfertigen sind.

Die Durchgängigkeit von Bypässen läßt sich mittels EST mit hoher Sensitivität und Spezifität verifizieren. Darüber hinaus ist es möglich, semiquantitativ den Fluß in den Bypässen zu bestimmen. Der klinische Stellenwert dieser Methode bei Patienten mit erneuter Angina pectoris nach Bypass-Operation im Vergleich zur Perfusionsszintigraphie, Streßechokardiographie oder der angiographischen Darstellung der Koronararterien ist noch unklar. Selbstverständlich gelten die für das Spiral-CT genannten Indikationen auch für die Elektronenstrahl-Tomographie.

Bewertung

Die Computertomographie hat den Vorzug der übersichtlichen Dokumentation, so daß die Befunde für den Kliniker oft leichter nachvollziehbar sind als die auf Video dokumentierten echokardiographischen Befunde. Auch die dreidimensionale Orientierung fällt leichter. Die Form der Dokumentation ist außerdem vorteilhaft für den seriellen Vergleich von Kontrolluntersuchungen, wie sie zum Beispiel bei konservativ behandelten Aortendissektionen in regelmäßigen Abständen notwendig sind.

Komplikationen

Die effektive Strahlendosis für eine konventionelle CT-Untersuchung des Thorax beträgt 8,3 mSv. Die Spiral-CT bedingt eine ähnliche Dosis, während die Dosis der Elektronenstrahl-Tomographie bei 2,5 mSv liegt.

Magnetresonanztomographie

Prinzip

Die Magnetresonanztomographie (MRT) zeichnet sich aus durch einen hohen natürlichen Kontrast zwischen dem fließenden Blut und den kardiovaskulären anatomischen Strukturen und außerdem durch eine hohe Bandbreite von Kontrasten zwischen Weichteilstrukturen, so daß die Unterscheidung zwischen Geweben verschiedener Zusammensetzung prinzipiell möglich ist. Physikalische Basis für die MR-Bildgebung ist die Interaktion von Protonen mit einem starken Magnetfeld und in unterschiedlichen Abfolgen eingestrahlten Hochfrequenzpulsen. Die Lokalisierung innerhalb einer Bildebene wird durch das Ein- und Ausschalten von Magnetfeld-Gradienten erreicht. Diese Gradienten führen dazu, daß der Kern des Wasserstoffatoms, das Proton, an unterschiedlichen Stellen eine unterschiedliche Resonanzfrequenz hat, die für diese bestimmte Position spezifisch ist und sich, wenn auch nur leicht, von der Resonanzfrequenz anderer Positionen in der Bildebene unterscheidet. Die Signalintensität innerhalb des Bildes ist in erster Linie von der Konzentration der Wasserstoffatome abhängig. Das Bildsignal, das nach der Anregung der Protonen empfangen wird, enthält multiple Frequenzen von allen Wasserstoffatomen in der angeregten Schicht. Erst nach Umformung des Signals mittels Fourier-Transformation lassen sich die Frequenzkomponenten trennen und ein Bild rekonstruieren. Neben der Konzentration der Wasserstoffprotonen an einer bestimmten Stelle spielt für die Signalintensität im Bild auch das sog. Relaxationsverhalten der Protonen eine Rolle. Dieses wird bestimmt durch den Energieaustausch mit der Umgebung (T1-Relaxation oder Spin-Gitter-Relaxation) oder zwischen den Wasserstoffatomen selbst (T2-Relaxation, Spin-Spin-Relaxation). Diese Relaxationszeiten sind von Gewebe zu Gewebe unterschiedlich. Zahlreiche Pulssequenzen stehen heute zur Verfügung, um mittels MRT die kardiovaskuläre Anatomie abzubilden, die Funktion von Herzmuskel und Herzklappen darzustellen sowie den Blutfluß im kardiovaskulären System zu quantifizieren. Für die Darstellung anatomischer Besonderheiten wird in erster Linie die EKG-getriggerte Spin-Echo-Technik eingesetzt. Interessiert in erster Linie die Darstellung der kontraktilen Funktion, wird eine Gradienten-Echo-Sequenz verwendet, mit der eine Schicht im Herzen mit einer zeitlichen Auflösung von 15–40 Bildern/s dargestellt werden kann. Für Flußmessungen werden ebenfalls Gradientenechosequenzen verwendet, wobei eine flußsensitive und eine flußkompensierte Sequenz so voneinander subtrahiert werden, daß lediglich die Flußinformation in ortskodierter Form übrig bleibt. Üblicherweise werden MR-Bilder über mehrere Herzzyklen akquiriert, es handelt sich also nicht um ein Echtzeitverfahren. Die Bildinformation aus verschiedenen Herzzyklen kann nur dann zusammengesetzt werden, wenn sich das Herz jeweils im gleichen Kontraktionszustand befindet, so daß eine EKG-Triggerung notwendig ist. Meist werden die Bilder über 128 oder 256 Herzschläge akquiriert, obwohl man seit kurzem auch Bilder in nur 16 Herzschlägen erhalten kann. Prinzipiell können MR-Bilder mit Hilfe der Echo-Planar-Pulssequenz auch in nur 50 ms erstellt werden. Diese Bilder haben jedoch eine reduzierte Ortsauflösung, so daß sie in erster Linie für funktionelle Untersuchungen in Frage kommen.

Indikation

Die MRT ist die Alternative zur transösophagealen Echokardiographie, wenn die stets an erster Stelle stehende transthorakale echokardiographische Untersuchung die klinische Fragestellung nicht ausreichend genau beantworten kann (ca. 10–20% der Patienten). Im Vergleich zur transösophagealen Echokardiographie hat die MRT den Vorzug des größeren Bildausschnitts; sie erlaubt eine gute zeitliche Auflösung abnormalen Blutflusses (etwa bei Klappeninsuffizienz), die ungehinderte Darstellbarkeit aller intrathorakalen Strukturen (auch der distalen Aorta ascendens) und die Messung von Blutflußgeschwindigkeiten über den gesam-

Tab. 5.11 **MR-Untersuchung des kardiovaskulären Systems – Indikationen**

- Erkrankungen der Aorta (Aneurysmen, Dissektion)
- angeborene Herzfehler komplexer Art, vor allem bei Einbeziehung der großen Gefäße
- Perikarderkrankungen
- kardiale und parakardiale Tumoren, Thromben
- Funktionsuntersuchungen am Ventrikel
- Koronaranomalien

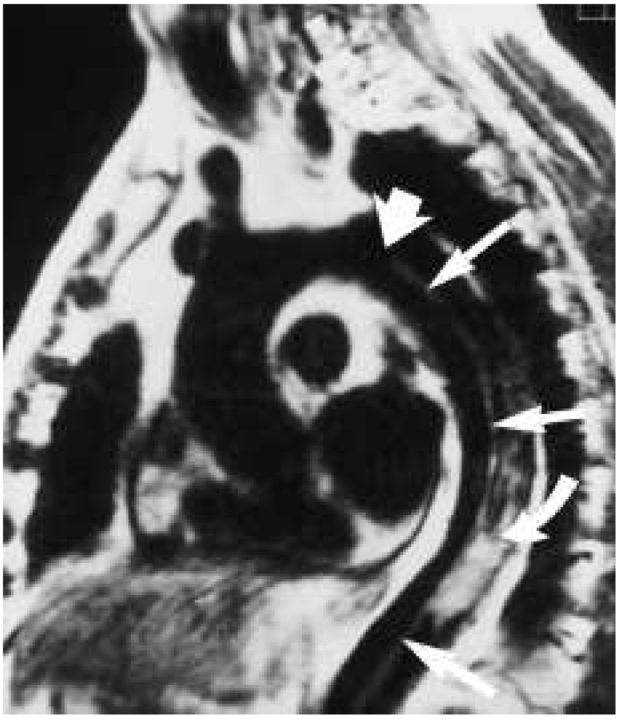


Abb. 5.25 Aortendissektion (Typ B) in schräg sagittaler Spin-Echo MRT; die Dissektionsmembran ist deutlich erkennbar (Pfeile), sie beginnt distal des Aortenbogens (Entry markiert durch kurzen Pfeil) und läßt sich bis abdominell verfolgen; im falschen Lumen findet sich wegen des verlangsamten Flusses eine Signalanhebung (gebogener Pfeil)

ten Gefäßquerschnitt (s. Abb. 5.25). Die Indikationen zum Einsatz der MRT sind in Tabelle 5.11 aufgeführt.

Bewertung

Ähnlich wie die Echokardiographie ermöglicht die MRT die Diagnose anatomischer, funktioneller und hämodynamischer Auffälligkeiten des kardiovaskulären Systems. In manchen Fällen ist die Bildqualität der Echokardiographie überlegen, obwohl diese Überlegenheit nicht zu einer präziseren Diagnose führen muß. Die MR-Untersuchung ist kostspieliger, und Erfahrungen mit kardiovaskulären Untersuchungen sind nicht an allen MR-Zentren vorhanden. Z.z. wird die MRT daher überwiegend eingesetzt, wenn die transthorakale echokardiographische Untersuchung Fragen offen läßt. Als primäres Verfahren ist sie bei der Nachuntersuchung von Patienten mit aortalen Erkrankungen und angeborenen Herzfehlern wertvoll. Die Differentialindikation zur Computertomographie hängt ab von der Fragestellung (keine funktionellen Informationen durch die Computertomographie), der Verfügbarkeit des Verfahrens, der Verträglichkeit von Röntgenkontrastmitteln sowie Erwägungen zur Strahlenbelastung.

Komplikationen

Kontraindikationen für die MRT sind implantierte Schrittmacher sowie Defibrillatoren und chirurgische Clips im Gehirn. Keine Komplikationen sind zu befürchten bei Patienten mit künstlichen Herzklappen. Durch ferromagnetische Fremdkörper wie Granatsplitter sind zwar keine Komplikationen, aber eine erhebliche Bildverzerrung zu erwarten.

5.1.6 Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden

Joachim Kropp

Das Prinzip nuklearmedizinischer Methoden beruht auf der Verabreichung offener radioaktiver Isotope, um deren räumliche Verteilung im Körper über die nach außen dringende Strahlung mittels einer Gammakamera abzubilden. Die Isotope werden entweder frei oder an Moleküle gebunden (Tracer) injiziert und weisen wegen der äußerst niedrigen Konzentrationen weder toxische noch störende physiologische Wirkungen auf. Die Verfahren sind weniger morphologisch, sondern biologisch funktionell orientiert. Die wichtigsten am Herzen angewandten Methoden sind in Tabelle 5.12 zusammengefaßt.

Tab. 5.12 **Nuklearmedizinische Herzuntersuchungen – Übersicht**

Methode Strahlenexposition*	Radiopharmakon	Indikation	Parameter
Myokardszintigraphie – 4×10^{-1} bis $2{,}3 \times 10^{+1}$	^{201}Tl-Cl ^{99m}Tc: MIBI, Tetrofosmin	Vorfelddiagnostik und hämodynamische Relevanz der KHK, Therapieplanung und -kontrolle, Prognose	Perfusion, Ischämie, Vitalität, Narbe, Wanddickenänderung diastolisch-systolisch
– $2{,}5 \times 10^{-1}$	^{123}J-Fettsäuren (IPPA)	Kardiomyopathie	Ischämie, Energiestoffwechsel
Radionuklidventrikulographie (RNVG) – First Pass teils in Kombination mit: RNVG - Äquilibrium – $9{,}3 \times 10^{-1}$	^{99m}Tc: Pertechnetat, MIBI, Tetrofosmin ^{99m}Tc-Erythrozyten	Vorfelddiagnostik und hämodynamische Relevanz der KHK, paravalvuläre Lecks, Links-rechts Shunts, Therapie mit kardiotoxischen Medikamenten, Operationszeitpunkt von Klappenvitien, Verlaufskontrolle der Pumpfunktion	Auswurffraktion (EF) in Ruhe und Belastung, regionale Wandbewegung, Shunt-/Regurgitationsvolumen (RV) in Ruhe und Belastung, global und regional: EF, Wandbewegung, Kontraktion und Relaxation, Füllung und Entleerung, Ventrikelvolumen und RV
Nekroseszintigraphie – $5{,}8 \times 10^{-1}$	^{99m}Tc-Pyrophosphat	Infarkt	Zellnekrose
Rezeptorszintigraphie – $1{,}4 \times 10$	^{123}J-MIBG	Innervation nach Transplantation, Myopathie, Rhythmusstörung	adrenerge Rezeptoren
Positronen-Emissions-Tomographie (PET) – $2{,}4 \times 10^{-1}$ bis 2,0	^{18}F-Deoxyglukose ^{11}C-Acetat, ^{11}C-Palmitin ^{82}Rb, $^{13}NH_4$, $H_2{}^{15}O$	Quantifizierung von: Vitalität, Sauerstoffverbrauch, Fettsäurestoffwechsel Perfusion	Glukosestoffwechsel, Vitalität, Sauerstoffverbrauch, Energiestoffwechsel Perfusion

* mSv/100 MBq für Erwachsene

Myokard-Perfusionsszintigraphie

englisch: myocardial perfusion scintigraphy
Abkürzung: MS

Die Tracer reichern sich blutflußkorreliert in den Herzmuskelzellen an, so daß die Myokarddurchblutung entsprechend der Koronarmorphologie abgebildet wird. In tomographischer Technik (Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie, SPECT) werden überlagerungsfrei alle Abschnitte des muskelstarken linken Ventrikels (der rechte Ventrikel ist meist nicht sichtbar) dargestellt. Da die Myokardperfusion in Ruhe auch bei hochgradigen Koronarstenosen noch ausreichend ist, muß zum Nachweis einer Ischämie die Untersuchung vor und nach Belastung durchgeführt werden.

Indikationen

- bei Verdacht auf koronare Herzkrankheit (KHK)
- Ausmaß der Ischämie bei gesicherter KHK

Aussagen zu: hämodynamischer Relevanz von Koronarstenosen, Vitalität und/oder Narben des Myokards, Therapieplanung und -kontrolle, Prognose.

Durchführung

Methode der Wahl ist die altersentsprechend maximale symptomlimitierte **ergometrische Belastung**; die Aussagekraft der Myokardszintigraphie hängt dabei entscheidend von der Ausbelastung ab. Ist eine Ausbelastung ergometrisch nicht möglich, kann mit gleichwertigen Ergebnissen auf eine pharmakologische Belastung ausgewichen werden.

Dipyridamol hemmt die zelluläre Wiederaufnahme von Adenosin, einem potenten Koronardilatator. Über einen Stealeffekt werden Perfusionsstörungen von Myokardarealen, die von stenotisch veränderten Koronararterien versorgt werden, demaskiert. Intravenös werden 0,56 mg/kgKG appliziert (Komplikationsraten: 0,09‰ Todesfälle; 0,17‰ Myokardinfarkte). Zu achten ist auf Hypotension, Bronchospasmus oder AV-Block. Aus diesen Nebenwirkungen ergeben sich auch die Kontraindikationen. Als Antidot dient Theophyllin (100–250 mg i. v.).

Adenosin besitzt eine biologische Halbwertszeit von nur 2 Sekunden und kann somit besser gesteuert werden. Appliziert werden 140 µg/kgKG/min.

Dobutamin und **Arbutamin** sind Katecholamine, die je nach Dosierung inotrop und/oder chronotrop wirken und ebenfalls zur pharmakologischen Belastung verwendet werden können.

Thallium-201-Chlorid

Dieses Isotop (physikalische Halbwertszeit [$T_{1/2}$] 73 Stunden; Strahlungsenergie um 70 keV) ist ein Kalium-Analogon und wird über die Na-K-ATPase in die vitale Myokardzelle aufgenommen. Nach Aufnahme in die Myozyten erfolgt ein Verlust (Wash-out) mit einer Halbwertszeit von 3–4 Stunden im normal perfundierten Myokard. Im reversibel ischämischen Myokard erfolgt der Wash-out verlangsamt (differentieller Wash-out), und eine Zunahme (Redistribution) durch Aufnahme von freiwerdendem ^{201}Tl, z. B. aus der Skelettmuskulatur, ist möglich. Bei Injektion in Ruhe dient es zur Darstellung der Myokardvitalität, während die Bedeutung als Perfusionsmarker abgenommen hat.

Bewertung

Da für jede Untersuchung das Präparat einzeln vorbestellt werden muß, resultieren logistische Nachteile. Auch ist die

weiche Strahlung von ca. 70 keV ein physikalischer Nachteil, da die Bildanalyse durch Absorptionsartefakte erschwert ist. Eine Ischämie, bezogen auf Koronarstenosen mit > 50 % Lumeneinengung, kann mit einer Sensitivität von 90–95 % und einer Spezifität von ca. 55 % erkannt werden. Zur Diagnostik ist eine Semiquantifizierung hilfreich (Bull's-Eye-Darstellung von Ruhe- und Belastungs-Uptake sowie der Redistribution). Auch prognostische Aussagen sind möglich.
Bei normalem Tl-Szintigramm liegt die Zwei-Jahres-Komplikationsrate (Herzinfarkt, plötzlicher Herztod) unabhängig vom Befund des Angiogramms unter 1 %. Einem pathologischen Tl-SPECT bei normalem Koronarangiogramm kommt keine klinische Bedeutung zu.

Durchführung

Zum Nachweis der Ischämie wird nach Absetzen einer antianginösen Therapie der nüchterne Patient untersucht. Appliziert werden 80 MBq ^{201}Tl und innerhalb von 3–4 Stunden zwei Tomogramme (Belastungs- und Ruhe-SPECT) aufgenommen.
Bei einem Anreicherungsdefekt in den Ruhe- und Belastungsaufnahmen kann nach erneuter Injektion von 40 MBq in Ruhe und nochmaligem Tomogramm in ca. 50% der Defekte die Vitalität des Myokards nachgewiesen werden. Zur Therapiekontrolle einer antianginösen Medikation kommt das gleiche Untersuchungsschema zur Anwendung.

Technetium-99 m-Tracer

Diese kationischen, lipophilen Tracer werden nach heutiger Sicht frei diffusibel in die Myokardzelle aufgenommen, im Zytosol an bislang nicht eindeutig definierte Proteine gebunden, transportiert und ladungsabhängig an der Mitochondrienmembran fixiert. Im Gegensatz zum ^{201}Tl zeigen diese Tracer keinen wesentlichen Wash-out bzw. keine Redistribution, so daß zwei getrennte Injektionen für die Ruhe- und Belastungsuntersuchung erforderlich sind.

Bewertung

Mit Technetium-99 m als reinem Gammastrahler ($T_{1/2}$ = 6 h; Energie = 140 keV) markiert, bieten diese Tracer strahlenphysikalische Vorteile gegenüber dem ^{201}Tl, jedoch ist auch hier mit Absorptionsartefakten zu rechnen. Durch die hepatobiliäre Ausscheidung kommt es gelegentlich zu Artefakten infolge von Aktivitätsüberlagerungen durch Abschnitte des Gastrointestinaltraktes mit der Herzhinterwand. Die Präparate können bei Bedarf vor Ort hergestellt werden. Die fixierte Anreicherung ermöglicht die Szintigraphie zu einem späteren Zeitpunkt, so daß z. B. vor Lysetherapie bzw. Ballondilatation eines akuten Infarktes injiziert werden kann und die später durchgeführte SPECT immer noch das Perfusionsmuster vor Therapie widerspiegelt. Eine erneute Injektion und SPECT zeigen dann die veränderte Durchblutungsverteilung nach der Therapie (s. Abb. 5.26). Insgesamt liegen die Stärken von MIBI in der Ischämiediagnostik (s. Abb. 5.27). Für den Nachweis der Ischämie ergeben sich Sensitivitäten und Spezifitäten von 90–95 % bzw. 50–60 %.

Durchführung

Vorbereitung und Belastung des Patienten erfolgen analog der ^{201}Tl-Szintigraphie und entsprechend der Fragestellung. Zur Anwendung kommen verschiedene Untersuchungsprotokolle:
- Eintagesprotokoll: 260 + 740 MBq innerhalb von drei Stunden
- Zweitagesprotokoll: 2 x 400 MBq

Wird die Belastungsszintigraphie zuerst ausgeführt, kann bei normalem Befund evtl. auf die Ruheuntersuchung verzichtet werden. Wird allerdings beim Eintagesprotokoll die Belastungsszintigraphie zuerst ausgeführt, kann sich bei prolongierter Ischämie ein verfälschtes Ruheszintigramm ergeben. Auch Hybridprotokolle (zunächst Ruhe: ^{201}Tl; nach Belastung: ^{99m}Tc-Tracer) werden praktiziert, um Vitalität und Ischämie in einer Untersuchung zu erfassen.

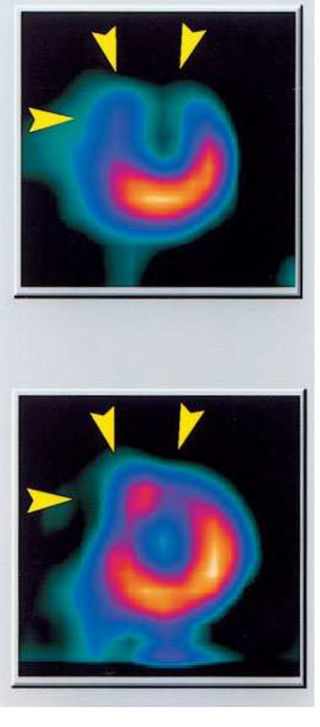


Abb. 5.26 Szintigramme einer Patientin mit akutem Vorderwandinfarkt (Verschluß des Ramus interventricularis anterior). Die Therapie bestand in einer sofortiger perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) einschließlich Stent-Implantation.
Oberer Schnitt: Injektion bzw. Perfusionsmuster 7 Tage nach Therapie; unterer Schnitt: ca. drei Monate nach Therapie. Ersichtlich wird die prolongierte Erholung der Vitalität des betroffenen Myokardabschnitts (Pfeilspitzen) und die Möglichkeit, den therapeutischen Effekt mit dieser szintigraphischen Methode zu dokumentieren. Die anatomische Orientierung der Schnitte entspricht derjenigen aus Reihe eins und zwei in Abbildung 5.27

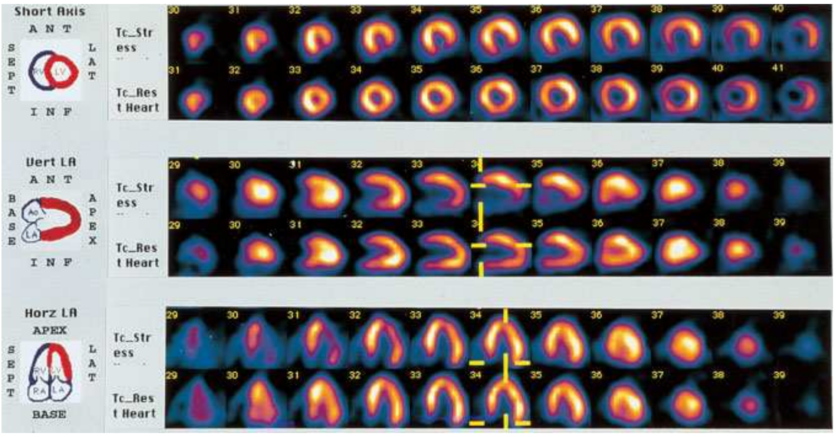


Abb. 5.27 60%ige Stenose der rechten Koronararterie – Myokardszintigraphie mit ^{99m}Tc-MIBI; unter Belastung: Reihe 1, 3, 5; in Ruhe: Reihe 2, 4, 6
Unter maximaler Belastung ist der Anreicherungsdefekt in der inferioren Hinterwand zu erkennen. In Ruhe stellt sich dieser Myokardabschnitt normal dar, als Ausdruck der ausgeprägten belastungsinduzierten Ischämie bzw. der eingeschränkten Koronarreserve; links: anatomische Orientierung der einzelnen Schnittebenen

Radionuklidventrikulographie

englisch: multigated radionuclide angiography
Abkürzung: RNVG

Durch die rasante Entwicklung der Echokardiographie wurde die RNVG in den letzten Jahren in den Hintergrund gedrängt. Es werden Parameter der mechanischen Arbeit der rechten und/oder linken Herzkammer, wie globale und regionale Auswurffraktion (EF), quantitativ erfaßt sowie das Phasenverhalten der Wandbewegung, Kontraktilität und Relaxation qualitativ beurteilt.

Indikation

Die häufigste Indikation ist die Beurteilung der EF des linken Ventrikels in Ruhe und unter Belastung sowie bei Verlaufsuntersuchungen.

Bewertung

Die Daten aus der RNVG sind quantitativ, untersucherunabhängig und reproduzierbar. Die Methode ist preiswert, verlangt aber ein möglichst rhythmusstabiles EKG zur Triggerung. Schrittmacher-EKGs stellen für moderne Gammakameras kein Problem dar.

Prinzip

First-Pass-Untersuchung: Meist wird die First-Pass-Untersuchung einer Äquilibrium- oder der ^{99m}Tc-Tracer-Untersuchung vorgeschaltet, so daß keine zusätzliche Strahlenexposition resultiert. Das Präparat wird im Bolus (<2 s) appliziert, und die folgende Datenakquisition erfolgt EKG-getriggert in einer schnellen Bildfolge (ca. 50 Bilder/s). Registriert wird der Bolusdurchlauf durch das Herz, und über eine Region-of-interest-Technik wird der Kurventeil für jeweils den rechten und linken Ventrikel ausgeblendet, woraus die interessierenden Parameter extrahiert werden.
Meßbar sind globale und regionale EF, enddiastolisches und endsystolisches Volumen, Schlagvolumen, Herzzeitvolumen sowie Füllungs- und Auswurfdauer.

Äquilibriumuntersuchung: Nach (In-vivo- oder In-vitro-) Markierung von Erythrozyten mit ^{99m}Tc wird EKG-getriggert eine schnelle Bildsequenz aufgenommen (18–50 Bilder/s). Ca. 500 Herzaktionen werden addiert und wiederum die Ventrikelfunktionskurven extrahiert.

Durchführung

Zwanzig Minuten nach Injektion von Zn^{2+}-Cl erfolgt eine Injektion von 800 MBq ^{99m}Tc. Die Analyse der Bildsequenz erlaubt die Berechnung relevanter mechanischer Parameter wie EF, Füllungsgeschwindigkeit, Entleerungsgeschwindigkeit, Kontraktionssynchronisation, Kontraktionsamplituden-Verteilung und andere.

Jod-123-markierte Fettsäuren

^{123}J-Phenylpentadekansäure (IPPA) wird über die β-Oxidation und den Krebszyklus verstoffwechselt. Der Endmetabolit verläßt rasch den Myozyten und wird über die Nieren ausgeschieden.

Indikationen

- myozytäre Stoffwechseldefekte
- Herzbeteiligung bei generalisierten Myopathien

Ischämie- oder Vitalitätsnachweis ist nur eine relative Indikation.

Bewertung

Bei quantitativer Auswertung (Berechnung der Stoffwechselraten) sind frühe Alterationen des Stoffwechsels sowie eine beeinträchtigte Durchblutung des Myokards erfaßbar. Die Herzbeteiligung bei generalisierter Myopathie ist mit der Fettsäureszintigraphie spezifisch erfaßbar.

Durchführung

Aus physiologischen und pharmakologischen Gründen erfolgt nur eine submaximale Belastung des nüchternen Patienten, und nach Injektion von 200 MBq von ^{123}J-IPPA werden innerhalb von 45 min zwei Tomogramme aufgenommen (s. Abb. 5.28). Durch geeignete Verrechnung der beiden Tomogramme ergibt sich eine Semiquantifizierung in Form von Stoffwechselraten.

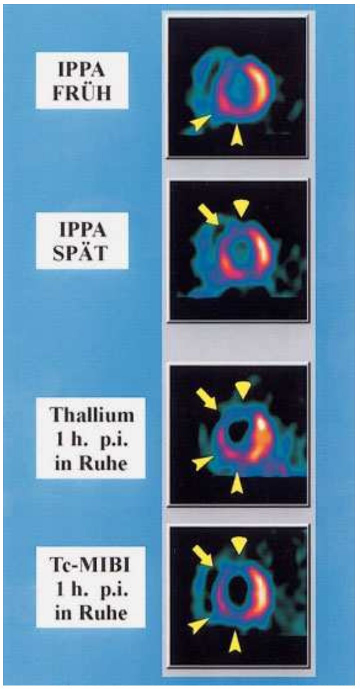


Abb. 5.28 Untersuchungen bei einem Patienten mit koronarer Herzkrankheit (50%ige Stenose der Zirkumflexarterie und Verschluß des Ramus interventricularis anterior, Zustand nach Vorderwandinfarkt, Vorderwand-Spitzenaneurysma). Jeweils ein kurzer Herzachsenschnitt der frühen (FRÜH, 5–20 min p.i.), späten (SPÄT, 35–50 min p.i.) ^{123}J-IPPA-, ^{99m}Tc-MIBI- und ^{201}Tl-SPECT-Aufnahmen.
Die Injektion von IPPA erfolgte unter einer submaximalen Belastung, während MIBI und T1 in Ruhe appliziert wurden. Im IPPA-Szintigramm ergibt sich im Gegensatz zu den MIBI-Aufnahmen kein Hinweis auf eine Alteration der inferioren Hinterwand oder des inferioren Septums (Pfeilspitzen).
Die Infarktzone im Bereich der Vorderwand erscheint im IPPA-Szintigramm kleiner im Vergleich mit den anderen Tracern (Pfeilkegel). Das anteriore Septum zeigt sich in den IPPA-Schichten im Gegensatz zu den anderen Tracern normal anreichernd (Pfeile).
Zusammenfassend zeigen sich im Fettsäureszintigramm wesentlich größere Anteile des Myokards vital, was die Therapieentscheidung (Revaskularisation) beeinflußt

^{99m}Tc-Pyrophosphat, ^{123}J-MIBG

Diese Verfahren dienen der Darstellung von Nekrosen (^{99m}Tc-Pyrophosphat) oder der sympathischen Innervation des Herzens (^{123}J-MIBG).

Indikation

- Infarktgröße und -lokalisation (^{99m}Tc-Pyrophosphat)
- Herzrhythmusstörungen, nach Herztransplantation (^{123}J-MIBG)

Durchführung

12–72 Stunden nach dem Infarktereignis kann die Myokardnekrose durch Bindung des Pyrophosphats an denaturierte Proteine positiv dargestellt werden. ^{123}J-MIBG wird als Noradrenalinanalogon in die präsynaptischen Vesikel aufgenommen, so daß die Dichte der sympathischen Nervenendigungen abgeschätzt werden kann.

Positronen-Emissions-Tomographie

englisch: positron emission tomography
Abkürzung: PET

Zur Zeit ist die PET nur in wenigen Zentren möglich, da teilweise ein spezielles radiochemisches Labor einschließlich eines Isotopen-produzierenden Zyklotrons erforderlich ist.

Indikationen

^{18}F-Deoxyglukose (FDG) ist der Goldstandard zur Beurteilung der Vitalität des Myokards (s. Abb. 5.29). Auch können Glukosestoffwechselraten bei anderen Erkrankungen (Kardiomyopathien) bestimmt sowie Infarktlokalisation und -größe angegeben werden. Andere Indikationen wie Ischämienachweis, hämodynamische Signifikanz von Koronararterienstenosen oder Therapiekontrollen sind gegenüber der SPECT-Szintigraphie mit PET in größerer Genauigkeit und Präzision (Quantifizierung) durchführbar.

Bewertung

Durch die Möglichkeit der bildlichen Darstellung und Quantifizierung physiologischer Vorgänge im Herzmuskel stellen PET-Methoden in der Vitalitätsdiagnostik den Goldstandard dar.

Vitalitäts- bzw. Stoffwechselmarker

Der myokardiale Glukosestoffwechsel wird mit ^{18}F-Deoxyglukose (FDG) untersucht. Eine Quantifizierung der Glukosestoffwechselraten ist möglich. Zur Vitalitätsbeurteilung sollte zusätzlich eine Perfusionsszintigraphie erfolgen (PET oder SPECT). Vom erhaltenen Stoffwechsel wird auf die (potentielle) Kontraktionsfähigkeit geschlossen. ^{11}C-Acetat wird direkt in den Krebszyklus eingeschleust und erlaubt eine Quantifizierung des Sauerstoffverbrauchs. Mit ^{11}C-Palmitat kann der Fettsäuremetabolismus über die PET bildlich dargestellt werden.

Durchführung

Es werden 300 MBq ^{18}F-FDG i.v. appliziert, und 30–60 min. p.i. wird ein Tomogramm angefertigt (statische PET zur Vitalitätsdiagnostik). Sollen Glukosestoffwechselraten quantifiziert werden, muß dynamisch (mehrere Tomogramme) gemessen werden.

Perfusionsmarker: Wegen der kurzen Halbwertszeiten (^{13}N: 10 min., ^{15}O: 2 min.) können die PET-Tracer $^{13}NH_4$ und $H_2{}^{15}O$ nur in speziellen Zentren zum Einsatz kommen. Injiziert

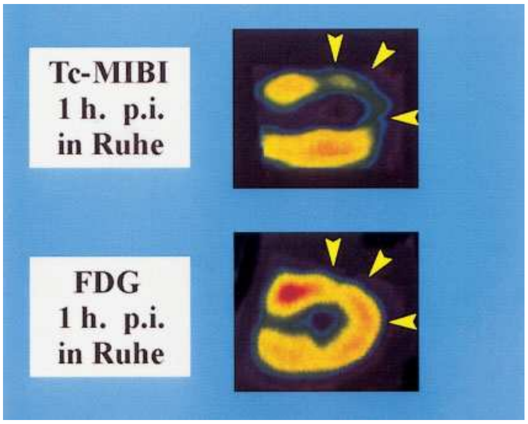


Abb. 5.29 Myokardszintigraphie mit ^{99m}Tc-MIBI im Vergleich zur ^{18}FDG-PET. Ersichtlich wird die Aufnahme von ^{18}FDG-PET im Bereich der Vorderwand und des anterioren Septums mit fehlender Anreicherung des MIBI (Pfeilspitzen) als Ausdruck erhaltener Vitalität bei reduzierter Durchblutung. Die anatomische Orientierung der Schnitte entspricht derjenigen aus Reihe 3 und 4 in Abbildung 5.27 (mit freundlicher Genehmigung von Prof. S.N. Reske/Ulm)

werden i. v. entweder in Ruhe oder unter pharmakologischer Belastung 400 MBq ($^{13}NH_4$) oder 1 GBq ($H_2{}^{15}O$). Die Extraktion beider Tracer erfolgt flußabhängig, und es kann eine Quantifizierung erfolgen. Als Generatorprodukt hat ^{82}Rb gewisse logistische Vorteile.

Komplikationen

Für alle nuklearmedizinischen Methoden (s. Tab 5.12) sind – abgesehen von der Strahlenexposition – Komplikationen sowie Nebenwirkungen im klassischen Sinne nicht bekannt. Komplikationen ergeben sich allerdings evtl. auf Grund der ergometrischen bzw. pharmakologischen Belastung.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Der Patient sollte darauf vorbereitet werden, daß es sich um Untersuchungsverfahren handelt, die mit intravenösen Injektionen und einer geringfügigen Strahlenexposition (ca. 10% einer Herzkatheteruntersuchung) verbunden sind, sonst jedoch keine Nebenwirkungen und/oder Risiken aufweisen. Der Zeitbedarf kann einige Stunden umfassen, mit größeren untersuchungsfreien Pausen. Der Patient ist auf die Notwendigkeit und Risiken einer evtl. erforderlichen Ergometrie oder pharmakologischen Belastung hinzuweisen, und die erforderliche Vorbereitung ist mit ihm abzusprechen. Ergebnisse von Voruntersuchungen, die bestehende Medikation und ein Belastungs-EKG sollten dem durchführenden Nuklearmediziner vorliegen, und es empfiehlt sich, mit ihm ein standardisiertes Procedere zu vereinbaren.

5.1.7 Herzkatheteruntersuchung

Josef Ludwig und Werner G. Daniel

Auf einen Blick

Die diagnostische Herzkatheteruntersuchung ist eine invasive Untersuchungstechnik zum Nachweis einer Herzerkrankung und der Beurteilung ihres Schweregrades. Das Einführen von Kathetern über verschiedene Zugangswege unter röntgenologischer Kontrolle erlaubt die Untersuchung des rechten und des linken Herzens.
Zugangsweg zum rechten Herzen sind die Venae femorales, cubitales, jugulares oder subclaviae. Die Linksherzsondierung erfolgt meist über die Arteriae femorales und brachiales, in jüngster Zeit aber auch über die Arteriae radiales. Die Wahl des Zugangsweges hängt von den anatomischen Gegebenheiten und der Entscheidung des Untersuchers ab, welchen er auf Grund seiner persönlichen Erfahrung bevorzugt. Der Zugang erfolgt heute überwiegend durch perkutane Punktion der entsprechenden Arterie oder Vene (Seldinger-Technik; s. Abb. 5.30) und wird nur noch selten über eine Venae sectio oder Arteriotomie (Sones-Technik) durchgeführt.

Bei der Rechtsherz-Katheteruntersuchung werden die Druckwerte und die Sauerstoffsättigungen im kleinen Kreislauf bestimmt. Bei der Linksherz-Katheteruntersuchung wird durch die Bestimmung der Druckwerte im großen Kreislauf (Aorta und linke Herzkammer) die Aortenklappenfunktion und in Kombination mit einer Rechtsherz-Katheteruntersuchung auch die Mitralklappenfunktion beurteilt. Die wesentliche klinische Bedeutung der Linksherz-Katheterisierung liegt in der Beurteilung der Pumpfunktion des linken Ventrikels (Ventrikulographie) und in der Darstellung der Koronararterienanatomie (sog. selektive Koronarangiographie) durch das Einbringen von Röntgenkontrastmitteln. Obwohl die selektive Koronarangiographie nur in der Zusammenschau aller erhobenen Befunde (Anamnese, EKG, Ergometrie bzw. Streßechokardiographie, Myokardszintigraphie usw.) eine Aussage über eine Koronarischämie erlaubt, gilt sie heute als der Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit.

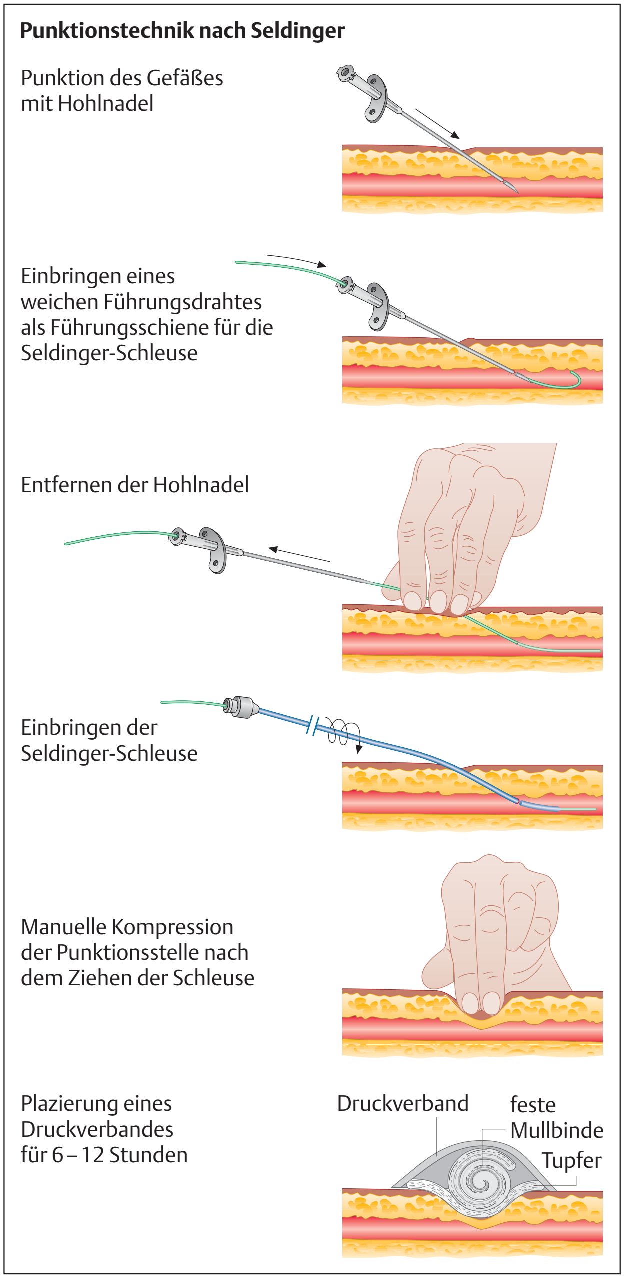


Abb. 5.30 Herzkatheteruntersuchung–Seldinger-Technik

Tab. 5.13 **Herzkatheteruntersuchung – Relative Kontraindikationen**

- dekompensierte Herzinsuffizienz
- schwere Elektrolytstörungen (Hypo-/Hyperkaliämie)
- Digitalisintoxikation
- unkontrollierte schwere arterielle Hypertonie
- akute Niereninsuffizienz
- Probleme des Gefäßzugangs
- akuter fieberhafter Infekt
- unklare Blutungen oder schwere Anämie
- schwere Allergie gegen Kontrastmittel

Indikation und Kontraindikation

- Bestätigung oder Ausschluß einer Herzkrankheit, wenn auf Grund der Klinik und nichtinvasiver Untersuchungstechniken ein entsprechender Verdacht vorliegt
- Festlegung der therapeutischen Strategie (operative, interventionelle, konservative Therapie)
- vor Herzoperationen zur Erfassung aller für den Chirurgen relevanten Abnormitäten
- eine *relative* Kontraindikation liegt dann vor, wenn ein vorübergehender Zustand (z. B. schwere Herzinsuffizienz, Infektion) vorliegt, nach dessen Behebung das Risiko der Untersuchung ohne Verlust des Nutzens verringert wird (s. Tab. 5.13).

Tab. 5.14 **Herzkatheteruntersuchung – Komplikationen innerhalb von 24 Stunden**

	Häufigkeit
schwere Komplikationen	0,2–0,3 %
– Tod	0,1 %
– zerebrovaskuläre Ereignisse	0,07 %
– Myokardinfarkt	0,07 %
– lebensbedrohliche Rhythmusstörungen	0,5 %
– lokale Gefäßkomplikationen (Punktionsstelle)	0,5–1,5 %
– Kontrastmittelallergie	0,007 %
leichte Komplikationen	
– Übelkeit und Erbrechen	<5 %
– vasovagale Reaktionen	<3 %

Risiken und Komplikationen

Mit zunehmender Erfahrung der Untersucher und verbesserter Technologie ist die Rate der Komplikationen in den letzten Jahren deutlich gesunken. Trotzdem ist die invasive Herzdiagnostik auch in erfahrenen Händen nicht völlig komplikationslos (s. Tab. 5.14). Das Auftreten von schweren Komplikationen – Tod, Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Insult – während der Untersuchung oder innerhalb der ersten 24 Stunden danach liegt bei 0,2–0,3 %.

Einzeluntersuchungen

Rechtsherz-Katheterisierung

Während einer Rechtsherz-Katheteruntersuchung können die Druckwerte und die Sauerstoffsättigungen in der oberen und unteren Hohlvene, dem rechten Vorhof, dem rechten Ventrikel, der Pulmonalarterie und im pulmonalkapillaren Strombereich bestimmt werden. Die Druckmessungen erlauben z. B., den Schweregrad einer Trikuspidal- wie auch Pulmonalklappenstenose festzulegen. Darüber hinaus kann eine pulmonalarterielle Hypertonie diagnostiziert und ihr Schweregrad bestimmt werden. Durch Bestimmung des pulmonalkapillaren Verschlußdrucks (Pulmonalokklusionsdruck, wedge pressure, PCP) kann der linksatriale Druck bei der Rechtsherzkatheterisierung indirekt gemessen werden. Sofern keine Pulmonalvenenstenose (ausgesprochene Rarität!) vorliegt, entspricht der wedge pressure dem Druck im linken Vorhof. Die Messung gelingt durch Vorschieben eines insufflierten Ballonkatheters (Swan-Ganz-Katheter) in die Peripherie einer Pulmonalarterie. Die Bestimmung der Sauerstoffsättigungen in den verschiedenen Abschnitten des kleinen Kreislaufs ermöglicht ferner, einen intrakardialen Links-rechts-Shunt zu diagnostizieren, zu lokalisieren und auch zu quantifizieren. Gelegentlich wird eine Angiographie mit Röntgenkontrastmitteln durchgeführt, um anatomische Abnormitäten im kleinen Kreislauf aufzudecken oder Klappeninsuffizienzen nachzuweisen.

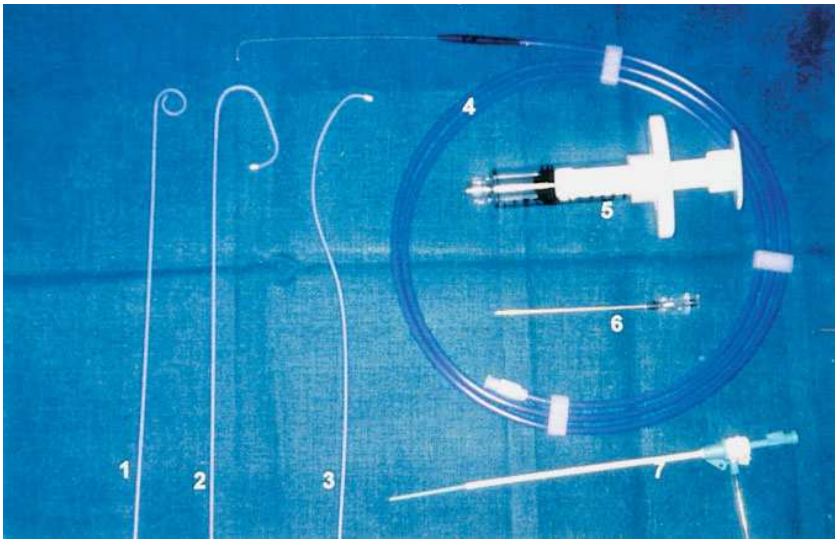


Abb. 5.31 Instrumentarium für Linksherzkatheteruntersuchung
1 = Katheter für Ventrikulographie (Pigtail)
2 = Katheter für linke Koronararterie (Judkins links)
3 = Katheter für rechte Koronararterie (Judkins rechs)
4 = Führungsdraht für Katheter 1–3
5 = Kontrastmittelspritze
6 = Seldinger Punktionsnadel
7 = arterielle Schleuse



Abb. 5.32 Biplanes Herzkatheterlabor
➔ LAO = seitliche Ebene (60° LAO)
➔ RAO = anterior-posteriore Ebene (30° RAO)

Linksherzkatheterisierung

Mit Hilfe der Linksherzkatheterisierung können die Mitral- und Aortenklappenfunktion sowie die linksventrikuläre Pumpfunktion (Ventrikulographie) überprüft werden, vor allem aber können die Koronararterien angiographisch dargestellt werden (selektive Koronarangiographie). Notwendiges Instrumentarium für eine Linksherz-Katheteruntersuchung nach Judkins siehe Abbildung 5.31.

Ventrikulographie: Idealerweise sollte die Ventrikulographie alle linksmyokardialen Wandabschnitte darstellen. Da dies auf Grund der dafür erforderlichen Projektionen nicht realisierbar ist, wird das Ventrikulogramm in der Regel in zwei Ebenen aufgezeichnet (RAO- und LAO-Ebene). Das Kontrastmittel wird dabei über spezielle Katheter in die linke Herzkammer injiziert (s. Abb. 5.33).

Koronarangiographie: Die linken und die rechten Koronararterien entspringen in der Regel aus dem linken bzw. rechten Koronarsinus. Das jeweilige Ostium wird selektiv mit Hilfe spezieller Katheter intubiert (s. Abb. 5.31), und Kontrastmittel wird durch Handinjektion appliziert (s. Abb. 5.34 und 5.35). Die angiographische Darstellung aller Abschnitte der Koronararterien und etwaiger Koronararterienstenosen ist nur durch Mehrfachdarstellung in verschiedenen Projektionen gewährleistet. Moderne Herzkatheteranlagen erlauben derartige multidirektionale Projektionen und sind heute Standard für die Koronarangiographie (s. Abb. 5.32).

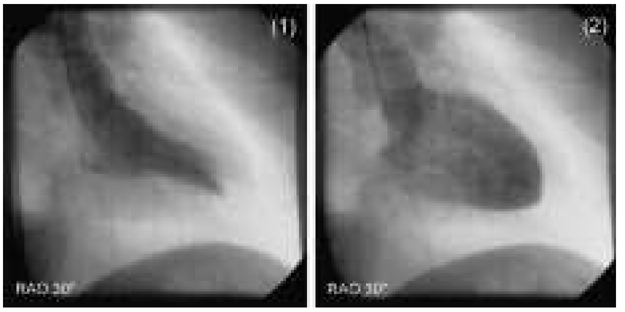


Abb. 5.33 Ventrikulographie des linken Ventrikels in RAO-Projektion (RAO = right anterior oblique)
Systole (1) und Diastole (2).

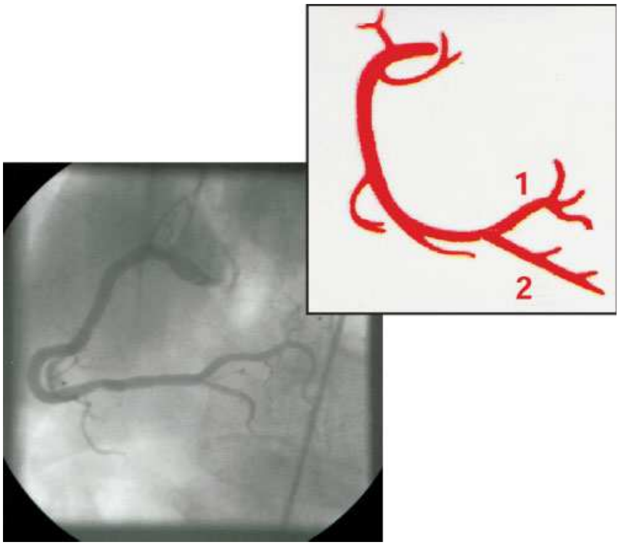


Abb. 5.34 Rechte Herzkranzarterie in LAO (left anterior oblique) und kaudokranialer Aufnahmetechnik
1 = Ramus posterolateralis dexter
2 = Ramus interventricularis posterior

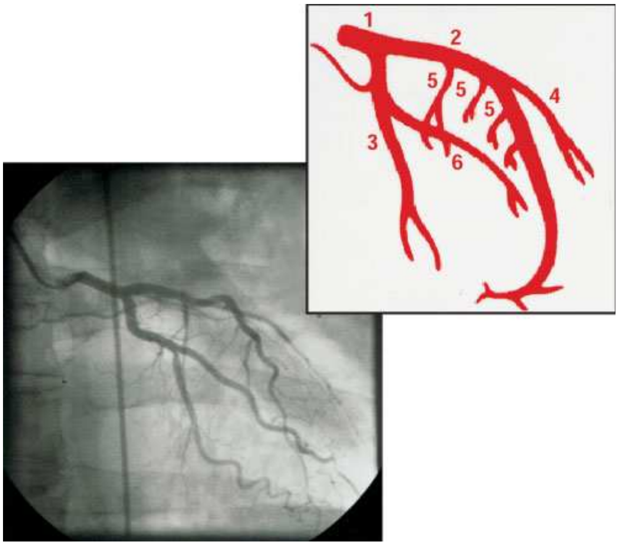


Abb. 5.35 Linke Herzkranzarterie in p.a.-(posterior-anterior-) Aufnahmetechnik
1 = linker Hauptstamm
2 = Ramus interventricularis anterior
3 = Ramus circumflexus
4 = Ramus diagonalis
5 = Septaläste
6 = Ramus posterolateralis sinister 1
7 = Ramus posterolateralis sinister 2

SERVICE Kardiologische Diagnostik

Literatur Anamnese und körperlicher Befund

Braunwald E (eds): Heart Disease – A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5. Aufl. WB Saunders, Philadelphia 1997

Topol EJ et al. (eds): Textbook of Cardiovascular Medicine. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998

Literatur Diagnostische Verfahren

Elektrokardiographie

Bethge KP, Gonska BD: Langzeit-Elektrokardiographie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg 1992

Caspo G, Kalusche D: Konventionelle und intrakardiale Elektrokardiographie. CIBA Geigy GmbH, Wehr, Baden 1989

Denniss AR, Richards DA, Cody DV, Russell PA, Young AA, Cooper MJ, Ross DL, Uther JB: Prognostic significance of ventricular tachycardia induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. Circulation 74 (1986) 731–745

Granath A, Sondermark T, Winge T, Volpe U, Zetterqvist S: Early work load tests for evaluation of long-term prognosis of myocardial infarction. Br Heart J 39 (1977) 758–763

Holter NJ: New methods for hearts studies. Science 134 (1961) 1221–1220

Podrid PJ, Bumio F, Fogel RI: Evaluating patients with ventricular arrhythmia. Cardiology clinics, WB Saunders, Philadelphia (1992) 37–395

Schuster HP, Trappe HJ: EKG-Kurs für Isabel. Enke, Stuttgart 1997, ISDN 3-432-26672-3

Trappe HJ, Heintze J, Lichtlen PR: Identifikation des rhythmusgefährdeten Patienten. Nicht-invasive und invasive Diagnostik. Internist 37 (1996) 34–44

Wellens HJJ, Conover B: The ECG in emergency decision making. WB Saunders, Philadelphia 1995

Echokardiographie

Feigenbaum H (ed): Echocardiography. 5th ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1994

Intravaskulärer Ultraschall

Tobis JM, Yock PG (eds): Intravascular ultrasound imaging. Churchill Livingstone, New York 1992

Röntgen, CT, MRT

Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Lledo-Perez A, Sherman S, Lerner G, Guerci AD: Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. Circulation 93 (1996) 1951–1953

Bateman TM: X-ray computed tomography of the cardiovascular system. Curr Probl Cardiol 16 (1991) 765–829

Bleiweis MS, Georgiou D, Brundage BH: Ultrafast CT and the cardiovascular system. Int J Card Imaging 8 (1992) 289–302

Deutsch HJ, Sechtem U, Meyer H, Theissen P, Schicha H, Erdmann E: Chronic aortic dissection: comparison of MR Imaging and transesophageal echocardiography. Radiology 192 (1994) 645–650

Duerinckx AJ, Higgins CB: Valvular heart disease. Radiol Clin N Am 32 (1994) 613–630

Gefter WB, Hatabu H, Holland GA, Gupta KB, Henschke CI, Palevsky HI: Pulmonary thromboembolism: recent developments in diagnosis with CT and MR imaging. Radiology 197 (1995) 561–574

Geva T, Vick GW, Wendt RE, Rokey R: Role of spin echo and cine magnetic resonance imaging in presurgical planning of heterotaxy syndrome. Comparison with echocardiography and catheterization. Circulation 90 (1994) 348–356

Globits S, Higgins CB: Assessment of valvular heart disease by magnetic resonance imaging. Am Heart J 129 (1995) 369–381

Haacke EM, Li D, Kaushikkar S: Cardiac MR imaging: principles and techniques. Top Magn Reson Imaging 7 (1995) 200–217

Heiken JP, Brink JA, Vannier MW: Spiral (helical) CT. Radiology 189 (1993) 647–656

Higgins CB, Caputo G, Wendland MF, Saeed M: Measurement of blood flow and perfusion in the cardiovascular system. Invest Radiology 1992

Hirsch R, Kilner PJ, Connelly MS, Redington AN, St John Sutton MG, Somerville J: Diagnosis in adolescents and adults with congenital heart disease. Prospective assessment of individual and combined roles of magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography. Circulation 90 (1994) 2937–2951

Hurst JW: The examination of the heart: the importance of initial screening. Dis Mon 36 (1990) 245–313

Kauczor HU, Schwickert HC, Cagil H, Schweden F, Mildenberger P: Spiralcomputertomographie der Pulmonalarterien: Diagnostik der akuten und chronischen Lungenembolie. Aktuelle Radiol 5 (1995) 87–90

Kilner PJ, Firmin DN, Rees RS, Martinez J, Pennell DJ, Mohiaddin RH, Underwood SR, Longmore DB: Valve and great vessel stenosis: assessment with MR jet velocity mapping. Radiology 178 (1991) 229–235

Link KM, Lesko NM: MR evaluation of cardiac/juxtacardiac masses. Top Magn Reson Imaging 7 (1995) 232–245

Link KM, Loehr SP, Baker DM, Lesko NM: Magnetic resonance imaging of the thoracic aorta. Semin Ultrasound CT MR 14 (1993) 91–105

Ludman PF, Coats AJ, Burger P, Yang GZ, Poole WP, Underwood SR, Rees RS: Validation of measurement of regional myocardial perfusion in humans by ultrafast x-ray computed tomography. Am J Card Imaging 7 (1993) 267–279

McCollough CH, Morin RL: The technical design and performance of ultrafast computed tomography. Radiol Clin N Am 32 (1994) 521–536

Mountford PJ, Nunan TO: Radiation risk and ethical consent. Nucl Med Commun 16 (1995) 1–3

Neumann K, Lemke AJ, Hosten N, Keske U: Abschätzung der Patientendosis bei radiologischen Untersuchungen durch Anwendung von Konversionsfaktoren. Radiologe 35 (1995) 171–181

Nienaber CA, Kodolitsch Y von, Nicolas V, Siglow V, Piepho A, Brockhoff C, Koschyk DH, Spielmann RP: The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. N Engl J Med 328 (1993) 1–9

Post JC, Rossum AC van, Bronzwaer JG, Cock de CC, Hofman MB, Valk J, Visser CA: Magnetic resonance angiography of anomalous coronary arteries. A new gold standard for delineating the proximal course? Circulation 92 (1995) 3163–3171

Schulthess GK von, Davis CP, Debatin JF, McKinnon GC: Schnelle und ultraschnelle MR-Bildgebung des Herzens. Radiologe 35 (1995) 952–963

Sechtem U, Theissen P, Heindel W, Hungerberg K, Deutsch HJ, Welslau R, Curtius JM, Hügel W, Höpp HW, Schicha H: Diagnosis of left ventricular thrombi by magnetic resonance imaging and comparison with angiocardiography, computed tomography and echocardiography. Am J Cardiol 64 (1989) 1195–1199

Shellock FG: MR imaging of metallic implants and materials: a compilation of the literature. Am J Roentgenol 151 (1988) 811-814

Steiner P: Koronararterien und aortokoronare Bypasses im CT: Optionen, Limitationen und Perspektiven. Aktuelle Radiol 5 (1995) 283–289

Fortsetzung

Teifke A, Thelen M: Herzdiagnostik in der konventionellen Röntgenuntersuchung des Thorax. Röntgenblätter 43 (1990) 370–376

Wall EE van der, Vliegen HW, Roos A de, Bruschke AV: Magnetic resonance imaging in coronary artery disease. Circulation 92 (1995) 2723–2739

White CS: MR evaluation of the pericardium. Top Magn Reson Imaging 7 (1995) 258–266

Wiener MD, Garay SM, Leitman BS, Wiener DN, Ravin CE:Imaging of the intensive care unit patient. Clin Chest Med 12 (1991) 169–198

Wong ND, Detrano RC, Abrahamson M. Tobis JM, Gardin JM: Coronary artery screening by electron beam computed tomography. Facts, controversy, and future. Circulation 92 (1995) 632–636

Wood AM, Hoffmann KR, Lipton MJ: Cardiac function. Quantification with magnetic resonance and computed tomography. Radiol Clin N Am 32 (1994) 553–579

Nuklearmedizin

ACC/AHA Task force report: Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. JACC 25 (1995) 521–547
Einschätzung aller nuklearkardiologischer Untersuchungsmethoden hinsichtlich Indikation, diagnostischem Wert und Akkuratheit. Sehr umfangreiches Literaturverzeichnis.

Anger K: Die Nuklearkardiologie zwischen Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung in der Betreuung der koronaren Herzkrankheit. Der Nuklearmediziner 19 (1996) 31–42
Übersicht zur Einschätzung der Nuklearkardiologie hinsichtlich Indikationen und Kosten-Nutzen im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden auch unter Berücksichtigung prognostischer Aussagen.

Botvinik EH, Dae MW: Dipyridamole Perfusion Scintigraphy. Sem Nucl Med 21 (1991) 242–265
Übersicht über Technik und Ergebnisse der pharmakologischen Belastung im Rahmen der Myokardszintigraphie.

Büll U, Altehoefer C: Die 201 Tl-Myokardszintigraphie (1974–1992): Vom Perfusionsdefekt zum Vitalitätsnachweis. Nuklear Medizin 32 (1993) 1–5
Übersicht zur Einschätzung der 201 Tl-Szintigraphie zur wichtigen Frage der Vitalitätsdiagnostik auch im Vergleich zu anderen Perfusionsmarkern und der Glukose-PET.

PET-Arbeitsgruppe: Indikationen für die klinische Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie in der Kardiologie. Z Kardiol 85 (1996) 453–468
Übersicht zur Methodik und Stellung der PET in der kardiologischen Diagnostik.

Keywords Nuklearmedizin

nuclear cardiology, myocardial perfusion, ischemia, vitality, myocardial metabolism, ventricular function, positron-emission-tomography

Literatur Diagnostische Herzkatheteruntersuchung

Weisler AM, Harris WS, Schoenfelder CD: Systolic time intervals in heart failure in man. Circulation 37 (1968) 149–159

Yusuf S et al.: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymtomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 327 (1992) 685–691

Keywords Diagnostische Herzkatheteruntersuchung

cardiac catheterization, coronary angiography

Literatur Aortale und externe Gegenpulsation

Lawson WF: Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. Am J Cardiol 75 (1995) 840–841
Erstes Follow-up über den Effekt der externen Gegenpulsation bei Angina pectoris

Unger F: Assisted circulation. Part I. Counterpulsation. Springer 1995, 9–54
Aktueller Überblick über den Stand der intraaortalen Gegenpulsation sowie über gegenwärtige Entwicklungstrends.

Keywords Aortale und externe Gegenpulsation

intraaortic balloon pumping, diastolic augmentation, (intraaortic/external) counterpulsation

Ansprechpartner Aortale und externe Gegenpulsation

Arrow Deutschland, Justus-von-Liebig-Str. 2, 85435 Erding, Tel 08122/98200, Fax 08122/40384

Datascope, Zeppelinstr. 2–4, 64625 Bensheim, Tel 06251/17050, Fax 06251/67877

Beide Unternehmen bieten sowohl Informationsmaterial als auch einen Literaturservice an.

Literatur Interventionelle Kathetertechniken

Freed M; Grines C; Safian RD (ed): The new Manual of Interventional Cardiology. Physician's Press, Birmingham, Michigan 1996

Keywords Interventionelle Kathetertechniken

coronary angioplasty, (coronary) stents, rotablator, transradial access

Ansprechpartner Kardiologische Diagnostik, Technische Untersuchungen und Therapeutische Verfahren

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DGPR), Rizzastr. 34, 56068 Koblenz, Tel 0261/309231, Fax 0261/309232

Deutsche Herzstiftung e.V., Vogtstr. 50, 60322 Frankfurt, Tel 069/9551280, Fax 069/955128313, Internet: http://www.herzstiftung.de

Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern, Klinik an der TU-München, Lothstr. 11, 80335 München, Tel 089/120901, Fax 089/1209549, Internet: http://www.tu-muenchen.de/tu-mit/tum19596/texte/report01.htm

Deutsche Liga zur Bekämpfung von Gefäßerkrankungen e.V., Guttmannstr. 1, 76307 Karlsbad, Tel & Fax 07253/26228

Herz- und Gefäßklinik Bad Neustadt/Saale, Salzburger Leite 1, 97616 Bad Neustadt Saale, Tel 0977/660

Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München, Herzchirurgische Klinik und Poliklinik, Marchioninistr. 15, 81377 München, Tel 089/70951, Fax 089/7004418, Internet: http://www.klinikum-grosshadern.de

Kardiologie im Internet:

Kardiologie im Internet: http://www.bphd.com/hci/allgemein/hci-kardiologie.html

Patientenliteratur

Adreßbuch der Herz-Kreislauf Reha-Kliniken, PR direkt Stinhäuser, Herzliteratur. An der Hauptwache 2, 60313 Frankfurt/Main

Diehm C, Wilhelm C: Leben mit Gerinnungshemmern. Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.V. Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-172-5

Halhuber C: Leben mit der neuen Herzklappe. Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.V. Trias, Stuttgart 1999, ISBN 3-89373-476-7

Halhuber C (Hrsg): Vor und nach Bypass-Operation oder Ballondilatation, Notwendige Untersuchungen. Die Eingriffe. Das Leben danach. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-342-6

Fortsetzung

Klepzig H: Das kranke Herz, Informationsbuch und Ratgeber zu allen Herz- und Kreislauferkrankungen, Ein Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.v. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-407-7

Middeke M: Bluthochdruck senken ohne Medikamente. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-289-6

Salzmann P: Erkrankungen der Blut- und Lymphgefäße. Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-196-2

Sprechstunde Herzinfarkt, Gräfe und Unzer Verlag, München

Undeutsch K: Bluthochdruck. Wie kann ich damit leben? Die wichtigsten Fragen und Antworten. Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.V. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-277-2

Unverdorben M, Brusis OA, Rost R: Kardiologische Prävention und Rehabilitation. Lehrbuch für Ärzte in Herzgruppen. Deutscher Ärzte Verlag, Köln

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Böhmeke T, Weber K: Checkliste Echokardiographie. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-129402-7

Eggeling T, Osterhues H-H, Kochs M: Langzeit-EKG-Kompendium. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-775901-3

Felson B, Weinstein AS, Spitz HB: Röntgenologische Grundlagen der Thoraxdiagnostik. 9. Aufl. Thieme Stuttgart 1999, ISBN 3-13-442509-2

Grote L, Schneider H: Schlafapnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104441-1

Hamm CW: Checkliste der EKG-Befundung. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-106361-0

Heinecker R, Gonska B-D: EKG in Praxis und Klinik. 14. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-346914-2

Heinrich F: Diagnosekompaß EKG. Thieme Stuttgart 1998, ISBN 3-13-109131-2

Hochrein H, Bentsen P, Langescheid C: Checkliste Kardiologie. Untersuchungstechniken, Krankheitsbilder, Therapie. 2. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-719902-6

Horacek T: Der EKG-Trainer. Ein Selbstlernkurs. Thieme Stuttgart 1998, ISBN 3-13-110831-2

Klepzig H, Klepzig H: Herzkrankheiten, Grundbegriffe, Diagnostik, Therapie, Begutachtung, Übersichtstabellen. 6. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-436706-8

Klinge R: Das Elektrokardiogramm, Leitfaden für Ausbildung und Anwendung, mit 200 Übungsaufg. 7. überarb. und erw. Aufl. Thieme Stuttgart 1997, ISBN 3-13-554007-3

Klinge R: Das Infarkt-EKG. 2. überarb. und erw. Aufl. Thieme Stuttgart 1993, ISBN 3-13-690702-7

Klinge R, Klinge S: Praxis der EKG-Auswertung, Übungsbuch und Atlas, 105 Elektrokardiogramme in 235 Einzeldarstellungen. 4. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-596804-9

Klose P, Thelen M, Erbel R: Bildgebende Verfahren in der Diagnostik von Herzerkrankungen, Mit einem nuklearmedizinischen Beitrag v. Dagmar Eißner. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-747101-X

Mathey D, Schofer J: Invasive Kardiologie. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-101891-7

Mathey D, Schofer J, Siems R: Moderne Verfahren der interventionellen Kardiologie, Rotablation, Stentimplantation, Laserangioplastie. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-108281-X

Moltzahn S: Eindimensionale und zweidimensionale Echokardiographie, Eine Einführung. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-786501-8

Moltzahn S, Zeydabadinejad M: Dopplerechokardiographie, CW, PW, Farbdoppler. Eine Einführung. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-139301-7

Moltzahn S, Zeydabadinejad M: Streßechokardiographie, Eine Einführung, Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-108831-1

Siglow V, Schofer J, Mathey D: Transösophageale Echokardiographie, Indikationen, Untersuchungstechnik und Befundinterpretation. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-111401-0

So C-S: Praktische Elektrokardiographie. 8. Aufl. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-792808-7

Stauch M: Herz. 3. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1990, ISBN 3-13-524003-7

Vetter H, Neyses L: Elektrolyte im Blickpunkt, Neue Ansätze in der Pathophysiologie und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Internationales Symposium Edinburgh 1991. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-786101-2

Wartak J: EKG-Praxis. 3. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1989, ISBN 3-13-540503-6

Winter UJ, Klocke RK., Kubicek WG: Thoracic Impedance Measurements in Clinical Cardiology, International Symposium, Cologne. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-119501-0

Zeh E: Die klinische Untersuchung von Herz und Kreislauf beim Erwachsenen. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-115401-2

5.2 Herzinsuffizienz

Arno Bruns und Gert-Hinrich Reil

Auf einen Blick

Synonyme: Herzschwäche, Herzversagen
englisch: heart failure

Unter einer Herzinsuffizienz wird die Unfähigkeit des Herzmuskels verstanden, bei normalen enddiastolischen Füllungsdrücken ein normales Herzminutenvolumen zu fördern. In der Folge entwickelt sich eine periphere Minderdurchblutung, d.h. Unterversorgung des Organismus mit Sauerstoff und Nährstoffen. Das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz basiert auf unterschiedlichen kardialen und extrakardialen Ursachen, die in unterschiedlicher Weise die myokardiale Pumpfunktion beeinträchtigen. Einteilung, Diagnostik und Therapie im Überblick siehe Tabelle 5.15.
Angesichts der zunehmend älter werdenden Bevölkerung ist die Herzinsuffizienz mit einer Prävalenz von ca. 1% und einem deutlichen Anstieg der Prävalenz im Alter sowie einer Letalität von ca. 10–20% im chronischen Stadium eine enorme klinisch-therapeutische und gesundheitspolitische Herausforderung.

Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA)

NYHA I	Herzkrankheit ohne Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung
NYHA II	Belastungsinsuffizienz, Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
NYHA III	beginnende Ruheinsuffizienz, Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, in Ruhe meist beschwerdefrei
NYHA IV	manifeste Ruheinsuffizienz, Beschwerden in Ruhe

Tab. 5.15 **Einteilung, Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz im Überblick**

Einteilung
nach zeitlichem Verlauf
– akut
– chronisch
nach Lokalisation
– Rechtsherzinsuffizienz
– Linksherzinsuffizienz
– Globalherzinsuffizienz
nach der primären hämodynamischen Störung
– Vorwärtsversagen
  low output failure mit körperlicher Schwäche, im Extremfall kardiogener Schock
– Rückwärtsversagen
  backward failure mit Dyspnoe, Orthopnoe, Ödemen

Diagnostik
Ziel ist die Abklärung extrakardialer und kardialer Erkrankungen sowie auslösender Faktoren
– Anamnese
– Untersuchung
– EKG
– Labor
– Röntgenthorax
– Echokardiographie
– Herzkatheter

Therapie
symptomatische medikamentöse Behandlung
– Nachlastsenker (ACE-Hemmer, Hydralazin)
– Vorlastsenker (Nitrate, Molsidomin)
– positiv inotrope Substanzen
  bei akuter Herzinsuffizienz: Katecholamine, Phosphodiesterasehemmer
  bei chronischer Herzinsuffizienz: Digitalis
– Diuretika
– Betarezeptorenblocker
Beseitigung der ursächlichen Störung
– z.B. Klappenersatz
– Bypass-Operation
– Thrombolyse

Hinweis: Für ACE-Hemmer in Kombination mit Digitalis und Diuretika ist ein Rückgang der Mortalität gesichert

Grundlagen

Epidemiologie

Nach den Angaben der Framingham-Studie (1949–1965) liegt die jährliche Inzidenz einer Herzinsuffizienz in der Gesamtbevölkerung für Männer bei 2,3‰, für Frauen bei 1,4‰. In Deutschland beträgt die Prävalenz ca. 340000–1,7 Mio. In mehr als 70% aller Fälle liegen als auslösende Ursachen ein arterieller Hypertonus und eine Koronarsklerose vor. Die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz ist außerordentlich ungünstig. Bei schwerer Herzinsuffizienz, NYHA IV, leben nach einem Jahr noch 35% und nach drei Jahren nur noch 18% der Patienten; 62% aller Männer und 42% aller Frauen mit NYHA II und III sterben innerhalb von fünf Jahren. Als Todesursache liegt der plötzliche Herztod (sudden death) mit ca. 40% vor dem myokardialen Pumpversagen mit ca. 30%. Die Herzinsuffizienz stellt damit angesichts der zunehmenden Überalterung der Gesamtbevölkerung eine

enorme klinisch-therapeutische und gesundheitspolitische Herausforderung dar.

Ätiologie

Der Herzinsuffizienz können unterschiedliche Ursachen und Krankheiten zugrunde liegen. Prinzipiell lassen sich systolische, diastolische, rhythmogene und extrakardiale Störungen unterscheiden (s. Tab. 5.16).

Physiologie

Grundsätzlich hängt die Herzleistung von den vier Einflußgrößen
- Vorlast
- Nachlast
- Kontraktilität
- Herzfrequenz

ab. Die Vorlast stellt das Ausmaß der Muskelfaservordehnung auf Grund des venösen Rückstroms, die Nachlast die Summe des Auswurfwiderstands (vorwiegend des peripheren vaskulären Widerstands) dar. Die Kontraktilität ist als Spannungsentwicklung des Myokards in Abhängigkeit von der Zeit definiert. Unter physiologischen Bedingungen ist jedoch das Zusammenspiel von Vorlast und myokardialer Pumpfunktion von entscheidender Bedeutung. Für das augenblickliche Gleichgewicht dieser beiden Steuergrößen ist der metabolische Bedarf des Organismus maßgeblich. Eine Zunahme des Sauerstoffbedarfs führt über einen vermehrten venösen Rückstrom zu einer gesteigerten Vorlast (Vordehnung) des Herzmuskels, der über diesen Mechanismus ein höheres Auswurfvolumen erreicht (s. Plus 5.6, Druck-Volumen-Beziehung des Herzmuskels nach Frank und Starling, und Abb. 5.36). Das gesunde Herz arbeitet in Ruhe und bei normaler körperlicher Belastung weit unter seiner maxima-

Tab. 5.16 **Herzinsuffizienz – Ursachen**

systolische Funktionsstörungen
(Auswurffraktion linker Ventrikel < 55 %)
primärer Myokardschaden
– koronare Herzerkrankung
– dilatative Kardiomyopathie (DCM)
– Myokarditis
vermehrte Druckbelastung
– arterielle/pulmonale Hypertonie
– Aorten-/Pulmonalstenose
– Aortenisthmusstenose
– hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)
vermehrte Volumenbelastung
– Shunt-Vitien
Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt
offener Ductus Botalli
– Aorten-/ Pulmonal-/Mitral-/Trikuspidalinsuffizienz
diastolische Füllungsbehinderung
(erhöhte Kammersteife/gestörte Relaxation = Behinderung der Ventrikelfüllung)
Herzbeuteltamponade
konstriktive Perikarditis
ausgeprägte Myokardhypertrophie
restriktive Kardiomyopathie, Speicherkrankheiten
Myokardischämie
Mitralstenose
Herzrhythmusstörungen
– Bradykardien
– Tachykardien
extrakardiale Faktoren, die zu einem erhöhten Herzminutenvolumen führen
schwere chronische Anämie
Hyperthyreose/Thyreotoxikose
Sepsis, persistierendes Fieber
arteriovenöse Fistel
Beri-Beri

PLUS

5.6 Regulation des Auswurfvolumens nach dem Frank-Starling-Mechanismus

Aufgrund der zentralen Lage des Herzens im Kreislauf wird die Effizienz der myokardialen Pumpkraft (Kontraktilität) durch die Vorlast (enddiastolischer Füllungsdruck) und die Nachlast (peripherer arterieller Widerstand) moduliert. Das Maximum der Kontraktilität des Herzmuskels ist durch die Sarkomerlänge (zwischen 2,0 und 2,2 µm) bzw. die optimale Anzahl der quervernetzten Brückenköpfe der Aktin-Myosin-Komplexe vorgegeben. Die Ausrichtung der kontraktilen Elemente zueinander ergibt sich in Abhängigkeit von den Vorlastbedingungen. Das Frank-Starling-Gesetz (Druck-Volumen-Beziehung des linken Ventrikels) beschreibt unter diesen Voraussetzungen die Anpassung des Herzmuskels an akute Druck- und Volumenänderungen. Der Pumpzyklus kann anhand der Ruhe-Dehnungs-Kurve (RDK) sowie der Unterstützungskontraktions-Kurve (U_k) graphisch dargestellt werden (s Abb. 5.36). Die geleistete Herzarbeit ist dabei als Fläche (ABCD) direkt ablesbar. Die Vorlast läßt sich durch den enddiastolischen Füllungsdruck charakterisieren und entspricht dem Punkt A auf der RDK. Die Nachlast ist durch die Lage des Punktes C auf der Unterstützungskontraktions-Kurve (U_k) definiert. Das Schlagvolumen ergibt sich als Differenz des enddiastolischen und des Restvolumens. Unter physiologischen Bedingungen muß sich der Ventrikel an unterschiedliche Volumen- und Druckbelastungen adaptieren (s. Abb. 5.36).

Anpassung bei Volumenbelastung

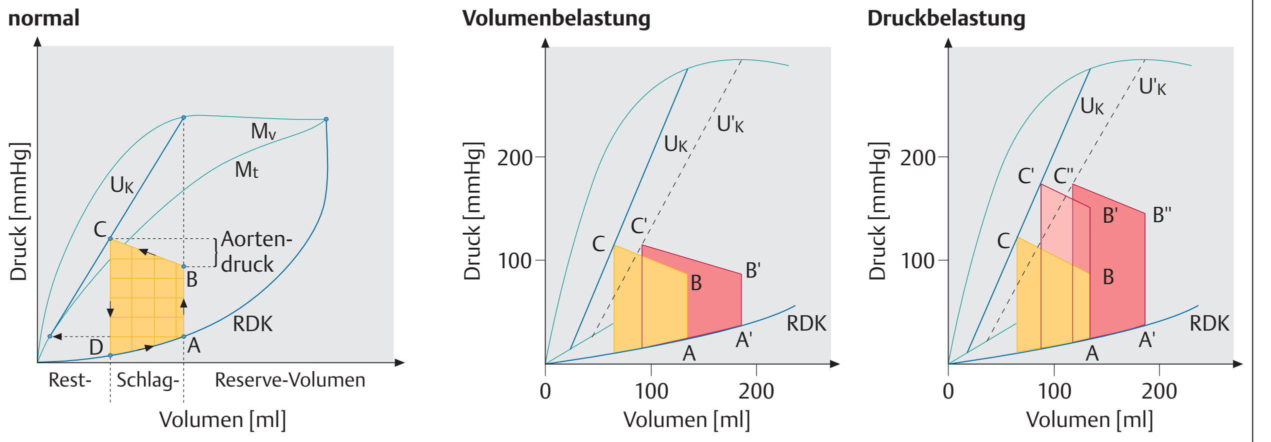
Bei gesteigertem metabolischen Bedarf des Körpers erhöht ein vermehrter venöser Rückstrom die enddiastolische Füllung, und der Ventrikel wirft ein größeres Schlagvolumen bei Zunahme des Restvolumens aus, ohne dabei den systolischen Druck wesentlich zu verändern (s. Abb. 5.36).

Anpassung bei Druckbelastung

Medikamentös, z. B. durch Gabe von Angiotensin II, kann gezielt die Nachlast erhöht werden. Dabei reduziert sich vorübergehend das Schlagvolumen auf Kosten eines erhöhten Restvolumens. Der venöse Rückstrom bleibt unverändert und bedingt in den folgenden Zyklen eine vermehrte enddiastolische Füllung. Die anschließende Normalisierung des Schlagvolumens erfolgt bei erhöhtem enddiastolischen Füllungsdruck und angepaßter Unterstützungskontraktion (s. Abb. 5.36).

Die myokardiale Anpassung an akute Druck- und Volumenbelastungen ist an eine ausreichende Vorlastreserve gebunden; eine große Vorlastreserve ist damit das entscheidende Kriterium für den suffizienten Herzmuskel. Die Pumpfunktion (Schlagvolumen) in diesem System arbeitet bei niedrigen Nachlastwerten am effektivsten, wobei gleichzeitig der Sauerstoffverbrauch am geringsten ist. Abb. 5.36 zeigt außerdem, daß jeder suffiziente, also normal kontrahierende Herzmuskel durch inadäquate Nachlaststeigerung (extreme Rechtsverschiebung der Herzarbeitsfläche auf der RDK) in eine Herzinsuffizienz getrieben werden kann.

Arbeitsdiagramm und Arbeitsweise des Herzmuskels nach Frank



RDK	Ruhe-Dehnungs-Kurve
U_K	Unterstützungskontraktions-Kurve Als Unterstützungskontraktion wird die Austreibungsphase des Ventrikels bezeichnet, die mit einer gleichzeitigen Druck- und Volumenänderung einhergeht.
M_V	Kurve der isovolumetrischen Maxima
M_t	Kurve der isotonischen Maxima

Anpassung des linken Ventrikels an Volumen- und Druckbelastung

A	enddiastolisches Volumen	B' B'' C' C''	systolischer Druck zum Zeitpunkt von Aortenklappenöffnung bzw. Aortenklappenschluß in der Anpassungsphase
A'	enddiastolisches Volumen nach Anpassung		
U'_K	angepaßte Unterstützungskontraktions-Kurve		

			Pumpzyklus
A	enddiastolischer Füllungszustand	AB	isovolumetrische Anspannung
B	Öffnung der Aortenklappe	BC	Austreibungsphase
C	Schluß der Aortenklappe	CD	isovolumetrische Relaxation
D	endsystolisches Restvolumen	DA	Füllungsphase
		Fläche ABCD	Herzarbeit

Abb. 5.36 Arbeitsdiagramm des Herzmuskels nach Frank

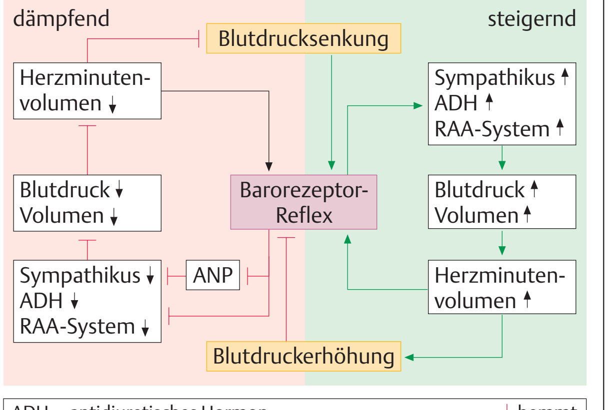
len Pumpkapazität und wird fast ausschließlich von der Vorlast gesteuert. Die gesamte Adaptation des Kreislaufsystems an höhere körperliche Belastungen (bei Athleten eine 5–7fache Steigerung des Herzminutenvolumens!) wird kompensatorisch durch sympathikotone und humorale Aktivierung sowie muskuläre Veränderungen (Myokardhypertrophie) gesteuert.

Kontrollfunktion des Barorezeptorsystems

Die Regulation von
- Blutdruck
- Herzfrequenz
- und intravasalem Volumen

wird von unterschiedlichen Neurohormonen wahrgenommen, deren Freisetzung vom Barorezeptorsystem (Druckrezeptoren in Karotissinus, Aortenbogen und renalen Arteriolen, Dehnungsrezeptoren in beiden Vorhöfen und im linken Ventrikel) gesteuert wird (Plus 5.7 und 5.8). Unter Ruhebedingungen üben die Barorezeptoren im Sinn einer Zügelung eine tonisch-inhibitorische Kontrolle auf die Herzfrequenz und eine passive Vasodilatation der peripheren Gefäße aus. Die sensorischen Signale werden über parasympathische Afferenzen dem Hirnstamm zugeführt und erreichen von dort über sympathisch/parasympathische Efferenzen das zentrale und die peripheren Effektorsysteme (Hypophyse, Herz, Gefäße, Nieren). Unter physiologischen Bedingungen besteht für die Baroreflexkontrolle ein Rückkopplungsmechanismus, der auf eine adäquate Hämodynamik des Kreislaufs unter Ruhe und Belastung abzielt (s. Abb. 5.37).

Barorezeptorkontrolle des Herz-Kreislauf-Systems



ADH = antidiuretisches Hormon — hemmt
ANP = atriales natriuretisches Peptid — fördert
RAA = Renin-Angiotensin-Aldosteron

Abb. 5.37 Barorezeptorkontrolle des Herz-Kreislauf-Systems – Regelkreis

PLUS

5.7 Wirkungsweise des Barorezeptorsystems

Bei einer Blutdrucksteigerung führen inhibitorische Impulse der Barorezeptoren zu einer Dämpfung des neurohumoralen Systems (Sympathikus, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System = RAAS, antidiuretisches Hormon) und einer Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids (s. Plus 5.8). Bei einer Blutdrucksenkung werden die Neurohormone durch Abschwächung der inhibitorischen Signale aktiviert und das Herzminutenvolumen dem augenblicklichen metabolischen Bedarf des Organismus angepaßt. Während Aldosteron und ADH über eine Natrium-und Volumenretention zu einer Vorlaststeigerung führen, bewirken Angiotensin II und die Aktivierung des Sympathikus eine Vasokonstriktion und damit eine Nachlaststeigerung. Auf diese Weise greifen die Neurohormone unter Nutzung des Frank-Starling-Mechanismus direkt in die Regulation des Schlagvolumens ein. Damit können über dieses Kontrollsystem Anpassungen an extreme körperliche Belastungen oder pathologische Zustände (z. B. Volumenmangel bei Schock) wirkungsvoll geregelt werden.

5.8 Atriales natriuretisches Peptid (ANP)

Unter dem Einfluß von ANP werden Natriurese, glomeruläre Filtrationsrate und Urinvolumen gesteigert, die Freisetzung von Renin, Vasopressin und Katecholaminen gehemmt. Durch Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens sinkt der zentrale Venendruck. Im Rahmen einer Rückkopplung wird deshalb die Ausschüttung von ANP reduziert.
ANP bzw. ein Vorläufer von ANP wird ausschließlich in den Vorhöfen gebildet, in den Vorhofmyozyten gespeichert und bei einer Druckerhöhung im Vorhof ins Blut sezerniert. Steigt bei Herzinsuffizienz der Füllungsdruck in den Vorhöfen, steigt auch der ANP-Plasmaspiegel; bei schwerer Herzinsuffizienz versucht der Organismus die überschießende Volumenbelastung des Ventrikels dadurch zu verhindern, daß auch in den Herzkammern selbst ANP synthetisiert wird. Die Wirkung von ANP auf den Kreislauf ist jedoch bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz abgeschwächt und wird durch die kompensatorische Aktivierung von Sympathikus und RAAS teilweise antagonisiert.

Pathophysiologie

Die akute unkorrigierte Herzinsuffizienz, beispielsweise beim frischen Myokardinfarkt, ist durch eine eingeschränkte myokardiale Pumpfunktion mit Abfall des Blutdrucks und des Herzminutenvolumens (HMV) charakterisiert. In dieser initialen Kreislaufdepression leiten die Barorezeptoren die kompensatorische Gegenregulation durch Aktivierung der Neurohormone ein (s. Abb. 5.37). Die Steigerung der Sympathikusaktivität äußert sich vorwiegend in einer Noradrenalinfreisetzung aus den peripheren sympathischen Nervenendigungen mit Steigerung der Herzfrequenz, der myokardialen Kontraktilität und der Nachlast. Über zentrale Regulationsmechanismen wird eine vermehrte Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (ADH) aus dem Hinterlappen der Hypophyse eingeleitet. Zugleich fördern intrarenale Barorezeptoren direkt und indirekt unter Einschaltung des sympathischen Nervensystems die Reninfreisetzung aus dem juxtaglomerulären Apparat der Nieren.
Renin bewirkt über eine Reaktionskaskade die Bildung von Angiotensin II, dem Schlüsselhormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Angiotensin II ist nicht nur einer der stärksten Vasopressoren, sondern vermittelt über eine Freisetzung von Aldosteron und ADH eine Natrium- und Wasserretention. Zusätzlich ist Angiotensin II neben Aldosteron an der Entwicklung der Myokard- und Gefäßwandhypertrophie sowie an einer Abschwächung des Barorezeptor-Reflexes mit Steigerung des Sympathikotonus beteiligt. Darüber hinaus vermindert Angiotensin II den NO-Gehalt der Gefäßendothelien.
Die Effekte der genannten neurohumoralen Systeme werden durch vasodilatatorisch wirksame Hormone wie das atriale natriuretische Peptid (ANP), Prostaglandin E_2 und Prostazyklin gemindert. Darüber hinaus vermindert Angiotensin II den NO-Gehalt der Gefäßendothelien.

Frühstadium der Herzinsuffizienz

In einem Frühstadium der Herzinsuffizienz mit leichterer Einschränkung der Pumpfunktion werden durch die arterielle Vasokonstriktion der Blutdruck und über die Vermehrung des intravasalen Volumens die Vorlast angehoben. Bei Erreichen der Rekompensation (das Herzminutenvolumen deckt den Sauerstoffbedarf des Organismus) tritt der Rückkopplungsmechanismus der Baroreflexkontrolle in Kraft, mit Dämpfung der Neurohormone und Ausschüttung von ANP unter Einstellung eines neuen hämodynamischen Gleichgewichts (s. Abb. 5.38). Im Ergebnis führt die neurohumorale Aktivierung zu einer Rekompensation mit Normalisierung des HMV unter leichtem Anstieg der Vorlast. Patienten präsentieren sich in diesem Stadium klinisch asymptomatisch und könnten lediglich durch eine subtile invasive Diagnostik mit Nachweis eines erhöhten enddiastolischen Druckes als latent herzinsuffizient identifiziert werden.

Chronisches Stadium der Herzinsuffizienz

In der chronischen Phase der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz spielen die aktivierten neurohumoralen Faktoren eine deletäre Rolle: Die inhibitorischen Impulse der Barorezeptoren sind vermindert (= Desensibilisierung) und verlieren dadurch ihre kontrollierende Funktion auf den Sympathikus und das RAAS. Als Folgen stellen sich eine kritische Vasokonstriktion und Natrium-/Volumenretention ein. Unter diesen Bedingungen einer inadäquat gesteigerten Vor- und Nachlast dekompensiert das Regulationssystem und führt zu einer weiteren Reduktion des Herzminutenvolumens. Klinisch finden sich die Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz mit Dyspnoe und Ödemen. Gelingt es in dieser Krankheitsphase nicht, mit Hilfe von therapeutischen Maßnahmen den gestörten Regelkreis zu durchbrechen (Rekompensation), so ist der Weg in ein terminales Herzversagen vorgezeichnet.
In dieser kritischen Phase der Herzinsuffizienz versucht der Organismus, sich der überschießenden Regulation zu entziehen, indem die Ansprechbarkeit des Herzens auf den Sympathikus gemindert wird. Dies geschieht durch eine Verringerung der Anzahl der myokardialen β_1-Rezeptoren (Down-Regulation) sowie durch einen Defekt in der adrenergen Signalübermittlung (Zunahme von inhibitorischen Regulatorproteinen der Adenylat-Zyklase). Im Gegensatz dazu bleibt die Empfindlichkeit der vaskulären α-Rezeptoren erhalten, so daß die erhöhte Nachlast ungehindert auf den komplexgeschädigten Herzmuskel einwirken kann.

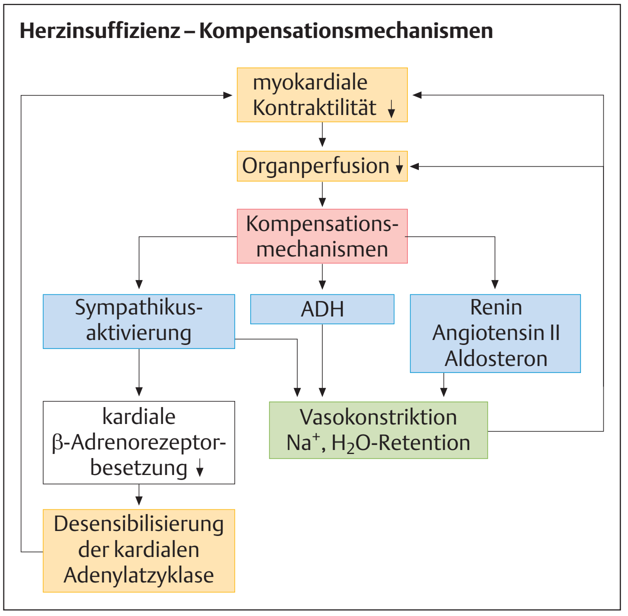


Abb. 5.38 Herzinsuffizienz – Kompensationsmechanismen im Frühstadium und im chronischen Stadium

Hämodynamik

Der suffiziente Herzmuskel besitzt auf Grund einer ausreichenden Vorlastreserve die Fähigkeit, sich über weite Strecken einer gesteigerten Nachlast ohne wesentliche Abnahme des HMV anzupassen (afterload matching). Für den insuffizienten Herzmuskel sind dagegen die Bedingungen ungünstig: Durch den Verlust an Pumpkraft wird das Ende der Vorlastreserve schneller erreicht; jede weitere Steigerung der Nachlast führt dann zu einer Reduktion des Schlagvolumens. In diesem Stadium einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz unterliegt die Autoregulation des Herzmuskels (nach dem Frank-Starling-Gesetz) primär den Änderungen der Nachlast als dominierender Regelgröße (afterload mismatch; s. Abb. 5.39).

Myokardiale Hypertrophie

Ein Anpassungsmechanismus, der über einen langen Zeitraum kompensatorisch wirksam sein kann, ist die Entwicklung einer muskulären Hypertrophie (s. Abb. 5.40). Zellulär wird vermehrt Kollagen synthetisiert und führt zu einer erhöhten Kammersteife. Eine zusätzliche Relaxationsstörung des Myokards in der frühen Diastole bedeutet eine weitere Erhöhung des enddiastolischen Drucks in den Kammern. Gleichzeitig ist die Koronarperfusion des hypertrophierten Ventrikels eingeschränkt. Erhöhter enddiastolischer Druck, höherer myokardialer Sauerstoffbedarf und Einschränkung der Koronarreserve führen zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf. Es entstehen subendokardiale Ischämien, die wiederum das Myokard schädigen und so einen Circulus vitiosus in Gang setzen.

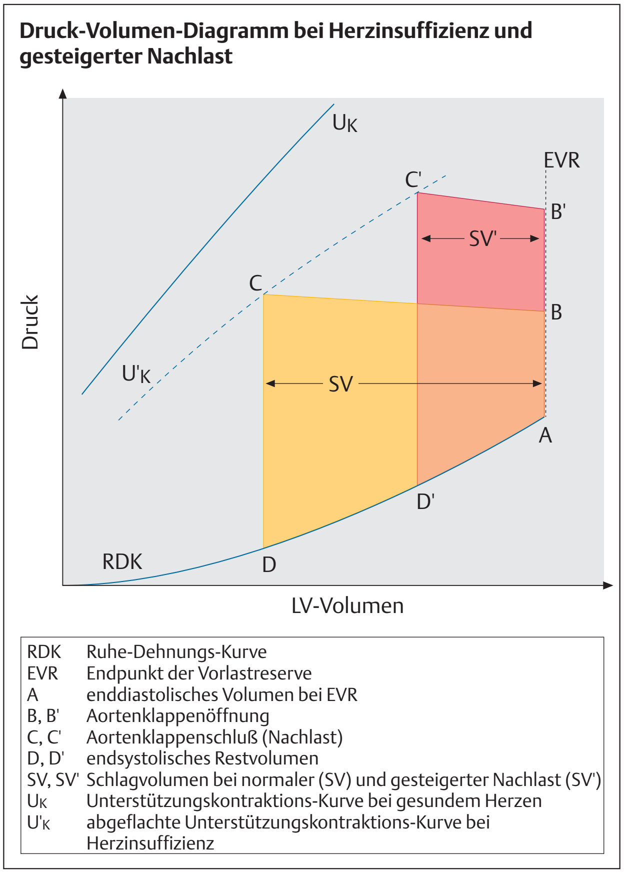


Abb. 5.39 Druck-Volumen-Diagramm bei Herzinsuffizienz und gesteigerter Nachlast

Therapeutische Konsequenzen

Die therapeutischen Konsequenzen der gestörten Hämodynamik lassen sich anhand einer modifizierten Frank-Starling-Kurve demonstrieren (s. Abb. 5.41). Die normale Funktion des Herz-Kreislauf-Systems ist durch einen Herzindex $>2{,}5\,l/min \times m^2$ und einen enddiastolischen Druck $< 12\,mmHg$ charakterisiert (s. Plus 5.9).
Bei Lungenstauung und peripherer Minderperfusion kann die klinische Symptomatik am effektivsten durch Gabe eines Nachlastsenkers gebessert werden. In ähnlicher Weise wirken positiv inotrope Substanzen, obwohl die erhöhte Nachlast als primäre Regulationsstörung nicht ursächlich von dieser Therapie beeinflußt wird. Vorlastsenker und Diuretika verringern vor allem die Stauungssymptomatik, allerdings ohne einen wesentlichen Anstieg des HMV. Damit stellt die Nachlastsenkung im Gesamtbehandlungskonzept der Herzinsuffizienz den Eckpfeiler dar.
Im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz häufig verwendete Begriffe siehe Plus 5.10.

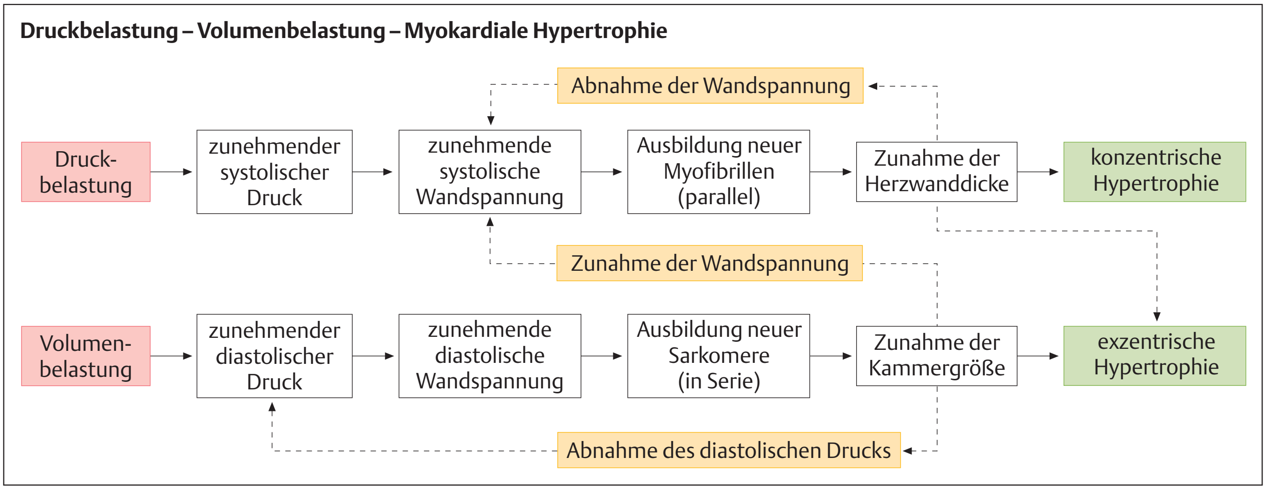


Abb. 5.40 Druckbelastung – Volumenbelastung – Myokardiale Hypertrophie (nach Braunwald, 1997)

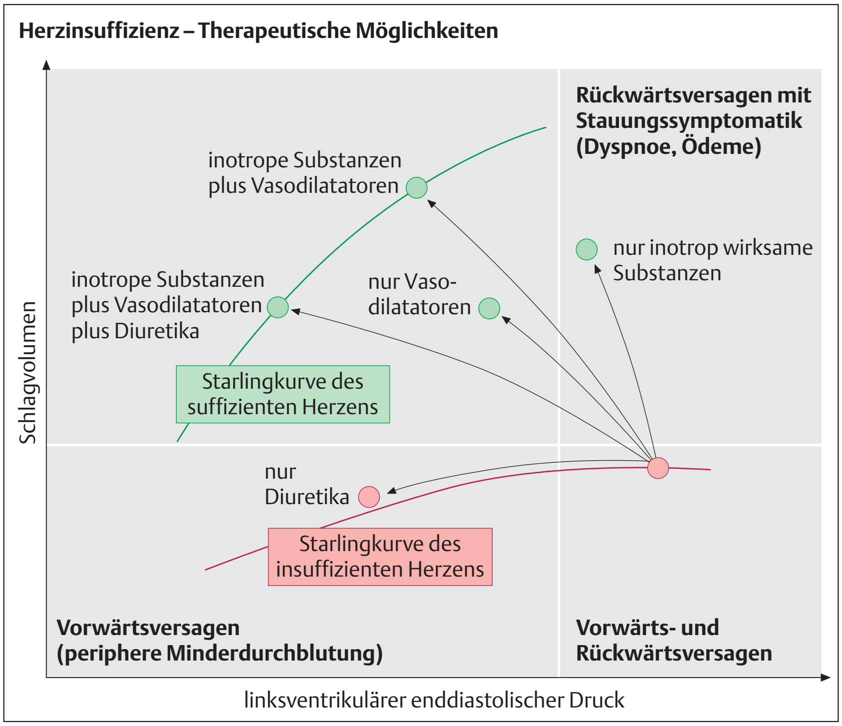


Abb. 5.41 Herzinsuffizienz – Therapeutische Möglichkeiten

PLUS

5.9 Herzindex

Um die Förderleistung des Herzens individuell vergleichen zu können, hat man das Herzminutenvolumen auf die Körperoberfläche bezogen und als sog. Herzindex definiert, der mindestens 2,5 l/min x m^2 bei einem enddiastolischen Druck unter 12 mmHg betragen sollte. Übersteigt der enddiastolische Druck 20 mmHg, kommt es zur Lungenstauung mit Dyspnoe und Ödemen. Die Kombination von Stauungszeichen und verringertem Herzindex entspricht im Extremfall dem kardiogenen Schock (< 1,8/min x m^2). Eine isolierte Minderung des Herzindex (< 2,5 l/min x m^2) bei normalen Füllungsdrücken kennzeichnet eine Minderperfusion (‚low output“) ohne Stauungssymptomatik.

5.10 Häufig verwendete Begriffe

Systolische Störung
Eingeschränkte Auswurffraktion (für den linken Ventrikel < 55 %).
Chronische Druckbelastungen überfordern den Herzmuskel langfristig, chronische Volumenbelastungen gehen frühzeitig mit einer Dilatation des betroffenen Ventrikels und später mit einer Abnahme der Pumpfunktion einher.

Diastolische Störung
Auswurffraktion und Ventrikelgröße sind normal oder eher kleiner, Füllungsdrücke jedoch erhöht.

Charakteristisch ist ein herabgesetztes Schlagvolumen bei eingeschränkter Dehnbarkeit des Ventrikels, erhöhter Kammersteife und gestörter Relaxationsfähigkeit (diastolische Complianceströrung).

Forward failure, backward failure
(Vorwärts-, Rückwärtsversagen)
Während bei der systolischen Funktionsstörung zunächst die Zeichen einer peripheren Minderperfusion (forward failure) im Vordergrund stehen, kommt es bei der diastolischen Funktionsstörung primär zum venösen Rückstau (backward failure). Mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz kommt es in der Mehrzahl der Fälle neben einer ausgeprägten systolischen Dysfunktion auch zu einer diastolischen Funktionsstörung und somit zu einer kombinierten Symptomatik.

Low output failure, high output failure
Eine verminderte Auswurfleistung mit erniedrigtem oder grenzwertigem Herzminutenvolumen (low output failure) ist typisch für systolische Funktionsstörungen und insgesamt der häufigste Befund bei manifester Herzinsuffizienz. Dagegen ist beim high output failure, bedingt durch zahlreiche extrakardiale Erkrankungen, das Herzminutenvolumen erhöht. Ursächlich können eine gestörte Sauerstoffbereitstellung (Anämie) und ein erhöhter Energiebedarf (Hyperthyreose, Beri-Beri) des Organismus zugrunde liegen.

Chronische Herzinsuffizienz

Auf einen Blick

Synonym: chronische Herzschwäche
englisch: chronic heart failure

Nach den Angaben der Framingham-Studie (1949–1965) liegt die jährliche Inzidenz einer Herzinsuffizienz in der Gesamtbevölkerung für Männer bei 2,3‰, für Frauen bei 1,4‰. Diese Zahlen haben sich zwischenzeitlich nicht geändert.

- Ursachen sind in über 70% der Fälle koronare Herzerkrankungen und arterielle Hypertonie
- das klinische Bild prägen Folgen der reduzierten Förderleistung (körperliche Schwäche) sowie Ödeme und Dyspnoe als Folgen einer Stauung vor der linken, der rechten oder vor beiden Herzkammern
- diagnostisches Ziel ist die Klärung der Grunderkrankung bzw. der auslösenden Faktoren
- Eckpfeiler der medikamentösen Behandlung ist die Entlastung des Herzens durch Nachlast- und Vorlastsenkung
- als kausale Therapie stehen beispielsweise Klappenersatz, Bypass-Operation, Thrombolyse, aber auch Transplantation zur Verfügung

Stadieneinteilung nach der New York Heart Association (NYHA)

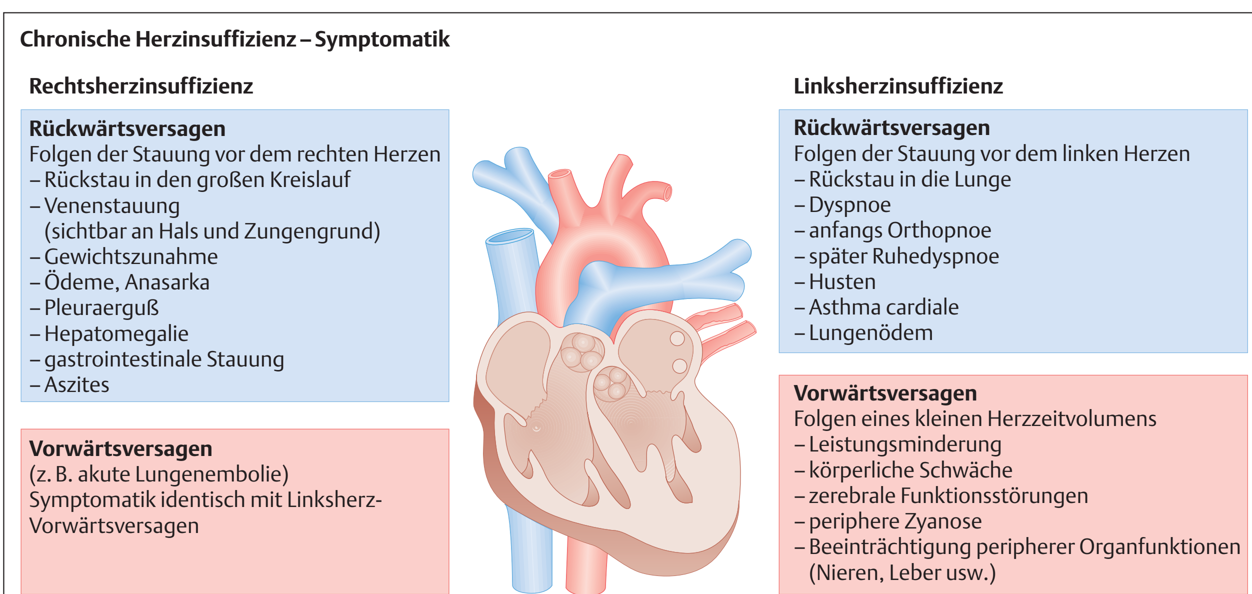


Abb. 5.42 Chronische Herzinsuffizienz – Symptomatik

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Siehe Abbildung 5.42.
Beinödeme, gestaute Halsvenen oder rechtsseitige Oberbauchbeschwerden weisen auf eine Stauung vor dem rechten Herzen hin. Das führende Symptom der Linksherzinsuffizienz ist die Atemnot, zunächst nur bei Belastung (Belastungsdyspnoe), später auch in Ruhe (Ruhedyspnoe) und nachts (paroxysmale nächtliche Dyspnoe). Teilweise kann der Kranke die Luftnot nur noch aufrecht sitzend unter Einsatz seiner Atemhilfsmuskulatur ertragen (Orthopnoe). Leistungsminderung, Herzklopfen, häufiges Wasserlassen (Nykturie) oder Schwindel als Zeichen einer Hypotonie sind Beschwerden, die beiden Formen gemeinsam sind. Ein erhöhter Sympathikotonus äußert sich nicht nur in einer Sinustachykardie, sondern ist auch an einer blassen, kühlen und schweißigen Haut als charakteristisches Zeichen der Vasokonstriktion zu erkennen. Schweißneigung, die auch nachts auftritt, ist stets ein alarmierendes Signal der peripheren Minderperfusion und darf nicht als „banales Symptom" gewertet werden. Das Asthma cardiale mit Bronchospasmus, Giemen und Brummen ist in der Abgrenzung zum Asthma bronchiale häufig schwierig.

Das kardiale Ödem

Beim akuten Lungenödem kommt es infolge einer akuten Linksherzinsuffizienz zu einem Rückwärtsversagen und zu einem Anstieg des pulmonal-kapillären Drucks. Wird der kolloidosmotische Druck (ca. 25–28 mmHg) überschritten, entwickelt sich ein interstitielles oder alveoläres Lungenödem. Ein chronisches Ödem bildet sich erst dann aus, wenn die Aktivierung der Neurohormone eine Abnahme des Glomerulumfiltrats und damit eine Natrium- und Wasserretention auslöst. Diese renale Regulation des Natrium-/Wasserhaushalts stellt sich erst nach einigen Tagen ein. Das Ergebnis sind überwiegende Ödeme der unteren Extremitäten bei mobilen Patienten, bei bettlägerigen Patienten Ödeme im Sakralbereich und bei Generalisierung Anasarka (Rechtsherzdekompensation). Die Ödemausschwemmung erfolgt während Ruhephasen und in der Nacht (Nykturie).

Dekompensation

Nicht selten dekompensiert ein Patient mit einer bekannten Herzinsuffizienz durch präzipitierende Faktoren wie Infektionen (Pneumonie), Rhythmuswechsel (Sinusrhythmus zu tachykardem Vorhofflimmern), Diätfehler (erhöhte Flüssigkeits- und Salzzufuhr) sowie mangelnde Compliance (s. Tab. 5.17).

Diagnostisches Vorgehen

Obwohl die körperliche Untersuchung schwerpunktmäßig das kardiopulmonale System erfassen sollte (s. Tab. 5.18), ist bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz immer eine gründliche Untersuchung des gesamten Körpers erforderlich! Anamnestisch können Vorgeschichte und akute Symptomatik erfragt werden, technische Untersuchungen wie 12-Kanaloberflächen-EKG, Röntgenthorax in zwei Ebenen und Echokardiographie sichern die klinische Diagnose Herzinsuffizienz.

Technische Untersuchungen

Das 12-Kanaloberflächen-EKG ist zur Aufdeckung von Grunderkrankungen oder Komplikationen (Infarkt, Myokar-

Tab. 5.17 **Präzipitierende Faktoren, die zur Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz führen**

arterielle Hypertonie
Myokardinfarkt – besonders bei vorgeschädigtem Herzmuskel
Lungenembolie – Gefahr des akuten Rechtsherzversagens (akutes Cor pulmonale)
Infektion, Thyreotoxikose – mangelnde linksventrikuläre Anpassung an den gesteigerten metabolischen Bedarf
Arrhythmien – weiterer Abfall des Herzminutenvolumens bei extremen Brady-/Tachyarrhythmien
Anämie – Erhöhung des HMV wegen der eingeschränkten O_2-Transportkapazität
Myokarditis – zusätzliche linksventrikuläre Pumpstörung
Endokarditis – zusätzliche Störung der Ventrikelfunktion
Diätfehler – vermehrte Flüssigkeits- und Salzzufuhr
fehlende Patienten-Compliance
inadäquate körperliche Belastung – Verschlechterung der Hämodynamik
Entwicklung einer Zweiterkrankung – Flüssigkeitsretention bei Niereninsuffizienz – Leberzirrhose
Medikamente – Salzretention (Steroide, nichtsteroidale Antiphlogistika) – negative Inotropie (Antiarrhythmika, Betablocker) – zelltoxische Wirkung (alkylierende Substanzen)

Tab. 5.18 **Chronische Herzinsuffizienz – Klinische Befunde**

allgemein Körperhaltung – Flachliegen möglich, wieviele Kopfkissen nachts? körperliche Beeinträchtigung – Dyspnoe, wieviele Stockwerke Treppensteigen? – Zyanose, Ödeme, Kachexie Tachykardie Hypotonie Hypertonie Temperatur Atemfrequenz Halsvenenfüllung
Haut – blaß bei peripherer Vasokonstriktion – periphere Zyanose bei erniedrigtem HMV – Schweißneigung (Sympathikusaktivierung)
Herz Palpation – Herzspitzenstoß, Vorderwandaneurysma (= „bulging") Schwirren (Herzklappenfehler, Ventrikelseptumdefekt) – Herzvergrößerung bei linksventrikulärer Dilatation Auskultation – 3. Herzton, 4. Herzton (Kennzeichen der Herzinsuffizienz) – systolische/diastolische Geräusche (Klappendysfunktion)
Lunge Rasselgeräusche bei pulmonaler Stauung, Lungenödem, Perkussion – Dämpfung bei Pleuraerguß



Abb. 5.43 Herzinsuffizienz – Akute Linksdekompensation mit Lungenödem nach Vorderwandinfarkt (Thorax-Röntgenbild)

ditis, Zeichen der Druck-/Volumenbelastung, Rhythmusstörungen) indiziert. Die Herzkatheteruntersuchung (Rechtsherz-, evtl. auch Linksherzkatheter) ist nur dann erforderlich, wenn im Zuge einer ursächlichen Beseitigung der Herzinsuffizienz eine interventionell-kardiologische (Ballondilatation) bzw. eine kardiochirurgische Maßnahme (Bypass-Operation, Klappenersatz, Transplantation) geplant ist.
Beachten: Es gibt keine spezifischen Zeichen für eine Herzinsuffizienz im EKG.

Röntgenthorax in 2 Ebenen

Siehe Abbildung 5.43.

- Vergrößerung des linken Ventrikels (verengter Retrokardialraum)
- Vergrößerung des rechten Ventrikels (angehobenes Pulmonalsegment, eingeengter Retrosternalraum)
- Vergrößerung der Herzsilhouette (Zunahme des Herz-Thorax-Quotienten $> 0{,}5$); in der Regel bleibt die Herzkontur bei akuter Dekompensation zunächst im Normbereich
- erweiterte zentrale Lungengefäße sowie Umverteilung der Durchblutung zugunsten kranialer Lungenabschnitte (frühes radiologisches Zeichen einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf)
- Kerley-B-Linien, interstitielles Ödem in beiden Unterfeldern mit Verdickung der Lymphgefäße (bei chronischer Druckerhöhung)
- Kerley-A-Linien, längere Strukturen, die vom Hilus in die Mittel- und Oberfelder ziehen (seltener)
- Nachweis von Pleuraergüssen durch Lageänderung
- schmetterlingsförmige Verdichtungen perihilär und in den Unterfeldern (alveoläres Lungenödem) als Zeichen schwerster Linksherzinsuffizienz

Doppler-Echokardiographie

Siehe Abbildung 5.44
transthorakal (TTE) und transösophageal (TEE)

- Größenbestimmung der Herzhöhlen



Abb. 5.44 Echokardiographie – Vergrößerter und eingeschränkt kontrahierender linker Ventrikel bei dilatativer Kardiomyopathie

- Bestimmung der globalen Auswurffraktion sowie regionaler Motilitätsstörungen (Infarkte, Ischämiezonen)
- Nachweis von Klappenfehlern

Laboruntersuchungen

Bestimmt werden Parameter, mit denen sich die Folgen der Minderperfusion beurteilen lassen. Unter den anaeroben Bedingungen des Vorwärtsversagens (low output) entwikkelt sich je nach Schweregrad eine metabolische Azidose (Laktatazidose). Diese Veränderung kann, ebenso wie eine pulmonale Gasaustauschstörung bei einem Lungenödem, mit der *Blutgasanalyse* beurteilt werden. Nierenretentionswerte, Leberenzyme, kleines Blutbild dienen der Erfassung von Organinsuffizienzen. Bei bestimmten Fragestellungen wie Endokarditis muß nach Entzündungszeichen und Keimen gesucht werden. Wichtig ist die Bestimmung der Serumelektrolyte (Kalium), um drohenden Rhythmusstörungen vorzubeugen.
Untersuchungen, die darüber hinausgehen, sind speziellen Fragestellungen und Problemen vorbehalten (s. Tab. 5.19).

Tab. 5.19 **Herzinsuffizienz – Diagnostisches Vorgehen bei speziellen Fragestellungen**

Untersuchung / Fragestellung
Fahrradergometrie – koronare Herzerkrankung
Herzkatheter – Operationsvorbereitung bei KHK und Klappenfehlern
Pulmonalisangiogramm und Lungenszintigramm – Lungenembolie
Oberbauchsonographie – Lebergröße, Nierengröße, Aszites
Lungenfunktionsprüfung – Ausschluß pulmonaler Erkrankungen
Myokardbiopsie – Diagnostik Myokarditis

DD 5.1 Differentialdiagnose chronische Herzinsuffizienz

Erkrankung	Befund/Hinweise
nichtkardiale Ursachen von Dyspnoe	– Erkrankungen der Lunge, der Atemwege, der Pleura (Pneumonie, Lungenembolie, Asthma bronchiale, Pleuritis) – Störungen des Bewegungsapparats (Rippenfrakturen, Thoraxfehlbildungen, Myopathien) – Fieber mit vermehrter Atemarbeit – Anämie – metabolische Azidose mit respiratorischer Kompensation – Steigerung des zentralen Atemantriebs (Enzephalitis, zerebraler Insult)
nichtkardiale Erkrankungen mit peripheren Ödemen	– postthrombotischer Symptomenkomplex – Lymphödem – Hypoproteinämie (nephrotisches Syndrom, Leberzirrhose, exsudative Enteropathie) – idiopathisches Ödem

Differentialdiagnose (s.DD 5.1)

Therapie

Wenn es nicht gelingt, mit einer rechtzeitig eingeleiteten Therapie den pathophysiologischen Circulus vitiosus zu unterbrechen, endet die Herzinsuffizienz über eine hämodynamische Dekompensation im Herzversagen.

Allgemeine Maßnahmen

Körperliche Schonung, Reduktion von Übergewicht sowie Ausschaltung von Risikofaktoren (z.B. Rauchen) können eine medikamentöse Therapie, Flüssigkeitsrestriktion (Trinkmenge < 1,5 l/d) und Kochsalzbeschränkung (< 6 g/d) unterstützen. Mit täglichen Gewichtskontrollen können diese Maßnahmen vom Patienten selbst überprüft werden. Sicherzustellen ist auch eine korrekte Einnahme der verordneten Medikamente (Patienten-Compliance). Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz die Resorption von Medikamenten durch eine gastroenterale Stauung so stark eingeschränkt sein kann, daß scheinbar eine therapierefraktäre Form der Herzinsuffizienz vorliegt. In dieser Situation empfiehlt sich vorübergehend die Umstellung von einer oralen auf eine parenterale Therapie. Eine Antikoagulation mit Marcumar ist nur indiziert, wenn zusätzliche Risiken wie Thromboembolien bei schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion oder Vorhofflimmern vorliegen. Der Quick-Wert sollte auf 25–35% bzw. 1,5–2,5 INR eingestellt werden. Zur Thromboseprophylaxe werden, besonders bei Immobilisierung oder unter intensivierter diuretischer Behandlung, unfraktionierte (z.B. 2—3 x 5000 IE Heparin s.c./d) oder niedermolekulare Heparine eingesetzt. Auf Laborkontrollen kann dabei verzichtet werden.

Medikamentöse Behandlung

Für jeden Patienten muß eine individuelle Therapie, die Grunderkrankung und Begleiterkrankungen einbezieht, entwickelt werden. Eckpfeiler im Gesamtbehandlungskonzept der Herzinsuffizienz ist die Entlastung des Herzens durch Nachlast- und Vorlastsenkung (s. Abb. 5.41). Medikamentös kommen zur Anwendung:
- Nachlastsenker (arterielle Vasodilatatoren)
- Vorlastsenker (venöse Vasodilatatoren)
- Diuretika
- positiv inotrope Substanzen (Glykoside)
- β-Blocker zur Dämpfung des erhöhten Sympathikotonus

Die klinischen Zeichen einer Lungenstauung und peripheren Minderperfusion bessern sich am effektivsten durch nachlastsenkende Substanzen unter Steigerung des HMV. Ähnlich wirken positiv inotrope Substanzen, obwohl die erhöhte Nachlast als primäre Regulationsstörung von dieser Therapie ursächlich nicht beeinflußt wird. Die Kombination von Vorlastsenkern und Diuretika führt zu einem Rückgang der Stauungssymptomatik, steigert jedoch nicht das HMV.

ACE-Hemmer

Therapeutischer Stellenwert: Für die Behandlung der Herzinsuffizienz beruht der entscheidende therapeutische Effekt auf einer strukturellen Stabilisierung und hämodynamischen Entlastung des Herzmuskels. Überwiegender Angriffspunkt ist der arterielle Schenkel des Kreislaufsystems. Als Nachlastsenker verbessern ACE-Hemmer nicht nur die klinische Symptomatik der Herzinsuffizienz (Abnahme der Dyspnoe, Besserung der Leistungsfähigkeit und des körperlichen Wohlbefindens), sondern auch die Prognose der Erkrankung; kontrollierte Studien konnten einen signifikanten Rückgang von Mortalität und Morbidität bei chronischer Herzinsuffizienz zeigen. Nach abgelaufenem Myokardinfarkt beugen ACE-Hemmer der Entwicklung einer Herzinsuffizienz vor, indem sie die prognostisch ungünstigen Umbau- und Anpassungsvorgänge des Herzmuskels („Remodeling") an eine veränderte Hämodynamik mildern.

Pharmakologische Wirkung: Der pharmakologische Effekt beruht auf einer Beeinflussung des RAAS. Über die verminderte Bildung von Angiotensin II und Aldosteron kommt es zur Blutdruck- und damit zur Nachlastsenkung und über eine verminderte Natrium- und Wasserretention zur Vorlastsenkung. Die gleichzeitige Hemmung der Kininase II des Kallikrein-Kinin-Systems bewirkt einen Anstieg des vasodilatatorisch wirksamen Bradykinins. Neuere Untersuchungen belegen in zahlreichen Geweben die Existenz eines lokalen RAAS; über diesen organspezifischen Angriffspunkt tragen die ACE-Hemmer zur Regression der myokardialen und vaskulären Wandhypertrophie (Organprotektion) bei.

Klinische Wirkung: Captopril und Enalapril sind die bekanntesten Vertreter dieser Gruppe. Neben diesen beiden initial verfügbaren Substanzen gibt es heute zahlreiche weitere analoge Substanzen, die lediglich ein verändertes pharma-

kologisches Profil aufweisen. Da zu Beginn einer Behandlung mit ACE-Hemmern kritische Blutdrucksenkungen auftreten können, sollte die Therapie einschleichend und unter sorgfältigen Blutdruckkontrollen erfolgen. Ideale Partner einer nachlastsenkenden Therapie mit ACE-Hemmern sind Diuretika. Die Kombination ACE-Hemmer und Kalium-sparendes Diuretikum ist wegen der drohenden Hyperkaliämie im allgemeinen kontraindiziert. Einzelheiten siehe Plus 5.11.
Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern kommt alternativ die Gabe von Hydralazin in Betracht, da Hydralazin äußerst wirksam den peripheren Widerstand (Arteriolen) senkt. Für die Kombination mit einem Nitrat ist ein signifikanter Rückgang der Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz nachgewiesen; im direkten Vergleich mit Enalapril schneidet diese Therapieform jedoch schlechter ab. Einzelheiten siehe Plus 5.12.

Angiotensin-II-Antagonisten

Ein direkter Eingriff in das RAAS ist mit einer neuen Substanzklasse, den Angiotensin-II-Antagonisten, möglich, die den Angiotensin-II-Rezeptor vom Typ 1 (AT1) hemmen. Das Wirkprofil ähnelt den ACE-Hemmern, wobei allerdings die Kininase II unbeinflußt bleibt. Folge sind niedrige Bradykinin-Konzentrationen; der für ACE-Hemmer als häufige und störende Nebenwirkung beschriebene Husten ist unter den AT1-Antagonisten seltener. Bekannte Vertreter sind Candesartan, Losartan und Valsartan.

Nitrate

Nitrate führen primär zu einer Vasodilatation im venösen Gefäßsystem, ein gering ausgeprägter Effekt ist allerdings auch auf der arteriellen Seite nachweisbar. Entsprechend werden Nitrate zur akuten oder chronischen Vorlastsenkung eingesetzt. Die pharmakologische Wirkung beruht auf einer endogenen Stickoxid-(NO-)Freisetzung, das mit dem „endothelium derived relaxing factor“, EDRF, identisch ist. Der pharmakologische Effekt wird allerdings durch eine Verarmung an reaktionsfähigem Sulfhydril-(SH-)Gruppen am Wirkort eingeschränkt (Toleranzentwicklung). Das Molsidomin entfaltet über seinen aktiven Metaboliten (SIN1) einen den Nitraten vergleichbaren hämodynamischen Effekt, der ohne eine Vermittlung körpereigener Sulfhydril-Gruppen zustande kommt. Dadurch wird eine Toleranzentwicklung vermieden. Einzelheiten siehe Plus 5.12.

Diuretika

Allen Diuretika gemeinsam ist die renale Kochsalz- und Wasserausscheidung, was therapeutisch vor allem beim Rückwärtsversagen mit Lungenstauung und Ödemen ausgenutzt wird. Damit sind Diuretika ideal für eine Kombination mit ACE-Hemmern zur nachlastsenkenden Therapie (cave: Hyperkaliämie bei gleichzeitiger Gabe eines kaliumsparenden Diuretikums!). Ihrem Angriffspunkt entsprechend werden Thiazide, Schleifendiuretika und kaliumsparende Diuretika unterschieden.
Thiazide kommen bei leichteren Formen der Herzinsuffizienz zum Einsatz, sofern keine fortgeschrittene Niereninsuffizienz vorliegt. Bei höheren Kreatininwerten sind Schleifendiuretika indiziert, die auch noch bei schwerer Herz- und Niereninsuffizienz eine gute Wirkung entfalten. Thiazide und Schleifendiuretika wirken additiv; sie können allerdings über eine gesteigerte Kaliurese bedrohliche Hypokaliämien mit entsprechenden Rhythmusstörungen auslösen. Deswegen werden vorzugsweise einzelne Vertreter beider Substanzklassen mit kaliumsparenden Diuretika (Amilorid, Triamteren) kombiniert. Unter diuretischer Therapie sind regelmäßig Serumelektrolyt- und Gewichtskontrollen notwendig. Einzelheiten siehe Plus 5.13.

Positiv inotrope Pharmaka

Therapeutische Wertigkeit: Zur Steigerung der myokardialen Kontraktilität werden bei der chronischen Herzinsuffizienz Digitalisglykoside eingesetzt. Bei akuter Herzinsuffizienz und akuter Dekompensation im chronischen Stadium kommen Katecholamine und Phosphodiesterasehemmer (PDE-Hemmer) zum Einsatz. Zwar verbessern Katecholamine und PDE-Hemmstoffe auch die Symptomatik bei chronischer Herzinsuffizienz, sie führen jedoch zu einer Verschlechterung der Prognose mit Anstieg der Mortalität.

Pharmakologische Wirkung der Digitalisglykoside: Die positiv inotrope Wirkung beruht auf einer Hemmung der sarkolemmalen Na^+-K^+-ATPase. Dabei kommt es einerseits zu einer vermehrten direkten Freisetzung von Kalziumionen aus dem Sarkolemm und andererseits zu einem Anstieg der intrazellulären Natriumkonzentration; dies bewirkt (über den zellmembranständigen Austausch von Natrium gegen Kalzium) eine Steigerung der aktuellen Kalziumkonzentration am kontraktilen Apparat der Herzmuskelzelle. Der Übergang von gewünschter positiver Inotropie zu digitalisinduzierten Arrhythmien und toxischen Effekten ist fließend und graduell an die Hemmung der Na^+-K^+-ATPase gebunden.

Pharmakokinetik der Digitalisglykoside: Die therapeutisch eingesetzten Digitalisglykoside unterscheiden sich nicht in ihrer Wirksamkeit, sondern in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften; allen gemeinsam ist ihre geringe therapeutische Breite. Digoxin und Digoxinderivate werden überwiegend renal eliminiert, Digitoxin über die Leber unter Einbeziehung des enterohepatischen Kreislaufs.

Hämodynamische Wirkung: Charakteristisch unter Digitalistherapie sind eine Zunahme der myokardialen Ejektionsfraktion sowie eine Abnahme des enddiastolischen Volumens und ventrikulären Füllungsdrucks. Durch zentrale Zunahme des Vagotonus und Verbesserung der Hämodynamik ist eine Normalisierung der Herzfrequenz und eine Senkung des Sauerstoffverbrauchs zu registrieren. Zusätzlich läßt sich die für die Herzinsuffizienz typische Barorezeptor-Dysfunktion, deren Ursache eine erhöhte Aktivität der Na^+-K^+-ATPase ist, mit einer Digitalistherapie zumindest partiell günstig beeinflussen.

Klinische Wirkung: Die therapeutisch wirksamen Serumkonzentrationen betragen für Digoxin 0,5–1,5 ng/ml, für Digitoxin 10–25 ng/ml. Selbst bei diesen Konzentrationen sind Rhythmusstörungen und unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit, Brechreiz und Sehstörungen möglich. Wegen der Gefahr von Gefäßspasmen oder Arrhythmien sind Digitalisglykoside beim akuten Herzinfarkt sowie bei allen ischämischen Zuständen kontraindiziert.
Über die positiv inotrope Wirkung hinaus wird therapeutisch die negativ dromotrope Wirkung der Herzglykoside auf die AV-Überleitung bei Vorhofflimmern oder -flattern eingesetzt. Allerdings ist eine medikamentöse Kardioversion mit Digitalis allein in der Regel nicht zu erreichen. Selbstverständlich können Digitalispräparate mit ACE-Hemmern und Diuretika kombiniert werden. So wurden alle wesentlichen Herzinsuffizienz-Studien mit einer begleitenden Digitalistherapie durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß Digitalisglykoside in der Kombinationstherapie einen eigenständigen und die Prognose verbessernden Effekt bewirken. Einzelheiten siehe Plus 5.14.

PLUS

Übersicht über die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

5.11 Nachlastsenker

ACE-Hemmer
Captopril und Enalapril sind analoge Substanzen, die sich nur in ihrer Pharmakokinetik unterscheiden.
Therapeutische Wertigkeit
- strukturelle Stabilisierung und hämodynamische Entlastung des Herzmuskels
- Senkung der Morbidität und Mortalität

Dosierung
einschleichend, um kritischen Blutdrucksenkungen vorzubeugen
- Captopril 2–3 x 12,5–25 mg/d, Wirkdauer bis zu 12 h
- Enalapril 2 x 2,5–10 mg/d, Wirkdauer bis zu 18 h
- Lisinopril 1 x 2,5–20 mg/d
- Ramipril 1–2 x 2,5–10 mg/d

Unerwünschte Wirkungen
- Hyperkaliämie (keine Kombination mit kaliumsparenden Diuretika, Vorsicht mit Kalium-Überangebot in der Nahrung)
- Reizhusten (5–10 %)
- angioneurotisches Ödem
- Exantheme
- Leukopenie
- Nierenfunktionsstörungen

Kontraindikationen
- Schwangerschaft und Stillzeit
- beidseitige Nierenarterienstenosen oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere
- nach Nierentransplantation bei Stenosierung der versorgenden Arterie
- Aorten- und Mitralstenose
- angioneurotisches Ödem

Angiotensin-II-Antagonisten
Indikation: Hypertonie und Herzinsuffizienz
- Alternative bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern

Wirkung
- direkte Dilatation der Arteriolen

Dosierung: Losartan
- 1 x 12,5–50 mg/d

Unerwünschte Wirkung und Kontraindikationen
siehe ACE-Hemmer

5.12 Vorlastsenker

Nitrate
Beachten: Wirkungsverlust durch Toleranzentwicklung (Erschöpfung körpereigener Sulfhydrilgruppen)
Dosierung
- Isosorbiddinitrat (ISDN) 2 x 20 mg (am Morgen und am Mittag)
- Isosorbid-5-Mononitrat (ISMN) 2 x 20 mg (am Morgen und am Mittag)

Unerwünschte Wirkungen
- Hypotonie und reflektorische Tachykardien
- Kopfschmerzen

Molsidomin
keine Toleranzentwicklung
Dosierung
- 3 x 2–4 mg/d

5.13 Diuretika

Indikation Stauungssymptomatik mit Ödemen

Thiazide
Therapeutische Wertigkeit
- Wirkung überwiegend im distalen Tubulus, im Vergleich mit Schleifendiuretika deutlich weniger wirksam
- lange Wirkdauer, kaliuretisch, ideale Kombination mit kaliumsparenden Diuretika

Dosierung
- Hydrochlorothiazid 25–100 mg/d
- Chlorthalidon 25–50 mg jeden 2. Tag

Unerwünschte Wirkungen
- Hypokaliämie durch renale Kaliumverluste
- Hyperkalzämie
- Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypercholesterinämie

Schleifendiuretika
Therapeutische Wertigkeit
- Hemmung des Natriumtransports in der Henle-Schleife
- auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz wirksam

Dosierung
- Furosemid 2–3 x 20–80 mg/d
- Tageshöchstdosis 1 g
- Piretanid 1–3 x 6–12 mg/d
- Torasemid 5–20 mg/d

Unerwünschte Wirkungen
- Hypokaliämie
- Hypokalzämie
- Hyperglykämie, Hyperurikämie

Kaliumsparende Diuretika
Therapeutische Wertigkeit
- Hauptwirkung im Sammelrohr der Nieren
- als Monotherapie nur schwach wirksam
- Kombination mit Thiaziden
- nicht bei Niereninsuffizienz wegen drohender Hyperkaliämie!

Dosierung
- Spironolacton 100–400 mg/d
- Triamteren 1–2 x 50–100 mg
- Amilorid 5–10 mg/d

Unerwünschte Wirkung
- Gynäkomastie

Kontraindikation
- Niereninsuffizienz

5.14 Positiv inotrope Substanzen

Katecholamine und Phosphodiesterasehemmer
Indikation
- nur bei akuter Dekompensation

siehe Akute Herzinsuffizienz

Digitalisglykoside
Wichtig: Digitalisglykoside haben eine geringe therapeutische Breite, deshalb Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (vor allem Digoxin); Halbwertszeit für Digoxin 1,6 Tage, für Digitoxin 6 Tage. Chinidin, Kalziumantagonisten oder Amiodaron schränken die Digitalisglykosid-Clearance ein.
Erhaltungsdosis bei normaler Nierenfunktion
- Digoxin 0,25–0,375 mg/d
- β-Acetyldigoxin 0,2–0,3 mg/d
- Methyldigoxin 0,1–0,2 mg/d
- Digitoxin 0,05–0,1 mg/d

Zeichen der Überdosierung
- bradykarde Herzrhythmusstörungen (Sinusknotenstillstand, AV- oder SA-Block)
- ventrikuläre Heterotopien, Kammertachykardien, Kammerflimmern
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle
- Sehstörungen, Störungen der Farbwahrnehmung
- Verwirrtheit

bei schwerer Digitalisintoxikation
- Digitalis-Antidot aus Schaf-Antikörperfragmenten

Kontraindikationen
- akuter Myokardinfarkt
- Hypokaliämie oder Hyperkalzämie
- WPW-Syndrom

cave: Niemals Kalzium i. v. bei Digitalisierung! Gefahr von Tachyarrhythmien bis hin zum Kammerflimmern!

5.15 β-Blocker

Wichtig: Mit kleinsten Dosen beginnen, langsame Dosissteigerung über Wochen bis Monate.
Dosierung
- Bisoprolol 1 x 1,25–5 mg/d
- Carvedilol 2 x 3,125–50 mg/d
- Metoprolol 2 x 5–100 mg/d

Unerwünschte Wirkungen
- Bradykardie
- Hypotonie
- Asthma bronchiale

Eine Sonderstellung wegen ihrer nachlastsenkenden Wirkung nehmen möglicherweise β-Blocker mit α_1-blockierender Wirkung (Bucindolol, Carvedilol) ein. Da bisher nur geringe klinische Erfahrungen vorliegen, können Dosierungsempfehlungen nur mit Einschränkungen gegeben werden.

β-Blocker

Überlegungen, wie die bei Herzinsuffizienz inadäquat gesteigerte Sympathikusaktivität gedämpft werden kann, haben zu einer Behandlung mit β-Blockern geführt. Akut bewirkt die Betablockade eine Sympathikolyse; langfristig kommt es zu einer Regulation der über das Barorezeptorsystem vermittelten überschießenden Stimulation der Neurohormone, ein Effekt, der sich frühestens nach Wochen bis Monaten einstellt. Zur Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Wirkungen sollte die Therapie mit niedrigsten Dosen einschleichend unter stationären Bedingungen eingeleitet werden. Bisherige Studien (Bisoprolol, Bucindolol, Carvedilol, Metoprolol) zeigen zwar, daß die genannten β-Blocker die klinischen Symptome und die Hämodynamik verbessern können, jedoch ist noch nicht abschließend geklärt, wie sich die Behandlung auf Morbidität und Mortalität auswirkt. Einzelheiten siehe Plus 5.15.

Behandlung der Komplikationen

Herzrhythmusstörungen

Rhythmusstörungen zählen zu den häufigsten Komplikationen einer chronischen Herzinsuffizienz, deren wirksamste Therapie in einer Beseitigung von Ischämien bzw. Insuffizienzzeichen besteht. Eine spezielle antiarrhythmische Therapie kann nur dann empfohlen werden, wenn gravierende Arrhythmien, wie Kammertachykardien/-flimmern, vorliegen. Voraussetzungen dafür sind Erfolgsnachweis im Langzeit-EKG oder bei seriellen elektrophysiologischen Testungen (programmierte intrakardiale Stimulation). Amiodaron und Betablocker sind die Therapeutika der Wahl, vor allem dann, wenn die chronische Herzinsuffizienz Folge einer koronaren Herzerkrankung ist. Eine lebensverlängernde Wirkung ist für diese Indikation bei beiden Substanzen nicht eindeutig bewiesen. Derzeit sind Defibrillatoren, die nach Reanimation eines Patienten mit Kammerflimmern oder Kammerflattern implantiert werden, der effektivste Schutz vor einem plötzlichen Herztod.

Therapierefraktäre Dekompensation

Bei schwersten und therapierefraktären Dekompensationen kann vorübergehend eine mechanische Kreislaufunterstützung (aortale oder externe Gegenpulsation) zur Anwendung kommen. Der mechanische Herzersatz (left ventricular assist device) gilt derzeit als Überbrückung zur Transplantation. Die Kardiomyoplastie zur Unterstützung der Pumpfunktion eines schwer geschädigten Herzmuskels ist in der klinischen Erprobung. Dabei wird der linksseitige M. latissimus dorsi operativ um die Zirkumferenz des Herzmuskels geführt und mit Hilfe einer Schrittmachersonde rhythmisch stimuliert. Soweit Alter, Begleiterkrankungen und psychische Verfassung des Patienten es erlauben, kommt im Endstadium einer chronischen Herzinsuffizienz grundsätzlich eine Herztransplantation in Betracht. Trotz der inzwischen günstigen 1-Jahres-Überlebensrate von über 85% in USA und Europa bleibt die Herztransplantation aufgrund der geringen Zahl von Organspenden nur einer sehr kleinen Gruppe von Patienten vorbehalten.

Verlauf und Prognose

Die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz ist außerordentlich ungünstig. Wie aus kumulativen Überlebenskurven von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) hervorgeht, leben nach einem Jahr noch 35%, nach drei Jahren lediglich 18%. Die Stadien NYHA II und III sind mit einer Mortalität bei Männern von 62% und bei Frauen mit 42% innerhalb von fünf Jahren belastet. An erster Stelle der Todesursachen steht mit ca. 40% der plötzliche Herztod (sudden death) vor dem myokardialen Pumpversagen mit ca. 30%.
Die Behandlung mit ACE-Hemmern führt zu einem Rückgang der Mortalität bis zu 30%; nicht ganz so günstig liegen die Ergebnisse für eine Kombinationstherapie mit Hydralazin und Nitraten. Die Aussagen zu einer Therapie mit Betarezeptorenblockern sind bislang noch unsicher, da noch nicht definitiv geklärt werden konnte, welche Patienten von einer derartigen Therapie profitieren. Positiv inotrope Substanzen

– mit Ausnahme der Digitalisglykoside – bessern zwar vorübergehend die Hämodynamik und das Beschwerdebild, bewirken aber auf Dauer eine Zunahme der Mortalität. Insgesamt ist das Krankheitsbild Herzinsuffizienz bei dem zunehmenden Alter der Gesamtbevölkerung nicht nur eine große klinische, sondern auch eine gesundheitspolitische Herausforderung.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Aufstellen eines individuellen Behandlungsplans und Absprache der allgemeinen Maßnahmen
- auf die Bedeutung einer regelmäßigen und richtig dosierten Medikation hinweisen; vor allem ältere Patienten dosieren ihre Medikamente gern selbst, abhängig vom Ausmaß ihrer Symptome
- Protokoll des Morgengewichtes
- Flüssigkeitsrestriktion (1,5 l/d unter Mitberechnung der Mahlzeiten)
- Festlegen der körperlichen Belastung im Alltag

Akute Herzinsuffizienz

Auf einen Blick

Synonym: Akutes Herzversagen
englisch: acute heart failure

Bei der akuten Herzinsuffizienz entwickeln sich innerhalb weniger Minuten bis Stunden gravierende hämodynamische Veränderungen, die auf einen nicht vorbereiteten Organismus treffen.

- Hauptursachen sind akuter Vorderwandinfarkt, Herzrhythmusstörungen, entzündliche Klappendestruktionen oder Perikardtamponade
- zahlreiche Faktoren können eine chronische Herzinsuffizienz in eine akute Herzinsuffizienz eskalieren lassen (s. Tab. 5.17)
- das klinische Bild ist geprägt von der Kreislaufzentralisation und der Lungenstauung, die Symptomatik reicht vom Lungenödem bis hin zum kardiogenen Schock
- 15% der Myokardinfarkte enden im kardiogenen Schock (Einbuße von ca. 30–40% der Myokardmasse) mit einer Mortalität von ca. 80%
- eine Sonderstellung nimmt der Rechtsherzinfarkt ein, bei dem der rechte Ventrikel auf hohe Füllungsdrücke (ZVD 12–20 mmHg) zur Erzielung eines ausreichenden HMV angewiesen ist. Vorlastsenker sind hier kontraindiziert, durch rechtzeitige Volumentherapie können die notwendigen Füllungsdrücke erreicht werden
- das Pendant zur akuten Linksherzinsuffizienz ist das akute Cor pulmonale, das als akutes Rechtsherzversagen meist auf dem Boden einer schweren Lungenembolie entsteht
- diagnostisches Ziel ist die Klärung der ursächlichen Erkrankung und die rasche Beurteilung der hämodynamischen Situation
- wenn immer möglich, sollte eine kausale Therapie angestrebt werden
- rasches Handeln ist für die Prognose entscheidend!

Grundlagen

Epidemiologie

Ca. 10—15% aller Patienten einer internistischen Klinik werden mit Zeichen der akuten Herzinsuffizienz aufgenommen.

Ätiologie

Hauptursachen sind der akute Vorderwandinfarkt, Rhythmusstörungen, entzündliche Klappenveränderungen sowie Perikardtamponade. Bei 15% der Myokardinfarkte kommt es zum kardiogenen Schock, vor allem dann, wenn 30–40% des kontraktilen Gewebes ausfallen; die Mortalität beträgt ca. 80%. Weitere Ursachen sind myokardiale Pumpstörungen wie bei einer akuten Myokarditis oder infolge Überdosierung kardiodepressiver Medikamente (s. Tab. 5.20). Eine stabile chronische Herzinsuffizienz kann durch zahlreiche extrakardiale Komplikationen wie Infektionen, Anämie oder Thyreotoxikose zu einer akuten Dekompensation eskalieren (s. Tab. 5.17).

Pathophysiologie

Sowohl myokardiale Pumpstörungen als auch die akute Volumen- oder Druckbelastung des linken Ventrikels führen über einen Rückstau zu einem Anstieg des pulmonal-kapillären Druckes und zum Lungenödem. Flüssigkeitsrestriktion, Diuretika und positiv inotrope Substanzen sind die primäre therapeutische Konsequenz. Typische Beispiele für das akute Rechtsherzversagen stellen die akute Lungenembolie und der Rechtsherzinfarkt dar. Hohe Füllungsdrücke (ZVD 12–20 mmHg) sind hier erforderlich, um ein ausreichendes Herzminutenvolumen mit ausreichendem Volumenangebot für den linken Ventrikel zu garantieren. Entsprechend sind Vorlastsenker kontraindiziert. Auf eine ausreichende Volumenzufuhr für einen optimalen Füllungsdruck des rechten Ventrikels ist zu achten.
Pathogenese der akuten Herzinsuffizienz siehe Plus 5.16.

Tab. 5.20 **Akute Herzinsuffizienz und kardiogener Schock – Ursachen**

myokardiale Pumpstörung – akuter Myokardinfarkt – akute Myokarditis – kardiodepressive Medikamente
akute Volumenbelastung – Klappeninsuffizienz bei Endokarditis – Papillarmuskel- und Sehnenfadenabriß – Ventrikelseptumdefekt bei Infarkt – Aortendissektion mit Aorteninsuffizienz
akute Druckbelastung – hypertone Entgleisung – dekompensierte Aortenstenose – schwere Lungenembolie
akute Füllungsbehinderung – Perikardtamponade
rhythmogene Entgleisung – ventrikuläre Tachykardie – extreme Bradykardie

PLUS

5.16 Pathogenese der akuten Herzinsuffizienz

Kompensationsmechanismen zur Erhaltung der kardiovaskulären Homöostase
Die initiale Kreislaufdepression mit Blutdruckabfall wird kompensatorisch durch die neuronale Aktivierung des Barorezeptorenreflexes gegenreguliert. Die gesteigerte Sympathikusaktivität setzt Noradrenalin aus den peripheren Nervenendigungen frei, über myokardiale β-Rezeptoren kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz und der myokardialen Kontraktilität. Mit dem Ziel, einen ausreichenden arteriellen Mitteldruck aufrechtzuerhalten, stimulieren Katecholamine vaskuläre α-Rezeptoren sowohl im arteriellen als auch im venösen Bereich und bewirken eine Verengung der Gefäße. Die Verteilung der Adrenorezeptoren auf lebenswichtige Organe gewährleistet eine bessere Durchblutung von Herz und Gehirn zu Lasten von Nieren, Haut, Muskulatur und Intestinaltrakt. Das RAAS wird direkt und indirekt über die Verminderung der renalen Durchblutung aktiviert. Bei übersteigerter Aktivierung verschlechtert sich durch die damit verbundene Flüssigkeitsrestriktion und Nachlasterhöhung die Herzarbeit und begünstigt die Entwicklung eines kardiogenen Schocks.

Übersteigerte Reaktion der Kompensationsmechanismen
Der gesteigerte Sympathikotonus erhöht die Nachlast und geht mit einem erhöhten Entleerungswiderstand der Kammern einher. Dies führt zu einer verringerten Koronardurchblutung, einem Sauerstoffmehrbedarf und damit zu einer Verschlechterung der energetischen Bilanz. Der Anstieg des Füllungsdrucks im linken Ventrikel verursacht eine Erhöhung des pulmonalvenösen und pulmonalkapillären Drucks. Bei fortschreitender Gefügedilatation des Myokards versagt die Kompensation durch den Frank-Starling-Mechanismus, und es kommt zu einer Flüssigkeitsvermehrung in der Lunge bis hin zum manifesten Lungenödem (s. Abb. 5.36).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Eine akute Herzinsuffizienz kann sich im Extremfall (akuter ausgedehnter Vorderwandinfarkt) binnen Minuten entwikkeln. Das klinische Bild wird einerseits durch die Lungenstauung beim Rückwärtsversagen des linken Ventrikels beherrscht, andererseits können Symptome des Vorwärtsversagens (Desorientiertheit, akutes Nierenversagen) bis hin zum kardiogenen Schock im Vordergrund stehen.
Charakteristisch ist der Vernichtungsschmerz, der bei ca. 80% der Herzinfarkte angegeben wird.

- Zeichen der zerebralen Minderdurchblutung: Unruhe, Angst, Schläfrigkeit, Bewußtseinsstörung bis hin zu Bewußtseinsverlust
- Zeichen der peripheren Minderdurchblutung: Blässe, kalter Schweiß, Tachypnoe
- bei Lungenstauung: Dyspnoe, Orthopnoe
- häufig Oligurie oder Anurie

Klinische Befunde

- Kreislaufzentralisation mit Abfall des Blutdruckes
- Tachykardie (nicht bei grundsätzlich bradykarden Herzrhythmusstörungen!)
- kardiogener Schock
- Herzindex $< 1{,}8\,l/min \times m^2$, systolischer RR < 90 mmHg, Diurese $< 20–30$ ml/h
- feuchte Rasselgeräusche über den abhängigen Lungenabschnitten bei Lungenstauung oder Lungenödem
- starke Jugularvenenfüllung und Erhöhung des zentralen Venendrucks bei akuter Rechtsherzinsuffizienz mit enddiastolischer Druckerhöhung

Diagnostisches Vorgehen

Wichtig ist die rasche Beurteilung der hämodynamischen Situation und das baldige Erkennen der ursächlichen Erkrankung. Dabei liefert das EKG wertvolle Hinweise. Mit der Echokardiographie lassen sich die Größe der Herzhöhlen, regionale Motilitätsstörungen durch Infarkte, ischämische Bereiche, Auswurffraktion und Herzklappenfehler bestimmen. Die „blutige“ arterielle Druckmessung in der A. radialis oder femoralis ermöglicht regelmäßige Blutgasanalysen zur Bestimmung des partialen Sauerstoffdrucks und der Sauerstoffsättigung, das Legen eines V.-cava-Katheters die Messung des zentralen Venendrucks und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung. Laboruntersuchungen dienen der Diagnostik der Grunderkrankung, die Laktatspiegel zeigen den Schweregrad der metabolischen Azidose an.

Differentialdiagnose

Wichtig ist die rasche Klärung, ob es sich um einen lebensbedrohlichen Kreislaufschock oder um eine Form orthostatischer Dysregulation handelt. Mit Hilfe hämodynamischer Messungen läßt sich ein kardiogener Schock von anderen Schockformen (hypovolämisch, septisch, neurogen) differenzieren. Bei Bewußtlosigkeit müssen metabolische und neurologische Ursachen in Betracht gezogen werden. Die Messung von Druck und Sauerstoffsättigung im kleinen Kreislauf erfaßt nicht nur alle wesentlichen hämodynamischen Parameter, sondern erlaubt auch eine Analyse und Bewertung der klinischen Gesamtsituation sowie die Therapiesteuerung (Dosierung von Katecholaminen und Vasodilatatoren).

Akute Linksherzinsuffizienz – Akutversorgung

Lagerung
– Oberkörper hoch
– Beine tief
Nitroglyzerin
– als Spray oder Kapsel (0,8 mg s. l.)
peripherer i. v. Zugang
Furosemid 20 mg i. v.
Sauerstoff 2 l/min.
Analgosedierung mit 3 – 5 mg Morphium i. v.

↓ Wirkung unzureichend

Nitroglyzerin i. v.
(bei ischämisch bedingter Linksinsuffizienz)
oder Nitroprussidnatrium i. v.
bei tachykarder absoluter Arrhythmie Digitalis
Hinweis:
bei Nitroprussidnatrium engmaschige invasive Blutdruckkontrollen

↓ Wirkung unzureichend

Dobutamin
– arterieller systolischer Druck ≥ 80 – 90 mmHg
– oder mittlerer arterieller Druck ≥ 65 mmHg
Dopamin
– arterieller systolischer Druck ≤ 80 – 90 mmHg
– oder mittlerer arterieller Druck ≤ 65 mmHg
bei Druckstabilisierung
– Kombination Dobutamin/Dopamin
bei respiratorischer Insuffizienz
– Intubation, Beatmung, PEEP

↓ Wirkung unzureichend

Dobutamin/Dopamin/Phosphodiesterasehemmer

↓ keine Besserung

stationär
– Hämofiltration
– intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)
Hinweis:
stets Begleitbefunde behandeln
(Rhythmusstörungen, Hypoxämie, Azidose)
bei Azidose nur vorsichtiger Ausgleich bis pH 7,25 – 7,30

↓

definiertes Ziel
– möglichst kausale Therapie, z. B. Thrombolyse, PTCA, Operation

Abb. 5.45 Akute Linksherzinsuffizienz – Akutversorgung

Therapie

Da in der Mehrzahl der Fälle dem klinischen Bild eine Kombination von schwerem Rückwärts- und Vorwärtsversagen zugrunde liegt, hat sich ein stufenweises Vorgehen bewährt (s. Abb. 5.45).

Kausale Behandlung

Wenn immer möglich, sollte eine kausale Therapie angestrebt werden. So können beispielsweise schwere Herzklappenveränderungen bei akuter Endokarditis und ihre hämodynamischen Auswirkungen in der Regel nicht medikamentös oder konservativ beherrscht werden, sondern erfordern einen raschen operativen Klappenersatz. Liegt dem kardiogenen Schock ein Myokardinfarkt zugrunde, ist eine Thrombolyse in den meisten Fällen als alleinige Maßnahme nicht ausreichend; wenn verfügbar, sollte die akute Durchführung einer Ballondilatation erwogen werden. Eine hypertensive Krise mit Lungenödem spricht sehr gut auf eine nachlastsenkende Therapie an, bradykarde Rhythmusstörungen (SA-/AV-Blockierungen) können durch Schrittmachertherapie, Tachyarrhythmien auf Kammer- und Vorhofebene durch elektrische Kardioversion behoben werden. Bei hämodynamisch instabilen Zuständen sollte in jedem Falle die elektrische Kardioversion der medikamentösen vorgezogen werden, da Antiarrhythmika aufgrund ihrer negativ inotropen Wirkung die ohnehin gestörte Hämodynamik noch weiter verschlechtern können. Eine mit einem Schock einhergehende Perikardtamponade muß unverzüglich durch eine Punktion entlastet werden.

Symptomatische Behandlung

Sowohl beim Lungenödem als auch beim kardiogenen Schock ist rechtzeitig die Indikation zur Intubation und maschinellen Beatmung zu stellen, um über eine Entlastung der Atemarbeit den Sauerstoffverbrauch zu verringern und kritische Hypoxien zu vermeiden. Die Verordnung körperlicher Ruhe sowie eine ausreichende Sedierung haben eine Ökonomisierung der Sauerstoffbilanz zum Ziel. Die Schockbehandlung orientiert sich an den Ergebnissen der hämodynamischen Parameter.

Medikamentöse Behandlung der Akutphase

Für die Behandlung der Akutphase stehen Katecholamine, Schleifendiuretika, Vorlast-/Nachlastsenker und Phosphodiesterasehemmer zur Verfügung (Einzelheiten s. Plus 5.17 – 5.19).
Bei allen Herzinsuffizienzformen mit erhöhtem oder noch normalem Blutdruck stellen die Nachlastsenker einen wichtigen Baustein im Gesamttherapiekonzept dar. Neben den ACE-Hemmern kommen Vasodilatatoren wie Nitroprussid (0,5–10 µg/kg KG x min) zum Einsatz.

Verlauf und Prognose

Kardiogener Schock bei 8% aller Infarktpatienten mit einer Mortalität bis 80%.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Beruhigung des Patienten
- Menschlicher Kontakt bei allen Maßnahmen

PLUS

Medikamentöse Behandlung der akuten Herzinsuffizienz

5.17 Positiv inotrope Pharmaka

Katecholamine

Katecholamine sind auf Grund ihrer kurzen Halbwertszeit gut steuerbar und besitzen über die Stimulation der β_1- und β_2-Rezeptoren eine positiv inotrope Wirkung. Die Affinität zu α-adrenergen oder dopaminergen Rezeptoren ist von ihrer chemischen Struktur und der Dosierung abhängig.

Dopamin
In niedriger Dosierung (1–3 µg/kg KG x min) Verbesserung der Durchblutung im Splanchnikusgebiet, bei höherer Dosierung (4–6 µg/kg KG x min) tritt der positiv inotrope Effekt in den Vordergrund. Ab 6 µg/kg KG x min dominiert die α-adrenerge Wirkung mit Noradrenalin-Freisetzung aus den peripheren sympathischen Nervenendigungen mit resultierender Vasokonstriktion.
Hinweis: Die Hauptwirkungen werden mit proarrhythmogenen Effekten und einer Steigerung des Sauerstoffbedarfs erkauft.

Dobutamin
Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin mit vorwiegender Stimulation der β_1-Rezeptoren. Die positiv inotrope Wirkung entfaltet sich ohne wesentliche Frequenzsteigerung. Bei niedriger Dosierung (< 3 µg/kg KG x min) dominiert die Vasodilatation (β_2-Rezeptoren) und ermöglicht eine Blutdrucksenkung. Bei eingeschränkter Kontraktilität des Herzmuskels und begleitender Sinustachykardie zeigt Dobutamin in höherer Dosierung (3–30 µg/kg KG x min) eine optimale Wirksamkeit. Bereits in den ersten 24 Stunden ist mit einer Abschwächung der Wirkung zu rechnen (Down-Regulation der β_1-Rezeptoren).
Hinweis: Während Dopamin bevorzugt bei einer Herzinsuffizienz mit begleitender arterieller Hypotension seine Anwendung findet, empfiehlt es sich, Dobutamin vorwiegend bei myokardialen Pumpstörungen mit Tachykardien und annähernd normaler Blutdrucklage einzusetzen. Wenn mit beiden Substanzen keine ausreichende Rekompensation zu erzielen ist, sollte auf Adrenalin zurückgegriffen werden (z. B. postoperatives „low output“-Syndrom nach Bypass-Operation oder Klappenersatz).

Adrenalin
Adrenalin als natürlich vorkommendes Katecholamin entfaltet seine Wirksamkeit an den α- und β-Rezeptoren. Die Aktivierung der myokardialen β_1-Rezeptoren führt zu einer starken positiv inotropen und chronotropen Wirkung. Haut- und Nierengefäße kontrahieren sich unabhängig von der eingesetzten Dosis. Mittlere Dosierungen (1–10 µg/min) bewirken über eine β_2-Stimulation eine Erweiterung der Splanchnikus- und Muskelgefäße. Bei Dosen > 10 µg/min dominiert die α-Rezeptor-vermittelte Vasokonstriktion. Adrenalin sollte nur vorübergehend bei schwersten Störungen der myokardialen Kontraktilität eingesetzt werden (Gefahr von Arrhythmien; Zellnekrosen auf Grund exzessiven Sauerstoffverbrauchs).

Noradrenalin
Noradrenalin unterscheidet sich von Adrenalin durch seine minimale Affinität zu β_2-Rezeptoren. Dadurch dominiert nach Gabe von Noradrenalin (2–20 µg/min) die Nachlaststeigerung bei weitgehend unveränderter Auswurfleistung des Herzens. Durch die fehlende β_2-Stimulation wird frühzeitig die Durchblutung von Nieren, Leber und Skelettmuskulatur vermindert, die Koronarperfusion jedoch druckpassiv erhöht. Auf Grund des starken α-adrenergen Effekts ergibt sich eine Indikation für Noradrenalin vorzugsweise beim septischen Schock, der hämodynamisch durch einen stark erniedrigten peripheren Widerstand gekennzeichnet ist.

Digitalisglykoside
Digitalisglykoside sind bei allen Formen der akuten Herzinsuffizienz durch Katecholamine verdrängt worden. Die Problematik der Substanz liegt in der Neigung zu Arrhythmien und Vasospasmen, die sich bei Elektrolytstörungen (Hypokaliämie) und unter hypoxischen Bedingungen verstärkt. Digitalis ist in der Akuttherapie allenfalls beim Vorhofflimmern mit tachykarder Überleitung (Frequenzzügelung) indiziert.

Phosphodiesterasehemmer
Phosphodiesterasehemmer (PDE) können in besonderen Situationen (bridging bis zur Herztransplantation) neben den Katecholaminen zur Steigerung der Kontraktilität intravenös eingesetzt werden. Das Wirkspektrum der Substanzgruppe (Amrinon, Enoximon, Milrinon) ist durch die positive Inotropie bei Vasodilatation charakterisiert. Milrinon und Enoximon sind stärker positiv inotrop wirksam als Amrinon. Die limitierenden Nebenwirkungen bei längerer Applikation sind Thrombozytopenien, gastrointestinale Beschwerden sowie maligne Arrhythmien. Insgesamt sollten PDE-Hemmer als Reservetherapeutika bei Versagen der Katecholamine angesehen werden.

5.18 Diuretika

Bei schwerer Stauungssymptomatik und Lungenödem ist der Einsatz eines Schleifendiuretikums (z. B. Furosemid; 40–80 mg als i. v.-Bolus) notwendig. Noch vor Einsetzen einer Natriurese und Diurese ist über eine Venodilatation eine Vorlastsenkung und damit Linderung der Atemnot zu erzielen. Unter einer diuretischen Therapie ist auf die Entwicklung einer Hypokaliämie mit drohenden Rhythmusstörungen zu achten. Die Serum-Kaliumwerte sind durch eine Substitutionstherapie auf hochnormale Werte (> 4,5 mmol/l) einzustellen. Wenn unter höchsten Dosen (500–750 mg/d) des Schleifendiuretikums keine ausreichende Diurese zustande kommt und die Stauungssymptomatik fortbesteht, ist gegebenenfalls auf einen maschinellen Flüssigkeitsentzug (Ultrafiltration, kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration [CVVH] oder Hämodialyse) zurückzugreifen.

5.19 Vasodilatatoren

Nitrate (z. B. 20–80 µg/min Nitroglyzerin) und das analog wirksame Molsidomin sind bei erhöhten enddiastolischen Füllungsdrücken als Vorlastsenker wirksam. Besonders bei schweren myokardialen Pumpstörungen hat sich eine Kombinationstherapie mit Katecholaminen (Dopamin, Dobutamin) bewährt. Durch das Zusammenwirken beider Substanzklassen läßt sich eine hämodynamische Stabilisierung des Patienten erzielen. Wie auch eine Therapie mit den übrigen positiv inotropen Substanzen bedarf die Kombinationstherapie einer intensivmedizinischen Überwachung mit Einschwemmkatheter und kontinuierlicher Registrierung des arteriellen Drucks.

Aortale und externe Gegenpulsation

Dierk Werner und Werner G. Daniel

Auf einen Blick

englisch: intraaortic balloon pumping
Abkürzung: IABP

Die intraaortale Ballonpumpe ist das am häufigsten eingesetzte mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützungssystem. Das Konzept der intraaortalen Gegenpulsation (IABP) wurde 1962 von Moulopoulos begründet, 1968 erfolgte der erste klinische Einsatz durch Kantrowitz. Eine vereinfachte Implantation des Systems wurde durch die 1978 eingeführte perkutane Einbringung des Ballons in Seldinger-Technik möglich.
Das Prinzip der IABP beruht auf der frühdiastolischen Inflation eines in der Aorta thoracalis descendens gelegenen Ballons. Die dadurch retrograd bewegte Blutsäule führt zu einer erheblichen Mehrdurchblutung des hauptsächlich diastolisch perfundierten Myokards. Nach der spätdiastolischen Deflation des Ballons ist das Volumen des in der nächsten Systole zu bewegenden Blutes (die Nachlast) erheblich verringert. Als Folge der gesenkten Nachlast und damit des reduzierten myokardialen Sauerstoffverbrauchs bei gleichzeitig verbesserter Koronarperfusion steigt das Schlagvolumen des Herzens. Da die Steigerung des Schlagvolumens durch dieses Verfahren mit etwa 20% begrenzt ist, hat die IABP ihren Platz zwischen der nur medikamentösen Stabilisierung eines Pumpversagens und dem Einsatz uni- und biventrikulärer Assistsysteme.
Die Hauptindikationen der IABP sind das pharmakologisch nicht ausreichend behandelbare Pumpversagen nach akutem Myokardinfarkt und die Unterstützung der Kreislaufstabilisierung bei herzchirurgischen Eingriffen nach Abkopplung von der Herz-Lungen-Maschine.

Prinzip

Die intraaortale Gegenpulsation beruht auf einer EKG-getriggerten, frühdiastolischen Inflation eines in der Aorta gelegenen Ballons (Volumen 20–60 ml, Füllgas Helium), der enddiastolisch wieder deflatiert wird. Die Ausdehnung des Ballons bewirkt das Entstehen einer zweiten Pulswelle in der Diastole und damit eine verbesserte Durchblutung des hauptsächlich diastolisch perfundierten Myokards sowie der zerebralen und abdominellen Organe. Gleichzeitig wird das aortale Blutvolumen reduziert und somit die nächste Ventrikelkontraktion erleichtert. Die verbesserte Koronarperfusion, verbunden mit einem verringerten Sauerstoffverbrauch des Herzens, führt zu einer Steigerung der myokardialen Kontraktilität und des Schlagvolumens. Sowohl der systolische als auch der enddiastolische Blutdruck als zwei wichtige Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauches sind unter dem Einsatz der IABP gesenkt, der die Organperfusion bestimmende arterielle Mitteldruck jedoch gesteigert. Die Herzfrequenz bleibt unter Gegenpulsation gleich oder fällt geringfügig bei ökonomisierter Herzfunktion ab.

Durchführung

Die Applikation des IABP-Systems (Ballonkatheter mit arterieller Blutdruckmessung) erfolgt in der Regel in Seldinger-Technik, alternativ chirurgisch. Der Ballon wird zwischen der A. subclavia sinistra und den Abgängen der Nierenarterien positioniert. Während des Einsatzes der IABP wird der Effekt der diastolischen Augmentation durch den Verlauf der Blutdruckkurve kontrolliert, der diastolische Spitzendruck sollte mindestens die Höhe des systolischen Blutdruckes erreichen. Eine regelmäßige Kontrolle der Fußpulse ist wegen des Risikos einer Beinischämie erforderlich. Nach erfolgter Kreislaufstabilisierung ist eine schrittweise Entwöhnung von der IABP möglich, indem nur noch jeder 2. bzw. 4. Herzschlag augmentiert wird. Ein zeitweises vollständiges Pausieren der Gegenpulsation ist jedoch wegen der Gefahr der Thrombenbildung nicht möglich. Nach Entfernung des Ballonsystems muß durch sorgfältige Kompression der Punktionsstelle bzw. chirurgische Gefäßnaht die Bildung von Aneurysmen oder Hämatomen verhindert werden.

Indikationen

Indikation zur IABP ist ein Pumpversagen, wenn sich trotz maximaler inotroper Therapie, adäquater Vorlastsituation und korrigiertem Säure-Basen-Haushalt keine hämodynamische Stabilisierung erreichen läßt (s. Tab. 5.21). Dabei muß durch eine kurz- bis mittelfristige Kreislaufunterstützung die Überbrückung einer kritischen Situation, wie beim akuten Myokardinfarkt oder in der ersten Phase nach einer Herzoperation, zu erwarten sein. Durch Weiterentwicklungen in der Kardioanästhesie und Kardiochirurgie nimmt die Notwendigkeit des Einsatzes der IABP zur Behandlung von Low-cardiac-output-Situationen nach Abkopplung von der Herz-Lungen-Maschine ab.

Kontraindikationen

- hämodynamisch bedeutsame Aortenklappeninsuffizienz (wegen Erhöhung des Regurgitationsvolumens)
- ausgeprägte arterielle Verschlußkrankheit im femoroiliakalen Bereich
- Aortenaneurysmen und -dissektionen
- schwere prognoselimitierende Allgemeinerkrankungen

Tab. 5.21 **IABP – Indikationen**

- – medikamentös nicht beherrschbares Pumpversagen nach akutem Myokardinfarkt (myogen, akute Mitralinsuffizienz, Ventrikelseptumdefekt)
- – postoperatives Pumpversagen nach herzchirurgischen Eingriffen und Herztransplantation
- – „bridging“ vor Herztransplantation
- – instabile therapierefraktäre Angina pectoris
- – Kreislaufunterstützung bei High-risk-PTCA

Bewertung

Die intraaortale Ballonpumpe bewirkt eine Zunahme des Herzminutenvolumens um 10–40%, in der Regel um 10–20%. Die Koronardurchblutung kann bis zu 60% steigen, der myokardiale Energiebedarf sinkt durch die Nachlastreduktion bis zu 25%. Im medikamentös-therapierefraktären Schock wird durch den Einsatz der IABP ein Überleben von bis zu 50% der Patienten erreicht. Die Steigerung des Herzminutenvolumens durch die intraaortale Gegenpulsation ist jedoch begrenzt; eine effektive Kreislaufstabilisierung durch die IABP ist bei einem Herzindex von weniger als 1,5 l/min/m^2 oder einem systolischen Blutdruck unter 60–70 mmHg nur selten zu erreichen.

Komplikationen

Die Komplikationsrate der IABP liegt bei 10–20%. Die am häufigsten auftretenden vaskulären Probleme sind

- Ischämien der unteren Extremität bis hin zur Amputationspflichtigkeit
- Thromboembolien
- Ausbildung von arteriellen Stenosen oder Aneurysmen im Insertionsbereich sowie eine Aortendissektion

Der Einsatz der IABP kann weiterhin durch lokale oder systemische Infektionen, Blutungen oder Ausbildung von Hämatomen erschwert werden. Sehr seltene Komplikationen sind das Auftreten einer Ballonruptur oder eine Gasembolie, einer Paraplegie der unteren Extremität sowie eine Dünndarminfarzierung. Die leichter zu praktizierende perkutane Insertion des Ballons hat ein etwas höheres Risiko für Komplikationen als die chirurgische Applikation.

Entwicklung weiterer Gegenpulsationstechniken

Die pulmonalarterielle Ballongegenpulsation bei Rechtsherzversagen sowie die feste Implantation eines Gegenpulsationsballons in die Aortenwand (dynamic aortic patch) zur langfristigen Unterstützung bei chronischer Herzinsuffizienz sind experimentell und klinisch erprobt worden, haben sich jedoch nicht etablieren können.
In den USA wurde 1995 von der FDA die pneumatische externe Gegenpulsation (external counterpulsation, ECP) als alternative, nicht invasive Methode zugelassen; ein Verfahren, das bereits seit 10 Jahren in großem Umfang in China eingesetzt wird. Die diastolische Augmentation wird mittels sequentieller Kompression der Unterschenkel-, Oberschenkel- und Hüftmuskulatur durch luftgefüllte Manschetten erreicht. Die so erzeugte retrograde Pulswelle führt zu einer zusätzlichen diastolischen Organperfusion, die verbunden ist mit einer Nachlastreduktion durch spätdiastolisches Öffnen des Manschettensystems.
Eine umfassende Validierung dieses der IABP vergleichbaren, jedoch nichtinvasiven Verfahrens hinsichtlich klinischer Ergebnisse steht noch aus. Erste Studien aus dem amerikanisch-asiatischen Raum weisen darauf hin, daß die ECP beim chronisch-intermittierenden Einsatz über einen längeren Zeitraum eine alternative Behandlungsform bei Angina pectoris sein kann. Die Mehrzahl der in den Studien eingeschlossenen Patienten geben nach einer 20–35 tägigen, täglich einstündigen Behandlung mittels ECP eine Reduktion von Häufigkeit und Intensität ihrer pektanginösen Beschwerden an.

SERVICE Herzinsuffizienz

Literatur

Alpert JS, Rippe JM: Manual of Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 4. Ausg, Little, Brown and Company, Boston (1996) Chapter 4: Heart failure, 44–62
Übersicht zur Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz nach praktisch-klinischen Gesichtspunkten.

Cohn JN: The management of chronic heart failure. N Engl J Med 335 (1996) 490–498
Aktuelle Zusammenstellung der medikamentösen Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz nach den Ergebnissen der vorliegenden kontrollierten Studien mit Blickrichtung auf Ziele und mögliche Fehler in der Therapie.

Erdmann E (Hrsg): Herzinsuffizienz. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1995
Umfassende Darstellung aller experimentellen und klinischen Ergebnisse der Herzinsuffizienz in Bezug auf Pathophysiologie, Pharmakologie, Diagnostik und Therapie.

Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology. 9. Ausg. W. B. Saunders, Philadelphia (1996) Chapter 9: The heart as a pump, 107–127, Chapter 20: Cardiac output, venous return and their regulation, 239–252, Chapter 22: Cardiac failure, 265–274
Anschauliche Darstellung der Regulation des Herz-Kreislaufsystems über den Starling-Mechanismus.

Packer M: Neurohormonal interactions und adaptations in congestive heart failure. Circulation 77 (1988) 721–730
Detaillierte Darstellung der neurohormonalen Anpassung bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz und Auswirkung auf die medikamentöse Therapie.

Keywords

ACE-Inhibitors, baroreceptor-dysfunction, cardiogenic shock, congestive heart failure, dyspnoe, edema, neurohormonal dysregulation, Starling-mechanism

Ansprechpartner

Deutsche Herzstiftung e.V., Vogtstr. 50, 60322 Frankfurt, Tel 069/9551280, Fax 069/955128313, Internet: http://www.herzstiftung.de

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Griebenow R, Gülker H, Dominiak P: Autonomes Nervensystem und Herzinsuffizienz. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-798801-2

Schofer J, Mathey D: Herzinsuffizienz. Fortschritte in der Therapie. 4. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-742004-0

Patientenliteratur

Klepzig H, Klepzig H: Das kranke Herz. 3. Aufl. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-407-4
Informationsbuch und Ratgeber zu allen Herz- und Kreislauferkrankungen. Ein Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.V.

5.3 Herztransplantation

Stephan Schüler und Sems Malte Tugtekin

Auf einen Blick

englisch: heart transplantation
Abkürzung: HTX

Nach der ersten Nierentransplantation 1954 konnte erstmals 1967 ein Herz transplantiert werden. Seitdem hat sich die Herztransplantation von einem experimentellen Verfahren zu einer fest etablierten Therapie in der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz entwickelt. Durch die Weiterentwicklung der Organkonservierung, der Abstoßungsdiagnostik, der Immunsuppression und der Spenderkonditionierung konnten inzwischen weltweit über 25000 Herzen transplantiert werden, in Deutschland wurden 1997 562 Herztransplantationen durchgeführt.
Hauptkomplikationen nach Transplantation sind Infektionen und Abstoßungsreaktionen. Das Risiko einer akuten Abstoßung ist in den ersten 3 Monaten nach Operation am größten; die Entwicklung einer chronischen Abstoßungsreaktion in Form der Transplantatvaskulopathie stellt zur Zeit den Hauptrisikofaktor für das Spätorganversagen dar.
Nach Herztransplantation ist eine lebenslange Immunsuppression notwendig. Zur Zeit ist die Kombination von Ciclosporin mit Azathioprin und Kortikoiden das am häufigsten angewendete Immunsuppressionsschema. Die orthotope Herztransplantation ist Therapie der Wahl bei primär kardial bedingter terminaler Herzinsuffizienz. Kommt es zur Schädigung von Herz und Lunge mit begleitender fixierter pulmonaler Hypertonie ist eine Herz-Lungen-Transplantation angezeigt.
Einer zunehmenden Liberalisierung der Auswahlkriterien, die einen erhöhten Bedarf an Spenderorganen bedingt, steht ein zunehmender Organspendermangel entgegen, dem man mit der Entwicklung alternativer Therapiekonzepte zu begegnen versucht. Diese Entwicklung umfaßt heute vor allem den Einsatz mechanischer Kreislauf-Unterstützungssysteme zur Überbrückung bis zur Transplantation (bridging) oder als permanenten Herzersatz.
Hoffnung wird auch auf die neuen Bestimmungen gesetzt, die 1997 von der Bundesregierung verabschiedet wurden (Transplantationsgesetz vom 5.11.1997).
Hauptproblem der Herztransplantation bleibt der Mangel an Spenderorganen. Die zunehmende Regionalisierung der Transplantation kann dazu beitragen, insbesondere in peripheren Kliniken vermehrt mögliche Organspender zu registrieren.

Allgemeine Voraussetzungen

Spender

Auf Grund des immer größer werdenden Organmangels wurden die ursprünglich sehr strengen Spenderkriterien besonders hinsichtlich des Alters gelockert. Inzwischen kann primär jeder Hirntote als Organspender auch für das Herz in Frage kommen, wenn er die entsprechenden Voraussetzungen erfüllt. Soweit die formellen Voraussetzungen geklärt sind (Hirntoddiagnostik, Einwilligungserklärung) erfolgt nach Informierung des regionalen Transplantationszentrums die weitere Koordinierung der Spenderregistrierung.

Kompatibilitätskriterien
- Blutgruppengleichheit
- negativer Lymphozyten miss- (oder cross-) match

Die Koordinierung von Organspender und Organempfänger erfolgt wie für andere Organe durch die Eurotransplant-Zentrale in Leiden. Die Zuordnung erfolgt für das Herz nach Blutgruppe, Größe und Wartezeit. Inwieweit künftig weitere Kriterien zur Organallokation zugezogen werden (z.B. HLA-Typisierung), bleibt abzuwarten.

Selektionskriterien für Herzspender
- EKG (kein Hinweis für Infarkt, keine Rhythmusstörungen)
- Echokardiographie (regelrechte Pumpfunktion, kein Hinweis auf signifikante Klappenvitien)
- hämodynamischer Verlauf (keine hypo- oder hypertensiven Phasen über einen längeren Zeitraum, keine asystolischen Phasen)
- Vorerkrankungen des Spenders (KHK, Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus)
- regelrechte Organfunktion und Koronarmorphologie bei Organexplantation, Größe und Gewicht von Spender und Empfänger

Überbrückungsmaßnahmen

Für Patienten, die auf ein Transplantat warten, ist das Auftreten maligner Rhythmusstörungen, die in ein tödliches Kammerflimmern übergehen können, ein wesentlicher lebensbedrohlicher Faktor, der durch die Implantation eines automatischen Defibrillators (AICD) ausgeschaltet werden kann. Bei ischämischen Kardiomyopathien mit eingeschränkter Ventrikelfunktion, bei denen die Symptomatik der Angina pectoris klinisch im Vordergrund steht, bieten sich überbrückend eine Bypassoperation mit oder ohne transmyokardiale Laserrevaskularisation an. Die Wertigkeit letzteren Verfahrens wird allerdings derzeit noch kontrovers diskutiert.

Alternative Verfahren

Indikation für eine Kardiomyoplastie ist die terminale Herzinsuffizienz, bei der eine konventionelle Herztransplantation kontraindiziert ist. Hierbei wird der linksseitige Musculus latissimus dorsi als gestielter freier Lappen in den Thorax eingebracht und um das Herz herumgelegt. Die hämodynamische Situation bleibt nach der Operation unverändert

schlecht, obwohl die Patienten über eine subjektive Besserung berichten. Auf Grund der postoperativen Komplikationen ohne ermutigende Langzeitergebnisse ist die Kardiomyoplastie zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Alternative oder ein komplementäres Verfahren zur Herztransplantation.

Technische Voraussetzungen

Die Durchführung einer Herztransplantation setzt eine gut organisierte und genaue Abstimmung von Organspende und Transplantationsoperation voraus, vor allem für die Transportkette vom Spenderkrankenhaus zum Transplantationszentrum. Durch die Entwicklung moderner Konservierungslösungen sind Ischämiezeiten (Zeit des explantierten Herzens außerhalb des menschlichen Körpers) von bis zu 4 Stunden möglich geworden. Eine längere Ischämiezeit ist mit einer deutlichen Verschlechterung der späteren Organfunktion verbunden.

Indikationen

Grundsätzlich gilt, daß ein Patient nur dann zur Herztransplantation akzeptiert wird, wenn sowohl medikamentöse als auch konventionell-chirurgische Maßnahmen ausgeschöpft sind.
Den Hauptanteil stellen dilatative und ischämische Kardiomyopathien; seltenere Indikationen sind Herzklappenerkrankungen, kongenitale Vitien, hypertrophische Kardiomyopathien, endomyokardiale Fibrosen sowie maligne Herzrhythmusstörungen (s. Tab. 5.22). Für die Beurteilung der Dringlichkeit wird die Ergospirometrie herangezogen: bei einer maximalen O_2-Aufnahme < 10 ml/kg KG/min beträgt die 1-Jahres-Letalität ohne Transplantation ca. 77%.

Voraussetzungen zur Herztransplantation bei Herzinsuffizienz
- NYHA-Stadium III–IV
- wahrscheinliche Lebenserwartung weniger als 6–12 Monate
- ausgeschöpfte konservative organerhaltende Therapiemaßnahmen
- linksventrikuläre Auswurffraktion < 20%
- maximaler O_2-Verbrauch < 10–12 ml/kg/min (Spiroergometrie)

Bei irreversiblen Erkrankungen von Lunge und Herz mit begleitender fixierter pulmonaler Hypertonie ist eine Herz-Lungen-Transplantation angezeigt. Die zugrundeliegenden Erkrankungen sind in Tab. 5.23 aufgeführt.

Kontraindikationen

- floride Infektionen
- aktive maligne Erkrankungen
- fixierte pulmonale Hypertonie (> 8 Wood-Einheiten)
- frische Lungenembolie
- konsumierende Zweiterkrankung (terminale Niereninsuffizienz, chronische Bronchitis)
- behandlungsbedürftige Psychose
- aktiver Drogen- oder Alkoholabusus
- mangelnde Kooperation
- Lebensalter > 65–70 Jahre (relative Kontraindikation, individuelle Entscheidung)

Tab. 5.22 **Herztransplantation – Indikationen und Häufigkeit**

dilatative Kardiomyopathie	51,1%
ischämische Herzerkrankungen	39,5%
Herzklappenfehler	3,6%
Retransplantationen	2,3%
kongenitale Herzfehler	1,8%
sonstige	1,6%

Tab. 5.23 **Indikationen zur Herz-Lungen-Transplantation**

Primär kardiale Erkrankungen:
- Eisenmenger-Reaktion nach Links-rechts-Shunt aufgrund kongenitaler Anomalien wie VSD, hypoplastischem Linksherzsyndrom, komplettem AV-Kanal
- Klappenerkrankungen
- Pulmonalarterienatresie

Indikationen bei primär pulmonalen Erkrankungen mit Cor pulmonale:
- primär pulmonale Hypertension
- chronische Bronchitis
- zystische Fibrose
- Lungenfibrose

Durchführung

Die orthotope Herztransplantation erfolgt nach der Operationstechnik von Lower und Shumway (s. Abb. 5.46). Nach Anschluß der Herz-Lungen-Maschine und Explantation des erkrankten Herzens, unter Belassung der Hinterwände der beiden Vorhöfe und Stümpfe der großen Gefäße, erfolgt die Anastomosierung in der Reihenfolge
- linker Vorhof
- rechter Vorhof
- Pulmonalarterie
- Aorta

Nach Entlüftung, Freigabe der Zirkulation und anschließend ausreichender Reperfusionsphase kommt es in der Regel zu einer spontanen Rückkehr des Sinusrhythmus.
Eine modifizierte Technik sieht die selektive bikavale Anastomosierung vor, bei der die Inzidenz von Rhythmusstörungen niedriger und die Hämodynamik verbessert sein soll.
Bei der heterotopen Herztransplantation wird das Empfängerherz belassen und das Spenderorgan jeweils End-zu-Seit (Spenderaorta und A. pulmonalis mit Empfängeraorta und A. pulmonalis) anastomosiert. Aufgrund der wesentlich

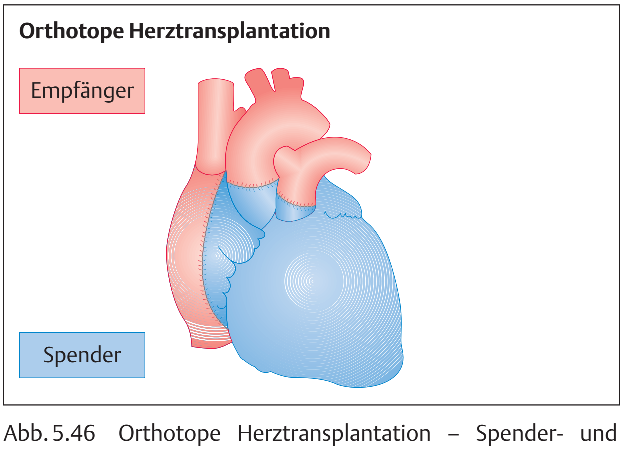


Abb. 5.46 Orthotope Herztransplantation – Spender- und Empfängeranteile

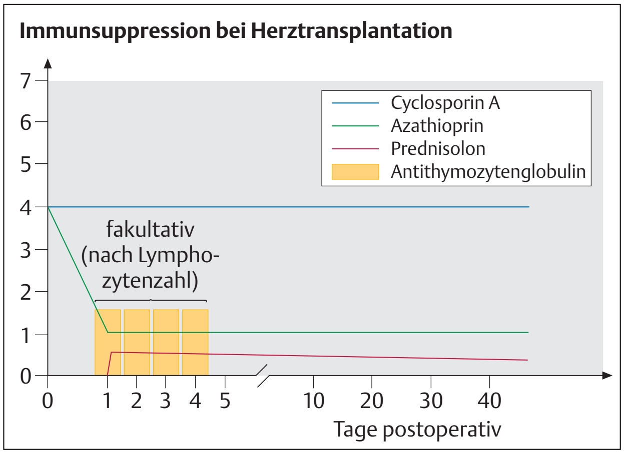


Abb. 5.47 Immunsuppression nach Herztransplantation

schlechteren klinischen Ergebnisse im Vergleich zur orthotopen Transplantation wird diese Methode kaum noch angewendet.

Nachbehandlung

Zur Prophylaxe bzw. zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen ist eine lebenslange Immunsuppression mit Kortikosteroiden, Ciclosporin A und weiteren Immunsuppressiva notwendig. Verlauf der Immunsuppression siehe Abbildung 5.47.

Perioperative Immunsuppression

Heute hat die Dreifachkombination von Ciclosporin A, Azathioprin und Steroiden die Zweifachkombination (Ciclosporin A und Steroide) abgelöst. Als Induktionstherapie werden zusätzlich Antithymozytenglobulin (ATG) oder OKT3 (orthoklone CD3-Antikörper) verabreicht. Therapiedauer und Dosierung werden durch regelmäßige Lymphozytenmessung mittels Durchflußzytometrie festgelegt. In der Regel erfolgt eine präoperative Gabe von Ciclosporin und Azathioprin sowie intraoperativ einmalig 500 mg Methylprednisolon (s. Abb. 5.47).

Langzeittherapie

Der Ciclosporinspiegel sollte in den ersten 6 Monaten bei 300 μg/ml (± 50 μg/ml) liegen, später bei 150 μg/ml. Die Dosierung von Azathioprin richtet sich nach der Leukozytenzahl (4000–6000/μl), die Kortikoide werden schrittweise reduziert bis zu einer Erhaltungsdosis von 0,1–0,15 mg/kg KG.
Neue therapeutische Optionen siehe Plus 5.20.

Komplikationen

Abstoßungsreaktionen (rejection)

Prinzipiell ist davon auszugehen, daß Abstoßungsreaktionen nach jeder Herztransplantation in unterschiedlicher Häufigkeit und Stärke auftreten können; das größte Risiko besteht innerhalb der ersten 3 Monate (wichtigste Frühkomplikation!). Akute Abstoßungsreaktionen können leicht (Stadium 1), mittelschwer (Stadium 2 und 3) und schwer (Stadium 4) verlaufen, außerdem rezidivierend.
Bei schweren unbehandelten Abstoßungsreaktionen kann es zu lebensbedrohlichen hämodynamischen Beeinträchtigungen der Herzfunktion kommen, so daß die frühzeitige Erfassung einer Abstoßungsreaktion zwingend erforderlich ist.
Aus diesem Grund wurde zur Überwachung der Patienten zu Hause eine telefonische Abstoßungsdiagnostik entwickelt (s. Abb. 5.48). Die Überwachung erfolgt durch ein intramyokardial abgeleitetes EKG (IMEG) aus dem rechten und linken Ventrikel über einen während der Transplantation implantierten Telemetrie-Schrittmacher.

Abstoßungsdiagnostik: Auf Grund der großen Schwankungsbreite und des häufig erst verzögerten Auftretens ist das klinische Bild wenig charakteristisch; Fieber, Tachykardie, grippeähnliche Symptome sowie Rhythmusstörungen können Hinweise für eine Abstoßungsreaktion sein. Zur Diagnostik werden

PLUS

5.20 Neue medikamentöse Optionen nach Herztransplantation

In letzter Zeit berichten zunehmend Arbeitsgruppen über den Verzicht auf Steroide bei Langzeittransplantierten. Als alternative Medikation zur Basisimmunsuppression stehen das Metrothrexat als Austauschsubstanz für das Azathioprin sowie FK 506 (Tacrolimus, Prograf) als Ersatz zum Ciclosporin A zur Verfügung. FK 506 weist einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie Ciclosporin auf, scheint jedoch eine größere Wirksamkeit bezüglich der Prävention von Abstoßungsreaktionen zu haben. Nachteilig ist die geringere therapeutische Breite mit größerer Neurotoxitität und stärkerer diabetogener Wirkung. Zur Zeit erfolgt der Einsatz primär im Rahmen von therapieresistenten Abstoßungen. Der Wert von FK 506 zur Basisimmunsuppression kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht endgültig beurteilt werden.
Die Wirkung neuer Immunsuppressiva zielt zum einen darauf, die Folgen der chronischen Abstoßungsreaktion durch Hemmung der Proliferation von Intimazellen zu verhindern. Dies gilt vor allem für die Anwendung von Rapamycin und Leflunomid, die eine entsprechende Wirksamkeit in experimentellen Studien gezeigt haben.
Rapamycin ähnelt strukturell dem FK 506 und weist einen synergistischen Effekt zu Ciclosporin und FK 506 auf, so daß durch den kombinierten Einsatz möglicherweise eine geringere Toxizität erzielt werden kann. Leflunomid greift als DNA-Synthesehemmer blockierend in die Zellsynthese ein. Durch den Einsatz des Purinantimetaboliten Mycophenolat (Cellcept) ergibt sich die Möglichkeit einer Suppression sowohl der zellulären als auch der humoral vermittelten Immunantwort durch Blockierung der Lymphozytenproliferation, so daß auf diese Weise einer chronischen Abstoßung effektiver entgegengewirkt werden kann. Klinische Studien, wie sie für die Nierentransplantation vorliegen, stehen nach Herztransplantation jedoch noch aus.
Einen weiteren Ansatz neuer Immunsuppressiva stellt der Versuch einer Toleranzinduktion gegenüber dem Transplantat dar. Dies geschieht zum einen durch Entwicklung spezifischer Antikörper zur Blockierung von Oberflächenproteinen, die bei der Abstoßungsreaktion beteiligt sind (CD80- bzw. CD86-Antikörper), bzw. Unterbrechung der Signaltransduktion durch Hemmung von Adhäsionsprozessen zwischen antigenpräsentierenden Zellen und T-Lymphozyten, die sonst zur Transplantatzerstörung führen würden (Anti-ICAM-Antikörper, Anti-LFA-Antikörper).

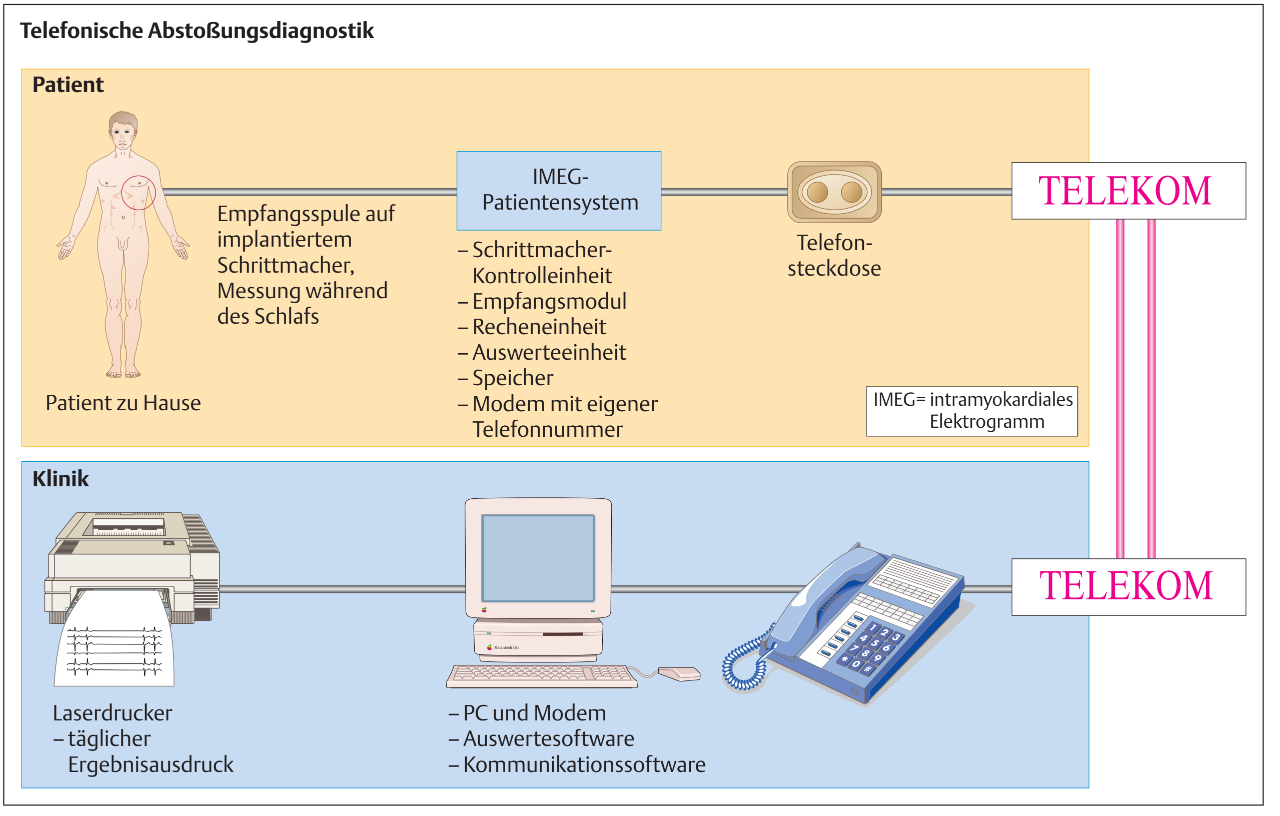


Abb. 5.48 Telefonische Abstoßungsdiagnostik (IMEG-System)

- intramyokardiales Elektrokardiogramm (IMEG)
- Echokardiographie
- zytoimmunologisches Monitoring (Zellanalyse, Durchflußzytometrie), Fast-Fournier-EKG-Analyse
- biochemische Verfahren (z. B. Troponin T)

eingesetzt, wobei die transvenös durchgeführte Endomyokardbiopsie der Goldstandard zur Sicherung der Diagnose einer Abstoßungsreaktion ist (s. Abb. 5.49).

Abstoßungstherapie: Die Abstoßungstherapie richtet sich primär danach, ob es sich um einen akuten oder chronischen Abstoßungsprozeß handelt.
Leichte akute Abstoßungen (Stadium 1 a) bedürfen in der Regel keiner Therapie, sondern erfordern lediglich eine weitere Verlaufsbeobachtung.
Bei mittelschweren Abstoßungsreaktionen (Stadium 2, 3 a, 3 b) erfolgt zuerst die hochdosierte Bolusgabe von Methylprednisolon an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Kommt es unter dieser Therapie zum Persistieren der Abstoßungsreaktion, erfolgt die zusätzliche Gabe von Antithymozytenglobulin bzw. OKT3-Antikörpern.
Im Falle einer schweren akuten Abstoßungsreaktion mit entsprechenden histologischen Veränderungen (Stadium 4) bzw. schweren diastolischen und systolischen Funktionsstörungen in der Echokardiographie erfolgt der primäre Einsatz von Antithymozytenglobulin ATG bzw. OKT3 über einen Zeitraum von 7–10 Tagen. Im Falle einer rezidivierenden Abstoßung besteht zum einen die Möglichkeit einer temporären Erhöhung der Ciclosporin- und Steroiddosis, zum anderen kann die Basistherapie von Ciclosporin auf FK 506 (Prograf) umgestellt werden.
Einige Arbeitsgruppen berichten über einen Rückgang von Abstoßungsreaktionen nach Durchführung einer Ganzkörperbestrahlung; jedoch sind die bisherigen Patientenkollektive zu klein, als daß eine gesicherte Therapieempfehlung ausgesprochen werden kann. Die Möglichkeit einer Retransplantation bei akuten Abstoßungsreaktionen mit extremer hämodynamischer Beeinträchtigung ist auf Grund der sehr schlechten Ergebnisse äußerst kritisch abzuwägen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt bietet die Überbrückung mit einem mechanischen Unterstützungssystem die bessere Perspektive.

Infektionen

Infektionen sind immer noch die hauptsächliche Todesursache nach Herztransplantation in der Frühphase. Als Erreger



Abb. 5.49 Transplantatabstoßung (Histologie) – Deutlich ausgeprägte Myolyse und ödematöse Zellveränderung (HE-Färbung)

stehen gramnegative Keime wie Enterokokken, Pseudomonaden und Klebsiellen im Vordergrund, bei den grampositiven Keimen überwiegen Staphylokokkeninfektionen, als Infektionsort dominieren pulmonale Infekte.
Eine besondere Rolle kommt Virusinfektionen zu, insbesondere durch Zytomegalie- oder Herpesviren. Bei vorbestehendem Viruskontakt mit Nachweis von IgG-Antikörpern kann in der Regel durch prophylaktische Gabe von Hyperimmunglobulin eine Reaktivierung beherrscht werden. Im Rahmen von Neuinfektionen mit Nachweis von IgM-Antikörpern, Early-Antigen-Nachweis bzw. CMV-DNA-Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion sind schwere Verläufe, wie Pneumonie, Hepatitis und Enzephalitis, möglich. Hierbei ist die konsequente simultane Behandlung mit Immunglobulin und Virustatika (z. B. Ganciclovir) notwendig. Prophylaktisch erfolgt bei Patienten ohne vorherigen Viruskontakt die simultane Gabe von Immunglobulin und Virustatikum sowie zusätzlich die ausschließliche Gabe von CMV-freiem Blut.
Bei Herpes-Virus-Infektionen handelt es sich in der Regel um Reaktivierungen, die sich durch Immunglobuline gut behandeln lassen.

Transplantatvaskulopathie

Das Auftreten einer Transplantatvaskulopathie (Graft-Arteriopathie) als Zeichen der chronischen Abstoßungsreaktion ist gegenwärtig der limitierende Faktor für die Langzeitüberlebensrate. Dabei kommt es typischerweise in den Koronarien zum Auftreten einer akzelerierten Koronarsklerose; koronarangiographisch zeigt sich meist ein diffuser Befall der Koronarien (s. Abb. 5.50).
Die Ätiologie ist noch unklar, als gesichert gilt der Zusammenhang einer Endothelproliferation im Rahmen von CMV-Infektionen. Neben Koronarangiographie ist der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) eine wertvolle diagnostische Hilfe zur Früherkennung einer beginnenden Transplantatvaskulopathie.
Wegen des diffusen Charakters der Koronarsklerose sind die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt (z. B. Bypassoperation, PTCA). Vielleicht ergeben sich künftig neue Möglichkeiten durch die Anwendung der transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMR). Medikamentöse Ansätze sind Lipidsenker und Thrombozytenaggregationshemmer. Vereinzelt konnte eine Progression der Transplantatvaskulopathie durch LDL-Plasmapherese zur Senkung des LDL-Cholesteringehalts verhindert werden. Inwieweit sich durch den Einsatz neuerer Immunsuppressiva (Rapamycin oder Mycophenolat) das Entstehen einer Transplantatvaskulopathie unterdrücken läßt, bleibt abzuwarten.

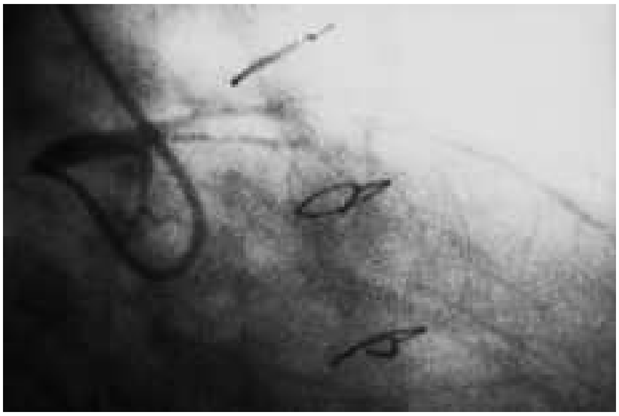


Abb. 5.50 Transplantatvaskulopathie (Koronarangiographie)

Prophylaxe

Auf Grund der lebenslangen Immunsuppression unterliegen herztransplantierte Patienten einem erhöhten Infektionsrisiko. Dementsprechend empfehlen sich eine Grippeimpfung und Pneumovac-23-Impfung.
Bei invasiven Eingriffen ist stets eine breite Antibiotikaprophylaxe durchzuführen.

Verlauf und Prognose

Nach den Angaben der International Society for Heart and Lung Transplantation 1996 beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate 78%. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 70%, nach 10 Jahren leben noch 40% der Transplantierten. Damit schneidet die Herztransplantation bei schwerer Herzinsuffizienz im Vergleich zur konservativen Behandlung sehr gut ab.
Prognostisch ausschlaggebend für die Überlebensrate sind sowohl Empfängerkriterien (Alter, zuvor durchgeführte Transplantation, Einsatz mechanischer Unterstützungssysteme, Geschlecht) als auch Ischämiezeit der transplantierten Organe oder CMV-Miss-Match.
Bei chronischen Abstoßungsreaktionen steht zur Zeit als Ultima ratio die Retransplantation als einziger dauerhaft wirksamer Therapieansatz zur Verfügung. Im Gegensatz zu akuten Abstoßungsreaktionen läßt sich bei chronischen Abstoßungsreaktionen eine Retransplantation mit befriedigenden Ergebnissen durchführen.
Ein weiteres Problem im Langzeitverlauf ist das Auftreten maligner Neoplasien (Haut, lymphoproliferative Erkrankungen), die hauptsächlich als Nebeneffekt einer langjährigen Immunsuppression anzusehen sind.
Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen der immunsuppressiven Langzeittherapie sind Cushing-Syndrom, Hyperlipidämie, Osteoporose, Diabetes mellitus (Steroide) und Hypertonus, renale Insuffizienz, Hypertrichose, Gingivahyperplasie (Ciclosporin A).

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Vor der Transplantation muß mit dem Patienten und seinen Angehörigen die notwendige Lebensumstellung ausführlich besprochen werden, damit entsprechende häusliche Veränderungen rechtzeitig vorgenommen werden können. Während der oft langen Wartezeit ist es wichtig, Ängste und Vorurteile im Gespräch abzubauen. Ein regelmäßiger Patientenkontakt ist dabei unverzichtbar. Gegebenenfalls sollte eine psychologische Betreuung angeboten werden.

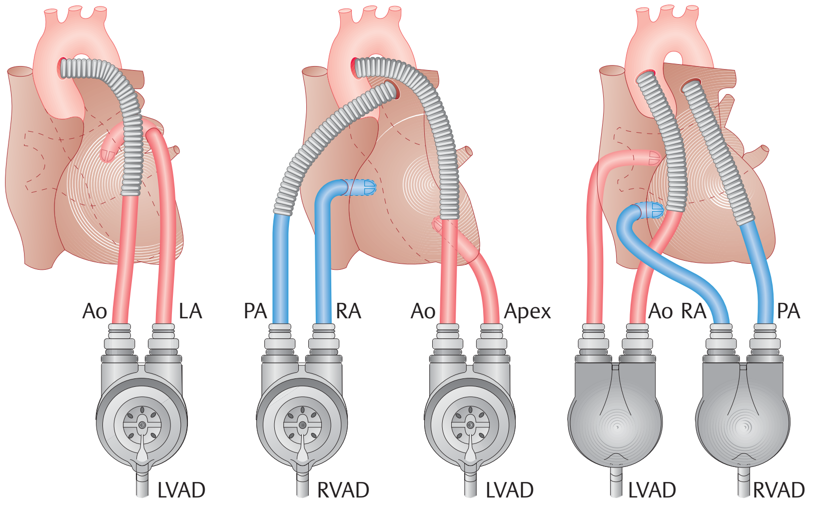
Mechanische Kreislauf-Unterstützungssysteme

Seit Entwicklung und Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe (IABP) in den 60er Jahren wurden weitere Systeme zur direkten Unterstützung des Herzens bzw. als Ersatz des linken oder rechten Ventrikels entwickelt (s. Abb. 5.51).

Prinzip

Eine unzureichende Pumpfunktion des Herzens führt im Stadium der Herzinsuffizienz zwangsläufig zu einer unzu-

Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme



linksventrikuläres Unterstützungssystem mit Drainage des arteriellen Blutes aus dem linken Vorhof und Weiterleitung in die Aorta ascendens

biventrikuläres Unterstützungssystem mit Drainage des venösen Blutes aus dem rechten Vorhof in die A. pulmonalis und Drainage des arteriellen Blutes aus der Ventrikelspitze in die Aorta ascendens

biventrikuläres Unterstützungssystem mit Drainage des arteriellen Blutes aus dem linken Vorhof in die Aorta ascendens

Ao = Aorta
LA = linker Vorhof
PA = A. pulmonalis
RA = rechter Vorhof
Apex = Herzspitze
LVAD = linksventrikuläres Unterstützungssystem
RVAD = rechtsventrikuläres Unterstützungssystem

Abb. 5.51 Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme

reichenden Perfusion sämtlicher Organsysteme. Die mechanische Unterstützung ermöglicht es in diesem Stadium, ein adäquates Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten (entsprechend der Körperoberfläche des Patienten 3–10 l/min). In Abhängigkeit vom Funktionszustand der beiden Ventrikel bietet sich eine uni- bzw. biventrikuläre Unterstützung durch ein Ein- bzw. Zweikammersystem an (s. Tab. 5.24). Dabei wird der funktionsuntüchtige Ventrikel durch ein Drainagesystem umgangen, was zu einem adäquaten Herzzeitvolumen mit entsprechender Organperfusion und -funktion und zu einer direkten Entlastung des Myokards führt. Im Idealfall bessert sich der klinische Zustand des Patienten so deutlich, daß eine Transplantation im elektiven Stadium möglich ist. In Einzelfällen, insbesondere bei postmyokarditischer Herzinsuffizienz, kann es durch die direkte Entlastung des Myokards zu einer ausreichenden Regeneration des Ventrikels kommen, so daß auf eine weitere mechanische Unterstützung verzichtet werden kann.
Derzeit eingesetzte Systeme siehe Tabelle 5.24.

Vorteile

- schnelle und komplette Mobilisation des Patienten
- langfristige Kreislaufunterstützung mit adäquatem Herzzeitvolumen und ausreichender Organperfusion

Nachteile

Neben dem ausgedehnten operativen Eingriff und den hohen Kosten ist bei allen mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützungssystemen wegen der Gefahr von
- Thrombose
- Embolie

eine Antikoagulation notwendig. Durch Verwendung biologisierter Oberflächen läßt sich der Bedarf an gerinnungshemmenden Substanzen minimieren.
Daneben ist jedes Unterstützungssystem ein großflächiger Fremdkörper mit einem entsprechend hohen Infektionsrisiko.

Tab. 5.24 **Mechanische Kreislauf-Unterstützungssysteme**

permanent implantierbar
NOVACOR-System
- Antrieb: elektrisch, univentrikulär
- Indikation: Überbrückung bis zur Herztransplantation
- Funktion: Linksherzunterstützung, HMV 8 l/min
- Trigger: vorgegebenes Auswurfvolumen (unabhängig von der Herzaktivität), EKG, Abhängigkeit von der Pumpfüllung
- Besonderheit: Pumpaggregat mit einer gerinnungshemmenden Polyurethanschicht ausgekleidet

TCI-System
- Antrieb: elektrisch, univentrikulär
- Indikation: Überbrückung bis zur Herztransplantation
- Funktion: Linksherzunterstützung, HMV 8 l/min
- Trigger: wie NOVACOR
- Besonderheit: rauhe Oberfläche zur Verhinderung von Thrombenbildung

parakorporale Pumpsysteme
MEDOS-System
- Antrieb: computergesteuert, pneumatisch
- Funktion: uni- oder biventrikulärer pulsatiler Fluß, HMV 5 l/min
- Vorteil: elektive links- oder rechts- oder biventrikuläre Unterstützung
- Nachteil: limitiertes Herzzeitvolumen von 4–6 l

Kontraindikationen

- frischer Lungeninfarkt bzw. Lungenembolie
- deutlich eingeschränkte, rechtsventrikuläre Funktion (EF $< 10\%$)
- fixierte pulmonale Hypertonie (pulmonaler Gefäßwiderstand > 6 Wood-Einheiten)
- Leberinsuffizienz mit deutlich reduzierter Syntheseleistung (Bilirubin > 10 mg/dl)
- Leberzirrhose (histologischer Nachweis)
- deutlicher Aszites
- schwere akute Infektionen
- schwere zerebrale oder periphere Gefäßerkrankungen

Perspektiven

Um eine vollständige Implantation und dem Patienten ein Maximum an Mobilität zu ermöglichen, werden die derzeit vorhandenen Systeme kompakter gestaltet. In Entwicklung sind außerdem mechanische Systeme zur permanenten Herz-Kreislauf-Unterstützung als Alternative zur Herztransplantation.

Das totale Kunstherz

englisch: total artificial heart
Abkürzung: TAH

Das totale Kunstherz bedeutet die komplette Übernahme des Pumpsystems durch ein künstliches Organ; dazu muß das native Herz entfernt werden. Indikation für das künstliche Herz ist zur Zeit die primäre Überbrückung bis zur Herztransplantation bei Patienten mit biventrikulärer, deutlich eingeschränkter Herzfunktion, bei denen in der Regel keine Regeneration des Myokards zu erwarten ist.
Die erste Implantation (Jarvik-System) erfolgte 1982, der Patient überlebte 112 Tage. Bei den Nachfolgesystemen (Cardiowest C70) handelt es sich um pneumatisch angetriebene biventrikuläre Unterstützungssysteme.

SERVICE Herztransplantation

Literatur

Land W: Transplantationschirurgie, Breitnersche Operationslehre. Band 12, Urban & Schwarzenberg, München 1996

Largiadèr F: Checkliste Organtransplantation. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-102032-6

Shumway VJ, Shumway NI: Thoracic Transplantation, Blackwell Science 1995

Keywords

heart transplantation, total artificial heart

Anspechpartner

Arbeitskreis Organspende, Emil von Behring-Passage, 63263 Neu-Isenburg, Postfach 1562, 63235 Neu Isenburg, Tel 06102/3590, Fax 06102/359410

Bundesverband der Organtransplantierten e.V., Unter den Ulmen 98, 47137 Duisburg, Tel 0203/442010, Fax 0203/442027

Deutsche Herzstiftung e.V., Vogtstr. 50, 60322 Frankfurt, Tel 069/9551280, Fax 069/955128313, Internet: http://www.herzstiftung.de

Patientenliteratur

Pichlmayr J, Pichlmayr R: Lebenschance Organtransplantation. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-146-6

5.4 Koronare Herzkrankheit

Dirk Hausmann, Andreas Mügge und Werner G. Daniel

Auf einen Blick

englisch: coronary artery disease
Abkürzung: KHK

In westlichen Industrieländern ist die KHK immer noch die häufigste Todesursache. Während in den USA in den letzten 25 Jahren die KHK-Mortalität aus unterschiedlichen Gründen um die Hälfte abgenommen hat (bessere primäre und sekundäre Prävention, optimierte Therapie der akuten Syndrome, weniger Raucher), ist dieser Trend in den westeuropäischen Industriestaaten noch nicht eingetreten. Ca. 25% aller Männer unter 65 Jahren erleiden kardiovaskuläre Ereignisse, 20% davon entfallen auf eine KHK, 3% auf zerebrovaskuläre Ereignisse und 2% auf periphere arterielle Verschlußkrankheiten. Bei den über 65jährigen leidet etwa die Hälfte an kardiovaskulären Beschwerden, wobei der Anteil der KHK auf 30% ansteigt (6% periphere arterielle Verschlußkrankheit, 13% zerebrovaskulär). Bis zur Menopause sind Frauen von einer KHK weniger betroffen, im höheren Alter gleichen sich die Zahlen denen der Männer an. Bei mehr als der Hälfte der Patienten sind ein Myokardinfarkt oder ein plötzlicher Herztod die ersten Zeichen der KHK, eine Angina pectoris vor dem Infarkt hat nur jeder zweite Patient (s. Tab. 5.25).

Risikofaktoren für eine KHK sind
- arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Zigarettenrauchen

sowie
- familiäre Disposition, psychosoziale Faktoren, Übergewicht (?), Fibrinogen, Lipoprotein (a), Homozystein

Die Myokardischämie beruht auf einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffversorgung und Sauerstoffbedarf, Leitsymptom ist der Brustschmerz (s. Tab. 5.26). Im Mittelpunkt der Pathogenese der KHK stehen
- oxidiertes LDL-Cholesterin, welches zur Einwanderung von Makrophagen in die Gefäßwand führt
- die Bildung einer atherosklerotischen Plaque mit Stenosierung des Koronarlumens
- die Plaqueruptur, die durch Thrombusbildung zu instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt führt

Neben der stabilen Angina pectoris, der instabilen Angina pectoris und dem akuten Myokardinfarkt werden als besondere klinische Formen der KHK
- die vasospastische Angina pectoris
- die stumme Myokardischämie
- das Syndrom X

unterschieden.

Tab. 5.25 **KHK – Klinische Erstmanifestationen** (Framingham-Studie, Angaben in %)

	Männer	Frauen
akuter Myokardinfarkt	50	35
stabile Angina pectoris	31	48
instabile Angina pectoris	5	6
plötzlicher Herztod	11	9
nichtplötzlicher Herztod	4	3

Tab. 5.26 **Brustschmerz – Ursachen**

kardial
- KHK
- Aortenstenose
- hypertrophische Kardiomyopathie
- akute Perikarditis

vaskulär
- Aortendissektion
- Lungenembolie
- pulmonaler Hochdruck

pulmonal
- Pleuritis oder Pneumonie
- Tracheobronchitis
- Pneumothorax
- Tumor
- Mediastinitis oder Mediastinalemphysem

gastrointestinal
- Refluxkrankheit
- Ösophagusspasmus
- Mallory-Weiss-Syndrom
- Magen- und Duodenalulzera
- akute Cholezystitis
- akute Pankreatitis

zervikal und thorakal
- HWS-Syndrom
- Arthritis des Schultergelenks
- interkostaler Muskelkrampf
- subakromiale Bursitis

weitere
- Brusterkrankungen
- Brustwandtumor
- Herpes zoster

Grundlagen

Pathogenese der Koronarsklerose

Die Koronarsklerose ist keine degenerative Erkrankung, sondern vermutlich eine entzündlich-fibroproliferative Reaktion auf eine initiale Endothelschädigung, gefolgt von reparativen Mechanismen (s. Plus 5.21 und Abb. 5.52).

PLUS

5.21 Pathogenese der Koronarsklerose

Die früheste atherosklerotische Gefäßläsion (nach Stary) besteht aus Schaumzellen, die als „fatty streak" vorliegen (Typ I). Lipide (LDL) werden durch aktiven Transport in die Gefäßwand aufgenommen; das dabei oxidierte LDL löst entzündliche Veränderungen aus. Monozytäre Zellen werden angezogen, als Makrophagen in die Gefäßwand aufgenommen und speichern das oxidierte LDL. Ursache für die Lipidaufnahme ist am ehesten eine Endothelverletzung. Neben Makrophagen finden sich zunehmend glatte Muskelzellen (Typ II), bis diese mit extrazellulärem Lipid dominieren (Typ III). Läsionen des Typs I–III führen zu keiner Gefäßstenosierung und finden sich meist schon im Alter < 30 Jahren. Atherogene Risikofaktoren wirken vermutlich bei der Endothelverletzung mit, zumindest aber beschleunigen sie die Entwicklung der Läsion.
Das extrazelluläre Lipid konfluiert (Typ IV) und liegt in einer Höhle gespeichert, die von einer fibrösen Kappe abgedeckt wird (Typ Va, s. Abb. 5.52). Die Läsionen IV und Va können langsam zu einer Lumenstenosierung führen und sich weiter bindegewebig umwandeln (Typ Vb und Vc); diesem Stadium entspricht meist ein stabiler klinischer Verlauf (mit oder ohne Myokardischämie). Das langsam-progrediente Wachstum der Läsion erlaubt einerseits eine kompensatorische Erweiterung des Gefäßes (Remodeling), so daß bis zu einer Plaquequerschnittsfläche von ca. 40 % keine wesentliche Lumeneinengung auftritt; andererseits wird eine Kollateralisierung hochgradiger Stenosen möglich.
Die Läsionen Typ IV und Typ Va können aber auch einen rasch-progredienten, komplizierten Verlauf nehmen: Bei Ruptur der Läsion (begünstigt bei dünner Kappe, Akkumulation von Makrophagen) wird extrazelluläres Lipid freigesetzt, was zu einer lokalen Thrombose führt. Der Thrombus kann zu einer plötzlichen Zunahme des Stenosegrades oder zum Gefäßverschluß führen (Typ VI) oder aber auch spontan aufgelöst werden. Dieser rasch-progrediente Verlauf entspricht den akuten koronaren Syndromen (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt). Der rasche Verlauf verhindert ferner eine kompensatorische Gefäßerweiterung und eine Kollateralisierung. Etwa ⅔ aller Läsionen, die zum akuten Verschluß führen, sind Stenosen < 70 %; eine Myokardischämie (bzw. klinische Symptomatik) liegt deshalb bei vielen Läsionen vor Plaqueruptur nicht vor. Durch bindegewebigen Umbau kann die Typ-VI-Läsion als Typ Vb oder Vc-Läsion stabilisiert werden.

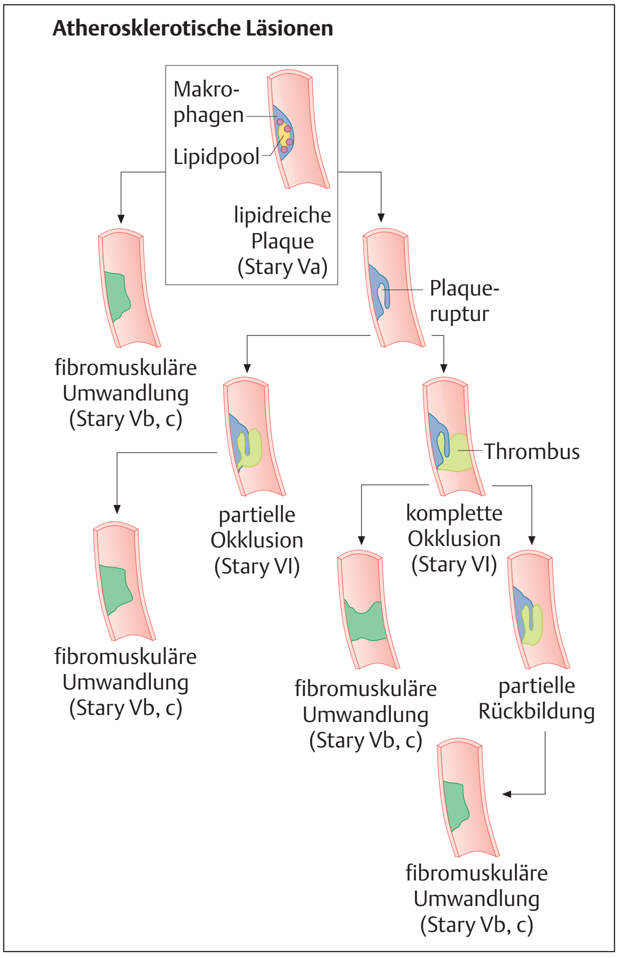


Abb. 5.52 KHK – Pathogenese der atherosklerotischen Läsionen (nach Fuster)

Pathogenese der Myokardischämie

Die myokardiale Sauerstoffversorgung hängt überwiegend vom myokardialen Blutfluß ab, da die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (Ausschöpfung) nicht erhöht werden und das Myokard keine Sauerstoffschuld eingehen kann. Die großen epikardialen Gefäße haben nur wenig Widerstand (Leitungsgefäße), die kleinen Gefäße wirken als Widerstandsgefäße. Beim Gesunden kann der Koronarfluß unter Belastung um das 4–5fache gesteigert werden, so daß die Sauerstoffversorgung gesichert ist. Liegt eine Stenose der epikardialen Koronararterien vor, dilatieren die Widerstandsgefäße, um den Blutfluß aufrechtzuerhalten; bei zusätzlicher Erhöhung der Herzarbeit kann der Blutfluß nicht weiter gesteigert werden, und es kommt zur Myokardischämie (s. Abb. 5.53).
Die Ischämie betrifft zuerst die subendokardialen Myokardschichten. Bis ca. 40 % Lumenreduktion in einem epikardialen Koronargefäß ist die Koronarreserve noch normal, bei Stenosen > 70 % ist sie eingeschränkt; Stenosen > 90 % führen zu einer Einschränkung des Blutflusses in Ruhe (s. Abb. 5.54). Besonders ungünstig für die Koronarreserve sind längere und hintereinandergeschaltete Stenosen.
Der myokardiale Sauerstoffbedarf hängt ab von

- Herzfrequenz
- Kontraktilität und
- intramyokardialer Wandspannung (bzw. Nachlast)

Das Sauerstoffangebot wird bestimmt durch Sauerstoffsättigung und -kapazität des Blutes sowie durch den effektiven Perfusionsdruck (Aortendruck minus diastolischer Ventrikeldruck). Der myokardiale Perfusionsdruck wird beeinflußt von dem Ausmaß der Koronarstenosierung, dem Koronartonus (dynamische Komponente der Stenose) sowie von einer Kollateralenbildung.
Nach Absenkung der Koronardurchblutung tritt zuerst die Umstellung auf anaerobe Glykolyse ein. Hämodynamisch

kommt es zunächst zu einer diastolischen Relaxationsstörung, dann zu einer systolischen Kontraktionsstörung, gefolgt von einem Anstieg des linksventrikulären Füllungsdrucks. Erst dann treten EKG-Veränderungen und noch später subjektive Symptome auf. Bei längerem Mißverhältnis zwischen Perfusion und Sauerstoffbedarf reduzieren minderperfundierte Areale ihre Kontraktionen („hibernating myocardium").

Pathogenese der klinischen Syndrome

Stabile Angina pectoris

Bei chronisch stabiler Angina pectoris ist die Koronarreserve eingeschränkt, der myokardiale Blutfluß kann unter Belastung nicht ausreichend gesteigert werden. In der klassischen Form liegt der Symptomatik eine anatomisch fixierte Stenose zugrunde, und es kommt zur Myokardischämie, wenn der Sauerstoffbedarf durch erhöhte Herzarbeit nicht mehr aufgebracht wird. Zumeist findet sich jedoch zusätzlich ein variables Ausmaß einer dynamischen Stenosekomponente (klinisches Bild der „mixed angina").

Instabile Angina pectoris

Der instabilen Angina pectoris liegt ebenfalls eine atherosklerotische Plaque zugrunde, zusätzlich kommt es durch Plaqueruptur zu einer thrombotischen Auflagerung. Das Wechselspiel von Thrombusbildung und endogener Thrombolyse verhindert einerseits die komplette Gefäßokklusion, andererseits aber auch die komplette Plaquestabilisierung. Außerdem laufen entzündliche Vorgänge in der instabilen Plaque ab, die sich als systemische Entzündungszeichen (erhöhtes C-reaktives Protein) äußern können. Lokale vasokonstriktorische Substanzen (Serotonin, Thromboxan, Endothelin) verändern zusätzlich den myokardialen Blutfluß. Die instabile Angina pectoris kann aus der intermediären Stellung in ein klinisch stabiles Syndrom oder einen akuten Myokardinfarkt übergehen.

Myokardinfarkt

Charakteristisch ist eine Plaqueruptur, die in der Regel mit einem kompletten Gefäßverschluß einhergeht (s. Abb. 5.52). Der Verschluß kann bei einer Plaque auftreten, die bis dahin nur zu einer leicht- bis mittelgradigen Stenosierung geführt hat (zuvor beschwerdefreier Patient). Die Ruptur kann aber auch bei einer höhergradigen Stenose eines Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris auftreten. Je geringer der Stenosegrad vor dem akuten Verschluß, desto geringer ist die Kollateralisierung und desto gravierender die klinische Symptomatik und der Myokardschaden durch den Infarkt.

Phase 1: Nach dem Gefäßverschluß kommt es zu einer Ischämie im Versorgungsgebiet. Die ersten irreparablen Nekrosen treten nach ca. 40 Minuten auf, wobei zunächst nur die subendokardialen Schichten betroffen sind. Bei Wiedereinsetzen der Perfusion zu diesem Zeitpunkt würde nur ein geringer Zellschaden auftreten, und das Ischämieareal wäre nur vorübergehend kontraktionsgestört („myocardial stunning"). Bei fortgesetzter Okklusion breitet sich die Infarktfront kontinuierlich aus, nach 4–5 Stunden sind auch die Infarktränder und die epikardialen Schichten infarziert.

Phase 2: In einem Zeitraum von 24–48 h nach der Okklusion setzt eine Koagulationsnekrose mit Einwanderung von Neutrophilen ein, makroskopisch erscheint die Infarktzone blaß.

Determinanten von myokardialer O_2-Versorgung und myokardialem O_2-Bedarf

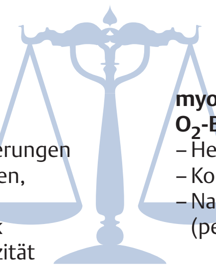


Abb. 5.53 Determinanten von myokardialer Sauerstoffversorgung und myokardialem Sauerstoffverbrauch

Phase 3 und 4: Nach 2–3 Tagen stellt sich die Heilungsphase (Phase 3) mit Bildung von Granulationsgewebe ein, die nach ca. einer Woche in eine Vernarbungsphase (Phase 4) übergeht, in der das Granulationsgewebe durch bindegewebiges Material ersetzt wird.

Risikofaktoren der KHK

Risikofaktoren der KHK sind Merkmale, die statistisch häufiger bei Patienten mit KHK auftreten als bei Gesunden, ohne daß der kausale Zusammenhang immer bekannt ist. Risikofaktoren müssen für die primäre und sekundäre Prävention, aber auch für die Beurteilung von diagnostischen Tests bekannt sein. Mindestens die Hälfte aller kardiovaskulären Ereignisse kann allerdings anhand von Risikofaktoren nicht erklärt werden.

Störungen des Lipidstoffwechsels

Erhöhte Serumcholesterinspiegel sind ein unabhängiger Risikofaktor der KHK.

wichtig

Ein um 1 % höheres Serumcholesterin erhöht das KHK-Risiko um 1 %.

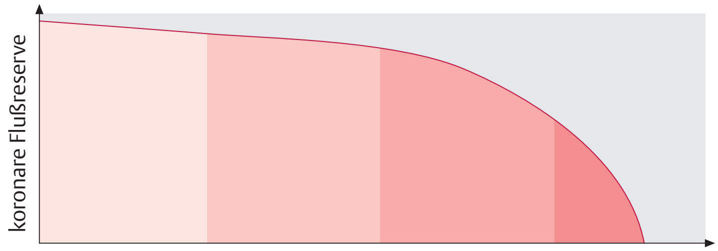
Der Zusammenhang zwischen Serumcholesterin und KHK-Inzidenz, -Mortalität oder angiographischem Ausmaß der KHK ist kontinuierlich (s. Abb. 5.55). Das atherogene Risiko wird im wesentlichen durch das LDL-Cholesterin vermittelt. Das HDL-Cholesterin bewirkt den Rücktransport des Cholesterins aus der Zelle zur Leber, der HDL-Spiegel verhält sich daher umgekehrt proportional zum KHK-Risiko. Pro 200 mg täglich aufgenommenem Nahrungscholesterin wird das Serumcholesterin um 6–10 mg/dl erhöht; eine cholesterinsenkende Diät kann die KHK-Inzidenz senken. Eine medikamentöse bzw. diätetische Senkung des Cholesterins kann sowohl in der primären als auch sekundären Prävention die kardiovaskuläre Mortalität reduzieren. Isolierte Fettstoffwechselstörungen mit erhöhter KHK-Häufigkeit sind

- heterozygote und homozygote familiäre Hypercholesterinämie
- familiäre Hypertriglyzeridämie
- familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie
- familiäre Dys-β-Lipoproteinämie

Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist ein unabhängiger Risikofaktor der KHK; dies trifft sowohl für diastolische als auch für systolische Blutdruckwerte zu. Die Beziehung zwischen Hypertonie und KHK-Mortalität ist ebenfalls kontinuierlich (s.

KHK – Stenosegrad und Koronarreserve



Stenosegrad	0 – 40 %	40 – 70 %	70 – 90 %	> 90 %
Blutfluß in Ruhe	normal	normal	normal	eingeschränkt
Koronarreserve	normal (Ischämie möglich bei Vasospasmen oder Störungen der Mikrozirkulation)	gering eingeschränkt (Ischämie nur bei extremer Herzarbeit)	eingeschränkt (kleine Änderung des Stenosegrads bewirkt große Änderung der Koronarreserve)	eingeschränkt bis fehlend (bei guter Kollateralisierung nur geringe Ischämie)

Abb. 5.54 KHK – Stenosegrad und Koronarreserve

Abb. 5.56), wobei diastolische und systolische Blutdruckwerte von 80 bzw. 120 mmHg als ideale Normalwerte anzusehen sind. Epidemiologische und tierexperimentelle Befunde deuten darauf hin, daß die Hypertonie die Atherosklerose nur bei gleichzeitig erhöhten Cholesterinwerten beschleunigt. Beim metabolischen Syndrom (ca. 12 % der Hypertoniker, 1–2 % der Gesamtbevölkerung) liegt eine solche Kopplung von Hypertonie, Fettstoffwechselstörung und Insulinresistenz vor. Arterielle Blutdruckwerte sind eine Vorbedingung für die Entstehung einer Atherosklerose (keine Atherosklerose in Niederdrucksystemen), die LDL-Penetration in die Intima ist vermutlich blutdruckabhängig. Die Wandspannung der fibrösen Kappe lipidreicher Plaques ist ebenfalls blutdruckabhängig, was wohl die Plaqueruptur bei hohen Druckwerten begünstigt.

Zigarettenrauchen

Pro zehn Zigaretten täglich erhöht sich die kardiovaskuläre Mortalität um 18 % bei Männern bzw. um 31 % bei Frauen. Die atherogene Wirkung des Zigarettenrauchens ist multifaktoriell

- endotheliale Dysfunktion durch freie Radikale
- Induktion von Spasmen durch Nikotin
- Aktivierung von Zytokinen
- Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und Mutagenen
- Aktivierung von Komplement- und Gerinnungsfaktoren
- ungünstige Veränderungen des Lipidstoffwechsels

Nikotin führt, vergleichbar mit anderen Drogen, zu einer Abhängigkeit. Der Anteil der weiblichen Raucher hat sich in den letzten Jahren dem der Männer weiter angenähert, in höheren sozioökonomischen Schichten finden sich weniger Raucher als in niedrigeren Schichten. Die Beendigung des Zigarettenrauchens führt in jedem Alter und auch nach langen Jahren des Rauchens zu einer längeren Lebenserwartung (ca. 2,5 Jahre längere Lebenserwartung bei einem 35jährigen Mann). Mit zunehmend langer Abstinenz kann die Lebenserwartung kontinuierlich verbessert werden, normale Werte werden allerdings nicht erreicht.

Diabetes mellitus

Die Folgen der Atherosklerose sind die häufigsten Todesursachen (80 %) von Patienten mit insulinpflichtigem oder nichtinsulinpflichtigem Diabetes mellitus. Das atherogene Risiko bei Diabetes mellitus ist bedingt durch die Störung des Lipidstoffwechsels, erhöhte Inzidenz von Hypertonie, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie (metabolisches Syndrom), die endotheliale Dysfunktion sowie durch strukturelle Veränderungen des Gefäßwandaufbaus und Störungen des Gerinnungssystems. Die Koronarsklerose bei Diabetikern ist oft diffus ausgeprägt. Für die Diagnostik erschwerend kommt hinzu, daß die Myokardischämie bei Diabetikern besonders häufig asymptomatisch verläuft. Der prämenopausale Schutz ist bei Frauen mit Diabetes aufgehoben.
Die Infarktmortalität ist bei Diabetikern höher als bei anderen Patienten; dies gilt besonders für diabetische Frauen. Linksherzinsuffizienz und kardiogener Schock nach Infarkt kommen bei Diabetikern häufiger vor (häufiger Mehrgefäßerkrankung). Diabetiker mit frischem Myokardinfarkt profitieren von einer Thrombolysetherapie jedoch genauso wie Nicht-Diabetiker. Die Restenoserate nach Katheterinterven-

KHK – Serumcholesterin und Mortalität

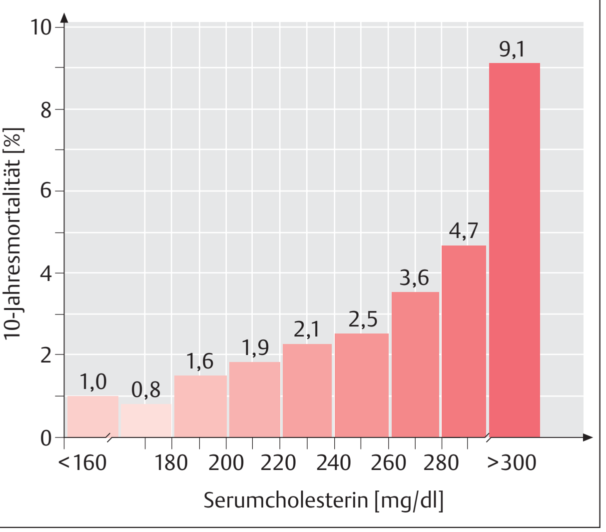


Abb. 5.55 KHK – Serumcholesterin und Mortalität (Seven Countries Study)

tionen ist bei Diabetikern deutlich erhöht, so daß häufiger eine Bypass-Operation erwogen wird.

Weitere Risikofaktoren der KHK siehe Plus 5.22

Primäre und sekundäre Prävention

Als „primäre Prävention" wird die Verminderung von Risikofaktoren schon vor klinischen Zeichen einer KHK bezeichnet, die „sekundäre Prävention" dient der Prognoseverbesserung nach Auftreten eines klinischen Ereignisses.

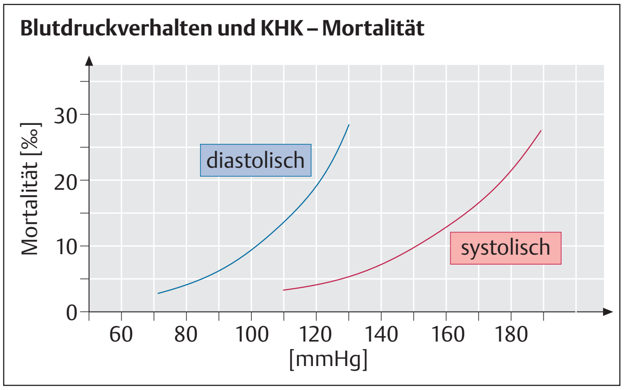


Abb. 5.56 Blutdruckverhalten und KHK–Mortalität (MRFIT-Studie)

PLUS

5.22 Weitere Risikofaktoren der KHK

Übergewicht führt zu einem erhöhten atherogenen Risikoprofil (Hypertonie, Diabetes, Fettstoffwechselstörung) und ist deswegen wohl kein unabhängiger atherogener Risikofaktor. Eine vorwiegend viszerale Fetteinlagerung zeigt das stärkste atherogene Risiko an (Hüft-Becken-Verhältnis erhöht).
Östrogene zur Kontrazeption erhöhen in hoher Dosierung das Risiko eines Myokardinfarktes. Die Einnahme von niedrigdosierten Östrogenen (bzw. Kombinationen mit Progesteron) in der Postmenopause senkt das Koronarrisiko.
Eine familiäre Häufung der KHK wird oft beobachtet. Neben einer echten genetischen Disposition können auch andere atherogene Risikofaktoren genetisch oder sozial vererbt werden.
Das KHK-Risiko ist altersabhängig. Bei Männern beginnt der lineare Anstieg des KHK-Risikos mit 30 Jahren, bei Frauen nach der Menopause. Nach dem 60. Lebensjahr ist die KHK-Mortalität bei Männern und Frauen gleich.
Ein Fibrinogenspiegel > 300–350 mg/dl stellt einen unabhängigen atherogenen Risikofaktor dar (Mechanismus ungeklärt).
Soziale Faktoren (soziale Isolation, hohe berufliche Anforderungen bei geringem Handlungsspielraum, unerwünschte lebensverändernde Ereignisse) und Persönlichkeitsmerkmale (hoher Antrieb, Gefühl des Zeitdrucks, dauernde Wachsamkeit, Aggressivität) können ein erhöhtes atherogenes Risiko darstellen.
Lipoprotein(a) ist ein unabhängiger Risikofaktor für die KHK, eine therapeutische Beeinflussung ist bislang nicht möglich.
Erhöhte Plasmakonzentrationen vom Homozystein stellen vermutlich einen Risikofaktor für die KHK dar (Einfluß auf Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren, Endothel).
Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer KHK und einer Infektion mit Chlamydia pneumoniae und anderen Bakterien bzw. Viren wird diskutiert.

Stabile Angina pectoris

Auf einen Blick

Synonym: Belastungsangina
englisch: stable angina pectoris

Leitsymptom der stabilen Angina pectoris ist ein belastungsabhängiges thorakales Druckgefühl/Brennen. 25% der Patienten entwickeln innerhalb von 5 Jahren einen Myokardinfarkt.

Diagnostisches Vorgehen
- Ruhe-EKG meist unverändert
- Ischämienachweis durch Belastungs-EKG, Perfusions-Myokardszintigraphie, Streßechokardiographie und Koronarangiographie

Therapeutisches Vorgehen
- medikamentös
  Acetylsalicylsäure
  antiischämische Substanzen (Betarezeptorenblocker, Nitrate, Kalziumantagonisten)
- invasiv
  Katheterintervention
  Bypass-Operation

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Meist wird Angina pectoris als ein retrosternales, seltener als ein linksthorakales Druckgefühl oder Brennen bezeichnet (oftmals nicht als wirklicher „Schmerz"). Die Beschwerden können in linke Schulter, Innenseite des linken Arms, Oberbauch, Hals und Unterkiefer oder Rücken ausstrahlen. Provokationssituationen mit Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs sind körperliche Anstrengung, emo-

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

tionale Belastung, Kälte oder große Mahlzeiten. Manche Patienten haben eine genau definierte Belastungsgrenze, bei der Angina pectoris auftritt; bei anderen Patienten variiert diese Grenze erheblich (ausgeprägte dynamische Komponente der Koronarstenose). Die Dauer der Beschwerden beträgt wenige Minuten und geht nach Beendigung der Belastung bzw. nach Nitroglyzeringabe rasch zurück. Manche Patienten können nach einer „Aufwärmphase" größere Anstrengungen leisten, was durch „preconditioning" oder eine Veränderung des Koronartonus erklärt werden könnte. Der Schweregrad der Angina wird anhand des Belastungsgrades klassifiziert, der eine Angina pectoris auslöst (s. Tab. 5.27). Ca. 50% der Patienten mit stabiler Angina pectoris haben auch asymptomatisch verlaufende Ischämie-Episoden.

Sonderformen

Bei der Angina decubitus führt eine erhöhte Vorlast durch vermehrten venösen Blutrückstrom im Liegen zum Anstieg der linksventrikulären Wandspannung, was bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu Angina pectoris führen kann. Luftnot kann als Angina-Äquivalent auftreten und hat die gleiche diagnostische und therapeutische Relevanz. Als „walk through"-Phänomen bezeichnet man die Besserung der Angina pectoris bei anhaltender Belastung.

Diagnostisches Vorgehen

Die körperliche Untersuchung ergibt bei Patienten mit stabiler Angina pectoris oftmals keine richtungweisenden Informationen. Auch das Ruhe-EKG zeigt meist keine spezifischen Veränderungen (in 50% normales Ruhe-EKG), ist zum Ausschluß anderer Herzerkrankungen oder eines bereits durchgemachten Infarkts aber unerläßlich. Die Diagnostik umfaßt funktionelle Methoden des Ischämienachweises und bildgebende Verfahren zur Darstellung der Koronaranatomie. Diagnostik und Behandlung der stabilen Angina pectoris erfolgen in der Regel unter ambulanten Bedingungen; auch die Koronarangiographie kann bei ausgewählten Patienten ambulant durchgeführt werden.

Funktionelle Diagnostik

Die funktionelle Diagnostik bei stabiler Angina pectoris klärt folgende Fragen:
- liegt den subjektiven Beschwerden eine objektive Ischämie zugrunde?
- wie sind Ausdehnung und Lokalisation des Ischämieareals?
- wie ist die Prognose der Erkrankung?
- wie ist das Ansprechen auf die Therapie?
- welche Belastungsgrenze ist für den Patienten akzeptabel?

Die körperliche Belastung ist die physiologischste Arbeitsform und führt zu erhöhter Herzarbeit durch Erhöhung der Kontraktilität, der Herzfrequenz sowie der Nach- und Vorlast. Für einen verwertbaren Belastungstest sollten >85% der altersbezogenen Sollherzfrequenz erreicht werden.
Eine Belastung kann auch pharmakologisch durchgeführt werden. Dobutamin ist eine positiv inotrope und chronotrope Substanz, es bewirkt einen Anstieg der Herzarbeit. Adenosin und Dipyridamole führen durch eine Dilatation der koronaren Widerstandsgefäße zu einer Ischämie.

Belastungs-EKG: Bei stabiler Angina pectoris sollte dieses Verfahren der erste funktionelle Test sein. Wird die höchste Belastungsstufe ohne Ischämie erreicht, ist die Prognose gut (jährliche Mortalität <1%), bei positivem Test liegt die 5-Jahres-Häufigkeit von Tod oder Myokardinfarkt jedoch bei 18%. Wenn schon auf niedriger Belastungsstufe eine Ischämiereaktion auftritt, finden sich in 98% der Fälle signifikante Koronarstenosen (oft Dreigefäßerkrankung oder linke Hauptstammstenose). Neben dem alleinigen Ischämienachweis erhöht das gleichzeitige Auftreten von Angina pectoris die Wahrscheinlichkeit, daß signifikante Koronarstenosen vorliegen. Wird eine angiographisch signifikante Koronarstenose (>70%) als Referenz genommen, so hat das Belastungs-EKG eine Sensitivität von 50–80% und eine Spezifität von 70–90%; die Sensitivitäten bei Vorliegen einer Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung sind 44%, 71% und 85%. Die Zuverlässigkeit des Belastungs-EKG hängt von der Häufigkeit einer KHK in der Untersuchungsgruppe ab (sog. Vortestwahrscheinlichkeit). Bei prämenopausalen Frauen mit Angina pectoris (= geringe KHK-Inzidenz) liegt bei einem positiven Belastungs-EKG nur in 6% der Fälle eine signifikante Koronarstenose vor, während bei einem 65jährigen Mann mit Angina pectoris und Risikofaktoren (= hohe KHK-Inzidenz) ein positiver Test in 90% der Fälle mit einer signifikanten Koronarstenose einhergeht.

Perfusions-Myokardszintigraphie (Tl-201, Tc-99m)**:** Der Ischämienachweis im Myokardszintigramm läßt abhängig von der Größe des ischämischen Areals eine mehrfach höhere Inzidenz von kardialen Ereignissen erwarten. Ein unauffälliges Myokardszintigramm korreliert dagegen mit einer guten Prognose, die Häufigkeit von Tod oder Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres beträgt <1%. Sensitivität und Spezifität des Nachweises angiographisch signifikanter Koronarstenosen liegen bei ca. 80% und 90% und damit höher als beim Belastungs-EKG. Ist eine körperliche Belastung nicht oder nicht ausreichend durchführbar, kann eine pharmakologische Belastung mit Adenosin oder Dipyridamol erfolgen. Die pulmonale Aufnahme des Tracers zeigt meist einen Anstieg des linksventrikulären Füllungsdrucks und damit eine deutliche belastungsabhängige linksventrikuläre Dysfunktion an, dies weist auf eine Mehrgefäßkrankheit hin.

Streß-Echokardiographie: Bei ergometrischer oder pharmakologischer Belastung mit Dobutamin können sich Ischämiezonen als regionale linksventrikuläre Bewegungsstörungen mit eingeschränkter systolischer Wandverdickung äußern und mittels Echokardiographie dargestellt werden. Bezogen auf angiographisch relevante Koronarstenosen, betragen Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens ca. 80–90%. Eine schlechte Schallbarkeit des Patienten schränkt die diagnostische Aussagekraft ein.

Invasive Verfahren: Mit der intrakoronaren Doppleruntersuchung werden während einer Herzkatheteruntersuchung koronare Blutflußgeschwindigkeiten gemessen und dadurch die koronare Flußreserve bestimmt. Mittels intrakoronarer Blutdruckmessung kann ebenfalls ein Parameter der Flußreserve bestimmt werden („fractional flow reserve").

Tab. 5.27 **Stabile Angina pectoris – klinische Schweregrade** (CCS, Canadian Cardiovascular Society)

CCS I	keine Angina pectoris bei Belastung (evtl. Angina bei sehr langer und extremer Belastung)
CCS II	Angina pectoris bei starker Anstrengung (schnelles Treppensteigen, Bergaufgehen)
CCS III	Angina pectoris bei leichter Anstrengung (Ankleiden, langsames Gehen)
CCS IV	Angina pectoris in Ruhe

Anatomische Diagnostik

Koronarangiographie: Die Koronarangiographie ist das klinische Routineverfahren zur Gefäßdarstellung, alle anderen Verfahren haben z.Zt. keine wesentliche klinische Bedeutung. Die Indikation zu einer Koronarangiographie bei chronisch stabiler Angina pectoris wird bestimmt vom

- Schweregrad der Symptomatik und Ansprechen auf medikamentöse Therapie
- Ausmaß einer linksventrikulären Dysfunktion
- von der Ausdehnung einer Myokardischämie in funktionellen Tests

Die wichtigsten Parameter für die Prognose der KHK sind das Ausmaß der Koronarsklerose sowie der Grad der Stenosierung, die nur mittels Koronarangiographie erfaßt werden können. Daher sollte heute bei Patienten mit einer nachgewiesenen Myokardischämie (mit oder ohne subjektive Beschwerden) eine Koronarangiographie durchgeführt werden, sofern auch eine Revaskularisation durch Katheterintervention oder Bypass-Operation in Betracht kommt (Alter, Begleiterkrankungen). Die Wahl der Therapie (medikamentös, Katheterintervention, Bypass-Operation) und Art der Katheterintervention ergibt sich auf Grund der Befunde der Koronarangiographie.

Weitere Verfahren

Invasiv: Der intravaskuläre Ultraschall ermöglicht eine Querschnittsdarstellung von Koronarlumen und der Wandschichten, der klinische Stellenwert dieses Verfahrens ist aber noch strittig.
Die Angioskopie erlaubt eine detaillierte Beurteilung der Gefäßoberfläche (verläßlicher Thrombennachweis), ist jedoch ebenfalls kein klinisches Routineverfahren.

Nichtinvasiv: Mit Ultrafast-CT können auf nichtinvasivem Weg Verkalkungen von Koronarien festgestellt und nach dreidimensionaler Bildrekonstruktion auch Koronargefäße sowie Stenosen in den proximalen Gefäßabschnitten dargestellt werden. Auch mit Hilfe der Kernspintomographie ist ein Stenosenachweis inzwischen möglich.
Die transösophageale Echokardiographie erlaubt bei einigen Patienten die Darstellung der aortennahen Koronarabschnitte; klinische Bedeutung hat das Verfahren nicht.

Differentialdiagnose (s.DD 5.2)

DD 5.2 Akuter Brustschmerz – Wichtige Differentialdiagnosen

Erkrankung	Symptomatik	wichtigste Untersuchungsbefunde	wichtigste Diagnostik
Aortendissektion	plötzlicher Schmerz (von sternal nach dorsal und kaudal ziehend)	Pulsabnormalität, Aorteninsuffizienz, Hypertonie	Röntgen-Thorax, CT, transösophageales Echo, NMR
Pneumothorax	atemabhängiger Schmerz, starke Luftnot, evtl. COLD	einseitig hypersonorer Klopfschall, einseitig abgeschwächtes Atemgeräusch, evtl. Halsvenenstauung (Spannungspneu)	Röntgen-Thorax
Lungenembolie	atemabhängiger Schmerz, Becken-Beinvenenthrombose, Husten	Tachykardie, Zyanose, Hypotonie, Pleurareiben	Blutgase, EKG, Szintigraphie, Röntgen-Thorax, Echo, Pulmonalisangiographie
Perikarditis	retrosternaler Schmerz (insb. beim Liegen, Husten, Atmen), Fieber	allgemeine Entzündungszeichen, Perikardreiben	EKG, Echo, Labor
Myokardinfarkt	retrosternaler Schmerz, Luftnot, vegetative Zeichen	evtl. Zeichen der Linksherzinsuffizienz	EKG, Labor

Therapie

Medikamentöse Behandlung der Angina pectoris

Die Basis der medikamentösen Therapie der stabilen Angina pectoris ist die antiischämische Therapie mit Betablockern, Nitraten oder Kalziumantagonisten. Hiermit kann die Zahl der Angina-pectoris-Anfälle reduziert sowie die Belastbarkeit der Patienten verbessert werden; auch die asymptomatische Myokardischämie kann reduziert werden. Eine Prognoseverbesserung konnte mit antiischämischen Substanzen bisher nicht nachgewiesen werden; Acetylsalicylsäure und Lipidsenker senken dagegen Infarktrate und Mortalität. Die medikamentöse Therapie sollte von allen Maßnahmen der primären bzw. sekundären Prävention begleitet werden.

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure bewirkt bei chronisch stabiler Angina pectoris eine Reduktion der Infarktrate und sollte jedem Patienten mit stabiler Angina pectoris verabreicht werden. Neben der Thrombozyten-Aggregationshemmung wird auch eine antientzündliche Wirkkomponente bei der KHK angenommen, was zu einer Reduktion der Infarkthäufigkeit, insbesondere bei erhöhtem C-reaktiven Protein, führt. Die optimale Dosierung ist nicht klar, für eine Thrombozytenhemmung reichen 100 mg/d Acetylsalicylsäure aus.

Betarezeptorenblocker

Betarezeptorenblocker bewirken eine Verminderung der symptomatischen und asymptomatischen Ischämieepisoden bei stabiler Angina pectoris. Die Ruhe-Herzfrequenz sollte bis auf 50–60/min reduziert werden, unter mäßiger Belastung sollte noch ein Anstieg um 20–30% erfolgen. Eine Beeinflussung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung durch Betarezeptorenblocker ist nicht sicher belegt. Indiziert sind Betarezeptorenblocker vor allem auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie.

Nitrate

Nitroglyzerin als Spray oder Kapsel (sublingual) sollte jeder Patient mit stabiler Angina pectoris stets griffbereit haben und im Anfall sofort applizieren; es kann auch schon vor kör-

perlichen Anstrengungen prophylaktisch gegeben werden. Als chronische Anfallsprophylaxe werden meist langwirksame Mono- und Dinitrate oder transdermale Nitropräparate eingesetzt. Nitrate bewirken eine signifikante Reduktion der Ischämieepisoden, jedoch ohne Einfluß auf die Prognose der Patienten. Alternativ zu Nitraten kann auch Molsidomin gegeben werden.

Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten sind für eine chronische Anfallsprophylaxe ebenfalls gut geeignet, senken aber weder die Mortalität noch die Infarkthäufigkeit. Sie sind besonders dann indiziert, wenn eine vasospastische Komponente der Angina pectoris vorliegt. Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ sollten wegen der Gefahr einer Reflextachykardie nur in retardierter Form gegeben werden. Diltiazem hat nur eine geringe Wirkung auf die Herzfrequenz, Verapamil senkt die Herzfrequenz und hat einen negativ inotropen Effekt.

Kombinationstherapie

Wird unter Aspirin und einer antiischämischen Monotherapie keine Beschwerdefreiheit erreicht, sollte eine Kombinationsbehandlung erfolgen. Sinnvolle Kombinationen sind auf Grund der unterschiedlichen unerwünschten Wirkungen beispielsweise Nitrate und Betarezeptorenblocker, Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ und Betarezeptorenblocker oder Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ und Nitrate. Manche Patienten sind nur unter einer Dreifachkombinaton beschwerdefrei. Bei jeder Therapieeskalation sollte erneut die Indikation zur Koronarangiographie überprüft werden.

Prognose

Die Prognose der stabilen Angina pectoris ist abhängig
- vom klinischen Bild
- vom Ausmaß der Koronarsklerose
- vom Stenosegrad
- von der linksventrikulären Funktion

Durch das Vorliegen einer klinischen Symptomatik wird ein höheres Risiko angezeigt. Die jährliche Mortalität von Patienten mit stabiler Angina pectoris beträgt 5,4%, bei beschwerdefreien Patienten mit KHK selbst bei identischer Koronarmorphologie nur 2,7%. Ca. 25% der Patienten mit stabiler Angina pectoris erleiden innerhalb von fünf Jahren einen Myokardinfarkt. Der Grad der Beschwerden hat zwar nur einen geringen prognostischen Wert, jede deutliche Zunahme der Beschwerdesymptomatik ist jedoch prognostisch ungünstig und wird daher als instabile Angina pectoris (Gruppe I nach Braunwald) klassifiziert.
Bei medikamentöser Therapie liegt die Überlebensrate nach vier Jahren für Patienten mit Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankung bei 92 %, 84% bzw. 68%. Ein normales oder nur gering verändertes Koronarangiogramm bedeutet in der Regel eine langfristig gute Prognose.
Der angiographische Nachweis einer hochgradigen Stenose (>70%) bedeutet eine höhere Gefährdung des Patienten. Die 10-Jahres-Überlebensrate bei Nachweis von mindestens einer hochgradigen Stenose liegt bei nur 62%, bei leicht- oder mittelgradigen Stenosen jedoch über 95%. Das Risiko eines späteren Infarktes korreliert eindeutig mit dem angiographischen Stenosegrad. Andererseits liegt vor einem Infarkt häufiger eine leicht- oder mittelgradige Stenose vor als eine hochgradige.
Bei einer linksventrikulären Auswurffraktion >50% überleben 92% der Patienten die nächsten vier Jahre, bei einer Auswurffraktion von 33–49% überleben 83% und bei einer Auswurffraktion <35% nur noch 58% der Patienten.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Für den Patienten ist es wichtig, Nitroglyzerin-Spray ständig verfügbar zu haben, bei jedem Anfall sollte es genommen werden. Nitroglyzerin kann auch schon *vor* größeren körperlichen Anstrengungen genommen werden. Ferner ist es von großer Bedeutung, daß eine Änderung der Symptomatik (Anfälle häufiger, bei geringerer Belastung, oder länger anhaltend) als Warnzeichen angesehen wird.

Instabile Angina pectoris

Auf einen Blick

Synonym: Präinfarkt-Angina
englisch: unstable angina pectoris

Leitsymptom der instabilen Angina pectoris ist der Brustschmerz in Ruhe oder bei geringster Belastung. 20–30% der Patienten entwickeln innerhalb von 4 Wochen einen Myokardinfarkt. Medikamentös nicht stabilisierbare Zustände sind eine sofortige Indikation zur Koronarangiographie.

Diagnostisches Vorgehen
- im Ruhe-EKG ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen bei ⅔ der Patienten

Therapeutisches Vorgehen
- medikamentös (Acetylsalicylsäure, Heparin, Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer, Nitrate, Betarezeptorenblocker)
- invasiv
- Katheterintervention
- Bypass-Operation

Klinisches Bild und Diagnostik

Die instabile Angina pectoris ist bei 5–6% der Patienten die Erstmanifestation der KHK, kann aber auch wiederholt im späteren Verlauf der Erkrankung auftreten. Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, das auftreten kann als
- Angina pectoris in Ruhe
- neu aufgetretene Angina pectoris (<2 Monate), mindestens Stadium III nach CCS
- neuerliche (<2 Monate) Zunahme der Angina pectoris um mindestens ein Stadium der CCS auf mindestens Stadium III der CCS
- Angina pectoris nach Myokardinfarkt (>24 Stunden)

Der natürliche Verlauf der instabilen Angina pectoris ist variabel: Die Angina pectoris kann sich stabilisieren (asymptomatisch oder als stabile Angina pectoris), oder der Patient entwickelt einen akuten Myokardinfarkt. Die Unterscheidung dieser Patienten ist daher von großer klinischer Relevanz; Diagnostik und Therapie erfolgen immer im Krankenhaus.
Die Klassifikation der instabilen Angina pectoris nach Braunwald (s. Tab. 5.28) erlaubt eine klinische Einteilung des Krankheitsbildes. Kriterien für diese Einteilung sind

- Schweregrad der Beschwerden
- klinischer Umstand bei Auftreten der Symptomatik
- Vorhandensein von ST-T-Veränderungen im Ruhe-EKG
- Therapie, unter welcher die Beschwerden aufgetreten sind (ohne Therapie, trotz Therapie für stabile Angina pectoris, trotz maximaler antiischämischer Therapie)

Diese Einteilung dient auch der Risikobeurteilung für die Patienten.

Symptomatik

Die klinische Symptomatik (s. Tab. 5.28) ist der Schlüssel für die Diagnose der instabilen Angina pectoris. Wenn EKG-Veränderungen fehlen (ca. ein Drittel der Patienten), beruht die Diagnose oftmals ausschließlich auf klinischen Angaben. Alle Phänomene der stabilen Angina pectoris (Art, Lokalisation, Ausstrahlung der Beschwerden) können in gleicher Weise bei instabiler Angina pectoris auftreten. Unterschiedlich ist allerdings die Provokation der Beschwerden, die bei instabiler Angina pectoris in Ruhe (Gruppe IIB und IIIB) oder neu auftreten bzw. in ihrer Intensität erheblich verstärkt sind (Gruppe IB). Anamnestische Angaben über eine stabile Angina pectoris können fehlen, wenn die instabile Angina pectoris die Erstmanifestation der KHK ist. Wenn zuvor eine stabile Angina pectoris vorlag, wird die Schmerzsymptomatik der instabilen Angina pectoris oftmals als sehr ähnlich beschrieben.

Diagnostisches Vorgehen

Ruhe-EKG

Mögliche Phänomene im Ruhe-EKG sind Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle. ST-Strecken-Senkungen im EKG kommen bei 24% der Patienten mit instabiler Angina pectoris vor (beachten: ST-Strecken-Senkungen in Ableitungen V1–V3 bei posteriorem Infarkt), T-Inversionen treten bei 31% auf. ST-Strecken-Hebungen $\geq$ 1 mm sollten generell als Infarktzeichen, spontan reversible ST-Hebungen (spontane Reperfusion eines Verschlusses) dagegen als instabiles Syndrom gewertet werden.

Oft sind EKG-Veränderungen nur während oder kurz nach dem Anfall vorhanden, können jedoch auch völlig fehlen. Wenn keine Vorbefunde vorliegen, ist die sofortige Wertung der EKG-Veränderungen nicht selten schwierig. Sind die Veränderungen transitorisch und korrelieren eindeutig zu Beschwerdeepisoden, ist eine instabile Angina pectoris sehr wahrscheinlich.
EKG-Veränderungen erlauben die Abgrenzung der instabilen Angina pectoris von anderen Ursachen für Brustschmerzen (s. Tab. 5.26); das Auftreten von Veränderungen im EKG ist prognostisch ungünstig.

Koronarangiographie

Die Indikation zur Koronarangiographie beruht vor allem auf der klinischen Symptomatik; Veränderungen des EKG sowie Anstieg von Serummarkern wie Troponin, CK oder C-reaktives Protein sollten ebenfalls beachtet werden. Nahezu jeder Patient mit instabiler Angina pectoris wird heute einer Koronarangiographie unterzogen, unklar ist oft nur der optimale Zeitpunkt. Grundsätzlich sollten ein höherer Schweregrad der Beschwerden (s. Tab. 5.28), das Vorliegen von EKG- bzw. Laborwert-Veränderungen und das mangelnde Ansprechen auf die antiischämische Therapie Argumente für eine umgehende Angiographie sein.
Selbst bei korrekter Indikation zeigt die Angiographie nur bei ca. 80–90% der Patienten signifikante Koronarstenosen. Von diesen Patienten haben ca. 10% eine linke Hauptstammstenose, 30–40% eine Dreigefäßerkrankung, 20–30% eine Zweigefäßerkrankung und 20–30% eine Eingefäßerkrankung. Anatomische Ausdehnung der KHK und Ausmaß des Stenosegrades unterscheiden sich bei instabiler und stabiler Angina pectoris kaum. Allerdings bestehen deutliche morphologische Unterschiede: 70% der Patienten mit instabiler Angina, aber nur 7% der Patienten mit stabiler Angina pectoris haben sog. komplexe Stenosen (exzentrisch, konvexe intraluminale Strukturen, Thromben).

Laboruntersuchungen

Die Serumwerte von CK oder CK-MB steigen bei instabiler Angina pectoris nicht an. Troponin T wird bei ca. 40% der Patienten mit Ruhe-Angina im Serum nachgewiesen und findet sich fast immer, wenn es im Verlauf der instabilen Angina pectoris zu einem Infarkt kommt; nur selten findet sich Troponin T bei Patienten der Klasse I nach Braunwald. Akut-Phase-Proteine wie C-reaktives Protein oder Amyloid sind bei einigen Patienten mit instabiler Angina pectoris schon bei Krankenhausaufnahme erhöht und zeigen möglicherweise die entzündliche Komponente dieser Erkrankung an. Ein Anstieg des Troponins und/oder der Entzündungszeichen hat somit eine prognostische Bedeutung und sollte im weiteren Verlauf kontrolliert werden.

Tab. 5.28 **Instabile Angina pectoris – Klassifikation** (nach Braunwald)

Schweregrad	**sekundäre Angina pectoris** (extrakardiale Faktoren, die Myokardischämie verstärken)	**primäre Angina pectoris** (keine extrakardialen Faktoren)	**≤2 Wochen nach Myokardinfarkt**
neu aufgetretene schwere Angina, Crescendo-Angina	IA	IB	IC
Angina pectoris in Ruhe während der letzten 4 Wochen (nicht in den letzten 48 Stunden)	IIA	IIB	IIC
Angina pectoris in Ruhe während der letzten 48 Stunden	IIIA	IIIB	IIIC

Prognose

Patienten mit instabiler Angina pectoris stellen eine sehr heterogene Gruppe mit unterschiedlicher Prognose dar. Mit der klinischen Klassifikation der instabilen Angina pectoris nach Braunwald kann eine prognostische Einschätzung erfolgen
- Patienten der Gruppe C (nach Myokardinfarkt) haben eine höhere Mortalität und Reinfarktrate
- Patienten mit Angina pectoris im Schweregrad III (Angina in den letzten 48 h) haben ebenfalls eine höhere Infarktrate

Weitere ungünstige prognostische Parameter sind
- höheres Alter
- männliches Geschlecht
- arterielle Hypertonie

Die Prognose der instabilen Angina pectoris ist deutlich zeitabhängig. Das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt ist am höchsten in der akuten Phase der instabilen Angina pectoris (ca. 20%), 1–2 Monate nach medikamentöser Stabilisierung liegt das Risiko nur noch bei ca. 1–2% und damit nicht höher als bei stabiler Angina pectoris. Auch das Vorliegen von EKG-Veränderungen ist prognostisch verwertbar. Das Risiko, innerhalb des nächsten Monats einen Myokardinfarkt zu erleiden, liegt bei Patienten mit ST-Senkungen bei 24%, bei Patienten ohne ST-T-Veränderungen bei 3%. Auch das Risiko, eine Angina pectoris des Stadiums III oder IV nach CCS zu entwickeln, ist bei Patienten mit ST-Senkungen höher (34%) als bei Patienten ohne EKG-Veränderungen (16%). T-Inversionen bedeuten aus prognostischer Sicht ein mittleres Risiko. Veränderungen der lateralen Ableitungen (aVL, V_5, V_6) sind prognostisch günstiger als Veränderungen in anderen Ableitungen. Erhöhte Werte von C-reaktivem Protein, Amyloid sowie Troponin T im Serum sind prognostisch ebenfalls ungünstig.

Therapie

Medikamentöse Behandlung

Die medikamentöse Behandlung der instabilen Angina pectoris soll die subjektiven Beschwerden des Patienten reduzieren, einen Myokardinfarkt verhindern und eine Intervention (Katheterintervention, Bypass-Operation) hinauszögern. Ausgehend von der Pathogenese der instabilen Angina pectoris, ergeben sich folgende therapeutische Angriffspunkte:
- Stabilisierung der instabilen atherosklerotischen Plaque
- antiischämische Therapie
- antithrombotische Therapie

Wird eine medikamentöse Stabilisierung des Krankheitsbildes erreicht, kann die Prognose der Patienten auf das weitaus günstigere Niveau der stabilen Angina pectoris gesenkt werden

Acetylsalicylsäure

Die Gabe von Acetylsalicylsäure führt zu einer drastischen Reduktion (ca. 50%) der Mortalität bzw. Infarktrate im Kurz- und Langzeitverlauf. Jeder Patient mit instabiler Angina pectoris sollte mit 100 mg/d behandelt werden. Acetylsalicylsäure bewirkt eine verminderte Thrombozytenaggregation und verhindert dadurch eine Zunahme des Stenosegrades bzw. den vollständigen Gefäßverschluß. Bei Aspirinhypersensitivität kann alternativ der Plättchenhemmer Ticlopidin in einer Dosierung von 1–2 x 250 mg verabreicht werden. Der Effekt setzt allerdings erst nach etwa drei Tagen ein. Effektiver als ASS sind neue Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Hemmstoffe; oral verfügbare Hemmer befinden sich zur Zeit in der klinischen Erprobung.

Heparin

Heparin bewirkt eine ca. 20–30%ige Senkung der Infarktrate bzw. Mortalität und sollte zusammen mit Acetylsalicylsäure jedem Patienten mit instabiler Angina pectoris gegeben werden. Die kontinuierliche i.v.-Heparinisierung sollte ca. 3–5 Tage bzw. bis zur Revaskularisation erfolgen und nach aPTT-Kontrolle (optimaler Bereich ca. 50–80s) dosiert werden.

Betarezeptorenblocker

Betarezeptorenblocker bewirken eine Reduktion der Infarktrate bei instabiler Angina pectoris um ca. 15%. Der Effekt der Betarezeptorenblocker ist durch die antiischämische Wirkung zu erklären (möglicherweise auch Plaque-Stabilisierung). Gerade bei Patienten mit erhöhtem sympathischen Tonus, Tachykardie und Hypertonie ist die Gabe von Betarezeptorenblockern sinnvoll.

Nitrate

Nitroglyzerin sollte wegen der einfachen Darreichungsform sofort als Sublingualspray oder Kapsel angewendet werden. Daran schließt sich eine kontinuierliche i.v.-Gabe an, bis die Beschwerden beseitigt sind oder unerwünschte Wirkungen wie starke Kopfschmerzen, systolischer Blutdruck < 90 mmHg auftreten. Falls eine Beschwerdefreiheit nicht sofort erreicht wird, kann nach 1–2 Tagen von der intravenösen auf die orale Therapie umgestellt werden. Nitrate haben zwar eine gute symptomatische Wirkung, ein Einfluß auf Mortalität oder Infarktrate ist jedoch nicht nachgewiesen.

Bypass-Chirurgie

Die perioperative Mortalität ist mit ca. 4% (5–8% bei instabiler Angina pectoris nach Myokardinfarkt) höher als bei stabiler Angina pectoris, der Langzeitverlauf nach Operation ist identisch. Bei Patienten mit Mehrgefäßkrankheit sollte erwogen werden, die führende Stenose (culprit lesion) zunächst einer Katheterintervention zu unterziehen; dies kann als passagere Maßnahme bis zur kompletten operativen Revaskularisation dienen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Ein Patient mit instabiler Angina pectoris sollte sich in jedem Fall in eine stationäre Behandlung begeben, um das Risiko eines Myokardinfarktes zu senken.

Sonderformen der KHK siehe Plus 5.23 – 5.25.

PLUS

5.23 Vasospastische Angina pectoris

Ein Teil der Patienten mit Angina pectoris in Ruhe hat eine vasospastische Form der Erkrankung (Prinzmetal-Angina). Die spontane fokale Abnahme der Lumenweite von epikardialen Koronararterien ist dabei groß genug, um zu einer Myokardischämie zu führen. Den Vasospasmen geht keine Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs voraus. Diese Form stellt keine eigenständige Erkrankung dar, sondern entspricht vielmehr der Extremform einer „dynamischen Koronarstenose“ (beispielsweise exzentrische Stenose mit Konstriktion der plaquefreien Gefäßwand). Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen, die Patienten sind meist jünger als andere KHK-Patienten. Patienten mit vasospastischer Angina pectoris sind oft Raucher und haben meist noch andere vaskuläre Phänomene (Migräne, Morbus Raynaud).

Pathogenese
Die Pathogenese der vasospastischen Angina pectoris ist noch nicht geklärt. Wichtige Beobachtungen sind, daß bei Patienten mit Koronarsklerose Spasmen meist im Bereich der atherosklerotischen Plaques auftreten. Der Koronartonus ist ubiquitär und nicht nur im Bereich des fokalen Spasmus heraufgesetzt; auch Endothelin, ein potenter Vasokonstriktor, ist deutlich erhöht. Der Erfolg von Denervationsoperationen deutet darauf hin, daß das autonome Nervensystem in der Pathogenese eine Rolle spielt. Plättchenaggregation und Freisetzung vasokonstriktorischer Substanzen wurden bei vasospastischer Angina pectoris postuliert, wegen fehlender therapeutischer Wirkung von Heparin oder Acetylsalicylsäure erscheint der thrombotische Mechanismus jedoch fraglich.

Klinisches Bild und Diagnostik
Die Lokalisation der Angina-pectoris-Schmerzen ist ähnlich wie bei üblicher Angina pectoris, die Schmerzintensität jedoch oft heftig. Die Anfälle treten meist nachts auf, am Tag können sich die Patienten körperlich gut belasten. Koronarspasmen können in sehr seltenen Fällen auch zu Myokardinfarkten führen; die genaue Inzidenz ist unbekannt. Auch anhaltende Kammertachykardien und Kammerflimmern können im Zusammenhang mit vasospastischen Episoden vorkommen.
Im EKG findet sich im Anfall meist eine reversible typische ST-Strecken-Hebung (wie beim frischen Infarkt). Das prompte Ansprechen der Beschwerden auf Kalziumantagonisten kann diagnostisch verwertet werden. Das Belastungs-EKG ist diagnostisch in der Regel nicht aussagefähig.
Die Koronarangiographie sollte bei allen Patienten durchgeführt werden. Häufig finden sich auch atherosklerotische Läsionen. Während einer Koronarangiographie können mit Provokationstests die Koronarspasmen ausgelöst werden, was allerdings wegen der möglichen unerwünschten Wirkungen der applizierten Substanzen (bis hin zum Infarkt) in der Klinik nur sehr selten praktiziert wird. Verwendet wird Ergonovin, welches α_1- und Serotonin-Rezeptoren stimuliert, oder Acetylcholin.

Therapie
Die vasospastische Angina pectoris sollte mit Kalziumantagonisten behandelt werden, ggf. zusätzlich mit Nitraten (keine alleinige Nitrattherapie). Serotoninantagonisten können ebenfalls von Nutzen sein. Betarezeptorenblocker erhöhen den Koronartonus und sind daher kontraindiziert. Therapeutisch ist wichtig, ob Vasospasmen auf eine Koronarsklerose aufgepfropft sind oder eine reine vasospastische Angina pectoris vorliegt. Bei medikamentös therapierefraktären Vasospasmen sollte ein invasives Vorgehen erwogen werden. Liegt den Vasospasmen eine signifikante Koronarstenose zugrunde, sollten die üblichen Revaskularisationsverfahren (Bypass-Operation, PTCA) zum Einsatz kommen, gefolgt von einer Therapie mit Kalziumantagonisten.

Prognose
Der Verlauf einer vasospastischen Angina pectoris ist gekennzeichnet durch Phasen mit größerer und geringerer Anfallshäufigkeit und -intensität. Wie bei einer stabilen Angina pectoris ist die Langzeitprognose im wesentlichen von dem Ausmaß der Koronarsklerose abhängig. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 90–95%.

5.24 Stumme Myokardischämie

Die stumme Myokardischämie ist ein Teil im Spektrum der ischämischen Herzkrankheit. Als Extremform tritt die Erkrankung ohne jegliche Symptome trotz nachgewiesener Myokardischämie auf. Bei stabiler, instabiler oder vasospastischer Angina pectoris wie auch bei Patienten mit und ohne vorherigen Infarkt können asymptomatische Myokardischämien vorkommen.

Pathogenese
Das Fehlen von Schmerzen trotz eindeutig nachgewiesener Myokardischämie wurde auf intraindividuelle Unterschiede zurückgeführt. Patienten mit stummer Ischämie haben eine geringere somatische Schmerzwahrnehmung, vermutlich moduliert durch Endorphine. Auch eine diabetische Neuropathie kann zu verminderter kardialer Schmerzwahrnehmung führen. Das Fehlen ischämischer Schmerzen kann nicht auf ein geringeres Ausmaß der Myokardischämie oder der durch sie bedingten hämodynamischen Veränderungen zurückgeführt werden. Zwischen Ischämie und Schmerzen besteht allerdings eine zeitliche Dissoziation. Die Myokardischämie wird subjektiv erst dann wahrgenommen, wenn es bereits zu metabolischen Veränderungen, diastolischen und systolischen Funktionsstörungen des Myokards und schließlich zu elektrokardiographischen Veränderungen gekommen ist.

Klinisches Bild
Komplett asymptomatische Myokardischämie (Typ I)
Ca. 3% der asymptomatischen männlichen Bevölkerung mittleren Alters haben eine Myokardischämie mit angiographisch nachweisbaren Koronarstenosen (> 50%). Für die Diagnostik sollte zunächst das Belastungs-EKG durchgeführt werden. Bei niedrigem Risikoprofil sind jedoch häufige falsch-positive Befunde zu erwarten, so daß bei diesen Patienten ein weiterer Ischämienachweis (z. B. Myokardszintigraphie, Streßechokardiographie) erfolgen sollte. Bei größerer Ischämiezone sollte eine Koronarangiographie durchgeführt werden. Die Prognose bei komplett asymptomatischer Myokardischämie ist schlechter als bei Gesunden. Bei ca. 50% ist innerhalb der nächsten zehn Jahre mit einer symptomatischen Form der Erkrankung zu rechnen, wobei die jährliche Mortalitätsrate mit 1% (Ein- und Zweigefäßerkrankung) bis 3% (Dreigefäßerkrankung) relativ niedrig liegt.

Asymptomatische Myokardischämie nach Myokardinfarkt (Typ II)
Ca. 30–40% der beschwerdefreien Patienten nach Myokardinfarkt haben eine nachweisbare Myokardischämie. Der weitere Verlauf der Erkrankung ist unabhängig davon, ob die Myokardischämie mit oder ohne Beschwerden auftritt. Belastungs-EKG sowie Myokardszintigraphie sind die wichtigsten diagnostischen Verfahren; der Nachweis von stummen Ischämieepisoden im Langzeit-EKG bringt keinen eindeutigen zusätzlichen Informationsgewinn. Die jährliche Mortalitätsrate bei Dreigefäßerkrankung liegt bei ca. 6%.

Asymptomatische Myokardischämie bei Patienten mit Angina pectoris (Typ III)
Mehr als 50% der Patienten mit Angina pectoris haben auch asymptomatische Ischämieepisoden, insgesamt verlaufen ca. ¾ aller Ischämieepisoden stumm. Nachgewiesen werden können solche Ischämien mittels ST-Strecken-Analyse im 24h-Langzeit-EKG. Stumme Ischämieepisoden sind besonders häufig in den Morgenstunden zwischen sechs und zwölf Uhr. Den asymptomatischen wie auch den symptomatischen Ischämieepisoden geht in der Regel ein Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs voraus.

Therapie
Bei der Therapie sollte bedacht werden, daß viele Behandlungsformen der KHK nur eine symptomatische Verbesserung bewirken. Operative Revaskularisationsverfahren sollten bei komplett asymptomatischen Myokardischämien nur eingesetzt werden, wenn hierdurch eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit erreicht wird. Nach Myokardinfarkt sollten Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer Ischämie nach den gleichen Kriterien behandelt werden. Die Therapie der stummen Ischämien bei ansonsten symptomatischen Patienten wird mit den gleichen Substanzen und dem gleichen Effekt durchgeführt.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten
Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, daß es bei ihm seltener oder gar nicht zu Angina pectoris kommt, obwohl eine KHK vorliegt. Der Nachweis einer Myokardischämie gelingt dann nur mit objektiven Verfahren.

5.25 Syndrom X (Angina pectoris mit normalen Koronararterien)

Diese Patienten haben Beschwerden, die der Angina pectoris ähneln, jedoch keine angiographisch sichtbaren Koronarstenosen oder Koronarspasmen (Syndrom X); ein Teil hat außerdem Zeichen einer Myokardischämie. Die Häufigkeit dieser Erkrankung ist unklar. Ca. 10–20% der Patienten, die einer Koronarangiographie unterzogen werden, haben normale oder fast normale Koronargefäße, wobei vermutlich nur ein Teil tatsächlich ein Syndrom X aufweist. Oftmals sind Frauen betroffen. Der Krankheitsbeginn liegt zwischen dem 40.–50. Lebensjahr, charakteristisch sind Schmerzepisoden von wechselnder Häufigkeit und Intensität bei oft atypischer Angina pectoris. Das Ansprechen auf eine antianginöse Therapie ist unterschiedlich.

Pathogenese
Die Befunde zur Pathogenese sind widersprüchlich. Teilweise scheint eine Störung der Mikrozirkulation angiographisch nicht sichtbarer Gefäße mit abnormer endothelialer Regulation und erhöhtem Widerstand vorzuliegen, wobei Hypertonie und Hypercholesterinämie ursächlich eine Rolle spielen. Sympathische Stimuli wie Anstrengung, Kälte oder mentaler Streß können diese Phänomene auslösen. Manchmal finden sich allerdings keine hämodynamischen oder metabolischen Zeichen einer Myokardischämie. Möglicherweise ist auch die Schmerzwahrnehmung gestört. Patienten mit Syndrom X nehmen intrakardiale Kathetermanipulationen häufiger wahr als Vergleichspersonen.

Verlauf und Therapie
Die Prognose ist sehr gut, der subjektive Leidensdruck jedoch hoch. In jedem Fall sollte das Vorliegen einer Myokardischämie mittels nuklearmedizinischer Perfusionsuntersuchung oder Streßechokardiographie geklärt werden. Bei nachgewiesener Myokardischämie sollte eine antiischämische Therapie versucht werden. Bei fehlender Myokardischämie muß keine spezifische Behandlung erfolgen. Vor der Diagnose „Syndrom X“ (mit oder ohne Nachweis einer Myokardischämie) sollten andere (z. B. extrakardiale) Ursachen der Schmerzsymptomatik ausgeschlossen werden.

Akuter Myokardinfarkt

Auf einen Blick

Synonym: Herzinfarkt
englisch: acute myocardial infarction

Die Mortalität beim akuten Herzinfarkt liegt bei 30% innerhalb der ersten Stunde, die Krankenhausmortalität bei 10–12%. Besondere Infarktformen sind nichttransmuraler und rechtsventrikulärer Infarkt. Die Prognose im chronischen Infarktstadium ist vom Ausmaß der Koronarsklerose und der linksventrikulären Dysfunktion sowie dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen abhängig.

Leitsymptome
- anhaltender Brustschmerz in Ruhe
- Luftnot
- vegetative Zeichen wie Erbrechen, Schwitzen, Blässe

Sofortdiagnostik
- Ruhe-EKG
- Laboruntersuchnungen CK, CK-MB, Myoglobin, Troponin

Komplikationen
- Rhythmusstörungen (Kammerflimmern)
- Linksherzinsuffizienz und kardiogener Schock
- Ruptur von freier Wand oder Ventrikelseptum
- Mitralinsuffizienz
- Aneurysma
- Perikarditis

Therapeutisches Vorgehen
medikamentös:
- Acetylsalicylsäure
- Heparin
- Nitrate
- Betarezeptorenblocker
- ACE-Hemmer bei linksventrikulärer Dysfunktion
- eine Thrombolysetherapie innerhalb von 6 (bis zu 12) Stunden nach Infarktbeginn senkt beim transmuralen Infarkt die Mortalität um ca. 20–30%

Katheterintervention
- als primäre Behandlung anstelle der Thrombolyse oder verzögert nach Thrombolyse

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Brustschmerzen: Das Leitsymptom des akuten Myokardinfarkts ist der Brustschmerz, der am häufigsten retrosternal (70%) lokalisiert ist und nach linksthorakal (40%) in den linken Arm (30%), die linke Schulter (20%), Hals, Unterkiefer oder Rücken (je 10%) sowie ins Epigastrium (20-30%) ausstrahlen kann (s. Abb. 5.57). Die Schmerzen sind heftiger als bei belastungsabhängiger Angina pectoris und werden als „drückend" oder „brennend" beschrieben. Der Infarktschmerz dauert länger, die Schmerzintensität kann zu- und abnehmen oder vorübergehend ganz verschwinden. Im Gegensatz zum Angina-pectoris-Anfall verschwinden die Infarktschmerzen nach Nitroglyzerin nicht vollständig. Bei 25% der Patienten ist der Myokardinfarkt die erste Manifestation der KHK. Ca. 25% der Infarkte verlaufen (insbesondere bei Diabetikern) asymptomatisch, sind prognostisch den symptomatischen Infarkten aber gleichwertig. Besondere Infarktformen siehe Plus 5.26.

Luftnot: Ca. 50% aller Patienten verspüren Luftnot, insbesondere bei Vorliegen einer Linksherzinsuffizienz. Bei großem Infarkt können Schocksymptome wie Hypotonie, Tachykardie und Blässe hinzukommen.

Unspezifische vegetative Zeichen: Ca. 30% der Patienten haben beim akuten Myokardinfarkt gastrointestinale Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen, Stuhldrang oder unwillkürlichen Stuhlabgang. Diese Symptome zeigen eher einen größeren Infarkt an, als daß auf die Infarktlokalisation geschlossen werden kann. Andere unspezifische Zeichen sind Unruhe, allgemeine Schwäche, Todesangst und vor allem Schwitzen. Bei älteren Patienten können extrakardiale Symptome ganz in den Vordergrund treten bzw. kann der Brustschmerz ganz fehlen.

Myokardinfarkt – Schmerzlokalisation

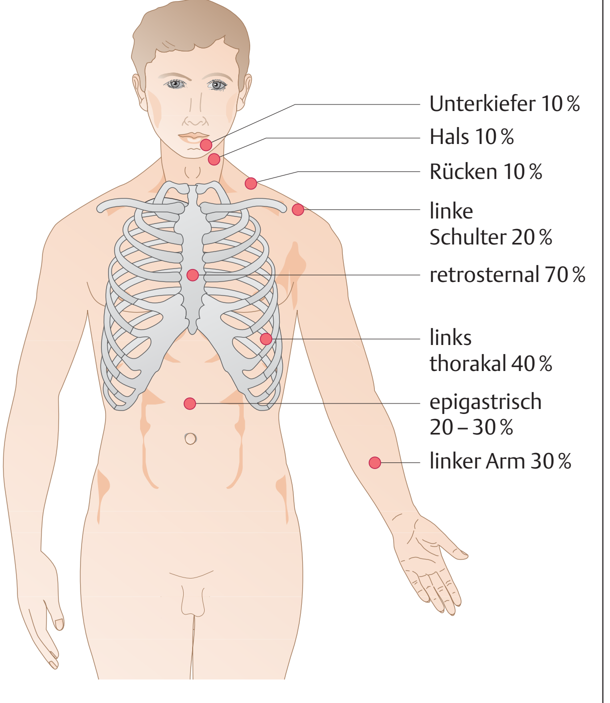


Abb. 5.57 Myokardinfarkt – Schmerzlokalisierung

Zeitlicher Infarktverlauf im EKG

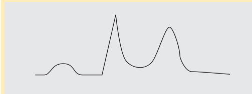
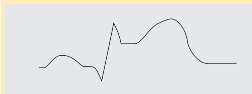
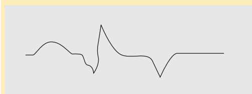
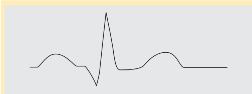
Stadium	Zeit nach Infarkt	typisches Bild	Kennzeichen
hyperakut	wenige Stunden		hohes T („Erstickungs-T“) leichte ST-Hebung
Stadium I	Stunden bis ca. 5 Tage		deutliche ST-Hebung T positiv R klein
Zwischen-stadium	1 – 7 Tage		T spitz-negativ großes Q R klein leichte ST-Hebung
Stadium II	1 Woche – 6 Monate		Q pathologisch T spitz-negativ R klein keine ST-Hebung
Stadium III	> 6 Monate		Q pathologisch T positiv R normal keine ST-Hebung

Abb. 5.58 Zeitlicher Infarktverlauf im EKG

Sonstige klinische Zeichen: Viele Patienten entwickeln im Verlauf des Infarktes Fieber mit rektalen Temperaturen von 38–39 °C; Beginn oft am ersten Tag und Normalisierung nach einer Woche. Passageres Perikardreiben tritt bei vielen Patienten mit transmuralem Infarkt am 2.–4. Tag auf.

Diagnostisches Vorgehen

Neben der klinischen Symptomatik haben das EKG und die Laborwerte die größte Relevanz bei der Diagnose eines akuten Myokardinfarkts.

Elektrokardiogramm

Das EKG beim akuten Myokardinfarkt beantwortet folgende Fragen:

- liegt ein Infarkt vor?
  bei Krankenhausaufnahme ist das EKG in ca. 70% der Fälle infarkttypisch verändert (20% atypisch, 10% normal), die Sensitivität steigt auf 80–90% im weiteren Verlauf
- in welchem Stadium?
  im EKG finden sich typische Veränderungen im zeitlichen Ablauf des Infarkts, so daß auf das Alter des Infarkts geschlossen werden kann (s. Abb. 5.58)
- wo ist der Infarkt lokalisiert?
  die anatomische Lage des Infarktes kann anhand der Lokalisation der Veränderungen in den EKG-Ableitungen bestimmt werden (s. Abb. 5.59). Die Infarktgröße kann anhand der Ausdehnung der EKG-Veränderungen in den Ableitungen abgeschätzt werden
- wie ausgedehnt ist der Infarkt?
  während bei transmuralem Infarkt der QRS-Komplex verändert ist, führt der nichttransmurale Infarkt („non-Q-wave infarction“) nur zu ST-T-Veränderungen

Besonderheiten

- 25% der Hinterwandinfarkte haben eine Beteiligung des rechten Ventrikels (ST-Hebungen in V3 r–V5 r)
- ca. 10–20% der Patienten entwickeln ein Ventrikelaneurysma nach Infarkt. Kennzeichen: fehlende Rückbildung der ST-Hebungen im Infarktareal nach mehr als drei Wochen

Ein vorbestehender Linksschenkelblock (0,5% der Infarkte) erschwert die Infarkterkennung, Kennzeichen sind dann:

- ST-Hebung > 0,1 mV gleichsinnig zum QRS-Komplex
- ST-Senkung > 0,1 mV in V1, V2 oder V3
- ST-Hebung > 0,5 mV gegensinnig zum QRS-Komplex

Laboruntersuchungen

Durch die Nekrose von Herzmuskelzellen kommt es zum Anstieg bestimmter Serumparameter. Diese Werte haben in den verschiedenen Infarktstadien eine sehr unterschiedliche diagnostische Wertigkeit (s. Abb. 5.60).

Myoglobin
Wertigkeit: frühester Infarktnachweis

- normal < 50 µg/l
- nicht herzmuskelspezifisch
- Anstieg nach 2–3 h
- Normalisierung nach ca. 24 h

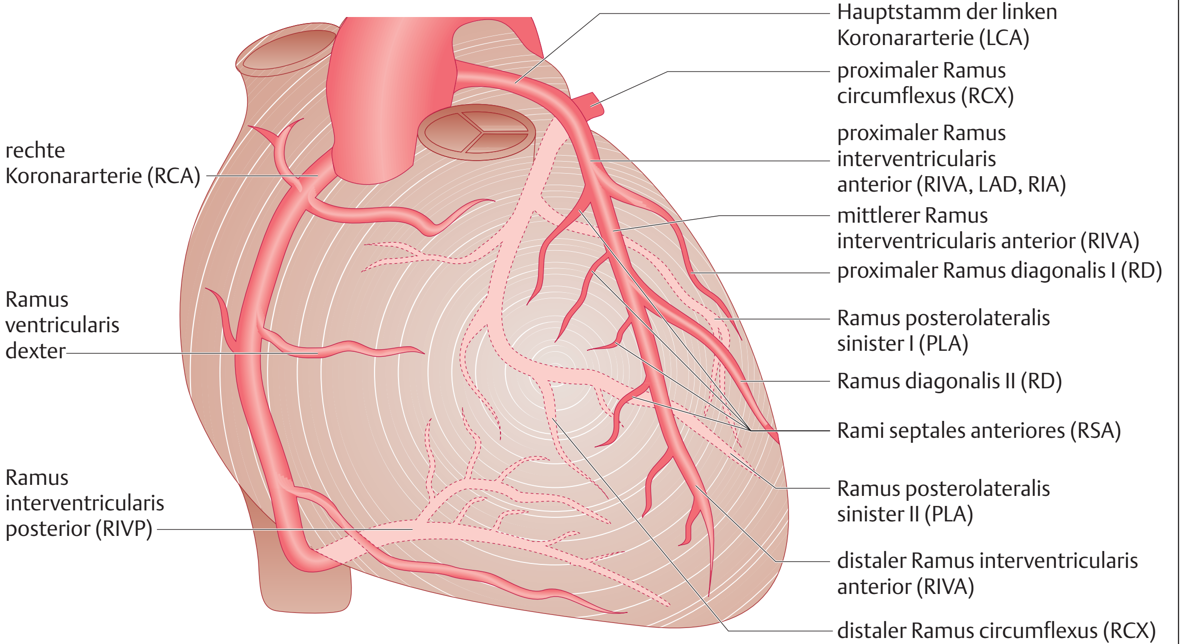
Troponin T
Wertigkeit: früher, spezifischer Infarktnachweis

- normal < 2 µg/l
- herzmuskelspezifisch
- Anstieg nach 3–4 h
- Maximum nach ca. 20 h
- Normalisierung nach 6–14 Tagen
- geringer Anstieg evtl. bei instabiler Angina pectoris ohne Infarkt

CK, CK-MB

- normal < 80 U/l (CK) bzw. < 10 U/l (CK-MB)
- Myokardinfarkt wahrscheinlich, wenn CK-MB > 6–8% der Gesamt-CK
- Infarktgröße korreliert mit Gesamt-CK (falls keine Thrombolysetherapie durchgeführt wurde)
- Anstieg nach 4–8 h
- Maximum nach 12–36 h
- Normalisierung nach 2–6 Tagen
- kein Myokardinfarkt bei CK-MB > 25% einer normalen CK (Makro-CK)

Infarktlokalisation im EKG



EKG-Ableitung	Vorderwandinfarkt	anteroseptaler Infarkt	apikaler Infarkt	anterolateraler Infarkt	inferolateraler Infarkt	posteriorer Infarkt	inferiorer Infarkt
I	leichte Veränderungen	leichte Veränderungen		leichte Veränderungen			
II					deutliche Veränderungen		deutliche Veränderungen
III					deutliche Veränderungen		deutliche Veränderungen
aVR							
aVL	leichte Veränderungen	leichte Veränderungen		leichte Veränderungen			
aVF					deutliche Veränderungen		deutliche Veränderungen
V1	leichte Veränderungen	leichte Veränderungen				deutliche Veränderungen (invers)	
V2	deutliche Veränderungen	deutliche Veränderungen				deutliche Veränderungen (invers)	
V3	deutliche Veränderungen	deutliche Veränderungen	deutliche Veränderungen				
V4	deutliche Veränderungen		deutliche Veränderungen				
V5	leichte Veränderungen		deutliche Veränderungen	deutliche Veränderungen	deutliche Veränderungen		
V6	leichte Veränderungen			deutliche Veränderungen	deutliche Veränderungen		
Gefäßverschluß	RIVA LAD	RSA, mittlerer RIVA	mittlerer RIVA distaler RIVA RD II	RD I RD II	PLA I, PLA II oder distale RCA	distaler RCX PLA II	RCA RIVP distaler RCX

Abb. 5.59 Infarktlokalisation im EKG

LDH, HBDH
Wertigkeit: retrospektive Infarktdiagnose
- normal < 240 U/l (LDH) bzw. < 135 (HBDH)
- LDH nicht herzmuskelspezifisch
- Isoenzym LDH_1 relativ herzmuskelspezifisch
- Anstieg nach 6–12 h
- Maximum nach 3–5 Tagen
- Normalisierung nach 10–20 Tagen

Unspezifische Laborveränderungen
- C-reaktives Protein, Maximum am dritten Tag ca. 30–160 µg/ml
- BSG, ab drittem Tag 50–70 mm in zweiter Stunde
- Leukozyten, ab erstem Tag Maximum 10 000–20 000/mm^3
- pathologische Glukosetoleranz, erste drei Tage Serumglukose bis 250 mg/dl

Sonstige diagnostische Verfahren

Echokardiographie: Lokalisation und Größe von Infarktarealen können echokardiographisch im Akutstadium bestimmt werden (Hypo-, Dys- und Akinesie). Eine Abgrenzung zur reversiblen Ischämie und die Bestimmung des Infarktalters ist nicht möglich. Bei Infarktkomplikationen wie Mitralinsuffizienz, Aneurysma, Perikarderguß, Ruptur oder Ventrikelseptumdefekt ist die Echokardiographie, evtl. transösophageal, von großem Nutzen.

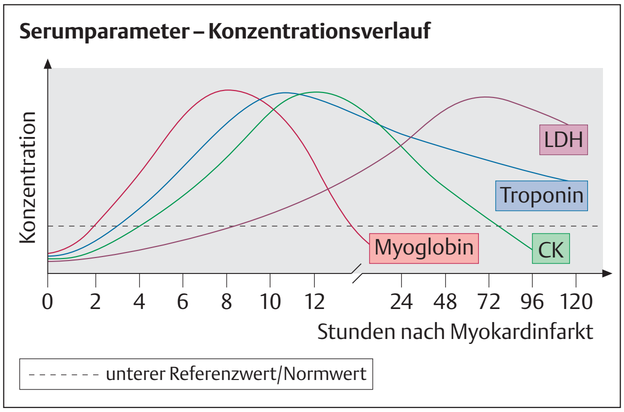


Abb. 5.60 Serumparameter – Konzentrationsverlauf

Nuklearmedizin: Mittels Antimyosin-Szintigraphie (spezifische monoklonale Antikörper gegen Myosin, mit ^{111}In markiert) werden nekrotische Bezirke durch das freigesetzte Myosin entdeckt. Die Sensitivität bei transmuralem Infarkt beträgt 94%, bei nichttransmuralem 82%. Eine Darstellung der Nekrose erfolgt auch mit ^{99m}Tc-Pyrophosphat (Bindung an intrazelluläres Kalzium bei Zelluntergang). Nachteil beider Verfahren ist die zeitliche Verzögerung von mehr als 24 Stunden bis zur Anreicherung. Diese Verfahren spielen in der klinischen Routine daher keine Rolle.

PLUS

5.26 Besondere Infarktformen

Nichttransmuraler Myokardinfarkt
(non-Q-wave infarction)
Ca. 50% der Infarkte sind nichttransmurale Infarkte, gekennzeichnet durch fehlende Veränderung des QRS-Komplexes im EKG, wobei die Inzidenz in den letzten Dekaden zugenommen hat. Pathophysiologisch wird von einer nur vorübergehenden thrombotischen Koronarokklusion ausgegangen. Initial können daher ST-Hebungen als Zeichen einer transmuralen Ischämie im EKG auftreten, das Infarktgefäß ist später jedoch meist offen. Die Infarktareale sind kleiner, und der Anstieg der Serumparameter erfolgt früher als beim transmuralen Infarkt (ähnlich einem erfolgreich lysierten transmuralen Infarkt). Der Verlauf ist geprägt durch eine geringere Krankenhausmortalität (geringere Infarktausdehnung), aber eine ähnliche bzw. höhere 1-Jahres-Mortalität wie beim transmuralen Infarkt. Reinfarkte sind häufiger als bei transmuralem Infarkt und betreffen meist das gleiche Myokardareal; der nichttransmurale Infarkt kann daher als instabiles Syndrom angesehen werden. Marker für ein erhöhtes Reinfarktrisiko sind Postinfarkt-Angina, höheres Lebensalter sowie ST-Senkung anstelle von ST-Hebungen oder T-Veränderungen im Aufnahme-EKG.

Therapie
Im Gegensatz zum transmuralen Infarkt besteht beim nichttransmuralen Infarkt keine Indikation zu einer Thrombolysetherapie (keine Prognoseverbesserung). β-Blocker führen zu einer geringeren Prognoseverbesserung als beim transmuralen Infarkt und sollten deshalb nicht routinemäßig eingesetzt werden. Diltiazem reduziert die Reinfarktrate im Kurz- und Langzeitverlauf sowie die Häufigkeit einer Postinfarkt-Angina. Die Katheterintervention hat bei Patienten mit nichttransmuralem Infarkt eine hohe Erfolgsquote und niedrige Komplikationsrate (Prognoseverbesserung noch unklar).

Rechtsventrikulärer Infarkt
Der rechtsventrikuläre Infarkt kommt als isolierter Infarkt bei ca. 3% oder im Rahmen eines Hinterwandinfarktes bei ca. 50% der Patienten vor und zeigt erhebliche Unterschiede zum linksventrikulären Infarkt. Ursache dieses Infarktes ist meist ein Verschluß einer dominanten rechten Kranzarterie proximal der rechtsventrikulären Äste; das Ausmaß der linksventrikulären Beteiligung hängt vom Versorgungsgebiet distal des Verschlusses ab. Nicht jede proximale Okklusion einer dominanten rechten Kranzarterie führt zu einem rechtsventrikulären Infarkt. Dazu kommt es meist nur bei zusätzlicher Stenosierung der linken Koronararterie und damit fehlender Kollateralenbildung. Die systolische Dysfunktion führt zur Verminderung des Herzzeitvolumens und Hypotension (reduzierte linksventrikuläre Füllung). Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion ist der Anstieg des rechtsatrialen Drucks > 10 mmHg bei nichterhöhtem pulmonalkapillären Druck, sofern keine linksventrikuläre Schädigung vorliegt; dieser Befund wird evtl. erst durch Volumengabe demaskiert. Klinische Zeichen des rechtsventrikulären Infarkts sind
- Hypotension
- Bradykardie
- Halsvenenstau bei fehlender Lungenstauung
- Kussmaul-Zeichen (inspiratorischer Anstieg des rechtsatrialen Drucks)
- Trikuspidalinsuffizienz

Neben den typischen EKG-Zeichen können mittels Echokardiographie die regionalen Bewegungsstörungen des rechten Ventrikels nachgewiesen werden. Die Rechtsherz-Katheteruntersuchung zeigt die typischen Druckwerte und dient der optimalen Volumensteuerung.

Therapie
Trotz hohem zentralvenösem Druck sollte beim kombinierten links- und rechtsventrikulären Infarkt eine systemische Hypotension sofort mit Volumengabe behandelt werden, da eine zu geringe Vorfüllung des linken Ventrikels vorliegen kann. Erst wenn durch die Besserung der linksventrikulären Füllung keine hämodynamische Stabilisierung erreicht wird, sollten Katecholamine eingesetzt werden (Kontrolle durch Rechtsherzkatheter). Die Vorlastsenkung ist beim rechtsventrikulären Infarkt zu vermeiden bzw. nur nach hämodynamischem Monitoring durchführbar.

Verlauf und Komplikationen

Die Patientengefährdung ist in den ersten Infarktstunden am höchsten, insbesondere durch Kammerflimmern (Infarktsterblichkeit 30% in der 1. Stunde, 38% in den ersten vier Stunden). Die Zeit von Infarktbeginn bis Krankenhausaufnahme liegt im Mittel bei 3–4 h, daher fallen ca. 80% aller Todesfälle in die prähospitale Phase. Von den Patienten, die das Krankenhaus erreichen, sterben 10–12% im Krankenhaus, weitere 5–10% im ersten Jahr nach Entlassung. Wegen Häufung der letalen Komplikationen und einer wirkungsvolleren Thrombolysetherapie in den ersten Infarktstunden muß die Latenzzeit bis zur Krankenhausaufnahme möglichst kurz sein.

Herzrhythmusstörungen

Ventrikuläre Extrasystolen: Fast alle Patienten haben im frischen Infarktstadium ventrikuläre Extrasystolen, z.T. als Couplets und Salven. Ventrikuläre Ektopien sind Indikatoren für ein drohendes Kammerflimmern, eine prophylaktische Antiarrhythmikatherapie ist jedoch nicht indiziert. Bei sehr häufigen, komplexen Arrhythmien kann Lidocain oder Sotalol gegeben werden, die Mortalität wird hierdurch aber nicht gesenkt.

Kammertachykardien: Kammertachykardien kommen bei 10–30% der Patienten im frischen Infarktstadium vor, insbesondere am ersten Tag. Ursachen von Kammertachykardien können elektrische Instabilität im Infarktbereich, Ischämie oder Reperfusion sein. Die prognostische Bedeutung dieser Arrhythmien wird kontrovers beurteilt. Patienten mit anhaltenden Kammertachykardien (>30s Dauer) haben eine eingeschränkte Prognose (3–4fach erhöhte Krankenhausletalität) und häufiger andere Infarktkomplikationen (z.B. Pumpversagen). Die hämodynamische Beeinträchtigung hängt von der Tachykardiefrequenz und dem Grad der myokardialen Dysfunktion ab. Bei Bewußtlosen sollte eine sofortige elektrische Kardioversion erfolgen, bei wachen Patienten können die Klasse-1-Antiarrhythmika Ajmalin oder Lidocain i.v. verabreicht werden.

Kammerflimmern: Kammerflimmern stellt mit ca. 80% der Todesursachen die häufigste letale Komplikation des akuten Myokardinfarkts dar. Primäres Kammerflimmern kommt bei 2–7% der Patienten vor (Inzidenz unterschätzt, da viele Patienten vor Krankenhausaufnahme versterben). Patienten mit primärem Kammerflimmern haben häufiger eine Dreigefäßerkrankung und eine Beteiligung des R. interventricularis anterior. Schon deswegen haben sie eine schlechtere Prognose als Patienten ohne Kammerflimmern. Sekundäres Kammerflimmern, z.B. als Folge eines kardiogenen Schocks, kommt bei 2–4% der Infarkte vor. Dem Kammerflimmern in der späteren Infarktphase, z.B. während Mobilisation oder Rehabilitation, geht meist eine Kammertachykardie voraus.

Reperfusionsarrhythmien: Bei Reperfusion des Infarktareals nach erfolgreicher Thrombolysetherapie können ventrikuläre Rhythmusstörungen auftreten. Während singuläre und komplexe ventrikuläre Extrasystolen unter Thrombolysetherapie signifikant häufiger sind als ohne Lysetherapie, treten lebensbedrohliche Rhythmusstörungen wie Kammertachykardien und -flimmern nicht häufiger auf. Reperfusionsarrhythmien sind als Indikator für eine erfolgreiche Wiedereröffnung des Gefäßes nicht sehr zuverlässig.

Vorhofflimmern: Vorhofflimmern tritt bei 10–15% der frischen Infarkte auf (oft ältere Patienten, große Infarkte) und signalisiert eine eingeschränkte Prognose, weil es in der Regel durch eine ausgeprägte linksventrikuläre Dysfunktion verursacht ist. Bei hämodynamischer Beeinträchtigung sollte das Vorhofflimmern therapiert werden. Die Senkung des Vorhofdrucks durch Diuretika, ACE-Hemmer oder Nitrate führt gelegentlich zur Rhythmisierung.

Bradykarde Rhythmusstörungen: Sinusbradykardien (Frequenz <50/min) kommen in den ersten Stunden des Infarkts bei jedem dritten Patienten vor, insbesondere bei Hinterwandinfarkt, da der Sinusknoten meist aus der rechten Kranzarterie versorgt wird. AV-Blöcke treten häufiger beim Hinterwandinfarkt auf. Ein AV-Block I. Grades (5–10% der Infarktpatienten) hat meist eine gute Prognose. Ein AV-Block II. Grades, insbesondere vom Typ Mobitz, kann in einen AV-Block III. Grades übergehen. Ca. 10% aller Patienten mit Hinterwandinfarkt entwickeln einen AV-Block III. Grades, was einen großen Infarkt und eine schlechtere Prognose anzeigt.

Intraventrikuläre Erregungsleitungsstörungen: Intraventrikuläre Erregungsleitungsstörungen treten bei ca. 15–20% der Infarktpatienten auf, aufgrund der Koronaranatomie vorwiegend bei Vorderwandinfarkten. Abgesehen von isolierten Blockierungen des linksanterioren Bündels, haben die Betroffenen eine erhöhte Infarktmortalität.

Myogen bedingte Linksherzinsuffizienz, kardiogener Schock

Bei Verlust von ca. 20% des kontraktilen Myokards kommt es zu Zeichen einer Linksherzinsuffizienz, bei >40% Verlust ist mit kardiogenem Schock zu rechnen. Der kardiogene Schock kommt bei ca. 5–10% der Infarktpatienten vor und ist die zweithäufigste letale Infarktkomplikation.
Die Letalität des kardiogenen Schocks beträgt bei konservativer Therapie 70–80%. Durch systemische Hypotension wird das sympathische Nervensystem aktiviert, dabei kommt es zur
- peripheren Vasokonstriktion
- Kreislaufzentralisierung
- Tachykardie

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems führt zu weiterer Vasokonstriktion und zusammen mit einer ADH-Ausschüttung zu Natrium- und Wasserretention. Die myokardiale Blutversorgung wird weiter eingeschränkt durch

- Reduktion des Herzzeitvolumens
- höheren enddiastolischen linksventrikulären Druck
- Störung der Mikrozirkulation
- Verkürzung der Diastole

Nichtinfarzierte Myokardareale, die initial durch Hyperkinesie das Herzzeitvolumen aufrechterhalten, werden bei vorbestehenden atherosklerotischen Veränderungen ebenfalls ischämisch. Klinisch können Rückwärtsversagen (pulmonale Stauung) oder Vorwärtsversagen (systemische Hypoperfusion) im Vordergrund stehen.
Patienten mit schwerer Linksherzinsuffizienz oder kardiogenem Schock nach Myokardinfarkt müssen eine unverzügliche Diagnostik durchlaufen: Die Echokardiographie zeigt das Ausmaß der globalen und regionalen linksventrikulären Wandbewegungsstörung und kann das primär myogene Pumpversagen von anderen mechanischen Komplikationen des Infarkts abgrenzen.
Die Rechtsherz-Katheteruntersuchung erlaubt ebenfalls, die genauere Ursache der hämodynamischen Verschlechterung festzustellen. Der Nutzen dieses Verfahrens liegt vor allem in einer besseren Steuerung der medikamentösen Therapie. Nicht selten ist eine Hypotonie nach Infarkt durch einen intravasalen Volumenmangel bedingt (Schwitzen, Erbrechen, Stuhlabgang, Nüchternheit). Erst wenn Lagerungstherapie und Volumengabe nicht zur Kreislaufstabilisierung führen oder die Rechtsherz-Katheteruntersuchung darauf hinweist, sollte eine Linksherzinsuffizienz angenommen werden.

Ruptur der freien Myokardwand

Eine Ruptur der freien Myokardwand (3–4% aller Infarkte, Inzidenz in Sektionsserien höher) tritt zumeist bei transmuralen Infarkten auf und ist Todesursache von 10–20% der intrahospital verstorbenen Patienten (höchste Inzidenz zwischen fünftem und siebtem Tag).
Risikofaktoren sind
- höheres Lebensalter
- weibliches Geschlecht
- arterielle Hypertonie
- Erstinfarkt
- verspätete Thrombolysetherapie (> 6 h)

Bei einzeitiger Ruptur der freien Wand folgt meist der sofortige Kreislaufschock. Bei der häufigeren mehrzeitigen oder gedeckten Ruptur gehen klinische Zeichen wie Linksherzinsuffizienz, Hypotonie, Perikarditis voraus, so daß die Diagnose gelegentlich noch rechtzeitig gestellt werden kann. Die Echokardiographie erlaubt die Darstellung des Defektes, die Abgrenzung von einem Aneurysma und den Nachweis eines Perikardergusses. Die Therapie besteht in sofortiger Operation mit Defektdeckung (Teflon, Dacron).

Ventrikelseptumdefekt

Ein Ventrikelseptumdefekt tritt bei 1–2% der Infarkte auf (5% der Todesursachen, meist 5.–7. Tag). Neben direkten Shunts in den rechten Ventrikel können auch indirekte Verbindungen (über die freie Wand, getunnelt) oder multiple Perforationen auftreten. Vorderwandinfarkte führen häufiger zum Ventrikelseptumdefekt als Hinterwandinfarkte, meist als direkter Shunt. Es kommt zu
- rechts- und linksventrikulärer Volumenüberlastung
- Anstieg von pulmonalkapillärem und pulmonalarteriellem Druck

Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch eine plötzliche hämodynamische Verschlechterung einige Tage nach dem Infarkt. Klinische Leitbefunde sind das systolische, linksparasternale Geräusch (Abgrenzung zur Mitralinsuffizienz) sowie präkordiales Schwirren. Die Echokardiographie (ggf. transösophageal) kann den Defekt und Links-rechts-Shunt direkt darstellen, sie gibt wichtige anatomische Informationen für die Operation. Die Rechtsherz-Katheteruntersuchung liefert indirekte Hinweise auf den Links-rechts-Shunt (Sauerstoffsättigungssprung > 5% zwischen rechtem Vorhof und Ventrikel bzw. der Arteria pulmonalis). Die Therapie des Ventrikelseptumdefekts ist der operative Verschluß (Operationsmortalität ca. 25%). Strittig ist der optimale Operationszeitpunkt. Eine verzögerte Operation (einige Tage bis wenige Wochen) ermöglicht eine Gewebestabilisierung und hat eine niedrigere Mortalität; dieses Vorgehen wird angestrebt, wenn der Patient hämodynamisch stabil ist. Bei erheblich reduzierter oder sich verschlechternder hämodynamischer Situation muß die frühzeitige chirurgische Intervention erfolgen.

Instabile Angina pectoris, Reinfarkt

Bei 15–20% der Patienten tritt nach dem Infarkt eine Angina Typ C nach Braunwald auf. Bei nichttransmuralem Infarkt ist dies oft ein Warnsignal für einen bevorstehenden größeren Infarkt. Hier sollte umgehend eine Koronarangiographie durchgeführt werden. Bei 4% der Patienten kommt es nach erfolgreicher Thrombolysetherapie zu einem erneuten Gefäßverschluß. In diesen Fällen sollte eine erneute Lysetherapie oder möglichst eine Katheterintervention erfolgen.

Mitralinsuffizienz

Die Mitralinsuffizienz ist ein häufiger Befund nach akutem Myokardinfarkt (auskultatorisch 8–9%, angiographisch 16%). Hämodynamisch relevant wird die Mitralinsuffizienz bei ca. 3%, meist in den ersten sieben Tagen; sie stellt die Todesursache nach Infarkt bei 1–5% der Patienten dar. Ursachen der Mitralinsuffizienz sind
- Papillarmuskelruptur (ganz oder teilweise) durch Nekrose, auch durch umschriebene Infarkte (auf Grund der koronaren Versorgung fast immer der posteromediale Papillarmuskel)
- ischämisch bedingte Dilatation des linken Ventrikels (Erweiterung des Klappenringes)
- ischämisch bedingte Papillarmuskeldysfunktion (dadurch inkomplette Mitralsegeladaptation), selten operationsbedürftig

Die Symptomatik ist uncharakteristisch
- plötzliche hämodynamische Verschlechterung
- Lungenstauung
- bis hin zum kardiogenen Schock

Als klinischer Leitbefund findet sich ein neu aufgetretenes Systolikum. Nicht selten ist das Geräusch leise, nur frühsystolisch oder atypisch lokalisiert (schneller Druckangleich zwischen Ventrikel und Vorhof, exzentrischer Regurgitationsjet). Das wichtigste diagnostische Verfahren ist die Echokardiographie (ggf. transösophageal) zur Schweregradbeurteilung und Klärung der anatomischen Verhältnisse. Die Rechtsherz-Katheteruntersuchung (überhöhte v-Welle des Pulmonalkapillardruckes) dient der Verlaufsbeobachtung und hämodynamischen Steuerung. Die Linksherz-Katheteruntersuchung im akuten Infarktstadium sollte sich auf die

Tab. 5.29 **Akuter Myokardinfarkt – Prognoseverbesserung durch medikamentöse Therapie**

Substanz	Wirkungsmechanismus	Reduktion der Mortalität
ACE-Hemmer	Verhinderung des Remodeling, antiischämisch?	20%
Betarezeptorenblocker	antiischämisch, antiarrhythmisch	15%
Nitrate	Verbesserung des myokardialen Blutflusses, Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs	0–5%
Heparin + Aspirin	antithrombotisch	20%

Koronarangiographie beschränken. Die Prognose der kompletten Papillarmuskelruptur ist schlecht (50% Mortalität nach 24 h), selbst wenn eine initiale medikamentöse Stabilisierung möglich ist. Bei schwerer Mitralinsuffizienz durch eine Papillarmuskeldysfunktion (nicht bei myogener Dilatation) kann ein kurzfristig durchgeführter Mitralklappenersatz erforderlich werden. Mit 90% 1-Jahres-Überlebensrate sind die Operationsergebnisse wesentlich besser als bei Papillarmuskelruptur oder Ventrikelseptumdefekt.

Perikarditis

Zwischen dem 3. bis 10. Tag nach Infarkt („frühe Perikarditis“) kommt es bei ca. 3% der Patienten zu einer diffusen Perikarditis, häufig mit Perikarderguß. Die spontane Rückbildung dauert bis zu mehreren Wochen, nur selten sind Antiphlogistika zur symptomatischen Therapie notwendig. Die „späte Perikarditis“ (Dressler-Syndrom) tritt einige Wochen nach Infarkt auf und ist vermutlich immunologisch bedingt.

Thrombembolische Komplikationen

Ohne gerinnungshemmende Therapie sind thrombembolische Komplikationen nach Myokardinfarkt häufig (Hirnembolien 5–15%, Lungenembolie 15%). Ausgangspunkt für eine arterielle Embolie sind meist linksventrikuläre Thromben. Ein parietaler Thrombus im Infarktbereich findet sich bei 4% (Hinterwandinfarkt) bis 30% (Vorderwandinfarkt; bei großem Vorderwandinfarkt noch häufiger). In der Regel handelt es sich um breitbasige, nur selten um polypöse, mobile Thromben. Die Thromben bilden sich meist innerhalb der ersten zwei Tage, die embolischen Ereignisse treten erst nach 1–2 Wochen auf. Vollheparinisierung oder Lysetherapie bei Infarktbeginn reduzieren die Inzidenz von Thromben und thrombembolischen Komplikationen. Mit transthorakaler Echokardiographie können Thromben sicher diagnostiziert und der Therapieeffekt (Antikoagulation) kontrolliert werden.

Ventrikelaneurysma

Ca. 15% der Patienten bilden nach Infarkt ein Aneurysma aus (meist Vorderwandinfarkt, meist ausgedehnter Infarkt). Die klinische Symptomatik ist variabel, wobei
- Herzrhythmusstörungen wie ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern
- thrombembolische Komplikationen
- Linksherzinsuffizienz

auftreten können. Diagnostische Wegweiser sind der präkordiale Palpationsbefund und die persistierende ST-Hebung im EKG; die Diagnose wird durch die Echokardiographie gesichert. Die medikamentöse Therapie umfaßt initial die Vollheparinisierung und anschließende Antikoagulation mit Marcumar für mindestens drei Monate, bei schlechter linksventrikulärer Funktion oder Vorhofflimmern länger.

Therapie

Bei klinischem Verdacht auf einen Herzinfarkt sollte eine sofortige Krankenhauseinweisung (Notarztwagen) unter Kreislaufüberwachung erfolgen. Bereits in dieser Prähospitalphase sollten
- Analgetika (Morphin)
- Sauerstoff (per Nasensonde)
- Nitroglyzerin (sublingual, Spray)

gegeben werden. Der Wert einer schon in der Prähospitalphase durchgeführten Thrombolysetherapie ist umstritten.
Die Therapie beim akuten Myokardinfarkt verfolgt drei Ziele:
- allgemeine symptomatische und hämodynamische Stabilisierung
- Eröffnung des Infarktgefäßes
- Prognoseverbesserung (s. Tab. 5.29)

Im Krankenhaus sollte die weitere Behandlung auf einer Intensiv- oder Überwachungsstation erfolgen. Die Allgemeinmaßnahmen umfassen die Gabe von Analgetika/Sedativa, Sauerstoff per Nasensonde (zumindest bei kompliziertem Infarktverlauf bzw. pulmonalen Begleiterkrankungen) und 2–3 Tage Bettruhe (Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs).

Medikamentöse Behandlung

Vasodilatatoren

In der Prähospitalphase des akuten Myokardinfarkts vor Beginn einer i.v.-Behandlung sollte Nitroglyzerin als Spray oder Kapsel (rascher Wirkungseintritt, einfache Applikation) gegeben werden. Nitrate bewirken im frischen Infarktstadium
- Verbesserung des myokardialen Blutflusses (Erweiterung epikardialer Koronararterien und Kollateralen, Vermeidung von Koronarspasmen, Senkung des subendokardialen Gewebedrucks)
- Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs (Senkung des enddiastolischen linksventrikulären Drucks und des systemischen Blutdrucks)

Der Einsatz von Nitraten im frischen Infarktstadium zur symptomatischen und hämodynamischen Therapie ist sinnvoll. Der generelle Einsatz von Nitraten (so bei beschwerdefreien Patienten mit normaler Hämodynamik) ist allerdings nicht belegt (keine bzw. maximal 5% Senkung von Mortalität und weiteren komplizierenden Ereignissen). Unerwünschte Wirkungen einer Nitrattherapie sind eine zu starke Senkung des systemischen Blutdrucks (und dadurch Senkung des Koronarperfusionsdrucks) sowie eine reflektorische Tachykardie. Im frischen Infarktstadium sollte die Nitrattherapie intravenös erfolgen. Wegen Toleranzentwicklung (nach 24 h) sind Nitratpausen (z. B. während der Nacht) notwendig.

Antithrombotische Therapie

Bei Patienten mit und ohne Thrombolysetherapie sollte eine kombinierte antithrombotische Therapie mit Acetylsalicylsäure und Heparin durchgeführt werden. Acetylsalicylsäure sollte in einer Dosierung von 100 mg/d p.o. gegeben werden (initial 500 mg i.v.). Nach Gabe eines Heparinbolus (5000 U) erfolgt eine i.v.-Infusion (ca. 30000 U/24 h) zur Verlängerung der aPTT auf das Eineinhalb- bis Zweifache der Norm (Zielbereich aPTT 60–70s).

Betarezeptorenblocker

Betablocker reduzieren Infarktschmerzen, das Auftreten von Rhythmusstörungen und begrenzen die Infarktgröße. Die Mortalität kann hierdurch um ca. 15% (Krankenhausmortalität) bzw. 10% (1-Jahres-Mortalität) gesenkt werden, wenn die Betablockertherapie in den ersten Stunden i.v. begonnen wird (die Mortalitätssenkung durch Betablocker ist bei gleichzeitiger Thrombolysetherapie sogar noch ausgeprägter). Ursachen für die günstige Wirkung der Betablocker sind
- antiarrhythmische Wirkung (Reduktion von ventrikulären Ektopien, komplexen Rhythmusstörungen wie Kammertachykardien und plötzlichem Herztod)
- antiischämische Wirkung (Senkung von arteriellem Druck, Herzfrequenz, Kontraktilität)
- evtl. Verhinderung der Ruptur von koronaren arteriosklerotischen Plaques

Kontraindikationen zur Betablockertherapie im frischen Infarktstadium sind
- schwerere Linksherzinsuffizienz mit pulmonaler Stauung
- Erregungsleitungsstörungen (AV-Block II. und III. Grades)
- Bradykardie < 50/min
- chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
- Hypotonie
- rechtsventrikulärer Infarkt

Insgesamt können Betarezeptorenblocker bei ca. 80% der Infarktpatienten angewendet werden (bei 10% der Patienten Therapieabbruch wegen unerwünschter Wirkungen). Verwendet werden sollten Betarezeptorenblocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität, beispielsweise Atenolol, Metoprolol. Die optimale Therapiedauer ist unklar.

Magnesium

Der Stellenwert einer Magnesiumtherapie im frischen Infarktstadium ist z.Zt. noch nicht geklärt. In einer randomisierten Studie konnte die Infarktmortalität um über 20% gesenkt werden (primär durch Abnahme der Sterblichkeit an myogenem Pumpversagen), während in einer anderen Studie (Gabe von Magnesium erst nach Thrombolyse) kein Effekt nachgewiesen werden konnte.

ACE-Hemmer

In den ersten 24 h des Infarkts ist das bewegungsgestörte Myokardsegment auf die eigentliche Nekrosezone beschränkt. Schon in den folgenden Tagen setzen jedoch Umbauvorgänge (Remodeling) des Ventrikels ein. Ohne zusätzliche Myokardnekrosen führt die Wandverdünnung und -dilatation zu einer Vergrößerung der Infarktfläche (Infarktexpansion). Durch Zunahme der Wandspannung kommt es in den folgenden Monaten bis Jahren zu einer Hypertrophie und Dilatation des nichtinfarzierten Areals. Das Ausmaß des ventrikulären Remodeling ist abhängig von der Infarktgröße (häufiger bei Vorderwandinfarkt, transmuralem Infarkt oder verschlossenem Infarktgefäß).
ACE-Hemmer können das Remodeling insofern beeinflussen, als durch sie das Herzzeitvolumen bei konstantem Ventrikelvolumen und normaler Wandspannung aufrechterhalten wird. ACE-Hemmer wirken über
- lokale Faktoren (myokardiales und vaskuläres Renin-Angiotensin-System)
- neurohumorale Faktoren
- intrarenale Faktoren
- Vor- und Nachlast-Senkung
- verbesserte Natriumexkretion

Betarezeptorenblocker, Digitalis, Kalziumantagonisten oder andere Vasodilatatoren beeinflussen nach bisheriger Kenntnis das Remodeling nicht.
Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (Auswurffraktion < 40%) nach Infarkt führen ACE-Hemmer zu einer langfristigen Reduktion der Mortalität sowie von neuen kardiovaskulären Ereignissen (z.B. Reinfarkt); die Mortalitätssenkung ist bei Vorderwandinfarkt besonders ausgeprägt. Bei normaler linksventrikulärer Funktion haben ACE-Hemmer keinen wesentlichen Effekt auf die Prognose der Patienten und sollten hier nicht routinemäßig eingesetzt werden. Die Therapie mit ACE-Hemmern sollte schon in den ersten 1–2 Tagen nach Infarkt beginnen; für die Dauer der Therapie können z.Zt. noch keine endgültigen Empfehlungen gegeben werden.

Thrombolysebehandlung

In fast allen Fällen ist die Ursache des Myokardinfarkts eine
- Plaqueruptur mit Plättchenadhäsion und -aktivierung
- Plättchenaggregation
- Thrombinbildung
- Fibrinablagerung
- Bildung eines okklusiven Thrombus

Die Thrombolysetherapie soll durch frühzeitige Beseitigung des Thrombus die Myokardnekrose begrenzen.

Thrombolytika

Thrombolytika wirken als direkte oder indirekte Aktivatoren des Plasminogens, aus dem Plasmin entsteht; Plasmin bewirkt die Spaltung des Fibrins. „Fibrinspezifische" Thrombolytika spalten bevorzugt das Fibrin an der Thrombusoberfläche, während „fibrinunspezifische" Thrombolytika auch auf zirkulierendes Plasminogen wirken. Die Folgen sind ein Abfall des Serumfibrinogens und der Nachweis von Fibrinogenabbauprodukten.

Streptokinase
- nicht fibrinspezifisch
- Serum-Halbwertszeit 15–25 min
- Dosis 1,5 Mio Einheiten über 30–60 min

Die Reperfusionsrate beträgt 50–60%, die Therapiekosten sind relativ gering. Kontraindikation ist eine vorausgegangene Streptokinasetherapie (9–12 Monate). Unerwünschte Wirkungen: Hypotension und allergische Reaktionen.

Gewebsplasminogenaktivator (t-PA)
- körpereigenes, relativ fibrinspezifisches Thrombolytikum
- Serum-Halbwertszeit 4–8 min
- nicht antigen

Dosierung: 100 mg (Bolus plus Infusion über 90–180 min) als sog. „front-loaded" Regime. Hohe Reperfusionsrate (80%), hohe Therapiekosten. Neuere Substanzen sind Reteplase und TNK.

Klinische Effekte der Thrombolysetherapie

Mortalität: Die Infarktmortalität kann durch Thrombolysetherapie im Kurz- und Langzeitverlauf um ca. 20–30% ge-

senkt werden (wegen Reperfusionsschäden jedoch erhöhte Mortalität am ersten Tag). Mittels „front-loaded“ t-PA liegt die Mortalitätssenkung mit 14% (oder 9–11 Patientenleben/1000 Behandlungen) höher als mit Streptokinase (allein oder in Kombination mit t-PA). Allerdings geht dies einher mit einer etwas höheren Inzidenz von zerebralen Insulten nach t-PA (zusätzlich 1 Patient/1000 Behandlungen).

Wiedereröffnung des Infarktgefäßes: Ohne Thrombolyse kommt es bei nur ca. 20% der Infarktgefäße zu einer Wiedereröffnung, 90 min nach Thrombolyse sind ca. 50% (Streptokinase) bis 70% (t-PA), bei „front-loaded“ t-PA sogar 85% der Infarktgefäße offen. Eine Reokklusion tritt bei 5–15% dieser Patienten auf (etwas häufiger bei fibrinspezifischen Thrombolytika), so daß nach 2–3 h die Offenheitsrate bei den verschiedenen Thrombolytika nicht mehr unterschiedlich ist (ca. 80–85%). Die linksventrikuläre Funktionsstörung kann durch ein offenes Infarktgefäß (zu einem frühen Zeitpunkt) begrenzt werden, unabhängig davon, ob dies spontan oder durch Thrombolyse erfolgt.

Indikationen zur Thrombolysetherapie

Eindeutige Indikationen zur Thrombolysetherapie des frischen Myokardinfarkts bestehen bei Patienten mit typischen Brustschmerzen innerhalb der letzten 6 (bis maximal 12) Stunden und Hebung der ST-Strecke > 0,1 mV in mindestens zwei nebeneinanderliegenden Ableitungen im EKG. Kontraindikationen ergeben sich bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (so beim Vorliegen zerebraler Erkrankungen, bei Störungen der Blutgerinnung, Aortendissektion, kürzlich durchgemachter Operation oder frischem zerebralem Insult). Kontroversen über die Indikation zur Thrombolyse bestehen bezüglich Lebensalter, Zeitpunkt der Thrombolysetherapie, EKG-Kriterien und Hypertonie (s. Plus 5.27).

Kriterien einer erfolgreichen Thrombolysetherapie

Nach Reperfusion des Infarktareals wird die Kinetik der Serumparameter verändert („wash-out“-Phänomen). Das Myoglobin erreicht schon nach 2–3 h, Troponin nach 10–12 h sein Maximum; ähnlich erreicht die CK einen frühen und hohen Maximalwert; die anderen Serumparameter sind weniger hilfreich. Der Rückgang und insbesondere die Normalisierung der ST-Strecken-Hebungen innerhalb von ca. vier Stunden nach Thrombolyse ist ein möglicher Marker einer Reperfusion. Der Rückgang der Brustschmerzen ist ein unzuverlässiger Hinweis und zusätzlich durch die analgetische Therapie beeinflußt; auch Arrhythmien, die bei Reperfusion vermehrt auftreten können, bieten keinen verläßlichen Hinweis auf eine erfolgreiche Lysetherapie.

Behandlung des myokardialen Pumpversagens

Ein myokardiales Pumpversagen im frischen Infarktstadium liegt vor, wenn bei systemischer Hypotension (arterieller Blutdruck < 90 mmHg) trotz hoher kardialer Füllungsdrücke (pulmonalkapillärer Druck > 18 mmHg) kein genügendes Herzzeitvolumen (< 2,0 l/min/m²) aufgebracht werden kann; hämodynamische Klassifikation siehe Tabelle 5.30.

PLUS

5.27 Kontrovers diskutierte Indikationen zur Thrombolyse

Alter
Trotz höherem Risiko bezüglich eines hämorrhagischen zerebralen Insultes profitieren gerade ältere Menschen (> 75 Jahre) wegen der im Alter erhöhten Infarktmortalität von der Thrombolysetherapie (Senkung der Mortalität); das hohe Alter per se ist nach Ansicht der meisten somit keine Thrombolyse-Kontraindikation.

Zeitpunkt
Die Reduktion der Mortalität ist stark abhängig vom Zeitpunkt der Thrombolyse nach Infarktbeginn (40% Reduktion < 1 h, 20% > 1 h). Bei Beginn der Thrombolysetherapie zwischen der sechsten und zwölften Stunde nach Infarkt kann gelegentlich noch eine leichte Senkung der Mortalität beobachtet werden. Bei Patienten mit intermittierendem Verlauf der Infarktschmerzen ist der genaue Zeitpunkt des Gefäßverschlusses allerdings nicht selten schwer festzulegen.

EKG-Kriterien
Nur bei einer Hebung der ST-Strecke (mindestens 0,1 mV in mindestens zwei benachbarten Abteilungen) als Zeichen eines transmuralen Infarkts sollte eine Thrombolysetherapie erfolgen. Patienten ohne Hebung der ST-Strecke haben keinen sicheren Nutzen von der Thrombolyse. Diese Patienten stellen eine heterogene Gruppe verschiedener Erkrankungen dar (wirkliche transmurale Infarkte, passagere Gefäßokklusionen, Perikarditis). Allerdings haben 30–40% der Infarktpatienten trotz nachgewiesener Gefäßokklusion (insbesondere bei posteriorem Infarkt) andere EKG-Zeichen (Senkung der ST-Strecke, Veränderung der T-Welle).

Hypertonie
Patienten mit gut eingestellter arterieller Hypertonie haben kein erhöhtes Risiko für eine zerebrale Blutung und sollten nicht von einer Thrombolysetherapie ausgeschlossen werden. Bei einem diastolischen Blutdruck > 110 mmHg bei Krankenhausaufnahme ist das Risiko einer Blutung jedoch mehrfach erhöht.

Tab. 5.30 **Akuter Myokardinfarkt – Schweregrad des Myokardversagens** (hämodynamische Klassifikation nach Forrester, 1976)

pulmonalkapillärer Druck (mmHg)	**Cardiac-Index** (l/min/m²)	**Krankenhausmortalität** (%)
≤ 18	≥ 2,2	3
> 18	≥ 2,2	9
≤ 18	< 2,2	23
> 18	< 2,2	51

Ein hämodynamisches Monitoring ist für die Erkennung des myokardialen Pumpversagens, seiner differentialdiagnostischen Abgrenzung und zur Therapiesteuerung notwendig. Die Rechtsherz-Katheteruntersuchung mittels Einschwemmkatheter erlaubt die Messung von Blutdruckwerten (rechtes Herz, Pulmonalarterie, pulmonalkapillärer Druck), Sauerstoffsättigung (zentralvenöse Sättigung, evtl. Sättigungssprung bei Ventrikelseptumdefekt), Herzzeitvolumen und Kreislaufwiderständen.

Medikamentöse Behandlung

Neben den üblichen intensivmedizinischen Maßnahmen erfolgt die medikamentöse Behandlung des myogenen Pumpversagens mit positiv inotropen Substanzen und/oder Nachlastsenkern.

Dopamin: Bei niedriger Dosierung (2–4 µg/kg/min) Stimulation dopaminerger Rezeptoren (Steigerung der renalen und

mesenterialen Durchblutung); in mittlerer Dosierung (8–10 μg/kg/min) Aktivierung der β_1-Rezeptoren (Steigerung von myokardialer Kontraktionskraft, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen).

Dobutamin: Steigerung des Herzzeitvolumens durch positive Inotropie mit geringerer Frequenzerhöhung als Dopamin, Senkung des systemischen Gefäßwiderstands (niedrigere Dosierung, 2 μg/kg/min) oder leichte Steigerung (höhere Dosierung, bis maximal 15 μg/kg/min), Senkung des pulmonalkapillären Drucks.

Hinweis
Die Kombination von Dopamin und Dobutamin ist auf Grund des unterschiedlichen Wirkspektrums sinnvoll. Noradrenalin sollte nur in Kombination mit Dopamin/Dobutamin eingesetzt werden und auf Fälle beschränkt bleiben, bei denen mit dieser Kombination keine Blutdruckstabilisierung erreicht werden kann.

Phosphodiesterasehemmer: Amrinon, Enoximon oder Milrinon bewirken eine Steigerung der intrazellulären cAMP-Konzentration und eine periphere Vasodilatation bei konstantem myokardialen Sauerstoffverbrauch. Intravenöser Einsatz erst nach Versagen der sympathomimetischen Substanzen, ungeeignet für längerfristige intravenöse und insbesondere orale Therapie.

Nachlast-Senker: Der ACE-Hemmer Enalapril kann intravenös (2,5–10 mg/d, Perfusor) zur Herzinsuffizienz-Therapie eingesetzt werden (nicht bei Kreislaufinstabilität).
Natriumnitroprussid (initial 0,2 μg/kg/min, nach Blutdruck steigern) führt ebenfalls zu einer Nachlast-Senkung mit Anstieg des Herzzeitvolumens.

Invasive Behandlung

Intraaortale Ballonpumpe (IABP): Die intraaortale Ballonpumpe erlaubt eine passagere mechanische Kreislaufunterstützung. Das Herzzeitvolumen wird durch Erhöhung des diastolischen Perfusionsdrucks, Verbesserung der Myokarddurchblutung und gleichzeitige Senkung der Nachlast um ca. 20 % gesteigert. Andere mechanische hämodynamische Unterstützungssysteme können aktiv bis zu 3,5 l/min Blut aus dem linken Ventrikel in die Aorta pumpen (Hemopump); Indikationen für einen klinisch sinnvollen Einsatz sind derzeit noch nicht exakt definiert.

Katheterintervention: Im kardiogenen Schock kann nur bei ca. 70 % eine invasive Reperfusion durch Ballondilatation erreicht werden (elektive PTCA > 90 %). Durch eine wiederhergestellte Perfusion kann die Mortalität dieser Patienten (unter medikamentöser Therapie ca. 70–80 %) drastisch reduziert werden, bleibt aber mit ca. 35 % noch deutlich höher als beim unkomplizierten Infarkt. Der Einsatz einer IABP ist auch bei der Katheterintervention hilfreich.

Myokardinfarkt im chronischen Stadium

englisch: chronic myocardial infarction

Nach überstandenem Myokardinfarkt sollte die weitere Betreuung je nach klinischem Zustand des Patienten durchgeführt werden

- in einem kardiologischen Zentrum (für eine eventuell erforderliche Koronarangiographie, Bypass-Operation) oder
- in einer stationären oder ambulanten Rehabilitationseinrichtung (bei schwer beeinflußbarem Risikoprofil, einschneidender Veränderung der beruflichen oder psychosozialen Situation usw.)

Überwachung

Die Gefährdung des Patienten im chronischen Infarktstadium wird bestimmt durch

- das Ausmaß der Koronarsklerose (Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung)
- den Grad der linksventrikulären Funktionsstörung
- das Auftreten von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen

Folgende Aspekte sollten berücksichtigt werden:

Klinisches Bild: Der Grad der Linksherzinsuffizienz und Angina pectoris sowie symptomatische Herzrhythmusstörungen sollten erfaßt werden. Auch die atherogenen Risikofaktoren bestimmen den weiteren Verlauf der Erkrankung, insbesondere die Progression der Koronarsklerose.

Langzeit-EKG: Das infarzierte Myokard ist ein Substrat für die Entstehung von ventrikulären Arrhythmien. Bei Ende der Hospitalphase finden sich bei ca. 50–70 % der Patienten seltene und bei 20–30 % gehäufte (> 10/h) ventrikuläre Extrasystolen, 10–20 % zeigen Couplets und 2–12 % nichtanhaltende Kammertachykardien. Häufigkeit und Komplexität der Arrhythmien sind abhängig von dem Ausmaß der linksventrikulären Funktionsstörung und korrelieren mit der Mortalität. Sensitivität (30–50 %) und positiver Vorhersagewert (3–15 %) von komplexen Arrhythmien im Langzeit-EKG für das Auftreten des plötzlichen Herztodes sind allerdings zu gering, um beim einzelnen Patienten eine verläßliche Risikoabschätzung vorzunehmen.

Elektrophysiologische Untersuchung: Bei monomorpher oder polymorpher Kammertachykardie jenseits von 4 Wochen nach Infarkt sollte eine elektrophysiologische Untersuchung erfolgen. Kammertachykardien innerhalb der ersten 48 h des frischen Infarkts bedürfen keiner elektrophysiologischen Untersuchung.

Belastungs-EKG: Bei Krankenhausentlassung kann ein Belastungs-EKG meist zunächst mit submaximaler Belastung durchgeführt werden, sollte dann aber nach 2–3 Monaten, sofern es der Zustand des Patienten zuläßt, mit altersentsprechender Ausbelastung wiederholt werden. Die Mortalitätsrate bei positivem Belastungs-EKG ist mit ca. 15 % deutlich höher als bei negativem Test (5 %). Die Ischämiereaktion wird zur Indikationsstellung für eine Koronarangiographie sowie zur Abschätzung der Stenosesignifikanz und damit der Interventionsnotwendigkeit herangezogen.

Nuklearmedizinische Perfusionsuntersuchungen (^{201}Tl, ^{99m}Tc-Sestamibi): Perfusionsuntersuchungen können nach überstandenem Infarkt die Ausdehnung von Ischämie- und Infarktarealen nachweisen. Gebiete mit verminderter Nuklid-Aufnahme unter Streßbedingungen können ischämischen oder infarzierten Gebieten entsprechen; eine Redistribution des Nuklids nach 2–4 h zeigt dann ischämisches Gebiet an (Minderdurchblutung unter Belastung, Normalisierung in Ruhe). Bei ca. 35 % der Patienten mit negativem Bela-

stungs-EKG nach überstandenem Myokardinfarkt kann eine Myokardischämie erst mittels Perfusionsverfahren nachgewiesen werden; bei diesen Patienten sind weitere kardiale Ereignisse häufiger als bei negativem Resultat beider Tests.

Echokardiographie: Die Echokardiographie (nichtinvasiv, geringe Kosten, gute Reproduzierbarkeit) ist die Methode der Wahl zur wiederholten Beurteilung der regionalen und globalen linksventrikulären Funktion bei Patienten im chronischen Infarktstadium. Die Echokardiographie erfaßt funktionelle (verminderte systolische Wandbewegung und -verdickung) und morphologische Parameter (Wandverdünnung, erhöhte Echogenität) des Infarkts, kann aber auch Infarktgröße und -lokalisation (sinnvoll bei nicht aussagekräftigem EKG) bestimmen. Insbesondere der weitere Verlauf von Ventrikelaneurysmen und -thromben sollte mittels Echokardiographie erfaßt werden. Die funktionellen Veränderungen des nichtinfarzierten Restmyokards (Remodeling) treten vorwiegend im chronischen Infarktstadium auf und sind ebenfalls echokardiographisch darstellbar.

Koronarangiographie: Finden sich nach überstandenem Infarkt Zeichen einer Myokardischämie, so muß von einer Mehrgefäßerkrankung oder von noch vitalem, gefährdetem Myokard im Infarktareal ausgegangen werden. Bei diesen Patienten sollte eine Koronarangiographie durchgeführt werden. Auch bei fehlendem Ischämienachweis wird in vielen Zentren heute eine Koronarangiographie zur Risikostratifizierung durchgeführt.

Weitere Verfahren

Herzfrequenzvariabilität: Die Funktion des sympathischen und parasympathischen Nervensystems ist nach Infarkt verändert; als Parameter für die autonome Innervation gilt die Frequenzvariabilität des Sinusknotens, die im Langzeit-EKG erfaßt werden kann.

Spätpotentiale: Niedrigamplitudige Signale am Ende des QRS-Komplexes entstehen durch unterschiedliche Erregungsausbreitungsgeschwindigkeiten im Myokard und können mit hochauflösendem EKG analysiert werden; durch dieses Verfahren können möglicherweise Patienten mit späteren lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen herausgefunden werden.

Kardiale Rehabilitation

Hat der Myokardinfarkt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit geführt, liegt ein schwer beeinflußbares Risikoprofil oder eine einschneidende Veränderung der beruflichen oder psychosozialen Situation vor, sollte ein Rehabilitationsverfahren erwogen werden.
Hierbei sollten die allgemeinen Gesichtspunkte der sekundären Prävention angewendet und individuell abgestimmt werden. Der Patient sollte motiviert werden, die erlernten Verhaltensweisen auch in seiner häuslichen und beruflichen Umgebung weiterzuführen. Neben einer entsprechenden Ernährungsschulung sollte die körperliche Aktivität wiedererlangt und ein regelmäßiges Bewegungstraining durchgeführt werden. Der Patient sollte während der Rehabilitation außerdem über die verschiedenen Aspekte seiner Erkrankung aufgeklärt werden.
Als „primäre Prävention" wird die Verminderung von Risikofaktoren schon vor klinischen Zeichen einer KHK bezeichnet, als „sekundäre Prävention" die Prognoseverbesserung nach Auftreten eines klinischen Ereignisses.

Allgemeine Maßnahmen

Ernährung

Richtige Ernährung ist wesentlicher Bestandteil der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Etwa 15% der Nahrungskalorien sollten als Eiweiß (davon zur Hälfte pflanzlich), 50–60% als Kohlenhydrate und 20–30% als Fette verzehrt werden (10% als mehrfach ungesättigte, 10–15% als einfach ungesättigte, 5–10% als gesättigte Fettsäuren). Die Cholesterinaufnahme sollte 200–300 mg/d, die NaCl-Aufnahme 6 g/d nicht überschreiten. Häufiger Verzehr von Fisch senkt vermutlich die KHK-Inzidenz, die zusätzliche Einnahme von Fischölkapseln ist jedoch umstritten. Antioxidantien (β-Karotin, Vitamin E) haben keinen gesicherten Einfluß auf die KHK-Entstehung oder deren Verlauf. Vegetarier sind seltener übergewichtig, rauchen weniger, nehmen weniger Fett und mehr ungesättigte Fettsäuren auf und haben niedrigeren Blutdruck; vermutlich aus diesen Gründen erleiden sie seltener eine KHK als Fleischesser. Drastische Lebensstiländerungen (vegetarische Kost, Bewegungstraining, Entspannungsübungen) können die angiographisch meßbare Progression der KHK verlangsamen.

Bewegungstraining

Regelmäßige körperliche Belastung senkt
- Körpergewicht
- Blutdruck
- Insulinresistenz
- Fibrinogen

erhöht dagegen das HDL-Cholesterin und kann dadurch vermutlich einer kardiovaskulären Erkrankung vorbeugen. Bewegungstraining hat eine wichtige Rolle in der Sekundärprävention. Umfassende Rehabilitationsmaßnahmen nach Myokardinfarkt (mit Bewegungstraining) führen nicht nur nach älteren Untersuchungen zu einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. Die Progression der Koronarsklerose bei stabiler Angina pectoris kann möglicherweise durch Bewegungstraining verlangsamt werden. Bewegungstraining verbessert die Lebensqualität und psychische Situation der Patienten, die Angina-pectoris-freie Leistung steigt an. Nach Abschluß einer stationären Rehabilitation sollten sich Infarktpatienten einer Koronarsportgruppe zur Fortsetzung des Bewegungstrainings anschließen.

Nikotinkarenz

Das Risiko eines Myokardinfarkts wird schon in den ersten 1–2 Jahren nach Nikotinabstinenz um 30–40% reduziert. Die Beendigung des Zigarettenrauchens führt in jedem Alter und auch nach langen Jahren des Rauchens zu einer längeren Lebenserwartung (ca. 2,5 Jahre bei einem 35jährigen Mann). Nikotinabstinenz nach Myokardinfarkt erhöht bei ehemaligen Rauchern statistisch die Lebenserwartung um 1,7 Jahre. Die Progression der Koronarsklerose ist bei ehemaligen Rauchern niedriger als bei fortgesetztem Rauchen, jedoch größer als bei Nichtrauchern.

Medikamentöse Maßnahmen

Lipidsenker

Bei Patienten mit manifester KHK, aber auch bei bisher gesunden Menschen korreliert das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen mit den Lipidwerten (Gesamtcholesterin und

insbesondere LDL-Cholesterin). Liegt schon eine manifeste KHK vor, wird ein LDL-Cholesterin von < 130 mg/dl angestrebt, am günstigsten sind Werte des LDL-Cholesterins < 100 mg/dl.
Führt eine entsprechende Diät nicht zu den gewünschten Lipidwerten, muß eine medikamentöse Behandlung durchgeführt werden. Mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (z. B. 20–40 mg Simvastatin) kann in der Sekundärprävention eine Cholesterinsenkung von ca. 30% erreicht werden, wodurch die Koronarmortalität um ca. 40%, die Gesamtmortalität um ca. 30% und die Infarkthäufigkeit um 35% reduziert werden. Mit dem HMG-CoA-Reduktasehemmer Pravastatin (40 mg) konnte auch in der Primärprävention bei Patienten mit erhöhtem Cholesterinspiegel die Inzidenz von tödlichen und nichttödlich verlaufenden Koronarereignissen um ca. 30% verringert werden. Auch nach angiographischen Kriterien kann mittels einer Lipidsenkung (medikamentös bzw. durch Kombination verschiedener Verfahren) die Progression der Koronarsklerose verlangsamt bzw. eine Regression erzielt werden.

Betarezeptorenblocker

Die Mortalität nach Myokardinfarkt kann durch eine β-Blokker-Therapie um ca. 10% (1-Jahres-Mortalität) gesenkt werden. Angewendet werden sollten Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität. Wirkungsmechanismen sind vermutlich die antiarrhythmische sowie die antiischämische Wirkung und evtl. die Plaquestabilisierung.

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure ist ein unverzichtbarer Bestandteil in der Primär- und Sekundärprävention. Bei allen klinischen Syndromen führt Acetylsalicylsäure zu einer Reduktion weiterer koronarer Ereignisse um 20–50%. Bei Männern über 50 Jahren mit atherogenen Risikofaktoren (außer unbehandelter Hypertonie) könnte Acetylsalicylsäure zur Senkung des Myokardinfarktrisikos hilfreich sein, eine generelle Empfehlung kann aber nicht gegeben werden.

Substitution mit Östrogenen

Das Risiko, nach der Menopause eine KHK zu entwickeln, wird sowohl durch die alleinige Einnahme von Östrogenen als auch durch Kombination von Östrogen/Progesteron signifikant reduziert (ca. 40–60% weniger Todesfälle bzw. Myokardinfarkte). Mögliche Erklärungen sind
- Reduktion des LDL-Cholesterins
- Anstieg des HDL-Cholesterins
- direkte vasodilatierende Effekte

Operative Maßnahmen

Das Ziel der operativen Therapie bei KHK ist die Verbesserung der Durchblutung von ischämischem Myokard (Revaskularisationsverfahren). Hierbei wird die Beseitigung bzw. Besserung der Angina pectoris, die Besserung der körperlichen Belastbarkeit und Senkung der Mortalität angestrebt. In seltenen Fällen können Aneurysmektomie (abgrenzbares Aneurysma z. B. bei therapierefraktären Herzrhythmusstörungen oder therapierefraktärer Herzinsuffizienz) und die Herztransplantation (Endstadium der ischämischen Kardiomyopathie) als operative Verfahren indiziert sein.

Indikationen und Kontraindikationen für eine Bypass-Operation

Eine operative Revaskularisation muß erwogen werden, wenn eine Koronarstenose in einem ausreichend großen Myokardareal zur einer Myokardischämie mit entsprechender Symptomatik des Patienten führt. Idealerweise sollten die Stenosen im proximalen (oder mittleren) Abschnitt der Koronararterien lokalisiert sein und das Gefäß distal der Stenose hinreichend groß für die Anastomose (> 1 mm). Klare Operationsindikationen ergeben sich bei Stenosen des linken Hauptstammes (> 50%) sowie bei Dreigefäßkrankheit mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Auswurffraktion < 50%). Bei einer Zweigefäßerkrankung (und in manchen Fällen mit Dreigefäßerkrankung und normaler linksventrikulärer Funktion) können Katheterintervention und Operation gleichwertig sein; die Beteilung des R. interventricularis anterior ist bei Dreigefäßerkrankung häufig ein Argument für operatives Vorgehen; auch bei proximalen Stenosen von R. interventricularis anterior und Zirkumflexarterie (Hauptstammäquivalent) erscheint die Operation sinnvoll. Auch bei Eingefäßerkrankung mit komplexer, der Katheterintervention schwer zugänglicher Stenose kann die operative Revaskularisation erwogen werden.

Kontraindikationen
- linksventrikuläre Auswurffraktion < 20%
- eingeschränkte Lungenfunktion (exspiratorischer 1-Sek-Wert < 1 l)
- ausgeprägte diffuse Koronarsklerose
- schwere Allgemeinerkrankungen mit schlechter Prognose

Eignet sich die koronare Situation sowohl für eine Katheterintervention als auch für eine Operation, ist die Mortalität und Reinfarktrate nach beiden Verfahren im Langzeitverlauf ähnlich. Die Katheterintervention bietet aber den Vorteil, daß eine Operation vermieden (bzw. aufgeschoben) wird; die Operation dagegen ermöglicht eine komplettere Revaskularisation, häufigere Beschwerdefreiheit und seltenere Wiedereingriffe. Bei Diabetikern sind Mortalität und Reinfarktrate nach einer Operation deutlich niedriger als nach Katheterintervention.

Komplikationen

perioperative Komplikationen
- Myokardinfarkt (2–5%)
- zerebraler Insult (2–5%)
- Sternuminfektion (1%)
- Nierenversagen
- psychomentales Durchgangssyndrom
- passageres Vorhofflimmern

perioperative Mortalität
- ca. 2% bei stabiler Angina pectoris
- 4% bei instabiler Angina pectoris ohne vorherigen Infarkt
- 8–18% bei instabiler Angina pectoris nach Myokardinfarkt
- 20–40% im kardiogenen Schock

Weitere Komplikationen einer koronaren Bypass-Operation sind symptomatische Stenosen im Bypass-(Anastomosen-) Bereich, die entweder konservativ oder durch eine Katheterintervention oder Reoperation behandelt werden.

Langzeitverlauf

Die präoperative linksventrikuläre Funktion ist für das Langzeitüberleben entscheidend. Die postoperative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 92%, 83% der Patienten sind postoperativ nach 5 Jahren beschwerdefrei, 70–80% der Venenbypässe sind noch offen. Die 15-Jahres-Überlebensrate beträgt bei stabiler Angina pectoris 55% und bei instabiler 59% (s. Tab. 5.31).

Tab. 5.31 **Langzeitverlauf nach Bypass-Operation**

Jahre nach Operation	Überlebensrate	Beschwerdefreiheit	ohne Reintervention	Verschluß Venenbypass	Verschluß Mammariabypass
1 Jahr	97%	95%	98%	10%	2%
5 Jahre	92%	83%	97%	20–30%	5%
10 Jahre	81%	63%	91%	50%	10%

Aortokoronarer Bypass: häufigstes Revaskularisationsverfahren unter Verwendung der V. saphena magna, seltener V. saphena parva; in singulärer (End-zu-Seit-Anastomose), sequentieller (mit Seit-zu-Seit-Anastomose) oder in Y-Form angelegt (Sternotomie in der Regel erforderlich). Ein Bypass kann auch unter Verwendung einer isolierten Arterie (z. B. A. radialis) als „freier Graft" implantiert werden.

Arteriokoronarer Bypass: Hierbei wird die linke, seltener die rechte A. mammaria interna im distalen Verlauf von der Brustwand freipräpariert und mit der Koronararterie anastomosiert. Beim konventionellen Vorgehen ist eine Sternotomie notwendig. Der Vorteil dieses Verfahrens ist die höhere Offenheitsrate (ca. 90% nach zehn Jahren) als bei venösen Bypässen. Daher sollte bei jüngeren Patienten immer ein arteriokoronarer Bypass angelegt werden. Dieses Verfahren wird jedoch auf Grund der längeren Präparationsdauer und der sich erst langsam entwickelnden Funktion eines Mammariagrafts nicht in Notfallsituationen durchgeführt.

Minimal invasive Bypass-Operation: Nach anterolateraler Thorakotomie wird das distale Ende der linken A. mammaria interna freipräpariert (unter direkter Sicht oder endoskopisch) und mit einem Koronargefäß der Vorderwand, meist R. interventricularis anterior, anastomosiert. Die Operation kann auch ohne extrakorporale Zirkulation am schlagenden Herzen durchgeführt werden.

Transmyokardiale Revaskularisation: Mit Lasertechnik werden Verbindungen (Kanäle) zwischen linksventrikulärem Kavum und Myokard geschaffen. Diese Operation wird bei schlagendem Herzen nach anterolateraler Thorakotomie durchgeführt und bietet sich für Patienten an, bei denen eine konventionelle Revaskularisation aus koronaranatomischen Gründen nicht mehr möglich ist. Der Stellenwert dieses Verfahrens ist jedoch umstritten.

Interventionelle Kathetertechniken

Josef Ludwig und Werner G. Daniel

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) hat für die Therapie der koronaren Herzkrankheit weltweit große Bedeutung erlangt. Mit zunehmender Erfahrung der Untersucher sowie der Einführung neuer Materialien, aber auch zusätzlicher Kathetertechniken gelingt es uns heute, auch solche Patienten zu behandeln, die noch vor wenigen Jahren für eine nichtchirurgische Revaskularisation als ungeeignet angesehen wurden.
Allein in Deutschland wurden 1997 rund 140000 Interventionen durchgeführt. Neben der medikamentösen Therapie und der Bypassoperation hat sich diese Intervention damit in der Therapie der koronaren Herzkrankheit einen festen Platz gesichert. Die primäre Erfolgsrate ist mit nahezu 90% sehr hoch. Der Langzeiterfolg nach erfolgreicher Primärintervention wird jedoch geschmälert durch das Wiederauftreten von Stenosen. Da die Restenoseraten zwischen 25 und 45% liegen, muß es das Ziel der klinischen und experimentellen Forschung sein, den Anteil an Rezidivstenosen drastisch zu senken.

Perkutane transluminale Koronarangioplastie

Die PTCA ist das bevorzugte interventionelle Verfahren zur Beseitigung von Koronararterienstenosen. Ebenso wie bei der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung wird meist der Zugang über die Femoralarterie bevorzugt, aber auch der Zugang über die Brachial- oder Radialarterie ist heute möglich (transradiale Koronarangioplastie, s. Abb. 5.61). Über einen geeigneten Führungskatheter, der im Ostium der rechten oder linken Herzkranzarterie plaziert wird, erfolgt vorab eine optimale Darstellung der zu therapierenden Koronarstenose. Durch den Führungskatheter wird ein steuerbarer Führungsdraht (0,014 inch/0,36 mm), der als Leitschiene für den nachfolgenden Ballonkatheter dient, über die Stenose hinweg in die Koronararterie gelegt. Über den Führungsdraht wird danach der Ballonkatheter in die Stenose eingeführt und nach voller Entfaltung meist 90 Sekunden in der Stenose belassen. Nach Ablassen des Ballons wird in der Regel der Ballonkatheter aus der Stenose entfernt und das Ergebnis angiographisch kontrolliert. Ist der gewünschte Erfolg nicht eingetreten, kann die Dilatation mehrfach wiederholt werden. Meist wählt der Untersucher dann einen höheren Ballondruck oder eine längere Insufflationszeit. Auch der Austausch gegen einen größeren Ballon ist möglich. Nach erfolgreicher Dilatation (Reststenose $< 20\%$) wird der Führungsdraht entfernt und das Ergebnis nochmals angiographisch kontrolliert. Zuletzt wird der Führungskatheter entfernt und meist die arterielle Schleuse noch für 3–6 h belassen. Beim transradialen Zugang kann die Schleuse unmittelbar nach der Untersuchung entfernt werden.

Gefäßstützen (Stents)

Der Einbau einer Gefäßstütze erfolgt zur Optimierung des Primärergebnisses aber auch zur Therapie eines Gefäßeinrisses (Dissektion) oder eines akuten Koronararterienverschlusses. Dem Einbau einer solchen Gefäßstütze muß eine Intervention – meist eine PTCA – vorausgehen. Die Gefäßstützen bestehen aus einem feinen Edelstahlgitter und werden entweder manuell auf einen Ballon montiert oder sind bereits auf einen entsprechenden Ballon aufgebracht (s. Abb. 5.62). Sie werden im unentfalteten Zustand in die Stenose eingebracht und dort so entfaltet (> 12 bar), daß der Stentdurchmesser ca. 10–15% größer ist als der mittlere

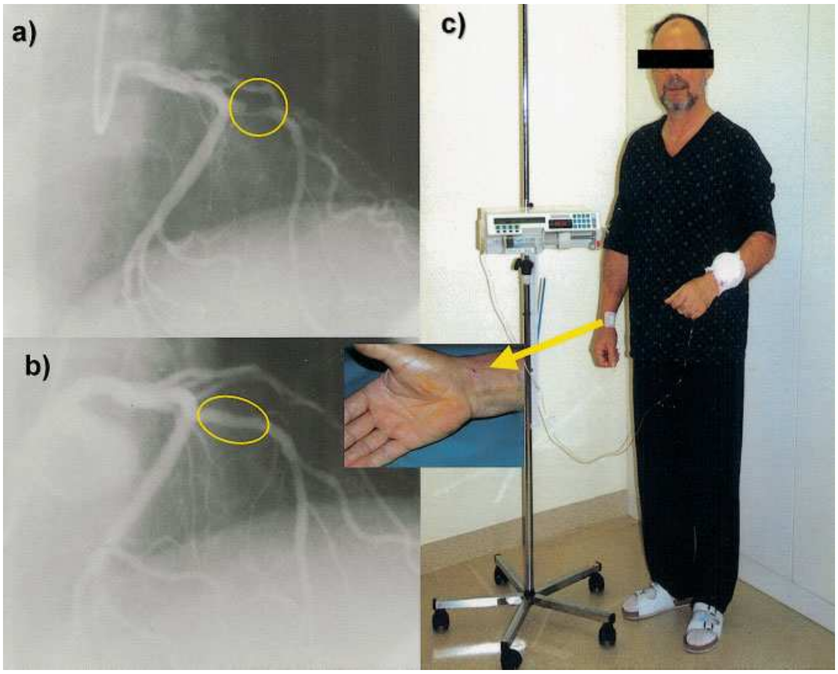


Abb. 5.61 PTCA und Stent-Implantation über die A. radialis
a) Koronarangiogramm mit hochgradiger exzentrischer Stenose am 1. Ramus posterolateralis sinister (gelber Kreis), b) Koronarangiogramm nach PTCA und Stentimplantation, c) Patient zwei Stunden nach PTCA (der gelbe Pfeil zeigt die Punktionsstelle)

Durchmesser des entsprechenden Gefäßabschnittes. Gefäßprothesen sind heute kommerziell erhältlich in einer Länge von 7–40 mm (s. Abb. 5.62) und werden üblicherweise in Kranzarterien mit einem Durchmesser von $>2,5$ bis $<4,0$ mm implantiert. Die Implantation von Stents scheint die Restenoserate signifikant zu senken.

Rotablationsatherektomie

Die Rotablationsatherektomie wird bevorzugt bei verkalkten Stenosen eingesetzt. Die Spitze des Rotablationskatheters besteht aus einem olivförmigen Bohrkopf, der mit Diamanten bestückt ist. Der Bohrkopf rotiert mit hoher Geschwindigkeit (160000–200000 U/min) entlang eines Steuerdrahtes und wird langsam und mehrfach durch die Stenose geführt. Der Bohrkopf verursacht Mikropartikel, deren Fragmente so klein sind, daß das Kapillarsystem nicht verstopft wird. Meist werden für eine Läsion mehrere Bohrköpfe mit unterschiedlicher Größe benötigt und die Therapie mit einer üblichen Ballondilatation bei niedrigem Ballondruck beendet. Die Rezidive nach Rotablation liegen mit ca. 50% jedoch sehr hoch. Daher erfolgt heute meist noch eine zusätzliche Stent-Implantation (sog. Rota-Stenting).

Direktionale Atherektomie

Durch den Atherektomiekatheter wird atheromatöses Material aus dem Koronargefäßsystem entfernt. Der Katheter besteht aus einem Hohlzylinder mit einem seitlichen Fenster. Der Ballon drückt das Fenster an das Atherom. Die in den Zylinder ragenden Atheromanteile werdem von einem rotierenden Messer abgetragen, das Material wird im Zylinder gesammelt und anschließend gemeinsam mit dem Katheter aus der Koronararterie entfernt. Eine breite Anwendung konnte die direktionale Atherektomie bisher nicht erzielen, da die im Vergleich zur PTCA und Stentimplantation risikoreichere Behandlungsmethode keine besseren Resultate erbrachte.

Laserangioplastie

Die Laserbehandlung von atheromatösen Koronararterien ist heute bereits möglich, ihr Stellenwert in der Therapie der koronaren Herzkrankheit jedoch umstritten. Die meiste Erfahrung besteht mit dem Eximer Laser. Die Laserfasern haben eine Größe von 1,3 bis 2,2 mm. Das Problem des Lasers liegt in der Perforationsgefahr der Koronararterien. Möglicherweise kommt der Lasertherapie aber in Zukunft für die Wiedereröffnung chronischer Koronarverschlüsse eine größere Bedeutung zu.

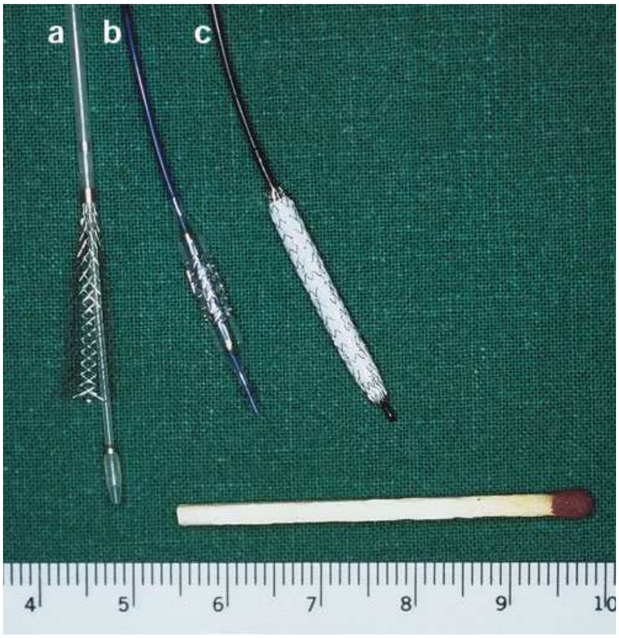


Abb. 5.62 Koronarstents
a) Magic Wallstent (selbstexpandierbar, kein Trägerballon nötig)
b) Multilink Stent (vormontiert auf Trägerballon)
c) Jostent Stentgraft (muß auf Ballon montiert werden, zwei Stents umgreifen PTFE-Material)

SERVICE Koronare Herzkrankheit

Literatur

Fuster V, Ross R, Topol EJ: Atherosclerosis and coronary artery disease. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York 1996

Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990 s. Nature 362 (1993) 801–809

Roskamm H, Reindell H: Herzkrankheiten. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. 4. Aufl. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1996

The European Society of Cardiology: Longterm care of cardiac patients. Recommendations by the working group on rehabilitation. Eur Heart J 13 (suppl. C)

Kannel WG, Wolf PA, Garrison RJ (eds): The Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease. NIH Publications No. 88-2969. Bethesda, National Heart, Lung, and Blood Institute 1988

Holmes DR Jr; Califf RM; Topol EJ: Lessons we have learned from the GUSTO trial. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries. Am J Coll Cardiol 1995 25 (7 Suppl) 10 S–17 S

Parmeley WW, Chatterjee K: Cardiology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York 1995

Botvinick E (ed): Symposium: Advances in myocardial scintigraphy in coronary artery disease. Am J Card Imag 6 (1992) 1–98

Keywords

angina pectoris, atherosclerosis, coronary artery disease, ischemic heart disease, myocardial infarction

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., Postfach 101007, 40001 Düsseldorf, Tel 0211/81-15255, Fax 0211/81-13550

Deutsche Herzhilfe e.V., Bundesgeschäftsstelle, Pestalozzistr. 3 a, 80469 München, Tel 089/2603636

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., Feldbergstr. 28, 60323 Frankfurt, Tel 069/976803-0, Fax 069/976803-99

Deutsche Herzstiftung e.V., Vogtstr. 50, 60322 Frankfurt, Tel 069/9551280, Fax 069/955128313, Internet: http://www.herzstiftung.de

Patientenliteratur

Diehm C, Wilhelm C: Leben mit Gerinnungshemmern. Bei Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt, Raucherbein, Schlaganfall, Venenthrombose, Lungenembolie. Ein Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.V., Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-386-8

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Klinge, R: Das Infarkt-EKG, Differentialdiagnose, Belastungs-EKG. Übungsbuch und Atlas. 2. überarb. u. erw. Aufl., Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-690702-7

Lechleitner P: Der akute Herzinfarkt, Neue Erkenntnisse. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-129001-3

Stauch M: Kreislaufstillstand und Wiederbelebung, Der kardiale Notfall. 6. überarb. u. erw. Aufl., Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-406906-7

5.5 Herzklappenfehler

5.5.1 Erworbene Herzklappenfehler

Klaus Reynen und Werner G. Daniel

Auf einen Blick

Die Herzklappen ermöglichen eine effiziente Pumparbeit des Herzmuskels, indem sie gleich Ventilen für den unidirektionalen Fluß des Blutes durch die rechte und linke Herzkammer in den Lungen- bzw. Körperkreislauf sorgen. Herzklappenfehler sind durch eine Störung dieser Ventilfunktion mit Einschränkung der Öffnungs- und/oder Schlußfähigkeit der Herzklappen charakterisiert. Erworbene Herzklappenfehler sind heute in erster Linie Folge degenerativer Klappenveränderungen und nurmehr erst in zweiter Linie Folge einer rheumatischen Endokarditis; seltener ist die bakterielle Herzklappenentzündung. Degenerative oder entzündliche Klappenveränderungen betreffen vornehmlich die Aorten- und/oder Mitralklappe; primäre Trikuspidal- oder Pulmonalklappenfehler sind sehr selten und in der Regel Folge einer bakteriellen Endokarditis oder rheumatischer Genese. Das rheumatische Fieber kann der Manifestation des Klappenfehlers Jahrzehnte vorausgehen. Die bakterielle Endokarditis verläuft dagegen akut oder subakut, die rasche Klappendestruktion zwingt oft zu einem baldigen Klappenersatz.

- in der Pathogenese erworbener Herzklappenerkrankungen dominieren heute degenerativ-sklerotische Klappenveränderungen gegenüber chronisch-entzündlichen
- erworbene Herzklappenfehler sind überwiegend Klappenfehler der linksseitigen Herzhöhlen, primäre Rechtsherzvitien sind sehr selten
- die Aortenstenose ist heute der häufigste erworbene Herzklappenfehler; betroffen sind vor allem Männer > 60 Jahre
- bei Frauen im mittleren Lebensalter ist die Mitralstenose rheumatischer Ätiologie der häufigste Herzklappenfehler
- zu einer Trikuspidal- oder Pulmonalklappeninsuffizienz kommt es in der Regel infolge einer Rechtsherzbelastung mit Rechtsherzdilatation
- Ursachen der klinischen Symptome von Herzklappenfehlern sind eine Links- und/oder Rechtsherzinsuffizienz, eine relative Koronarinsuffizienz, Embolien, atriale oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen
- Basis der Diagnose eines Herzklappenfehlers ist die Auskultation (s. Abb. 5.64)
- die Röntgen-Thorax-Untersuchung und das Elektrokardiogramm reflektieren die Vorhof- und/oder Kammerbelastung der betroffenen Herzhälfte/n
- das Verfahren der Wahl in der apparativen Diagnostik eines Herzklappenfehlers ist die Echokardiographie, die – insbesondere bei Klappenstenosen – die zuverlässige Abschätzung des Schweregrads des Klappenfehlers erlaubt
- eine invasive Untersuchung ist heute nur noch selten zur Quantifizierung des Herzklappenfehlers nötig, die Koronarangiographie ist aber bei Männern ab dem 40. und Frauen ab dem 50. Lebensjahr wesentlicher Bestandteil der präoperativen Diagnostik
- therapeutisch stehen neben der medikamentösen Behandlung der Herzklappenersatz mit Kunststoff- oder Bioprothesen, klappenerhaltende Operationsverfahren und die Valvuloplastie zur Verfügung
- die Indikation zum Herzklappenersatz ist individuell zu stellen, sie muß sowohl die hämodynamischen Auswirkungen des Vitiums als auch die subjektive Beeinträchtigung und die soziale Situation des Patienten berücksichtigen
- bei hochgradigen Klappenfehlern verbessert ein Herzklappenersatz die Langzeitprognose

Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung werden einerseits die subjektive Symptomatik und andererseits objektive hämodynamische Parameter herangezogen. Das Ausmaß der Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch den Herzklappenfehler wird nach der Herzinsuffizienz-Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) graduiert: Im NYHA-Stadium I besteht keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Alltag, im Stadium II tritt Dyspnoe nur bei stärkeren, im Stadium III bereits bei leichten körperlichen Belastungen auf. Im Stadium IV klagt der Patient auch über Dyspnoe in Ruhe (schwere kardiale Dekompensation und Bettlägerigkeit).

Die hämodynamische Einteilung stützt sich bei Klappenstenosen auf den mittleren transvalvulären Druckgradienten und die Einschränkung der Klappenöffnungsfläche, bei Klappeninsuffizienzen auf das Verhältnis von regurgitierendem zu ausgeworfenem Blutvolumen. Bei Aorten- und Pulmonalstenosen wird neben dem mittleren häufig der Spitzengradient („peak to peak"-Gradient) angegeben.

Allgemeiner Teil

Grundlagen

Epidemiologie

Während in Deutschland in den ersten Nachkriegsjahrzehnten die rheumatische Ätiologie erworbener Herzklappenfehler im Vordergrund stand und Mitralstenosen überwogen, dominieren heute degenerative Klappenveränderungen und Aortenstenosen. Ursache dieser Häufigkeitsverschiebung ist einerseits die demographische Entwicklung und andererseits die frühzeitige Antibiotikatherapie von Streptokokkeninfekten der oberen Luftwege im Kindesalter. Folglich hat zum einen das mittlere Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose deutlich zugenommen, da degenerative Aortenstenosen überwiegend Männer jenseits des sechzigsten Lebensjahres, rheumatische Mitralstenosen dagegen vor allem Frauen im mittleren Lebensalter betreffen; zum anderen werden heute mehr Männer einem klappenchirurgischen Eingriff und deutlich mehr Patienten einem Aortenklappenersatz (8239 Eingriffe im Jahre 1996) als dem Ersatz oder der Rekonstruktion der Mitralklappe (2320 bzw. 830 Eingriffe 1996) unterzogen. Da zudem 173 isolierte Trikuspidal- und Pulmonal- und 1553 Mehrklappeneingriffe – insbesondere kombinierte Aorten- und Mitralklappen- (n = 996) bzw. Mitral- und Trikuspidalklappenchirurgie (n = 327) – durchgeführt wurden, betrug 1996 die Gesamtzahl der klappenchirurgischen Eingriffe in der Bundesrepublik Deutschland 13 115.

Ätiologie

Erworbene Herzklappenfehler sind einerseits Folge einer Einschränkung der Öffnungsbewegung (durch Fibrosierung und Verkalkung der Klappensegel oder durch Verklebung der Kommissuren) und andererseits Folge einer Schlußunfähigkeit der Klappen. Häufig liegen jedoch nicht isolierte Stenosen oder Insuffizienzen vor, sondern kombinierte Klappenvitien. Ursächlich sind heute in erster Linie degenerativ-sklerotische Klappenveränderungen, weniger oft die rheumatische und selten die akute oder subakute bakterielle Endokarditis anzuschuldigen. Siehe auch Tabelle 5.32.

Degenerativ-sklerotische Veränderungen der Aortenklappe nehmen an der Basis der Segel ihren Ausgang, die Kommissuren bleiben frei. Anlageanomalien (z. B. bikuspide Aortenklappe) wirken prädisponierend. Die Klappendysfunktion resultiert aus der zunehmenden Rigidität der Klappensegel durch Kalkeinlagerungen. Falls überhaupt eine Begleitinsuffizienz besteht, ist sie gering. Nicht selten finden sich bei der degenerativen Aortenklappenstenose durch Kalkeinlagerungen ins Reizleitungssystem atrioventrikuläre sowie intraventrikuläre Leitungsblockierungen.

Bei einer **Mitralringverkalkung** findet sich eine C-förmige Verkalkung des Anulus an der Basis des hinteren Mitralsegels, sie ist bei über 65 jährigen häufig; eine Mitralinsuffizienz wird bei etwa 10% dieser Patienten beobachtet. Die Mitralringverkalkung behindert die Schlußfähigkeit der Mitralsegel, da für die Koaptation der Mitralsegel die systolische Verkürzung der Zirkumferenz des Mitralanulus nötig ist; die Kontraktion des Mitralanulus ist jedoch infolge der Verkalkung abgeschwächt oder aufgehoben. Elongation oder Ruptur von Sehnenfäden können weitere Ursachen einer degenerativen Mitralinsuffizienz sein. Zusätzliche, seltene Komplikationen einer Mitralringverkalkung sind perianuläre Abszesse und Kalkembolien sowie Reizleitungsstörungen bei Übergreifen der Verkalkung auf das Septum. Mitralringverkalkung und Klappenfibrosierung führen jedoch nur selten zu einer hämodynamisch wirksamen Mitralstenose.

Die **rheumatische Endokarditis** ist eine Komplikation des rheumatischen Fiebers, das mit einer Latenz von 10–20 Tagen als Zweiterkrankung im Anschluß an einen Infekt der oberen Luftwege (z. B. Pharyngitis, Tonsillitis) durch β-hämolysierende Streptokokken auftritt. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr. Klinisch manifestiert sich diese streptokokkenallergische Systemerkrankung durch die Trias rheumatische Endokarditis, akute Polyarthritis und Chorea minor. Die rheumatische Endokarditis betrifft am häufigsten die Mitral- (80%), seltener die Aortenklappe (20%), gelegentlich aber auch beide Klappen. Die Mitralstenose in Kombination mit einer Aorteninsuffizienz ist der häufigste rheumatische Doppelklappenfehler. Das rheumatische Fieber kann der Manifestation des Klappenfehlers Jahrzehnte vorausgehen, ein hämodynamisch wirksames Vitium kann sich jedoch auch bereits innerhalb von 2–3 Jahren entwickeln. In Mitteleuropa beträgt das Intervall zwischen rheumatischem Fieber und Auftreten eines hämodynamisch wirksamen Klappenfehlers in aller Regel mehr als 10 Jahre. Charakteristisch ist die Fusion der Segelkommissuren, durch Schrumpfung der Segel und/oder der Sehnenfäden besteht meist auch eine Insuffizienzkomponente. Nach wie vor strittig ist die Frage, ob die Progression eines rheumatischen Klappenfehlers Folge eines weiterschwelenden entzündlichen Prozesses oder des turbulenten Blutflusses ist, den die initiale Läsion verursacht.

Die **bakterielle Endokarditis** befällt in der Regel einen bereits defekten Klappenapparat. Die bakterielle, selten mykotische Entzündung zerstört die Klappensegel; Perforation, Segel- oder Sehnenfadenabriß können die Folge sein und zur Klappeninsuffizienz führen. Auch können Vegetationen den Klappenschluß behindern. Die rasche Destruktion des Klappenapparates zwingt oft zu einem baldigen Klappenersatz. Sofern die Infektion aber vor dem Auftreten einer hämodynamisch wirksamen Klappeninsuffizienz durch Antibiotika beherrscht wird, kann der Klappenfehler auch über Jahre stationär bleiben. Nur selten führen große Vegetationen auch zu einer Einengung des Klappenostiums.

Als **seltenere Ursachen** erworbener Herzklappenfehler sind zudem myxomatöse Klappenveränderungen mit Segelprolaps und Klappeninsuffizienz, Thoraxtraumen, entzündliche Systemerkrankungen des rheumatischen Formenkreises einschließlich der Kollagenosen, das Karzinoid und die Lues zu nennen (s. Tab. 5.32).

Pathogenese und Pathophysiologie

Auf Grund ihrer stärkeren mechanischen Beanspruchung sind erworbene, primäre Herzklappenfehler meist Klappenfehler der linksseitigen Herzkammern; selten sind primäre Rechtsherzvitien. Klappenfehler des rechten Herzens sind ganz überwiegend relative Klappeninsuffizienzen durch rechtsventrikuläre Dilatation bei Rechtsherzbelastung. Aber auch relative Klappeninsuffizienzen der linksseitigen Herzklappen durch linksventrikuläre Dilatation oder Erkrankun-

Tab. 5.32 **Herzklappenfehler – Ursachen**

Aortenklappenstenose
- angeboren, häufig bikuspide Klappenanlage
- senile Degeneration/Kalzifikation (Mönckeberg)
- rheumatische Endokarditis
- Morbus Paget
- terminale Niereninsuffizienz
- relative Aortenstenose bei hochgradiger Aorteninsuffizienz

Aortenklappeninsuffizienz
- angeboren (bikuspide Aortenklappe, Ventrikelseptumdefekt, Sinus-Valsalva-Aneurysma)
- rheumatische Endokarditis
- bakterielle Endokarditis
- myxomatöse Degeneration mit Aortensegelprolaps
- stumpfes Thoraxtrauma
- Karzinoid
- Syphilis
- rheumatoide Arthritis
- ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)
- sekundäre oder relative Aorteninsuffizienz bei Erkrankungen der aszendierenden Aorta thoracalis: Aortenektasie und Aneurysma verum durch arterielle Hypertonie, Arteriosklerose, Aortitis (z. B. ankylosierende Spondylitis, Morbus Reiter, rheumatoide Arthritis, Mesaortitis luetica usw.), zystische Medianekrose oder Erbkrankheiten (z. B. Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom, Osteogenesis imperfecta usw.) sowie Aneurysma dissecans

Mitralklappenstenose
- angeboren (kongenitale Mitralstenose, „Parachute"-Klappe, Lutembacher-Syndrom bei Kombination von Mitralstenose mit ASD)
- rheumatische Endokarditis
- Mitralringverkalkung
- relative Mitralstenose bei hochgradiger Mitralinsuffizienz

Mitralklappeninsuffizienz
- angeboren (Mitralklappencleft, „Parachute"-Klappe)
- rheumatische Endokarditis
- bakterielle Endokarditis
- Mitralringverkalkung
- Mitralklappenprolaps (angeboren/myxomatös/ischämisch)
- Sehnenfadenabriß (idiopathisch/traumatisch/entzündlich)
- Papillarmuskelabriß/-teilabriß nach Myokardinfarkt
- Papillarmuskeldysfunktion durch Tumoren, Abszesse, Amyloidose oder Sarkoidose
- Lupus erythematodes
- Sklerodermie
- Karzinoid
- hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie
- sekundäre oder relative Mitralinsuffizienz bei linksventrikulärer Dilatation infolge einer dilatativen Kardiomyopathie oder einer koronaren Herzerkrankung

Trikuspidalklappeninsuffizienz
- bakterielle Endokarditis
- rheumatische Endokarditis
- Ischämie/Ruptur des Papillarmuskels bei koronarer Herzerkrankung
- Trikuspidalklappenprolaps
- stumpfes Thoraxtrauma
- Karzinoid
- Endomyokardfibrose
- Lupus erythematodes
- sekundäre oder relative Trikuspidalinsuffizienz bei Rechtsherzbelastung mit rechtsventrikulärer bzw. anulärer Dilatation

Trikuspidalklappenstenose
- angeboren
- rheumatische Endokarditis
- Karzinoid
- Endokardfibroelastose
- Endomyokardfibrose

Pulmonalklappeninsuffizienz
- angeboren
- bakterielle Endokarditis
- rheumatische Endokarditis
- Thoraxtrauma
- Karzinoid
- sekundäre oder relative Pulmonalklappeninsuffizienz bei Dilatation des Pulmonalklappenrings durch primäre oder sekundäre pulmonale Hypertonie oder Ektasie der Arteria pulmonalis

Pulmonalklappenstenose
- angeboren
- rheumatische Endokarditis
- Karzinoid

gen der aszendierenden Aorta thoracalis sind keineswegs selten. Die Insuffizienz trotz intakter Klappensegel ist dabei Folge der Dilatation des Klappenrings mit Verlust der Koaptation der Klappensegel.

Herzklappenfehler führen zu einer Druck- oder Volumenbelastung der betroffenen Herzkammer. Die Volumenbelastung durch das Pendelblutvolumen bei Klappeninsuffizienzen hat eine günstigere Prognose als die Druckbelastung bei Klappenstenosen. Insbesondere die mittlere systolische Wandspannung der linken Herzkammer und in geringerem Ausmaß Kontraktilität und Herzfrequenz bestimmen den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Volumenarbeit (Vorlast) wird daher vom Herzen ökonomischer geleistet als Druckarbeit (Nachlast). Die momentane Wandspannung ist abhängig von dem Produkt aus intraventrikulärem Druck und Innenradius, dividiert durch die Wanddicken (LaPlace-Gesetz). Der systolische Ventrikeldruck wiederum ist abhängig von der Nachlast. Die Druckbelastung bei langsam zunehmender Stenosierung des Ausflußtrakts induziert eine konzentrische Kammerhypertrophie mit Anstieg des enddiastolischen Ventrikeldrucks, so daß zunächst durch die Verschiebung des Masse-Volumen-Verhältnisses die systolische Wandspannung weitgehend konstant bleibt. Bei stärkerer Druckerhöhung und schließlich zunehmender Ventrikeldilatation steigen aber auch die systolische Wandspannung und damit der Sauerstoffverbrauch deutlich an. Eine Volumenbelastung führt dagegen zu exzentrischer Hypertrophie und ventrikulärer Dilatation, das Verhältnis zwischen Innenradius und Wanddicken bleibt dabei normal. Die Nachlast ist bei der Mitralinsuffizienz sogar erniedrigt; bei der Aorteninsuffizienz ist sie zwar gering erhöht, fällt aber bei Belastung durch periphere Vasodilatation ab. Erst wenn die linksventrikuläre Pumpfunktion sich verschlechtert, nehmen enddiastolisches und endsystolisches Ventrikelvolumen sukzessive zu, ohne daß das Regurgitationsvolumen größer wird, wodurch sich die systolische Wandspannung erhöht. Auswurffraktion und endsystolisches Ventrikelvolumen sind daher bei Klappeninsuffizienzen auch wichtige Prognoseindizes. Für die Verschlechterung der Pumpfunktion der schließlich deutlich hypertrophierten linken Herzkammer wird u.a. eine relative Koronarinsuffizienz verantwortlich gemacht; eine vermehrte Apoptose („programmierter Zelltod") soll die linksventrikuläre Dysfunktion zusätzlich aggravieren. Bei Patienten mit schwerer Aorteninsuffizienz ist aber nicht nur der Sauerstoffbedarf durch die Ventrikelhypertrophie erhöht – die Muskelmasse ist oft sogar größer als bei der Aortenstenose –, sondern die Sauerstoffzufuhr wird zudem durch den niedrigen diastolischen

Blutdruck und damit verminderten koronaren Perfusionsdruck erschwert.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die spezielle Diagnostik wird bei den einzelnen Klappenfehlern besprochen, hier werden allgemeine Aspekte der Diagnostik von Herzklappenfehlern zusammengefaßt.

Symptomatik

Gelegentlich kann bereits der äußere Aspekt eines Patienten auf den Herzklappenfehler aufmerksam machen: Patienten mit schwerer Mitralstenose und niedrigem Herzminutenvolumen zeigen nicht selten eine auffallende, durch erweiterte Gefäße bedingte Rötung der Wangen, die zum Teil mit einer Zyanose einhergeht (s. Abb. 5.63). Patienten mit Aortenstenose sehen oft eher blaß aus, pulssynchrones Kopfnicken (Musset-Zeichen) kann auf eine hochgradige Aorteninsuffizienz hindeuten. Bei Patienten mit einer Trikuspidalstenose kann ein Gesichtsödem auffallen. In der Regel aber ist der Aspekt nicht pathognomisch.
Bei kardialer Dekompensation bestehen Zeichen der Links- und/oder Rechtsherzinsuffizienz mit Lungenödem, Zyanose, gestauten Halsvenen, Hepatomegalie, Aszites und peripheren Ödemen. Palpatorisch können Lage und Charakter des Herzspitzenstoßes Hinweise auf Herzgröße, Hypertrophie bzw. linksventrikuläre Volumenbelastung (hebender Herzspitzenstoß) geben, Schwirren im Bereich der Herzspitze, parasternal (1.–3. ICR) oder in der Fossa jugularis kann bei höhergradigen Klappenstenosen palpabel sein.

Diagnostisches Vorgehen

Auskultationsbefunde bei den einzelnen Klappenfehlern siehe Abbildung 5.64. Ein Herzgeräusch ist in aller Regel der Ausgangspunkt für eine weiterführende Diagnostik.



Abb. 5.63 „Mitralbäckchen" (Facies mitralis) – Teleangiektasien finden sich im Wangen- und Jochbeinbereich; auch Kinn, Unterkiefer, Nasenspitze und die Region um die Augenbrauen sind mit einbezogen; charakteristischerweise bleiben die präaurikulären und perioralen Partien ausgespart

Die definitive Diagnose eines Klappenfehlers können radiologische und elektrokardiographische Befunde nicht stellen, beide Verfahren liefern lediglich Hinweise auf einen Herzfehler und seine hämodynamischen Auswirkungen. Das Phonokardiogramm dokumentiert den Auskultationsbefund und hilft bei der zeitlichen Zuordnung der Geräuschphänomene, wird aber seit Einführung der Echokardiographie kaum noch durchgeführt.
Die Durchleuchtung des Thorax kann Verkalkungen in Projektion auf die betroffene(n) Herzklappe(n) zeigen. Die Röntgen-Thorax-Untersuchung im posterior-anterioren und seitlichen Strahlengang kann die Vergrößerung von Herzabschnitten und eine Lungenstauung, gegebenenfalls auch Pleuraergüsse aufdecken. Das Elektrokardiogramm kann eine Vorhof- und/oder Kammerbelastung, supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sowie atrioventrikuläre und intraventrikuläre Leitungsstörungen dokumentieren.
In der Diagnostik erworbener Herzklappenfehler hat die Echokardiographie die radiologische, elektrokardiographische oder phonokardiographische Untersuchung des Herzens weitgehend in den Hintergrund gedrängt, sie ist – nach der Auskultation – essentieller Baustein der Diagnostik. Jedes Herzgeräusch sollte echokardiographisch abgeklärt werden. Die Ultraschalluntersuchung erlaubt heute dank der Dopplerverfahren insbesondere bei den stenosierenden Klappenläsionen die zuverlässige Abschätzung des Schweregrades des Vitiums. Auch die Auswirkungen auf den Lungenkreislauf lassen sich erfassen, da sich über eine Trikuspidalklappeninsuffizienz der rechtsventrikuläre systolische Druck und damit nach Ausschluß einer Pulmonalstenose der systolische Pulmonalarteriendruck abschätzen läßt. Die echokardiographische Untersuchung kann nicht selten auch die Genese des Klappenfehlers aufdecken (z. B. Vegetationen, myxomatöse Degeneration, Sehnenfadenabriß, Segelverdickung durch Fibrose oder Verkalkung, Dilatation der Aorta etc.). Zudem läßt sich echokardiographisch problemlos eine Mehrklappenerkrankung sichern oder ausschließen. Dieses Verfahren ist wegen seiner breiten Verfügbarkeit, seiner Ungefährlichkeit und der geringen Kosten auch zur Verlaufskontrolle besonders gut geeignet.
Bei schlechten transthorakalen Schallbedingungen (z. B. Lungenemphysem, Adipositas) und speziellen Fragestellungen (z. B. Vorhofthromben? Spontaner Echokontrast? Sehnenfadenabriß? Aortenklappenöffnungsfläche? Klappenvegetationen? Prothesendysfunktion? Aortendissektion?) leistet die transösophageale Untersuchung einen wesentlichen zusätzlichen Beitrag zur Diagnostik und Pathogenese von Klappenerkrankungen (s. Abb. 5.65).
Insbesondere bei isolierten Mitralstenosen kann heute mit der Echokardiographie bei jungen Patienten (< 40 Jahre) die Indikation zur Operation oder Valvuloplastie ohne zusätzliche invasive Diagnostik gestellt werden. Die Echokardiographie hat Verlaufsbeobachtungen sicherer gemacht und erlaubt die optimale Planung des Zeitpunkts der eventuell erforderlichen invasiven Diagnostik.
Die invasive Herzkatheteruntersuchung ermöglicht die Quantifizierung eines Klappenfehlers durch Messung des transvalvulären Druckgradienten bei Stenosen sowie durch Kontrastmittelgabe in den stromaufwärts gerichteten Herz- bzw. Gefäßabschnitt und Dokumentation des Kontrastmittelrückstroms über die Klappe bei Insuffizienzen (s. Plus 5.28).

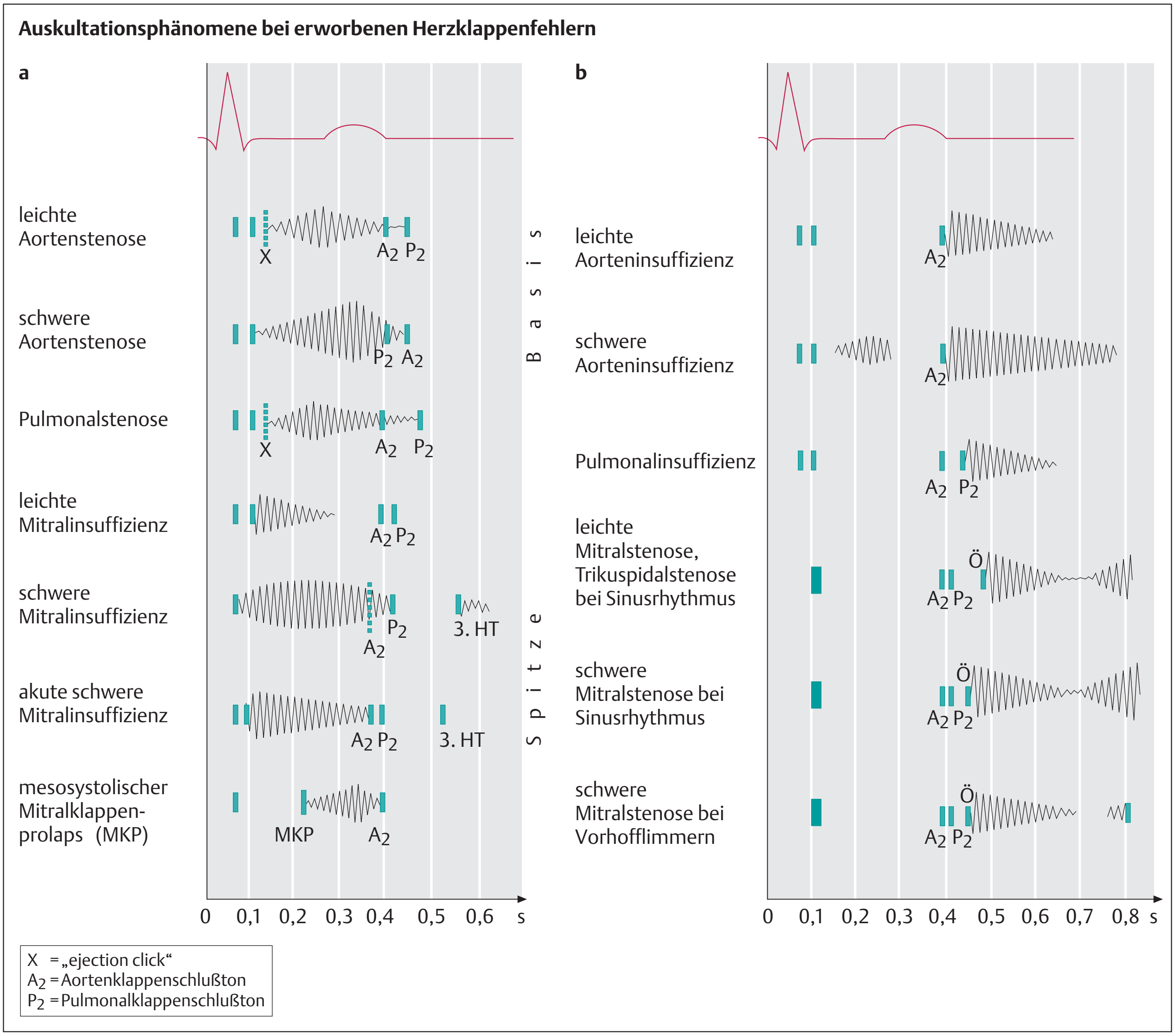


Abb. 5.64 Schematische Darstellung der Auskultationsphänomene erworbener Herzklappenfehler bei leichtem und hohem Schweregrad (a = systolische, b = diastolische Geräusche)

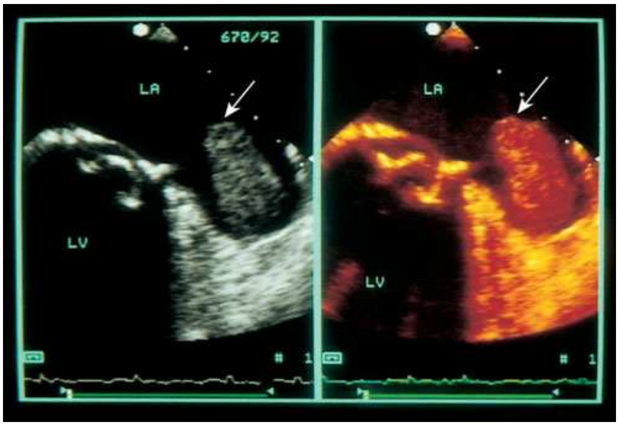


Abb. 5.65 Vorhofsohrthrombus (Pfeil) bei Zustand nach Mitralklappenersatz. LA/LV = linker Vorhof/Ventrikel

Die Koronarangiographie ist bei Männern über 40 und bei Frauen über 50 Jahren unverzichtbarer Bestandteil der präoperativen Diagnostik, bei typischen pektanginösen Beschwerden oder ausgeprägter Risikokonstellation ist sie auch bei jüngeren Patienten erforderlich sein. Wenn durch hämodynamisch relevante Koronarstenosen gefährdete Myokardareale nicht im Rahmen einer Herzklappenoperation revaskularisiert werden, steigt die perioperative Mortalität erheblich an.

Differentialdiagnose

Zur Differentialdiagnose der erworbenen Klappenvitien gehören selbstverständlich in erster Linie die angeborenen Herzfehler. Valvuläre Vitien können aber auch durch intrakardiale Raumforderungen, die bei entsprechender Größe zur Klappenobstruktion führen, imitiert werden; als klassisches Beispiel ist hier das linksatriale Myxom zu nennen, das sich klinisch nicht selten als Mitralstenose präsentiert. Auch ein Kugelthrombus im linken Herzvorhof, der allerdings nahezu immer mit einer Mitralstenose assoziiert ist, kann die

PLUS

5.28 Quantifizierung

Der transvalvuläre Druckgradient wird entweder durch simultane Druckmessung (z. B. Pulmonalkapillardruck gegen linken Ventrikel oder linker Ventrikel gegen Aorta) oder durch Katheterrückzug (z. B. über die Aortenklappe nach retrograder Sondierung der linken Herzkammer) ermittelt (s. Abb. 5.66 und 5.67). Neben dem Spitzengradienten (peak to peak) wird über das Flächenintegral zwischen den beiden Druckkurven der mittlere Gradient berechnet (s. Abb. 5.68). Die Rückwirkung auf den Lungenkreislauf bei Linksherzfehlern wird durch eine Rechtsherzkatheterisierung dokumentiert; sie erlaubt durch die Messung des pulmonalarteriellen Drucks und des Herzminutenvolumens mittels Oxymetrie oder Thermodilution die Bestimmung des Lungenarteriolenwiderstands. Der Schweregrad einer Klappenstenose wird definiert durch den transvalvulären Druckgradienten und den Klappenfluß. Beide Parameter gehen in die Berechnung der Klappenöffnungsfläche ein. Daher ist die Bestimmung des Herzminutenvolumens auch wesentlich für die Berechnung der Klappenöffnungsflächen (Gorlin-Formeln):

$$\text{Aortenklappenöffnungsfläche} = \frac{\text{Aortenfluß}}{44{,}5 \times \text{mittlerer transvalvulärer Gradient}}$$

$$\text{Mitralklappenöffnungsfläche} = \frac{\text{Mitralfluß}}{31 \times \text{mittlerer transvalvulärer Gradient}}$$

Die Graduierung von Klappeninsuffizienzen orientiert sich am Ausmaß des Kontrastmittelrückstroms in die vorgelegene Herzkammer sowie an der Geschwindigkeit, mit der das Kontrastmittel aus dieser Kammer wieder ausgewaschen wird. Die Regurgitationsfraktion läßt sich durch Division der Differenz von angiographischem und oxymetrischem Herzminutenvolumen durch das angiographische Herzminutenvolumen berechnen. Bei schweren Insuffizienzen kann das regurgitierende Volumen das effektiv in den Körperkreislauf ausgeworfene Blutvolumen übersteigen.

Symptomatik erheblich aggravieren und durch Klappenverlegung sogar einen plötzlichen Herztod verursachen. Zudem imponiert klinisch ein Cor triatriatum, bei dem eine kongenitale fibromuskuläre Membran den linken Vorhof teilt, in der Regel als Mitralstenose. Ein prominenter 1. Herzton findet sich im übrigen auch bei einer Hyperthyreose, einer Anämie oder vorzeitig einfallenden Kammeraktionen (ventrikuläre Extrasystolen).

Eine Klappeninsuffizienz, insbesondere eine relative Mitralklappeninsuffizienz, findet sich häufig bei linksventrikulärer Dilatation auf dem Boden einer dekompensierten arteriellen Hypertonie, einer dilatativen Kardiomyopathie oder einer koronaren Herzerkrankung.

Vom Mitralklappenprolaps sind differentialdiagnostisch funktionelle Herzbeschwerden, die koronare Herzerkrankung und andere organische Mitralfehler abzugrenzen. Mittsystolische Klicks werden zudem beim Trikuspidalklappenprolaps und beim Vorhofseptumaneurysma beobachtet. Zur Differentialdiagnose der valvulären Aortenstenose gehört in erster Linie die hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie. Ein systolisches Austreibungsgeräusch läßt sich aber auch bei der Aortensklerose ohne Stenose auskultieren. Differentialdiagnostisch ist bei systolisch-diastolischen Geräuschen nicht nur an die Aorteninsuffizienz, sondern auch an einen Ductus Botalli apertus, ein aortopulmonales Fenster, ein perforiertes Sinus-Valsalva-Aneurysma und an arteriovenöse Fisteln zu denken.

Nicht unerwähnt sollte bleiben, daß zur Differentialdiagnose eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns im Erwachsenenalter neben Klappenfehlern und der koronaren Herzerkrankung insbesondere die Hyperthyreose gehört.

Mittelschwere Mitralstenose – Druckmessung

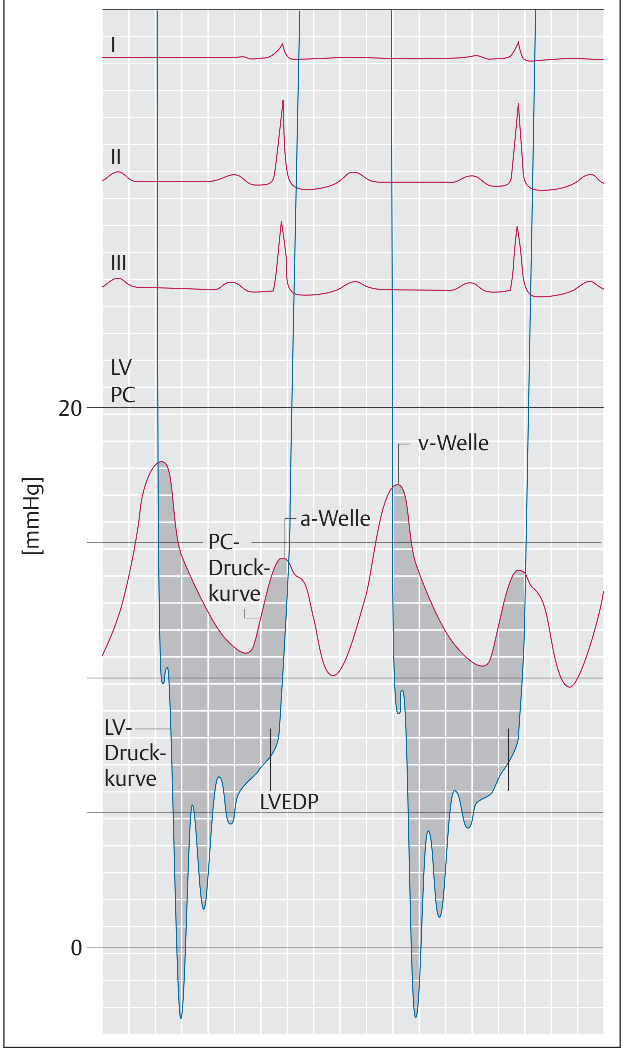


Abb. 5.66 Simultane Druckmessung PC/LV bei mittelschwerer Mitralstenose und Sinusrhythmus – es findet sich ein mittlerer Druckgradient von 13 mmHg über der Mitralklappe. LV= linker Ventrikel, LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, PC = Pulmonalkapillardruck

Therapie

Die Therapie hängt vom hämodynamischen Schweregrad des Vitiums und dem klinischen Beschwerdestadium ab. Asymptomatische Patienten mit geringgradigen Klappenfehlern sollten alle zwei Jahre auf eine mögliche Progression des Vitiums hin untersucht werden, bei höherem Schweregrad oder klinischer Symptomatik verkürzt sich das Intervall

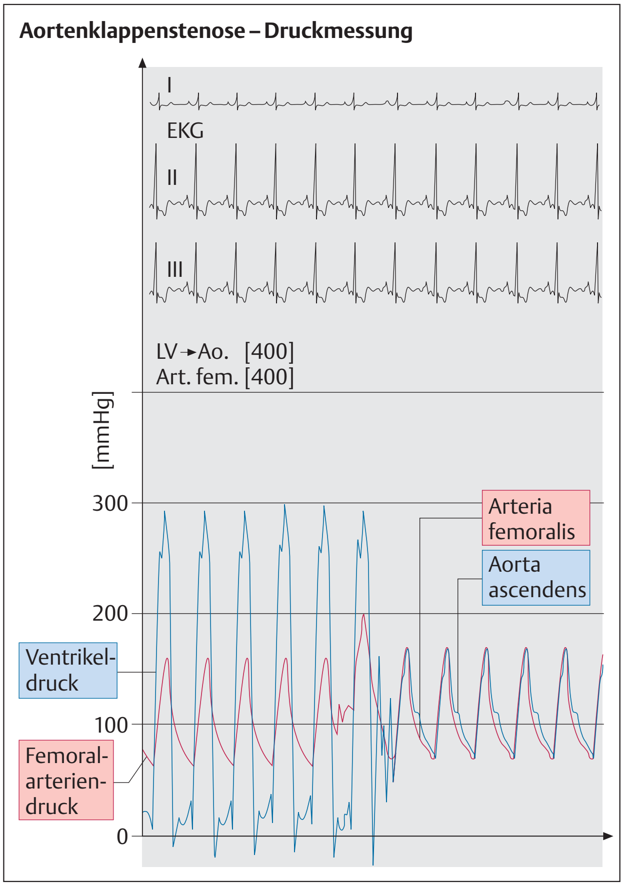


Abb. 5.67 Linksventrikulärer Druck mit simultaner Druckregistrierung in der Femoralarterie und Katheterrückzug über die stenosierte Aortenklappe – Aortenstenose mit transvalvulärem systolischem (peak to peak) Gradienten von 125 mmHg

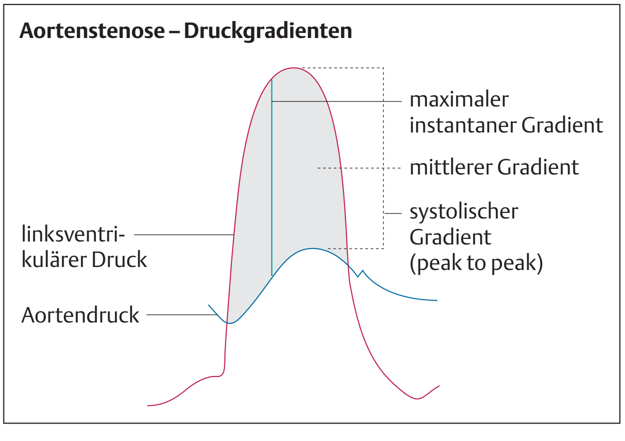


Abb. 5.68 Berechnung des systolischen (peak to peak) sowie des mittleren und maximalen instantanen Druckgradienten bei Aortenstenose

auf 6–12 Monate. Letztere Patienten sollten grundsätzlich schwerere körperliche Anstrengungen meiden. Eine Endokarditisprophylaxe ist bei allen fieberhaften Infekten und bei allen potentiell mit einer Bakteriämie einhergehenden zahnärztlichen und ärztlichen Eingriffen erforderlich. Schwangerschaft und Geburt sind nur bei geringgradigen Vitien ohne wesentliche Erhöhung des Risikos für Mutter und Kind möglich.

Medikamentöse Behandlung

Die medikamentöse Therapie folgt prinzipiell den Behandlungsrichtlinien der Herzinsuffizienz, hat aber je nach Herzfehler spezifische Aspekte: Neben körperlicher Schonung sind bei einer Aortenstenose mit Zeichen der Linksherzinsuffizienz Diuretika indiziert; ihre Wirkung muß sorgfältig überwacht werden, da eine zu starke Vorlastsenkung zu ausgeprägter Hypotonie führen kann. Digitalis sollte nur bei Patienten mit Vorhofflimmern verabreicht werden, in jedem Fall ist dann der baldige Klappenersatz angezeigt. ACE-Hemmer sind bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer Aortenstenose kontraindiziert, sie sind jedoch Therapie der Wahl bei Patienten mit einer höhergradigen Aorteninsuffizienz. Auch Vasodilatatoren vom Nitrattyp sind bei einer hochgradigen Aortenstenose nur mit Zurückhaltung anwendbar. β-Blocker können durch ihren negativ inotropen Effekt zur Linksherzinsuffizienz führen und sollten daher bei Patienten mit Aortenstenosen prinzipiell vermieden werden. Symptomatische Patienten mit Mitralstenose werden mit salzarmer Kost und Diuretika behandelt, bei Vorhofflimmern – und nur dann ist es indiziert – hilft Digitalis, die Kammerfrequenz zu kontrollieren, gegebenenfalls in Verbindung mit Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ oder β-Blockern. Orale Antikoagulanzien sind indiziert, sobald Vorhofflimmern oder eine Embolie aufgetreten sind. Bei kurzer Flimmeranamnese und geringgradiger Mitralstenose sollte nach mindestens vierwöchiger Antikoagulation die elektrische oder medikamentöse Kardioversion versucht werden. Bei höhergradiger Mitralstenose, deutlicher linksatrialer Dilatation und lange bestehendem Vorhofflimmern ist dagegen die Chance gering, einen stabilen Sinusrhythmus wiederherzustellen; auf einen Kardioversionsversuch sollte deshalb verzichtet werden.
Bei der Mitralinsuffizienz kommen wie bei der Aorteninsuffizienz neben der Behandlung einer eventuell bereits vorliegenden Herzinsuffizienz mit Kochsalzrestriktion, Diuretika und Digitalis vor allem ACE-Inhibitoren zum Einsatz. Sie senken den peripheren Widerstand, und das Regurgitationsvolumen nimmt dadurch ab. ACE-Hemmer sind bereits bei der asymptomatischen höhergradigen Mitral- oder Aorteninsuffizienz indiziert. Betablocker sollten insbesondere bei der Aorteninsuffizienz nicht nur wegen ihrer negativ inotropen, sondern auch wegen ihrer negativ chronotropen Wirkung gemieden werden. Bei den Klappeninsuffizienzen des rechten Herzens mit konsekutiver rechtsventrikulärer Dilatation sind Diuretika und Digitalis hilfreich.
Die Mehrheit der Patienten mit Mitralklappenprolaps ohne relevante Mitralinsuffizienz ist asymptomatisch und bedarf keiner speziellen Therapie. Beim Mitralklappenprolapssyndrom mit Herzrhythmusstörungen können Betablocker probatorisch verordnet werden. Durch Zunahme des endsystolischen Ventrikelvolumens verringert sich das Ausmaß des Prolaps. Nur bei Patienten mit Mitralklappenprolaps und gleichzeitiger Mitralinsuffizienz ist eine Endokarditisprophylaxe erforderlich. Ein Klappenersatz oder eine Klappenrekonstruktion kann bei schwerer Mitralinsuffizienz erforderlich werden.

Operative Behandlung

Indikation

Die Indikation zur Operation ist für jeden Patienten individuell zu stellen: Sie muß neben dem objektiven Schweregrad des Vitiums die subjektive Beeinträchtigung und soziale Situation des Patienten sowie eventuelle gravierende Begleiterkrankungen berücksichtigen. Der präsumtive Nutzen eines Eingriffs muß das Risiko der Prozedur aufwiegen. Ein hohes Lebensalter ist per se keine Kontraindikation für einen Herzklappenersatz.

Die Operationsindikation wird bei **Aortenklappenstenosen** in der Regel gesehen, wenn der mittlere Druckgradient über die Aortenklappe 50 mmHg übersteigt oder die Klappenöffnungsfläche auf weniger als 0,75 cm^2 (oder $< 0{,}4\,cm^2/m^2$ Körperoberfläche) vermindert ist und Symptome wie pektanginöse Beschwerden (ohne signifikante koronare Herzerkrankung), Belastungsdyspnoe, Schwindel oder Synkopen bestehen. Ein Klappenersatz sollte auch bei asymptomatischen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und progressiver Ventrikeldilatation diskutiert werden.

Bei der **hochgradigen akuten Aortenklappeninsuffizienz** besteht eine dringliche Operationsindikation, bei der **chronischen Aorteninsuffizienz** sollte der Klappenersatz in jedem Fall vor Auftreten einer Linksherzinsuffizienz erfolgen. Bei höhergradiger symptomatischer Aorteninsuffizienz besteht daher die Indikation zum Klappenersatz; bei asymptomatischer schwerer Aorteninsuffizienz ist die Operationsindikation zu stellen, sobald eine eingeschränkte systolische Ventrikelfunktion (Ejektionsfraktion $< 45\%$) oder eine erhebliche linksventrikuläre Dilatation (echokardiographischer endsystolischer Diameter > 55 mm) besteht. Bei Patienten mit einem endsystolischen Volumenindex von $> 90\,ml/m^2$ Körperoberfläche ist nicht nur die Operationsmortalität erhöht, sondern auch der postoperative Langzeitverlauf deutlich schlechter als bei Patienten mit einem normalen endsystolischen Volumenindex ($< 30\,ml/m^2$ Körperoberfläche).

Bei der **Mitralklappenstenose** ist die Indikation zur Valvuloplastie, zur Mitralrekonstruktion oder zum Ersatz durch eine biologische oder mechanische Klappenprothese bei deutlich symptomatischen Patienten (≥NYHA-Klasse III) und einer Klappenöffnungsfläche $< 1{,}5\,cm^2$ (oder $< 1{,}0\,cm^2/m^2$ Körperoberfläche) gegeben.

Eine **hochgradige akute Mitralklappeninsuffizienz** stellt ebenso wie die akute Aortenklappeninsuffizienz eine dringliche Indikation zum operativen Klappenersatz dar. Patienten mit **chronischer Mitralklappeninsuffizienz** sollten operiert werden, sobald sie symptomatisch werden oder sich die linksventrikuläre Funktion verschlechtert. Eine eingeschränkte Auswurffraktion bei hochgradiger Mitralinsuffizienz weist bereits auf eine fortgeschrittene Myokardschädigung hin, das Operationsrisiko ist dann deutlich erhöht.

Da eine **Trikuspidalklappenstenose** im allgemeinen mit einer Mitralstenose vergesellschaftet ist, sollte eine höhergradige Trikuspidalstenose (mittlerer diastolischer Druckgradient > 5 mmHg und Klappenöffnungsfläche $< 2{,}0\,cm^2$) im Rahmen der Mitralklappenoperation ebenfalls operativ saniert werden. Bei isolierter Trikuspidalstenose kann auch eine Ballonvalvuloplastie erwogen werden. Primäre **Trikuspidalklappeninsuffizienzen** werden in der Regel lange gut toleriert, sofern der rechtsventrikuläre systolische Druck im Normbereich bleibt. Bei der hochgradigen primären Trikuspidal- wie auch **Pulmonalklappeninsuffizienz** ist ein Klappenersatz nur bei medikamentös therapierefraktärer Rechtsherzinsuffizienz indiziert. Bei der hochgradigen isolierten **Pulmonalklappenstenose** ist – wie bei der hochgradigen isolierten Trikuspidalstenose – die Indikation zur Ballonvalvuloplastie gegeben. Um postoperativ das Fortbestehen einer Rechtsherzinsuffizienz zu vermeiden, sollte bei höhergradiger sekundärer Trikuspidalinsuffizienz auf dem Boden einer anulären Dilatation im Rahmen der Operation des primären Klappenfehlers (z. B. Mitralstenose) die Indikation zur gleichzeitigen Anuloraphie oder Anulusprothese (Carpentier-Ring) geprüft werden; nur selten ist hier ein Trikuspidalklappenersatz erforderlich.

Operatives Vorgehen

Neben klappenerhaltenden Operationsverfahren steht der Klappenersatz durch mechanische oder biologische Prothesen zur Verfügung. Die Kommissurotomie der Mitralklappe, heute überwiegend als offene Kommissurotomie mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt, kommt bei Patienten mit allenfalls geringfügig kalzifizierten und ausreichend beweglichen Mitralsegeln in Frage, deren Sehnenfäden nicht verwachsen, geschrumpft oder verkalkt sind. Auch sollte keine oder lediglich eine vernachlässigbare Mitralinsuffizienz vorhanden sein. Auch die offene Kommissurotomie der Trikuspidalstenose ist etabliert; dabei wird die trikuspide in eine bikuspide Klappe überführt, da wegen der Gefahr einer höhergradigen Insuffizienz das anteriore und posteriore Segel nicht voneinander gelöst werden sollten. Rekonstruktive Eingriffe bei Patienten mit einer reinen oder überwiegenden Mitralinsuffizienz bestehen in einer Anuloplastie, wobei häufig starre oder flexible Ringe (Carpentier- oder Duran-Ring) in den Anulus eingenäht werden, oder der Naht bzw. Resektion der betroffenen Segelanteile. Sehnenfäden müssen gegebenenfalls reimplantiert, ersetzt, verlängert oder verkürzt werden. Stark verdickte, schwer deformierte, kalzifizierte Klappen eignen sich nicht für eine Rekonstruktion. Der Erfolg der Klappenrekonstruktion sollte intraoperativ durch eine transösophageale Farbdoppleruntersuchung kontrolliert werden, unbefriedigende Ergebnisse können dann während desselben Eingriffs noch korrigiert werden.

Bioprothesen sind bei Patienten mit Sinusrhythmus – vor allem bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch – eine Alternative zur mechanischen Prothese, da die Notwendigkeit der lebenslangen Antikoagulation entfällt. Aus diesem Grund werden auch bei älteren Patienten wegen des zerebralen Blutungsrisikos vorzugsweise biologische Klappen implantiert. Bioprothesen werden mechanischen Prothesen zudem bei einem Trikuspidalklappenersatz (hohes Thromboserisiko) vorgezogen. Bei Patienten, die jünger als 40 Jahre sind und biologische Klappen, insbesondere in Mitralposition, erhalten, ist jedoch eine Prothesendysfunktion häufig (ca. 40% nach 10 Jahren).

Zu berücksichtigen ist in jedem Fall, daß Klappenprothesen die Hämodynamik keineswegs normalisieren: Bei Prothesen in Mitralposition bleiben mittlere Gradienten von 5–8 mmHg bestehen, die Öffnungsfläche bleibt auf 1,5–2,5 cm^2 eingeschränkt. Zudem weisen Kunststoffprothesen eine immanente geringe Insuffizienz auf. Ferner besteht das Risiko einer Prothesenendokarditis (4% der Patienten im Laufe von 10 Jahren). Paravalvuläre Lecks sind die häufigste Komplikation einer postoperativ durchgemachten Endokarditis, sie können aber auch Folge einer anderweitig bedingten Nahtdehiszenz sein. Da Kunststoffprothesen

thrombogen sind und Thromben Embolien verursachen können, ist eine lebenslange Antikoagulation mit entsprechend erhöhtem Blutungsrisiko erforderlich. Eine mechanische Ermüdung von Kunststoffprothesen mit Bruch eines Prothesenbügels ist heute zwar selten, verläuft dann aber oft letal. Degenerative Schäden an Bioprothesen nehmen ab dem 7. postoperativen Jahr deutlich zu, die resultierende Stenose oder Insuffizienz durch Segelein- oder -ausriß zwingt nicht selten zum Prothesenaustausch.

Operationsrisiko

Das Risiko eines Klappenersatzes ist in erster Linie vom präoperativen klinischen und hämodynamischen Zustand des Patienten abhängig, die linksventrikuläre Pumpfunktion ist dabei der wichtigste Indikator der Kurz- und Langzeitprognose. Die Operationsletalität wird aber nicht unwesentlich auch von kardialen (koronare Herzkrankheit) wie nichtkardialen Begleiterkrankungen (insbesondere Nieren-, Leber- und Lungenerkrankungen), dem Lebensalter des Patienten und letztlich von der Erfahrung und dem handwerklichen Können des Operationsteams bestimmt. Sofern hämodynamisch relevante Koronarstenosen vorliegen, sollte zusammen mit dem Klappenersatz auch die Myokardrevaskularisation erfolgen. Die Hospitalmortalität nach Klappenersatz wegen einer Mitralstenose liegt zwischen 3–8%, diejenige nach offener Kommissurotomie beträgt 1–3%. Bei einem Klappenersatz wegen führender Mitralinsuffizienz muß mit einer Operationsletalität von 2–7% gerechnet werden, sie ist bei der Mitralklappenrekonstruktion mit 1–4% niedriger. Die Hospitalmortalität nach einem Aortenklappenersatz liegt bei 2–6%.

Interventionelle Therapie

Die Ballondilatation von Mitral- und Pulmonalklappenstenosen ist heute ein etabliertes Therapieverfahren, das auch bei isolierter Trikuspidalstenose zu erwägen ist. Die Indikation zur Ballonvalvuloplastie der Mitralklappe ist bei unverkalkten, gut beweglichen Klappen ohne wesentlichen Insuffizienzanteil gegeben. Vor dem Eingriff ist eine transösophageale Untersuchung zum Ausschluß von Vorhofthromben erforderlich, da der Ballonkatheter über eine transseptale Punktion in den linken Vorhof eingebracht wird (s. Abb. 5.69). Die Letalität des Verfahrens ist gering (< 1%), an relevanten Komplikationen ist neben Embolien und einer Perforation mit Perikardtamponade insbesondere die schwere Mitralinsuffizienz erwähnenswert. Die Rezidivgefahr einer erneuten Mitralstenose beträgt lediglich 2% pro Jahr. Die Ballondilatation von Pulmonalstenosen ist inzwischen Therapie der Wahl, auch die Valvuloplastie kongenitaler, nichtkalzifizierter Aortenstenosen bei Kindern und Jugendlichen wird mit Erfolg praktiziert. Die Valvuloplastie kalzifizierter Aortenklappenstenosen im Erwachsenenalter ist hingegen wegen der unbefriedigenden Akut- und schlechten Langzeitergebnisse mit rascher Restenosierung weitgehend verlassen; sie findet gelegentlich noch Anwendung als überbrückende Therapieoption bei Patienten im kardiogenen Schock auf Grund einer kritischen Aortenstenose, da diese Patienten ein außerordentlich hohes Operationsrisiko haben.

Verlauf und Prognose

Die Prognose symptomatischer Patienten mit einem Herzklappenfehler wird durch einen Herzklappenersatz in der Regel deutlich gebessert: So betrug die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Mitralstenose im Beschwerdestadium NYHA III bzw. IV vor der Möglichkeit einer herzchirurgischen Therapie 62% bzw. 15%, während die 5-Jahres-Überlebensrate nach Mitralklappenersatz heute bei knapp 80% liegt. Allerdings kann eine sekundäre pulmonale Hypertonie durch konsekutiven strukturellen Umbau der Lungenarteriolen bereits fixiert und damit nach Mitralklappenersatz nicht mehr reversibel sein; diese Patienten profitieren wenig oder nicht von dem Klappenersatz. Nicht so ausgeprägt wie bei der reinen oder überwiegenden Mitralstenose steigt bei symptomatischen Patienten mit Mitralinsuffizienz durch chirurgische Intervention die Lebenserwartung an: Medikamentös behandelte Patienten mit hochgradiger Mitralinsuffizienz hatten früher eine 5-Jahres-Überlebensrate von 45%, heute nach Klappenersatz liegt sie bei ca. 70%. Allerdings werden Patienten mit reiner Mitralinsuffizienz gelegentlich erst ernsthaft symptomatisch, wenn die linksventrikuläre Dysfunktion bereits fortgeschritten und damit weitgehend irreversibel ist. Bei Patienten mit Mitralinsuffizienz und einer präoperativen Auswurffraktion von weniger als 50% erhöht sich nicht nur das Operationsrisiko deutlich, sondern auch die Langzeitprognose bleibt schlecht. Speziell bei der Mitralinsuffizienz hat zudem die Genese des Klappenfehlers entscheidende Bedeutung für den Langzeitverlauf nach dem kardiochirurgischen Eingriff. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer durch koronare Herzerkrankung bedingten Mitralinsuffizienz lediglich etwa 30%, bei Patienten mit einer rheumatischen Mitralinsuffizienz jedoch mehr als 70%.

Grundsätzlich ist die Prognose nach Herzklappenersatz vor allem abhängig von der präoperativen linksventrikulären Funktion, aber auch von der Dauer einer linksventrikulären Dysfunktion. Außerdem beeinflussen die präoperative NYHA-Klasse, das Lebensalter sowie kardiale und nichtkardiale Begleiterkrankungen den Langzeitverlauf. So beträgt nach einem Aortenklappenersatz wegen schwerer Aorteninsuffizienz die 5-Jahres-Überlebensrate bei normaler Ejektionsfraktion in Ruhe mehr als 90%, bei eingeschränkter Ejektionsfraktion dagegen lediglich zwischen 50 und 75%. Bei der Mehrzahl der Patienten kann jedoch postoperativ eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion und Abnahme der Dilatation beobachtet werden. Auch bei der Aor-



Abb. 5.69 Perkutane transvenöse Mitralklappenvalvuloplastie – der Ballon (Inoue-Ballon) wird nach transseptaler Punktion in die Mitralklappe eingeschwemmt und dort durch Inflation der distalen Ballonhälfte zunächst fixiert. Die Klappensprengung erfolgt dann durch die komplette Inflation des Ballons mit einem Gemisch aus Kontrastmittel und Kochsalz

tenstenose spielt neben präoperativen ventrikulären Herzrhythmusstörungen und einer begleitenden Aorteninsuffizienz der Zustand des Myokards die entscheidende Rolle für den Langzeitverlauf. Insgesamt leben 5 Jahre nach Aortenklappenersatz immerhin noch nahezu 85% derjenigen Patienten, die nach dem Eingriff aus dem Krankenhaus entlassen werden können.

Spezieller Teil

Aortenklappenstenose

englisch: aortic stenosis
Abkürzung: AS

Grundlagen

Von der valvulären Aortenstenose sind die sub- und die supravalvuläre Aortenstenose abzugrenzen; die subvalvuläre wie auch die supravalvuläre Form ist immer angeboren. Von der subvalvulären Stenose muß ferner die hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie unterschieden werden. Valvuläre Aortenstenosen können ebenfalls angeboren sein: Die Klappe kann dann unikuspid, bikuspid oder trikuspid angelegt sein. Unikuspide Aortenklappen führen bereits im Säuglings- oder Kindesalter zu einer hochgradigen Stenosierung. Bei der trikuspiden Klappenfehlbildung sind die Segel ungleich groß und die Kommissuren in variablem Ausmaß verklebt. Häufiger finden sich bei angeborenen Aortenstenosen bikuspid angelegte Klappen. Es wird geschätzt, daß 1–2% der Gesamtbevölkerung eine bikuspide Aortenklappe haben. Die exzentrische Öffnung bikuspider Aortenklappen soll durch den turbulenten transvalvulären Blutfluß die Fibrosierung und Verkalkung der fehlgebildeten Segel fördern und schließlich zur Stenosierung führen. Die bikuspide Klappenanlage kann jedoch auch zeitlebens unbemerkt bleiben.

Pathophysiologie

Meist sind Aortenstenosen erworben und Folge eines degenerativen Klappenumbaus oder einer rheumatischen Endokarditis; die degenerativ-sklerotischen Veränderungen führen zur Einschränkung der Segelbeweglichkeit, meist ohne Verklebung der Kommissuren, die chronisch entzündlichen Prozesse zur narbigen Schrumpfung der Klappensegel und Verschmelzung der Kommissuren. Während rheumatische Aortenfehler überwiegend kombinierte Vitien sind, haben degenerative Aortenstenosen nur einen geringen oder keinen Insuffizienzanteil.
In der Regel ist die Einschränkung der Klappenöffnung nur langsam progredient, hämodynamisch ist aber bereits eine Verminderung der Öffnungsfläche auf die Hälfte wirksam. Die Aortenstenose ist als kritisch zu erachten, wenn bei normalem Herzminutenvolumen der transvalvuläre systolische Druckgradient mehr als 75 mmHg beträgt und die Öffnungsfläche unter 0,5 cm^2/m^2 liegt (normale Aortenklappenöffnungsfläche 2,5–4 cm^2 oder etwa 2 cm^2/m^2 Körperoberfläche). Durch die Stenosierung der Aortenklappe wird der Austreibungswiderstand erhöht, und es resultiert eine Druckbelastung der linken Herzkammer. Folge der Druckbelastung ist eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels mit Vergrößerung des Verhältnisses von Muskelmasse zu Volumen. Durch die Myokardhypertrophie nimmt die Dehnbarkeit (Compliance) der linken Herzkammer ab, die Steifigkeit (stiffness) nimmt zu. Konsekutiv steigt der linksventrikuläre enddiastolische Druck an. Aggraviert wird die Compliancestörung durch eine Fibrosierung des Myokards, die mit zunehmender Dauer und Schwere der Hypertrophie eintritt. Diese interstitielle Fibrosierung bildet sich auch nach Druckentlastung durch einen Klappenersatz nur unwesentlich zurück. Dennoch weist der überwiegende Teil der Patienten mit schwerer Aortenstenose in Ruhe ein normales Herzminutenvolumen auf, bei Belastung kann es jedoch nicht adäquat gesteigert werden. Ein relevanter Druckanstieg im linken Vorhof mit Lungenstauung tritt erst auf, wenn durch massive Hypertrophie und/oder Dekompensation mit linksventrikulärer Dilatation der enddiastolische Druck weiter ansteigt oder z. B. durch Vorhofflimmern mit Ausfall der Vorhofkontraktion die Kammerfüllung herabgesetzt wird. Herzminutenvolumen, Schlagvolumen und auch der transvalvuläre Druckgradient fallen dann ab.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptomatik der Aortenstenose korreliert nicht notwendigerweise mit dem hämodynamischen Schweregrad des Vitiums, viele Patienten sind trotz hochgradiger Aortenstenose subjektiv noch beschwerdefrei. Symptomatische Patienten klagen insbesondere über
- Belastungsdyspnoe
- leichte Ermüdbarkeit
- Schwindel
- Synkopen
- belastungsabhängige Angina pectoris

Belastungsdyspnoe ist häufig das erste Symptom einer relevanten Aortenstenose. Synkopen treten bei der Aortenstenose typischerweise während oder unmittelbar nach einer Belastung auf. Schwindel und Synkopen werden durch zerebrale Minderdurchblutung verursacht, die unter Belastung durch periphere Vasodilatation bei gleichzeitig nur inadäquat oder gar nicht steigerbarem Herzminutenvolumen eintritt. Auch Kammerarrhythmien oder Vorhofflimmern können durch plötzlichen Abfall des Herzminutenvolumens zu Schwindel und Synkope führen. Ventrikuläre Tachyarrhythmien oder ein kompletter atrioventrikulärer Block können Synkopen auch in Ruhe oder sogar den plötzlichen Herztod bedingen. Angina pectoris erklärt sich aus einer relativen Koronarinsuffizienz bei ausgeprägter linksventrikulärer Hypertrophie und erhöhtem Koronarwiderstand in den subendokardialen Regionen (durch erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck). Zudem fällt bei hochgradiger Aortenstenose in der Regel der Aortendruck und damit auch der Perfusionsdruck in den Koronargefäßen ab.

Diagnostisches Vorgehen

Klinische Untersuchung

Klinisch kommt es durch die verzögerte Austreibung zu einem verlangsamten peripheren Pulsanstieg, der Blutdruck ist in der Regel niedrig mit kleiner Blutdruckamplitude (Pulsus tardus et parvus); normale oder sogar, insbesondere bei älteren Patienten, leicht erhöhte Blutdruckwerte schließen jedoch eine höhergradige Aortenstenose nicht aus. Bei höhergradigen Aortenstenosen ist präkordial im Bereich des Aortenareals (zweiter Interkostalraum rechts parasternal) und in der Fossa jugularis häufig ein systolisches Schwirren palpabel.
Auskultatorisch reicht das rauhe, niederfrequente systolische Austreibungsgeräusch der Aortenstenose, das gelegentlich (insbesondere bei bikuspider Klappe) mit einem protosystolischen Austreibungsklick beginnt, über die ganze Systole. In der Regel ist das Geräusch im Bereich des Aortenareals, parasternal im 2. Interkostalraum rechts, am lautesten zu hören. Je schwerer die Stenose ist, desto weiter verlagert sich das Maximum in die Spätsystole (s. Abb. 5.64). Bei schweren Stenosen kann es dann sogar zur paradoxen Spaltung des 2. Herztons (Pulmonal- vor Aortensegment) kommen. Nicht selten aber ist der 2. Herzton nur leise oder kaum über dem Aortenareal hörbar, da die Aortensegel durch Kalzifikation weitgehend immobil sind; bei pulmonaler Hypertonie durch Linksherzinsuffizienz kann daher der Pulmonalanteil des 2. Herztons dominieren. Bei zunehmender Linksherzinsuffizienz schließlich wird das systolische Austreibungsgeräusch der Aortenstenose leiser, es kann sogar ganz verschwinden. Typischerweise wird das Geräusch der Aortenstenose in die Karotiden – vorzugsweise in die rechte – fortgeleitet. Bei der Ableitung der Karotispulskurve sind der verzögerte Steilanstieg und das sog. „Hahnenkammphänomen" charakteristisch.

Röntgenuntersuchung

Fluoroskopisch ist bei nahezu allen Patienten im Erwachsenenalter mit einer hämodynamisch wirksamen Aortenstenose Kalk in Projektion auf die Aortenklappe nachweisbar.



Abb. 5.70 Aortal konfigurierter Herzschatten bei hochgradiger Aortenstenose (Röntgen-Thorax [p.a.])

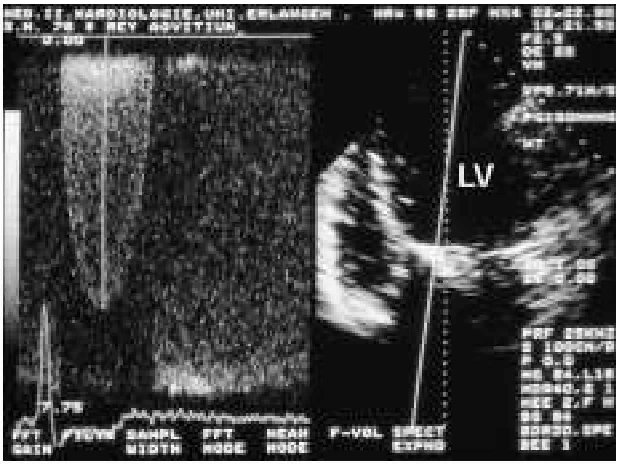


Abb. 5.71 CW-Dopplermessung über die stark kalzifizierte Aortenklappe im apikalen Strahlengang – über die Flußbeschleunigung durch die eingeengte Klappe kann der transvalvuläre Druckgradient (maximaler instantaner Gradient, hier 130 mmHg) berechnet werden. LV = linker Ventrikel

Eine ausgeprägte Verkalkung des Aortenklappenapparats bei über 60 jährigen kann jedoch auch ohne relevante Aortenstenose beobachtet werden. Sofern nicht eine höhergradige begleitende Aorteninsuffizienz besteht, ist radiologisch der Herzschatten normal groß, aber typischerweise aortal konfiguriert (s. Abb. 5.70); häufig zeigt sich eine poststenotische Dilatation der aszendierenden Aorta thoracalis. Erst im Stadium der Dekompensation kommt es zur linksventrikulären Dilatation und Lungenstauung.

EKG

Elektrokardiographisch lassen sich bei der Mehrzahl der Patienten mit höhergradiger Aortenstenose Zeichen der Linksherzhypertrophie nachweisen, die Innenschichtischämie durch die Druckbelastung kann sich in Endstreckenveränderungen in den linkspräkordialen Ableitungen niederschlagen. Diese Zeichen der Linksherzschädigung sollen auf einen transvalvulären Druckgradienten von mehr als 50 mmHg hinweisen. Zudem können elektrokardiographisch atrioventrikuläre und intraventrikuläre Leitungsblockierungen und supraventrikuläre sowie ventrikuläre Herzrhythmusstörungen vorliegen.

Echokardiographie

Sonographisch erscheinen die Klappensegel in der Regel durch Fibrose, Sklerose oder Verkalkung verdickt, die Klappenseparation ist eingeschränkt. Das Ausmaß der Einschränkung der systolischen Segelseparation im Echokardiogramm korreliert jedoch nicht gut mit dem Schweregrad der Stenose. Zuverlässig lassen sich echokardiographisch die linksventrikulären Diameter und die Wanddicken bestimmen. Auch können in der Regel bikuspide und trikuspide Aortenklappen differenziert werden, solange die Klappe nicht schwer verkalkt ist. Im Gegensatz zum transthorakalen Echokardiogramm gelingt bei transösophagealer Darstellung in der Regel die Planimetrie der Klappenöffnungsfläche. Dopplerechokardiographisch kann der transvalvuläre Druckgradient nach der vereinfachten Bernoulli-Gleichung (Druckgradient $= 4\,v_{max}^2$) über die Flußbeschleunigung durch die Klappenstenose abgeschätzt werden (s. Abb. 5.71); der dopplerechokardiographische Gradient entspricht dem maximalen instantanen Gradienten. Über das Flächeninte-

gral der Geschwindigkeit-Zeit-Kurve können zudem der mittlere Gradient und mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung die Klappenöffnungsfläche errechnet werden. Der dopplerechokardiographisch bestimmte mittlere Gradient korreliert gut mit dem mittleren transvalvulären Gradienten, der invasiv durch simultane Druckregistrierung im linken Ventrikel und der Aorta ascendens ermittelt wird.

Herzkatheter

Invasiv wird der Schweregrad einer Aortenklappenstenose durch simultane Druckmessung in der linken Herzkammer und der Aorta ascendens oder durch Rückzug des Katheters aus dem linken Ventrikel über die stenosierte Klappe in die Aorta unter laufender Druckregistrierung ermittelt. Die Lävokardiographie gibt zudem Aufschluß über die Funktion des linken Ventrikels.

Verlauf und Prognose

Das Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit Aortenstenose ist als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten. Während die Prognose asymptomatischer Patienten auch bei hochgradiger Aortenstenose zunächst günstig ist, verschlechtert sie sich mit dem Auftreten von Symptomen erheblich: So beträgt die mittlere Lebenserwartung mit Beginn pektanginöser Beschwerden noch etwa 5 Jahre, nach einer Synkope noch 3 Jahre und bei Auftreten einer Herzinsuffizienz lediglich 1-2 Jahre. Nahezu ein Viertel der symptomatischen Patienten stirbt plötzlich.

Aortenklappeninsuffizienz

englisch: aortic insufficiency, aortic regurgitation
Abkürzung: AI

Grundlagen

Während die Aortenklappenstenose zur Druckbelastung des linken Ventrikels führt, bedingt die Aortenklappeninsuffizienz eine Volumenbelastung: Das Schlagvolumen ist um das regurgitierende Blutvolumen vermehrt. Grundsätzlich ist die akute von der chronischen Aortenklappeninsuffizienz abzugrenzen.
Die diastolische Schlußunfähigkeit der Aortensegel kann Folge einer angeborenen Klappenfehlbildung (bikuspide Aortenklappe), einer rheumatischen oder infektiösen Klappenschädigung oder seltener einer myxomatösen Klappendegeneration sein; immerhin ein Drittel der klinisch relevanten reinen Aorteninsuffizienzen ist heute aber bereits sekundär durch Erkrankungen der aszendierenden Aorta bedingt (s. Tab. 5.32).

Pathophysiologie

Die Größe des Regurgitationsvolumens wird bestimmt von der Regurgitationsfläche (d.h. der Größe des diastolischen Aortenklappenlecks), dem diastolischen Druckgradienten über die Aortenklappe und der Diastolendauer. Die resultierende Volumenbelastung wird durch exzentrische Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels lange gut kompensiert. Bei körperlicher Anstrengung führt der Anstieg der Herzfrequenz zu einer Verkürzung der Diastolendauer und konsekutiv zur Abnahme des Regurgitationsvolumens, auch fällt der periphere Gefäßwiderstand ab. Dekompensationserscheinungen treten in der Regel erst Jahre oder sogar Jahrzehnte nach Ausbildung des Vitiums auf.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Selbst Patienten mit schwerer Aorteninsuffizienz sind oft subjektiv beschwerdefrei. Symptomatische Patienten klagen vermehrt über leichte Ermüdbarkeit und Palpitationen sowie thorakales Beklemmungsgefühl. Nicht selten werden bei hochgradiger Aorteninsuffizienz pulssynchrone Bewegungen des Kopfes oder der Extremitäten und entsprechende Ohrgeräusche vom Patienten als unangenehm empfunden. Sobald sich eine linksventrikuläre Funktionsstörung entwickelt hat, können Belastungsdyspnoe, Orthopnoe und nächtliche Atemnotanfälle hinzutreten, auch werden dann häufig pektanginöse Beschwerden geklagt. Als besonders beängstigend werden nächtliche Anginaattacken empfunden, die durch den nächtlichen Abfall der Herzfrequenz und des Blutdrucks (insbesondere des diastolischen) bedingt sind.

Diagnostisches Vorgehen

Klinische Untersuchung

Klinisches Leitsymptom ist die große Blutdruckamplitude (Pulsus celer et altus = „Wasserhammerpuls“) mit erhöhtem systolischen und erniedrigtem diastolischen Blutdruck (z. B. 170/40 mmHg). Sie ist bedingt durch das erhöhte Schlagvolumen einerseits und den Windkesseldefekt (diastolischer Abstrom des Bluts nicht nur in die Peripherie, sondern auch in den linken Ventrikel) andererseits. Fehlt die große Blutdruckamplitude bei höhergradiger Aorteninsuffizienz, liegt entweder eine akute Aorteninsuffizienz vor, oder es besteht zudem eine Aortenstenose. Die große Blutdruckamplitude kann sich in schleudernden Pulsationen der Karotiden und pulssynchronem Kopfnicken (Musset-Zeichen) widerspiegeln. Außerdem zeigen die Gefäße des leicht komprimierten Nagelfalzes deutliche Pulsationen (Quincke-Kapillarpuls). Bei hochgradiger Aorteninsuffizienz wird zudem über den Extremitätenarterien ein Ton (Traube-Doppelton) hörbar, der bei stärkerem Stethoskopdruck in ein systolisch-diastolisches Geräusch (Duroziez-Doppelgeräusch) übergeht. Der diastolische Geräuschanteil ist Ausdruck des retrograden Blutflusses während der Diastole. Durch die Volumenbelastung mit linksventrikulärer Dilatation ist zudem der Herzspitzenstoß hebend und nach lateral und kaudal verlagert.
Auskultatorisch findet sich ein hochfrequentes, gießendes, diastolisches Decrescendogeräusch unmittelbar im Anschluß an die Aortenkomponente des 2. Herztons (Sofortgeräusch – im Gegensatz zur Pulmonalklappeninsuffizienz), welches im 2. Interkostalraum rechts vom Sternum, aber oft besser im Bereich des Erbschen Punktes (links vom Sternum im 3. Interkostalraum) und manchmal auch bis zur Herzspitze gehört wird (s. Abb. 5.64). Das diastolische Geräusch ist anfänglich stark lageabhängig. In aufrechter Stellung ist es besser zu hören als am liegenden Patienten, Vornüberbeugen des Oberkörpers und maximale Exspiration machen es noch deutlicher. Je weiter das Geräusch in die Diastole hineinreicht und je lauter es ist, desto schwerer ist in der Regel die Regurgitation. Bei jeder höhergradigen Aorteninsuffizienz besteht außer dem diastolischen Geräusch auch ein mehr oder weniger lautes systolisches Geräusch, das fast immer im Bereich des Aortenareals am deutlichsten zu hören

ist. Durch das erhöhte Schlagvolumen wird auch eine normale Aortenklappenöffnungsfläche relativ zu klein. Das Geräusch kann wie bei der organischen Aortenstenose in die Karotiden fortgeleitet werden. In der Karotispulskurve findet sich bei reinen Insuffizienzen ein steiler Anstieg und rascher Abfall, die Klappenschlußinzisur fehlt. Bei schwerer Aorteninsuffizienz ist zudem gelegentlich ein diastolisches Füllungsgeräusch mit präsystolischer Akzentuierung über der Herzspitze (Austin-Flint-Geräusch) zu hören; das zurückfließende Blut führt zum partiellen Schluß der Mitralklappe und bewirkt eine funktionelle Mitralstenose. Im Gegensatz zur organischen Mitralstenose fehlt aber der Mitralöffnungston und der paukende 1. Herzton. Führt die Volumenbelastung schließlich zu einer deutlichen Ventrikeldilatation, kann als Ausdruck einer relativen Mitralinsuffizienz ein hochfrequentes holosystolisches Geräusch über der Ventrikelspitze hinzukommen. Die Erhöhung des enddiastolischen Ventrikeldrucks kann dann außerdem einen Vorhofton (4. Herzton) provozieren, da der linke Vorhof den enddiastolischen Druckanstieg durch verstärkte Kontraktionen zu kompensieren sucht.

Röntgenuntersuchung

Die hämodynamisch relevante Aorteninsuffizienz wird radiologisch an einer Vergrößerung des volumenbelasteten linken Ventrikels und vermehrten Randpulsationen erkennbar. Die Herzgröße ist dabei abhängig von Dauer und Schwere der Regurgitation wie auch dem Funktionszustand des linken Ventrikels. Neben Kalk in Projektion auf die Aortenklappe (selten bei der reinen Insuffizienz) oder die Aortenwand (Arteriosklerose, Aortitis luetica) kann zudem eine Aortendilatation oder ein Aortenaneurysma nachweisbar sein.

EKG

Elektrokardiographisch sind je nach Schweregrad des Vitiums mehr oder weniger ausgeprägte Zeichen der Linksherzhypertrophie gegebenenfalls mit Zeichen der Innenschichtschädigung nachweisbar. Vorhofflimmern tritt bei der reinen Aorteninsuffizienz selten und dann erst im Stadium der Dekompensation auf.

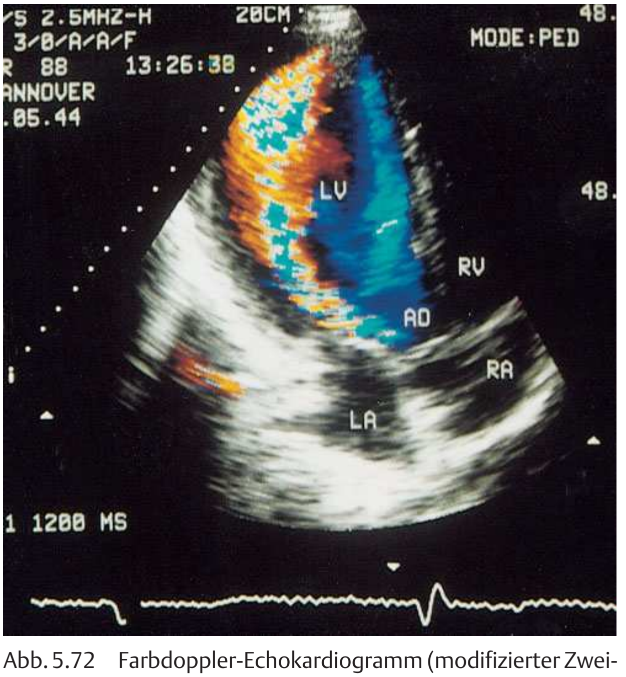


Abb. 5.72 Farbdoppler-Echokardiogramm (modifizierter Zweikammblick) bei hochgradiger Aorteninsuffizienz – der Regurgitationsjet reicht bis zur Spitze des linken Ventrikels (LV). LA/RA = linker/rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, AO = Aortenklappe

Echokardiographie

Sonographisch kann der diastolische Rückstrom indirekt an hochfrequenten Oszillationen des vorderen Mitralsegels in der M-mode-Registrierung erkannt, die Volumenbelastung an den vergrößerten Ventrikeldiametern und der hyperkinetischen Wandbewegung abgelesen werden. Direkt kann die Farbdoppler-Echokardiographie die Regurgitation darstellen; Breite und Tiefe des Jets erlauben allerdings nur eine grobe semiquantitative Abschätzung des Rückstromvolumens (s. Abb. 5.72).

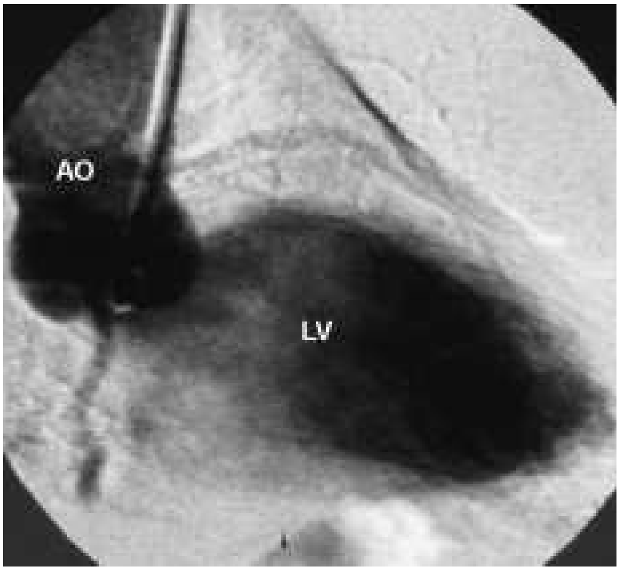


Abb. 5.73 Aortographie in DSA-Technik bei schwerer Aorteninsuffizienz – die Kontrastmittelinjektion in die aszendierende Aorta thoracalis (AO) unmittelbar oberhalb der Aortenklappe führt bereits mit der ersten Diastole auch zur kompletten Kontrastmittelanfärbung des linken Ventrikels (LV)

Herzkatheter

Invasiv wird der Schweregrad einer Aortenklappeninsuffizienz über das Ausmaß des diastolischen Rückstroms von Kontrastmittel in den linken Ventrikel nach Injektion in die aszendierende Aorta wenig oberhalb der Aortenklappe abgeschätzt (s. Abb. 5.73). Bei der Gesamtbeurteilung müssen aber auch die Ventrikelvolumina und der pulmonalarterielle Druck Berücksichtigung finden. Ein endsystolisches Ventrikelvolumen von mehr als 90 ml/m^2 Körperoberfläche hat sich als Indikator einer schlechten Langzeitprognose erwiesen. Die Regurgitationsfraktion kann aus den angiographisch und oxymetrisch bestimmten Herzminutenvolumina abgeleitet werden.

Verlauf und Prognose

Patienten mit selbst schwerer chronischer Aorteninsuffizienz können subjektiv lange beschwerdefrei sein. Nach dem Auftreten von Angina pectoris oder den Zeichen einer Herzinsuffizienz ist ohne Operation die Überlebenszeit allerdings deutlich eingeschränkt.

Akute Aortenklappeninsuffizienz

Eine akute schwere Aortenklappeninsuffizienz tritt nach einem Aortensegelabriß oder einer Segelperforation durch bakterielle Endokarditis oder nach Trauma sowie bei plötzlicher Erweiterung der Aortenwurzel durch ein dissezierendes Aortenaneurysma auf. Der massive Blutrückstrom in den linken Ventrikel führt zu einem schnellen Anstieg des enddiastolischen Drucks (unter Umständen bis auf 50 mmHg) mit druckpassivem vorzeitigem Schluß der Mitralklappe. Die sich daraus ergebende Füllungsbehinderung des linken Ventrikels führt rasch zur Linksherzinsuffizienz mit Lungenstauung und Lungenödem sowie zum Abfall des Herzminutenvolumens mit Hypotonie, Schwäche, Kollaps und Schock.

Mitralklappenstenose

englisch: mitral stenosis
Abkürzung: MS

Grundlagen

Die angeborene Mitralklappenstenose ist selten, sie ist bedingt durch die kongenitale Verschmelzung der Kommissuren und Retraktion der Sehnenfäden oder durch falsche Insertion der Sehnenfäden beider Klappensegel an einem Papillarmuskel („Parachute"-Deformität). Die erworbene Mitralstenose ist überwiegend Folge einer partiellen Verklebung der Mitralsegel im Bereich der Kommissuren durch chronisch-entzündliche Prozesse, auch wenn eine rheumatische Anamnese nur bei knapp der Hälfte der Patienten eruierbar ist (siehe auch Tabelle 5.32).
Nahezu ein Viertel aller Patienten mit einem rheumatischen Klappenfehler hat eine reine Mitralstenose, weitere 40% haben ein kombiniertes Mitralvitium. Zwei Drittel der Patienten mit rheumatischer Mitralstenose sind Frauen.

Pathophysiologie

Neben der Verschmelzung der Kommissuren ist die Fibrosierung bzw. Verkalkung der Mitralsegel und der Sehnenfäden häufig. Durch die Schrumpfung der Klappensegel und/oder der Sehnenfäden entwickelt sich neben der Stenose meist auch eine Mitralinsuffizienz, führend ist aber in der Regel die Stenose. Bei einer hochgradigen Mitralstenose bilden die stark alterierten Klappen häufig einen Trichter, dessen Spitze in den linken Ventrikel hineinragt. Das Ostium ist dann oft auf einen knopflochartigen Schlitz reduziert (Knopflochstenose). Die degenerative Mitralringverkalkung geht dagegen in erster Linie mit einer Mitralinsuffizienz einher; nur wenn die Mitralsegel ebenfalls verkalken, kann zusätzlich eine Mitralstenose entstehen. Die Öffnungsfläche der Mitralklappe beträgt bei gesunden Erwachsenen 4–6 cm^2. Bei Patienten mit einer leichtgradigen Mitralstenose ist die Öffnungsfläche auf 1,5–2,5 cm^2 eingeschränkt, bei einer mittelgradigen auf 1,5–1,0 cm^2 und bei einer hochgradigen auf weniger als 1 cm^2. Der mittlere diastolische transvalvuläre Druckgradient beträgt bei leichtgradigen Mitralstenosen weniger als 5 mmHg, bei hochgradigen mehr als 15 mmHg.
Normalerweise folgt der isovolumetrischen Relaxation des linken Ventrikels im Anschluß an den Aortenklappenschluß nach druckpassiver Öffnung der Mitralklappe die rasche Füllung des linken Ventrikels. Bei der Mitralstenose ist pathophysiologisch die frühdiastolische Füllung des linken Ventrikels vermindert und verlangsamt. Bei hochgradigen Mitralstenosen kann der mittlere diastolische atrioventrikuläre Druckgradient mehr als 20 mmHg betragen. Die Abflußbehinderung aus dem linken Vorhof in den linken Ventrikel führt zu einer Erhöhung des linksatrialen und pulmonal-venösen Drucks, bei hochgradigen Stenosen schließlich auch des pulmonal-arteriellen Drucks. Das Ausmaß der konsekutiven linksatrialen Dilatation ist dabei einerseits vom Vorhofdruck und andererseits von der Dehnbarkeit des linken Vorhofs abhängig. Die Volumenlast des linken Ventrikels wird dagegen vermindert. Eine linksventrikuläre Dilatation gehört daher nicht zum Bild einer Mitralstenose; sie kann aber z.B. durch Volumenbelastung bei einer begleitenden Mitralinsuffizienz auftreten.
Die hämodynamischen Kompensationsmöglichkeiten bei der Mitralstenose beschränken sich auf eine linksatriale Druckerhöhung, eine Verminderung des Mitralflusses sowie eine Verlängerung der Diastolendauer. Jede akut erforderliche Flußsteigerung kann bei gleichbleibender Öffnungsfläche nur mit einem erheblichen Anstieg des linksatrialen und pulmonal-venösen Drucks erreicht werden, da die Flußrate lediglich proportional zur Quadratwurzel des Druckgradienten ansteigt: Um also eine Verdoppelung der Flußrate zu erreichen, ist eine Vervierfachung des Druckgradienten notwendig. Unter Belastung wird die reduzierte Anpassungsfähigkeit des Mitralflusses – und damit des Herzminutenvolumens – zur leistungsbegrenzenden Determinante. Durch die Abflußbehinderung aus dem linken Herzvorhof in den linken Ventrikel, die zum Rückstau des Blutes in den Lungenkreislauf führt, und durch reaktive Konstriktion der Lungenarteriolen entsteht eine pulmonale Hypertonie, die bei lange bestehenden und schweren Mitralstenosen durch organisch-strukturelle, obliterative Lungengefäßveränderungen fixiert werden kann. Auch Tachykardien, insbesondere Tachyarrhythmien, führen rasch zur Lungenstauung mit Lungenödem: Da bei einem Anstieg der Herzfrequenz die Diastolendauer im Vergleich zur Systolendauer überproportional verkürzt wird, vermindert sich die Zeitspanne für den transmitralen Fluß, der linksatriale Druck und der transvalvuläre Druckgradient steigen an. Da zudem die Vorhofkontraktion bei Sinusrhythmus den präsystolischen transvalvulären Blutfluß um 30% erhöht, läßt ihr Wegfall bei Vorhofflimmern das Herzminutenvolumen um ca. 20% absinken.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Klinik resultiert aus den hämodynamischen Veränderungen, sie korreliert gut zum Schweregrad des Vitiums. Das führende Symptom ist die Dyspnoe; sie tritt zunächst nur bei außergewöhnlichen, mit Progredienz des Vitiums aber bereits bei geringen Belastungen oder sogar in Ruhe und nachts auf. Die Dyspnoe reflektiert die Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks durch die unzureichende Steigerung des transmitralen Flusses bei Belastung. Gelegentlich verursacht die pulmonale Stauung zudem Hustenreiz oder eine Hämoptoe (Ruptur gestauter endobronchialer Venen); rezidivierende bronchopulmonale Infekte sind häufig. Physische oder psychische Überanstrengung, fieberhafte Infekte, Schwangerschaft oder eine Tachyarrhythmie können rasch zu einem Lungenödem führen. Die Dilatation des linken Vorhofs und die Ektasie der Arteria pulmonalis können zudem durch die Druckschädigung des anatomisch benachbarten

Nervus recurrens eine allmählich zunehmende Heiserkeit verursachen (Ortner-Syndrom).
Müdigkeit und Schwächegefühl sind Ausdruck des erniedrigten Herzminutenvolumens. Bei rechtsventrikulärer Dekompensation treten schließlich Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz mit gestauten Halsvenen, positivem hepato-jugulärem Reflux, peripheren Ödemen, Hepatomegalie und Aszites hinzu. Durch die Rechtsherzdilatation mit Trikuspidalklappeninsuffizienz, aber auch, wenn der pulmonale Gefäßwiderstand ansteigt, können die Zeichen der Lungenstauung zurückgehen, und die Dyspnoe kann sich vorübergehend bessern. In jedem Fall sinkt aber das Schlagvolumen weiter ab, so daß Herzfrequenz und periphere Sauerstoffausschöpfung erhöht werden müssen; dann kann sich eine periphere Zyanose entwickeln.
Die mechanische Belastung des linken Vorhofs wie auch eine rheumatische Schädigung der Vorhofmuskulatur fördern zudem Vorhofarrhythmien; neben Vorhofextrasystolen treten zunächst paroxysmales Vorhofflattern oder -flimmern auf, welche eine Symptomverstärkung hervorrufen. Der Übergang in ein permanentes Vorhofflimmern markiert nicht selten den Beginn einer deutlichen Einschränkung der kardialen Leistungsfähigkeit. Dabei wirkt sich nicht nur der Ausfall der Vorhofkontraktion, sondern auch die häufig, insbesondere unter Belastung, überschießend ansteigende Kammerfrequenz negativ auf die Hämodynamik aus.
Systemische Embolien – nahezu die Hälfte betreffen die Zerebralgefäße – treten ganz bevorzugt bei Patienten mit Vorhofflimmern auf und sind nicht selten das Erstsymptom einer Mitralstenose. Das Embolierisiko korreliert nicht mit dem Schweregrad des Vitiums, besonders gefährdet sind jedoch Patienten mit Vorhofflimmern und vergrößertem Vorhofsohr.

Diagnostisches Vorgehen

Klinische Untersuchung

Die auskultatorischen, radiologischen, elektro- und phonokardiographischen Befunde reflektieren die hämodynamischen Veränderungen. Auskultatorisch (s. Abb. 5.64) imponieren ein paukender 1. Herzton sowie ein Mitralöffnungston (MÖT); beide sind durch lautes Umschlagen der verdickten, aber noch beweglichen Mitralsegel zu Beginn der Systole bzw. Diastole bedingt. Das Umschlagen der Mitralsegel zu Beginn der Systole erfolgt nicht zuletzt deshalb mit besonderer Wucht, weil zu dem Zeitpunkt, an dem der linksventrikuläre Druck den erhöhten linksatrialen Druck überschreitet, die Druckanstiegsgeschwindigkeit höher ist als beim Schluß einer normalen Mitralklappe. Der paukende 1. Herzton und der MÖT fehlen bei stark kalzifizierten, starren Segeln. Nur das Phonokardiogramm kann den Mitralöffnungston sicher von einem 3. Herzton unterscheiden, er tritt 40–120 ms nach dem 2. Herzton auf. Je höher der Druck im linken Vorhof, desto schneller erfolgt der Klappenumschlag, und desto kürzer wird das Intervall vom 2. Herzton zum Mitralöffnungston. Im Anschluß an den Mitralöffnungston wird dann ein niederfrequentes diastolisches Decrescendogeräusch hörbar, das bei Sinusrhythmus in ein präsystolisches Crescendogeräusch übergeht.
Dieses Präsystolikum ist Ausdruck einer erneuten Strömungsbeschleunigung in der verengten Klappe durch die Vorhofkontraktion. Nicht nur Adipositas und Lungenemphysem, sondern insbesondere auch ein deutlich erniedrigtes Herzminutenvolumen können das diastolische Mitralstenosegeräusch erheblich abschwächen. Im übrigen ist das Diastolikum der Mitralstenose leicht von dem in späteren Stadien gelegentlich auftretenden gießenden Geräusch der relativen Pulmonalinsuffizienz infolge Dehnung der Pulmonalarterienwurzel (Graham-Steell-Geräusch) zu unterscheiden. Ein systolisches apikales Geräusch ist in der Regel Ausdruck einer begleitenden Mitralinsuffizienz. Ein hochfrequentes, holosystolisches, vom 1. Herzton nicht abgesetztes Geräusch läßt sich auch bei konsekutiver Rechtsherzinsuffizienz mit relativer Trikuspidalinsuffizienz auskultieren; es ist in der Regel im 6. ICR neben dem rechten Sternalrand am besten zu hören und wird bei Inspiration lauter. Im übrigen ist der typische Auskultationsbefund der Mitralstenose oft nur umschrieben im Bereich der Herzspitze hörbar, Linksseitenlage und eine vorangegangene, kurze körperliche Anstrengung können die Auskultationsbedingungen verbessern. Palpatorisch ist das niederfrequente diastolische Decrescendogeräusch, das rollenden Charakter hat, gelegentlich im Bereich der Herzspitze als „frémissement mitrale" („Katzenschnurren") fühlbar.

Röntgenuntersuchung

Die Durchleuchtung kann Kalk in Projektion auf den Mitralklappenapparat und -ring zeigen. Die radiologische Herzkonfiguration hängt vom Schweregrad des Vitiums ab. Bei leichtgradiger Mitralstenose ist das Herz normal groß und der linke Vorhof noch nicht oder nur angedeutet vergrößert. Später imponiert dann die Vergrößerung des linken Herzvorhofs, der als „Kernschatten" sichtbar wird (s. Abb. 5.74), schließlich finden sich zusätzlich Zeichen der Rechtsherzbelastung mit Dilatation der rechtsseitigen Herzhöhlen. Zudem können dann Zeichen der chronischen Lungenstauung mit prominenten zentralen Pulmonalgefäßen, Umverteilung der Lungendurchblutung in die Oberfelder und Kerley-B-Linien, akut auch ein Lungenödem bestehen.

EKG

Das Elektrokardiogramm zeigt, solange Sinusrhythmus besteht, typischerweise breite, doppelgipflige P-Wellen (P-

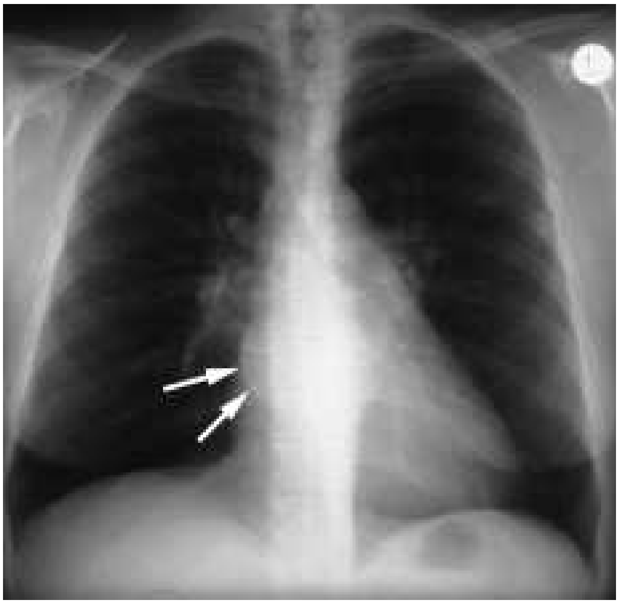


Abb. 5.74 Mitralstenose mit prominentem Pulmonalissegment und nur gering vergrößertem linken Vorhof, der als Kernschatten (Pfeile) sichtbar ist (Röntgen-Thorax [p.a.])

mitrale), in späteren Stadien ist Vorhofflimmern die Regel. Eine Rechtsherzbelastung kann zu einem Steil- oder Rechtstyp und Zeichen der Rechtsherzhypertrophie führen.

Echokardiographie

Die Diagnose der Mitralstenose erfolgt heute in erster Linie echokardiographisch. Während sich im normalen eindimensionalen Echokardiogramm der Mitralklappe vorderes und hinteres Mitralsegel gegensinnig öffnen, bewegen sich die Mitralsegel, die durch Fibrosierung oder Verkalkung vermehrte Echoreflexionen zeigen, bei der Mitralstenose diastolisch parallel. Die frühdiastolische Schließungsbewegung der Mitralsegel (EF-Slope) ist abgeflacht bzw. aufgehoben (s. Abb. 5.75). Auch kann die Vorhofgröße exakt vermessen werden. Zweidimensional können ebenfalls die verdickten Mitralsegel und der vergrößerte linke Herzvorhof dargestellt werden (s. Abb. 5.75), meist kann in der kurzen parasternalen Achse die Mitralklappenöffnungsfläche planimetrisch bestimmt werden. Die Öffnungsfläche kann auch indirekt über die halbe Druckabfallszeit im gepulsten oder kontinuierlichen Doppler („pressure half time") verläßlich ermittelt werden (s. Abb. 5.76). Zudem läßt sich eine resultierende Rechtsherzbelastung nicht nur morphologisch über eine Rechtsherzdilatation darstellen, sondern der rechtsventrikuläre systolische Druck kann auch über die Trikuspidalklappenregurgitation dopplerechokardiographisch quantifiziert werden. Bei transösophagealer Anlotung ist die sonographische Einsicht kardialer Strukturen nicht durch Thoraxskelett oder Lungenparenchym behindert. Wegen der räumlichen Nähe zum Ösophagus werden insbesondere der linke Vorhof und der Mitralklappenapparat transösophageal morphologisch sicher beurteilbar, Thromben im linken Vorhof und im Vorhofsohr werden zuverlässig aufgedeckt und spontaner Echokontrast (durch Erythrozytenaggregate bei langsamem Blutfluß) sichtbar.

Herzkatheter

Entscheidend in der invasiven Evaluierung des Schweregrades einer Mitralstenose ist die simultane Druckmessung im linken Ventrikel und im linken Herzvorhof. Die Druckmes-

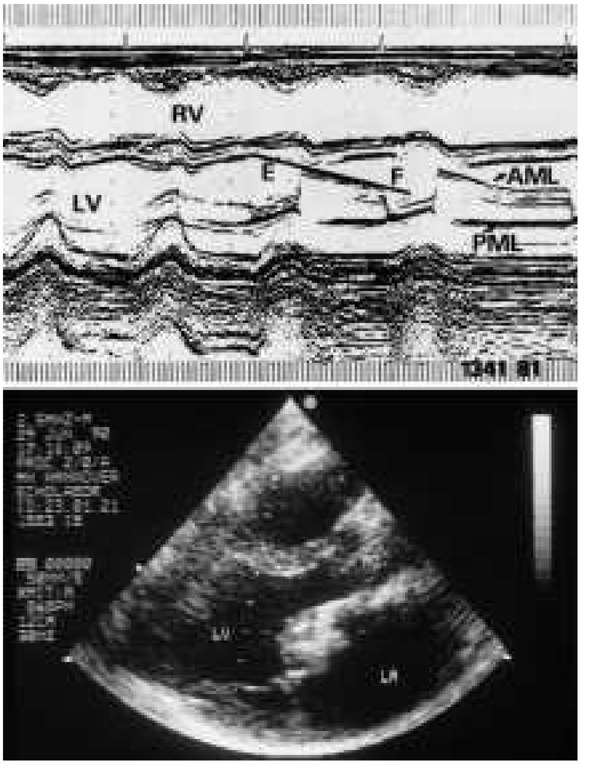


Abb. 5.75 M-mode (oben) und 2-dimensionales (unten, parasternale Längsachse) Echokardiogramm bei Mitralstenose – im M-mode-Echokardiogramm charakteristische Abflachung des EF-Slopes des anterioren (AML) und Parallelbewegung des posterioren (PML) Mitralsegels. Im 2-dimensionalen Echokardiogramm deutliche Verdickung und Verkalkung der Mitralsegels sowie vergrößerter linker Vorhof (LA). LV/RV = linker/rechter Ventrikel, AO = Aortenklappe

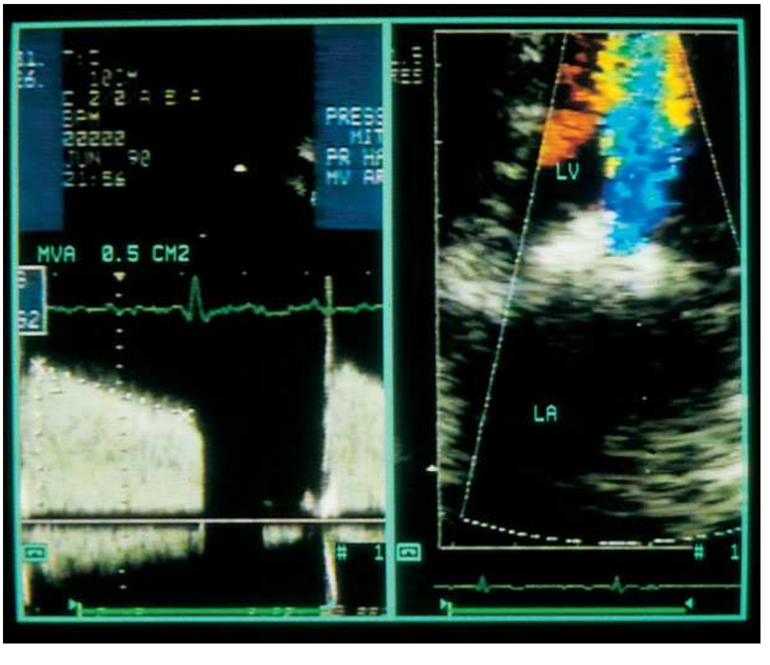


Abb. 5.76 Farbdoppler-Echokardiogramm (rechts) mit Spektraldoppler (links) bei schwerer verkalkter Mitralstenose. Über die „pressure half time" (PHT) im Spektraldoppler errechnet sich eine Mitralklappenöffnungsfläche von 0,5 cm^2. LA/LV = linker Vorhof/Ventrikel

sung im linken Vorhof erfolgt entweder direkt nach transseptaler Punktion oder indirekt über die Messung des pulmonalen Kapillardrucks, der nach dem Gesetz der kommunizierenden Röhren dem Vorhofdruck entspricht. Durch eine Rechtsherzsondierung mit Druckmessung können zudem die hämodynamischen Rückwirkungen auf den Lungenkreislauf gesichert werden. Da sich echokardiographisch nichtinvasiv die Vorhofgröße exakt ermitteln läßt, ist eine Durchlaufangiographie nach Kontrastmittelinjektion in den rechten Ventrikel oder die Pulmonalarterie zur Bestimmung der Größe des linken Vorhofs heute überflüssig. Da sich ferner dopplerechokardiographisch der Schweregrad einer Mitralstenose sicher bestimmen läßt, dient allerdings heute die invasive Herzuntersuchung von Patienten mit einer Mitralstenose vor allem dem Ausschluß oder Nachweis einer begleitenden Koronarerkrankung (bei Männern über 40 und Frauen über 50 Jahren).

Verlauf und Prognose

In gemäßigten Klimazonen wie in Europa liegt in der Regel zwischen dem rheumatischen Fieber und den ersten subjektiven Beschwerden ein asymptomatisches Intervall von 20–25 Jahren. Bei den meisten Patienten dauert dann die Entwicklung einer ernsten Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit noch weitere 5 Jahre. Vor der Ära der Klappenchirurgie betrug die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten im NYHA-Stadium III 62%, im NYHA-Stadium IV dagegen lediglich 15%.

Mitralklappeninsuffizienz

englisch: mitral insufficiency, mitral regurgitation
Abkürzung: MI

Grundlagen

Ca. ein Viertel der Mitralvitien sind überwiegende und nur etwa ein Zehntel sind reine Mitralinsuffizienzen. Eine Mitralinsuffizienz ist ganz überwiegend ein erworbenes Vitium. Sie ist charakterisiert durch den systolischen Rückstrom von Blut über die inkompetente Mitralklappe in den linken Vorhof. Das Rückstromvolumen kann bei schwerer Insuffizienz mehr als die Hälfte des enddiastolischen linksventrikulären Volumens betragen. Reine Mitralinsuffizienzen sind Folge eines Mitralklappenprolaps, einer Papillarmuskelinsuffizienz oder eines partiellen oder kompletten Papillarmuskelabrisses durch Ischämie oder Nekrose, einer Endokarditis mit Segelperforation oder Sehnenfadenabriß oder eines idiopathischen oder traumatischen Sehnenfadenabrisses. Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz hängt bei letzterer Ätiologie von der Anzahl der abgerissenen Sehnenfäden ab (die Mitralklappe wird normalerweise von ca. 25 funktionell unterschiedlich bedeutenden Sehnenfäden gehalten). Eine reine Mitralinsuffizienz auf dem Boden einer rheumatischen Klappenschädigung ist selten. Dabei führen die Schrumpfung der Klappensegel sowie die Verkürzung, Verdickung und Verschmelzung der Chordae tendineae zur systolischen Schlußunfähigkeit. Zudem können ein Lupus erythematodes, eine Sklerodermie oder eine hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie Ursache einer Mitralinsuffizienz sein (siehe auch Tabelle 5.32). Wesentlich häufiger sind in jedem Fall die sekundäre Mitralinsuffizienz und die Mitralinsuffizienz bei Mitralringverkalkung. Da die für die Schlußfähigkeit der Mitralsegel notwendige systolische Verkürzung der Zirkumferenz des Mitralanulus infolge einer Verkalkung nicht oder nur ungenügend erfolgt, entsteht bei der Mitralringverkalkung eine mitrale Regurgitation. Die sekundäre oder relative Mitralinsuffizienz auf dem Boden einer linksventrikulären Dilatation wird vor allem bei dekompensierter Hypertonie, nach ausgedehntem Myokardinfarkt, bei der Aorteninsuffizienz, bei einer dekompensierten Aortenstenose sowie bei der dilatativen Kardiomyopathie beobachtet.

Pathophysiologie

Grundsätzlich ist zwischen einer akuten und einer chronischen Mitralinsuffizienz zu unterscheiden. In beiden Fällen führt die Mitralinsuffizienz zu einer Volumenbelastung des linken Vorhofs und Ventrikels, das Schlagvolumen des linken Ventrikels wird um das in den linken Herzvorhof regurgitierende Blutvolumen vermehrt. Die Volumenbelastung bei der chronischen Mitralinsuffizienz induziert eine linksventrikuläre Dilatation und eine exzentrische Kammerhypertrophie. Die Größe des Defekts, aber auch die Druck- bzw. Widerstandsverhältnisse im großen Kreislauf bestimmen die durch die Mitralklappe in den linken Vorhof zurückfließende Blutmenge. So nimmt die Regurgitation bei gleichzeitiger Aortenstenose oder arterieller Hypertonie zu. Die Ventrikelgröße beeinflußt ebenfalls das Ausmaß der Insuffizienz: Sofern der Mitralanulus nicht durch Kalzifizierung fixiert ist, wird mit zunehmender Ventrikeldilatation auch der Klappendefekt größer.
Da der Austreibungswiderstand bei der Mitralinsuffizienz (auf Grund der partiellen Austreibung in den linken Vorhof) vermindert ist, fällt die linksventrikuläre Wandspannung in der Systole rasch ab, wodurch ohne wesentliche Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs die Geschwindigkeit der Myokardfaserverkürzung zunehmen kann. Dadurch bleibt die Mitralinsuffizienz lange kompensiert und klinisch asymptomatisch. Klinische Symptome entwickeln sich erst bei Versagen des linken Ventrikels durch pulmonale Kongestion. Bei der hochgradigen Mitralinsuffizienz kann eine noch normale Auswurffraktion bereits Ausdruck einer linksventrikulären Dysfunktion sein, eine mäßig reduzierte Auswurffraktion (Ejektionsfraktion 40–50%) zeigt schon den fortgeschrittenen Myokardschaden an.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Symptomatische Patienten klagen über Dyspnoe, verstärktes Herzklopfen oder nächtliche Hustenanfälle. Mit fortschreitender linksventrikulärer Dysfunktion können schließlich auch Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz mit Hepatomegalie, Aszites und peripheren Ödemen hinzutreten. Auf Grund des erniedrigten Herzminutenvolumens klagen zudem viele Patienten über Müdigkeit und Schwächegefühl. Auch können Hämoptysen und systemische Embolien auftreten, sie sind jedoch bei der reinen Mitralinsuffizienz seltener als bei der Mitralstenose und kommen dann auch nur bei Vorhofflimmern vor.

Diagnostisches Vorgehen

Körperliche Untersuchung

Auskultatorisch findet sich typischerweise ein hochfrequentes, bandförmiges Holosystolikum mit Punctum maximum über der Herzspitze mit Fortleitung in die Axilla. Die Lautstärke des Geräuschs korreliert allerdings nur schwach mit dem Schweregrad der Insuffizienz. Charakteristischerweise ist der 1. Herzton über der Herzspitze abgeschwächt oder nicht hörbar. Auch der 2. Herzton ist oft nicht sicher abgrenzbar, da er vom Geräusch überdeckt wird. Bei geringer oder mäßiger Mitralinsuffizienz hat das Systolikum oft Decrescendocharakter, ein spätsystolisch akzentuiertes Geräusch ist typisch für einen Mitralklappenprolaps oder eine Papillarmuskeldysfunktion. Bei schwerer chronischer Mitralinsuffizienz ist das Geräusch pansystolisch von gleichbleibender Intensität. Da dann die Aortenklappe vorzeitig schließt, ist der 2. Herzton gespalten. Bei schwerer Mitralinsuffizienz ist oft auch ein 3. Herzton (> 130 ms nach dem 2. Herzton) hörbar, dem nicht selten ein niederfrequentes diastolisches Geräusch als Ausdruck einer relativen Mitralstenose folgt.

Röntgenuntersuchung

Radiologisch findet sich nicht nur eine Vergrößerung des linken Vorhofs, sondern durch die Volumenbelastung auch eine Vergrößerung des linken Ventrikels. Die Vorhofvergrößerung kann bei der chronischen Mitralinsuffizienz gelegentlich „gigantische" Ausmaße annehmen („giant left atrium"). Bei ventrikulärer Dekompensation sind zudem Zeichen der Lungenstauung nachweisbar.

EKG

Elektrokardiographisch schlägt sich die chronische Mitralinsuffizienz in Zeichen der Vorhofvergrößerung oder Vorhofflimmern nieder, seltener sind Zeichen der Linksherzhypertrophie.

Echokardiographie

Die zweidimensionale Echokardiographie ohne Doppler kann nur indirekte Hinweise auf das Vorliegen einer Mitralinsuffizienz geben. Es lassen sich jedoch echokardiographisch nicht nur eine Vergrößerung von linkem Vorhof und linkem Ventrikel nachweisen, sondern häufig auch Informationen zur Genese der Klappeninsuffizienz gewinnen: Ein Mitralklappenprolaps, ein Mitralsegelabriß, Klappenvegetationen oder echodichte Verkalkungen im Bereich des Klappenrings können gegebenenfalls dokumentiert werden. Wird der Mitralklappenapparat nicht nur transthorakal, sondern auch transösophageal angelotet, erhöht sich die Sensitivität der sonographischen Untersuchung für die Erfassung morphologischer Abnormalitäten erheblich. Echokardiographisch läßt sich außerdem die linksventrikuläre Pumpfunktion abschätzen; solange die Volumenbelastung kompensiert ist, zeigt der linke Ventrikel erhöhte Kontraktionsamplituden. Die farbkodierte Dopplerechokardiographie kann Lokalisation und flächenförmige Ausbreitung der Regurgitation direkt abbilden (s. Abb. 5.77).

Herzkatheter

Invasiv wird eine Mitralinsuffizienz durch den Rückstrom von Kontrastmittel in den linken Vorhof nach linksventrikulärer Injektion sichtbar, die Graduierung berücksichtigt Ausmaß und Intensität der linksatrialen Kontrastmittelanfärbung (s. Abb. 5.78). Durch Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion und des endsystolischen Ventrikelvolumens lassen sich zudem prognostische Informationen gewinnen: Patienten mit einer Ejektionsfraktion von < 50% und Patienten mit einem endsystolischen Volumenindex von > 90 ml/m^2 Körperoberfläche haben – wie bei der Aorteninsuffizienz – eine schlechte Prognose.

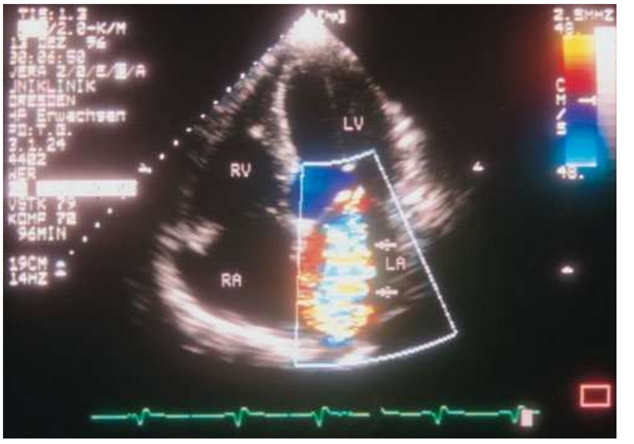


Abb. 5.77 Hochgradige Mitralinsuffizienz – die farbkodierte Dopplerechokardiographie zeigt die breite Regurgitation über die Mitralklappe in den linken Herzvorhof (Pfeile) (RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, RA = rechter Vorhof, LA = linker Vorhof)

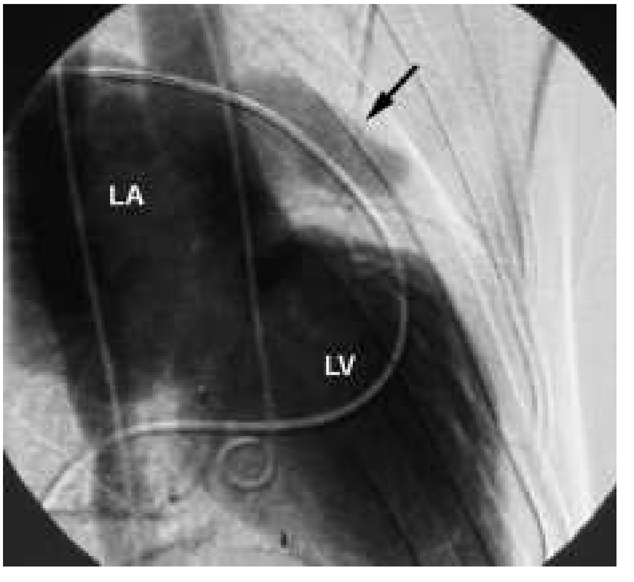


Abb. 5.78 Linksventrikuläre Angiographie in DSA-Technik bei schwerer Mitralinsuffizienz – bei Kontrastmittelinjektion in den linken Ventrikel (LV) wird der linke Vorhof (LA) bereits mit der ersten Systole ebenfalls komplett mit Kontrastmittel angefärbt; auch das linke Herzohr (Pfeil) kommt zur Darstellung.

Verlauf und Prognose

Der natürliche Verlauf ist bei Patienten mit chronischer Mitralinsuffizienz ausgesprochen variabel. Patienten mit milder Mitralinsuffizienz können ihr ganzes Leben asymptomatisch bleiben; Beschwerden entwickeln sich erst, wenn die Regurgitation durch schwelende rheumatische Aktivität zunimmt, eine infektiöse Endokarditis hinzutritt oder ein Sehnenfaden abreißt. Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz, die bereits deutlich symptomatisch waren und ausschließ-

lich medikamentös behandelt wurden, hatten in älteren Studien eine 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 45%.

Akute Mitralinsuffizienz

Bei einer akuten Mitralinsuffizienz, die durch Ruptur von Chordae tendineae, infarktbedingte Papillarmuskelinsuffizienz oder -ruptur, Segelperforation bei bakterieller Endokarditis oder gelegentlich auch nach stumpfem Thoraxtrauma auftreten kann, ist der linke Vorhof (trotz erheblicher Erhöhung des Vorhofdrucks) in der Regel nicht und der linke Ventrikel nur mäßig dilatiert. Es kommt auf Grund des hohen Vorhofdrucks aber zur massiven Lungenstauung. Neben einem holosystolischen Decrescendogeräusch und einem 3. Herzton wird häufig auch ein 4. Herzton hörbar – im Gegensatz zur chronischen Mitralinsuffizienz besteht in der Regel Sinusrhythmus. Echokardiographisch sind Teile des oder der prolabierenden Mitralsegel(s) systolisch im linken Vorhof nachweisbar.

Mitralklappenprolaps

englisch: mitral valve prolapse
Abkürzung: MKP

Grundlagen

Der Mitralklappenprolaps ist die häufigste Klappenaffektion im Erwachsenenalter. Von einem Mitralklappenprolaps-Syndrom wird gesprochen, wenn die Klappensegel nicht nur in den linken Vorhof prolabieren, sondern auch verdickt und unregelmäßig konturiert sind, eine Mitralinsuffizienz besteht oder Herzrhythmusstörungen bzw. andere Symptome (z.B. atypische Thoraxschmerzen) auftreten. Synonyme sind Klick-Syndrom, Barlow-Syndrom und Floppy-mitral-valve-Syndrom.

Epidemiologie

Die Prävalenz des Mitralklappenprolaps in der Bevölkerung wird auf 4–8% geschätzt – mit deutlicher Präferenz des weiblichen Geschlechts; eine familiäre Häufung ist beschrieben. Der Mitralklappenprolaps stellt keine nosologische Einheit dar, primäre sind von sekundären Formen zu unterscheiden. Der primäre, idiopathische Mitralklappenprolaps ist Folge einer myxomatösen Degeneration der Klappensegel mit oder ohne Einbeziehung der Sehnenfäden oder des Klappenringes, sekundäre Formen werden bei der hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie, bei kongenitalen Herzfehlern wie insbesondere dem Vorhofseptumdefekt, bei kongenitalen Thoraxdeformitäten, bei Bindegewebserkrankungen wie Ehlers-Danlos-Syndrom und Marfan-Syndrom, bei Kollagenosen oder bei der koronaren Herzerkrankung mit ischämisch bedingter Papillarmuskeldysfunktion beobachtet. Eine erhöhte Inzidenz besteht offensichtlich auch bei jungen Frauen mit asthenischem Habitus. Auffallend häufig ist der Mitralklappenprolaps mit Bindegewebsdysplasien assoziiert: So läßt sich bei 90% der Patienten mit einem Marfan-Syndrom echokardiographisch ein Mitralklappenprolaps nachweisen. Insbesondere bei Patienten mit Marfan-Syndrom findet sich nicht selten zudem ein Prolaps der Trikuspidal-, gelegentlich auch der Aorten- und Pulmonalklappe.

Pathophysiologie

Beim Mitralklappenprolaps wölben sich systolisch Teile der Klappe in den linken Herzvorhof vor, betroffen sein können das anteriore oder das posteriore, aber auch beide Mitralsegel. Der Prolaps tritt in der Regel spätsystolisch ein, ein holosystolischer Prolaps ist selten. Häufig besteht eine Mitralinsuffizienz, die minimal, aber auch hochgradig sein kann; die Schwere der Mitralinsuffizienz hängt vom Ausmaß des Prolaps ab. Eine Chordaruptur kann zur Verschlimmerung einer Mitralinsuffizienz führen, insgesamt ist eine hämodynamisch relevante Mitralinsuffizienz eher selten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

In der Regel ist der Mitralklappenprolaps ein auskultatorischer oder echokardiographischer Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten. Beim Auftreten von Rhythmusstörungen (ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen, Salven, Tachykardien) kann es zu Palpitationen, Schwindel und Synkopen sowie zu meist atypischen pektanginösen Beschwerden kommen; plötzlicher Herztod ist selten. Patienten mit einem Mitralklappenprolaps klagen nicht selten über Dyspnoe und leichte Ermüdbarkeit und leiden häufig unter Migräne. Ein erhöhtes Schlaganfallrisiko wird auf die Bildung von Thromben auf den rauhen, myxomatösen Klappen zurückgeführt.

Diagnostisches Vorgehen

Körperliche Untersuchung

Auskultatorisch ist der mesosystolische Klick (> 140 ms nach dem 1. Herzton) charakteristisch, er muß von einem unmittelbar nach dem 1. Herzton einfallenden Austreibungsklick (Ejection click) abgegrenzt werden. Der Klick resultiert aus dem plötzlichen Bewegungsstopp des ballonartig atrialwärts gerichteten Mitralsegels, dessen Sehnenfäden in dieser Phase gleichzeitig angespannt werden. Bei assoziierter Mitralinsuffizienz folgt dem mittsystolischen Klick über der Herzspitze ein spätsystolisches Crescendo-Geräusch. In der Regel korreliert die Dauer und Intensität dieses Geräuschs mit der Schwere der Mitralinsuffizienz. Die Auskultationsbefunde beim Mitralklappenprolaps sind allerdings nicht nur spontan variabel, sondern auch von Körperhaltung und Belastung abhängig. Zudem kann das Ausmaß des Prolaps durch Pharmakotherapie beeinflußt werden. So führen Substanzen, die eine Abnahme des endsystolischen Volumens der linken Herzkammer bewirken (wie die Vasodilatatoren), zu einer Zunahme des Prolaps, das Intervall vom 1. Herzton zum Klappenklick wird kürzer, und das systolische Geräusch dauert länger; dagegen führen Pharmaka, die eine Zunahme des endsystolischen Ventrikelvolumens bewirken (wie die Betarezeptorenblocker), zu einer Abnahme des Prolaps.

Röntgenuntersuchung

Radiologisch ist die Herzgröße so lange normal, bis sich als Folge des Mitralklappenprolaps eine hämodynamisch relevante Mitralinsuffizienz entwickelt.

EKG

Elektrokardiographisch lassen sich gelegentlich unspezifische Repolarisationsstörungen mit ST-T-Veränderungen aufzeichnen, die als Ausdruck einer abnormen Belastung des

Papillarmuskels interpretiert werden. Bei einer hämodynamisch relevanten Mitralinsuffizienz können Zeichen der Volumenbelastung des linken Ventrikels hinzutreten. Supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Tachy-, aber auch Bradyarrhythmien können bei diesen Patienten im Langzeit-EKG registriert werden, ventrikuläre Tachyarrhythmien sind insbesondere bei Patienten mit Endstreckenveränderungen im Ruhe-EKG nicht selten.

Echokardiographie

Die typische meso- oder seltener holosystolische Dorsalbewegung des vorderen oder hinteren Mitralsegels kann insbesondere im M-mode leicht dargestellt werden (s. Abb. 5.79); das Maximum der Dorsalbewegung muß mindestens 3 mm betragen. Auch zweidimensional ist im parasternalen wie apikalen Strahlengang systolisch die unterschiedlich ausgeprägte, bogenförmige Verlagerung eines oder beider Klappensegel in den linken Vorhof gut erkennbar. Ferner lassen sich Informationen zur Klappenmorphologie gewinnen: Myxomatöse Klappen sind verdickt und unregelmäßig konturiert. Im Farbdopplerechokardiogramm kann zudem eine Mitralinsuffizienz objektiviert werden.

Herzkatheter

Angiographisch kann ein geringer Prolaps eines oder beider Mitralsegel in den linken Vorhof leicht übersehen werden. Ein ausgeprägter Prolaps und die resultierende Mitralinsuffizienz lassen sich in der Regel angiographisch gut darstellen. Die Ätiologie einer Mitralinsuffizienz kann durch die Angiographie in der Regel nicht aufgedeckt werden, die zusätzliche Koronarangiographie kann jedoch eine koronare Herzerkrankung als Ursache sichern oder ausschließen.

Verlauf und Prognose

In den meisten Fällen ist der Mitralklappenprolaps eine harmlose Anomalie ohne prognostische Bedeutung. Eine mittelgradige oder schwere Mitralinsuffizienz findet sich bei weniger als 10% der Patienten, hauptsächlich bei Männern über 50 Jahren. Dennoch ist der Mitralklappenprolaps ein häufiger Grund für eine Klappenoperation bei Patienten mit reiner Mitralinsuffizienz.

Trikuspidalklappenstenose

englisch: tricuspid valve stenosis
Abkürzung: TS

Grundlagen

Epidemiologie

Trikuspidalklappen-Hypoplasien und -Atresien sind seltene kongenitale Herzfehler, häufig findet man zusätzliche Fehlbildungen oder Lageanomalien des Herzens. Eine erworbene Trikuspidalstenose ist sehr selten und in der Regel rheumatischer Genese. Wie bei der Mitralstenose sind Frauen im Alter von 20–60 Jahren bevorzugt betroffen.

Pathophysiologie

Erworbene Trikuspidalstenosen sind ganz überwiegend Folge einer rheumatischen Klappenschädigung. Sie treten fast ausschließlich in Kombination mit Aorten- und insbesondere Mitralklappenfehlern auf, wobei die Linksherzfehler in der Regel die Symptomatik beherrschen. Nur bei hochgradigen Trikuspidalstenosen (Klappenöffnungsfläche $< 1{,}5\,cm^2$; normal um $6\,cm^2$) kann die Symptomatik der Trikuspidalstenose diejenige eines zusätzlichen Mitral- oder Aortenvitiums in den Hintergrund drängen. Die Stenose der Trikuspidalis kann isoliert bestehen, meist läßt sich jedoch eine Begleitinsuffizienz nachweisen. Das Herzminutenvolumen ist deutlich erniedrigt, bereits ein mittlerer diastolischer Druckgradient von mehr als 5 mmHg über die Trikuspidalklappe führt zur venösen Einflußstauung.

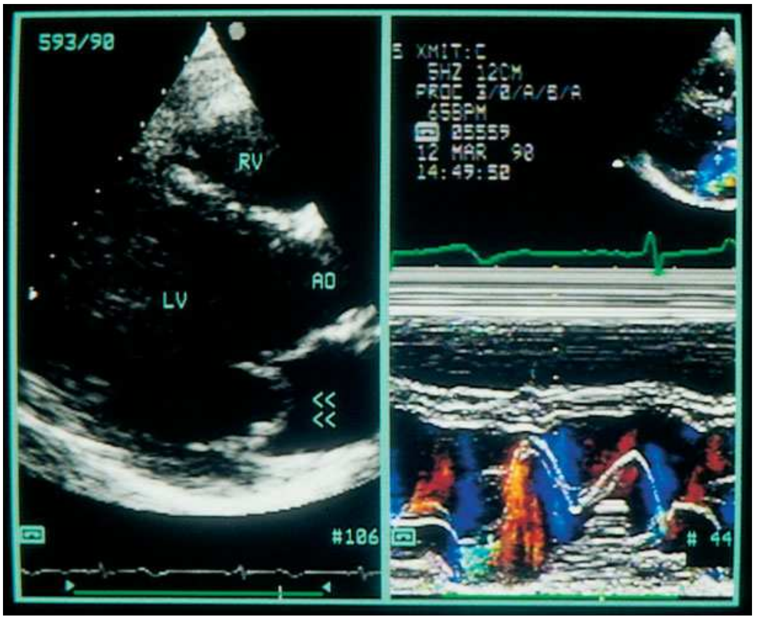


Abb. 5.79 1- und 2-dimensionales Echokardiogramm – spätsystolischer Prolaps (Pfeile) des posterioren Mitralsegels. LV/RV = linker/rechter Ventrikel, AO = Aortenklappe

Klinisches Bild und Diagnostik

Subjektiv klagen die Patienten über Oberbauchbeschwerden, Völlegefühl und Meteorismus. Klinisch finden sich Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz mit Halsvenenstauung, Hepatomegalie, positivem hepato-jugulärem Reflux, Aszites und peripheren Ödemen. Auskultatorisch finden sich ein Trikuspidalöffnungston und ein tieffrequentes diastolisches Geräusch, das am deutlichsten im 4. und 5. Interkostalraum links parasternal hörbar ist und in rechter Seitenlage bzw. bei tiefer Inspiration (durch den dann vermehrten Blutfluß über die Trikuspidalklappe) lauter wird. Elektrokardiographisch kann durch die Belastung des rechten Vorhofs ein P pulmonale nachweisbar werden, Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie fehlen. Röntgenologisch zeigt sich bei der isolierten Trikuspidalstenose der rechte Herzvorhof vergrößert. Echokardiographisch finden sich, analog zur Mitralstenose, verdickte, bewegungseingeschränkte Trikuspidalklappensegel. Der rechte Vorhof ist vergrößert, die Vorhofwand verdickt.

Trikuspidalklappeninsuffizienz

englisch: tricuspid insufficiency, tricuspid regurgitation
Abkürzung: TI

Grundlagen

Eine Trikuspidalinsuffizienz kann angeboren sein (z.B. bei der Ebstein-Anomalie oder dem AV-Kanal), in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle aber ist die Schlußunfähigkeit der Trikuspidalklappe erworben.

Pathophysiologie

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz wird am häufigsten bei rechtsventrikulärer bzw. anulärer Dilatation als Folge eines Rechtsherzversagens beobachtet; Ursachen siehe Tabelle 5.32. Im Gegensatz zur sekundären ist die primäre Trikuspidalinsuffizienz auf dem Boden einer rheumatischen oder bakteriellen Endokarditis selten. Neben dem Prolaps myxomatöser Klappen oder der Papillarmuskeldysfunktion bei koronarer Herzerkrankung können Thoraxtraumen und das Karzinoid weitere Ursachen einer erworbenen Trikuspidalinsuffizienz sein. Eine bakterielle Endokarditis der Trikuspidalklappe wird vor allem bei i.v.-Drogenabhängigen und Alkoholikern sowie als Komplikation zentraler Venenkatheter oder Schrittmacher beobachtet.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die klinischen Symptome der Trikuspidalinsuffizienz resultieren aus dem erniedrigten Herzminutenvolumen, der Hepatomegalie, dem Aszites und den massiven peripheren Ödemen. Auskultatorisch ist das hochfrequente systolische Rückstromgeräusch am besten im 5. ICR rechts parasternal oder unmittelbar unterhalb des Xiphoids hörbar, es nimmt bei Inspiration an Lautstärke zu. Elektrokardiographisch lassen sich häufig Vorhofflimmern sowie ein inkompletter Rechtsschenkelblock dokumentieren. Spezifischer sind die radiologischen Befunde mit rechtsatrialer und -ventrikulärer Dilatation. Echokardiographisch können neben der Dilatation der rechtsseitigen Herzhöhlen Zeichen der Volumenbelastung mit paradoxer Septumbeweglichkeit nachweisbar sein, auch der Insuffizienz zugrundeliegende morphologische Klappenveränderungen können leicht erfaßt werden (s. Abb. 5.80). Dopplerechokardiographisch läßt sich die Klappeninsuffizienz nicht nur nachweisen, sondern zusätzlich auch der rechtsventrikuläre systolische Druck abschätzen. Eine semiquantitative Beurteilung der Regurgitation ist mit Hilfe der zweidimensionalen Farbdopplerechokardiographie möglich.

Pulmonalklappenstenose

englisch: pulmonic stenosis
Abkürzung: PS

Grundlagen

Die meisten Pulmonalklappenstenosen sind angeboren, sie treten isoliert oder in Kombination mit anderen Herzfehlern auf; die erworbene Pulmonalstenose ist selten.

Pathophysiologie

Die erworbene Pulmonalstenose tritt in der Regel nicht isoliert, sondern im Rahmen eines rheumatischen Mehrklappenbefalls auf. Auch die Endokardfibrose des rechten Ventrikels bei Patienten mit malignem Karzinoid kann durch Konstriktion des Pulmonalklappenrings sowie Schrumpfung und Verschmelzung der Klappensegel zu einer Pulmonalstenose oder zu einem kombinierten Pulmonalklappenfehler führen (s. Tab. 5.32). Bei schweren Stenosen beträgt der transvalvuläre systolische Gradient mehr als 80 mmHg, der Pulmonalarteriendruck ist dann häufig erniedrigt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Patienten klagen bei höhergradiger Stenosierung über Belastungsdyspnoe und Leistungsminderung, eine periphere Zyanose durch vermehrte periphere Sauerstoffausschöpfung tritt bei hochgradigen Stenosen nicht selten bereits bei

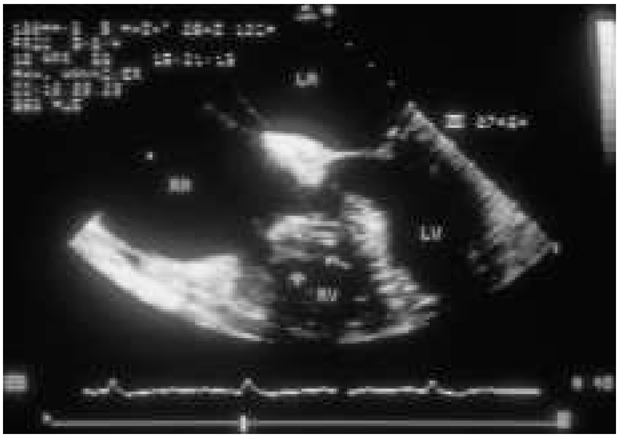


Abb. 5.80 2-dimensionales Echokardiogramm bei transösophagealer Anlotung – es findet sich bei dem Patienten mit i.v.-Drogenabusus eine große Zusatzstruktur (Pfeile) auf dem anterioren Trikuspidalklappensegel, die einer Vegetation entsprach (RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, RA = rechter Vorhof, LA = linker Vorhof)

geringen Belastungen auf. Hochgradige Pulmonalstenosen können zu pektanginösen Beschwerden führen; da das Herzminutenvolumen unter körperlicher Belastung nicht adäquat gesteigert werden kann, können plötzliche Belastungen (wie bei der Aortenklappenstenose) Synkopen auslösen.

Diagnostisches Vorgehen

Auskultatorisch imponiert ein lautes spindelförmiges Systolikum mit Punctum maximum im 2. Interkostalraum links parasternal mit atemunabhängiger Spaltung des 2. Herztons, wobei sich mit zunehmender Schwere das Amplitudenmaximum des Geräusches in die Spätsystole verlagert und das Intervall zwischen Aorten- und Pulmonalsegment des 2. Herztons größer wird. Elektrokardiographisch finden sich Zeichen der Rechtsherzhypertrophie oder ein Rechtsschenkelblock, röntgenologisch eine Ausfüllung des Retrosternalraums durch den druckbelasteten rechten Ventrikel, eine poststenotische Dilatation der Arteria pulmonalis mit prominentem Pulmonalissegment sowie bei hochgradigen Stenosen eine verminderte Lungengefäßzeichnung. Echokardiographisch sind die Segel der Pulmonalklappe in der Regel verdickt, der rechte Ventrikel hypertrophiert. Dopplerechokardiographisch lassen sich wie bei der Aortenstenose der transvalvuläre maximale instantane sowie der mittlere Druckgradient ermitteln.

Pulmonalklappeninsuffizienz

englisch: pulmonic insufficiency, pulmonic regurgitation
Abkürzung: PI

Grundlagen

Eine Schlußunfähigkeit der Pulmonalklappensegel ist in aller Regel erworben und sekundär.

Pathophysiologie

Die relative Pulmonalklappeninsuffizienz ist Folge einer Dilatation des Pulmonalklappenrings durch eine primäre oder sekundäre pulmonale Hypertonie. Auch die primäre Ektasie der Arteria pulmonalis (idiopathisch, Marfan-Syndrom) kann zu einer sekundären Pulmonalklappeninsuffizienz führen. Eine primäre Klappeninsuffizienz ist selten, sie ist überwiegend durch eine bakterielle und nur selten durch eine rheumatische Endokarditis verursacht (s. Tab. 5.32).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Klinische Symptome der primären Pulmonalklappeninsuffizienz sind Folge einer Rechtsherzinsuffizienz durch die Volumenbelastung. Bei Patienten mit infektiöser Endokarditis der Pulmonalklappe können septische Lungenembolien den klinischen Verlauf komplizieren.

Diagnostisches Vorgehen

Das diastolische Decrescendogeräusch beginnt bei pulmonaler Hypertonie unmittelbar nach der akzentuierten Pulmonalkomponente des 2. Herztons (z. B. Graham-Steell-Geräusch bei Mitralvitien) und ist im 2. oder 3. Interkostalraum links parasternal am deutlichsten zu hören. Durch das um das Regurgitationsvolumen vermehrte rechtsventrikuläre Schlagvolumen kann der 2. Herzton weit gespalten sein, nicht selten wird auch ein mittsystolisches Austreibungsgeräusch hörbar. Bei Inspiration nimmt die Lautstärke des Geräusches zu. Bei Fehlen einer pulmonalen Hypertonie ist das Diastolikum leise und kurz. Da das Geräusch erst beginnt, sobald der Druck in der Pulmonalarterie höher liegt als der rechtsventrikuläre Druck, ist es etwa 40 ms vom Pulmonalklappenschlußton abgesetzt.
Elektrokardiographisch spiegelt sich die rechtsventrikuläre Volumenbelastung oft in einer Leitungsverzögerung im rechten Faszikel wider, bei pulmonaler Hypertonie bestehen Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie. Radiologisch sind gewöhnlich sowohl die Arteria pulmonalis wie auch der rechte Ventrikel vergrößert, die Durchleuchtung kann verstärkte Pulsationen der Pulmonalarterie zeigen. Echokardiographisch sind die rechtsseitigen Herzhöhlen dilatiert, bei pulmonaler Hypertonie findet sich auch eine rechtsventrikuläre Hypertrophie. Feine Flatterbewegungen der Trikuspidalsegel können registriert werden, vergleichbar den Flatterbewegungen des vorderen Mitralsegels bei Patienten mit Aorteninsuffizienz. Die Regurgitation über die Pulmonalklappe kann auch im gepulsten Doppler nachgewiesen und im Farbdoppler direkt sichtbar gemacht werden.

5.5.2 Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter

Harald Kaemmerer und Hans Carlo Kallfelz

Auf einen Blick

Nach statistischen Erhebungen der WHO von 1971 leiden 8–10 von 1000 Lebendgeborenen an einer Fehlbildung des Herzens oder der großen Gefäße (s. Tab. 5.33). Unbehandelt starben 20–25% der Kinder mit angeborenen Herzfehlern im Säuglingsalter und 50–60% innerhalb der ersten beiden Lebensjahre. Lediglich 10–15% gelangten „spontan" ins Erwachsenenalter.
Erst durch die Entwicklungen der Herzchirurgie, die Möglichkeiten der modernen interventionellen Kardiologie, Anästhesie und Intensivmedizin sowie durch die Verbesserungen der medikamentösen Therapie ließ sich in den letzten Jahrzehnten die primär hohe Letalität angeborener Herzfehler so weit senken, daß mittlerweile mehr als 80% der Betroffenen das Erwachsenenalter erreichen.

Betreuung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Adoleszenten- und Erwachsenenalter
Die Mehrzahl aller Patienten mit angeborenen Herzfehlern braucht selbst nach primär erfolgreichen Eingriffen ihr Leben lang weitere kardiologische Betreuung.
Besonderer Beachtung bedürfen Rest- und Folgezustände nach operativer Behandlung, die zu gravierenden Auswirkungen führen:

- Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen
- erhöhtes Risiko eines plötzlichen Herztods
- Prädisposition zur infektiösen Endokarditis
- Progression primär trivialer Läsionen
- zusätzlich erworbene Herzerkrankungen
- Neigung zu pulmonalen Infekten
- (progrediente) obstruktive Lungengefäßerkrankung
- zentralnervöse Komplikationen (insbesondere zerebrale Embolien, Abszesse)
- psychische und intellektuelle Veränderungen

Die Verlaufskontrolle und Beratung von Patienten mit einfachen angeborenen Vitien, wie z.B. Ductus Botalli, Aorten- oder Pulmonalstenosen, Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekten, gestaltet sich zumeist unproblematisch. Zyanotische Vitien wie die Fallot-Tetralogie und Pulmonalatresien, Truncus arteriosus, Transposition der großen Gefäße, Trikuspidalatresien, singuläre Ventrikel sind so komplex, daß die Nachsorge nur von Spezialisten durchgeführt werden sollte, die über fundierte Kenntnisse der Hämodynamik des jeweiligen Herzfehlers, der durchgeführten Operationsverfahren, möglicher Spätfolgen und neuentwickelter interventioneller und operativer Techniken verfügen. Dies ist nur durch eine enge Zusammenarbeit von Kinderkardiologen, Kardiologen und Herzchirurgen im Rahmen spezieller Arbeitsgruppen möglich.

Hinweis:
Auf die Beschreibung seltenerer Vitien (z.B. univentrikuläre Herzen, Truncus arteriosus, Double-outlet-Ventrikel), die erst in den kommenden Jahren oder Jahrzehnten vermehrt zu betreuen sind, wird derzeit noch bewußt verzichtet. Grundlagen siehe entsprechende kinderkardiologische Literatur.

Tab. 5.33 **Die wichtigsten angeborenen Herzfehler**

primär azyanotische Herzfehler
mit Obstruktion
– Pulmonalstenose
– Aortenstenose
– Aortenisthmusstenose
– unterbrochener Aortenbogen
mit Links-rechts-Shunt
(azyanotische Vitien mit vermehrtem Lungendurchfluß)
– Vorhofseptumdefekt
– Ventrikelseptumdefekt
– atrioventrikulärer Septumdefekt
– persistierender Ductus arteriosus Botalli
– aortopulmonales Fenster
zyanotische Herzfehler
mit Rechts-links-Shunt
(zyanotische Vitien mit vermindertem Lungendurchfluß)
– Fallot-Tetralogie
– Pulmonalatresie
– Trikuspidalatresie
komplexe Vitien
– komplette Transposition
– double outlet right ventricle
– univentrikuläres Herz
– totale Lungenvenenfehlmündung
– Truncus arteriosus communis

Pulmonalstenose

englisch: pulmonary stenosis; pulmonary artery stenosis
Abkürzung: PS

Grundlagen

Obstruktionen des rechtsventrikulären Ausflußtrakts treten isoliert oder als Komponente eines komplexen Herzfehlers auf. Sie können in subvalvuläre, valvuläre oder supravalvuläre Formen unterteilt werden (s. Abb. 5.81).

Die valvuläre Stenose stellt sich pathologisch-anatomisch unikommissural, bikuspide, trikuspide oder dysplastisch dar. Dysplastische Klappen sind meist trikuspide und mukoid degeneriert (häufig beim Noonan-Syndrom).
Die subvalvulären Stenosen werden nach ihrer Lokalisation (infundibulär und subinfundibulär) unterschieden.
Die infundibuläre Stenose entsteht durch eine Hypertrophie oder Anteriorverlagerung des Infundibulumseptums. Sie tritt selten isoliert, häufiger zusammen mit einem großen

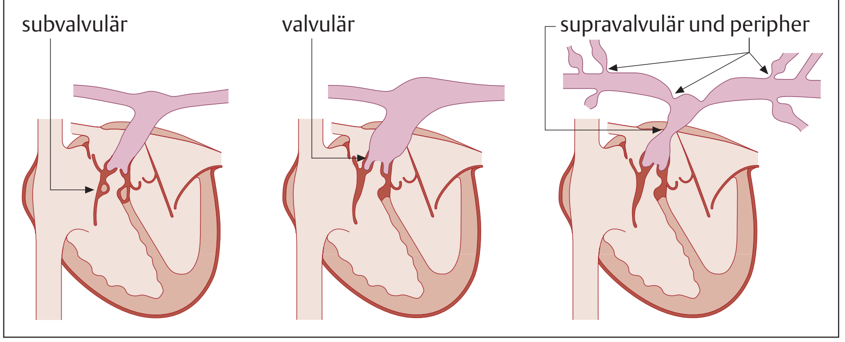


Abb. 5.81 Klassifikation der Pulmonalstenosen

Ventrikelseptumdefekt (z. B. bei Fallot-Tetralogie) auf. Eine Sonderform ist der „double chambered right ventricle", der durch ein abnorm hypertrophiertes Muskelbündel unterhalb des Infundibulums charakterisiert ist.
Supravalvuläre Pulmonalstenosen sind meist fibröse Membranen oder Leisten oberhalb des Sinus Valsalvae. Man findet sie gehäuft beim Williams-Beuren-Syndrom, beim Röteln-Syndrom und bei der Fallot-Tetralogie.
Außer im Pulmonalishauptstamm sind einzelne oder multiple Stenosen auch uni- oder bilateral in den peripheren Lungenarterien als Folge von Intimaverdickungen oder Veränderungen der Bindegewebsstrukturen zu finden.

Epidemiologie

Valvuläre Stenosen machen etwa 8–12 % aller angeborenen Herzfehler aus, subvalvuläre oder supravalvuläre Stenosen finden sich bei ca. 2–3 % aller angeborenen Herzfehler und bei ca. 2–10 % aller rechtsventrikulären Ausflußtraktobstruktionen. Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen (1 : 1).

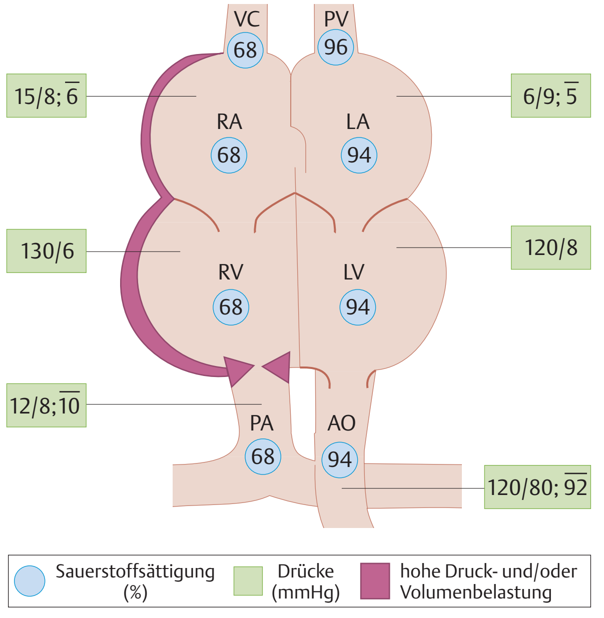


Abb. 5.82 Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse bei Pulmonalstenose

Hämodynamik

Infolge einer Stenose des rechtsventrikulären Ausflußtrakts kommt es zu einem Druckanstieg prästenotisch und zu einem Druckabfall poststenotisch. Der rechte Ventrikel ist somit druckbelastet und hypertrophiert (s. Abb. 5.82). Bei einer Pulmonalstenose mit intaktem Ventrikelseptum kann der Druck im rechten Ventrikel sogar über das Niveau des Systemkreislaufs ansteigen. Folge des turbulenten Blutflusses hinter der Stenose ist eine umschriebene Erweiterung der A. pulmonalis im Sinne einer poststenotischen Dilatation. Eine derartige Ektasie findet sich nicht bei den subvalvulär gelegenen Stenosen.
Solange die rechtsventrikuläre Ventrikelfunktion kompensiert ist, kann das Herzminutenvolumen aufrechterhalten werden. Bei einer Dekompensation findet sich klinisch das Bild des fixierten kleinen Herzminutenvolumens.
Die Schweregradeinteilung (s. Tab. 5.34) erfolgt an Hand des dopplerechokardiographisch oder manometrisch bestimmten Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie. Bei einer hochgradigen Obstruktion beträgt der Quotient von rechts-/linksventrikulärem Druck > 0,9 und der Gradient > 75 mmHg.

Natürlicher Verlauf

- mit Ausnahme der kritischen Pulmonalstenosen überleben die meisten Patienten spontan bis ins Erwachsenenalter
- mit zunehmendem Alter kann der Schweregrad einer mittel- bis hochgradigen Stenose zunehmen
- eine Progression tritt bei der PS seltener als bei einer Aortenstenose auf

Tab. 5.34 **Pulmonalstenose – Schweregradeinteilung***

Pulmonalstenose – Schweregradeinteilung
Schweregrad I – minimal, trivial – Gradient: Δ p < 25 mmHg
Schweregrad II – leichtgradig – Gradient: Δ p 25–49 mmHg
Schweregrad III – mittelgradig – Gradient: Δ p 50–79 mmHg
Schweregrad IV – hochgradig – Gradient: Δ p > 80 mmHg
* systolische peak-Gradienten im Echo-Doppler oder im Herzkatheter gemessen.

- infolge einer proportional größeren Zunahme der Klappenöffnungsfläche gegenüber dem steigenden Herzzeitvolumen kann bei Kindern mit einer leichten Stenose der Stenosegrad mit zunehmendem Wachstum abnehmen
- mit zunehmendem Gradienten nimmt auch die rechtsventrikuläre Hypertrophie zu, und es kann zusätzlich zu einer infundibulären Stenose kommen
- bei schwerer Stenose kann es zum Auftreten einer Rechtsherzinsuffizienz kommen
- eine Dilatation des rechten Ventrikels führt zur Dehnung des Trikuspidalklappenringes mit konsekutiver Trikuspidalklappeninsuffizienz und klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz
- bei Druckerhöhung im rechten Vorhof kann es durch ein überdehntes persistierendes Foramen ovale zum Rechts-links-Shunt kommen
- eine infektiöse Endokarditis ist eher selten
- häufige Todesursachen sind Rechtsherzinsuffizienz und plötzlicher Herztod unter Belastung bei hochgradigen Stenosen

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptome sind Folge des niedrigen, fixierten Minutenvolumens

- körperliche Ermüdbarkeit
- Luftnot, besonders unter Belastung
- Herzinsuffizienz
- Stenokardien
- Synkopen

Diagnostisches Vorgehen

Klinische Untersuchungsbefunde siehe Tabelle 5.35.

EKG

Bei leichten Formen kann das EKG normal sein; in Abhängigkeit vom Schweregrad finden sich

- (überdrehter) Rechtstyp
- p-dextroatriale
- Rechtshypertrophie
- inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock

Röntgen

Röntgenbefunde siehe Tabelle 5.36.

Echokardiographie

Mit der Echokardiographie läßt sich die Stenose lokalisieren und quantifizieren. Im Falle einer valvulären PS ist, bei entsprechender Beschallbarkeit, die verdickte Pulmonalklappe direkt darstellbar, die sich während der Systole nur unvollständig öffnet und domartig aufwölbt (sog. doming). Der Pulmonalklappenanulus und die Weite der A. pulmonalis können ausgemessen werden. Darüber hinaus lassen sich Größe und Funktion der rechtsseitigen Herzanteile beurteilen.

Mit Hilfe der Dopplerverfahren gelingt die Quantifizierung des maximalen und mittleren Druckgradienten (Hinweis: der Gradient wird häufig unterschätzt), bei begleitender Trikuspidalklappeninsuffizienz auch die Kalkulation des rechtsventrikulären und pulmonalarteriellen Drucks sowie die Erfassung und Abschätzung des Schweregrades einer begleitenden Pulmonalklappeninsuffizienz.

Tab. 5.35 **Klinische Untersuchungsbefunde bei Pulmonalstenose**

körperliche Untersuchung
primär azyanotische Patienten
- periphere Zyanose: Folge des niedrigen Minutenvolumens
- zentrale Zyanose: bei Rechts-links-Shunt auf Vorhofebene
- betonte a-Welle des Jugularvenenpulses (herabgesetzte rechtsventrikuläre Compliance)
- systolischer Jugularvenenpuls bei Trikuspidalinsuffizienz

Palpation
- niedriger Blutdruck, kleine Blutdruckamplitude
- hebende Pulsationen über dem linken unteren Sternalrand
- Herzspitzenstoß
  nicht verlagert, bei zunehmendem Schweregrad aber immer weniger zu tasten, da der rechte Ventrikel den linken nach dorsal verlagert
- systolisches Schwirren links parasternal
- Hepatomegalie; systolischer Leberpuls bei Trikuspidalinsuffizienz; epigastrische Pulsationen

Auskultation
Herztöne
- frühsystolischer pulmonaler Auswurfton mit Lautstärkezunahme bei Exspiration bei leichter bis mittelgradiger valvulärer Stenose (nicht bei dysplastischer Klappe)
- selten 3. Herzton
- weit gespaltener 2. Herzton
- leiser oder fehlender Pulmonalklappenanteil des 2. Herztons
- rechtsseitiger Vorhofton (besonders bei Inspiration!)

Herzgeräusche
- valvuläre Stenose
  - systolisches Austreibungsgeräusch mit Punctum maximum (p.m.) im 2./3. Interkostalraum links parasternal und Fortleitung zum Rücken (Lautstärke und Dauer nehmen mit zunehmendem Schweregrad zu; das Lautstärkemaximum tritt später in der Systole auf)
  - systolisches Geräusch im 4./5. Interkostalraum links parasternal bei Trikuspidalklappeninsuffizienz
  - diastolisches Decrescendo-Geräusch im 2./3. Interkostalraum links parasternal bei Pulmonalklappeninsuffizienz
- subvalvuläre Stenose
  - fehlender Ejektion-Click; das p.m. des systolischen Austreibungsgeräusches liegt tiefer
- supravalvuläre Stenose
  - das p.m. des systolischen Austreibungsgeräusches liegt höher
- periphere Stenosen
  - p.m. des Gefäßgeräusches im Bereich der Lungenperipherie; teilweise besteht eine diastolische Komponente oder ein kontinuierliches Geräusch; kein Ejektion-Click

Tab. 5.36 **Röntgenbefunde bei Pulmonalstenose**

- normaler Transversaldurchmesser des Herzens, solange der rechte Ventrikel nicht dilatiert ist
- vergrößerter rechter Vorhof
- prominentes Pulmonalsegment (poststenotische Dilatation)
- überproportionale Vergrößerung (evtl. sogar aneurysmatische Erweiterung) der linken Pulmonalarterie (LPA) durch den stenosebedingten Jet, der direkt in die LPA gerichtet ist
- die Dilatation der Pulmonalarterie korreliert nicht mit dem Schweregrad der Stenose
- verminderte Zeichnung der peripheren Lungengefäße
- Verkalkungen der Pulmonalklappe bei älteren Erwachsenen

Ergänzende diagnostische Verfahren

Herzkatheter mit Druckmessung, Oxymetrie und Angiokardiographie sind speziellen Fragestellungen vorbehalten.
Bei Vorliegen einer aussagekräftigen und verläßlichen Ultra-

schalluntersuchung kann vielfach auf eine Herzkatheteruntersuchung verzichtet werden. Letztere liefert Aussagen über die Lokalisation und den Schweregrad der PS, über die Funktion des rechten Ventrikels, der Pulmonal- und Trikuspidalklappe sowie über die Größe der Pulmonalarterien. Begleitende Herzfehler (z.B. ASD oder VSD) können erfaßt und quantifiziert werden. Bei Patienten über 40 Jahre sollte zusätzlich eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden.

Therapie

Eine Behandlungsindikation besteht, unabhängig vom Alter, bei allen symptomatischen Patienten. Therapieindikationen im Erwachsenenalter

- symptomatische und asymptomatische Patienten mit einem maximalen Ruhegradienten über 50–60 mmHg
- mehr als halbsystemischer Druck im rechten Ventrikel (cave: niedriger RV-Druck bei Herzinsuffizienz)
- begleitender Rechts-links-Shunt
- bei geringerem Schweregrad, wenn der Patient Wettkampfsport betreiben möchte oder wenn eine Schwangerschaft geplant ist

Therapieansätze

- symptomatische Behandlung der Herzinsuffizienz und möglichst rasche Ballonvalvuloplastie oder chirurgische Kommissurotomie
- elektive Ballonvalvuloplastie
- elektive Operation

Trotz des relativ geringen Risikos sollte eine Endokarditisprophylaxe durchgeführt werden.
An vielen Zentren ist die Ballonvalvuloplastie inzwischen Therapieverfahren der Wahl bei valvulärer PS. Bei verkalkten oder dysplastischen Klappen ist die Erfolgsrate gering. In diesen Fällen ist dann ein chirurgisches Vorgehen erforderlich. Bei valvulärer Stenose: Valvulotomie, Exzision oder Klappenersatz; bei infundibulärer Stenose: Resektion, evtl. mit Erweiterung des Ausflußtrakts; bei subvalvulärer Stenose: Resektion; bei supravalvulärer Stenose: Resektion und Patch-Erweiterung.

Rest- und Folgezustände nach operativer Korrektur

Die Langzeitergebnisse nach Ballonvalvuloplastie oder Operation sind überwiegend sehr gut. Die postoperative Lebenserwartung liegt nicht unter der der Normalbevölkerung, wenn die Operation innerhalb der ersten beiden Lebensjahrzehnte durchgeführt wird. Eine vorbestehende Rechtshypertrophie bildet sich nur allmählich zurück. Mit relevanten Re-/Rest-Stenosen, die im Verlauf an Intensität zunehmen können, muß sowohl nach Dilatation als auch nach Operation nur in 3–5 % der Fälle gerechnet werden. Eine Pulmonalklappeninsuffizienz tritt besonders nach chirurgischer Kommissurotomie und/oder rechtsventrikulärer Ausflußbahnerweiterung auf. Sie kann progredient sein und zu Re-Operationen Anlaß geben.
Die Häufigkeit von Re-Operationen liegt nach 20–30 Jahren bei 2,6%. Endokarditiden sind selten.

Aortenisthmusstenose

Auf einen Blick

Synonym: Coarctatio aortae
englisch: coarctation of the aorta
Abkürzung: CoA

Als Aortenisthmus wird die physiologische Enge zwischen Abgang der A. subclavia sinistra und der aortalen Mündung des Ductus Botalli bzw. des Ligamentum arteriosum definiert. Liegt eine organische Stenose dieser Region vor, so spricht man von einer Aortenisthmusstenose oder einer Coarctatio aortae (CoA). Pathogenetisch liegt der CoA Duktusgewebe zugrunde, das die Aortenwand zangenartig umgibt und durch postnatale Schrumpfung die Stenose entstehen läßt.

Obwohl jede Koarktation „duktal" gelegen ist, kann man je nach der räumlichen Beziehung der Stenose zur Insertion des Ductus arteriosus bzw. des Ligamentum arteriosum, eine

- postduktale
- juxtaduktale
- präduktale

Aortenisthmusstenose beschreiben (s. Abb. 5.83).

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz beträgt 5–8 % aller angeborenen Herzerkrankungen; Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen (etwa 2 : 1).

Pathophysiologie

Die infantile und die adulte Form der Aortenisthmusstenose unterscheiden sich durch die Lage der Stenose in bezug zum Ductus Botalli, die unterschiedliche Versorgung der unteren Körperhälfte mit Blut, die Ausprägung des Kollateralgefäßsystems, begleitende Herz- und Gefäßmißbildungen sowie durch die spontane Lebenserwartung der Patienten. Sauerstoffversorgung und Druckverhältnisse siehe Abbildung 5.84.

Infantile Form

Bei der infantilen Form findet sich eine präduktale bzw. präligamentäre Stenoselokalisation und stets ein offener Ductus Botalli, über den die untere Körperhälfte mitperfundiert wird. Oft besteht kein größerer Druckgradient zwischen

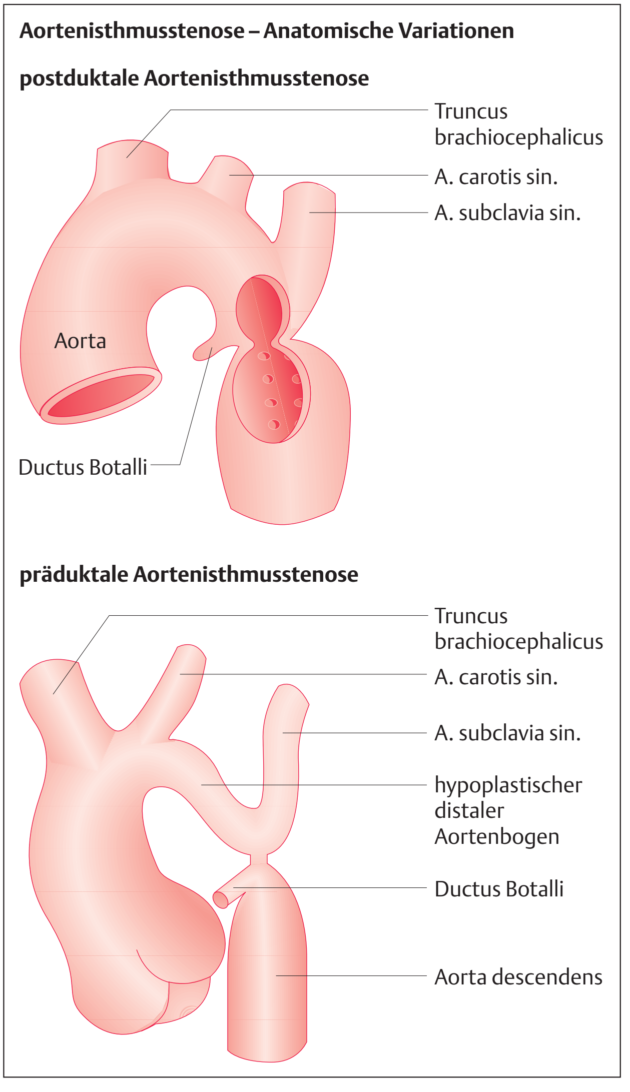


Abb. 5.83 Anatomische Variationen der Aortenisthmusstenose

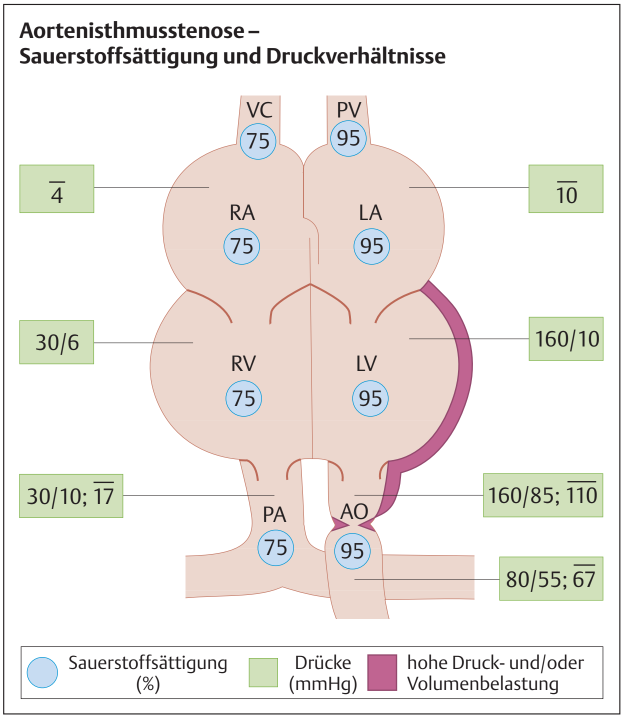


Abb. 5.84 Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse bei Aortenisthmusstenose

aszendierender und deszendierender Aorta. Ein Kollateralkreislauf ist nur gering ausgebildet. Liegt der poststenotische Aortendruck unterhalb des Pulmonalarteriendruckes, so bleibt bei offenem Ductus Botalli die embryonale Stromrichtung im Duktus bestehen, und die untere Körperpartie wird infolge des Rechts-links-Shunts mit venösem Blut perfundiert. Die Shuntgröße hängt wesentlich von der Duktusweite sowie den Widerstandsverhältnissen im System- und Lungenkreislauf ab.

Adulte Form

Die adulte Form der Aortenisthmusstenose liegt meist postduktal, der Ductus Botalli ist verschlossen, und zusätzliche kardiale Mißbildungen finden sich seltener. Die Perfusion der unteren Körperhälfte erfolgt über ein Netz von Kollateralgefäßen, das sich als Reaktion auf einen hämodynamisch wirksamen Druckgradienten ausbildet. Der Ausprägungsgrad hängt vorwiegend vom Grad der Aortenobliteration ab. Als Kollateralen (s. Abb. 5.85) dienen Gefäße aus Ästen der A. subclavia, A. thoracica interna, des Truncus thyreocervicalis, der A. subscapularis oder A. spinalis anterior. Sie führen ihr Blut den Aa. intercostales zu, die wiederum unterhalb der Isthmusstenose in die Aorta einmünden und so die unterhalb der Stenose gelegenen Körperteile mit Blut versorgen. Eine Widerstandssteigerung an der Enge führt zu einer brachiozephalen Hypertonie, die Drucksenkung unterhalb der Enge zu einer abdomino-femoralen Hypotonie. Eine kurzstreckige Stenose ist hämodynamisch in aller Regel aber erst wirksam, wenn das Gefäßlumen auf weniger als 50% des normalen Durchmessers eingeengt ist. Bei längerstreckigen Stenosen kann auch schon eine geringere Lumeneinengung hämodynamisch relevant sein und zur Entstehung eines arteriellen Hypertonus beitragen.
Als mögliche Ursachen der Hypertonie werden mechanische Lumeneinengungen, verminderte Barorezeptorensensitivität, vermehrte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems infolge verminderter renaler Perfusion sowie eine Sklerose der Nierengefäße bei älteren Patienten diskutiert.

Natürlicher Verlauf

- die Aortenisthmusstenose verursacht z.T. infolge assoziierter Herzfehler, besonders im frühen Säuglingsalter sowie nach dem 20. oder 30. Lebensjahr, Probleme
- in Abhängigkeit vom Stenosegrad und von den assoziierten kardiovaskulären Fehlbildungen starben früher im 1. Lebensjahr 60% der unbehandelten Kinder mit symptomatischer hochgradiger Aortenisthmusstenose und 90% der Kinder mit komplizierter präduktaler Aortenisthmusstenose
- von den Kindern, die die ersten 2 Jahre überleben, sterben 25% bis zum 20. Lebensjahr, 50% bis zum 32. Lebensjahr, 65% bis zum 40. Lebensjahr, 75% bis zum 46. Lebensjahr und 92% bis zum 60. Lebensjahr
- demgegenüber liegen Einzelbeschreibungen vor, nach denen Patienten das 78., 85. oder gar das 92. Lebensjahr erreichten

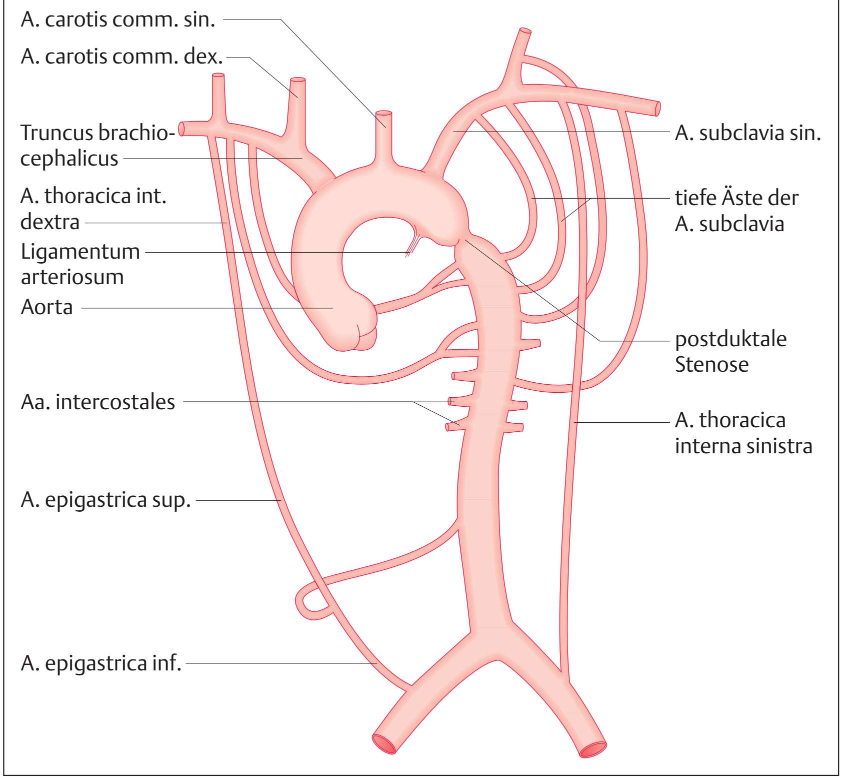


Abb. 5.85 Kollateralkreislauf bei Aortenisthmusstenose

Kinder, die unbehandelt das Erwachsenenalter erreichen, haben in aller Regel „lediglich" eine milde, postduktale Aortenisthmusstenose; sie bleiben lange Zeit asymptomatisch und sind vielfach körperlich voll leistungsfähig. In vielen Fällen bestehen infolge des arteriellen Hypertonus lediglich unspezifische Beschwerden wie Schwindel, Tinnitus oder Kopfschmerzen, so daß die Diagnose oft erst spät gestellt wird.
Die mittlere Lebenserwartung ist beim Spontanverlauf infolge vielfältiger Komplikationen auf etwa 35 Jahre reduziert. Zu den wichtigsten Problemen gehören Linksherzversagen, intrakranielle Blutungen nach Gefäßruptur präformierter zerebraler Aneurysmen im Stromgebiet der A. basilaris, bakterielle Endokarditiden und Aortenrupturen. Als komplikationsträchtig erweisen sich eine relativ frühzeitig auftretende koronare Herzerkrankung sowie die assoziierten Fehlbildungen des Herzens.
Hauptsächliche Todesursachen nach dem ersten Lebensjahr (s. Tab. 5.37)

Tab. 5.37 **Aortenisthmusstenose–Todesursachen**

innerhalb der ersten drei Lebensjahrzehnte
- Aortenrupturen (23 %), infektiöse Endokarditis (22 %), Hirnblutungen (11 %)

ab dem 40. Lebensjahr
- Herzinsuffizienz (18 %), koronare Herzerkrankung

nach dem 50. Lebensjahr:
- Ursachen, die nicht mehr in direkter Beziehung zur Grunderkrankung stehen

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Besonderheiten der Gefäßversorgung führen bei der Erwachsenenform der Aortenisthmusstenose zu den klassischen Leitsymptomen
- Hypertonie der oberen Körperhälfte
- Hypotonie der unteren Körperhälfte
- manchmal tastbarer Kollateralkreislauf

Häufig sind Entwicklung und Belastbarkeit normal; Kopfschmerzen, Nasenbluten, Schwindel, Tinnitus, kalte Füße, Claudicatio intermittens oder Belastungsinsuffizienz weisen auf eine Hypertonie hin.

Diagnostisches Vorgehen

Körperliche Untersuchung

Die Patienten sind bei der Inspektion azyanotisch und weisen systolische Pulsation an den Halsgefäßen auf. Charakteristisch sind ein hoher Blutdruck an der oberen und ein niedriger Blutdruck an der unteren Körperhälfte (Unterschied $>$ 20–30 mmHg), die Blutdruckamplitude ist groß, Femoralarterien- und Fußpulse sind abgeschwächt. Häufig findet sich ein tastbarer Kollateralkreislauf (interkostal, am Rücken und an der seitlichen Thoraxwand) sowie ein systolisches Schwirren an den Halsgefäßen. Über dem linken Ventrikel sind hebende Pulsationen zu tasten. Der Herzspitzenstoß ist hyperaktiv, verbreitert, hebend, aber nicht verlagert (konzentrische Linksherzhypertrophie).
Auskultation siehe Tabelle 5.38.

Tab. 5.38 **Auskultation bei Aortenisthmusstenose**

Herztöne
- 2. Herzton regelrecht gespalten, mit akzentuiertem aortalen Anteil (arterieller Hypertonus)
- aortaler Auswurfton (Klick) (bei bikuspider Aortenklappe oder arteriellem Hypertonus)

Herzgeräusche
- Gefäßgeräusch im Rücken (interskapulär, links mehr als rechts), das vom ersten Herzton abgesetzt ist, nach dem ersten Systolendrittel beginnt und über den zweiten Herzton andauert
- intervallsystolisches Spindelgeräusch im Aortenareal, das zu den Karotiden fortgeleitet wird (bei bikuspider Aortenklappe oder infolge des arteriellen Hypertonus)
- kurzdauerndes diastolisches Decrescendogeräusch unmittelbar im Anschluß an den Aortenklappenschlußton (bei Aorteninsuffizienz infolge bikuspider Aortenklappe)
- systolische Geräusche über der Herzspitze (bei assoziiertem Mitralklappenprolaps)
- frühdiastolische Geräusche über der Spitzenregion (z. T. mitralklappenbedingt, z. B. bei parachute-Mitralklappe)
- kontinuierliche Geräusche im Bereich der Kollateralgefäße

EKG

Die Zeichen sowie der Ausprägungsgrad der linksatrialen und linksventrikulären Belastung sind abhängig von Dauer und Schweregrad der Isthmusstenose bzw. der arteriellen Hypertonie. Ausgeprägte EKG-Veränderungen ohne deutlichen Hypertonus lassen an Begleitanomalien denken.

Röntgen

Das Röntgenthoraxbild zeigt eine normale Herzgröße, die Aorta ascendens ist erweitert, der Weichteilschatten der A. subclavia sinistra verbreitert. Knickbildungen oder Doppelkonturen im Bereich der Aorta descendens verursachen das sog. 3er-Zeichen oder Epsilonzeichen. Zu Usuren am Unterrand der 3.–4. (–8.) Rippe kommt es meist erst nach dem 5. Lebensjahr.

Echokardiographie

Form, Ausmaß und Lokalisation der Stenose lassen sich durch die Echokardiographie bestimmen, ebenso linksventrikuläre Hypertrophie und Funktion. Daneben erlaubt die Untersuchung ergänzende Aussagen zu supraaortalen Gefäßen und assoziierten kardialen Anomalien (bikuspide Aortenklappe!) sowie Komplikationen (Aneurysmen, Restenosen).

Die Aortenisthmusregion ist bei Kindern relativ gut, bei erwachsenen Patienten nur bedingt durch suprasternale Anlotung zu erkennen.
Die Doppleruntersuchung liefert bedingt zusätzlich Möglichkeiten zur quantitativen Einschätzung.

Ergänzende diagnostische Verfahren

Ergometrie; MRT, CT, DSA und Herzkatheter mit Manometrie, Oxymetrie, Angiokardiographie und Koronarographie werden bei speziellen Fragestellungen eingesetzt.

Therapie

Prinzipiell wird eine Frühkorrektur angestrebt. Bei der Indikationsstellung müssen das altersabhängige Risiko sowie die postoperative oder postinterventionelle Komplikationsrate Berücksichtigung finden.

Indikationen zur Behandlung

asymptomatische Patienten
- Blutdruckgradient > 20–30 mmHg zwischen oberen und unteren Extremitäten und/oder
- arterieller Hypertonus der oberen Extremität,
- Gradientenzunahme unter Belastung,
- pathologisches Blutdruckverhalten unter Ergometrie,
- Stenose von mindestens 50% des Aortendurchmessers in Höhe des Zwerchfells (MR, CT oder Angiographie)

symptomatische Patienten
- Blutdruckgradient > 20–30 mmHg

Chirurgisches Vorgehen

Alle Verfahren haben das Ziel, die Stenose zu beseitigen, die Aorta spannungsfrei und frei durchgängig zu erhalten. Welcher Eingriff durchgeführt wird, richtet sich nach Art, Lokalisation und Ausdehnung der Stenose, aber auch nach dem Alter des Patienten (s. Plus 5.29).

Operationszeitpunkt

Es besteht die Tendenz bei relevanten Stenosen möglichst früh nach Diagnosestellung zu operieren, um Spätletalität und Morbidität niedrig zu halten.
Bei Kindern < 1 Jahr ist eine konservativ nicht zu beeinflussende Herzinsuffizienz eine dringende OP-Indikation, seltener eine höhergradige arterielle Hypertonie. Die Operations-

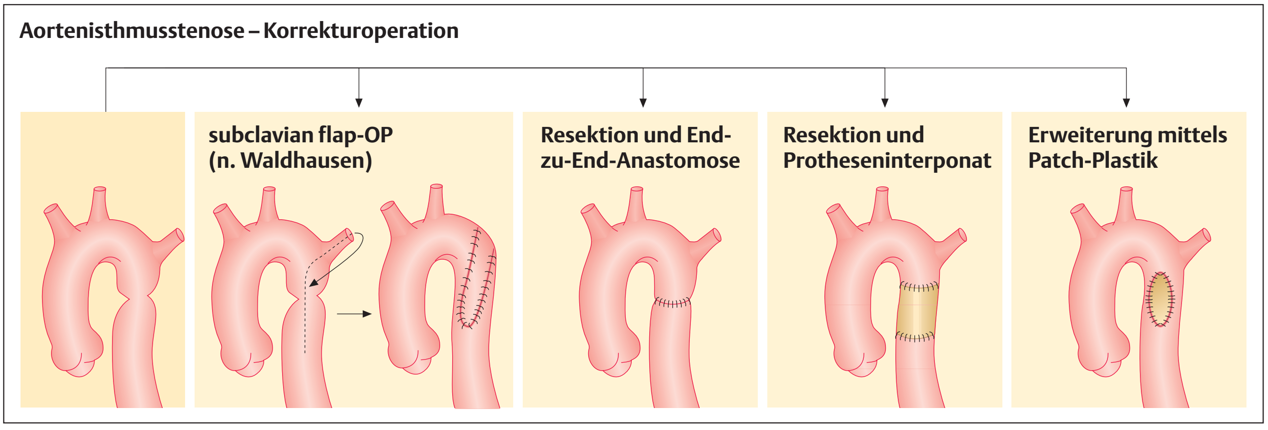


Abb. 5.86 Korrekturoperationen bei Aortenisthmusstenose

letalität liegt bei Notfalloperationen innerhalb der ersten 3–6 Monate höher als bei Elektiveingriffen jenseits des 6. Lebensmonats. Innerhalb der ersten 6 Lebenswochen besteht eine erhöhte Restenosierungsrate.
Bei unkomplizierter Aortenisthmusstenose gehen die Empfehlungen dahin, einen Elektiveingriff im Alter von 2–5 Jahren vorzunehmen. In diesem Alter liegt das Operationsrisiko sowie die Zahl postoperativer Spätkomplikationen, insbesondere das Risiko einer persistierenden Hypertonie, relativ niedrig (unter 6%). Nach dem 6. Lebensjahr besteht die Gefahr, daß sich ein arterieller Hypertonus bei 25–50% der Kinder nicht zurückbildet.
Ältere Kinder oder Erwachsene werden nach Diagnosestellung operiert. Bei Eingriffen nach dem 30. oder 40. Lebensjahr steigt die Operationsletalität wegen degenerativer Aortenwandveränderungen an. Komplizierend in dieser Altersgruppe sind koexistente bikuspide Aortenklappen, Mitralklappenanomalien, KHK sowie Organschäden durch die systemarterielle Hypertonie.
Zu Operationsverfahren siehe Plus 5.29 und Abbildung 5.86.

Ballondilatation

Seit 1982 werden Ballondilatationen sowohl bei nativen als auch bei Re- und Reststenosen nach vorausgegangener operativer Korrektur einer Aortenisthmusstenose durchgeführt. Die Indikation zur Ballondilatation einer Aortenisthmusstenose wird insgesamt noch recht kontrovers diskutiert.

Rest- und Folgezustände nach Operationen

Durch die Operation ist zumeist im Kurzzeitverlauf eine Verbesserung der Blutdrucksituation und der klinischen Symptomatik ebenso wie eine Lebensverlängerung zu erreichen. Im Langzeitverlauf bleibt jedoch die postoperative Letalität infolge kardiovaskulärer Komplikationen und einer arteriellen Hypertonie höher als in der Normalbevölkerung. Ergebnisse siehe Plus 5.30.

Typische Residualbefunde sind:
- persistierende oder erneut auftretende arterielle Hypertonie in Ruhe oder unter Belastung
- Ektasien und Aneurysmen der Aorta ascendens und/oder descendens
- Re-/Reststenosen im Isthmusbereich
- koronare Herzkrankheit
- Aortensklerose und -stenose (bei bikuspider Aortenklappe)
- Aorteninsuffizienz (bei bikuspider Aortenklappe)
- Mitralklappenfehlfunktion (Mitralprolaps)
- infektiöse Endokarditis
- Ruptur von Aorten- oder zerebralen Aneurysmen
- Schulterhochstand links

Rest- und Folgezustände nach Ballondilatation

- Einrisse der Aortenintima und -media mit konsekutiver Aneurysmabildung (besonders bei Frauen!)
- akute Verschlüsse der Femoralgefäße
- zerebrale Insulte und Blutungen

PLUS

5.29 Operationsverfahren bei Aortenisthmusstenose

Resektion und End-zu-End-Anastomose (nach Crafoord und Nylin)
Nach Resektion der Stenose werden beide Gefäßenden End-zu-End verbunden. Die Anastomosierung ist bei Säuglingen und Kleinkindern fast immer möglich.

Resektion und Überbrückung durch Protheseninterposition (nach Gross)
Nach Resektion der Stenose wird anstelle einer direkten End-zu-End-Anastomose eine Gefäßprothese zwischengeschaltet, die beide Gefäßstümpfe spannungsfrei verbindet. Dieses Verfahren hat sich bei Jugendlichen und Erwachsenen mit längerstreckigen Stenosen bewährt, um größere Distanzen zu überbrücken.

Direkte oder indirekte Isthmusplastik (nach Vosschulte)
Bei der direkten Plastik wird die Isthmusregion längs inzidiert und die ins Lumen vorspringende Leiste an der Aortenhinterwand exzidiert. Anschließend werden die Schnittränder quer vernäht. Geeignet bei kurzstreckigen Stenosen. Bei der indirekten Isthmusplastik wird nach Resektion der intraluminalen Leiste ein Kunststoffpatch implantiert.

Anlage eines Prothesenbypasses
Besonders bei Erwachsenen mit langstreckigen Stenosen und bei sklerotischen Gefäßen kann eine sog. Korbhenkel-Prothese zwischen der prästenotischen und poststenotischen Aorta angelegt werden, ohne daß die Stenose reseziert werden muß.

Subklaviaplastik (nach Waldhausen)
Für das Säuglings- und Kleinkindalter (bis etwa 5 Jahre). Für diese sog. „subclavian flap repair" wird die meist deutlich erweiterte A. subclavia sinistra vor Abgang der A. vertebralis durchtrennt, in ihrem Längsverlauf an der Unterfläche aufgespalten, nach unten geklappt und – nachdem auch hier die intraaortale Leiste reseziert wurde – in die gespaltene Isthmusregion eingenäht
Eine modifizierte neuere Technik der „subclavian flap repair" hat den Vorteil, daß die Perfusion des linken Armes über die A. subclavia sinistra aufrechterhalten werden kann. Hierzu wird dieses Gefäß zunächst an seinem Ursprung aus der Aorta abgetrennt, gespalten und anschließend derart mit der inzidierten Isthmusregion anastomosiert, daß die A. subclavia sinistra den entstandenen Aortendefekt großflächig deckt. Infolge der weiterbestehenden antegraden Perfusion wird so der linke Arm über sein genuines Gefäß mit Blut versorgt.

5.30 Operationsergebnisse

Die umfangreichste bislang vorliegende Studie umfaßt 646 Patienten, die zwischen 1946 und 1981 wegen einer CoA operiert wurden (Forfang et al. 1979). Im postoperativen Verlauf überlebten 91% 10 Jahre, 84% 20 Jahre und 72% 30 Jahre. Das mittlere Todesalter von 87 Spättodesfällen lag bei 38 Jahren. Die längste Überlebensrate hatten Patienten, die vor dem 9. Lebensjahr operiert wurden.

Vorhofseptumdefekt

Auf einen Blick

englisch: atrial septal defect
Abkürzung: ASD

Als Vorhofseptumdefekt bezeichnet man eine abnorme Verbindung zwischen beiden Herzvorhöfen. Unterschieden werden

- Vorhofseptumdefekt vom Fossa-ovalis-Typ (Ostium-secundum-Defekt, ASD II)
- atrioventrikulärer Septumdefekt (Ostium-primum-Defekt, partieller AV-Kanal, ASD I)
- Sinus-venosus-Defekt

Ein Atrium commune oder ein Sinus-coronarius-Defekt sind seltene Sonderformen.

Der einzige echte Defekt des Vorhofseptums ist der Ostium-secundum-Defekt im Bereich der Fossa ovalis, der auf eine Unvollständigkeit oder Perforation der Valvula foraminis ovalis zurückzuführen ist. Alle anderen Defekte stellen zwar interatriale Verbindungen dar, liegen aber außerhalb der Grenzen des normalen Vorhofseptums.
Ein Ostium-primum-Defekt liegt unmittelbar kranial der Atrioventrikularebene und wird durch das Fehlen atrioventrikulärer Septumanteile sowie eine abnorme AV-Klappen-Anatomie charakterisiert.
Der Sinus-venosus-Defekt liegt außerhalb der Fossa ovalis und ist somit auch kein echter Vorhofseptumdefekt, obwohl eine interatriale Kommunikation besteht. Der superiore Typ liegt kranial, der inferiore Typ kaudal der Fossa ovalis und jeweils an der Einmündung der oberen oder unteren Hohlvene in den Vorhof.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz im pädiatrischen Krankengut beträgt 9,6% aller Herzfehler, im Sektionsgut etwa 7%; bei Erwachsenen macht der Vorhofseptumdefekt etwa 30–40% aller angeborenen Vitien aus.
Bei Erwachsenen liegt etwa folgende Verteilung vor:

- ASD II ca. 70–75%
- ASD I 15–20%
- Sinus-venosus-ASD 2–3%
- offenes Foramen ovale 5%

Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer (etwa 1 : 1,3–3,5).
Ein ASD kann in Verbindung mit nahezu allen angeborenen Herzfehlern auftreten. Familiäre Formen finden sich z. B. beim Holt-Oram-Syndrom.

Pathophysiologie

Beim ASD stehen Lungen- und Systemkreislauf über die Öffnung im Vorhofseptum miteinander in Verbindung.
Das aus den Lungenvenen kommende oxygenierte Blut fließt vom linken Vorhof über den rechten Vorhof, die Trikuspidalklappe, den rechten Ventrikel und die Pulmonalklappe in den Lungenkreislauf. Der rechte Vorhof, die Trikuspidalklappe, der rechte Ventrikel, die Pulmonalklappe und der Lungenkreislauf sind somit volumenbelastet. An der Pulmonalklappe kann durch das erhöhte Flußvolumen eine relative Stenose mit einem Gradienten bis zu 40 mmHg auftreten.
Die Shuntmenge wird von der Defektgröße, der Compliance beider Ventrikel und von den Widerstandsverhältnissen beider Kreisläufe bedingt. Bei einer Defektgröße von mehr als 1–2 cm^2 besteht kein Druckunterschied mehr zwischen den Vorhöfen, und der Shunt hängt von der unterschiedlichen Compliance der Ventrikel ab. Da beim unkomplizierten ASD die Dehnbarkeit des rechten Ventrikels größer ist als die des linken Ventrikels, besteht vorzugsweise ein Links-rechts-Shunt mit konsekutiver Überdurchblutung des Lungenkreislaufes (s. Abb. 5.87).

Vorhofseptumdefekt – Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse

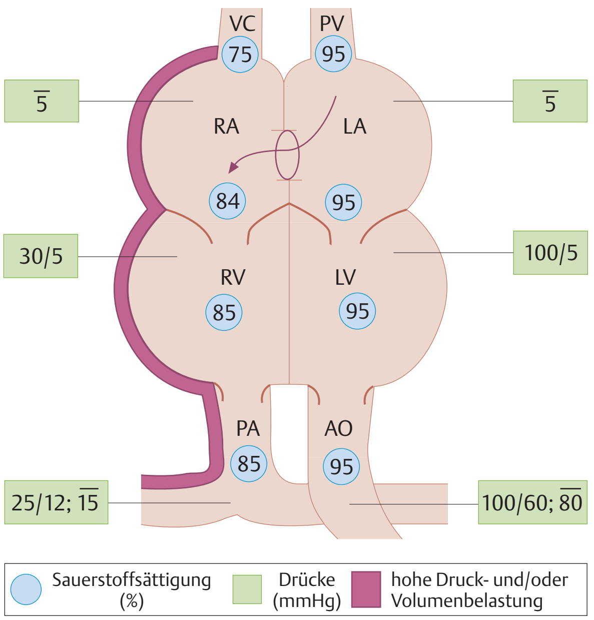


Abb. 5.87 Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse bei Vorhofseptumdefekt

Hämodynamik

Bei mittelgroßen Defekten beträgt der Lungendurchfluß das 2–3fache (ca. 10–15 l), bei großen Defekten das 5–6fache des Minutenvolumens im großen Kreislauf. Eine Erhöhung des Lungendurchflusses bis zu ca. 15 l muß nicht unbedingt von einer wesentlichen Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes begleitet sein.
Im Spontanverlauf führen sekundäre Widerstandserhöhungen im Lungenkreislauf zur Druckbelastung des rechten

Herzens. Infolge einer resultierenden rechtsventrikulären Hypertrophie und Compliance-Abnahme wird der Links-rechts-Shunt kleiner, und ein Rechts-links-Shunt tritt auf. Das Endstadium dieses Prozesses wird durch das Überwiegen eines Rechts-links-Shunts charakterisiert und als Eisenmenger-Reaktion bezeichnet. Eine Abnahme der linksventrikulären Compliance im Alter kann andererseits den bestehenden Links-rechts-Shunt verstärken.
Zusammenfassend wird die Hämodynamik beim unkomplizierten ASD durch ein großes Minutenvolumen im kleinen Kreislauf und ein kleines Minutenvolumen im großen Kreislauf gekennzeichnet.

Natürlicher Verlauf

Der Spontanverschluß eines kleinen ASD im Kindesalter ist möglich. Heute wird bei isoliertem Ostium-secundum-Defekt die früher angenommene Lebenserwartung von 55 Jahren häufig überschritten. Einzelbeschreibungen von Patienten, die 70, 80 oder 90 Jahre alt wurden, liegen vor. Rechtsherzversagen ist eine der häufigsten Todesursachen im Spontanverlauf des Vorhofseptumdefekts.
Charakteristische Probleme im Langzeitverlauf:
Limitierend sind Vorhofarrhythmien, vor allem Vorhofflattern und -flimmern, die bei ASD II mit einer Häufigkeit von

10%	nach dem 30. Lebensjahr
20–59%	nach dem 40. Lebensjahr
56%	nach dem 60. Lebensjahr

auftreten.

Spontanverlauf
Aktuelle Untersuchungen zum Spontanverlauf liegen kaum vor. Ältere Untersuchungen aus den 50er und 70er Jahren ergaben ein mittleres Todesalter zwischen 35 und 55 Jahren. 25% der Patienten verstarben bis zum 27. Lebensjahr, 50% bis zum 37. Lebensjahr, 75% bis zum 50. Lebensjahr und 90% bis zum 60. Lebensjahr. Die jährliche Absterberate lag unter 1% im 1. und 2. Jahrzehnt, bei 4,5% im 4., bei 5,4% im 5. und bei 7,5% im 6. Lebensjahrzehnt. Es ist allerdings unklar, ob diese Daten in die heutige Zeit übernommen werden können und auch weiterhin als Grundlage für therapeutische Entscheidungen dienen dürfen.

Pulmonale Hypertonie
Neuere Studien zeigen, je nach Definition, eine pulmonale Hypertonie bei 14% (mPAP > 25 mmHg) bzw. bei 13% (syst. PA > 50 mmHg) aller ASD-Patienten. Ein Lungengefäßwiderstand > 4 WE x m^2 besteht nur bei 4,5%. In der Altersgruppe > 20 Jahre ist in der westlichen Welt nur in 1% der Fälle mit einer pulmonalen Hypertonie zu rechnen. Nach dem 40. Lebensjahr entwickeln allerdings 35–50 % eine pulmonale Hypertonie.

Klinisches Bild und Diagnostik beim ASD II

Symptomatik

Die Symptome und Beschwerden sind weitgehend von der Shuntgröße abhängig.
Bei kleinem Links-rechts-Shunt können die Patienten über das 50. Lebensjahr hinaus asymptomatisch bleiben. Symptome treten bei isoliertem Vorhofseptumdefekt vom Ostium-secundum- oder Sinus-venosus-Typ oftmals erst im mittleren oder fortgeschrittenen Alter auf.
Nach dem 40. Lebensjahr sind 70%, im 6. Lebensjahrzehnt nahezu alle Patienten symptomatisch.

Charakteristische Symptome sind
- zunehmende körperliche Leistungseinschränkung, leichte Ermüdbarkeit (niedriges Herzminutenvolumen im großen Kreislauf, Vorhofflimmern und -flattern), Entwicklung einer obstruktiven Lungengefäßerkrankung mit pulmonaler Hypertonie)
- Belastungsdyspnoe (Complianceabnahme der überperfundierten Lunge, rezidivierende pulmonale Infekte)
- Palpitationen (Vorhofflimmern und -flattern)
- rezidivierende pulmonale Infekte
- Brustschmerzen (rechtsventrikuläre Ischämie)
- Knöchel- und Unterschenkelödeme (Rechtsherzinsuffizienz)
- zerebrale Insulte

Diagnostisches Vorgehen

Körperliche Untersuchung

Alle Befunde sind variabel und werden vom Schweregrad des Shunt-Vitiums bestimmt.

Inspektion
- graziler Körperbau, blasse Hautfarbe
- selten: periphere Ausschöpfungszyanose
- meist normaler Jugularvenenpuls: gleichhohe a- und v-Wellen; hohe a-Wellen bei pulmonaler Hypertonie

Palpation
- niedriger Blutdruck, kleine Blutdruckamplitude
- hyperdynamer rechter Ventrikel
- tastbare hebende Pulsationen im 3. Interkostalraum links (Dilatation und Hypertrophie vorzugsweise des rechtsventrikulären Ausflußtrakts)

Auskultation
- systolisches Intervallgeräusch im 2. Interkostalraum links (das systolische Strömungsgeräusch entsteht nicht am Vorhofseptumdefekt, sondern an der Pulmonalklappe, und ist Ausdruck einer relativen Pulmonalklappenstenose)
- fixiert gespaltener 2. Herzton im 2. Interkostalraum links (der rechte Ventrikel, dessen Volumen infolge des Links-rechts-Shunts größer ist als das des linken Ventrikels, braucht längere Zeit als der Systemventrikel, um sein Schlagvolumen auszuwerfen; hierdurch – sowie evtl. durch einen Rechtsschenkelblock – schließt die Pulmonalklappe später als die Aortenklappe)
- kurzes frühdiastolisches Intervallgeräusch im 4. Interkostalraum links (relative Trikuspidalklappenstenose bei hämodynamisch höhergradigem ASD)

bei pulmonaler Hypertonie:
- im 2. ICR links frühsystolischer pulmonaler Auswurfton
- kurzes und leises systolisches Intervallgeräusch
- paukender 2. Herzton
- frühdiastolisches Decrescendo-Geräusch (relative Pulmonalklappeninsuffizienz, Graham-Steell-Geräusch)

EKG

Das EGK zeigt Rechtslagetyp, Steiltyp, selten einen (überdrehten) Linkstyp (z.B. bei assoziiertem Mitralprolaps), einen AV-Block 1. Grades, ein p-dextro-atriale sowie einen inkompletten bzw. kompletten Rechtsschenkelblock oder Zeichen der Rechtsherzhypertrophie. Vorhofarrhythmien sind häufig.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Röntgen

- vergrößerter Transversaldurchmesser des Herzens bei Erweiterung des rechten Vorhofs und des rechten Ventrikels
- Prominenz des Truncus pulmonalis sowie vermehrte Zeichnung der zentralen und peripheren Lungenarterien und -venen
- schmale Aorta
- keine Vergrößerung des linken Vorhofes oder Ventrikels
- Hilus-Tanzen (bei der Durchleuchtung)

Echokardiographie

Mit der Echokardiographie lassen sich Lokalisation und Größe des ASD als Konturdefekt im Bereich des Vorhofseptums nachweisen (optimale Darstellung bei Erwachsenen häufig nur mittels transösophagealer Technik möglich!). Der Kontrastmittelübertritt erfolgt auf Ebene des Defekts in Abhängigkeit von der Shunt-Richtung.
Indirekte Befunde sind die Erweiterung des rechten Vorhofs, des rechten Ventrikels und des Truncus pulmonalis sowie paradoxe Bewegungen des interventrikulären Septums (Ausdruck der Volumenbelastung des rechten Ventrikels).
Mittels Dopplerverfahren gelingen Schätzung des rechtsventrikulären und pulmonalarteriellen Drucks sowie die Erfassung der Shuntrichtung und der Flußbeschleunigung in der Pulmonalarterie.

Ergänzende diagnostische Verfahren

Herzkatheterdiagnostik ist speziellen Fragestellungen vorbehalten. Ein Herzkatheter ist indiziert

- bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie
- bei Verdacht auf assoziierte Anomalien
- wenn mit nichtinvasiven Verfahren die Diagnose nicht sicher zu stellen ist
- wenn gleichzeitig der Koronarstatus beurteilt werden soll
- evtl. zur Quantifizierung einer begleitenden Mitralinsuffizienz
- wenn ein interventioneller Verschluß geplant wird

Therapie

Ziel der Behandlung ist ein Verschluß des Defekts zur Prophylaxe irreversibler kardialer Schäden im Gefolge einer chronischen Volumenbelastung, zur Verhinderung einer obstruktiven Lungengefäßerkrankung und zur Vermeidung paradoxer Embolien.

Indikationen

- alle symptomatischen Kinder und jungen Erwachsenen
- junge Frauen vor einer Schwangerschaft
- Zeichen der Rechtsherzvergrößerung im Echokardiogramm
- Lungenzeitvolumen/Körperzeitvolumen (Qp/Qs) $\geq$ 1,5–2,0 : 1
- Prophylaxe eines zerebralen Insultes durch paradoxe Embolie im Verlauf einer Schwangerschaft

Kontrovers werden diskutiert

- Rezidivprophylaxe nach vorausgegangenem zerebralem Insult durch paradoxe Embolie
- routinemäßiger operativer Verschluß eines ASD bei asymptomatischen Erwachsenen
- routinemäßiger operativer Verschluß eines ASD bei älteren Erwachsenen (> 40–50 Jahre) mit Störungen der rechtsventrikulären Funktion und mäßiger pulmonaler Hypertonie

Kontraindikationen

- bei pulmonaler Hypertonie mit einem Pulmonalisdruck > ⅔ des systemarteriellen Drucks oder einem Lungenarteriolenwiderstand > ⅔ des systemarteriellen Widerstands muß zumindest ein Netto-Links-Rechts-Shunt von 1,5 : 1 bestehen oder der Nachweis geführt werden, daß die Lungenarterienwiderstände nicht fixiert sind, sondern sich durch Gabe eines Vasodilatators (NO; O_2) senken lassen.
- der Stellenwert der Lungenbiopsie zur Beurteilung der Reversibilität von Lungengefäßveränderungen ist umstritten

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz, bei denen es nach ASD-Verschluß zu einer Befundverschlechterung infolge eines weiteren Anstiegs des linksatrialen Druckes kommen kann.

Operative Behandlung

Beim unkomplizierten ASD II wird der ASD im 3.–5. Lebensjahr (vor der Einschulung), bei älteren Patienten elektiv nach Diagnosestellung verschlossen. Dies erfolgt als Direktverschluß oder Patchverschluß. Als Verschlußmaterial (Patch) werden Perikard, Teflon, Dacron oder Gore-Tex verwendet.
Beim unkomplizierten ASD II beträgt die Operationsletalität bei Kindern und Jugendlichen bis zum 20. Lebensjahr < 1%, bei 30jährigen bis zu 3% und bei 60jährigen bis zu 7,5% (ältere Literaturangaben s. Plus 5.31). Risikofaktoren für die höhere Letalität bei Erwachsenen sind Alter, pulmonale Hypertonie oder erhöhter Lungengefäßwiderstand, Vorhofflimmern, präoperativ bestehende Herzinsuffizienz.
Eine Herz-Lungen-Transplantation oder eine Lungentransplantation mit operativem Verschluß des ASD können bei Eisenmenger-Reaktion indiziert sein.

Interventionelle Kathetertechniken

Seit einiger Zeit sind Verschlußsysteme (u. a. ANGEL WINGS, ASDOS-, buttoned-double-disc-Device n. Sideris, Cardio-seal) verfügbar, die es ermöglichen, einen ASD interventionell, d. h. im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung, zu verschließen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine hohe primäre Verschlußrate und wenig schwerwiegende Komplikationen. Langzeitergebnisse liegen noch nicht vor.

PLUS

5.31 Studien zum Langzeitverlauf nach operativer Korrektur eines ASD

Nach Murphy et al (1990) war die Langzeitüberlebensrate umso niedriger, je höher das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation war und je höher der Pulmonalarteriendruck lag. Die geringste Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit bestand bei Patienten, die zum Operationszeitpunkt älter als 24 Jahre waren und die einen systolischen Pulmonalarteriendruck über 40 mmHg aufwiesen.
Konstantinides et al (1995) stellten fest, daß mittelalte und ältere Patienten hinsichtlich Lebensqualität und Lebensdauer eindeutig mehr von einer Operation als von einer konservativen Behandlung profitieren. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten betragen ca. 98% respektive 94% gegenüber 93% bzw. 84% im Spontanverlauf. Die Operation senkt die Gesamtletalität auch bei älteren Erwachsenen signifikant. Das Risiko atrialer Arrhythmien und Thrombembolien kann allerdings nicht vermindert werden.

Rest- und Folgezustände nach operativem ASD-Verschluß

Die Dilatation des rechten Herzens und ein abnormales Bewegungsmuster des Kammerseptums persistieren bei 80% aller Patienten, die im Erwachsenenalter operiert werden. Eine Erhöhung des Pulmonalarteriendrucks kann bestehen bleiben, fortschreiten oder neu auftreten.
Außerdem finden sich:

- gestörte Compliance und verminderte Pumpfunktion der rechten Kammer
- Störungen der linksventrikulären Funktion
- Rhythmusstörungen (besonders Vorhofflimmern oder -flattern, supraventrikuläre Tachykardien)
- Re-/Rest-Shunts auf Vorhofebene
- zerebrale Insulte
- Postperikardiotomie-Syndrom
- Parästhesien, besonders nach transversaler inframammärer Inzision
- obere Hohlvenenobstruktionen nach Sinus-venosus-Defektverschluß

Ventrikelseptumdefekt

Auf einen Blick

englisch: ventricular septal defect
Abkürzung: VSD

Als Ventrikelseptumdefekt bezeichnet man eine Öffnung im Septum zwischen beiden Herzkammern. Größe, Anzahl und Lokalisation der Defekte sind variabel (s. Abb 5.88). Klassifikation siehe Tabelle 5.39.

Tab. 5.39 **Ventrikelseptumdefekt – Einteilungsmöglichkeit**

- perimembranöser Ventrikelseptumdefekt
  - mit Ausdehnung zum Inlet-Septum (AV-Kanal-Typ)
  - mit Ausdehnung zum trabekulären Septum
  - mit Ausdehnung zum Outlet-(Infundibulum-) Septum (Fallot-Typ)
- muskulärer Ventrikelseptumdefekt
  - im Inlet-Septum
  - im trabekulären Septum (zentral, marginal, apikal)
  - im Outlet- (Infundibulum-) Septum
- infundibulärer (subarterieller) Ventrikelseptumdefekt

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz der isolierten Fehlbildung liegt bei ca. 15–20% aller angeborenen Herzfehler, die Häufigkeit beträgt 1,5–2,5 : 1000 Lebendgeburten. Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen (ca. 1 : 1).

Pathophysiologie

Beim VSD stehen beide Kreisläufe über eine Öffnung im Ventrikelseptum in Verbindung. Die Shuntmenge hängt von der Defektgröße und von den Widerstandsverhältnissen der beiden Kreisläufe ab. Bei einem kleinen bis mittelgroßen VSD (Durchmesser ca. 50–75% des Aortendurchmessers) ruft der Defekt selbst einen Strömungswiderstand hervor, d. h. er wirkt drucktrennend. Demgegenüber muß bei einem Defektdurchmesser von mehr als ¾ des Aortendiameters mit Druckangleich zwischen den Ventrikeln gerechnet werden. In diesen Fällen ist für den Shuntfluß das Verhältnis von Lungen- zu Systemwiderstand ausschlaggebend.
Durch den Shunt auf Ventrikelebene sind die Lungengefäße, der linke Vorhof und der linke Ventrikel volumenbelastet. Da das Shuntvolumen während der Systole direkt vom linken Ventrikel in die Pulmonalarterie ausgeworfen wird, ist der rechte Ventrikel primär nicht volumenbelastet und vergrößert (s. Abb. 5.89).

Hämodynamik

Bei einem kleinen VSD kommt es zu keiner wesentlichen Vergrößerung der Herzhöhlen (Qp/Qs $<$ 1,5 : 1). Der Druck im rechten Ventrikel und in der Pulmonalarterie (PAP) ist zunächst normal, kann aber auf ¼–⅓ des Systemdrucks (SP) ansteigen. Ein Links-rechts-Shunt besteht während des gesamten Herzzyklus.
Beim mittelgroßen VSD (Durchmesser $> 1\ cm^2/m^2$ KOF) kommt es durch die Volumenbelastung zu einer Lungenüberperfusion (Qp/Qs = 1,5–2 : 1). Der linke Vorhof und der linke Ventrikel sind deutlich vergrößert, während der rechte Ventrikel seine Größe annähernd beibehält. Da der Defekt dem linksventrikulären Druck noch einen Widerstand bietet, steigt der Druck im rechten Ventrikel nur auf ⅓–½ des Systemdrucks (PAP/SP $\leq$ 0,5).
Bei einem großen VSD (Durchmesser $> 1\ cm^2/m^2$ KOF) besteht ein hohes Shuntvolumen. Der Defekt wirkt nicht mehr restriktiv, und Shuntblut (Qp/Qs = $>$ 2 : 1) wird mit Systemdruck in den rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie geleitet (PAP/SP $>$ 0,5). Somit entsteht infolge der Volumen- und Druckbelastung auch eine Vergrößerung und Hypertrophie des rechten Ventrikels.

Komplikationen

Wird ein größerer VSD ohne Operation überlebt, entwickelt sich im Laufe von Jahren eine obstruktive Lungengefäßerkrankung mit irreversiblem Umbau der Lungenarteriolen. Diese sog. Eisenmenger-Reaktion ist durch einen Anstieg des Lungengefäßwiderstandes auf Niveau des Systemwiderstandes gekennzeichnet. Es kommt zunächst zu einer Abnahme des Links-rechts-Shunts, später zur Shuntumkehr mit Rechts-links-Shunt. Somit ist aus einem primär azyanotischen Vitium ein zyanotisches Vitium geworden. Durch die abnehmende Volumenbelastung des linken Herzens bildet sich die Herzvergrößerung zurück. Der Truncus pulmonalis bleibt jedoch wegen der persistierenden pulmonalen Hypertonie vergrößert.

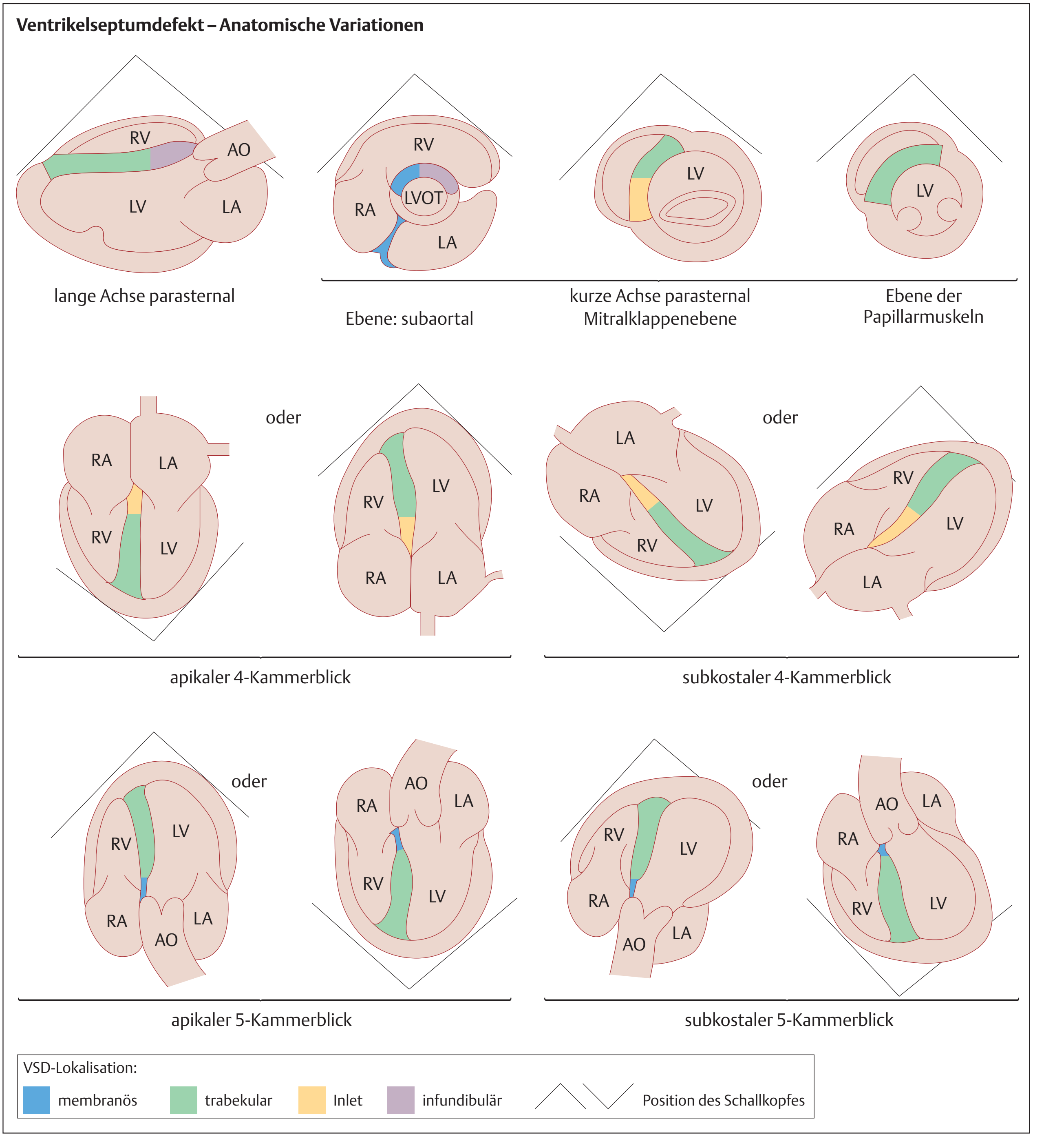


Abb. 5.88 Anatomische Variationen des Ventrikelseptumdefekts im echokardiographischen Bild

Natürlicher Verlauf

Bei muskulärem, seltener bei membranösem VSD (bis zu 30%) ist die Spontanverschlußrate hoch; Inlet- und Outlet-VSD verschließen sich nicht spontan. Nach dem 5.–7. Lebensjahr sind Spontanverschlüsse ungewöhnlich.
Die durchschnittliche spontane Lebenserwartung bei großem VSD liegt nach älteren Literaturangaben bei 40 Jahren.
Häufige Todesursachen sind
- Herzinsuffizienz
- obstruktive Lungengefäßerkrankung
- Endokarditiden

Eine Herzinsuffizienz kann bei großem VSD bereits im 1. Lebensmonat auftreten; sie nimmt mit fallendem Lungengefäßwiderstand zu. Ein Ansprechen auf medikamentöse Therapie ist vielfach gegeben. Nach den ersten 6–24 Monaten kommt es häufig zu einer subjektiven Besserung, da die Defektgröße absolut oder relativ abnimmt, der Lungengefäßwiderstand progredient ansteigt oder sich eine rechtsventrikuläre Ausflußtraktobstruktion entwickelt.

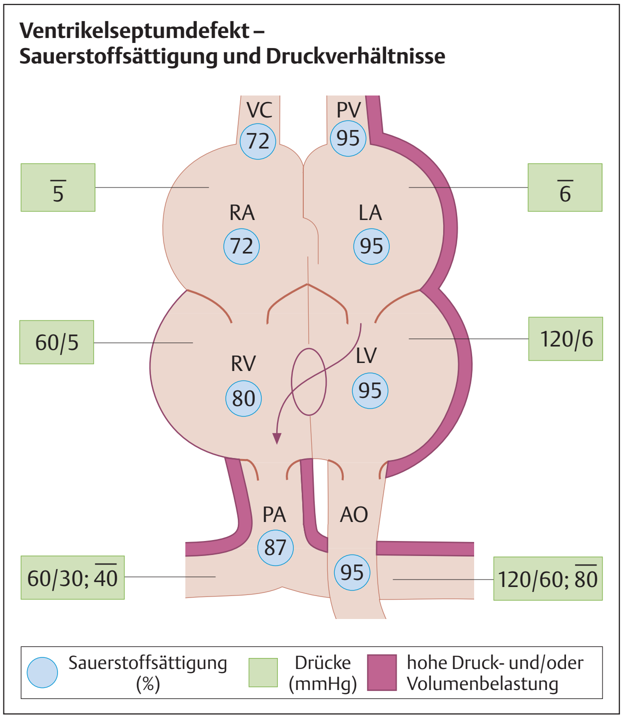


Abb. 5.89 Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse bei Ventrikelseptumdefekt

Eine obstruktive Lungengefäßerkrankung entwickelt sich bei großem VSD meist erst nach dem 1. Lebensjahr. Zur Eisenmenger-Reaktion kommt es gewöhnlich erst am Ende des 2. oder zu Beginn des 3. Lebensjahrzehnts.
Die Gefahr einer Endokarditis ist bei VSD signifikant (ca. 4%) erhöht (bei größeren Defekten höher als bei kleinen) und steigt mit zunehmendem Alter.
Durch Prolabieren der rechts- oder akoronaren Aortentasche in den rechtsventrikulären Ausflußtrakt besteht die Gefahr einer progredienten Aortenklappeninsuffizienz beim infundibulär gelegenen VSD.
In seltenen Fällen kann sich eine rechtsventrikuläre Ausflußtraktobstruktion (double chambered right ventricle) entwickeln.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Symptome und Beschwerden sind weitgehend von Defektgröße, Defektlokalisation, Shuntvolumen und den pulmonalen Widerstandsverhältnissen abhängig. Die Befunde sind variabel und werden vom Schweregrad des Shunt-Vitiums bestimmt.
Bei kleinem VSD sind Kinder und Jugendliche häufig asymptomatisch und entwickeln sich regelrecht.
Zeichen eines mittelgroßen und großen VSD sind:
- Wachstums- und Entwicklungsverzögerung
- eingeschränkte Belastbarkeit
- Belastungsdyspnoe
- rezidivierende bronchopulmonale Infekte
- Palpitationen (supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien)
- Herzinsuffizienz

Charakteritisch für den Eisenmenger-VSD sind Komplikationen wie
- Wachstums- und Entwicklungsverzögerung
- Zyanose
- erhebliche Leistungseinschränkung
- Belastungs- und Ruhedyspnoe
- Rechtsherzinsuffizienz
- Hämoptoe
- Rhythmusstörungen
- Synkopen
- Hirnabszesse

Diagnostisches Vorgehen

Inspektion

Die Patienten sind primär azyanotisch, der Jugularvenenpuls ist meist normal, auffällig kann ein Herzbuckel sein.
Beim Eisenmenger-VSD zeigen sich
- Zyanose mit Trommelschlegelfingern und -zehen
- Uhrglasnägel
- hohe a-Wellen (pulmonale Hypertonie)
- v-Wellen (Trikuspidalinsuffizienz)

Palpation

Der Blutdruck ist niedrig, die Blutdruckamplitude klein. Am linken unteren Sternumrand ist ein systolisches Schwirren zu tasten. Der Herzspitzenstoß ist hyperaktiv, verbreitert und nach unten und außen verlagert (exzentrische Linksherzhypertrophie).
Eisenmenger-VSD:
- fehlender oder abgeschwächter linksventrikulärer Impuls
- tastbarer Pulmonalklappenschluß
- hebende Pulsationen über dem rechten Ventrikel und dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt

Tab. 5.40 **Ventrikelseptumdefekt – Auskultationsbefunde**

Herztöne
kleiner VSD
– regelrecht gespaltener 2. Herzton im 2. Interkostalraum links
mittelgroßer bis großer VSD
– der 2. Herzton wird häufig vom Geräusch überdeckt
– regelrechte, atemvariable Spaltung
– lauter Pulmonalklappenanteil bei pulmonaler Hypertonie
– 3. Herzton
Eisenmenger-VSD
– singulärer paukender 2. Herzton im 2. Interkostalraum links
– pulmonaler Auswurfton
– rechtsatrialer 4. Herzton
Herzgeräusche
kleiner (muskulärer) VSD
– lediglich hochfrequentes, frühsystolisches Strömungsgeräusch im 3./4. Interkostalraum links parasternal
mittelgroßer bis großer VSD
– systolisches Strömungsgeräusch (Preßstrahlgeräusch) im 3./4. Interkostalraum links parasternal
– Lautstärkegrad meist zwischen 2/6 und 5/6 (keine Korrelation mit der Defektgröße)
– zusätzlich kurzes, frühdiastolisches Geräusch über der Herzspitze (relative Mitralstenose)
Eisenmenger-VSD
– das typische VSD-Geräusch ist nicht mehr wahrnehmbar
– statt dessen kurzes und leises, mesosystolisches Intervallgeräusch im 2./3. Interkostalraum links parasternal
– oft frühdiastolisches Decrescendo-Geräusch (Pulmonalklappeninsuffizienz, Graham-Steell-Geräusch)

Auskultation

Siehe Tabelle 5.40.

EKG und Röntgen

Siehe Tabelle 5.41.

Echokardiographie

Mit der Echokardiographie lassen sich Lokalisation, Größe und Anzahl der VSD nachweisen. Indirekt gibt die Untersuchung Hinweise auf eine Erweiterung des linken Vorhofs, des linken Ventrikels und des Truncus pulmonalis, im späteren Verlauf auch auf Belastung des rechten Herzens. Dopplerverfahren erlauben eine Abschätzung des rechtsventrikulären und pulmonalarteriellen Druckes sowie des interventrikulären Druckgradienten und eine Ermittlung der Shuntrichtung. Volumen-Fluß-Analyse werden zur Abschätzung von Qp/Qs herangezogen.

Ergänzende diagnostische Verfahren

Herzkatheter und Angiokardiographie werden zur Beurteilung der Hämodynamik, zum Nachweis assoziierter kardialer Anomalien und bei Notwendigkeit einer gleichzeitigen Beurteilung des Koronarstatus eingesetzt.

Tab. 5.41 **Ventrikelseptumdefekt – Typische EKG- und Röntgenbefunde**

EKG
kleiner VSD – unauffällig **mittelgroßer bis großer VSD** – Steil- bis Linkstyp – P-sinistroatriale, Linksherzhypertrophie oder biventrikuläre (Volumen-)Hypertrophie **Eisenmenger-VSD** – Steil- bis Rechtstyp – Rechtsherzhypertrophie
Röntgen
kleiner VSD – unauffällig **mittelgroßer bis großer VSD** – vergrößerter Transversaldurchmesser des Herzens – Erweiterung des linken Vorhofs und des linken Ventrikels – evtl. Prominenz des Truncus pulmonalis sowie vermehrte Zeichnung der zentralen und peripheren Lungenarterien und -venen, schmalkalibrige Aorta **Eisenmenger-VSD** – Herzgröße meist normal – Betonung des rechten Ventrikels – weiter Pulmonalisstamm und weite zentrale Lungengefäße – periphere Lungengefäßzeichnung vermindert (Kalibersprung zur Peripherie)

Therapie

Bei hämodynamisch unbedeutenden Defekten (Qp/Qs < 1,3 : 1 und normales PAP/SP) ist ein konservatives Vorgehen gerechtfertigt (Endokarditisprophylaxe beachten!). Alle anderen Defekte werden einer operativen Behandlung zugeführt, falls keine Kontraindikation besteht.

Bei Eisenmenger-Reaktion kann eine Indikation zur Herz-Lungentransplantation oder zur Lungentransplantation mit gleichzeitigem Verschluß des VSD gegeben sein.

Operatives Vorgehen

Die operative Behandlung wird als Direkt- oder als Patchverschluß durchgeführt.
Die Operation sollte bei älteren Patienten elektiv nach Diagnosestellung erfolgen. Die Operationsletalität liegt beim unkomplizierten VSD < 2%. Komplikations- und Letalitätsrate sind abhängig vom Alter zum Operationszeitpunkt, vom Pulmonalarteriendruck, vom Lungengefäßwiderstand, von der Anzahl der Defekte sowie von assoziierten Anomalien.

Indikationen im Erwachsenenalter

- hämodynamisch bedeutsamer Shunt (Qp/Qs ≥ 2,0 : 1 und systolischer Pulmonalisdruck > 50 mmHg)
- symptomatische Patienten mit VSD
- Verschlechterung der Ventrikelfunktion infolge linksventrikulärer Volumen- oder rechtsventrikulärer Druckbelastung
- outlet-VSD mit Aortenklappenprolaps und Aortenklappeninsuffizienz, die mehr als minimal ausgeprägt ist, insbesondere bei Hinweisen für Progreß der Aortenklappeninsuffizienz (zur Verhinderung einer progredienten Aortenklappeninsuffizienz)
- zur Diskussion steht: auch hämodynamisch gering wirksamer VSD (Qp/Qs < 1,5 : 1) nach abgelaufener Endokarditis

Kontraindikationen

- bei pulmonaler Hypertonie mit einem Pulmonalisdruck > ⅔ des systemarteriellen Druckes oder einem Lungenarteriolenwiderstand > ⅔ des systemarteriellen Widerstandes muß zumindest ein Netto-Links-Rechts-Shunt von 1,5 : 1 bestehen oder der Nachweis geführt werden, daß die Lungenarterienwiderstände nicht fixiert sind, sondern sich durch Gabe eines Vasodilatators (NO; O_2) senken lassen
- der Stellenwert der Lungenbiopsie zur Beurteilung der Reversibilität von Lungengefäßveränderungen ist umstritten

Rest- und Folgezustände nach operativem VSD-Verschluß

- Rechtsschenkelblock
- bifaszikulärer Block vom anterioren Typ
- progrediente Überleitungsstörungen bis zum totalen AV-Block
- ventrikuläre Arrhythmien
- plötzlicher Herztod
- fortschreitende obstruktive Lungengefäßerkrankung
- Re-/Rest-Shunts
- Subaortenstenose
- persistierendes Endokarditisrisiko
- Störungen der linksventrikulären Funktion

Atrioventrikulärer Septumdefekt

Auf einen Blick

Synonym: Endokardkissendefekt, AV-Kanal
englisch: atrioventricular septal defect
Abkürzung: AVSD

Ein tiefsitzender Vorhofseptumdefekt vom Primumtyp (ASD I) sowie eine Spaltbildung in der Mitralklappe kennzeichnen den partiellen (inkompletten) AVSD. Beide AV-Klappen sind voneinander getrennt. Ein gemeinsames anteriores (anterior bridging leaflet) sowie ein posteriores Segel (posterior bridging leaflet) der beiden AV-Klappen sind bindegewebig miteinander verbunden (s. Abb. 5.90 b).
Beim AVSD vom Intermediärtyp besteht ein Vorhofseptumdefekt vom Primumtyp (ASD I) sowie ein Ventrikelseptumdefekt im Bereich des Inlet-Septums. Für beide AV-Klappen bestehen aber separate Klappenringe.
Der atrioventrikuläre Septumdefekt in Form des kompletten AVSD ist durch die Kombination eines tiefsitzenden Vorhofseptumdefektes vom Primumtyp mit einem Ventrikelseptumdefekt im Bereich des Inlet-Septums sowie einer Spaltbildung im anterioren Mitralklappensegel und septalen Trikuspidalklappensegel charakterisiert (s. Abb. 5.90 c).
Beim kompletten AVSD stehen alle 4 Herzhöhlen miteinander in Verbindung. Mitralklappe und Trikuspidalklappe liegen auf gleicher Höhe und bilden so eine gemeinsame AV-Klappenöffnung. Die Klappe besteht aus 4 bis 7 Segeln, wobei jeweils Anteile der beiden AV-Klappen ein gemeinsames anteriores (anterior bridging leaflet) sowie ein posteriores Segel bilden (posterior bridging leaflet). Die Papillarmuskel können abnorm sein (z. B. singulär, eng beeinander). Wenn die gemeinsame Klappe einem Ventrikel mehr zugeordnet ist als dem anderen, spricht man von einer „Links-" oder „Rechts-Dominanz", ansonsten vom „ausgewogenen" oder „balancierten Typ". Hypoplasien eines Ventrikels oder Vorhofes können auftreten.

Bei beiden Formen des AVSD ist die Aortenklappe nicht zwischen die AV-Klappen eingekeilt, sondern liegt weiter anterior und superior als im Normalfall. Das Konusseptum ist sehr lang. Hierdurch sowie durch einen weiter apikal gelegenen anterioren Papillarmuskel mit entsprechend verlängertem Segel entsteht in der Angiographie die typische „Gänsehals-Deformität" (Goose-neck-deformity) des verschmälerten und verlängerten linksventrikulären Ausflußtraktes (s. Abb. 5.91).
Wichtig für das chirurgische Vorgehen ist die Lage des Reizleitungssystems. Bei fehlenden Septumanteilen ist der AV-Knoten nach infero-posterior verlagert. Er liegt in der Hinterwand des Vorhofes zwischen dem Ostium des Koronarsinus und dem Oberrand des Septumdefektes.

Klassifikation
Auf Grund der zugrundeliegenden anatomischen Verhältnisse sind verschiedene Einteilungen des kompletten AVSD entwickelt worden. Weit verbreitet ist die Einteilung nach Rastelli, in die die Beziehung des gemeinsamen AV-Segels zum interventrikulären Septum eingeht (s. Abb. 5.92)

Rastelli A
- anteriores bridging leaflet mit Spaltbildung zwischen dem rechts- und linksseitigen Anteil; die Sehnenfäden des linksseitigen Anteils ziehen zum Oberrand des interventrikulären Septums (häufig bei Trisomie 21). Typ A tritt mit ca. 80% am häufigsten auf

Rastelli B
- die Sehnenfäden des linksseitigen Anteils des anterioren bridging leaflet ziehen zu einem abnormen kontralateralen (apikalen) Papillarmuskel des rechten Ventrikels

Rastelli C
- kein Spalt im anterioren bridging leaflet; die Sehnenfäden des linksseitigen Anteils des anterioren leaflets flottieren und setzen nicht am Septum an

Grundlagen

Hämodynamik

Ein isolierter Vorhofseptumdefekt vom Primumtyp führt, wie ein Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp, durch einen Links-rechts-Shunt zu einer Volumenbelastung des rechten Vorhofs, des rechten Ventrikels und der Lungengefäße. Der zusätzlich bestehende Spalt im Mitralklappensegel kann zwar eine Mitralklappeninsuffizienz bedingen, die aber hämodynamisch meist nur geringgradig ist. Das regurgitierende Blut fließt überwiegend direkt in den rechten Vorhof.
Die Hämodynamik beim kompletten AVSD ergibt sich aus der Kombination eines Vorhofseptumdefektes mit einem Ventrikelseptumdefekt. Infolge des Links-rechts-Shunts auf Ventrikelebene kommt somit noch eine Volumenbelastung des linken Herzens zu der Volumenbelastung des rechten Herzens und des Lungenkreislaufs durch den ASD. Die Linksherzbelastung wird durch die bestehende Mitralklappeninsuffizienz noch verstärkt (s. Abb. 5.93).

Die Shuntgröße hängt von der Defektgröße und von den Widerstandsverhältnissen der beiden Kreisläufe ab.

Hinweis:
Alle folgenden Ausführungen beziehen sich auf den kompletten AVSD.

Epidemiologie

Die Prävalenz beträgt 2% aller angeborenen Herzerkrankungen, Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen (etwa 1 : 1).

Natürlicher Verlauf

Die meisten Kinder sterben unbehandelt (ca. 96%) bis zum 5. Lebensjahr. Eine obstruktive Lungengefäßerkrankung entwickelt sich häufig schon im 2. Lebenshalbjahr und wird ab dem 2. Lebensjahr irreversibel. Dies gilt besonders für Kinder mit Trisomie 21. Häufige Todesursachen sind Herzinsuffizienz, Infektionen des Respirationstraktes, obstruktive Lungengefäßerkrankung oder eine Endokarditis.

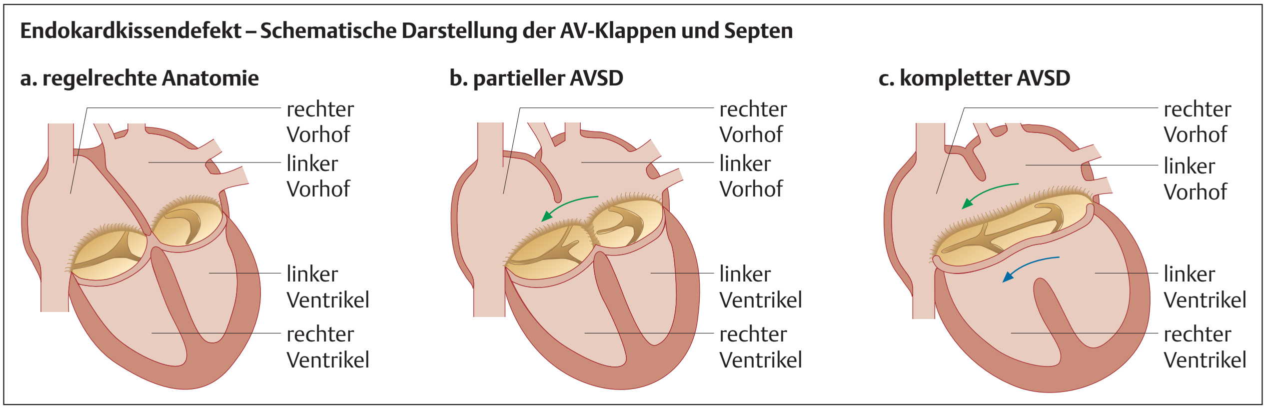


Abb. 5.90 Endokardkissendefekt (AVSD) – schematische Darstellung der AV-KLappen und Septen

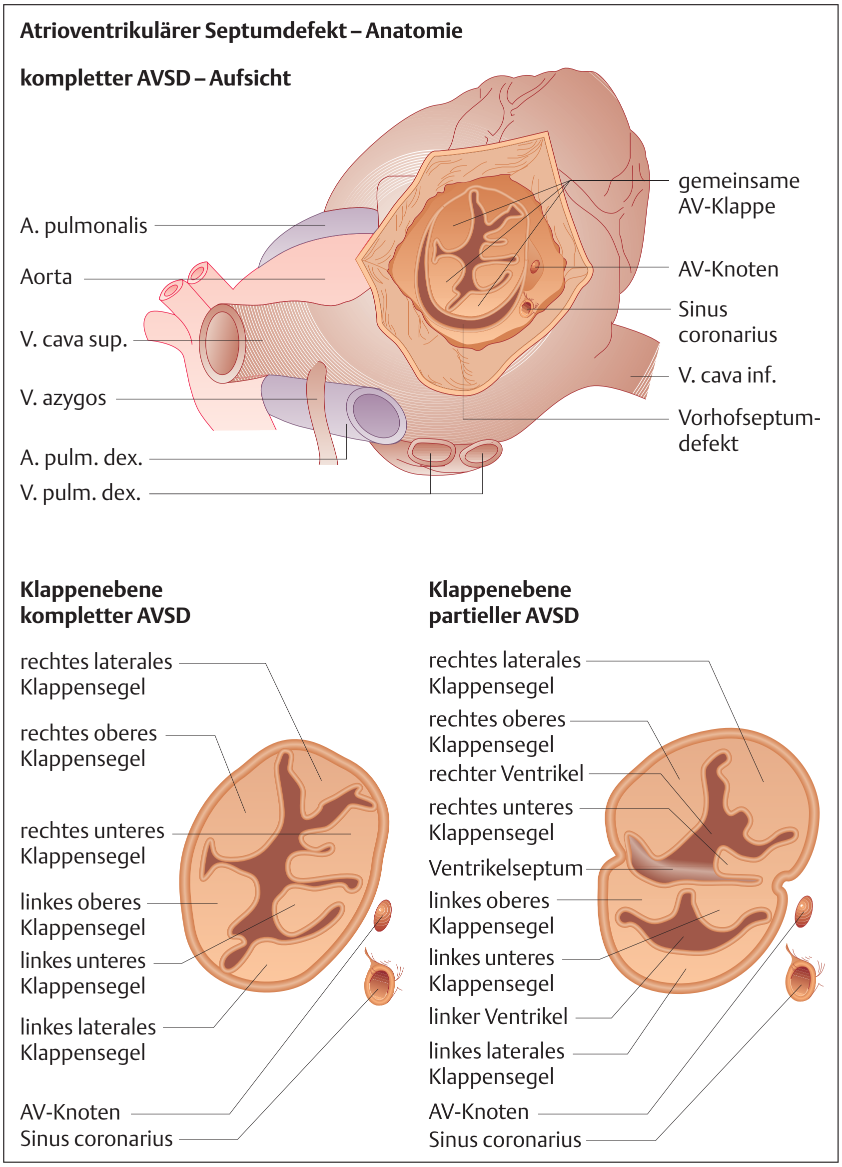


Abb. 5.91 Anatomie des atrioventrikulären Septumdefekts (AVSD); das „linke laterale Segel" entspricht dem „ muralen oder hinteren Mitralsegel", das linke obere und untere Segel bilden normalerweise gemeinsam das aortale oder vordere Mitralsegel

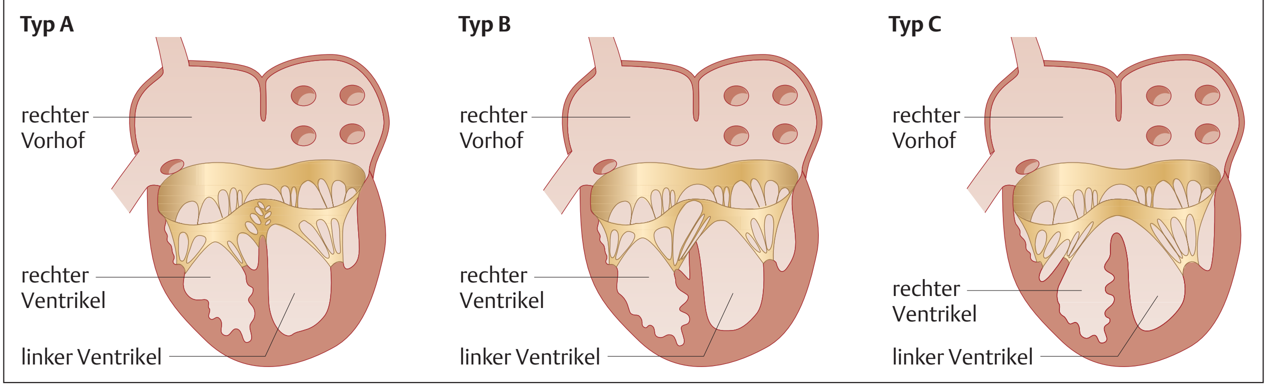


Abb. 5.92 Endokardkissendefekt (AVSD) – schematische Darstellung der Rastelli-Kassifikation

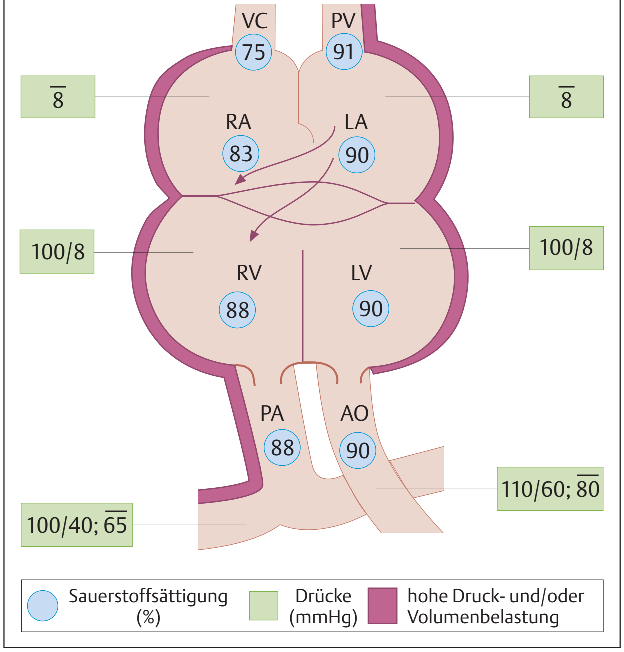


Abb. 5.93 Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse bei atrioventrikulärem Septumdefekt

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Kinder entwickeln sich schlecht und sind nur eingeschränkt belastbar; im Vordergrund stehen Zeichen rezidivierender bronchopulmonaler Infekte und Herzinsuffizienz. Kennzeichnend für einen Eisenmenger-AVSD sind Wachstums- und Entwicklungsverzögerung, Zyanose, erhebliche Leistungseinschränkung, Belastungs- und Ruhedyspnoe, Rechtsherzinsuffizienz, Hämoptoe, Rhythmusstörungen, Synkopen sowie Hirnabszesse.

Diagnostisches Vorgehen

Die Kinder sind primär azyanotisch. Die Zyanose tritt erst mit zunehmendem Lungengefäßwiderstand auf. Bei Trikuspidalinsuffizienz sieht man einen systolischen Jugularvenenpuls. Auffällig ist eine Voussure. Beim Eisenmenger-AVSD finden sich Zyanose mit Trommelschlegelfingern- und -zehen, Uhrglasnägel, hohe a-Wellen und v-Wellen (Trikuspidalinsuffizienz).
Beim AVSD ist der Blutdruck niedrig, die Blutdruckamplitude klein. Am linken unteren Sternumrand ist ein systolisches Schwirren zu tasten, bei Trikuspidalinsuffizienz ein systolischer Leberpuls. Über dem rechten Ventrikel und dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt finden sich hebende Pulsationen sowie ein tastbarer Pulmonalklappenschluß. Der Herzspitzenstoß ist hyperaktiv, verbreitert, nach unten und außen verlagert.
Beim Eisenmenger-AVSD ist der linksventrikuläre Impuls fehlend oder abgeschwächt und der Pulmonalklappenschluß tastbar. Es bestehen hebende Pulsationen über dem rechten Ventrikel und dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt.

Auskultation

Siehe Tabelle 5.42.

EKG und Röntgen

Siehe Tabelle 5.43

Echokardiographie

Mit der echokardiographischen Untersuchung können Lokalisation und Größe des ASD und VSD sowie die AV-Klappenanatomie und -funktion dargestellt und der Schweregrad der Schlußunfähigkeit beurteilt werden. Außerdem Darstellung der Insertion der Chordae tendineae, Zahl und Position der Papillarmuskeln sowie Nachweis der Goose-neck-Deformität.
Die Größe der Vorhöfe, der Ventrikel, des Truncus pulmonalis und der Aorta sowie die Funktion der Ventrikel werden quantifiziert.
Im Dopplerverfahren werden die Shuntrichtung erfaßt sowie rechtsventrikulärer und pulmonalarterieller Druck, interventrikulärer Druckgradient abgeschätzt und Volumen-Fluß-Analysen (Qp/Qs) erstellt.

Tab. 5.42 **Kompletter AVSD – Auskultationsbefunde**

Herztöne
– betonter 1. Herzton – fixiert gespaltener 2. Herzton mit betontem Pulmonalklappenanteil bei pulmonaler Hypertonie **Eisenmenger-Reaktion** – singulärer paukender 2. Herzton im 2. Interkostalraum links – pulmonaler Auswurfton
Herzgeräusche
– systolisches Austreibungsgeräusch im 2./3. Interkostalraum links parasternal (ASD mit relativer Pulmonalstenose); Lautstärke 2–3/6 – systolisches Geräusch im 4./5. Interkostalraum links parasternal (VSD oder Trikuspidalklappeninsuffizienz); Lautstärke 3–4/6 – systolisches Sofortgeräusch über der Herzspitze (Mitralklappeninsuffizienz); Lautstärke 3/6 – zusätzlich kurzes, frühdiastolisches Geräusch am linken unteren Sternumrand oder über der Herzspitze (Mitral- oder Trikuspidalklappen-Strömungsgeräusch) **Eisenmenger-Reaktion** – kurzes und leises mesosystolisches Intervallgeräusch im 2./3 Interkostalraum links parasternal – frühdiastolisches Decrescendo-Geräusch (relative Pulmonalklappeninsuffizienz, Graham-Steell-Geräusch)

Tab. 5.43 **Kompletter AV-Kanal – EKG- und Röntgenbefunde**

EKG
– überdrehter Linkstyp, AV-Block 1°, linksanteriorer Hemiblock, Rechtsschenkelblock, Rechtsherzhypertrophie oder biventrikuläre (Volumen-) Hypertrophie **Eisenmenger-Reaktion** – Rechtsherzhypertrophie
Röntgen
– vergrößerter Transversaldurchmesser des Herzens, Erweiterung aller vier Herzhöhlen, Prominenz des Truncus pulmonalis sowie vermehrte Zeichnung der zentralen und peripheren Lungenarterien und -venen **Eisenmenger-Reaktion** – Herzgröße meist abnehmend – Betonung des rechten Ventrikels. Weiter Pulmonalisstamm und weite zentrale Lungengefäße. Periphere Lungengefäßzeichnung vermindert (Kalibersprung zur Peripherie)

Therapie

Die Herzinsuffizienz wird symptomatisch behandelt. Wichtig ist die Endokarditisprophylaxe. Bei Kindern erfolgt eine Operation z.T schon in den ersten Lebensmonaten als Elektiveingriff, um einer irreversiblen pulmonalen Hypertonie vorzubeugen.

Operatives Vorgehen

Eine Palliativoperation (Pulmonalarterienbanding) wird heute nur noch durchgeführt, wenn Begleitanomalien eine primäre Korrekturoperation nicht zulassen. Die Korrekturoperation einer balancierten AVSD kann mit der Single-patch-Technik oder durch den Patchverschluß des VSD (Dacron, Teflon, PTFE, Perikard), gefolgt von der Rekonstruktion der AV-Klappe (evtl. auch Klappenersatz) und anschließendem Patchverschluß des ASD (Perikard), durchgeführt werden.
Ältere Patienten sollten elektiv nach Diagnosestellung operiert werden, falls noch keine fixierte pulmonale Hypertonie vorliegt (selten).

Operationindikationen im Erwachsenenalter

- signifikante hämodynamische Veränderungen, die infolge der Septumdefekte oder der AV-Klappeninsuffizienz zu Arrhythmien, Volumenbelastung des Herzens, Ventrikelfunktionsstörungen oder zu einer reversiblen pulmonalen Hypertonie geführt haben

Kontraindikationen

- fixierter pulmonale Hypertonie

Patienten deren Systemwiderstand unter Belastung abfällt und deren Rechts-links-Shunt dabei zunimmt, sollten besser nicht korrigiert werden.

Rest- und Folgezustände nach operativer Korrektur

- Schlußunfähigkeiten der rekonstruierten Mitralklappe, seltener der Trikuspidalklappe
- Mitralklappenstenose
- Fortschreiten der obstruktiven Lungengefäßerkrankung
- kompletter AV-Block (besonders nach Mitralklappenersatz)
- supraventrikuläre Arrhythmien
- Restdefekte auf Vorhof- oder Kammerebene
- persistierendes Endokarditisrisiko
- Entwicklung einer Subaortenstenose

Persistierender Ductus arteriosus

Synonym: Ductus arteriosus Botalli
englisch: patent ductus arteriosus
Abkürzung: PDA

Als persistierender Ductus arteriosus (Botalli) bezeichnet man eine Gefäßverbindung zwischen Aorta und Pulmonalarterienbifurkation oder proximalem linken Pulmonalarterienast (Relikt der 6. Kiemenbogenarterie). Seltener besteht ein doppelseitiger Duktus oder eine Verbindung zwischen Aorta und rechter Pulmonalarterie. Diverse Verlaufsanomalien sind möglich.

Grundlagen

Epidemiologie

PDA machen ca. 5–10% aller angeborenen Herzfehler aus und ca. 2% aller angeborenen Herzfehler im Erwachsenenalter; die Prävalenz beträgt 1: 2000–2500 Lebendgeburten (häufiger bei Frühgeburten). Mädchen sind etwas häufiger betroffen (etwa 1:2–1:3)

Pathophysiologie

Da im Embryonalkreislauf die Lunge nur gering durchblutet wird, dient dieses Gefäß dazu, den größten Anteil des Blutes aus dem rechten Ventrikel, unter Umgehung des linken Herzens und des Lungenkreislaufes, der Aorta zuzuführen. Somit strömt das venöse Blut in dieser Entwicklungsphase als Rechts-links-Shunt vom kleinen zum großen Kreislauf.
Der postnatale Verschluß des Duktus erfolgt in zwei Schritten. Innerhalb von 10–15 Stunden nach der Geburt verschließt sich der Duktus zunächst funktionell durch eine Konstriktion der glatten Muskulatur (reversible Phase). Die anatomische Obliteration beginnt am pulmonalen Ende, dehnt sich bis auf das aortale Ende aus und läßt durch fibrotischen Umbau das Ligamentum arteriosum entstehen (irreversible Phase). Der Umbau ist bei etwa 90% der Kinder zwischen der 2. und 9. Lebenswoche und nur gelegentlich erst nach 2–3 Monaten abgeschlossen.
Bleibt nach der Geburt die Verbindung zwischen Pulmonalarterie und Aorta länger als 3 Monate unverschlossen, so spricht man vom persistierenden Ductus arteriosus (PDA).
Durch den Abfall des Lungengefäßwiderstandes und den Anstieg des Systemgefäßwiderstandes entsteht nun – anders als in der Embryonalzeit – eine Lungenüberperfusion infolge eines Links-rechts-Shunts.

Hämodynamik

Die Shuntmenge hängt bei einem kleinen PDA von Duktusdurchmesser, -länge und -konfiguration (gewundener Verlauf), bei einem großen PDA von den Widerstandsverhältnissen der beiden Kreisläufe ab. Infolge des Links-rechts-Shunts auf Duktusebene sind die Lungengefäße, der linke Vorhof, der linke Ventrikel sowie der Anfangsteil der Aorta (bis in Duktushöhe) volumenbelastet. Der rechte Ventrikel ist primär nicht miteinbezogen (s. Abb. 5.94).

Persistierender Ductus arteriosus – Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse

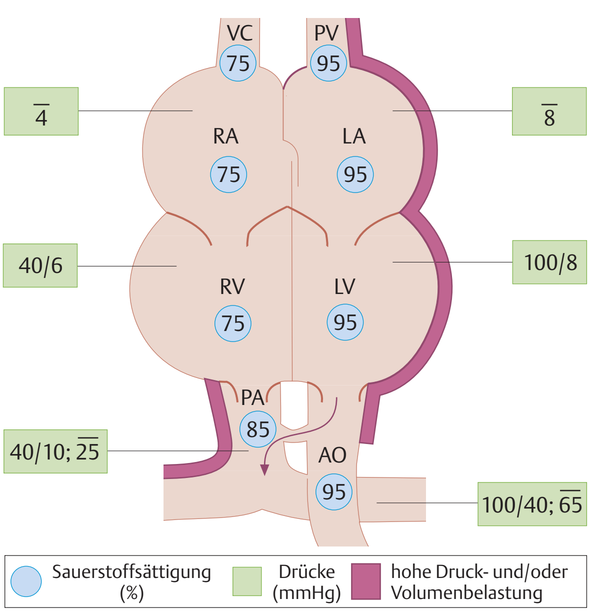


Abb. 5.94 Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse bei persistierendem Ductus arteriosus

Kleiner PDA: Qp/Qs < 1,5 : 1, keine wesentliche Vergrößerung des linken Herzens. Das Verhältnis von Pulmonalarteriendruck zu Systemdruck (PAP/SP) ist normal. Es besteht ein Links-rechts-Shunt während des gesamten Herzzyklus.

Mittelgroßer PDA: Qp/Qs = 1,5–2 : 1, deutliche Vergrößerung des linken Vorhofs, des linken Ventrikels und der Pulmonalgefäße. Es besteht noch eine Drucktrennung zwischen den beiden Kreisläufen (PAP/SP ≤ 0,5), der Lungengefäßwiderstand ist nicht wesentlich erhöht.

Großer PDA: Nahezu keine Drucktrennung. Der systemarterielle Druck wird direkt auf das Lungengefäßsystem übertragen. Da in der Pulmonalarterie fast systemischer Druck herrscht, entwickelt sich (bei Überleben des Patienten) im Laufe von Jahren eine obstruktive Lungengefäßerkrankung mit irreversiblen Umbauten an den Lungenarteriolen, Anstieg des Lungengefäßwiderstandes auf Niveau des Systemwiderstandes, Abnahme des Links-rechts-Shunts und späterer Shuntumkehr mit Rechts-links-Shunt (Eisenmenger-Reaktion, s. VSD). Der rechte Ventrikel wird damit zunehmend druckbelastet.
In einigen Fällen eines großen PDA kommt es durch ein unterschiedliches Wachstumspotential von Duktus und übrigen Herzstrukturen zu einer relativen Verkleinerung des Duktus, der dann nur noch wie ein mittelgroßer Defekt wirkt.

Natürlicher Verlauf

Da der PDA seit 1938 erfolgreich operiert wird (Frey/Düsseldorf, Gross/Boston), gibt es keine größeren Studien zum Spontanverlauf. Ein Spontanverschluß des Defekts ist innerhalb der ersten 3 Lebensmonate möglich.
Ein kleiner PDA ist hämodynamisch nicht nennenswert wirksam. Besonders bei kleinem PDA besteht die Gefahr einer Endarteriitis (Duktitis, Aortitis). Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter. Eine Endarteriitis entsteht meist an der pulmonalarteriellen Seite des PDA und kann über septische Embolien Lungenabszesse verursachen.
Bei einem großen Shunt treten gehäuft Infektionen des Respirationstrakts auf.
Mittelgroße PDA machen meist erst ab dem 30. Lebensjahr Beschwerden.
Eine Herzinsuffizienz kann bei sehr großem PDA schon im Säuglingsalter, vor allem bei Frühgeborenen, auftreten. In vielen Fällen kann der linke Ventrikel die Volumenbelastung Jahrzehnte kompensieren, und es kommt zu keinen Organschäden infolge einer Minderperfusion. Todesfälle ereignen sich meist erst im 3.–4. Lebensjahrzehnt.
Eine obstruktive Lungengefäßerkrankung mit Eisenmenger-Reaktion kann sich bei sehr großem Shunt schon am Ende des 1. Lebensjahres, meist aber zu einem Zeitpunkt nach dem 3. Lebensjahr entwickeln. Bei mittelgroßem Shunt kommt es hierzu z. T. erst im 2. bis 4. Lebensjahrzehnt.
Komplikationen, vor allem bei älteren Patienten, sind Aneurysmata im Duktusbereich, die verkalken, z. T. auch wachsen und rupturieren können. Häufige Todesursachen bei nichtbehandeltem PDA sind Endarteriitis, Herzinsuffizienz und obstruktive Lungengefäßerkrankung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Symptomatik und die Beschwerden sind weitgehend von der Shuntgröße und den pulmonalen Widerstandsverhältnissen abhängig.

Symptomatik

Kinder und Jugendliche mit kleinem PDA sind häufig asymptomatisch und entwickeln sich regelrecht.
Zeichen eines mittelgroßen und großen PDA sind:
- Palpitationen (hyperdynamer LV)
- rezidivierende bronchopulmonale Infekte
- Tachypnoe und Belastungsdyspnoe
- Linksherzinsuffizienz

Die Symptomatik tritt beim mittelgroßen PDA häufig erst ab dem 30. Lebensjahr, beim großen PDA bereits in der ersten Lebenswoche auf.

Eisenmenger-PDA
- Zyanose (wegen der Shuntlokalisation z. T. nur an der unteren Körperhälfte)
- erhebliche Leistungseinschränkung, leichte Ermüdbarkeit der Beine
- Belastungs- und Ruhedyspnoe
- Brustschmerzen
- Rechtsherzinsuffizienz
- Hämoptoe
- Rhythmusstörungen
- Synkopen
- Hirnabszesse

Diagnostisches Vorgehen

Alle Befunde sind variabel und werden vom Schweregrad des Shunt-Vitiums bestimmt.
Beim kleinen PDA ist der klinische Untersuchungsbefund, bis auf das Geräusch, regelrecht. Die Patienten sind azyanotisch, der Jugularvenenpuls ist normal, ein Herzbuckel selten.

Eisenmenger-PDA
Charakteristisch ist die Differential-Zyanose
- normale Finger und Fingernägel
- Trommelschlegel und Uhrglasnägel an den Zehen

Sonderfall: Bei Abgang der A. subclavia sinistra distal der Einmündungsstelle des Ductus Botalli finden sich Uhrglasnägel und Trommelschlegel nur an der linken Hand sowie an beiden Füßen.
Außerdem hohe a-Wellen (pulmonale Hypertonie), v-Wellen (Trikuspidalinsuffizienz) der Jugularvenen.

Palpation

Auffällig sind eine große Blutdruckamplitude und ein Pulsus celer et altus (Fingerpuls, Kapillarpuls, Pistolenschußphänomen, Traube-Doppelton, Duroziez-Doppelgeräusch, Hill-Phänomen, hüpfende Karotiden, de Musset-Zeichen (pulssynchrone Kopfbewegung)). Der Herzspitzenstoß ist hyperaktiv, verbreitert und nach unten und außen verlagert (exzentrische Linksherzhypertrophie). Die frühdiastolische Ventrikelfüllung ist ebenso tastbar (3. Herzton) wie hebende Pulsationen über der A. pulmonalis und ein systolisch-diastolisches Schwirren am linken oberen Sternumrand.

Eisenmenger-PDA
- fehlender oder abgeschwächter linksventrikulärer Impuls
- tastbarer Pulmonalklappenschluß
- hebende Pulsationen über dem rechten Ventrikel und dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt

Auskultation

Siehe Tabelle 5.44.

Tab. 5.44 **Persistierender Ductus arteriosus – Auskultationsbefund**

Herztöne
kleiner PDA
– regelrecht gespaltener 2. Herzton im 2. Interkostalraum links
mittelgroßer bis großer PDA
– der 2. Herzton wird häufig vom Geräusch überdeckt
– in umgekehrter Reihenfolge gespaltener 2. Herzton (Pulmonal-Aortenklappenschluß) im 2. Interkostalraum links
– lauter Pulmonalklappenanteil bei pulmonaler Hypertonie
– 3. Herzton
Eisenmenger-PDA
– singulärer paukender 2. Herzton im 2. Interkostalraum links
– pulmonaler Auswurfton
– rechtsatrialer 4. Herzton
Herzgeräusche
kleiner PDA
– kann auskultatorisch „stumm“ sein („silent duct“)
mittelgroßer bis großer PDA
– kontinuierliches, systolisch-diastolisches spindelförmiges Geräusch mit p.m. im 2. ICR links infraklavikulär, das nach dem ersten Herzton beginnt, seine größte Lautstärke am Ende der Systole hat und bis in die Mitte der Diastole reicht
– evtl. zusätzlich kurzes, frühdiastolisches Mitralklappenströmungsgeräusch über der Herzspitze
Eisenmenger-PDA
– das kontinuierliche Geräusch ist nicht mehr nachweisbar
– kurzes, leises, mesosystolisches Intervallgeräusch im 2./3. Interkostalraum links parasternal
– frühdiastolisches Decrescendo-Geräusch (relative Pulmonalklappeninsuffizienz, Graham-Steel-Geräusch)

Tab. 5.45 **Persistierender Ductus arteriosus – EKG- und Röntgenbefunde**

EKG
kleiner PDA
– unauffällig
mittelgroßer bis großer PDA
– Steil- bis Linkstyp
– P-sinistroatriale
– Linkshypertrophie oder biventrikuläre (Volumen-) Hypertrophie
Eisenmenger-PDA
– Rechtsherzhypertrophie
Röntgen
kleiner PDA
– unauffällig
mittelgroßer bis großer PDA
– vergrößerter Transversaldurchmesser des Herzens
– Erweiterung des linken Vorhofs und des linken Ventrikels
– Prominenz des Truncus pulmonalis sowie vermehrte Zeichnung der zentralen und peripheren Lungenarterien und -venen
– erweiterte Aorta ascendens (selten erkennbar)
Eisenmenger-PDA
– Herzgröße meist normal, Betonung des rechten Ventrikels
– weiter Pulmonalisstamm und weite zentrale Lungengefäße
– periphere Lungengefäßzeichnung vermindert (Kalibersprung zur Peripherie)

EKG und Röntgen

Siehe Tabelle 5.45.

Echokardiographie

Echokardiographisch ist der direkte Nachweis von Lokalisation und Größe des PDA möglich. Häufig lassen sich die Flußphänomene besser darstellen als die eigentliche anato-

mische Struktur. Die Shuntrichtung kann durch PW-, CW- und Farb-Doppler erfaßt werden (retrograder diastolischer Fluß von der Bifurkation in den Pulmonalarterienstamm, retrograder Fluß in der Aorta descendens während der Diastole). Indirekt können die Erweiterung des linken Vorhofs, des linken Ventrikels und des Truncus pulmonalis (> 22 mm) erfaßt und der rechtsventrikuläre und pulmonalarterielle Druck sowie der Druckgradient geschätzt werden. Volumen-Fluß-Analysen dienen zur Abschätzung von Qp/Qs.

Ergänzende diagnostische Verfahren

Die Herzkatheterdiagnostik dient der
- Berechnung der Shuntgröße
- Kalkulation des Lungengefäßwiderstandes
- Beurteilung der Lungengefäßmorphologie

Außerdem lassen sich assoziierte kardiale Anomalien nachweisen und der Koronarstatus beurteilen.

Therapie

Wegen des Endarteriitis-Risikos und der Tatsache, daß in höherem Alter nahezu alle Patienten symptomatisch werden, werden auch hämodynamisch gering wirksame PDA entweder interventionell oder operativ verschlossen. Bei größeren PDA liegt die Indikation zum Verschluß in der Prävention oder Therapie einer Herzinsuffizienz sowie in der Vermeidung irreversibler Lungenschäden.
Kontraindiziert ist ein operatives Vorgehen (kontrovers diskutiert) bei einem Lungenarteriolenwiderstand > 8–10 WE x m^2, der sich durch Gabe eines Vasodilatators nicht senken läßt.
Ein passagerer Probeverschluß bei der Herzkatheteruntersuchung kann Zusatzinformationen liefern.

Operatives Vorgehen

Ältere Patienten können elektiv nach Diagnosestellung operiert werden. Der Verschluß wird entweder durch Ligatur, durch Ligatur und Durchtrennung oder durch Durchtrennung und Übernähung durchgeführt. In der Entwicklung befinden sich thorakoskopische Verfahren zum Duktusverschluß.

Interventionelle Kathetertechniken (mittels Rashkind-Schirmchen, Coils oder Iralon-Pfropf)

Die Erfolgsrate beim transvaskulären PDA-Verschluß liegt primär bei etwa 50%, nach 1 Jahr bei 65–80%, nach 2,5 Jahren bei 85–90%. Am günstigsten sind die Ergebnisse bei einem kleinen Duktus (bis zu 3 mm Durchmesser). Ein Duktus mit mehr als 10 mm Durchmesser ist zum interventionellen Verschluß meist nicht geeignet.

Rest- und Folgezustände nach PDA-Verschluß

- persistierendes Endarteriitis-Risiko bei Rest-Shunt
- Rekanalisierung des Duktus (besonders in Fällen, bei denen nur eine Unterbindung vorgenommen wurde)
- Rest-Shunt nach transvaskulärem Verschluß (weiterhin Endarteriitis-Prophylaxe erforderlich!); ob dies auch für einen auskultatorisch stummen Rest-Shunt gilt, der lediglich echokardiographisch nachweisbar ist, wird derzeit noch kontrovers diskutiert
- persistierende oder progrediente obstruktive Lungengefäßerkrankung
- Bildung falscher Aneurysmata (nach Ligatur, nach Infektionen)
- Heiserkeit (Verletzung des N. recurrens)
- linksseitige Zwerchfellparese (Verletzung des N. phrenicus)
- Chylothorax (Verletzung des Ductus thoracicus)

Fallot-Tetralogie

Auf einen Blick

englisch: tetralogy of Fallot
Abkürzung: TOF

Die Fallot-Tetralogie ist durch 4 Anomalien gekennzeichnet:
- eine Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtraktes (RVOTO)
- einen großen, sog. mal-alignment Ventrikelseptumdefekt (VSD)
- eine über dem VSD reitende Aorta und
- eine (konsekutive) Rechtsherzhypertrophie

Der Herzfehler ist auf eine Fehlentwicklung des distalen Bulbus mit Hypoplasie des Infundibulums bei Anteriorverlagerung des Infundibulumseptums zurückzuführen. Folge hiervon sind ein Ventrikelseptumdefekt vom mal-alignment-Typ sowie das Überreiten der Aorta.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz beträgt ca. 14% aller angeborenen Herzfehler und ca. 60–70% aller angeborenen zyanotischen Herzfehler. Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen (etwa 1,4 : 1).

Pathophysiologie

Pathophysiologisch stehen
- der große Ventrikelseptumdefekt
- die Stenose des rechtsventrikulären Ausflußtrakts

im Vordergrund.

Der Ventrikelseptumdefekt liegt perimembranös und dehnt sich in den rechtsventrikulären Ausflußtrakt aus. Er ist in allen Fällen so groß, daß es zum Druckausgleich zwischen rechtem Ventrikel, linkem Ventrikel und Aorta kommt. Die rechtsventrikuläre Ausflußtraktobstruktion (RVOTO) liegt zu 50% im Infundibulum, zu 10% auf Klappenebene und zu 30% an beiden Orten. Bei 10% besteht eine komplette Atresie der Pulmonalklappe.

Der Schweregrad der RVOTO ist variabel. Daher ist der Anteil venösen Blutes, das nicht durch die Lunge zirkuliert, sondern über den großen VSD direkt in den Systemkreislauf gelangt, unterschiedlich. Hierdurch entsteht eine mehr oder weniger ausgeprägte Hypoxämie, die sich klinisch als zentrale Zyanose manifestiert.

Der Anulus der Pulmonalklappe und der Pulmonalarterienstamm sind meist hypoplastisch. In den peripheren Pulmonalarterien, besonders am Abgang der linken Pulmonalis, bestehen nicht selten Stenosierungen.

Die Rechtsherzhypertrophie ist Folge des permanent bestehenden systolischen Systemdruckes bei (sub-)pulmonaler Obstruktion und großem VSD (s. Abb. 5.95).

Hämodynamik

Die Schwere des Krankheitsbildes hängt vom Grad der rechtsventrikulären Ausflußtraktobstruktion und der hieraus resultierenden Richtung und Größe des Shunts auf Ventrikelebene ab. Das Spektrum der Fallot-Tetralogie reicht dabei von azyanotischen Formen (pink Fallot) über die klassischen Formen bis hin zur Pulmonalklappenatresie.

Die Extremform der Fallot-Tetralogie ist die Pulmonalatresie. Bei diesem Herzfehler gelangt das gesamte systemvenöse Blutvolumen vom rechten Herzen über den VSD in die Aorta. Die Lungenperfusion erfolgt über einen offenen Ductus Botalli und/oder über aorto-pulmonale Kollateralen (MAPCA, main aorto-pulmonary collateral arteries).

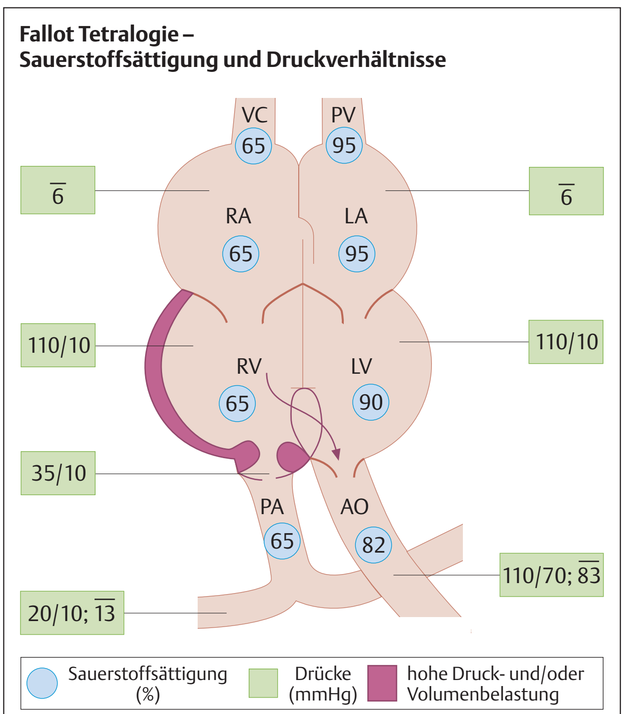


Abb. 5.95 Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse bei Fallot-Tetralogie

Natürlicher Verlauf

Die Prognose ist abhängig vom Schweregrad der Pulmonalstenose und damit vom Ausmaß der Lungendurchblutung. Kinder mit einer geringeren RVOTO (azyanotisch) können infolge eines großen Links-rechts-Shunts zu Beginn herzinsuffizient werden; eine Zyanose entwickelt sich dann häufig erst im 2. Lebensjahr. Werden die ersten Jahre spontan überlebt, treten im weiteren Verlauf im allgemeinen eine zunehmende Zyanose und Belastungsdyspnoe auf.

Die mittlere spontane Lebenserwartung liegt bei etwa 12 Jahren. Die meisten Patienten versterben vor dem 20. Lebensjahr, bei ungünstiger Anatomie meist innerhalb der ersten 2 Lebensjahre (Hypoxie).

Beim Spontanverlauf kommt es bei älteren Patienten zur Rechtsherzinsuffizienz und mit zunehmendem Alter zur Entwicklung einer Aortenklappeninsuffizienz bei überproportional weitem Klappenring. Es besteht die Gefahr einer bakteriellen Endokarditis.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Führende Symptome sind Atemnot und Hockstellung.

Bereits im 1. Lebensjahr macht sich, besonders bei Belastung (Schreien, Laufen), aber auch in Ruhe, eine Atemnot bemerbar. Die Kinder nehmen deshalb häufig eine Hockstellung ein, wodurch es zum Anstieg des Systemwiderstands mit konsekutiver Erhöhung der Lungenperfusion und zum Anstieg der Sauerstoffsättigung kommt.

Bei Säuglingen und Kleinkindern treten gelegentlich sog. hypoxische Anfälle mit Schreiattacken und selten Synkopen und Krampfanfällen auf (Engstellung des hypertrophierten Infundibulums mit Blockierung des Blutzustroms zum Lungenkreislauf).

Die körperliche Leistung ist eingeschränkt, die körperliche Entwicklung dagegen in den meisten Fällen kaum verzögert.

Diagnostisches Vorgehen

Auffällig ist eine zentrale Zyanose, die bei Belastung zunimmt. Vor dem 2. Lebensjahr sind Trommelschlegelfinger/-zehen und Uhrglasnägel selten. Venendruck und Venenpuls sind meist normal, die a-Welle kann überhöht sein.

Bei der Palpation ist der Spitzenstoß oft nicht tastbar. Es finden sich hebende Pulsationen über dem rechten Ventrikel und ein systolisches Schwirren am linken Sternalrand (selten). Über dem Pulmonalareal sind keine Pulsationen zu fühlen.

Auskultation

Siehe Tabelle 5.46.

EKG und Röntgen

Siehe Tabelle 5.47.

Echokardiographie

Mit der Echokardiographie lassen sich Größe und Lage des VSD, Beschaffenheit des RVOT (Art und Grad der [Sub-] Pulmonalstenose), des Pulmonalisstammes und seiner Aufzweigungen, die Lage der Aorta, die Beschaffenheit der Aortenklappe, die Rechtshypertrophie sowie das Vorliegen von Begleitanomalien beurteilen.

Tab. 5.46 **Fallot-Tetralogie – Auskultationsbefunde**

Herztöne
- 2. Herzton singulär und laut (Aortenklappenschluß der anterior verlagerten Aorta)
- Pulmonalklappenschluß fehlend oder leise und verspätet
- aortaler Ejection-Klick (besonders nach dem 20. Lebensjahr)

Herzgeräusche
- systolisches Austreibungsgeräusch über dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt (p.m. im 3. ICR li parasternal) bei valvulärer und/oder infundibulärer Pulmonalstenose; Lautstärke und Dauer des Geräusches sind vom Lungendurchfluß abhängig: je stärker die RVOT-Obstruktion, desto leiser ist das Geräusch; selten lauter als 3/6
- Hinweis: der Rechts-links-Shunt über den VSD bei TOF verursacht kein Geräusch
- diastolisches Refluxgeräusch über der Herzbasis bei Erwachsenen infolge einer Aortenklappeninsuffizienz, seltener über dem Pulmonalklappenareal bei verkalkter Pulmonalklappe

Tab. 5.47 **Fallot-Tetralogie – EKG- und Röntgenbefunde**

EKG
- Rechtstyp, selten normaler Lagetyp
- rechtsventrikuläre Hypertrophie (biventrikuläre Hypertrophie bei azyanotischen Formen)
- rechtsatriale Belastung (P-dextroatriale)

Röntgen
- Herzgröße unauffällig
- angehobene Herzspitze bei hypertrophiertem RV („Holzschuhherz“)
- eingezogene Herztaille (konkaves Pulmonalsegment) infolge Hypoplasie der A. pulmonalis
- weite Aorta ascendens
- rechter Aortenbogen (25 %)
- Minderperfusion der Lunge

Ergänzende diagnostische Verfahren

Angiokardiographie und Manometrie sind speziellen Fragestellungen und dem Nachweis assoziierter Anomalien vorbehalten.

Therapie

Bei deutlicher Zyanose und/oder hypoxischen Anfällen sollte möglichst frühzeitig operiert werden.
Palliativoperationen sind zur Verbesserung der Lungenperfusion indiziert, wenn eine primäre Korrektur nicht möglich ist (z. B. bei hypoplastischen Pulmonalarterien, bei hypoplastischem Pulmonalklappenanulus, bei Koronaranomalien, bei multiplen VSD).

Korrekturoperation

Ziel der Korrekturoperation ist die Beseitigung der rechtsventrikulären Ausflußtraktobstruktion (Pulmonalklappenvalvulotomie; Resektion infundibulärer Muskulatur, meist mit Patch-Erweiterung durch Perikard- oder PTFE-Streifen, ggf. auch transanulär; selten Conduitanlage zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie, z. B. bei Koronaranomalie) und der Patchverschluß des VSD (transatrial oder transventrikulär). Siehe auch Plus 5.32, Abbildung 5.96 und 5.97.

Zeitpunkt
- symptomatische Kinder nach dem 3. Lebensmonat (bei großer operativer Erfahrung auch früher!)
- asymptomatische Kinder im 1. oder 2. Lebensjahr
- bei Auftreten hypoxämischer Anfälle baldmöglichst
- 1–2 Jahre nach vorausgegangener Shunt-Operation

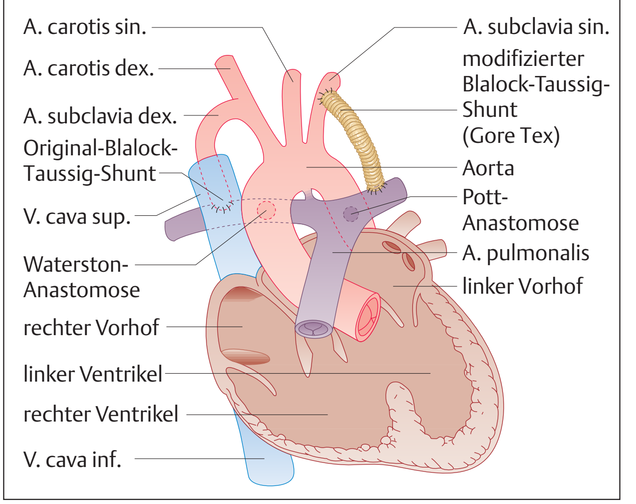


Abb. 5.96 Operatives Vorgehen bei Fallot-Tetralogie

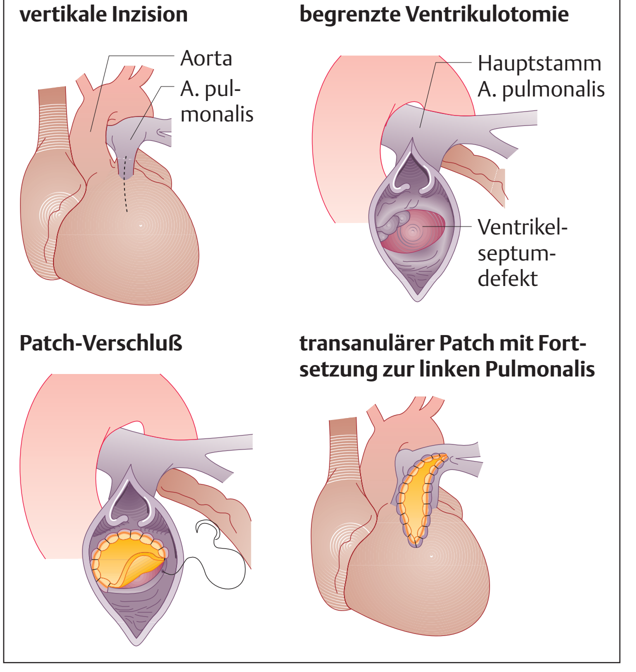


Abb. 5.97 Operatives Vorgehen bei Fallot-Tetralogie

PLUS

5.32 Korrekturoperationen bei Fallot-Tetralogie (s. Abb. 5.96)

Original Blalock-Taussig-Shunt (BTS)
End-zu-Seit-Anastomose zwischen A. subclavia und Pulmonalarterie (PA)
– rechter Aortenbogen: Shunt zwischen A. subclavia sinistra und linker PA
– linker Aortenbogen: Shunt zwischen A. subclavia dextra und rechter PA

Modifizierter Blalock-Taussig-Shunt
Seit-zu-Seit-Interponat eines 4–5 mm weiten Grafts aus Gore-Tex (Polytetrafluoroethylen = PTFE) zwischen A. subclavia und der ipsilateralen Pulmonalarterie
– rechter Aortenbogen: Shunt zwischen A. subclavia dextra und rechter PA
– linker Aortenbogen: Shunt zwischen A. subclavia sinistra und linker PA

Zentraler Shunt
Seit-zu-Seit-Interponat eines PTFE-Grafts zwischen Aorta ascendens und dem Stamm der Pulmonalarterie

Waterston-Cooley-Shunt
Direktanastomose zwischen der rechten Posterolateralwand der Aorta ascendens und rechter Pulmonalarterie

Pott-Shunt
Direktanastomose zwischen Aorta descendens und linker Pulmonalarterie (Verfahren wird heute nicht mehr durchgeführt!)

Rest- und Folgezustände nach operativer Palliation oder Korrektur

allgemeine Probleme nach Anlage eines Shunts
- „Herauswachsen" aus dem Shunt
- Shuntverschluß
- Stenosen/Obstruktion der ipsilateralen Pulmonalarterie
- Endokarditis
- Aortenklappeninsuffizienz
- Herzinsuffizienz

speziell bei original BTS
- Hypoplasie des Armes auf der Seite des Shunts

speziell bei Waterston-Cooley-Shunt
- Herzinsuffizienz durch zu großes Shuntvolumen
- obstruktive Lungengefäßerkrankung der rechten Lunge durch zu großes Shuntvolumen
- Aneurysma der rechten Pulmonalarterie (Waterston)
- Hypoplasie der zentralen Pulmonalarterie
- Hypoplasie der linken Pulmonalarterie (Waterston)
- Kinking oder Stenosierung der rechten Pulmonalarterie

speziell bei Pott-Shunt
- Zerstörung der linken Pulmonalarterie durch Kinking oder Stenosen
- Probleme bei der Rückführung der Shunts zum Zeitpunkt der Korrektur-Operation (zusätzliche laterale Thorakotomie erforderlich!)

seltene Probleme:
- Entwicklung bronchopulmonaler Kollateralen (besonders nach Shuntverschluß)
- erworbene Infundibulumatresie oder Pulmonalatresie
- Subclavian-steal-Syndrom

Probleme nach Korrekturoperation siehe Tabelle 5.48.

Tab. 5.48 **Fallot-Tetralogie – Probleme nach Korrekturoperation**

Restzustände/Folgezustände	Vorkommen/resultierende Probleme
Re-/Rest-VSD – bei Patchleck – zusätzlicher VSD	– Herzinsuffizienz – Endokarditisgefahr
Reststenosen – im RVOT – im Pulmonalisstamm – Stenose an ehemaliger Shuntanastomose – periphere PA-Stenose	– Druckbelastung des RV
persistierendes Foramen ovale, ASD	– Rechts-links- oder Links-rechts-Shunt – paradoxe Embolien
Rhythmusstörungen – kompletter Rechtsschenkelblock – kompletter AV-Block – ventrikuläre Extrasystolie – Kammertachykardien – paroxysmale supraventrikuläre Arrhythmien/Vorhofflimmern	– intraoperative Schädigung des Reizleitungssystems – Schrittmacherinsertion – selten plötzlicher Herztod bei ventrikulären Rhythmusstörungen
Aneurysma des RVOT	– meist bei überhöhtem RV-Druck infolge Reststenose – progrediente Größenzunahme möglich – Ruptur (selten) – Verkalkung
pulmonale Hypertonie	– hyperkinetisch bei persistierendem großem VSD – irreversible PHT nach 10–15 Jahren (schneller nach Schwangerschaft)
Pulmonalklappeninsuffizienz	– stets vorhanden, besonders nach transanulärem Patch oder nach Exzision der Pulmonalklappe
Aortenklappeninsuffizienz	– bei überproportional weitem Klappenring
Trikuspidalklappeninsuffizienz	
Herzinsuffizienz	– nach Spätoperation infolge chronisch hypoxischer Myokardschädigung – nach langer Ischämiezeit – nach unzureichender Myokardprotektion

Indikationen zur Re-Operation

- Verschluß eines Re-VSD ($Q_P/Q_S > 1{,}5:1$)
- Beseitigung einer RVOTO (Gradient > 50 mmHg)
- Trikuspidalklappenrekonstruktion/-anuloplastie bei Klappeninsuffizienz
- Resektion eines Ausflußtraktaneurysmas
- Pulmonalklappenersatz bei Pulmonalklappeninsuffizienz
- Verschluß eines ASD/PFO
- Shuntentfernung nach vorausgegangener Palliativ-Operation (interventionell oder operativ)
- Aortenklappenersatz bei Aortenklappeninsuffizienz

Kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße

Auf einen Blick

englisch: congenitally corrected transposition
Abkürzung: CCT

Die CCT ist durch eine Ventrikelinversion bei normalem Vorhofsitus und Transpositionsstellung der großen Gefäße gekennzeichnet. Bei dieser Anomalie entspringt die A. pulmonalis aus dem rechtsseitig gelegenen, morphologisch linken Ventrikel, die Aorta aus dem links gelegenen, morphologisch rechten Ventrikel. Man spricht auch von einer atrio-ventrikulären und ventrikulo-arteriellen Diskordanz (s. Abb. 5.98).

Pathophysiologie
Bei der CCT strömt das venöse Blut also vom rechten Vorhof über die Mitralklappe in den morphologisch linken, funktionell rechten Ventrikel und von dort in den Lungenkreislauf.
Das pulmonalvenöse Blut gelangt über den linken Vorhof, die Trikuspidalklappe, den morphologisch rechten, funktionell linken Ventrikel in den Systemkreislauf.
Funktionell ist es somit zu einer Korrektur der Kreislaufverhältnisse gekommen. Der Begriff „Korrektur" bezeichnet somit allein die funktionellen Auswirkungen, während die pathologisch-anatomischen Gegebenheiten unberücksichtigt bleiben. Weitere anatomische Besonderheiten betreffen die Koronarversorgung sowie das Reizleitungssystem (s. Abb. 5.99).

Koronare Versorgung
Die Koronarversorgung des anatomisch rechten Systemventrikels erfolgt über die A. circumflexa, die aus dem linken Sinus Valsalvae entspringt. Der morphologisch linke, subpulmonal gelegene Ventrikel wird primär über den R. interventricularis anterior und über die „rechte" Koronararterie versorgt, die aus dem rechten Sinus Valsalvae entspringen.

Erregungsleitungssystem
Das atrioventrikuläre Erregungsleitungssystem ist ebenfalls abnorm angelegt. Zusätzlich zu einem hypoplastischen, meist blind endenden, posterior gelegenen AV-Knoten besteht im rechten Vorhof ein akzessorischer superior/anterior gelegener AV-Knoten. Er steht mit dem His-Bündel in Verbindung. Das His-Bündel ist abnorm lang und zieht vorn um den Pulmonalklappenring. Der rechte Tawara-Schenkel deszendiert auf der linken, der linke Tawara-Schenkel auf der rechten Seite des Ventrikelseptums. Bei zusätzlichem VSD deszendiert das His Bündel antero-superior vom Defekt.
In > 90% der Fälle ist das Krankheitsbild mit weiteren Herzanomalien verbunden (s. Tab. 5.49). Die assoziierten Fehlbildungen lassen von der Hämodynamik eine Unterteilung in vier verschiedene Gruppen der CCT zu.

Gruppe I
Patienten mit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigen das klinische Bild einer „Mitral"-Klappeninsuffizienz. Eine Insuffizienz der linken AV-Klappe („Trikuspidalklappeninsuffizienz") findet sich gehäuft mit zunehmendem Lebensalter, meist zwischen dem 30.–60. Lebensjahr. In bis zu 25% der Fälle besteht ein Zusammenhang mit einer linksseitigen Ebstein-Anomalie der Trikuspidalklappe.

Gruppe II
Charakteristisch für diese Gruppe sind Pulmonalstenose und intaktes Ventrikelseptum, die klinisch als isolierte Pulmonalstenose imponieren. Anatomisch entsteht die Ausflußtraktobstruktion durch eine subvalvuläre fibröse oder muskuläre Enge, eine Pulmonalklappenstenose, überschüssiges Trikuspidalklappengewebe oder durch ein Ventrikelseptum-Aneurysma.

Gruppe III
Besteht ein isolierter Ventrikelseptumdefekt, so finden sich auch klinisch Zeichen eines isolierten Ventrikelseptumdefekts, der in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lungenperfusion frühzeitig eine pulmonale Hypertonie verursachen kann.

Gruppe IV
Kombination eines VSD mit einer Pulmonalstenose, die klinisch zum Bild einer Fallot-Tetralogie führt.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz beträgt ca. 0,5% aller angeborenen Herzfehler; Vorkommen 1: 13000 Lebendgeborenen. Jungen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen (etwa 1,6 : 1).

Natürlicher Verlauf

Der klinische Verlauf der Erkrankung wird weitgehend durch Begleitanomalien oder funktionelle Komplikationen wie AV-Blockierungen, WPW-Syndrom, Herzinsuffizienz oder eine infektiöse Endokarditis bestimmt. 25–30% aller Patienten mit CCT versterben im 1. Lebensjahr, meist infolge einer Herzinsuffizienz.
Eine Herzinsuffizienz ist bei Patienten mit begleitendem VSD nicht so häufig wie bei VSD mit normaler Gefäßanato-

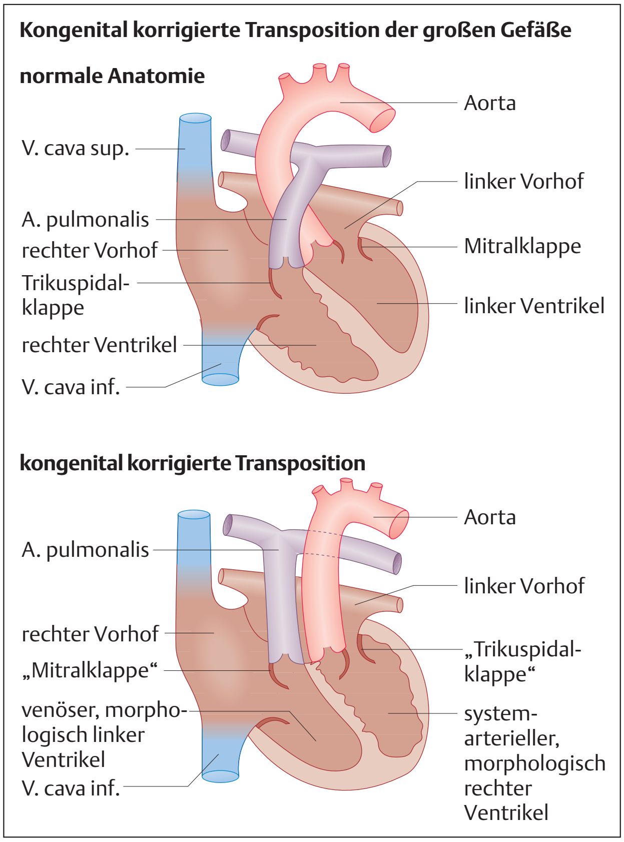


Abb. 5.98 Schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse bei regelrechter Anatomie (oben) sowie bei kongenital korrigierter Transposition (unten)

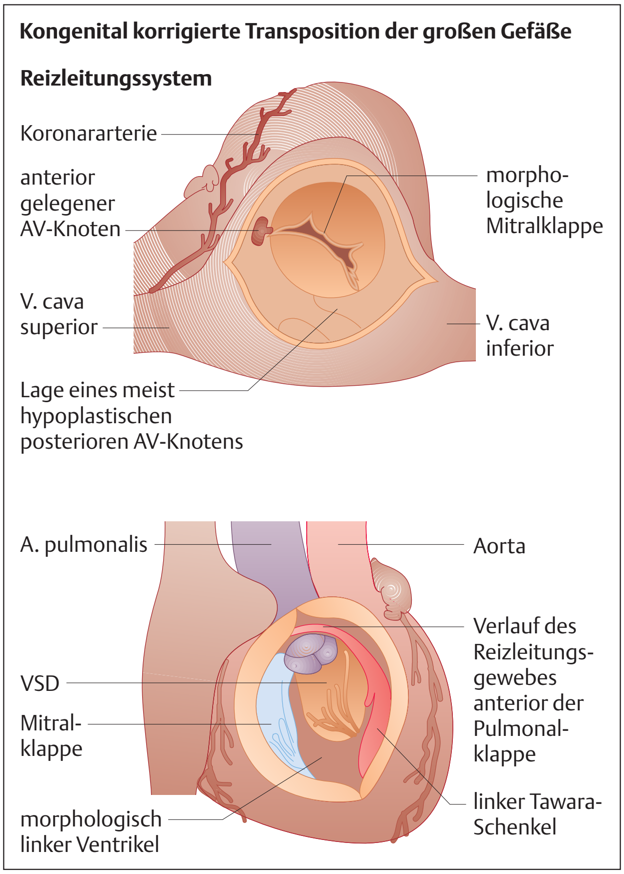


Abb. 5.99 Schematische Abbildung der Lage des Reizleitungssystems bei kongenital korrigierter Transposition (mod. nach Anderson)
oben: Blick von rechts/oben
unten: Blick durch den eröffneten morphologisch linken Ventrikel und den VSD bis in den morphologisch rechten Ventrikel

mie, da der abnormal liegende subpulmonale Ausflußtrakt (Infundibulum) auch ohne eine anatomisch präformierte Einengung wie eine Obstruktion wirkt.

Bei der isolierten Form der CCT erreichen viele Patienten symptomlos das Erwachsenenalter; der älteste beschriebene Patient erreichte das 73. Lebensjahr.

Anatomische Besonderheiten und Fibroseneigung des His-Bündels führen zu progredienten AV-Blockierungen, besonders häufig gegen Ende des 3. Lebensjahrzehnts.

Ein wesentliches Problem ist die längerfristige Eignung der morphologisch rechten Herzkammer als Systemventrikel. In der Mehrzahl der Fälle kommt es dann auch bei einer isolierten CCT im mittleren Lebensalter zur Insuffizienz des Systemventrikels.

Eine höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz tritt im Kindesalter vorzugsweise bei einer Ebstein-artigen Konstellation auf. Die Trikuspidalklappeninsuffizienz im Erwachsenenalter ist häufig Ausdruck einer schlechter werdenden Ventrikelfunktion.

Bei eingetretener Herzinsuffizienz verschlechtert sich die Prognose erheblich.

Häufig besteht gleichzeitig ein WPW-Syndrom.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Symptome und Beschwerden hängen weitgehend von der Art der Begleitanomalien ab.

Bei fehlenden assoziierten Fehlbildungen kann die Erkrankung klinisch lange Zeit asymptomatisch bleiben.

Atemnot und Erschöpfung finden sich besonders bei progredienter „Trikuspidal“-Klappeninsuffizienz (linksseitiger Ebstein-Anomalie), Herzinsuffizienz bei großen VSD. Eine Zyanose begleitet den VSD mit schwerer Pulmonalstenose, die seltenen (Prä-)Synkopen einen kompletten AV-Block.

Diagnostisches Vorgehen

Die Untersuchungsbefunde sind variabel und werden von Art der Begleitanomalien und Schweregrad des Vitiums bestimmt (s. Tab. 5.49).

EKG

Die Ventrikeldepolarisation beginnt stets im anatomisch linken Ventrikel, verläuft zum rechten Ventrikel und verursacht initial eine Q-Zacke.

QRS-Komplex
- tiefe Q-Zacken in II, III, aVF und in den rechtspräkordialen Ableitungen (V4 r, V1, V2)
- fehlende Q-Zacken lateral (V5, V6)
- Ventrikelhypertrophie (in komplexen Fällen)

In einigen Fällen findet sich ein AV-Block 1.–3. Grades oder eine WPW-Konfiguration.

Tab. 5.49 **CCT – Untersuchungsbefunde**

Zyanose
– VSD+PS
hyperaktiver Spitzenstoß
– großer VSD
lauter singulärer Aortenklappenschlußton links parasternal
– links-anteriore Lage der Aortenklappe (DD: PHT)
systolisches Intervallgeräusch am linken oberen Sternalrand, mit Fortleitung zum Rücken (3./4. ICR li. parasternal, d. h. tiefer als normal)
– Subpulmonalstenose (SPS)
systolisches Sofortgeräusch am linken unteren Sternalrand (4. ICR li. parasternal, d. h. weiter medial als normal)
– „Trikuspidalinsuffizienz“ (TI), VSD
diastolisches Intervallgeräusch am linken unteren Sternalrand
– VSD

Röntgen

Die Herzgröße und die Füllung der Lungengefäße hängen von der Art und dem Schweregrad der begleitenden Herzfehler ab! Als Lageanomalie kann eine Dextroversio cordis bestehen. Der linke Herzrand (in p.a.) erscheint durch die links randbildende Aorta gerade, die normalerweise am rechten Herzrand gelegene Konvexität der Aorta ascendens fehlt.
Eine vermehrte Lungengefäßfüllung kann Hinweis auf einen VSD geben, Lungenvenenstauung und ein vergrößerter linker Vorhof auf eine „TI“ oder eine Herzinsuffizienz.

Echokardiographie

Mit der transthorakalen und transösophagealen Doppler- und Farbdoppler-Echokardiographie lassen sich die zugrundeliegende Anatomie sowie die Größe und Funktion der Herzklappen und Ventrikel beurteilen.

Herzkatheter

Die Herzkatheterdiagnostik dient der angiographischen Darstellung der anatomischen Besonderheiten und dem Nachweis assoziierter kardialer Anomalien.

Therapie

Die Behandlung richtet sich nach dem klinischen Bild. Für das therapeutische Konzept sind die bestehenden Begleitanomalien und Komplikationen richtungweisend.
Hauptsächliches therapeutisches Ziel ist es, eine Dilatation des Systemventrikels zu verhindern. Geeignet sind Vermeidung großer Shunts im Kindesalter, Schrittmacherimplantation bei höhergradigen AV-Blockierungen, frühzeitige Rekonstruktion oder Ersatz der Trikuspidalklappe und/oder Verschluß eines VSD.

Konservative Behandlung

Bei Herzinsuffizienz werden Herzglykoside, Diuretika und/oder Vasodilatatoren eingesetzt. Bedeutsame Rhythmusstörungen erfordern eine adäquate antiarrhythmische Therapie nach den üblichen Grundsätzen.

Schrittmacherimplantation

Indikationen sind höhergradige symptomatische AV-Blokkierungen. Hierbei sollten AV-sequentielle Zweikammersysteme bevorzugt werden. Die glatte Ventrikelinnenfläche des morphologisch linken Ventrikels läßt häufig Schraubelektroden erforderlich werden.

Operatives Vorgehen

Das chirurgische Vorgehen ist prinzipiell dasselbe wie beim isolierten Vorliegen gleichartiger Defekte (VSD, Klappeninsuffizienz, Pulmonalstenose usw.). Als komplizierend erweisen sich die abnorme Koronarversorgung, die Lage des Reizleitungssystems sowie die Lage der anterioren Papillarmuskeln der rechtsseitigen AV-Klappe.

Indikationen

Die Indikation zur chirurgischen Intervention ist für ältere Patienten weit weniger klar definiert als für Kinder. Asymptomatische oder gering symptomatische Patienten mit einer Herzvergößerung infolge eines VSD oder einer Trikuspidalklappeninsuffizienz profitieren möglicherweise am meisten von einer frühzeitigen Operation. Bei Versagen des Systemventrikels bleibt als Ultima ratio die Herztransplantation.

Palliativoperation

Bei großem VSD mit pulmonaler Druck-/Widerstandserhöhung ohne Pulmonalstenose kann als Palliativbehandlung im Säuglingsalter ein Pulmonalarterienbanding durchgeführt werden. Bei höhergradiger Zyanose (systemarterielle Sättigung < 80 %) kann die Brock-Sprengung einer Pulmonalklappenstenose oder die Anlage eines aortopulmonalen Shunts notwendig werden.

Korrekturoperation

Operativ-korrigierende Maßnahmen umfassen den VSD-Patchverschluß. Der morphologisch rechte Ventrikel sollte hierzu möglichst nicht eröffnet werden.

Hinweis:
Beim VSD-Verschluß müssen die Fixierungsnähte für den Patch auf der linken Seite des Septums liegen.
Valvuläre Pulmonalstenosen können durch eine transpulmonale Kommissurotomie, bedeutsame Subpulmonalstenosen (mit einem Gradienten von mehr als 50 mmHg) durch Resektion oder durch Anlage eines Conduits zwischen morphologisch linkem Ventrikel und Pulmonalarterie angegangen werden. Probleme können sich durch die Lage des entwicklungsgeschichtlich linken Koronarsystems ergeben!
Bei Trikuspidalklappeninsuffizienz kann eine Anuloplastie oder ein prothetischer Klappenersatz erforderlich werden. Die Operation sollte möglichst frühzeitig erfolgen, damit keine Ventrikelfunktionsstörung auftritt.
Als neue Therapieform wird eine sog. „double-switch-Operation“ durchgeführt. Langzeitverläufe für dieses Therapiekonzept liegen noch nicht vor. Erwachsene sind nur in Einzelfällen mit dieser Methode operiert worden.

Rest- und Folgezustände nach Operation

Durch neue Operationstechniken, genaue Beachtung des Verlaufs von Koronararterien und Reizleitungssystem, überlegte Wahl des Zugangs zum VSD, Wahl des Ventrikulotomieorts, ggf. Anlage extrakardialer Conduits konnte die früher sehr hohe OP-Letalität drastisch gesenkt werden. Selbst nach erfolgreicher chirurgischer Therapie ist die postoperative Langzeitprognose ungewiß, da, außer bei der „Double-switch-Operation“, der rechte Ventrikel weiterhin als Systemventrikel arbeiten muß.

Komplette Transposition der großen Gefäße

englisch: complete transposition of the great arteries
Abkürzung: TGA

Bei der Transposition der großen Gefäße (TGA) entspringt die Aorta aus dem morphologisch rechten Ventrikel, die Pulmonalarterie aus dem morphologisch linken Ventrikel (ventrikulo-arterielle Diskordanz). Die Aorta aszendiert ventral und/oder rechts neben der A. pulmonalis. Beide großen Gefäße verlaufen parallel, ohne sich zu überkreuzen („D-TGA"). Vorhöfe und Ventrikel stehen in normaler Beziehung zueinander (atrio-ventrikuläre Konkordanz).
Die anatomischen Gegebenheiten bedingen eine hämodynamische Situation, in der Lungen- und Systemkreislauf nicht mehr nacheinander, sondern parallel geschaltet sind. Durch zusätzlich bestehende Herzmißbildungen (s. Tab. 5.50) wird das Bild dieser Erkrankung vielgestaltig.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz beträgt ca. 5% aller angeborenen Herzfehler. Jungen sind dreimal häufiger betroffen als Mädchen (ca. 3 : 1).

Pathophysiologie

Bei der Transposition der großen Gefäße wird das untersättigte Blut aus dem Systemkreislauf dem rechten Vorhof und Ventrikel zugeführt. Die Aorta entspringt aus dem rechten Ventrikel und führt somit sauerstoffarmes Blut. Nach Perfusion des Körpers rezirkuliert das Blut ohne vorherige Oxygenierung über die Hohlvenen zum rechten Herzen. Sauerstoffreiches Blut aus der Lunge gelangt über den morphologisch linken Ventrikel in die Pulmonalarterie und damit zurück zur Lunge. Funktionell sind System- und Lungenkreislauf vollständig voneinander getrennt und parallel geschaltet.
Da der Lungengefäßwiderstand niedrig ist, hat der linke Ventrikel nur einen geringen systolischen Druck, der rechte Ventrikel dagegen hohen Systemdruck aufzubringen.
Der beschriebene Zustand ist mit einem längeren Überleben nur dann vereinbar, wenn durch eine Kurzschlußverbindung eine Durchmischung beider Kreisläufe auf Vorhof-, Kammer- oder Gefäßebene besteht.
Neben der Transposition muß ein Vorhofseptumdefekt, ein Ventrikelseptumdefekt oder ein persistierender Ductus Botalli (allein oder in Kombination) vorliegen. Hierdurch entsteht ein bidirektionaler Shunt, wobei arterialisiertes Blut aus dem Lungenkreislauf in den Systemkreislauf und untersättigtes Blut aus dem Systemkreislauf in den Lungenkreislauf gelangt. Das Shuntvolumen muß dabei in beiden Richtungen gleich groß sein, da es sonst zum „Leerschlagen" eines und zur Überflutung des anderen Kreislaufabschnitts kommen würde. Shuntrichtung und Shuntgröße hängen von der Weite der Querverbindungen, der Compliance der Ventrikel sowie von den Gefäßwiderständen ab.
Auf Vorhofebene besteht während der Diastole ein Rechts-links-Shunt, während der Systole ein Links-rechts-Shunt. Beim Ventrikelseptumdefekt und normalem Lungengefäßwiderstand besteht systolisch ein Rechts-links-Shunt, diastolisch ein Links-rechts-Shunt. Der Shuntstrom fließt bei

Komplette Transposition der großen Gefäße mit Vorhofseptumdefekt, intaktem Ventrikelseptum ohne offenen Ductus Botalli – Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse

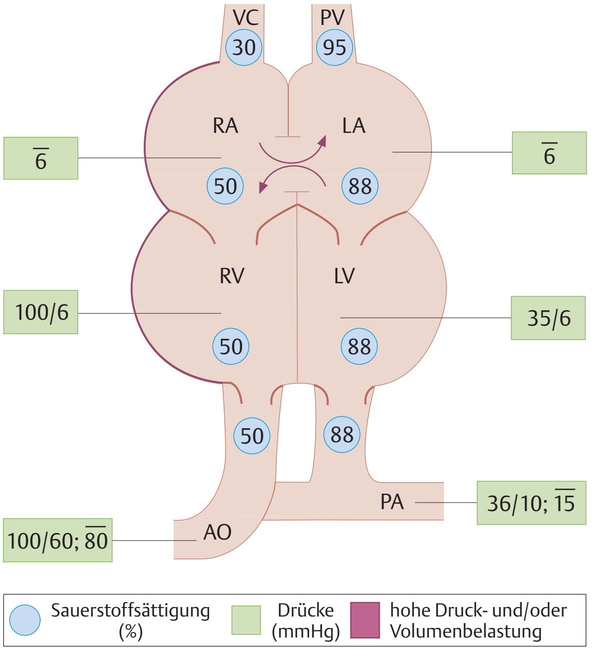


Abb. 5.100 Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse bei kompletter Transposition der großen Gefäße mit Vorhofseptumdefekt, intaktem Ventrikelseptum ohne offenen Ductus Botalli

gleichzeitig bestehendem Vorhofseptumdefekt und Ventrikelseptumdefekt auf Vorhofebene vorzugsweise vom linken zum rechten Vorhof, auf Kammerebene vom rechten zum linken Ventrikel. Auf Ebene der großen Gefäße geht der Shuntstrom im Ductus von der Aorta zur Pulmonalarterie (s. Abb. 5.100 und 5.101).

Formen

Kombination d-TGA mit kleinem Defekt auf Vorhofebene: Infolge der unzureichenden Durchmischung der Kreisläufe sind die Neugeborenen von Geburt an zyanotisch. Die niedrige arterielle Sauerstoffsättigung verursacht über eine anaerobe Glykolyse und metabolische Azidose eine starke Beeinträchtigung der Myokardfunktion. Darüber hinaus kommt es durch den wenige Tage nach der Geburt fallenden Lungengefäßwiderstand zu einem vermehrten pulmonalen Blutfluß und damit zu einer Volumenüberlastung des linken Vorhofes und des linken Ventrikels. Ein längeres Spontanüberleben ist in dieser Situation nicht möglich.
Kinder mit großem Vorhofseptumdefekt haben bei guter Durchmischung beider Kreisläufe eine höhere arterielle Sauerstoffsättigung.

Kombination mit großem Vorhofdefekt: Die Kombination führt zu einer so guten Oxygenierung, daß eine Zyanose fehlen kann. Auf dem Boden einer überhöhten Lungendurchblutung können diese Patienten innerhalb der ersten Lebenswochen eine Herzinsuffizienz entwickeln. Bei nichtre-

Komplette Transposition der großen Gefäße mit großem Ventrikelseptumdefekt – Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse

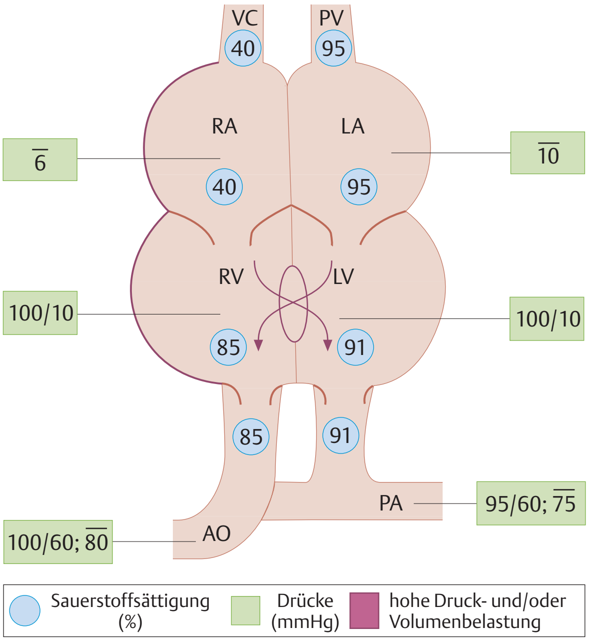


Abb. 5.101 Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse bei kompletter Transposition der großen Gefäße mit großem Ventrikelseptumdefekt

striktivem Ventrikelseptumdefekt kann, wie bei einem großen offenen Ductus Botalli, ein hoher Druck im Lungenkreislauf bestehen bleiben, so daß sich schon frühzeitig eine pulmonale Gefäßerkrankung entwickelt. Außerdem soll in diesen Fällen die Zahl intraakinärer Pulmonalgefäße verringert und die Zahl systemischer Kollateralgefäße, die hypoxämisches Blut führen, erhöht sein.

Ventrikelseptumdefekt mit gleichzeitiger linksventrikulärer Ausflußbahnobstruktion (LVOTO): Zunächst resultiert eine Durchmischung beider Kreisläufe auf Kammerebene. Da die Menge des vollständig gesättigten Blutes, das aus der Lungenstrombahn rezirkuliert, bei einer relevanten Ausflußbahnobstruktion aber inadäquat ist, steigt die systemarterielle Sauerstoffsättigung nicht wesentlich an. Die Ausflußbahnobstruktion wirkt jedoch als Schutzfaktor gegen die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie. Eine solche (Sub-)pulmonalstenose führt zwar zur linksventrikulären Druckbelastung, eine Herzinsuffizienz entwickelt sich aber nicht, da keine Volumenüberlastung der linken Herzseite besteht.

Natürlicher Verlauf

Der Spontanverlauf des Krankheitsbildes wird wesentlich von der Art und vom Schweregrad der begleitenden Herzfehlbildungen bestimmt. Faßt man alle Formen der kompletten TGA zusammen, so ergab sich bis 1965 eine Gesamtletalität von 90% innerhalb des 1. Jahres.
Man kann drei Gruppen mit TGA unterscheiden, die das Erwachsenenalter erreichen.

Gruppe A (Spontanverlauf)

Echte Spontanverläufe ohne spezielle Behandlung, die in seltenen Fällen 30 oder bis zu 50 Jahre alt werden. Es handelt sich zumeist um Patienten, bei denen einerseits ein großer Ventrikelseptumdefekt zur ausreichenden Durchmischung beider Kreisläufe beiträgt, andererseits eine mäßige Subpulmonalstenose oder ein mäßig überhöhter Lungengefäßwiderstand eine Lungenüberperfusion verhindert.

Gruppe B (nach Palliativmaßnahme)

Vorausgegangene Palliativmaßnahmen wie
- Atrioseptostomie
- Atrioseptektomie
- Pulmonalisbändelung
- Shuntanlage

Nach erfolgreicher Atrioseptostomie (nach Rashkind) bessert sich die Lage bei ca. 86% der Patienten vorübergehend. Die Letalität sinkt im ersten Lebensjahr auf 8%–12%. 75% der Patienten überleben 6 Monate, 65% ein Jahr, viele kommen ins Jugendlichenalter.
Die Atrioseptektomie (nach Blalock-Hanlon) als Palliativeingriff war schon Jahre vor der Atrioseptostomie möglich. Bei diesem Eingriff im 1. Lebensmonat liegt die Letalität mit 20–25% deutlich höher als bei der Atrioseptostomie mit 3%.

Gruppe C (nach Korrektur-Operation)

Patienten nach operativ-korrigierender Therapie wie Vorhofumkehroperationen, arterieller Switch-Operation oder Rastelli-Operation. Die meisten Langzeitergebnisse liegen bislang für die Vorhofumkehroperationen vor. Die Gesamtüberlebensrate lag in einer Studie mit 178 Patienten nach 10 Jahren bei 80%, nach 20 Jahren bei 76%. Für die Simple-TGA lag sie nach 10–20 Jahren bei 82%, bei Transposition mit Ventrikelseptumdefekt nach 10–16 Jahren bei 72% und für komplexe Formen nach 10 Jahren bei 50%.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptomatik ist variabel und vom Schweregrad des Vitiums bestimmt. Leitbefunde sind:
- Zyanose
- Dyspnoe
- Herzinsuffizienz

Diagnostisches Vorgehen

Körperliche Untersuchung

Die Patienten sind zyanotisch und leiden bei Herzinsuffizienz unter Dyspnoe und Tachypnoe. Die Halsvenen sind gestaut (hohe a-Welle), es finden sich periphere Zeichen der Rechtsdekompensation. Der Herzspitzenstoß ist meist nicht tastbar, tastbare Pulsationen entsprechen Impulsen des rechten Ventrikels. Eine Hepatomegalie weist auf eine Herzinsuffizienz hin.
Bei der Auskultation ist ein singulärer lauter 2. Herzton im 2. Interkostalraum links (bei anterior liegender Aortenklappe) zu hören. Herzgeräusche sind nicht pathognomonisch!
TGA ohne VSD
- kein Geräusch

TGA mit VSD
- systolisches Geräusch im 3./4. Interkostalraum links parasternal
- evtl. frühdiastolisches Mitralklappenströmungsgeräusch

Tab. 5.50 **TGA – EKG- und Röntgenbefunde**

EKG
– Rechtstyp, p-dextroatriale, Rechtshypertrophie, oft (in)kompletter Rechtsschenkelblock
– selten zusätzliche Linkshypertrophie bei großem VSD, PDA, obstruktiver Lungengefäßerkrankung

Röntgen
– Herzgröße und Lungengefäßfüllung hängen von Art und Schweregrad begleitender Herzfehler ab
– beidseitige Herzverbreiterung (liegende „Ei-Form“)
– vermehrte Lungengefäßfüllung (nicht bei LVOTO)
– PA-Projektion: schmales Gefäßband im Mediastinum (Aorta anterior der Pulmonalis)
– seitlich: breites Gefäßband im Mediastinum (Aorta vor der Pulmonalis)

TGA mit VSD und LVOTO
- mesosystolisches Intervallgeräusch im 2./3. Interkostalraum links parasternal

EKG und Röntgen

Siehe Tabelle 5.50.

Echokardiographie

Mit Hilfe der verschiedenen echokardiographischen Verfahren lassen sich die zugrundeliegende Anatomie, die Funktion der Klappen und Ventrikel sowie die postoperative Anatomie und Funktion abklären.

Ergänzende diagnostische Verfahren

MRT, CT und Herzkatheter sind essentielle Bestandteile der primären Diagnostik, besonders aber der postoperativen Verlaufskontrolle. Die Angiokardiographie eignet sich zur Beurteilung des Koronarstatus (im Hinblick auf eine arterielle Switch-Operation) und zur Durchführung einer Atrioseptostomie bei jungen Säuglingen.

Therapie

Operatives Vorgehen

Atrioseptostomie

Das Verfahren der Atrioseptostomie wurde 1966 von Rashkind und Miller entwickelt. Hierbei wird ein Ballonkatheter durch das offene Foramen ovale oder über einen Vorhofseptumdefekt in den linken Vorhof geschoben. Nach Inflation wird der Ballon ruckartig durch die interatriale Verbindung in den rechten Vorhof zurückgezogen. Hierdurch entsteht ein Vorhofseptumdefekt mit einem Durchmesser von 1,0–1,5 cm, durch den oxygeniertes Blut dem Systemkreislauf zugeführt wird. Um hypoxiebedingte Schäden zu vermeiden, sollte die Ballonatrioseptostomie innerhalb der ersten Lebenswoche durchgeführt werden, da zu diesem Zeitpunkt das interatriale Septum noch zart ist.
Nach erfolgreicher Septostomie steigt die arterielle Sauerstoffsättigung auf Werte von 60–80%. Nach drei bis sechs Monaten läßt der Effekt der Atrioseptostomie allerdings oft nach, die systemarterielle Sauerstoffsättigung fällt wieder, und die Kinder müssen einer definitiven Therapie zugeführt werden.

Vorhofumkehroperation nach Mustard

Die Technik der Vorhofumkehroperation nach Mustard weist je nach Operateur vielfältige Modifikationen auf, die vor allem das Ausmaß der Septumexzision, Größe, Form und Material des Baffles, Nahtführung im Bereich der Lungen- und Hohlveneneinmündung, Tiefe der Nahtstiche, Inzision des Koronarsinus, Lage des Baffles zum Koronarsinus sowie die Erweiterungsplastik des pulmonalvenösen Vorhofes betreffen. Durchführung siehe Plus 5.33 und Abbildung 5.102.

Arterial-switch-Operation

Da die Totalkorrektur einer TGA auf Gefäßebene sehr viele Schwierigkeiten mit sich brachte, hatten Vorhofumkehroperationen lange Zeit Vorrang. Ihren Durchbruch errang die sog. „arterial-switch-operation“ erst ab 1975 durch die Erfolge von Jatene in Brasilien und Yacoub in London bei Patienten mit TGA und Ventrikelseptumdefekt (bei diesen Patienten kommt es infolge des Shuntflusses nicht zu einem raschen Absinken des Lungengefäßwiderstandes!).
Inzwischen wird der Eingriff auch bei TGA mit intaktem Ventrikelseptum durchgeführt. Voraussetzung ist allerdings, daß die Operation innerhalb der ersten 2 Lebenswochen erfolgt, solange das linksventrikuläre Myokard noch fast gegen Systemdruck arbeitet oder wenn zuvor eine Bändelung der Pulmonalarterie erfolgt ist. Zudem müssen die Koronararterien (cave: intramuraler Verlauf) geeignet sein, und es sollte keine signifikante LVOTO bestehen (s. Rastelli-OP). Durchführung siehe Plus 5.34 und Abbildung 5.103).

Komplette Transposition der großen Gefäße – Korrekturoperation nach Mustard

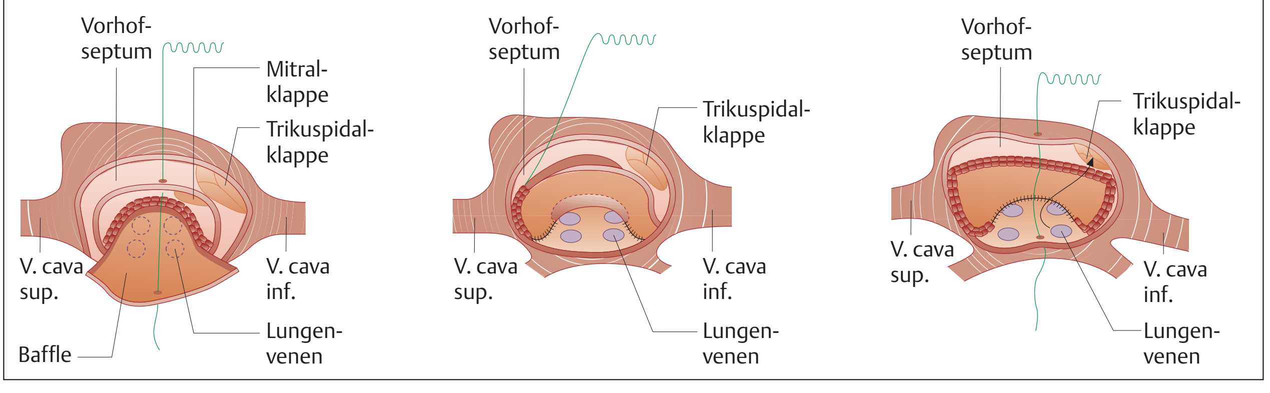
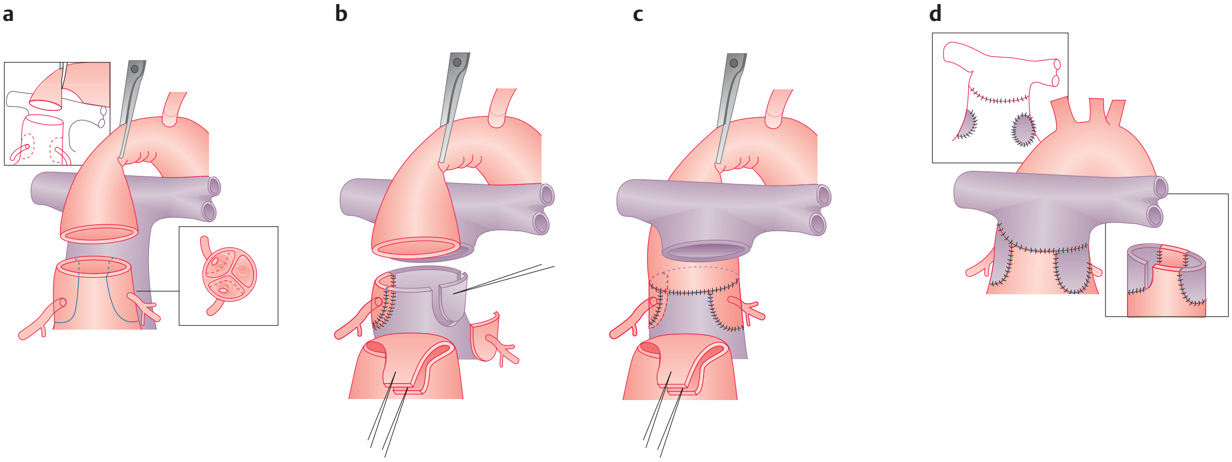


Abb. 5.102 Korrekturoperation nach Mustard

Komplette Transposition der Gefäße – Arterielle-Switch-Operation (modifiz. nach Castaneda et al.)



a: Durchtrennung der Aorta und Exzision der Koronarabgänge aus der Aorta

b: Durchtrennung der Pulmonalis und Implantation der Koronarien in den Pulmonalisstumpf

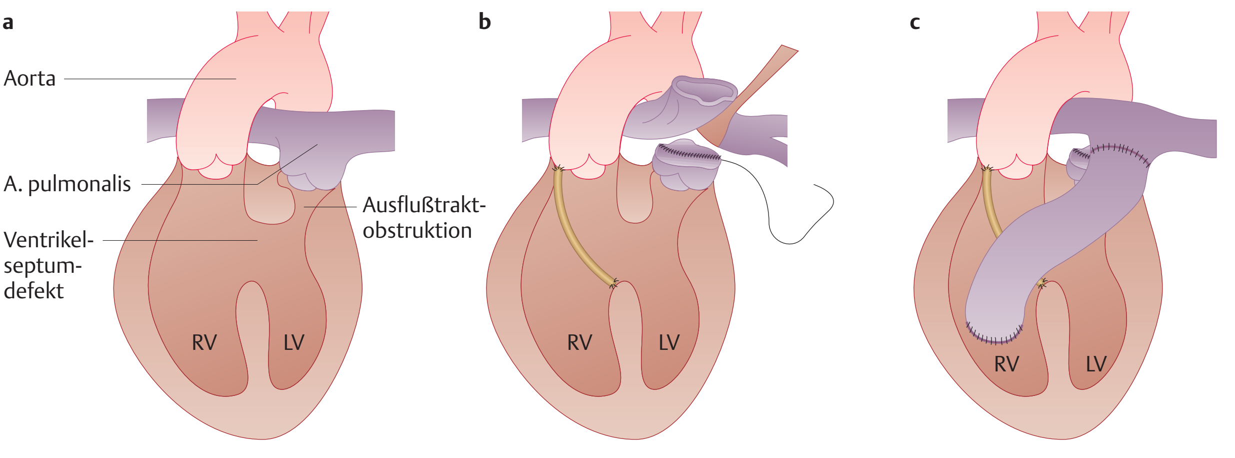
c: Lecompte-Manöver mit Verlagerung der Pulmonalis vor die Aorta und Anastomosierung der Aorta mit dem Pulmonalisstumpf

d: Patchrekonstruktion der Neo-Pulmonalis im Bereich der exzidierten Koronarabgänge und Anastomosierung des ehemaligen Aortenstumpfes mit der Pulmonalis

Die Farbgebung charakterisiert nicht die Sättigungsverhältnisse, sondern erläutert die anatomische Zuordnung prä-/ und postoperativ

Abb. 5.103 Arterielle-Switch-Operation

Komplette Transposition der großen Gefäße mit VSD und hochgradiger Subpulmonalstenose – Korrekturoperation nach Rastelli



a: anatomischer Situs

b: Durchtrennung der Pulmonalis oberhalb der Klappe, Nahtverschluß des Pulmonalisstumpfes. Verschluß des Ventrikelseptumdefektes mittels Patch, so daß das Blut des linken Ventrikels der Aorta zugeleitet wird

c: Conduitanlage zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie

Abb. 5.104 Korrekturoperation nach Rastelli

PLUS

5.33 Vorgehen bei Vorhofumkehroperation nach Mustard

Der Zugang zum Herzen erfolgt über eine schräge Eröffnung des rechten Vorhofes. Das Vorhofseptum wird bis auf eine schmale Leiste für die spätere Fixierung eines Umkehrflickens (Baffle) aus Perikard, Dacron oder Gore-Tex exzidiert. Der Baffle wird durch eine fortlaufende Naht fixiert. Der Koronarsinus drainiert zumeist in den pulmonalvenösen Vorhof. Zur Erweiterung des Lungenvenenvorhofes wird oftmals ein an der Basis gestielter Perikard- oder Gore-Tex-Flicken in die ehemalige Vorhofinzision eingenäht.
Das systemvenöse Blut gelangt nun durch den neu geschaffenen systemvenösen Vorhof, über die Mitralklappe und den morphologisch linken Ventrikel in die Pulmonalarterie. Der eingenähte Baffle leitet pulmonalvenöses Blut dorsal und lateral des systemvenösen Tunnels über die Trikuspidalklappe und den morphologisch rechten Ventrikel in die Aorta. Somit sind funktionell normale Blutflußverhältnisse hergestellt.
Besteht zusätzlich zur TGA noch ein Ventrikelseptumdefekt, so kann der Defektverschluß vor Einsetzen des Baffles bei der Vorhofumkehroperation vorgenommen werden.
Eine hämodynamisch bedeutsame linksventrikuläre Ausflußtraktobstruktion kann bei valvulärer Stenose durch Kommissurotomie, bei subvalvulärer fibromuskulärer Stenose durch Resektion beseitigt werden. Eine hochgradige, nicht resezierbare Subpulmonalstenose kann die Implantation eines extrakardialen klappentragenden Conduits zwischen linkem Ventrikel und Pulmonalarterie erforderlich machen.

Vorhofumkehroperation nach Senning
Bei Vorhofumkehroperationen findet überwiegend Wandmaterial der eigenen Vorhöfe und Perikardflicken Verwendung.

5.34 Arterial-switch-Operation

Bei dem Eingriff werden die ventral liegende Aorta peripher der Koronararterienostien und die dorsal liegende Pulmonalarterie auf gleicher Höhe durchtrennt. Beide Koronararterien werden mit einem kleinen Stück des umgebenden Aortengewebes aus dem zurückgebliebenen Aortenstumpf ausgeschnitten und in gleicher Höhe in den Stumpf der durchtrennten Pulmonalarterie implantiert. Anschließend wird die aszendierende Aorta hinter die Pulmonalarterie verlagert und mit dem Stumpf der jetzt Koronarostien tragenden Pulmonalarterie verbunden. Nach Rekonstruktion des ehemaligen Aortenstumpfes, aus dem die Koronarostien entfernt wurden, wird dieser ventral der Neo-Aorta-mit der Pulmonalarterie verbunden.

Rastelli-Operation

Indikation
- TGA mit VSD und schwerer LVOTO

Bei dem Eingriff wird die Pulmonalarterie vom linken Ventrikel abgetrennt. Anschließend wird der VSD mittels Patch derart verschlossen, daß intraventrikulär ein Tunnel entsteht, der den linken Ventrikel mit der dextroponierten Aorta verbindet. Der rechte Ventrikel wird dann über einen Homograft oder einen klappentragenden Conduit mit der Pulmonalarterie verbunden (s. Abb. 5.104).

Rest- und Folgezustände nach Operation

nach Vorhofumkehr-Operation
- Baffle-Lecks
- systemvenöse Obstruktionen der Vena cava superior und inferior (SVO)
- pulmonalvenöse Obstruktionen (PVO)
- Subpulmonalstenose (SPS)
- Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI)
- Versagen der als Systemventrikel arbeitenden rechten Herzkammer
- Herzrhythmusstörungen (Sinusknotensyndrom, ektoper Vorhofrhythmus, AV-Knotenrhythmus, AV-Blockierungen, supraventrikuläre und ventrikuläre Tachyarrhythmien)
- plötzlicher Herztod

Arterial-switch-Operation
- supravalvuläre Pulmonalarterienstenose
- supravalvuläre Aortenstenose
- Pulmonalklappeninsuffizienz
- Aortenklappeninsuffizienz (infolge des Größenunterschiedes zwischen Aorta und Pulmonalarterie!)
- Koronararterienstenosen (Ischämie, Infarkte)
- Ventrikelfunktionsstörungen
- Herzrhythmusstörungen (AV-Blockierungen)

SERVICE Herzfehler

Literatur Erworbene Herzfehler

Braunwald E: Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders, Philadelphia 1996

Erdmann E, Riecker G: Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße. 4. Aufl. Springer, Heidelberg 1996

Feigenbaum H: Echocardiography. 5th ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1994

Horstkotte D, Loogen F, Bircks W: Erworbene Herzklappenfehler. Urban & Schwarzenberg, München 1987

Hurst JW, Schlant RC, Rackley CE, Sonnenblick EH, Kass Wenger N: The heart, arteries and veins. McGraw-Hill Information Services Company, 1994

Roskamm H, Reindell H: Herzkrankheiten. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. 4. Aufl. Springer, Heidelberg 1996

Keywords

valvular heart disease, aortic stenosis, aortic insufficiency, mitral stenosis, mitral insufficiency, mitral valve prolapse, tricuspid or pulmonic valve disease

Ansprechpartner

niedergelassene Kardiologen, Krankenhausabteilungen mit dem Schwerpunkt Kardiologie

Literatur Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter

Apitz J: Pädiatrische Kardiologie, Springer, Heidelberg 1998

Baue AE, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS: Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. Appleton & Lange, Stamford Connecticut 1996

Schumacher G, Bühlmeyer K: Diagnostik angeborener Herzfehler. Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen 1989

Schmaltz AA, Singer H: Herzoperierte Kinder und Jugendliche. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1994

5.6 Herzklappenprothesen

Susanne Mohr-Kahaly

Der prothetische Herzklappenersatz wird seit Implantation der ersten Aortenklappenprothese durch Dwight Harken 1960 und einer Mitralklappenprothese durch Albert Starr weltweit routinemäßig durchgeführt. Die Frühletalität nach Herzklappenersatz beträgt ca. 4,3%; 3,1% für den Aortenklappen-, 5,2% für den Mitralklappen- und 6,3% für den Doppelklappenersatz. Die 5-Jahres-Überlebensraten werden mit 94% in Aortenposition und 86% in Mitralklappenposition angegeben. Nach 10 Jahren leben noch ca. 60% der Patienten. Inzwischen wurden mehr als 80 Klappenprothesenmodelle entwickelt, welche in zwei große Gruppen, die mechanischen und die Bioprothesen, unterteilt werden können. Alle mechanischen Klappenprothesen erfordern eine lebenslange Antikoagulationsbehandlung.

Mechanische Klappenprothesen

Als Materialien kommen Metall, Kohlenstoff und Kunststoffe mit verschiedenen Ventilmechanismen zum Einsatz (s. Abb. 5.105).

Kugel-Käfig-Prothese

Das älteste Prothesenmodell, die Starr-Edwards-Kugel-Käfig-Prothese, wurde 1960 eingeführt und hat sich durch hohe Zuverlässigkeit ausgezeichnet. Allerdings sind diese Prothesen hämodynamisch ungünstig, denn sie verursachen einen hohen Druckgradienten sowie eine hohe Hämolyse- und Thromboembolierate. Durch den Käfig benötigen die Prothesen viel Platz und können zu Ausflußbahnobstruktionen führen. Die Prothesen haben keinen Leckfluß und sind röntgendicht, d. h. unter Durchleuchtung beurteilbar.

Kippscheibenprothese

Die Kippscheibenprothesen wurden 1969 eingeführt. Dieser Typ ist durch eine sich asymmetrisch öffnende Scheibe, welche über Bügel oder Stiftkonstruktionen gehalten wird, gekennzeichnet (Björk-Shiley-, Medtronic-Hall-Prothesen). Diese Prothesen zeichnen sich durch niedrigere Gradienten, einen als Auswaschmechanismus gedachten Leckstrom am Rande der Scheibe oder durch die zentrale Öffnung (Medtronic-Hall-Prothese) aus. Bei großen Björk-Shiley-Prothesen (Größe 29 mm) der Jahre 1979–1986 sind Bügelbrüche mit nachfolgender Embolisation der Scheibe beschrieben. Diese Materialbrüche können radiologisch unter Durchleuchtung erkannt werden.

Doppelflügelklappe

Als Weiterentwicklung wurde die Zweiflügelklappe (St.-Jude-Medical-Prothese, Sorin oder Carbomedics) eingeführt. Diese Prothesen haben ein besonders günstiges Strömungsverhalten mit hoher effektiver Öffnungsfläche, niedrigem Gradienten und charakteristischem Leckfluß an den Scharnieren der beiden Flügel. Die Flügel können sich parallel zum Blutstrom bis zu ca. 80° öffnen.

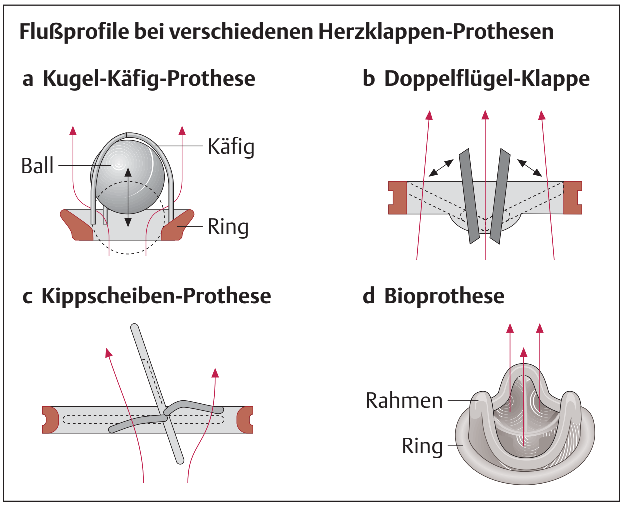


Abb. 5.105 Flußverhalten bei verschiedenen Prothesentypen (schematisch)

Biologische Klappenprothesen

Als Bioprothesen faßt man die Glutaraldehyd-fixierten Schweineaortenklappen (z. B. Hancock oder Ionescu-Shiley-Prothesen) sowie die aus Rinderperikard geformten und die sog. Homografts (frische oder konservierte humane Aortenklappen) zusammen. Die Vorteile der Bioprothesen, wie geringere Thrombogenität und damit – zumindest in Aortenklappenposition – nicht erforderliche Antikoagulation, werden durch den Nachteil der Gewebedegeneration mit Segelein- und -ausrissen (s. Abb. 5.106) sowie Kalkeinlagerungen ausgeglichen.

Prothesenauswahl

Eine Bioprothese sollte nur bei Patienten, die über 70 Jahre alt sind und bei denen keine andere Indikation zur Dauerantikoagulation besteht, erwogen werden.
Im Gegensatz dazu ist bei einem Mitralklappenersatz und vergrößertem linken Vorhof sowie Vorhofflimmern auch bei Bioprothesen eine Antikoagulation erforderlich. Damit hat die Bioprothese in dieser Situation keinen Vorteil vor einem mechanischen Ventil.
Von seiten der Strukturintegrität und der Flußeigenschaften (Größe der effektiven Öffnungsfläche) sind die mechanischen Prothesen den Bioprothesen überlegen.
In einem großen Vergleichskollektiv zeigten Patienten mit mechanischen Prothesen auf Grund der Antikoagulation doppelt so hohe Blutungskomplikationen, bei Bioprothesenträgern war die Reoperationsrate allerdings doppelt so hoch; die Langzeitüberlebensrate war in beiden Patientengruppen vergleichbar.



Abb. 5.106 Degenerierte Bioprothese

Komplikationen

Blutungen: Die jährliche Inzidenz von Blutungen liegt bei Antikoagulation mit Cumarinpräparaten bei 1–2% pro 100 Patientenjahre.

Thrombosen: Das Klappenprothesen-Thromboserisiko (0,1–0,6% pro 100 Patientenjahre) ist am höchsten in Trikuspidal-, gefolgt von der Mitralposition (0,5% pro 100 Patientenjahre) und am niedrigsten in Aortenklappenposition (0,1% pro 100 Patientenjahre). Es ist für die St.-Jude-Medical-Prothese (Zweiflügelklappe) geringer als für die Kippscheiben- und Starr-Edwards-Prothesen.

Thromboembolierisiko: Das Thromboembolierisiko beträgt 4% pro 100 Patientenjahre ohne Antikoagulation, 2% unter Plättchenaggregationshemmern und ca. 1% pro 100 Patientenjahre unter Cumarin-Antikoagulation.
Bei akuter zerebraler Embolie sollte die Antikoagulation unterbrochen und könnte nach Ausschluß einer zerebralen Blutung nach ca. 4 Tagen erneut angesetzt werden. Bei intrazerebraler Blutung kann eine erneute Antikoagulation frühestens nach 10 Tagen beginnen. Eine periphere Embolie wird je nach Zielorgan durch Optimierung der Antikoagulationstherapie oder durch chirurgische Embolektomie behandelt.

Hämolyse: Eine geringe subklinische Hämolyse (LDH-Erhöhung, Haptoglobinerniedrigung) ist nahezu bei allen normal funktionierenden Herzklappenprothesen laborchemisch nachweisbar. Eine schwere hämolytische Anämie kann bei paraprothetischem Leck, Klappenteilausriß und bei Endokarditis auftreten und zu rezidivierender Transfusionsbedürftigkeit führen. Daher ist in solchen schweren Fällen eine Reoperation anzustreben. Bei Kontraindikationen zur Reoperation oder in leichteren Fällen sind Eisen und Folsäuresubstitution sowie ggf. Blutransfusionen die Therapie der Wahl.

Paravalvuläre Leckagen: Die paravalvuläre Insuffizienz kann heute mit der transthorakalen und transösophagealen Echokardiographie sicher lokalisiert werden. Seltener handelt es sich um eine postoperative Komplikation, häufiger wird eine paravalvuläre Leckage durch eine Prothesenringendokarditis ausgelöst. Daher sollte bei neu diagnostizierter paravalvulärer Leckage eine Endokarditisdiagnostik mit Blutkulturenabnahme erfolgen.
Während kleine paravalvuläre Lecks im Verlauf in der Regel gut toleriert werden, führen größere Lecks zu progredienter Herzinsuffizienz und schwerer Hämolyse, sie erfordern somit eine Reoperation.

Prothesenendokarditis: Eine Prothesenendokarditis tritt in 1–5% der Patienten mit Klappenprothesen mit einer Inzidenz von 0,32–1,2% pro Patientenjahr auf. Man unterteilt die Endokarditis in die sog. frühpostoperative Form (<60 Tage) und in die spätauftretende Form (>60 Tage postoperativ).
Bei der Frühendokarditis geht man von einer Einschleppung der Keime während der perioperativen Phase aus. Es überwiegen Staphylococcus epidermidis und gramnegative Erreger, was zu einer Letalität von bis zu ca. 70% bei konservativer und ca. 50% bei operativer Therapie führt.
Bei der Spätendokarditis liegt ein ähnliches Keimspektrum vor wie bei der Endokarditis nativer Herzklappen mit einer etwas niedrigeren Letalität von ca. 37% (bei konservativer Therapie bis zu 49%, bei operativer Therapie von ca. 7–10%). Daher sollte eine Prothesenendokarditis nach kurzer antibiotischer Anbehandlungszeit innerhalb weniger Tage einer Reoperation zugeführt werden. Außerdem muß in Anbetracht der hohen Letalität einer Prothesenendokarditis auf eine konsequente Antibiotikaprophylaxe bei allen Eingriffen mit zu erwartender Bakteriämie entsprechend den Richtlinien der amerikanischen und europäischen Gesellschaft für Kardiologie geachtet werden. Zwischen minimaler und maximaler Prophylaxe muß eine individuelle Anpassung nach dem Endokarditisrisiko des Patienten und der Art des Eingriffs erfolgen (s. Tab. 5.51).

Antikoagulation

Indikationen für eine lebenslange Antikoagulation:
- alle Patienten mit einer mechanischen Herzklappenprothese
- alle Patienten mit einer Bioprothese in Mitralposition und großem linken Vorhof sowie Vorhofflimmern

In den letzten Jahren wird statt des Quick-Werts der INR (international normalized ratio) als Maß für die Antikoagulation benutzt:
mechanische Prothesen der 1. Generation (Starr-Edwards, Björk-Shiley)
- INR von 3,0–4,5

Prothesen der 2. Generation
- INR 3,0–3,5 (Mitralklappe)
- INR 2,0–3,0 (Aortenklappe)

Es konnte gezeigt werden, daß die Blutungskomplikationen bei niedriger Antikoagulation deutlich geringer waren, als bei höherer Dosis bei vergleichbarem Thromboembolierisiko. Die Bestimmung des INR-Werts durch den Patienten selbst kann nach entsprechender Schulung die Antikoagulationseinstellung im Langzeitverlauf verbessern und zu einer geringeren Thromboembolie- und Blutungsrate beitragen. Bei Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko wird gelegentlich die zusätzliche Gabe von Aspirin 100 mg/d empfohlen.

Medikamentöse Therapie

Neben der Antikoagulation ist häufig eine medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz oder, insbesondere bei Mitral-

Tab. 5.51 **Endokarditisprophylaxe***

	niedriges Endokarditisrisiko (z. B. zahnärztlicher oder HNO-Eingriff)	**hohes Endokarditisrisiko** (z. B. gastrointestinaler oder urogenitaler Eingriff)
keine Penicillinallergie	**minimale Prophylaxe** 1 h vor dem Eingriff – Amoxicillin 3 g oral	**maximale Prophylaxe** 1 h vor dem Eingriff – Amoxicillin 2 g i. v. – plus Gentamicin 1,5 mg/kg i. v. oder i.m 6 h nach dem Eingriff – Amoxicillin
bei Penicillinallergie	**minimale Prophylaxe** 1 h vor dem Eingriff – Clindamycin 300–600 mg oral	**maximale Prophylaxe** 1 h vor dem Eingriff – Vancomycin 1 g als Kurzinfusion – plus Gentamicin 1,5 mg/kg i. v.oder i.m. 12 h nach dem Eingriff – Vancomycin 1 g als Kurzinfusion

* Europ. Heart J. 1995, 16 (Suppl. B):126

klappenprothese, eine Therapie von Vorhofarrhythmien erforderlich.

Nachsorgeuntersuchungen

Bei Klappenprothesen sind regelmäßige klinische und echokardiographische Nachuntersuchungen erforderlich. Hier ist die genaue Kenntnis des präoperativen Krankheitsbildes sowie des Prothesentyps und der Größe wichtig, um Veränderungen des klinischen und echokardiographischen Befundes im Verlauf werten zu können (s. Abb. 5.107). Auskultatorisch müssen bei mechanischen Prothesen die Klappenschließungsklicks beurteilt werden. Laboruntersuchungen umfassen eine Kontrolle des Blutbildes sowie der Hämolyseparameter LDH (<800 U/l) und Haptoglobin. Eine ausgeprägte Anämie legt den Verdacht auf ein paravalvuläres Leck nahe und sollte, wie auch ein Verdacht auf eine anderweitige Prothesendysfunktion, durch eine transösophageale Echokardiographie abgeklärt werden (s. Abb. 5.108).

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- besonders wichtig ist die Information zur korrekten Einstellung der Antikoagulation
- Endokarditisprophylaxe
- Patientenausweis bzw. Merkblatt

Schwangerschaft und Herzklappenprothesen

Auf Grund der verstärkten Gerinnungsneigung sowie der notwendigen Antikoagulation, die mit einem fetalen Mißbildungsrisiko (durch Cumarinderivate) einhergeht, sind schwangere Patientinnen mit Herzklappenprothesen ein besonderes Problem.
Einerseits wird die Implantation einer Bioprothese jungen Frauen mit Kinderwunsch empfohlen, ist aber mit einer erforderlichen Reoperation evtl. bereits nach 6–8 Jahren sowie mit dem erhöhten Risiko einer sich während der Schwangerschaft rasch entwickelnden vorzeitigen Prothesendegeneration (5–8 %) erkauft. Andererseits ist eine erfolgreich verlaufende Schwangerschaft auch unter Antikoagulation und einer mechanischen Herzklappenprothese möglich.

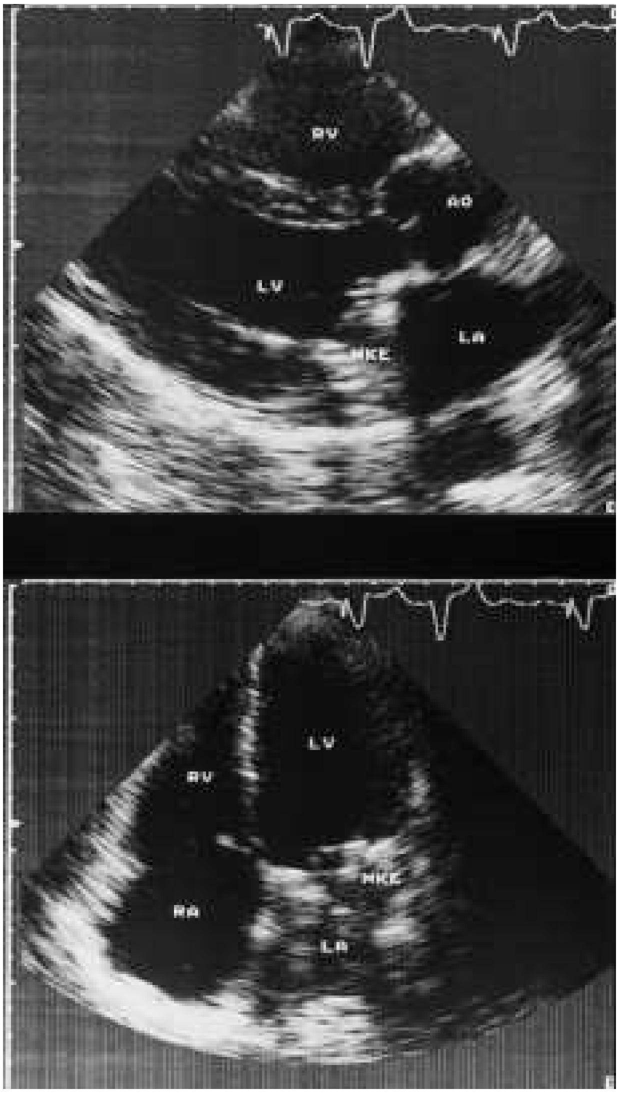


Abb. 5.107 Mitralklappenprothese (transthorakale Echokardiographie); oben: parasternale Anlotung, unten: apikaler 4-Kammer-Blick; Ao = Aorta ascendens, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel

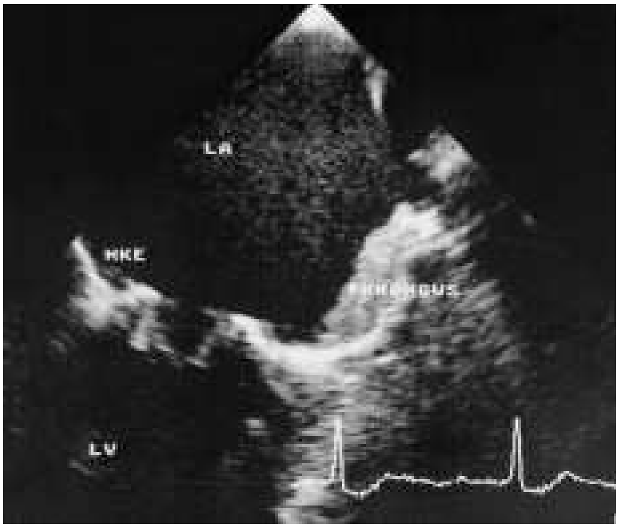


Abb. 5.108 Biologische Mitralklappenprothese (transösophageale Anlotung) – Nachweis eines Thrombus im linken Vorhof; LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, MKE = Mitralklappenprothese

Verlauf und Prognose

Die Erfolgsrate ausgetragener Schwangerschaften bei Bioprothesenträgerinnen wird (ohne Dauerantikoagulation) mit ca. 80–90% und bei Patientinnen mit mechanischen Klappenprothesen zwischen 53–73% angegeben. Bei Patientinnen mit mechanischen Klappenprothesen wird eine erhöhte Thromboembolierate in Mitralklappenposition mit 37% pro Patientinnenjahr und einer Klappenthromboserate bis zu 20% pro Patientinnenjahr, insbesondere bei Umstellung auf subkutanes Heparin, beschrieben. Eine Antikoagulation mit Heparin sollte daher nur zwischen der 6. und 12. Schwangerschaftswoche und in den letzten 2 Wochen vor Ende der Schwangerschaft erfolgen. Während der übrigen Zeit ist eine orale Antikoagulation mit Cumarinpräparaten mit einem INR-Wert zwischen 2–3 sicherer. Alternativ wird die Durchführung der oralen Antikoagulation mit Cumarinpräparaten bis zur 38. Schwangerschaftswoche mit nachfolgender Sectio, 2 Tage nach Absetzen der Medikation, empfohlen. Das Risiko einer cumarininduzierten Embryopathie ist relativ niedrig und wird mit ca. 5–7% angegeben.

SERVICE Herzklappenprothesen

Literatur

Bloomfield P et al.: Twelve-years comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprotheses. N Engl J Med (1991) 324–573

Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E: Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. Circulation 89/2 (1994)

Cotrufo M, Luca TSL de, Calabro R, Mastrogiovanni G, Lama D: Coumarin anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical valve prostheses. Eur J Cardiothorac Surg 5 (1991) 300–305

De Mol BA, Kallewaard M, McLellan RB, van Herwerden LA, Defauw JJ, Graaf Y van der: Single-leg strut fractures in explanted Björk-Shiley valves. Lancet 343 (1994) 9–12

Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S: For the veterans affairs cooperative study on valvular heart disease. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. N Engl J Med 328 (1993) 1289–1296

Horstkotte D, Schulte HD, Bircks W, Strauer BE: Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St. Jude Medical prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg 107 (1994) 1136–1145

Yu VL, Fang GD, Keys TF, Harris AA, Gentry LO, Fuchs PC, Wagener MM, Wong ES: Prosthetic valve endocarditis: Superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. Ann Thorac Surg 58 (1994) 1073–1077

Keywords

artificial heart valve, heart-valve prosthesis

Patientenliteratur

Halhuber C (Hrsg): Leben mit der neuen Herzklappe. 5. Aufl. Trias, Stuttgart 1999, ISBN 3-89373-476-7
Früherkennung und Diagnose von Herzklappenfehlern. Medikamentöse und operative Behandlungsmöglichkeiten. Empfehlungen für das Leben mit der neuen Herzklappe. Ein Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.V.

5.7 Entzündliche Herzerkrankungen

5.7.1 Infektiöse Endokarditis

Andreas Mügge und Werner G. Daniel

Auf einen Blick

Synonym: subakute bakterielle Endokarditis
englisch: infective endocarditis
Abkürzung: IE

Die infektiöse Endokarditis wird durch Bakterien (z.B. Streptokokken, Staphylokokken) und Pilze verursacht und ist eine entzündliche Erkrankung des Endokards. In über 95% der Fälle sind die Herzklappen befallen, insbesondere die Aorten- und Mitralklappen.
Prädisponierend sind vorgeschädigte Herzklappen (früher abgelaufene IE, rheumatisches Vitium) oder Kunstklappen, aber auch normale Herzklappen können erkranken. Die Eintrittspforte für Keime ist häufig eine Zahnbehandlung. Der Entzündungsprozeß führt zu einer Destruktion der Herzklappe (bzw. zum Teilausriß einer Kunstklappe) mit Ausbildung einer Klappeninsuffizienz, die zu einer kardialen Dekompensation führen kann. Weitere Komplikationen sind Sepsis, kardiale Abszesse und multiple septische Embolien. Die IE führt trotz Behandlung in ca. 10–15% der Fälle zum Tode.

Diagnostik
- Anamnese (unklares Fieber)
- Prädisposition (vorgeschädigte Herzklappe oder Kunstklappe)
- Eintrittspforten (vorausgegangene Zahnbehandlung oder Verletzungen)
- klinischer Befund (Herzgeräusch im Sinne einer Regurgitation, Splenomegalie)
- Hautmanifestationen, zerebrale oder periphere Embolien
- Laboruntersuchung (BSG-Beschleunigung, Anämie, Leukozytose)
- Blutkultur (Bakterien, Pilze)
- Echokardiographie (Vegetationen, Abszesse)

Therapie
- frühzeitige und hochdosierte antibiotische Behandlung, gezielt nach Antibiogramm
- Herzklappenersatz, auch im noch entzündlichen Stadium der Erkrankung

Indikationen zum akuten Herzklappenersatz
- rasch progrediente Herzinsuffizienz
- therapierefraktäres Fieber
- perivalvuläre Abszesse
- rezidivierende Embolien
- Prothesenendokarditis
- Pilzendokarditis

Prophylaxe
- antibiotische Prophylaxe bei angeborenen (außer ASD) und erworbenen Herzvitien bei allen Eingriffen mit potentieller Bakteriämie

Grundlagen

Ätiologie und Disposition

Alle Altersgruppen können an einer IE erkranken, am häufigsten wird heute eine IE in der 5. Lebensdekade beobachtet. Dieser Altersgipfel ist eng an die prädisponierenden Faktoren geknüpft. Allgemein hat das rheumatische Herzvitium in den Industrieländern als ehemals wichtigster prädisponierender Faktor abgenommen. Eine zunehmend bedeutende Rolle haben angeborene Vitien, prothetischer Herzklappenersatz, Implantation von Fremdkörpern, Immunsuppression und langdauernde Breitspektrumantibiose (als häufigste Ursache einer Pilzendokarditis) sowie intravenöser Drogenmißbrauch (als häufigste Ursache einer Rechtsherzendokarditis) erlangt (s. Tab. 5.52).
Bei ca. 10% der Patienten lassen sich keine Vorschädigungen oder prädisponierende Faktoren eruieren, in der Regel handelt es sich dann um eine akut verlaufende IE mit hochpathogenen Keimen wie z.B. Staphylococcus aureus.

Pathogenese

Warum zirkulierende Keime am Endokard von Herzklappen anheften, ist unklar. Aus tierexperimentellen Untersuchungen wird von einer Endothelläsion als initialer Schritt in der Pathogenese der IE ausgegangen, mit Ablagerungen von Fibrin und Thrombozyten (nichtbakterielle thrombotische Endokarditis). Solche nichtbakteriellen Ablagerungen lassen sich häufig auch als Sekundärkomplikation im Terminalstadium verschiedener Erkrankungen wie metastasierenden Tumorleiden oder Kollagenosen nachweisen. Während einer Bakteriämie können die thrombotischen Ablagerungen sekundär besiedelt werden. Mit der Keimbesiedelung nehmen die Fibrin- und Thrombozytenablagerungen zu, Leukozyten wandern ein, es bildet sich die charakteristische Vegetation. Typischerweise wird der Ort der Vegetation von Strömungsverhältnissen des Blutes bestimmt (unmittelbar hinter Aorten- und Pulmonalstenosen auf der Innenseite der Klappen, auf der Vorhofseite von Mitral- oder Trikuspidal-

Tab. 5.52 **Infektiöse Endokarditis – Ursachen und Häufigkeit**

rheumatische Herzerkrankung		20–30%
– Aortenklappe	15%	
– Mitralklappe	35%	
– Aorten- und Mitralklappe	50%	
kongenitale Herzerkrankung		10–20%
– offener Ductus arteriosus	>80%	
– Ventrikelseptumdefekt	>80%	
– Pulmonalstenose	>80%	
degenerative Herzklappenerkrankungen		10–20%
– Aortenklappe	50%	
– Mitralklappe	50%	
Zustand nach herzchirurgischen Eingriffen		10–20%
– biologische und mechanische Kunstklappen		
intravenöser Drogenmißbrauch		ca. 5%
– Trikuspidalklappe/Pulmonalklappe	ca. 50%	

klappen). In den Vegetationen sind die Erreger der körpereigenen Abwehr weitgehend entzogen. Diese Arbeitshypothese der Sekundärbesiedelung von nichtbakteriellen thrombotischen Ablagerungen erklärt die Entstehung einer IE bei Patienten mit vorgeschädigten Herzklappen, sie ist aber unbefriedigend bei jüngeren Patienten ohne offensichtliche Herzklappenvorschädigung. Andere Faktoren wie eine defekte Immunabwehr und besondere Eigenschaften von Keimen mit der Möglichkeit der Anheftung an einer ungeschädigten Endotheloberfläche sind wahrscheinlich ebenfalls an der Pathogenese beteiligt.

Eintrittspforten

Asympomatische Bakteriämien ereignen sich wahrscheinlich mehrmals täglich; so lassen sich positive Blutkulturen z.B. unmittelbar nach dem Zähneputzen oder während des Kauens von harten Bonbons nachweisen. Bei instrumentellen Eingriffen hängen die Anzahl der in die Blutbahn gelangten Keime sowie die Keimart von der Art des Eingriffs ab. Manipulationen im Nasen-Rachenraum führen zur Einschwemmung von vergrünenden Streptokokken, Verletzungen der Haut zu Bakteriämien mit Staphylokokken, Eingriffe im Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt zu Bakteriämien mit Enterokokken oder Anaerobiern. Retrospektiv gesehen läßt sich bei ca. der Hälfte der Patienten mit einer IE eine mögliche Eintrittspforte eruieren, zahlenmäßig am bedeutsamsten sind dabei die Zahnbehandlung (Zahnextraktion, Behandlung von einem Wurzelabszeß), Verletzungen und diagnostische oder therapeutische Eingriffe (Tonsillektomie, Prostataresektion, Koloskopie). Je nach Keimart und Verlaufsform der IE sind als Eintrittspforte auch Eingriffe zu diskutieren, die mehrere Wochen oder Monate zurückliegen.

Erregerspektrum

Typische Keime einer IE sind Streptokokken (St. viridans, St. bovis) und Staphylokokken (S. aureus und S. epidermidis). Bei rezidivierenden Bakteriämien mit diesen Keimen sollte immer an eine IE gedacht werden!
Neben den in der Tabelle 5.53 aufgeführten Keimen ist eine Vielzahl von weiteren Keimen bei Patienten mit IE isoliert worden, wie aerob wachsende grampositive Stäbchen (Corynebakterium, Listeria, Lactobacillus, Erysipelothrix), aerob/mikroaerophil wachsende gramnegative Stäbchen (HACEK-Gruppe, Actinobacillus, Kingella species, Brucella species, Serratia marcescens, Salmonella species, Pseudomonas aeruginosa), aerob wachsende gramnegative Kokken (Neisseria gonorrhoae), Anaerobier, Mykobakterien, Mykoplasmen, Chlamydien und Coxiella burnetii (=Q-Fieber-Endokarditis). Die Haupterreger der Pilz-IE sind Candida albicans, Aspergillus und Histoplasma capsulatum.

Tab. 5.53 **Infektiöse Endokarditis – Erregerspektrum**

Erreger	**IE auf Nativklappen**	**IE bei i.v. Drogenmißbrauch**	**Prothesenendokarditis** <3 Monate postop.	**Prothesenendokarditis** ≥3 Monate postop.
Streptokokken	**65%**	**15%**	**10%**	**35%**
– viridans	35%	5%	<5%	25%
– bovis	15%	<5%	<5%	<5%
– sonstige	<5%	<5%	<5%	<5%
Enterokokken	**5%**	**8%**	**5%**	**5%**
Staphylokokken	**25%**	**50%**	**50%**	**30%**
– aureus	23%	50%	20%	10%
– epidermidis	<5%	<5%	30%	20%
gramnegative Keime	**<5%**	**5%**	**20%**	**10%**
Pilze	**<5%**	**5%**	**10%**	**5%**

Klinisches Bild und Diagnostik

Das klinische Bild einer IE kann sehr vielgestaltig, aber auch sehr unspezifisch sein. Insbesondere subakute Verlaufsformen mit ihren vielfältigen Symptomen führen nicht selten zu Mißdeutungen und Fehldiagnosen (s. Plus 5.35).

Symptomatik

An Allgemeinsymptomen steht an erster Stelle das Fieber, meist im subfebrilen Bereich, in ca. 30% der Fälle auch 40°C oder darüber. Der Fieberverlauf ist remittierend, selten eine Kontinua. Mit dem Fieber einhergehend sind Nachtschweiß und unspezifische Symptome wie Kopf- und Gliederschmerzen, Schwächegefühl, Abgeschlagenheit, Inappetenz und Gewichtsverlust. Muskel-, Glieder- und Gelenkschmerzen sind in der Initialphase mit führende Symptome (s. Tab. 5.54).

Symptomatik bei Komplikationen

Andere Symptome richten sich nach den Komplikationen der IE (s. Tab. 5.55) Bei ca. ⅓ der Patienten liegt initial eine neurologische Symptomatik vor als Folge einer Hirnembolie, eines Hirnabszesses oder einer Enzephalopathie, abdomi-

Tab. 5.54 **Infektiöse Endokarditis – Symptome und klinisches Bild**

	Häufigkeit
Fieber	85–100%
Allgemeinsymptome	95–100%
– Appetitlosigkeit	
– Gewichtsverlust	
– Nachtschweiß	
– Abgeschlagenheit	
Muskel-/Gelenk-/Gliederschmerzen	20–40%
pathologisches Herzgeräusch	60–99%
Splenomegalie	15–50%
periphere Hautmanifestationen	30–70%
– Petechien	
– Splitterhämorrhagien	
– Osler-Knötchen	
– Janeway-Läsionen	
neurologische Komplikationen	30–35%
– Hirnembolie	
– mykotisches Aneurysma	
– Hirnabszeß	
– Enzephalopathie	
größere periphere Embolien/ Ruptur peripherer mykotischer Aneurysmen	<10%

Tab. 5.55 **Infektiöse Endokarditis – Komplikationen**

Antibiotisch nicht beherrschbare Sepsis

Kardiale Komplikationen
– Klappendestruktion mit schwerer Regurgitation
– Linksherzinsuffizienz/Lungenödem
– perivalvuläre Abszesse mit Fisteln/Perforationen
– Perikarditis/Perikarderguß
– AV-Blockierungen
– Koronarembolie/Myokardinfarkt
– mykotische Aneurysmen der Koronararterien

Extrakardiale Komplikationen
– zerebrale Embolien
– Hirnabszeß
– Enzephalopathien
– mykotische Aneurysmen
– Embolien im Abdomen (z. B. Nieren, Milz) oder im Bereich der Extremitäten
– Milzabszeß
– Lungenembolien bei Rechtsherz-IE
– immunologische Reaktionen (Glomerulonephritis)

nelle Schmerzen bei Mesenterialembolien oder Nierenembolien, Gelenkschwellungen und -schmerzen bei septisch-eitrigen Arthritiden. Mykotische Aneurysmen durch Sekundärbesiedelung von Keimen in Folge einer septischen Embolie können überall im arteriellen System auftreten; im Bereich von zerebralen Arterien können sie Ursache von Kopfschmerzen sein, ansonsten führen sie erst bei Ruptur oder Größenzunahme zu einer klinischen Symptomatik. Eine Ruptur kann auch dann noch erfolgen, wenn die IE bereits abgeheilt ist bzw. durch einen Herzklappenersatz saniert wurde.

Diagnostisches Vorgehen

Klinische Befunde

Bei der körperlichen Untersuchung ist der führende Befund ein pathologisches Herzgeräusch im Sinne einer Klappenregurgitation. Bei akut-septisch verlaufenden Formen einer IE kann das Herzgeräusch allerdings fehlen. Zeichen der Herzinsuffizienz (Lungenstauung) werden eher im Verlauf manifest. In der Initialphase häufig zu sehen sind verschiedene periphere Manifestationen einer IE wie Petechien, subunguale Blutungen (=Splitterhämorrhagien), Osler-Knötchen (=hirsekorngroße, sehr schmerzhafte und violett gefärbte Knötchen) und Janeway-Läsionen (=schmerzloses, hämorrhagisches, makulöses Exanthem). Bei ca. 15–50% der Patienten läßt sich eine Splenomegalie tasten, insbesondere bei subakuten Verlaufsformen (s. Tab. 5.54). Bei einer IE mit Streptococcus bovis ist daran zu denken, daß eine hohe Assoziation mit Malignomen im Gastrointestinaltrakt vorliegt. Bei diesen Patienten sollte nach okkulten Blutverlusten und nach Tumoren, insbesondere im Rektum/Kolon-Bereich, gefahndet werden!

Blutkultur

Der Keimnachweis ist nicht nur für die Diagnostik der IE richtungweisend, sondern die Grundlage für eine adäquate antibiotische Therapie. Bei der Abnahme der Blutkulturen ist größte Sorgfalt notwendig, in der Regel sind venöse Blutentnahmen ausreichend.

- Abnahme noch am Aufnahmetag, auch ohne Fieberanstieg
- drei verschiedene Abnahme-/Punktionsstellen
- sorgfältige Dekontaminierung der Haut vor venöser Punktion (Desinfektionsmittel 30–60 s einwirken lassen)
- für jede Abnahme eigenes Blutkulturset und neue venöse Punktionsnadeln verwenden
- jeweils 10 ml Blutentnahme
- je 5 ml in aerobe und anaerobe Blutkulturflasche geben
- Benachrichtigung des Mikrobiologen mit Hinweis auf die Verdachtsdiagnose

In >85% der Fälle gelingt mit drei Blutkultursets ein Keimnachweis, vorausgesetzt, es wird der Mikrobiologe benachrichtigt sowie eine Bebrütung auch auf speziellen Nährböden für Pilze und langsam wachsende Keime durchgeführt. Wurde der Patient bereits antibiotisch anbehandelt, sollten Blutkulturen 2–3 Tage nach Absetzen der Antibiose abgenommen werden. Erlaubt die klinische Symptomatik kein Absetzen der Antibiose (z. B. bei einem hochseptischen Verlauf), sollten mehrfach Blutentnahmen unmittelbar vor Antibiotikagabe abgenommen werden (niedrigster Antibiotikaspiegel); das Mischungsverhältnis von venösem Blut zum Blutkulturmedium sollte >1 : 10 sein.

Negative Blutkulturen bei IE kommen in variabler Häufigkeit vor, sie sind aber oft durch antibiotische Anbehandlungen, durch unzureichende Labortechniken bei der Anzüchtung von Keimen oder durch Pilzendokarditiden bedingt. In ca. 5% der Fälle gelingt trotz optimaler Bedingungen kein Keimnachweis.

Tab. 5.56 **Infektiöse Endokarditis – Laborbefunde**

	Häufigkeit
BSG-Beschleunigung	90–100%
C-reaktives Protein erhöht	90–100%
Anämie (Hb<12 g/dl)	70–90%
Leukozytose (>10000/μl)	30–50%
Hypergammaglobulinämie(>20%)	20–30%
Autoantikörper	>50%
positiver Rheumafaktor	35–50%
Kryoglobuline	>70%
zirkulierende Immunkomplexe	10–35%
Proteinurie	50–65%
Hämaturie	30–50%
Kreatinin >1,5 mg/dl	10–20%

PLUS

5.35 Diagnostische Kriterien einer IE

Nach Durack (1994) wurden folgende diagnostische Kriterien für eine IE definiert.

Pathologisch-anatomische Kriterien
Kultureller oder histologischer Nachweis von Keimen in einer Vegetation oder einem perivalvulären Abszeß oder histologischer Nachweis einer aktiven Endokarditis

Klinische Kriterien
Erforderlich für die Diagnose einer IE:
- 2 Hauptkriterien

oder
- 1 Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien

oder
- 5 Nebenkriterien

Hauptkriterien
Positive Blutkulturen
- typische Endokarditiserreger, isoliert aus zwei getrennt abgenommenen Blutkulturen

oder
- wiederholt positive Blutkulturen, isoliert aus
  - Blutkulturen, getrennt abgenommen im Abstand von 12 h

  oder
  - 3 von 3 bzw. mindestens 3 von 4 Blutkulturen, getrennt abgenommen im Abstand von mindestens 1 h zwischen erster und letzter Blutkultur

Nachweis der endokardialen Infektion durch
- positives Echokardiogramm
  - typische Vegetation

  oder
  - Abszeß

  oder
  - neu aufgetretene Dehiszenz einer Kunstklappe

  oder
  - neu aufgetretene Regurgitation im Klappenbereich (eine Verschlechterung/Veränderung eines vorbestehenden Herzgeräusches ist nicht ausreichend)

Nebenkriterien
Prädisposition
- vorbestehendes Vitium oder i. v. Drogenmißbrauch

Fieber ≥ 38,0 °C
Gefäßveränderungen
- arterielle Embolien
- septische Lungeninfarkte
- mykotische Aneurysmen
- intrakranielle Blutung
- Janeway-Läsionen

immunologische Störungen
- Glomerulonephritis
- Osler-Knötchen
- Roth-Spots
- positiver Rheumafaktor

Echokardiogramm
- Verdacht auf Vegetation oder Abszeß

Mikrobiologie
- positive Blutkultur, jedoch nicht übereinstimmend mit o. g. Hauptkriterien

oder
- serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem Endokarditiserreger

Laboruntersuchungen

Die IE als akuter oder chronischer Entzündungsprozeß führt zu unspezifischen Laborbefunden (s. Tab. 5.56). Bei chronischem Verlauf lassen sich zunehmend immunologische Begleitreaktionen nachweisen wie Hyperglobulinämie, Autoimmunantikörper (Rheumafaktoren der Gruppen IgM und IgG, gewebsspezifische Autoantikörper), Kryoglobuline und zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe. Infolge einer Nierenbeteiligung (Nierenembolie, fokale [Löhlein-Herdnephritis] oder diffuse Glomerulonephritis) lassen sich insbesondere bei chronischen Verlaufsformen der IE pathologische Urinbefunde (30–50 %) erheben.
Ursachen der Erhöhung harnpflichtiger Substanzen im Blut
- Nierenbeteiligung
- prärenal bei kardialer Dekompensation
- Nephrotoxizität der antibiotischen Therapie

Echokardiographie

Die 2 D-Echokardiographie ist heute die Technik der Wahl in der Diagnostik der IE. Die Sensitivität des Vegetationsnachweises ist sehr hoch, die Spezifität jedoch gering, d. h. diese Technik eignet sich nicht zum „Screening", sondern ist diagnostisch richtungweisend nur bei selektionierten Patienten mit einem klinisch und/oder laborchemisch begründeten Verdacht auf eine IE.
Vegetationen mit einer Größe ab 2–3 mm können im Bereich nativer Herzklappen nachgewiesen werden. Die Vegetationen stellen sich im Echokardiogramm als mobile, flottierende Fremdechos dar. Die Darstellungsqualität läßt sich mit der Ösophagus-Echokardiographie erheblich verbessern (s. Abb. 5.109). Der Nachweis von Vegetationen im Bereich von Klappenprothesen ist technisch schwieriger, da das Prothesenmaterial Störechos/Artefakte im Ultraschallbild erzeugt. Neben Vegetationen lassen sich im Echokardiogramm Komplikationen einer IE diagnostizieren. Mit der Farb-Doppler-Echokardiographie können Klappenregurgitationen und entzündlich-bedingte Fisteln bzw. Perforationen direkt nachgewiesen werden. Die 2 D-Echokardiographie, insbesondere bei Anschallung von der Speiseröhre, ermöglicht auch den Nachweis von perivalvulären Abszessen (s. Abb. 5.110). Solche Abszesse sind eine typische Komplikation bei ca. 30 % der Patienten mit einer S.-aureus-IE; sie sind Ursache von höhergradigen AV-Blockierungen im EKG (Abszesse im proximalen Septum) und können Ursache für ein Nichtansprechen auf eine antibiotische Therapie sein. Spricht ein Patient mit IE auf eine adäquate antibiotische Therapie nicht an, sollte immer nach einem perivalvulären Abszeß mit Hilfe der Ösophagus-Echokardiographie gesucht werden! In der Regel werden Patienten mit einem perivalvulären Abszeß rasch operiert, um eine weitere entzündliche Destruktion von Klappenring und -basis zu vermeiden.

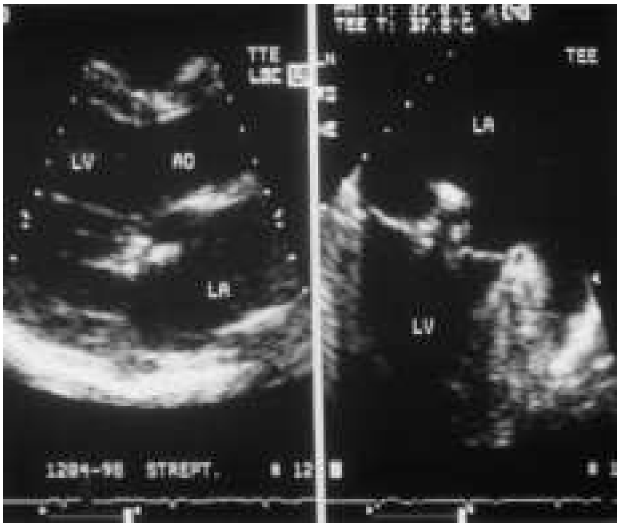


Abb. 5.109 Infektiöse Endokarditis – Vegetationsnachweis an der Mitralklappe (links: parasternale Längsachse; rechts: transösophageales Echokardiogramm); LA/LV = linker Vorhof/Ventrikel; AO = Aorta

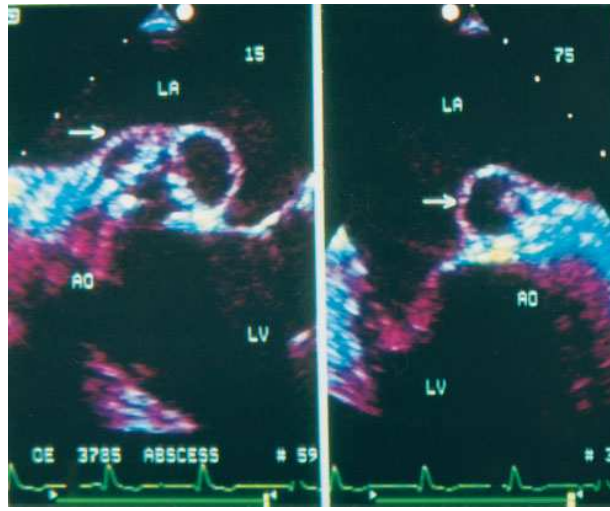


Abb. 5.110 Infektiöse Endokarditis – Darstellung eines Abszesses mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie (Pfeil); LA/LV = linker Vorhof/Ventrikel; AO = Aorta

Therapie

Vor Einführung des Penicillins verlief eine IE praktisch immer letal, durch die Antibiose ließ sich die Letalität auf ca. 30–40% senken; mit der Durchführung eines Herzklappenersatzes auch im akut-entzündlichen Stadium der Erkrankung konnte die Gesamtletalität auf ca. 10–15% gesenkt werden.

Antibiotische Behandlung ohne Keimnachweis

Ist der Erreger unbekannt bzw. liegt noch kein Ergebnis der Blutkultur vor, wird die antibiotische Therapie gegen den wahrscheinlichsten Erreger gerichtet.
Bei subakuter Verlaufsform einer IE nativer Herzklappen und einem nichtdrogenabhängigen Patienten wird von einer Streptokokken-Endokarditis ausgegangen;
Therapie: Kombination aus Ampicillin und Gentamicin.
Bei fulminantem Verlauf wird von einer S.-aureus-Endokarditis ausgegangen;
Therapie: Oxacillin oder Flucloxacillin.

Tab. 5.57 **Antibiotische Therapie bei infektiöser Endokarditis**

Penicillin-empfindliche Streptokokken (MHK ≤ 0,1 µg/ml)				
	Penicillin G	5 Mio. I.E. i. v.	alle 6 h	für 4 Wochen
oder	Penicillin G	5 Mio. I.E. i. v.	alle 6 h	für 4 Wochen
	plus Gentamicin	1,0–1,5 mg/kgKG i. v.	alle 8 h	für 2 Wochen
oder	Penicillin G	Dosierung wie oben		für 2 Wochen
	plus Gentamicin	Dosierung wie oben		für 2 Wochen
mäßig Penicillin-empfindliche Streptokokken (MHK ≤ 0,5 µg/ml)				
	Penicillin G	5 Mio. I.E. i. v.	alle 6 h	für 4 Wochen
	plus Gentamicin	1,0–1,5 mg/kgKG i. v.	alle 8 h	für 2 Wochen
Enterokokken				
	Ampicillin	3–4 g i. v.	alle 6 h	für 6 Wochen
	plus Gentamicin	1,0–1,5 mg/kgKG i. v.	alle 8 h	für 4 Wochen
Oxacillin-sensible Staphylokokken				
	Oxacillin/ Flucloxacillin	2 g i. v.	alle 6 h	für 4–6 Wochen
– bei Kunstklappen				
	Oxacillin/ Flucloxacillin	2 g i. v.	alle 6 h	für 6 Wochen
	plus Gentamicin	1,0–1,5 mg/kgKG i. v.	alle 8 h	für 2 Wochen
	plus Rifampicin	300 mg oral	alle 8 h	für 6 Wochen
Oxacillin-resistente Staphylokokken				
	Vancomycin	0,5 g i. v. (30 mg/kgKG)	alle 6 h	für 6 Wochen
– bei Kunstklappen				
	Vancomycin	0,5 g i. v.	alle 6 h	für 6 Wochen
	plus Gentamicin	1,0–1,5 mg/kgKG i. v.	alle 8 h	für 2 Wochen
	plus Rifampicin	300 mg oral	alle 8 h	für 6 Wochen

Tab. 5.58 **Infektiöse Endokarditis – Indikationen zum Herzklappenersatz**

- rasch progrediente Herzklappeninsuffizienz
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- Klappenobstruktionen (selten)
- Klappenringabszeß
- persistierende Bakteriämie/Sepsis
- Pilzendokarditis
- Prothesenendokarditis
- rezidivierende arterielle Embolien

Bei Drogenabhängigen ist ein Oxacillin-resistenter S.-aureus-Erreger am wahrscheinlichsten;
Therapie: Vancomycin.
Bei Protheseninfektion muß mit einem Oxacillin-resistenten S.-epidermidis-Erreger gerechnet werden;
Therapie: Kombination aus Vancomycin, Rifampicin und Gentamicin.

Antibiotische Behandlung nach Antibiogramm

Gelingt ein Keimnachweis, ist die antibiotische Therapie nach Antibiogramm (vorzugsweise bakterizid wirksame Antibiotika mit Bestimmung der minimal hemmenden Konzentration, MHK) zu optimieren. Standard ist eine parenterale Therapie über mehrere Wochen, um eine Abtötung der schwer zugänglichen Keime in den Vegetationen zu gewährleisten. Eine orale Antibiose ist nur in wenigen Einzelfällen mit sehr Penicillin-sensiblen (MHK $< 0{,}1\,\mu g/ml$) Streptokokken und ohne erkennbare Komplikationen zu vertreten. Auf Grund additiver oder synergistischer Wirkungen werden antibiotische Kombinationstherapien bevorzugt. Eine Verkürzung der Therapiedauer erhöht die Gefahr des Rezidivs!
Tritt unter längerdauernder Antibiose erneut Fieber auf, ist nicht nur an eine therapierefraktäre Infektion, sondern auch an ein „drug fever“ zu denken. Ein „drug fever“ ist nicht selten unter Penicillintherapie zu beobachten, die Diagnose erfolgt per exclusionem (vorübergehendes Absetzen oder Umsetzen der Antibiose).
In Tabelle 5.57 aufgeführt sind die gängigsten Behandlungsschemata. Bei Penicillinallergie können alternativ Cephalosporine (nicht bei Akutreaktion auf Penicillin G, da kreuzallergische Reaktionen auftreten können) oder Vancomycin verwendet werden.

Herzklappenersatz

Indikationen zum Herzklappenersatz siehe Tabelle 5.58. Generell sollten Patienten mit einer IE in enger Kooperation mit Herzchirurgen behandelt werden.

Endokarditis-Prophylaxe

Patienten mit einer Prädisposition für eine IE sollten bei Eingriffen mit potentieller Bakteriämie eine antibiotische Prophylaxe durchführen. Das Prophylaxeschema unterscheidet dabei nach Risikogruppe sowie der Art des geplanten Eingriffs (Dajani et al., 1997).
Die Prophylaxe ist gegen den häufigsten Erreger einer IE gerichtet und stellt keinen absoluten Schutz gegen eine IE dar.

Risikogruppen

hohes Risiko
- Kunstklappen
- vorausgegangene IE

mäßiges Risiko
- angeborene und erworbene Herzklappenfehler
- Ventrikelseptumdefekt
- Ductus arteriosus
- hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
- Mitralklappenprolaps mit Insuffizienz

Eingriffe

- zahnärztliche Eingriffe, die zur Gingivalblutung führen
- chirurgische Eingriffe am oberen Respirationstrakt (z. B. Tonsillektomie)
- Bronchoskopie mit starrem Bronchoskop, Sklerotherapie von Ösophagusvarizen, Ösophagusdilatationen
- Eingriffe am Urogenitaltrakt (Zystoskopie, Urethradilatationen, Prostataoperationen, Plazierung eines Blasenkatheters bei Vorliegen eines Harnwegsinfekts)
- vaginale Hysterektomie, Entbindung bei Vorliegen einer Infektion
- Inzision eines Infektionsherdes, Spaltung von Hautabszessen

Das Risiko einer signifikanten Bakteriämie wird bei Eingriffen wie endotracheale Intubation, Gastroskopie (mit oder ohne Biopsie), Bronchoskopien mit flexiblem Bronchoskop, transösophagealer Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung als sehr gering angesehen.

Behandlungsschemata

(in Anlehnung an die Empfehlungen der American Heart Association)

Schema A
- 2 g (< 70 kg)/ 3 g (> 70 kg) Amoxicillin oral 1 h vor Eingriff

Schema B
- 600 mg Clindamycin oral 1 h vor Eingriff

Schema C
- 2 g Ampicillin i. v. plus 1,5 mg/kg KG Gentamicin i. v. innerhalb 30 min vor Eingriff; nach Eingriff (6 h) 1 g Ampicillin i. v. oder 1 g Amoxicillin oral

Schema D
- 1 g Vancomycin i. v. innerhalb 1 h vor Eingriff

Schema E
- 1 g Vancomycin i. v. plus 1,5 mg/kg KG Gentamicin i. v. innerhalb 30 min vor Eingriff

Eingriffe im Bereich Oropharynx – Respirationstrakt

hohes Risiko
- Schema A**
- Schema B*, **

mäßiges Risiko
- Schema A
- Schema B*

* bei Penicillinallergie bzw. -unverträglichkeit
** die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt zusätzlich 6 h nach Eingriff 2 g Amoxicillin oral (bzw. 300 mg Clindamycin oral)

Eingriffe im Bereich Urogenital-Intestinaltrakt

hohes Risiko
- Schema C
- Schema E*

mäßiges Risiko
- Schema A**
- Schema D*

* bei Penicillinallergie bzw. -unverträglichkeit
**alternativ 2 g Ampicillin i. v. 30 min vor Eingriff

5.7.2 Rheumatische Karditis

Andreas Mügge

Auf einen Blick

englisch: rheumatic heart disease

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts ist es in den Industrieländern zu einem dramatischen Rückgang des rheumatischen Fiebers gekommen. Im Gegensatz dazu hat sich die Inzidenz dieser Erkrankung in Ländern der dritten Welt, in Asien, Südamerika und Afrika, kaum verändert. Weltweit gesehen ist das rheumatische Fieber immer noch die häufigste Ursache der erworbenen Herzerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen. Das sporadische Wiederauftreten dieser Erkrankung sowie die zunehmende Zahl von Einwanderern aus Ländern mit hoher Prävalenz lassen dem rheumatischen Fieber nach wie vor eine praktische Bedeutung zukommen.

Charakteristika
- Pharyngitis/Tonsillitis mit β-hämolysierenden Streptokokken der Lancefield-Gruppe A
- Entwicklung von Antikörpern gegen Streptokokken
- Latenzzeit des rheumatischen Fiebers 10 Tage nach Pharyngitis

Manifestationen
- Karditis mit Beteiligung von Endo-, Myo- und/oder Perikard
- Polyarthritis mit bevorzugter Beteiligung großer Gelenke, Entzündung „springt“ vom einen zum anderen Gelenk
- Sydenham-Chorea, unwillkürliche schnelle Bewegungen des Körperstamms
- Erythema marginatum, rosa bis rote Effloreszenzen ohne Juckreiz im Bereich des Stamms und der oberen Extremitäten
- subkutane feste schmerzlose Knötchen über den Streckseiten der großen Gelenke (Aschoff-Geipel-Knötchen)
- Fieber und Arthralgien

Diagnostik
- Akut-Phase-Proteine (CRP erhöht, BSG beschleunigt)
- in ca. 25 % positiver Rachenabstrich für Streptokokken der Gruppe A
- hohe Streptolysin-O-Antikörpertiter
- immer sterile Blutkultur

Therapie
- Eliminierung residueller Streptokokken mit Penicillin (1,2 Mio. I.E. Benzyl-Penicillin-Benzathin i.m.)
- symptomatische Therapie mit Antiphlogistika (z. B. Ibuprofen, Diclofenac)
- bei Vorliegen einer Karditis Steroide (initial Prednison 40 – 50 mg/d für 2 – 3 Wochen)

Prävention/Prophylaxe
- bei endemischem Auftreten einer Streptokokkenpharyngitis der Gruppe A (z. B. Militärlager, Kindergarten oder Schulen) Behandlung mit Penicillin (z. B. Penicillin V 1,8–3,0 Mio. I.E./d oral für 10 Tage)
- wegen hoher Rezidivrate antibiotische Prophylaxe mit 1,2 Mio. I.E. Benzyl-Penicillin-Benzathin i.m. 1 x monatlich bis zum 20.–25. Lebensjahr
- bei Allergie alternativ Erythromycin 2 x 250 mg/d
- im Erwachsenenalter Rezidivprophylaxe für 5 Jahre

Grundlagen

Pathogenese

Obwohl nicht für alle Patienten nachweisbar, geht dem rheumatischen Fieber mit einer Latenzzeit von durchschnittlich 10 Tagen eine Infektion im Bereich des Rachenraums, eine Pharyngitis mit β-hämolysierenden Streptokokken der Lancefield-Gruppe A, voraus.
Ca. 0,5–3 % der Patienten mit einer Streptokokkenpharyngitis entwickeln ein rheumatisches Fieber. Andere Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A (z. B. Hautinfektionen) verursachen kein rheumatisches Fieber. Besteht diese Infektion für eine ausreichend lange Zeitperiode, entwickeln sich Antikörper gegen die Streptokokken bzw. gegen Bestandteile der Bakterienwand, M-, T- und R-Proteine. Blutkulturen sind zu Beginn des rheumatischen Fiebers grundsätzlich negativ.
Die Streptokokken der Gruppe A weisen eine Anzahl von strukturellen Gemeinsamkeiten an der Zelloberfläche mit menschlichem Gewebe auf (z. B. Glykoproteine der Herzklappen, glatte Muskelzellen endokardialer und myokardialer Arterien).
Das rheumatische Fieber beginnt für 2–3 Wochen mit einer akuten exsudativen und proliferativen Entzündungsreaktion im Bereich des Herzens, der Gelenke und der Haut. Im Kollagen des Bindegewebes findet eine fibrinogene Degeneration statt (Bildung der Aschoff-Geipel-Knötchen). Der akuten Entzündungsreaktion schließt sich für viele Monate oder sogar Jahre eine proliferative Heilungsphase an. Im Bereich der Herzklappen kommt es zu einer narbigen Abheilung, die mit Schrumpfung (führt zur Insuffizienz) und Verhärtung und im weiteren Verlauf mit Verkalkung (führt zur Stenose) einhergeht.

Klinisches Bild und Diagnostik

Eine kardiale Beteiligung ist häufig. In der Regel liegt eine Entzündungsreaktion im Bereich der Mitral- und/oder Aortenklappe mit Ausbildung einer Klappeninsuffizienz vor:
- Mitralklappe 50 %
- Aortenklappe 20 %
- beide Klappen 25 %
- Trikuspidalklappe selten

Begleitend kann eine Myokarditis (bis hin zum Pumpversagen) oder eine Perikarditis (mit Perikardreiben, Perikarderguß) bestehen; eine isolierte Myokarditis/Perikarditis ohne Klappenbeteiligung ist höchst selten.

Symptomatik

Eine Polyarthritis ist die häufigste Manifestation. Typischerweise sind die großen Gelenke betroffen, besonders Knie-, Sprung-, Hand- und Ellbogengelenke. Die Gelenke sind geschwollen, überhitzt und gerötet, dazu äußerst empfindlich und schmerzhaft hinsichtlich Berührungen und Bewegungen. Typischerweise „springt“ die Entzündungsreaktion von einem Gelenk zum anderen. Die Symptomatik bessert sich dramatisch auf Salizylate. Das Ansprechen auf Salizylate innerhalb von 48 h kann als diagnostischer Test verwendet werden.
Charakteristisch ist ein Erythema marginatum, gekennzeichnet durch rosa bis rot gefärbte Effloreszenzen, ohne Juckreiz, im Bereich des Körperstamms und der oberen Extremitäten. Insbesondere wenn eine Karditis vorliegt, lassen sich auch subkutane Knötchen über den Streckseiten von Ellbogen-, Knie- oder Handgelenken tasten, die fest und schmerzlos sind. Nebenmanifestationen sind uncharakteristisches Fieber sowie Arthralgien.
Die Chorea minor ist eine späte Manifestation des rheumatischen Fiebers, gekennzeichnet durch
- Muskelschwäche
- unwillkürliche schnelle Bewegungen des Körperstamms
- emotionale Labilität

Andere Manifestationen können fehlen.

PLUS

5.36 Diagnostische Kriterien für eine rheumatische Karditis

Liegen Hinweise für eine vorausgegangene Streptokokkeninfektion der Gruppe A vor (positiver Rachenabstrich oder ansteigender Streptolysin-O-Titer), erfüllen
- 2 Hauptkriterien

oder
- 1 Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien

die Diagnose rheumatisches Fieber.
Gibt es keinen Hinweis auf eine Streptokokkeninfektion der Gruppe A, ist die Diagnose eines rheumatischen Fiebers zweifelhaft. Ausnahmen:
- Vorliegen einer Chorea minor als einzige klinische Manifestation
- rheumatisches Fieber in der Anamnese und Dokumentation einer rheumatischen Herzerkrankung

Hauptkriterien
- Karditis
- Polyarthritis
- Chorea
- Erythema marginatum
- subkutane Knötchen

Nebenkriterien
- Arthralgien
- Fieber
- Akut-Phasen-Proteine (BSG, CRP)

Diagnostisches Vorgehen

Laboruntersuchungen

In der akuten Phase des rheumatischen Fiebers mit Vorliegen einer Polyarthritis und/oder Karditis sind praktisch immer Akut-Phasen-Proteine erhöht (C-reaktives Protein, BSG-Beschleunigung); eine Chorea als Spätmanifestation kann ohne Entzündungszeichen einhergehen. Diagnostisch hilfreich ist der positive Nachweis von Streptokokken der Gruppe A im Rachenabstrich (bei ca. 25 % der Patienten mit akutem rheumatischem Fieber positiv). Ein hoher Streptokokken-Antikörpertiter (gegen das Streptolysin-O-Antigen; > 240 Todd-Einheiten bei Erwachsenen, > 320 Todd-Einheiten bei Kindern) bzw. der Nachweis eines signifikanten Antikörperanstiegs von mehr als 2 Verdünnungen ist hinsichtlich der Diagnosestellung richtungweisend.

Diagnostische Kriterien

Richtlinien zur Diagnose, aufgestellt in Anlehnung an die Publikation von T.D. Jones (Jones-Kriterien, 1944), siehe Plus 5.36.

Therapie

In der akuten fieberhaften Phase sowie bis zum Rückgang der Entzündungsparameter wird Bettruhe empfohlen. Zur Linderung der Symptomatik sind nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Salizylsäure, Ibuprofen, Diclofenac bis zur Normalisierung des Fiebers und der Symptome) hilfreich, bei Vorliegen einer Karditis werden zusätzlich Kortikosteroide (initial Prednison 40–50 mg/d, für 2–3 Wochen) verabreicht. Salizylate und Kortison beeinflussen nicht den Heilungsverlauf, sie lindern aber die schwere Symptomatik.
Bei Diagnosestellung sollte Penicillin (1,2 Mio. I.E. Benzyl-Penicillin-Benzathin i.m.) verabreicht werden, um eventuell noch residuelle Streptokokken zu eliminieren.
Eine spezifische Behandlung der Chorea gibt es nicht, ggf. leichte Sedierung.

Prophylaxe

Bei endemischem Auftreten einer Pharyngitis mit Streptokokken der Gruppe A (Militärlager, Kindergarten, Schulen) kann eine sofortige Behandlung mit Antibiotika (z. B. Penicillin V 1,8 – 3,0 Mio.I.E./d oral für 10 Tage) das erste Auftreten eines rheumatischen Fiebers verhindern.

Rezidiv-Prophylaxe

Ziel der Prophylaxe ist das Verhindern eines Rezidivs durch eine kontinuierliche medikamentöse Therapie. Am wirkungsvollsten ist die monatliche intramuskuläre Injektion von 1,2 Mio.I.E. Benzyl-Penicillin-Benzathin, bei Penicillinallergie wird alternativ Erythromycin 2 x 250 mg oral empfohlen. Da eine hohe Rezidivrate innerhalb der ersten 5–10 Jahre nach Ersterkrankung besteht, sollte die Antibiotikaprophylaxe bis zum 20. bzw. 25. Lebensjahr durchgeführt werden. Nach einem akuten rheumatischen Fieber im Erwachsenenalter sollte, von der letzten rheumatischen Fieberattacke mit Karditis an gerechnet, über einen Zeitraum von 5 Jahren eine antibiotische Prophylaxe gegeben werden.

5.7.3 Myokarditis

Matthias Lohr

Auf einen Blick

Synonym: entzündliche Herzmuskelerkrankung, inflammatorische Kardiomyopathie
englisch: myocarditis, inflammatory cardiomyopathy

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Myokards, die in Verbindung mit kardialer Dysfunktion nach WHO-Kriterien (WHO/ISFC Task Force, 1995) als inflammatorische Kardiomyopathie definiert ist. Man unterscheidet infektiöse und nichtinfektiöse Myokarditiden sowie akute und chronische Verlaufsformen. Eine Myokarditis mit entzündlicher perikardialer Begleitreaktion wird als Perimyokarditis bezeichnet.

- Enterovirusinfektionen gelten als die häufigste Ursache klinisch relevanter Myokarditiden
- im Erwachsenenalter dominieren als Erreger Coxsackie-Viren der Gruppe B (CBV 1–5)
- Viruspersistenz mit schubweiser Virusvermehrung und autoimmune Reaktionen sind an der Entstehung der chronischen Myokarditis beteiligt
- als Folge der viral induzierten Schädigung und Zerstörung kontraktiler Myozyten kommt es zur Dilatation des Myokards und zur Myokardinsuffizienz
- die persistierende Myokarditis ist histopathologisch durch Myokardfibrose und myofibrilläre Hypertrophie gekennzeichnet, die von Infiltraten mit oder ohne Myozytolyse begleitet ist.
- die Diagnostik stützt sich primär auf den klinischen Befund und Laboruntersuchungen; bioptisch ist der Nachweis viraler Genome aus dem Myokard möglich
- strikte Bettruhe in der Akutphase (Thromboembolieprophylaxe erforderlich!) sowie körperliche Schonung über mehrere Wochen bis Monate sind allgemeingültige Therapieempfehlungen
- Komplikationen wie Herzinsuffizienz oder hämodynamisch relevante Herzrhythmusstörungen müssen entsprechend behandelt werden
- eine Immunsuppression in der Frühphase der viralen Myokarditis ist absolut kontraindiziert
- in der Mehrzahl der Fälle verläuft eine Virusmyokarditis komplikationslos und ohne Folgeschäden, foudroyante Krankheitsverläufe haben eine schlechte Prognose, der Übergang in eine inflammatorische dilatative Kardiomyopathie ist ebenfalls prognostisch ungünstig
- die bakterielle Myokarditis entsteht entweder hämatogen (infektiös-toxisch bei Diphtherie) oder tritt als Begleiterscheinung einer bakteriellen Endokarditis auf
- bei bakteriellen Myokarditiden richtet sich die Wahl des Antibiotikums nach dem Erreger

Grundlagen

Die Häufigkeit einer Myokarditis im Obduktionsgut wird mit etwa 2–5% angegeben. In der virämischen Phase können auch Viren, die nur geringgradig kardiotrop sind, eine kurzzeitige Begleitmyokarditis hervorrufen. Die meisten Myokarditiden bleiben klinisch unbemerkt und weisen eine günstige Prognose auf.
Die histopathologische Einteilung der Myokarditis erfolgt bislang vorrangig nach den Kriterien der Dallas-Klassifikation auf der Grundlage von Myokardbiopsien.

Stadium I — aktive Myokarditis mit entzündlichen Infiltraten und benachbarter Myozytolyse, interstitielles Ödem
Stadium II — bioptisch unveränderte aktive Myokarditis bei Kontrolle
Stadium III — abheilende Myokarditis, spärliches und überwiegend interstitielles lymphozytäres Infiltrat ohne Myozytolyse
Stadium IV — abgeheilte Myokarditis mit narbigen Veränderungen, das histologische Bild ähnelt einer dilatativen Kardiomyopathie
Stadium V — Grenzbefund ohne sichere Zuordnung, Kontrollbiopsie erforderlich

Die Morphologie variiert erheblich. Das entzündliche Infiltrat erlaubt Rückschlüsse auf die Ätiologie: Lymphoplasmazelluläre Infiltrate weisen auf Virusinfektionen (s. Abb. 5.111), Leukozytenaggregate auf bakterielle Infektionen, Granulome auf Systemerkrankungen hin (s. Tab. 5.59).

Entzündliche Veränderungen des Myokards im Sinne einer chronischen Myokarditits bzw. entzündlichen dilatativen Kardiomyopathie lassen sich nach Anwendung monoklonaler Antikörper gegen Lymphozytenantigene sowie Makrophagen auch immunhistologisch durch ein Infiltrat von > 14 Lymphozyten/Makrophagen/mm^2 definieren. Bei fokaler Ausprägung der Myokarditis ist eine Biopsie meist unergiebig.

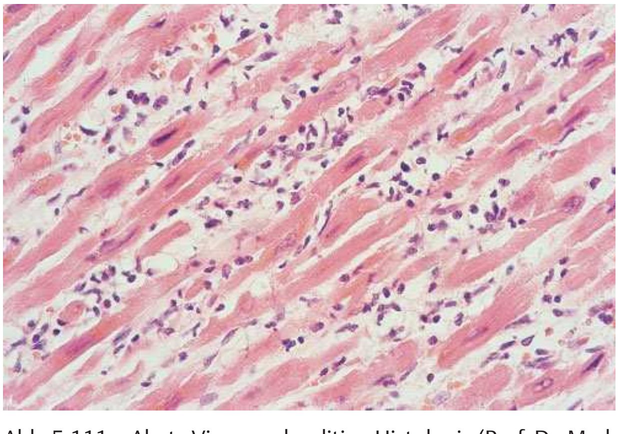


Abb. 5.111 Akute Virusmyokarditis – Histologie (Prof. Dr. Med. R. Kandolf, Ärztl. Direktor der Abt. f. molekulare Pathologie am Universitätsklinikum Tübingen)

Tab. 5.59 **Myokarditis – Ursachen**

infektiöse Myokarditis	
Viren – Enteroviren wie Coxsackie A und B (besonders häufig) – Influenzaviren – Parvovirus B 19 – Adenoviren – Zytomegalieviren – Arboviren – Ebstein-Barr-Viren – Rabiesviren – Mumpsviren – Rötelnviren – Poliomyelitisviren – Hepatits A- und B-Viren – Echoviren 9 und 22 – Retroviren u. a.	Protozoen – z. B. Toxoplasmose, Trypanosomiasis (Chagas-Krankheit), Malaria, Leishmaniose
Bakterien – septische Infektion mit Staphylokokken, β-hämolysierende Streptokokken A, Pseudomonas, Pneumokokken – Diphtherie (Toxinwirkung), Typhus, Tuberkulose, Lues u. a. (seltener) – Spirochäten (z. B. Leptospirose, Borrelia burgdorferi, Lyme-Karditis) – Rickettsien (z. B. Q-Fieber) – Chlamydien	Parasiten Mykosen
	nichtinfektiöse Myokarditis systemische Erkrankungen (entzündlich-immunologisch) – Kollagenosen – Vaskulitis – rheumatoide Arthritis – Sarkoidose – Dressler-Syndrom – Morbus Crohn – Morbus Whipple allergisch-hyperergische Reaktionen auf Medikamente (Hypersensitivitätsmyokarditis) idiopathische autoimmune Myokarditis

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf die Notwendigkeit einer konsequenten körperlichen Schonung in der Akutphase der Myokarditis hinweisen; vor allem zu Beginn der Erkrankung ist strikte Bettruhe einzuhalten
- auf die Notwendigkeit hinweisen, daß bei einer bakteriellen Myokarditis die Therapie, die sich nach dem jeweiligen Krankheitserreger richtet, konsequent einzuhalten ist
- auf die Notwendigkeit hinweisen, potentiell kardiotoxische Substanzen wie Alkohol oder bestimmte Medikamente unbedingt zu meiden
- nach 3 Monaten sowie nach einem halben Jahr Kontrolluntersuchungen (EKG, Echokardiographie) empfehlen, um gegebenenfalls das Ausmaß von Myokardveränderungen zu dokumentieren

Virusmyokarditis

englisch: viral myocarditis

Virologischen Untersuchungen zufolge sind Enterovirusinfektionen die häufigste Ursache klinisch relevanter Myokarditiden, auch wenn der bioptische Nachweis enteroviraler Genome aus dem Myokard durch In-situ-Hybridisierung oder PCR bisher nur in geringem Umfang erfolgt.
Im Erwachsenenalter sind die häufigsten Erreger einer Myokarditis Coxsackieviren der Gruppe B.

Grundlagen

Pathomechanismus der Virusmyokarditis

- Myozytolyse im Rahmen der Virusvermehrung bei akuter Infektion
- Myozytolyse durch Viruspersistenz mit schubweiser Virusvermehrung (Exazerbation)
- Myozytolyse durch Autoimmunreaktionen, u. a. bei Kreuzantigenität von viralen und myokardialen Zellstrukturen (molecular mimicry)

Als Folge des viral induzierten Verlustes kontraktiler Myozyten resultieren Myokarddilatation und Myokardinsuffizienz.

Pathogenese

Die Virusinfektion des Myokards bedingt sowohl eine direkte Myozytolyse im Rahmen der Virusreplikation als auch eine Stimulation der antiviralen Immunantwort mit zellulären und humoralen Effektormechanismen.
Zur Schädigung myokardialer Zellen kann es auch im Rahmen der Immunreaktion durch Freisetzung Mediator-aktivierter Makrophagen (z. B. TNF-α), NK-Zellen oder zytotoxischer T-Zellen kommen.
Der Nachweis einer Fixation von Komplement und Immunglobulinen an die sarkolemmale Membran und das interstitielle Bindegewebe sowie der gehäufte Nachweis von Autoantikörpern gegen das ADP/ATP-Trägerprotein (adenosin nucleotid translocator) bei Patienten mit einer Myokarditis verweisen auf autoimmunpathogenetische Vorgänge.
Im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen ist eine eindeutige ätiologische Zuordnung der Myokarditis erforderlich. Patienten mit ätiologisch immunpathogenetischer Myokarditis könnten von einer Therapie mit Immunsuppressiva profitieren, bei klinisch relevanter Viruspersistenz wäre der therapeutische Einsatz von Interferon α, neuerer Virustatika oder Immunstimulatoren sinnvoll (s. Plus 5.37).

PLUS

5.37 Pathogenese der Virusmyokarditis

Durch annähernde Homologie des ADP/ATP-Trägerproteins mit einer Coxsackie-B3-Genomsequenz kann die Produktion von Autoantikörpern gegen das ADP/ATP-Trägerprotein viral induziert werden. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß Kardiomyozyten unter dem Einfluß solcher Autoantikörper eine verminderte kontraktile Funktion aufweisen. Neben dieser unmittelbaren Störung des Energiehaushalts wurde auch eine Kreuzreaktion dieser Autoantikörper mit Kalziumkanal-Proteinen beschrieben.
Die Myokardläsion könnte demnach durch Autoantikörper vermittelt sein, die über eine Membranschädigung oder über einen Eingriff in den Zellstoffwechsel eine Myozytolyse auslösen. Die klinische Bedeutung dieser immunologischen Befunde muß sich allerdings erst durch Therapiestudien mit Immunsuppressiva erweisen.
Der Übergang einer chronischen Myokarditis in eine inflammatorische Kardiomyopathie mit Myokarddilatation könnte aber auch durch rezidivierend-exazerbierende virale Replikation im Rahmen einer chronischen Viruspersistenz bedingt sein. Derzeit kann noch nicht abschließend beurteilt werden, ob und in welchem Maß bioptisch nachgewiesene virale Proteine im Myokard als chronisch-inflammatorisches Agens wirksam sind; Zellinfiltrate in der Umgebung enteroviraler RNA sprechen dafür.

Klinisches Bild und Diagnostik

Bei der akuten Myokarditis finden sich anamnestisch oft Hinweise auf einen abgelaufenen Virusinfekt im Bereich der Atemwege oder des Gastrointestinaltrakts, von dem sich der Patient „nicht so richtig erholt hat“. Bei ätiologisch unklarer akuter Herzinsuffizienz ist stets an eine Myokarditis zu denken!

Symptomatik und klinische Befunde bei aktiver Virusmyokarditis

- Schwächegefühl, Abgeschlagenheit, Leistungsknick, Fieber, Gliederschmerzen, Palpitationen, thorakale bzw. kardiale Schmerzen
- Ruhetachykardie, Herzrhythmusstörungen, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, rezidivierende Tachykardien
- Dyspnoe, gegebenenfalls auch Orthopnoe
- niedriger Blutdruck mit enger Pulsamplitude als Folge der Herzinsuffizienz
- hebender Herzspitzenstoß außerhalb der Medioklavikularlinie bei Kardiomegalie

Auskultatorisch sind bei relativer Klappeninsuffizienz neu auftretende systolische Geräusche, bei dekompensierter Herzinsuffizienz ein Galopprhythmus (3. und 4. Herzton) zu hören.
Patienten mit kompliziertem Verlauf sind sowohl durch das Auftreten einer akuten Herzinsuffizienz (Dilatation des Herzmuskels) als auch durch ventrikuläre Arrhythmien gefährdet.

Diagnostisches Vorgehen

Laboruntersuchungen

- BSG beschleunigt, Erhöhung von CRP, kardialem Troponin T (sensitiv), α_2-Makroglobulin; CK/CK-MB kann sowohl erhöht als auch kaum verändert sein
- Virusnachweis aus Rachenspülwasser, Faeces oder Perikarderguß
- positive Virusserologie kardiotroper Viren (wenig spezifisch)
- PCR-Nachweis kardiotroper Viren in peripheren Leukozyten-Präparationen sowie im Plasma
- positiver IgM-Antikörpernachweis im ELISA
- Nachweis antimyolemmaler (AMLA) oder antisarkolemmaler (ASA) Antikörper
- spezifischer Nachweis für CMV durch CMV-early-Antigen (pp65, EDTA-Blut)

EKG

- Sinustachykardie, vorübergehende oder persistierende Arrhythmien, Extrasystolen, uncharakteristische Repolarisationsstörungen
- ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen in allen Ableitungen möglich
- intraventrikuläre Leitungsstörungen (oft Linksschenkelblock)
- Erregungsleitungsstörungen (AV-Block, alle Grade)
- Niedervoltage bei Herzinsuffizienz oder Perikarderguß

Echokardiographie

- mögliche Zunahme der Ventrikeldimension (Myokarddilatation)
- oft regionale Kinetikstörungen, in seltenen Fällen globale Kontraktionsstörungen des linken und/oder rechten Ventrikels
- gegebenenfalls verminderte Auswurffraktion
- gegebenenfalls sekundäre relative Klappeninsuffizienz (Farbdopplerechokardiographie)
- bei Perimyokarditis gegebenenfalls Perikarderguß

Thoraxröntgenaufnahme

Die Aufnahmen können je nach Krankheitsverlauf eine normale Herzgröße und Ventrikelkonfigurationen oder eine Linksverbreiterung des Herzens, gegebenenfalls auch eine Lungenstauung zeigen.

Sicherung der Diagnose

- Endomyokardbiopsie mit histologischer, immunhistologischer und molekularbiologischer (PCR, In-Situ-Hybridisierung) Diagnostik (s. Abb. 5.112)

Wegen einer Komplikationsrate von 1–6% (Arrhythmie, Myokardperforation) und einer Mortalität von 0,03–0,4% gehört die Myokardbiopsie zum Nachweis viraler Genome nicht zur Routinediagnostik der Myokarditis. Weitere Gründe für eine restriktive Anwendung der Myokardbiopsie sind die gute Prognose der meisten Myokarditiden und die derzeit noch fehlenden spezifischen therapeutischen Konsequenzen.

Differentialdiagnose

- Hypersensitivitätsmyokarditis
- dilatative Kardiomyopathie
- metabolische Kardiomyopathie
- Systemerkrankungen

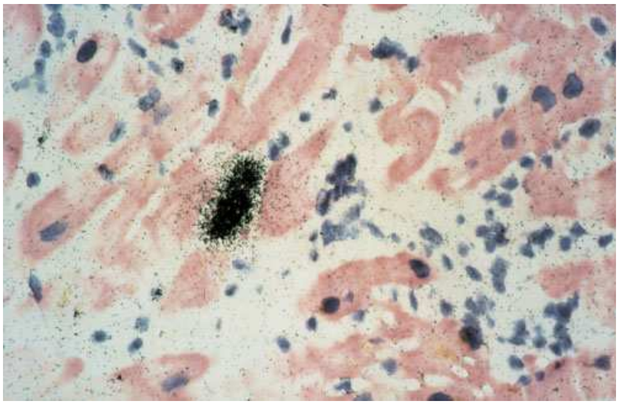


Abb. 5.112 Virusmyokarditis – Bioptischer Nachweis enteroviraler Genome durch In-situ-Hybridisierung (Prof. Dr. Med. R. Kandolf, Ärztl. Direktor der Abt. f. Molekulare Pathologie am Universitätsklinikum Tübingen)

Therapie

Eine fulminant verlaufende Myokarditis muß kardiologisch-intensivmedizinisch betreut werden. Eine Immunsuppression ist in der Frühphase der viralen Myokarditis absolut kontraindiziert (s. Plus 5.38).
Im Vordergund der Behandlung steht körperliche Schonung für mehrere Wochen bis Monate. Initial ist strikte Bettruhe einzuhalten. Dabei ist eine Thromboembolieprophylaxe erforderlich. Eine auftretende Herzinsuffizienz muß entsprechend (positiv inotrope Substanzen, Diuretika, ACE-Hemmer, Vasodilatatoren) behandelt werden, ebenso hämodynamisch relevante ventrikuläre Herzrhythmusstörungen.
Die akute CMV-Myokarditis kann mit Ganciclovir i.v (Cymeven) über 2 Wochen therapiert werden; Dosierung dem Kreatininwert und Körpergewicht anpassen.

Verlauf und Prognose

Die meisten Myokarditiden verlaufen subklinisch und heilen mit einer guten Prognose aus. Im Rahmen einer akut verlaufenden Virusmyokarditis ist das Auftreten einer Myokarddilatation in der Mehrzahl der Fälle nur ein vorübergehender Befund. Es gibt jedoch auch Krankheitsverläufe, die mit einer rasch zunehmenden Ventrikeldilatation einhergehen und innerhalb weniger Tagen letal enden.
Eine persistierende Myokarditis mit chronisch rezidivierendem Verlauf kann in eine inflammatorische dilatative Kardiomyopathie mit schlechter Prognose übergehen.

PLUS

5.38 Immunsuppression bei Myokarditis

In einer 1995 im New England Journal of Medicine veröffentlichten Studie zur Myokarditistherapie (Myocarditis Treatment Trial, MTT) war bei Patienten mit histologisch gesicherter Myokarditis für den Einsatz von Immunsuppressiva (Prednisolon, Azathioprin, Cyclosporin A) kein therapeutischer Effekt auf die linksventrikuläre Pumpfunktion oder Mortalität nachweisbar.
Eine europäische Studie zur Epidemiologie und Therapie entzündlicher Herzerkrankungen (ESETCID) prüft derzeit die therapeutische Wertigkeit von Interferon α, Immunglobulin oder Immunsuppressiva (Prednisolon, Azathioprin) bei Patienten mit nachgewiesener myokardialer Enterovirus-, CMV- und Adenovirusinfektion. Virostatika gegen Enteroviren befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung.

Bakterielle Myokarditis

englisch: bacterial myocarditis

Bakterielle Myokarditiden können eine bakterielle Endokarditis begleiten oder hämatogen bei septischen Infektionen mit Staphylokokken, Pseudomonas, Proteus, Entero-, Meningo- oder Pneumokokken entstehen. Prädisponierend sind Immundefizienz, Immunsuppression oder schwere Verbrennungen. Es kommt zur Bildung von Myokardabszessen und Myokardnekrosen. Mikroskopisch finden sich herdförmige Infiltrate und Leukozytenaggregate.
Die Symptomatik ist primär von der Grunderkrankung bestimmt. Die Myokardbeteiligung bleibt in vielen Fällen klinisch stumm, EKG-Veränderungen (Erregungsrückbildungs- und Überleitungsstörungen, infarktähnliche Veränderungen) können auftreten. Die Wahl des Antibiotikums richtet sich nach dem Erreger.
Bakterielle Myokarditiden im Rahmen bakterieller Infektionskrankheiten sind selten. Zu Myokardbeteiligungen kann es u.a. bei Lues, Scharlach, Typhus und Tuberkulose (oft Begleitperikarditis) kommen. Im Stadium II einer Borreliose treten neben neurologischen auch kardiale Manifestationen der Infektion als Lyme-Karditis auf. Bei einer unbehandelten Salmonelleninfektion können im Herzmuskelgewebe entzündliche Infiltrate und hyaline Muskelfaserdegenerationen, vor allem in der 2.–3. Krankheitswoche, nachweisbar sein.

Diagnostische Hinweise sind neu auftretende Reizleitungsstörungen, Extrasystolen, Arrhythmien sowie Endteilveränderungen im EKG. Symptomatik, Therapie und Prognose richten sich nach der jeweiligen Infektionskrankheit.

Borrelien-Myokarditis

Die Lyme-Karditis wird durch humanpathogene Genomspezies von Borrelia burgdorferi verursacht. Überträger auf den Menschen sind in Mitteleuropa Zecken (Ixodes ricinus), seltener Stechfliegen. Der Krankheitsverlauf einer Borreliose ist durch mehrere Stadien gekennzeichnet:

Stadium I	Erythema migrans
Stadium II	neurologische und kardiale Manifestationen
Stadium III	Arthritis, Enzephalitis, Acrodermatitis chronica atrophicans

Die Erstinfektion bleibt oft unbemerkt, über eine lymphohämatogene Dissemination kommt es zum Organbefall.

Diagnostisches Vorgehen

Im typischen Fall zeigt sich die Herzbeteiligung im EKG durch AV-Blockierungen unterschiedlichen Grades, die sich spontan zurückbilden. Veränderungen der ST-Strecke oder T-Welle treten seltener auf. Durch Enzymimmunoassays (ELISA) oder Immunfluoreszenz (IFT) können spezifische

Antikörper gegen Borrelia burgdorferi nachgewiesen werden. Bei negativen oder grenzwertigen Befunden kann die Diagnose durch Immunoblot gesichert werden. Der Erregernachweis ist auch durch die Borrelien-PCR möglich. Hierfür eignet sich insbesondere Urin in allen Stadien der Erkrankung als Nachweismaterial. Ein normaler IgG-Spiegel schließt die Spätmanifestation einer Borreliose mit großer Sicherheit aus.

Therapeutisches Vorgehen

Stadium I
- Doxycyclin 2 × 100 mg/d per os
  oder Amoxicillin 3–4 × 500 mg/d per os
  oder Erythromycin 3–4 × 500 mg/d per os
  oder Roxithromycin 2 × 150 mg/d per os
  über 10–21 Tage

Stadium II
Therapie über 30 Tage mit
- Doxycyclin 2 × 100 mg/d per os
  oder Amoxicillin 4 × 500 mg/d per os

bei klinisch schwerwiegender Organmanifestation
- Ceftriaxon oder Cefotaxim i. v. über 14 Tage

Infektiös-toxische Myokarditis bei Diphtherie

Die diphtherische Myokarditis ist die häufigste Ursache plötzlicher Todesfälle in der Rekonvaleszenzphase einer Diphtherie. Verantwortlich für das Auftreten einer infektiös-toxischen Myokarditis (bevorzugt zwischen dem 6.–14. Krankheitstag) ist die Toxinbildung des Corynebacterium diphtheriae. Das Exotoxin blockiert den kardialen oxidativen Stoffwechsel und hemmt gleichzeitig die intrazelluläre Proteinsynthese im Myokard. Im akuten Stadium kommt es zu einer Myozytolyse. Die Dilatation betrifft die rechte Herzkammer dabei meist stärker als die linke. Die Patienten sind bereits in der ersten Krankheitswoche durch das Auftreten einer schweren Herzinsuffizienz und durch ventrikuläre Arrhythmien gefährdet. Das EKG zeigt neben ventrikularen und supraventikularen Arrhythmien AV-Blockierungen (Schenkelblock) und Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle. Nach Ausheilen der Infektion verbleibt histopathologisch eine feinretikuläre Fibrose.

Vorgehen

Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei Diphtherieverdacht ist die sofortige Gabe von Diphtherie-Antitoxin!
Vor Therapiebeginn ist der Erreger durch einen Rachen- oder Nasenabstrich nachzuweisen. Dabei soll das Abstrichmaterial unter den anhaftenden Belägen entnommen werden.
Neben Bettruhe kommen
- Penicillin G 2–4 Mill. IE
- oder Erythromycin 3–4 × 200 mg

über 1–2 Wochen zum Einsatz.
Die wichtigste prophylaktische Maßnahme ist die aktive Schutzimpfung. Erkrankung und Tod an Diphtherie sind meldepflichtig.

Myokarditis bei Pilzerkrankungen

englisch: fungal myocarditis

Generalisierte Pilzerkrankungen (z. B. Aspergillus fumigatus, Cryptococcus neoformans) können vor allem im Rahmen opportunistischer Infektionen bei Immundefizienz (z. B. HIV) zur Myokarditis führen. Der Erregernachweis erfolgt aus Sputum, Liquor oder bioptisch oder serologisch.
Therapie bei Kryptokokkose
- Fluconazol, z. B. Diflucan, 400 mg/d per os oder i. v.
- oder liposomales Amphotericin B, z. B. AmBisome in Kombination mit Flucytosin

über mindestens 6 Wochen
bei persistierendem Antigentiter (z. B. AIDS-Patient)
- lebenslange Rezidivprophylaxe mit Fluconazol 100–200 mg/d

Therapie bei Aspergillose
- Itraconazol 600 mg/d

alternativ
- Amphotericin B in Kombination mit Flucytosin

Myokarditis durch Protozoen

englisch: protozoal myocarditis

Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii befällt das Myokard im Erwachsenenalter am häufigsten bei Immundefizienz (z. B. AIDS, Z.n. Organtransplantation) über eine reaktivierte Infektion. Toxoplasmenbefall führt im Herzmuskel zur Bildung von Pseudozysten ohne starke entzündliche Reaktion. Im Rahmen der Infektion kann eine Myokarddilatation auftreten, die von Arrhythmien und Reizleitungsstörungen begleitet wird.

Therapie
- Pyrimethamin (z. B. Daraprim)
- plus Sulfadiazin (z. B. Sulfadiazin-Heyl, Aristamid) plus Folsäuresubstitution mit Kalziumfolinat (z. B. Leucovorin)

bei Sulfonamidallergie
- Pyrimethamin plus Clindamycin 2,4–3 g/d oder
- Spiramycin (auch im 1. Trimenon anwendbar)

Chagas-Myokarditis

Die Chagas-Myokarditis tritt in Mittel- und Südafrika endemisch auf; Erreger ist Schizotrypanum cruzi aus der Gruppe der Trypanosomen. Die Myokarditis verläuft nur selten akut. Bei der chronischen Form entwickeln Infizierte typischer-

weise 20 Jahre nach Erstinfektion eine Myokarddilatation mit Aneurysmenbildung. Neben Myokardnekrosen kommt es zu einer Zerstörung der Nervenzellen in den Ganglien der Herzvorhöfe. Die Patienten sind durch eine therapierefraktäre Herzinsuffizienz, ventrikuläre Rhythmusstörungen und Thrombenbildung gefährdet. Im EKG läßt sich häufig ein Rechtsschenkelblock mit linksanteriorem Hemiblock nachweisen.

SERVICE Entzündliche Herzerkrankungen

Literatur Infektiöse Endokarditis

Gahl K (Hrg): Infektiöse Endokarditis. Klinik – Diagnostik – Therapie. 2. Aufl. Steinkopff, Darmstadt 1994

Kaye D (Hrg): Infective Endokarditis. 2nd ed. Raven Press, New York 1992

Durack DT, Lukes AS, Bright DK: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med 96 (1994) 200–209

Dajani AS, Taubert KA, Wilson W et al.: Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA 277 (1997) 1794–1801 und Circulation 96 (1997) 358–366

Literatur Rheumatische Karditis

Massell BV, Fyler DC, Roy SB: The clinical picture of rheumatic fever. Diagnosis, immediate prognosis, course and therapeutic implications. Am J Cardiol (1958) 436ff

Stollermann GH: Rheumatic and heritable connective diseases of the cardiovascular system. In: Braunwald E: Heart Disease. WB Saunders, Philadelphia 1988

Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ et al.: Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria updated. Circulation 87 (1992) 302ff

Keywords

rheumatoid fever, carditis, erythema marginatum, rheumatic chorea

Literatur Myokarditis

Caforio AL, Goldman JH, Haven AJ, Baig KM, McKenna WJ: Circulating cardiac specific autoantibodies as markers of autoimmunity in clinical and biopsie proven myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. Europ Heart J 18 (1997) 270–275

Kandolf R: Molekulare Pathogenese der Enterovirusmyokarditis. Viruspersistenz und chronische Entzündung. Internist 36 (1995) 430–438

Kandolf R: Enterovirale Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie. Med Klinik 93 (1998)215–222

Lohr M, Sinn HP, Slenczka W: Early myocardial lesions in mice with EMC virus myocarditis: Electrocardiographic amd morphologic findings. Eur Heart J (1987) 411–415

Maisch B, Herzum M, Schönian U: Pathogenesis of disease: humans. In: Banatvala JE (ed): Viral Infections of the Heart. Arnold Publishers, Kent (1993) 139–175

Maisch B, Hufnagl G, Schönian U, Hengstenberg C: The european study of epidermiology and treatment of cardiac inflammatory disease (ESETCID). Eur Heart J 16 Suppl.O (1995) 173–175

Maisch B, Schönian U, Herzum M, Hufnagl G: Immunserologische und immunhistologische Untersuchungen bei Myokarditis und Perikarditis. Internist 36 (1995) 448–457

Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE and the Myocarditis Treatment Trial Investigators: A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. N Engl J Med 333 (1995) 267–275

Schultheiß HP, Schulze K, Dorner A: Significance of the adenine nucleotide translocator in the pathogenesis of viral heart disease. Mol Cell Biochem 163–164 (1996) 319–327

Keywords

myocarditis, cardiac antibody, enterovirus, inflammatory heart disease, viral heart disease

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. R. Kandolf, Ärztlicher Direktor der Abt. für molekulare Pathologie, Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Pathologie, Liebermeisterstr. 8, 72076 Tübingen, Tel 07071/2982264, Fax 07071/292258, E-Mail: rainhard.kandolf@uni-tuebingen.de, E-Mail: Rdkandol@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. B. Maisch, Klinikum der Philipps-Universität Marburg, Ärztlicher Direktor der Abt. für Kardiologie, Baldingerstr. 1, 35033 Marburg, Tel 06421/286462, Fax 06421/288954, E-Mail: Maisch@mailer.uni-marburg.de

Prof. Dr. med. H.P. Schultheiß, Klinikum Benjamin Franklin, Ärztlicher Direktor der Abt. für Kardiologie und Pulmologie, Hindenburgdamm 30, Tel 030/84452343, Fax 030/84453565

5.8 Perikarderkrankungen

Andreas Mügge und Werner G. Daniel

Auf einen Blick

englisch: pericardial diseases

Erkrankungen des Perikards haben in den letzten zwei Jahrzehnten an klinischer Bedeutung gewonnen, zum einen bedingt durch Zunahme der auslösenden Ursachen (u. a. Herzchirurgie, Herzinfarkt, Thoraxtrauma), zum anderen durch eine Verbesserung bzw. Verbreitung von bildgebenden Verfahren (Echokardiographie, CT, NMR), die erstmals nichtinvasiv eine Darstellung des Perikards mit seinen vielfältigen Veränderungen erlauben. Bei der Mehrzahl der Perikardveränderungen handelt es sich um Begleiterscheinungen von anderen Grunderkrankungen. Die Perikarditis mit Entwicklung eines Perikardergusses ist die häufigste Form einer Perikarderkrankung. Von großer klinischer Bedeutung ist die Diagnostik der lebensbedrohlichen Perikardtamponade mit Druckanstieg im flüssigkeitsgefüllten Perikardbeutel und konsekutiver Begrenzung der Ventrikelfüllung und damit des Schlagvolumens. Ursachen von Perikarderkrankungen siehe Tabelle 5.60.

- Klinik: unspezifische Symptome (Schweißneigung, unklares Fieber, Herzrhythmusstörungen) bis hin zu schwerem retrosternalem Schmerzgefühl (akute Perikarditis), schwerer Herzinsuffizienz (Konstriktiva) und kardiogenem Schock (Tamponade)
- diagnostischer Leitbefund bei akuter Perikarditis ist in ca. 90 % der Fälle ein Perikardreiben
- eine Perikardtamponade geht einher mit
  - Sinustachykardie > 100/min
  - arterieller Hypotonie (systolisch < 100 mmHg)
  - vermehrter Jugularvenenfüllung
  - leisen Herztönen
  - Pulsus paradoxus (Abfall des systolischen Blutdruckes > 10 mmHg bei Inspiration)
- bei Übergreifen der Entzündung vom Perikard auf subepikardiale Strukturen treten charakteristische Änderungen im Erregungsablauf vom Oberflächen-EKG auf
- Methode der Wahl zum Nachweis von Perikarderkrankungen ist die 2 D-Echokardiographie
- in der Regel muß das Grundleiden behandelt werden
- bei Persistenz eines Ergusses Entlastung in Form von Perikard-Punktion, -Drainage oder -Fensterung
- die Perikardtamponade ist eine Notfallsituation und muß durch eine sofortige Perikardpunktion entlastet werden

Tab. 5.60 **Perikarderkrankungen – Ursachen**

Perikarditis/Perikarderguß
idiopathisch
infektiös
– Viren
– Bakterien
– Pilze
– bei parasitären Erkrankungen
– bei Lues
bei Kollagenerkrankungen
– rheumatisches Fieber
– Lupus erythematodes
– chronische Polyarthritis
– Spondylitis ankylosans
– Sklerodermie
– Dermatomyositis
– Panarteriitis nodosa
bei Autoimmunprozessen
– Postkardiotomiesyndrom
– Postinfarktsyndrom (Morbus Dressler)
bei Stoffwechselerkrankungen
– Niereninsuffizienz (Urämie)
– Hypothyreose/Myxödem
– Morbus Addison
– Hypercholesterinämie
– diabetische Ketoazidose
bei Erkrankungen benachbarter Organe
– Myokardinfarkt
– Myokarditis
– Aortendissektion Typ A
– Lungenerkrankungen
– Erkrankungen des Ösophagus
bei Neoplasien
– primär
– sekundär metastatisch
bei Traumen
– nach Herzoperationen
– Thoraxverletzung
– Bestrahlung
Perikardtamponade
konstriktive Perikarditis
kongenitale Anomalien/Perikardzysten

Akute Perikarditis

Grundlagen

Physiologie

Das Perikard besteht aus einem viszeralen und einem parietalen, äußeren Blatt. Seine Größe paßt sich dem Herzgewicht an. Der Herzbeutel beinhaltet ca. 20–50 ml einer serösen Flüssigkeit und hat mit seinen glatten Innenflächen einen niedrigen Reibungswiderstand zum schlagenden Herzen. Der Herzbeutel fixiert das Herz und hält es lagekonstant zum Sternum, zu den großen Gefäßen und zum Mediastinum und isoliert es von anderen Thoraxstrukturen. Hämodynamisch verhindert das Perikard eine akute Überdehnung des Herzens bei Volumenbelastung, es optimiert das Schlagvolumen zwischen dem rechten und linken Ventrikel bei respiratorischen oder orthostatischen Volumenschwankungen und trägt bei einer Herzinsuffizienz passiv zur Aufrechterhaltung der Vorlast/Dehnung bei.

Ätiopathogenese

In Abhängigkeit von der Ursache kommt es zu einer entzündlichen Reaktion mit überwiegend Fibrinabsonderungen (fibrinöse Form) oder der Bildung eines serofibrösen Ergusses (exsudative Form). Bei infektiöser Genese, insbesondere bei Tuberkulose, aber auch bei einer Virusinfektion im Rahmen einer Grippe oder einem Postkardiotomiesyndrom ist der Erguß serös-sanguinolent, bei Tumorbefall in der Regel hämorrhagisch. Von einem Hämoperikard wird bei Myokardverletzungen (z. B. Ruptur nach Infarkt) oder bei Aortendissektionen Typ A gesprochen. Beim Chyloperikard (Abflußbehinderung des Ductus thoracicus) ist der Erguß milchig-trüb, bei der Cholesterinperikarditis von goldgelber Farbe mit hohem Cholesteringehalt.
Akute Perikarditiden können folgenlos abheilen bzw. führen zu geringfügigen Verklebungen, chronische Verlaufsformen können zu Verschwielungen/Schrumpfungen/Verkalkungen mit Ausprägung einer Konstriktiva führen. Eine starke Exsudation mit plötzlichem Druckanstieg im Perikardraum hat eine lebensbedrohliche Tamponade zur Folge.
Diagnostisch wegweisend für eine akute Perikarditis sind

- retrosternaler Schmerz
- Entzündungszeichen/Fieber
- Perikardreiben
- EKG-Veränderungen (ST-Strecke)
- Nachweis des Perikardergusses im Echokardiogramm

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Charakteristisch sind retrosternale Schmerzen, die im Gegensatz zu den Beschwerden beim Myokardinfarkt (als wichtigster Differentialdiagnose) in ihrer Intensität abhängig sind von der Respiration und der Körperposition (häufig verstärkt im Liegen). Mit zunehmender Ergußbildung klingt der Schmerz ab. An unspezifischen Beschwerden bestehen Fieber, Schwitzen und das Gefühl der Abgeschlagenheit/Leistungsschwäche. Nicht selten verläuft eine Perikarditis auch weitgehend symptomlos. Entwickeln sich größere Ergüsse, klagen Patienten eventuell über ein Oppressionsgefühl, Atemnot oder auch Oberbauchbeschwerden.

Diagnostisches Vorgehen

Untersuchungsbefunde

Dominierend ist das Perikardreiben, ein charakteristisches, ohrnahes, hellklingendes Reibegeräusch, häufig als ein „Lokomotivgeräusch" imponierend, das aus zwei oder drei Geräuschkomponenten besteht (Systole, frühe und späte Diastole); die lauteste Komponente ist in der Systole zu hören. Mit der Entwicklung eines Ergusses kann das Reibegeräusch verschwinden. Parallel dazu nimmt die Lautstärke der Herztöne ab, der Herzspitzenstoß wird schwächer oder nicht mehr palpabel, und die Jugularvenenfüllung nimmt zu.

EKG

Erreicht die Entzündungsreaktion subepikardiale Strukturen, entstehen typische Erregungsrückbildungsstörungen im Oberflächen-EKG. Initial (Stadium I) kommt es zu einer leichten, ausnahmsweise auch ausgeprägten konkavförmigen Anhebung der ST-Strecke in den Extremitäten und in den Brustwandableitungen (nicht aVr und V1), wobei die ST-Hebung häufig aus der S-Zacke entspringt und der Kammerkomplex sowie die T-Welle selbst unverändert bleiben (s. Abb. 5.113). Besteht eine ausgeprägte ST-Strecken-Hebung, ist bei entsprechender Klinik (retrosternale Schmerzen) die Differentialdiagnose zu einem akuten Myokardinfarkt initial schwierig, in Einzelfällen nahezu unmöglich.
Während der Ausheilung der Perikarditis flacht die ST-Strecke wieder ab (Stadium II), und es entwickelt sich eine spitze T-Negativität (Stadium III). Dieses Stadium im EKG ähnelt dem Bild eines non-Q-wave-Infarkts.
Entwickelt sich ein Perikarderguß, kann die Amplitude der QRS-Komplexe in den Extremitäten- und Brustwandableitungen abnehmen (Niedervoltage, QRS-Amplitude < 0,6 mV in den Extremitätenableitungen, < 0,7 mV in den Brustwandableitungen). Bei einem großen Erguß kann die Lageänderung des Herzens von Schlag zu Schlag zu einer rhythmischen Änderung der QRS-Amplitude führen (elektrischer Alternans).
Nach Ausheilung der Peri(myo)karditis bilden sich die EKG-Veränderungen nicht immer zurück, häufig bleibt eine T-Negativierung als Ausdruck narbiger Veränderungen länger oder permanent bestehen.

Akute Perikarditis – EKG-Veränderungen

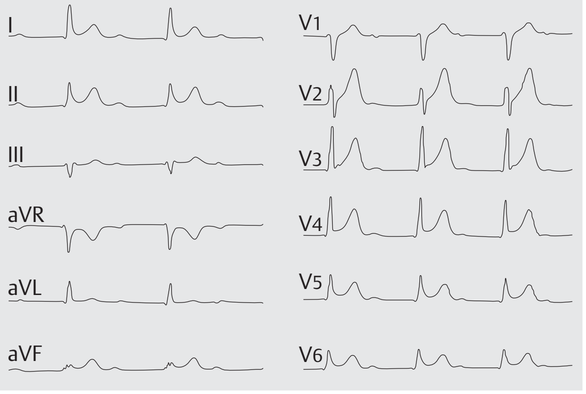


Abb. 5.113 Akute Perikarditis – EKG-Veränderungen

Echokardiographie

Im akuten Stadium einer Perikarditis ohne Exsudation ist das Echokardiogramm normal. Umgekehrt heißt dies, daß ein normales Echokardiogramm eine akute Perikarditis nicht ausschließt! Die normale systolische Pumpfunktion des linken Ventrikels kann hilfreich sein, differentialdiagnostisch einen akuten Myokardinfarkt auszuschließen.
Mit Beginn der Exsudation läßt sich die Entwicklung eines Perikardergusses echokardiographisch mit hoher Sensitivität und Spezifität nachweisen. Kleine Ergüsse (< 100 ml) sind bei der echokardiographischen Untersuchung im Liegen überwiegend posterior lokalisiert, mittelgroße Ergüsse (100–500 ml) auch lateral und zunehmend anterior, große Ergüsse (> 500 ml) umgeben das ganze Herz (s. Abb. 5.114). Bei großen Ergüssen sieht das Herz im Echokardiogramm so aus, als ob es im Herzbeutel „schwingt" („swinging heart"). Die Ergußmenge kann echokardiographisch grob geschätzt werden: Aus den in der parasternalen Längsachse enddiastolisch gemessenen Abständen zwischen anteriorem und posteriorem Perikard und Epikard werden das intraperikardiale und intraepikardiale Volumen nach dem Kugelmodell berechnet; die Differenz zwischen beiden ergibt näherungsweise das Volumen des Perikardergusses.
Die Echokardiographie erlaubt keine sichere Unterscheidung der verschiedenen Formen der Exsudation (serös, eitrig, hämorrhagisch). Im Perikarderguß erkennbare flottierende Strukturen bzw. Auflagerungen am Epikard sind diagnostisch unspezifisch. Zur Unterscheidung von Perikarderguß und Pleuraerguß ist die Lage der Aorta descendens zum linken Vorhof hilfreich; bei einem posterioren Perikarderguß wird die Aorta descendens vom linken Vorhof räumlich getrennt; bei einem Pleuraerguß liegt, wie normalerweise, die Aorta descendens unmittelbar am linken Vorhof an, und die Flüssigkeit ist mehr posterior von der Aorta lokalisiert. Darüber hinaus ist das Perikard echokardiographisch in aller Regel gut erkennbar.

Laboruntersuchungen

Eine akute Perikarditis wird oft durch unspezifische Entzündungszeichen begleitet wie
- moderate Leukozytose
- CRP-Erhöhung
- BSG-Beschleunigung

In Einzelfällen können auch kardiale Enzyme wie CK und CK_{MB} erhöht sein, so daß die differentialdiagnostische Abgrenzung zur Myokardischämie erschwert ist. Abhängig von klinischem Bild und den Begleitumständen (Virusinfekt, Trauma, Systemerkrankung, Tumor usw.) sind zusätzliche Laboruntersuchungen zur Ätiologie der Perikarditis notwendig.



Abb. 5.114 Echokardiographischer Nachweis einer akuten Perikarditis mit Erguß; PE = Perikarderguß, LV/RV = linker/rechter Ventrikel, AO = Aorta

Wichtig
Bei unklarer Ätiologie und insbesondere bei hämorrhagischem Perikarderguß muß immer eine Tuberkulose ausgeschlossen werden!

Verlauf und Therapie

Der Verlauf ist weitgehend durch die Grunderkrankung bestimmt.

Virus-Perikarditis

Bei einer Virus-Perikarditis (meist Coxsackie- und Echoviren) ist in der Regel gleichzeitig das Myokard mitbetroffen. Meistens heilt die Peri(myo)karditis unter Bettruhe aus, zur Schmerzbekämpfung sind Antiphlogistika wie Indometacin (25–50 mg oral) indiziert. Besteht auch nach 48 Stunden trotz Gabe von Antiphlogistika weiterhin eine starke Schmerzsymptomatik, können Kortikosteroide (z. B. Prednison 60–80 mg/d für 1 Woche, anschließend Dosisreduktion) hilfreich sein.
Eine Perikardpunktion ist bei hämodynamischer Wirksamkeit des Ergusses bzw. in Einzelfällen aus differentialdiagnostischen Erwägungen angezeigt. Die Punktion erfolgt am sichersten unter echokardiographischer Kontrolle von subxiphoidal aus (Einstich links unterhalb des Processus xiphoideus, Stichrichtung schräg in Richtung rechte Klavikula).

Idiopathische Perikarditis

Eine idiopathische Perikarditis ist der Virus-Perikarditis ähnlich und eine Ausschlußdiagnose. Auffällig ist hier jedoch eine verstärkte Rezidivneigung, bei Persistenz klinischer Symptome und Perikarderguß-Rezidiven sind Kortikosteroide über mehrere Wochen angezeigt. In seltenen Fällen ist eine Operation mit Perikardfensterung oder Perikardektomie notwendig.

Eitrige Perikarditis

Die häufigsten Erreger einer eitrigen Perikarditis sind Staphylokokken, Streptokokken, Hämophilus und Pneumokokken, die meist hämatogen das Perikard erreichen. Der Erregernachweis kann direkt aus dem Punktat vorgenommen werden, die antibiotische Therapie richtet sich nach dem Antibiogramm. Die Letalität ist mit ca. 10–20% hoch, in vielen Fällen ist bei unzureichendem Ansprechen auf Antibiotika eine mehrtägige Perikarddrainage notwenig.

Tuberkulöse Perikarditis

Eine tuberkulöse Perikarditis entsteht meist sekundär auf dem hämatogenen oder lymphogenen Weg; obwohl sekundär, kann die tuberkulöse Perikarditis klinisch isoliert auftreten. Häufig führt diese Form der Perikarditis zu einem massiven serös-hämorrhagischen und evtl. gekammerten Erguß, der im Extremfall > 2 Liter betragen kann. Im Frühstadium kann eine Erregerisolierung aus dem Punktat gelingen, in der chronischen Verlaufsform bleiben die Punktate meist steril. Die Behandlung entspricht der Therapie anderer tuberkulöser Organerkrankungen (INH, Myambutol, Rifampizin). Bei chronischen Verlaufsformen kann eine Perikardektomie die Entwicklung einer Konstriktiva verhindern.

Perikarditis bei Myokardinfarkt
In ca. 10–20% der Fälle wird ein transmuraler Myokardinfarkt von einer Perikarditis begleitet, die durch Perikardreiben am 2. oder 3. Tag nach Infarkt manifest wird. Bei einem echokardiographisch nachgewiesenen Erguß sollte eine Antikoagulanzientherapie zur Vermeidung einer Einblutung unterbrochen werden. Von dieser Frühform abzugrenzen ist die eher seltene Form (1–8%) einer Perikarditis, die ca. 2–11 Wochen nach Infarkt auftritt, wahrscheinlich im Rahmen einer Autoimmunreaktion gegen Myokardgewebe (Dressler-Syndrom). Therapeutisch sind Antiphlogistika indiziert, bei Persistenz oder Rezidiven auch Kortikosteroide.

Postkardiotomiesyndrom
Eine ähnliche Genese wie beim Dressler-Syndrom wird für das Postkardiotomiesyndrom, welches in bis zu 20% der Patienten nach einem herzchirurgischen Eingriff beobachtet wird, postuliert. Die therapeutischen Empfehlungen sind hier die gleichen wie beim Dressler-Syndrom.

Stoffwechselerkrankungen
Bei den Begleitperikarditiden im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen ist wegen der Häufigkeit (ca. 5% bei akutem, ca. 30% bei chronischem Nierenversagen) vor allem die urämische Perikarditis erwähnenswert. Obwohl naheliegend, korreliert das Auftreten einer Perikarditis nicht gut mit der Höhe der harnpflichtigen Substanzen im Blut, so daß auch andere (immunologische) Vorgänge an der Entwicklung dieser Komplikation der Grunderkrankung beteiligt zu sein scheinen. Dennoch wird zunächst die Dialyse intensiviert, bei Persistenz der Ergüsse ist eine Perikardektomie zu erwägen.

Kollagenkrankheiten
Perikarditiden im Rahmen von Kollagenkrankheiten sind relativ häufig, ihre Behandlung erfolgt durch die Behandlung des Grundleidens.

Neoplasien
Ein primärer Tumorbefall des Perikards ist sehr selten, meist handelt es sich dann um ein Sarkom. Ein sekundärer Tumorbefall des Perikards wird vor allem beim Bronchial-, Ösophagus- und Mammakarzinom sowie beim Pleuramesotheliom beobachtet. Darüber hinaus können neoplastische Systemerkrankungen wie Morbus Hodgkin, Lymphosarkome oder Leukosen mit einer Perikarditis einhergehen. Bei malignen Tumoren ist der Perikarderguß in der Regel hämorrhagisch. Die Diagnose eines malignen Perikardergusses läßt sich zytologisch im Punktat sichern. Zur Vermeidung einer Tamponade sind häufig Perikarddrainagen/Perikardektomien notwendig, in Einzelfällen eine lokale Instillation von Zytostatika. Der Perikarderguß läßt sich auch hier am besten echokardiographisch sichern; andere bildgebende Verfahren wie CT und NMR erlauben allerdings zusätzlich die Darstellung des neoplastischen Prozesses auch außerhalb des Perikards.

Chronische Perikarditis

Grundlagen

Die akute Perikarditis heilt bei den meisten Patienten ohne klinisch faßbare Folgeerscheinungen ab. Eine entzündliche Perikarditis, die länger als 3 Monate persistiert, wird als chronisch bezeichnet. Perikarditiden, die zur Chronizität neigen, siehe Tabelle 5.61.
Führt eine chronische Perikarditis zu einem langsam zunehmenden chronischen Perikarderguß, ist die klinische Symptomatik in der Regel zunächst gering ausgeprägt. Erst chronische Ergüsse >500 ml führen zur Beeinträchtigung der Herzfunktion. Ob ein Erguß aber hämodynamische Auswirkung hat, hängt nicht nur von der Ergußmenge, sondern auch vom Verlauf des chronischen Entzündungsprozesses ab, insbesondere davon, ob sich narbige Verdickungen/Verkalkungen des Perikards bilden und so die Elastizität des Herzbeutels beeinträchtigt wird (effusiv-konstriktive Perikarditis). Gelegentlich resorbiert sich ein Erguß mit zunehmender Verschwielung und Verklebung der Perikardblätter, das führt zu einer Pericarditis constrictiva mit schwerer Beeinträchtigung der diastolischen Füllung des rechten und linken Ventrikels. Entwickeln sich zusätzlich Verkalkungen im Perikard, resultiert das Bild eines Panzerherzens (Pericarditis calcarea; s. Abb. 5.115).
Retrospektiv läßt sich bei 40–50% der Patienten mit einem chronischen Perikarderguß die Ätiologie nicht mehr klären,

Tab. 5.61 **Chronisch verlaufende Perikarditiden**

- tuberkulöse Perikarditis
- Perikarditis bei Kollagenosen
- Pilzinfektion des Perikards
- urämische Perikarditis
- neoplastische Perikarditis
- Perikarditis bei Autoimmunerkrankung
- Perikarditis nach Strahlentherapie
- idiopathische Perikarditis



Abb. 5.115 Verkalkung im Perikard

trotz umfangreicher serologischer oder bakteriologisch/zytologischer Untersuchungen des Perikardpunktats. In diesen Fällen wird von einem chronisch-idiopathischen Perikarderguß gesprochen. Ein Behandlungsversuch mit Kortikosteroiden über mehrere Monate ist berechtigt; bei Persistenz und Entwicklung einer hämodynamischen Beeinträchtigung ist eine Perikardektomie angezeigt.

Pericarditis constrictiva

Klinisches Bild und Diagnostik

Auffällig ist die scheinbare Diskrepanz zwischen den oftmals geringfügigen objektivierbaren Herzbefunden und der relativ ausgeprägten klinischen Symptomatik mit Belastungsdyspnoe (keine Orthopnoe bei fehlender Lungenstauung), Zeichen der Einflußstauung (Aszites, Hepatomegalie, periphere Ödeme) und Zyanose als Ausdruck der erhöhten Sauerstoffausschöpfung bei niedrigem Herzzeitvolumen. Je nach Dauer und Ausmaß der Einflußstauung finden sich auch erhöhte Werte für Transaminasen und Bilirubin, mit gestörter Syntheseleistung der Leber (erniedrigte Albuminkonzentration und Prothrombinzeit). Bei einem Aszites unklarer Genese sollte eine Pericarditis constrictiva ausgeschlossen werden!

Klinische Befunde

Neben Zeichen der Einflußstauung ist die Ruheherzfrequenz erhöht, ein Drittel der Patienten hat Vorhofflimmern; die Blutdruckamplitude ist klein bei erhöhtem diastolischen Druck. Die Venenfüllung zeigt keine physiologische Abhängigkeit mehr von der Atemphase: Der normale Kollaps bei Inspiration ist aufgehoben, es zeigt sich im Gegenteil eine Zunahme der Venenfüllung bei Inspiration (Kussmaul-Zeichen). Bei ca. der Hälfte der Patienten zeigt die Venenpulskurve eine ausgeprägte zweifache negative Welle (doppelter Venenkollaps nach Volhard; negative x-und y-Welle). Dieses klinische Zeichen ist recht charakteristisch in einer 45°-Liegeposition nachweisbar. Oft ist ein Herzspitzenstoß nicht mehr palpabel, das Herz ist perkutorisch nicht vergrößert. Auskultatorisch ist ein Galopprhythmus zu hören, der durch einen Zusatzton in der frühen Diastole entsteht („Perikardton"; 0,09–0,14 s nach dem 2. Herzton; heller, lauter und kürzer als der normale 3. Herzton). Der Perikardton entsteht, ähnlich wie der 3. Herzton, durch einen abrupten Stopp des einströmenden Blutes in die rechte und linke Herzkammer, er liegt jedoch zeitlich früher in der Diastole als der 3. Herzton. Bei ca. einem Drittel der Patienten besteht zusätzlich ein Pleuraerguß.

Diagnostisch wegweisend sind
- Aszites
- periphere Ödeme
- vermehrte Jugularvenenfüllung
- Pleuraerguß
- doppelter Venenkollaps
- abgeschwächter/fehlender Herzspitzenstoß
- Galopprhythmus mit Perikardton

Diagnostisches Vorgehen

EKG

Bei mehr als zwei Drittel der Patienten findet sich ein abnormes EKG mit zum QRS-Komplex diskordanten T-Wellen und einer Niedervoltage, bedingt durch Myokardatrophie und/oder Perikarderguß. Zusätzlich lassen sich häufig Störungen der intraatrialen und -ventrikulären Erregungsausbreitung erkennen. Bei ca. einem Drittel der Patienten besteht ein Vorhofflimmern, bedingt durch eine Vorhofvergrößerung.

Röntgen

In der konventionellen Durchleuchtung läßt sich eine eingeschränkte Beweglichkeit der Herzkontour erkennen, in ca. 50–60% der Fälle auch mehr oder weniger umschriebene fleck- oder schalenförmige Verkalkungen im Perikard (s. Abb. 5.115).

Echokardiographie

Die echokardiographischen Befunde bei einer Constrictiva sind wenig beeindruckend. Die Bedeutung der Echokardiographie liegt mehr im Ausschluß anderer kardialer Erkrankungen, die zu einer ähnlichen klinischen Symptomatik führen können (rechtsventrikulärer Infarkt, Trikuspidalstenose, pulmonale Hypertonie usw.). Generell sind die Diameter des linken und rechten Ventrikels normal bzw. leicht reduziert, beide Vorhöfe sind leichtgradig vergrößert (s. Plus 5.39). Die systolische Pumpfunktion der Ventrikel erscheint unauffällig. Die Vena cava inferior bzw. Lebervenen sind erweitert und nicht mehr atemmoduliert (fehlender inspiratorischer

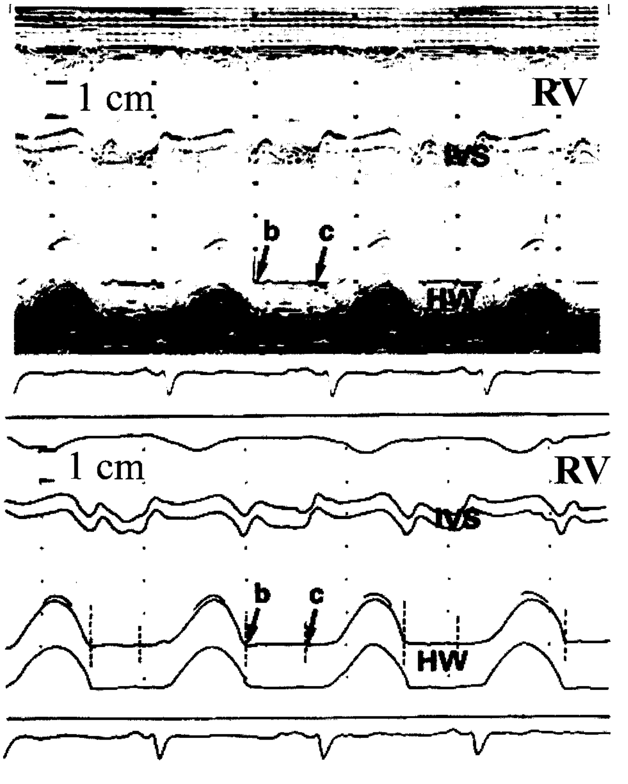


Abb. 5.116 Pericarditis constrictiva – M-Mode-Echokardiographie

Kollaps). Als Leitbefund wird vielfach eine Perikardverdikkung (> 10 mm) erwähnt (Häufigkeit von 50–100%). Praktisch ist der echokardiographische Nachweis einer Perikardverdickung (ohne begleitenden Erguß) jedoch eher unzuverlässig, da das verdickte Perikard von angrenzenden Strukturen schwer abzugrenzen ist; darüber hinaus liegt die Perikardverdickung häufig nicht uniform vor.

PLUS

5.39 Echokardiographie bei Pericarditis constrictiva

Wichtiger als anatomische Größen sind funktionelle Parameter, die das abnorme Füllungsverhalten der Ventrikel widerspiegeln. Ein Parameter im M-Mode-Bild ist die fehlende diastolische Auswärtsbewegung der posterioren Wand (Abflachung des b-c-Slopes (s. Abb. 5.116); dieses Zeichen wird bei ca. 85% der Patienten mit einer Constrictiva beobachtet. Noch hilfreicher und möglicherweise spezifischer sind detaillierte Analysen des Doppler-Signals über der Trikuspidal- und Mitralklappe während Exspiration und Inspiration. Zusammengefaßt zeigen Patienten mit einer Constrictiva eine ausgeprägte Atemvariabilität der isovolumetrischen Relaxationszeit des linken Ventrikels von > 50%, einen inspiratorischen Abfall der E-Wellen-Geschwindigkeit im Mitralklappenflußprofil um > 30% sowie umgekehrt eine inspiratorische Zunahme der E-Wellen-Geschwindigkeit über der Trikuspidalklappe um > 30%. Diese detaillierten Doppler-Signalanalysen erlauben auch eine Unterscheidung der Constrictiva von einer restriktiven Kardiomyopathie: bei der restriktiven Kardiomyopathie besteht nahezu keine atemabhängige Variabilität der isovolumetrischen Relaxationszeit, und als wichtigstes differentialdiagnostisches Kriterium variiert die E-Wellen-Geschwindigkeit über der Mitralklappe kaum mit der Inspiration. Diese Unterscheidung ist wichtig, da eine chirurgische Option (Perikardektomie) nur bei einer Pericarditis constrictiva, nicht aber bei einer restriktiven Kardiomyopathie besteht.

Computertomographie

Die Computertomographie erlaubt präziser als die Echokardiographie eine Vermessung der Perikarddicke. Patienten mit Verdacht auf eine Constrictiva, bei denen sich in der Durchleuchtung keine eindeutigen Perikardverkalkungen nachweisen lassen, sollten zusätzlich zur Echokardiographie auch computertomographisch untersucht werden, bevor die Indikation zu einer chirurgischen Intervention gestellt wird.

Herzkatheter

Zur Erfassung der Hämodynamik ist die Messung der intrakardialen Druckwerte unerläßlich. Charakteristisch liegen

Pericarditis constrictiva – Dip-Plateau-Phänomen

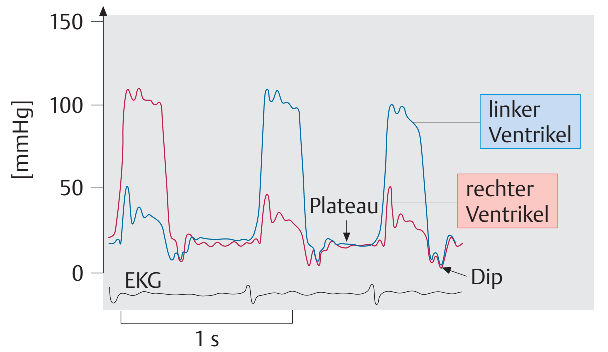


Abb. 5.117 Pericarditis constrictiva – charakteristisches „Dip-Plateau" im Herzkatheter

der mittlere Vorhofsdruck, der pulmonalvenöse Mitteldruck und die enddiastolischen Druckwerte in der rechten und linken Herzkammer auf dem gleichen Niveau. Ein mittlerer Füllungsdruck im rechten Vorhof von 10–15 mmHg spricht bei Ausschluß anderer Ursachen für eine hämodynamisch signifikante Pericarditis constrictiva, Druckwerte von 15–30 mmHg gehen in der Regel mit Symptomen wie Luftnot, Gewichtsverlust, Aszites und Leberschaden einher. Niedrige Füllungsdrücke nach intensiver diuretischer Therapie sind beschrieben worden (okkulte Pericarditis constrictiva); in diesen Fällen demaskiert die rasche Infusion von 1 l Kochsalzlösung die typische Hämodynamik einer Pericarditis constrictiva. Das charakteristischste Zeichen in der ventrikulären Druckkurve ist das „Dip-Plateau" oder „Quadratwurzel"-Phänomen, das durch einen abrupten Stopp der raschen frühdiastolischen Ventrikelfüllung hervorgerufen wird (s. Abb. 5.117). Dieses Phänomen sollte bei gleichzeitiger Registrierung der rechten und linken Ventrikeldruckkurve demonstriert werden.

Therapie

Eine diuretische Therapie kann nur eine vorübergehende Besserung der klinischen Symptomatik bringen. Am wirkungsvollsten bleibt die Perikardektomie mit weitgehender Entfernung der Verschwielungen im Bereich der Vorhöfe und Kammern. Eine Perikardektomie ist bei einer klinisch symptomatischen Constrictiva indiziert und sollte frühzeitig erfolgen, bevor eine kardiale Kachexie mit stauungsbedingten Schäden an Leber und Nieren auftritt.

Perikardtamponade

Der intraperikardiale Druck hängt ab von
- der Menge des Perikardergusses
- der Zeitdauer der Flüssigkeitsansammlung
- der Dehnbarkeit des Herzbeutels
- der aktuellen Vorlast des Herzens

Steigt der intraperikardiale Druck über 20–30 mmHg, tritt eine Tamponade-Symptomatik auf. Die dazu notwendige Ergußmenge hängt stark von dem Zeitraum ab, in dem sich der Erguß entwickelt: Eine rasche Ansammlung z. B. bei intraperikardialer Blutung benötigt lediglich geringe Mengen (150–200 ml) bis zum Auftreten einer Tamponade; bei chronischen Ergüssen, die sich langsam entwickeln, sind dagegen Mengen von 1–2 l notwendig.

Klinisches Bild und Diagnostik

Klinisch imponieren bei der Tamponade ein Oppressionsgefühl, Lufthunger, Schweißausbruch, Schwindel, Tachykardie, kaltschweißige Extremitäten, Abfall des systolischen Blutdrucks und eine vermehrte Jugularvenenfüllung. Das klinische Bild ähnelt einem kardiogenen Schock.

PLUS

5.40 Echokardiographie bei Perikardtamponade

Gut nachweisbar ist der diastolische Kollaps in der parasternal langen Achse mit dem M-Mode sowie zweidimensional im H-Kammerblick; erkennbar ist eine vorübergehende Einwärtsbewegung der freien RV-Wand nach Öffnung der Mitralklappe. Der Kollaps tritt auf, wenn der intraperikardiale und rechtsventrikuläre Druck sich angleichen, also bereits vor der klinischen Dekompensation. Je schwerer die Tamponade (d. h. je höher der intraperikardiale Druck), desto länger persistiert der Kollaps während der Diastole. Noch sensitiver als der RV-Kollaps, aber weniger spezifisch ist die vorübergehende Kompression des rechten Vorhofes. Diese RA-Kompression beginnt am Ende der Diastole und kann variabel in die Systole hineinreichen. Passend für eine Tamponade läßt sich im Mitralklappen-Doppler eine Abnahme der E-Wellen-Geschwindigkeit > 40% bei Inspiration nachweisen, umgekehrt nimmt die Geschwindigkeit über der Trikuspidalklappe um > 80% zu. Kommt es zu einer Tamponade im Rahmen einer plötzlichen intraperikardialen Blutung (Trauma, Myokardruptur, nach Herzchirurgie, Aortendissektion), können bereits relativ geringe Mengen an Blut einen kardiogenen Schock auslösen, und die meisten oben aufgeführten echokardiographischen Zeichen der Tamponade fehlen! Die Diagnostik beschränkt sich dann auf den Nachweis eines neu aufgetretenen Perikardergusses, und die Diagnose Tamponade kann nur klinisch gestellt werden.

Untersuchungsbefunde

Die Herztöne sind leise, der Herzspitzenstoß kaum oder nicht palpabel. Charakteristisch ist ein Pulsus paradoxus, d. h. Abfall des systolischen Blutdrucks > 10 mmHg bei Inspiration. Ist dieser inspiratorische Abfall des systolischen Blutdruckes > 20 mmHg, kann das Phänomen auch palpatorisch (z. B. im Bereich der A. femoralis) nachgewiesen werden; in einigen Fällen kann der periphere Puls inspiratorisch auch völlig verschwinden (totaler Pulsus paradoxus). Mit der stärkeren Blutfüllung des rechten Ventrikels bei Inspiration wird das interventrikuläre Septum zum linken Ventrikel verlagert und verringert somit dessen Füllung und Auswurffraktion. Ein Pulsus paradoxus für sich allein erlaubt noch nicht die Diagnose einer Tamponade; diese Diagnose ist erst möglich bei Nachweis einer zusätzlichen Jugularvenenstauung und eines Perikardergusses.

Klinisches Bild einer Perikardtamponade
- Tachykardie
- Hypotonie
- Lufthunger/Tachypnoe
- Schwitzen/kalte Extremitäten
- Schwindel/Unruhe
- vermehrte Jugularvenenfüllung
- Pulsus paradoxus
- leise Herztöne
- kaum/nicht tastbarer Herzspitzenstoß

Diagnostisches Vorgehen

EKG

Das EKG zeigt lediglich unspezifische Hinweise für einen Perikarderguß. Bei sehr großen Ergüssen kann ein elektrischer Alternans (von Schlag zu Schlag wechselnde QRS-Amplitude) auftreten, hervorgerufen durch Positionsänderungen des Herzens im Thorax von Herzschlag zu Herzschlag.

Echokardiographie

Diagnostisch richtungweisend ist das 2D-Echokardiogramm mit dem Nachweis eines Perikardergusses (s. Plus 5.40). Spezifische Zeichen einer Tamponade sind
- diastolischer Kollaps der freien rechtsventrikulären Wand
- Kompression des rechten Vorhofes
- inspiratorischer Abfall der E-Wellen-Geschwindigkeit im Dopplersignal über der Mitralklappe um > 40%
- inspiratorische Zunahme der E-Wellen-Geschwindigkeit über der Trikuspidalklappe bis auf > 80%

Therapie

Eine Tamponade ist eine lebensbedrohliche Situation und erfordert eine sofortige Entlastung des Perikardraumes durch eine Punktion. Der Zugang – nach Möglichkeit unter echokardiographischer Kontrolle – kann von subxiphoidal gewählt werden, alternativ über der Herzspitze. Es empfiehlt sich, zur Entlastung des Herzbeutels einen Drainage-Katheter mit mehreren Seitenlöchern zu verwenden.

Kongenitale Anomalien

Perikardzysten sind häufig Zufallsbefunde im Röntgenthoraxbild oder Echokardiogramm (s. Abb. 5.118). Zysten kommunizieren nicht mit dem restlichen Perikardraum. Am häufigsten sind sie rechts-parakardial im Winkel zwischen rechtem Vorhof und Zwerchfell lokalisiert. Auf Grund einer mechanischen Reizung können je nach Lokalisation und Größe der Zyste Herzrhythmusstörungen auftreten; in der Regel sind Zysten jedoch asymptomatisch. Die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung ist gering, so daß bei asymptomatischen Patienten mit einer Operation abgewartet werden kann. Sind die Zysten sehr groß, kann transkutan der Inhalt auch abpunktiert werden.

Eine Rarität ist die teilweise oder vollständige Nichtanlage des Herzbeutels. Ein Drittel dieser Patienten weist andere kongenitale Defekte wie Vorhofseptumdefekte, bikuspide Aortenklappen oder Bronchialzysten auf. Fehlt der Herzbeutel vollständig, sind die Patienten relativ asymptomatisch; auf Grund einer gesteigerten Mobilität des Herzens wird gelegentlich über Mißempfindugen und Palpitationen geklagt. Liegt dagegen eine partielle Nichtanlage vor, sind die Patienten gefährdet durch plötzliche Einklemmungen von kardialen Strukturen wie Vorhofsohr, Vorhöfe oder Ventrikel. Diese Komplikationen können angiographisch und echokardiographisch verifiziert werden, sie erfordern in der Regel eine chirurgische Intervention mit Perikardektomie.

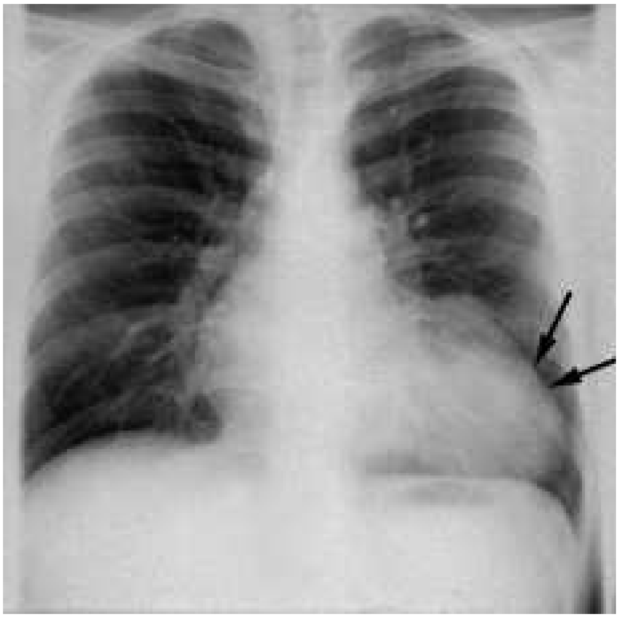


Abb. 5.118 Echokardiographische Darstellung einer Perikardzyste (Pfeile)

SERVICE Perikarderkrankungen

Literatur

Sanfilippo AJ, Weyman AE: Pericardial Diseases. In: Weyman AE (ed): Principles and Practice of Echocardiography. 2 nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia (1994) 1102–1134

Shebetai R: The pericardium. Grune & Stratton, New York 1981

Bubenheimer P: Perikarditis. In: Roskamm H, Reindell H (Hrsg): Herzkrankheiten. 4. Aufl. Springer (1996) 872–887

Lorell BH, Braunwald E: Pericardial Disease. In: Braunwald E (ed): Heart Disease. 3 rd ed. WB Saunders, Philadelphia (1988) 1484–1534

Keywords

pericarditis, pericardial tamponade, pericardial effusion

5.9 Kardiomyopathien

Bernhard Maisch

Auf einen Blick

Unter Kardiomyopathie werden alle Erkrankungen des Herzmuskels verstanden, die mit einer kardialen Funktionsstörung einhergehen. Unterschieden werden
- dilatative (DCM)
- hypertrophische (HCM)
- restriktive (RCM)
- arrhythmogene rechtsventrikuläre (ARVCM)
- nicht klassifizierbare Kardiomyopathien (NKCM)

Zur Klassifikation siehe Abbildung 5.119 und Tabelle 5.62.

Die Kriterien für die Klassifikation orientieren sich primär an der Hämodynamik unter Berücksichtigung der überwiegenden Beteiligung des linken Ventrikels bei dilatativer, hypertrophischer und restriktiver Kardiomyopathie und an der Bevorzugung des rechten Ventrikels bei der ARVCM.
Davon abzugrenzen sind die spezifischen Kardiomyopathien, d. h. Herzmuskelerkrankungen, die mit einer ätiologisch oder pathogenetisch definierten kardialen oder systemischen Grunderkrankung einhergehen (s. Tab. 5.62). Die wichtigsten spezifischen Kardiomyopathien sind die ischämische, die valvuläre, die hypertensive, die inflammatorische (akute oder chronische Myokarditis), die metabolische, die toxische, die Hypersensitivitäts- und peripartale Kardiomyopathie oder Kardiomyopathien bei Systemerkrankungen (überwiegend rheumatischer Formenkreis), bei neuromuskulären oder muskeldystrophischen Erkrankungen. Charakteristische Hämodynamik siehe Tabelle 5.62.
Sind Ätiologie und Pathogenese unbekannt, handelt es sich um eine idiopathische Form der Kardiomyopathie; bei bekannter Ätiologie und Pathogenese oder im Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen handelt es sich um spezifische Kardiomyopathien, die sich klinisch überwiegend als dilatative, einige auch als hypertrophische oder restriktive Formen zeigen (s. Tab. 5.64).
Während es bei Myokarditis, der entzündlichen Herzbeteiligung bei Kollagenose und den in Tabelle 5.64 aufgeführten ätiopathogenetisch klassifizierbaren Kardiomyopathien oft charakteristische und spezifische Befunde für die spezielle Kardiomyopathie gibt, ist dies für einen großen Teil der früher als idiopathisch klassifizierten Herzmuskelerkrankungen noch nicht der Fall. Da es oft keine spezifischen Befunde oder Symptome für diese Erkrankungen gibt, ist immer eine Ausschlußdiagnose notwendig. Deshalb ist die Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung.

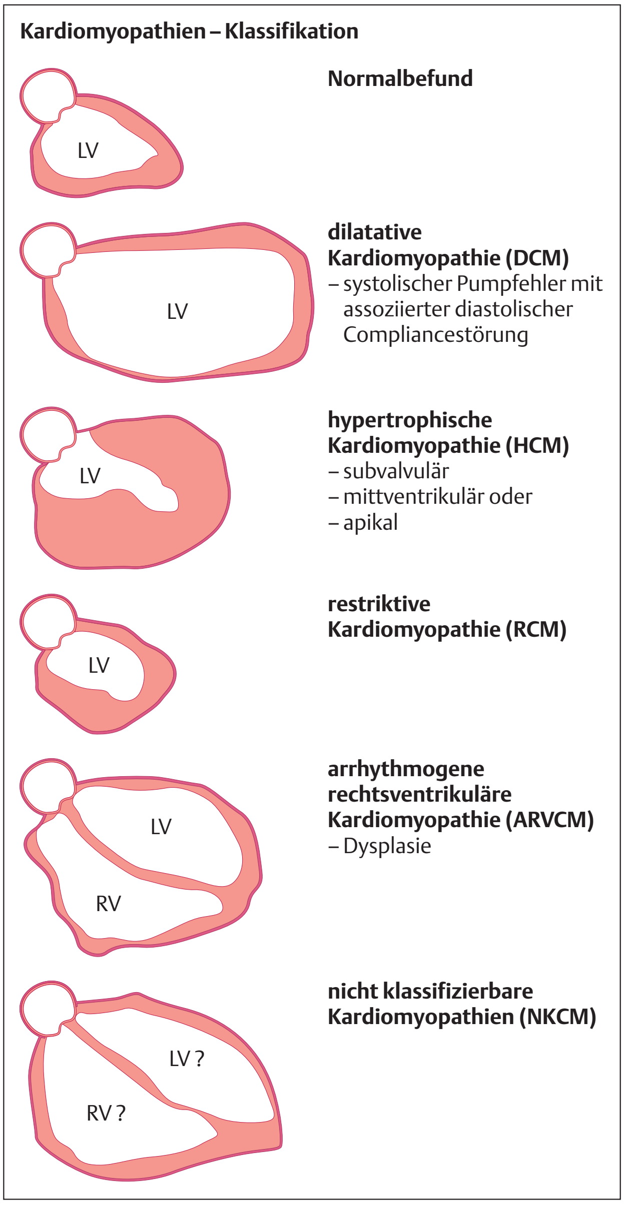


Abb. 5.119 Kardiomyopathien – Einteilung nach hämodynamischen und makroskopischen Kriterien; RV/LV = rechter/linker Ventrikel

Tab. 5.62 **Kardiomyopathien – Klassifizierung (WHO/ISFC 1995)**

Bezeichnung	Abkürzung	Charakteristikum
dilatative Kardiomyopathie	DCM	systolischer Pumpfehler
hypertrophische Kardiomyopathie mit und ohne Obstruktion	HOCM (HCM) IHSS*	diastolischer Compliancefehler (Störung der Dehnbarkeit des Herzmuskels in der Diastole = vermehrte Steifigkeit)
restriktive Kardiomyopathie (Endomyokardfibrose mit und ohne Eosinophilie)	RCM	diastolischer Compliancefehler
arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	ARVCM	überwiegend rechtsventrikulärer kombinierter Pumpfehler mit ventrikulären Tachykardien
nicht klassifizierbare Kardiomyopathie	NKCM	minimal dilatierte Kardiomyopathie, mitochondriale Erkrankung, z. B. Fibroelastose, Karzinoidherz

* IHSS = infundibuläre hypertrophische Subaortenstenose im Kindesalter

5.9.1 Dilatative Kardiomyopathien

Bernhard Maisch

Auf einen Blick

Synonym: dilatative Herzmuskelerkrankung
englisch: dilated cardiomyopathy
Abkürzung: DCM

Die bei weitem häufigste Form der Kardiomyopathie ist die dilatative (früher kongestive) Form, ein überwiegend systolischer Pumpfehler, dessen Ätiologie oft unbekannt ist. Eine begleitende Störung der Relaxation (Lusitropie) tritt häufig hinzu.

- Männer sind bei der idiopathischen Form häufiger betroffen als Frauen
- jährliche Inzidenz 6 : 100000, Prävalenz 36 : 100000
- familiäre Häufung in ca. 15–20% der Fälle
- bei genetisch bereits klassifizierbarer Kardiomyopathie ist eine Skelettmuskelbeteiligung häufig (Morbus Becker, Morbus Duchenne)
- ätiologisch meist postviral, autoreaktiv oder inflammatorisch (bekannt bei den in Tabelle 5.64 aufgeführten Formen)
- Leitsymptome sind, je nach Stadium der Herzinsuffizienz, Dyspnoe, präkordiales Oppressionsgefühl (häufig bei Perikardbeteiligung und inflammatorischer Kardiomyopathie), Rhythmusstörungen bei eingeschränkter Auswurffraktion mit Gefahr des plötzlichen Herztodes
- die symptomatische Behandlung erfolgt bei Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten, bei tachykardem Vorhofflimmern mit Digitalis, außerdem Versuch mit β-Blockade
- als operative Maßnahmen kommen in Frage: Herztransplantation, Assist-Device, Kunstherz, dynamische Kardiomyoplastie im Terminal- und Präterminal-Stadium; umstritten: Ventrikelreduktionsplastik (Battista)

Symptomatische Schweregradeinteilung entsprechend der NYHA-Klassifikation, weitere Charakteristika siehe Tabelle 5.63.

Tab. 5.63 **DCM – Schweregradeinteilung (Tokyo-Klassifikation)**

	Ejektionsfraktion	Charakteristikum
Stadium I	EF > 55%	allenfalls segmentale Kontraktionsstörung
Stadium II	EF 40–55%	globale und segmentale Kontraktionsstörung möglich, mäßiggradige Herzinsuffizienz
Stadium III	EF 25–39%	meist globale schwere Kontraktionsstörung
Stadium IV	EF < 25%	globale schwere Funktionsstörung, (Prä-)Transplantationsstadium

Grundlagen

Epidemiologie

Die Epidemiologie ist variabel, überwiegend sind Männer betroffen. Die jährliche Inzidenz in Europa und den USA liegt bei 6 : 100000, die Prävalenz bei 36 : 100000.

Ätiologie

Die Einteilung der dilatativen Kardiomyopathien richtet sich danach, ob die Ätiopathogenese bekannt oder unbekannt ist (s. Tab. 5 64). Eine genetische Disposition, eventuell auch eine familiäre, vererbbare Form, wird in bis zu 20% der Fälle angenommen. Durch Familienuntersuchungen konnten bisher die in Tabelle 5.65 aufgeführten Loci und klinischen Befunde erfaßt werden.

Tab. 5.64 **Dilatative Kardiomyopathien – Ätiologische Klassifizierung**

Ätiologie	Typ	Diagnostik	Therapie
unbekannt idiopathische Kardiomyopathie	DCM, SKD	Echo, Lävographie, Myokardbiopsie	wie bei Herzinsuffizienz
bekannt oder wahrscheinlich (spezifische Kardiomyopathien) familiäre Kardiomyopathie (genetisch)	DCM	Stammbaum	wie bei Herzinsuffizienz
ischämische Kardiomyopathie (Remodelling nach Infarkt)	DCM	Echo, Lävographie	wie bei Herzinsuffizienz
valvuläre Kardiomyopathie (Remodelling bei Vitium)	DCM	Echo, Lävographie	Klappenersatz und Herzinsuffizienztherapie
hypertensive Kardiomyopathie (LVH bei Hochdruck)	DCM/HCM	Echo, Lävographie	Hochdrucktherapie
inflammatorische Kardiomyopathie (akute und chronische Myokarditis)	DCM SKD	Myokardbiopsie, PCR, bakterieller Erregernachweis	Herzinsuffizienztherapie kausale Therapie
Kardiomyopathie bei Kollagenosen – rheumatische Karditis – Lupus erythematodes disseminatus – Dermatomyositis – Sklerodermie – Spondylarthritis ankylopoetica – rheumatoide Herzkrankheit (cP, Morbus Bechterew)	DCM oder SKD oft mit PE	Diagnostik der Grundkrankheit	Behandlung im Rahmen der Grundkrankheit
toxische Kardiomyopathie – Alkohol und Acetaldehyd – Medikamente (z. B. Zytostatika, Adriamycin, trizyklische Antidepressiva) – Urämie – CO-Vergiftung – Kobalt („Quebec beerdrinkers disease")	DCM PE	Echokardiographie, evtl. Myokardiopsie	Vermeidung der Noxen
Kardiomyopathie bei endokrinen Erkrankungen – Hyperthyreose (high-output-failure) – Hypothyreose (Myxödemherz) – Akromegalie – Phäochromozytom – Diabetes mellitus – Hämochromatose – Amyloidose primär, sekundär – infiltrative Erkrankungen (z. B. Morbus Refsum, Morbus Fabry, Mukopolysaccharidosen, Lipidosen, Glykogenspeicherkrankheit, Porphyrie, Gicht, Oxalose, Mukoviszidose	DCM HCM HCM HCM DCM HCM HCM HCM	Echokardiographie, evtl. Myokardbiopsie	Beseitigung der Stoffwechselstörung, Behandlung der Grunderkrankung
hyperergische Kardiomyopathien – Medikamente (z. B. Penicillin, Phenylbutazon, Aureomycin, Antituberkulostatika, Reserpin) – Postvakzination – Serumkrankheit – Postkardiotomiesyndrom – Postinfarktsyndrom (Dressler-Syndrom)	DCM SKD oft mit Perikarditis	Echokardiographie oder Immunserologie, antikardiale Antikörper	Beseitigung/Vermeidung der Noxe, Antiphlogistika, evtl. Prednison, Immunsuppressiva
Kardiomyopathie bei neuromuskulären Erkrankungen – Friedreich-Ataxie – myotonische Muskeldystrophien – progressive Muskeldystrophien – Myasthenia gravis	DCM SKD	Echokardiographie, evtl. Myokardbiopsie, Koronarangiographie	Behandlung der Grundkrankheit
neoplastische Kardiomyopathie – primäre und metastatische Neoplasien – lymphatische myeloische Leukämie	DCM SKD mit PE	Echokardiographie, evtl. Myokardbiopsie, Perikardpunktion	Behandlung der Grundkrankheit, falls möglich OP
granulomatöse Kardiomyopathie – Sarkoidose	DCM oder SKD	Echokardiographie, evtl. Thallium-Szintigraphie, evtl. Biopsie, ACE-Bestimmung	Behandlung der Grundkrankheit, evtl. Prednison

Tab. 5.64 Fortsetzung

Ätiologie	Typ	Diagnostik	Therapie
physikalisch bedingte Kardiomyopathie – Therapie mit ionisierenden Strahlen – Elektroschock – Hitzschlag – Herztraumen	DCM manchmal mit PE	Echokardiographie, evtl. invasive Diagnostik und Biopsie	symptomatisch
peripartale Kardiomyopathie	DCM oder SKD	Echokardiographie, Biopsie, Serologie (kardiotrope Viren)	symptomatisch, kein Salz
ernährungsbedingte Kardiomyopathie – Beriberi – Kwashiorkor – Pellagra – Skorbut	DCM oder SKD	Echokardiographie, Diagnostik der Ernährungsstörung bzw. Avitaminose	Behandlung der Grundkrankheit

DCM = dilatative Kardiomyopathie, HCM = hypertrophische Kardiomyopathie, LVH = linksventrikuläre Hypertrophie, SKD = sekundäre Kardiomyopathie, PE = Perikarderguß

Tab. 5.65 **Dilatative Kardiomyopathien – Genetik**

Typ und Autor	Code	Genotyp	Phänotyp
Autosomal-dominante Kardiomyopathien			
X-chromosomale Dystrophinopathien			
juvenile X-chrom. Kardiomyopathie	XLCM	xp21+Variante	ohne Skelettmuskelbeteiligung, Alter < 25 J.
Duchenne's Dystrophie (DMD) Skelettmuskelbeteiligung		XLCM	xp21+Variante mit
Becker's Muskeldystrophie (BMD)	XLCM	xp21+Variante	mit diskreter Skelettmuskelbeteiligung
DCM mit Erregungsleitungsstörung und Sinusknotendysfunktion (SSS)			
(Kass 1994)	CMD1A	1p1-q1	Connexin-40-assozierte AV-Leitungsstörung, SSS
(Olson 1996)	CDCD2	3p22-3p55	AV-Leitungsstörung, SSS, SV-Tachykardie
(Messina 1997)	FDC-CDM	6q23	Leitungsstörung, SSS
andere nicht X-chromosomale familiäre DCM-Formen			
(Bowles 1996) familiäre DCM (+MPS)	CMPD3	10q21-q23	DCM z. T. mit Mitralklappenprolaps
(Krajinovic 1995) familiäre DCM	CMPD1	9q13	familiäre DCM ohne Skelettmuskelbeteiligung
(Durand 1995) familiäre DCM	CMPD2	1q32	familiäre DCM ohne Skelettmuskelbeteiligung
Autosomal-rezessive DCM Mutationen der Gene der Fettsäureoxidation (Kelly 1994)			z. B. Carnitinstoffwechselstörung
Mitochondriale Kardiomyopathien (Ozawa 1990, 1996; Wallace 1992, 1994; Li, Hengstenberg, Maisch 1995 Li, Maisch et al 1997)			Deletionen und Punktmutationen der mitochondrialen (maternalen) DNA von umstrittener Relevanz für die Pathogenese, meist mit neuromuskulären Manifestationen (Histologie: ragged red fibers)

Pathogenese

Für zahlreiche dilatative Kardiomyopathien wird ursächlich ein initialer Virusinfekt vermutet. Die Ursachen der gestörten Hämodynamik bei dilatativer Kardiomyopathie können so variabel wie das Krankheitsbild selbst sein; Grund dafür sind vielfältige ätiologische und pathophysiologische Faktoren wie:

- virale Zytotoxizität
- bakterielle Zytotoxizität
- Einflüsse der sekundären Immunpathogenese mit zytotoxischen T-Zellen, negativ inotropen Zytokinen, kardiodepressorischen ASAs, AMLAs, antimitochondriale Antikörper oder chronotrop modulierende Antikörper (beispielsweise gegen β_1- und Acetylcholin-Rezeptor)
- strukturelle Veränderungen (Fibrose, Myozytolyse, Hypertrophie)
- metabolische Störungen der Zellorganellen
- veränderte geometrische Voraussetzungen der Kontraktion (Dilatation, Inotropie, Steifigkeit)
- verminderte Koronarreserve (epikardiale Leitungsgefäße und Arteriolen entwickeln sich nicht parallel zu Hypertrophie oder Dilatation)
- Vasospasmen kleiner Koronargefäße („Spasmustheorie")
- Befall der kleinen Koronargefäße (gleichfalls gestörte Kontraktion und Relaxation der „small vessels")
- ausgeprägte Fibrose, die allein die Kontraktion von an sich intakten Muskelfasern beeinträchtigen kann (fibröse „Strangulationstheorie")

PLUS

5.41 Immunhistologie bei DCM

Immunglobulinbindung überwiegend vom IgG-Typ findet sich bei vielen Patienten. Zeichen einer akuten Aktivierung des Immunsystems wie IgM-, IgG- und C3-Fixation werden ebenso vermißt wie eine vermehrte Klasse-I- und -II-Expression oder eine gesteigerte Expression der Adhäsionsmoleküle (ICAM1). Eingestreute vereinzelte lymphozytäre Zellen oder Makrophagen können vorkommen. Ab 14 Lymphozyten/und Makrophagen/mm^2 wird von einer inflammatorischen Kardiomyopathie ausgegangen (s. Myokarditis).
Eine Persistenz kardiotroper Viren (enterovirale RNA, HCMV- und Adeno-Virus-DNA, Hepatitis C, HIV-DANN) und von Bakterien (Borreliose-DNA, Chlamydia-pneumoniae-DNA) ist möglich. Falls entzündliche Zellelemente fehlen, geht man von einer (post)viralen Kardiomyopathie aus.

- Toxine oder Entzündungen, die zu Veränderungen des Membrantransports oder zu biochemischen Störungen führen können (z.B. Thallium-Myokardszintigraphie: bei normalen Herzkranzgefäßen, aber dilatativer Herzmuskelerkrankung nicht selten Störungen der Thalliumaufnahme in Ruhe und bei Belastung)
- genetische Prädisposition (z.B. genetischer Dystrophindefekt, der zum Fehlen eines Matrixproteins (Dystrophin) führt)
- Häufung mitochondrialer, kardialer DNA-Mutationen („mitochondriale Kardiomyopathie“)

Pathophysiologie

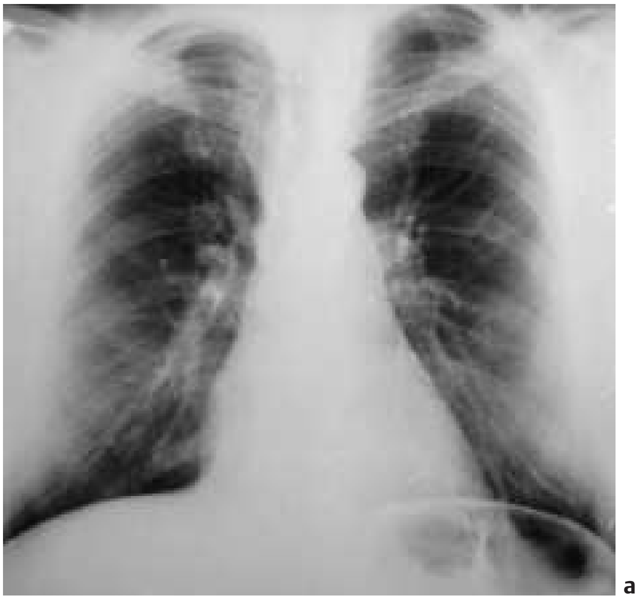
Auffallend bei der ätiologisch nicht klassifizierbaren (idiopathischen) dilatativen Kardiomyopathie ist der dilatierte linke (meist auch rechte) Ventrikel mit einer erhöhten Muskelmasse sowie die Dilatation der Vorhöfe. Die histologischen Befunde sind bei idiopathischer DCM unspezifisch, aber charakteristisch:
- Myozytenhypertrophie
- fokale oder gitterförmige interstitielle oder endokardiale Fibrose und
- Kernatypien (s. Abb. 5.121)

Die histologischen Veränderungen können, müssen aber nicht mit der Prognose korrelieren. Immunhistologie siehe Plus 5.41.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Erste Beschwerden bestehen zumeist in Atemnot bei Belastung, Herzklopfen, Rhythmusstörungen, Herzdruck oder einem unbestimmten „Organgefühl“ in der Herzgegend. Das voll entwickelte Krankheitsbild zeigt alle Schweregrade der Herzinsuffizienz (NYHA I–IV)
- Herzvergrößerung
- verstärkt tastbarer Herzspitzenstoß außerhalb der Medioklavikularlinie



a

Abb. 5.120a Normalbefund des Patienten 2 Jahre vor stationärer Aufnahme



b

Abb. 5.120b Dilatative Kardiomyopathie – Dekompensierte biventrikuläre Herzinsuffizienz; pathologische Herz-Thorax-Relation, akute (Hilusprominenz) und chronische Lungenstauung (Kerley-B-Linien) sowie beidseitiger Pleuraerguß

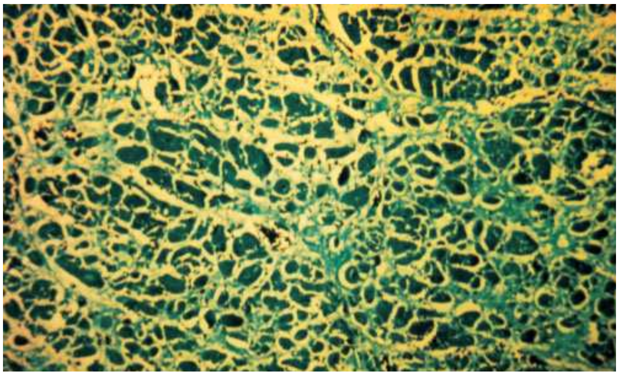


Abb. 5.121 Dilatative nicht-inflammatorische Kardiomyopathie – erhebliche gitterförmige interstitielle Fibrose, auffällig sind die z.T. erhebliche Myozytenhypertrophie und Kernatypien (x150) ▶

- linksparasternal tastbare Pulsationen
- Orthopnoe
- evtl. Ruhezyanose

Im Finalstadium entwickelt sich eine kardiale Kachexie.

Diagnostisches Vorgehen

Diagnostische Untersuchungen und Differentialdiagnose siehe Tabelle 5.64. Charakteristisch im Röntgenbild ist die „Kongestion" (Lungenstauung, s. Abb. 5.120). Zum Nachweis oder zum Ausschluß einer spezifischen Kardiomyopathie ist eine Myokardbiopsie sinnvoll (s. Abb. 5.121), obwohl gegenwärtig noch nicht für alle Kardiomyopathieformen eine kausale Therapiemöglichkeit besteht (s. Beitrag Myokarditis).

Therapie

Die Therapieprinzipien der Herzinsuffizienz gelten auch für die dilatative Kardiomyopathie (abgewandelte klassische 4 D's) körperliche Schonung plus

- Diät mit Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion, Alkoholkarenz
- ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-II-Antagonisten; wenn nicht möglich, andere Dilatanzien
- Digitalis, vor allem bei tachykardem Vorhofflimmern
- Diuretika bei „feuchter" Herzinsuffizienz mit Lungenstauung und/oder Ödemen

Bei therapierefraktärer Herzinsuffizienz im symptomatischen NYHA-III-Stadium können eine dynamische Kardiomyoplastie, Kunstherzimplantation als Bridging zur Herztransplantation, Hämofiltration oder Immunabsorption (nur bei antikardialen Antikörpern, experimentelles Verfahren) zum Einsatz kommen. Die Ventrikelreduktionsplastik nach Battista ist umstritten.

Medikamentöse symptomatische Behandlung

Die Entlastung des Myokards durch ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonisten hat Priorität. Der Antrieb durch positiv inotrope Medikamente ist meist nur bei akuter Dekompensation oder als Überbrückung bis zur Transplantation ein geeignetes Therapieprinzip, da die proarrhythmischen unerwünschten Wirkungem eine Anwendung über einen längeren Zeitraum verbieten.

Digitalis ist heute wieder Bestandteil der Behandlung bei schwerer und schwerster Herzinsuffizienz, besonders bei chronischer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern. Bei NYHA III und IV sind Digitalis, ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten sowie Diuretika (überwiegend bei Ödembildung) indiziert.

Bei akuter Herzinsuffizienz ohne Herzrhythmusstörungen kommen in erster Linie Vasodilatatoren, zusammen mit Diuretika und/oder Digitalis, zum Einsatz.

Die Therapie von Rhythmusstörungen bei dilatativer Kardiomyopathie muß individuell angepaßt und dosiert werden. Sie sollte so wenig wie möglich negativ inotrop wirken und tatsächlich auch therapeutisch wirksam sein, d. h. Kammertachykardien dürften nicht mehr vorliegen. Seit der CAST-Studie kommen hier vorwiegend Klasse III-Antiarrhythmika zum Einsatz, wobei Sotalol und Amiodaron (**cave:** unerwünschte Wirkungen wie Hyperthyreose, Korneaeinlagerung!) und eine vorsichtig dosierte β-Blockergabe (**cave:** negative Inotropie!) von Bedeutung sind. Eine Antikoagulanzientherapie ist zweckmäßig, insbesondere bei Vorhofflimmern und einer EF < 45% (INR 2–3).

Tab. 5.66 **Dilatative Kardiomyopathie – Prognostische Faktoren**

EKG	Bewertung
Linksschenkelbock (und AV-Block 1. Grades)	ungünstig
bifaszikulärer Block	fraglich
pathologische Endstrecke	irrelevant
Vorhofflimmern	fraglich
hämodynamische Kriterien	**Bewertung**
erniedrigte Auswurffraktion (Lävographie)	ungünstig
erniedrigte Verkürzungsfraktion (Echo)	ungünstig
regionale Akinese	ungünstig
pathologische Herz-Thorax-Relation	strittig, wahrscheinlich ungünstig
pathologische linksventrikuläre Volumina und Diameter	ungünstig
vermehrte LV-Volumenmasse	günstig oder fraglich

Operatives Vorgehen

Bei symptomatischen Kammertachykardien ist die Implantation eines Defibrillators/Kardioverters (ICD) indiziert. Im noch nicht transplantationsbedürftigen NYHA Stadium III ist bei konservativ nicht mehr behandelbarer Kardiomyopathie eine dynamische Kardiomyoplastie möglich. Hierunter versteht man die „Umwicklung" des Herzens mit dem M. latissimus dorsi, der später stimuliert wird und so zur Kontraktion des Herz- und Skelettmuskelverbundes und seiner Steifheit beiträgt. Eine Herztransplantation oder die Implantation eines Kunstherzens (z. B. Novacor) stellt eine Ultima ratio dar.

Verlauf und Prognose

Die Prognose ist abhängig vom Grad der Herzinsuffizienz. Mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 10–30% und einer jährlichen Mortalität von 10% ist die dilatative Kardiomyopathie eine prognostisch äußerst ungünstige Erkrankung. Grundsätzlich gilt: Je jünger der Patient, desto schlechter die Prognose. Zur prognostischen Beurteilung werden EKG und hämodynamische Kriterien herangezogen (s. Tab. 5.66).

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf die Bedeutung der 4 D's (Diät, Dilatantien, Digitalis, Diuretika) hinweisen, einschließlich körperlicher Schonung
- wichtig ist die Kontrolle der Flüssigkeitszufuhr
- auf die Notwendigkeit einer diagnostischen Abklärung (Myokardbiopsie) unter therapeutischen und prognostischen Gesichtspunkten hinweisen
- entsprechende Literatur bzw. Selbsthilfegruppen empfehlen

Plötzlicher Herztod siehe Beitrag Herzrhythmusstörungen.

Spezifische Kardiomyopathien

Symptomatik und klinisches Bild sind mit der dilatativen Kardiomyopathie vergleichbar, Ätiologie und Therapie siehe Tabelle 5.64. Besondere Bedeutung kommt den toxischen Kardiomyopathien zu, die wegen des steigenden Genußmittelabusus und Arzneimittelverbrauchs im Zunehmen begriffen sind. Auch nach Strahlentherapie des Mediastinums werden Kardiomyopathien beobachtet, die häufig mit chronischen Perikardergüssen einhergehen.

Durch die Vermeidung der Ursachen ist oft eine Ausheilung möglich.

Ischämische Kardiomyopathie

Kardiale Dysfunktion des nichtischämischen oder des nicht direkt infarktgeschädigten Herzmuskelareals, überwiegend als Folge des „Remodeling“-Prozesses, d.h. der Überlastung des nichtinfarzierten Herzmuskels.

Valvuläre Kardiomyopathie

Kardiale Dysfunktion, die die zu erwartende Pumpleistungsstörung überschreitet, die durch den reinen Klappenfehler zu erwarten wäre.

Hypertensive Kardiomyopathie

Kardiale Dysfunktion, die dem dekompensierten Hypertonieherzen mit linksventrikulärer Hypertrophie entspricht, mit diastolischen, restriktiven und im weiteren Verlauf auch systolischen Funktionsstörungen. Histologisch imponieren Fibrose und Myozytenhypertrophie mit Veränderungen der Media der kleinen Gefäße.

Inflammatorische Kardiomyopathie (Myokarditis und Perimyokarditis)

Die virale und die autoreaktive Myokarditis sind die bedeutsamste Ursache der inflammatorischen Kardiomyopathie (s. Abschnitt Entzündliche Herzerkrankungen).

Alkoholische Herzschäden

Die klinische Diagnose ist oft nur eine Verdachtsdiagnose. Es ist bisher nicht bekannt, bei genau welcher Alkoholmenge täglich und bei welcher Dauer des Alkoholabusus mit dem Auftreten einer alkoholischen Kardiomyopathie zu rechnen ist. Noxen sind der Alkohol selbst und das Acetaldehyd (1. Schritt der Metabolisierung). Eine spezifische Disposition scheint eine Voraussetzung für die Entwicklung der Erkrankung zu sein.
Am Beginn stehen meist supraventrikuläre Rhythmusstörungen, die sich anfänglich nach größerem Alkoholexzeß in nächtlich einsetzendem paroxysmalem Vorhofflimmern bemerkbar machen, das sich in der Regel spontan zurückbildet. Da diese Rhythmusstörungen häufig nach reichlichem Alkoholkonsum an Feiertagen auftreten, wurden sie als „Holiday-Heart-Syndrom“ zusammengefaßt. Schließlich kann es zur irreversiblen Herzinsuffizienz kommen. Diese Entwicklung kann durch Alkoholabstinenz unterbrochen werden, solange keine ausgeprägten strukturellen Veränderungen im Myokard vorliegen.

Im Gegensatz zur alkoholischen Kardiomyopathie beruht das sehr seltene Beriberi-Herz auf einem Mangel an Vitamin B_1 (Thiamin). Dieser Mangel kann auch bei Alkoholikern auftreten. Bei dieser Kardiomyopathie besteht ein hyperkinetisches Herzsyndrom mit „high output failure“.
Die Therapie mit Vitamin B_1 führt zu einer raschen Besserung der Symptomatik.
Die kobaltinduzierte Kardiomyopathie wurde erstmals bei Biertrinkern in Quebec nachgewiesen, da im Schaum des Biers damals Kobalt als Stabilisator verwendet wurde.

Medikamentös-toxische Kardiomyopathie

Medikamentös induzierte Herzmuskelerkrankungen sind im Zunehmen begriffen; toxisch wirken
- Phenothiazin
- trizyklische Antidepressiva
- Lithiumkarbonat

Die Folgen der Kardiomyopathie sind Funktionsstörungen, Arrhythmien und Repolarisationsstörungen mit vereinzelt beschriebenen Todesfällen. Das gleiche gilt für die drogenassoziierte Kardiomyopathie (z. B. Kokain).
Besonders gefürchtet ist die Entwicklung einer „Kardiomyopathie“ unter der Behandlung mit Zytostatika, vor allem mit Adriamycin, Höchstdosis: 500 mg/m^2 Körperoberfläche. Daneben ist Adriamycin für die heute seltene irreversible Herzmuskelerkrankung mit Schweizer-Käse-ähnlicher Ausstanzung von Myokardzellen verantwortlich sowie für subakute Herzschädigungen wie Perikarderguß, Rhythmusstörungen und reversible passagere Störungen der Pumpfunktion. Die Herzmuskelschädigung kann auch noch Monate nach Beendigung der Behandlung auftreten. Die Prognose ist schlecht, die Patienten sterben an Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörungen.

Kardiomyopathie bei endokrinen Erkrankungen

Diese Herzmuskelveränderungen sind häufig und zumeist diagnostisch unproblematisch, da die Grundkrankheit die klinische Symptomatik bestimmt; Ausnahmen: die hyperthyreote Kardiomypathie bei T_3-Hyperthyreose und bei oligosymptomatischem toxischem Adenom.
Zumeist gehen intermittierende supraventrikuläre Rhythmusstörungen und Palpitationen der Entwicklung der Kardiomyopathie voraus. Auch bei der chronischen Hypothyreose können Zeichen der Herzinsuffizienz sowie vor allem unklare CK-Erhöhungen vor der voll ausgeprägten klinischen Symptomatik auftreten.
Die Akromegalie kann mit einer Kardiomegalie einhergehen.
Im Verlauf eines primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus kann es zu Kalziumeinlagerungen im Herzen kommen, wobei sowohl interstitielle als auch intrazelluläre Ablagerungen möglich sind.

5.9.2 Hypertrophische Kardiomyopathien

Horst Kuhn und Frank Gietzen

Auf einen Blick

englisch: hypertrophic cardiomyopathy
Abkürzungen: HOCM (hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathien), HNCM (hypertrophisch nichtobstruktive Kardiomyopathien)

Hypertrophische Kardiomyopathien sind genetisch bedingte Herzmuskelerkrankungen mit regionaler oder diffuser Herzmuskelhypertrophie (s. Plus 5.42). Sie zählen zur Gruppe der häufigen Erbkrankheiten. Genetische Familienanalysen ergaben, daß es sich um eine Erkrankung des Sarkomers der Herzmuskelzelle handelt. Man unterscheidet vor allem die hypertrophisch obstruktive (HOCM) und die hypertrophisch nichtobstruktive (HNCM) Form.
Diagnostische Leitsymptome in Verbindung mit dem echokardiographischen Nachweis einer vor allem septal ausgeprägten Myokardhypertrophie sind

- ein Systolikum mit Punctum maximum zwischen Erb-Punkt und Herzspitze
- abnorm negative T-Wellen im EKG

Zur Behandlung stehen heute zur Verfügung
- medikamentöse Therapie
- operative Verfahren
- Herzschrittmacher
- katheterinterventionelle Verfahren

Randomisierte Vergleichsstudien als Basis differentialtherapeutischer Entscheidungen liegen bisher nicht vor. Klassifikation siehe Plus 5.43.
Im Krankheitsverlauf kann es vor allem zum plötzlichen Herztod kommen; die jährliche Mortalität liegt je nach Risikoprofil zwischen 0,5–8,6%.

Grundlagen

Epidemiologie

Hypertrophische Kardiomyopathien haben eine Prävalenz zwischen 0,02%–1,1% in der Normalbevölkerung, in Subgruppen bis 3,6%. Unterschätzungen der Häufigkeit sind wahrscheinlich. Die Erkrankung im Sinne einer Myokardverdickung entwickelt sich meist bis zum 25. Lebensjahr. In den letzten Jahren werden hypertrophische Kardiomyopathien zunehmend auch im fortgeschrittenen Lebensalter diagnostiziert.
Innerhalb der HNCM dominiert die apikale Form. Sie ist keineswegs nur eine „Erkrankung der Japaner", sondern in unseren Breiten ebenfalls keine Rarität.
Hypertrophische Kardiomyopathien waren bei einer in den USA durchgeführten Studie die häufigste Ursache des plötzlichen unerwarteten Herztodes zwischen dem 14.–40. Lebensjahr bei Menschen, die Sport treiben, und die zweithäufigste Ursache (nach der KHK) in dieser Altersgruppe unabhängig von sportlichen Aktivitäten.

Ätiologie

Untersuchungen zur Ätiologie der hypertrophischen Kardiomyopathien konzentrieren sich heute auf genetische Familienanalysen. Sie führten zur Erkenntnis, daß es sich bei den hypertrophischen Kardiomyopathien um eine Erkrankung des Sarkomers handelt, das heißt der zwischen zwei Z-Streifen gelegenen Myofibrillen innerhalb einer Herzmuskelzelle. Meist liegt eine erbliche Form vor; innerhalb der Familie eines Erkrankten findet sich – zumindest nach echokardiographischen Kriterien – oft ein weiterer Angehöriger ersten Grades mit hypertrophischer Kardiomyopathie. Sporadische (nicht genetische Fälle) gelten heute als selten. Obstruktive und nichtobstruktive Formen finden sich nur sehr selten innerhalb derselben Familie.
Der Vererbungsmodus der familiären hypertrophischen Kardiomyopathie ist autosomal dominant. Die Penetranz, also die Wahrscheinlichkeit, als Träger eines Krankheitsmerkmals bzw. Krankheitsgens letztlich an einer hypertrophischen Kardiomyopathie wirklich zu erkranken, steigt offenbar nach der Kindheit an: Kinder sind seltener betroffen, Erwachsene nach bisherigen Annahmen jedoch zu 95%. Die Expressivität des Gendefekts (das heißt der Phänotyp der Erkrankung) kann stark variieren (s. Plus 5.44 und Plus 5.45.)

Pathogenese

Die Pathogenese hypertrophischer Kardiomyopathien ist bisher nicht geklärt. Eine Hypothese geht davon aus, daß die Kinetik zwischen dem mutierten Myosin und den Aktinfilamenten gestört ist und dies als Stimulus für eine reaktive Hypertrophie anzusehen ist. Eine andere Theorie geht von einer gestörten Resynthese des Sarkomers aus (Myosinhalbwertzeit nur 5 Tage), die zu einem vermehrten breakdown von β-Myosin-Schwerkettenproteinen führt. Dies wiederum wirkt als Stimulus für eine kompensatorische Hypertrophie.

Pathophysiologie

Anatomische und bei HOCM pathophysiologische Voraussetzungen der Obstruktion sind in unterschiedlicher Ausprägung vor allem
- Einengung des Ausflußtrakts durch das in den Blutstrom vorgewölbte hypertrophierte Septum mit Abknickung der Ventrikel-Längsachse nach ventral
- systolische Dorsalbewegung des basalen Anteils und Vorwärtsbewegung des freien Randes des anterioren Mitralsegels in Richtung Septum
- abnormer Mitralklappenapparat mit oft zu groß und zu lang angelegtem vorderen Mitralsegel und eventuell direkt, das heißt ohne Zwischenschaltung von Sehnenfäden, am freien Rand der Mitralklappe ansetzenden Papillarmuskeln
- Obstruktionsbedingt und durch den diastolischen Septum-Kontakt verplumpt das vordere Mitralsegel. Es kommt zu einer zunehmenden Mitralinsuffizienz

PLUS

5.42 Definition

Die hypertrophischen Kardiomyopathien sind Herzmuskelerkrankungen, für die im einzelnen folgende Charakteristika gelten
- regionale oder globale Hypertrophie des Herzmuskels
- genetischer Defekt als Ursache der Herzmuskelerkrankung
- normale oder gesteigerte Kontraktionen
- mit (HOCM) oder ohne (HNCM) intraventrikuläre Obstruktion
- häufig mit begleitender Mitralinsuffizienz (HOCM)
- normal großes oder verkleinertes Kavum der Ventrikel
- normale oder gestörte diastolische Funktion
- normal große oder dilatierte Vorhöfe
- gestörte autonome Regulation

5.43 Klassifikation

Die von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie/Herz- und Kreislaufforschung 1995 vorgeschlagene Klassifikation der Kardiomyopathien geht nicht mehr von primären (ätiologisch unklaren) und sekundären (ätiologisch geklärten) Herzmuskelerkrankungen aus. Sie sieht folgende Hauptformen vor
- hypertrophische Kardiomyopathien mit Obstruktion (HOCM) und ohne Obstruktion (HNCM)
- dilatative Kardiomoypathie (DCM)
- arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVCM)

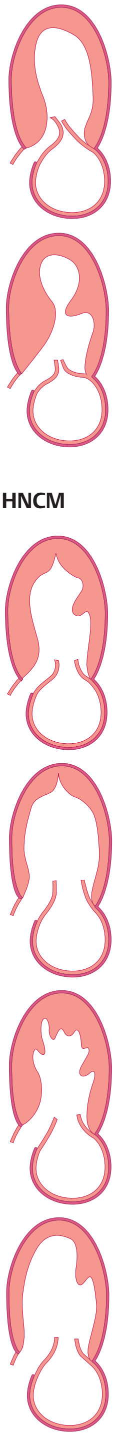
Der Vorschlag beinhaltet ferner, daß die bisherigen „spezifischen Herzmuskelerkrankungen" wegfallen (da es keine unspezifischen Herzmuskelerkrankungen gibt).
Diese Einteilung wird inzwischen mit weitgehender Übereinstimmung auch von WHO-ISFC empfohlen. Abweichungen betreffen beispielsweise die entzündlichen Herzmuskelerkrankungen, die nach der Einteilung von WHO-ISFC als „spezifische Kardiomyopathien" klassifiziert werden. Ferner werden Herzmuskelerkrankungen mit zusätzlichen Vitien oder zusätzlicher koronarer Herzerkrankung beispielsweise als „valvuläre Kardiomyopathie" bzw. „ischämische Kardiomyopathie" klassifiziert. Diese Abweichungen wurden in der Literatur kritisch kommentiert, zumal sie mit nicht allgemein akzeptierten diagnostischen Konsequenzen wie beispielsweise der Indikation zur Herzmuskelbiopsie bei dilatativer Kardiomyomathie versehen sind.

5.44 Genetische Anomalien

Bisher werden 7 chromosomale Krankheits-Loci bei hypertrophischer Kardiomyopathie als gesichert angesehen. Sie liegen auf den Chromosomen 1, 3, 7, 11, 12, 14 und 15, das heißt die Erkrankung ist heterogen, bzw. mehr als eine Ursache kommt für sie in Betracht. Das Gen des Lokus auf Chromosom 7 ist bisher nicht bekannt.
Die Loci betreffen vor allem Gene, die kontraktile Proteine oder Komponenten des Sarkomers kodieren. (Daneben gibt es jedoch Patienten mit hypertrophischer Kardiomyopathie, deren Erkrankung mit keinem der Loci gekoppelt ist).
Es sind vor allem die Schwerkette des kardialen Myosins, also des Proteins der dicken Myofilamente (Gen auf Chromosom 14), ferner das α-Tropomyosin (Gen auf Chromosom 15) und das kardiale Troponin (Gen auf Chromosom 1); letztere sind funktionelle Anteile des Aktins, das heißt der dünnen Filamente der Sarkomere. Ein Krankheitsgen kodiert für die kardiale Isoform des Myosin-Bindungsproteins-C (Gen auf Chromosom 11). Es bindet in den dicken Myofilamenten die Myosinschwerkette und das Titin der elastischen Filamente. Das Gen auf Chromosom 3 kodiert für die essentielle leichte Myosinkette, das auf Chromosom 12 für die regulatorische leichte Myosinkette.
Weltweit wurden bisher mindestens 40 Punktmutationen im β-Myosin-Schwerketten-Gen bei Patienten mit hypertrophischer Kardiomyopathie beschrieben, ferner 9 Punktmutationen des Troponin-T-Gens, 3 des 5-Tropomyosin-Gens, 11 des Myosin-Bindungsproteins-C-Gens und 5 Punktmutationen in den Genen für leichte Myosinketten. Damit ist die Heterogenität der hypertrophischen Kardiomyopathie wesentlich komplexer, als ursprünglich vermutet wurde.
Etwa 30% der hypertrophischen Kardiomyopathien sind nach ersten Untersuchungen vermutlich auf Punktmutationen im kardialen β-Myosin-Schwerketten-Gen zurückzuführen, 15% auf Mutationen des Troponin-T-Gens, 3% auf Mutationen des 5-Tropomyosin-Gens, 15–20% auf Mutationen im Gen für das kardiale Myosin-Bindungsprotein-C und weniger als 1% auf Mutationen in den Genen für leichte Myosinketten.

5.45 Pathophysiologie

Die Verteilung der Hypertrophie und die dadurch bedingte abnorme Geometrie des linken Ventrikels ist unterschiedlich. Abbildung 5.122 zeigt eine schematische Darstellung der wichtigsten Formen, wie sie sich aus dem echokardiographischen und angiographischen Bild ergeben. Die quantitativen Angaben entsprechen den Beobachtungen im eigenen Krankengut. Abbildung 5.123 zeigt ein pathologisch anatomisches Querschnittsbild.
Die bekannte Fehlanordnung der Herzmuskelfasern (Texturstörung, fiber disarray) ist unspezifisch, jedoch bei hypertrophischen Kardiomyopathien vor allem septal deutlich stärker ausgebreitet.
Die abnorm angelegten Mitralsegel sind bei typisch subaortaler HOCM an der Bildung des intraventrikulären Gradienten beteiligt. Ihre apikale bzw. ventrikuläre Begrenzung liegt stets im prästenotischen Hochdruckbereich. Als wesentlicher Bestandteil der Obstruktion unterliegen sie einer starken mechanischen Beanspruchung. Nach therapeutischer Reduktion des intraventrikulären Druckgradienten kann eine sekundär auftretende Mitralinsuffizienz wieder erheblich abnehmen.
Bei mittventrikulärer HOCM ist die intraventrikuläre Abschnürung rein muskulär und kann zu apikalen Aneurysmen führen.
Der Koronarfluß kann systolisch über eine Kompression der Septaläste und diastolisch über einen hohen myokardialen Koronarwiderstand reduziert sein.
Im Gegensatz zu früheren Vorstellungen nimmt bei HOCM trotz Zunahme der Kontraktilität während der körperlichen Belastung die Obstruktion nicht oder nur mäßig zu; sie verstärkt sich jedoch vor allem unmittelbar nach Belastung.
Untersuchungen der Funktion des autonomen Nervensystems bei Patienten mit hypertrophischer Kardiomyopathie ergaben z. T. ausgeprägte autonome Dysregulationen, deren klinisches Korrelat unzureichender Blutdruckanstieg bei Belastung ist oder unter Kipptischbedingungen und nach Belastung Blutdruckabfall und Bradykardie, ferner Synkopen und deutliche, offenbar vom Sympathikotonus abhängende Schwankungen der charakteristischen EKG-Veränderungen (abnorm negative T-Wellen).



HOCM

subaortaler Typ 88 %
– asymmetrische Septumhypertrophie
– intraventrikuläre Obstruktion durch Septumverdickung und Mitralsegelvorwärtsbewegung, Mitralklappen im Hochdruckbereich

mittventrikulärer Typ 12 %
– ausschließlich muskuläre Obstruktion zwischen Papillarmuskel und Septum
– Mitralklappen im Niederdruckbereich

HNCM

subaortal-apikaler Typ 42 %
– subaortale Septumverdickung
– diastolisch apikale Trichterform

apikaler Typ 33 %
– normale Wanddicke subaortal
– trichterförmige Deformierung der Spitze des linken Ventrikels

konzentrischer Typ 13 %
– zirkuläre Muskelhypertrophie
– diastolisch keine apikale Trichterform

Papillarmuskeltyp 12 %
–hypertrophierter Papillarmuskel
– diastolisch keine apikale Trichterform

Abb. 5.122 Typisierung und Häufigkeit hypertrophischer Kardiomyopathien (schematisch nach angiographischen und echokardiographischen Befunden)

Eine zum Teil erhebliche diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels findet sich bei HNCM wie bei HOCM. Normalerweise beschleunigt sich unter Belastung die Relaxation der Herzkammern. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß es unter dieser adrenergen Stimulation bei hypertrophischen Kardiomyopathien zu einer verminderten Beschleunigung der Relaxation kommt (s. Plus 5.44 und Plus 5.45).



Abb. 5.123 HOCM – Querschnitt durch das Herz einer mit 28 Jahren verstorbenen Patientin; das Ventrikelseptum ist erheblich verdickt (33 mm), das Kavum des linken und rechten Ventrikels verkleinert, Herzgewicht 650 g

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Erkrankung wird vom Säuglings- bis zum Greisenalter, meist jedoch zwischen dem 30.–50. Lebensjahr, diagnostiziert. Außer bei jungen Patienten tritt vor allem die HOCM in den letzten Jahren zunehmend auch bei älteren Patienten (65–85 Jahre) auf (Beginn der ersten Symptomatik in 90 % nach dem 55. Lebensjahr).

Symptomatik

Die Patienten können völlig beschwerdefrei sein. Weder für die HOCM noch für die HNCM gibt es eine spezifische Symptomatik. Dominierende Symptome sind Belastungsdyspnoe (60 %), gefolgt von meist uncharakteristischen pektanginösen Beschwerden und Herzklopfen, Schwächegefühl, Leistungsmangel, Schwindelgefühl und plötzlicher Bewußtlosigkeit. Die Symptomatik korreliert oft nicht mit den anatomischen oder hämodynamischen Veränderungen.

Diagnostisches Vorgehen

Wichtigste erste Hinweise für eine hypertrophische Kardiomyopathie sind Systolikum (bei HOCM) und abnormer EKG-Befund (HOCM und HNCM).

Auskultation

Das charakteristische, in seiner Intensität zum Teil sehr variable Systolikum (Punctum maximum zwischen Herzspitze und 4. ICR linksparasternal) kann in Ruhe nur gering ausgeprägt sein oder völlig fehlen. Bei typischer subaortaler HOCM nimmt es dann unmittelbar nach Belastung in charakteristischer Weise an Intensität zu und sichert den dopplerechokardiographischen Ruhe- oder Belastungsbefund eines Druckgradienten im linksventrikulären Ausflußtrakt ab. Als Belastung genügen in der Regel 10 Kniebeugen.

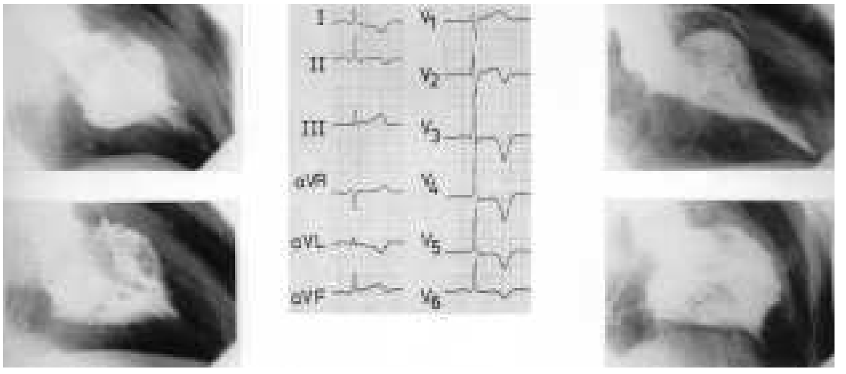


Abb. 5.124 HNCM – Typisches EKG und angiographische Bilder (RAO-Projektion) mit charakteristischer apikaler Deformierung (Diastole)

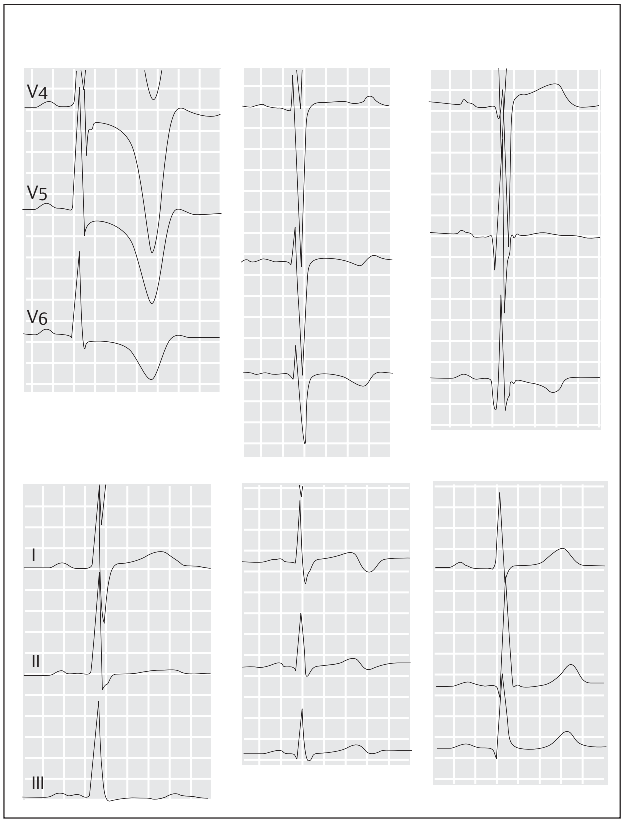


Abb. 5.125 Hypertrophische Kardiomyopathien – Häufige EKG-Befunde

EKG

Vor allem bei HNCM finden sich im EKG charakteristische Kammerendteilveränderungen in Form von oft gleichschenkligen, abnorm negativen T-Wellen (s. Abb. 5.124 und Abb. 5.125), maximal ausgeprägt in den Brustwandableitungen V3 und V4 (im Mittel 0,9 mV bei typischer HOCM in 35 %, bei atypischer HOCM und bei HNCM jeweils in 64 % der Fälle). Evtl. ist lediglich die T-Welle in Ableitung AVL negativ. Unter Belastung richten sich die negativen T-Wellen in etwa 30 % auf. Andere Beispiele zeigt Abbildung 5.125. Die PQ-Zeit kann relativ kurz sein. Das Ruhe-EKG kann in seltenen Fällen auch völlig normal sein, das Belastungs-EKG zeigt jedoch dann pathologische ST-Strecken-Senkungen wie bei KHK. Abnorm tiefe Q-Zacken können einen abgelaufenen Infarkt vortäuschen.

Der elektrophysiologischen Untersuchung, der Bestimmung von Spätpotentialen, QT-Dispersion und Herzfrequenzvariabilität kommt bei hypertrophischen Kardiomyopathien innerhalb der Routinediagnostik oder zur prognostischen Beurteilung bisher keine Bedeutung zu. Andererseits ist beispielsweise eine Kombination von HOCM und QT-Syndrom bekannt.

Echokardiographie

Zentraler diagnostischer Befund der hypertrophischen Kardiomyopathien ist der Nachweis des regional oder konzentrisch alle Wandschichten betreffenden hypertrophierten bzw. verdickten Myokards (in Einzelfällen bis zu 50 mm). Bei HOCM steht die Hypertrophie des proximalen interventrikulären Septums im Vordergrund (Septumdicke im Mittel 24 mm, subaortaler Typ, 88 %; s. Abb. 5.122). Die Hypertrophie ist im klassischen Fall asymmetrisch, das heißt die restlichen Areale des linken Ventrikels sind weniger oder nicht hypertrophiert. In der Regel gilt beim Erwachsenen eine Septumdicke ab 13 mm als Hypertrophie (s. Abb. 5.126).
Der intraventrikuläre Druckgradient läßt sich in der Regel zuverlässig dopplerechokardiographisch bestimmen. Der maximale, nicht der mittlere Druckgradient entspricht dem invasiv gemessenen peak to peak-Gradient. Der maximale Gradient läßt sich auch unter bzw. nach ergometrischer Belastung gut messen. Er entspricht quantitativ dem invasiven postextrasystolischen Gradient und objektiviert die unter Belastung auftretende bzw. zunehmende Obstruktion. Er dient ferner zur Kontrolle therapeutischer Maßnahmen. Für die Diagnose einer HOCM werden diagnostisch mindestens 30 mmHg in Ruhe oder nach verstärkter Kontraktion (beispielsweise nach langer Diastole bei Vorhofflimmern, postextrasystolisch, nach körperlicher Belastung) zur Abgrenzung von der HNCM gefordert. Die Flußgeschwindigkeit zeigt oft ein spätes Maximum. Der dopplerechokardiographische Nachweis einer Obstruktion bestätigt die bereits auskultatorisch getroffene Unterscheidung von HOCM und HNCM. Bei Obstruktion in Ruhe findet sich eine systolische Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels (SAM = systolic anterior motion), das in der Regel das Ventrikelseptum berührt. Ein weniger ausgeprägter SAM kann auch bei HNCM vorliegen. Die mittsystolische Schließungsbewegung der Aortenklappen kann bei HOCM wie bei HNCM vorkommen.
Weitere echokardiographische Veränderungen sind enger Ausflußtrakt mit turbulentem Fluß (HOCM) im Farbdoppler, geringe oder fehlende Septumbewegungen und reduzierte systolische Dickenzunahme des Septums. Hinweise für eine Dehnbarkeitsstörung sind unter anderem eine abnorm hohe A-Welle und ein reduzierter E-F-slope des anterioren Mitralsegels.

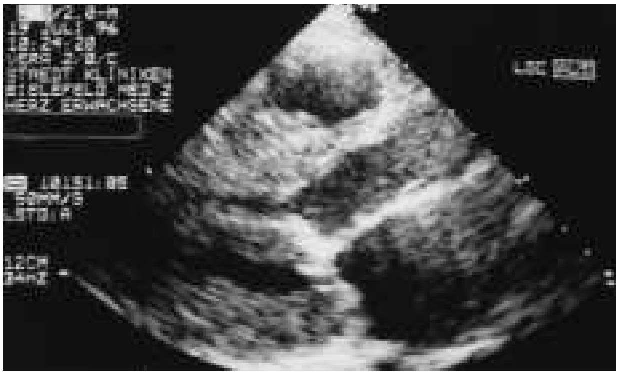


Abb. 5.126 HOCM – subaortale Obstruktion mit typischer Verklumpung und septalwärts gerichteter Abknickung des vorderen Mitralsegels (freier Rand); deutlich hypertrophiertes Septum, transthorakal-echokardiographische Darstellung

Vor allem das vordere Mitralsegel kann abnorm verlängert, ferner am freien Rand durch den systolischen Septumkontakt und die Beteiligung am Obstruktionsvorgang verdickt und sklerosiert sein, so daß im echokardiographischen Bild eine Endokarditis vorgetäuscht werden kann. Für die Beurteilung des Ausmaßes der bei HOCM regelhaft nachweisbaren Mitralinsuffizienz gelten die gleichen Einschränkungen wie bei einer Mitralinsuffizienz anderer Genese. Bedeutung für die Beurteilung des Krankheitsstadiums hat ein vergrößerter Durchmesser des linken Vorhofs.

Bei HNCM zeigt sich zusätzlich zur subaortalen Septumverdickung (im Mittel 21 mm, subaortal–apikaler Typ, 42%) oder bei subaortal normalem Septum (apikaler Typ, 33%), im Gegensatz zur diastolisch eher abgerundeten Spitze bei HOCM, eine nach apikal zunehmende Myokardverdickung mit diastolisch trichterförmiger Deformierung („funnel-like“, „spade-like“) der Ventrikelspitze. Die bei HOCM wie bei HNCM typische Abwinkelung der Ventrikellängsachse führt oft zur Schrägbeschallung mit eingeschränkter Beurteilbarkeit oder fehlender Darstellbarkeit der tatsächlichen anatomischen Spitze des linken Ventrikels; diese ist jedoch angiographisch sicher beurteilbar. Allein echokardiographisch lassen sich HOCM ohne Ruhegradient und HNCM oft nicht unterscheiden.

Andere Formen von HNCM zeigen eine dominierende Verdickung der Papillarmuskeln (12%), die oft nur im Ösophagusechokardiogramm eindeutig nachweisbar ist. Schwere konzentrische bzw. diffuse Hypertrophien können bei HNCM (13%) wie bei – dann meist mittventrikulärer – HOCM vorkommen.

Invasive Diagnostik

Die invasive Diagnostik mit Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung, Koronarangiographie und gegebenenfalls Myokardbiopsie hat insbesondere bei nicht eindeutigen nichtinvasiven Befunden (atypische HOCM oder HNCM, Ausschluß KHK, Ausschluß einer myokardialen Speicherkrankheit) Bedeutung. Belastungsuntersuchungen (Einschwemmkatheter) sind hilfreich zur Beurteilung des hämodynamischen Schweregrades (Anstieg des Pulmonalarterienmitteldrucks und des Pulmonalarterienkapillardrucks, eingeschränkte Steigerung von Schlagvolumenindex und/oder Herzindex).

Eine Abknickung der Ventrikellängsachse im Angiogramm nach ventral mit Vorwölbung des Septums subaortal kommt bei HOCM wie bei HNCM vor.

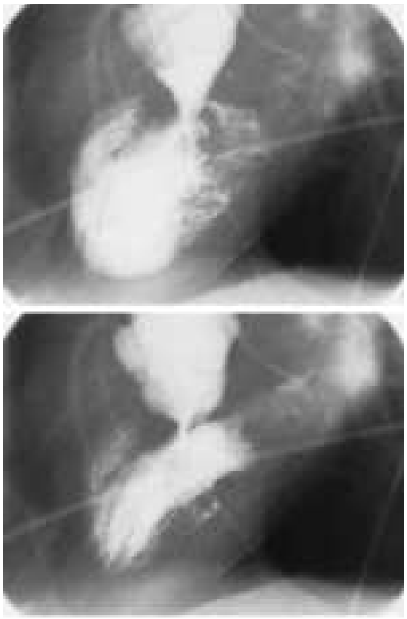


Abb. 5.127 Subaortale HOCM – angiographische Darstellung des linken Ventrikels; man erkennt die charakteristische Einengung (Obstruktion) zwischen Septum und freiem Ende der vorderen Mitralklappe

Die HOCM zeigt vor allem beim subaortalen Typ in RAO-Projektion eine Bananenform mit subaortal parallel zur Aortenwurzel verlaufender Obstruktionslinie. In streng seitlicher Projektion finden sich, im Gegensatz zur HNCM, enddiastolisch eine eher runde Herzspitze und insbesondere postextrasystolisch eine Abschnürung subaortal; diese geht meist mit einem Kontrastmittelreflux in den linken Vorhof einher (s. Abb. 5.127). Bei der mittventrikulären Form (12%) ist der Ausflußtrakt frei, Kombinationen beider Formen können vorliegen.

Bei HNCM hat die Angiographie bei diagnostisch zweifelhaften nichtinvasiven Befunden große Bedeutung. Sie zeigt eindeutig die echokardiographisch eventuell nicht nachweisbare HNCM-typische diastolische apikale Deformierung (subaortal-apikaler und apikaler Typ) (s. Abb. 5.122).

Die Koronararterien können bei HOCM wie bei HNCM eine charakteristische systolische Kompression (Melkphänomen) aufweisen.

Die Herzmuskelbiopsie zum Ausschluß einer myokardialen Speicherkrankheit (unter 5%) ist nur bei HNCM indiziert.

Diagnostisch wertvolle Hinweise

- abnorm lautes Systolikum nach Belastung, wichtigster klinischer Obstruktionshinweis bei nur leisem oder fehlendem Systolikum in Ruhe, Objektivierung der Obstruktion durch Belastungs-Dopplerechokardiographie
- Normalisierung der Kammerendteilveränderungen im EKG in 30% unter Belastung
- T-Negativitäten im EKG eventuell inkonstant; falls Echokardiogramm bei abnorm negativen T-Wellen unauffällig, Angiographie erforderlich
- EKG-Veränderungen bei HOCM wie bei HNCM nicht selten nur gering ausgeprägt
- angiographisch ist die streng seitliche Projektion diagnostisch besonders hilfreich
- in diagnostischen Zweifelsfällen sind Familienuntersuchungen von Bedeutung

Sicherung der Diagnose

- Symptomatik, typischer Geräuschbefund und/oder charakteristischer EKG-Befund, Belastungsdopplerechokardiographie
- echokardiographischer Nachweis der Myokardverdickung
- in diagnostischen Zweifelsfällen invasive Diagnostik erforderlich

Differenzierung HOCM – HNCM

- HOCM und HNCM kommen in einer Familie nur selten gleichzeitig vor
- die klinische Symptomatik ist bei HNCM meist geringer, die Belastbarkeit größer
- EKG: abnorm negative T-Wellen bei HNCM wesentlich häufiger
- das intraventrikuläre Septum ist bei HNCM weniger verdickt, häufig subaortal sogar normal, bei HOCM immer verdickt
- deutliche, vor allem angiographische Unterschiede der Ventrikelgeometrie
- die Prognose bei HNCM ist günstiger
- HNCM kann nicht operiert werden
- TASH bei HNCM bisher nicht erprobt
- Endokarditisprophylaxe nur bei HOCM

Differentialdiagnose

DD 5.3 Differentialdiagnose hypertrophische Kardiomyopathie

Erkrankung	Befund/Hinweise
KHK	– Angina-pectoris-Symptomatik und T-Negativität akut, keine ausgeprägte Myokardverdickung
hypertensive Herzerkrankung	– keine typische Ventrikelgeometrie im Sinne einer hypertrophischen Kardiomyopathie – keine maximale T-Negativität in V3 und V4 – Ventrikelseptum nur bei extremer arterieller Hypertonie deutlich verdickt (bis etwa 20 mm) – bei grenzwertigen Befunden oft nur Verdachtsdiagnose einer hypertrophischen Kardiomyopathie möglich
andere Herzerkrankungen – valvuläre Aortenstenose – supravalvuläre und subvalvuläre membranöse Aortenstenose – Pulmonalstenose	– systolische Geräusche mit asymmetrischen Septumverdickungen, anderes Echokardiogramm
myokardiale Speicherkrankheiten – Morbus Fabry – Amyloidose – Glykogenose	– selten, myokardiale Speicherkrankheiten imitieren evtl. das Bild einer HNCM, Kontraktionen evtl. eingeschränkt, Nachweis durch Myokardbiopsie (Häufigkeit einer Speicherkrankheit unter dem klassischen Bild einer HNCM unter 5 %)
sogenanntes Sportlerherz	– Hochleistungssport führt grundsätzlich zu keiner oder nur zu geringer Myokardverdickung, Ausnahme: Gewichtheber
Muskelhypertrophien im Sinne hypertrophischer Kardiomyopathien bei – neurologischen Erkrankungen (Morbus Friedreich, Stiff-man-Syndrom, Morbus Recklinghausen) – chronischer Dialysepflicht – endokrinen Störungen (Phäochromozytom, Akromegalie, Hypothyreose) – andere (z.B. Noonan-Syndrom, Polani-Moynahan-Syndrom)	

Therapie

Behandlungsziele sind vor allem Besserung der Symptomatik, Verhinderung von Komplikationen im Krankheitsverlauf, Verbesserung der hämodynamischen Veränderungen und der Prognose (s. Plus 5.46–5.50). Eine Rückbildung der Hypertrophie ist bisher nicht erwiesen. Regional kommt es postoperativ nach Myektomie bzw. nach transkoronarer Ablation der Septumhypertrophie (TASH) zu einer Abnahme der Septumdicke (s. Abb. 5.128). Randomisierte Vergleichsstudien als gesicherte Basis einer Differentialtherapie fehlen bisher.

Allgemeine Maßnahmen

Allgemeine Maßnahmen sehen das Vermeiden plötzlicher starker Anstrengungen (Risikofaktor des plötzlichen Herztods) und der plötzlichen Beendigung starker Anstrengungen (evtl. starker Blutdruckabfall, Bradykardie, erhebliche Zunahme der Obstruktion) vor, insbesondere nach Mahlzeiten. Asymptomatische oder nur gering symptomatische Patienten mit HOCM wie HNCM können medikamentös unbehandelt bleiben. Vor allem Patienten mit HNCM und ausschließlich apikaler Hypertrophie können sich körperlich normal belasten, einschließlich eventuell sportlicher Aktivitäten.

Medikamentöse Behandlung (s. Plus 5.47)

- Verapamil, Propranolol (Amiodaron zur Stabilisierung des Sinusrhythmus bei intermittierendem Vorhofflimmern bzw. nach Kardioversion)
- Digitalis nur bei HNCM mit tachykardem Vorhofflimmern
- bei HOCM ist Digitalis kontraindiziert!
- Antibiotika zur Endokarditisprophylaxe bei HOCM
- Kumarine bei Vorhofflimmern

Herzschrittmachertherapie (s. Plus 5.48)

Die Indikation basiert auf der Beobachtung, daß durch eine Schrittmacher-induzierte Präexzitation des Ventrikels mittels kurzem av-Intervall bzw. durch ein av-sequentielles Pa-

cing mit Änderung bzw. Umkehr des Kontraktionsablaufs eine Reduktion der Obstruktion im linksventrikulären Ausflußtrakt zu erreichen ist.

Katheterinterventionelle Behandlung (s. Plus 5.49)

Bei HOCM transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) (s. Abb. 5.128).

Operative Behandlung (s. Plus 5.50)

Transaortale septale Myektomie im subaortalen Bereich; weitere Verfahren sind Mitralklappenersatz oder Raffung eines zu groß angelegten vorderen Mitralsegels.

Hypertrophische Kardiomyopathie und Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft sowie während bzw. nach der Entbindung sind in der Regel keine akuten kardialen Verschlechterungen zu befürchten.

Verlauf und Prognose

Die Krankheit kann über viele Jahre völlig symptomlos und komplikationsfrei verlaufen. Bei einem Teil der Patienten kommt es zur allmählichen Zunahme der beschriebenen Symptomatik. Innerhalb eines Verlaufes von etwa 5 Jahren lag bei 253 eigenen Patienten mit HOCM die Rate der Verschlechterung bei etwa 35%; ein Unterschied zwischen natürlichem Krankheitsverlauf und dem von Patienten unter medikamentöser Therapie bestand nicht. Die entsprechende Verschlechterungsrate nach Myektomie lag im gleichen Zeitraum bei nur 1,4%.
Die Zunahme der Septumhypertrophie endet offenbar etwa mit dem 25. Lebensjahr. Der intraventrikuläre Gradient kann im weiteren Verlauf abnehmen. Der Durchmesser des linken Vorhofs und die begleitende Mitralinsuffizienz nehmen jedoch oft zu. Häufig kommt es zu Vorhofflimmern, meist verbunden mit deutlicher Zunahme der Beschwerden.
Der Verlauf kann durch eine bakterielle Endokarditis kompliziert sein (je nach Studie Gesamtraten zwischen 5–9% aller Patienten mit HOCM, jährliche Raten zwischen 0,6 und 1,3%).

PLUS

5.46 Notfalltherapie und Intensivbehandlung

Sie kann vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bei plötzlichem tachykardem Vorhofflimmern notwendig werden. Große therapeutische Bedeutung hat hier eine sofortige Elektrokardioversion mit eventuell erforderlicher Stabilisierung des Sinusrhythmus durch Amiodaron initial intravenös (300–600 mg akut, 1000 mg am ersten Tag) und später oral.
Passager können peripher wirksame Katecholamine zur Steigerung des Blutdrucks erforderlich werden, während sonst Katecholamine grundsätzlich kontraindiziert sind. Bei elektiven, zum Beispiel abdominellen operativen Eingriffen ist zur Vorbeugung von Schocksituationen in Folge eines Blutdruckabfalls auf reichlich Volumenzufuhr zu achten.
Kardiogene Schocksituationen können trotz Sinusrhythmus nach Operation einer valvulären oder supravalvulären Aortenstenose bei zusätzlich bestehender HOCM eintreten (postoperative Abnahme der obstruktionsmindernden Nachlast).

5.47 Medikamentöse Behandlung

Der positive Verapamil-Effekt (Symptomatik, Belastungshämodynamik) kommt bei Patienten, die Verapamil tolerieren, nur bei einem Teil zum Tragen (Standarddosierung einschleichend bis 4 x 160 mg Verapamil/d). Nach einem Jahr profitieren davon noch etwa 40–55 % der Patienten, nach 4 Jahren etwa 30 %.
Propranolol (3 x 80 bis 3 x 160 mg täglich) führt im Mittel zu keiner Besserung der Belastungskapazität bzw. eher zu einer Verschlechterung der Hämodynamik unter Belastung. Klinisch fühlen sich nach 3 Monaten noch etwa 30% gebessert. Dennoch ist die Gabe von Propranolol als Standardtherapie anzusehen. Sowohl Verapamil wie Propranolol (und andere Betarezeptorenblocker) reduzieren durch ihre negativ inotrope Wirkung signifikant den intraventrikulären Gradienten.

5.48 Herzschrittmachertherapie

Sie betrifft vor allem die HOCM. Bei überwiegend positiven Berichten finden sich auch kritische Stimmen zum Akut- und Langzeiteffekt. Angestrebt wird ein individuell optimiertes, kontinuierliches, a-v-sequentielles Pacing (a-v-Zeit nicht unter 80 ms). Die optimale Schrittmachereinstellung wird durch dopplerechokardiographische Untersuchung objektiviert.

5.49 Katheterinterventionelle Behandlung

Die transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) (Ballonverschluß eines septalen Koronargefäßes und Injektion von Alkohol zur Mikroinfarzierung des subvalvulären Septums mit Weitstellung des Ausflußtraktes) ist die jüngste der heute zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen (s. Abb. 5.128). Die grundlegenden Untersuchungen wurden an den Städtischen Kliniken Bielefeld durchgeführt. Die bisherigen Ergebnisse entsprechen weitgehend denen nach operativer Behandlung der HOCM.

5.50 Operative Behandlung

Die Operation gilt als Goldstandard der HOCM-Therapie (Reduktion der Beschwerden und der Häufigkeit von Synkopen, Reduktion der Obstruktion, Verbesserung der diastolischen Funktion, Rückgang der Mitralinsuffizienz, möglicherweise Verbesserung der Prognose). Der klinisch positive Effekt (er wird bei 90 % der operierten Patienten beobachtet) ist in der Regel dauerhafter Natur. Die Belastungshämodynamik zeigt sogar innerhalb des weiteren Krankheitsverlaufes im Mittel eine zusätzliche signifikante Besserung.
Die Operationsmortalität liegt bei typischer subaortaler HOCM ohne wesentliche Begleiterkrankungen bei 2%, bei Multimorbidität jedoch erheblich höher. Die Operation ist indiziert bei medikamentös erfolglos behandelten Patienten der klinischen Schweregrade NYHA III oder IV, ferner wohl sinnvoll bei Patienten mit Schweregrad I und II, bei denen von einem hohen Risiko eines plötzlichen Herztods ausgegangen werden muß (siehe Prognose). Die Operation ist heute allerdings weitgehend durch die TASH-Behandlung abgelöst.

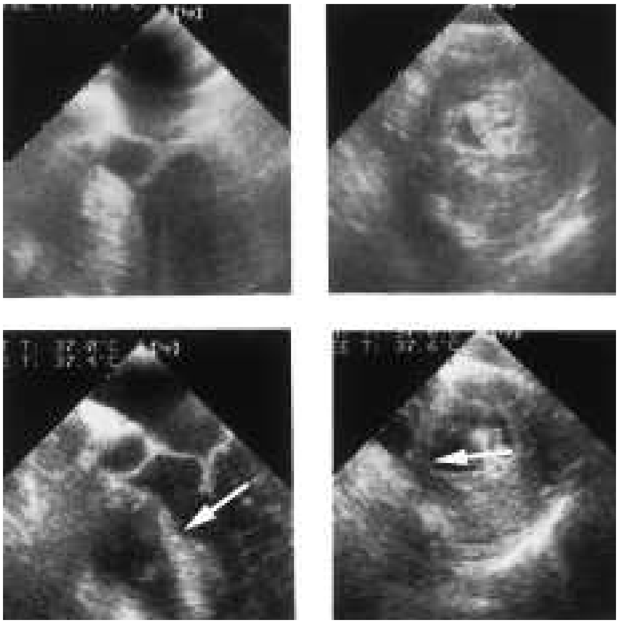


Abb. 5.128 Hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie
Transösophageales Echokardiogramm (Systole) vor (oben) und nach (unten) TASH; links Längsschnitt, rechts Querschnitt; man erkennt die deutliche post-TASH-Weitstellung des Ausflußtraktes und Abnahme der Septumdicke (nach TASH Abnahme des Gradienten von 120 mmHg auf 5 mmHg und der Septumdicke von 21 auf 10 mmHg; Zunahme des Querschnitts des Ausflußtrakts von 0,9 cm^2 auf 3,5 cm^2)

Übergänge obstruktiver in nichtobstruktive Formen oder der umgekehrte Verlauf kommen nur sehr selten vor. Dies gilt auch für Endstadien mit Dilatation der Ventrikel und globaler Kontraktionsminderung.
Der plötzliche Herztod ist die häufigste Todesursache (80%), (tachykarde ventrikuläre oder primär supraventrikuläre Rhythmusstörungen, vor allem aber auch bradykarde Rhythmusstörungen, Asystolien nach Sinusknotenstillstand).

Als Risikofaktoren des plötzlichen Herztods gelten familiäre Häufung plötzlicher Todesfälle, Diagnose der Erkrankung bereits im Kindesalter, NYHA Stadium III oder IV, obstruktive Form, Synkopen, Zustand nach Reanimation, nichtanhaltende Kammertachykardien, supraventrikuläre Tachykardien, schwere diffuse Hypertrophie und plötzliche schwere körperliche Belastungen. Ischämiehinweise (positiver Thallium-Szintigraphie-Befund, ST-Streckensenkung im Langzeit-EKG) gehören nicht zur Risikostratifizierung.
In Zukunft von großer Bedeutung dürften molekularbiologische Befunde sein mit Nachweis verschiedener Punktmutationen, die mit der Prognose der Patienten verknüpft sind. Die bisherigen Ergebnisse sind zum Teil allerdings noch diskrepant.
Die Prognose wird heute auf Grund geänderter Patientenstrukturen wesentlich günstiger beurteilt (höherer Anteil asymptomatischer oder nur gering symptomatischer Patienten bis 76%, kardiale Mortalität obstruktiver und nichtobstruktiver Formen jährlich 0,5–1%). Eine Literaturzusammenstellung von 491 Patienten mit HNCM ergab nur 8 verstorbene Patienten in einem Zeitraum zwischen 2–18 Jahren, im Mittel etwa 7 Jahren.
Bei primär symptomatischen, in kardiologische Zentren überwiesenen Patienten mit HOCM beträgt die jährliche Gesamtmortalität je nach Schweregrad 2,2% (Schweregrad I und II) bzw. 5,6% (Schweregrad III und IV) in der konservativ behandelten Patientengruppe sowie nach Myektomie 0,7–1,8% bei Patienten des Schweregrads III und IV. Bei Hochrisikopatienten erreicht die jährliche Mortalität maximal 8,6%.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Berücksichtigung der allgemeinen Empfehlungen zu
  - Belastbarkeit und
  - Endokarditisprophylaxe
- darauf hinweisen, bei akuter Schwindelsymptomatik, Synkopen oder nach plötzlichem schnellem Herzschlag bzw. Herzrasen umgehend den Arzt aufzusuchen
- Familienangehörige für kardiologische Untersuchungen motivieren

5.9.3 Restriktive oder obliterierende Kardiomyopathie

Bernhard Maisch

Synonym: Endocarditis fibroplastica Löffler

Eine in Mitteleuropa extrem seltene Kardiomyopathie, die häufiger in Afrika als Endomyokardfibrose (tropische Form) auftritt. Man unterscheidet vielfach eine Endomyokardfibrose mit und ohne Eosinophilie. Ätiologisch dürften Faktoren, die von Eosinophilen freigesetzt werden (z. B. kationische Proteine) bei der Genese der Endokardifibrose eine wichtige Rolle spielen.
Die Endocarditis fibroplastica Löffler unterscheidet histologisch 3 Stadien:

Stadium I	eosinophile Endomyokarditis
Stadium II	parietale Thrombenbildung
Stadium III	Fibrose

Hämodynamisch findet sich bei normal großem linken Ventrikel eine abrupte Hemmung der diastolischen Dehnbarkeit. Intraventrikuläre Thromben sind häufig. Charakteristisch sind ein früh einfallender 3. Herzton, im Apexkardiogramm zeigt sich eine schnelle Füllungswelle. Im Gegensatz zum Panzerherzen ist der linksventrikuläre diastolische Druck stets höher als der rechtsventrikulären. EKG und Röntgenbild sind uncharakteristisch. Sekundäre Kardiomyopathien wie Amyloidose und andere infiltrative Myokarderkrankungen können unter dem Bild einer restriktiven Kardiomyopathie verlaufen. Eine kausale Therapie ist meist nicht möglich; immer ist eine Antikoagulanzienbehandlung empfehlenswert.
Ein Therapieversuch mit Steroiden und Azathioprin kann bei Endokarditis Löffler nützlich sein. Therapieziel ist ein Anteil der Eosinophilen $< 10\,\mu/l$.

5.9.4 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Frank H. Gietzen und Horst Kuhn

Auf einen Blick

Synonym: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie
englisch: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia
Abkürzung: ARVCM

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie ist eine familiär gehäuft auftretende Herzmuskelerkrankung unklarer Ätiologie, die pathologisch-anatomisch durch einen fibro-lipomatösen Ersatz von Myokardgewebe, bevorzugt im rechten Ventrikel, charakterisiert ist. Der häufig regional betonte Myozytenverlust bedingt Kontraktionsstörungen, die vor allem den Ausflußtrakt sowie die inferobasalen (subtrikuspidalen) und apikalen Segmente des rechten Ventrikels betreffen („Dreieck der Dysplasie"). Globale rechtsventrikuläre Dysfunktion und (in fortgeschrittenen Stadien) linksventrikuläre Beteiligungen sind beschrieben.
Die fibro-lipomatösen Interponate beeinträchtigen die elektrische Kopplung der Myozyten und ermöglichen die Ausbildung eines arrhythmogenen Substrats, das zum Ausgangspunkt komplexer, oft lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien (anhaltende monomorphe Kammertachykardien, plötzliche Todesfälle durch Kammerflimmern) werden kann.

- diagnostisch wegweisend sind Arrhythmieanamnese (Palpitationen, Synkopen), Familienanamnese (plötzliche Todesfälle) oder ein abnormes Ruhe-EKG (Verlängerung der QRS-Dauer und negative T-Wellen in V_1-V_3)
- zur Diagnosesicherung anhand mehrerer Haupt- und Nebenkriterien sind Echokardiogramm, Belastungs-, Langzeit- und Signalmittelungs-EKG sowie – bei vermuteter prognostischer Gefährdung – invasive Untersuchungen erforderlich
- asymptomatische oder gering symptomatische Patienten können unbehandelt bleiben; Wettkampfsport und schwere körperliche Belastungen sind zu vermeiden
- Verapamil oder Metoprolol sind effektiv in der Behandlung symptomatisch beeinträchtigender benigner Arrhythmien (gehäufte oder salvenförmige VES ohne Synkopen)
- bei Synkopen oder anhaltenden ventrikulären Tachykardien sowie nach Reanimation sind eine elektrophysiologische Untersuchung und gegebenenfalls die Implantation eines Defibrillators die geeignetsten Maßnahmen
- bei dominierender Rechtsherzinsuffizienz entspricht die Therapie den Maßnahmen bei dilatativen Kardiomyopathien

Grundlagen

Epidemiologie

Für die erstmals 1982 umfassend charakterisierte Erkrankung wird eine weltweit sehr variable Verbreitung berichtet. Die Mehrzahl der wissenschaftlichen Untersuchungen stammt aus Japan und Südeuropa, mit Schwerpunkt in Norditalien; in diesen Regionen wird die Inzidenz mit 0,06% angegeben. Männer sind 6 mal häufiger betroffen als Frauen, das Erstmanifestationsalter liegt bei 9–30 Jahren, Erkrankungen vor dem 4. Lebensjahr wurden nicht beobachtet.

Ätiologie

Ätiologisch wird ein autosomal dominanter Erbgang mit inkompletter Penetranz und variabler Expressivität angenommen, rezessive Formen sind beschrieben. Eine familiäre Verbreitung findet sich bei 43% der ARVCM-Patienten, wobei bisher insgesamt 3 Gen-Loci auf den Chromosomen 14 und 1 identifiziert wurden. Zusätzlich zur genetischen Disposition werden Ausprägungsgrad und Verlauf der Erkrankung vermutlich durch verschiedene, noch nicht umfassend definierte Triggerfaktoren, wie beispielsweise virale Infekte, beeinflußt.

Pathophysiologie und Histologie

Die pathologisch anatomischen Veränderungen betreffen bevorzugt den rechten Ventrikel (s. Plus 5.21). Geringer ausgeprägte linksventrikuläre Beteiligungen sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 45% der Patienten nachweisbar, während dies postmortal bei bis zu 100% der an einer

PLUS

5.51 Ätiologie und Pathogenese der ARVCM

In der Diskussion über einen angeborenen oder erworbenen fibro-lipomatösen Myoztenersatz bei ARVCM wird dem Konzept des „abnormen programmierten Zelltodes" (Apoptose) zunehmende Aufmerksamkeit geschenkt.
Unter Apoptose versteht man, im Gegensatz zur schädigungsbedingten Nekrose, einen genetisch determinierten Zelluntergang, der ohne entzündliche Begleitreaktion abläuft. Ausgehend von einer postnatal physiologischen Rückbildung rechtsventrikulären Myokards mit apoptotischem Zelluntergang, könnte der Myozytenverlust bei ARVCM Folge einer räumlich und zeitlich inkompletten Deaktivierung der die Apoptose steuernden Gene sein.
Hiermit wären die Prädilektionsstellen der Erkrankung im rechten Ventrikel und die (genetisch oder durch Triggerfaktoren vermittelte?) schubweise Progredienz sowie die große Streuung der Krankheitsausprägung erklärbar; letztere reicht von der benignen rechtsventrikulären Ausflußtrakt-Extrasystolie bis zum progredienten Pumpversagen infolge einer generalisierten biventrikulären myokardialen Fettgewebsumwandlung.
Eine Apoptose ist insbesondere in den Herzen von ARVCM-Patienten mit weniger als 6 Monate zurückreichender Anamnese oder mit akuten Komplikationen (beispielsweise Reanimation) nachweisbar.

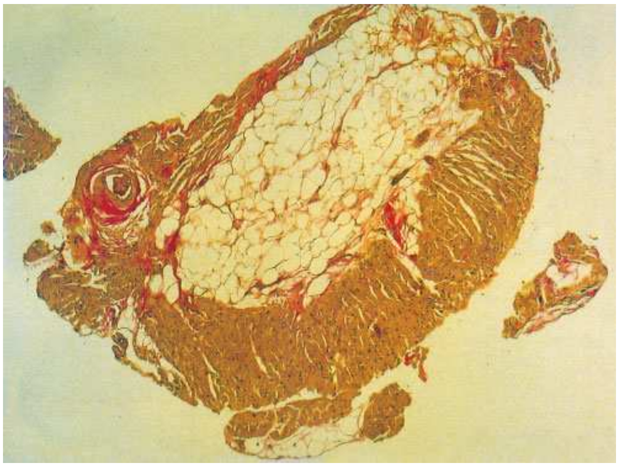


Abb. 5.129 ARVCM – interstitielle Lipomatose des Myokards; klinisch Palpitationen und nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien (LSB/Rechtstyp) bei ARVCM, 49jährige Patientin

ARVCM verstorbenen Patienten gelingt. Das nicht mit dem Epikard in Kontakt stehende interventrikuläre Septum bleibt meist ausgespart.
Histologisch findet sich in 60% der Fälle ein fibro-lipomatöser und in 40% der Fälle ein lipomatöser Ersatz der Myozyten (s. Abb. 5.129). Die Veränderungen schreiten von epikardial nach endokardial fort und führen insbesondere beim fibrolipomatösen Typ zu Wanddickenabnahmen und Aneurysmabildungen mit nahezu völligem Schwund des Myokards. Subendokardial verbliebene und durch interstitielle Fettansammlungen komprimierte Herzmuskelfasern bilden das arrhythmogene Substrat für Mikro- und Makro-Reentry-Kreise.
Große Unterschiede in Ausprägungsgrad und Lokalisation des fibro-lipomatösen Myozytenersatzes erklären die Variabilität des klinischen Bildes und der Prognose sowie das breite Spektrum elektrokardiographischer, bildgebender und bioptischer Befunde.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Klinische Leitsymptome sind (eventuell familiär gehäuft)
- Palpitationen
- Synkopen
- plötzliche Todesfälle, auch als Erstmanifestation der Erkrankung
- in selteneren und schweren Fällen eine dominierende Rechtsherzinsuffizienz

Diagnostisches Vorgehen

Allgemein akzeptierte diagnostische Kriterien wurden 1994 von McKenna et al festgelegt. Für die Diagnose einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie wird dabei die Kombination aus 2 Hauptkriterien oder aus 1 Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien oder aus 4 Nebenkriterien gefordert (s. Tab. 5.67).

Tab. 5.67 **Diagnostische Kriterien einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie**

globale und/oder regionale Dysfunktion	
Hauptkriterien	– schwere Dilatation des rechten Ventrikels mit Reduktion seiner Ejektionsfraktion ohne (oder nur geringe) linksventrikuläre Beteiligung – lokalisiertes rechtsventrikuläres Aneurysma (Akinesie oder Dyskinesie) – schwere segmentale Dilatation des rechten Ventrikels
Nebenkriterien	– geringe globale rechtsventrikuläre Dilatation – geringe segmentale Dilatation des rechten Ventrikels – regionale rechtsventrikuläre Hypokinesie
Gewebecharakterisierung von Wandanteilen	
Hauptkriterium	– fibro-lipomatöser Ersatz von Myokard in der endomyokardialen Biopsie
Repolarisationsstörungen	
Nebenkriterium	– T-Negativitäten in den rechtspräkordialen Ableitungen (V1–V2)
Depolarisationsstörungen	
Hauptkriterium	– Epsilon-Wellen oder lokalisierte Verbreiterung (> 110 ms) des QRS-Komplexes in den rechtspräkordialen Ableitungen (V1–V3)
Nebenkriterium	– ventrikuläre Spätpotentiale im Signalmittelungs-EKG
Arrhythmien	
Nebenkriterien	– ventrikuläre Tachykardie mit Linksschenkelblock-Konfiguration im Ruhe-, Langzeit- oder Belastungs-EKG (anhaltend oder nicht anhaltend) – gehäufte ventrikuläre Extrasystolen (> 1000/24 h)
Familienanamnese	
Hauptkriterium	– familiäre Erkrankung, gesichert durch Autopsie oder Operation
Nebenkriterien	– familiäre Anamnese eines plötzlichen Todes (vor dem 35. Lebensjahr) bei Verdacht auf arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie – familiäre Anamnese (klinische Diagnose anhand der obigen Kriterien)
(McKenna et al, Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology)	

EKG

Das Ruhe-EKG ist das wichtigste diagnostische Verfahren sowohl bei symptomatischen Patienten als auch im Screening, zum Beispiel von asymptomatischen Wettkampfsportlern. In Fällen mit ungünstiger Prognose finden sich im Ruhe-EKG häufig eine verlängerte QRS-Dauer über 110 ms oder sogenannte Epsilon-Wellen in den Ableitungen V1–V3 sowie negative T-Wellen in den Ableitungen V1 und V2 (s. Abb. 5.130). Ruhe-, Belastungs- und Langzeit-EKG dienen dem Nachweis von Arrhythmien, die häufig belastungsabhängig und in Form von überwiegend monomorphen ventrikulären Extrasystolen, nichtanhaltenden oder auch anhaltenden ventrikulären Tachykardien auftreten. Entsprechend ihrem Ursprung im rechten Ventrikel zeigen die Arrhythmien eine diagnostisch wegweisende Linksschenkelblock-Konfiguration.
Signalmittelungs-EKG und die, nur bei gefährdeten Patienten notwendige, elektrophysiologische Untersuchung geben Hinweise auf ein arrhythmogenes Substrat mit verzögerter intramyokardialer Erregungsausbreitung. Ventrikuläre Spätpotentiale und induzierbare anhaltende Kammertachykardien charakterisieren dabei nicht nur die arrhythmogene Gefährdung eines Patienten, sondern sind gleichzeitig elektrisches Korrelat und diagnostisches Kriterium einer strukturellen Veränderung des Herzens.

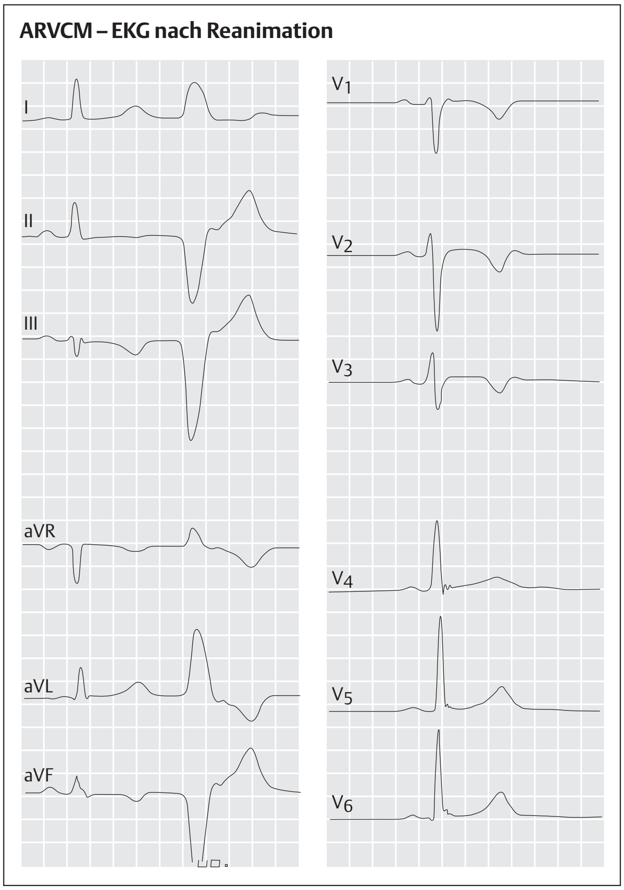


Abb. 5.130 ARVCM – 22 jähriger Patient. Zustand nach Reanimation bei Kammerflimmern, negative T-Wellen und ventrikuläre Extrasystole (LSB/LAH)

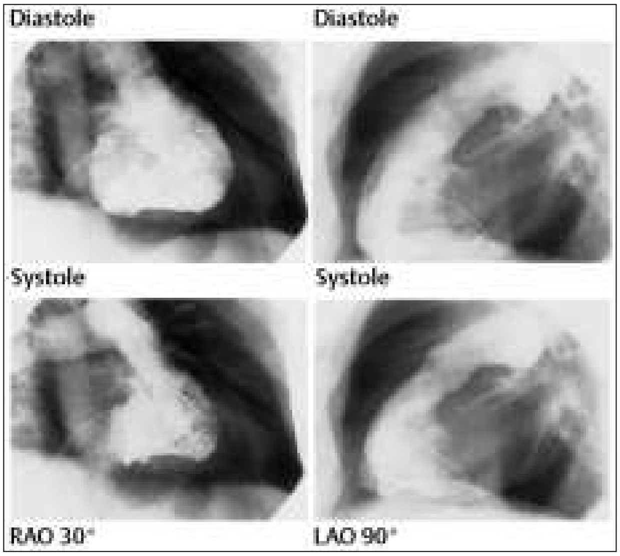


Abb. 5.131 ARVCM – rechtsventrikuläres Angiogramm; Dyskinesien inferobasal (subtrikuspidal) und apikal, 61 jähriger Patient

Bildgebende Verfahren

Von den bildgebenden Verfahren erfaßt die Echokardiographie nur Fälle mit globalen oder ausgeprägten regionalen Kontraktionsstörungen. Goldstandard für den Nachweis der meist regional betonten, überwiegend rechtsventrikulären Kontraktionsstörungen ist bis heute die klassische Angiographie (s. Abb. 5.131). Zunehmende Bedeutung gewinnt die MRT, da sie nicht nur Kontraktionsstörungen und Wandausdünnungen nachweist, sondern bei entsprechender Erkrankungsausprägung zwischen muskulären und lipomatösen Wandanteilen differenzieren kann.

Myokardbiopsie

Der (selten erforderliche) direkte Nachweis einer interstitiellen Fibro-Lipomatose ist nur durch eine rechtsventrikuläre Myokardbiopsie zu realisieren. Notwendig ist die Entnahme von mindestens 4–5 Gewebsproben, wobei ein fibrolipomatöser Anteil von mehr als 20 % einer einzelnen Biopsie als abnorm gilt. Problematisch ist dabei allerdings der regional betonte und meist das Septum aussparende Charakter der ARVCM; die wenigen, nicht selten auch septal entnommenen Biopsien sind bei negativem Befund meist nicht repräsentativ.

Sicherung der Diagnose

Notwendig sind
im Screening von Wettkampfsportlern
- Familienanamnese, Arrhythmieanamnese, klinische Untersuchung, Ruhe-EKG

bei Verdacht auf ARVCM
- zusätzlich Belastungs-EKG, Langzeit-EKG, Signalmittelungs-EKG und Echokardiogramm

zur Diagnosesicherung bei vermuteter prognostischer Gefährdung
- zusätzlich Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung einschließlich Myokardbiopsie

bei rhythmogenen Synkopen, anhaltenden Kammertachykardien oder Zustand nach Reanimation
- zusätzlich elektrophysiologische Untersuchung

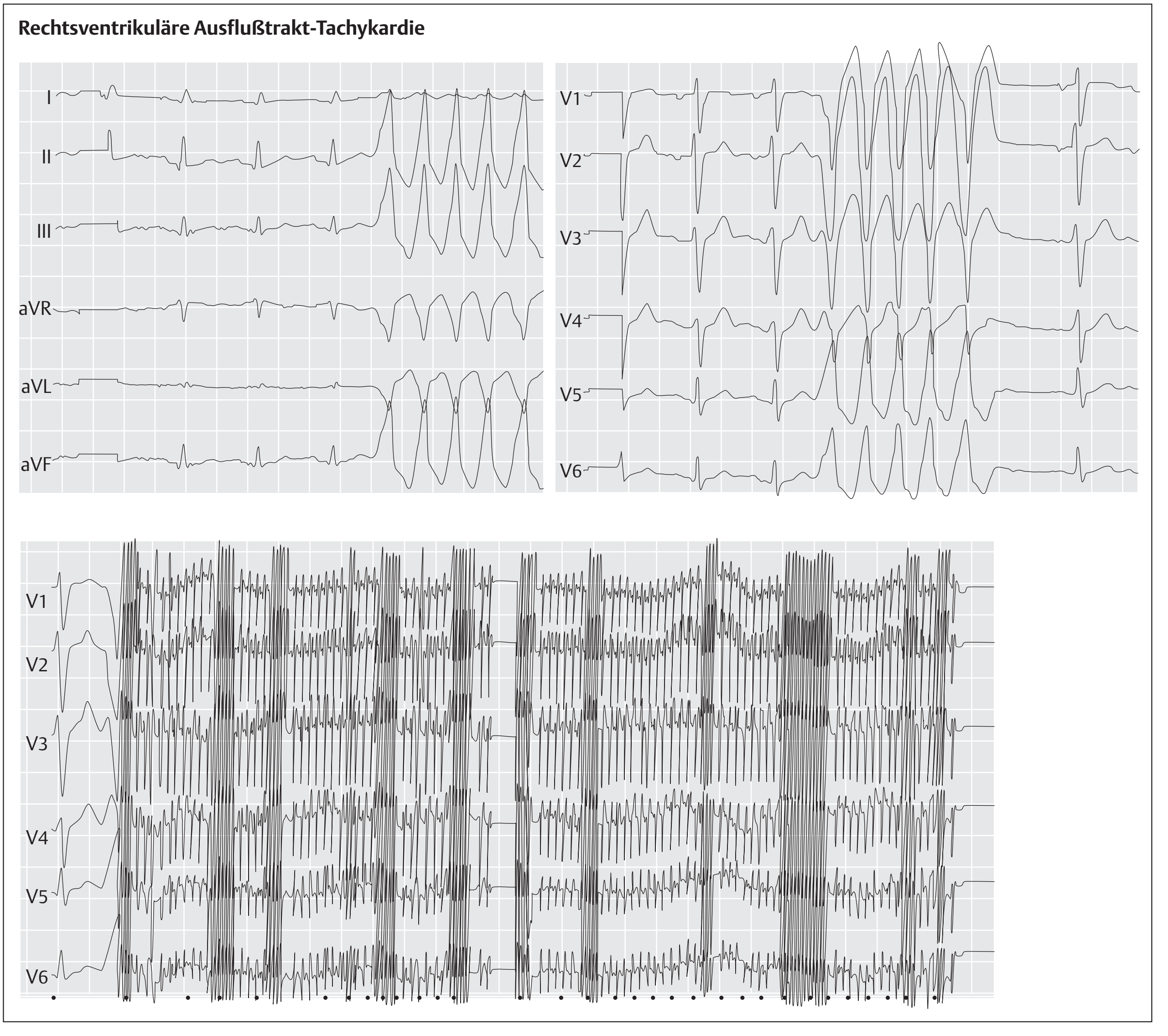


Abb. 5.132 Repetitiv monomorphe rechtsventrikuläre Ausflußtrakt-Tachykardie (LSB/Steiltyp) bei unauffälligem rechtsventrikulärem Angiogramm; anamnestisch Palpitationen, keine Synkope, 22jährige Patientin ohne sicheren Nachweis einer ARVCM

Zu Risikofaktoren und Screeninguntersuchungen siehe auch Plus 5.52.

Differentialdiagnose

Abzugrenzen vom Vollbild der ARVCM sind die häufiger vorkommenden und prognostisch deutlich günstigeren rechtsventrikulären Ausflußtrakt-Tachykardien. Bei diesem Krankheitsbild finden sich ebenfalls gehäufte ventrikuläre Extrasystolen und nichtanhaltende oder (seltener) anhaltende Kammertachykardien mit Linksschenkelblock bei Rechts- oder Steiltyp-Konfiguration (s. Abb. 5.132). Zusätzliche Ruhe-EKG-Veränderungen im Sinne von rechtspräkordialen QRS-Verbreiterungen, Epsilon-Wellen oder T-Negativitäten liegen aber nicht vor. Rechtsventrikulär betonte regionale oder globale Kontraktionsstörungen fehlen. Myokardbioptisch sind Fibro-Lipomatosen in ca. 21% der Fälle nachweisbar und damit deutlich seltener als beim Vollbild der ARVCM.

Eine weitere Differentialdiagnose sind biventrikuläre dilatative Kardiomyopathien, die jedoch durch eine eher polymorphe ventrikuläre Extrasystolie sowie die im Vordergrund stehende Dysfunktion des linken Ventrikels gekennzeichnet sind.

PLUS

5.52 Risikofaktoren und Screeninguntersuchungen bei ARVCM

In Norditalien ist die ARVCM bei unter 35jährigen, die während einer wettkampfsportlichen Aktivität verstorben sind, neben den hypertrophischen Kardiomyopathien die häufigste postmortal diagnostizierte kardiale Erkrankung. Vor diesem Hintergrund empfiehlt sich ein sorgfältiges Screening aller sportlich Aktiven unter Einschluß von Anamnese, klinischer Untersuchung und Ruhe-EKG. Ergibt sich dabei ein hinreichender Verdacht auf eine ARVCM, so sind Belastungs-EKG, Langzeit-EKG, Signalmittelungs-EKG und Echokardiogramm die wesentlichen diagnostischen Schritte zur Identifikation der wenigen Patienten, die angiographiert und biopsiert werden sollten.
Als Risikogruppe für das Auftreten einer ARVCM gelten Mitglieder von Familien, in denen arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathien gesichert sind oder in denen plötzliche Todesfälle bei unter 35jährigen auftraten. Risikopersonen sollten in 2–5jährigen Abständen und Patienten mit gesicherter ARVCM jährlich untersucht werden. Um ein sich entwickelndes arrhythmogenes Substrat bzw. eine fortschreitende rechtsventrikuläre Dysfunktion frühzeitig zu erfassen, muß jeweils erneut nach Synkopen gefragt werden, und neben der klinischen Untersuchung sollten zumindest ein Echokardiogramm sowie ein Belastungs-, Langzeit- und Signalmittelungs-EKG durchgeführt werden. Einen wichtigen Hinweis auf eine Progredienz der Erkrankung gibt dabei bereits das Neuauftreten von rechtspräkordialen T-Negativitäten oder QRS-Verbreiterungen im Ruhe-EKG.

Therapie

Im Zentrum der klinischen Problematik stehen bei unter 50jährigen Patienten symptomatische (Palpitationen), potentiell lebensbedrohende (Synkopen, anhaltende Kammertachykardien) und letale (Kammerflimmern) Arrhythmien. Asymptomatische Patienten können unbehandelt bleiben. Schwere körperliche Belastungen (z.B. Wettkampfsport) sind allerdings zu vermeiden.
Vor Therapieaufnahme ist eine komplette invasive Diagnostik einschließlich elektrophysiologischer Untersuchung zwingend erforderlich, um gegebenenfalls auch interventionelle Behandlungsmethoden anbieten zu können. Für Patienten mit Zustand nach Reanimation ist die Defibrillatorversorgung Therapie der ersten Wahl.

Medikamentöse Behandlung

Bei Palpitationen infolge gehäufter, auch salvenförmiger ventrikulärer Extrasystolen ist ein langzeitelektrokardiographisch kontrollierter Behandlungsversuch mit Verapamil (3 x 160 mg/d) oder Metoprolol (2 x 100 mg/d) gerechtfertigt.
Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika bleiben wegen möglicher proarrhythmogener Effekte für Patienten reserviert, die bei rhythmogenen Synkopen oder anhaltenden Kammertachykardien ein eindeutig erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod tragen. In der Regel wird heute in diesen Fällen – wie bei bereits wegen Kammerflimmern reanimierten Patienten – ein Defibrillator implantiert.
Eine Herzinsuffizienz mit überwiegend rechtskardialer Dekompensation ist nur in weit fortgeschrittenen Fällen (meist bei über 50jährigen) und selten als Erstmanifestation der Erkrankung zu beobachten. Hier gelten die für die dilatative Kardiomyopathie ausgesprochenen Therapieempfehlungen.

Katheterinterventionelle Therapie

Bei gehäuftem Auftreten hämodynamisch tolerierter, mehr als 30 Sekunden anhaltender ventrikulärer Tachykardien kann eine Katheterablation hilfreich sein. Dies gilt auch für Patienten, die bereits einen Defibrillator erhalten haben. Voraussetzung ist ein einzelner Reentry-Kreis bzw. Arrhythmieursprungsort mit immer identischer Kammertachykardie-Morphologie. Auch die langfristig erfolgreiche Ablation eines Arrhythmieursprungs schließt allerdings künftige ventrikuläre Tachykardien nicht sicher aus, da der schubweise progrediente Verlauf der ARVCM zur Entstehung neuer arrhythmogener Substrate führen kann.
Eine weitere mögliche Indikation zur Katheterablation sind die Lebensqualität beeinträchtigende, sehr häufige und medikamentös nicht zu unterdrückende, monomorphe rechtsventrikuläre Ausflußtrakt-Tachykardien mit Linksschenkelblock- sowie Rechts- oder Steiltyp-Konfiguration. Bei dieser Arrhythmieform bringt die Ablation hohe Langzeiterfolgsraten, da in der Regel ein umschriebener Arrhythmiefokus unterhalb der Pulmonalklappe vorliegt, der nach bisheriger Erfahrung dauerhaft auszuschalten ist.

Verlauf und Prognose

Die Prognose von Patienten mit isolierten salvenförmigen rechtsventrikulären Ausflußtrakt-Tachykardien (negative Synkopenanamnese, unaufälliges Ruhe- und Signalmittelungs-EKG, Fehlen regional betonter rechtsventrikulärer Kontraktionsstörungen) ist gut. Eine Behandlung mit Verapamil oder Metoprolol erfolgt primär aus symptomatischen Gründen.
Patienten mit dem Vollbild einer ARVCM zeigen eine 10-Jahres-Überlebensrate von 75–95%. Dabei wird die Inzidenz des plötzlichen Herztods und des rechtsventrikulären Pumpversagens mit jeweils ca. 1% jährlich angegeben.
Arrhythmogene Todesfälle bei als entsprechend gefährdet erkannten Patienten können durch eine elektrophysiologisch getestete Antiarrhythmikagabe (z.B. Sotalol 2–4 x 160 mg/d) oder (zuverlässiger) durch die Implantation eines automatischen Defibrillators weitgehend vermieden werden.

SERVICE Kardiomyopathien

Literatur Dilatative Kardiomyopathien

Maisch B: Alcohol and the heart. Herz 21 (1996) 207–212

Maisch B (Hrsg): Themenheft der Medizinischen Klinik 4 (1998) 199–277

Maisch B, Goodwin JF (eds): Diagnosis and treatment in dilated heart muscle disease. Eur Heart J 16 (1995) Suppl O

Maisch B, Kochsiek K, Gold R (eds): International Symposium on Inflammatory Heart Disease. E Heart J 8 (1987) Suppl J

Maisch B, Simon R (Gast-Hrsg): Entzündliche Herzerkrankungen. Herz 17 (1992)

Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connel J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfas I, Martin I, Nordet P: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition an Classification of Cardiomyopathies. Circulation 93 (1996) 841–842

Schultheiss HP: Disturbance of the myocardial energy metabolism in dilated cardiomyopathy due to autoimmunological mechanisms. Circulation 87 (1993) IV 43–48

Keywords

dilated cardiomyopathy

Ansprechpartner

Deutsche Herzstiftung e.V., Vogtstr. 50, 60322 Frankfurt, Tel 069/ 9551280, Fax 069/955128313, Internet: http://www.herzstiftung.de

Deutsche Sarkoidosevereinigung e.V., Uerdingerstr. 43, 40668 Meerbusch, Tel 02150/912819, Fax 02150/7360

Erste Kardiomyopathie Selbsthilfegruppe in Deutschland, c/o Abt. Innere Medizin, Kardiologie Baldingerstr. 1, 35043 Marburg, Tel 06421/286201, Fax 284878, Internet: http://cardiorepair.uni-marburg.de

Klinikum Steglitz der Benjamin-Franklin-Universität, Dir. Prof. Dr. H-P. Schultheiß, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Tel 030/ 84452343, Fax 030/84453565

Pathologisches Institut der Universität Tübingen, Liebermeisterstr. 8, 72076 Tübingen, Prof. Dr. Bültmann Tel 07071/2983779, Prof. Dr. R. Kandolf Tel 07071/2982264, Fax 07071/292258, E-Mail: rainhard.kandolf@uni-tuebingen.de
Histologische, virologische und molekularbiologische Forschung über Kardiomyopathien.

Philipps-Universität, Dir. Prof. Dr. B. Maisch, Abt. Innere Medizin, Kardiologie, Baldingerstr.1, 35043 Marburg, Tel 06421/286462, Fax 06421/288954, E-Mail: Maisch@mailer.uni.-marburg.de
Schwerpunktmäßig klinische, histologische, immunologische, molekularbiologische und tierexperimentelle Forschungsgruppen.

Univers.-Klinikum Essen, Kinderkardiologie, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Prof. Dr. Schmalz, Tel 0201/7232737, Fax 0201/ 7235983, Internet: http://www.uni-essen.de/kinderklinik
Schwerpunktklinik für Kardiomyopathien und Myokarditis im Kindesalter.

Patientenliteratur

Zeitschrift der Deutschen Herzstiftung, Heft 31, ISBN 0724-5629

Literatur Hypertrophische Kardiomyopathien

Fananapazir L, McAreavy D: Therapeutic options in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and severe drug-refractory symptoms. J Am Coll Cardiol 31 (1998) 259–264
Umfassende, vergleichende Arbeit zur Schrittmachertherapie der HOCM.

Kuhn H, Gietzen F, Beer G: Akute Karditiden, Kardiomyopathien und Perikarderkrankungen. In: Classen M, Dierkesmann R, Haimpel H, Kalden JR, Koch KM, Meyer J, Spengel FA, Ziegler R (Hrsg): Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. Erkrankungen von Herz und Kreislauf. Urban & Schwarzenberg, München 1996
Leitlinien zur rationellen Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin.

Kuhn H, Gietzen F, Leuner CH, Gerenkamp T: Induction of subaortic septal ischemia to reduce obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: studies to develop a new catheter-based concept of treatment; Eur Heart J 18 (1997) 846–851
Grundlegende Arbeit zum Therapiekonzept der transkoronaren Ablation der Septumhypertrophie bei HOCM.

Schulte HD, Gramsch-Zabel H, Schwartzkopf R: Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie: Chirurgische Behandlung. Schweiz Med Wochenschau 125 (1995) 1940–1949
Faßt die Möglichkeit der herzchirurgischen Behandlung der hypertrophisch obstruktiven Kardiomyopathie zusammen.

Sutton MST, Epstein JA: Hypertrophic cardiomyopathy - beyond the sarcomere. N Engl J Med 338 (1998) 1303–1304
Zusammenfassung des heutigen Wissensstandes zum Thema Genetik bei HOCM.

Vosberg HP: Die genetischen Ursachen der hypertrophischen Kardiomyopathie und ihre klinischen Komplikationen. Informationsblatt der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung 2 (1997) 27–44
Zusammenfassung des heutigen Wissensstandes zum Thema Genetik bei HOCM.

Keywords

hypertrophic cardiomyopathies, hypertrophic genetics, dual chamber pacing, interventional cardiology

Literatur Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK, Fontaine G, Camarina F: Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A multicenter study. J Am Coll Cardiol 30 (1997) 1512–1520
Übersichtsartikel, der umfassend Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie beschreibt.

Fontaine G, Fontaliran F, Frank R: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies - clinical forms and main differential diagnosis. Circulation 97 (1998) 1532–1535
Übersichtsartikel, der umfassend Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie beschreibt.

Kuhn H, Gietzen F, Beer G: Akute Karditiden, Kardiomyopathien und Perikarderkrankungen. In: Classen M, Dierkesmann R, Haimpel H, Kalden JR, Koch KM, Meyer J, Spengel FA, Ziegler R (eds): Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. Erkrankungen von Herz und Kreislauf. Urban & Schwarzenberg, München (1996)
Von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin herausgegebene Leitlinien mit umfassender Darstellung der rationellen Diagnostik und Therapie.

Fortsetzung

McKenna W, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundquist C, Fontaine G, Camerini F: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Br Heart J 71 (1994) 215–218
Veröffentlichung der derzeit am meisten akzeptierten diagnostischen Kriterien einer ARVCM.

Wichter T, Borggrefe M, Breithardt G: Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie: Ätiologie, Diagnostik und Therapie. Med Klin 93 (1998) 268–277
Übersichtsartikel, der umfassend Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie beschreibt.

Keywords

arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular disease, arrhythmogenic right ventricular dysplasia

Ansprechpartner

Deutsche Herzstiftung e.V., Vogtstr. 50, 60322 Frankfurt, Tel 069/9551280, Fax 069/955128313, Internet: http://www.herzstiftung.de
Vermittlung von Experten, die Fragen von Laien zu allen Herzerkrankungen beantworten.

Medizinische Klinik und Poliklinik, Innere Medizin C, der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, 48149 Münster, Tel 0251/8347585, Fax 0251/8347864, E-mail wichtet@uni-muenster.de
Rhythmologische Schwerpunktklinik mit langjähriger Forschungsaktivität auf dem Gebiet der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie; umfassende Erfahrung mit der Hochfrequenzstromablation und der Defibrillatortherapie von ARVCM-Patienten.

Städtische Kliniken Bielefeld, Medizinische Klinik II, Teutoburgerstraße 50, 33604 Bielefeld, Tel 0521/5813400, Fax 0521/5813499, Internet: 052124363-0001@t-online.de
Klinik mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der Kardiomyopathien.

Stiftung Max-Delbrück-Centrum Berlin-Buch, Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin, Tel 030/94060, Fax 030/9494161, Internet: lthier@orion.rz.mdc-brlin.de
Zentrum für genanalytische Untersuchungen; Auskunft zu genetischen und molekularbiologischen Fragen bei verschiedenen Herzerkrankungen, insbesondere bei hypertrophischen Kardioymopathien.

5.10 Herzrhythmusstörungen

Hans-Joachim Trappe

Auf einen Blick

Ursachenforschung, epidemiologische Gesichtspunkte und neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten haben in den vergangenen 25 Jahren zu neuen Erkenntnissen geführt, die das Spektrum der Diagnostik und Therapie von Herzrhythmusstörungen wesentlich verändert haben. Rhythmusstörungen liegen vor, wenn das Herz

- zu langsam, < 60 Schläge/min (Bradykardie)
- zu schnell, > 100 Schläge/min (Tachykardie)
- oder unregelmäßig

schlägt. Ursachen bradykarder Rhythmusstörungen sind vor allem Störungen der Erregungsbildung und Erregungsleitung, Mechanismen tachykarder Herzrhythmusstörungen sind eine gesteigerte und/oder abnorme Automatie, eine getriggerte Aktivität oder kreisende Erregungen (Reentry).

Ausgelöst werden Rhythmusstörungen durch Herzerkrankungen, endokrine Erkrankungen oder Elektrolytstörungen, Genußmittel oder Medikamente, Rhythmusstörungen können aber auch bei Gesunden auftreten.

Rhythmusstörungen können unbemerkt bleiben, subjektiv als störende Palpitationen wahrgenommen werden, über eine Abnahme des Herzminutenvolumens bzw. einen reflektorischen Blutdruckabfall Schwindel oder Synkopen auslösen und im schlimmsten Fall zum plötzlichen Herztod führen.

Die Diagnose läßt sich oft bereits im Ruhe-EKG stellen. Ein Langzeit-EKG ist zur Quantifizierung der Störung und zur Erfassung weiterer Arrhythmien ebenso notwendig wie eine genaue kardiologische Untersuchung zum Nachweis oder Ausschluß einer kardialen Grunderkrankung.

Zur Akuttherapie supraventrikulärer und ventrikulärer Tachykardien werden überwiegend Antiarrhythmika eingesetzt, während für die Langzeitbehandlung vor allem nichtpharmakologische Verfahren wie Katheterablation oder Defibrillatortherapie im Vordergrund stehen. Für die Behandlung von Patienten mit symptomatischen bradykarden Rhythmusstörungen stehen verschiedenste Herzschrittmacher zur Verfügung.

Grundlagen

Störungen von Erregungsbildung und Erregungsleitung sind im Bereich des Sinusknotens, der sinuatrialen Überleitung, im AV-Knoten, im His-Bündel und im rechten und/oder linken Tawara-Schenkel möglich (s. Abb. 5.133).

Reizleitungssystem

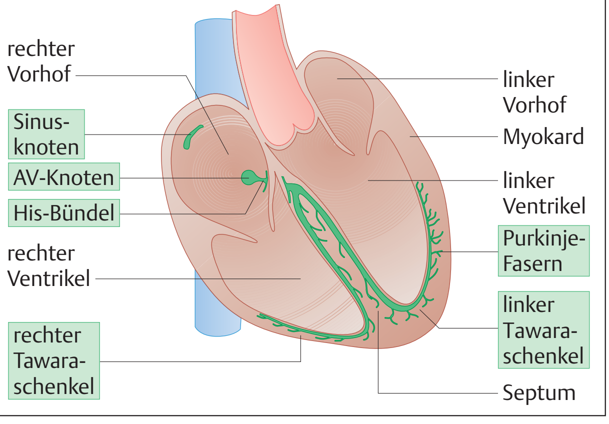


Abb. 5.133 Reizleitungssystem (schematische Darstellung)

Physiologie

Voraussetzung für einen regelmäßigen Herzrhythmus sind eine regelrechte Reizbildung und eine ungestörte Erregungsausbreitung. Grundlage der Elektrophysiologie des Herzens ist das Aktionspotential. Im Ruhezustand besteht an der Zellmembran der Herzmuskelzelle ein Potential von etwa – 70 mV bis – 80 mV, das vor allem durch die unterschiedliche intra- und extrazelluläre Konzentration von Kalium und Natrium bedingt ist. Das Ruhemembranpotential bleibt so lange erhalten, bis ein Reiz (physiologischer Reiz vom Sinusknoten, elektrische oder mechanische Stimulation) an die Zellmembran gelangt, der die Permeabilität für Natriumionen erhöht und die Faser bis zum Schwellenpotential von – 60 mV depolarisiert. Innerhalb weniger Millisekunden kommt es zu einem raschen Natriumeinstrom in das Zellinnere, wodurch sich die Potentialdifferenz zwischen Extra- und Intrazellularraum ändert. Dem schnellen Natriumeinstrom folgt ein langsamerer Kalziumeinstrom, und schließlich führen auswärts gerichtete Kaliumströme zur Wiederherstellung des Ruhemembranpotentials. Depolarisation und Repolarisation der Herzmuskelzelle werden in vier Phasen unterteilt (s. Abb. 5.134).

Nach dem „Alles-oder-nichts-Gesetz" wird ein Aktionspotential nur bei Erreichen des Schwellenpotentials ausgelöst, unterhalb dieses Niveaus unterbleibt die Depolarisation. Während des Aktionspotentials ist die Zelle refraktär, d. h. es

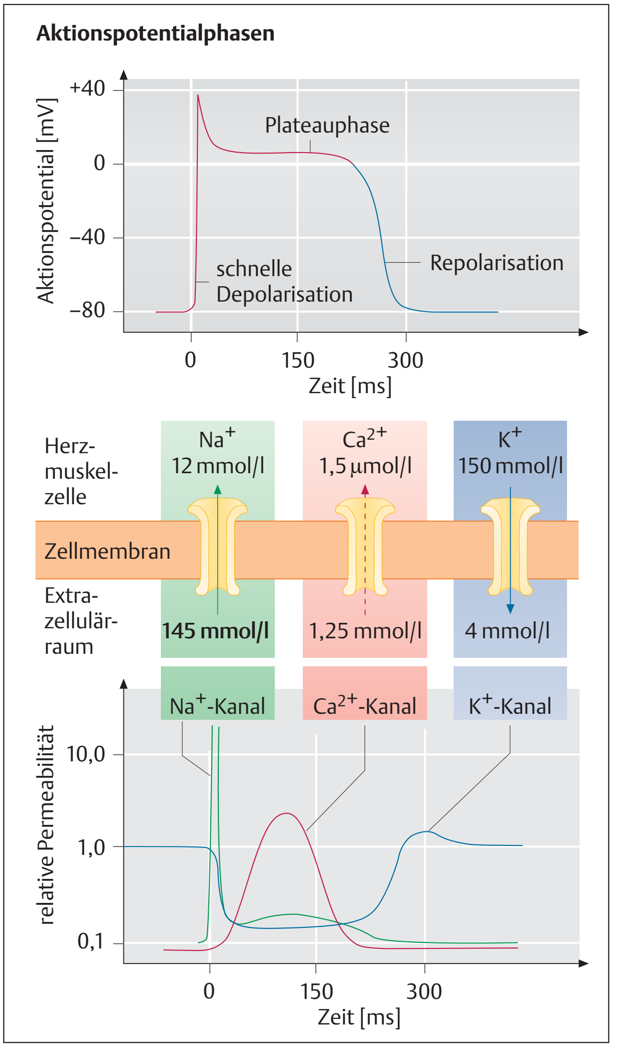


Abb. 5.134 Depolarisation und Repolarisation der Herzmuskelzelle, Aktionspotentialphasen (nach Klinke R, Silbernagl S: Lehrbuch der Physiologie, 1996)

können keine weiteren Aktionspotentiale ausgelöst werden (absolute Refraktärität); an die Phase der absoluten Refraktärität schließt sich die relative Refraktärphase an, in der ein erneutes Aktionspotential nur durch erhöhte Reizstärke ausgelöst werden kann.
Während die Herzmuskelzellen ein konstantes Ruhemembranpotential zeigen, findet in den Zellen des Sinusknotens und der Purkinjefasern eine spontane diastolische Depolarisation statt: In diesen Zellen kommt es zu einer langsamen Spontandepolarisation der Zellmembran, das Schwellenpotential wird ohne äußeren Reiz erreicht und führt zur Depolarisation der Zelle. Diese Fähigkeit einer Zelle zur spontanen Impulsbildung wird als Automatie bezeichnet. Unter pathologischen Bedingungen können spontane diastolische Depolarisationen auch im myokardialen Gewebe auftreten.

Pathophysiologie

Herzrhythmusstörungen werden in bradykarde und tachykarde Formen unterteilt.

Pathophysiologie bradykarder Rhythmusstörungen

Wird die dominante Schrittmacheraktivität im Sinusknoten unterdrückt oder werden die im Sinusknoten gebildeten Impulse nicht oder verzögert weitergeleitet, kommt es zu Erregungsbildungs- oder -leitungsstörungen und damit zu bradykarden Arrhythmien. Die Leitung der Impulse kann vollständig unterbrochen sein, so daß die Ventrikel von einem Schrittmacher im His-Purkinje-System aktiviert werden, oder sie ist nur partiell beeinträchtigt, so daß die Schrittmacheraktivität des Sinusknotens weiterhin, wenn auch in veränderter Form, führend ist.

Pathophysiologie tachykarder Rhythmusstörungen

Als Ursache tachykarder Rhythmusstörungen sind aus elektrophysiologischer Sicht drei Mechanismen bekannt:
- abnorme Automatie (s. Plus 5.53)
- getriggerte Aktivität (s. Plus 5.54)
- kreisförmige Erregungen (Reentry; s. Plus 5.55)

Im Gegensatz zur abnormen Automatie besteht bei der getriggerten Aktivität keine Möglichkeit der spontanen Arrhythmieentwicklung; die getriggerte Aktivität ist immer von einer vorausgegangenen Erregung abhängig. Voraussetzung für eine kreisende Erregung ist die Leitungsverzögerung mit unidirektionaler Leitung und Wiedereintritt eines Impulses in die Ausgangsregion. Klassische Beispiele für Reentry-Mechanismen sind Tachykardien auf Grund akzessorischer Leitungsbahnen (Wolff-Parkinson-White-Syndrom) oder AV-Knoten-Reentry-Tachykardien.
Nach heutiger Vorstellung liegen auch dem Vorhofflattern und Vorhofflimmern kreisförmige Erregungen zugrunde. Beim Vorhofflattern zirkulieren eine oder nur wenige Erregungswellen auf mehr oder weniger gleichbleibenden Erregungsbahnen, während beim Vorhofflimmern mehrere Erregungswellen auf wechselnden Wegen kreisen. Es muß in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, daß nur selten einer der beschriebenen Mechanismen isoliert für die Entstehung tachykarder Arrhythmien verantwortlich ist, sondern daß oft erst das Zusammenspiel mehrerer pathophysiologischer Mechanismen zur Auslösung von Rhythmusstörungen führt.

PLUS

5.53 Abnorme Automatie

Es handelt sich um eine Erregungsbildungsstörung, die durch Verlust eines stabilen Ruhemembranpotentials mit Veränderung transmembranärer Ionenströme entsteht. Es kommt zu einer Abnahme des Ruhemembranpotentials auf Werte um –50 mV und einer konsekutiven Inaktivierung des schnellen Natriumeinwärtsstromes. Die Depolarisation wird statt dessen durch den „slow-calcium-channel" getragen. Abnorme Automatiezentren können in jedem beliebigen Myokardareal entstehen.

5.54 Getriggerte Aktivität

Als eigentliche Auslöser der Erregungen wirken depolarisierende Nachpotentiale, die im Anschluß an ein Aktionspotential entstehen (afterdepolarizations). Diese können entweder bereits in der Repolarisationsphase eines Aktionspotentials auftreten (early afterdepolarizations) oder einem Aktionspotential unmittelbar folgen (late afterdepolarizations). Frühe Nachpotentialdepolarisationen entstehen vor allem auf Grund einer abnormen Verlängerung der Aktionspotentialdauer (durch Medikamente, die die Aktionspotentialdauer verlängern, oder bei Hypokaliämie), die eine Reaktivierung des depolarisierenden Kalziumstromes im Arbeitsmyokard ermöglicht. Faßbare Zeichen einer Verlängerung der Aktionspotentialdauer ist eine Verlängerung der QT-Zeit, die im Oberflächen-EKG erkannt werden kann. Späte Nachdepolarisationen schließen sich an ein Aktionspotential an, und bei genügender Amplitude kann eine solche Depolarisation zu neuen Aktionspotentialen und somit zu ektoper Aktivität führen. Ursache später Nachdepolarisationen ist eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration (calcium-overload), etwa bedingt durch Überdosierung von Herzglykosiden. Dieses calcium-overload bewirkt eine Aktivierung des elektrogenen Austausches (Erzeugung elektrischer Spannungen) von extrazellulärem Natrium gegen intrazelluläres Kalzium.

5.55 Kreisförmige Erregungen (Reentry)

Beim Reentry-Mechanismus kann ein elektrischer Impuls entweder entlang einer anatomischen oder einer funktionell vorgegebenen Kreisbahn geleitet werden. In jedem Fall muß zur Entstehung einer Tachykardie durch kreisende Erregung die Erregungswelle, die in eine Kreisbahn einläuft, kürzer sein als die Kreisbahn selbst. Zum anderen muß eine unidirektionale Erregungsausbreitung vorliegen, und die Erregungswelle muß auf Grund inhomogener Erregbarkeit an der Einmündungsstelle auf eine erregbare Lücke treffen, die den Wiedereintritt des Impulses in die Kreisbahn ermöglicht. Für das Zustandekommen einer Tachykardie durch kreisende Erregung müssen beide Voraussetzungen, Verkürzung der Erregungswelle und inhomogene Erregbarkeit, erfüllt sein. Solange diese Bedingungen vorliegen und eine erregbare Lücke bestehen bleibt, kann die Erregungswelle zirkulieren, und die Tachykardie persistiert.

Bradykarde Rhythmusstörungen

Sinusbradykardie

Charakteristisch für eine Sinusbradykardie sind ein regulärer Sinusrhythmus mit Frequenzen < 60/min und eine normale atrioventrikuläre Überleitung.
Physiologisch ist eine Sinusbradykardie
- bei Sportlern
- während des Schlafs
- bei älteren Menschen

pathologisch
- nach einem akuten Myokardinfarkt (Häufigkeit bis zu 40% bei frischem inferiorem Infarkt)
- bei Hypothyreose
- bei Hpothermie
- bei intrakranieller Drucksteigerung
- bei Erkrankungen des Sinusknotens
- bei Karotissinussyndrom

In der Mehrzahl der Fälle verläuft die Sinusbradykardie ohne klinische Symptome, eine spezifische Therapie ist in der Regel nicht erforderlich.

Sinuatriale Leitungsstörungen, Sinusarrest

Die häufigsten Ursachen sinuatrialer Leitungsstörungen (SA-Block) oder eines Sinusarrestes sind ein Sick-Sinus-Syndrom, Überdosierung von Digitalis oder Antiarrhythmika, Myokarditis, koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt. Hinweise auf die Diagnose finden sich im Oberflächen-EKG mit fehlenden P-Wellen bei charakteristischen PP-Intervallen:
SA-Block II. Grades, Typ I
- Pausen, die kürzer als das doppelte RR-Intervall sind

SA-Block II. Grades, Typ II
- Pausen, deren Länge exakt dem doppelten RR-Intervall entspricht

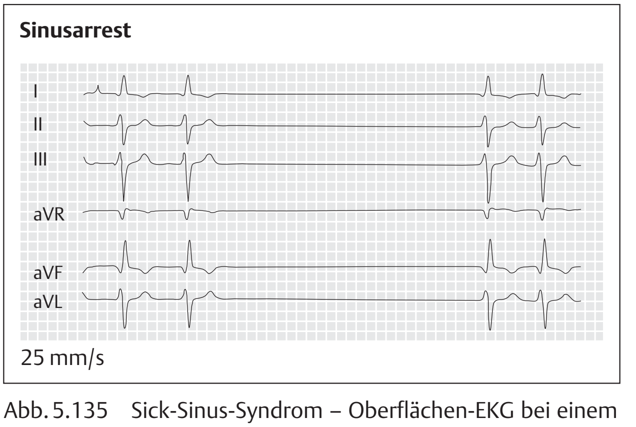


Abb. 5.135 Sick-Sinus-Syndrom – Oberflächen-EKG bei einem 63jährigen Patienten mit rezidivierenden Synkopen nach Vorderwandinfarkt. Sinusarrest mit einer Pause von 6 sec, P-Wellen sind nicht erkennbar

SA-Block III. Grades (komplette Unterbrechung der Überleitung vom Sinusknoten auf das umliegende atriale Gewebe)
- keine P-Wellen sichtbar
- Auftreten ventrikulärer Ersatzschläge mit verbreitertem QRS-Komplex (≥ 0,12 s)

Sinusarrest
- fehlende Impulsbildung im Sinusknoten (s. Abb. 5.135)
- „junktionale Ersatzrhythmen"

Hinweis
Im Oberflächen-EKG ist ein kompletter SA-Block III. Grades von einem Sinusarrest nicht zu unterscheiden; ein SA-Block I. Grades kann im Oberflächen-EKG nicht diagnostiziert werden.

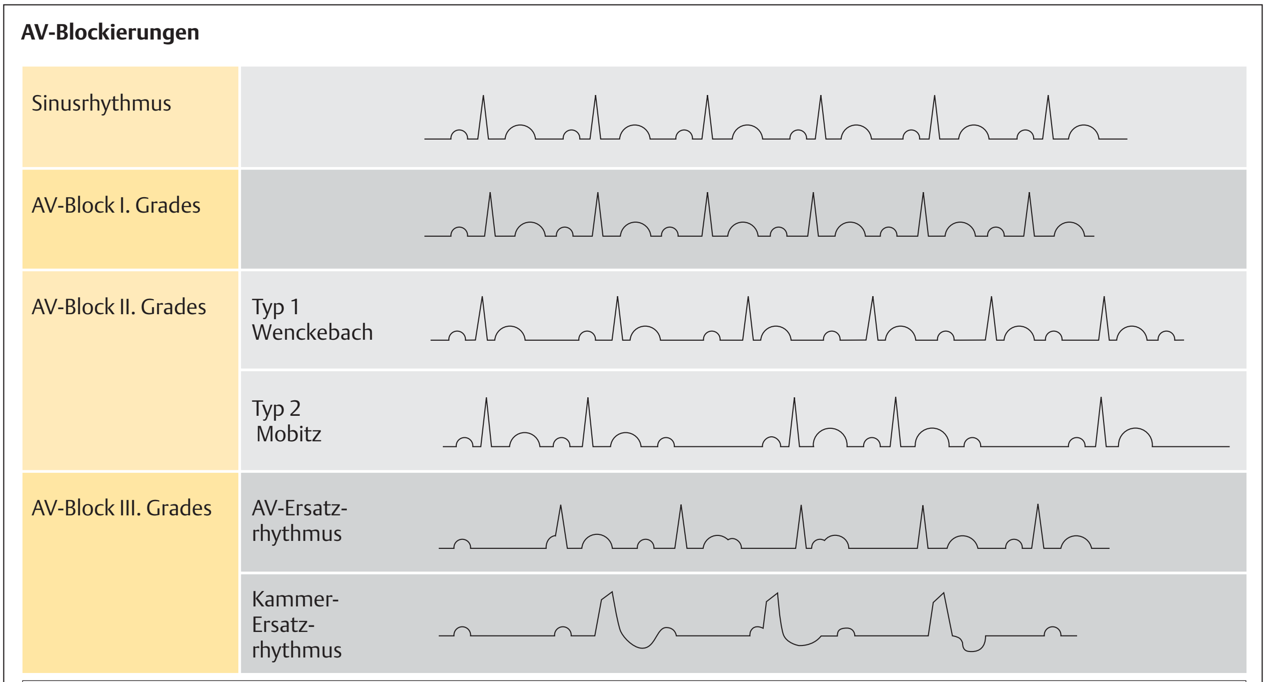
Sinusknoten-Syndrom

Unter dem Begriff Sick-Sinus-Syndrom oder Syndrom des kranken Sinusknotens werden verschiedene Formen von Rhythmusstörungen zusammengefaßt, denen eine Störung der Erregungsbildung im Sinusknoten und der Erregungsleitung im Vorhof zugrunde liegt. Neben Bradykardien kann es auch zu einem Wechsel zwischen Bradykardien und Tachykardien kommen (Brady-Tachy-Syndrom).
Häufigste Ursachen sind eine koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathien oder eine Myokarditis, aber auch endokrine Erkrankungen oder Störungen des autonomen Nervensystems, Fibrosierung oder Kollagenablagerungen im Bereich von Sinusknoten und atrialem Gewebe, weiterhin Medikamente oder Elektrolytentgleisungen. Häufig sind Störungen der Sinusknotenfunktion und der sinuatrialen Überleitung mit AV-Knoten-Dysfunktionen vergesellschaftet.
- Ausgeprägte Sinusbradykardien in Ruhe
- Fehlende Frequenzsteigerung bei Belastung
- Lange Pausen beim Wechsel von Tachykardien zu Bradykardien

führen zu Schwindel und Synkopen und prägen das klinische Bild. Die Behandlung besteht bei diesen Verlaufsformen vor allem in einer Schrittmacherimplantation.

Atrioventrikuläre Blockierungen

Leitungsstörungen im Bereich des AV-Knotens werden eingeteilt in AV-Blockierungen I., II. und III. Grades. Die Diagnose eines AV-Blocks ist aus dem Oberflächen-EKG relativ einfach zu stellen (s. Abb. 5.136 und Abb. 5.137).
AV-Blockierungen können bei akuten Infarkten (meistens bei inferiorer Lokalisation), bei Patienten unter Digitalis-Therapie, nach Herzoperationen oder bei Erkrankungen, die zu einer Fibrosierung im Bereich des AV-Knotens führen, beobachtet werden.



AV-Block I. Grades
Verlängerung der PQ-Zeit (> 0,20 s), alle vom Sinusknoten kommenden Impulse werden auf die Kammern übergeleitet, reguläre übergeleitete P-Wellen

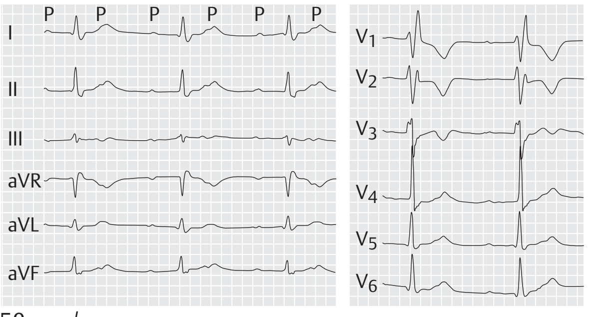
AV-Block II. Grades
die Überleitungen sind z.T. blockiert, gelegentlich fallen Kammerkomplexe aus, nicht alle P-Wellen werden auf die Kammern übergeleitet
Typ Wenckebach
– die PQ-Zeit wird mit jedem Herzschlag länger, bis ein Kammerkomplex ganz ausfällt

Typ Mobitz
– PQ-Zeit konstant und meist normal, nur jede zweite oder dritte usw. Erregung wird auf die Kammern übertragen
während die Überleitungsstörung beim Typ Wenckebach in der Regel im AV-Knoten lokalisiert ist, liegt die Störung beim Typ Mobitz subnodal oder im Bereich des His-Bündels

AV-Block III. Grades
komplette Unterbrechung der Erregungsleitung vom Vorhof auf die Kammern, dissoziierte Vorhof- und Kammeraktionen

Abb. 5.136 AV-Blockierungen (schematische Darstellung)

AV-Block II. Grades, Typ Mobitz



50 mm/s

Abb. 5.137 AV-Block II. Grades, Typ Mobitz, sowie kompletter Rechtsschenkelblock. 12-Kanal-Oberflächen-Elektrokardiogramm bei einer 47jährigen Frau mit rezidivierendem Schwindel und einer Synkope

Symptomatik

Die klinische Symptomatik variiert bei AV-Blockierungen sehr und ist neben der Art der Blockierung von der Frequenz der Kammeraktion und/oder des Ersatzzentrums abhängig.

AV-Block I. Grades
- im allgemeinen keine Beschwerden

AV-Block II. Grades
- frequenzabhängig; Beschwerdefreiheit, Schwindel, Präsynkopen

AV-Block III. Grades
- Beschwerdesymptomatik frequenzabhängig; Beschwerdefreiheit (angeborener AV-Block III. Grades) bis hin zu Synkopen (Adams-Stokes-Anfall)

Da die Prognose von der Lokalisation der Blockierung abhängig ist, scheint eine exakte Beurteilung des Ortes der Leitungsblockade von großer Bedeutung zu sein. Durch nichtinvasive Maßnahmen wie Atropin, Belastungstest, Katecholamine oder Karotissinus-Massage kann der Ort der Blockierung bestimmt werden. Interventionen, die zu einer Verlangsamung der AV-Überleitung führen (vagale Manöver), verschlechtern einen intranodalen AV-Block, aber verbessern einen subnodalen Block, da weniger Impulse durch den AV-Knoten geleitet werden, die dann ohne Probleme subnodal weitergeleitet werden. Umgekehrt führen Interventionen wie Atropin oder Katecholamine zu einer Verbesserung der AV-Überleitung und damit zu einer Verschlechterung subnodaler Blockierungen, da die Steigerung der übergeleiteten Impulse nicht zu einer adäquaten Weiterleitung führt.

Therapie

Sind Substanzen wie Digitalis, β-Blocker oder Antiarrhythmika die Ursache eines AV-Blocks, sollte die Dosis reduziert oder das Medikament ganz abgesetzt werden. Meist ist eine Behandlung beim AV-Block I. Grades nicht notwendig (sieht man einmal vom Absetzen oder einer Dosisreduktion bei verabreichten negativ dromotropen Medikamenten ab). Beim AV-Block II. Grades, Typ Wenckebach, ist die engmaschige Beobachtung häufig ausreichend, während Patienten mit AV-Block II. Grades, Typ Mobitz, bei klinischer Symptomatik (Schwindel, Synkopen) Kandidaten für eine Schrittmacherimplantation sind, zumal bei diesen Patienten oft eine Progression in einen kompletten AV-Block zu beobachten ist. AV-Block II. und III. Grades sind nach inferiorem Infarkt oft nur passager, so daß die Implantation eines permanenten Schrittmachersystems frühestens nach 10 Tagen (bei permanenter Blockierung und klinischer Symptomatik) diskutiert werden sollte. Bei Vorderwandinfarkten mit AV-Blockierungen II. und III. Grades ist die Indikation zur Schrittmacherimplantation zeitlich früher zu stellen.

Tab. 5.68 **Klassifizierung der Schenkelblockbilder**

	Störung	typischer EKG-Befund	klinische Bedeutung
Rechtsschenkelblock			
– komplett	vollständige Blockierung des rechten Tawara-Schenkels	– QRS verbreitert ≥ 0,12 s – M-förmige QRS-Konfiguration in V1 (V2)	KHK, Myokarditis, Rechtshypertrophie, auch bei Herzgesunden
– inkomplett	unvollständige Blockierung des rechten Tawara-Schenkels	– QRS 0,10–0,11 s – M-förmige QRS-Konfiguration in V1 (V2)	meist bei Herzgesunden, Rechtsherzbelastung
Linksschenkelblock			
– komplett	vollständige Blockierung des linken Tawara-Schenkels	– QRS verbreitert ≥ 0,12 s – M-förmige QRS-Konfiguration in V5,V6, I, aVL	schwerer Herzmuskelschaden, KHK, Myokarditis, Hypertonie, Aortenstenose, Kardiomyopathie
– inkomplett	unvollständige Blockierung des linken Tawara-Schenkels	– QRS-Komplex 0,10–0,11 s – träger und plumper Anstieg der R-Zacke in V6, I, aVL	Linkshypertrophie
– linksanteriorer Hemiblock (LAH)	Blockierung des anterioren Faszikels des linken Tawara-Schenkels	– überdrehter Linkstyp mit persistierender S-Zacke – träger R-Anstieg in allen Brustwandableitungen – kleine Q-Zacke in I und aVL	Vorderwandinfarkt, Lungenembolie
– linksposteriorer Hemiblock (LPH)	Blockierung des posterioren Faszikels des linken Tawara-Schenkels	– überdrehter Rechtstyp – träger R-Anstieg in den Brustwandableitungen	Rechtsherzbelastung

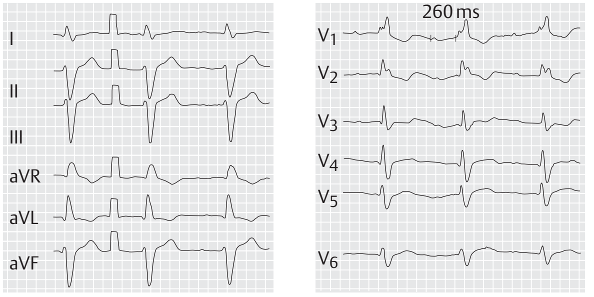


Abb. 5.138 12-Kanal-Oberflächen-Elektrokardiogramm bei einem 51 jährigen Patienten nach Aortenklappenersatz bei Endokarditis und Abzeßbildung im Ventrikelseptum. Rezidivierende Schwindelattacken. Linksanteriorer Hemiblock (überdrehter Linkstyp), kompletter Rechtsschenkelblock und AV-Block I. Grades (PQ-Zeit 260 ms).

Intraventrikuläre Blockierungen

Intraventrikuläre Leitungsstörungen oder Blockierungen sind Erregungsausbreitungsstörungen im Bereich der Tawara-Schenkel. Diese Leitungsstörungen werden als Schenkelblock bezeichnet, wobei Blockierung nicht unbedingt vollständige Leitungsunterbrechung, sondern auch relative Leitungsverzögerung gegenüber dem kontralateralen Faszikel bedeuten kann. Die verschiedenen, im EKG differenzierbaren Schenkelblockbilder hängen vom Ort und vom Ausmaß der Leitungsstörung ab, Klassifizierung siehe Tabelle 5.68.
Bei der Kombination eines Rechtsschenkelblocks mit einem linksanterioren bzw. linksposterioren Hemiblock spricht man von einem bifaszikulären Block. Fällt auch noch die dritte verbliebene Bahn aus, entsteht ein trifaszikulärer Block.
Patienten mit kompletten Schenkelblockierungen oder einem trifaszikulären Block müssen engmaschig kontrolliert werden. Während ein Rechts- oder ein Linksschenkelblock keine Indikation zur Schrittmachertherapie ist, ist bei bi- bzw. trifaszikulärem Block die Implantation eines Schrittmachers indiziert, sobald Schwindel oder Synkopen auftreten (s. Abb. 5.138). QRS-Verbreiterungen ≤0,11 s, die mit einer Knotung im QRS-Komplex einhergehen, haben in der Regel keine pathologische Bedeutung.

Therapie bradykarder Rhythmusstörungen

Therapie der Wahl symptomatischer bradykarder Rhythmusstörungen ist die Implantation eines Schrittmachers. In Deutschland werden derzeit jährlich ca. 40000 Herzschrittmacher implantiert. Konnten frühere Schrittmachersysteme das Herz nur starrfrequent stimulieren, stehen heute komplexe Schrittmacher mit vielfältigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung. Die Einführung sequentieller oder frequenzadaptiver Herzschrittmacher erlaubt darüber hinaus eine individuell optimale Stimulation mit exzellenten hämodynamischen Ergebnissen, sofern für den einzelnen Patienten bei richtiger Indikation der geeignete Schrittmacher ausgewählt wurde.

Indikationen zur Schrittmachertherapie

Die Implantation eines permanenten Schrittmachersystems ist dann indiziert, wenn Störungen der Erregungsbildung oder -leitung zu typischen Symptomen führen und die Schrittmacherimplantation eine Verbesserung von Symptomatik und/oder Prognose erwarten läßt. Indikationen s. Tabelle 5.69.

Schrittmachersysteme

Der Beginn der Schrittmachertherapie war durch starrfrequente Impulsgeber gekennzeichnet, 1965 wurden die ersten Demand-Schrittmacher (Bedarfsschrittmacher) implantiert. Mikroprozessoren ermöglichten die Herstellung komplexer Schrittmachersysteme, die einerseits eine sequentielle (atrio-ventrikuläre) Stimulation und andererseits die Wahrnehmung eigener Impulse erlaubten. Mit frequenzadaptiven Schrittmachersystemen ist es inzwischen möglich, über unterschiedliche „Sensoren“ eine möglichst physiologische Stimulation zu erreichen.

Schrittmachercode

Die Funktionsweise von Schrittmachersystemen wird durch einen Schrittmachercode charakterisiert (s. Abb. 5.139), der aus drei bis fünf Buchstaben besteht (beispielsweise VDD, VAT, DDD, VVIR usw.). Dabei gibt jeder Buchstabe eine Funktion des Schrittmachers an.
- der 1. Buchstabe bezeichnet die Kammer, in der stimuliert wird: A = Vorhof, V = Ventrikel, D = dual, d.h. Vorhof und Kammer werden stimuliert
- der 2. Buchstabe beschreibt mit identischen Abkürzungen den Ort der Wahrnehmung (sensing) intrakardialer Signale
- der 3. Buchstabe charakterisiert die Arbeitsweise des Schrittmachers: I = Inhibierung oder T = Triggerung
- der 4. Buchstabe definiert die Programmierbarkeit: beispielsweise M = multiprogrammierbar, R = frequenzadaptiert
- der 5. Buchstabe steht für spezielle Tachyarrhythmiefunktionen: beispielsweise M = antitachykarde Stimulation (burst), S = Elektroschock

Die ersten drei Buchstaben werden immer angegeben, die Buchstaben 4 und 5 sind fakultativ.

Einkammersysteme

Einkammersysteme haben lediglich eine Elektrode, so daß die Stimulation entweder im rechten Vorhof (AAI-Stimulation) oder im rechten Ventrikel (VVI-Stimulation) erfolgt.

VVI-Schrittmacher

Bei der am meisten verwendeten Form der Schrittmachertherapie, der VVI-Stimulation, wird die Schrittmacherelektrode im rechten Ventrikel plaziert, und es werden dort definitionsgemäß Signalwahrnehmung (V) und Stimulation (V) durchgeführt; die Stimulation wird bei der Erkennung eigener QRS-Komplexe inhibiert (I).

Tab. 5.69 **Permanente Schrittmachertherapie – Indikationen**

Sinusknotendysfunktion
sichere Indikation
– dokumentierte permanente symptomatische Bradykardie
– Schwindel und/oder Synkopen bei sinuatrialem Block III. Grades oder Sinusarrest
mögliche Indikation
– gelegentliche Kammerfrequenz < 40/min mit klinischer Symptomatik
keine Indikation
– asymptomatische Bradykardie durch negativ chronotrope/dromotrope Medikamente
– Bradykardie bei herzgesunden Patienten

AV-Blockierung
sichere Indikation
– kompletter AV-Block mit klinischer Symptomatik (auch bei Vorhofflimmern oder -flattern)
– kompletter AV-Block mit Kammerfrequenz < 40/min bzw. Asystolie > 3 s
– intermittierender AV-Block II. Grades mit klinischer Symptomatik
mögliche Indikation
– asymptomatischer (permanenter oder intermittierender) kompletter AV-Block
– asymptomatischer (permanenter oder intermittierender) AV-Block II. Grades, Typ Mobitz
– asymptomatischer intra- oder infrahissärer AV-Block II. Grades, Typ Wenckebach
keine Indikation
– AV-Block I. Grades
– asymptomatischer AV-Block II. Grades (intranodale Lokalisation), Typ Wenckebach

bifaszikuläre/trifaszikuläre Blockierung
sichere Indikation
– intermittierender symptomatischer AV-Block III. Grades
– intermittierender asymptomatischer AV-Block II. Grades, Typ Mobitz
mögliche Indikation
– Synkope ohne dokumentierten AV-Block II. oder III. Grades bei nicht nachweisbarer anderer Ursache
– HV-Intervall im His-Bündel-EKG > 100 ms
– induzierter infranodaler AV-Block
keine Indikation
– asymptomatischer AV-Block I. Grades

hypersensitiver Karotissinus
sichere Indikation
– rezidivierende Synkopen bei nachweisbarem Karotissinus-Syndrom (kardiodepressiver Typ)
mögliche Indikation
– rezidivierende Synkopen mit hypersensitivem Karotissinus (bei Karotis-Massage keine Synkope)
– Synkope nach induzierter Bradykardie (Kipptisch-Untersuchung)
keine Indikation
– hypersensitiver Karotissinus vom vasodepressorischen Typ

Der VVI-Schrittmacher ist ein Bedarfsschrittmacher, der nach programmiertem Intervall einen Stimulationsimpuls abgibt, dem eine Kammerdepolarisation folgt. VVI-Schrittmacher sind für eine bestimmte Zeitspanne nach stimuliertem Komplex oder erkannter Eigenaktion refraktär, so daß ein ventrikuläres „Ereignis" während dieser Refraktärperiode nicht erkannt und nicht beantwortet wird.

AAI-Schrittmacher

Die AAI-Stimulation erfolgt über eine im rechten Vorhof plazierte Elektrode, mit der Signalwahrnehmung (A) und Stimulation (A) möglich sind; die AAI-Stimulation wird durch Erkennung eigener Impulse inhibiert (I). Sie setzt eine intakte atrioventrikuläre Überleitung voraus und verbietet sich bei gleichzeitig bestehenden AV-Blockierungen. Deshalb ist die AAI-Stimulation nur bei ausschließlichen Sinusknotenfunktionsstörungen mit intakter atrioventrikulärer Überleitung vertretbar, Phasen mit permanentem oder intermittierendem Vorhofflimmern und/oder Vorhofflattern sollten nicht vorliegen. Als eine weitere mögliche Indikation gelten Torsade-de-pointes-Tachykardien bei QT-Syndrom. Der Anteil von Patienten, die für eine AAI-Stimulation in Frage kommen, ist insgesamt gesehen eher gering.

Frequenzadaptive Stimulation

Die technische Entwicklung frequenzadaptiver Schrittmachersysteme führte durch Anpassung der Stimulationsfrequenz an physiologische Belastungen zu einer Verbesserung der Schrittmachertherapie. Während das Herz-Kreislauf-System das Herzzeitvolumen unter Belastungsbedingungen etwa um das 3–4fache steigert, ist dies bei Patienten mit komplettem AV-Block und implantiertem VVI-Schrittmacher nicht möglich. Obgleich DDD- oder VDD-Schrittmacher bei komplettem AV-Block über eine sequentielle Stimulation von Vorhöfen und Kammern zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens um etwa 20–30% führen, kommt diese Stimulationsform nicht für alle Patienten in Betracht.
Für die frequenzadaptive Schrittmacherstimulation wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Sensoren entwickelt, die biologische Zielgrößen wie beispielsweise QT-Zeit oder Muskelaktivität mit moderner Schrittmachertechnologie verknüpfen. Einige dieser Sensoren (Muskelaktivität, QT-Zeit) haben sich im klinischen Alltag bewährt, während andere Sensoren (Körpertemperatur, Atemfrequenz, pH-Wert) nach initialen Erfolgen bei Unzulänglichkeiten von Steuerung oder Ineffektivität nicht die gewünschten Ergebnisse zeigten und heute keine wesentliche Rolle mehr spielen (Einzelheiten s. Plus 5.56 und Plus 5.57).

PLUS

5.56 Bewegungs- und Muskelaktivitäts-gesteuerte Schrittmacher

Unter den frequenzadaptiven Schrittmachersystemen werden bewegungs- oder muskelaktivitätsgesteuerte Schrittmacher am häufigsten implantiert. Als Sensor dient ein piezoelektrischer Kristall, der im Schrittmachergehäuse integriert ist und mechanische Erschütterungen, die auf die Gehäusewand übertragen werden, in elektrische Spannungen umwandelt. Diese Spannungen werden über Mikroprozessoren in eine Reizantwort umgewandelt und führen unter körperlichen Belastungsbedingungen zu einem Frequenzanstieg. Nachteile dieses Sensors sind eine fehlende Frequenzanpassung auf psychische Streßsituationen, ein unzureichender Frequenzanstieg bei statischen Belastungen sowie eine inadäquate Frequenzsteigerung bei externen Störungen, beispielsweise durch passiv erfahrene Vibrationen beim Autofahren über Kopfsteinpflaster, beim Traktorfahren oder Arbeiten mit Bohrmaschinen.

5.57 QT-Zeit-gesteuerte Schrittmacher

Die Beobachtung, daß sich die QT-Zeit nicht nur bei steigender Herzfrequenz, sondern auch unter Katecholaminwirkung verkürzt, führte zur Entwicklung des QT-Zeit-gesteuerten Schrittmachers, bei dem über eine rechtsventrikuläre Elektrode das intrakardiale und gefilterte Signal der Stimulus-T-Zeit erfaßt wird. Die Stimulationsfrequenz wird jeweils durch den Vergleich mit der vorausgehenden Stimulus-T-Zeit errechnet. Der Schrittmacher wählt die Frequenz niedriger, wenn das vorausgehende Zeitintervall länger ist, und entsprechend höher, wenn das vorausgehende Intervall kürzer ist. Das Ausmaß der Frequenzänderung orientiert sich an der Anstiegssteilheit im Verhältnis zur oberen Grenzfrequenz. Der QT-Zeit-gesteuerte Schrittmacher arbeitet über eine Messung der QT-Zeit und benötigt keinen separaten Sensor. Die erste Implantation eines QT-Zeit-gesteuerten frequenzadaptiven Schrittmachers erfolgte 1981, und in den folgenden Jahren wurde berichtet, daß bei über 90% der Patienten mit diesem Schrittmachertyp eine zufriedenstellende Anpassung der Herzfrequenz an Belastungen erzielt werden kann.

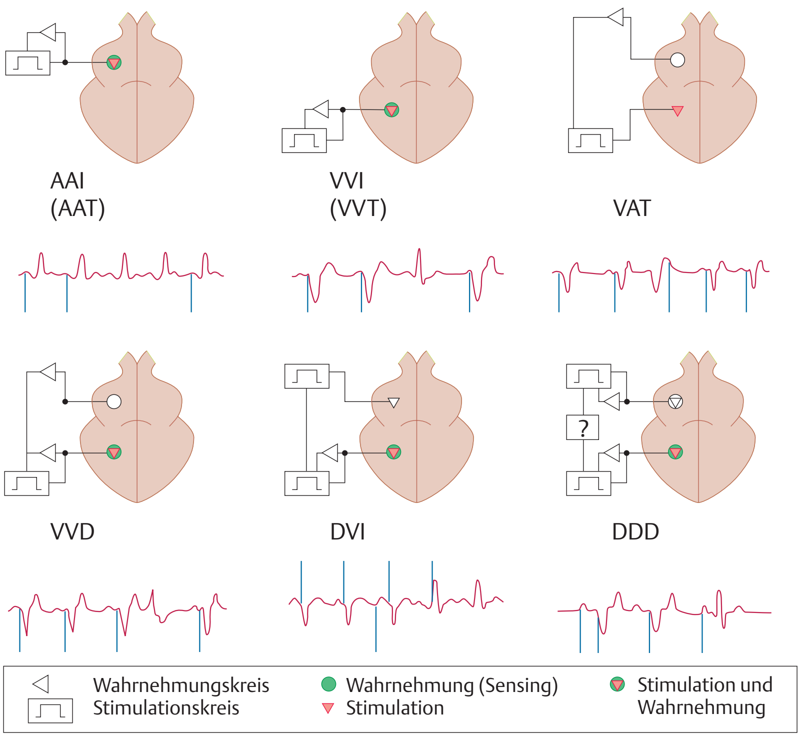
Kontraindikationen

Kontraindiziert sind QT-Zeit-gesteuerte Schrittmacher bei angeborenem QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit durch medikamentöse Therapie mit Betablockern oder Antiarrhythmika.

Sequentielle Stimulation

Bei der sequentiellen Stimulation werden zwei Elektroden (Vorhof- und Ventrikelelektrode) mit direktem Wandkontakt in Vorhof und Ventrikel plaziert (s. Plus 5.58). Die Zweikammersysteme mit vorhofsynchroner Stimulation gehören neben der VVI-Stimulation zu den am häufigsten implantierten Schrittmachersystemen. Als Besonderheit sind VDD-Schrittmachersysteme anzusehen, die bei nur einer rechtsventrikulär plazierten Elektrode eine AV-sequentielle Stimulation ermöglichen.

Schrittmacher-Code



Ein-Kammer-Systeme
AAI = Vorhofstimulation nach Bedarf durch Vorhof inhibiert
VVI = Kammerstimulation nach Bedarf durch Kammer inhibiert
AAT = Vorhofstimulation nach Bedarf durch Vorhof getriggert
VVT = Kammerstimulation nach Bedarf durch Kammer getriggert
AOO = festfrequente Vorhofstimulation

Zwei-Kammer-Systeme
VAT = Vorhofsynchrone Kammerstimulation durch Kammer nicht inhibiert
VDD = Vorhofsynchrone Kammerstimulation nach Bedarf durch Kammer inhibiert
DVI = sequentielle Vorhof- und Kammerstimulation nach Bedarf durch Kammer inhibiert
VVT = Kammerstimulation nach Bedarf durch Kammer getriggert
DDD = nach Bedarf automatischer Funktionswechsel zwischen
- reiner Vorhofstimulation
- sequentieller Vorhof- und Kammerstimulation
- vorhofsynchroner Kammerstimulation
- Inhibierung auf Vorhof- und/oder Kammerebene

Anordnung der Buchstaben
Beispiel: VVIMO

1. Buchstabe
Ort der Stimulation
V = Kammer
A = Vorhof
D = Vorhof und Kammer

2. Buchstabe
Ort der Wahrnehmung
V = Kammer
A = Vorhof
D = Vorhof und Kammer
O = keine Wahrnehmung

3. Buchstabe
Arbeitsweise
I = inhibiert
T = getriggert
D = inhibiert und getriggert
O = keine Steuerung

4. Buchstabe
Programmierbarkeit
P = bis 2 Funktionen
M = 3 oder mehr Funktionen
R = frequenzadaptiv
O = nicht programmierbar

5. Buchstabe
Tachyarrhythmiefunktionen
O = keine
M = Burst
S = Elektroschock

Abb. 5.139 Schrittmachersysteme und ihre Funktion (internationaler Schrittmacher-Code der Intersociety Commission for Heart Disease Recources, ICHD)

PLUS

5.58 Sequentielle Stimulation

DVI-Stimulation
Der DVI-Stimulation liegt eine sequentielle Stimulation von Vorhof und Ventrikel (D) zugrunde, während die Signalwahrnehmung nur im Ventrikel (V) erfolgt. Die Inhibierung (I) erfolgt bei ventrikulär registrierten Impulsen. Die Stimulation im DVI-Modus war vor allem zur Prävention schrittmacherinduzierter Tachykardien und bei Patienten mit Vorhofflimmern sinnvoll; bei Patienten mit DVI-Schrittmachern konnte durch einen ventrikulären Stimulus über eine retrograde Leitung eine vorzeitige Erregung der Vorhöfe erreicht werden, und durch Erkennung dieser Vorhofaktionen erfolgte eine Stimulation der Kammern mit der Folge einer schrittmacherinduzierten Tachykardie. Die Programmierung einer DDD-Funktion in einen DVI-Modus ist heute eher selten, da eine Vermeidung schrittmacherinduzierter Tachykardien durch eine Verlängerung der Refraktärzeit zu erreichen ist und dadurch, daß eine Überleitung von Vorhofflimmern auf die Kammer durch Verwendung einer „mode-switch“-Funktion bei DDD-Schrittmachern vermieden werden kann.

DDI-Stimulation
Die DDI-Stimulation ist eine AV-sequentielle Stimulation mit einer Signalwahrnehmung in Vorhof und Kammer. Das Konzept der DDI-Stimulation ist der DVI-Stimulation ähnlich, sieht man einmal davon ab, daß DDI-Schrittmacher mit einer atrialen und ventrikulären Signalwahrnehmung verbunden sind.

DDD-Stimulation
Für Patienten mit einem symptomatischen AV-Block II. oder III. Grades und regelrechter Sinusknotenfunktion ist die vorhofgetriggerte ventrikuläre Stimulation (DDD-Stimulation) am günstigsten. Der Vorteil der DDD-Stimulation liegt darin, daß bei chronotroper Kompetenz über eine vorhofgesteuerte Kammerstimulation eine physiologische Stimulation erreicht wird. Eigenaktionen werden sowohl im Vorhof als auch in der Kammer erkannt (D) und führen zur Stimulation (D) oder zur Inhibierung der Impulsabgabe. Die AV-Überleitungszeit ist als fixer oder variabler belastungsabhängiger Parameter programmierbar.
Eine relativ neue Indikation zur DDD-Schrittmachertherapie ist bei Patienten mit hypertroph obstruktiver Kardiomyopathie gegeben, bei der durch vorhofsynchrone Stimulation mit kurzen AV-Intervallen eine deutliche Reduktion intraventrikulärer Druckgradienten, verbunden mit einer Verbesserung von klinischer Symptomatik und Herzinsuffizienz, erreicht werden kann. Vor allem Patienten mit einem intrakavitären Ruhedruckgradienten ≥ 30 mmHg und einem Belastungsgradienten ≥ 50 mmHg, verbunden mit klinischen Symptomen wie Schwindel und/oder Dyspnoe bzw. einer medikamentösen Therapierefraktärität, kommen für eine solche Behandlung in Frage. Der Stellenwert dieses therapeutischen Konzeptes bleibt, im Vergleich zu interventionellen Kathetertechniken (Septalastokklusion), abzuwarten.

DDDR-Stimulation
Liegt bei einem AV-Block II.Grades oder III.Grades eine chronotrope Inkompetenz vor, ist die Indikation zum DDDR-Schrittmacher gegeben. Der Begriff „chronotrope Inkompetenz“ charakterisiert eine Situation, in der eine nach Alter, Größe und Geschlecht vorbestimmte Herzfrequenz unter Belastungsbedingungen nicht erreicht wird. Das DDDR-Schrittmachersystem steigert die Herzfrequenz belastungsabhängig über einen in den Schrittmacher integrierten Sensor, der entweder eine Vorhofsteuerung durch P-Wellen-synchrone Stimulation (bei chronotroper Kompetenz) oder durch Sensor-gesteuerte Stimulation (bei chronotroper Inkompetenz) erreicht. Die Möglichkeit einer integrierten frequenzadaptiven Stimulation ist besonders bei Patienten mit intermittierenden Vorhofrhythmusstörungen wichtig, da ein DDDR-Schrittmachersystem, das über die Möglichkeiten des „mode switch“ verfügt, bei Vorhofflimmern auf eine VVIR-Stimulation umschaltet. Diese Situation ist hämodynamisch günstiger als eine VVI-Stimulation, die bei Umstellung eines DDD-Schrittmachers erfolgen würde, der keine „R-Funktion“ hat. Erkennt die Vorhofelektrode wieder regelrechte P-Wellen, wird der DDD- oder DDDR-Modus reaktiviert.

VDD-Stimulation
Die Entwicklung einer AV-sequentiellen Stimulation mit nur einer rechtsventrikulär plazierten Elektrode ist nach den bisher vorliegenden Befunden als weiterer Fortschritt der Schrittmachertherapie anzusehen. Das Prinzip der VDD-Stimulation besteht in der Wahrnehmung von Vorhofsignalen über eine frei flottierende Vorhofringelektrode (Doppelringe bzw. Halbringe in Höhe des rechten Vorhofs), deren Signale zu einer Ventrikelstimulation führen, die über den Vorhof getriggert wird (s. Abb. 5.140). Hohe Eingangsempfindlichkeiten der Verstärker ermöglichen mit modernen VDD-Schrittmachersystemen die Wahrnehmung niedriger Vorhofpotentiale. Die Leistungsfähigkeit und Zuverlässigkeit der VDD-Stimulation ist von einem Zusammenspiel verschiedener Faktoren abhängig, wobei eine gute Patientenauswahl (höhergradiger AV-Block bei normaler Sinusknotenfunktion) von großer Bedeutung ist.

Schrittmacher-Syndrom

Das Schrittmacher-Syndrom wird bei ca. 5–10% aller Schrittmacherpatienten beobachtet. Es tritt am häufigsten bei VVI- und VVIR-Stimulation auf, kann aber auch bei AAIR-Stimulation oder DDD-Stimulation vorkommen, wenn das AV-Intervall bei sequentiellen Schrittmachern zu kurz oder zu lang programmiert wurde.
Die Symptomatik
- Palpitationen
- Wahrnehmung von Pulsschlägen im Hals
- Schwindel
- Präsynkopen
- Beklemmungs- oder Angstgefühle
- Dyspnoe und Leistungsschwäche

ist im wesentlichen die Folge eines vorübergehenden oder dauernden Verlusts der normalen AV-Synchronizität, deren ausgeprägteste Form die retrograde 1 : 1 ventrikulo-atriale Leitung ist. Durch den Verlust der AV-Synchronizität, die beim Wechsel von ventrikulärer Stimulation zum Sinusrhythmus auftritt, kann es zu einer ausgeprägten systolischen Blutdrucksenkung und zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens kommen. Die Gegenregulation durch periphere Vasokonstriktion tritt meist zeitlich verzögert auf und ist oft unzureichend wirksam.
Die Therapie besteht beim Schrittmacher-Syndrom, unter

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

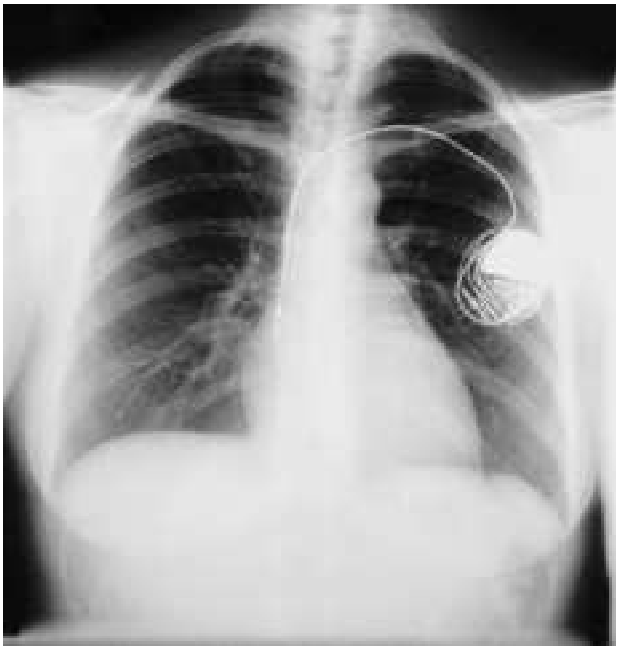




Abb. 5.140 VDD-Schrittmachersystem, Thoraxröntgenbild (p.a. und seitlich) nach Implantation. Ringelektrode zur Signalwahrnehmung im rechten Vorhof, Stimulationselektrode im rechten Ventrikel

Berücksichtigung der vorliegenden Rhythmusstörung und der Indikation zur Schrittmachertherapie, in der Implantation eines sequentiellen Schrittmachers oder in der Umprogrammierung des bestehenden Systems.

Tachykarde Rhythmusstörungen

Unabhängig von der Ursache werden Herzfrequenzen über 100 Schläge/min als Tachykardie bezeichnet. Tachykardien können im Sinusknoten, Vorhof, AV-Knoten, spezifischen Reizleitungsgewebe und den Kammern entstehen (s. Abb. 5.141). Eine Differenzierung von Tachykardie-Ursprungsort und vorliegenden Mechanismen ist meistens durch sorgfältige klinische Untersuchung (s. Tab. 5.70) und exakte Analyse des Oberflächen-EKGs möglich.

Unterschieden werden

Tachykardien mit schmalen QRS-Komplexen (Dauer ≤ 0,11 s)

- Sinustachykardie
- Vorhofflimmern
- Vorhofflattern
- paroxysmale Tachykardien bei AV-Knoten-Reentry und WPW-Syndrom mit orthodromer Leitung

Tachykardien mit breiten QRS-Komplexen (Dauer ≥ 0,12 s)

- ventrikuläre Tachykardie
- supraventrikuläre Tachykardie mit Schenkelblock
- WPW-Syndrom mit antidromer Leitung

Zur Differentialdiagnose von Tachykardien mit schmalen und breiten QRS-Komplexen siehe Abbildung 5.142.

Tab. 5.70 **Tachyarrhythmien – Klinische Symptomatik**

Typ	Puls	Halsvenenpulsation
Sinustachykardie	regelmäßig	unauffällig
Vorhofflimmern	unregelmäßig	unregelmäßige Pulsationen
Vorhofflattern	– bei 2 : 1 und 3 : 1 Überleitung regelmäßig	Flatterwellen
	– bei unregelmäßiger Überleitung unregelmäßig	unregelmäßige Pulsationen
atriale Tachykardie	regelmäßig	unauffällig
AV-Knoten-Reentry-Tachykardie und Präexzitationssyndrome	regelmäßig	„Frosch-Zeichen"*

* „Frosch-Zeichen": Simultane (AV-Knoten-Tachykardie) oder fast simultane (Präexzitationssyndrome) Kontraktion von Vorhöfen und Ventrikeln; dadurch Kontraktion der Vorhöfe gegen geschlossene AV-Klappen; Folge: schnelle, regelmäßige, auffällige Halsvenenpulsationen.

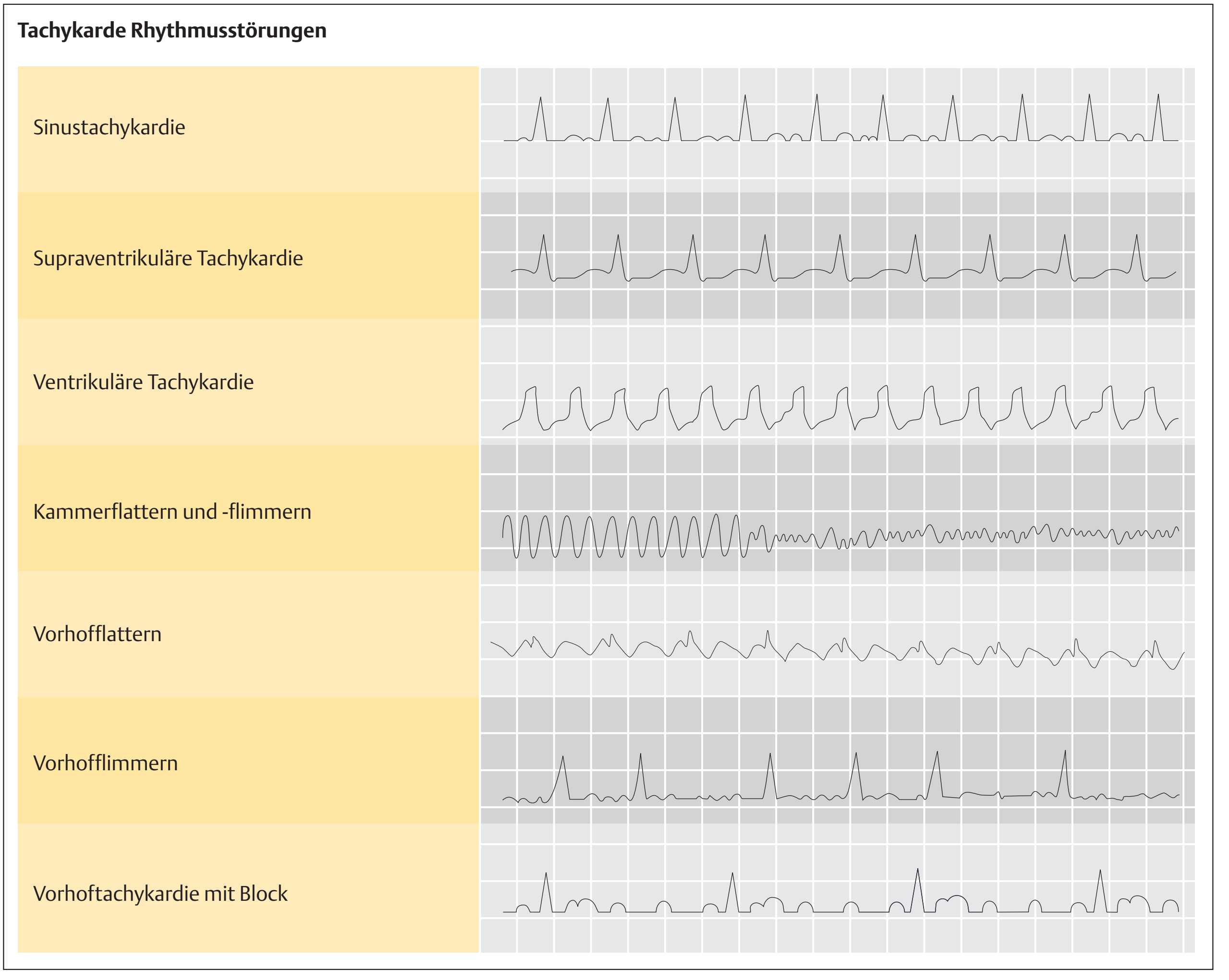


Abb. 5.141 Tachykarde Rhythmusstörungen (schematische Darstellung)

Sinustachykardie

Eine Sinustachykardie ist durch eine Herzfrequenz > 100 Schläge/min, mit elektrokardiographisch normalen Befunden von P-Welle, QRS-Komplex, ST-Strecke und T-Welle definiert. Ursachen siehe Tabelle 5.71. Bei hohen Frequenzen können P- und T-Welle der vorangegangenen Herzaktion miteinander verschmelzen, wodurch die Abgrenzung gegenüber anderen Tachykardieformen schwierig sein kann. Sinustachykardien bilden sich bei erfolgreicher Behandlung der zugrundeliegenden Ursache meist von selbst zurück; ein hyperkinetisches Herzsyndrom kann bei Bedarf mit β-Blokkern behandelt werden.

Tab. 5.71 **Sinustachykardie – Ursachen**

physiologisch
- Säuglinge, Kleinkinder
- erhöhter Sympathikotonus
- körperliche oder psychische Belastungen

Genußmittel
- Koffein
- Nikotin
- Alkohol

Medikamente
- Atropin, Adrenalin, Chinidin u. a.

pathologisch
- Hyperthyreose
- Hypovolämie (Schock, Blutung)
- Fieber (Anstieg um ca. 10 Schläge/min pro Grad Celsius)
- Anämie
- Hypoxie
- Herzinsuffizienz
- Myokarditis
- hyperkinetisches Herzsyndrom

Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung im Erwachsenenalter, hat eine Prävalenz von etwa 0,4% in der Gesamtbevölkerung, bei über 60 Jahre alten Personen von etwa 2–4% und steigt im 9. Lebensjahrzehnt bis auf etwa 8% an.

häufigste Ursachen
- Mitralklappenfehler
- arterielle Hypertonie

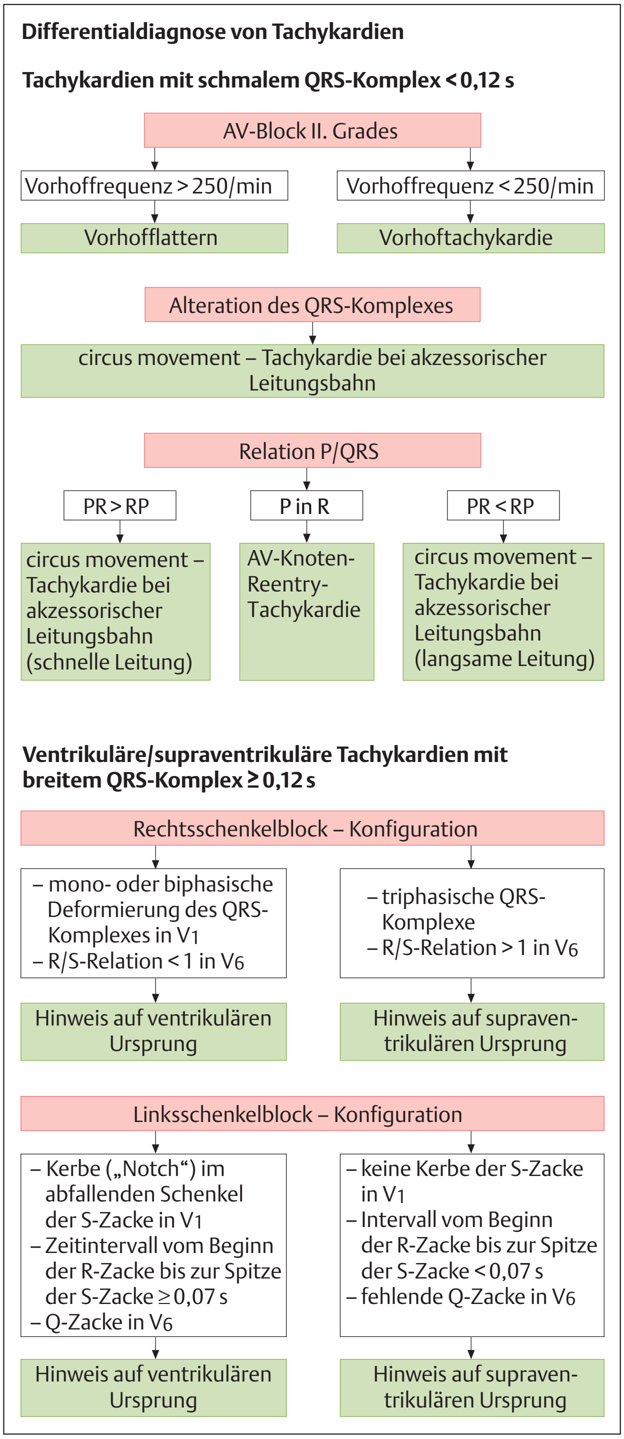


Abb. 5.142 Differentialdiagnose von Tachykardien mit schmalen und breiten QRS-Komplexen

- koronare Herzkrankheit
- Hyperthyreose

Beim Vorhofflimmern laufen die Erregungen über die Vorhöfe unkoordiniert ab, und eine geordnete Vorhofwelle ist im Oberflächen-EKG nicht mehr zu erkennen. Man sieht in der Regel vollkommen unregelmäßige Vorhofflimmerwellen. Typisch sind
- unregelmäßige Vorhofflimmerwellen (Form, Dauer und Amplitude)
- Vorhofflimmerfrequenz > 300/min
- unregelmäßige Kammeraktionen (absolute Arrhythmie)
- in der Regel nicht verbreiterte (< 0,12 s) oder deformierte QRS-Komplexe

Der Verlauf bei Patienten mit Vorhofflimmern ist, neben einer klinischen Symptomatik mit Palpitationen, Schwindel und evtl. Synkopen sowie einer hämodynamischen Beeinflussung durch einen Abfall des Herzzeitvolumens von etwa 20–30%, vor allem durch arterielle Thromboembolien kompliziert. Nicht zuletzt durch zerebrale Embolien und andere kardiovaskuläre Komplikationen geht chronisches Vorhofflimmern mit einer erhöhten Morbidität und Letalität einher.

Vorhofflattern

Beim Vorhofflattern findet man eine kreisende Erregung im Bereich der Vorhöfe mit einem ständigen Wechsel von Erregungsausbreitung und Erregungsrückbildung. Im EKG sieht man die typischen Flatterwellen, die wegen ihrer besonderen Form als „Sägezahnmuster“ bezeichnet werden. Die typische mittlere Frequenz der Flatterwellen liegt bei etwa 300/min (230–450/min).
hauptsächliche Ursachen
- koronare Herzkrankheit
- akuter Myokardinfarkt
- Digitalisintoxikation
- selten bei Herzgesunden

Vorhofflattern gilt wegen der Gefahr der 1 : 1-Überleitung auf die Kammern als potentiell lebensgefährliche Rhythmusstörung. In der Regel wirkt sich die physiologische Eigenschaft des AV-Knotens bei Vorhofflattern günstig aus, indem die Erregungsleitung verzögert und nicht jede Vorhoferregung auf die Kammern übertragen wird. In den meisten Fällen ist Vorhofflattern mit einem partiellen AV-Block verbunden, und je nach Überleitungsmodus spricht man von einem Vorhofflattern mit einer Überleitung von 2 : 1 bzw. 3 : 1 usw. Das Überleitungsverhalten kann über längere Zeit konstant sein, es kann aber auch ständig wechseln. Am deutlichsten stellen sich die Flatterwellen in den EKG-Ableitungen II, III und aVF dar. Beim Vorhofflattern lassen sich zwei Typen unterscheiden:
Typ I (gewöhnlicher, klassischer Typ; „common type“)
- negative Flatterwellen in II, III und aVF,
- Flatterfrequenz etwa 230–340/min
- Terminierung durch Überstimulation möglich

Typ II (ungewöhnlicher Typ; „uncommon type“)
- positive Flatterwellen in II, III und aVF
- Frequenz etwa 350–450/min
- Terminierung durch Überstimulation nur in wenigen Fällen möglich

Die klinische Symptomatik ist abhängig von der Tachykardiefrequenz der Kammern und der linksventrikulären Pumpfunktion. In vielen Fällen geht Vorhofflattern nach kurzer Zeit in Vorhofflimmern über.

Ektope atriale Tachykardien

Ektope atriale Tachykardien sind im Erwachsenenalter relativ selten; sie werden hauptsächlich bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen beobachtet. Sie finden sich im Erwachsenenalter vor allem bei deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion, beim Cor pulmonale und bei Digitalisüberdosierung.

Pathophysiologisch liegt ektopen atrialen Tachykardien in der Regel eine abnorme Automatie zugrunde, während kreisförmige Erregungen als Ursache der Tachykardien eher selten sind. Die ektopen Herde sind im linken und/oder rechten Vorhof lokalisiert, ihre Frequenz liegt über derjenigen des Sinusknotens, so daß das abnorme ektope Zentrum „Schrittmacher" des Herzens wird. Da die Erregung im Vorhof gebildet und über eine frühzeitige Vorhofdepolarisation auf die Kammern und das spezifische Erregungsleitungssystem übergeleitet wird, findet sich eine frühzeitige und abnorm konfigurierte P-Welle, die vor dem QRS-Komplex liegt, der nach Form und Breite unauffällig ist (s. Abb. 5.141). Form und Konfiguration der P-Welle ergeben sich aus dem Ort der abnormen Impulsbildung und erlauben bei sorgfältiger Analyse bereits aus dem Oberflächen-EKG die richtige Diagnose und Lokalisation des Ursprungsortes der Tachykardie.

Reentry-Tachykardien

Bei verschiedenen supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien ist der pathophysiologische Mechanismus in einer kreisförmigen Erregung (Reentry) begründet; Einzelheiten siehe Plus 5.55 und Plus 5.59. Voraussetzung für kreisförmige Erregungen sind zwei funktionell verschiedene Leitungsbahnen, in denen die Erregung „zirkulieren" kann (s. Abb. 5.143).

Die klinische Symptomatik von Patienten mit Reentry-Tachykardien ist durch eine plötzlich einsetzende Tachykardie mit typischen Frequenzen von 160–220/min charakterisiert, wobei allerdings auch niedrigere oder höhere Tachykardiefrequenzen auftreten können. Reentry-Tachykardien können oft durch körperliche und/oder psychische Belastungen provoziert werden und gehen meistens mit Allgemeinsymptomen wie Angst, Unruhe, Schweißausbrüchen oder körperlichen Schwächezuständen einher, wobei Herzgesunde in der Regel auch hohe Frequenzen gut tolerieren. Demgegenüber kann es bei Patienten mit eher niedrigen Tachykardiefrequenzen und schlechter linksventrikulärer Funktion zu Synkopen kommen. Reentry-Tachykardien können Sekunden bis Minuten, aber auch Stunden oder Tage anhalten. Oft können die Tachykardien durch vagale Manöver (Husten, Pressen, Lagewechsel usw.) vom Patienten selbst terminiert werden, vielfach sind jedoch medikamentöse oder elektrische Interventionen notwendig.

Reentry-Mechanismus

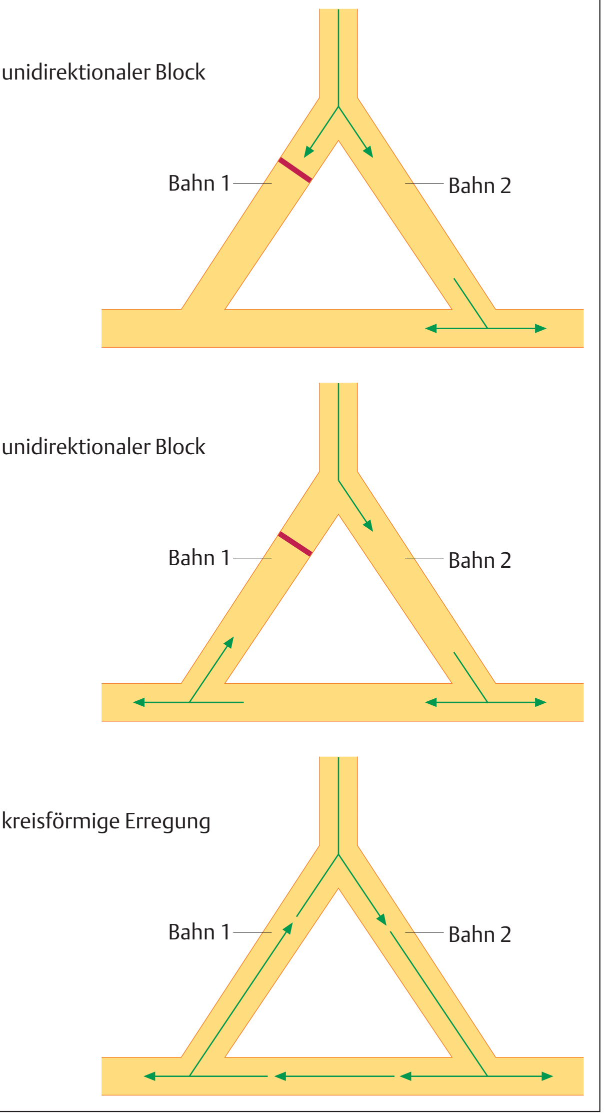


Abb. 5.143 Reentry-Mechanismus

Kammertachykardien

Ventrikuläre Tachykardien entstehen im Bereich des rechten und/oder linken Ventrikels und werden durch
- kreisförmige Erregung (Reentry)
- abnorme Automatie oder
- getriggerte Aktivität

hervorgerufen. Ventrikuläre Tachykardien werden nach der Dauer in nichtanhaltende (< 30 s) oder anhaltende Tachykardien (≥ 30 s) eingeteilt. Nach der Morphologie spricht man von „monomorphen" Tachykardien, wenn jeder QRS-Komplex eine identische Form hat, und von „polymorphen" Tachykardien, wenn sich die Form der QRS-Komplexe voneinander unterscheidet. Pathogenetisch ist die koronare Herzkrankheit die häufigste Ursache ventrikulärer Tachykardien, bei der sich die Tachykardieursprungsorte in der Übergangszone von Myokardnarbe und gesundem Gewebe finden. Eine andere Form ventrikulärer Tachykardien sind „Bundle-Branch"-Reentry-Tachykardien, bei denen rechter und linker Tawara-Schenkel Hauptbestandteile der Kreisbahn sind und die durch Makro-Reentry-Mechanismen bedingt sind. Anhaltende Kammertachykardien sind fast immer mit einer faßbaren kardialen Grunderkrankung verbunden. Neben der koronaren Herzkrankheit werden ventrikuläre Tachykardien bei Kardiomyopathien, angeborenen oder erworbenen Klappenfehlern, arrhythmogenen rechts- und/oder linksventrikulären Erkrankungen oder Mitralklappenprolaps-Syndrom beobachtet. In selteneren Fällen treten Kammertachykardien auch bei Herzgesunden auf. Charakteristische EKG-Befunde ventrikulärer Tachykardien sind
- schenkelblockartig deformierte und verbreiterte QRS-Komplexe (≥ 0,12 s)
- atrioventrikuläre Dissoziation
- Tachykardiefrequenzen zwischen 150–200/min

Unterscheidung ventrikulärer Tachykardien mit breitem QRS-Komplex von supraventrikulären Tachykardien siehe Abbildung 5.142.

PLUS

5.59 Reentry-Tachykardien

AV-Knoten-Reentry-Tachykardien

AV-Knoten-Reentry-Mechanismen sind relativ häufig Ursache tachykarder Rhythmusstörungen. In den vergangenen Jahren wurde nachgewiesen, daß der Reentrykreis bei dieser Rhythmusstörung nicht ausschließlich intranodal verläuft, sondern daß auch perinodales (Vorhof-)Gewebe kritischer Bestandteil sein kann. Man geht heute davon aus, daß Bereiche schneller und langsamer Leitung existieren, die eine Wiedererregung im AV-Knoten- und/oder paranodalen Gewebe ermöglichen und aufrechterhalten. Anatomisch liegt die schnelle AV-Knoten-Überleitung anterior im Bereich des His-Bündels, während die langsame AV-Knoten-Leitung posterior in der Nähe des Ostiums des Koronarvenensinus lokalisiert ist.

Bei der klassischen AV-Knoten-Reentry-Tachykardie liegt eine Tachykardie mit schmalem QRS-Komplex (Breite $\leq 0{,}11$ s) vor. Da die Erregung von Vorhof (retrograd) und Kammer (anterograd) fast simultan erfolgt, sind P-Wellen während der Tachykardie entweder im QRS-Komplex verborgen und nicht zu sehen oder am Ende des QRS-Komplexes als kleine S-Zacke auszumachen. AV-Knoten-Reentry-Tachykardien sind relativ häufig und kommen vor allem bei Herzgesunden vor, werden aber auch bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung beobachtet (s. Abb. 5.142).

Akzessorische Leitungsbahnen

Tachykardien aufgrund zusätzlicher (akzessorischer) Leitungsbahnen werden auch als „circus movement“-Tachykardien bezeichnet, da sie auf einer kreisförmigen Erregung beruhen.

Präexzitationssyndrome kommen vor allem bei Herzgesunden vor, finden sich aber auch bei Patienten mit organischen Herzerkrankungen (z. B. Morbus Ebstein). Das klassische, von Wolff, Parkinson und White (WPW) beschriebene Präexzitationssyndrom, dem eine zusätzliche atrioventrikuläre Muskelverbindung, das sogenannte Kent-Bündel, zugrunde liegt, ist durch typische EKG-Befunde charakterisiert:

- Verkürzung der PQ-Zeit ($< 0{,}12$ s)
- Träger Anstieg des QRS-Komplexes durch δ-Welle (s. Abb. 5.144)
- leichte Verbreiterung von QRS
- ST-Strecken-Senkung

Bei dieser Form des Präexzitationssyndroms erreicht der vom Sinusknoten ausgehende Impuls über eine akzessorische Leitungsbahn die Kammer eher als der Impuls, der über das AV-Knoten-His-Bündel-System geleitet wird; es kommt zur vorzeitigen Depolarisation der Kammern mit dem im EKG klassischen Befund der δ-Welle. Je nach Ausrichtung der δ-Welle in V_1 unterscheidet man einen sternal positiven Typ A (meistens linksseitige Lage des Kent-Bündels) und einen sternal negativen Typ B (meistens rechtsseitige Lage des Kent-Bündels). Durch die frühzeitige und abnorme Depolarisation kommt es zur frühzeitigen und abnormen Repolarisation der Kammer, so daß auch ST-Strecken-Senkungen und negative T-Wellen typisch sind. Bei vielen Präexzitationssyndromen ist eine δ-Welle vorhanden, es sind aber auch akzessorische Leitungsbahnen bekannt, die nur retrograd leiten und ein unauffälliges Oberflächen-EKG zeigen („verborgene“ akzessorische Leitungsbahn). Problematisch kann das Auftreten von Vorhofflimmern sein, das bei kurzer Refraktärzeit der akzessorischen Bahn bei anterograder Leitung zu hohen Kammerfrequenzen, Kammerflimmern und zum plötzlichen Tod eines Patienten führen kann.

Orthodrome Tachykardien

Bei der orthodromen Tachykardie läuft die Erregungswelle während der Tachykardie anterograd vom Vorhof zur Kammer über das AV-Knoten-His-Bündel-System und retrograd von der Kammer zum Vorhof über die akzessorische Leitungsbahn. Die QRS-Komplexe sind bei orthodromer Tachykardie schmal ($< 0{,}11$ s), die P-Wellen finden sich nach dem QRS-Komplex (s. Abb. 5.144).

Antidrome Tachykardien

Die Erregung verläuft anterograd über die akzessorische Bahn auf die Kammern und retrograd über das His-Bündel- und AV-Knoten-System zu den Vorhöfen. Bei den antidromen Tachykardien sind die QRS-Komplexe verbreitert ($> 0{,}12$ s), die P-Wellen sind ebenfalls nach dem QRS-Komplex zu sehen.

Neben den klassischen Präexzitationssyndromen mit atrioventrikulärer akzessorischer Bahn gibt es andere „Kurzschlußverbindungen“, die ebenfalls mit Tachykardien einhergehen. Beim Präexzitationssyndrom durch Mahaim-Fasern besteht eine rechtskardiale atriofaszikuläre Kurzschlußverbindung mit linksschenkelblockartig deformierten QRS-Komplexen ($> 0{,}12$ s). Bei diesem Präexzitationssyndrom führt eine elektrophysiologische Untersuchung zur Klärung von Tachykardieursache und deren Mechanismus.

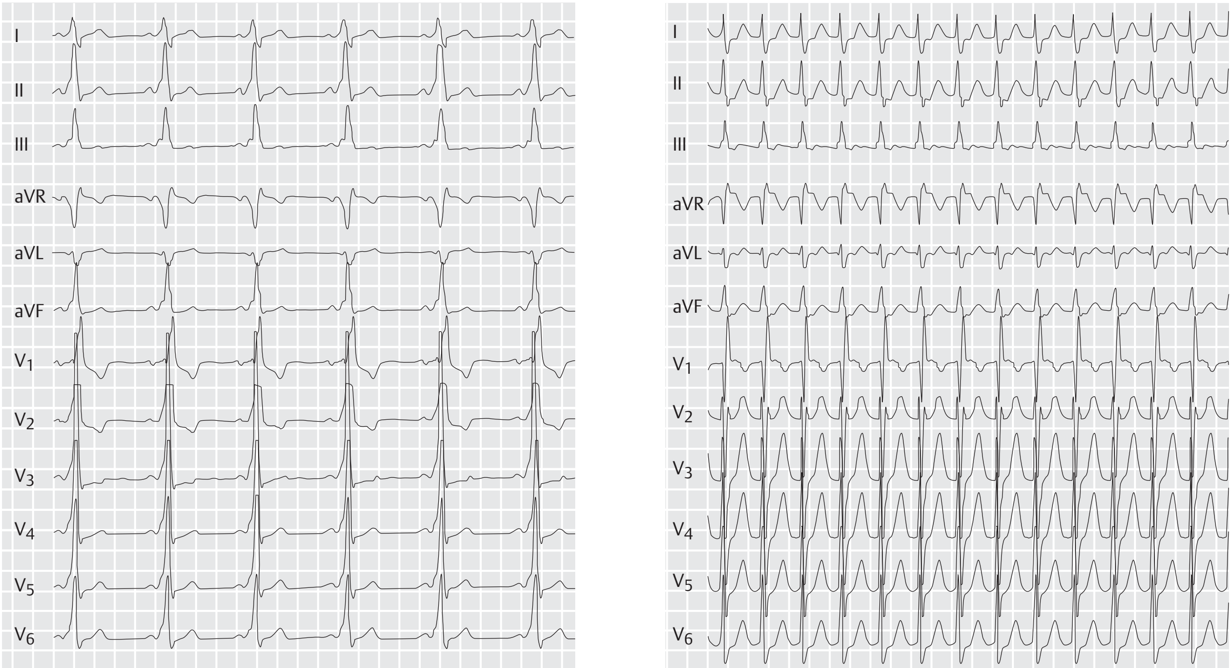
Die klinische Symptomatik während der Tachykardie hängt vor allem von der Tachykardiefrequenz und der linksventrikulären Auswurffraktion ab. Sie reicht von Palpitationen, Schwindel, Synkopen bis zu Herzinsuffizienz, Lungenödem, kardiogenem Schock und Tod eines Patienten.

Kammerflattern und Kammerflimmern

Beim Kammerflattern liegt eine hochfrequente ventrikuläre Tachykardie mit über 250 Schlägen/min vor, verbunden mit einer schenkelblockartigen Deformierung des QRS-Komplexes (Breite $> 0{,}12$ s). Kammerflattern ist eine lebensbedrohliche Rhythmusstörung, die häufig in Kammerflimmern degeneriert.

Kammerflimmern ist die „chaotische“ Erregung des Herzens, bei der regelrechte Impulse nicht mehr auszumachen sind. Das EKG zeigt irreguläre Undulationen ohne einzelne erkennbare Kammerkomplexe. Kammerflimmern ist eine lebensbedrohliche Rhythmusstörung, die sofortige Reanimationsmaßnahmen erfordert. Kammerflattern und Kammerflimmern finden sich meistens bei Patienten mit organischer Herzerkrankung und deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Patienten mit diesen Arrhythmien verlieren rasch das Bewußtsein und versterben ohne sofortige Kardioversion/Defibrillation oder Reanimation an Herz-Kreislauf-Versagen.

WPW – Syndrom



25 mm/s

– verkürzte PQ-Zeit
– Delta-Welle
– Repolarisationsstörungen bei links lateraler Lokalisation der akzessorischen Leitungsbahn

25 mm/s

– Tachykardie (190/min) mit schmalen QRS-Komplexen (<0,12 s)
– retrograde Vorhoferregungen

Abb. 5.144 Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW)

Torsade-de-pointes-Tachykardien

Die Torsade-de-pointes-Tachykardie (Spitzenumkehr-Tachykardie) charakterisiert eine besondere Form der ventrikulären Tachykardie. Es handelt sich um eine polymorphe Kammertachykardie mit einem verlängerten QT-Intervall und einem charakteristischen elektrokardiographischen Bild:

- verlängerte QT-Zeit
- breiter QRS-Komplex (>0,12 s)
- wechselnde Undulationen der QRS-Komplex-Vektoren um die isoelektrische Linie
- Torsionsbewegung der R-Zacken um die Grundlinie nach 5–10 Aktionen

Die Torsade-de-pointes-Tachykardie zählt zu den lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen, die in Kammerflimmern übergehen und zum Tod eines Patienten führen kann. Pathophysiologisch wird eine Torsade-de-pointes-Tachykardie durch frühe Nachdepolarisationen bei einer abnormen Verlängerung der Aktionspotentialdauer hervorgerufen, so daß man auch von einem Syndrom der langen QT-Dauer spricht. Ursächlich liegen Torsade-de-pointes-Tachykardien Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) und Pharmaka zugrunde, die zu einer pathologischen Verlängerung der QT-Zeit führen. Torsade-de-pointes-Tachykardien werden klassischerweise beim Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom und beim Romano-Ward-Syndrom beobachtet, bei denen eine angeborene Verlängerung der QT-Zeit vorliegt. Bei diesen angeborenen QT-Syndromen sind die pathophysiologischen Zusammenhänge weniger klar, wahrscheinlich spielt eine ungleiche Sympathikusinnervation eine wichtige Rolle. Die klinische Symptomatik reicht von Palpitationen und Schwindel bis hin zu Synkopen mit Bewußtseinsverlust und der Notwendigkeit einer sofortigen Reanimation.

Der plötzliche Herztod

Der Begriff plötzlicher Herztod bezieht sich auf den augenblicklichen Herztod, den Sekundenherztod sowie Todesfälle, die nach der WHO innerhalb von 24 Stunden nach Beginn einer akuten Symptomatik eintreten. In der Bundesrepublik Deutschland erliegen ca. 100000 Menschen pro Jahr einem plötzlichen Herztod, wobei in 65–80% der Fälle tachykarde Rhythmusstörungen vorliegen und bradykarde Arrhythmien oder Asystolien mit einer Häufigkeit von 20–30% eher eine untergeordnete Rolle spielen.

Der plötzliche Herztod ist nicht durch einzelne Parameter bedingt, sondern vielmehr als multifaktorielles Geschehen aufzufassen. Von entscheidender Bedeutung für die Einschätzung des Risikos eines Patienten ist die Erfassung der kardialen Grunderkrankung. Es hat sich gezeigt, daß die Mehrzahl der Patienten (etwa 80% in der westlichen Welt), die einem plötzlichen Herztod erliegen, einen Myokardinfarkt erlitten hatten und sich im chronischen Infarktstadium befanden. Angiographische Studien haben gezeigt, daß bei 60–80% der Patienten Zwei- oder Dreigefäßerkrankungen mit Stenosierungen ≥70% der Koronargefäße vorhanden sind und bei etwa 50% der Patienten mit einer signifikanten Dreigefäßerkrankung zu rechnen ist. Vor allem der linksventrikulären Funktionseinschränkung kommt als „Risikomarker“ besondere Bedeutung zu: Bei deutlich eingeschränkter Pumpfunktion liegt das jährliche Risiko eines plötzlichen Herztodes bei bis zu 50%.

In den vergangenen Jahren sind viele Studien durchgeführt worden, um rhythmusgefährdete Patienten zu identifizieren. Trotz zahlreicher Erkenntnisse sind weiterhin viele Fragen offen. Determinanten des Risikopatienten sind neben der Einschränkung der linksventrikulären Funktion der Nachweis von Spätpotentialen und Veränderungen in der Funktion des autonomen Nervensystems. Dennoch muß darauf hingewiesen werden, daß mit den zur Zeit verfügbaren diagnostischen Methoden vor allem eine Identifikation von Patienten mit niedrigem Risiko eines plötzlichen Todes möglich ist, während die direkte Kennzeichnung von Hochrisikopatienten nicht oder nur ungenau gelingt (s. Plus 5.60).

PLUS

5.60 Plötzlicher Herztod bei koronarer Herzkrankheit und anderen Herzerkrankungen

Koronare Herzerkrankung

Art und Ausmaß der Gefäßbeteiligung

- häufig Befall des Ramus interventricularis anterior mit signifikanter Stenosierung oder Verschluß
- Dreigefäßerkrankung in etwa 50%
- Zwei- und Dreigefäßerkrankungen mit Einengung der Koronargefäße ≥70% in etwa 60–80%

Auftreten lebensgefährlicher ventrikulärer Rhythmusstörungen (Kammertachykardien oder Kammerflimmern) bei

- KHK und Auswurffraktion <40% in ca. 20% der Patienten
- KHK und Auswurffraktion ≥ 40% in ca. 1,5%

Weitere Herzerkrankungen

Dilatative Kardiomyopathie

- bei deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion Kammerflimmern in 50% der Fälle

Hypertrophe Kardiomyopathie

- Kammerflimmern mit Herz-Kreislauf-Stillstand oft während oder nach körperlicher Belastung, Erstmanifestation dieser Erkrankung in etwa 5% der Fälle

Schwere Aortenstenose

- in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik (Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder Synkopen) Häufigkeit des plötzlichen Herztodes 5–20%

Mitralklappenprolaps

- Häufigkeit ventrikulärer Arrhythmien etwa 50%
- Inzidenz eines plötzlichen Herztodes etwa 1–2%

Arrhythmogene rechts- und/oder linksventrikuläre Erkrankungen („Dysplasien“)

- lokalisierte progressive Degeneration überwiegend des rechten, aber auch des linken Ventrikels
- meistens normale/leicht eingeschränkte linksventrikuläre Ventrikelfunktion
- oft belastungsabhängige Tachykardien mit linksschenkelblockartiger Konfiguration, die in der Regel jedoch hämodynamisch gut toleriert werden
- Inzidenz eines plötzlichen Herztodes eher niedrig

Herzgesunde Patienten („idiopathische“ Arrhythmien)

- normale linksventrikuläre Funktion
- günstige Prognose
- plötzliche Todesfälle möglich, aber selten
- pathophysiologischer Mechanismus dieser Arrhythmien unklar

Synkopen

Unter einer Synkope versteht man das Auftreten einer kurzzeitigen, meist nur wenige Sekunden dauernden Bewußtlosigkeit, die auf eine Reduktion der zerebralen Perfusion zurückzuführen ist. Hierbei kommt es zum Tonusverlust der Muskulatur, so daß eine aufrechte Körperposition nicht beibehalten werden kann. Das Auftreten von Synkopen ist bei internistischen und neurologischen Erkrankungen nicht ungewöhnlich, und ca. 3–5% aller Menschen erleiden im Laufe ihres Lebens eine plötzliche Bewußtlosigkeit. Die ätiologische Klärung einer Synkope ist oft schwierig, da ihr sehr unterschiedliche pathologische Bedingungen und pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen. Da die Synkope

ein transientes Phänomen ist und von den behandelnden Ärzten meistens nicht unmittelbar beobachtet wird, kommt der Anamnese entscheidende Bedeutung zu. Aus klinischen und prognostischen Gründen ist es sinnvoll, kardiovaskuläre und nichtkardiovaskuläre Synkopen zu unterscheiden. Ursachen siehe Tabelle 5.72.

Kardiovaskuläre Synkopen

Reflektorische Synkopen
Die vasovagale (vasodepressorische) Synkope wird vor allem bei jungen, sonst gesunden Personen angetroffen und in der Regel durch emotionale Streßsituationen wie Angst oder Schmerz ausgelöst. Pathophysiologisch kommt es über einen erhöhten Sympathikotonus mit verstärkten myokardialen Kontraktionen zu vermehrten mechanischen Irritationen intramural gelegener Druckrezeptoren im Bereich der Hinterwand des linken und rechten Ventrikels und zu einer Stimulation vagal afferenter Fasern. Dies führt zu einer Zunahme parasympathischer Stimulation und einer Hemmung sympathischer Aktivität. Die Folge ist eine periphere Gefäßdilatation mit konsekutivem Abfall des systemischen Blutdrucks. Je nachdem, ob die periphere Vasodilatation oder die Bradykardie im Vordergrund steht, spricht man vom vasodepressorischen oder kardioinhibitorischen Typ.

Orthostatische Synkopen
Synkopen nach Lagewechsel (von einer liegenden oder sitzenden in eine stehende Position) oder bei längerem Stehen werden als orthostatische Synkopen bezeichnet. Pathophysiologisch kommt es zum „Versacken" von Blut in das periphere venöse Gefäßbett (venous pooling). Die Folge ist ein vermindertes Blutangebot an den rechten Ventrikel mit konsekutiver Abnahme des linksventrikulären Schlagvolumens und Abfall des systolischen Blutdrucks.

Tab. 5.72 **Synkopen – Ursachen**

kardiogen
- Arrhythmien (Bradykardien, Tachykardien)
- Aortenstenose, Pulmonalstenose
- hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
- Lungenembolie
- Aortendissektion
- pulmonale Hypertonie
- Myokardinfarkt mit Pumpversagen
- Fallot-Anomalien
- Vorhoftumoren
- Karotissinus-Syndrom vom kardioinhibitorischen Typ

vaskulär
- vasovagale Synkope
- sympathikotoner orthostatischer Kollaps
- postpressorische Synkope
- zerebrovaskuläre Gefäßerkrankungen
- Subclavian-steal-Syndrom, Takayasu-Syndrom

neurologisch
- Epilepsie
- Narkolepsie
- Hysterie
- Eklampsie
- intrazerebrale Blutungen

metabolisch
- Hypoglykämie
- Hyperglykämie
- hepatisches Koma
- urämisches Koma
- hypophysäres Koma
- thyreotoxische Krise
- Intoxikationen

Die hyperadrenerge orthostatische Synkope tritt vor allem bei schlanken, hochgewachsenen Menschen infolge eines stark verminderten Blutvolumens auf. Bei der hypoadrenergen Form findet sich eine Störung des sympathischen Nervensystems in Form einer Polyneuropathie durch Diabetes mellitus oder Alkoholabusus oder funktionell induziert durch Antihypertensiva oder Nitrate.

Karotissinus-Syndrom
Der Karotissinus ist im Bereich der Bifurkation der Arteria carotis lokalisiert, und seine Stimulation führt zu einer Leitungsverzögerung oder Blockierung im Bereich des AV-Knotens. Das Karotissinus-Syndrom charakterisiert einen Zustand zerebraler Mangeldurchblutung mit Schwindel oder Synkopen infolge eines hypersensitiven Karotissinus-Reflexes unter Karotissinus-Massage. Dem Karotissinus-Syndrom liegt eine Überempfindlichkeit von Barorezeptoren im Karotissinus zugrunde. Bereits leichter Druck durch Drehbewegungen des Kopfes oder beim Rasieren, aber auch ein enganliegender Hemdkragen können zu einem starken Blutdruck- und/oder Pulsabfall führen und über eine zerebrale Mangeldurchblutung Schwindel oder Synkopen auslösen. Unterschieden werden ein rein kardioinhibitorischer Typ, ein vasodepressorischer und ein Mischtyp.
Beim kardioinhibitorischen Typ, bei dem der Karotis-Druckversuch zu einer ausgeprägten Bradykardie bzw. zur Asystolie von > 3 s Dauer führt, ist die Implantation eines Schrittmachers zur Verhinderung von Schwindel und/oder Synkopen sinnvoll, (s. Abb. 5.145). Beim vasodepressorischen Typ des Karotissinus-Syndroms, der auf Karotissinus-Stimulation mit einem Blutdruckabfall von über 50 mmHg reagiert, ist eine Schrittmachertherapie dagegen nicht indiziert. Beim Karotissinus-Syndrom vom gemischten Typ ist die Schrittmachertherapie nur zur Verhinderung einer Asystolie sinnvoll, während die Symptomatik durch reflektorische Hypotension (Schwindel und/oder Synkopen) nicht beeinflußt wird.

Kardiale Synkopen

Die kardiale Synkope ist durch eine abrupte Reduktion des Herzzeitvolumens definiert und führt zu zerebraler Minderperfusion, arterieller Hypotension und konsekutiver Bewußtlosigkeit. Kardiale Synkopen sind in der Regel mecha-

Karotis – Druckversuch

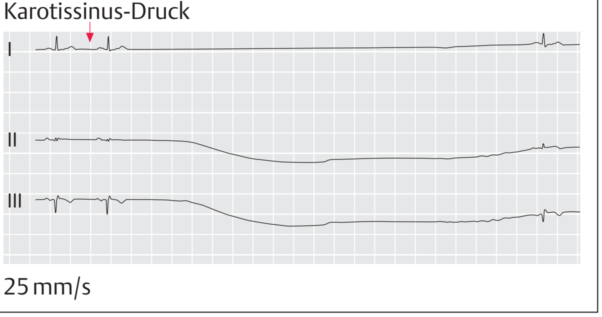


Abb. 5.145 EKG bei Karotis-Druckversuch bei einer 73jährigen Patientin mit mehrfachen Synkopen; unmittelbar nach leichtem Druck (Pfeil) kommt es zu einer Pause von 8,6 s, verbunden mit starkem Schwindel

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

nisch bedingt oder werden durch brady- oder tachykarde Rhythmusstörungen hervorgerufen.
Ursachen mechanisch bedingter kardialer Synkopen sind
- valvuläre Aortenstenose
- hypertroph obstruktive Kardiomyopathie
- Pulmonalklappenstenose und Lungenembolie
- Vorhoftumoren
- Transposition der großen Gefäße
- Fallot-Tetralogie

Nichtkardiovaskuläre Synkopen

Synkopen nichtkardiovaskulärer Ursache kommen bei vertebrobasilärer Insuffizienz, Subclavian-steal-Syndrom und Takayasu-Syndrom vor. Ihr pathophysiologischer Mechanismus ist die direkte zerebrale Minderperfusion. Andere Ursachen nichtkardiovaskulär bedingter Synkopen sind neurologische Krankheitsbilder, metabolische Entgleisungen oder Synkopen durch medikamentös-toxische Einflüsse.

Extrasystolen

Extrasystolen sind Extraschläge, die in einen vorliegenden Grundrhythmus vorzeitig einfallen und diesen stören. Extrasystolen können als supraventrikuläre Extrasystolen ihren Ursprung im linken und/oder rechten Vorhof oberhalb der Bifurkation in den rechten und linken Tawara-Schenkel haben, während ventrikuläre Extrasystolen im Kammermyokard entstehen.

Supraventrikuläre Extrasystolen

Supraventrikuläre Extrasystolen sind durch eine vorzeitig einfallende P-Welle, die häufig deformiert ist, charakterisiert. Die Morphologie der vorzeitig einfallenden P-Welle ist vom Ursprungsort der Extrasystole abhängig. Da der Ursprung oberhalb der Bifurkation in die Tawara-Schenkel liegt, wird die Erregung über das spezifische Erregungsleitungssystem auf die Kammern übergeleitet, so daß der QRS-Komplex in Form und Breite unauffällig ist. Eine Veränderung des QRS-Komplexes wird nur dann beobachtet, wenn der Impuls aberrant auf die Kammern übergeleitet wird. Eine kompensatorische Pause (postextrasystolische Pause) wird in der Regel nicht beobachtet. Eine supraventrikuläre Extrasystolie hat keinen eigenen Krankheitswert, sie wird häufig auch bei Herzgesunden beobachtet.

Ventrikuläre Extrasystolen

Ventrikuläre Extrasystolen können in jedem Teil der Kammern entstehen und breiten sich auf abnormen Wegen im Ventrikelmyokard aus. Elektrokardiographisch sind ventrikuläre Extrasystolen durch frühzeitigen Einfall eines QRS-Komplexes, der verbreitert (≥ 0,12 s) und schenkelblockartig deformiert ist, charakterisiert (s. Abb. 5.146). Ein typischer Befund der ventrikulären Extrasystolie ist die kompensatorische Pause: Im Gegensatz zur supraventrikulären Extrasystole ist der Sinusknotenimpuls durch die ventrikuläre Extrasystole nicht gestört, ein Sinusimpuls trifft deshalb auf eine Kammer, die durch die Extrasystole absolut refraktär ist und erst durch den nächsten Sinusknotenimpuls wieder erregt werden kann. Ebenso wie supraventrikuläre Extrasystolen können auch ventrikuläre Extrasystolen bei Herzgesunden auftreten, sind aber auch Ausdruck unterschiedlichster Herzerkrankungen oder werden durch Elektrolytstörungen (Hypokaliämie) hervorgerufen.
Nach der Morphologie unterscheidet man monomorphe (monotope) Extrasystolen, wenn jede Extrasystole eine

Lown – Klassifikation ventrikulärer Extrasystolen

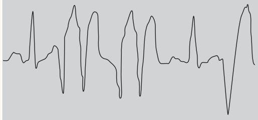
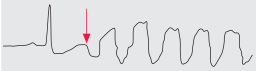
Klassifikation	ventrikuläre Extrasystolen VES	EKG
0	keine	
I	< 30/h	
II	> 30/h	
IIIa	multiform	
IIIb	Bigeminus VES – normaler Komplex – VES – normaler Komplex im Wechsel	
IVa	Couplets zwei VES direkt hintereinander	
IVb	Salven > 2 VES hintereinander	
V	R-auf-T-Phänomen Gefahr von Kammerflimmern bei früh einfallenden Extrasystolen in die vulnerable Phase	

Abb. 5.146 Lown-Klassifikation ventrikulärer Extrasystolen

identische Form hat, und polymorphe (polytope) Extrasystolen, wenn verschiedene QRS-Komplex-Morphologien vorliegen. Nach dem zeitlichen Auftreten spricht man von einem Bigeminus, wenn jeder QRS-Komplex von einer Extrasystole gefolgt wird, und von einem Trigeminus, wenn auf einen normalen QRS-Komplex zwei konsekutive Extrasystolen folgen.
Für Patienten mit koronarer Herzkrankheit und ventrikulären Arrhythmien wurde nach Häufigkeit, Morphologie und Art der Rhythmusstörungen von Lown eine Klassifikation eingeführt, die vereinzelt noch im klinischen Gebrauch ist.

Antiarrhythmische Therapie

Bei Patienten mit supraventrikulären Tachyarrhythmien steht in erster Linie die symptomatische Therapie im Vordergrund, sieht man einmal von Patienten mit schnell leitenden akzessorischen Leitungsbahnen ab, die durch Vorhofflimmern mit schneller atrioventrikulärer Überleitung hinsichtlich eines plötzlichen Herztodes gefährdet sind. Bei der Überlegung nach geeigneten therapeutischen Verfahren sind neben dem Alter eines Patienten vor allem Art, Häufigkeit und Symptomatik der Rhythmusstörungen ausschlaggebend. Nach einer individuellen Beurteilung ist zu entscheiden, ob eine unter Umständen viele Jahre notwendige antiarrhythmische medikamentöse Behandlung durchzuführen ist oder ob nichtpharmakologische Therapieverfahren in Erwägung zu ziehen sind. Die Indikationsstellung zur Antiarrhythmikatherapie hat sich deutlich gewandelt und wird heute sicher wesentlich enger gestellt als noch vor einigen Jahren.

Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien

Die therapeutischen Interventionen richten sich nach der klinischen Symptomatik und der hämodynamischen Situation (s. Abb. 5.147).
Bei Patienten mit instabiler Hämodynamik ist eine sofortige Kardioversion durchzuführen, um den Patienten nicht durch weiteres Zuwarten und/oder medikamentöse Polypragmasie zu gefährden. Nach erfolgter Kardioversion muß eine genaue Erhebung der kardialen und der Arrhythmieanamnese erfolgen, und die aufgezeichneten EKGs vor und nach Terminierung der Tachykardie müssen systematisch analysiert werden, um Art und Mechanismus der Rhythmusstörung zu erkennen.
Bei stabiler Hämodynamik sollte zunächst einmal eine genaue klinische Untersuchung des Patienten erfolgen, um wegweisende Befunde zu erkennen. Therapeutische Maßnahmen der ersten Wahl sind vagale Manöver, die durch parasympathische Stimulation zu einer Blockierung oder Leitungsverzögerung im AV-Knoten führen und in vielen Fällen eine Terminierung der Tachykardie ermöglichen.

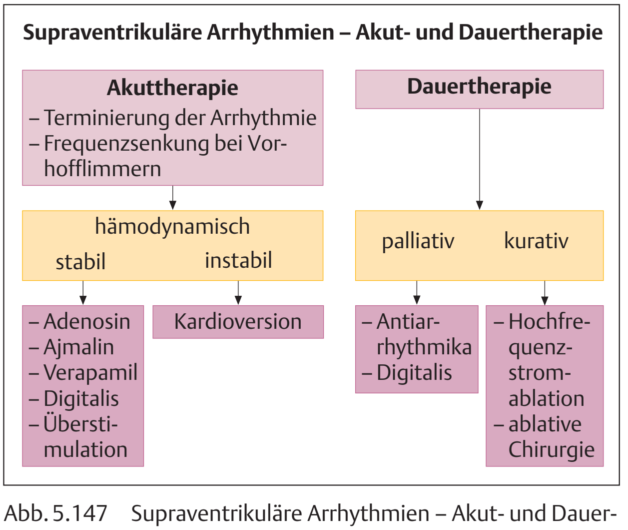


Abb. 5.147 Supraventrikuläre Arrhythmien – Akut- und Dauertherapie

Klassische vagale Manöver sind
- Karotissinus-Massage
  - nicht länger als 5 s
  - nie beidseitig und nur nach vorheriger beidseitiger Auskultation und Palpation der Arteria carotis
  - Vorsicht bei älteren Patienten, auch bei fehlenden Stenosegeräuschen
- Trendelenburg-Lagerung (Beckenhoch- und Kopftieflage)
- Tauchreflex (Gesicht in kaltes Wasser tauchen)
- Pressen gegen die geschlossene Glottis (Valsalva-Manöver)
- Reizung parasympathischer Fasern durch Einbringen eines Fingers in den Rachenraum (Brechreiz auslösen)
- schnell ein Glas kaltes kohlensäurehaltiges Wasser trinken

Der Augen- oder Bulbusdruck ist kein geeignetes Mittel und sollte nicht durchgeführt werden, da er nicht nur für den Patienten äußerst unangenehm ist, sondern auch zu Netzhautablösungen führen kann.

Behandlung beim Versagen vagaler Manöver
Beim Versagen vagaler Manöver steht eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung, die intravenös appliziert werden können und die eine hohe Effektivität in der Terminierung von supraventrikulären Tachykardien haben. Alle intravenös verabreichten Antiarrhythmika sollten nur unter Monitorkontrolle erfolgen, da jedes Antiarrhythmikum unerwünschte und zum Teil schwere Nebenwirkungen haben kann. Außerdem müssen die Möglichkeiten zur passageren Schrittmacherstimulation und zur Reanimation vorhanden sein. Führt auch die medikamentöse Therapie nicht zur Terminierung der Tachykardie, kommen Überstimulation (Elektrodenkatheter) oder elektrische Kardioversion in Kurznarkose in Frage.

Medikamentöse Behandlung
Akutbehandlung siehe Plus 5.61. Für die medikamentöse Dauertherapie zur Anfallsprophylaxe supraventrikulärer Arrhythmien kommen Antiarrhythmika der Klassen I-IV nach Vaughan-Williams in Frage. Obgleich für viele Antiarrhythmika günstige Wirkungen in der Langzeittherapie beschrieben wurden, sind für jedes Medikament proarrhythmische Effekte bekannt. Darüber hinaus ist zu entscheiden, ob ein Patient jahrelang medikamentös behandelt werden soll oder nicht besser einer kurativen Katheterablation zugeführt wird.

Therapie ventrikulärer Arrhythmien

Die Therapie ventrikulärer Arrhythmien richtet sich nach klinischer Symptomatik und hämodynamischer Situation. Das plötzliche Auftreten anhaltender ventrikulärer Tachykardien oder von Kammerflimmern ist eine lebensbedrohliche Situation und erfordert sofortige therapeutische Maßnahmen, da diese Arrhythmien unbehandelt zum kardiogenen Schock und zum Tod eines Patienten führen können. Einzelheiten siehe Plus 5.62. Bei instabiler Hämodynamik ist eine sofortige Kardioversion indiziert, und danach sollten Grunderkrankung, kardiale und Arrhythmieanamnese sowie aufgezeichnete Elektrokardiogramme vor und nach Kardioversion beurteilt werden, um die richtige Diagnose der vorliegenden Rhythmusstörung zu stellen. Bei stabiler Hämodynamik sollte zunächst die Untersuchung eines Patienten mit gezielter Suche nach einer AV-Dissoziation erfolgen,

PLUS

5.61 Medikamentöse Therapie supraventrikulärer Tachykardien

Klassische AV-Knoten-Tachykardie
Adenosintriphosphat (Mittel der Wahl)
Wirkmechanismus
– Erzeugung eines transienten AV-Blocks
– Erfolgsrate etwa 90%
Dosierung
– initial 6 mg i. v. als Bolus
– bei Bedarf Steigerung der Dosis auf 9 mg oder 12 mg (ebenfalls als Bolus i. v.)
alternativ
Verapamil
– 5–10 mg i. v. über 3 min
– bei vorbestehender Betablocker-Behandlung oder arterieller Hypotonie (RR systolisch < 100 mmHg) Dosisreduktion auf 5 mg i. v.
Esmolol
– 50–100 mg langsam i. v.
Ajmalin
– 50–100 mg i. v. über 5 min

„Circus-movement"-Tachykardien
Ajmalin
– 50–100 mg i. v. über 5 min

cave!
Die Blockierung des AV-Knotens durch Verapamil und/oder Digitalis kann bei akzessorischen Leitungsbahnen und tachykardem Vorhofflimmern mit anterograder Überleitung der Impulse auf das Ventrikelmyokard zu Kammerflimmern führen und eine Reanimation erforderlich machen; auch Todesfälle sind beschrieben

und klinische Befunde mit exakter Auswertung des EKGs führen meist zur richtigen Diagnose. Bei Patienten mit hämodynamisch stabiler ventrikulärer Tachykardie können zunächst Antiarrhythmika intravenös verabreicht werden; führt diese Behandlung nicht zum Ziel, sollte in Kliniken mit den Möglichkeiten einer elektrophysiologischen Intervention eine Überstimulation mittels Elektrodenkatheter erfolgen. Falls eine solche Maßnahme nicht möglich oder nicht erfolgreich ist, muß eine elektrische Kardioversion in Kurznarkose durchgeführt werden. Zu Akut- und Dauertherapie siehe auch Abbildung 5.148.

Medikamentöse Dauertherapie

Die medikamentöse Dauertherapie ventrikulärer Rhythmusstörungen hat sich in den vergangenen Jahren deutlich gewandelt. Die beiden CAST-Studien 1989 und 1992 haben zweifelsfrei nachgewiesen, daß die Therapie von asymptomatischen oder wenig symptomatischen ventrikulären Arrhythmien bei Postinfarktpatienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion durch Antiarrhythmika der Klasse I zu einer signifikant höheren Inzidenz des plötzlichen Herztodes und der Gesamtletalität führte als eine Plazebobehandlung. Es besteht deshalb heute allgemein Übereinstimmung, daß Patienten mit solchen Arrhythmien nicht mit Klasse-I-Substanzen behandelt werden sollten.
In den vergangenen Jahren wandte man sich aufgrund der Ergebnisse der CAST-Studien bevorzugt Antiarrhythmika der Klasse III zu. In der ESVEM-Studie führte d,l-Sotalol im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika hinsichtlich Gesamtletalität und rhythmogen bedingter Sterblichkeit zu einer eindeutig besseren Effektivität. Inwieweit der β-Rezeptoren-blockierende Anteil von d,l-Sotalol hierfür verantwortlich ist, läßt sich nicht sagen. Neben d,l-Sotalol rückte Amiodaron als weiteres Klasse-III-Antiarrhythmikum in den Mittelpunkt des Interesses: In verschiedenen Studien wurde gezeigt, daß eine empirische Amiodarontherapie einer individuell ausgetesteten Therapie mit Klasse-I-Antiarrhythmika hinsichtlich arrhythmogen bedingter Todesfälle eindeutig überlegen war. Trotz unbestritten hoher Effektivität zur Prävention eines plötzlichen Todes und maligner Tachyarrhythmien kann Amiodaron eine Vielzahl von ernsten Nebenwirkungen haben, die die Anwendung dieses Medikamentes erschweren. Eine endgültige Stellungnahme über die Bedeutung der Klasse-III-Antiarrhythmika im Vergleich zu nichtmedikamentösen Verfahren (vor allem im Vergleich zur Defibrillatortherapie) ist zur Zeit nicht möglich; für Patienten mit ventrikulären Tachykardien sind mittlerweile eine Reihe von Indikationen für nichtmedikamentöse Therapieverfahren vorgelegt worden (s. Tab. 5.73).

PLUS

5.62 Medikamentöse Akutbehandlung bei ventrikulären Tachykardien

Monomorphe Tachykardien
Therapie der Wahl
– Ajmalin 50–100 g i. v. über 5 min
– Procainamid 10 mg/kgKG i. v.
Kammertachykardie bei myokardialer Ischämie
– Lidocain 100–150 mg i. v.
Alternativen
– Propafenon 1–2 mg/kgKG i. v.
– Flecainid 1–2 mg/kgKG i. v.
– Sotalol 20 mg i. v. über 5 min
– Amiodaron 150–300 mg über 10–20 min, anschließend Dauerinfusion 1000 mg/24 h

Polymorphe Tachykardien
– hochdosiert Magnesiumsulfat parenteral (initial 2–3 g langsam i. v., dann Dauerinfusion mit 12 g/12 h i. v.)

Externe Kardioversion/Defibrillation

Die externe Kardioversion oder Defibrillation ist als therapeutische Alternative in der Behandlung supraventrikulärer und ventrikulärer Rhythmusstörungen aufzufassen. Die externe Kardioversion wird vor allem bei Vorhofflimmern, Vorhofflattern und ventrikulären Tachykardien durchgeführt, bei denen diese Arrhythmien durch andere therapeutische Verfahren nicht terminiert werden können.
Indikationen zur externen Kardioversion/Defibrillation
- Vorhofflimmern mit hohen Kammerfrequenzen ohne Möglichkeit einer signifikanten medikamentösen Beeinflussung
- Vorhofflimmern mit klinischer Symptomatik (Dauer weniger als 2 Jahre) und einer möglichen hämodynamischen Verbesserung im Sinusrhythmus
- hämodynamisch instabile ventrikuläre und supraventrikuläre Tachykardien
- therapierefraktäre ventrikuläre Tachykardien (keine Terminierung durch Antiarrhythmika oder Überstimulation)

Die Defibrillation wird darüber hinaus bei Kammerflimmern, meistens im Rahmen einer kardiopulmonalen Reani-

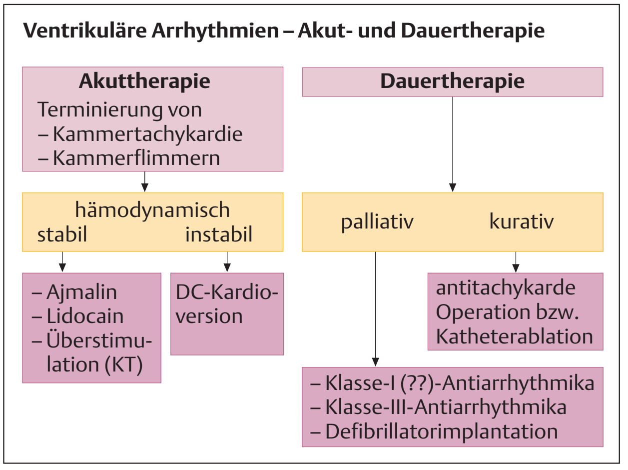


Abb. 5.148 Ventrikuläre Arrhythmien – Akut- und Dauertherapie

Tab. 5.73 **Ventrikuäre Tachykardien – Indikationen zu nichtmedikamentösen Therapieverfahren**

Katheterablation
- rezidivierende anhaltende monomorphe Kammertachykardien (Dauer > 30 s)
- hämodynamisch stabile Kammertachykardie
- „unaufhörliche" Kammertachykardie (keine Beeinflussung durch Antiarrhythmika, programmierte Stimulation oder Kardioversion)

antitachykarde Operation
- rezidivierende anhaltende monomorphe Kammertachykardie (Dauer > 30 s) nach Myokardinfarkt
- rezidivierende Kammertachykardien bei indizierter operativer Therapie (Aneurysmaresektion, aorto-koronare Bypass-Operation)

Defibrillator-Therapie
- überlebter Herzkreislauf-Stillstand bei ventrikulärer Tachykardie (Ausnahme: im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts)
- rezidivierende anhaltende monomorphe und/oder polymorphe Kammertachykardien (Dauer > 30 s)

mation, notwendig. Für den Erfolg der Defibrillation ist besonders die Dauer des bestehenden Kammerflimmerns bedeutsam, und es wurde gezeigt, daß die Wahrscheinlichkeit eines Übergangs von Kammerflimmern in eine Asystolie um so wahrscheinlicher wird, je länger Kammerflimmern besteht. Die externe Kardioversion sollte mit 200–360 Joule in Kurznarkose durchgeführt werden. Auch für die Defibrillation bei Kammerflimmern empfiehlt sich, mit einer initialen Schockenergie von 200 Joule zu beginnen und weitere Defibrillationen mit 360 Joule rasch aufeinander nachzuführen.
Bei Vorhofflimmern wird die externe Kardioversion nach vierwöchiger Antikoagulation (INR 3,0–4,5, Kalium im Normbereich) oder nach Ausschluß von Thromben durch ein Ösophagus-Echokardiogramm bei guter technischer Qualität und erfahrenem Untersucher mit 200–360 Joule in Kurznarkose durchgeführt. Nach erfolgreicher Kardioversion ist auch bei Sinusrhythmus eine Antikoagulation für mindestens weitere 4–6 Wochen notwendig, da es nicht nur zu Rezidiven kommen kann, sondern sich die atriale Funktion erst innerhalb von 1–2 Wochen normalisiert und erst dann kein Embolierisiko mehr besteht.
Keine Indikation zur externen Kardioversion/Defibrillation:
- Vorhofflimmern bei Digitalisüberdosierung
- Sinusknoten-Syndrom
- Vorhofflimmern mit Dauer > 2 Jahre
- Vorhofflimmern mit zusätzlichen höhergradigen AV-Blockierungen

Katheterablation

Die Katheterablation ist ein invasives Verfahren zur kurativen Behandlung supraventrikulärer und ventrikulärer Herzrhythmusstörungen, das vor mehr als 10 Jahren in die klinische Kardiologie eingeführt wurde. Bedingt durch technische Weiterentwicklungen und neuere anatomisch-pathologische Befunde, ist die Katheterablation heute bei einer Vielzahl von Rhythmusstörungen indiziert (s. Tab. 5.74).

Technik

Voraussetzung zur Katheterablation ist eine Analyse intrakardialer Elektrogramme, die in der Regel eine sichere Diagnose der vorliegenden Arrhythmie und ihrer auslösenden Mechanismen erlauben. Dazu werden meistens mehrere Elektrodenkatheter im rechten Vorhof, His-Bündel, Sinus coronarius und rechten und/oder linkem Ventrikel plaziert. Der exakte Ursprungsort der Rhythmusstörung wird durch ein endokardiales Mapping bestimmt (s. Abb. 5.149). Zur Ablation wird heute fast ausschließlich Hochfrequenzstromenergie (Wechselstrom 150 KHz–1 MHz) verwendet, die zu einer Temperaturentwicklung von 75–85 °C führt, über einen Ablationskatheter auf das der Katheterspitze anliegende Gewebe übertragen wird, eine Koagulationsnekrose erzeugt und arrhythmogene anatomisch-pathologische Strukturen zerstört.
Die unbestreitbaren Vorteile der Hochfrequenzstromablation gegenüber der früher durchgeführten DC-Ablation (Abgabe einer Energie von 200–400 Joule über einen handelsüblichen Defibrillator) liegen darin, daß für die Durchführung der Ablation eine leichte Sedierung des Patienten ausreichend ist und durch die Art der Energieabgabe ein Baro-

Tab. 5.74 **Supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien – Indikationen zur Katheterablation**

supraventrikuläre Arrhythmien
Vorhofflimmern
- mit tachykarder atrioventrikulärer Überleitung
- mit häufigen inadäquaten Entladungen eines automatischen Defibrillators durch medikamentös nicht hinreichend zu behandelnde schnelle atrioventrikuläre Überleitung

Vorhofflattern
- mit schneller atrioventrikulärer Überleitung

AV-Knoten-Reentry-Tachykardien
- rezidivierende Tachykardien
- medikamentös kein hinreichender Therapieerfolg

akzessorische Leitungsbahnen
- rezidivierende Tachykardien
- schnelle Überleitung bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern
- Präexzitationssyndrome mit kurzen anterograden Refraktärzeiten
- erfolgte Reanimation

ventrikuläre Arrhythmien
- rezidivierende anhaltende monomorphe Kammertachykardien
- „unaufhörliche" Kammertachykardie (keine Beeinflussung durch Antiarrhythmika, programmierte Stimulation oder Kardioversion)

trauma mit der Möglichkeit einer hämodynamischen Verschlechterung vermieden wird.

Katheterablation von Vorhofflimmern und Vorhofflattern
Die Katheterablation spielt als therapeutische Alternative besonders bei Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern eine Rolle, wenn die atrioventrikuläre Überleitung medikamentös nicht hinreichend beeinflußt werden kann. Ablationskonzepte liegen in der kompletten Unterbrechung der AV-Überleitung mit Erfolgsraten von > 90%, in einer Frequenzkontrolle bei weiter bestehendem Vorhofflimmern und der kurativen Ablation. Die kurative Ablation von Vorhofflimmern ist z. Z. noch als experimentelles Verfahren anzusehen, das noch viele technische und methodische Fragen offenläßt. Es erscheint allerdings denkbar, daß durch technische Weiterentwicklung von Elektrodenkathetern und bessere Vorstellungen über die Pathophysiologie von Vorhofflimmern auch diese Rhythmusstörung in Zukunft kurativ behandelt werden kann.
Die Katheterablation von Typ-I-Vorhofflattern ist zum jetzigen Zeitpunkt mit Effektivitätsraten von 80–90% als erfolgversprechendes klinisches Verfahren anzusehen. Die schwierigere Ablation von Typ-II-Vorhofflattern spiegelt sich in deutlich schlechteren Erfolgsraten von etwa 50% wider. Der Stellenwert der Katheterablation von Vorhofflattern läßt sich noch nicht definitiv festlegen, da bisher nur Daten an kleinen Patientenkollektiven über relativ kurze Beobachtungszeiträume erhoben wurden.

Katheterablation bei supraventrikulären Tachykardien

Jüngste Erkenntnisse zu Anatomie und Pathophysiologie von AV-Knoten-Reentry-Tachykardien haben neue therapeutische Wege eröffnet. Es wurde nachgewiesen, daß das pathomorphologische Substrat solcher Tachykardien schnell und langsam leitende Fasern sind, die den AV-Knoten und die postero-septale Region des rechten Vorhofs betreffen. Anatomisch wurde die schnelle Leitungsbahn in der Nähe des His-Bündels und die langsame Leitungsbahn in der Nähe des Koronarsinusostiums lokalisiert. Interventionell können sowohl die schnelle Bahn („anterior approach") als auch die langsame Bahn („posterior approach") abladiert werden. Während für beide Verfahren Erfolgsraten von > 90% beschrieben wurden, ist das Risiko eines kompletten AV-Blocks mit ca. 5% bei Ablation der schnellen Bahn deutlich höher als bei Ablation der langsamen Bahn (Risiko < 1%), so daß heute von fast allen Untersuchern letzteres Verfahren favorisiert wird. Rezidivtachykardien werden nach erfolgreicher Ablation in bis zu 10% der Fälle beobachtet.
Die Katheterablation akzessorischer Leitungsbahnen hat in den vergangenen Jahren die medikamentöse und die chirurgische Therapie der Präexzitationssyndrome fast vollständig ersetzt. Voraussetzungen für eine erfolgreiche Ablation sind ein genaues Kathetermapping mit exakter Lokalisation der Bypassbahn und deren atrialen und ventrikulären Insertionsstellen (s. Abb. 5.149). Die Erfolgsrate der Katheterablation ist abhängig von der Lokalisation der akzessorischen Leitungsbahn und beträgt bei linkslateralen, linksposterioren und posteroseptalen Bahnen > 90%, während bei rechtsseitigen oder anteroseptalen Bypassbahnen häufiger mit Mißerfolgen gerechnet werden muß. Komplikationen der Katheterablation akzessorischer Leitungsbahnen liegen unter 5%, Todesfälle treten nur sehr selten auf. Rezidiv-Tachykardien werden in 0–10% der Fälle beobachtet, wobei rechtsseitig gelegene Bahnen häufiger betroffen sind.
Für ektope atriale Tachykardien und permanente junktionale Reentry-Tachykardien (PJRT) ist die Katheterablation das therapeutische Verfahren der Wahl. Bei diesen relativ seltenen supraventrikulären Arrhythmien liegen häufig Dauertachykardien mit Frequenzen von 120–160 Schlägen/min vor, die sich durch konventionelle Maßnahmen (Antiarrhythmika, Überstimulation, Kardioversion) nicht beeinflussen lassen. Die Katheterablation sollte bei diesen Patienten möglichst unmittelbar nach Diagnosestellung erfolgen, um die Entwicklung einer Herzinsuffizienz als Folge der Dauertachykardie zu verhindern. Die Erfolgsraten liegen bei > 90%.

Katheterablation bei ventrikulären Tachykardien

Die Katheterablation ventrikulärer Tachykardien steht seit mehr als 10 Jahren zur Behandlung von Kammertachykardien zur Verfügung und hat die selektive Zerstörung derjenigen Strukturen im Herzen zum Ziel, die das morphologische Korrelat für Entstehung und/oder Propagation von Tachykardien darstellen. Für den Erfolg der Katheterablation ventrikulärer Tachykardien ist die Identifikation einer Zone langsamer Erregungsleitung als die kritische Region des Reentrykreises bedeutsam. Diese Zone ist durch mittdiastolische Potentiale, ein langes Intervall zwischen Stimulusartefakt und Beginn des resultierenden QRS-Komplexes sowie eine identische Morphologie von spontaner und induzierter Kammertachykardie beim „Pace-Mapping" charakterisiert (s. Abb. 5.149). Die Erfolgsraten der Katheterablation von ventrikulären Tachykardien sind deutlich niedriger als bei supraventrikulären Rhythmusstörungen, sie liegen im Mittel bei 50–70%. Bei Tachykardieursprungsorten im rechtsventrikulären Ausflußtrakt, idiopathischen Tachykardien und Schenkelblock-Reentry-Tachykardien werden wesentlich bessere Erfolgsraten (> 90%) beobachtet als bei Patienten nach Myokardinfarkt (60–80%). Die Rezidivrate wird mit etwa 30–50% angegeben, ist definitiv aber nur schwer zu beurteilen, da viele Patienten nach einer Ablation zusätzlich Antiarrhythmika erhalten.
Patienten mit ventrikulären Tachykardien, die gegenüber Antiarrhythmika, Überstimulation und Kardioversion refraktär sind („unaufhörliche" Tachykardien), müssen als kardiologischer Notfall angesehen werden und erfordern eine umgehende adäquate Therapie, da sie durch zunehmende linksventrikuläre Funktionsstörung gefährdet sind und im myokardialen Pumpversagen versterben können. Es sollte daher unverzüglich die Indikation zur Katheterablation gestellt werden, die bei 90% der Patienten zur Terminierung der Tachykardie führt.

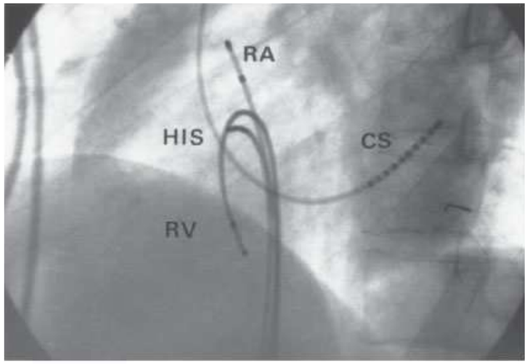
Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator

Die Einführung der Defibrillatortherapie durch Mirowski hat die Therapie lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien entscheidend verändert. Während erste Defibrillatoren nur durch eine Herzoperation nach Sternotomie und Plazierung epikardialer Flächen- und Sensing-Elektroden implantiert werden konnten, stehen uns seit 1990 transvenöse Defibrillatorsysteme zur Verfügung, die heute bei fast allen Patienten aus nur einer transvenösen Elektrode und einem Generator bestehen. Die Entwicklung biphasischer Schockformen, antibradykarder und antitachykarder Stimulationsmöglichkeiten sowie kleiner Defibrillatoraggregate, die pektoral implantiert werden können, haben zu einer wesentlichen Vereinfachung dieses therapeutischen Konzeptes geführt. Bedingt durch Unsicherheiten der Effektivität einer

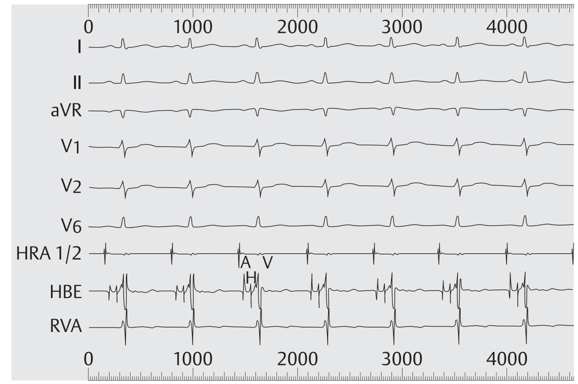
Katheterablation

Elektrophysiologische Untersuchung

Abkürzungen
CS = Sinus coronarius
HIS, HBE = His-Bündel
RA = rechter Vorhof
RV, RVA = rechter Ventrikel

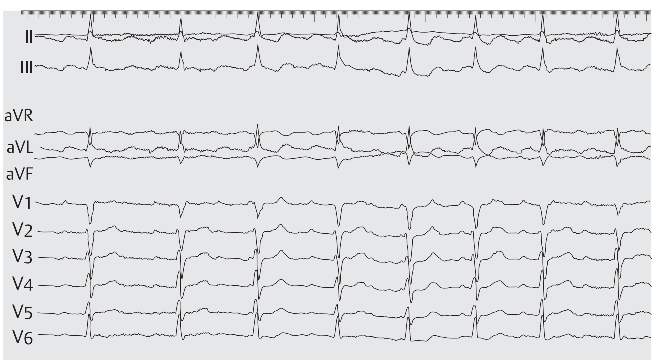


Positionierung der Katheter
- zweipolige Elektrodenkatheter im oberen rechten Vorhof (RA) und im rechten Ventrikel (RV)
- dreipoliger Elektrodenkatheter am His-Bündel (HIS)
- zehnpoliger Elektrodenkatheter im Sinus coronarius (CS)

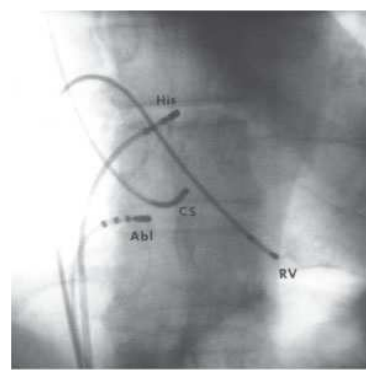


Registrierung 50 mm/sec
- Oberflächen-EKG und intrakardiales EKG (oberer rechter Vorhof, HRA, His-Bündel, HBE, rechtsventrikulärer Apex, RVA)
- Potentiale und Intervalle unauffällig

Katheterablation bei Vorhofflattern (Typ I)



Oberflächen EKG
- Vorhofflattern vom Typ I, Frequenz 280/min
- negative Flatterwellen in II, III und aVF



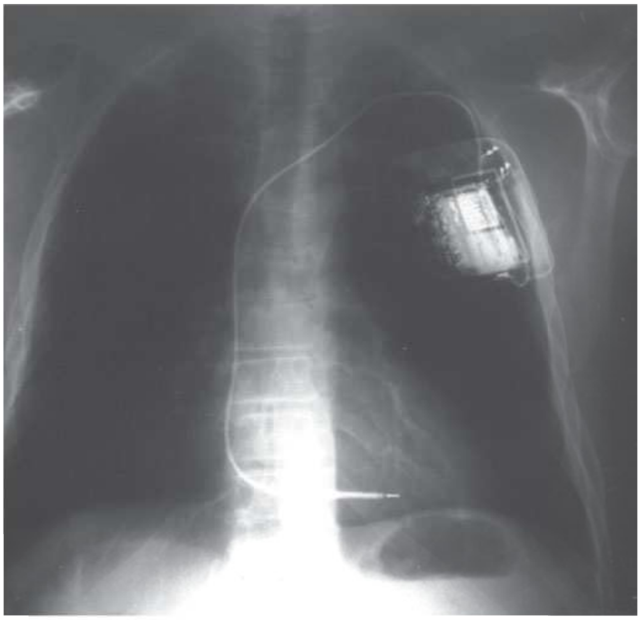
Positionierung der Katheter
- Mapping und Ablationskatheter (Abl)
- rechtsatrial infero-posteriore Region
- zusätzliche Elektrodenkatheter im Sinus coronarius (CS), im rechten Ventrikel (RV) und am His-Bündel (HBE)

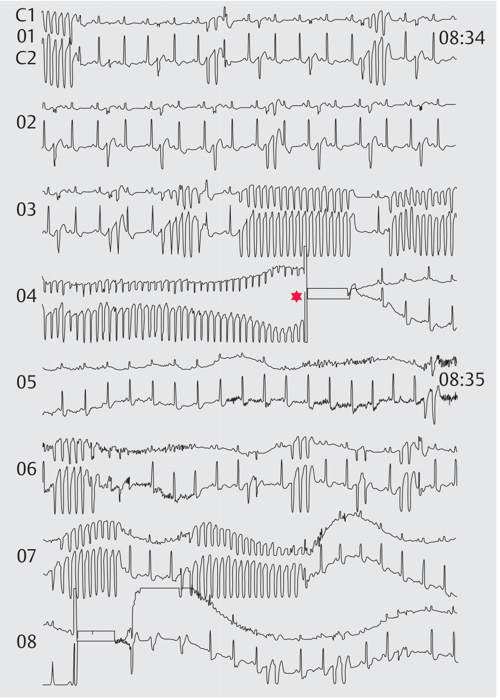


Hochfrequenzstromabgabe während Vorhofflattern
- kurz nach Hochfrequenzstromabgabe (HF#11) Terminierung des Vorhofflatterns; anschließend Sinusrhythmus

Abb. 5.149 Technik der Katheterablationen

Defibrillatortherapie





Langzeit-EKG-Registrierung bei einem Patienten mit implantierten Defibrillator, Terminierung einer schnellen anhaltenden ventrikulären Tachykardie durch Schockabgabe (*)

Abb. 5.150 Thoraxröntgenaufnahme (p.a.) nach transvenös-pektoraler Defibrillatorimplantation. In der rechtsventrikulären Spitze ist eine transvenöse Elektrode für Detektion, Stimulation und Schockabgabe zu erkennen, der Generator ist linkspektoral plaziert (Typ Cadet, Firma St. Jude Medical, USA)

antiarrhythmisch-medikamentösen Therapie, hat die Defibrillatortherapie in den vergangenen Jahren einen enormen Aufschwung erlebt und ist heute als das Therapiekonzept bei der Behandlung lebensgefährlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien anzusehen (s. Abb. 5.150). Ein weiterer wesentlicher Fortschritt war die Möglichkeit, erfolgte Arrhythmieepisoden und deren Therapien zu speichern und im Rahmen der Defibrillatorkontrollen abzufragen und exakt zu analysieren. Neuere Defibrillatorsysteme verfügen darüber hinaus über AV-sequentielle Stimulationsformen und haben das Spektrum dieses therapeutischen Konzeptes nochmals erweitert.
Die perioperative Letalität (Tod innerhalb von 30 Tagen nach ICD-Implantation) liegt heute unter Verwendung moderner Defibrillatoren (transvenöse Einkammer-Defibrillatoren, pektorale Generatorimplantation) < 1%, die 5-Jahres-Überlebensrate hinsichtlich eines plötzlichen Todes (arrhythmogene und nichtarrhythmogene Todesfälle) beträgt etwa 90%. Die Komplikationsrate ist insgesamt sehr niedrig.

Antitachykarde Operation

Die Möglichkeit, ventrikuläre Tachykardien chirurgisch zu behandeln, wird seit etwa 3 Jahrzehnten verfolgt und ist durch Einführung der Defibrillatortherapie weitgehend in den Hintergrund getreten. Diese Intervention wird heute nur noch bei sehr wenigen, streng selektionierten Patienten durchgeführt. Klassische Kandidaten einer antitachykarden Operation sind Patienten mit monomorphen ventrikulären Tachykardien, Vorderwandaneurysma, gutem Restventrikel und koronarer Eingefäßerkrankung.
Indikationen
- rezidivierende, hämodynamisch stabile, monomorphe ventrikuläre Tachykardien
- ausreichende linksventrikuläre Pumpfunktion mit einer Auswurffraktion > 40%
- eindeutige Identifikation eines arrhythmogenen Areals durch Kathetermapping
- zufriedenstellender körperlicher Zustand
- Alter < 75 Jahre

Technik
Nach Eröffnung des linken Ventrikels wird ein endokardiales Mapping durchgeführt, um den Tachykardieursprungsort zu ermitteln. Um ein so bestimmtes Areal wird eine 1–2 cm tiefe Inzision gelegt und das Endokard mit einem Elektrokauter reseziert. In Regionen, die einer direkten endokardialen Resektion nicht zugänglich sind, wie im Bereich der Klappen oder des Papillarmuskels, werden Kryoläsionen gesetzt.

Ergebnisse
Die perioperative Letalität (Tod innerhalb von 30 Tagen postoperativ) beträgt etwa 5–10%. Die Inzidenz eines plötzlichen Herztods nach antitachykarder Operation ist sehr niedrig, der weitere Verlauf wird durch die Grunderkrankung und vor allem vom Ausmaß der linksventrikulären Funktionsstörung bestimmt. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 70 und 90%. Die antitachykarde Operation wird heute nur noch bei wenigen Patienten durchgeführt.

SERVICE Herzrhythmusstörungen

Literatur

Antoni H, Weirich J: Ursachen tachykarder Herzrhythmusstörungen. Internist 37 (1996) 3–11

Ellenbogen KA, Kay GN, Wilkoff BL: Clinical cardiac pacing. WB Saunders, Philadelphia 1995

Mirowski M, Reid PR, Weisfeldt ML et al.: Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. N Engl J Med 303 (1980) 322–324

Schuster HJ, Trappe HJ: EKG-Kurs für Isabell. Enke-Verlag, Stuttgart (1998) 1–246, ISBN 3-432-26672-3

Trappe HJ, Heintze J, Lichtlen PR: Identifikation des rhythmusgefährdeten Patienten. Nichtinvasive und invasive Diagnostik. Internist 37 (1996) 34–44

Wellens HJJ: The value of the ECG in the diagnosis of supraventricular tachycardias. Eur Heart J 17 (1996) 10–20

Keywords

sudden cardiac death, antiarrhythmics, cardiac pacemaker, supraventricular arrhythmia, ventricular arrhythmia, catheter ablation, antitachycardiac surgery, automatic defibrillator

Patientenliteratur

Diehm C, Wilhelm C: Leben mit Gerinnungshemmern. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-386-8
Bei Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt, Raucherbein, Schlaganfall, Venenthrombose, Lungenembolie, Ein Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.v.

Funke H, Conrad A P, Köllner R, Ermatinger S D: Herzschrittmacher. Trias, Stuttgart 1993, ISBN 3-89373-231-4
Impulsgeber für „ein neues Leben im Takt“. Ein Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.V.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Griebenow R, Gülker H, Dominiak P: Autonomes Nervensystem und Herzrhythmusstörungen. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-798801-2

Kentsch M: Kompendium Herzrhythmusstörungen. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-102331-7
Leitfaden für die Diagnostik und Therapie.

Kunze KP, Schofer J: Herzrhythmusstörungen. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-101521-7
Leitfaden für Diagnostik und Therapie.

5.11 Kardiale Tumoren

Klaus Reynen und Werner G. Daniel

Auf einen Blick

Herztumoren sind gutartige und bösartige primäre oder sekundäre (Metastasen) Neubildungen des Herzens, die, obwohl selten, eine wichtige Differentialdiagnose nahezu jeder kardialen Erkrankung darstellen. Man unterscheidet

primäre benigne Herztumoren
- am häufigsten Myxome, die in der Regel vom interatrialen Septum in den linken und nur selten in den rechten Herzvorhof wachsen

primäre maligne Herztumoren
- sind ganz überwiegend Sarkome

sekundäre maligne Tumoren
- invasiv wachsende Karzinome oder Sarkome benachbarter Thoraxorgane, Metastasen maligner Neubildungen

Auch wenn die meisten primären Herztumoren histologisch benigne sind, können sie sich auf Grund ihrer Lokalisation oder ihrer Größe durch Klappenobstruktion, Embolisation, Reizbildungs- oder Reizleitungsstörung deletär auswirken. Da heute viele Tumoren chirurgisch entfernt werden können, ist die Echokardiographie das wichtigste diagnostische Instrument zur Aufdeckung primärer oder sekundärer kardialer Tumoren.

Grundlagen

Epidemiologie

Primäre kardiale Tumoren sind sehr selten; ihre Inzidenz beträgt in Autopsiestudien 0,0017–0,28%.
Etwa 75% aller primären kardialen Tumoren sind gutartig (in den meisten Fällen Myxome), die übrigen maligne (in den meisten Fällen Sarkome). Lokalisation und Häufigkeit siehe Tabelle 5.75. Sekundäre oder metastatische Herztumoren sind 20–40 mal häufiger als primäre. Eine kardiale Beteiligung bei malignen Systemerkrankungen ist nicht selten und kommt in etwa 20% dieser Fälle vor.

Pathophysiologie

Endokardiale Tumoren

Endokardiale Tumoren wachsen intrakavitär; sie können, je nach Tumorlokalisation und Größe,
- Herzklappenfehler imitieren (Behinderung des intrakardialen Blutflusses)
- zu einer Links- oder Rechtsherzinsuffizienz führen (Obliteration einer Herzkammer)
- die Ursache von Synkopen oder eines plötzlichen Herztodes sein (Prolaps gestielter Tumoren in Klappenostien und Obturation)
- systemische, seltener pulmonalarterielle Embolien verursachen (durch Tumorfragmente oder tumoradhärente Thromben)
- eine Angina pectoris durch relative Koronarinsuffizienz (Ventrikelhypertrophie bei ventrikulären Tumoren) oder durch Verlegung von Koronarostien (valvuläre Tumoren) hervorrufen

Myokardiale Tumoren

Myokardiale Tumoren können bei entsprechender Größe in die Herzhöhlen hineinragen und eine intrakardiale Obstruktion verursachen. Berichtet werden ventrikuläre Rhythmusstörungen sowie Reizleitungsstörungen (Schenkelblock, AV-Block) bis hin zu Synkopen oder plötzlichem Herztod. Die Kompression von Herzmuskelgewebe kann zu Angina pectoris führen.

Perikardiale Tumoren

Perikardiale Tumoren werden häufig von Perikardergüssen begleitet oder verursachen über eine Perikardtamponade

Tab. 5.75 **Häufigkeit und Lokalisation primärer kardialer Tumoren** (nach McAllister und Fenoglio, 1978)

primär benigne	
endokardial	
– Myxom	41%
– papilläres Fibroelastom	13%
myokardial/endokardial	
– Lipom	12%
– Rhabdomyom	11%
– Fibrom	5%
– Hämangiom	5%
– AV-Knoten-Mesotheliom	4%
– andere: Granularzelltumor, Neurofibrom, Lymphangiom	2%
perikardial	
– Teratom	4%
– epikardiales Lipom (Perikardzyste)	2%
primäre maligne	
endokardial/myokardial	
– Angiosarkom	31%
– Rhabdomyosarkom	21%
– Fibrosarkom	11%
– malignes Lymphom	6%
– Osteosarkom	4%
– andere: Leiomyosarkom, Liposarkom, neurogenes Sarkom	12%
perikardial	
– Mesotheliom	15%
– andere: malignes Teratom, malignes Thymom	

oder eine Kompression des Herzens eine Herzinsuffizienz. Die tumoröse Ummauerung eines Herzkranzgefäßes kann Angina pectoris hervorrufen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Symptomatik kardialer Tumoren bestimmen Lokalisation (s. Tab. 5.75), Größe und Beweglichkeit. Allgemeinsymptome sind
- Abgeschlagenheit
- Unwohlsein
- Gewichtsverlust
- Fieber
- Schwindel

Der metastatische Herzbefall ist klinisch meist stumm; ein Perikarderguß und, bei schneller Zunahme der Ergußmenge, eine Perikardtamponade sind die häufigsten Komplikationen einer metastatischen Herzbeteiligung.

Endokardiale Tumoren

Herzinsuffizienz, Angina pectoris
Komplikationen
- Synkopen und plötzlicher Herztod durch intrakardiale Obstruktion oder Verlegung eines Koronarostiums durch valvuläre Tumoren
- Schlaganfall, Myokardinfarkt, akuter peripherer Gefäßverschluß, Lungeninfarkt durch systemische und pulmonalarterielle Embolisation von Tumorfragmenten oder tumoradhärenten Thromben

Myokardiale Tumoren

Herzinsuffizienz durch den tumorösen Ersatz von Herzmuskelgewebe
Komplikationen: ventrikuläre Herzrhythmusstörungen (Extrasystolie, Tachykardien, Kammerflimmern), Leitungsstörungen

Perikardiale Tumoren

Palpitationen, Brustschmerz, Luftnot, Tachykardie, Perikardreiben, Pulsus paradoxus, Kussmaul-Zeichen durch Perikarditis mit Perikarderguß, Perikardtamponade oder perikardiales Tumorwachstum
Komplikationen: plötzlicher Herztod durch Kompression der Pulmonalarterie

Diagnostisches Vorgehen

Bei der Auskultation können die Herzgeräusche einen Klappenfehler imitieren, Perikardreiben oder leise Herztöne auf eine Perikarditis bzw. einen Perikarderguß hinweisen.

EKG

Die EKG-Veränderungen sind vielfältig. Es lassen sich hämodynamische Veränderungen (Vorhofüberlastung, Ventrikelhypertrophie) sowie atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Leitungsstörungen aufdecken (AV-Block, Schenkelblock). Perikardiale Tumoren zeigen unspezifische Kammerendteilveränderungen, Niedervoltage wird beim Perikarderguß beobachtet. Q-Zacken kennzeichnen Residuen eines tumorbedingten Myokardinfarkts, Infarktbilder können aber auch die Folge von Infiltration oder Ersatz des Myokards durch Tumorgewebe sein.
Durch ein Langzeit-EKG können supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen bei atrialen und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen bei ventrikulären Tumoren dokumentiert werden.

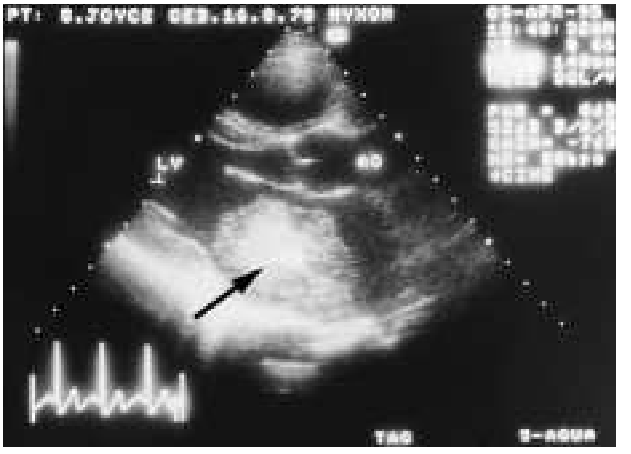


Abb. 5.151 Vorhofmyxom (Pfeil), das nahezu den gesamten linken Herzvorhof ausfüllt; zweidimensionales Echokardiogramm, parasternaler Strahlengang

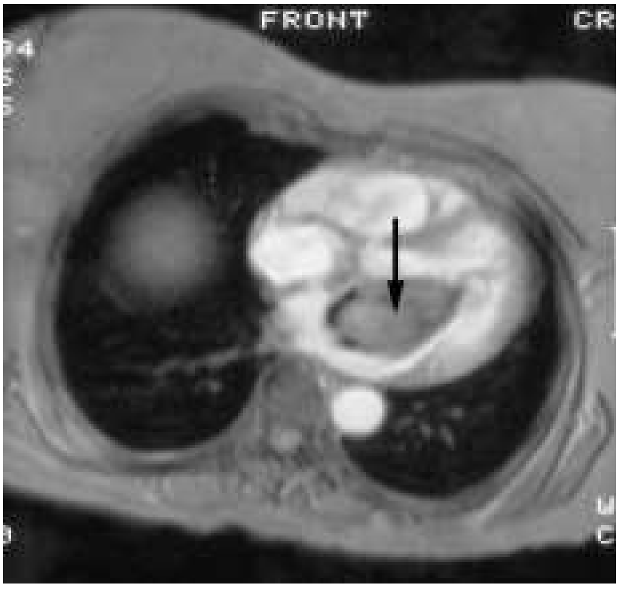


Abb. 5.152 Linksatriales Myxom im MRT (Pfeil); transversaler Schnitt

Röntgen-Thorax

Radiologisch können sich eine Vergrößerung der Herzsilhouette, eine Lungenstauung und Pleuraergüsse, bei malignen Tumoren auch Lungenmetastasen zeigen.

Echokardiographie

Wichtigste Maßnahme zur Sicherung der Diagnose ist die Echokardiographie einschließlich transösophagealer Anlotung. Die zweidimensionale Echokardiographie erfaßt sicher und schnell Lokalisation, Größe, Insertionsstelle und Beweglichkeit des Tumors; dabei ist die transösophageale der transthorakalen Anlotung vor allem in der Erkennung morphologischer Details von Vorhoftumoren überlegen.

CT und MRT

CT und MRT können die Echokardiographie sinnvoll ergänzen. Beide Verfahren ermöglichen eine Gewebedifferenzierung und somit eine Unterscheidung zwischen soliden, flüssigen, hämorrhagischen und fetthaltigen Raumforderungen

(s. Abb. 5.151 und Abb. 5.152). Bei Vorhoftumoren kann bei eindeutigem echokardiographischem Befund (z.B. Myxom) oft auf eine zusätzliche CT- oder MRT-Untersuchung verzichtet werden.

Herzkatheteruntersuchung

Wegen der möglichen Komplikationen (Emboliegefahr bei Sondierung der tumortragenden Herzkammer durch adhärente Thromben oder Tumorfragmente) hat die Angiokardiographie, mit der sich intrakavitäre Tumoren bei entsprechender Größe als Füllungsdefekte darstellen lassen, ihren diagnostischen Stellenwert verloren; dasselbe gilt im übrigen auch für die Radionuklidangiographie.
Bei Patienten, die älter als 40 Jahre sind, ist allerdings eine Koronarangiographie präoperativ unentbehrlich. Bei der Koronarangiographie können gegebenenfalls auch Tumorgefäße nachgewiesen werden.

Therapie

Wegen der Gefahr von Komplikationen (Embolie, plötzlicher Herztod, vor allem bei gestielten Vorhoftumoren) ist die Therapie der Wahl – sofern technisch möglich und im Rahmen des Gesamtkrankheitsbildes sinnvoll – die vollständige oder zumindest partielle Tumorresektion. Intrakavitäre Anteile myokardialer Tumoren sind gegebenenfalls für partielle Resektionen geeignet.
Die Therapieerfahrungen bei primären kardialen Sarkomen sind wegen ihrer Seltenheit begrenzt. Oft ist eine komplette Resektion nicht möglich, da diese Tumoren lokal aggressiv wachsen und kardiale Symptome erst dann auftreten, wenn die Tumorgröße zu intrakardialer Obstruktion führt; außerdem bestehen in über der Hälfte der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Fernmetastasen. Ohne Fernmetastasen besteht der erste Therapieschritt in der Resektion des Tumors. Chemo- oder Radiotherapie haben in der Regel keinen Effekt.

Verlauf und Prognose

Rhabdomyome oder Hämangiome können sich spontan zurückbilden, Fibrome können lange stationär bleiben. Bei benignen Tumoren ist die operative Mortalität gering und der Langzeitverlauf nach chirurgischer Resektion günstig.
Die Prognose maligner kardialer Tumoren ist schlecht, Resektionen haben eine hohe Operationsletalität. Die chirurgische Intervention kann aber die Lebensqualität und bei kompletter Resektion auch die Prognose bessern, die mittlere Überlebenszeit beträgt dann etwa 24 Monate.

Primäre benigne Herztumoren

Säuglings- und Kindesalter

Am häufigsten sind Rhabdomyome, die in der Regel multipel vorkommen und sich offensichtlich aberrant aus embryonalen kardialen Myoblasten entwickeln. In 30–50% der Fälle sind die Rhabdomyome mit einer tuberösen Sklerose assoziiert. Die Raumforderungen finden sich überwiegend im linken Ventrikel und im interventrikulären Septum. Kleine Tumoren wachsen intramural, größere wölben sich ins Ventrikelkavum vor. Sie können eine Stenosierung der rechts- oder häufiger linksventrikulären Ausflußbahn verursachen und imitieren dann Klappenfehler. Bei Symptomen einer intrakardialen Obstruktion sollten Rhabdomyome reseziert werden.
Teratome sind perikardiale Tumoren, die aus differenziertem Gewebe aller drei Keimblätter bestehen, ihren Ausgang von der Herzbasis nehmen und meist dem rechten Ventrikel aufliegen. Die Tumoren setzen sich aus soliden und zystischen Anteilen zusammen, sie können eine Größe bis zu 15 cm im Durchmesser erreichen. Fibrome gehen von der freien Wand der Ventrikel oder dem interventrikulären Septum aus und ragen bei entsprechender Größe in das Ventrikelkavum hinein.

Myxome des Erwachsenenalters

Myxome sind endokardiale Tumoren, die überwiegend in den Vorhöfen

- linksatrial 75%
- rechtsatrial 15–20%
- links- und rechtsventrikulär 3–4%

lokalisiert sind und in Autopsiestudien 40% aller primären benignen Herztumoren ausmachen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, Altersgipfel zwischen dem 30.–60. Lebensjahr, familiäre Häufung wird beobachtet.
Die Tumoren wachsen meist vom Rand der Fossa ovalis des interatrialen Septums in den Herzvorhof vor und sind zum Zeitpunkt der Diagnose überwiegend 4–8 cm im Durchmesser groß. Makroskopisch haben Myxome ein polypöses, seltener papilläres oder villöses Aussehen. Mikroskopisch ist eine myxoide Matrix, die reich an sauren Mukopolysacchariden ist, erkennbar. In der myxoiden Matrix finden sich verstreut polygonale Zellen mit einem schwach eosinophilen Zytoplasma, außerdem retikuläre, kollagene und elastische Fasern sowie glatte Muskelzellen.
Vorhofmyxome sind in der Regel gestielt und von weicher Konsistenz und können mit dem Blutstrom in den Mitral- oder Trikuspidalklappenapparat prolabieren und bei entsprechender Größe das klinische Bild einer Mitral- oder Trikuspidalklappenstenose (seltener) imitieren. Als Komplikationen können neben Embolien und Herzinsuffizienz Synkopen oder plötzlicher Herztod auftreten.
Ventrikuläre Myxome können zur Verlegung des Ausflußtrakts der tumortragenden Herzkammer führen. Zudem ist die Embolisation von Tumorfragmenten oder tumoradhärenten Thromben häufig.
Das klinische Bild ist von der Tumorgröße abhängig. Neben hämodynamischen Veränderungen werden aber nicht selten Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Gewichtsverlust beobachtet. Bei den Laboruntersuchungen sind Anämie, Beschleunigung der BSG und eine Hypergammaglobulinämie auffällig.
Wegen der Gefahr von Embolien oder eines plötzlichen Herztods ist eine möglichst rasche komplette chirurgische Resektion indiziert.

Weitere benigne Herztumoren im Erwachsenenalter

50% der Lipome gehen vom Subendokard aus, die andere Hälfte vom Myokard oder Subepikard. Die subendokardialen Tumoren wachsen intrakavitär und sind überwiegend im rechten Vorhof und linken Ventrikel lokalisiert. Subepikardiale Tumoren sind gewöhnlich flach, glatt begrenzt und gestielt und können eine beachtliche Größe (> 1 kg) erreichen; subendokardiale Lipome sind kleiner und ungestielt. Eine lipomatöse Hypertrophie des interatrialen Septums wird gewöhnlich bei älteren und adipösen Patienten gefunden, wobei die Septumdicke bis auf 70 mm anwachsen kann und das Septum sich vorzugsweise in den rechten Vorhof vorwölbt.

Papilläre Fibroelastome sind kleine benigne Tumoren, die überwiegend nach dem 60. Lebensjahr beobachtet werden. Die Tumoren erreichen selten eine Größe > 10 mm im Durchmesser, sind gestielt, makroskopisch einer Seeanemone ähnlich und gehen vom Endokard der Herzklappen aus. Hämangiome werden in allen Herzabschnitten gefunden und sind entweder intramural oder intrakavitär gelegen. Meist imponieren sie als kleine subendokardiale bläuliche Knoten mit einer Größe von 2–35 mm. AV-Knoten-Mesotheliome sind im interatrialen Septum unmittelbar oberhalb der Insertionsstelle des septalen Trikuspidalsegels in der Region des AV-Knotens gelegen. Auf Grund ihrer Lokalisation können sie zu Reizleitungsstörungen führen und die Ursache eines kompletten AV-Blocks (suprahissär) sein.

Primäre maligne Herztumoren

Nahezu alle malignen primären Herztumoren sind Sarkome. Am häufigsten ist das Angiosarkom; bei mehr als der Hälfte der malignen primären Tumoren des Herzens handelt es sich um Angio- und Rhabdomyosarkome, etwa ein Viertel sind Mesotheliome, Fibrosarkome und maligne fibröse Histiozytome. Sehr selten sind maligne Lymphome, Osteosarkome, neurogene Sarkome, maligne Teratome und maligne Thymome. Kasuistisch wird über Leiomyosarkome und Liposarkome berichtet (s. Tab. 5.75).
Im Säuglings- und Kindesalter sind maligne primäre Herztumoren selten, die meisten Neubildungen treten nach dem 40. Lebensjahr auf. Angiosarkome werden bei Männern häufiger beobachtet als bei Frauen.
Wenn maligne primäre Herztumoren intra vitam diagnostiziert werden, liegen in über der Hälfte der Fälle bereits Fernmetastasen vor.

Angiosarkom

Angiosarkome sind stark vaskularisierte Tumoren. Histologisch bestehen sie aus miteinander anastomosierenden erythrozytenhaltigen Gefäßkanälen, die von atypischen Endothelzellen ausgekleidet sind. Sie werden in allen Herzabschnitten gefunden, in der Regel nehmen sie aber ihren Ausgang vom rechten Vorhof oder vom Perikard. Angiosarkome wachsen infiltrierend oder polypoid, knotige Tumoren können eine Größe bis zu 12 cm Durchmesser erreichen.
Klinisch manifestieren sich Angiosarkome durch
- Reizbildungs- und Leitungsstörungen
- Rechtsherzinsuffizienz
- Lungenembolie
- Perikarderguß

Weitere primäre maligne Herztumoren

Rhabdomyosarkome sind Tumoren quergestreifter Muskulatur. Sie sind meist multilokulär und breiten sich vom Myokard ins Perikard oder in die Herzhöhlen aus. Die intrakavitären Anteile können einen Herzklappenfehler vortäuschen; seltener entsteht ein Klappenfehler durch Tumorinfiltration einer Herzklappe. Mesotheliome des Perikards können zwar epikardiale Myokardschichten infiltrieren, sie erreichen jedoch nie die Herzhöhlen; durch tumoröse Ummauerung des Herzens können sie zur Konstriktion führen. Fibrosarkome werden sowohl im Myokard als auch im Perikard gefunden, überwiegend sind sie multilokulär. Die myokardialen Tumoren (häufiger) können in die Herzkammern vorwachsen und den intrakardialen Blutfluß behindern. Beim malignen fibrösen Histiozytom (MFH) handelt es sich um ein pleomorphes Sarkom mit partiell fibroblastischer und histiozytärer Differenzierung; vorwiegend ist der linke Herzvorhof betroffen. Primäre Osteosarkome des Herzens nehmen üblicherweise ihren Ausgang von der posterioren Wand des linken Vorhofs in unmittelbarer Nähe der Einmündung der Pulmonalvenen. Während kardiale Infiltrate bei malignen Lymphomen häufig sind, ist das primäre Lymphom des Herzens sehr selten.

Sekundäre oder metastatische Herztumoren

Sekundäre oder metastatische Tumoren des Herzens sind 20–40 mal häufiger als primäre kardiale Tumoren; sie wurden mit zunehmender Häufigkeit in den letzten Jahren bei 1,5–25 % der Patienten gefunden, die an einem Malignom verstorben waren. Bei einer Metastasierung ins Herz liegt in der Regel bereits eine ausgedehnte Tumordissemination vor, nur selten ist ausschließlich das Herz betroffen. Die Primärtumoren mit der größten Tendenz zur kardialen Metastasierung sind das
- maligne Melanom ca. 50% (s. Abb. 5.153)
- Bronchialkarzinom ca. 30%
- Mammakarzinom ca. 30%
- maligne Lymphom/Leukämie ca. 30%

Normalerweise sind die metastatischen Tumoren klein und ohne klinische Auswirkungen. In abnehmender Häufigkeit sind

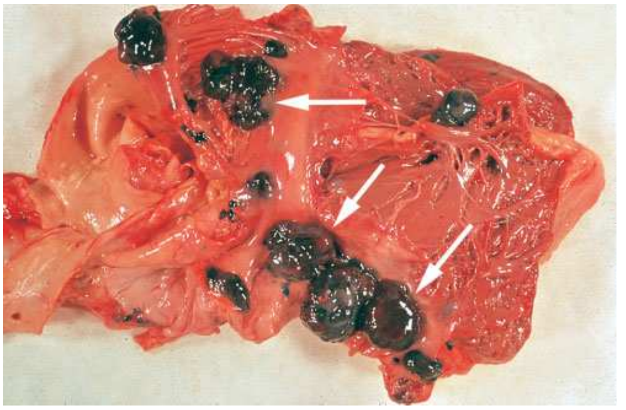


Abb. 5.153 Metastatische Herztumoren – Multiple noduläre Metastasen eines malignen Melanoms (Pfeile) (zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. V. Becker, Institut für Pathologie, Universität Erlangen)

- Perikard
- Myokard
- Endokard

betroffen. Das Bronchial- und das Mammakarzinom metastasieren bevorzugt ins Perikard.

Metastasierung

Ob überwiegend perikardiale oder myokardiale Metastasen auftreten, hängt vom bevorzugten Metastasierungsweg des Primärtumors ab. Die lymphogene Metastasierung führt vor allem zu perikardialen, die hämatogene zu myokardialen und endokardialen (selten) Metastasen. Tumoren, die in unmittelbarer Herznähe wachsen (Bronchial- oder Ösophaguskarzinom), können per continuitatem auf Perikard und Myokard übergreifen. Auch können extrakardiale Tumoren transvenös bis in die Herzvorhöfe vorwachsen: So erreichten Nierenzell- und Nebennierenkarzinome sowie Leiomyome über die untere Hohlvene den rechten und Brochialkarzinome über die Lungenvenen den linken Herzvorhof.

Symptomatik

Die häufigste klinische Manifestation eines metastatischen Herzbefalls ist der Perikarderguß. Verdächtig für eine Metastasierung ins Herz bei bekanntem Tumor anderer Lokalisation sind eine schnelle Zunahme der Herzgröße durch einen Perikarderguß, neu auftretende Zeichen einer Herzinsuffizienz oder eines Klappenfehlers, neu auftretende Reizleitungsstörungen sowie atriale oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen.

Diagnostik

Methode der Wahl ist die Echokardiographie, die rasch und zuverlässig nicht nur kardiale Metastasen, sondern auch deren Komplikationen aufdeckt. CT und MRT sind bei parakardialen oder bei transperikardial ins Herz einbrechenden Tumoren indiziert.

Therapie

Eine kurative Therapie ist nur ausnahmsweise möglich; palliative Maßnahmen wie Perikardiozentese können bei einem tamponierenden Perikarderguß die Lebensqualität der Patienten verbessern.

SERVICE Kardiale Tumoren

Literatur

Feigenbaum H (ed): Cardiac masses. In: Echocardiography. 5 th ed. Lea & Febiger, Philadelphia (1994) 589–629

Kapoor AS, Reynolds RD (eds): Cancer and the Heart. Springer, New York 1986

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: Cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. Vol. 2. 2 nd ed. Churchill Livingstone, New York (1993) 1635–1642

McAllister HA Jr, Fenoglio JJ Jr: Tumors of the Cardiovascular System, Atlas of Tumor Pathology, 2 nd series. Fascicle 15. Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1978

Keywords

cardiac myxoma, tumors of the heart

Ansprechpartner

Jede kardiologische Abteilung einer Universitätsklinik

Gesellschaft für Tumortherapie e.V., Paulinenallee 32, 20259 Hamburg, Tel 040/437420

5.12 Kardiogene Embolie

Andreas Mügge und Werner G. Daniel

Auf einen Blick

englisch: cardiogenic embolism

Ischämische Hirninfarkte haben in 15–25% der Fälle eine kardiale Ursache (Cerebral Task Force, 1986). Die Kausalität zwischen dem klinischen Ereignis und der kardialen Abnormalität ist häufig schwer zu beweisen. Daher sollte weniger von „Emboliequellen“ als vielmehr von kardial- oder kardiovaskulär-assoziierten Befunden gesprochen werden. Der häufigste kardiale Befund bei Verdacht auf eine kardiogene Embolie ist das Vorhofflimmern, weitere Ursachen siehe Tabelle 5.76.
Besteht der Verdacht auf eine „paradoxe“ Embolie, sollte zur Erhärtung der Diagnose nach peripheren Venenthrombosen gefahndet werden (Doppler, ggf. Phlebographie). Lassen sich mit den diagnostischen Standarduntersuchungen keine Anomalien finden, ist als weiterführender Schritt die Kontrastmittel-Ösophagus-Echokardiographie indiziert. Erfahrungsgemäß läßt sich bei bis zu 40% der Patienten mit dem Verdacht einer kardiogenen Embolie eine mögliche kardiovaskuläre Ursache finden. Die therapeutischen Konsequenzen richten sich nach der Ursache, oft ist eine Langzeit-Markumarisierung zur Prophylaxe weiterer embolischer Komplikationen angebracht.

Tab. 5.76 **Kardiogene Embolie – Ursachen, Häufigkeit und diagnostisches Vorgehen**

Vorhofflimmern	45%
akuter Myokardinfarkt	10%
linksventrikuläres Aneurysma	10%
rheumatisches Vitium	10%
Herzklappenprothesen	10%
andere Ursachen	15%
– infektiöse Endokarditis	
– offenes Foramen ovale	
– Vorhofseptumdefekt	
– Vorhofseptumaneurysma	
– Mitralklappenprolaps	
– Herzklappenverkalkungen	
– aortale Plaques	
– intrakavitäre Tumoren	

Basisuntersuchungen bei Verdacht auf kardiogene Embolie
- Anamnese (nähere Umstände der Embolie, Valsalva-Manöver usw.)
- klinischer Befund (Phlebothrombose?)
- Laboruntersuchungen (ggf. Protein S und C, Kardiolipin-Antikörper)
- EKG (Vorhofflimmern)
- Karotis-Doppler
- Echokardiographie

Vorhofflimmern

englisch: atrial fibrillation
Abkürzung: VHF

Vorhofflimmern ist, abgesehen von der einfachen Extrasystolie, die am weitesten verbreitete Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz von VHF ist altersabhängig, sie liegt bei nichtselektionierten Personen bei 0,3–0,4 % und steigt für ältere Personen (> 60 Jahre) auf über 5% an. Es ist ungeklärt, ob das höhere Lebensalter an sich eine höhere Prävalenz von VHF bedingt oder mit dem höheren Lebensalter assoziierte Begleiterkrankungen diese Zunahme verursachen.
Aus praktischen Erwägungen wird das VHF nach der Dauer unterteilt in
- permanentes (chronisches) VHF
- paroxysmales (intermittierendes) VHF
- akutes VHF (Beginn ≤ 24 h)

Nach der Ursache werden unterschieden
- VHF bei rheumatischem Vitium („valvuläres“ VHF)
- VHF ohne primären Herzklappenfehler („nichtvalvuläres“ VHF)
- VHF bei Hyperthyreose
- VHF ohne erkennbare kardiale oder nichtkardiale Begleiterkrankungen („lone“ VHF)

Häufigkeit siehe Tabelle 5.77.

Tab. 5.77 **Vorhofflimmern – Ursachen mit Häufigkeiten**

Erkrankung	Häufigkeit bei Patienten mit VHF (%)	Häufigkeit von VHF bei Erkrankung (%)
Mitralvitium	20–30	20–40
nichtvalvulär		
– KHK	50–60	< 1
– akuter Myokardinfarkt	< 5	7–16
– arterielle Hypertonie	40–60	5–10
– Perikarditis	< 1	< 1
– Kardiomyopathie		
dilatativ	< 1	20
hypertrophisch	< 1	10
– Alkoholexzesse	< 1	40
nach ACVB-Operation	< 5	30–40
Sick-Sinus-, WPW-Syndrom usw.	< 5	< 5
Lungenembolie	< 1	3
Hyperthyreose	2–5	10–15
keine anderweitige Erkrankung („lone“)	3–24	–

ACVB = aorto-koronarer Venenbypass, WPW = Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Thromboembolische Komplikationen

Die Morbidität des VHF wird durch thromboembolische Komplikationen bestimmt. Die jährliche Inzidenz solcher Komplikationen (s. Plus 5.63) ist für Patienten mit paroxysmalem VHF geringer (<2%) als für Patienten mit chronischem VHF (5%). Mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie lassen sich bei 9–12% der Patienten mit VHF Thromben im Bereich des linken Vorhofs, insbesondere im linken Vorhofohr, nachweisen (s. Plus 5.64 und Plus 5.65).
Zur Thromboembolieprophylaxe (s. Plus 5.66) werden Patienten mit VHF markumarisiert. Die INR-Einstellung richtet sich nach der Ursache des VHF
- rheumatisches VHF: INR 2,0–3,5
- nichtvalvuläres VHF: INR 1,5–2,5

Ausnahme:
Bei „lone“ VHF (<65 Jahre, Größe des linken Vorhofs im Echokardiogramm <47 mm) ist wegen des geringen Embolierisikos keine Markumarisierung notwendig (s. Plus 5.67).

Tab. 5.78 **Klinische Studien zur Thromboembolieprophylaxe bei nichtvalvulärem VHF**

Primär-Präventionsstudien
AFASAK
Atrial Fibrillation/Aspirin Anticoagulation Study, Copenhagen [1989]
Warfarin vs. Aspirin vs. Placebo; INR-Zielbereich 2,8–4,2
BAATAF
Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation [1990]
„low-dose“ Warfarin vs.Placebo; INR-Zielbereich 1,5–2,7
CAFA
Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study [1991]
Warfarin vs. Placebo; INR-Zielbereich 2,0–3,0
SPAF
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [1991]
Warfarin vs. Placebo vs. Aspirin; INR-Zielbereich 2,0–4,5
SPINAF
Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study [1992]
„low-dose“ Warfarin vs. Placebo, INR-Zielbereich 1,4–2,8

Sekundär-Präventionsstudie
EAFT
European Atrial Fibrillation Trial [1993]
Cumarin vs. Placebo vs. Aspirin, INR-Zielbereich 2,5–4,0

PLUS

5.63 Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen bei Vorhofflimmern

Die „wahre“ Inzidenz thromboembolischer Komplikationen ist bei Patienten mit VHF unbekannt. Dies liegt zum einen daran, daß arterielle Embolien klinisch „stumm“ verlaufen können, zum anderen, daß eine Kausalität gerade bei älteren Patienten fraglich erscheint, wenn neben dem VHF eine Reihe von Begleiterkrankungen wie beispielsweise eine Karotisstenose nachzuweisen sind, die ebenfalls als Ursache einer Embolie in Frage kommen.
Das thromboembolische Risiko ist für Patienten mit paroxysmalem VHF geringer (<2%) als für Patienten mit chronischem VHF (durchschnittlich 5%). Das Risiko einer arteriellen Embolie scheint bei chronischem rheumatischen VHF hoch zu sein (jährliche Inzidenz 5–8%). Bei Patienten mit einem nichtvalvulären VHF liegt das jährliche Embolierisiko bei 4–6%. Das nichtvalvuläre VHF ist bei Patienten mit einem zerebralen Insult mit 15% die häufigste kardiale Begleiterkrankung. Durch eine Hyperthyreose bedingtes VHF scheint ein vergleichbares Embolierisiko aufzuweisen wie VHF anderer Genese (4–6%). Unklar ist dagegen das Embolierisiko bei Patienten mit „lone“ VHF.
Ursprünglich wurde das „lone“ VHF von seinen Erstbeschreibern Evans & Swann (1954) als eine „benigne Erkrankung“ angesehen ohne jegliche therapeutische Konsequenz. In der Framingham-Studie wurde dagegen bei Patienten mit „lone“ VHF ein viermal höheres Embolierisiko beobachtet als für Kontrollpatienten im Sinusrhythmus; allerdings waren in der letztgenannten Untersuchung überwiegend ältere Patienten (>70 Jahre) eingeschlossen.
Unabhängig von der Genese des VHF ist es wichtig, anzumerken, daß 10–20% der Patienten mit VHF nach einem ersten zerebralen Insult innerhalb des nächsten Jahres unbehandelt ein zerebrales Zweitereignis erleiden.

5.64 Nachweis atrialer Thromben bei Vorhofflimmern

Im Sinusrhythmus kontrahieren linker Vorhof und Vorhofohr aktiv, die Blutflußgeschwindigkeiten liegen im linken Vorhofsohr >50 cm/s. Bei VHF finden keine geordneten Kontraktionen mehr statt, der linke Vorhof und das Vorhofsohr vergrößern sich, es kommt zur relativen Blutstase.
Echokardiographisch imponiert bei VHF ein irregulärer Niedrig-Blutfluß im Vorhofohr (<20 cm/s), begleitet vom sog. „Spontanecho-Kontrast“ (s. Abb. 5.154). Diese Bedingungen begünstigen die Bildung von atrialen Thromben, insbesondere im Bereich des linken Vorhofohrs (s. Abb. 5.155). Isolierte Thromben im linken Vorhofohr sind in der Regel nur mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie nachzuweisen. Thromben im Kavum des linken Vorhofs sind dagegen in 60–70% der Fälle auch im transthorakalen Echokardiogramm erkennbar. Bei nichtselektionierten Patienten mit chronischem VHF lassen sich in 9–12% atriale Thromben echokardiographisch nachweisen, davon befinden sich >85% isoliert im linken Vorhofohr.

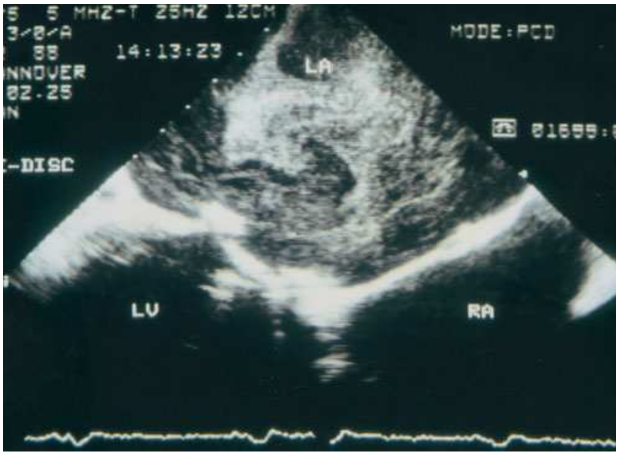


Abb. 5.154 Echokardiographie bei VHF, sog. Spontanecho-Kontrast; LA/RA = linker/rechter Vorhof; LV = linker Ventrikel

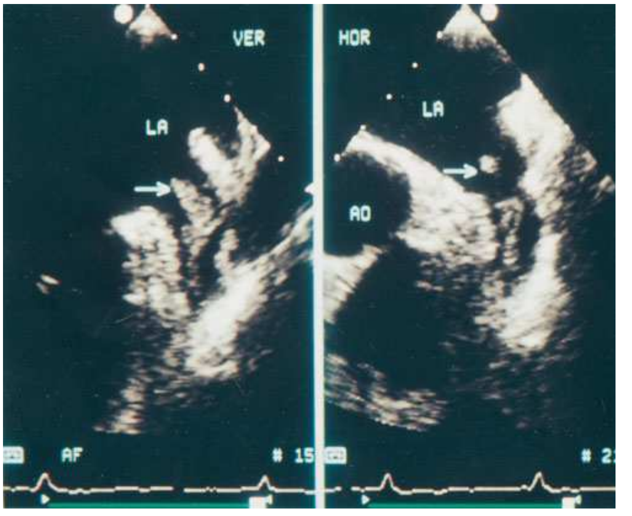


Abb. 5.155 Echokardiographie bei VHF; Pfeil: Thrombenbildung im Bereich des linken Vorhofohrs; AO = Aorta, LA = linker Vorhof

PLUS

5.65 „TEE-guided“ Kardioversion bei Vorhofflimmern

Nach elektrischer Terminierung von VHF (DC-Kardioversion) dauert es mehrere Tage, bis das linke Vorhofohr sich trotz eines stabilen Sinusrhythmus wieder normal kontrahiert („elektromechanische Entkopplung“). Es wird angenommen, daß eine „Entkopplung“ ebenfalls bei spontaner, aber auch nach medikamentöser Kardioversion vorkommt. Möglicherweise bedingt diese „elektromechanische Entkopplung“, daß thromboembolische Komplikationen nicht nur unmittelbar am Tag der erfolgreichen Kardioversion, sondern auch in der ersten Woche danach auftreten. Thromboembolische Komplikationen werden nach Kardioversionen ohne begleitende Antikoagulation in 2% der Fälle beobachtet, unter suffizienter Antikoagulation (orale Antikoagulation mit Marcumar 4 Wochen vorher, mindestens 4–6 Wochen nachher) dagegen nur in < 0,4%. Thromboembolische Komplikationen lassen sich auch reduzieren, wenn unmittelbar vor der geplanten DC-Kardioversion atriale Thromben mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) ausgeschlossen werden. Allerdings ist auch bei dieser „TEE-guided cardioversion“ eine anschließende orale Antikoagulation von mindestens 4 Wochen notwendig.

5.66 Langzeit-Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Die Morbidität des VHF wird besonders durch thromboembolische Komplikationen bestimmt, zerebrale Insulte sind im Alter eine der häufigsten Ursachen für Pflegebedürftigkeit. Bei Patienten mit einem rheumatischen VHF ist die orale Antikoagulation mit Cumarinderivaten als Thromboembolieprophylaxe ein allgemein akzeptierter Therapiestandard (INR 2,0–3,5).
Hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Abwägung einer oralen Antikoagulation bei chronischem nichtvalvulärem VHF sind kontrollierte Studien durchgeführt worden. Sie belegen übereinstimmend, daß durch eine orale Antikoagulation mit Warfarin/Cumarinderivaten die Häufigkeit ischämischer Hirninfarkte bzw. peripherer Embolien um 67–87% gesenkt werden kann. Zwei der Studien (BAATAF, SPINAF) heben sich dadurch hervor, daß eine „niedrig dosierte“ Antikoagulation durchgeführt wurde (INR-Zielbereich 1,4–2,8; entsprechende Quickwerte mit Thromborel S, Behringwerke, als Standard: 25–60%). Interessanterweise konnten auch diese beiden Studien eine signifikante Risikoreduktion nachweisen. Da mit der Intensität der Antikoagulation Blutungskomplikationen einhergehen, ist nach heutigen Erkenntnissen eine „milde“ orale Antikoagulation mit einem INR-Bereich von 1,5–2,5 möglichst vielen Patienten mit chronischem nichtvalvulärem VHF anzubieten.
Obwohl in der Praxis häufig vorkommend, kann Acetylsalicylsäure (ASS) derzeit nicht als eine Alternative zur oralen Antikoagulation bei Patienten mit chronischem VHF empfohlen werden. Lediglich in der SPAF-Studie wurde ein grenzwertiger Nutzen einer ASS-Therapie mit 325 mg/d gesehen; bei Patienten, bei denen aus unterschiedlichen Gründen eine orale Antikoagulation nicht durchgeführt werden kann, ist eine ASS-Therapie (325–500 mg/d) als Option zweiter Wahl zu erwägen.
Klinische Studien zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit nichtvalvulärem VHF siehe Tabelle 5.78.

5.67 Antikoagulation bei „lone“-Vorhofflimmern

Subgruppen von Patienten mit nichtvalvulärem VHF sind abzugrenzen, die sich durch ein besonders niedriges Embolierisiko auszeichnen, so daß sich für diese Patienten eine lebenslange orale Antikoagulation erübrigt. Eine solche Subgruppe sind Patienten mit „lone“ VHF, wenn sie < 65 Jahre alt sind, eine normale linksventrikuläre Funktion zeigen und die Vorhofgröße < 47 mm Körperoberfläche im transthorakalen Echokardiogramm liegt. Im transösophagealen Echokardiogramm lassen sich bei solchen Patienten nur sehr selten atriale Thromben nachweisen, auch scheint der Blutfluß im linken Vorhofohr trotz des irregulären Rhythmus in einem Bereich > 25 cm/s zu liegen.

Kardiale Thromben und Tumoren

Kardiale Thromben bei Myokardinfarkt

Thromben im Bereich des linken Ventrikels werden
- bei dilatativer Kardiomyopathie
- im akuten Myokardinfarkt
- nach Infarkt im Bereich von Aneurysmen

mit variabler Häufigkeit gesehen. In älteren Autopsiestudien wurden linksventrikuläre Thromben nach Myokardinfarkt noch mit einer Häufigkeit von 20–60% gefunden.

Die Inzidenz linksventrikulärer Thromben nach Myokardinfarkt hängt von der Lokalisation, der Ausdehnung und dem Ausmaß der Kontraktionsstörung ab. Thromben werden häufiger im Rahmen von Vorderwandinfarkten entdeckt (30–40%), insbesondere bei solchen mit Beteiligung der Herzspitze, seltener (< 5%) bei inferioren Infarkten.

Mit der konsequenten Heparinisierung und der Einführung der Thrombolysetherapie in der Akutbehandlung des Myokardinfarkts hat heute die Inzidenz echokardiographisch nachweisbarer Thromben deutlich abgenommen (< 15%). Bei linksventrikulären Thromben nach akutem Infarkt ist eine i. v. Heparinisierung (PTT ca. 2,5 der Norm) mit nachfolgender Antikoagulation (Cumarinderivat) für ca. 6 Monate indiziert.



Abb. 5.156 Vorhofmyxom; RA/LA = rechter/linker Vorhof, LV/RV = linker/rechter Ventrikel

Kardiale Tumoren

Primäre kardiale (25% maligne, 75% benigne) Tumoren sind selten. Am häufigsten ist das (benigne) Myxom, in ca. 75% der Fälle im linken Vorhof lokalisiert, in ca. 15–20% der Fälle im rechten Vorhof, selten (3–4%) im linken oder rechten Ventrikel (s. Abb. 5.156). Eine arterielle Embolie ist in 30–40% der Patienten mit Myxom eines der wichtigsten klinischen Zeichen. Die Technik der Wahl zum Nachweis von Myxomen ist die Echokardiographie. Die Therapie des Myxoms ist die chirurgische Exstirpation.

Bei malignen primären kardialen Tumoren steht an erster Stelle das Sarkom mit seinen vielfältigen histologischen Untertypen (Rhabdomyosarkom, Angiosarkom, Fibrosarkom usw.). Da die primär malignen Tumoren meistens intramural und perikardial wachsen, sind arterielle Embolien eine seltenere Komplikation. Primäre Tumoren an Herzklappen (z. B. das Fibroelastom) sind Raritäten; die erste klinische Manifestation von Herzklappentumoren sind in der Regel arterielle Embolien.

Häufiger als primäre kardiale Tumoren sind metastatische Tumoren (20–40 x häufiger). Abgesehen von ZNS-Tumoren können alle anderen Neoplasien kardial und perikardial metastasieren. Bei einem intrakavitären Wachstum (z. B. infolge eines Nierenzellkarzinoms) können Embolien auftreten. Zusätzlich zur Echokardiographie sind in der Diagnostik bildgebende Verfahren wie Kontrastmittel-CT und MRT hilfreich.

Veränderungen im Bereich des Vorhofseptums

Offenes Foramen ovale

Abkürzung: PFO

Während der intrauterinen Entwicklung des Kindes ermöglicht das PFO eine Umgehung des pulmonalen Kreislaufs. Nach der Geburt verschließt sich bei ⅔ der Kinder das Foramen ovale, beim restlichen Drittel liegen die beiden Septen des Vorhofs nur aneinander an.

Eine Erhöhung des rechtsatrialen Drucks (Husten, Extrasystolie, Valsalva-Preßmanöver) ermöglicht eine Separation der beiden Septen mit Bildung eines kurzfristigen Rechts-links-Shunts. Damit entsteht ein „Tor“ vom venösen zum arteriellen Kreislauf mit der Möglichkeit, daß Thromben aus dem peripheren Venensystem arteriell embolisieren („paradoxe“ Embolie, s. Plus 5.68).

Die Technik der Wahl zum Nachweis eines PFO ist die Kontrastmittel-Echokardiographie (s. Abb. 5.157). Dabei ist die Ösophagus-Echokardiographie der konventionellen Echokardiographie hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen.

Bei jüngeren Patienten (< 55 Jahre) mit ischämischem Insult wird ein PFO in ca. 45–50% der Fälle gesehen, also wesentlich häufiger als in der Normalbevölkerung (ca. 25–35%). Damit scheint zumindest für jüngere Patienten die paradoxe Embolie eine häufigere Ursache eines ischämischen Insults zu sein. Zur Erhärtung der Verdachtsdiagnose dient der Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose. Die Wahrscheinlichkeit, eine tiefe Beinvenenthrombose nachzuweisen, ist innerhalb von 48 h nach Insult am höchsten, nach 1–2 Wochen jedoch sehr niedrig.

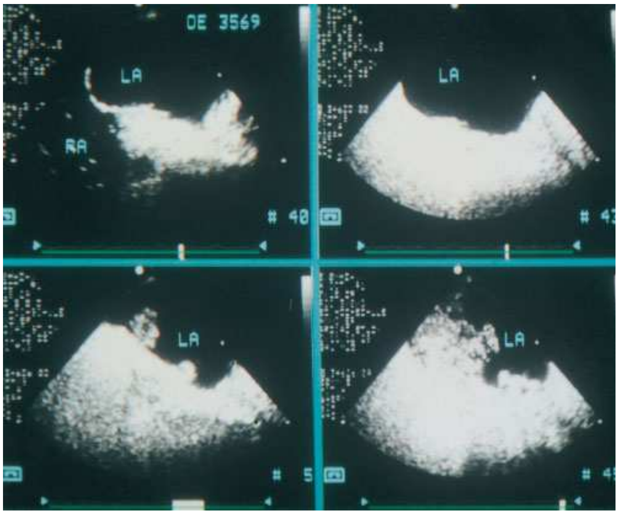


Abb. 5.157 Kontrastmittel-Echokardiographie zum Nachweis eines PFO; Übertritt von Kontrastmittel nach Valsalva-Preßmanöver aus dem rechten (RA) in den linken (LA) Vorhof

PLUS

5.68 Paradoxe Embolie bei PFO

Die Größe bzw. Separationsweite eines PFO ist sehr variabel und reicht von 1–15 mm. Angesichts der Häufigkeit eines PFO in der normalen Bevölkerung (25–35 %) ist es verwunderlich, daß paradoxe Embolien eher selten beobachtet werden. Dies läßt vermuten, daß zur Entstehung einer paradoxen Embolie eine Reihe von Faktoren zusammentreffen müssen. Ein aus dem venösen System losgelöster Thrombus wird durch den embryonal festgelegten Einmündungswinkel der Vena cava inferior in den rechten Vorhof direkt in Richtung auf die Fossa ovalis gelenkt. Damit dieser Thrombus das Vorhofseptum passieren kann, bedarf es wahrscheinlich einer Mindestgröße des PFO. Aus retrospektiv angelegten Studien ist bekannt, daß ein PFO mit einer Separation der Septen > 5 mm unter Valsalva eher eine paradoxe Embolie erlaubt als ein PFO mit kleinerer Separation. Die Technik der Wahl zur weiteren Differenzierung eines PFO ist die Kontrastmittel-Ösophagus-Echokardiographie.
Patienten mit rezidivierenden Embolien, bei denen sich als einzig erkennbare „Emboliequelle“ mit der Ösophagus-Echokardiographie ein großes PFO (> 5 mm Separation) nachweisen läßt, werden heute zunehmend langzeit-markumarisiert; der Nutzen dieser Therapie ist bislang jedoch nicht schlüssig belegt. Alternativ wird in wenigen Zentren im Rahmen von Pilotstudien das PFO mit einem Schirmchen-Okkluder-System im Herzkatheterlabor permanent verschlossen.

Vorhofseptumaneurysma

Eine aneurysmatische Vorwölbung des interatrialen Septums > 10 mm ist als Vorhofseptumaneurysma definiert. Die Ursache dieser Aussackung ist unklar.
Ein Vorhofseptumaneurysma kann auf die Fossa ovalis beschränkt bleiben, aber auch auf das gesamte Vorhofseptum ausgedehnt sein. Auf Grund der Druckverhältnisse zwischen dem linken und rechten Vorhof ist es während eines normalen kardiorespiratorischen Zyklus überwiegend nach rechtsatrial vorgewölbt.
Der Nachweis erfolgt mit der Echokardiographie (s. Abb. 5.158). Bei Kleinkindern und Jugendlichen wird als Zufallsbefund ein Aneurysma häufiger (1,0–1,7 %) gesehen als bei Erwachsenen (ca. 0,08–1,0 %). Ein Vorhofseptumaneurysma ist in der Regel mit weiteren kardialen Befunden assoziiert (supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, PFO, Vorhofseptumdefekt vom Sekundärtyp, Mitralklappenprolaps). Bei Patienten mit ischämischen Insulten wird ein Vorhofseptumaneurysma in ca. 8 % echokardiographisch gesehen. Patienten mit einem Vorhofseptumaneurysma haben umgekehrt in ca. 30–35 % der Fälle in ihrer Anamnese ein Ereignis, welches mit einer arteriellen Embolie vereinbar ist. Ob dabei das Vorhofseptumaneurysma Ursache der Embolie ist, wird kontrovers diskutiert. Spezifische therapeutische Konsequenzen wurden bisher nicht definiert, sie richten sich nach den assoziierten Befunden (z. B. Antikoagulation bei Nachweis eines PFO).

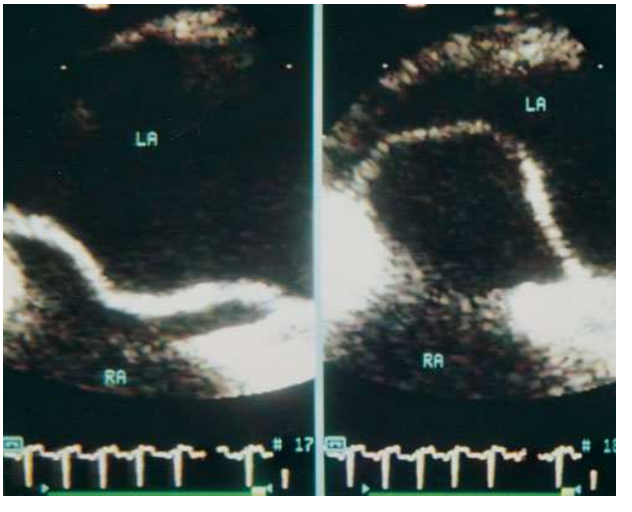


Abb. 5.158 Echokardiographie bei Vorhofseptumaneurysma; im rechten Bild wölbt sich das aneurysmatische Septum weit in den linken Vorhof; LA/RA = linker/rechter Vorhof

Veränderungen im Bereich der Herzklappen

Infektiöse Endokarditis

Abkürzung: IE

Autopsiestudien belegen, daß ca. 50% der Patienten mit IE embolisieren (s. auch Beitrag infektiöse Endokarditis). Da die IE eine seltenere Erkrankung ist, liegt der Nachweis endokarditischer Vegetationen < 5% bei Patienten mit Verdacht auf eine kardiogene Embolie. Andererseits ist in ca. 25–30% der Fälle mit IE eine arterielle Embolie (ca. 75% zerebral) eine der ersten klinischen Manifestationen dieser Erkrankung. Bei Patienten mit Hirnembolie und positiven Entzündungsparametern (BKS-Beschleunigung, ungeklärte Leukozytose, subfebrile Temperaturen, Splenomegalie) sollte immer an eine IE gedacht werden! Vegetationen an der Aorten- und Mitralklappe scheinen gleich häufig zu embolisieren; auch scheint der zugrundeliegende Keim keinen wesentlichen Einfluß auf die Embolierate zu haben. Besonders gefährdet hinsichtlich einer Embolie sind aber Patienten im frühen entzündlichen Stadium ihrer Erkrankung mit großen (> 1 cm) pendelnden Vegetationen, insbesondere, wenn diese an der Mitralklappe sitzen. Die einzige therapeutische Option bei rezidivierenden embolischen Komplikationen ist der Herzklappenersatz oder die Herzklappenrekonstruktion.

Mitralklappenprolaps

Abkürzung: MKP

Der Mitralklappenprolaps ist definiert als ein abnormes systolisches „Durchhängen" eines der beiden Mitralsegel in Richtung auf den linken Vorhof. Echokardiographisch läßt sich dieses Phänomen gut in der parasternal langen Achse im M-Mode-Bild darstellen; besser gelingt der Nachweis im Ösophagusechokardiogramm (s. Abb. 5.159).
Häufig bewirkt der MKP eine spätsystolische Mitralklappeninsuffizienz, nicht selten ist er Ursache einer schweren Regurgitation. Klinisch imponiert in der Auskulation ein typischer mitt- bis spätsystolischer „Klick". Je nach Definitionskriterien wird ein MKP bei ca. 5–10% der Bevölkerung gefunden, in Kollektiven mit jüngeren Frauen häufiger als bei Männern.
Bei einem ischämischen Insult ungeklärter Ursache wird in ca. 22% der Fälle ein MKP diagnostiziert. Insbesondere bei jüngeren Patienten ist der MKP nicht selten die einzig nachweisbare Abnormalität und Erklärung für einen zerebralen Insult. In Langzeitstudien scheint jedoch die Inzidenz ischämischer Insulte bei Patienten mit einem MKP nur wenig höher als in der Normalbevölkerung zu liegen (136 versus 102 Ereignisse/100000 Patientenjahre).
Auf Grund des relativ niedrigen Embolierisikos ist eine prophylaktische Therapie nicht indiziert. Bei transitorischer Attacke und MKP wird eine Therapie mit Aspirin (325–500 mg/d) empfohlen, bei zerebralem Insult und einem MKP ohne weitere pathologische Befunde kann eine orale Antikoagulation mit Cumarinderivaten im niedrigen INR-Bereich diskutiert werden.

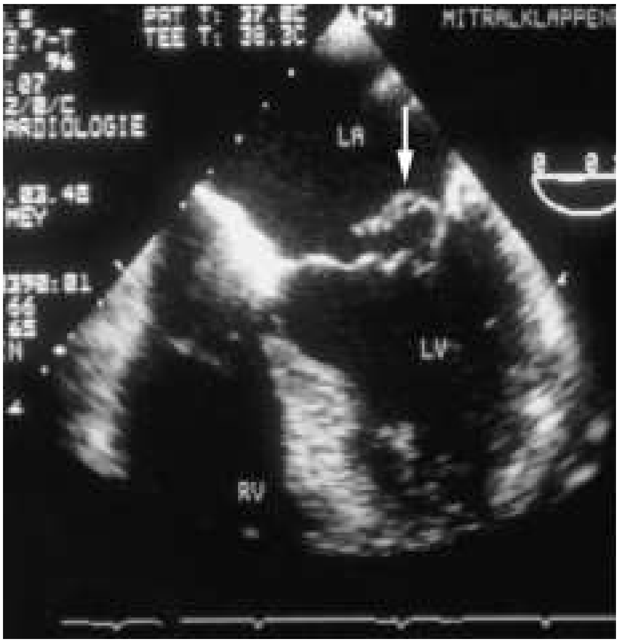


Abb. 5.159 Echokardiographischer Nachweis eines Prolaps des posterioren Mitralsegels (Pfeil); LA/LV = linker Vorhof/Ventrikel, RV = rechter Ventrikel

„Valvular strands"

Mit Verbesserung der echokardiographischen Technik, insbesondere der Einführung der Ösophagus-Echokardiographie, werden bei 15–50% der Patienten an einer nativen oder künstlichen Herzklappe 2–10 mm lange und 1–2 mm breite mobile Fremdechos beobachtet („valvular strands"). Wahrscheinlich entsprechen diese Klappenveränderungen sog. Lambl-Exkreszenzen (mit Endothelzellen bedeckte Fibrinablagerungen). Die Bedeutung von „valvular strands" als Ausgangsort einer Embolie ist umstritten. Am ehesten entsprechen sie Degenerationserscheinungen an Herzklappen im höheren Lebensalter, denen möglicherweise keine relevante Bedeutung als kardiogene Emboliequelle zukommt. Therapeutische Konsequenzen sind bislang nicht definiert.

Herzklappenprothesen

Eine echokardiographisch nachweisbare Thrombosierung von Kunstklappen wird für mechanische Prothesen in ca. 0,05–0,89% und für biologische Prothesen in ca. 0–0,12% pro Jahr beobachtet. Generell scheint die Gefährdung von Prothesen in Aortenposition geringer als in Mitralposition zu sein. Das jährliche Risiko einer klinisch apparenten Embolie ist deutlich höher und liegt für mechanische Prothesen bei 2,16–3,46% (s. Plus 5.69), für biologische Kunstklappen bei 1,7–2,0% (s. Plus 5.70).
Der Verdacht auf eine Thrombosierung einer Klappenprothese bzw. auf eine arterielle Embolie bei Patienten mit einer Kunstklappe ist ein kardiologischer Notfall.

PLUS

5.69 Thrombosierung mechanischer Prothesen

Mechanische Prothesen zeigen nur relativ selten Fehlfunktionen. Die heute verwendeten Zweiflügelprothesen (z. B. St. Jude Medical) haben auf Grund ihres Strömungsprofils ein geringeres Thrombosierungsrisiko als ältere Klappentypen (z. B. Starr-Edwards Ballprothesen). Thrombosierungen im Bereich von mechanischen Prothesen äußern sich, je nachdem ob der Okkludermechanismus mitbetroffen ist, zuerst mit arteriellen Embolien oder mit einer Prothesen-Malfunktion.
Bei Thrombosierung im Bereich des Schließmechanismus hört man ein Leiserwerden der Klappenschlußtöne sowie evtl. ein neues Regurgitationsgeräusch. Thrombosierungen im Bereich des Klappenrings lassen sich echokardiographisch, in der Regel nur mit Hilfe der Ösophagus-Echokardiographie, nachweisen.
Ein akuter Re-Herzklappenersatz bei Klappenprothesenthrombose ist mit einer Operationsmortalität von 5–16 % belastet. Alternativ kann bei Nachweis einer Thrombosierung (und bei noch fehlender arterieller Embolie) eine Thrombolysetherapie erwogen werden. In Studien mit Fallzahlen von 8–75 Patienten sind akute Thrombolysen mit einem ähnlichen Protokoll wie für den Myokardinfarkt mit einer Erfolgsrate von 62–100 % durchgeführt worden. Allerdings zeigten 8–20 % der Patienten nach erfolgreicher Thrombolyse im weiteren Verlauf eine erneute Thrombosierung, so daß diese Therapieform nur eine Erstmaßnahme darstellt.

5.70 Degeneration biologischer Prothesen

Unabhängig vom Klappentyp (Schweineherzklappe, Kunstklappe aus Rinderperikard, menschliche Herzklappe (Homograft) ist die Haltbarkeit biologischer Prothesen begrenzt; innerhalb von 10 Jahren degenerieren > 50 % dieser Kunstklappen. Die Degeneration geht mit einem Funktionsverlust einher und bewirkt zum einen hämodynamisch relevante Stenosierungen, zum anderen durch Segeleinrisse Regurgitationen. Plötzliche Einrisse können zu akuten kardialen Dekompensationen führen. Der Nachweis einer Prothesen-Malfunktion erfolgt durch kardiale Auskultation (Stenose-, Insuffizienzgeräusch) und durch die Doppler-Echokardiographie. Kommt es bei einer degenerierten Kunstklappe zu einem embolischen Ereignis, ist der erneute Herzklappenersatz zu erwägen.

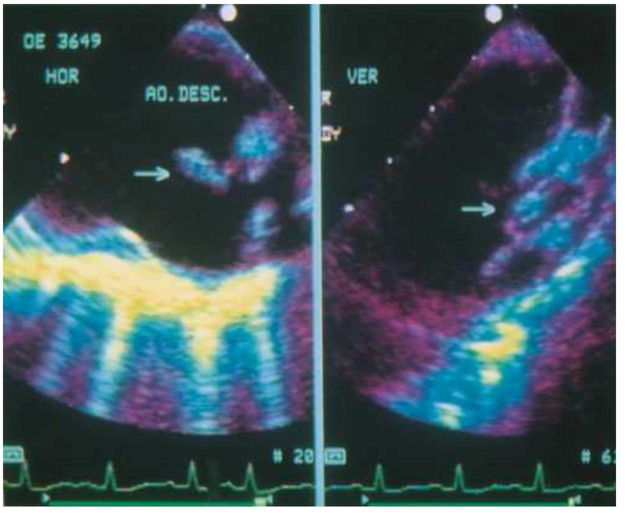


Abb. 5.160 Aortale Plaques (rupturiert) mit thrombotischen Auflagerungen (Pfeile), horizontale (links) und vertikale (rechts) Schnittebene im transösophagealen Echokardiogramm

Aortale Plaques

Mit Hilfe der Ösophagus-Echokardiographie kann nahezu die gesamte thorakale Aorta auf arteriosklerotische Veränderungen untersucht werden, mit Ausnahme eines „blinden Fleckes“, dem Übergang der Aorta ascendens in den Aortenbogen. Dieser Bereich ist der Ösophagus-Echokardiographie nicht zugänglich, da zwischen dem Transducer im Ösophagus und der Aortenwand die luftgefüllte und damit nicht durchschallbare Trachea liegt. Arteriosklerotische Veränderungen im Bereich der Aortenwand manifestieren sich als Intimaverdickung, als flache wandständige oder in das Lumen sich vorwölbende Plaques, die rupturieren und deren mobile Anteile embolisieren können (s. Abb. 5.160). Solche mobilen Plaques werden mit Hilfe der Ösophagus-Echokardiographie in ca. 4 % bei Patienten mit Verdacht auf kardiogene Embolie gesehen. In kontrollierten Studien ist das Risiko einer arteriellen Embolie bei Patienten mit aortalen Plaques um den Faktor 3 erhöht. Therapeutische Optionen sind Antikoagulanzien, in Einzelfällen eine Thrombolyse, bis der mobile Anteil des rupturierten Plaques im Ösophagus-Echokardiogramm nicht mehr nachweisbar ist.

SERVICE Kardiogene Embolien

Literatur

Daniel WG, Kronzon I, Mügge A (Hrsg): Cardiogenic Embolism. Williams & Wilkins, Baltimore 1996
Cerebral Embolism Task Force: Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol 43 (1986) 71–84

Keywords
atrial fibrillation, cardiogenic embolism, endocarditis

5.13 Funktionelle Herzerkrankungen

Georg Lohmöller

Auf einen Blick

Synonym: Vegetative Herzbeschwerden
englisch: cardiac neurosis
ICD 10:
F 40–41 phobische Störungen und andere Angststörungen
F 45.3 somatoforme autonome Funktionsstörungen, z. B. Herzneurose oder neurozirkulatorische Asthenie

Definition
Der Begriff „funktionelle Herzerkrankungen" wird verwendet für subjektive Herzbeschwerden
- mit anhaltendem, subjektiv relevantem Krankheitswert
- ohne nachweisbare kardiale oder extrakardiale organische Ursache
- ohne prognostische Relevanz für das Herz
- mit psychogenen Ursachen, vorwiegend Angststörungen
- eine funktionelle Herzerkrankung besteht bei jedem dritten Patienten mit Herzbeschwerden
- für die Diagnose ist die genaue Anamnese mindestens ebenso wichtig wie eine apparative Diagnostik

Diagnostische Leitlinien
- Art und auslösende Umstände der Herzbeschwerden
- funktionelle Beschwerden anderer Organsysteme
- die notwendige kardiale Ausschlußdiagnostik organischer Ursachen
- vegetativ vermittelte kardiale Funktionsstörungen
- psychogene Ursachen

Therapie
Ohne eine vom Patienten akzeptierte ursächliche Klärung und diagnostische Bezeichnung gelingt meist keine dauerhafte Lösung des Problems. Neben psychotherapeutischen Verfahren kann eine passagere symptomatische Therapie mit Anxiolytika, Antidepressiva oder Betablockern (je nach pathogenetisch relevanten Faktoren) hilfreich sein.

Grundlagen

Epidemiologie

In epidemiologischen Untersuchungen wird die Häufigkeit funktioneller Herz-Kreislauf-Beschwerden mit 2–16% in der erwachsenen Bevölkerung (anamnestisch), 8–15% der ambulanten allgemeinmedizinisch oder internistisch untersuchten Patienten, etwa 30% der psychiatrisch oder psychosomatisch untersuchten Patienten und 30–40% der auf Grund von Herz-Kreislauf-Beschwerden untersuchten Patienten angegeben. Der Anteil funktioneller Erkrankungen nimmt mit zunehmendem Alter ab, bei Frauen später als bei Männern.
Abzugrenzen sind davon
- psychische Mitursachen organischer Herzerkrankungen (Herzinfarkt) und organisch faßbarer Risikofaktoren (Hypertonie)
- emotionelle Auslöser akuter kardialer Ereignisse (Herzinfarkt, Synkope, Kammerflimmern)
- psychische Folgen schwerer organischer Herzerkrankungen (Depression nach Infarkt oder Operation)
- organische Erkrankungen des vegetativen Nervensystems des Herzens (autonome Neuropathie)
- kardiale Funktionsstörungen und Normabweichungen ohne relevante Beschwerden
- Herzbeschwerden extrakardialer organischer Ursache
- funktionelle Kreislauferkrankungen

Psychische Faktoren

Angst

Angst ist eine vorrangige Komponente funktioneller Herzerkrankungen, auch wenn sie bei funktionellen Herzbeschwerden nicht immer vorhanden ist bzw. nicht immer eingestanden wird. Neurotische Angststörungen sind die wesentliche Ursache chronischer oder rezidivierender funktioneller Herzbeschwerden. Psychoanalytiker sehen eine lange Entstehungsgeschichte von Herzneurosen, in der unbewältigt gebliebene Konflikte (z.B. Trennungswünsche und Trennungsängste) eine wichtige Rolle spielen. Als prädisponierende Ausgangssituation wird eine zu enge Mutter-Kind-Beziehung angesehen. Diese soll auf eine Selbstunsicherheit der Mutter zurückzuführen sein und zu einem übermäßigen Beschützen des Kindes führen. Das Kind lernt nicht, Angst zu bewältigen und sich adäquat aggressiv zur Wehr zu setzen. Die entwicklungsgemäße Loslösung gelingt nicht, das Kind erlebt deprimierend, daß es auf die Mutter angewiesen ist und Aggressionswünsche gegen die Mutter nicht verarbeiten kann. Bereits das Ansprechen derartiger Konflikte während der Exploration kann zu erheblichen Herzfrequenzsteigerungen führen, wie sie auch bei Angst und Wut beobachtet werden.
Richter und Beckmann (1973) konnten bei Patienten mit funktionellen Herzbeschwerden zwei Gruppen unterscheiden: Die eine Gruppe zeigt ihre Ängste (und Hilflosigkeit sowie Schutzsuche) mehr oder weniger offen, die andere leugnet die Angstproblematik und verdrängt sie durch Aktivität, Männlichkeit und Unabhängigkeitsstreben, sie ist auf somatische Probleme fixiert.

Tab. 5.79 **Panikattacke – Symptome** (DSM-IV, dt. Ausgabe)

Definition: klar abgrenzbare Episode intensiver Angst und Unbehagens, bei der mindestens 4 der nachfolgend genannten Symptome abrupt auftreten und innerhalb von 10 min einen Höhepunkt erreichen

- Palpitationen, Herzklopfen oder beschleunigter Herzschlag
- Schwitzen
- Zittern oder „Beben“
- Gefühl der Kurzatmigkeit oder Atemnot
- Erstickungsgefühle
- Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust
- Übelkeit oder Magen-Darm-Beschwerden
- Schwindel, Unsicherheit, Benommenheit oder der Ohnmacht nahe sein
- Derealisation (Gefühl der Unwirklichkeit) oder Depersonalisation (sich losgelöst fühlen)
- Angst, die Kontrolle zu verlieren oder „verrückt zu werden“
- Angst zu sterben
- Parästhesien (Taubheit oder Kribbelgefühle)
- Hitzewallungen oder Kälteschauer

Herzphobie

Im Gegensatz zu anderen Phobien bezieht sich dieser Begriff nicht auf die Auslösesituation, sondern die Organmanifestation. Situationen, die einmal zu dramatischen Herzbeschwerden geführt haben, werden ängstlich gemieden. Dieser Mechanismus kann für Arzt und Patient offensichtlich sein.

Panikstörungen

Funktionelle Herzerkrankungen werden derzeit bevorzugt als Panikstörungen diagnostiziert und als anfallartig auftretende Angstbeschwerden von einem generalisierten chronisch persistierenden Angstsyndrom abgegrenzt. Panikstörungen liegen vor, wenn bei wiederholten Anfällen (im Gegensatz zur Phobie nicht situationsgebunden) mindestens vier der in Tabelle 5.79 genannten Symptome auftreten. Die Symptome der Panikattacke überlappen sich weitgehend mit denen der Herzphobie und des hyperkinetischen Herzsyndroms.

Hypochondrie

Die hypochondrische Beobachtung des Herzens kann Mitursache funktioneller Herzerkrankungen sein. Der Begriff sollte dem Patienten gegenüber gemieden werden.

Depression

Depression oder depressive Phasen sind in vielen Fällen offensichtlich ein relevanter Manifestationsfaktor für funktionelle Herzerkrankungen.

Aggressionshemmung

Ihre pathogenetische Bedeutung wurde früher hoch eingeschätzt und ist psychoanalytisch und psychophysiologisch verständlich.

Biologische Faktoren

Schwere Herzerkrankungen (Infarkt, Herzoperation) verursachen oft eine reaktive Depression.
Herzsensationen mit objektivierbarer organischer Ursache (z. B. Extrasystolen, Mitralklappenprolaps) können als Auslöser, aber nicht als eigentliche Ursache funktioneller Herzerkrankungen gelten. Das gleiche trifft zu für das Wissen um Risikoalter, Risikofaktoren oder prognostisch irrelevante kardiale Normabweichungen.

Funktionelle Herzerkrankungen ohne objektivierbare Funktionsstörungen kommen beispielsweise vor bei der rein psychogenen konversionsneurotischen Synkope und bei Patienten mit Herzschmerzen ohne koronare Herzerkrankung. Die Empfindlichkeitsschwelle für subjektiv bedeutsame Herzsensationen ist bei hypochondrischer Beobachtung der Körperfunktionen erniedrigt. Bei psychogen bedingten funktionellen Herzerkrankungen können vegetativ (und endokrin) vermittelte kardiale Funktionsstörungen, hyperdynam oder hypodynam, nachweisbar sein.

Hyperdyname Funktionsstörungen

Hyperdyname Funktionsstörungen sind insbesondere bei jüngeren Patienten häufig und wegweisend für die Diagnose hyperkinetisches Herzsyndrom. Inadäquate Angst und gehemmte Aggression induzieren (ohne nachfolgende Flucht oder Kampf) über eine Sympathikusstimulation einen Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck, myokardialer Kontraktilität, AV-Leitungsgeschwindigkeit und eine gesteigerte Skelettmuskeldurchblutung sowie eventuell Extrasystolen. Diese hyperdyname Reaktion wird als Herzklopfen unangenehm verspürt und führt über gesteigerte Herzangst zu einer weiteren Verstärkung der Symptome. Diese hämodynamische Reaktion kann durch β-Stimulation simuliert und durch Betablocker gehemmt werden. Trainingsmangel verstärkt hyperdyname Funktionsstörungen.

Hypodyname Funktionsstörungen

Hypodyname Funktionsstörungen sind als Ursache von Herzbeschwerden weniger relevant. Der psychogene (konversionsneurotische) Anteil vasovagaler Synkopen kann über eine Vagusstimulation mit Blutdruckabfall und/oder Frequenzabfall verursacht sein.

Klinisches Bild und Diagnostik

Auf der somatischen Seite werden organische Herzerkrankungen und organische extrakardiale Beschwerdeursachen ausgeschlossen und gegebenenfalls vegetativ vermittelte kardiale Funktionsstörungen erfaßt. Auf der psychosomatischen Seite werden passende anamnestische Hinweise dokumentiert, zunächst Art und vor allem Auslöser und Darstellungsweise der Beschwerden, dann die Anamnese diverser, mutmaßlich funktioneller Beschwerden anderer Organsysteme, schließlich durch fachärztliche psychosomatische Exploration.

Anamnese

Ausgangspunkt der Diagnostik sind in der Regel Herzbeschwerden, die auf bestimmte organische Herzerkrankungen hinweisen, aber für diese doch atypisch sind.

Atypische Herzschmerzen

Eine extrakardiale organische Schmerzursache ist zu vermuten bei

- atemabhängigen Schmerzen (Pleuritis, Perikarditis)
- oberflächlichen Schmerzen, lokalisiert oder segmental, mit Berührungsempfindlichkeit (Hyperalgesie, Neuralgie)
- Herzstechen, punktförmig, messerstichartig
- Schmerzen unterschiedlicher Qualität, die lageabhängig oder durch Positionsänderungen der HWS, der BWS oder der Schultern ausgelöst werden (neuromuskuloskelettale Ursache)
- retrosternale Schmerzen, die im Liegen, beim Bücken oder nach voluminösen Mahlzeiten auftreten (mit oder ohne

Tab. 5.80 **Untersuchungsbefunde bei hyperkinetischem Herzsyndrom**

- inadäquat hohe Pulsfrequenz
- hohe Pulsfrequenzvariabilität (respiratorische Arrhythmie, überhöhter Pulsfrequenzanstieg bei körperlicher und psychischer Belastung)
- Pulsus celer et altus, vergrößerte Blutdruckamplitude
- überdurchschnittliche Blutdruckschwankungen, auch passager erhöhte Blutdruckwerte
- überdurchschnittlich lautes systolisches Austreibungsgeräusch, hyperaktiver Herzspitzenstoß
- verminderte körperliche Belastbarkeit

Sodbrennen oder Regurgitation), die durch Genuß saurer oder scharfer Getränke provozierbar und mit probatorischer Gabe von Antazida behebbar sind (bei Refluxösophagitis mit oder ohne Hiatushernie)

Eine psychogene Beschwerdeursache ist anzunehmen bei
- Herzschmerzen oder Beklemmungsgefühl, die ausschließlich in beengten Räumen (Aufzug, Kaufhaus, „schlechte Luft"; Besserung an der frischen Luft) auftreten und oft mit Atemnot, Schwindel und Schwäche oder auch Herzklopfen assoziiert sind
- Herzschmerzen, die trotz kompletter Ausschlußdiagnostik inklusive Koronarangiographie und trotz adäquater Patientenaufklärung persistieren oder wieder auftreten

Atypisches Herzrasen

Schnelles regelmäßiges Herzklopfen, das sich langsam oder unbemerkt zurückbildet und nicht (wie bei einer echten paroxysmalen Tachykardie) schlagartig aufhört, ist charakteristisch für eine funktionelle Sinustachykardie. Herzklopfen, das sich mit zunehmender Angst erkennbar steigert und unter Beruhigung langsam zurückbildet, hat offensichtlich eine wesentliche psychogene Ursache.

Atypische Synkope

Rein psychogene konversionsneurotische Synkopen sind (nach Eigen- und Fremdanamnese oder Beobachtung) gekennzeichnet durch normalen Puls und Blutdruck während der Bewußtlosigkeit. Typischerweise beginnen die Anfälle in der Pubertät, vorzugsweise bei jungen Frauen, fast nur in Gegenwart anderer, z.B. bei ärztlichen Untersuchungen und auch im Liegen. Während der Anfälle, die oft länger dauern als typische Synkopen, fällt eine bizarre Körperhaltung auf.
Vasovagale Synkopen (mit Blutdruckabfall und/oder Frequenzabfall) sind oft bereits anhand der Auslösesituation diagnostizierbar. Sie zeigen mehr oder minder bedeutsame psychogene Mitauslöser, so eine zunehmende Angst im Prodromalstadium, subjektive Hindernisse, der Situation zu entfliehen, bei gleichzeitig dringendem Wunsch zur Flucht. Unmittelbar vor Eintritt der Synkope schlägt die Angst und Fluchttendenz in eine Gleichgültigkeit um. Typischerweise treten solche Synkopen bei Männern z.B. bei Blutabnahme, beim Zahnarzt oder in geschlossenen überfüllten Räumen auf. Orthostase und Hitze sind Mitauslöser.

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung zielt als erstes auf den Ausschluß organischer Herzerkrankungen (einschließlich ihrer Risikofaktoren), als zweites auf extrakardiale Beschwerdeursachen (insbesondere neuromuskuloskelettale Ursachen) und als drittes auf vegetativ vermittelte Funktionsstörungen. Neben allgemeinen Zeichen (kalte feuchte Hände, weite Pupillen, Tremor, lebhafte Reflexe) findet man vor allem Zeichen einer hyperdynamen Regulationsstörung im Sinne eines hyperkinetischen Herzsyndroms (s. Tab. 5.80).

Apparative Diagnostik

Die zum Ausschluß organischer Herzerkrankungen indizierten apparativen Verfahren sind bei den jeweiligen organischen Herzerkrankungen dargestellt. Bei funktionellen Herzerkrankungen und einer wenig spezifischen Untersuchungsmethode ist das Risiko, ein falsch positives, d.h. fälschlicherweise pathologisches Untersuchungsergebnis zu erhalten, hoch. So sind beispielsweise bei einer Prätest-Wahrscheinlichkeit von 10% und einer Untersuchungsmethode mit einer Spezifität und Sensitivität von jeweils 90% in 18% der Fälle positive Ergebnisse (zur Hälfte richtig und zur Hälfte falsch positiv), in 1% falsch negative Ergebnisse und in 81% der Fälle richtig negative Ergebnisse zu erwarten. Dies trifft in etwa zu für ein Belastungs-EKG bei einer fünfzigjährigen Frau mit atypischer Angina pectoris.
Insbesondere bei jungen schlanken Frauen mit Herzklopfen und anderen Herzbeschwerden wird vergleichsweise häufig elektrokardiographisch eine verkürzte PQ-Zeit (im Sinne eines Lown-Ganong-Levine-(LGL-)Syndroms) oder echokardiographisch ein Mitralklappenprolaps festgestellt. Diese Befunde sind nur ausnahmsweise als organische Beschwerdeursache oder als Ursache von Arrhythmien zu werten.
Die Erwartung, daß eine Ausschlußdiagnostik auch für den Patienten überzeugend ist und damit eine Problemlösung darstellt, ist oft nicht zutreffend. In einer Untersuchungsserie von Patienten mit Herzbeschwerden und kompletter Ausschlußdiagnostik einschließlich normaler Koronarangiographie war fast die Hälfte der Patienten später trotzdem überzeugt, organisch herzkrank zu sein.

Differentialdiagnose funktioneller Herzbeschwerden

Die Diagnostik von Herzbeschwerden unterliegt von Beginn an der Notwendigkeit einer Differenzierung zwischen
- funktionellen und
- organischen

Ursachen. Vermeidbare Fehldeutungen als funktionelle Herzerkrankungen kommen vor bei
- neurologischen Erkrankungen (vor allem entzündlichen Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems) und
- endokrinen Erkrankungen (Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus und Phäochromozytom, mit kardiovaskulärer und psychischer Symptomatik)

Organische Herzerkrankungen, die auch bei Jüngeren auftreten und wegen fehlgedeuteter Herzbeschwerden und fehlgedeuteter oder überhörter Auskultationsbefunde gelegentlich als funktionell eingestuft werden, sind
- Aorteninsuffizienz
- Perikarditis
- Vorhofseptumdefekt
- pulmonale Hypertonie
- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

Die Hyperzirkulation des hyperkinetischen Herzsyndroms ist differentialdiagnostisch abzugrenzen von organischen Ursachen eines erhöhten Herzzeitvolumens, wie Schwangerschaft, Fieber, Anämie, Hypoxämie, Kohlenmonoxidvergiftung, Hyperthyreose, arteriovenöse Kurzschlüsse (bei AV-Fisteln, gefäßreichen Tumoren und Morbus Paget) sowie ei-

ner reaktiven Hyperzirkulation bei medikamentöser Vasodilatation (Dihydralazin, Nifedipin).
Eine Sinustachykardie in Ruhe ohne erkennbare organische Ursache ist in der Regel vegetativ verursacht durch eine erhöhte Sympathikusstimulation (wie pharmakologisch nach Isoprenalingabe) oder eine verminderte Vagusstimulation (wie nach Atropingabe). Eine erhaltene respiratorische Arrhythmie bei erhöhter Herzfrequenz weist auf eine erhöhte Sympathikusstimulation und damit auf ein funktionelle Herzerkrankung (Angst, hyperkinetisches Herzsyndrom) hin. Eine erhöhte Sinusfrequenz mit weitgehend aufgehobener respiratorischer Arrhythmie spricht für einen Vagusentzug als frühes Zeichen einer autonomen Neuropathie (bei Diabetes mellitus, Alkoholismus, Niereninsuffizienz usw.). Dabei ist eine erhebliche Altersabhängigkeit (mit Halbierung der respiratorischen Frequenzschwankungen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr) zu berücksichtigen.

Diagnosebenennung

Funktionelle Herzerkrankungen können bezeichnet werden nach der Ursache als psychiatrische Erkrankungen (Herzneurose, Herzangstneurose, Angstneurose, Herzphobie, Panikstörung), als psychosomatische Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems oder nach der kardiologischen Symptomatik als hyperkinetisches Herzsyndrom, vorläufig auch als Ausschluß einer organischen Herzerkrankung (s. Tab. 5.81).

Tab. 5.81 **Funktionelle Herzerkrankungen – Diagnostische Benennungen mit ähnlichem Begriffsinhalt**

- Cardiac neurosis (Oppenholzer 1867)
- Neurocirculatory asthenia (Myers 1870)
- Irritable heart (Da Costa 1881)
- Effort syndrome (Lewis 1918)
- Hyperkinemia (Starr 1942)
- Vasoregulatory asthenia (Holmgren 1957)
- Hyperkinetic heart syndrome (Gorlin 1962)
- Hyperdynamic β-adrenergic circulatory state (Frohlich 1966)
- Herzangstsyndrom (Michaelis 1970)
- Herzphobie, Panikstörung (modern)

Therapie

Voraussetzung ist die Hinführung des Patienten zur Akzeptanz einer nichtorganischen, psychischen Ursache. Eventuelle somatische, prognostisch relevante Faktoren (z. B. Hypertonie) müssen ausgegrenzt und somatische Normabweichungen ohne wesentliche prognostische Relevanz (z. B. Extrasystolen, Mitralklappenprolaps) als solche erklärt werden.
Bei Trainingsmangel oder Angst vor belastungsabhängigen Beschwerden ist ein langsam aufbauendes körperliches Training sinnvoll.

Medikamentöse Behandlung

Eine medikamentöse Therapie sollte nur ausnahmsweise, bei erheblichen Beschwerden und vorübergehend, eingesetzt werden. Je nach pathogenetisch vorrangigen Faktoren kommen Anxiolytika, Antidepressiva (auch bei Panikstörungen) und Betarezeptorenblocker in Frage. Betarezeptorenblocker können die Hämodynamik des hyperkinetischen Herzsyndroms weitgehend normalisieren. Sie sind nur indiziert, wenn Hyperzirkulation oder Arrhythmien im Circulus vitiosus von Herzsensationen und Herzangst eine wesentliche Rolle spielen. Im günstigen Fall erlebt der Patient die Wirksamkeit bereits bei kurzfristiger und niedrig dosierter Therapie (z. B. 2 x 25 mg Atenolol oder 3 x 25–50 mg Metoprolol für 2 Wochen); er traut sich zunehmend in Situationen, die bislang Symptome auslösten, oder kann ein körperliches Training beginnen und nimmt schließlich nur noch bei Bedarf (vor Auslösesituationen, bei erheblichen Beschwerden) eine Einzeldosis. Es ist klarzustellen, daß diese Behandlung anders zu werten ist als eine Betarezeptorenblockade bei organischen Herzerkrankungen: Sie wird zögerlich angeboten und nicht dringend empfohlen, sie ist passager und nicht als Langzeittherapie angelegt.

Psychotherapeutische Behandlung

Indikation und Art psychotherapeutischer Behandlungsverfahren werden vom Psychosomatiker oder Psychiater festgestellt. In vielen Fällen bleibt eine psychologisch verständnisvolle Betreuung durch den Allgemeinarzt, Internisten oder Kardiologen der wichtigste Teil der Behandlung.

Prognose

Die Prognose bezüglich der Persistenz oder des Wiederauftretens funktioneller Herzbeschwerden (und bezüglich des Auftretens sonstiger funktioneller Beschwerden in anderen Lebenssituationen) ist sehr variabel. Die Chance einer therapeutischen Beeinflussung erscheint bei jüngeren Patienten und kurzem Krankheitsverlauf besser als bei älteren Patienten mit einer langen Vorgeschichte diverser funktioneller Beschwerden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- den Leidensdruck der Beschwerden ernst nehmen
- die Vorstellungen des Patienten zur Beschwerdeursache anhören
- für den Patienten diskriminierende Erklärungen (z. B. Einbildung, Hysterie, Hypochonder, Simulant) meiden
- schrittweises Hinführen des Patienten zur Akzeptanz psychogener Körperreaktionen und Beschwerden (bei wiederholten Vorstellungen, mit zunehmend sicherem Ausschluß einer organischen Ursache)
- Zurückhaltung gegenüber intensiven Patientenwünschen nach apparativer Diagnostik, multiplen Facharztüberweisungen und medikamentöser Therapie (Vermeidung einer iatrogenen Verschlimmerung)
- Versicherung, daß das Herz gesund und nicht überdurchschnittlich gefährdet ist (am Ende der Ausschlußdiagnostik)
- Hinführen zu einer psychosomatischen Exploration

SERVICE Funktionelle Herzerkrankungen

Literatur

Bräutigam W, Christian P, von Rad M: Psychosomatische Medizin. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-498 306-0

Herrmann JM, Lisker H, Dietze GJ: Funktionelle Erkrankungen. Urban & Schwarzenberg, München 1996

Klussmann R: Psychosomatische Medizin. 3. Aufl. Springer, Berlin 1996

von Uexküll T in: Adler et al.: Psychosomatische Medizin. 5. Auflage. Urban & Schwarzenberg, München 1996

außerdem: entsprechende Kapitel in Kardiologie-Lehrbüchern

Keywords

atypical chest pain, cardiac neurosis, hyperkinetic heart syndrome, neurocirculatory asthenia

Kombinationen aus neurosis, anxiety, panic, phobia, depression, hypochondriasis und functional einerseits sowie heart, cardiac, cardiovascular, chest pain oder arrhythmia andererseits

Ansprechpartner

Psychosomatische Abteilungen/Praxen

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Bräutigam W, Christian P, Rad M: Psychosomatische Medizin. 6. Auflage. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-498 306-0

5.14 Kardiologische Rehabilitation

Rüdiger Wolf

Auf einen Blick

englisch: cardiac rehabilitation

Kardiologische Rehabilitation ist ein integraler Bestandteil im Behandlungsplan kardiovaskulärer Erkrankungen.
Bei der Formulierung bzw. bei der Gewichtung der allgemeinen Ziele
- Steigerung der funktionellen Kapazität
- Verbesserung oder Ausschaltung belastungsabhängiger Symptome
- Erkennung und Modifizierung koronarer Risikofaktoren zur Senkung von Morbidität und Mortalität

müssen nicht nur Erkrankungsphase, Art und Schweregrad der Erkrankung, sondern auch individuelle psychosoziale Ziele des Patienten berücksichtigt und einbezogen werden.

Voraussetzungen
- Team aus Kardiologen, Bewegungstherapeuten, Kranken- und Rehabilitationspflege, Ernährungsberatern, Psychologen, Arbeitsmedizinern, Berufsberatern, Sozialarbeitern
- Verfügbarkeit einer Intensiveinheit sowie einer umfangreichen nichtinvasiven kardiopulmonalen Funktionsdiagnostik; nichtinvasive, bildgebende Untersuchungsverfahren; internistische Radiologie, klinisch-chemisches Labor; fakultativ invasive angiographische Diagnostik, interventionelle und operative Therapieverfahren
- Entwicklung von Diagnose- und Therapiestandards, Teamkonferenzen, interne und externe Qualitätszirkel, regelmäßiger und schneller Informationsaustausch mit zuweisenden Institutionen

Die Rehabilitation im Akutkrankenhaus entspricht Phase I, die anschließende stationäre oder ambulante Frührehabilitation der Phase II nach der Definition der WHO.

Definitionen

- Phase I
  stufenweise Frühmobilisation und Rekonditionierung im Akutkrankenhaus während der absoluten und relativen Schonphase nach einem akuten Ereignis
- Phase II
  Phase zwischen Ende der Frühmobilisierung und Entlassung in das gewohnte psychosoziale Umfeld (stationäre oder ambulante Rehabilitationsbehandlung)
- Phase III
  lebenslange Nachsorge einer chronischen Herzerkrankung am Wohnort (ambulante Herzgruppen)

Indikationen

- KHK mit/ohne Myokardinfarkt, konservative Therapie
- KHK mit/ohne Infarkt nach interventioneller Therapie
- KHK mit/ohne Myokardinfarkt nach operativer Myokardrevaskularisation
- nach operativen Eingriffen wie Herzklappenersatz, Aortenchirurgie, operative Korrektur kongenitaler Vitien, rhythmologische Interventionen, Herz-Lungen-Transplantation
- bei hochgradiger linksventrikulärer Dysfunktion mit und ohne Herzinsuffizienz, konservative Therapie

Das Risiko zukünftiger kardialer Ereignisse sowie Progression der Erkrankung oder plötzliche Verschlechterung legen Ablauf und Inhalte der Rehabilitation fest.

Risiko für das Auftreten zukünftiger akuter kardialer Ereignisse bei KHK

Siehe auch Tabelle 5.82.

Niedriges Risiko
- keine Ischämie in Ruhe oder auf niedrigem Belastungsniveau
- keine symptomatische oder asymptomatische Myokardischämie bei symptomlimitierter Belastung oder symptomatische/asymptomatische Ischämie lediglich auf hohem Belastungsniveau (> 100 Watt) und ohne Zeichen einer schweren oder ausgedehnten Ischämiezone
- medikamentös erzielbare Unterdrückung von Ischämiesymptomen oder Anhebung der Ischämieschwelle auf > 100 Watt
- Ejektionsfraktion in Ruhe und unter Belastung > 40%
- keine komplexen, „signifikanten" Rhythmusstörungen
- unkomplizierte operative Myokardrevaskularisation

Mittleres Risiko
- leichtgradige Myokardischämie auf mittlerem Belastungsniveau (leichte Angina oder ST-Senkung von 0,1–0,2 mV)
- schwere oder ausgedehnte Ischämiezone auf hohem Belastungsniveau (> 100 Watt)
- mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion (EF 20–40%)
- instabile, aber medikamentös kontrollierte Angina pectoris
- Anamnese einer Herzinsuffizienz
- Spätpotentiale im EKG
- komplexe ventrikuläre Rhythmusstörungen (max. nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien)
- Unfähigkeit zur Selbstkontrolle der Belastungshöhe oder fehlende Compliance hinsichtlich des ärztlich verordneten Bewegungsprogrammes

Hohes Risiko
- radiologische Herzvergrößerung (CTR > 0,5)
- ausgeprägte Ischämiereaktion (ST-Senkung > 0,2 mV) auf niedrigem Belastungsniveau (< 100 Watt) im EKG
- hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion (EF < 20%)
- mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion (EF 20–40%) und niedrige Belastungskapazität (< 100 Watt)
- belastungsinduzierter Blutdruckabfall (> 15 mmHg)
- persistierende Ischämiereaktion nach Belastung
- spontan auftretende oder induzierbare anhaltende ventrikuläre Tachykardien
- nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien mit hämodynamischen Symptomen
- linke Hauptstammstenose oder koronare Drei-Gefäß-Erkrankung

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Persönlicher Lebensstil
- überkalorische Ernährung mit hohen Anteilen von gesättigten Fetten und Cholesterin
- Zigarettenrauchen
- exzessiver Alkoholkonsum
- orale Kontrazeptiva
- körperliche Inaktivität
- psychosoziale Faktoren (Typ-A-Verhaltensmuster, sozioökonomischer und edukatorischer Status)

Modifizierbare biochemische und physiologische Faktoren
- Hypercholesterinämie (LDL-Cholesterin)
- niedriges HDL-Cholesterin (< 35 mg/d)
- Hypertriglyzeridämie
- arterielle Hypertonie
- Hyperglykämie/Diabetes mellitus
- Übergewicht
- thrombogene Faktoren
- erhöhtes Plasmafibrinogen
- α-Lipoprotein > 30 mg/dl

Nicht modifizierbare biologische Faktoren
- Alter
- Geschlecht
- Familienanamnese (KHK, arteriosklerotische Gefäßerkrankungen väterlicherseits oder bei männlichen Verwandten 1. Grades unter 55 Jahren, mütterlicherseits oder bei weiblichen Verwandten 1. Grades unter 65 Jahren)
- anamnestisch KHK oder arteriosklerotische Gefäßerkrankungen
- Hysterektomie, Menopause, Menopause vor Eintritt des 45. Lebensjahrs

Tab. 5.82 **10-Jahres-Risiko für das Auftreten eines erneuten koronaren Ereignisses bei KHK**

Geschlecht	Alter (Jahre)	Cholesterin (mg/dl)	syst. Blutdruck (mmHg)	Nikotin	10-Jahres-Risiko (%)
männlich	50	270	120	nein	20–40
	50	230	140	ja	> 40
	50	270	140	ja	> 40
weiblich	30	270	140	nein	5–10
	50	270	140	ja	20–40
	60	270	140	ja	> 40

(modifiziert nach Pyörälä et al. 1994)

Die meisten Risikofaktoren sind kontinuierliche Variable und weisen keinen eigentlichen Schwellenwert auf. Das Gesamtrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis ergibt sich aus dem multiplikativen Effekt aller vorhandenen Risikofaktoren. Heute gilt als gesichert, daß die kardialen Risikofaktoren Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin) sowie niedriges HDL-Cholesterin auch noch nach dem 70. Lebensjahr sowohl bei Männern als auch bei Frauen pathogenetische Bedeutung haben. Das heißt, daß die Korrektur von Risikofaktoren auch bei älteren und aktiven Patienten berechtigt ist.

Primärprävention

Modifizierung atherogener und thrombogener Risikofaktoren, um das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung zu verhindern.

Sekundärprävention

Modifizierung atherogener und thrombogener Risikofaktoren, um eine Progression einer manifesten koronaren Herzerkrankung zu verzögern oder zu verhindern.

Richtlinien zur umfassenden Risikofaktorenreduktion bei KHK (Sekundärprävention)
- LDL-Cholesterin < 100 mg/dl
- HDL-Cholesterin > 40 mg/dl
- Quotient Gesamt-Cholesterin : HDL-Cholesterin < 5 bzw. LDL-Cholesterin : HDL-Cholesterin < 2,5
- Triglyzeride < 200 mg/dl
- Normalgewichtigkeit mit einem Bodymassindex < 25 kg/m^2 (BMI = Körpergewicht in kg/[Körperlänge in $m]^2$)
- Aufgabe des Rauchens
- fettarme antiatherogene Ernährung
- körperliche Bewegung
- Zielblutdruck < 140/80 mmHg
- normnahe Stoffwechseleinstellung (Blutglukose nüchtern < 125 mg/dl, postprandial < 180 mg/dl)
- individuelle medikamentöse Therapiemaßnahmen

Bewegungsmangel und körperliches Training

Bewegungsmangel stellt einen akzeptierten kardio-vaskulären Risikofaktor dar. Regelmäßiges körperliches Training vermag bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung die Progression der Arteriosklerose und seine klinischen Manifestationsformen zu reduzieren. Diese Effekte werden einerseits indirekt durch günstige Beeinflussung zusätzlicher atherogener Risikofaktoren erreicht; andererseits wirkt regelmäßige körperliche Aktivität protektiv gegen den Triggereffekt massiver körperlicher Belastung für die Auslösung eines akuten kardialen Ereignisses bei Untrainierten. Verschiedene Triggermechanismen werden für die Entstehung eines akuten Infarktes durch körperliche Belastung diskutiert
- hämodynamischer Wandstreß mit Ruptur einer vulnerablen, noch nicht stenosierenden atherogenen Plaque und nachfolgendem thrombotischem Gefäßverschluß
- Vasokonstriktion bei endothelialer Dysfunktion mit Abnahme des luminalen Querschnitts und Zunahme von Scherkräften
- Begünstigung eines prokoagulatorischen Zustandes

Der protektive Effekt eines langfristigen körperlichen Trainingsprogrammes wird über zahlreiche humorale, endokrine, metabolische und hämodynamische Veränderungen vermittelt.
Ein regelmäßiges aerobes Bewegungsprogramm ist somit wichtiger Bestandteil eines aktiven, gesunden Lebensstils und der Prävention der koronaren Herzerkrankung. Auch bei Patienten mit fortgeschrittener linksventrikulärer Dysfunktion, mit chronischer Herzinsuffizienz und nach klappenchirurgischen Eingriffen kann durch ein dosiertes Übungsprogramm eine Verbesserung der symptomfreien funktionellen Kapazität und des psychosozialen Status erreicht werden. Die ärztliche Verordnung von Intensität, Dauer und Häufigkeit eines Trainingsprogrammes sowie die Beachtung absoluter und relativer Kontraindikationen stellen somit ein wesentliches Element der kardiologischen Rehabilitation dar. Form, Inhalte und Ziele des Trainings hängen von der Art der kardiologischen Erkrankung, dem Krankheitsstadium, der Risikobelastung für ein akutes Ereignis und von bestehenden Begleiterkrankungen ab. Ein strukturiertes Trainingsprogramm stellt somit nicht nur einen Teil umfassender Interventionsmaßnahmen zur Risikofaktorenreduktion dar, sondern dient auch der Patientensicherheit und Kontrolle im Hinblick auf eine mögliche Progression der Erkrankung.

Faktoren, die einen akuten Myokardinfarkt und einen plötzlichen Herztod sowie eine Progression der KHK durch körperliches Training verhindern

Wirkung über primäre Risikofaktoren
- Lipidstoffwechsel (Anstieg von HDL-, Reduktion von LDL-Cholesterin)
- Blutdrucksenkung
- Änderung des Lebensstils (Nikotinverzicht, Gewichtsabnahme)

Wirkung auf sympathoadrenerge Aktivität
- Abnahme der sympathischen und Zunahme der parasympathischen Aktivität (Herzfrequenzvariabilität, Baroreflexsensitivität)
- verminderte Bildung von arrhythmogenem zyklischem AMP als Folge von Hypoxie oder Koronarverschluß

Wirkung auf das Gefäßendothel
- Zunahme der NO-abhängigen Koronardilatation bei Langzeittraining

Wirkung auf das Gerinnungssystem
- Zunahme der endogenen fibrinolytischen Aktivität

Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel
- Zunahme der insulinabhängigen Glukoseaufnahme

Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System
- Hemmung in Abhängigkeit von der Trainingsintensität

Absolute und relative Kontraindikationen für körperliches Training

Absolute Kontraindikationen
akuter Myokardinfarkt, schnell progrediente Angina pectoris, Ruheangina, dissezierendes Aortenaneurysma, ventrikuläre Tachykardien, nicht kontrollierbare, potentiell lebensbedrohliche Arrhythmien, schwere Aortenstenose, kurze Zeit nach Embolie, akute Phlebothrombose oder kurze Zeit danach, akute Infektionskrankheiten, diastolische Hypertonie > 115 mmHg

Relative Kontraindikationen
unkontrollierte oder hochfrequente supraventrikuläre Arrhythmien, gehäufte oder komplexe ventrikuläre Arrhythmien, pulmonale Hypertonie, kürzlich aufgetretenes Ventrikelaneurysma, mittelgradige Aortenstenose, ausgeprägte Kardiomegalie, Reizleitungsstörungen (AV-Block), schwere arterielle Hypertonie, nicht kontrollierte endokrine oder metabolische Störungen

Körperliches Training bei KHK

Körperliches Training nach Myokardinfarkt oder einem kardiochirurgischen Eingriff wird überwiegend im Rahmen eines stationären Rehabilitationsprogrammes in spezialisierten Kliniken durchgeführt. Es zeichnen sich Bestrebungen ab, Koronarpatienten mit einem niedrigen Risiko nach Krankenhausentlassung direkt in ein ambulantes Programm aufzunehmen. Bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko wird, entsprechend dem natürlichen Postinfarktverlauf, ein teil- oder vollstationäres Trainings- und Rehabilitationsprogramm empfohlen. Die anschließende Teilnahme an einer ambulanten Herzgruppe hat sich bewährt (Phase III nach WHO).
Aerobes Training beinhaltet eine dynamische, repetitive Belastung großer Muskelgruppen. Geeignet sind zügiges Gehen, Traben, Fahrradergometertraining, Schwimmen, Tanzen, Skilaufen, Wandern u. a. Als Zielwert wird eine Trainingspulsfrequenz von 60-75% der bei limitierenden Symptomen maximal erreichten Herzfrequenz oder eine Trainingsintensität von 50-60% der max. erreichten Arbeitskapazität empfohlen. Ist die Anwendung der Herzfrequenz zur Trainingssteuerung eingeschränkt (z.B. unter einer Therapie mit β-Blockern) hat sich die Angabe des subjektiven Anstrengungsgrades (Borg-Skala) bewährt. Diese Skala beruht auf einer linearen und reproduzierbaren Korrelation zwischen Anstrengungsgrad und Intensität unterschiedlicher Belastungen. Das Trainingsprogramm beginnt mit niedriger Intensität, entsprechend einer Pulsfrequenz von 40-60% der maximalen Herzfrequenz oder einem subjektiven Anstrengungsgrad < 12 („leicht"). Bei guter Verträglichkeit und nachgewiesener Sicherheit wird die Trainingspulsfrequenz auf 60-75% der symptomfreien maximalen Herzfrequenz gesteigert, entsprechend einem Anstrengungsgrad 12–13 („etwas schwer") der Borg-Skala.
Bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko ist das Training (mehrheitlich Fahrradergometertraining) medizinisch zu überwachen und anfänglich ein EKG-Monitoring durchzuführen. Kontinuierliches EKG-Monitoring erleichtert die Trainingssteuerung und wird so lange durchgeführt, bis die Verträglichkeit und Sicherheit des Trainings erwiesen sind.
Bei älteren und sportmotorisch limitierten Patienten wird ein Gehtraining empfohlen. Nach Erreichen einer normalen Arbeitskapazität kann auch ein Muskelkrafttraining mit niedriger bis mittlerer Intensität bei Patienten mit unkompliziertem Erkrankungsverlauf durchgeführt werden, da das systolische Druckfrequenzprodukt, eine Determinante des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, bei Krafttraining niedriger als bei aerobem dynamischem Muskeltraining ist.
Ziel aller körperlichen Aktivität ist das Erlernen und lebenslange Fortsetzen von Übungs- und Trainingsmustern, um die erwünschte Leistungsfähigkeit aufrechtzuerhalten. Das Bewegungsprogramm muß sich daher an den individuellen Bedürfnissen des Patienten, dem gesundheitlichen Gesamtzustand, den beruflichen Anforderungen und Freizeitaktivitäten orientieren. Patienten müssen Symptome der körper-

lichen Erschöpfung und andere kardiopulmonale Krankheitssymptome erkennen können. Die Dauer eines Trainingsprogramms sollte zum Erreichen peripherer Adaptationseffekte 4 Wochen nicht unterschreiten. Präventive Langzeiteffekte sind erst nach 12 Monaten zu erwarten.
Um eine das Risiko vermindernde Langzeitwirkung körperlichen Trainings zu erreichen, wird ein zusätzlicher Energieverbrauch von anfänglich mindestens 500 kcal/Woche empfohlen. Es hat sich gezeigt, daß eine optimale Trainingsintensität bzw. der erforderliche Energieverbrauch zur Reduktion der koronaren Mortalität bereits durch tägliches zügiges Gehen von 30–70 min Dauer erreicht werden kann. Der stärkste kardioprotektive Effekt wird bei einem Energieumsatz > 7 kcal/min angenommen.

Körperliches Training bei linksventrikulärer Dysfunktion und Herzinsuffizienz

Bei Postinfarktpatienten mit eingeschränkter linskventrikulärer Globalfunktion (Ejektionsfraktion < 40%) kann durch ein dosiertes Bewegungsprogramm in Intervallform eine Zunahme von kardiopulmonaler Belastbarkeit, lokaler Muskelkraft und insbesondere des subjektiven Befindens erreicht werden. Ungünstige Effekte mit Verstärkung des linksventrikulären „remodeling" treten bei einer niedrigen und individuell dosierten Trainingsintensität wahrscheinlich nicht auf. EKG-Monitoring sowie klinische und echokardiographische Kontrollen zum Erkennen einer progressiven linksventrikulären Dilatation sind jedoch insbesondere bei Patienten mit ausgedehntem transmuralen Infarkt erforderlich.
Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bis zum funktionellen Schweregrad III nach Einteilung der NYHA kann ebenfalls ein dosiertes und sorgfältig überwachtes Trainingsprogramm durchgeführt werden. Diese Patienten weisen neben einer eingeschränkten Lebenserwartung eine deutliche Verminderung von Belastungskapazität und Lebensqualität auf. Die Trainingseffekte beruhen auf einer Zunahme der vasodilatatorischen Kapazität und der Skelettmuskeldurchblutung. Im Rahmen eines mehrwöchigen progressiven Bewegungsprogramms mit Geh- und Ergometertraining bei niedriger bis mittlerer Intensität kann eine signifikante Zunahme der symptomfreien Belastungszeit, der maximalen Sauerstoffaufnahme und des subjektiven Befindens erreicht werden. Die Möglichkeit, Alltagsanforderungen weniger eingeschränkt zu verrichten, steigert die persönliche Unabhängigkeit und reduziert depressive Symptome. Die bei chronischer Herzinsuffizienz nachgewiesene sympathisch-parasympathische Imbalance wird durch Training ebenfalls günstig beeinflußt. Damit könnte die Prognose hinsichtlich eines plötzlichen Herztodes verbessert werden. Im Licht heutiger Kenntnis erscheint sicher, daß Patienten auch mit erheblicher linksventrikulärer Dysfunktion und einer stabilen, medikamentös kontrollierten Herzinsuffizienz der Schweregrade I-III NYHA durch ein körperliches Trainingsprogramm Vorteile erwarten können. Da die Häufigkeit von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz steigt, gewinnt diese Patientengruppe in Rehabilitationsprogrammen zunehmende Bedeutung.

Körperliches Training nach Herzklappenersatz

Herzklappenoperierte Patienten können in ein Übungs- und Trainingsprogramm aufgenommen werden. Die Trainingsintensität hängt von dem prä- und postoperativen funktionellen Schweregrad, Klappentyp, transvalvulären Druckgradienten, dem Grad einer pulmonalen Hypertonie, der links- und rechtsventrikulären Funktion, von Herzrhythmusstörungen, synkopalen Ereignissen u. a. ab.
Die Intensität des Trainings bei valvulären Herzerkrankungen muß unterhalb der Schwelle liegen, die zu einer belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie führt. Ein Anstieg des Pulmonalkapillar-und Pulmonalarteriendruckes bei Mitral- und Aortenklappenerkrankungen führt zu einer Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast und deutlichen Abnahme der Auswurffraktion des rechten Ventrikels. Ein belastungsinduzierter pathologischer Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes weist wahrscheinlich eine ungünstige Prognose hinsichtlich der Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz auf und sollte daher vermieden werden. Bei Patienten nach Mitral- und Aortenklappenersatz mit subjektiv deutlicher Beschwerdebesserung ist in Ruhe eine postoperative Abnahme und unter Belastung ein mäßiger Anstieg des Pulmonalarteriendruckes nachweisbar. Patienten mit fehlender oder nur geringer Besserung der Symptomatik weisen dagegen in der Regel eine persistierende Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes in Ruhe und unter Belastung auf. Die Abnahme oder Normalisierung des Pulmonalarteriendruckes nach Mitralklappenersatz hängt von der Schwere der präoperativen pulmonalen Hypertonie ab und kann sich über 6 Monate bis 2 Jahre erstrecken. Nach Aortenklappenersatz wird durchschnittlich ein besserer funktioneller Schweregrad als nach Mitralklappenersatz erreicht.
Die Prävention einer koronaren Herzerkrankung durch Kontrolle von Risikofaktoren ist bei Patienten mit valvulären Herzerkrankungen ebenfalls bedeutsam, da infolge von Myokardhypertrophie, Dilatation, Vor- und Nachlasterhöhung bereits primär ein gesteigerter Sauerstoffbedarf besteht.

Psychologische Unterstützung

Psychologische Interventionen sind ein fester Bestandteil der interdisziplinären Rehabilitationsbehandlung und verfolgen hauptsächlich 2 Ziele:

- Abbau verhaltensbedingter atherogener Risikofaktoren; Förderung von Einstellungs- und Verhaltensänderungen zur Verbesserung der individuellen Risikokonstellation

Es werden indikationsbedingte Kurse zum Aufbau gesundheitsrelevanter Verhaltensmuster durchgeführt, wie z. B. verhaltenstherapeutisch ausgerichtete Programme zur Gewichtsreduktion und das Nichtrauchertraining. Weitere psychologische Interventionen beziehen sich auf psychosoziale Risikofaktoren, wie bestimmte Komponenten des Typ-A-Verhaltensmusters, ein gehäuftes Auftreten von lebensverändernden oder traumatisch erlebten Ereignissen, einseitig hohe Anforderungen am Arbeitsplatz bei einem zugleich geringen Handlungsspielraum, eine geringe soziale Einbindung, wie das Fehlen einer stabilen Partnerschaft, ein wenig differenziertes soziales Netzwerk und auch emotionale Beeinträchtigungen wie Depressionen.

- Unterstützung bei der Bewältigung des Krankheitstraumas und seiner Auswirkungen auf die gegenwärtige und zukünftige Lebenssituation

Bei 15 bis 20% aller Patienten nach Myokardinfarkt bestehen ausgeprägte Symptome einer Depression und bei 5 bis 10% manifeste Angstzustände. Das Vorhandensein einer Postinfarktdepression wirkt sich ungünstig auf die Modifikation von Risikofaktoren und die gesamte psychosoziale Rehabilitation aus. Zur Bewältigung emotionaler, die Re-Integration

ungünstig beeinflussender Probleme, werden Einzel- und Gruppengespräche zur Krankheitsverarbeitung durchgeführt. Bedeutsam für die Rehabilitation ist die Einbeziehung des Lebenspartners in die Therapie. Ein weiterer emotionaler Belastungsfaktor ergibt sich aus der Notwendigkeit invasiver diagnostischer, interventioneller oder operativer Verfahren im Rahmen der kardialen Grunderkrankung.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Aktive Einbeziehung

Die aktive Miteinbeziehung des Patienten in den gesamten Behandlungsplan zielt auf eine langfristige, günstige Beeinflussung der Krankheitsprognose und Lebensqualität und ist daher auch von gesundheitsökonomischer Bedeutung. In Informations- und Schulungsprogrammen werden Aspekte der medikamentösen Therapie und der Selbstkontrolle bei arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und bei einer Antikoagulanzientherapie vermittelt. Mehr als 30% aller Patienten weisen eine ungenügende Therapie-Compliance (Verhältnis von Anzahl und Zeitpunkt der tatsächlich eingenommenen zu den verordneten Medikamenten) auf. Durch eine kooperative Pharmakotherapie, Befundselbstkontrolle und -dokumentation und die damit verbundene Motivation des Patienten kann eine deutliche Verbesserung der Compliance erreicht werden. Positive Effekte auf die medikamentöse Einstellung von Patienten mit Diabetes mellitus, Hypertonie und einer Antikoagulanzientherapie einschließlich der Folgekosten sind nachgewiesen.

Wesentlich für eine Steigerung der Patientencompliance ist auch die Einbeziehung und aktive Rolle von Partnern und Familienmitgliedern. Die Einbindung des Patienten in die Behandlung und Nachsorge, die Bestimmung des Risikos für eine Progression der Erkrankung und Kenntnisse über Möglichkeiten einer effektiven Risikoverminderung sind auch motivierend für notwendige Ernährungs-, Bewegungs- und Lebensstiländerungen.

Berufliche Wiedereingliederung

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung hängt die Möglichkeit der weiteren Berufsausübung entscheidend davon ab, ob die kardiovaskuläre Belastung infolge berufsbedingter körperlicher, psychischer und umgebungsbedingter Einflußfaktoren die Schwelle für ein erhöhtes kardiales Risiko überschreitet. Körperliche Arbeitsanforderungen beinhalten dynamische, statische oder auch beide Belastungsformen. Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion führt eine anhaltende statische Kraftausübung zu einer Abnahme der systolischen Myokardfunktion. Durch besondere Arbeitsplatzbedingungen (Wärme, Kälte) können ungünstige kardiovaskuläre Effekte durch die Thermo- und Widerstandsregulation auftreten.

Bei der Beurteilung der Arbeitsfähigkeit sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Bestimmung der maximalen Arbeitskapazität und Ermittlung der Belastungsschwelle bei Auftreten limitierender Symptome
- Beurteilung der Ursachen einer limitierten Arbeitskapazität (linksventrikuläre Dysfunktion, Ischämie, Rhythmusstörungen u. a.)
- Beurteilung kardiovaskulärer Reaktionen auf spezifische Arbeitsanforderungen (Arbeitsplatzsimulation mit EKG- und Blutdruck-Monitoring)

Die Arbeitsfähigkeit bei KHK ist abhängig

- vom Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion
- von der Myokardischämie
- von der elektrischen Instabilität

Sofern durch weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen keine Prognoseverbesserung erreicht werden kann, bedingen diese Faktoren bei fortgeschrittenem Schweregrad in der Regel Arbeitsunfähigkeit. Andererseits weisen Patienten nach kompletter operativer Myokardrevaskularisation ohne persistierende Ischämie eine so gute Prognose auf, daß ein zusätzliches Risiko für ein akutes kardiales Ereignis durch übliche Arbeitsplatzbelastungen unwahrscheinlich ist. Bei manifester koronarer Herzerkrankung kann eine Wiederaufnahme der Arbeit in der Regel dann erfolgen, wenn der Patient hierzu funktionell in der Lage ist. Ein erhöhtes Risiko besteht bei beruflichen Tätigkeiten, die mit plötzlichen oder anhaltenden schweren Körperbelastungen, extremen Temperaturänderungen oder Reizeinwirkungen verbunden sind, die eine plötzliche und massive zentralnervöse Entladung von autonomer Aktivität bewirken.

Literatur

Balady GJ et al.: Cardiac Rehabilitation Programs. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 90 (1994) 1602–1610

Deutsche Gesellschaft f. Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. Rizzastr. 34, 56068 Koblenz, Tel 0261/309231, Fax 0261/309232. Satzungen, Ordnungen, Positionspapiere 1994

Franklin BA et al.: Amount of exercise necessary for the patient with coronary artery disease. Am J Cardiol 69 (1992) 1426–1432

Haskell WL et al.: Determination of occupational working capacity in patients with ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 14 (1989) 1016–1042

Maron JB et al.: 26 th Bethesda Conference: Recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. J Am Coll Cardiol 24 (1994) 845–899

McKelvie RS et al.: Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: A critical review. J Am Coll Cardiol 25 (1995) 789–796

Pryor DB et al.: Task Force I: Determination of prognosis in patients with ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 14 (1989) 1016–1042

Pyörälä K et al.: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 15 (1994) 1300–1331

Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease: Prevention of Coronary Heart Disease: Scientific Background and New Clinical Guidelines. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2 (1992) 113–156

Smith SC et al.: Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. AHA Consensus Panel Statement. Circulation 92 (1995) 2–4

Task Force of the Working Group on Cardiac Rehabilitation of the European Society of Cardiology: Long-term comprehensive care of cardiac patients. Recommendations by the Working Group on Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 13, Suppl. C (1992) 1–45

Keywords

cardiac rehabilitation

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft f. Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V, Rizzastr. 34, 56068 Koblenz, Tel 0261/309231, Fax 0261/309232

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Saner H: Kardiale Rehabilitation. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-787701-6

5.15 Operationsfähigkeit bei nichtkardialen Operationen

Rolf Henßge und Werner G. Daniel

Auf einen Blick

Für die Beurteilung der Operationsfähigkeit vor nichtkardialen Eingriffen spielen eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung, die Erfassung von allgemeinen Risikofaktoren (insbesondere für eine koronare Herzkrankheit), das Ruhe-EKG, evtl. ein Echokardiogramm sowie nichtinvasive Zusatzuntersuchungen (Fahrradergometrie, Streß-Echokardiographie, Myokardszintigraphie) eine zentrale Rolle. In Einzelfällen ist präoperativ eine Koronarangiographie erforderlich, sofern dies die Dringlichkeit und die Schwere des geplanten Eingriffs erlauben bzw. erfordern. Ziel ist es dabei, eine kardiale Erkrankung (in erster Linie koronare Herzkrankheit bzw. Herzklappenfehler) nachzuweisen (oder auszuschließen) und deren Schweregrad festzulegen. Ebenso müssen relevante Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, signifikante Karotisstenosen, gravierende Lungenerkrankungen usw.) präoperativ verläßlich diagnostiziert werden. Durch eine sorgfältige präoperative Evaluierung des Patienten und gegebenenfalls eine gezielte medikamentöse Vorbereitung können der Erfolg der Operation optimiert und das Risiko perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen nachhaltig minimiert werden.

Das Risiko einer nichtkardialen Operation hängt ab von Art und Schweregrad der Erkrankung, von Dringlichkeit, Art und Dauer des operativen Eingriffs, von den Vor- und Begleiterkrankungen des Patienten, insbesondere seinem kardiovaskulären Status, seinem Alter und zahlreichen anderen Faktoren. Bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen sollte deshalb – zumindest vor größeren operativen Eingriffen – zur genaueren Beurteilung des Operationsrisikos und gegebenenfalls zur Optimierung der medikamentösen Therapie ein Kardiologe oder kardiologisch ausgewiesener Internist zugezogen werden.
Die präoperative Evaluierung des Patienten beinhaltet – sofern möglich – eine detaillierte Anamnese, immer eine sorgfältige körperliche Untersuchung, in der Regel ein EKG und zumindest ein Minimum an Laborkontrollen (Blutbild, Elektrolyte, Gerinnungsstatus, Nierenfunktionsparameter); abhängig von dem sich dann ergebenden Bild und dem geplanten operativen Eingriff sowie seiner Dringlichkeit sind gegebenenfalls zusätzliche diagnostische Tests erforderlich.
Die nachfolgenden Ausführungen orientieren sich an den Empfehlungen des American College of Cardiology sowie der American Heart Association aus dem Jahr 1996.

Anamnese

Sofern der Patient anamnestizierbar ist, sollte die Anamnese insbesondere darauf ausgerichtet sein, eine kardiale Erkrankung aufzudecken (Angina pectoris, früherer Myokardinfarkt, Symptome einer Herzinsuffizienz, Hinweise auf Rhythmusstörungen) und ihren klinischen Schweregrad in etwa abzuschätzen, da hierdurch das Operationsrisiko nachhaltig mitbestimmt wird. Die körperliche Leistungsfähigkeit im Alltagsleben und etwaige kürzlich aufgetretene Änderungen der Symptomatik (z.B. instabile Angina pectoris, Zunahme der Dyspnoe) sollten gezielt erfragt werden. An Begleiterkrankungen spielen insbesondere zerebrovaskuläre und pulmonale Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Anämie, Diabetes mellitus sowie eine periphere arterielle Verschlußkrankheit eine prognostische Rolle. Ferner muß eine genaue Medikamenten- und gegebenenfalls Drogenanamnese (inklusive Alkoholkonsum) erhoben werden.

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung konzentriert sich auf die Vitalzeichen, Blutdruck (an beiden Armen), Herzfrequenz und -rhythmus, Halsvenen und Karotiden, Auskultation von Herz und Lungen, präkordiale und abdominelle Palpation, den peripheren Gefäßstatus (tastbare Pulse) und die Inspektion der Extremitäten (Ödeme, postthrombotisches Syndrom usw.). Zyanose, Blässe, Ernährungsstatus oder Dyspnoe bereits während des Gesprächs, Thoraxdeformitäten oder Tremor spielen für die Gesamtbeurteilung ebenso eine Rolle, wie der Nachweis von Strömungsgeräuschen über den Karotiden oder fehlende Extremitätenpulse den Verdacht auf eine evtl. bislang asymptomatische koronare Herzkrankheit erwecken müssen.

Koronare Herzkrankheit

Bei bekannter koronarer Herzkrankheit (typische Symptomatik, EKG-Veränderungen regionale Wandbewegungsstörungen im Echokardiogramm, früherer Myokardinfarkt / Bypassoperation / PTCA) oder auch bereits bei entsprechendem Verdacht (Beschwerdebild, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlußkrankheit usw.) sollte durch nichtinvasive Tests (Belastungs-EKG, Streß-Echokardiogramm, Myokardszintigraphie) präoperativ – sofern dies die Dringlichkeit der geplanten Operation zuläßt – festgelegt werden
- liegt zur Zeit eine Myokardischämie vor?
- bei welcher Belastung tritt die Ischämie auf?
- wie groß ist das Myokardareal, das ischämisch wird?
- wie gut ist die linksventrikuläre Funktion?

Die Indikationen zur weiterführenden invasiven Diagnostik (Koronarangiographie) sind in Tabelle 5.83 zusammengefaßt. Unabhängig davon besteht heute weitgehende Übereinkunft, daß bestimmte Risikogruppen, z.B. Patienten vor

Tab. 5.83 **Indikationen zur Koronarangiographie im Rahmen der perioperativen Diagnostik vor nichtkardialen Operationen** (modifiziert nach der ACC/AHA Task Force 1996)

A*	– Patienten mit gesicherter oder vermuteter koronarer Herzkrankheit (KHK) – Hochrisiko-Konstellation aufgrund der nichtinvasiven Tests – Angina pectoris, die auf adäquate medikamentöse Therapie nicht (ausreichend) anspricht – die meisten Patienten mit instabiler Angina pectoris – nichtaussagekräftige nichtinvasive Befunde bei Hochrisiko-Patienten vor einem chirurgischen Hochrisiko-Eingriff
B**	– mittleres Risiko aufgrund der nichtinvasiven Untersuchungen – nichtaussagekräftige nichtinvasive Befunde bei Niedrigrisiko-Patienten vor einem chirurgischen Hochrisiko-Eingriff – dringender nichtkardialer chirurgischer Eingriff in der Rekonvaleszenz-Phase nach frischem Myokardinfarkt – perioperativer Myokardinfarkt
C***	– Patienten mit bekannter KHK und niedrigem Risiko aufgrund der nichtinvasiven Untersuchungen vor einem chirurgischen Niedrigrisiko-Eingriff – Screening nach KHK ohne vorherige adäquate nichtinvasive Untersuchungen – asymptomatische Patienten nach koronarer Revaskularisation mit sehr guter Belastbarkeit – milde stabile Angina pectoris mit guter linksventrikulärer Funktion und niedrigem Risiko anhand der nichtinvasiven Tests – Patienten ohne Indikation für eine koronare Revaskularisation aufgrund von Begleiterkrankungen – normales (technisch adäquates) Koronarangiogramm innerhalb der letzten 5 Jahre – schwere linksventrikuläre Dysfunktion (z.B. Auswurffraktion <20%) bei Patienten, die für eine koronare Revaskularisation nicht in Betracht kommen – Patienten, die eine koronare Revaskularisation ablehnen

A* Evidenz und/oder generelle Übereinstimmung, daß die Untersuchung durchgeführt werden sollte
B** Unterschiedliche Evidenz und/oder Meinung darüber, daß die Untersuchung durchgeführt werden sollte
C*** Evidenz und/oder generelle Übereinstimmung, daß die Untersuchung nicht erforderlich ist

einer geplanten Nieren- oder Nieren-Pankreastransplantation, sich präoperativ in aller Regel einer Koronarangiographie unterziehen sollten.

Arterielle Hypertonie

Eine mäßiggradige Hypertonie ist nach bisheriger Erkenntnis kein unabhängiger Risikofaktor für perioperative kardiovaskuläre Komplikationen. Andererseits ist die Hypertonie ein anerkannter Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit und führt nicht selten zu drastischen Blutdruckschwankungen in der intra- und perioperativen Phase. Präoperative Kontrolle der Nierenfunktion sowie eine Beurteilung des Augenhintergrundes (mit möglichen Hinweisen auf eine chronische Hypertonie) sind hier empfehlenswert. Ferner sollte bei Hypertonikern eine genaue Medikamentenanamnese (Interaktion mit Anästhetika) erhoben und der Blutdruck präoperativ natürlich so weit wie möglich normalisiert werden. Falls sich auf Grund der klinischen Befunde Anhaltspunkte für eine Nierenarterienstenose, ein Phäochromozytom, eine Aortenisthmusstenose oder einen Hyperaldosteronismus als Ursache der Hypertonie ergeben, sollte – sofern klinisch vertretbar – die Operation bis zur definitiven Abklärung verschoben werden.
Eine milde oder mäßiggradige Hypertonie erfordert in der Regel keinen Aufschub der geplanten Operation. Die vorbestehende antihypertensive Therapie sollte perioperativ (evtl. intravenös mit adaptierter Dosis) beibehalten werden. Insbesondere Betarezeptorenblocker und Clonidin dürfen nicht abrupt abgesetzt werden (Herzfrequenz- und Blutdruck-Rebound). Andererseits ist bei beibehaltener antihypertensiver Therapie intra- und postoperativ evtl. mit hypotonen Phasen zu rechnen (durch Flüssigkeits- bzw. Blutverlust).
Ist bei dringlichem chirurgischen Eingriff präoperativ eine rasche antihypertensive Therapie erforderlich, sind schnellwirksame Antihypertensiva zu bevorzugen; Betarezeptorenblocker sind hier in erster Linie in Erwägung zu ziehen.

Herzinsuffizienz

Eine manifeste Herzinsuffizienz (kardiale Dyspnoe, feuchte Rasselgeräusche über der Lunge, 3. Herzton, Ödeme usw.) ist – wie zahlreiche Studien belegen – mit einem erhöhten Risiko bei nichtkardialen Operationen assoziiert. Deshalb muß präoperativ nach Möglichkeit anhand der Anamnese sowie einer sorgfältigen körperlichen Untersuchung nach Symptomen bzw. klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz gesucht werden. Falls ein Patient anamnestisch oder präoperativ aktuell herzinsuffizient war oder ist, sollte nach Möglichkeit auch eine ätiologische Zuordnung versucht werden, da das Risiko z.B. bei zugrundeliegender Hypertonie anders einzuschätzen ist als bei einer koronaren Herzkrankheit.

Kardiomyopathien

Ätiologie und Ausmaß einer Myokardfunktionsstörung sollten nach Möglichkeit präoperativ diagnostiziert werden. Dies erfordert in der Regel zumindest eine dopplerechokardiographische Untersuchung. Ausmaß und Typ (systolisch und/oder diastolisch) der Myokardfunktionsstörung sind essentiell für das intra-/perioperative Management des Patienten (insbesondere Steuerung der Volumensubstitution, Katecholamingabe usw.). Ebenso ist das Ausmaß der linksventrikulären Füllung bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) entscheidend für die perioperative Hämodynamik. Bei HOCM sind Katecholamine perioperativ prinzipiell ebenso zu vermeiden wie eine Hypovolämie. Eine Reduktion des linksventrikulären Volumens ist umgekehrt bei einer dilatativen Kardiomyopathie in der Regel das therapeutische Ziel. Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie oder mit HOCM neigen perioperativ zu Arrhythmien und entwickeln vermehrt eine Herzinsuffizienz.

Herzklappenerkrankungen

Da kardiale Geräusche – insbesondere bei älteren Patienten – häufig vorliegen, muß zwischen organischen und funktionellen Auskultationsbefunden unterschieden werden. Ferner muß im Rahmen der Abklärung entschieden werden, ob ein Patient perioperativ eine Endokarditisprophylaxe erhalten soll.
Unter den Herzklappenerkrankungen liegt das höchste Risiko für perioperative Komplikationen bei Patienten mit Aortenstenose. Bei symptomatischer schwerer Aortenstenose sollte – sofern vertretbar – ein elektiver nichtkardialer ope-

rativer Eingriff verschoben werden – gegebenenfalls bis nach einem Aortenklappenersatz.
Bei Patienten mit schwerer Mitralstenose sollte präoperativ eine Valvuloplastie bzw. ein Klappenersatz / eine Klappenrekonstruktion in Erwägung gezogen werden; bei leichten bis mittelschweren Mitralstenosen reicht eine konsequente perioperative medikamentöse Frequenzkontrolle in der Regel aus.
Bei Patienten mit Aorteninsuffizienz sind die perioperative Volumenkontrolle sowie Nachlastreduktion von besonderer Bedeutung. Darüber hinaus darf die Herzfrequenz nicht zu niedrig liegen (da bei Bradykardie die Regurgitationsfraktion zunimmt).
Wie bei der Aorteninsuffizienz profitieren Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz von einer effektiven Nachlastreduktion sowie Diuretikatherapie. Bereits eine leichte Einschränkung der linksventrikulären Funktion signalisiert bei schwerer Mitralinsuffizienz eine erheblich eingeschränkte myokardiale Reserve und damit ein erhöhtes Operationsrisiko. Diese Patienten müssen perioperativ (in der Regel mit Hilfe eines Einschwemmkatheters) besonders sorgfältig überwacht werden.
Patienten mit Herzklappenprothesen sollten perioperativ – ebenso wie Patienten mit einem nativen Herzklappenfehler – einer konsequenten Endokarditisprophylaxe unterzogen werden. Bei präoperativer Antikoagulation mit Cumarinderivaten wird diese Therapie perioperativ auf Heparin umgestellt.

Rhythmusstörungen

Wenngleich Rhythmusstörungen insbesondere im Alter häufig sind, sind präoperative supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen anerkannte unabhängige Risikofaktoren für perioperative kardiale Komplikationen. Sie sollten aber vor allem den Verdacht auf eine kardiopulmonale Grunderkrankung, Medikamentennebenwirkung oder metabolische Erkrankung wecken und deren präoperative Diagnostik initiieren. Können kardiopulmonale Grunderkrankungen ausgeschlossen werden, ist eine präoperative medikamentöse Therapie in der Regel nicht erforderlich. Höhergradige AV-Blockierungen (AV-Block III. Grades) gehen mit einem erhöhten Operationsrisiko einher und erfordern deshalb in der Regel die Versorgung mit einem temporären oder permanenten Schrittmacher.

Pulmonalvaskuläre Erkrankungen

Obwohl durch keine systematischen Studien belegt, wird allgemein davon ausgegangen, daß bei einer pulmonalen Hypertonie (PH) nichtkardiale Operationen mit einem erhöhten Risiko einhergehen. Andererseits war bei Schwangeren mit Eisenmengerreaktion auf Grund von intrakardialen Shunts die peripartale Mortalität zumindest in Studien der 70er Jahre erheblich erhöht; die peripartale Phase kann hier – wenngleich mit Einschränkungen – als Analog für einen nichtkardialen operativen Eingriff gesehen werden. Bei schwerer PH auf Grund von einem Shuntvitium führt ein perioperativer Abfall des arteriellen Blutdrucks zur Zunahme des Rechts-links-Shunts mit konsekutiver Azidose und weiterer Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes.
Studien zum Risiko von Patienten mit angeborenen Herzfehlern (korrigiert oder nichtkorrigiert) bei nichtkardialen operativen Eingriffen liegen nicht vor. Andererseits ist bekannt, daß z.B. nach Korrektur eines VSD oder Ductus Botalli die Reaktivität der Pulmonalgefäße oft über Jahre abnormal bleibt; bei diesen Patienten besteht intra- und postoperativ eine eingeschränkte Toleranz gegenüber einer Hypoxie. Je nach Art der kongenitalen Anomalie (z.B. Aortenisthmusstenose oder Fallot Tetralogie) ist auch nach erfolgreicher Korrekturoperation die linksventrikuläre Funktion noch langfristig

Tab. 5.84 **Stratifikation des kardialen Risikos (Myokardinfarkt, Tod) für nichtkardiale chirurgische Eingriffe** (modifiziert nach der ACC/AHA Task Force 1996)

hohes Risiko (kardiales Risiko oft > 5%)
- größere Notfalloperationen, insbesondere bei alten Patienten
- Eingriffe an der Aorta und anderen großen Gefäßen
- periphere Gefäßeingriffe
- vorhersehbar lange chirurgische Eingriffe mit großen Flüssigkeitsverschiebungen und/oder Blutverlust

mittleres Risiko (kardiales Risiko generell < 5%)
- Karotisendarteriektomie
- Eingriffe an Kopf und Nacken
- intraperitoneale und intrathorakale Eingriffe
- orthopädische Eingriffe
- Prostataoperationen

niedriges Risiko (kardiales Risiko generell < 1%)
- endoskopische Eingriffe
- Kataraktoperation
- Mammaoperation

Tab. 5.85 **Klinische Marker eines erhöhten perioperativen Risikos (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Tod)** (modifiziert nach der ACC/AHA Task Force 1996)

wesentliche Marker eines erhöhten Risikos (*)
instabile Koronar-Syndrome
- kurz zurückliegender Infarkt (> 7 Tage aber ≤ 1 Monat) mit klinisch oder durch Tests gesicherter Ischämie
- instabile oder schwere Angina pectoris (CCS Klasse III oder IV)

dekompensierte Herzinsuffizienz
signifikante Arrhythmien
- höhergradiger AV-Block
- symptomatische ventrikuläre Rhythmusstörungen bei zugrundeliegender Herzerkrankung
- supraventrikuläre Arrhythmien mit unkontrollierter Ventrikelfrequenz

schwere Herzklappenerkrankung

mittelgradige Marker eines erhöhten Risikos (**)
leichte Angina pectoris (CCS Klasse I und II)
länger zurückliegender Myokardinfarkt
z. Zt. kompensierte oder frühere Herzinsuffizienz
Diabetes mellitus

geringe Marker eines erhöhten Risikos (***)
erhöhtes Lebensalter
pathologisches EKG (Linkshypertrophie, Linksschenkelblock, ST-T-Abnormalitäten)
kein Sinusrhythmus (z.B. Vorhofflimmern)
eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit (z.B. Unfähigkeit, eine Etage mit Tasche zu steigen)
vorausgegangener Schlaganfall
nicht kontrollierte arterielle Hypertonie

(*) erfordern intensive Abklärung/Therapie und gegebenenfalls Aufschub/Absetzen des operativen Eingriffs (sofern es sich nicht um eine Notfall-Operation handelt)
(**) gut gesicherte Marker eines erhöhten perioperativen Risikos, sorgfältige präoperative Beurteilung der klinischen Situation erforderlich
(***) Marker, bei denen nicht gesichert ist, ob sie das perioperative Risiko isoliert beeinflussen

oder dauerhaft eingeschränkt, was bei der Beurteilung der Operationsfähigkeit Berücksichtigung finden muß.

Präoperative Zusatzuntersuchungen

Ob und welche Zusatzuntersuchungen vor einem nichtkardialen operativen Eingriff durchgeführt werden sollen, hängt ab von

- der Art und dem prozedurimmanenten Risiko der geplanten Operation (s. Tab. 5.84)
- dem Risikoprofil des Patienten (s. Tab. 5.85)

Bei einem notfallmäßigen operativen Eingriff erübrigt sich die Frage von Zusatzuntersuchungen in aller Regel. Bei Patienten mit einer Koronarrevaskularisation (Bypass-Operation oder PTCA) innerhalb der letzten 6 Monate bis 5 Jahre und klinisch stabilen Konditionen ist das perioperative Risiko gering, und Zusatzuntersuchungen sind in der Regel nicht erforderlich. Dies gilt auch für Patienten, bei denen innerhalb der letzten zwei Jahre eine nichtinvasive oder invasive Untersuchung keinen Anhalt für eine koronare Risikokonstellation ergeben hat und deren klinische Symptomatik stabil geblieben ist.

Vor elektiven Eingriffen mit erhöhtem Risiko (s. Tab. 5.84) sollten bei Patienten mit entsprechendem Risikoprofil bzw. klinischer Symptomatik und bisher nicht erfolgter kardiologischer Abklärung Zusatzuntersuchungen erfolgen, die Beurteilung von Ventrikelfunktion (Echokardiographie), Myokardischämie (Belastungstests) bzw. Rhythmusstörungen (Langzeit-EKG, invasive elektrophysiologische Untersuchung) zulassen. Die Indikationen für eine präoperative Koronarangiographie sind in Tabelle 5.83 aufgelistet. Die mögliche Konsequenz einer präoperativen koronaren Revaskularisation (PTCA oder Bypass-Operation) bleibt derzeit jedoch auf wenige Patienten mit einem koronaren Hochrisikobefund (z.B. Hauptstamm- oder proximale RIVA-Stenose) vor einem nichtkardialen chirurgischen Hochrisikoeingriff (z.B. Nieren- oder Nieren-Pankreastransplantation, abdominelles Aortenaneurysma usw.) beschränkt. In jedem Einzelfall muß dann das Risiko der kardialen Intervention mit dem Risiko des nichtkardialen chirurgischen Eingriffs in Relation gesetzt werden.

SERVICE Operationsfähigkeit bei nichtkardialen Operationen

Literatur

Blaustein AS: Preoperative and perioperative management of cardiac patients undergoing noncardiac surgery. Cardiology Clinics 13 (1995) 149–161
Übersichtsartikel mit Schwerpunkt der Risikobewertung von Herzkranken bei nichtkardialen Operationen.

Coley CH, Eagle KA: Preoperative assessment and perioperative management of cardiac ischemic risk in noncardiac surgery. Current Problems in Cardiology 22 (1996) 291–382
Übersichtsarbeit mit Schwerpunkt des perioperativen Management bei koronarer Herzkrankheit.

Doenicke A, Kettler D, List WF, Tarnow J, Thomson D: Lehrbuch der Anästhesiologie und Intensivmedizin. 1. Anästhesiologie. 6. Aufl. Springer, Berlin 1992
Standardwerk über präoperative Vorbereitung (8–26) und besondere Risiken (654–680).

Guidelines for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol 27 (1996) 910–948
Amerikanische Leitlinien für die perioperative Evaluierung von Patienten vor einer nichtkardialen Operation.

Larsen R: Anästhesie. 4. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München 1994
Standardwerk mit einer Übersicht über präoperative Risikoeinschätzung sowie perioperatives Management (2–97)

Merli GJ, Weitz HH, Lubin MF: Medical consultation. The Medical Clinics of North America 77 (1993) 289–507
Sammlung von Spezialbeiträgen zur präoperativen Bedeutung von Blutdruck (349–363) Labor-Screening (289–308) und Lungenfunktion (309–325) sowie spezielle Probleme bei Gefäßchirurgie (377–396) und orthopädischer Chirurgie (397–411).

Keywords

cardiac risk assessment, noncardiac surgery, preoperative management

5.16 Schwangerschaft und Herzerkrankungen

Harald Kaemmerer und Stefan Niesert

Auf einen Blick

Während jeder Schwangerschaft steigen physiologischerweise Blutvolumen, Herzzeitvolumen und Herzfrequenz an, während Blutdruck und peripherer Gefäßwiderstand sinken. Während gesunde Frauen diese Belastungen zumeist problemlos tolerieren, können vorgeschädigte Herzen während der Schwangerschaft, der Geburt oder im Wochenbett dekompensieren.
Die wichtigsten Fragen, die bei der Betreuung herzkranker Schwangerer auftreten, betreffen
- die Auswirkungen der Schwangerschaft auf die Grunderkrankung
- die Auswirkungen der Grunderkrankung auf den Schwangerschaftsverlauf und das ungeborene Kind

Herzkranke Patientinnen müssen über genetische Risiken, potentiell teratogene Medikamente sowie Schwangerschaftsverlauf, Entbindung und mögliche Komplikationen sowie die postpartale Nachsorge genauestens informiert und beraten werden. Bei adäquater medizinischer Führung und Betreuung können heutzutage die meisten herzkranken Frauen eine Schwangerschaft gut bewältigen. Voraussetzung dafür ist allerdings eine enge Zusammenarbeit zwischen betreuendem Gynäkologen und Kardiologen.

Grundlagen

Hämodynamik während der Schwangerschaft

Relativ schnell nach der Konzeption setzen hämodynamische Umstellungsreaktionen ein, die die gesamte Schwangerschaft, die Entbindung und das Wochenbett betreffen (s. Tab. 5.86 und Abb. 5.161).

Hämodynamik während der Entbindung und im Wochenbett

Während der Wehentätigkeit werden durch die Uteruskontraktionen bei jeder Wehe 300–500 ml Blut in die Gefäßperipherie freigesetzt und bewirken bei der Mutter einen deutlichen Anstieg des Herzminutenvolumens, des Sauerstoffverbrauchs, des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Nach der Entbindung kontrahiert sich der Uterus rasch, die Plazenta wird abgestoßen und die Vena cava dekomprimiert. Dadurch gelangt innerhalb kurzer Zeit eine große Blutmenge in das Gefäßsystem zurück und führt ebenfalls zur Steigerung von Schlagvolumen und Herzminutenvolumen. Eine Stunde post partum sinken Herzfrequenz und Herzminutenvolumen. Die vor der Konzeption bestehenden Ausgangswerte werden erst nach 2–4 Wochen wieder erreicht.

Typische kardiologische Untersuchungsbefunde während der Schwangerschaft

Die in Tabelle 5.87 angeführten, für eine normale Schwangerschaft typischen Befunde müssen von Symptomen abgegrenzt werden, die Ausdruck einer organischen Herzerkrankung sind.

Beschwerden bei einer Schwangerschaft

- leichte Ermüdbarkeit
- Leistungsschwäche

Tab. 5.86 **Hämodynamik während der Schwangerschaft** (nach Biswas MK, D Perloff, 1991, SSW = Schwangerschaftswoche)

	Veränderung	Ausmaß der Veränderung (%)	Beginn (SSW)	Maximum (SSW)
Herzzeitvolumen	erhöht	30–50	± 10	20–30
Herzfrequenz	erhöht	15–30	10–14	40
Blutvolumen	erhöht	25–50	6–10	32–36
Plasmavolumen	erhöht	40–50	6–10	32
Erythrozytenmasse	erhöht	20–40	6–10	40
Blutdruck	anfangs vermindert, später erhöht		1. Trimenon 3. Trimenon	20 40
peripherer Gefäßwiderstand	vermindert	40–50	6–10	20–24
Sauerstoffverbrauch	erhöht	15–30	12–16	40
Atemfrequenz	erhöht	40–50	6–10	40

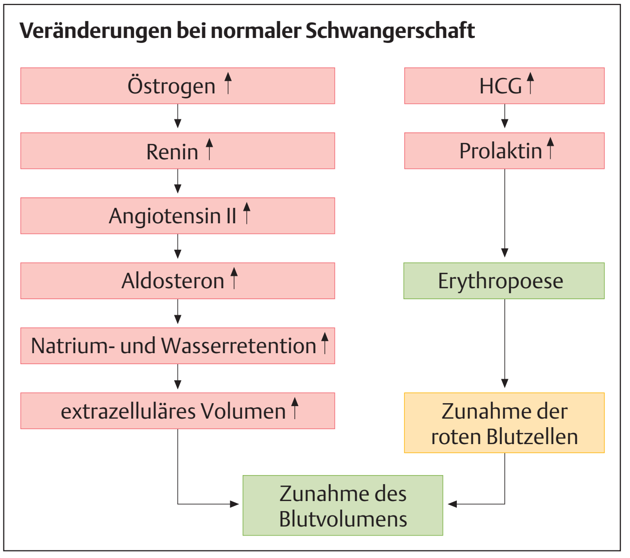


Abb. 5.161 Veränderungen während der Schwangerschaft

- Dyspnoe und Tachypnoe, selten Orthopnoe
- Schwindel
- Palpitationen und Herzrhythmusstörungen
- vereinzelt Synkopen
- thorakale Schmerzen, häufig durch Refluxösophagitis

Führung herzkranker Patientinnen während der Schwangerschaft

Während bei erworbenen Herzerkrankungen meist ein direkter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Herzerkrankung und dem mütterlichen Risiko besteht, trifft dies für angeborene Vitien nur bedingt zu. Die mütterliche Letalität beträgt hier

- bei NYHA I und II etwa 0,4%
- bei NYHA III und IV etwa 6,8%

Unabhängig von der NYHA-Klassifikation kann der Gefährdungsgrad der Mutter jedoch so hoch sein, daß ein Schwangerschaftsabbruch indiziert ist. Dies betrifft besonders Patientinnen mit

- pulmonaler Hypertonie
- Eisenmenger-Reaktion (mütterliche Letalität bis zu 70%)
- schwerer und symptomatischer Obstruktion der Aortenklappe, der Pulmonalklappe oder der Aorta
- Marfan-Syndrom mit weiter Aortenwurzel

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen dem betreuenden Gynäkologen und einem Kardiologen während der gesamten Schwangerschaft ist ebenso notwendig wie engmaschige Vorsorgeuntersuchungen (s. Tab. 5.88). Für die Entbindung sollte ein Zentrum gewählt werden, das über alle Möglichkeiten zur Versorgung mütterlicher oder kindlicher Notfälle verfügt.
Aus kardiologischer Sicht ist bei Patientinnen mit Herzfehlern zumeist eine vaginale Entbindung anzustreben; ein Kaiserschnitt bringt oftmals keine Vorteile. Die perinatale Komplikationsrate ist bei der Sectio häufig höher als bei einer normalen Entbindung.

Allgemeine Maßnahmen

Herzkranke Patientinnen sollten

- anstrengende körperliche Aktivitäten vermeiden und häufige Ruhepausen einlegen

Tab. 5.87 **Typische Untersuchungsbefunde bei einer Schwangerschaft**

klinische Befunde
- Unterschenkel- und Knöchelödeme
- Tachykardie (Zunahme um 10–15 Schläge)
- Änderung von Intensität und Lokalisation des Herzspitzenstoßes
- 1. Herzton laut und gespalten, nach dem 1. Trimenon
- 2. Herzton weit gespalten, ohne wesentliche respiratorische Schwankung
- häufig lauter 3. Herzton
- gel. 4. Herzton, ab Ende 2. Trimenon
- gel. kurzes atemabhängiges Systolikum am li. ob. Sternalrand, Intensitätszunahme bei Inspiration, Lautstärke $< 3/6$
- supraklavikulär kontinuierliches Geräusch, besonders re.
- Mammaria-Geräusche in der Spätschwangerschaft oder Stillperiode
- mitt-diastolische Geräusche über den AV-Klappen (ab Ende des 2. Trimenons)

Röntgen-Thorax
- prominentes Pulmonalsegment
- horizontale Verlagerung der Herzachse (kann Herzvergrößerung vortäuschen!)
- vermehrte Lungengefäßfüllung
- kleine Pleuraergüsse, postpartal
- Zunahme der Herzgröße, jedoch immer im Normbereich
- Zwerchfellhochstand

EKG
- Sinustachykardie und -arrhythmie
- supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen
- supraventrikuläre Tachykardie
- Knotenersatzrhythmen
- Änderung des Lagetyps (Links- oder Rechtsachsenverlagerung)
- kleines Q in Abl. III, atemabhängig
- Zunahme der R-Amplitude in V2
- passagere ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen, (negatives T in Abl. III)

Echokardiographie
- vergrößerte Diameter der Vorhöfe und Kammern
- funktionelle Trikuspidal- und Pulmonalklappeninsuffizienz
- schmaler Perikarderguß

- beim Liegen die Linksseitenlage der Rückenlage vorziehen, um eine Kompression der Vena cava zu vermeiden
- kochsalzarme Diät bei einer über das normale Maß hinausgehenden Zunahme des Flüssigkeitsvolumens/Körpergewichts einhalten

Hinweis
Eine Anämie unter 11,5 g% sollte vermieden werden, da sie zu einer überproportionalen Steigerung von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen führt. Gegebenenfalls sind beispielsweise Vitamine und Spurenelemente zu substituieren.

Endokarditisprophylaxe

Bei allen potentiell endokarditisgefährdeten Patientinnen empfiehlt sich peripartal die Endokarditisprophylaxe.

Durchführung
Hierzu werden Antibiotika etwa 30–60 min vor der zu erwartenden Entbindung und gegebenenfalls weiter in achtstündigen Intervallen bis zu einer letzten Applikation etwa 8 h nach der Entbindung, alternativ bis zum dritten oder vierten Tag post partum, gegeben. Da die normale Vaginalflora aerobe und anerobe grampositive und gramnegative Keime enthält, ist die kombinierte Gabe von Penicillin und Gentamicin sinnvoll. Bei Penicillinallergie steht als Aus-

Tab. 5.88 **Kardiologische Vorsorgeuntersuchungen bei herzkranken Patientinnen während der Schwangerschaft**

kardiologische Begutachtung
- kardiologische Vorgeschichte
- klinische Untersuchung

obligate Untersuchungen
- EKG
- Echokardiographie
- Blutbild

fakultative Untersuchungen
(unter Berücksichtigung der Kontraindikationen!)
- Blutgasanalyse
- Ergometrie
- Langzeit-EKG
- Langzeitblutdruckmessung
- Röntgen-Thorax
- MRT
- Herzkatheteruntersuchung

gynäkologisch-geburtshilfliche Begutachtung
(engmaschige Schwangerschafts-Vorsorgeuntersuchungen!)
- gynäkologisch-geburtshilfliche Vorgeschichte
- klinische Untersuchung
- Blutdruckkontrollen

obligate technische Untersuchungen
- CTG-Kontrollen ab 28. SSW
- Ultraschalluntersuchungen, speziell in Hinblick auf das fetale Herz-Kreislauf-System
- 22.–24. Schwangerschaftswoche ggf. pränatale Diagnostik

fakultative technische Untersuchungen
(unter Berücksichtigung der Kontraindikationen!)
- ggf. Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie zur Chromosomenanalyse

weichpräparat Vancomycin zur Verfügung, das mit Gentamicin kombinierbar ist.

Thromboseprophylaxe und Antikoagulation

Während der Schwangerschaft kommt es zu einer Abnahme der fibrinolytischen Aktivität und einer vermehrten Gerinnungsneigung (erhöhte Plasmaspiegel von Fibrinogen und Plasminogen, erhöhte Antithrombin-III-Aktivität, verminderte fibrinolytische Aktivität des Venenendothels), die bei 0,2 % aller Schwangerschaften zu einem thrombembolischen Ereignis führen und auch für mütterliche Todesfälle verantwortlich sind.
Einheitliche Vorstellungen über die Anwendung von Heparin und Cumarin während der Schwangerschaft bestehen nicht. Risiken gehen für Mutter und Fetus von beiden Substanzen aus. Die Entscheidung über den geeigneten Wirkstoff, seine Dosierung und den Applikationsmodus muß unter Beachtung der möglicherweise resultierenden Komplikationen individuell getroffen werden (s. Plus 5.71).

Kontrazeption bei herzkranken Patientinnen

Bestehen Kontraindikationen für eine Schwangerschaft, können Kondome, „Barrier"-Methoden oder orale Kontrazeptiva angewendet werden. Bei Herzerkrankungen mit erhöhtem Thromboserisiko, wie zyanotische Herzfehler, pulmonale Hypertonie, Herzinsuffizienz oder bei KHK, sollten Ovulationshemmer möglichst vermieden bzw. Präparate mit einem niedrigen Östrogengehalt oder solche, die lediglich Progesteron enthalten, verordnet werden. Bei Intrauterinspiralen besteht für gefährdete Patientinnen das Risiko einer Endokarditis. Eine Sterilisation muß für Hochrisikopatienten diskutiert werden.

PLUS

5.71 Thromboseprophylaxe und Antikoagulation bei herzkranken Patientinnen während der Schwangerschaft

Die plazentagängigen Cumarinderivate können zu einer sog. Cumarinembryopathie oder zu Aborten führen, vor allem, wenn der Wirkstoff in der 6. bis 9. Schwangerschaftswoche gegeben wurde; während des 2. Trimenons sind die Gefahren geringer. Im 3. Trimenon kommt es gehäuft zu postpartalen oder fetalen Blutungen.
Werden Cumarinderivate angewendet, geht man derzeit davon aus, daß mit diesen Substanzen eine Therapie nur zwischen der 13. und 36. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden sollte. In jüngster Zeit wird allerdings diskutiert, daß das Embryopathierisiko bei Kumarintherapie in der Schwangerschaft bislang überschätzt wurde.
Ein Langzeit-Heparinisierung ist ebenfalls mit Risiken behaftet:
- mütterliche Blutungen
- Frühgeburten oder Abort
- Knochendemineralisation

Vorteilhaft ist demgegenüber, daß Heparin die Plazenta nicht passiert und deshalb im ersten Trimenon sowie peripartal mit einem geringeren Risiko als Cumarin eingesetzt werden kann. Die Effektivität ist bei niedriger Dosierung (2 x 5000 E/d s.c. oder angepaßte Dosierung, die die partielle Thromboplastinzeit auf das Doppelte des Kontrollwertes anhebt) geringer als bei einer Cumaringabe.
Ein sinnvoller Therapieansatz ist derzeit, nach der 13. Schwangerschaftswoche Heparin gegen Cumarin auszutauschen und erst wieder nach der 34. Woche einzusetzen. Die Heparinisierung sollte ca. 4–12 Stunden vor der zu erwartenden Entbindung eingestellt und 6–12 Stunden post partum wieder begonnen werden. Im Bedarfsfall ist eine Antagonisierung der Heparinwirkung mit Protamin möglich.

Krankheitsbilder

Risikoprofil und Schwangerschaftsverlauf sind von der Art und vom Schweregrad des nativen oder operativ korrigierten Herzfehlers abhängig. Auf Grund der hämodynamischen Veränderungen im Schwangerschaftsverlauf besteht die größte Gefährdung
- nach der 12. Schwangerschaftswoche
- in der Spätschwangerschaft
- während der Entbindung
- im Wochenbett

Häufig ändern sich während der Schwangerschaft die typischen Geräuschphänomene von Klappenvitien oder anderen Herzerkrankungen. Geräusche einer vorbestehenden Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz, eines Mitralklappenprolaps oder einer hypertrophischen Kardiomyopathie können leiser, Geräusche einer vorbestehenden Semilunar- oder AV-Klappenstenose lauter werden.

Mitralklappenstenose

Eine Mitralklappenstenose wird in der Schwangerschaft schlecht toleriert. Mit Anstieg des Blutvolumens und des HZV nimmt der Schweregrad der bestehenden Stenose zu.

Gefährdung durch
- Tachykardien
- Auftreten von Vorhofflimmern

Zeitpunkt der größten Gefährdung
- nach der 12. Schwangerschaftswoche

Allgemeine Maßnahmen
- körperliche Schonung
- Kochsalzrestriktion

Therapeutische Maßnahmen
- Herzfrequenzkontrolle mit Digoxin oder Betablockern
- bei Vorhofflimmern medikamentöse oder elektrische Rhythmisierung anstreben
- bei Lungenstauung Diuretika, Nitrate
- Antikoagulation mit Heparin wegen Emboliegefahr

bei Therapierefraktärität
- geschlossene Ballonvalvuloplastie oder Mitralvalvulotomie oder Mitralklappenersatz

Aortenklappenstenose

Gefährdung durch
- Herzinsuffizienz
- plötzlichen Herztod
- Rhythmusstörungen
- Endokarditis

Zeitpunkt der größten Gefährdung
- Spätschwangerschaft
- Entbindung
- Puerperium

Besonderheiten
- als Folge des verminderten uterinen Blutflusses treten bei hochgradigen Aortenstenosen vermehrt Spontanaborte oder Mangelgeburten auf
- präinsuffiziente höhergradige Aortenklappenstenosen bedürfen einer relativ hohen Vorlast, um ein adäquates Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten

Milde oder mittelgradige Aortenstenosen (mittlerer Gradient $< 50\,mmHg$, Aortenklappenöffnungsfläche $> 1{,}0\,cm^2$) tolerieren normalerweise eine Schwangerschaft gut. Bei einer Aortenklappenöffnungsfläche $< 1{,}0\,cm^2$ oder einem mittleren Gradienten $> 50\,mmHg$ wird von einer Schwangerschaft dringend abgeraten; eine Schwangerschaft sollte erst nach einer Klappenrekonstruktion oder einem Klappenersatz eintreten.

Allgemeine Maßnahmen
- körperliche Schonung
- kontrollierte Flüssigkeitszufuhr bei symptomatischer Aortenstenose (Pulmonaliskatheter peripartal)

Wichtig für das Gespräch mit der Patientin

Symptomatische schwerere Aortenstenosen, die auf konservative Maßnahmen nicht ausreichend ansprechen, müssen, trotz des erhöhten kindlichen und mütterlichen Risikos, eine Aortenvalvulotomie, einen Aortenklappenersatz oder eine Aortenvalvuloplastie erhalten.

Hypertrophische Kardiomyopathie

In den meisten Fällen wird eine Schwangerschaft gut toleriert.

Gefährdung durch
- Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands
- Hypovolämie infolge eines Blutverlustes

Zeitpunkt der größten Gefährdung
- nach der 12. Schwangerschaftswoche

Therapeutische Maßnahmen
- bei Dyspnoe oder Stenokardien Diuretika bzw. Betablocker
- bei Bedarf antiarrhythmische Behandlung

Wichtig für das Gespräch mit der Patientin

Familiäre Formen dieser Erkrankung werden autosomal dominant vererbt.

Aortenisthmusstenose

Gefährdung durch
- Aortendissektion oder Aortenruptur
- Ruptur zerebraler Aneurysmen
- Endokarditis
- Linksherzinsuffizienz

Zeitpunkt der größten Gefährdung
- nach der 12. Schwangerschaftswoche
- mütterliche Todesfälle häufig vor der Entbindung, 3. Trimenon

Besonderheiten
Als Folge herabgesetzten uterinen Blutflusses ist die kindliche Letalität bei nichtbehandelter Aortenisthmusstenose hoch.

Therapeutische Maßnahmen
- optimale Blutdruckeinstellung
- bei klinischer Symptomatik eventuell Ballondilatation

Wichtig für das Gespräch mit der Patientin

Selbst nach operativer Behandlung einer Aortenisthmusstenose bleibt, vor allem bei persistierender Hypertonie, die Gefahr einer Aortendissektion oder einer Ruptur eines zerebralen Aneurysmas.
Bei unkontrollierbarer Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Aortenaneurysmen ist ein Schwangerschaftsabbruch in Erwägung zu ziehen.

Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz

Solange keine Einschränkung der Ventrikelfunktion besteht, werden Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienzen in der Schwangerschaft hämodynamisch deutlich besser toleriert als Stenosen.

Gefährdung durch
- kardiale Dekompensation

Zeitpunkt der größten Gefährdung
- nach der 12. Schwangerschaftswoche

Therapeutische Maßnahmen
- bei kardialer Dekompensation Digitalis, Diuretika und Hydralazin
- keine ACE-Hemmer (unter anderem wegen Mißbildungsgefahr)

Pulmonalklappenstenose

Gefährdung durch
- Stenokardien
- Rhythmusstörungen

- Synkopen
- plötzlichen Herztod (selten)

Zeitpunkt der größten Gefährdung
- Spätschwangerschaft
- Entbindung
- Wochenbett

Allgemeine Maßnahmen
- körperliche Schonung
- Bettruhe

Therapeutische Maßnahmen
- bei Dekompensation Digitalis und Diuretika

Wichtig für das Gespräch mit der Patientin

Eine isolierte Pulmonalklappenstenose wird bis zu einem halbsystemischen Druck im rechten Ventrikel gut toleriert. Höhergradige Stenosen können durch die Volumenbelastung während der Schwangerschaft, die sich auf die vorbestehende Druckbelastung des rechten Ventrikels aufpfropft, symptomatisch werden und zur Rechtsherzinsuffizienz führen.
Sollten die konservativen Maßnahmen nicht ausreichen, ist eine Ballonvalvuloplastie oder eine Valvulotomie indiziert.

Vorhofseptumdefekt (Sekundumtyp)

Gefährdung durch
- Rechtsherzversagen (schwere Rhythmusstörungen, Volumenüberlastung des rechten Herzens)
- Verstärkung des Links-rechts-Shunts infolge Hypovolämie (plötzlicher Blutverlust während der Entbindung), nachfolgender Anstieg des Systemgefäßwiderstands und Abfall des venösen Rückstroms zum Herzen beim nichtkorrigierten Vorhofseptumdefekt
- paradoxe Embolien durch venöse Thromben, die bei Shuntumkehr in die arterielle Zirkulation gelangen

Zeitpunkt der größten Gefährdung
- nach der 12. Schwangerschaftswoche
- native unkomplizierte Vorhofseptumdefekte vom Sekundumtyp bereiten, trotz des erhöhten Herzzeitvolumens, meist keine größeren Schwierigkeiten

Allgemeine Maßnahmen
- Volumenverschiebungen bei der Entbindung (beispielsweise Blutverluste), die einen Links-rechts-Shunt verstärken, vermeiden beziehungsweise ausgleichen
- Absenken des peripheren Gefäßwiderstands (z. B. bei Epiduralanästhesie), das einen Rechts-links-Shunt verstärkt, vermeiden

Therapeutische Maßnahmen
- Thromboseprophylaxe bei entsprechender Gefährdung

Wichtig für das Gespräch mit der Patientin

Nach erfolgreichem Verschluß eines Vorhofseptumdefektes ist das Schwangerschaftsrisiko nicht wesentlich erhöht.

Ventrikelseptumdefekt

Der Schwangerschaftsverlauf wird von der Größe des Defekts sowie von den pulmonalen Druck- und Widerstandsverhältnissen bestimmt.

Gefährdung durch
- Herzinsuffizienz
- paradoxe Embolien
- Rhythmusstörungen
- Endokarditis
- Shuntumkehr (Rechts-links-Shunt bei pulmonaler Hypertonie)
- Blutdruckabfall durch Blutverluste oder Medikamente während oder nach der Entbindung

Zeitpunkt der größten Gefährdung
- nach der 12. Schwangerschaftswoche

Bei kleinen, unkomplizierten Ventrikelseptumdefeken oder operativ komplett verschlossenen Ventrikelseptumdefekten wird eine Schwangerschaft normalerweise gut toleriert.

Therapeutische Maßnahmen
- Vermeiden von Volumenschwankung bei der Entbindung

Wichtig für das Gespräch mit der Patientin

Bei höhergradiger pulmonaler Hypertonie bzw. Eisenmenger-Reaktion ist wegen des hohen mütterlichen Risikos ein Schwangerschaftsabbruch zu erwägen.

Fallot-Tetralogie

Bei der nichtkorrigierten Fallot-Tetralogie sind sowohl mütterliche als auch kindliche Prognose beeinträchtigt. Blutdruckabfälle müssen während der gesamten Schwangerschaft vermieden werden. Ein plötzlicher Abfall des peripheren Gefäßwiderstands kann zum Tod der Mutter führen.

Gefährdung durch
- Blutdruckabfall als Folge eines verminderten venösen Rückflusses bei Druck des vergrößerten Uterus auf die V. cava inferior
- Blutverluste unter der Entbindung
- Blutdruckabfall durch Anästhesie, Narkose bzw. Analgesie bedarf sorgfältiger Überwachung
- Blutdruckabfall durch venöses Pooling im Wochenbett

Zeitpunkt der größten Gefährdung
- Spätschwangerschaft
- Entbindung
- Wochenbett

Mit steigendem Hämatokrit (Hk) steigt auch das Risiko für Fehl-, Früh- oder Totgeburten sowie für eine intrauterine Wachstumsstörung. Prognostisch ungünstig für Mutter und Kind sind Hk > 60%, arterielle Sauerstoffsättigung < 80%, hoher Druck im rechten Ventrikel und synkopale Anfälle.

Allgemeine Maßnahmen
Während der gesamten Schwangerschaft, vor allem aber während und nach der Geburt engmaschige Kontrollen der hämodynamischen Parameter, des Blutbildes und der Blutgase.

Therapeutische Maßnahmen
- bei höhergradigen Rhythmusstörungen antiarrhythmische Behandlung
- Volumenverschiebungen bei der Entbindung ausgleichen

Wichtig für das Gespräch mit der Patientin

Nach operativer Korrektur des Herzfehlers verbessert sich die Prognose für einen ungefährdeten Schwangerschaftsverlauf für Mutter und Kind wesentlich.
Symptomatische postoperative Rest- oder Folgezustände (Rest-Ventrikelseptumdefekte mit einem Verhältnis > 1,5 : 1 zwischen Lungen- und Systemfluß, rechtsventrikulärer Druck > 60 mmHg, Rechtsherzinsuffizienz infolge Pulmonalklappeninsuffizienz) sollten vor einer Schwangerschaft operativ behoben sein.

Eisenmenger-Reaktion

Unter einer Eisenmenger-Reaktion versteht man das Endstadium angeborener Angio-Kardiopathien (wie VSD, Ductus Botalli), bei denen ursprünglich ein großer Links-rechts-Shunt bestanden hat und bei denen es zu einer fixierten pulmonalen Hypertonie gekommen ist.
Die Eisenmenger-Reaktion ist eine absolute Kontraindikation für eine Schwangerschaft, da die mütterliche Letalität mit 30 bis 70%, aber auch die kindliche Letalität mit etwa 28% extrem hoch ist.
Mütterliche Todesfälle ereignen sich während der Schwangerschaft durch Hypovolämie, therapierefraktären Schock bei Blutungen während oder nach der Entbindung, Ruptur der Pulmonalarterien und Hirnabszesse. Eine große Gefahr geht postpartal von einem hormonell vermittelten Anstieg des Lungengefäßwiderstandes bzw. von einem Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes mit konsekutivem Anstieg des Rechts-links-Shunts aus.

Zeitpunkt der größten Gefährdung:
Die meisten Todesfälle ereignen sich während der Entbindung oder in der ersten Woche nach der Entbindung.

Wichtig für das Gespräch mit der Patientin

Einer Patientin mit Eisenmenger-Reaktion sollte frühzeitig ein Schwangerschaftsabbruch empfohlen werden.

Operativ korrigierte komplexe zyanotische Vitien

Über erfolgreiche Schwangerschaften bei operativ korrigierten komplexen zyanotischen Vitien, nach Vorhofumkehroperationen (bei Transposition der großen Gefäße), Conduit-Operationen oder Fontan-Operationen (bei Herzen mit univentrikulärer Zirkulation) liegen zumeist nur Fallbeschreibungen vor. Gerade für diese Patientinnen gilt, daß eine individuelle Beurteilung der hämodynamischen Situation erforderlich ist.

SERVICE Schwangerschaft und Herzerkrankungen

Literatur

Barron WM, Lindheimer MD, Davison JM: Medical disorders during pregnancy. Mosby, St. Louis 1995

Elkayam U: Pregnancy and cardiovascular disease. In: Braunwald: Heart Disease. WB Saunders, Philadelphia 1993

Kaemmerer H, Niesert S, Daniel WG, Lichtlen PR, Kallfelz HC: Schwangerschaft und angeborene Herzfehler. Z Kardiol 83 (1994) 208–14

Mueller SD, Willerson JT: Pregnancy and the heart. Willerson JT, Cohn JN: Cardiovascular Medicine. Churchill Livingstone Inc., New York 1995

Oakley GDG: Pregnancy and heart disease. In: Julian DG, Camm AJ, Fox KM, Hall RJC, Poole-Wilson PA: Disease of the heart. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia 1996

Pernoll ML: Current obstetric & gynecologic diagnosis & treatment. 7th ed. Appleton & Lange, East Norwalk 1991

Sermer M, Siu S, Segward G: Pregnancy complicated by congenital heart disease. In: Current Obstetric Medicine. Year Book. Mosby, St. Louis 1995

Keywords

pregnancy, heart disease, adult congenital heart disease

Ansprechpartner

PD Dr. Dr. H. Kaemmerer, Deutsches Herzzentrum, Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Lazarettstr. 36, 80636 München Tel. 089/1218-3005 oder 3025

6 Nephrologie



6.1 Grundlagen der Nierenfunktion 1289
Kaspar Stelzer und Hans Köhler
Anatomische Grundlagen 1289
Funktion des Nephrons (Übersicht) 1290
Funktion der einzelnen Nephronabschnitte . 1291
Renale Säure-Basen-Regulation 1295
Service: Grundlagen Nierenerkrankungen 1296

6.2 Diagnostische Verfahren 1297
Hans Köhler
Urindiagnostik 1297
Proteinurie 1301
Nephrologische Funktionsdiagnostik 1302
Immundiagnostik 1303
Bildgebende Verfahren 1304
Nierenbiopsie 1304
Service: Diagnostische Verfahren 1305

6.3 Glomerulonephritis 1306
Martin Marx, Manfred Weber
Akute Glomerulonephritis 1307
IgA-Nephropathie 1308
Membranöse Glomerulonephritis 1310
Membranoproliferative Glomerulonephritis . . . 1312
Minimal-Change-Glomerulonephritis 1313
Fokal-segmentale Glomerulosklerose 1314
Fibrilläre, immunotaktoide und Fibronektin-Glomerulonephritis 1316
Service: Glomerulonephritis 1316

6.4 Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung 1317
Manfred Weber, Martin Marx

6.4.1 Glomerulonephritiden bei systemischen Vaskulitiden 1317
Goodpasture-Syndrom, Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis 1318
Wegener-Granulomatose 1319
Mikroskopische Polyangiitis 1321
Glomerulonephritis bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) 1322
Churg-Strauss-Syndrom 1323
Kryoglobulinämie 1324
Schoenlein-Henoch-Purpura 1325
Rasch progrediente Glomerulonephritiden (RPGN) 1325

Vaskulitis bei chronischer Bakteriämie 1326
Nierenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis . . 1326
Krankheits-assoziierte Nierenbeteiligung . . . 1326
Therapie-assoziierte Nierenbeteiligung 1327
Monoklonale Gammopathie 1327
Amyloidosen 1328
Service: Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung 1330

6.5 Diabetische Nephropathie 1331
Werner Riegel
Service: Diabetische Nephropathie 1334

6.6 Vaskuläre Nierenerkrankungen 1335
Kaspar Stelzer und Hans Köhler
Makrovaskuläre Perfusionsstörungen 1335
Thromboembolien der Nierenarterien 1335
Atheroembolische Nierenerkrankungen 1336
Nierenvenenthrombose 1336
Mikrovaskuläre Nierenerkrankungen 1338
Benigne Nephrosklerose 1339
Sekundär maligne Nephrosklerose 1339
Primär maligne Nephrosklerose 1340
Hämolytisch-urämisches Syndrom/ Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura 1340
Service: Vaskuläre Nierenerkrankungen . 1341

6.7 Bakterielle Harnwegsinfektionen 1342
Matthias Girndt
Service: Bakterielle Harnwegsinfektionen 1346

6.8 Interstitielle Nephritis 1347
Kaspar Stelzer und Hans Köhler
Nichtbakterielle interstitielle Nephritis 1347
Akute interstitielle Nephritis 1348
Chronisch interstitielle Nephritis 1349
Interstitielle Nephritis durch nichtsteroidale Antirheumatika 1349
Analgetika-Nephropathie 1350
Granulomatöse interstitielle Nephritis 1351
Interstitielle Nephritis bei Virusinfekten 1351
Hantavirus-induzierte Nephropathia epidemica 1351
Weitere Formen der interstitiellen Nephritis . . . 1352
Balkannephropathie 1352
Service: Interstitielle Nephritis 1352

6.9 Nephrolithiasis 1353
Dietmar Neisius und Klaus Frommherz

Familiäre Nephrolithiasis 1357
Kai-Olaf Netzer und Manfred Weber

Service: Nephrolithiasis 1358

6.10 Hereditäre Nierenerkrankungen 1359
Kai-Olaf Netzer und Manfred Weber

Erbliche Nierenerkrankungen mit vorwiegend glomerulärer Beteiligung 1362

Alport-Syndrom 1362

Benigne familiäre Hämaturie 1364

Kongenitale Nephrose (Finnischer Typ) 1364

Nail-Patella-Syndrom 1365

Denys-Drash-Syndrom 1365

Erbliche Nierenerkrankungen mit vorwiegend tubulo-interstitieller Beteiligung und Zysten . . . 1365

von-Hippel-Lindau-Syndrom 1365

Tuberöse Sklerose 1366

Familiäre juvenile Nephronophthise und medulläre zystische Nierendegeneration . . . 1367

Erbliche Nierenerkrankungen mit primär tubulärer Beteiligung 1367

Nephrogener Diabetes insipidus 1367

Bartter- und Gitelman-Syndrom 1368

Zystinurie 1368

Familiäre Nephrolithiasis 1368

Erbliche Syndrome mit Nierenbeteiligung 1368

Service: Hereditäre Nierenerkrankungen 1368

6.11 Zystische Nierenerkrankungen 1369
Reinhard Klingel

Grundlagen 1369

Erworbene zystische Nierenerkrankungen . . 1369

Hereditäre Zystennierenerkrankungen und hereditäre Syndrome 1370

Zystische Fehlbildungen der Nieren 1371

Klinisches Bild und Diagnostik 1371

Therapie 1373

Service: Zystische Nierenerkrankungen . . 1373

6.12 Tumorerkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege 1374
Ulrich Humke und Klaus Frommherz

Nierenzellkarzinom 1374

Urothelkarzinom 1377

Service: Tumorerkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege 1381

6.13 Erkrankungen der Prostata 1382
Thomas Zwergel

Benigne Prostatahyperplasie 1382

Prostatakarzinom 1385

Prostatitis 1386

Service: Erkrankungen der Prostata 1388

6.14 Akute Niereninsuffizienz 1389
Werner Riegel

Service: Akute Niereninsuffizienz 1396

6.15 Hepatorenales Syndrom 1397
Hans Köhler

Service: Hepatorenales Syndrom 1399

6.16 Chronische Niereninsuffizienz 1400
Martin Kuhlmann, Matthias Girndt, Werner Riegel

Grundlagen 1400

Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts 1404
Martin Kuhlmann

Malnutrition bei chronischer Niereninsuffizienz 1404
Martin Kuhlmann

Kardiovaskuläre Störungen 1406
Martin Kuhlmann

Urämische Perikarditis 1406

Urämische Kardiomyopathie 1406

Immunologische Störungen 1408
Matthias Girndt

Hämatologische Störungen 1409
Werner Riegel

Störung der Thrombozytenfunktion 1410

Renale Osteopathie 1414
Martin Kuhlmann

Gastrointestinale Störungen 1413
Martin Kuhlmann

Neuromuskuläre Störungen 1414
Martin Kuhlmann

Service: Chronische Niereninsuffizienz . . 1416

6.17 Eliminationsverfahren 1417
Uli Weber und Werner Riegel

Hämodialyse 1417

Hämofiltration 1422

Kontinuierliche Verfahren 1423
Werner Riegel

Peritonealdialyse 1426
Werner Riegel

Plasmaseparation 1429
Uli Weber

Lipidapherese 1430
Werner Riegel

Service: Eliminationsverfahren 1432

6.18 Nierentransplantation 1434
Matthias Girndt

Service: Nierentransplantation 1440

6.19 Nieren- und Hochdruckkrankheiten in der Schwangerschaft 1441
Hans Köhler

Service: Nieren- und Hochdruckkrankheiten in der Schwangerschaft 1444

6.20 Arterielle Hypertonie 1445
Thomas Philip

Zugang 1445

Essentielle Hypertonie 1447

Sekundäre Hypertonien 1452

Renoparenchymatöse und renovaskuläre Hypertonie 1452

Endokrine Hypertonie 1455

Medikamentöse Hypertonie 1455

Service: Arterielle Hypertonie 1456

6.1 Grundlagen der Nierenfunktion

Kaspar Stelzer und Hans Köhler

Auf einen Blick

Die Niere hat exkretorische, endokrine und metabolische Funktionen. Der Verlust der exkretorischen Nierenfunktion kann ohne Nierenersatztherapie nur wenige Tage überlebt werden, weil lebenswichtige Regelfunktionen ausfallen. Diese umfassen

- Regulation von Osmolarität und Wasserhaushalt
- Regulation des Elektrolythaushalts
- Regulation des Säure-Basen-Haushalts
- Ausscheidung von Stoffwechselendprodukten und harnpflichtigen Substanzen

Weniger akut wirkt der Ausfall endokriner und metabolischer Funktionen. Dazu zählen die Synthese und Freisetzung von Erythropoetin, Renin, Prostaglandinen, 1,25-Cholekalziferol und der Abbau von niedermolekularen Peptidhormonen wie Glukagon, Insulin, Parathormon, Angiotensin II u. a.. Über die Regelmechanismen des Salz- und Wasserhaushalts und die bedarfsadaptierte Synthese und Freisetzung von vasoaktiven Hormonen kommt den Nieren eine zentrale Funktion in der Blutdruckregulation zu. Auf die weniger auffälligen, aber nicht weniger wichtigen endokrinen und metabolischen Funktionen wird im Abschnitt Endokrinologie näher eingegangen.

Anatomische Grundlagen

Die paarig angelegten Nieren liegen im Retroperitoneum, wiegen zusammen 300 g und werden über die Aa. renales direkt aus der Aorta mit 1,2 l Blut pro Minute versorgt (ca. 25% des Herzminutenvolumens). Nach der Nierenpassage wird das Blut durch die großlumigen Nierenvenen direkt in die Vena cava abgeleitet.

Eine Schnittfläche durch die Niere zeigt außen den Parenchymmantel; davon stülpen sich kegelartig Parenchymzapfen (Papillen) in die gestielten Kelche des zentralen Nierenbeckens ein. Das Parenchym zeigt in Farbe und Struktur eine Gliederung in die rote granulierte Rinde (erhält 90% des Blutstroms), das streifige Mark (erhält 8% des Blutstroms) sowie den Papillenbereich (erhält 1–2% des Blutstroms).

An der Mark-Rinden-Grenze verlaufen die Aa. arcuatae, aus denen die muskelkräftigen Aa. interlobulares zur Rindenoberfläche aufsteigen (s. Abb. 6.1a). Bei feingeweblicher Untersuchung finden sich im Rindenparenchym beidseitig ca. 1,2 Millionen Kapillarknäuel (Glomeruli), die kugelig von einer Kapsel (Bowman-Kapsel) umschlossen werden. Am Gefäßpol führt eine Arteriole, die aus der A. interlobularis abzweigt (Vas afferens) in die Kapsel und dicht benachbart eine andere Arteriole (Vas efferens) wieder heraus. Am entgegengesetzten Pol entpringt ein Tubulus, der nach anfänglich gewundenem Verlauf (proximaler Tubulus) in Richtung Nierenmark zieht und dort eine Haarnadelschleife mit 180° Richtungsumkehr bildet (Henle-Schleife). Der aufsteigende Tubulus nimmt in der Nähe des Gefäßpols, an der als „Macula densa“ bezeichneten Stelle, Kontakt mit seinem Glomerulus auf. Nach weiterem gewundenem Verlauf mündet er als distaler Tubulus zusammen mit mehreren anderen Tubuli in das zur Nierenpapille und zum Nierenbecken ziehende Sammelrohr.

Innerhalb der Bowman-Kapsel verzweigt sich das Vas afferens zu einem Geflecht aus 20–40 teilweise vernetzten und in Läppchen gegliederten Kapillaren, das sich dann wieder zu einer Arteriole vereinigt und als Vas efferens den Glomerulus verläßt. Die Parallelschaltung von Kapillarschlingen innerhalb der Kapsel gestattet eine Teilperfusion (Funktionsreserve) und sichert die Restperfusion bei Thrombosierung einiger Kapillaren. Zwischen den Kapillarschlingen befindet sich als Stützgewebe das bindegewebsartige Mesangium mit kontraktilen Zellen und Makrophagen.

Das Vas efferens begleitet als peritubuläre Kapillare den am Harnpol aus der Bowman-Kapsel entspringenden Tubulus. Zusammen mit anderen Vasa efferentia von marknahen Glomeruli bildet es die Vasa-recta-Bündel, die bis in die Papillen ziehen. Die enge Nachbarschaft von auf- und absteigenden Tubuli und Gefäßen bildet die anatomische Voraussetzung für Stoffaustausch, Rückresorptions- und Konzentrationsprozesse im Gegenstromprinzip.

Eine Besonderheit der Niere sind die zwei hintereinander geschalteten Kapillarbetten. Sowohl dadurch als auch durch die relativ lange Kapillarstrecke zum Nierenmark und die dort verminderte Kapillardichte wird das Nierenmark relativ schlecht mit Sauerstoff und Substraten versorgt. Daher sind bei Hypoxie und Minderperfusion besonders die Strukturen des Nierenmarks gefährdet.

Glomerulus, zugehöriger Tubulus und Gefäße bilden die kleinste funktionelle Einheit der Niere, das Nephron. Jede Niere hat 1,2 Millionen Nephrone, die bei Geburt angelegt sind und nicht regeneriert werden können. Zu seiner vollen Funktionsfähigkeit benötigt das Nephron die strukturelle, funktionelle und regulatorische Unterstützung des Interstitiums und die steuernde Wirkung der Hormone. Dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und den Prostaglandinen kommt dabei eine besondere Bedeutung zu.

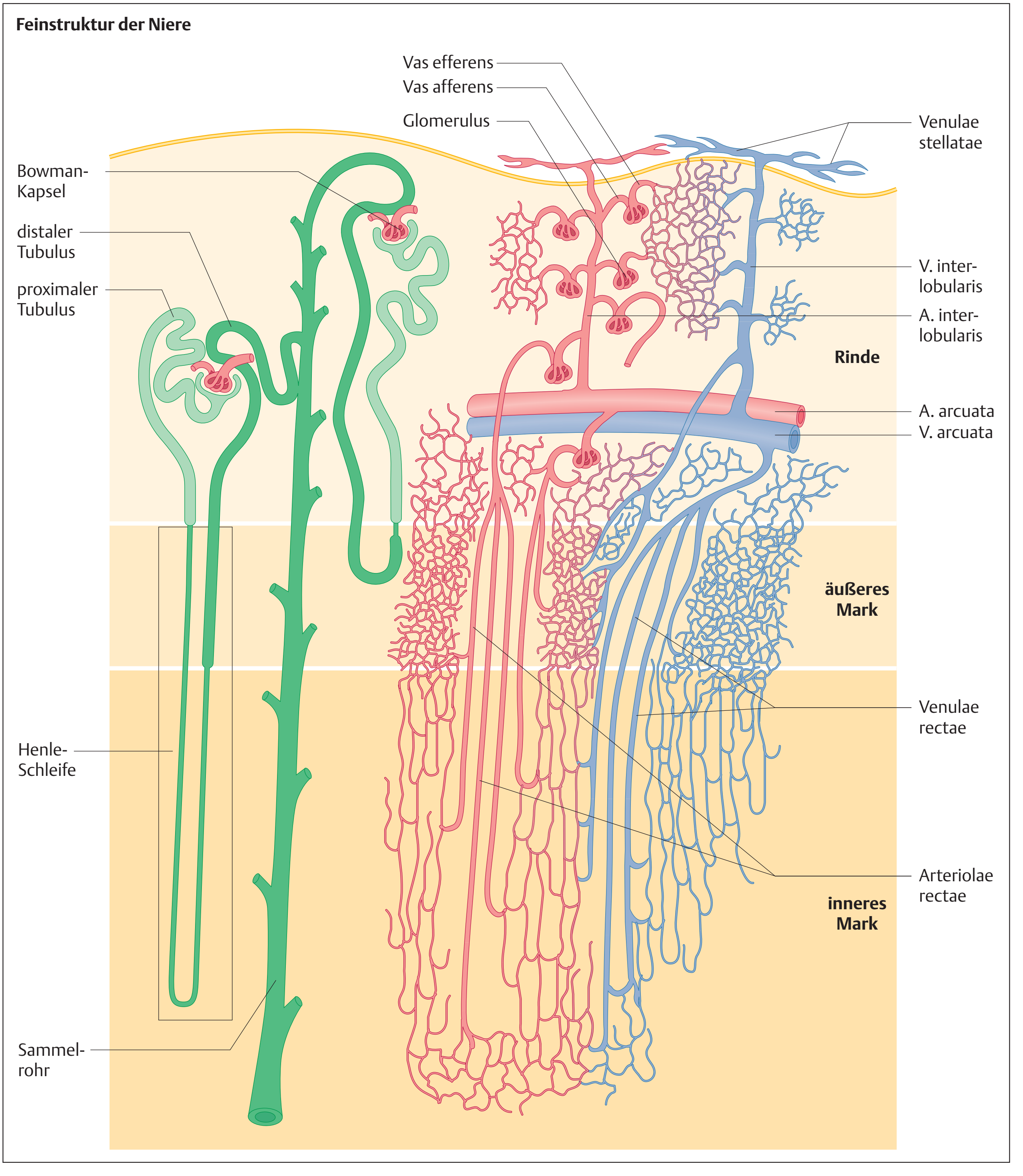


Abb. 6.1a Feinstruktur der Niere

Funktion des Nephrons (Übersicht)

Die Elimination gelöster Stoffe durch die Niere erfolgt in zwei Stufen. Im ersten Schritt wird bei der Passage durch die Glomeruluskapillaren ca. 20% des Plasmawassers mit allen darin gelösten niedermolekularen Bestandteilen vom Blut abgepreßt. Dabei entstehen pro Tag ca. 180 l Primärharn, der in der Bowman-Kapsel aufgefangen und durch den dort herrschenden Druck von 15 mmHg durch das lange Tubulussystem (ausgekleidet mit hochspezialisiertem Transportepithel) geleitet wird.

An der basolateralen Wand dieser Zellen befinden sich Na-/K-ATPasen, welche die intrazelluläre Natriumkonzentration niedrig halten. Der lumenseitige Einstrom von Natrium wird durch verschiedene Transportproteine erleichtert und zum Teil nach Art eines Drehtürenmechanismus von Carrier-Pro-

teinen zum (sekundär aktiven) Transport von anderen Molekülen und Ionen benutzt. Beim Transport von Ionen und anderen gelösten Stoffen entstehen Osmo- und Ladungsgradienten, die eine weitere Triebkraft für parazellulär verlaufende Transportprozesse darstellen. Apikalseitig dichten die Schlußleisten zwischen den Epithelzellen das Tubuluslumen gegen das Interstitium ab. Ihre abschittsweise unterschiedlichen Permeabilitätseigenschaften für Wasser und gelöste Stoffe bestimmen zusammen mit dem Carrierbesatz der Epithelzellen das Transportverhalten der einzelnen Tubulusabschnitte. Im proximalen Tubulus werden Wasser und ein erheblicher Teil der darin gelösten Stoffe auf parazellulärem Weg isoosmolar resorbiert (solvent drag). Im distalen Tubulus ist bei fehlender Wasserpermeabilität der Schlußleisten der parazelluläre Tansport stärker ionen- und ladungsselektiv. In diesen Abschnitten wird die Wasserpermeabilität durch das antidiuretische Hormon (ADH) gesondert geregelt. Durch Resorptionsarbeit und Sekretion der Tubuluszellen erfolgt so eine bedarfsadaptierte Feineinstellung des Tubulusinhalts an Wasser, Salzen und anderen gelösten Stoffen.

Über die Sammelrohre wird der Urin in das Nierenbecken geleitet und von dort, durch die Peristaltik von Nierenbecken und Ureteren, in die Blase transportiert. Von 180 l Primärharn werden 1–2 l/d als gelblich klarer Urin ausgeschieden. Eine Urinmenge < 500 ml wird als Oligurie, eine Urinmenge > 2,5 l als Polyurie bezeichnet. Der normale Urin ist nahezu frei von Zellen, Eiweiß und Glukose. Der normale Erythrozyten- und Leukozytengehalt liegt bei < 8 Erythrozyten und < 10 Leukozyten pro µl. Der normale Proteingehalt beträgt < 150 mg/d im 24 h-Urin, mit einem Albuminanteil von < 30 mg. Eine Albuminurie von 30–300 mg/d wird als Mikroalbuminurie bezeichnet.

Der ausgeschiedene Urin kann eine Osmolalität von 50–1200 mosmol aufweisen. Die Regelgrenzen für den pH-Bereich liegen zwischen pH 4,5 und pH 8,2.

Funktion der einzelnen Nephronabschnitte

Glomerulusfiltratbildung

Unabdingbare Voraussetzung für jede exkretorische Leistung der Nieren ist die Glomerulusfiltratbildung, die wiederum eine adäquate Durchblutung der Nieren voraussetzt. Als Filter dienen die Glomeruluskapillaren, die eine „poröse" dreischichtige Wand haben, bestehend aus fenestriertem Endothel, dreischichtiger Basalmembran und Podozytenepithel (s. Plus 6.1). Sie lassen das häufig als Testsubstanz benutzte Polyfructosid Inulin (MG 5500) ungehindert durch und halten Albumin so effektiv zurück, daß der Primärharn weniger als 0,01 % des im Blut vorhandenen Anteils enthält.

Renale Autoregulation

Folgende Mechanismen sind beteiligt:

- myogener Reflex = Bayliss-Effekt (aktive Kontraktion der Gefäßmuskulatur bei passiver Aufdehnung)
- Baro-Rezeptor-Mechanismus (Sympathikus, RAAS)
- Sympathikus und zirkulierende Katecholamine
- tubulo-glomerulärer Feedback-Mechanismus
- lokal wirkende gefäßaktive Substanzen (Prostaglandine, Stickoxyd [NO], Adenosin, Endothelin, A II, u. a.)

Bei gleichsinniger Widerstandserhöhung der präglomerulären Gefäße und des Vas efferens bestimmt die Summe der in Serie geschalteten Widerstände die Durchblutung. Das Widerstandsverhalten des Vas efferens kann teilweise unabhängig von den vasokonstriktiven Effekten am Vas afferens geregelt werden. Dies ermöglicht die „selektive" Kontraktion des Vas efferens zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Filtrationsdrucks bei Absinken des renalen Blutflusses. Drucksteigerung in den Kapillaren führt dann zu einem verstärkten Abfiltrieren von Plasmawasser aus dem renalen Plasmastrom. Die Filtrationsfraktion steigt und hält das Glomerulusfiltrat konstant (s. Tab. 6.1).

Der effektive hydrostatische Filtrationsdruck resultiert aus dem mittleren hydrostatischen Druck in den Glomeruluskapillaren (ca. 45 mmHg), vermindert um den Druck in der Bowman-Kapsel (ca. 15 mmHg) und um den kolloidosmotischen Druck. Letzterer wird von den nicht filtrierbaren Plasmaproteinen verursacht und steigt während der Glomeruluspassage von ca. 20 auf 35 mmHg an. Der Filtrationsdruck kann kritisch vermindert werden durch ein Absinken des systolischen Drucks < 60 mmHg, Stenosierung und Sklerosierung präglomerulärer Arterien und Arteriolen, starken Anstieg des zentralen Venendrucks (z. B. bei Herzinsuffizienz oder Perikardtamponade) und einen Anstieg des Drucks im Tubulussystem (postrenale Abflußstörung).

PLUS

6.1 Physiologie der Glomerulusfiltratbildung

Wie jeder Filter brauchen auch die Glomeruluskapillaren definierte Strömungsverhältnisse und einen adäquaten Filtrationsdruck. Der Druck auf die Filterkapillaren ist abhängig vom systemarteriellen Druck, der Druckminderung in den Aa. interlobulares und Vasa afferentia und dem Widerstand des Vas efferens. Die Druckregulationsmechanismen in den präglomerulären Widerstandsgefäßen von Aa. interlobulares und dem Vas afferens sind so potent, daß systolische Druckschwankungen zwischen 60 und 180 mmHg keine Änderung des renalen Blutflusses und Glomerulusfiltrates zur Folge haben (renale Autoregulation). Interessanterweise sind es diese Gefäße, die bei exzessivem RR-Anstieg, beispielsweise bei malignem Hypertonus, die stärksten Schäden zeigen. Bei Blutdruckwerten < 60 mmHg, beispielsweise im Schock, versiegt das Glomerulusfiltrat.

Tab. 6.1 **Strömungswiderstände – Einfluß auf NDB, RPF, GFR und GFR/RPF** (nach Knauf und Greger, 1996)

	Nierendurchblutung (NDB)	RPF	GFR	Filtrationsfraktion (GFR/RPF)
erhöhter Widerstand im Vas afferens	↓	↓	↓	
erhöhter Widerstand im Vas efferens	↓	↓	↑	↑
erhöhter Widerstand im Vas afferens und Vas efferens	↓↓	↓	→	↑
Vasodilatation des Vas afferens	↑↑	↑	↑↑	
Vasodilatation des Vas efferens	↑	↑	↓	↓
Vasodilatation von Vas afferens und Vas efferens	↑↑	↑	→	↓

Eine präglomeruläre Vasokonstriktion mit relativer Dilatation des Vas efferens hat den gleichen Effekt.
Physiologischerweise wird das Glomerulusfiltrat der tubulären Resorptionskapazität angepaßt. An der Macula densa wird die Chloridkonzentration in der Tubulusflüssigkeit über ein spezielles Transportprotein in der apikalen Zellmembran der ortsständigen Epithelzellen erfaßt. Dieser Natrium-2 Cl-K-Transporter ist durch das Diuretikum Furosemid hemmbar. Ein Anstieg der Chloridkonzentration an diesen Zellen führt innerhalb von Minuten über einen nicht geklärten Mechanismus zur Freisetzung von Renin aus den Granula der myoepithelialen Zellen im Vas afferens. Renin spaltet aus Angiotensinogen Angiotensin I ab, das durch Converting-Enzyme in Angiotensin II überführt wird. Angiotensin II zeigt eine stark vasokonstringierende Wirkung an Vas afferens und efferens, wodurch die GFR gedrosselt wird. Neben dem systemischen Renin-Angiotensin-System ist in der Niere noch ein lokales RAAS etabliert, das mit anderen lokal gebildeten und freigesetzten gefäßaktiven Substanzen Widerstand und Blutfluß regelt (Adenosin, Prostaglandine, NO u. a.; s. Tab. 6.2). Ein erhöhter intraglomerulärer Kapillardruck führt zu einer verstärkten Proteinurie und langfristig zum histologischen Bild der Glomerulosklerose (s. Plus 6.2).

Hinweis
Vasodilatierende lokal gebildete Prostaglandine sichern bei Blutdruckabfall die Durchblutung. Die Blockade der Prostaglandinsynthese durch nichtsteroidale Antirheumatika kann bei aktivierter Vasokonstriktion zum Nierenversagen führen.

Tab. 6.2 **Regulation von Nierendurchblutung und GFR** (nach Knauf und Greger, 1996)

Substanz	Angriffspunkt	Effekt
Katecholamine	meist α-Rezeptoren am Vas afferens β-Rezeptoren	Vasokonstriktion Reninfreisetzung
Dopamin	Vas afferens und Vas efferens	Vasodilatation
Adenosin	Vas afferens	Vasokonstriktion
Acetylcholin	M-Rezeptoren am Vas afferens und Vas efferens	Vasodilatation
atriales natriuretisches Peptid (ANP)	Vas afferens Vas efferens	Vasodilatation Vasokonstriktion
Prostazyclin	Vas afferens und Vas efferens	Vasodilatation v.a. im Nierenmark
Angiotensin II	Vas afferens und Vas efferens	Vasokonstriktion
ACE-Hemmer	Vas afferens und Vas efferens	Vasodilatation
Kalziumantagonisten	Vas afferens	Vasodilatation
nichtsteroidale Antiphlogistika	Vas afferens und Vas efferens	Vasokonstriktion
Ciclosporin	Vas afferens	Vasokonstriktion

PLUS

6.2 Intraglomeruläre Hypertonie

Die aus einer intraglomerulären Druckerhöhung resultierende Glomerulosklerose ist durch eine Zunahme der mesangialen Matrix und segmentale amorph-hyaline subendotheliale Ablagerungen charakterisiert. Dies wurde bei teilnephrektomierten (5/6) Ratten beobachtet, bei denen durch reaktive Vasodilatation des Vas afferens ein erhöhter Kapillardruck meßbar zustande kommt (glomeruläre Hypertonie) bei gleichzeitig gesteigertem renalem Blutfluß (Hyperperfusion) und relativ gesteigertem Glomerulusfiltrat (Hyperfiltration). Neben einer Reduktion der Zahl der Nephrone kann schwere arterielle Hypertonie, proteinreiche Kost und Hyperglykämie durch präglomeruläre Vasodilatation zur intraglomerulären Hypertension führen. Der Circulus vitiosus mit progressiver Glomerulosklerose nach Reduktion der Zahl der Nephrone scheint beim Menschen allerdings erst unterhalb der 50%-Reduktionsgrenze einzusetzen. Senkung des systemarteriellen Drucks, Reduktion der Zufuhr von Proteinen in der Diät und Gabe von Medikamenten, welche die intrarenale Hämodynamik beeinflussen (z. B. ACE-Hemmer), werden als therapeutische Strategien zur Progressionshemmung der Glomerulosklerose eingesetzt.

Proximaler Tubulus

Im Tubulussystem können von den 180 l Glomerulusfiltrat mehr als 99,5% des Wassers, mehr als 99% des Natriums und Chlorids sowie nahezu 100% der Glukose und Aminosäuren rückresorbiert werden. Die im Tubulussystem verbliebenen Mengen sind in Abbildung 6.1b angegeben, wobei die Angaben für den distalen Tubulus und das Sammelrohr abhängig sind vom Volumenstatus, der ADH-Wirkung und der Kochsalzzufuhr in der Diät.
Im proximalen Tubulus werden 60–70% des filtrierten Natriums und Wassers sowie 50% des filtrierten Harnstoffes isoosmolar rückresorbiert. Eine hohe Filtrationsfraktion im Glomerulus begünstigt durch den daraus resultierenden erhöhten kolloidosmotischen bei gleichzeitig postglomerulär vermindertem hydrostatischem Druck in den peritubulären Kapillaren die Rückresorption von Wasser und über den konvektiven Transport („solvent drag") auch von darin gelösten Stoffen. Bei Volumenmangelsituation mit hoher Filtrationsfraktion kann so die Rückresorption im proximalen Tubulus noch gesteigert werden. Hormonal-humorale Faktoren wirken unterstützend.

Natrium-Kotransport-Systeme

Der intra/extrazelluläre Konzentrationsgradient für Natrium wird über Koppelung an Carriermoleküle zum Transport von anderen Molekülen und Ionen benutzt (sekundär aktiver Transport). Lumenseitig werden unter anderem Glukose und Aminosäuren über Carriermoleküle in die Zelle eingeschleust. Von der basolateralen Seite werden Anionen wie α-Ketoglutarat carriervermittelt in die Zelle transportiert. Durch hohe Affinität können eiweißgebundene Substanzen, z. B. Antibiotika, aus der Eiweißbindung gelöst und, gebunden an den Carrier, in einem Bergaufwärtstransport von der Blutseite in die Zelle transportiert werden, die sie dann lumenseitig durch Diffusion wieder verlassen. Carriervermittelte Transportprozesse existieren für Glukose, Aminosäuren (mehrere), Sulfat, Phosphat, organische Anionen u. a. Sie können eine Sättigungscharakteristik mit Transportmaximum und Schwellenwert aufweisen (Glukosurie bei Blutglukose > 180 mg/l) und kompetitiv hemmbar sein. Der Carrier-vermittelte Natrium/Glukose-Kotransport wirkt durch Ladungsverschiebung elektrogen. Das daraus resultierende

lumennegative Potential begünstigt über elektrostatische Kräfte den parazellulären Chloridtransport vom Tubuluslumen ins Interstitium. Ein weiteres wichtiges Transportprotein, der luminale Na^+ /H^+-Antiporter, bei welchem Natriumeinstrom in die Zelle und Protonensekretion ins Lumen gekoppelt sind, ermöglicht in Zusammenarbeit mit der luminalen Carboanhydrase eine Rückresorption des gefilterten Bikarbonats. Die Transportkapazität des Na^+/H^+-Antiporters ist begrenzt. Serumbikarbonatwerte, die oberhalb des physiologischen Normwertes von 25 mmol/l liegen, führen zu renalen Bikarbonatverlusten.

Osmodiuretika

Die parazellulären Schlußleisten im proximalen Tubulus sind für Wasser gut permeabel, nicht jedoch für alle niedermolekularen Substanzen. Ungleich verteilte, in der Diffusion behinderte niedermolekulare Substanzen wirken osmotisch aktiv, binden Wasser im Lumen und wirken so als Osmodiuretikum. Klinische Beispiele sind

- Glukosurie bei Blutzuckerwerten > 180 mg/dl
- Mannit
- nichtresorbiertes Bikarbonat (diuretischer Effekt der Carboanhydrasehemmung mittels Acetazolamid)
- nichtresorbierte Aminosäuren
- nichtresorbierte Anionen von organischen Säuren

Tubulärer Transport in der Henle-Schleife

Im dicken Teil der aufsteigenden Henle-Schleife wird Natrium aktiv resorbiert. In diesem Teil der Henle-Schleife sind Epithel und Schlußleisten für Wasser relativ impermeabel, so daß lokal ein osmotischer Gradient von 200 mosmol aufgebaut werden kann. Der luminale Natriumeinstrom in die Zelle wird über ein Carriersystem gesteuert, welches neben Natrium auch Kalium zelleinwärts transportiert, im festen Verhältnis Natrium-2 Cl-K. Da Kalium die Zelle lumenwärts über Kaliumkanäle wieder verlassen kann, entsteht ein lumenpositives Potential, welches über elektrostatische Kräfte den Ausstrom von Kationen wie Kalzium und Magnesium aus dem Lumen über die parazellulären Transportwege ins Interstitium erleichtert. Das Transportprotein ist lumenseitig durch Furosemid hemmbar. Die Hemmung ist mit einer Reduktion des lumenpositiven Potentials gekoppelt und vermindert deshalb auch die Mg- und Ca-Resorption. Dieser Effekt wird zur Therapie bei Hyperkalziämie eingesetzt. Eine Hemmung des Natriumtransports durch Furosemid soll die Transportarbeit und damit den Sauerstoffverbrauch senken und wirkt in vitro bei Hypoxämie nephroprotektiv. Der Transport von Natriumchlorid ins Interstitium senkt die Osmolarität im Lumen und erhöht sie im Mark. Die Tubulusflüssigkeit ist am Ende der Henle-Schleife hypoton mit einer Osmolalität von 70–150 mosmol/kg, wovon ein Großteil vom Harnstoff verursacht wird. Die an der Macula densa passierende Chloridkonzentration wird mit 10–40 mmol/l angegeben. Da die Chloridsensoren im Macula-densa-Bereich spezialisierte, Natrium-2 Cl-K-carriertragende Zellen sind, kann durch Furosemid der tubulo-glomeruläre Feedback-Mechanismus inaktiviert werden, der ansonsten bei hohem distalem Chloridangebot das Glomerulusfiltrat drosseln würde.

Hinweis
Furosemid und andere Schleifendiuretika können durch Ausschaltung der Feedback-Regulation schwere Dehydratationen verursachen.

Transportprozesse im distalen Tubulus

Im distalen Tubulus ist das Epithel undurchlässig für Harnstoff. Die Wasserpermeabilität unterliegt der Steuerung durch das Hypophysenhinterlappenhormon ADH. Die Kochsalzresorption dieses Nephronabschnittes liegt bei ca. 8 % des Glomerulusfiltrates (Filterload). Bei Hemmung der Salzresorption in den proximalen Nephronabschnitten kann der distale Tubulus seinen Resorptionsanteil steigern und damit die saluretische Wirkung von stromaufwärts angreifenden Diuretika mindern. Im distalen Tubulus wird der luminale Natriumeinstrom durch den Natrium-Cl-Carrier vermittelt, der lumenseits mittels Thiazid gehemmt werden kann. Die Rückdiffusion des Chlorids über Chloridkanäle in der lumenseitigen Membran und von Kalium über die basolaterale Membran verursacht ein lumennegatives Potential. Die Pars convoluta des distalen Sammelrohrs geht in ein kurzes Tubulussegment über, das Schaltstück genannt und mit mehreren Schaltstücken anderer Nephrone zum kortikalen Sammelrohr vereinigt wird. Die Besonderheit dieses Schaltstücks liegt in seinem Ansprechen auf Parathormon und seinem Einfluß auf die Kalziumresorption.

Transportprozesse im Sammelrohr

Das kortikale Sammelrohr ist impermeabel für Harnstoff. Seine Wasserpermeabilität unterliegt der Steuerung durch ADH. Hier werden 2 % des gefilterten Kochsalzes reabsorbiert. Die luminale Natriumkonzentration kann < 1 mmol/l abgesenkt werden und fällt damit unter den intrazellulären Natriumgehalt. Die Natriumrückresorption in diesem Tubulusabschnitt unterliegt vielfacher hormoneller Steuerung.
Aldosteron, ein Steroidhormon aus der Nebenniere erhöht auf der Lumenseite die Membranpermeabilität für Natrium, aktiviert die basolaterale Natrium-Kalium-ATPase und erleichtert die Diffusion von Kalium aus der Zelle ins Tubuluslumen. Darüber hinaus aktiviert es eine luminale H^+-ATPase und fördert so die H^+-Sekretion ins Lumen.
Der luminale Natriumeinstrom erfolgt über Natriumkanäle, die durch Amilorid hemmbar sind. Der Natriumeinstrom und die basolaterale Kaliumpermeabilität bewirken ein lumennegatives Potential, wodurch einerseits das Chlorid passiv parazellulär resorbiert werden kann, andererseits der Kaliumtransport aus den Zellen über die Kaliumkanäle erleichtert wird. Ein hoher Fluß im Tubulus erleichtert die Kaliumdiffusion aus der Zelle ins Lumen und somit auch die Kaliumausscheidung. Eine Blockade des Natriumkanals mit Amilorid bewirkt deshalb gleichzeitig eine Minderung des lumennegativen Potentials und eine Hemmung der Kaliumsekretion (kaliumsparende Diuretika). Der amiloridsensitive Natriumkanal unterliegt einer diffizilen hormonellen Kontrolle. Neben Aldosteron begünstigt auch ADH die Öffnung. Das Vorhofpeptid ANP senkt sie. Auf diese Weise ist eine Feinregulation der Natriumausscheidung in diesem Segment möglich.
Das Sammelrohr enthält neben den Hauptzellen eine weitere, als Schaltzellen bezeichnete Epithelart. In der luminalen Membran dieser Schaltzellen finden sich Na^+/H^+-ATPase und K^+/H^+-ATPasen. Das ins Lumen sezernierte H^+ säuert die Tubulusflüssigkeit an. Über das sezernierte H^+ wird die Rückresorption von Bikarbonat, die Pufferung von Phosphationen, die Titration von Ammonium und letztlich die Säuerung des Urins erreicht. Dabei kann der pH-Wert des Urins von 6,0 im kortikalen Sammelrohr bis maximal4,5 im Papillenbereich gesenkt werden, was lumenseitig einem in-

tra-/extrazellulären H^+-Konzentrationsgradienten von drei Zehnerpotenzen entspricht.
Die H^+-Sekretion ins Lumen wird durch Bikarbonat/Chlorid-Transport an der basolateralen Membran kompensiert. Der zuletzt beschriebene Prozeß der luminalen H^+-Sekretion und des basolateralen Bikarbonat/Chloridaustauschs kann in den Schaltzellen auch in umgekehrter Richtung ablaufen, so daß ein bikarbonathaltiger alkalischer Urin mit pH bis 8,2 ausgeschieden werden kann. Zur Feinregulation des Kalium- und Säure-Basen-Haushalts siehe Abschnitt Endokrinokogie.

Wasserrückresorption

Das Glomerulusfiltrat ist nahezu isoton. Auch am Ende des proximalen Tubulus, nachdem bereits 60% des Salz- und Wasseranteils und 50% des Harnstoffs rückresorbiert sind, ist der Harn noch isoton. Im letztlich ausgeschiedenen Urin kann die Osmolarität zwischen 50–1200 mosmol und das Volumen zwischen 0,5–20 l variieren. 20% des Glomerulusfiltrats unterliegen dabei der Steuerung durch ADH. Physiologie der Wasserrückresorption am Nephron siehe Plus 6.3.

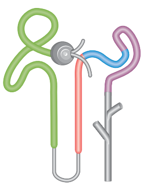
Einfluß von antidiuretischem Hormon (ADH)

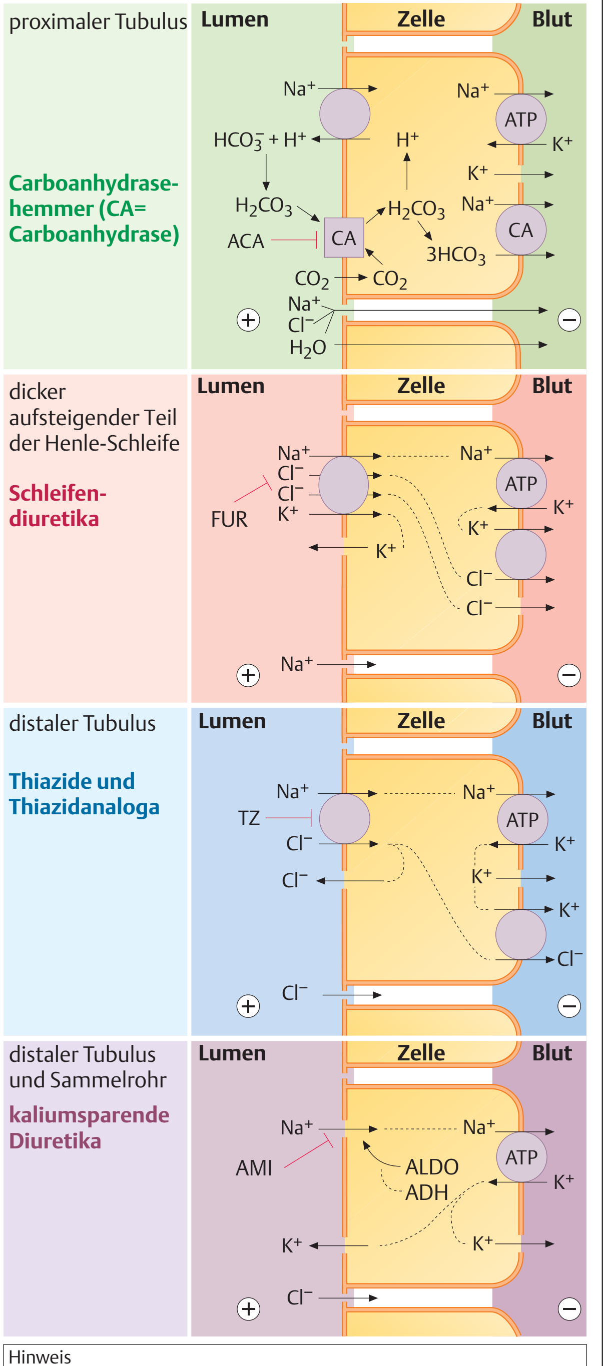
Die ADH-Freisetzung wird bei Anstieg der Plasmaosmolarität nach Aktivierung von Osmorezeptoren im ZNS gesteigert. Daneben gibt es klinisch wichtige nichtosmotische Stimulantien wie Volumenmangel, Minderung des effektiven arteriellen Blutvolumens, Schmerz und Medikamente. ADH wirkt bei höherer Konzentration über V1-Rezeptoren (Vasopressin = Synonym zu ADH) vasokonstriktiv.
ADH-Rezeptoren auf der Blutseite des distalen Tubulus und Sammelrohrs (V2-Rezeptor) vermitteln über cAMP den Einbau von intrazellulär präformierten Wasserporen, sog. Aquaporinen, in die lumenseitige Zellmembran. Dadurch wird die Wasserpermeabilität des ansonsten wasserdichten Epithels im distalen Tubulus und im Sammelrohr gesteigert, und Wasser strömt aus dem Tubuluslumen ins hypertone Mark. Bei fehlendem ADH-Effekt bleibt das Wasser im Tubulus. Große Wasserverluste sind die klinische Folge (Diabetes insipidus). Triebkraft für die Wasserrückresorption ist die hohe Osmolarität im Mark, die an folgende Voraussetzungen gebunden ist:

- ausreichende Zahl intakter Nephrone, die in Gemeinschaftsarbeit im dicken Teil der Henle-Schleife durch Kochsalztransport ins Interstitium lokal osmotische Gradienten von 200 mosmol schaffen (fehlt bei Niereninsuffizienz, interstitieller Nephritis und Furosemidwirkung)
- adäquate, angepaßte Markdurchblutung durch die Vasa recta (kann durch Medikamente wie Theophyllin gesteigert sein)
- ausreichendes Harnstoffangebot über Glomerulusfiltrat und Rezirkulation aus dem Mark (fehlt bei Polydipsie und proteinarmer Ernährung, z. B. bei Biertrinkern)
- ein adäquat langsamer Fluß durch die Tubuli (wird durch Diuretika, insbesondere Osmodiuretika, gesteigert)

Wirkungsmechanismen verschiedener Diuretika am Nephron

	Natrium %	Natrium mmol/l	Kalium %
Glomerulus	100 %	145	100 %
proximal	30 %	145	30 %
frühdistal	10 %	30	20 %
spätdistal	3 %	50 – 100	20 %
Urin	< 1 %	30 – 150	10 – 100 %





Hinweis
Spironolacton und Canrenon sind kompetitive Aldosteronantagonisten und wirken am Sammelrohr

Abb. 6.1b Transportprozesse und Wirkungsmechanismen verschiedener Diuretika am Nephron
ACA = Acetazolamid
FUR = Furosemid
TZ = Thiazide
AMI = Amilorid
ALDO = Aldosteron

PLUS

6.3 Physiologie der Wasserrückresorption

Die Epithelien von Henle-Schleife, distalem Tubulus, kortikalem und medullärem Sammelrohr zeigen differentes Permeabilitätsverhalten für Wasser, Salze und Harnstoff. Der dünne Teil der absteigenden Henle-Schleife ist permeabel für Wasser auf Grund von offenen Wasserporen in den luminalen und basolateralen Membranen, aber wenig permeabel für Harnstoff und Salze. Der dünne Teil der aufsteigenden Henle-Schleife ist mäßig permeabel für Harnstoff. Der dicke Teil der aufsteigenden Henle-Schleife ist dagegen für Wasser und Harnstoff schwer permeabel. Distaler Tubulus und kortikales Sammelrohr sind impermeabel für Harnstoff. Die Durchlässigkeit für Wasser unterliegt hier der ADH-Steuerung. Im medullären Sammelrohr wird nicht nur die Wasser-, sondern auch die Harnstoffpermeabilität durch ADH gesteigert, so daß Harnstoff ins Nierenmark rezirkulieren kann. Carriermechanismen für den Harnstofftransport wurden im distalen Sammelrohr einiger Tierspezies nachgewiesen. Daneben werden auch natriumabhängige Transportprozesse für Harnstoff beschrieben. Bei Volumenmangel und ADH-Aktivierung können 50% des glomerular filtrierten Harnstoffs zwischen Nierenpapille und Henle-Schleife rezirkulieren. (Diureseabhängigkeit der Harnstoff-Clearance). Die Osmolarität des Niereninterstitiums steigt von isotonen Werten im Bereich der Rinde (290 mosmol) auf 1500 mosmol im Bereich des Nierenmarks. Der lokale Einzeleffekt von 200 mosmol am Tubulusepithel der dicken aufsteigenden Henle-Schleife wird durch Anordnung der Tubuli und Vasa recta im Gegenstromprinzip in Richtung Nierenmark verstärkt (Gegenstrommultiplikation). Aus den genannten Permeabilitäten und Transportprozessen ergibt sich nachfolgender funktioneller Ablauf (s. Abb. 6.1c).

Renale Säure-Basen-Regulation

Bei einer normalen landesüblichen Ernährung fallen aus dem Stoffwechsel von Aminosäuren (Zystein, Methionin) und Phospholipiden ca. 1–2 mmol/d/kgKG sogenannte „fixe Säuren" an, die bei ihrer Entstehung zum Teil gepuffert werden und dabei Bikarbonat-Pufferbase verbrauchen, welche dann als CO_2 über die Lunge abgeatmet wird. Die Niere muß primär die großen Mengen an täglich gefiltertem Bikarbonat rückresorbieren (180 x 25 mmol/l = 4500 mmol) und zusätzlich die bei der Pufferung der „fixen" Säuren verbrauchten Bikarbonationen „regenerieren".
Die Niere kann dabei über folgende Mechanismen in die Regulation des Säure-Basen-Haushalts eingreifen:

- durch Protonen-Sekretion
  - im proximalen Tubulus über luminale Na^+/H^+-Antiporter
  - im Sammelrohr als luminale H^+-ATPase (vakuoliger Typ, Aldosteron-stimulierbar)
  - in den Schaltzellen des Sammelrohrs als luminale K^+/H^+-ATPase (membranständig, nicht Aldosteron-stimulierbar, stimuliert durch Hypokaliämie)
- durch luminale Sekretion von Bikarbonat in den Schaltzellen des Sammelrohrs (entspricht einer Insertion der vakuoligen H^+-ATPase in die basolaterale Membran)
- durch Neubildung von Bikarbonat unter Bildung und Ausscheidung von Ammonium (Ammoniogenese aus Glutamin im proximalen Tubulus)

Protonensekretion

Die im proximalen Tubulus und Sammelrohr sezernierten Protonen werden verwendet:

- zur Reabsorption von HCO_3^- aus dem Tubulus unter Mithilfe der Carboanhydrase
- zur Pufferung von HPO_4^{2-} (30–70 mmol/d), welches als $H_2PO_4^-$ ausgeschieden wird

Wasserrückresorption und Harnstoffrezirkulation

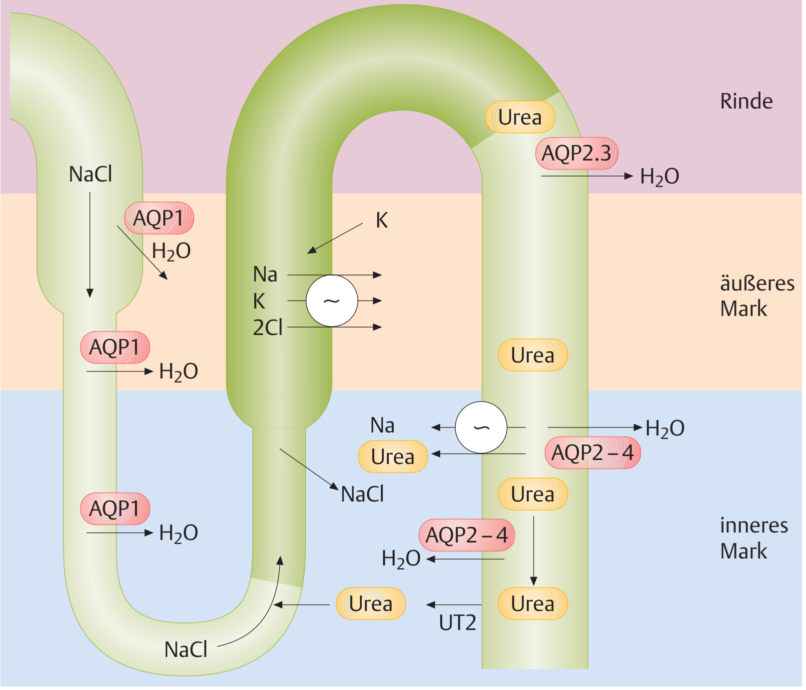


Abb. 6.1c Wasserrückresorption und Harnstoffrezirkulation (nach Sands, 1996)

- Phosphationen sind nur begrenzt verfügbar. Ihre Menge in der Tubulusflüssigkeit ist nur um den Faktor 2 steigerbar. Sie stellen die Hauptkomponente der sogenannten „titrierbaren Azidität" im Urin. Daneben werden auch andere Säureanionen, abhängig von ihrem pks-Wert, protoniert (Urate, Ketosäuren, Zitrate u. a.)
- zur Ansäuerung des Urins
  - der niedrigste Urin-pH liegt bei 4,5 und damit drei Zehnerpotenzen unter dem pH-Wert von 7,4. Bei Epitheldefekten kann dieser Gradient nicht aufrechterhalten werden. Mengenmäßig ist der Anteil der freien H^+-Jonen im Urin vernachlässigbar (< 1 mmol). Er entscheidet aber über die Protonen-Übertragbarkeit auf das Phosphation (pks 6,8)
- zur Protonierung und Eliminationssteigerung von Ammoniak

Ammoniumsynthese

Ammoniak wird im proximalen Tubulus aus Glutamin freigesetzt und ins Tubuluslumen sezerniert. Dabei entsteht α-Ketoglutarat, bei dessen weiterer Metabolisierung H^+ verbraucht und Bikarbonat gebildet wird. In der dicken aufsteigenden Henle-Schleife wird Ammonium aus dem Lumen ins Interstitium transportiert, von wo es zum Teil über die Vasa recta aufgenommen, zur Leber transportiert und dort im Harnstoff gebunden wird. Bei der Harnstoffsynthese wird Bikarbonat verbraucht. Bilanzmäßig entspricht daher nur die renal ausgeschiedene Ammoniummenge dem Bikarbonat-„Gewinn" im proximalen Tubulus.
Aus dem Interstitium kann Ammoniak in das Sammelrohr diffundieren. Er wird dort zum nichtdiffusiblen Ammonium protoniert und ausgeschieden. Die Ammoniumsynthese kann um den Faktor 10, von 30 auf 300 mmol/d gesteigert werden, wozu allerdings einige Tage nötig sind. Stimulierend auf die Ammoniumsynthese wirken eine metabolische Azidose, Hypokaliämie und Aldosteron, hemmend wirken eine Hyperkaliämie, Alkalose, Glutaminmangel, niedriges Glomerulusfiltrat sowie niedrige Nephronenzahl. Bei metabolischer Azidose ermöglicht die Ammoniumausscheidung die Elimination großer Mengen saurer Valenzen.
Die Summenbilanz der renalen Säureausscheidung (= Nettosäurenausscheidung) ergibt sich somit aus der Menge an protonierten Pufferbasen im Urin (z. B. $H_2PO_4^-$ = titrierbare Azidität) und der Menge an Ammoniumionen im Urin, vermindert um die renal ausgeschiedenen Bikarbonatmenge. Die titrierbare Azidität kann gemessen werden. Die Menge an ausgeschiedenen Ammoniumionen kann gemessen oder über Hilfsformeln errechnet werden. Als Hilfsformel dient die Anionenlücke im Urin, definiert als (Na + K) -Cl. Ein negativer Wert weist auf nicht bestimmte Kationen, z. B. NH_4^+, hin und gestattet mit Einschränkungen eine quantitative Abschätzung dieses Kations. Die „freie H^+"-Ausscheidung liegt unter 1 mmol/d und ist quantitativ vernachlässigbar (pH 4 entspräche einer Konzentration von 10^{-4} mol/l H^+).

SERVICE Grundlagen Nierenerkrankungen

Literatur

Briggs JP, Schnermann JB: Whys and wherefores of juxtaglomerular apparatus function. Kidney Int 49 (1996) 1724–1726

Greger R: Renale Wirkmechanismen der Diuretika. Nieren- u. Hochdruckkrankh 25 (1996) 136–146

Knauf H, Greger R, Mutschler E, Paliege R, Thurau K: Diuretika und tubuloglomeruläre Rückkopplung. Nieren- u. Hochdruckkrankh 25 (1996) 147–153

Remuzzi A, Remuzzi G: Glomerular perm-selective function. Kidney Int 45 (1994) 398–402

Sands JM, Kokko JP: Current concepts of the countercurrent multiplication system. Kidney Int 50, Suppl 57 (1996) 93–99

ter Wee PM, Donker AJM: Pharmacologic manipulation of glomerular function. Kidney Int 45 (1994) 417–424

Keywords

structure and function of the renal circulation, transport functions of the renal tubulus, renal hemodynamics, renin aldosteron system, tubular glomerular feedback, urine concentration, acid-base homeostasis, proteinuria, clearance

Ansprechpartner

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie, Geschäftsstelle: Prof. Dr. W. Fassbinder, Städtisches Klinikum Fulda, Pacelli-Allee 4, 36043 Fulda, Tel 0661/842191, Fax 0661/23481, Internet http://gopher.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/fg/knephradr.htm

Gesellschaft für Nephrologie, Geschäftsstelle: Prof. Dr. F. Lang, Gmelinstraße 5, 72076 Tübingen, Tel 07071/2972194, Fax 07071/293073, E-Mail florian.lang@uni-tuebingen.de, Internet http://gopher.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/fg/nephradr.htm

Deutsche Dialysegesellschaft niedergelassener Ärzte e.V., Bundesallee 243, 42050 Wuppertal, Tel 0202/2484500, Fax 0202/2484560, E-Mail 077259380-0001@t-online.de, Internet http://www.aerztekammer-berlin.de/ddnae.htm

Dialysepatienten Deutschlands e.V., Weberstraße 2, 55130 Mainz, Tel 06131/85152, Fax 06131/835198, E-Mail dd@mrb.de, Internet http://www.dialyse-online.de/DD/index.html

Patientenliteratur

Franz HE: Dialysebehandlung und Nierentransplantation. 5. Aufl. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-250-0
Vor- und Nachteile der verschiedenen Behandlungsmethoden. Leben im Alltag. Ernährungsrichtlinien. Langzeitprobleme.

Kluthe R, Quirin H: Abwechslungsreiche Diät für Nierenkranke. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-424-4
176 Seiten köstliche Rezepte. Guten Appetit vom Frühstück bis zum Abendessen. Stellen Sie sich Ihre persönliche Diät zusammen.

Völter D, Keller AJ: Nieren und Harnwege. Erkrankungen und Behandlungen. 2. Aufl. Trias, Stuttgart 1989, ISBN 3-89373-093-1

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Grabensee B: Checkliste Nephrologie. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-106331-9

Klinke R, Silbernagl S: Lehrbuch der Physiologie. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3.13.796002-9

Kuhlmann U, Walb D, Luft FC: Nephrologie. Pathophysiologie, Klinik, Praxis. 3. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-700203-6

6.2 Diagnostische Verfahren

Hans Köhler

Urindiagnostik

Die Urindiagnostik ermöglicht Rückschlüsse auf den Funktionszustand der Nieren und des Gesamtorganismus. Screening-Untersuchungen werden durch allgemeine und spezielle Testverfahren ergänzt. Ein großer Vorzug von Urinuntersuchungen besteht darin, daß das Probenmaterial „Urin" beliebig oft analysiert werden kann, ohne den Patienten zu belasten. Zur Anwendung kommen

- makroskopische Beurteilung und Teststreifenuntersuchungen
- mikroskopische Urinuntersuchungen
- Proteinurie-Bestimmung
- mikrobiologische Verfahren

bei speziellen Fragestellungen

- Überprüfung der tubulären Resorptionsprozesse (α_1-Mikroglobulin, β-N-Acetyl-Glukosaminidase, Glukose, Aminosäuren, Phosphat)
- Überprüfung der Nierenmarkfunktion (Konzentrationsvermögen, Osmometrie)
- Überprüfung der Feinregulation des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes (Elektrolyt- und Blutgasanalyse, Ammoniumbestimmung im Urin)

Notwendige Definitionen siehe Plus 6.4.

Uringewinnung

Der Urin wird als spontan gelassener Mittelstrahlurin (MSU), als Sammelurin und selten als Blasenpunktionsurin oder Katheterurin gewonnen. Bis auf spezielle Ausnahmen ist der spontan gelassene MSU zur weiteren Analyse gut geeignet. Der Patient sollte dabei vor der Miktion die Vorhaut retrahieren bzw. die Labien spreizen, Desinfektionen sind zu vermeiden. Der Urin wird in einem dem Patienten mitgegebenen sauberen Gefäß aufgefangen. Vermieden werden sollten vorausgehende körperliche Belastungen, die eine Proteinurie und Erythrozyturie hervorrufen können, übermäßige Volumenzufuhr und Einnahme von diuretisch wirksamen Substanzen wie Tee, Kaffee und Alkohol, da hierdurch gelöste und geformte Bestandteile im Urin verdünnt werden.

Morgenurin: Der erste Morgenurin ist, aufgrund der langen Blasenverweilzeit, besonders konzentriert und sauer und kann nur selten sofort analysiert werden, da er meist zu Hause gewonnen wird. Der zweite Morgenurin ist zwar weniger, doch meist ausreichend konzentriert und kann sofort untersucht werden, da er in der Regel in der medizinischen Institution gewonnen wird (Standardverfahren).

Sammelurin: Der Sammelurin wird über eine definierte Sammelperiode (2–24 h) gewonnen und ermöglicht eine quantitative Bestimmung der ausgeschiedenen Substanzen und Zellen. Darüber hinaus läßt sich die Proteinexkretion in einer Ruhe- und Orthostasephase zum Ausschluß einer sogenannten „orthostatischen Proteinurie" erfassen. Für die Praxis hat sich eine nächtliche 10-stündige Sammelperiode (beispielsweise 22–8 h) bewährt, in der zusätzliche, beispielsweise orthostatische Einflüsse wegfallen.

PLUS

6.4 Definitionen zur Urindiagnostik

Diurese

• Normurie	500–2500 ml/d
• Polyurie	> 2500 ml/d
• Oligurie	< 500 ml/d
• Anurie	< 100 ml/d
• komplette Anurie	„kein Tropfen"

Zellausscheidung (Erythrozyten und Leukozyten)

- quantitativ (s. Tab. 6.3)
- qualitativ

Die glomeruläre Erythrozyturie ist durch Ringformen mit Ausstülpungen (Akanthozyten) charakterisiert, die nichtglomeruläre Erythrozyturie durch hämoglobinhaltige, nichtdeformierte Erythrozyten.
Die Leukozyturie ist Ausdruck einer Entzündung (infektiös, toxisch, immunologisch).
Die Zylindrurie entsteht in der aufsteigenden Henle-Schleife und im frühdistalen Tubulus. Die Zylinder-Matrix besteht aus dem Tamm-Horsfall-Glykoprotein (THP). Die Zylinder werden nach Art der Einschlüsse benannt und sind Ausdruck einer renalen Beteiligung. Der Nachweis einer Zylindrurie ist wenig sensitiv, aber hochspezifisch für eine renale Beteiligung.
Kristallurie
Diagnostisch bedeutsam sind nur die hexagonalen Zystinkristalle. Die übrigen Kristallformen erlauben jedoch Hinweise auf die Steingenese bei Nephrolithiasis.
Proteinurie

- quantitativ (s. Tab. 6.4)
- qualitativ

Überlaufproteinurie, glomeruläre (selektiv, unselektiv) Proteinurie, tubuläre Proteinurie, sekretorische Proteinurie.

Die Vollständigkeit der Sammelperiode kann durch eine Kreatininbestimmung im 24 h-Urin überprüft werden (geschätzte Kreatinin-Exkretion: 1–2 g/d)

- bei < 50 jährigen: 20–25 mg U-Krea/kg/d (Männer), 15–20 mg U-Krea/kg/d (Frauen)
- bei > 50 jährigen: weitere 10% Abnahme des U-Krea/10 Jahre

Makroskopische Beurteilung

Die normale Harnfarbe ist durch Urinpigmente hell- bis strohgelb. Eine Rotverfärbung findet sich bei frischer Blut- oder Hämoglobinbeimengung, eine Braunfärbung bei bluthaltigem Urin im sauren Milieu. 5000 Erythrozyten/µl Urin sind als beginnende Rotfärbung bzw. als Makrohämaturie zu erkennen. Trübungen des Urins werden durch amorphe Urate, die durch Einlagerung von Farbstoff rotverfärbt sind (Zie-

Tab. 6.3 **Urindiagnostik – Quantitative Erythrozyten- und Leukozytenbestimmung**

	Sediment	Kammer	Addis-Count
Erythrozyturie	≥ 5/GF	≥ 8/µl	≥ 3 Mio/d
Leukozyturie	≥ 10/GF	≥ 10/µl	≥ 5 Mio/d

Tab. 6.4 **Urindiagnostik – Quantitative Bestimmung der Proteinurie**

	Proteinexkretion/d	Vorkommen
„physiologische" Proteinurie	< 150–max. 300 mg/d	
(pathologische) Proteinurie	> 300 mg/d	
„kleine" Proteinurie	< 2 g/d	vaskulär, glomerulär, tubulär
„mittlere" Proteinurie	2–3,5 g/d	vaskulär, glomerulär, tubulär
„große" Proteinurie	> 3,5 g/d	glomerulär
Mikroalbuminurie	30–300 mg Albumin/d	Diabetes, Hochdruck

gelmehl), Phosphate, Bakterien, Pilze und Leukozyten verursacht.
Die Urindiagnostik ist nur von eingeschränkter Aussagekraft bei

- alkalischen, riechenden Urinproben, die mit einer Zersetzung der Zellen einhergehen und von daher zu falsch-niedrigen Zellzahlen führen
- stark verdünnten wasserhellen Urinproben mit einem spezifischen Gewicht < 1008

Teststreifen

Teststreifenmethoden sind zum Screening geeignet. Der nephrologisch/urologische Teststreifen sollte Testfelder für Blut, Eiweiß, Glukose und pH aufweisen. Der Nachweis von Protein und Blut hat für die Beurteilung von Nierenleiden besondere Bedeutung. Der Teststreifen ermöglicht eine Bereichsabschätzung. Die einzelnen Nachweise unterscheiden sich in ihrer Spezifität und Sensitivität. Selbst bei Negativität sämtlicher Testfelder finden sich bei der anschließenden mikroskopischen Urinuntersuchung in etwa 5 % pathologische Veränderungen. Eine mikroskopische Urinanalyse ist bei positivem TS und bei allen Patienten mit Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege unerläßlich. Ergänzende Information liefert ein Testfeld für das spezifische Gewicht. Die meisten TS enthalten zusätzliche Angaben, die den TS verteuern, das Ablesen erschweren und insgesamt überflüssig sind. Beispiele hierfür sind:
Nitritreaktion: Nachweis nitratbildender Bakterien (d. h. keine Enterokokken), Voraussetzung ist eine Blasenverweilzeit von über 4 Stunden. Da der Test nur eine Sensitivität von 50% hat, ist er unbrauchbar.
Leukozytenreaktion: Nachweis der Esterasenaktivität von Granulozyten; der Test ist bei Frauen in 40% falsch-positiv und auf Grund seiner geringen Spezifität wenig hilfreich. Der eindeutige Leukozytennachweis erfolgt mit der Urinmikroskopie.

Weitere für die nephrologische Routinediagnostik überflüssige Informationen sind der Nachweis von Gallenfarbstoffen (Bilirubin, Urobilinogen) und von Ketonen.

Wichtige Testfelder:
Der **pH-Nachweis** ist in erster Linie ein Artefakt-Indikator. Ein lange stehender Urin wird durch bakterielle Zersetzung alkalisch. Somit bedeutet ein pH > 7, daß Leukozyten, Erythrozyten und Zylinder zerstört sein können und dadurch dem mikroskopischen Nachweis entgehen oder aber eine falsch-positive Eiweißreaktion bewirken können. Darüber hinaus ist der Urin-pH-Wert zur Therapiekontrolle von Steinleiden erforderlich. Der **Glukosenachweis** zeigt eine bisher nicht erkannte diabetische Stoffwechsellage an.

Erythrozyturie: Die handelsüblichen TS sind sehr empfindlich und erfassen in > 90% eine Erythrozytenausscheidung von 5–10 Erythrozyten/µl. Die TS beruhen auf dem Nachweis der pseudoperoxidasischen Aktivität des Hämoglobins, die ein Sauerstoffatom von einem Peroxid auf ein Chromogen überträgt und somit eine Farbreaktion hervorruft. Durch Periodatzusatz zum Teststreifen wird die Reaktion nicht mehr wie früher durch Ascorbinsäure gehemmt. Falsch-positive Reaktionen sind selten möglich durch die peroxidasische Aktivität von Myoglobin oder durch Direktoxidation des Chromogens (beispielsweise stark oxidierende Reinigungsmittel). Bei positivem TS erfolgt die Bestätigung durch die Urinmikroskopie.

Proteinurie: Das Testprinzip besteht im Farbumschlag einer pH-Indikatorsubstanz bei Kontakt mit Aminogruppen des Proteins, wobei der pH-Wert durch ein im Teststreifen eingelassenes Puffersystem konstant sauer gehalten wird. Ein Eintauchen des Indikatorstreifens in strömenden Urin kann diesen Puffer auswaschen. Die Reaktivität der Indikatorstreifen gegenüber einzelnen Proteinen ist unterschiedlich (Albumin 100%, α- und β-Globuline 15%, γ-Globuline 10% und L-Ketten 0%), so daß in erster Linie Albumin erfaßt wird. Die Empfindlichkeitsgrenze für Albumin liegt bei 100–200 mg/l. Freie L-Ketten werden nicht erfaßt. Somit ist ein negativer Proteinnachweis im TS bei gleichzeitig positivem quantitativem Nachweis einer Proteinurie als wichtiger Hinweis auf eine L-Ketten-Proteinurie zu werten. Bei Verdacht auf Paraproteinämie und -urie ist demnach der TS untauglich und eine weitergehende Diagnostik unabdingbar (Urin-Elektrophorese bzw. Bestimmung der freien L-Ketten im Urin). Da Proteinkonzentrationen erfaßt werden, kann eine normale Eiweißmenge im stark konzentrierten Urin von Gesunden (150 mg/500 ml in 24 h = 300 mg Protein/l) falsch-positiv angezeigt werden. Bei stark verdünntem Urin ist andererseits eine falsch-negative Reaktion möglich. Mikroalbuminurien (30–300 mg Albumin/d) werden mit dem Teststreifen nicht bzw. unzureichend erfaßt. Der Test reagiert falsch-positiv bei stark alkalischem Urin und bei Rückständen von bestimmten Desinfektionsmitteln im Auffanggefäß, gelegentlich auch bei Chinidin- und Trimethoprim-Medikation.

Mikroskopische Urinuntersuchung

Mit Hilfe der Urinmikroskopie wird spontan gelassener Urin nach Zentrifugation als klassisches „Urinsediment" (s. Abb. 6.2) oder in der Zählkammer als „Kammerurin" untersucht. Wird Sammelurin analysiert, so wird die Zellausscheidung auf das 24 h-Urinvolumen bezogen (Definition der pathologischen Zellausscheidung s. Tab. 6.3). Die mikroskopische Urinanalyse sollte möglichst rasch, zumindest innerhalb von zwei Stunden nach der Miktion erfolgen. Bei Dys-

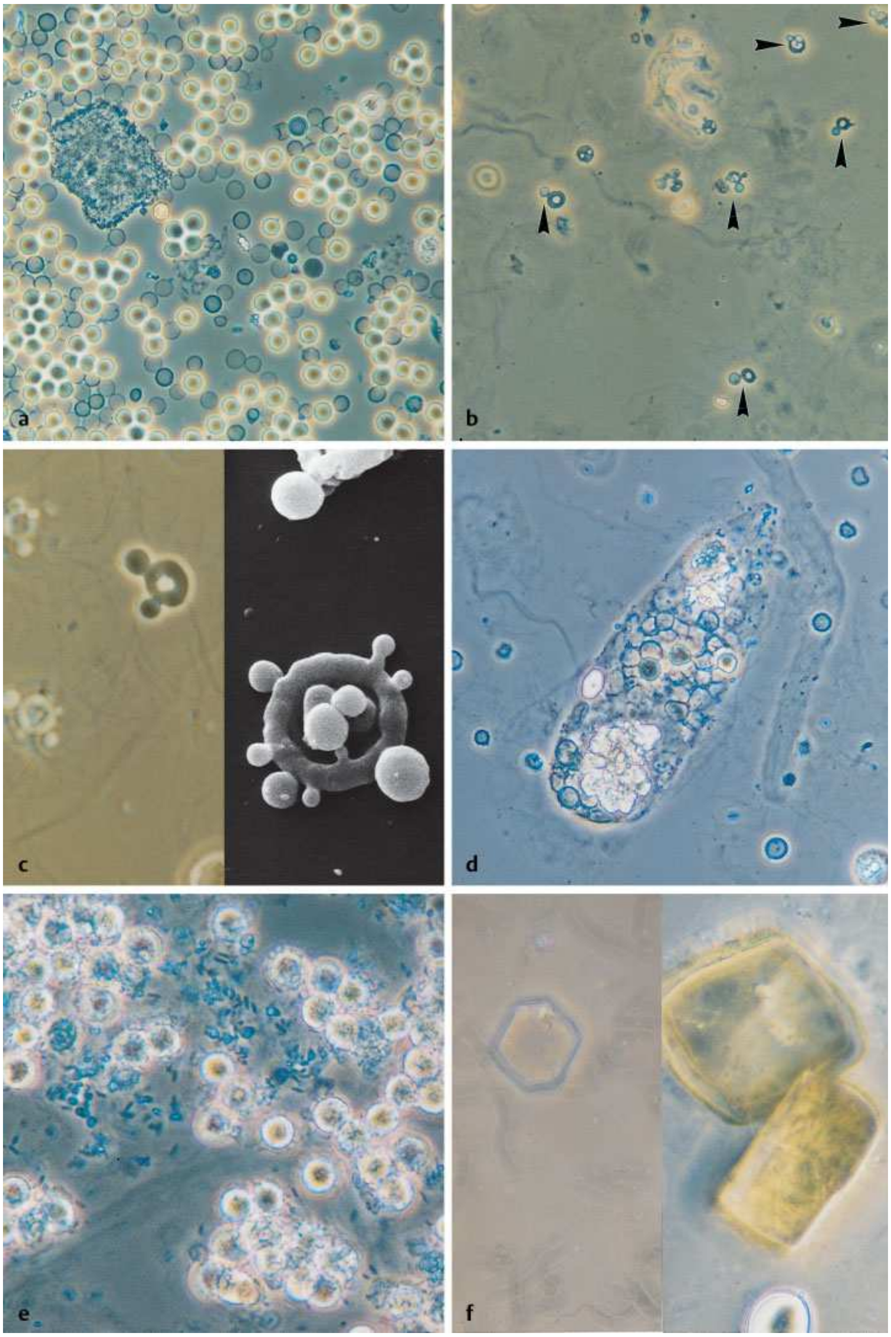


Abb. 6.2 Urindiagnostik – Urinsediment im Phasenkontrastmikroskop
a) Nichtglomeruläre Hämaturie (Blasentumor) mit hämoglobinhaltigen Diskozyten, vereinzelt Erythrozytenschatten
b) Glomeruläre Hämaturie mit einem Anteil von 27% Akanthozyten (ringförmige Erythrozyten mit Ausstülpungen) (400fache Vergrößerung)
c) Akanthozyt bei 1000facher Vergrößerung im Phasenkontrastmikroskop und im Rasterelektronenmikroskop
d) Erythrozytenzylinder mit Fettkörnchenzellen (IgA-Nephritis)
e) Leukozyturie und Bakteriurie (Harnwegsinfektion)
f) Kristallurie: Zystinkristall (sechseckig) und Harnsäurekristalle (400fache Vergrößerung)

urie ist die sofortige Untersuchung unerläßlich, da Trichomonaden nur im warmen Urin durch ihre Geißelbeweglichkeit zu erkennen sind.

Urinsediment
Mit der einfachen und aussagekräftigen Sedimentuntersuchung werden Erythrozyten, Leukozyten, Epithelien, Zylinder, Erreger (Bakterien, Trichomonaden, Pilze) sowie Kristalle erfaßt. Zur Analyse des Urinsedimentes werden 10 ml Spontanurin 5 min bei 2000 U/min zentrifugiert, 9,5 ml abpipettiert und 0,5 ml des Sediments resuspendiert. Die Betrachtung erfolgt vorzugsweise im Phasenkontrastmikroskop bei 400-facher Vergrößerung.

Erythrozyturie: Im Urinsediment werden die Zellen semiquantitativ beurteilt. Außerdem ermöglicht die qualitative Erythrozytenmorphologie eine rasche und sichere Differenzierung zwischen glomerulärer und nichtglomerulärer Hämaturie. Dies gelingt durch den Nachweis von Akanthozyten, ringförmigen Erythrozytendeformitäten mit Ausstülpungen, die für eine glomeruläre Läsion charakteristisch sind. Der Akanthozyt läßt sich im Unterschied zu anderen Erythrozytendeformitäten nicht durch exogene Einflüsse wie Osmolalitätschwankungen, Diuretika, mechanische Kompression oder längeres Stehenlassen des Urins provozieren. Liegt der Akanthozytenanteil ≥5% an der gesamten Erythrozytenausscheidung (Akanthozyturie), so ist mit einer Spezifität von 98% eine Glomerulonephritis anzunehmen. Die Sensitivität beträgt bei einmaliger Untersuchung 52%, bei zwei Urinproben 72% und erhöht sich bei viermaliger Urinanalyse auf 84%. Ursache hierfür ist eine beträchtli-

che intraindividuelle Schwankungsbreite der physiologischen und pathologischen Erythrozytenausscheidung. Bereits ein Akanthozytenanteil > 2% spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine glomeruläre Läsion. Die mit dem Autoanalyser gewonnenen Verteilungskurven erfassen lediglich die Teilchengröße und basieren auf der Annahme, daß glomeruläre Erythrozyten kleiner sind als nichtglomeruläre. Die Fehlerbreite dieser Methode ist beträchtlich.

Leukozyturie: Die Leukozyturie ist Ausdruck einer Entzündung, deren Genese unterschiedlicher Natur sein kann (bakteriell, toxisch, immunologisch). In erster Linie ist an eine bakterielle Infektion der Nieren oder ableitenden Harnwege zu denken und eine mikrobiologische Untersuchung durchzuführen. Eine Leukozyturie ohne Bakteriurie findet sich bei Analgetikaniere, Chlamydien-Trichomonaden-Pilzinfektionen und bei Tuberkulose. Leukozytenzylinder sind ein Hinweis auf eine renale Beteiligung. Besteht der Verdacht auf eine akute interstitielle Nephritis, so ermöglicht die Wright-Färbung den Nachweis einer Eosinophilurie, deren Sensitivität und Spezifität hierfür aber begrenzt ist.

Zylindrurie: Urinzylinder sind längliche Gebilde mit unterschiedlichem Durchmesser und mit Transparenz, deren Hauptbestandteil (ca. 50%) das Tamm-Horsfall-Glykoprotein ausmacht. Das Tamm-Horsfall-Protein wird in der dicken, aufsteigenden Henle-Schleife und im proximalen Anteil des distalen Tubulus gebildet. Die physiologische Ausscheidung im Urin variiert zwischen 20–200 mg/d. Unter bestimmten Bedingungen, z. B. saurer pH-Wert, erhöhte Osmolalität, Stase oder erhöhte Konzentration von Serumproteinen (Albumin, freie L-Ketten), von Na und Ca sowie von Kontrastmitteln im distalen Tubulus, geht das Tamm-Horsfall-Protein aus dem Sol- in den Gelzustand über und bildet dadurch Zylinder. Harnstoff und alkalisches Milieu hemmen die Gelierung. Zylinder sind immer renalen Ursprungs. Aus der Art der eingeschlossenen Substanzen ergeben sich Bezeichnung und diagnostische Rückschlüsse: Erythrozytenzylinder sind Ausdruck der „renalen" Genese (nicht der „glomerulären" Genese!) einer Hämaturie, Leukozytenzylinder sind ein Hinweis auf eine Pyelonephritis (s. Tab. 6.5)

Kristallurie: Eine Kristallurie kann, besonders im polarisierten Licht, ästhetisch bemerkenswerte Bilder hervorrufen. Kristalle finden sich vermehrt im kühlen, konzentrierten oder medikamentenhaltigen Urin. Art und Zahl der Kristalle sind vor allem pH- und temperaturabhängig. Saurer Urin begünstigt amorphe Urate, Harnsäurekristalle oder Kalziumoxalate, alkalischer Urin dagegen Phosphate oder Kalziumkarbonate. Die diagnostische Bedeutung der Kristalle beschränkt sich jedoch im wesentlichen auf folgende Aussagen:

- Zystinkristalle, die als sechseckige farblose Tafeln imponieren, finden sich nur bei Zystinurie, im Rahmen einer Zystinose oder einer tubulären Aminoazidurie
- bei Verdachtsdiagnose auf Nephrolithiasis kann die Art der Kristallurie einen Hinweis auf die Steingenese geben
- eine nichtglomeruläre Hämaturie kann durch eine Hyperkalziurie oder eine Hyperurikosurie ausgelöst sein; an diesen Zusammenhang ist zu denken, wenn sich neben Kalziumoxalat- oder Harnsäurekristallen Erythrozyten im Urin finden

Kammerurin und Addis-Count

Die Analyse von unzentrifugiertem Urin erfolgt in der Zählkammer als „Kammerurin" (spontan gelassener Urin) oder als „Addis-Count" (Sammelurin) und ermöglicht eine exaktere Quantifizierung der Zellausscheidung als bei der Sedimentuntersuchung. Allerdings lassen sich qualitative, morphologische Aspekte (Erythrozytenmorphologie, Zylindrurie oder Trichomonaden) im konzentrierten Urinsediment besser beurteilen.

Tab. 6.5 **Urindiagnostik – Differenzierung der Zylindrurie**

Zylinder	Aussehen	Auftreten
hyaline Zylinder	homogen, transparent, zarte Membran	körperliche Anstrengung, Durst, Herzinsuffizienz, Furosemid, Ethacrynsäure
granulierte Zylinder	feine bis grobe Granula, die Tubuluszellen, Proteine, Leukozyten und Bakterien enthalten können	Hinweis auf renoparenchymatöse Erkrankung, vereinzelt bei Fieber
Erythrozytenzylinder	enthalten morphologisch verschiedenartige Erythrozyteneinschlüsse (frisch, hämoglobinlos mit glatter Kontur, hämoglobinlos deformiert, zum Teil ohne Zellgrenzen)	Ausdruck einer „renalen" Hämaturie, die sowohl glomerulär als auch nichtglomerulär bedingt sein kann
Hämoglobin-/Myoglobinzylinder	gelb bis braunrot gefärbt	Hämoglobinurie, Myoglobinurie
Leukozytenzylinder	Leukozyten, oft mit Erythrozyten und Epithelien vermischt	entzündliche Nierenprozesse (bakterieller und nichtbakterieller Genese)
Wachszylinder	homogen, transparent, gelblich, stark lichtbrechend und scharf konturiert, Einrisse quer zur Längsrichtung	fortgeschrittene Nierenerkrankungen
Epithelzylinder	Tubulusepithelien, oft schwer von Leukozytenzylindern zu unterscheiden	akutes Nierenversagen
Fettkörnchenzylinder	Tubulusepithelien, die Lipoprotein enthalten; im polarisierten Licht häufig doppelbrechende Cholesterine	bei Proteinurie und Lipidurie (nephrotisches Syndrom)
Bakterienzylinder	selten, schwer von granulierten Zylindern zu unterscheiden	Pyelonephritis

Proteinurie

„Physiologische" Proteinurie

Der Urin nierengesunder Erwachsener zeigt eine mittlere Gesamtprotein-Ausscheidung von 40–80 mg/d mit einem mittleren Albumingehalt von 4–8 mg/d. Wegen der, durch die Variabilität der Tamm-Horsfall-Proteinsekretion bedingten ausgeprägten Streuung zu hohen Werten hin wird die obere Grenze der physiologischen Proteinurie bei 150–300 mg/d und die für Albumin bei 30 mg/d gesehen. Im Urin finden sich physiologischerweise außerdem IgG (< 10 mg/d), Leichtketten-kappa und -lambda (< 10 mg/d) sowie α_1-Mikroglobulin (< 5 mg/d). Ein Drittel bis zwei Drittel der „physiologischen" Proteinurie bestehen aus dem Tamm-Horsfall-Protein, das durch seine hohe Konzentration und seine große Variabilität die Grenze der physiologischen Proteinurie weiter nach oben verlagern kann.

Pathologische Proteinurie

Als pathologische Proteinurie wird eine Eiweißexkretion > 300 mg/d bezeichnet. Unterschieden werden:

- prärenale (Überlauf- oder Überlastungs-) Proteinurie: Die Ursache ist eine erhöhte Konzentration eines Plasmaproteins; das Nephron ist intakt
- glomeruläre Proteinurie (selektiv oder nichtselektiv): Selektive Proteinurien finden sich fast ausschließlich bei Minimal-change-Glomerulonephritis, bei der die Podozyten verschmolzen sind und die negative Ladung der Basalmembran verlorengeht; es überwiegt die Ausscheidung von Albumin und Transferrin. Der unselektiven Proteinurie liegt ein Umbau der Basalmemran zugrunde (s. Abb. 6.3)
- tubuläre Proteinurie auf Grund von Rückresorptionsstörungen im proximalen Tubulus
- sekretorische Proteinurie

Bei rein tubulären Schäden können nur die Proteine zur Ausscheidung kommen, die normal glomerulär filtriert wurden. Die reinen tubulären Proteinurien betragen deshalb meist weniger als 2 g/d. Sie treten auf

- bei tubulointerstitieller Schädigung
- als L-Ketten-Proteinurie durch Überlastung und Kompetition sowie durch tubulotoxische Effekte der freien L-Ketten
- bei glomerulärer Proteinurie durch Kompetition von Albumin
- bei Hyperperfusion der Restnephrone, die mit einem erhöhten tubulären Angebot an niedermolekularen Proteinen einhergeht

Diagnostisches Vorgehen

Teststreifen

Der Teststreifen erlaubt eine grobe Orientierung und ist zum Screening geeignet. Nicht erfaßt werden Bence-Jones-Eiweißkörper.

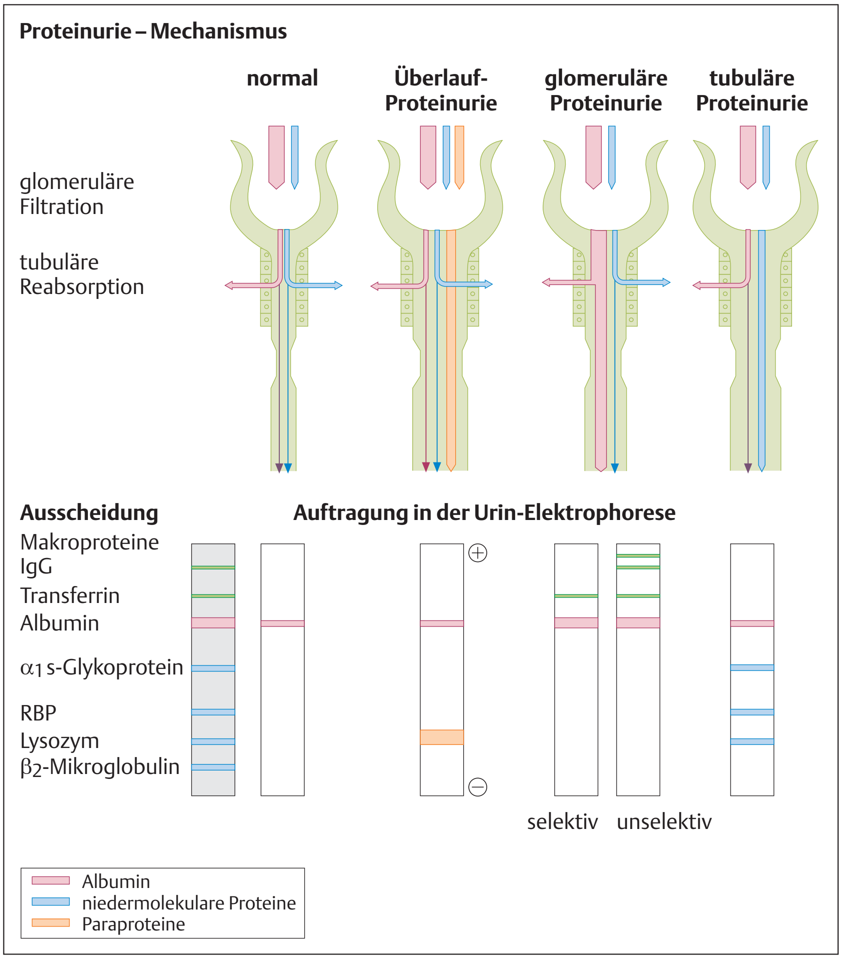


Abb. 6.3 Mechanismen der Proteinurie

Quantitativer Proteinurienachweis

Als Testprinzipien werden verwendet:
- Farbstoff-Bindungstest mit Coomassie-Brillantblau oder Pyrogallol-Rot
- Präzipitationsteste mit nephelometrischer oder turbidimetrischer Auswertung
- Chelatkomplexbildung der Säureamidbindung mit Kupfersalzen nach dem Prinzip der Biuret-Reaktion. Diese Methoden sind klinisch brauchbar, da sie alle Albumin erfassen. Sie erfassen auch, allerdings in geringerem Maße, freie L-Ketten, die quantitativ mit immunologischen Verfahren bestimmt werden müssen

Qualitativer Proteinurienachweis

Bei unklarer Proteinurie erfolgt die qualitative Proteinuriebestimmung entweder als Einzelproteinbestimmung oder mit der SDS-(Natriumdodecylsulfat)-Polyacrylamidgel-Elektrophorese (PAGE). Überwiegt die Albumin- und Transferrinausscheidung (>95%), so spricht man von selektiver Proteinurie, die insbesondere bei Minimal-change-Glomerulonephritis, selten in Frühstadien der membranösen Glomerulonephritis oder bei fokal-segmental sklerosierender Glomerulonephritis gefunden wird. Werden höhermolekulare Proteine wie IgG und Ferritin ausgeschieden, spricht man von unselektiver Proteinurie. Zur Differenzierung dient auch der sogenannte Selektivitätsindex (Quotient aus IgG-Clearance und Transferrin-Clearance), der bei Werten < 0,2 für eine selektive Proteinurie spricht.

Ausschluß einer Bence-Jones-Proteinurie

In allen unklaren Fällen ist die Ausscheidung von freien L-Ketten auszuschließen (z.B. Immunelektrophorese), da freie L-Ketten mit dem Teststreifen nicht erfaßt werden.

Nachweis einer Mikroalbuminurie

(30–300 mg/d), RIA oder spezielle Teststreifen. Wichtig bei Diabetes mellitus zur Verlaufskontrolle (30–40% der Patienten mit Diabetes mellitus TypI entwickeln im weiteren Verlauf eine diabetische Nephropathie, wenn sie bei Belastung, später persistierend eine Mikroalbuminurie aufweisen). Dies sollte eine Motivation zu besonders intensiver Stoffwechselkontrolle und Blutdrucknormalisierung sein. Die Mikroalbuminurie ist darüber hinaus Ausdruck einer allgemeinen, oft hypertoniebedingten Gefäßschädigung.

Mikrobiologische Untersuchung und Keimzahlbestimmung

Es werden überwiegend Eintauchnährböden verwendet, die auf jeder Seite eine Agarbeschichtung aufweisen, auf der die wichtigsten Erreger wachsen. Nach kurzem Eintauchen in das Uringefäß läßt man den Urin abtropfen und bebrütet den Agar bei 37° für 24–48 h. In 95% aller Harnwegsinfektionen liegt eine Monokultur vor. Mischinfektionen und das Fehlen einer begleitenden Leukozyturie sprechen für eine Kontamination. Die von Kass (1957) vorgeschlagene Unterscheidung in „signifikante" Bakteriurie $> 10^5$ Keime/ml, „kontrollbedürftige" 10^4–10^5 Keime/ml und „unverdächtige" Bakteriurie $< 10^4$ Keime/ml erlaubt lediglich eine statistische Aussage ohne Relevanz für den Einzelfall. Strenggenommen wurde sie nur untersucht bei Frauen mit asymptomatischer akuter Pyelonephritis. Für die Diagnose Harnwegsinfektion ist nicht die „Signifikanz" einer Bakteriurie richtungweisend, sondern das Vorliegen eines Keimes in Monokultur mit begleitender Leukozyturie. Zu bedenken ist, daß bei sogenannter „signifikanter" Bakteriurie in 30% ein steriles Blasenpunktat vorliegt und daß beispielsweise beim akuten Urethralsyndrom mit „insignifikanter" Bakteriurie in >40% dennoch Bakterien in der Blase nachzuweisen sind.

Nephrologische Funktionsdiagnostik

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Inulin-Clearance: Die Referenzsubstanz zur Bestimmung der GFR ist Inulin, das ausschließlich glomerulär filtriert wird, ohne daß eine tubuläre Sekretion oder Reabsorption erfolgt. Die Clearance wird nach der Formel von van Slyke ermittelt:

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

(C = Clearance, U = Urinkonzentration, V = Urinvolumen/Zeiteinheit [t], P = Plasmakonzentration).
Sie entspricht dem pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz befreiten Plasmavolumen. Die Angabe erfolgt in der Regel in ml/min und wird auf die Körperoberfläche berechnet.

Kreatinin-Clearance (C-Krea):
Normalwerte

Männer	120 ± 25 ml/min
Frauen	95 ± 20 ml/min

Die klinische Routinemethode zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate ist, trotz gewisser Ungenauigkeiten, die endogene Kreatinin-Clearance. Zwischen Kreatinin-Clearance und Serum-Kreatinin besteht eine exponentielle Beziehung (s. Abb. 6.4). Das Serum-Kreatinin allein ermöglicht mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung eine gute, klinisch brauchbare Einschätzung der Nierenfunktion, ist jedoch im sogenannten „kreatininblinden Bereich" (GFR > 60 ml/min) unbrauchbar. Kreatinin entstammt in erster Linie dem Muskelstoffwechsel, wird überwiegend glomerulär filtriert und nur wenig tubulär bearbeitet, wobei die tubuläre Sekretion größer als die tubuläre Reabsorption ist.
Ungenauigkeiten: Die tubuläre Sekretion von Kreatinin führt dazu, daß die C-Krea etwa 10–15% über der GFR liegt; dieser Fehler wird teilweise dadurch ausgeglichen, daß im Plasma Nichtkreatininchromogene (Aceton, Ascorbinsäure und Pyruvat) mit in die Kreatininbestimmung eingehen. Mit zunehmender Niereninsuffizienz nimmt der tubulär sezernierte Anteil zu. Bei fortgeschrittener, prärenaler Niereninsuffizienz kann die kombinierte Kreatinin-Harnstoff-Clearance durchgeführt werdern, die dadurch etwas genauer wird, daß Kreatinin vermehrt tubulär sezerniert und Harnstoff vermehrt tubulär reabsorbiert wird.
Die häufigste Ursache einer ungenauen C-Krea sind „Sammelfehler". Unvollständiges Sammeln läßt sich an der im Urin ausgeschiedenen Kreatininmenge abschätzen, die normalerweise etwa 1–2 g/d beträgt (s. o. „Uringewinnung").
Errechnete Kreatinin-Clearance: Die Kreatinin-Clearance kann nach einer Formel von Cockroft und Gault (1976) aus Serum-Kreatinin, Körpergewicht und unter Berücksichtigung des Alters errechnet werden. Dieser errechnete Wert beinhaltet allerdings beträchtliche Ungenauigkeiten.

$$\text{C-Krea} = \frac{(140\text{-Alter}) \times \text{kg (Körpergewicht)}}{\text{S-Kreatinin (mg/dl)} \times 72}$$

Bei Frauen erfolgt auf Grund ihrer geringeren Muskelmasse eine Multiplikation mit dem Faktor 0,85.

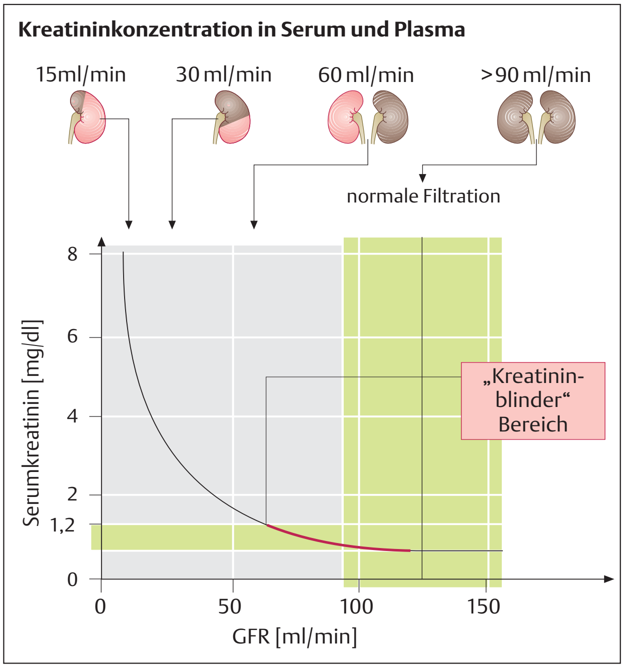


Abb. 6.4 Exponentielle Beziehung zwischen Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance bzw. glomerulärer Filtrationsrate (GFR); erst ein GFR-Abfall < 50 % ist durch eine S-Kreatinin-Erhöhung erkennbar, eine GFR > 50 % entspricht dem „kreatininblinden Bereich"; eine Nierenersatztherapie ist meist bei einer GFR < 10 ml/min erforderlich

Isotopen-Clearances: Die heute in der Klinik durchgeführte GFR-Bestimmung erfolgt mit Hilfe von Isotopen-Clearances, überwiegend mit der 99 m-Technetium-DTPA-Clearance (Diäthylen-Triamin-Pentaessigsäure). ^{99m}Tc-DTPA wird nahezu ausschließlich glomerulär filtriert und ermöglicht eine mit Inulin vergleichbare exakte Bestimmung des Glomerulusfiltrates. Vergleichbare Substanzen sind 51-Chrom-EDTA. Die Bestimmung der GFR erfolgt durch Messung der Plasmaaktivitäten nach 0–90–120 min. Darüber hinaus ist mit Hilfe einer Gammakamera die Messung der Organperfusion möglich.

Renaler Plasmafluß (RPF)

Der RPF beträgt je nach Hämatokrit etwa 600 ml/min. Die klassische Substanz zur RPF-Bestimmung ist Para-Aminohippursäure, die jedoch nicht radioaktiv zu markieren ist. Die Folgesubstanz war Ortho-Jod-Hippursäure (OIH), die zu 95 % tubulär sezerniert und zu 5 % glomerulär filtriert wird und mit Jod-123 oder mit Jod-131 markiert wird. Heute wird überwiegend 99 m-Technetium-MAG3 (Mercapto-Acetyl-Triglycin) eingesetzt. Die aktive tubuläre Aufnahme und Sekretion wird mit der Gammakamera gemessen und ermöglicht eine seitengetrennte Beurteilung. Indikation der 99 m-Technetium-MAG3-Sequenz- und Funktionsszintigraphie:

- Bestimmung des effektiven renalen Plasmaflusses (ERPF)
- Bestimmung des Anteils beider Nieren an dieser Clearance
- Beurteilung der Abflußverhältnisse aus dem Nierenhohlraumsystem (eventuell mit Furosemid-Provokation)

Szintigraphische Untersuchungen

Die Sequenz- und Funktionsszintigraphie wird mit MAG3, die statische Szintigraphie mit ^{99m}Tc-DMSA (Di-Mercapto-Succinic-Acid) durchgeführt; DMSA wird tubulär sezerniert und verbleibt etwa 12 Stunden im Tubulus. Diese Methode wird zur Bestimmung der Seitentrennung bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin > 4 mg/dl) und zum Nachweis funktionsfähigen Nierengewebes (beispielsweise bei Nierenagenesie) sowie zum Nachweis der Nierenperfusion bei Gefäßproblemen eingesetzt.

Urinosmolalität

Die Bestimmung der Urinosmolalität hat einen Bedeutungswandel erfahren. Sie wird nicht mehr wie früher zur Erfassung einer Nierenfunktionseinschränkung eingesetzt, da sie hierfür zu ungenau ist. Sie dient heute vor allem der Differentialdiagnostik der Polyurie. Die Bestimmung erfolgt anhand der Gefrierpunktserniedrigung. Bei einer osmotischen Diurese finden sich Osmolalitäten von > 50 mosmol/h oder 400–700 mosmol/kgH_2O, bei einem zentralen Diabetes insipidus und einem kompletten renalen Diabetes insipidus Urinosmolalitäten < 300 mosmol/kg. Bei dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) wird trotz Volumenexpansion und Hyponatriämie die Urinosmolalität nicht auf den erreichbaren niedrigsten Wert von 40–50 mosmol abgesenkt. Darüber hinaus spricht bei oligurischer Niereninsuffizienz eine Urinosmolalität von > 500 mosmol/kg für ein prärenales Nierenversagen, < 350 mosmol/kg für ein akutes manifestes Nierenversagen.

Immundiagnostik

Einige Glomerulonephritiden und immunologisch bedingte Systemkrankheiten lassen sich durch Serum-Untersuchungen weitgehend charakterisieren (s. Tab. 6.6).

Antinukleäre Antikörper (ANA): Vorkommen bei Vaskulitiden, niedrig-titrig auch bei älteren Patienten und bei Gesunden. Nachweis mit der indirekten Immunfluoreszenzmikroskopie auf Zellinien mit großen Zellkernen, z. B. HEp-2-Zellen. Die ANA reagieren mit einer Vielzahl von Kernantigenen, rufen dabei unterschiedliche Immunfluoreszenzmuster hervor und stellen einen Suchtest dar.

Anti-GBM-Antikörper: Vorkommen bei Goodpasture-Syndrom und der idiopathischen, rasch progredienten Glomerulonephritis. Nachweis im ELISA oder mit der direkten Immunfluoreszenz (lineare Ablagerungen längs der Basalmembran von Niere und Lunge). Das Antigen ist die C-terminale globuläre Domäne NC1 des Kollagens IV, das ein wesentliches Strukturprotein von Basalmembranen darstellt.

Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA): Nachweis im ELISA oder durch indirekte Immunfluoreszenz auf humanen Alkohol-fixierten Granulozyten. Unterschieden werden c- und p-ANCA. Die c-ANCA gehen mit einer diffusen, feingranulären zytoplasmatischen Färbung einher, ihr Zielantigen ist die Proteinase3. Die p-ANCA verursachen eine perinukleäre Färbung des Granulozyten-Zytoplasmas, ihr Zielantigen ist vor allem die Myeloperoxidase. Ein p-ANCA-Muster wird auch durch Antikörper gegen Laktoferrin, Elastase oder Kathepsin-G hervorgerufen. Das perinukleäre Muster ist ein Artefakt der Alkoholfixierung. Die Autoantigene sind in den azurophilen Granula der Granulozyten lokalisiert. Durch die Alkoholfixierung kommt es zu einer Verschiebung der überwiegend saure Proteine enthaltenden Granula in Richtung Zellkern und damit zu einem perinukleären Immunfluoreszenzmuster.

Tab. 6.6 **Nephrologische Immundiagnostik**

Immunparameter	Erkrankung
ANA	
– Anti-dsDNA	SLE
– Anti-Sm	SLE
– Anti-RNP	Mischkollagenose
Anti-GBM-Antikörper	Goodpasture-Syndrom idiopathische, rasch progrediente GN
ANCA	
– c-ANCA (Antiproteinase-3-AK)	Wegener-Granulomatose
– p-ANCA (Antimyeloperoxidase-AK)	meist mikroskopische Polyangiitis
C3-Erniedrigung	postinfektiöse GN SLE Kryoglobulinämie membranoproliferative GN hereditär
C3-Nephritis-Faktor (Anti-C3-Konvertase-AK)	membranoproliferative GN Typ II
Kryoglobuline	membranoproliferative GN

C3-Erniedrigung: Vorkommen bei unterschiedlichen Glomerulonephritiden; Zeichen eines aktiven Prozesses mit Komplementverbrauch. Eine permanente C3-Erniedrigung findet sich beim Vorliegen von Anti-C3-Konvertase-Antikörpern.

C3- und C4-Nephritisfaktoren: Autoantikörper gegen die C3-Konvertase, die bei der alternativen Komplementaktivierung von Bedeutung ist. Die C3-Konvertase wird durch Reaktion mit dem Autoantikörper stabilisiert, die Halbwertzeit wird um den Faktor10 verlängert. Die Folge ist eine permanente Aktivierung und Umwandlung von C3 in C3b, unter anderem mit der Folge von niedrigen C3-Spiegeln (membranoproliferative Glomerulonephritis Typ II).

Kryoglobuline: Immunglobulinkomplexe, die in der Kälte präzipitieren. Es liegt meist monoklonales IgM als Autoantikörper vor, das mit polyklonalem IgG reagiert (IgM-/IgG-Komplexe). Allerdings kommen auch IgG-/IgG- und IgA-/IgG-Komplexe vor. Der Nachweis erfolgt durch Zentrifugation des warmen Blutes (37 °C, Thermosflasche!). Das Serum wird in den Kühlschrank gestellt und nach einigen Tagen das Präzipitat beurteilt (Kryokrit). Das Präzipitat wird anschließend mit kalter Pufferlösung gewaschen, bei 37 °C gelöst und bei 4 °C repräzipitiert. Mit dem Präzipitat kann eine Kryoglobulin-Analyse durchgeführt werden.

Bildgebende Verfahren

Die nichtinvasive **Sonographie** der Nieren und ableitenden Harnwege ist ein Verfahren von unschätzbarem Wert, das an erster Stelle der bildgebenden Diagnostik steht und hier nicht mehr wegzudenken ist.
Indikationen: Bestimmung von Nierengröße, Parenchymdicke, Echogenität, Lageanomalien; Abflußhindernisse, Hydronephrose, Zysten, Zystennieren, Nierensteine, Analgetikaniere, Raumforderungen u. a.

Die **farbkodierte Duplexsonographie** ermöglicht die Bestimmung der Nierendurchblutung, von arteriellen und venösen Verschlüssen, von Nierenarterienstenosen und von Transplantat-Abstoßungsreaktionen.

Die **intravenöse Urographie** ermöglicht die exakte Beurteilung des Nierenhohlraumsystems und der ableitenden Harnwege, die Lokalisation von Harnabflußstörungen, den Nachweis von diskreten Papillenveränderungen (beispielsweise noch nicht verkalkte Papillennekrosen) und von Nierensteinen.

Das **Miktionszystourethrogramm** (MCU) dient dem Nachweis des vesiko-ureteralen Refluxes und von Megaureteren.

Die **Computertomographie** (CT) ermöglicht eine zusätzliche Aussage bei Raumforderung, Niereninfarkt, Nephrokalzinose, Papillennekrose und in der Beurteilung der Nebennieren.

Die **Kernspintomographie** (MRT) kann ohne Kontrastmittel durchgeführt werden und liefert bei Raumforderungen zusätzliche Informationen.

Die **Angiographie** ist der Goldstandard zur Darstellung der Nierenarterienstenose, auch von kleinen Gefäßen, und ermöglicht die Beurteilung der Vaskularisierung von Tumoren. Sie wird heute oft mit Hilfe der Kontrastmittel-sparenden intraarteriellen DSA-Technik durchgeführt.

Nierenbiopsie

Die Nierenbiopsie ist die diagnostische Methode der Wahl zur Differentialdiagnose entzündlicher Nierenerkrankungen und von Vaskulitiden mit renaler Beteiligung. Die Nierenbiopsie wird perkutan, nach sonographischer Lokalisation und unter Lokalanästhesie durchgeführt. Bevorzugt wird, auf Grund fehlender größerer Gefäße, der untere äußere Nierenpol punktiert. Das Biopsat wird durch einen erfahrenen Pathologen in Form einer Triple-Diagnostik (licht-, immunfluoreszenz- und elektronenmikroskopisch) untersucht. Zur Erfassung einer Blutungsneigung sind Anamnese, PTT, Quickwert und Blutungszeit zu beachten. Der Blutdruck

Tab. 6.7 **Indikationen und Kontraindikationen zur Nierenbiopsie**

Indikationen
- große Proteinurie (besonders nephrotisches Syndrom)
- rasch progrediente Glomerulonephritis
- akute Niereninsuffizienz unklarer Genese
- Transplantat-Abstoßungsreaktion
- Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung

relative Indikationen
- unklare Proteinurie, besonders bei GFR-Abnahme
- unklare Erythrozyturie, besonders bei GFR-Abnahme und/oder Zunahme der Proteinurie
- akute interstitielle Nephritis
- Verdacht auf Amyloidose
- Verdacht auf Plasmozytomniere

Kontraindikationen
- nichtkorrigierbare Blutungsneigung
- nichtkontrollierbarer Hochdruck
- fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit kleinen Nieren
- multiple beidseitige Nierenzysten
- Nierentumor
- Hydronephrose
- bakterielle Infektionen und Abszedierungen der Nieren
- fehlende Kooperation des Patienten

Tab. 6.8 **Komplikationen der Nierenbiopsie**

Komplikation	Häufigkeit
Mikrohämaturie, oft durch Grundleiden bedingt	häufig
Makrohämaturie	3–10%
Hypotonie als Blutungsfolge	1–2%
Transfusionsbedürftigkeit	0,1–0,3%
operativ erfoderliche Kontrolle der Blutung	0,1–0,4%, mit Nephrektomie 0,06%
> 12 h anhaltende Schmerzen	4%
Mortalität	0,08–0,12%
AV-Fistel, meist asymptomatisch und selbstlimitierend	gelegentlich

sollte im normotensiven Bereich liegen. Im Anschluß an die Biopsie erfolgt eine 24stündige Bettruhe und Überwachung.

Indikationen

Siehe Tabelle 6.7.
Die absolute Indikation zur Nierenbiopsie ist immer dann gegeben, wenn eine therapeutische Konsequenz zu erwarten ist. Keine Indikation zur Nierenbiopsie stellt die große Proteinurie auf dem Boden eines Diabetes mellitus dar, auch wenn eine Mikrohämaturie vorliegt (in 25% der Fälle). Indiziert ist die Nierenbiopsie, wenn bei Diabetes mellitus Makrohämaturie auftritt oder der Verdacht auf eine therapierbare Nierenerkrankung besteht. In seltenen Fällen ist eine offene Nierenbiopsie in Erwägung zu ziehen bei einer Blutungsneigung, eventuell bei Einzelniere und bei anatomisch nicht durchführbarer perkutaner Nierenbiopsie. Im Einzelfall sind Vor- und Nachteile der perkutanen gegenüber der nur selten indizierten offenen Nierenbiopsie abzuwägen. Komplikationen treten vor allem bei Blutungsneigung und nicht ausreichend gesenktem Blutdruck auf (s. Tab. 6.8).

SERVICE Diagnostische Verfahren

Literatur

Brenner BM, Rector FC: The Kidney. 5 th ed. WB Saunders, Philadelphia 1996

Köhler H: Erkrankungen der Nieren und Harnwege. In: Weihrauch TR (Hrsg): Internistische Therapie 1998/99. 12. überarb. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München (1998) 605–688

Köhler H, Wandel E: Hämaturie. Klinik der Gegenwart XI. Urban & Schwarzenberg, München (1992) 1–28

Keywords

urinary microscopy, proteinuria, erythrocyturia, glomerular filtration rate, clearance methods, kidney biopsy

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Heintz R, Althof S: Das Harnsediment. Atlas Untersuchungstechnik, Beurteilung. 5. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-532405-2

Lange S: Niere und ableitende Harnwege. Lehratlas der radiologischen Diagnostik. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-793101-0

6.3 Glomerulonephritis

Martin Marx, Manfred Weber

Auf einen Blick

Glomerulonephritiden bilden eine heterogene Gruppe von Erkrankungen unterschiedlicher Ursache, bei denen die Glomeruli in ihrer Struktur und Funktion gestört sind. Einteilung siehe Tabelle 6.9.

Pathogenese und klinische Bilder
Die meisten glomerulären Erkrankungen sind idiopathisch. Klinische, experimentelle und immunhistochemische Daten weisen jedoch darauf hin, daß sämtlichen Glomerulonephritiden ein immunologischer Mechanismus zugrunde liegt. In den meisten Fällen dürfte es sich dabei um Autoimmunerkrankungen handeln. Der häufigste pathogenetische Mechanismus ist ein durch unterschiedliche ätiologische Faktoren induzierter Verlust von Toleranz gegenüber Autoantigenen. Seltener ist die direkte Immunantwort gegenüber einem bestimmten ätiologischen Agens. Die nephritogene Immunantwort besteht aus einer zellulären und einer humoralen Komponente. Die zelluläre Antwort führt zur Infiltration der Glomeruli durch zirkulierende proinflammatorische Zellen. Auch bei fehlender Antikörperantwort spielen mononukleäre Zellen oder von diesen Zellen sezernierte proinflammatorische Zytokine bei Erkrankungen wie der Minimal-Change-Glomerulonephritis, der fokal-segmentalen Glomerulosklerose und auch der ANCA-positiven, rasch progredienten Glomerulonephritis möglicherweise eine wichtige pathogenetische Rolle. Von diesen Krankheitsentitäten abgesehen, ist die überwiegende Anzahl glomerulärer Erkrankungen durch die Ablagerung von Immunglobulinen und Komplement charakterisiert. Wichtige Beispiele für diese Immunkomplexerkrankungen sind akute postinfektiöse Glomerulonephritis, IgA-Nephropathie, idiopathische membranöse Glomerulonephritis und membranoproliferative Glomerulonephritis. In den meisten Fällen tritt die Erkrankung infolge einer Immunkomplexbildung im Glomerulus auf. Man muß deshalb davon ausgehen, daß das Zielantigen überwiegend in glomerulären Strukturen lokalisiert ist. Die glomeruläre Immunglobulinablagerung per se induziert zunächst keine eigentliche Gewebsschädigung. Der Krankheitsprozeß tritt jedoch im Gefolge einer Aktivierung und Freisetzung von verschiedenen proinflammatorischen Mediatoren auf. Es schließen sich eine Aktivierung der Komplementkaskade durch die Antikörper selbst, Freisetzung von Matrixproteasen und freien Sauerstoffradikalen aus ortsständigen glomerulären Zellen und infiltrierenden inflammatorischen Zellen sowie die Sekretion verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren an, die im Zusammenspiel letztendlich zu einer strukturellen Schädigung und Funktionsstörung der Glomeruli führen.

Diagnostisches Vorgehen
Die rationale Stufendiagnostik der Glomerulonephritiden beginnt mit Anamnese und Befund, wobei besonders auf Urinveränderungen (z. B. Schäumen, Dunkelverfärbung) sowie auf das Auftreten von Ödemen zu achten ist. Daran schließt sich eine Urinuntersuchung (Stix und Sediment) an. Beim Nachweis von Erythrozyten wird die Erythrozytenmorphologie unter dem Phasenkontrastmikroskop auf das Vorhandensein von glomerulären Formen (Akanthozyten) beurteilt. Beim Nachweis von Eiweiß erfolgt eine quantitative Bestimmung der Eiweißausscheidung im 24 h-Urin sowie eine Mikroelektrophorese der Urinproteine zur Unterscheidung zwischen tubulärer, glomerulär selektiver, glomerulär unselektiver und Mischproteinurie. Zur Beurteilung der Nieren (Form und Größe) sowie zum Ausschluß von Konkrementen, pyelonephritischen Narben oder eines Aufstaus gehört die Sonographie zu jeder Basisuntersuchung. Die Nierenfunktion wird durch Serum-Kreatinin, die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate durch Kreatinin-Clearance beurteilt. Bei jeder glomerulären Erythrozyturie und/oder Proteinurie sollte die Indikation zur Nierenbiopsie großzügig gestellt werden. Die Nierenbiopsie ist nicht nur die einzige Methode zur sicheren Diagnosestellung und zur Abklärung möglicher therapeutischer Optionen, sondern sie ist auch bei nicht therapiebedürftigen oder nicht therapierbaren glomerulären Erkrankungen wichtig für die Prognosestellung und damit für die weitere Lebensplanung des Patienten.
Histologisches Bild eines gesunden Glomerulus siehe Abbildung 6.5.

Tab. 6.9 **Glomeruläre Erkrankungen und Glomerulonephritiden – Einteilung akute Glomerulonephritis**

rasch progrediente Glomerulonephritis
- Anti-GBM-Erkrankung (Goodpasture-Syndrom)
- ANCA-assoziiert
- Immunkomplexerkrankungen
- idiopathisch

chronische Glomerulonephritis
- IgA-Nephritis
- Minimal-Change Glomerulonephritis
- membranöse Glomerulonephritis
- membranoproliferative Glomerulonephritis
- fokal-segmentale Glomerulosklerose
- fibrilläre, immunotaktoide und Fibronektin-Glomerulonephritis

persistierende Proteinurie oder Erythrozyturie mit wenigen oder keinen Symptomen
- Syndrom der dünnen Basalmembran

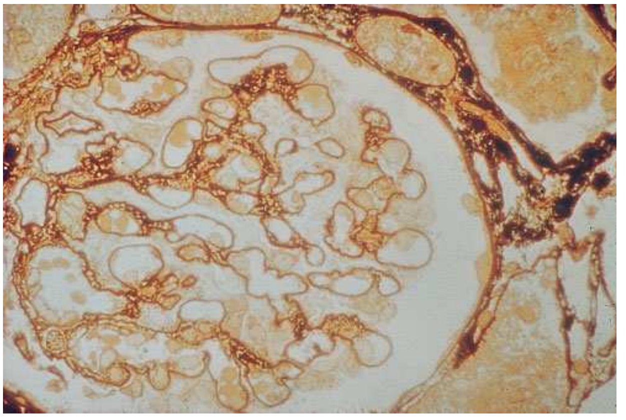


Abb. 6.5 Normaler Glomerulus mit zarten und voll entfaltenten Kapillarschlingen

Akute Glomerulonephritis

englisch: acute glomerulonephritis

Die akute Glomerulonephritis ist durch das plötzliche Auftreten von glomerulärer Erythrozyturie und Proteinurie gekennzeichnet. Die wichtigste und häufigste Form ist die akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis.

Grundlagen

Epidemiologie

Die akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis kommt sporadisch oder selten epidemisch vor. Kinder sind häufiger als Erwachsene betroffen, der Altersgipfel liegt zwischen 2 und 6 Jahren, 5–10% der Patienten sind älter als 40 Jahre. Im Erwachsenenalter sind Männer häufiger betroffen als Frauen, die Erkrankung ist im Winter als Komplikation einer Pharyngitis am häufigsten. Die Poststreptokokken-Glomerulonephritis tritt als Sekundärmanifestation einer Infektion mit nephritogenen β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A (Typen 1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57 und 60) auf. Das Risiko, nach einer Infektion mit nephritogenen Stämmen eine Glomerulonephritis zu entwickeln, ist von der Lokalisation der Infektion abhängig. So ist z. B. beim Typ 49 das Risiko, eine Nephritis zu entwickeln, bei einer Infektion der Haut fünfmal größer als bei einer Infektion des Pharynxs.

Ätiologie

Weitere Ursachen einer postinfektiösen akuten Glomerulonephritis sind:

- akute oder subakute bakterielle Endokarditis
- Shunt-Nephritis bei infiziertem ventrikulo-atrialem Shunt
- intrathorakale und intraabdominelle Abszesse, Osteomyelitis, Zahnabszesse
- Infektionen mit Mycobacterium leprae, Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, Schistosoma mansoni und Filarien

Pathophysiologie

Obwohl die nephritogenen Stämme der β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A bekannt sind, ist der eigentliche Ablauf dieser Immunkomplexerkrankung noch unklar. Diskutiert werden derzeit 3 pathophysiologische Abläufe:

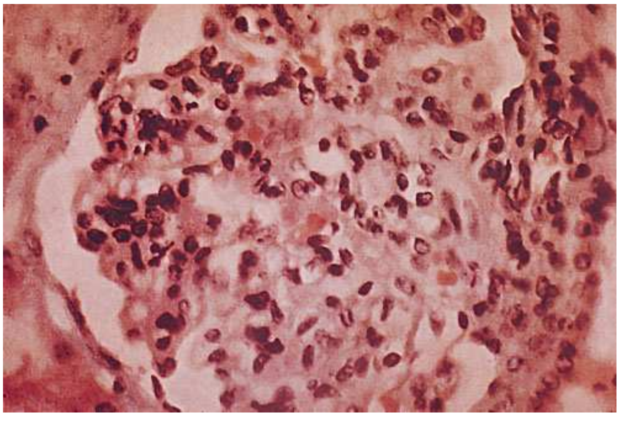


Abb. 6.6 Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis – Glomerulus mit starker Zellvermehrung und Verbreiterung der mesangialen Matrix; fast vollständige Obliteration der Kapillarlumina

- zirkulierende Streptokokkenantigene binden an glomeruläre Strukturen und dienen als Epitope für zirkulierende Anti-Streptokokken-Antikörper oder aktivieren möglicherweise direkt Komplement und induzieren so die Entzündungsreaktion
- Streptokokken sezernieren Neuraminidase, die zu einer Ladungsveränderung des IgG führt; dieses kationische IgG bindet an anionische Strukturen der Glomeruli und führt zu einer Anti-IgG-Antwort
- Antikörper gegen Streptokokkenantigene reagieren mit glomerulären Antigenen (molekulares Mimikri)

Histopathologie

Die akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis ist eine diffus-proliferative Glomerulonephritis. Fokale Kapseladhäsionen oder segmentale Halbmondbildungen werden häufig beobachtet, eine eigentliche, rasch progrediente Verlaufsform ist jedoch selten. Typischerweise findet man immunhistologisch in den Glomeruli diffuse granuläre Ablagerungen von IgG und C3. Extraglomeruläre Veränderungen sind nur gering ausgeprägt, ein interstitielles Ödem sowie mononukleäre interstitielle Infiltrate können vorkommen (s. Abb. 6.6).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Von einer asymptomatischen mikroskopischen Hämaturie (ca. 70–90%) bis hin zum vollausgeprägten akuten nephritischen Syndrom mit Erythrozyturie, Proteinurie, Ödemen, Hochdruck und rascher Nierenfunktionsverschlechterung ist alles möglich. Die Symptomatik kann außerdem einer IgA-Nephropathie gleichen.

Diagnostisches Vorgehen

Diagnostisch wegweisend sind:
- Latenzperiode zwischen Infektion und Hämaturie: bei der Poststreptokokken-Glomerulonephritis zwischen 10 (Pharyngitis) und 21 Tagen (Hautinfektion), bei der IgA-Nephritis < 5 Tage
- rezidivierende Hämaturien: häufig bei IgA-Nephropathie, selten bei der Poststreptokokken-Glomerulonephritis
- C3-Komplement: in > 90% bei Poststreptokokken-Glomerulonephritis deutlich vermindert, bei IgA-Nephritis kein Komplementverbrauch
- Rachenkulturen und Serologie (Antistreptolysin-O-Titer, Antidornase B, Antihyalouronidase): positiv nach Streptokokkeninfekten

Therapie

Die Behandlung ist symptomatisch, Eckpfeiler sind:
- Blutdrucknormalisierung
- Ödemausschwemmung durch Flüssigkeitsrestriktion, natriumarme Kost und Schleifendiuretika
- strikte Blutdruckkontrolle und Senkung bei Hochdruck
- Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts
- Behandlung des Streptokokkeninfekts durch Penicillin

Steroide oder andere immunsuppressive Substanzen sind bei der Poststreptokokken-Glomerulonephritis nicht indiziert. Bei rasch-progredienten Verläufen mit Halbmondbildung werden Steroide und zytotoxische Substanzen in Einzelfällen eingesetzt.
Die spezifische Therapie der Streptokokkeninfektion umfaßt nicht nur die Behandlung des Patienten, sondern auch ein Screening der Familienmitglieder bzw. der engen persönlichen Kontakte; bei Nachweis von nephritogenen Streptokokken sollten die Betroffenen mitbehandelt werden.

Verlauf und Prognose

Im allgemeinen ist die Prognose der Poststreptokokken-Glomerulonephritis sehr gut. Insbesondere bei Kindern ist die Prognose exzellent, und es kommt in der Regel zur völligen klinischen Ausheilung. Dies gilt auch für Patienten mit rascher Nierenfunktionsverschlechterung und glomerulären extrakapillären Proliferaten in Form von Halbmonden in der initialen Nierenbiopsie. Zwischen der sporadischen und der epidemischen Form der Erkrankung scheint es keine Unterschiede im Verlauf zu geben. Eine Persistenz von pathologischen Urinbefunden kann über Jahre nachgewiesen werden In den meisten Fällen kommt es jedoch trotzdem zu einer Ausheilung, und die Inzidenz einer chronischen Niereninsuffizienz ist niedrig. Die Langzeit-Prognose ist jedoch nicht bei allen Patienten so günstig. In einigen Fällen kommt es zu einer Hochdruckentwicklung, zu erneutem Auftreten von Proteinurie und evtl. Erythrozyturie und zu einer Nierenfunktionsverschlechterung in Folge einer Nephrosklerose ca. 10–40 Jahre nach der initialen Erkrankung. Werden diese Patienten rebiopsiert, findet man jetzt eine Glomerulosklerose. Da diese Langzeitverläufe in der Literatur bisher unzureichend dokumentiert sind, kann die Häufigkeit der Entwicklung einer späten Nierenfunktionsverschlechterung nicht genau benannt werden. Zwecks einer rechtzeitigen Erkennung dieses Verlaufes sollten alle Patienten nach akuter Poststreptokokken-Glomerulonephritis langfristig nephrologisch betreut und regelmäßige Untersuchungen des Urinsediments, der Urinproteine und eine strikte Blutdruckkontrolle angestrebt werden.

IgA-Nephropathie

Abkürzung: IgA-GN
englisch: IgA-nephritis

Die IgA-Nephropathie ist die häufigste primäre Glomerulonephritis des Erwachsenen. Sie ist durch eine diffuse mesangiale Ablagerung von IgA sowie mesangiale Zellvermehrung und Matrixexpansion charakterisiert.

Grundlagen

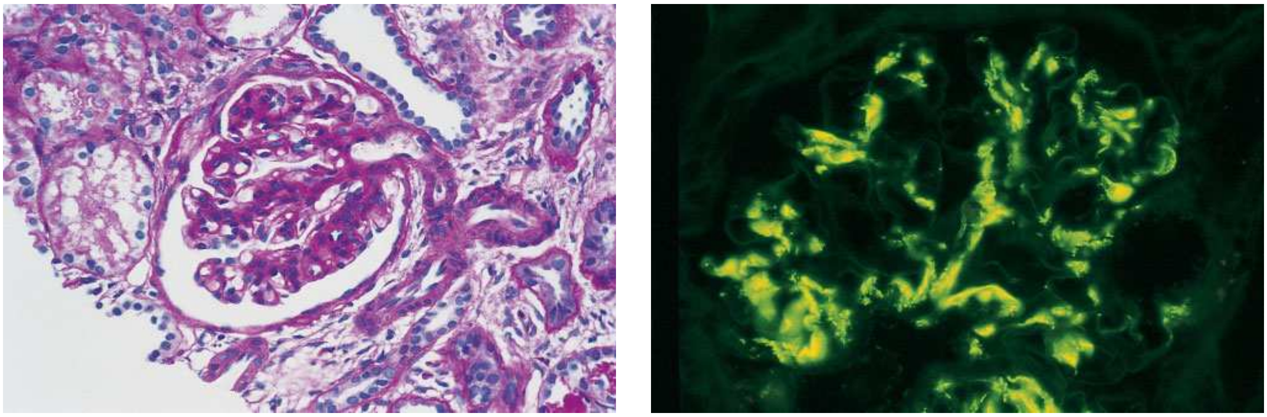
Epidemiologie

Die Inzidenz schwankt zwischen 20-25% sämtlicher glomerulärer Erkrankungen in Südeuropa und Australien und 30–40% in Japan. Die Inzidenz der IgA-Nephropathie ist in Zentral- und Nordeuropa und in den Vereinigten Staaten deutlich niedriger (10–20% aller primären glomerulären Erkrankungen).
Mehrfach wurde über eine familiäre Häufung der IgA-Nephropathie berichtet. Es ist jedoch nicht mit letzter Sicherheit geklärt, ob dabei Umweltfaktoren oder eine genetische Prädisposition eine Rolle spielen. Die IgA-Nephropathie kann in jedem Alter auftreten, ist jedoch bei jungen Erwachsenen am häufigsten. Männer sind häufiger als Frauen betroffen (2 : 1 bis 3 : 1).

Pathogenese

Beobachtungen wie
- erhöhte Serum-IgA-Spiegel in etwa 50% der Fälle
- Nachweis zirkulierender Immunkomplexe, die IgA enthalten
- erhöhter Anteil IgA-spezifischer B- und T-Lymphozyten im Vergleich zu Gesunden nach Infekten des oberen Respirationstrakts

deuten auf eine Fehlregulation der IgA-Homöostase bei der IgA-Nephropathie hin. Der genaue Ablauf der Erkrankung ist jedoch nicht bekannt. Unklar ist vor allem, warum IgA-haltige Immunkomplexe gerade in der mesangialen Region der Glomeruli abgelagert werden (s. Abb. 6.7). Im weiteren Verlauf aktivieren die IgA-haltigen Immunkomplexe den alternativen Komplementweg und induzieren so eine Entzündungsreaktion.



a b

Abb. 6.7 IgA-Nephritis; lichtmikroskopisch findet sich eine deutliche mesangiale Hyperzellularität und Zunahme der mesangialen Matrix (6.7a); daneben sind auch bereits Zeichen der interstitiellen Fibrose erkennbar; immunhistologisch Nachweis von mesangialen IgA-Ablagerungen (6.7b)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Alle Patienten haben eine persistierende Mikrohämaturie über den gesamten chronischen Verlauf der Erkrankung. Häufig sind rezidivierende Makrohämaturien, die üblicherweise etwa 3–5 Tage nach einer Infektion des oberen Respirationstrakts auftreten und nach wenigen Tagen verschwinden.

- bei etwa 40–50% der Fälle kommt es zu einer oder wiederholten Episoden einer Makrohämaturie infolge einer Infektion des oberen Respirationstrakts, manchmal begleitet von beidseitigem Flankenschmerz
- in etwa 30–40% der Fälle besteht eine Mikrohämaturie und eine milde Proteinurie, die zufällig bei einer Routineuntersuchung entdeckt werden; Episoden von Makrohämaturie können später noch auftreten
- in < 10% der Fälle beginnt die IgA-Nephropathie wie eine akute Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom, Hochdruck, Ödemen und Nierenfunktionsverschlechterung

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose wird durch die Nierenbiopsie gestellt. Das pathognomonische Merkmal der Erkrankung ist der immunhistologische Nachweis prominenter IgA-Depots im Mesangium und (seltener) entlang der glomerulären Kapillarschlingen. Das IgA wird in vielen Fällen durch weniger stark ausgeprägte Ablagerungen von IgG und C3 begleitet. Lichtmikroskopisch findet man entweder eine diffuse oder fokale mesangiale Proliferation und Matrixexpansion. Segmentale Halbmondbildung wird ebenfalls relativ häufig beobachtet.

Therapie

Bisher ist nicht eindeutig geklärt, ob und welche Behandlung den natürlichen Verlauf der progredienten IgA-Nephropathie beeinflussen kann. Kontrollierte Langzeitstudien liegen nicht vor, da hierfür Beobachtungszeiträume von 10–20 Jahren notwendig wären.
Entscheidend ist eine konsequente Senkung des Blutdrucks auf tiefnormale Werte. Die Hochdruckbehandlung sollte sehr früh beginnen, bevorzugt werden ACE-Hemmer eingesetzt. Bei normalem Blutduck und Proteinurie > 1 g/d kommen ebenfalls ACE-Hemmer zum Einsatz. Versuchsweise kann bei Patienten mit langsamer Nierenfunktionsverschlechterung Fischöl eingesetzt werden. Bei rascher Verschlechterung der Nierenfunktion können Immunsuppressiva oder iv.-Immunglobuline verabreicht werden.

Verlauf und Prognose

In den ersten Jahren nach Erstbeschreibung durch Berger und Hinglais 1968 ging man von einer exzellenten Prognose der IgA-Nephropathie aus. Mit längeren Nachbeobachtungszeiten wurde jedoch klar, daß viele Patienten das Risiko einer zumindest langsamen Progression und Nierenfunktionsverschlechterung mit sich tragen. Derzeit wird davon ausgegangen, daß nach 10 Jahren Krankheitsverlauf etwa 15% der Patienten eine terminale Niereninsuffizienz entwikkeln. Nach 20 Jahren liegt dieser Anteil bei 20%, weitere 20% zeigen eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion. Für den Krankheitsverlauf gibt es genetische, histologische und klinische Prädiktoren.

Genetische Prädiktoren

- neueste Daten weisen darauf hin, daß die Prognose der IgA-Nephropathie zumindest z.T. von Polymorphismen des ACE-Gens abhängt; eine Nierenfunktionsverschlechterung scheint bei Patienten mit dem DD-Genotyp deutlich häufiger zu sein als bei Patienten mit dem ID- oder II-Genotyp des ACE-Gens

Histologische Prädiktoren

Mit einem erhöhten Risiko einer progredienten und zur Nierenfunktionsverschlechterung führenden Verlaufsform der IgA-Nephropathie sind folgende histologische Befunde assoziiert:

- Immunablagerungen des IgA nicht nur im Mesangium, sondern auch in den Kapillarschlingen
- glomeruläre extrakapilläre Proliferate (Halbmondbildung)
- glomeruläre Vernarbung, Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose

Klinische Prädiktoren

Rezidivierende Makrohämaturie-Episoden haben eine bessere Prognose als persistierende Mikrohämaturie und Proteinurie. Für einen chronisch-progredienten Verlauf sprechen:

- erhöhtes Serum-Kreatinin zum Zeitpunkt der Biopsie
- arterielle Hypertonie
- Proteinurie > 1 g/24 h

Membranöse Glomerulonephritis

Synonym: Perimembranöse oder epimembranöse Glomerulonephritis
Abkürzung: MGN
englisch: membranous nephropathy

Die Erkrankung ist durch eine diffuse Verdickung der glomerulären Basalmembran, charakteristische Basalmembran-„Spikes“ und subepitheliale diffuse granuläre Ablagerung von IgG und Komplement entlang der glomerulären Kapillarschlingen gekennzeichnet.
Die membranöse Glomerulonephritis ist die häufigste Ursache des nephrotischen Syndroms bei Erwachsenen. Der Verlauf der Erkrankung ist variabel und hat einen hohen Anteil von Spontanremissionen; ein signifikanter Anteil entwickelt jedoch eine terminale Niereninsuffizienz. Der natürliche Verlauf der membranösen Glomerulonephritis, Prädiktoren für unterschiedliche Verläufe sowie therapeutische Optionen der Erkrankung werden derzeit kontrovers diskutiert.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Erkrankung tritt überwiegend bei erwachsenen Männern auf, der Altersgipfel liegt zwischen 30–60 Jahren. Über 80% der Patienten bieten das Vollbild des nephrotischen Syndroms (s. Tab. 6.10), bei Kindern ist die Erkrankung extrem selten.

Ätiologie

Etwa 70% der Fälle von membranöser Glomerulonephritis sind idiopathisch, 30% sind Folge einer anderen Erkrankung oder Medikamenten-assoziiert (s. Tab. 6.11). Zu den häufigsten Ursachen einer sekundären membranösen Glomerulonephritis zählen solide Tumoren und lymphoproliferative Erkrankungen vor allem bei über 60-jährigen.
Das histologische Bild einer membranösen Glomerulonephritis kann sporadisch auch bei anderen primären oder sekundären glomerulären Erkrankungen beobachtet werden (fokale segmentale Glomerulosklerose, diabetische Nephropathie, IgA-Nephropathie und rasch progrediente Glomerulonephritis).

Pathophysiologie

Kennzeichen der membranösen Glomerulonephritis ist die subepitheliale Ablagerung von IgG und Komplement entlang der glomerulären Kapillarschlingen. Lichtmikroskopisch findet sich eine diffuse Verdickung der Basalmembran.

Tab. 6.10 **Nephrotisches Syndrom – Definition**

- Proteinurie > 3,5 g/24 h
- Serumalbumin < 3,0 g/l
- Ödeme
- Hyperlipidämie

Tab. 6.11 **Sekundäre membranöse Glomerulonephritis – Ursachen**

Viren, Bakterien, Parasiten
- Hepatitis B
- Treponema pallidum
- Plasmodium falciparum und malariae
- Schistosoma mansoni
- Mycobacterium leprae
- Echinokokkus
- Loa loa

Pharmaka, Toxine
- Gold
- Penicillamin
- nichtsteroidale Antirheumatika
- Probenecid
- Captopril
- Quecksilber

Autoimmunerkrankungen, Kollagenosen
- systemischer Lupus erythematodes
- rheumatoide Arthritis
- primär biliäre Zirrhose
- Thyreoiditis Hashimoto

Neoplasien
- solide Tumoren
- lymphoproliferative Erkrankungen

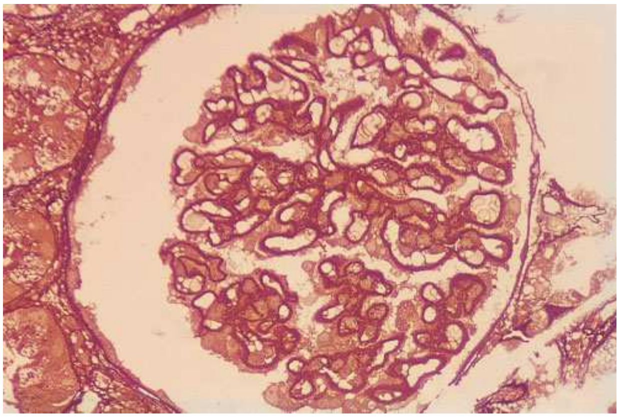
Die Stadieneinteilung der Erkrankung (nach Ehrenreich und Churg) richtet sich nach dem Eindringen und der Lokalisation der Immundepots in der verdickten Basalmembran (s. Abb. 6.8).
Die Immunpathogenese ist nicht mit letzter Sicherheit geklärt (s. Plus 6.5).

PLUS

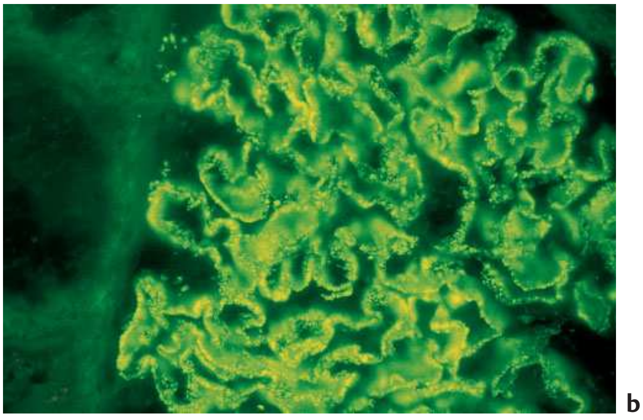
6.5 Immunpathogenese der membranösen Glomerulonephritis

Zum einen wird postuliert, daß kationische Antigene an die anionisch geladene glomeruläre Basalmembran binden und diese durchdringen können. Zum zweiten, und diese Hypothese wird heute favorisiert, wird in Anlehnung an das experimentelle Heymann-Nephritismodell der membranösen Glomerulonephritis bei der Ratte die Bindung zirkulierender Antikörper an ortsständige Antigene der glomerulären Kapillarschlingen postuliert. Das Antigen bei der Heymann-Nephritis konnte charakterisiert werden; es handelt sich um gp330 (Megalin), einen Bestandteil der Zellmembran glomerulärer viszeraler Epithelzellen. Gegen dieses Antigen gerichtete Antikörper bilden Immunkomplexe, die von den Epithelzellen freigesetzt werden und zu der glomerulären Basalmembran finden. Möglicherweise kommt es anschließend zur Komplementaktivierung und dadurch bedingten Störung der glomerulären Struktur und Permeabilität mit großer Proteinurie.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999



a



b

Abb. 6.8 Membranöse Glomerulonephritis; lichtmikroskopisch imponiert eine Verdickung der Basalmembran, ausgelöst durch die Ablagerung von Immunkomplexen an der Außenseite der Basalmembran (Abb. 6.8a); immunhistologisch wurden granuläre Ablagerungen von IgG und Komplement (C3) nachgewiesen (Abb. 6.8b)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Leitsymptome sind rasche Gewichtszunahme und plötzlich auftretende Ödeme. Mehr als 90% der Patienten haben eine große Proteinurie von > 3 g/24 h. Eine Erythrozyturie findet sich in etwa 50% der Fälle. Eine arterielle Hypertonie besteht bei < ⅓ der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Diagnostisches Vorgehen

Laborchemisch imponiert das typische Bild des nephrotischen Syndroms mit Hypalbuminämie, Erhöhung der α_2-Globuline und Hyperlipidämie. Ein Komplementverbrauch ist nur bei sekundären Formen (z. B. Hepatitis-B-Infektion, systemischer Lupus erythematodes) festzustellen. Eine Assoziation mit bestimmten HLA-Phänotypen ist nicht gesichert.

Komplikationen

Eine häufige Komplikation des nephrotischen Syndroms bei der membranösen Glomerulonephritis ist die Nierenvenenthrombose, die durch Flankenschmerzen, Erythrozyturie und, bei beidseitiger Nierenvenenthrombose, einen abrupten Rückgang der Diurese und rasche Nierenfunktionsverschlechterung gekennzeichnet ist. Die Inzidenz wird in verschiedenen Studien mit 5–50% angegeben. Dabei muß beachtet werden, daß einseitige Nierenvenenthrombosen häufig asymptomatisch verlaufen und die klassischen Symptome Flankenschmerz und Hämaturie fehlen können.

Therapie

Supportive Behandlung

In bis zu 80% der Erkrankungen kommt es zu einer Spontanremission oder zu einer persistierenden, über Jahrzehnte stabil bleibenden Proteinurie. Deshalb sollten die Patienten zunächst relativ engmaschig nephrologisch beobachtet und nur supportiv behandelt werden.

Ausnahme: Hochrisikogruppe mit schwerem nephrotischem Syndrom und hochgradiger Proteinurie sowie histologischem Stadium III und IV nach Ehrenreich und Churg.
Zur klassischen Behandlung des nephrotischen Syndroms gehören Diuretika, natriumarme Kost und der Einsatz von ACE-Hemmern. ACE-Hemmer allein können zu einer Reduktion der Proteinurie führen. Beim Auftreten einer arteriellen Hypertonie ist die konsequente Blutdrucksenkung für die weitere renale Prognose von größter Bedeutung. Die Hyperlipidämie des nephrotischen Syndroms sollte mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren behandelt werden.

Therapieempfehlungen

Auf Grund der Immunpathogenese der membranösen Glomerulonephritis wurden in den letzten 20 Jahren in kontrollierten und nichtkontrollierten Studien Immunsuppressiva wie Kortikosteroide, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Ciclosporin A, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil entweder als Einzeltherapie oder in Kombination eingesetzt; außerdem nichtsteroidale Antiphlogistika und i. v.-Immunglobuline.
In Anbetracht der bisherigen und z. T. widersprüchlichen Ergebnisse der Therapiestudien und des variablen natürlichen Verlaufs der Erkrankung werden derzeit folgende Therapieempfehlungen gegeben:
- asymptomatische, nichtnephrotische Proteinurie von < 3,5 g/24 h und histologisches Stadium von I oder II nach Ehrenreich und Churg: supportive Behandlung mit regelmäßigem Monitoring der Krankheitsaktivität
- große Proteinurie oder nephrotisches Syndrom: engmaschige Betreuung und supportive Behandlung, da bis zu 65% dieser Patienten innerhalb von 3–4 Jahren eine spontane komplette oder partielle Remission der Erkrankung erreichen
- Indikationen zur Immunsuppression:
  - schweres nephrotisches Syndrom und histologisches Stadium III und IV nach Ehrenreich und Churg
  - bereits zum Biopsiezeitpunkt erhöhtes Serum-Kreatinin oder Verschlechterung der Nierenfunktion innerhalb von Monaten
  - Auftreten thrombembolischer Ereignisse im Rahmen des nephrotischen Syndroms

Durchführung

Die optimale Dauer der immunsuppressiven Therapie ist nicht klar, da Änderungen der Proteinausscheidung nicht nur einen Therapieeffekt darstellen müssen, sondern auch als Folge des natürlichen Verlaufs der Erkrankung auftreten

können. Am häufigsten wird Cyclophosphamid 1,5 mg/kgKG/d eingesetzt. Die meisten Studien kombinieren Cyclophosphamid mit Kortikosteroiden, initial 1 mg/kgKG/d. Fortführung der Therapie bis zu 6 Monaten bzw. bis zum Rückgang der Proteinurie, danach langsame stufenweise Dosisreduktion.

Verlauf und Prognose

- zu einer spontanen Remission kommt es in ca. 10–30% der Fälle
- eine partielle Remission mit persistierender Proteinurie, aber stabiler Nierenfunktion wird in 25–50% der Fälle beobachtet
- bei < ⅓ der Patienten kommt es im Langzeitverlauf zu einer terminalen Niereninsuffizienz, die Inzidenz liegt nach 10 Jahren Krankheitsverlauf bei 15–30%

Die zuverlässigsten Prädiktoren für einen chronisch-progredienten Verlauf der Erkrankung und Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz sind, nach bisherigen Daten, das Ausmaß und die Persistenz der Proteinurie über > 6 Monate und das histologische Stadium III und IV nach Ehrenreich und Churg.
Kommt es im Rahmen der Therapie zu einer Remission der Erkrankung, haben die Patienten in der Regel eine gute Prognose. Rezidive werden jedoch in etwa 20% der Fälle beobachtet. Ein Nichtansprechen auf die Therapie ist in der Regel mit einer progredienten Erkrankung und dem Fortschreiten in die terminale Niereninsuffizienz assoziiert.

Membranoproliferative Glomerulonephritis

Abkürzung: MPGN
englisch: membranoproliferative glomerulonephritis

Grundlagen

Die membranoproliferative Glomerulonephritis ist eine seltene primäre glomeruläre Erkrankung von Kindern und jungen Erwachsenen, mit einem Altersgipfel zwischen 6 und 30 Jahren. Zunehmend werden Erkrankungen identifiziert, die mit einer MPGN assoziiert sind (s. Tab. 6.12). Diese sekundären Formen sind in der Regel mit Immunkomplexerkrankungen, Infektionen und Tumoren assoziiert.

Pathogenese

Die membranoproliferative Glomerulonephritis ist eine Immunkomplexerkrankung mit charakteristischen, lichtmikroskopisch erkennbaren glomerulären Veränderungen wie Verdickung der glomerulären Basalmembranen, die durch eine Immunkomplexablagerung und eine Ausdehnung des Mesangiumzellzytoplasmas zwischen die glomeruläre Basalmembran und die Endothelzellen verursacht wird. Infolge der Proliferation glomerulärer Mesangiumzellen sowie einer Invasion von Monozyten findet man eine glomeruläre Hyperzellularität.
Drei MPGN-Typen werden unterschieden; typisch für alle 3 Formen ist der Komplementverbrauch (s. Plus 6.6).

Tab. 6.12 **Sekundäre membranoproliferative Glomerulonephritis–Ursachen**

Kollagenosen, Immunkomplexerkrankungen
– systemischer Lupus erythematodes
– Sjögren-Syndrom
– gemischte Kryoglobulinämie
Infektionen
– Hepatitis B und C
– HIV
– Endokarditis
– infizierter ventrikulo-atrialer Shunt
maligne Tumoren, lymphoproliferative Erkrankungen

PLUS

6.6 Subtypen der membranoproliferativen Glomerulonephritis

Typ-I-MPGN
Typ I kommt am häufigsten vor und ist durch Immundepots charakterisiert, die sich im Mesangium und subendothelial finden. Die Immunkomplexablagerung ist in der Regel die Folge chronischer Immunkomplexerkrankungen und deshalb häufig mit sekundären Formen der MPGN assoziiert (Hepatitis-B-, Hepatitis-C-Virusinfektionen, subakute bakterielle Endokarditis, infizierte ventrikulo-atriale Shunts, gemischte Kryoglobulinämie).

Typ-II-MPGN („dense-deposit disease“)
Typisch sind kontinuierliche bandartige Ablagerungen von C3 entlang der glomerulären Basalmembran, an den Tubuli und an der Bowman-Kapsel. Die Herkunft dieser Immundepots ist unklar. Typ-II-MPGN rezidiviert besonders häufig nach Nierentransplantation (90–100%). Diese klinische Beobachtung verweist auf die pathogenetische Bedeutung eines zirkulierenden Faktors, der jedoch bisher nicht eindeutig identifiziert werden konnte.

Typ-III-MPGN
Ähnlich Typ II, wobei die Immundepots subepithelial und nicht subendothelial gelagert sind. In den granulären Immunkomplexen finden sich in der Regel C3 und Immunglobuline. Zusätzlich kommt es zu Rupturen der glomerulären Basalmembran.
Beim Typ I wird die Komplementkaskade auf dem klassischen Weg aktiviert, beim Typ II ist dagegen der Komplementverbrauch Folge einer Aktivierung des alternativen Weges der Komplementkaskade. Hierbei entsteht der Komplementverbrauch durch die Bindung eines zirkulierenden IgG, des sogenannten C3-nephritischen-Faktors (C3 NeF), an die C3-Komponente des Komplements. C3 NeF ist ein Autoantikörper, der zu der C3-Konvertase bindet. Die C3-Konvertase spaltet C3 in C3 a und C3 b. Bindung von C3 NeF an die C3-Konvertase verhindert enzymatische Inaktivierung der C3-Konvertase und führt dadurch zu einem kontinuierlichen C3-Verbrauch. Die kausale pathogenetische Rolle von C3 NeF bei der MPGN ist jedoch nicht mit letzter Sicherheit bewiesen. Die Präsenz von C3 NeF ist nicht eindeutig mit der Krankheitsaktivität bei der MPGN korreliert, und Krankheitsprogression findet man auch bei normokomplementämischen Patienten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Typ-I- und Typ-III-MPGN sind häufig mit einem nephrotischen Syndrom vergesellschaftet. Typ-II-MPGN manifestiert sich mit einer akuten Nephritis oder rezidivierenden Hämaturie, und die Patienten sind meist jünger. Gesichert wird die Diagnose durch Nierenbiopsie und Histologie.
Die Differentialdiagnose ist über das Serumkomplement möglich (s. Tab. 6.13).

Tab. 6.13 **Differentialdiagnose glomerulärer Erkrankungen durch das Serumkomplement**

Serumkomplement normal	Serumkomplement vermindert
Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung	
– Panarteriitis nodosa – Wegener-Granulomatose – mikroskopische Polyarteriitis – Goodpasture-Syndrom – Purpura Schoenlein-Henoch – Hypersensitivitätsvaskulitis	– systemischer Lupus erythematodes – subakute bakterielle Endokarditis – inifizierter ventrikulo-atrialer Shunt – viszerale Abszesse – Kryoglobulinämie
Nierenerkrankungen	
– IgA-Nephritis – idiopathische membranöse Glomerulonephritis – Minimal-Change-Glomerulonephritis – fokal-segmentale Glomerulosklerose – idiopathische rasch-progrediente Glomerulonephritis	– akute postinfektiöse Glomerulonephritis – membranoproliferative Glomerulonephritis Typ I, II und III

Therapie

Bei den sekundären Formen der MPGN ist die Behandlung von der zugrundeliegenden Erkrankung abhängig. Bei der Hepatitis-B-assoziierten MPGN kommt es häufiger zu einer Spontanheilung, bei der Infekt-assoziierten MPGN (z. B. Endokarditis, infizierter ventrikulo-atrialer Shunt) kann der Krankheitsverlauf durch eine konsequente und frühzeitige antibiotische Behandlung günstig beeinflußt werden. Das gilt auch für die MPGN und die Kryoglobulinämie als Folge einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion durch die Behandlung mit Interferon α und Ribavarin. Keine gesicherte Therapie gibt es für die idiopathische MPGN, weshalb diese Erkrankung mit der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz und einer eher schlechten Prognose einhergeht.

Verlauf und Prognose

Typ-I-MPGN ist eine langsam progrediente Erkrankung. Bei einigen Patienten bleibt die Nierenfunktion trotz eines nephrotischen Syndroms über Jahre stabil. Spontanremissionen sind jedoch selten. Das Risiko, eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln, wird bei Langzeitbeobachtungen mit 15–30% angegeben. Die Prognose der Typ-III-MPGN ist ähnlich.
Typ-II-MPGN hat eine weitaus schlechtere Prognose, das mediane Zeitintervall von der Diagnose bis zur terminalen Niereninsuffizienz liegt zwischen 5 und 10 Jahren.
Prognostisch ungünstig sind Hochdruck, eingeschränkte Nierenfunktion zu Beginn der Erkrankung, ausgeprägtes nephrotisches Syndrom und Halbmonde in der Nierenbiopsie. Serum-Komplementspiegel und Makrohämaturie haben keine prognostische Bedeutung.

Minimal-Change-Glomerulonephritis

Synonym: Lipoidnephrose
englisch: minimal change glomerulonephritis

Die Minimal-Change-Glomerulonephritis ist eine durch T-Lymphozyten vermittelte Erkrankung und bei Erwachsenen für ca. 15–20% der Fälle eines nephrotischen Syndroms verantwortlich. Übergänge in eine fokal-segmentale Glomerulosklerose sind möglich.

Ätiologie

Die meisten Fälle einer Minimal-Change-Glomerulonephritis sind idiopathisch, nur selten läßt sich ein ursächliches Agens identifizieren. Die häufigste Ursache einer sekundären Minimal-Change-Glomerulonephritis ist die Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika. Weitere Assoziationen bestehen zu Leukämien und anderen lymphoproliferativen Erkrankungen. Die Aktivität der Nierenerkrankung und das Ausmaß der Proteinurie spiegeln in der Regel die Aktivität der malignen Grunderkrankung wider, ein Rückgang der Proteinurie und die Remission des nephrotischen Syndroms lassen sich durch Chemo- oder Strahlentherapie der Grunderkrankung erreichen. Zum Pathomechanismus wird angenommen, daß die Tumorzellen ein Zytokin mit spezifischer Toxizität gegenüber glomerulären Epithelzellen sezernieren. Extrem seltene medikamentöse Ursachen einer Minimal-Change-Glomerulonephritis sind therapeutische Gaben von Lithium und Gold.

Pathogenese

Die erkrankungsspezifischen T-Zellen sezernieren ein hypothetisches Zytokin, das zu einer Störung der Funktion der glomerulären Epithelzellen führt. Diese Hypothese wird durch tierexperimentelle Daten gestärkt, bei denen Überstände von T-Zell-Hybridomen von Patienten mit einer Minimal-Change-Glomerulonephritis Ratten injiziert wurden und dabei Proteinurie und Verschmelzung der Fußfortsätze verursachten (s. Plus 6.7).

PLUS

6.7 Überlegungen zur Pathogenese der Minimal-Change-Glomerulonephritis

Es wird davon ausgegangen, daß die Epithelzellschädigung zu einer Verminderung der Synthese von Polyanionen wie z. B. Heparansulfaten führt. Diese Polyanionen bilden die physiologische Ladungsschranke gegenüber anionischen Makromolekülen wie Albumin. Die selektive glomeruläre Proteinurie bei der Minimal-Change-Glomerulonephritis ist zumindest z. T. durch den Verlust der Ladungsselektivität der glomerulären Basalmembranen verursacht. Im Vergleich dazu findet sich nur ein geringer Anstieg der Filtration größerer neutraler Makromoleküle. Die Größenselektivität der glomerulären Kapillarwand bleibt im Gegensatz zu anderen glomerulären Erkrankungen relativ intakt.

Diagnostisches Vorgehen

Der Begriff Minimal-Change-Glomerulonephritis leitet sich aus dem unauffälligen lichtmikroskopischen Befund an den Glomeruli ab. Glomeruläre Struktur und Morphologie sind vollständig erhalten, in wenigen Fällen findet sich eine geringe mesangiale Hyperzellularität.
Das Serum-Kreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate sind in der Regel normal, der Verlauf hinsichtlich der Nierenfunktion ist benigne.
Die Diagnose wird bei Erwachsenen durch die Nierenbiopsie gestellt. Die Immunhistologie ist negativ. Es finden sich keine Hinweise für eine Immunkomplexerkrankung, die charakteristischen Veränderungen der Minimal-Change-Glomerulonephritis sind nur durch ultrastrukturelle Untersuchungen (Elektronenmikroskopie) nachweisbar. Es handelt sich um eine diffuse Fusion der Fußfortsätze der viszeralen Epithelzellen (Podozyten).

Therapeutisches Vorgehen

Steroide sind die Behandlung der Wahl, wodurch nach 2–16 Wochen Therapiedauer eine komplette Remission in über 90% der Fälle erreicht wird.

Behandlungsschema

- 1 mg/kgKG/d Prednison oral über 8–6 Wochen oder für mindestens 1 Woche nach Remissionsinduktion
- Reduktion der Steroiddosis auf 1 mg/kgKG jeden 2. Tag über mehrere Wochen
- anschließend langsame Dosisreduktion über mehrere Monate unter kontinuierlicher Kontrolle der Urinproteinausscheidung

Von einer Steroidresistenz muß ausgegangen werden, wenn die große Proteinurie über 12–16 Wochen Behandlung persistiert.

Rezidivbehandlung

Kommt es nach Remissionsinduktion zu einem Rezidiv (30–50% der Fälle), schließt sich ein zweiter Therapieversuch mit Steroiden an. Bei einigen Patienten häufen sich Rezidive nach Absetzen der Therapie. Andere Patienten bleiben steroidabhängig, und es kommt zum Rezidiv der großen Proteinurie im zeitlichen Zusammenhang mit einer Dosisreduktion. In diesen Fällen wird die remissionserhaltende Steroidtherapie jeden 2. Tag in möglichst niedrigen Dosen für 6–12 Monate weitergeführt. Rezidive treten in der Regel innerhalb eines Jahres nach Absetzen der Steroidtherapie auf, einige Patienten rezidivieren jedoch auch noch Jahre nach Induktion einer Remission. Für Patienten mit häufigen Rezidiven oder Steroidabhängigkeit gibt es weitere therapeutische Optionen in Form von Cyclophosphamid, Chlorambucil oder Ciclosporin A. Cyclophosphamid 2 mg/kg/d für 8 Wochen hat einen durchschlagenden Effekt bei Patienten mit häufigen Rezidiven der Erkrankung. Etwa 75% der Patienten bleiben auch nach einer Nachbeobachtung von 2 Jahren in Remission.
Ciclosporin A (4–6 mg/kg/d) ist eine mögliche Alternative bei Patienten mit häufigen Rezidiven oder Steroidabhängigkeit. Bei etwa 70–90% der Patienten kann Ciclosporin A eine komplette oder partielle Remission induzieren. In 60–90% kommt es nach Absetzen von Ciclosporin A zu einem Rezidiv.

Fokal-segmentale Glomerulosklerose

Abkürzung: FSGS
englisch: focal segmental glomerulosclerosis

Grundlagen

Epidemiologie

Die fokal-segmentale Glomerulosklerose ist nach der membranösen Glomerulonephritis die zweithäufigste Ursache des nephrotischen Syndroms bei Erwachsenen. Unter der schwarzen Bevölkerung Nordamerikas ist die FSGS für mehr als 50% der Fälle von nephrotischem Syndrom verantwortlich. Diese unterschiedliche Inzidenz in verschiedenen ethnischen Gruppen deutet auf eine wichtige Rolle des genetischen Hintergrundes und möglicherweise auch sozio-ökonomischer Faktoren für die Entwicklung der FSGS hin.

Ätiologie

Die klinische Unterscheidung zwischen primären und sekundären Formen der FSGS ist wichtig, denn nur die primären Formen sprechen auf eine immunsuppressive Therapie an. Bei den sekundären Formen ist neben der Behandlung der Grunderkrankung die supportive Therapie und konsequente Blutdrucksenkung mit ACE-Inhibitoren und Diuretika die einzige Therapieoption.

Primäre fokal-segmentale Glomerulosklerose

Die idiopathische FSGS hat eine ähnliche Ätiologie wie die Minimal-Change-Glomerulonephritis und stellt möglicherweise eine schwere Verlaufsform insbesondere bei Erwachsenen dar. Einige Patienten mit bioptisch gesicherter Minimal-Change-Glomerulonephritis zeigen eine Progredienz in Richtung FSGS. Die FSGS kommt familiär gehäuft vor. Eine Assoziation mit den HLA-Allelen B12, DR4, DRW5 und DRW8 wurde beobachtet. In einer großen Familie mit hereditärer FSGS wurde durch Linkage-Analyse das mögliche Gen auf Chromosom 19 q13 lokalisiert.

Sekundäre fokal-segmentale Glomerulosklerose

Eine fokale Glomerulosklerose kann während der Heilungsphase einer jeder glomerulären Erkrankung auftreten, z. B. einer Vaskulitis oder Lupus-Nephritis. Ebenso führt der Verlust von Nephronen (Ischämie, Refluxnephropathie) zu Veränderungen, die einer fokal-segmentalen Glomerulosklerose entsprechen. Eine sekundäre FSGS wurde ebenfalls mit schwerer Präeklampsie und extremer Adipositas assoziiert. Weitere Ursachen einer sekundären FSGS sind HIV-Infektionen, Lithiumtherapie und lymphoproliferative Erkrankungen. Heroinabusus kann auch mit einer FSGS assoziiert sein, und zwar auch bei Patienten, die HIV-negativ sind. Die Pathogenese der Heroin-induzierten FSGS ist unklar. Es wurde postuliert, daß ein zusammen mit dem Heroin induziertes Toxin hier eine ätiologisch wichtige Rolle spielen könnte. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, daß die Inzidenz der Nephropathie offensichtlich von der Reinheit des injizierten Heroins abhängt.

Pathogenese

Pathogenetisch spielen die viszeralen Epithelzellen eine Schlüsselrolle. Die initiale Veränderung ist die Verschmelzung der Fußfortsätze, was durch ein zirkulierendes Zytokin verursacht sein könnte. Für diese Hypothese spricht auch das häufige Wiederauftreten der Erkrankung nach Nierentransplantation. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß das Serum einiger Patienten mit FSGS die Permeabilität isolierter Glomeruli für Albumin deutlich erhöht.
Eine neue Form der FSGS, die sogenannte „Collapsing“ fokal-segmentale Glomerulosklerose, wird vor allem in Nordamerika mit zunehmender Inzidenz beobachtet. Sie unterscheidet sich von der eigentlichen primären FSGS durch einen Kollaps und Sklerose der gesamten glomerulären Kapillarschlingen im Gegensatz zu der sonst typischen segmentalen Läsion. Diese Erkrankung ist meist idiopathisch, wird aber auch gehäuft im Gefolge einer HIV-Infektion beobachtet. Sie spricht nicht auf die üblichen therapeutischen Schemata an und schreitet rasch zur terminalen Niereninsuffizienz fort.

Histologie

Lichtmikroskopisch ist die FSGS durch den Nachweis von segmentalen Bezirken mit Kapillarschlingen- und Mesangiumkollaps und Sklerose in einigen, aber nicht in allen Glomeruli (deshalb fokal genannt) gekennzeichnet. Häufig findet sich zusätzlich eine gewisse mesangiale Hyperzellularität und eine Okklusion der Kapillarlumina durch hyaline Depots.
Immunhistologisch findet man typischerweise IgM und Komplement in den sklerotischen Läsionen. Dieser Befund wird nicht als Immundepot interpretiert, sondern ist wahrscheinlich eine nichtspezifische Bindung. Ultrastrukturell mittels Elektronenmikroskopie imponieren bei der primären FSGS Verschmelzungen der Fußfortsätze der glomerulären Epithelzellen, vergleichbar zu den Veränderungen bei der Minimal-Change-Glomerulonephritis.
Das fokale Vorkommen der sklerotischen Läsionen birgt die Gefahr, daß die Diagnose durch die Gewinnung einer nichtrepräsentativen Nierenbiopsie verfehlt werden kann und lediglich die Fußfortsatzverschmelzungen als einziger pathologischer Befund übrigbleiben; die Erkrankung wird dann als Minimal-Change-Glomerulonephritis fehlgedeutet.

Klinisches Bild und Diagnostik

Patienten mit primärer FSGS kommen typischerweise mit einem akut beginnenden nephrotischen Syndrom zum Arzt. Bei den sekundären FSGS-Formen ist die Proteinurie eher geringer ausgeprägt, ein nephrotisches Syndrom besteht nicht zwangsläufig.
Die Diagnose wird durch die Nierenbiopsie gesichert.

Therapie

In Anbetracht der relativ schlechten Prognose (s. u.) sollte auf jeden Fall bei Fehlen wichtiger Kontraindikationen ein Therapieversuch mit Steroiden unternommen werden. Die empfohlene Dosis liegt bei 1 mg/kg/d über mehrere Monate, in einigen Fällen bis zu 9 Monaten. Nach Eintritt einer Remission sollte die Prednisondosis für 1–2 Wochen beibehalten und anschließend sehr langsam reduziert werden. Eine Zusammenfassung der neueren Studien deutet auf eine Rate von etwa 30% kompletter Remissionen. Wird die Behandlung über einen Zeitraum von 5–8 Monaten ausgedehnt, wird sogar von einer Vollremissionsrate von 50% berichtet. Diese Remissionsraten liegen signifikant höher als die in der älteren Literatur berichteten Raten von ca. 20% nach einer 2-monatigen oder noch kürzeren Steroidbehandlung.

Rezidivbehandlung

Bei einer Steroidresistenz oder bei häufigen Rezidiven oder Steroidabhängigkeit führt der Einsatz von Cyclophosphamid (2 mg/kg/d) in etwa 75% der Fälle zu einer Voll- oder Teilremission. Bei Steroidresistenz ist Cyclophosphamid in $< 25\%$ der Fälle wirksam. Ciclosporin A wurde bei steroidabhängigen oder steroidresistenten Patienten mit FSGS ebenfalls eingesetzt, und bei 20–60% der Patienten wurde eine Teil- oder Vollremission erzielt. Therapeutische Optionen bei Patienten, die auf immunsuppressive Therapie nicht ansprechen, bestehen aus dem Einsatz von ACE-Inhibitoren.

Verlauf und Prognose

Die primäre FSGS ist häufig progredient und führt zur terminalen Niereninsuffizienz. Wichtige Prädiktoren einer schlechten Prognose sind das Ausmaß der Proteinurie und eine arterielle Hypertonie. Bei Patienten mit Vollbild des nephrotischen Syndroms sind nach 10 Jahren 45–70% terminal niereninsuffizient. Dagegen ist bei Patienten mit einer Proteinurie von weniger als 3 g/d und normaler Serum-Albuminkonzentration die Prognose sehr viel besser. Bei lediglich 10–15% entwickelt sich nach 10 Jahren eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz.

Fibrilläre, immunotaktoide und Fibronektin-Glomerulonephritis

englisch: fibrillar immunotactoid and fibronectin glomerulonephritis

Grundlagen

Lichtmikroskopisch finden sich bei der fibrillären und immunotaktoiden Glomerulonephritis nierenbioptisch unspezifische Veränderungen wie membranoproliferative Muster, Halbmondbildung und mesangiale Hyperzellularität und Matrixexpansion. Pathognomonische Veränderungen lassen sich elektronenmikroskopisch erkennen. Im Mesangium und entlang der glomerulären Kapillarschlingen sind fibrilläre Depots lokalisiert, die sich eindeutig vom Amyloidfibrin unterscheiden. Der Durchmesser ist im Vergleich zu Amyloidfibrillen signifikant größer, die Strukturen lassen sich nicht mit Kongorot anfärben.
Darüber hinaus ist eine dritte Form fibrillärer Depots beschrieben; es handelt sich dabei um eine hereditäre Erkrankung, die Depots bestehen aus Fibronektin.
Die Ablagerung von Fibrillen oder Mikrotubuli bei diesen drei Erkrankungen ist fast immer auf die Nieren limitiert. Einzelbeobachtungen deuten jedoch daraufhin, daß es sich bei diesen Erkrankungen um Systemerkrankungen handelt, die nicht auf die Niere beschränkt bleiben müssen.

Fibrilläre Glomerulonephritis

Die fibrilläre Glomerulonephritis ist weitaus häufiger als die immunotaktoide Glomerulonephritis. Immunhistologisch findet man in den Glomeruli IgG, C3 und Kappa- und Lambda-Ketten. In den Glomeruli wird selektiv IgG4 abgelagert, möglicherweise spielt dieses Immunglobulin bei der Bildung der Fibrillen eine wichtige Rolle. Die Fibrillenablagerung kann so ausgeprägt sein, daß immunhistologisch eine lineare IgG-Deposition entlang der Kapillarschlingen imponiert, ähnlich zur linearen Immunfluoreszenz bei der Anti-GBM-Erkrankung. Auf der anderen Seite gibt es Fälle, bei denen keine Immunglobulinablagerung in der Immunhistologie nachweisbar ist. Diese Beobachtungen deuten daraufhin, daß die fibrilläre Glomerulonephritis möglicherweise verschiedene Ursachen hat und daß Immunglobuline für die Fibrillenbildung nicht essentiell sind.

Immunotaktoide Glomerulonephritis

Im Vergleich zur fibrillären Glomerulonephritis unterscheidet sich die immunotaktoide Glomerulonephritis durch die Bildung von mikrotubulären Strukturen mit deutlich größerem Durchmesser (30–40 nm), verglichen mit den Fibrillen bei der fibrillären Glomerulonephritis. Bei vielen dieser Patienten findet sich entweder ein zirkulierendes Paraprotein oder die Ablagerung monoklonaler Immunglobuline in den Glomeruli wird mittels Immunhistologie nachgewiesen. Daraus kann man folgern, daß die mikrotubulären Strukturen eine ungewöhnliche Anordnung und Organisation von Paraproteinen darstellen.

Fibronektin-Glomerulonephritis

Die Fibronektin-Glomerulopathie ist in den meisten Fällen hereditär, es findet sich eine familiäre Häufung. Der genetische Defekt ist derzeit noch unbekannt. Diese Form der fibrillären Glomerulonephritis ist durch die massive Ablagerung von Fibronektin gekennzeichnet. Histologisch finden sich Kongorot-negative fibrilläre Depots. Die einzelnen Fibrillen haben einen Durchmesser von etwa 12 nm, sie sind aus Fibronektin und nicht aus Immunglobulinen zusammengesetzt.

Klinisches Bild und Verlauf

Bei fibrillärer Glomerulonephritis findet sich initial eine große Proteinurie. Die Patienten sind häufig nephrotisch, weitere Veränderungen sind Mikrohämaturie und Hochdruck. Die Einschränkung der Nierenfunktion ist prognostisch ungünstig und kann rasch zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen. Die meisten Fälle einer idiopathischen fibrillären Glomerulonephritis sind mit einer chronisch-lymphatischen Leukämie oder B-Zell-Lymphomen assoziiert.
40–50% der Patienten mit fibrillärer oder immunotaktoider Glomerulonephritis entwickeln eine terminale Niereninsuffizienz nach einem Krankheitsverlauf von 2–6 Jahren.

Therapeutisches Vorgehen

Eine gesicherte Therapie gibt es derzeit nicht. Die Prognose der immunotaktoiden Glomerulonephritis ist im Vergleich zur fibrillären Glomerulonephritis günstiger.

SERVICE Glomerulonephritis

Literatur

Couser WG: Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 13 (1998) 10–15

D'Agati V: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 46 (1994) 1223–1241

Galla JH: IgA nephropathy. Kidney Int 47 (1995) 377–387

Marx BE, Marx M: Prognosis of idiopathic membranous nephropathy: A methodologic meta-analysis. Kidney Int 51 (1997) 873–879

Pronovost PH, Brady HR, Gunning ME, et al: Clinical features, predictors of disease progression and results of renal transplantation in fibrillary/immunotacoid glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant 11 (1996) 837–842

Rennke HG: Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int 47 (1995) 643–656

Sewell RF, Short CD: Minimal-change nephropathy: How does the immune system affect that glomerulus? Nephrol Dial Transplant 8 (1993) 108–112

Tejani A, Ingulli E: Poststreptococcal glomerulonephritis. Current clinical and pathologic concepts. Nephron 55 (1990) 1–5

Wasserstein AG: Membranous glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 8 (1997) 664–674

Ansprechpartner

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie, Geschäftsstelle: Prof. Dr. W. Fassbinder, Städtisches Klinikum Fulda, Pacelli-Allee 4, 36043 Fulda, Tel 0661/842191, Fax 0661/23481, Internet http://gopher.rz.uni-duesseldorf.de/www/AWMF/fg/knephardr.htm

Deutsche Nierenstiftung, Oberer Häuselbergweg 16, 69493 Hirrschberg, Tel 06201/599533, Fax 06201/599535, Internet http://www.mannheim.de/nierenstiftung

KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. Postfach 1562, 63235 Neu Isenburg, Tel 06102/3590, Fax 06102/359344, Internet http://www.kfh-dialyse.de

6.4 Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung

Manfred Weber, Martin Marx

6.4.1 Glomerulonephritiden bei systemischen Vaskulitiden

Auf einen Blick

Bei den systemischen Vaskulitiden mit Befall kleiner Gefäße kann es zu einer renalen Beteiligung mit Glomerulonephritis kommen. Umgekehrt kann eine alleinige Glomerulonephritis die oligosymptomatische Erstmanifestation einer systemischen Vaskulitis darstellen. Die Vaskulitiden werden nach der Größe der befallenen Gefäße eingeteilt.

Vaskulitis der großen Gefäße

- **Takayasu-Arteriitis:** Primär sind die Aorta und die von ihr abgehenden Arterien befallen. Die Entzündung findet sich überwiegend an den Abgangsbereichen der Gefäße, kann aber auch das gesamte Gefäß umfassen.
- **Riesenzellarteriitis:** Vaskulitis der großen und mittleren Arterien, meist auf die obere Körperhälfte oder die Gefäße des Kopfes beschränkt (Arteriitis temporalis und Polymyalgia rheumatica).

Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße

- **Polyarteriitis nodosa** (Kussmaul-Maier): Systemische nekrotisierende Vaskulitis, die typischerweise die kleinen und mittelgroßen muskulären Gefäße befällt; häufig mit chronischen Hepatitis-B-Virusinfektionen assoziiert (7,5–30%). Die Polyarteriitis nodosa ist von der mikroskopischen Polyarteriitis abzugrenzen, bei der überwiegend die kleinen Gefäße, Arteriolen und Glomeruluskapillaren, erkranken.
- **Kawasaki-Krankheit:** Vaskulitis der großen und mittelgroßen Arterien mit besonderer Bevorzugung der Koronargefäße. Die Erkrankung tritt überwiegend im Kindesalter auf und ist häufig mit dem mukokutanen Lymphknoten-Syndrom assoziiert.

Vaskulitis der kleinen Gefäße

- **Wegener-Granulomatose:** Systemische Vaskulitis der mittelgroßen und kleinen Arterien, der Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Typischerweise finden sich Granulomata im oberen und auch unteren Respirationstrakt sowie eine nekrotisierende, immunhistologisch negative, rasch progrediente Glomerulonephritis. Charakteristisch sind antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA).
- **Mikroskopische Polyarteriitis** (Polyangiitis): Vaskulitis, die primär die Kapillaren, Venolen und Arteriolen befällt. Bis auf das Fehlen von Granulomata ähnelt sie der Wegener-Granulomatose (WG) nicht nur durch das klinische Befallsmuster (Lungenbefall, rasch progrediente Glomerulonephritis) sondern auch durch den Nachweis von ANCA. Die Spezifität dieser ANCA unterscheidet sich jedoch von den bei WG nachweisbaren Antikörpern.
- **Churg-Strauss-Syndrom:** Vaskulitis der mittelgroßen und kleinen Arterien, Kapillaren und Venolen. Die Vaskulitis befällt typischerweise die Gefäße der Lunge und der Haut, wobei auch Generalisationen möglich sind. Das Syndrom geht mit Asthma und Hypereosinophilie einher.
- **Purpura Schoenlein-Henoch:** Systemische Vaskulitis der kleinen Gefäße, die durch den Nachweis von IgA-haltigen Immundepots charakterisiert ist. Klinisch imponiert der Befall von Gefäßen der Haut, des Darmes und der Nierenglomeruli. Möglicherweise ist die idiopathische IgA-Glomerulonephritis eine oligosymptomatische Verlaufsform dieser Vaskulitis.
- **Essentielle Kryoglobulinämie:** Charakteristisch ist der Nachweis von Kryoglobulinen(Immunglobulinkomplexe, die in der Kälte präzipitieren und in Wärme auflösbar sind). In der Mehrzahl der Fälle ist diese Vaskulitis Folge einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion. Die zirkulierenden Kryoglobuline schlagen sich in den Wänden von Kapillaren, Arteriolen und Venolen nieder und führen über eine Komplementaktivierung zur Vaskulitis.
- **Hypersensitivitätsvaskulitis:** Der Begriff Hypersensitivitätsvaskulitis definiert drei Unterformen der Vaskulitis: die Purpura Schoenlein-Henoch, die Kryoglobulinämie und die Hypersensitivitätsvaskulitis im engeren Sinne. Die letzte Form schließt die klassische Serumkrankheit mit ein. Der Nachweis einer Hautvaskulitis mit palpablen Petechien oder einer Purpura ist wegweisend und charakteristisch. Bioptisch finden sich eine Vaskulitis der kleinen Hautgefäße (leukozytoklastische Vaskulitis) und ein Befall der postkapillären Venolen.
- **Systemischer Lupus erythematodes** (SLE), rheumatoide Arthritis, Polychondritis, M. Behçet und weitere Bindegewebskrankheiten: Entwicklung einer systemischen Vaskulitis, die beim SLE besonders häufig anzutreffen ist. Befall von Arteriolen, Kapillaren und Venolen, im Regelfall Nierenbefall mit Glomerulonephritis.
- **Goodpasture-Syndrom:** Autoimmunkrankheit, die von den meisten Autoren nicht zu den Vaskulitiden im engeren Sinne gerechnet wird. Die Erkrankung ist durch eine nekrotisierende, rasch progrediente Glomerulonephritis und eine pulmonale Alveolitis gekennzeichnet, so daß ihre Eingliederung in den Formenkreis der Vaskulitis sinnvoll ist. Charakteristisch ist der Nachweis von Antikörpern gegen die glomeruläre und alveolare Basalmembran.

Für klinische Belange hat sich darüber hinaus eine Einteilung anhand der nachgewiesenen Antikörper bewährt (s. Tab. 6.14).

Tab. 6.14 **Antikörpernachweis bei systemischen Vaskulitiden**

Antinukleäre Antikörper (ANA)
- systemischer Lupus erythematodes
- Sharp-Syndrom = Mixed connective tissue disease (MCTD), Sklerodermie u. a. Kollagenosen

Kryoglobuline
- Kryoglobulinämie

Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)
- Wegener-Granulomatose
- mikroskopische Polyangiitis
- rasch progrediente Glomerulonephritis (RPGN)
- Churg-Strauss-Syndrom

Anti-GBM-Antikörper
- Goodpasture-Syndrom, Anti-GBM-Glomerulonephritis

Antikörper-negativ
- Purpura Schoenlein-Henoch
- Vaskulitiden der größeren Gefäße ohne glomeruläre Beteiligung (z. B. Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis)

Goodpasture-Syndrom, Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis

Synonym: Anti-GBM-Nephritis
englisch: Goodpasture syndrome

Grundlagen

Epidemiologie

Diese seltene Erkrankung wird durch pathogenetisch relevante Autoantikörper gegen Strukturantigene der glomerulären Basalmembran (GBM) hervorgerufen (Anti-GBM-Antikörper). Die Inzidenz liegt bei etwa 1 : 100000 Einwohner. Die Anti-GBM-Erkrankung tritt gehäuft im 3. und 4. Lebensjahrzehnt und erneut im höheren Lebensalter auf. Männer erkranken zwei- bis fünfmal häufiger als Frauen. Für eine genetische Prädisposition spricht die erhöhte Inzidenz von HLA-DR2. Mit Hilfe sequenzspezifischer Oligonukleotidproben (SSO), die lediglich an spezifische DNA-Sequenzen der hypervariablen Region des HLA-Gens hybridisieren, fand sich darüber hinaus, daß diese DR2-positiven-Patienten DRB1-1501- und DQB1-0602-restringiert waren.

Ätiologie

Die Ätiologie des Krankheitsbildes ist ungeklärt. Für eine Infekt-assoziierte Genese spricht eine Beziehung zu Influenza-A2-Virusinfektionen. Fallberichte weisen auf einen engen zeitlichen Zusammenhang zwischen Kohlenwasserstoffexposition und Anti-GBM-Erkrankung hin. Darüber hinaus scheint eine Kohlenwasserstoffexposition die Entwicklung einer Glomerulonephritis generell zu begünstigen. Nikotin begünstigt über nichtimmunologische Mechanismen die Entwicklung von Hämoptysen. Das zeitlich begrenzte Auftreten der Anti-GBM-Antikörper läßt an eine Induktion der Autoantikörper-Bildung durch exogene Mechanismen denken.

Pathophysiologie

Die pathogenetische Relevanz der Anti-GBM-Antikörper wird durch folgende Beobachtungen belegt:
- durch Injektion von Antikörper-haltigen IgG-Fraktionen oder von Eluaten aus erkrankten Nieren läßt sich in Subprimaten eine Glomerulonephritis erzeugen
- die Erkrankung kann nach Nierentransplantation in der Transplantatniere erneut auftreten, wenn zum Zeitpunkt der Transplantation unverändert Anti-GBM-Antikörper im Serum nachweisbar sind
- die Autoantikörper sind nur begrenzte Zeit im Serum nachweisbar, wobei im allgemeinen die Höhe der Antikörpertiter und die Krankheitsaktivität korrelieren; ein Rezidiv mit erneut steigenden Antikörpertitern ist selten

Der Nachweis autoreaktiver T-Lymphozyten läßt vermuten, daß ein Verlust der immunologischen Toleranz gegen Autoantigene der Entwicklung der Autoantikörper vorausgeht.
Das Zielantigen der Anti-GBM-Antikörper ist die nichtkollagene Domäne der α3-Kette des Typ-IV-Kollagens. Typ-IV-Kollagen ist das wesentliche Strukturprotein der glomerulären Basalmembran und bildet in der GBM ein netzförmiges, supramolekulares Netzwerk. Das Netzwerk entsteht durch Seit-zu-Seit- und End-zu-End-Assoziation einzelner Typ-IV-Kollagen-Tripel-Helizes mit kovalenter Vernetzung sowohl im N-terminalen 7 S- wie auch im C-terminalen NC1-Bereich (s. Plus 6.8).

Pathologie

Immunhistologisch findet sich eine lineare Ablagerung von IgG entlang der glomerulären Basalmembran. In 30-70% lassen sich gleichzeitig fokale lineare IgG-Ablagerungen entlang der tubulären Basalmembran oder der Bowman-Kapsel nachweisen. Nur in Einzelfällen treten IgA- oder IgM-Autoantikörper auf. *Lichtmikroskopisch* findet sich meist eine nekrotisierende Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung. Interstitielle Rundzellinfiltrationen werden auf Reaktionen der Anti-GBM-Antikörper mit tubulärer Basalmembran zurückgeführt.
In der Lunge finden sich, teilweise nur fokal, auch an der alveolären Basalmembran lineare Immunglobulinablagerungen. Lineare IgG-Ablagerungen haben sich darüber hinaus an der Basalmembran des Plexus choroideus nachweisen lassen.

PLUS

6.8 Typ IV-Kollagen

Jedes Typ-IV-Kollagen-Monomer ist eine aus drei α(IV)-Ketten aufgebaute Tripel-Helix. Sechs verschiedene α-Ketten ermöglichen den Aufbau unterschiedlich zusammengesetzter Typ-IV-Kollagen-Homo- oder Heterotrimere. Während die α1(IV)- und α2(IV)-Ketten in allen vaskulären Basalmembranen nachzuweisen sind, weisen die neu entdeckten α3(IV)-α6(IV)-Ketten eine heterogene Expression auf. Anti-GBM-Antikörper reagieren fast ausschließlich mit Epitopen auf dem C-Terminus der α3(IV)-Kette, die bevorzugt in den alveolären und glomerulären Basalmembranen exprimiert wird. Die heterogene Verteilung des Antigens dürfte das klinische Erkrankungsmuster (Lunge und Niere) beim Goodpasture-Syndrom erklären. Die nichtkollagene Domäne des Typ-IV-Kollagens wird durch End-zu-End-Assoziation aus den C-Termini je zweier Typ-IV-Kollagen-Tripel-Helizes gebildet. Pathogenetisch bedeutsam dürfte sein, daß das Molekül in seine Mono- und Dimere dissoziieren kann. Bei diesem Dissoziationsvorgang werden etwa 20fach mehr Epitope auf der α3-Kette freigelegt. Im physiologischen, undissoziierten Zustand ist hingegen die Mehrzahl der Epitope für das Immunsystem weitgehend verborgen. Möglicherweise spielt die Entfaltung dieser versteckten Epitope mit Stimulation autoreaktiver T-Zellen und nachfolgender Autoantikörper-Bildung in der Pathogenese der Erkrankung eine wichtige Rolle.

Klinisches Bild und Diagnostik

Klinisch manifestiert sich die Anti-GBM-Erkrankung in ca. 70% der Fälle als pulmorenales Goodpasture-Syndrom. Dieses 1919 erstmals beschriebene Syndrom ist durch eine Glomerulonephritis mit Lungenblutungen gekennzeichnet. Etwa 25% der Patienten mit Anti-GBM-Antikörpern erkranken allein an einer Glomerulonephritis. Diese ist in der Regel schwer und zeigt einen rasch progredienten Verlauf. In etwa 2% findet sich allein ein Lungenbefall (idiopathische Lungenhämosiderose) ohne klinisch manifeste Glomerulonephritis. Die Zeichen des rasch progredienten Nierenfunktionsausfalls mit Urämie und ggf. Oligo-Anurie sind führendes Symptom der Anti-GBM-Erkrankung. Bei Patienten mit Hämoptysen kann deren Ausmaß lebensbedrohlich sein. Bei etwa der Hälfte der Patienten finden sich unspezifische Prodromalerscheinungen wie Fieber, Myalgien und Arthralgien.

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

Im Vergleich zu historischen Kontrollkollektiven hat sich die Prognose der Erkrankung nach Einführung der immunsuppressiven Therapie verbessert. Eine Kombination von Cyclophosphamid (2 mg/Kg/d) mit Steroiden (initial 250 mg/d über 3 Tage, dann 1,5 mg Methylprednisolon/Kg/d mit weiterer Reduktion) bildet das immunsuppressive Basisschema. Hierunter fand sich in einer Untersuchung eine Verbesserung der Gesamtmortalität auf 21% (davon 8,5% durch Lungenblutung). Da die pathogenetische Bedeutung der Anti-GBM-Antikörper hinreichend belegt ist, ist auch der Einsatz der Plasmaseparation rational begründet. Der Therapieerfolg hinsichtlich der Nierenfunktion hängt vor allem vom Ausmaß der vorbestehenden Schäden ab.

Prognose

Die Prognose der unbehandelten Anti-GBM-Antikörper-Erkrankung ist schlecht. Spontane Remissionen werden nur bei 13% beobachtet, unbehandelt versterben etwa 50%. Wesentliche Voraussetzung für den Erfolg der Therapiemaßnahmen ist die frühzeitige Diagnose. Der Nachweis von Anti-GBM Antikörpern im Serum erfolgt entweder mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenz oder mit ELISA-Testsystemen unter Einsatz des isolierten Goodpasture-Zielantigens. Die Diagnose läßt sich auch bioptisch sichern.

Wegener-Granulomatose

Synonym: Morbus Wegener
englisch: Wegener's granulomatosis

Die Wegener-Granulomatose ist eine granulomatöse Vaskulitis mit bevorzugtem Befall der oberen Luftwege und der Nieren. Durch den serologischen Nachweis von Antikörpern gegen zytoplasmatische Antigene neutrophiler Granulozyten (ANCA), die für die Erkrankung weitgehend charakteristisch sind, wird das Krankheitsbild häufiger diagnostiziert. Die Inzidenz beträgt etwa 5–7 : 100000. Männer und Frauen erkranken etwa gleich häufig. Häufigkeitsgipfel ist das mittlere und höhere Lebensalter.

Ätiopathogenese

Die Ätiologie der Erkrankung ist ungeklärt. Der häufige Befall des Respirationstraktes weist auf die Bedeutung von Infekten hin. Im Serum finden sich Autoantikörper gegen zytoplasmatische Antigene neutrophiler Granulozyten (ANCA, s. Plus 6.9). Antikörper dieser Gruppe lassen sich auch bei der mikroskopischen Polyangiitis, dem Churg-Strauss-Syndrom und einem Teil der idiopathischen, rasch progredienten Glomerulonephritiden nachweisen (s. Tab. 6.15)

Pathologie

Makroskopisch finden sich Ulzera im oberen Respirationstrakt wie Nase, Mund oder in der Trachea. Bioptisch werden häufig unspezifische eitrig-granulomatöse Sinusitiden oder Otitiden nachgewiesen. Auch in der Lunge sind Granulombildungen typisch, die entweder disseminiert oder wie ein isolierter Lungentumor imponieren können.
Histologisch typisch sind nekrotisierende Epitheloidzellgranulome und Riesenzellen. Außerdem kann sich eine leukozytoklastische Vaskulitis der Haut finden. Nierenbefall führt zu einer nekrotisierenden Glomerulonephritis mit Halbmondbildungen. Die histologischen Veränderungen können denen der mikroskopischen Polyangiitis ähneln. Immunglobulinablagerungen sind selten.

PLUS

6.9 ANCA

Die Antikörper bei der Wegener-Granulomatose verursachen eine diffuse Zytoplasmafärbung (c-ANCA). Diese Immunfluoreszenz wird durch Reaktion mit Proteinase 3 (PR3), einer Serinprotease, hervorgerufen, die in den Granula der Zellen gespeichert ist (s. Abb. 6.9). Eine c-ANCA-Immunfluoreszenz kann aber auch durch Antikörper gegen das bactericidal permeability increasing protein (BPI, CAP 57) hervorgerufen werden. Ein PR3-ELISA muß deshalb bei c-ANCA zur Bestätigung durchgeführt werden. Ob diese Antikörper von pathogenetischer Bedeutung sind, ist bisher nicht geklärt. Allerdings gibt es experimentelle Hinweise, daß die Anti-PR3-Antikörper aktivierte Granulozyten degranulieren und von pathogenetischer Relevanz sein können. Folgende pathogenetische Sequenz wird derzeit diskutiert: Granulozyten und auch vaskuläre Endothelzellen werden durch Zytokine wie IL-2 und IL-6 aktiviert, wie dies z. B. bei viralen Infekten auftritt. Nach Aktivierung haften zirkulierende Granulozyten an den aktivierten vaskulären Endothelzellen (über Adhäsionsmoleküle). Vermutet wird, daß die adhärenten Granulozyten im weiteren durch die ANCA degranuliert werden, wobei die Freisetzung von Proteinase 3, anderer proteolytischer Enzyme und Myeloperoxidase (MPO) zu einer Nekrose der Endothelzellen und der Gefäßbasalmembran führt. Diese Hypothese würde nicht nur die Genese der nekrotisierenden Vaskulitis erklären, sondern auch das Fehlen von Immunglobulinen in den Läsionen verständlich machen.

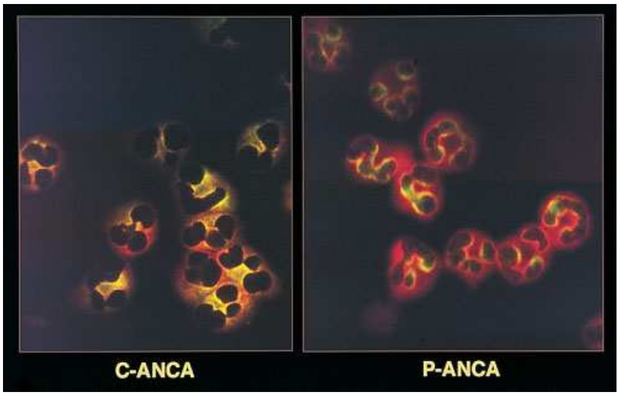


Abb. 6.9 Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)-Nachweis
links: zytoplasmatische Immunfluoreszenz (c-ANCA)
rechts: perinukleäre Immunfluoreszenz (p-ANCA)

Tab. 6.15 **Immunfluoreszenzmuster (IF) der ANCA und Zielantigene**

c-ANCA
- Proteinase 3 (PR3)

p-ANCA
- Myeloperoxidase (MPO)
- Laktoferrin (LF)
- Elastase (EL)
- Lysozym (LZ)
- Kathepsin G (CG)

x-ANCA
- Bactericidal permeability-increasing protein (BPI) ?

c-ANCA = ANCA, die eine zytoplasmatische IF hervorrufen, p-ANCA = ANCA, die eine perinukleäre IF hervorrufen, x-ANCA, nicht exakt charakterisierbare IF, Mischbild aus c-ANCA und p-ANCA; lediglich Anti-PR3-Antikörper und Anti-MPO-Antikörper sind diagnostisch wegweisend

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Erkrankung beginnt schleichend oder akut. Dem akuten Vollbild geht ein oft über Jahre andauerndes oligosymptomatisches Stadium mit Befall des oberen Respirationstraktes (z. B. chronische Sinusitis) voraus. In späteren Stadien ist der gleichzeitige Befall von Organen des oberen und unteren Respirationstraktes sowie der Niere oder auch der Haut wegweisend. Eine Polyarthritis ist häufig, vor allem mit Befall der großen Gelenke. Der chronische Schnupfen ist borkig und teilweise blutig. Die Lungenveränderungen können zu Hämoptysen führen. Bei Nierenbefall (Proteinurie, Mikrohämaturie, Kreatininanstieg) verschlechtert sich die Nierenfunktion meist innerhalb von Wochen bis Monaten. Histologisch findet sich überwiegend eine immunhistologisch negative ‚Halbmond"-Glomerulonephritis (sog. pauci-immune, rasch progrediente Glomerulonephritis) (s. auch mikroskopische Polyangiitis).
Im Generalisationsstadium sind die Patienten schwer krank und weisen Fieber, Gewichtsverlust, Anämie und BSG-Beschleunigungen von über 100 mm nW/h auf. Neben den beschriebenen Veränderungen können Iridiozyklitis, Uveitis, retroorbitale Granulome mit einseitigem Exophthalmus, Purpura der Haut, stanzartige Haut-Ulzera, subkutane Knoten oder eine Neuritis multiplex hinzukommen. Selten ist eine sterile Meningitis oder ein endobronchialer, asthmoider Befall. Insgesamt stellt die Wegener-Granulomatose das Chamäleon der internistischen Krankheitsbilder dar.

Diagnostisches Vorgehen

Charakteristisch ist der Nachweis von ANCA bzw. von Proteinase-3-Antikörpern im Serum, die mit einer Spezifität von mehr als 90% auf das Generalisationsstadium einer Wegener-Granulomatose hinweisen (s. Tab. 6.15). Eine bioptische Sicherung der Diagnose aus dem HNO-Bereich gelingt wegen der vorhandenen Gewebsnekrosen nur in etwa 50%. Die Nierenbiopsiemit Nachweis einer immunhistologisch negativen fokal-nekrotisierenden „Halbmond"-Glomerulonephritis ist treffsicherer.

Therapie und Prognose

Unbehandelt überleben Patienten das Generalisationsstadium nur Wochen bis Monate. Terminale Niereninsuffizienz (55%) und respiratorische Insuffizienz (21%) waren früher die Haupttodesursachen. Patienten mit heterozygotem (oder homozygotem) α_1-Antitrypsin-Mangel haben eine schlechtere Prognose und weisen einen ausgeprägteren Organbefall auf. Da α_1-Antitrypsin ein physiologischer Proteinasen-Inhibitor darstellt, ist diese Beobachtung verständlich (s. Pathogenese). Kortikosteroide verbesserten die mittlere Überlebenszeit von 5 auf 12,5 Monate. Eine wesentliche Ver-

besserung der Prognose wurde durch den Einsatz von Cyclophosphamid erreicht mit 1-Jahres-Überlebensraten von über 90%. Cyclophosphamid wird hierbei täglich oral in initialen Dosen von 2-3 mg/kg/KG verabreicht. Nach einem Follow-up von 3–8 Jahren leben derzeit ca. 75–80% der Erkrankten.

Mikroskopische Polyangiitis

Synonym: mikroskopische Polyarteriitis, mikroskopische Panarteriitis
englisch: microscopic polyarteritis

Bei der mikroskopischen Polyangiitis handelt es sich um eine generalisierte Vaskulitis der kleinen Arterien, Arteriolen, der Glomeruluskapillaren und der Venolen mit Gefäßwandnekrosen und Zellinfiltrationen. Die Erkrankung ist selten und tritt bevorzugt im mittleren bis höherem Lebensalter auf. Männer erkranken häufiger als Frauen. Eine Inzidenz von 5 : 100000 Einwohner pro Jahr wird angenommen.

Grundlagen

Ätiopathogenese

Ätiologie und Pathogenese sind nicht geklärt. Im Serum lassen sich zirkulierende Antikörper gegen zytoplasmatische Antigene neutrophiler Granulozyten (ANCA) nachweisen. Ähnliche Antikörper finden sich auch bei der Wegener-Granulomatose und anderen Vaskulitiden. Antikörper, die mit der granulozytären Myeloperoxidase (MPO) reagieren und mikroskopisch zu einem perinukleären Immunfluoreszenzmuster (p-ANCA) führen, weisen bevorzugt auf eine mikroskopische Panarteriitis hin (s. Abb. 6.9). Bei In-vitro-Untersuchungen führten p-ANCA (MPO-Antikörper) zu einer Degranulation aktivierter Granulozyten mit Freisetzung von Sauerstoffradikalen und nachfolgenden Endothelzell-Läsionen, so daß die MPO-Antikörper möglicherweise von pathogenetischer Relevanz sind (vergleiche auch Wegener-Granulomatose).

Pathologie

Die mikroskopische Polyangiitis befällt die kleinen Blutgefäße und die Glomeruluskapillaren und führt dort zu Endothel- und Gefäßwandnekrosen. In der Niere finden sich fokal-segmentale oder diffuse Nekrosen der glomerulären Kapillarschlingen mit Halbmondbildungen. Diese „Halbmonde“ entstehen durch Proliferation der parietalen Epithelzellen der Bowman-Kapsel. Selten finden sich Ablagerungen von IgM, IgG, IgA, C3 und C4 in den Glomeruli, den Bowman Kapseln und den Gefäßwänden.

Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Symptomatik

Die Erkrankung kann in ihrer Symptomatik vielgestaltig sein und schleichend oder akut beginnen. Nierenbefall und Arthritiden der großen Gelenke sind häufige Erstsymptome. Darüber hinaus imponieren Lungenbefall mit Hämoptysen, unterschiedliche Hauterscheinungen, Pleura- und Perikardergüsse, ischämische Kolitiden und andere Organsymptome. Das Krankheitsbild ähnelt der Wegener-Granulomatose, weist aber seltener chronische Symptome des Hals-, Nasen-, Rachenraums auf. Häufiger findet sich ein Nierenbefall mit rasch progredienter Glomerulonephritis. Im Generalisationsstadium sind die Patienten schwer erkrankt mit Fieber, Gewichtsverlust; im Blutbild zeigt sich eine Anämie, die BSG ist mit über 100 mmnW/h stark beschleunigt. Daneben können Iridozyklitis, Uveitis, retroorbitale Granulome mit einseitigem Exophthalmus oder eine Neuritis multiplex auftreten.

Diagnostisches Vorgehen

Die früher schwierige Diagnose ist heute durch den Nachweis der ANCA erleichtert. Der Nachweis von p-ANCA im Serum mit Spezifität gegen Myeloperoxidase (MPO) ist diagnostisch wegweisend. Die Spezifität der Anti-MPO-Antikörper liegt bei etwa 60% (s. Tab. 6.16). Auch bei anderen nekrotisierenden Vaskulitiden wie etwa dem Churg-Strauss-Syndrom lassen sich Anti-MPO-Antikörper nachweisen (s. Tab. 6.17). P-ANCA mit anderen Zielantigenen (Laktoferrin, Elastase, Lysozym, Kathepsin G, ß-Glukuronidase, Azurozidin, h-lamp-2, α-Enolase oder Defensin) sind unspezifisch und finden sich bei zahlreichen immunologischen oder auch schweren Entzündungsreaktionen anderer Genese.

Therapeutisches Vorgehen

Therapeutisch führt die Kombination von Kortison (2 mg/kg/KG) und Cyclophosphamid (2–3 mg/kg/KG) zu Remissionen. Die derzeit angewandten Therapieschemata unterscheiden sich nicht von der Behandlung der Wegener-Granulomatose.

Tab. 6.16 **Krankheitsspezifität und Sensitivität der Anti-PR3-ANCA und der Anti-MPO-ANCA**

PR3-ANCA und Wegener-Granulomatose	
Spezifität	95%
Sensitivität im Generalisationsstadium	> 90%
Sensitivität bei alleinigem HNO-Befall	ca. 50%
MPO-ANCA und Mikroskopische Polyangiitis	
Spezifität	60%
Sensitivität im Generalisationsstadium	> 90%

Tab. 6.17 **ANCA und Grundkrankheit**

Erkrankung	c-ANCA (%)	p-ANCA (%)	Antigene
Wegener-Granulomatose			
– initial	50	< 5	PR3
– generalisiert	90	< 5	PR3
mikroskopische Polyangiitis	10	60	MPO
Churg-Strauss-Syndrom	20	20	PR3, MPO
Polyangiitis nodosa	< 5	< 5	
Schoenlein-Henoch-Purpura		< 5	
Riesenzellarteriitis		5	

Glomerulonephritis bei systemischem Lupus erythematodes (SLE)

Synonym: Lupus-Nephritis
englisch: lupus nephritis

Der SLE ist eine systemische Vaskulitis, die durch das Vorkommen von antinukleären Antikörpern (ANA), Anti-Doppelstrang-DNA (Anti-dsDNA) und Anti-Sm-Antikörpern gekennzeichnet ist (s. Abb. 6.10). Die Inzidenz liegt bei 8–10 : 100 000 und Jahr.

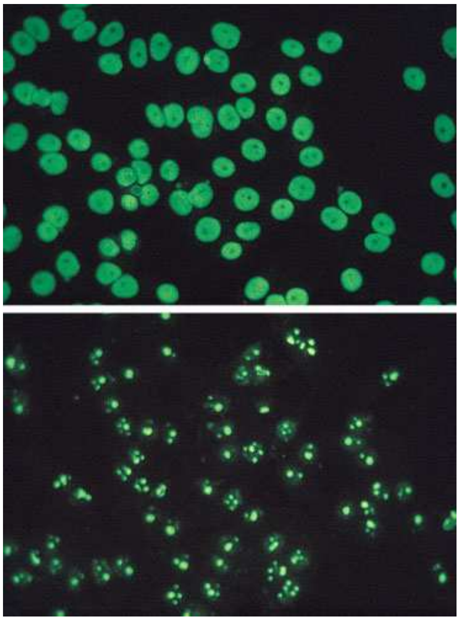


Abb. 6.10 Antinukleäre Antikörper
a) homogene Immunfluoreszenz mit Aussparung der Nukleoli
b) nukleoläres Immunfluoreszenz-Muster

Grundlagen

Ätiopathogenese

Eine Ablagerung von dsDNA-Anti-dsDNA-(dsDNA = Doppelstrang-DNA) Immunkomplexen in den Glomeruli wird angenommen. In den letzten Jahren mehren sich jedoch Hinweise, die eine „In-situ"-Immunkomplexbildung wahrscheinlich machen. Hierbei geht man davon aus, daß zunächst kationische Histone oder Histon-dsDNA-Komplexe an der anionischen GBM fixiert werden, bevor die zirkulierenden Anti-dsDNA-Antikörper mit den lokal gebundenen Antigenen reagieren. Histone sind stark kationische Kernproteine, die physiologischerweise als dsDNA-bindende Proteine fungieren und um die die dsDNA im Zellkern platzsparend „aufgewickelt" ist. Für einen solchen Mechanismus spricht, daß im Tierexperiment dsDNA allein nur sehr schlecht an GBM bindet. Auch Histon-freie dsDNA-Anti-dsDNA-Komplexe lagern sich nur sehr schwer im Glomerulus ab. Dagegen binden Histone, Histon-dsDNA-Komplexe oder Anti-dsDNA-dsDNA-Histon-Komplexe sehr effektiv an GBM.

Pathologie

Lichtmikroskopisch können beim SLE annähernd alle Formen von Glomerulonephritis vorkommen und auch ineinander übergehen. Neben der diffus-proliferativen Form finden sich fokal-segmentale Glomerulonephritiden. Mesangialzell-Proliferationen und glomeruläre Sklerosierungen existieren nebeneinander. Etwa 10-20% der SLE-Patienten entwickeln eine membranöse Glomerulonephritis, die von der idiopathischen Form morphologisch schwer zu unterscheiden ist. Massive Ablagerungen von Immundepots, die zirkulär ganze Schlingen umfassen, werden als „Drahtschlingenglomeruli" (wire loops) bezeichnet. Bisweilen finden sich auch Schlingennekrosen. Extrazelluläre Kapselproliferationen in Form von epithelialen „Halbmonden" im Sinne einer rasch progredienten Glomerulonephritis können nachfolgend auftreten. *Immunhistologisch* lassen sich grobgranuläre Ablagerungen von Immunglobulinen (besonders IgG, schwächer IgM, vereinzelt auch IgA) in der gesamten Schlingenperipherie und zum Teil auch in den Mesangien nachweisen. C3 und in geringem Maße C1 q, C4 und C3 b finden sich in ähnlicher Verteilung. *Elektronenmikroskopisch* zeigen sich große elektronendichte Depots im subendothelialen Bereich einzelner Kapillarschlingen, aber auch mesangial und vereinzelt subepithelial.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Erkrankung ist durch allgemeine Krankheitssymptome (Fieber, Abgeschlagenheit), Gelenkbeschwerden, Hauterscheinungen (Schmetterlingserythem des Gesichtes), Lymphknotenschwellungen, Anämie, Polyserositis und eine mögliche Beteiligung fast aller Organsysteme gekennzeichnet. In mehr als 50% der Fälle entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung eine Glomerulonephritis. Während einer Schwangerschaft muß mit einer Exazerbation des SLE bei der Hälfte der Patientinnen gerechnet werden.

Diagnostisches Vorgehen

Der Nachweis von Antikörpern gegen Doppelstrang-DNA (Anti-dsDNA) und/oder von Anti-Sm-Antikörpern belegt den SLE serologisch. Für den Nachweis von Anti-dsDNA-Antikörpern werden im klinischen Alltag im wesentlichen drei Testmethoden angewandt:
– die Enzym-Linked-Immunosorbend Assays (ELISA) mit gebundener, meist rekombinant hergestellter dsDNA
– der radioimmunologische Farr-Assay (RIA) beruht auf der Präzipitation von dsDNA-Anti-dsDNA-Komplexen
– der Immunfluoreszenztest mit Hilfe des Flagellanten Crithidia luciliae (CLIFT = C.-luciliae-Immunfluoreszenz-Test) beruht auf der Reaktion von Antikörpern mit der zirkulären dsDNA des Riesenmitochondriums (Kinetoplast)

Neben Anti-dsDNA-Antikörpern und Anti-Sm-Antikörpern weisen Patienten mit Lupus erythematodes eine Vielzahl von Antikörpern gegen verschiedenste extrahierbare Kernantigene auf, wie Anti-SS-A, Anti-SS-B, Anti-U1-RNP usw. Eine Untergruppe von SLE-Patienten weist darüber hinaus Phospholipid-Antikörper auf und kann ein klassisches Phospholipid-Antikörper-Syndrom entwickeln. Zur Therapiekontrolle bei SLE wird eine Normalisierung des C3-Serumspiegels angestrebt. Klinisch wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß Patienten mit heterozygotem C3-Mangel Serumspiegel an der unteren Normwertgrenze aufweisen. Diese Patienten entwickeln als Folge des C3-Mangels einen

DD 6.1 Antinukleäre Antikörper (ANA) und Grundkrankheit

Anti-dsDNA	SLE	spezifisch, 60-70% bei SLE
Anti-Sm	SLE	spezifisch, ca. 35% bei SLE
Anti-U_1RNP	Mischkollagenose (Sharp-Syndrom)	hohe Titer und bis zu 95% bei Mischkollagenose, 35–45% bei SLE, auch bei Sklerodermie und Sjögren-Syndrom
Anti-SS-A, Anti-SS-B	Sjögren-Syndrom	40–70% bei Sjögren-Syndrom, ca. 30% bei SLE
Anti-Scl 70	Sklerodermie	30–70% bei Sklerodermie
Anti-Centromer	CREST-Syndrom	70% bei CREST-Syndrom

Im Anschluß an einen positiven Nachweis von ANA in der indirekten Immunfluoreszenz sollte ggf. eine weitere Charakterisierung der ANA mittels spezieller ELISA oder Westernblot-Untersuchungen vorgenommen werden, da hierdurch ein Hinweis auf die Grundkrankheit möglich ist.

DD 6.2 ANCA bei Kollagenosen und rheumatischen Erkrankungen

Erkrankung	c-ANCA	p-ANCA	Zielantigene
SLE	–	25%	LF, EL, LZ
Sjögren-Syndrom	–	25%	LF, EL, LZ, CG
Polymyositis	–	$<10\%$	LF, EL, LZ, CG
rheumatoide Arthritis	–	20%	LF, EL, LZ, CG
Felty-Syndrom	–	50%	LF, EL, LZ, CG
Spondarthritiden	–	$<10\%$	

LF = Laktoferrin, EL = Elastase, LZ = Lysozym, CG = Cathepsin G
Die bei Kollagenosen und rheumatischen Erkrankungen ebenfalls nachweisbaren ANCA sind möglicherweise Epiphänomene und dürften keine Krankheitsrelevanz besitzen.

SLE. Die C3-Serumspiegel sind wegen des Gendefektes jedoch nicht zur Therapiekontrolle geeignet.

Differentialdiagnose (s. DD 6.1 und DD 6.2)

Therapie und Prognose

Die Entwicklung einer Nierenbeteiligung bei SLE ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Die Spontanprognose ist um so ungünstiger, je jünger der Patient ist und je schwerer die glomerulären Veränderungen sind. Der Spontanverlauf kann durch eine Therapie mit Kortison und Cyclophosphamid wesentlich gebessert werden. Nach Untersuchungen von Austin und Mitarbeitern (1986) entwickelten bei einer mittleren Nachbeobachtung von 7 Jahren lediglich 10–20% der Patienten dieser Therapiegruppe ein Nierenversagen. Bei alleiniger Kortisonbehandlung trat hingegen ein Nierenversagen bei mehr als 60% auf, eine Kombination von Azathioprin mit Kortison erwies sich mit etwa 40% Nierenversagen ebenfalls als schlechter. Kein statistisch signifikanter Unterschied fand sich zwischen einer Cyclophosphamid-Dauertherapie und einer i.v.-Bolusgabe. Das letztere Vorgehen zeichnet sich jedoch durch eine geringere kumulative Cyclophosphamid-Dosis, weniger Blasentoxizität und weniger interkurrente Infekte aus. Therapeutische Plasmaseparationen erwiesen sich nicht als hilfreich. Der Effekt von i.v. Immunglobulinen ist nicht gesichert. Chlorambuzil verringert die Häufigkeit an Gelenkrezidiven, eine Beeinflussung der Nierenfunktion ist nicht dokumentiert. Ciclosporin A und Tacrolimus erwies sich in Einzelfällen als hilfreich. Bei schweren Verläufen kann der Einsatz von Anti-Thymozyten-Globulin erwogen werden.

Churg-Strauss-Syndrom

Das Churg-Strauss-Syndrom ist eine seltene Erkrankung mit nekrotisierender Entzündung kleiner und mittelgroßer Arterien, Kapillaren und Venolen mit Auftreten großer Mengen eosinophiler Granulozyten und einer Erhöhung des Serum-IgE. Klinisch imponiert ein Asthma bronchiale. Es stellt eine Mischform von makroskopischer und mikroskopischer Panarteriitis dar, wobei die nekrotischen Granulome neben Riesenzellen und Epitheloidzellen insbesondere eosinophile Granulozyten enthalten.

Symptomatik

Klinisch findet sich häufig eine Vaskulitis der Haut, des Perimyokards, der Lunge und Milz sowie der Nieren. Histologisch imponiert an der Niere entweder eine fokal-segmentale Glomerulonephritis oder eine nekrotisierende Glomerulonephritis, meist mit Halbmondbildungen. Häufig beginnt die Erkrankung mit Asthma und Fieber sowie einer deutlichen Eosinophilie. Ein Nierenbefall fand sich in den gesammelten Fallberichten selten (in 7 von 30 Fällen) bis häufig (16 von 19 Fällen).

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose wird durch Nieren- oder Lungenbiopsie gestellt. Der Nachweis von p-ANCA kann hilfreich sein. Verläßliche Zahlen über die Häufigkeit der p-ANCA existieren wegen der Seltenheit der Erkrankung nicht (s. Tab. 6.17).

Prognose

Der Verlauf ist chronisch progredient, die Prognose unbehandelt schlecht. Als Haupttodesursachen fanden Churg und Strauss eine Herzinsuffizienz, Hämoptysen und zerebrale Blutungen. Medikamentös empfiehlt sich ein Vorgehen wie bei Wegener-Granulomatose, auch wenn kontrollierte Belege für den Erfolg der Therapiemaßnahmen wegen der Seltenheit der Erkrankung nicht vorliegen.

Kryoglobulinämie

Unter Kryoglobulinen versteht man Immunglobuline, die in der Kälte (4°C) ausfallen. Je nach Art der Kryoglobulin-Zusammensetzung unterscheidet man 3 Typen:

- Typ-I-Kryoglobuline sind aus einem monoklonalen Immunglobulin aufgebaut (IgM häufiger als IgG); sie finden sich häufig bei multiplem Myelom
- Typ-II-Kryoglobuline stellen Gemische von Immunglobulinen dar, wobei ein Bestandteil als monoklonaler Autoantikörper (meist IgM) mit Epitopen auf polyklonalem IgG reagiert; das monoklonale IgM besitzt dabei Rheuma-Faktor-Aktivität; diese Kryoglobuline sind überwiegend Hepatitis-C-Virus (HCV)-assoziiert
- beim Typ III liegen ebenfalls gemischte Kryoglobuline vor; alle Bestandteile (ebenfalls meist IgM/IgG) sind polyklonal, und es läßt sich ebenfalls Anti-IgG-Aktivität nachweisen; diese Kryoglobuline finden sich bei Autoimmunkrankheiten, lymphoproliferativen Erkrankungen und bei chronischen Infektionen (auch bei chronischer HCV-Hepatitis)

Grundlagen

Kryoglobulinämien scheinen gehäuft in mediterranen Ländern vorzukommen. Frauen im mittleren Lebensalter erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer. Die Mehrzahl der chronischen Kryoglobulinämien entwickelt sich 15–20 Jahre nach Beginn einer chronischen HCV-Hepatitis. Ursächlich wird eine chronische, unspezifische Stimulation der B-Lymphozyten diskutiert. Es ist umstritten, ob die im Kryopräzipitat nachweisbaren Immunglobuline eine erhöhte Spezifität gegen Antigene des Hepatitis-C-Virus aufweisen.

Ätiopathogenese

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Kryoglobulinämien findet sich eine chronische HCV-Infektion. Immunpathogenetisch wird angenommen, daß die zirkulierenden Kryoglobuline in den glomerulären Kapillarschlingen wie auch in den anderen befallenen Kapillargebieten abgelagert werden. Die Kryoglobuline stellen somit „endogene" Immunkomplexe dar. Gegen diese Annahme spricht, daß die Kryoglobuline bei 37°C nicht in komplexierter Form, sondern dissoziiert vorliegen dürften. Möglich ist, daß das polyklonale IgG des Komplexes bereits mit einem Fremdantigen (HBs-AG, HCV-Antigen usw.) reagiert hat und dann in einem weiteren Schritt mit IgM als „Anti-Immunkomplex-Antikörper" reagiert.

Pathologie

Lichtmikroskopisch finden sich diffus proliferative oder membranoproliferative Glomerulonephritiden mit großen intraluminalen „Proteinthromben" und Halbmondbildungen (bei etwa 50%). *Immunhistologisch* lassen sich granuläre Immundepots subendothelial entlang der glomerulären Kapillarschlingen und auch mesangial nachweisen. Die Depots und die „Thromben" enthalten diejenigen Immunglobuline, die auch an der Kryoglobulinbildung im Serum beteiligt sind, sowie zusätzlich C3. *Elektronenmikroskopisch* finden sich große elektronendichte Depots, die häufig eine kristalline Substruktur aufweisen. Bei 1/3 der Nierenbiopsien lassen sich zudem Zeichen einer Vaskulitis der kleinen und mittleren Nierengefäße nachweisen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Klinisch beginnt die Erkrankung meist mit körperlicher Schwäche, einer palpablen Purpura der Haut (100%), Arthralgien (70%) und einer Raynaud-Symptomatik. Eine Glomerulonephritis findet sich bei 30% der Patienten, wobei eine Nierenbeteiligungbeim Typ II besonders häufig ist. Prinzipiell kann aber eine Vaskulitis in allen Kapillargebieten auftreten, so daß auch abdominelle Krämpfe, Leberbeteiligung, Iridozyklitis oder Uveitis, eine Koronarvaskulitis mit Rhythmusstörungen oder Myokardinfarkt, zerebrale Krämpfe u. a.m. auftreten können. Ein Hyperviskositätssyndrom mit Schwindel, Sehstörungen und peripheren Durchblutungsstörungen findet sich besonders häufig bei den IgM- und IgA- Typ-I-Kryoglobulinämien und bei hohem Gesamteiweiß. Die häufig zu beobachtende Erniedrigung des Serum-C3 kann diagnostisch wegweisend sein.

Therapie und Prognose

Während die infektassoziierten Formen eine gute Prognose aufweisen, verlaufen die HCV-assoziierten Formen ungünstiger. In der Frühphase der Erkrankung erscheinen Therapieversuche mit Interferon/Ribavirin zur Therapie der chronischen HCV-Hepatitis gerechtfertigt. Allerdings ist die Erfolgsaussicht einer derartigen Kombinationsbehandlung bei langjähriger HCV-Hepatitis und fortgeschrittener Leberfibrose bis -zirrhose ungünstig, sie liegt allenfalls bei einer Ansprechrate von 20–40%. In etwa der Hälfte der Fälle kommt es nach Absetzen der Interferon-Therapie erneut zum Nachweis von HCV-RNA im Serum. Steht andererseits das Krankheitsbild der Kryoglobulinämie klinisch im Vordergrund, müssen Kombinationen von Steroiden mit zytostatischen Substanzen sowie Plasmaseparationen zur Reduktion der Menge der zirkulierenden Kryoglobuline therapeutisch erwogen werden. Dieses „immunsuppressive" Vorgehen bei chronischer HCV-Hepatitis erscheint auch deshalb vertretbar, da bei nierentransplantierten Patienten mit vorbestehender HCV-Hepatitis trotz der klinisch notwendigen

Immunsuppression keine Zunahme der Aktivität der HCV-Hepatitis beobachtet werden konnte. Dies gilt jedoch nicht für HBV-Hepatitis, bei der sich die Prognose der Lebererkrankung unter immunsuppressiver Therapie verschlechtert.

Schoenlein-Henoch-Purpura

Bei dieser generalisierten Vaskulitis kommt es in bis zu 33% der Fälle zum Auftreten einer Glomerulonephritis. Die histologischen Veränderungen variieren von fokal-segmental betonten, proliferativen Glomerulonephritiden bis zu seltenen, rasch progressiv verlaufenden Glomerulonephritiden mit Halbmondbildungen. In allen Fällen finden sich mesangiale Ablagerungen von IgA und C3, die denen bei IgA-Nephritis sehr ähnlich sind. Die IgA-Nephritis wird deshalb und aus Gründen einer möglicherweise ähnlichen Immunpathogenese als oligosymptomatische Verlaufsform der Purpura Schoenlein-Henoch angesehen. Bei einigen Patienten findet sich lediglich eine Mikrohämaturie, andere zeigen ein nephrotisches Syndrom, eine Hypertonie oder eine zunehmende Niereninsuffizienz. Die 10-Jahres-Überlebenszeit liegt bei über 90%. In 8% findet sich eine fortschreitende Niereninsuffizienz, in über 50% heilt die Erkrankung innerhalb von 2 Jahren aus. Steroide führen zu einer Besserung der extrarenalen Symptome. Die renale Symptomatik läßt sich durch sie nicht beeinflussen wie auch nicht durch immunsuppressive Zytostatika. Einzig bei Verläufen mit rasch progredienter Glomerulonephritis erscheint ein Versuch gerechtfertigt.

Rasch progrediente Glomerulonephritiden (RPGN)

Synonym: Halbmond-Glomerulonephritis
englisch: rapidly progressive glomerulonephritis, crescentic glomerulonephritis

Diese Untergruppe der Glomerulonephritiden ist klinisch durch einen rasch progredienten Verlauf und histologisch durch eine „Halbmondbildung" im Bowman-Kapselraum gekennzeichnet (s. Abb. 6.11). Die glomerulären Halbmonde entstehen durch Proliferation der parietalen Epithelzellen der Bowman-Kapsel. Hierbei spielen Proteine der Gerinnungskaskade (z. B. Plasminogen), die im Rahmen der nekrotisierenden Glomerulonephritis in den Kapselraum austreten, aber auch proinflammatorische Zytokine wie IL2, TNF, TGFß als Proliferationsstimuli eine herausragende Rolle. Unbehandelt führen diese Formen der Glomerulonephritis in Wochen bis wenigen Monaten zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Der überwiegende Teil der RPGN entwickelt sich im Rahmen einer systemischen Vaskulitis. Umgekehrt können die systemischen Vaskulitiden sich erstmals an der Niere als rasch progrediente Glomerulonephritis manifestieren.

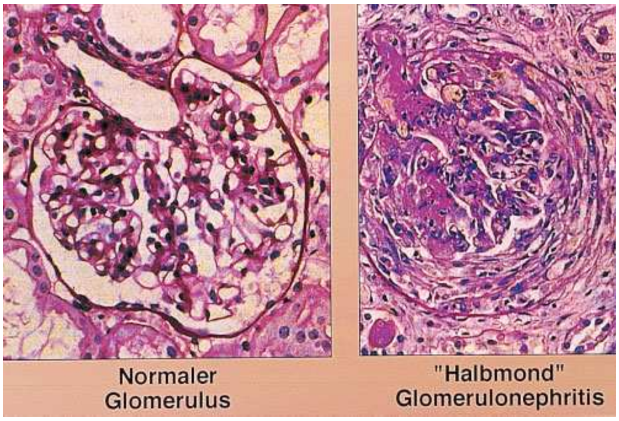


Abb. 6.11 Normaler Glomerulus und rasch progrediente „Halbmond"-Glomerulonephritis
Parietale Epithelzellen der Bowman-Kapsel, die im Normalfall nur durch ihre Zellkerne auffallen, sind stark proliferiert und haben den Bowman-Kapselraum verschlossen; innerhalb der Kapillarschlingen finden sich Fibrinthromben

Tab. 6.18 **Serumdiagnostik bei rasch progredienten Glomerulonephritiden** (Untersuchungen am eigenen, histologisch gesicherten Krankengut)

Serologie	Anzahl (n)	Anteil in %
Anti-MPO-AK	29	35,8
Anti-PR3-AK	24	29,6
Anti-PR3 + Anti-MPO-AK	3	3,7
Anti-GBM-AK	13	16
Anti-dsDNA-AK	4	4,9
IgM-IgG-Kryoglobuline	1	1,2
Negativ	7	8,6
Gesamt	**81**	**99,8**

Klinisches Bild und Diagnostik

Klinisch stellt die RPGN einen nephrologischen Notfall dar. Wichtig ist, daß sich die Diagnose in ca. 90% durch Autoantikörper-Nachweis stellen läßt. Der Verdacht auf eine rasch progrediente Glomerulonephritis muß immer dann geäußert werden, wenn bei aktivem Urinsediment (deformierte Erythrozyten und Akanthozyten, Proteinurie) und sonographisch großen Nieren ein rascher Kreatininanstieg zu beobachten ist.
Immunhistologisch lassen sich drei Formen unterscheiden:
- RPGN mit linearen IgG-Ablagerungen an der glomerulären Basalmembran

Diese Form verursacht etwa 15% der Halbmond-Glomerulonephritiden und ist durch serologisch nachweisbare Anti-GBM-Antikörper diagnostizierbar.
- Immunhistologisch negative RPGN

Glomeruläre Verlaufsformen mikroskopischer Vaskulitiden, serologisch durch den Nachweis von ANCA charakterisiert (ca. 65%).

- RPGN mit granulären Immundepots

Sammelbecken verschiedener Grundkrankheiten, z. B. bei schweren Formen der Lupusnephritis (ANA und Anti-dsDNA Antikörper positiv), bei der essentiellen Kryoglobulinämie, selten bei der postinfektiösen Glomerulonephritis und bei zahlreichen, serologisch nicht detektierbaren anderen idiopathischen Glomerulonephritiden (s. Tab. 6.18).

Vaskulitis bei chronischer Bakteriämie

Chronisch intermittierende Bakteriämien, die nicht zu einer Sepsis oder einer Fieberreaktion führen, können klinisch wie eine Vaskulitis imponieren (s. Plus 6.10). Diese Beobachtung wurde zunächst bei chronisch infiziertem implantiertem Fremdmaterial gemacht. So kann die Infektion eines ventrikulo-peritonealen Shunts zur Therapie eines Hydrozephalus zu einer sog. Shunt-Nephritis führen. Hierbei handelt es sich um eine parainfektiöse Glomerulonephritis, ohne daß in der Nierenbiopsie Mikroabszesse nachgewiesen werden könnten. Auch chronisch bakterielle Endokarditiden können nicht nur zu septischen Mikroembolien (Splinter-Nails, Osler Herde, Löhlein-Herdnephritis) führen, sondern eine Vaskulitis mit Allgemeinsymptomen, Arthritiden und Glomerulonephritis, BSG-Beschleunigung und Komplementverbrauch induzieren. Nach Sanierung der Grundkrankheit klingt die parainfektiöse Vaskulitis ab.

PLUS

6.10 Pathophysiologie der Vaskulitis bei chronischer Bakteriämie

Pathogenetisch wird eine Ablagerung zirkulierender Immunkomplexe angenommen. Zur Elimination und Inaktivierung entstehender Immunkomplexe hat sich der Körper in besonderer Weise abgesichert. Nach Bildung eines Immunkomplexes am Ort der immunologischen Auseinandersetzung führt der Antigen-Antikörper-Komplex (AG-AK) zur Komplementaktivierung und wird von aktiviertem Komplement C3 b umhüllt (opsoniert). Im weiteren Verlauf wird er dann an Komplement-Rezeptoren der Blutzellen (CR1-Rezeptoren) gebunden. Hierbei spielen die CR1-Rezeptoren auf den Erythrozyten die zahlenmäßig größte Rolle, jeder Erythrozyt besitzt mehrere hundert CR1-Rezeptoren. Der Immunkomplex ist damit inaktiviert. Mit dem Blutstrom gelangt der gebundene Komplex anschließend in Leber und Milz. Dort wird er durch das retikulo-histiozytäre System (RHS) vom Erythrozyten getrennt und proteolytisch degradiert. Jeder Erythrozyt besitzt anschließend erneut freie CR1-Rezeptoren, die für die Inaktivierung von AG-AK-Komplexen eingesetzt werden können. Auch während des Transportes zu Leber und Milz findet auf der Erythrozytenoberfläche eine partielle Degradation des C3 b zum inaktiven C3 d statt. Dieser inaktivierte und nicht mehr proinflammatorisch wirksame Immunkomplex dissoziiert anschließend vom CR1-Zellmembran-Rezeptor.
Im Falle einer chronischen Überladung dieses Systems oder bei angeborenem Mangel an CR1-Rezeptoren ist das ansonsten sehr stabile System überlastet, und es kommt zum „overflow“ biologisch aktiver, C3 b-tragender Immunkomplexe. Diese „Überlastungssituation“ ist möglicherweise an der Entstehung der Vaskulitis bei chronischer Bakteriämie ursächlich beteiligt.

Nierenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis

Bei der rheumatoiden Arthritis handelt es sich um eine chronische Erkrankung der Gelenke, Sehnenscheiden und Bursae mit bevorzugtem Befall der Synovialmembran. Darüber hinaus treten extraartikuläre Erkrankungen auf wie Episkleritis, Sicca-Syndrom, Pleuritiden, Perikarditiden, fibrosierende Alveolitiden, Endokarditiden oder generalisierte Vaskulitiden. Da es keine spezifischen diagnostischen Kriterien zur Definition des Krankheitsbildes der rheumatoiden Arthritis gibt, wurde vom American College of Rheumatology ein Katalog von Kriterien entwickelt (Einzelheiten s. Beitrag Rheumatoide Arthritis im Abschnitt Rheumatologie).
Eine Nierenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis kann entweder Krankheits-assoziiert oder Therapie-assoziiert auftreten.

Krankheits-assoziierte Nierenbeteiligung

Vaskulitis-ähnliches Krankheitsbild

In schweren Fällen einer rheumatoiden Arthritis kann sich ein Vaskulitis-ähnliches Krankheitsbild mit Glomerulonephritis entwickeln. Die im Rahmen der Synovialitis auftretende polyklonale B-Zell-Aktivierung führt nicht nur zur Formation von IgM-Rheumafaktoren, sondern auch zu Antikörpern gegen Antigene des Gelenkknorpels u. a. m. (z. B. gegen Typ-II-Kollagen oder Heat-Schock-Proteine). Die gebildeten Immunkomplexe sollen sich dann in den Kapillaren niederschlagen und eine Entzündungsreaktion hervorrufen. Die Manifestation einer Nierenbeteiligung im Rahmen einer rheumatoiden Vaskulitis ist insgesamt sehr selten. Therapeutisch steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund.

Systemische Amyloidose

Eine systemische Amyloidose unter Einbeziehung der Nieren kann bei mehr als 10–20 Jahre währender rheumatoider Arthritis auftreten. Diese Amyloidose ist Folge einer unspezifischen Stimulation von Akutphase-Proteinen im Rahmen der chronischen Entzündungsreaktion an den Gelenken. Zu diesen Akutphase-Proteinen gehört auch das Serum-Amyloid A, welches ähnlich wie das CRP bei akuten Entzündungsreaktionen in erhöhter Konzentration nachweisbar ist. Durch unspezifische Serumproteinasen werden Teile des Serum-Amyloid A proteolytisch derart verändert, daß die glo-

buläre Proteinstruktur verlorengeht und sich im Gewebe lineare Eiweißmoleküle Seit-zu-Seit aneinander lagern, so daß die typische β-Faltblatt-Struktur des Amyloids entsteht. Die Amyloidose bei rheumatoider Arthritis ist somit eine AA-Amyloidose (aus Serum-Amyloid A entstehend). Diese Form der Nierenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis geht im Regelfall mit einer großen Proteinurie und nephrotischem Syndrom einher. Das Amyloid läßt sich neben der Niere bioptisch auch in anderen Organen (Rektumschleimhaut) nachweisen. Die Prognose der AA-Amyloidose bei rheumatoider Arthritis ist in der Regel schlecht.

Therapie-assoziierte Nierenbeteiligung

Gold, Penicillamin

Wurde zur Therapie der rheumatoiden Arthritis intravenöses Gold oder Penicillamin verabreicht, kann sich eine membranöse Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom entwickeln. Die Proteinurie entwickelt sich meist innerhalb der ersten 6–12 Monate nach Therapiebeginn und ist nach Absetzen langsam reversibel.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Nichtsteroidale Antirheumatika können
- ein akutes Nierenversagen
- eine allergisch-interstitielle Nephritis
- ein nephrotisches Syndrom

auslösen. Minimal-Change- oder membranöse Glomerulonephritiden wurden beobachtet.

Analgetika-Nephropathie

Neben NSAR nehmen viele Patienten mit rheumatoider Arthritis chronisch Mischanalgetika ein und erfüllen damit die

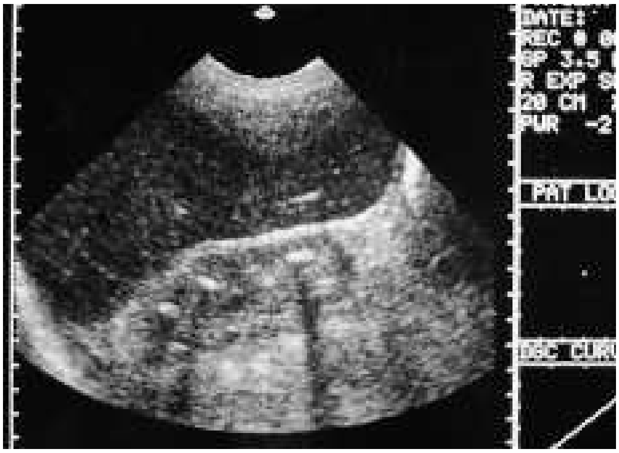


Abb. 6.12 Analgetika-Nephropathie bei rheumatoider Arthritis (Sonographie); kleine echodichte Niere mit Papillenverkalkungen, kranzförmig um das Binnenecho angeordnet

Voraussetzungen, die für die Entwicklung einer Analgetika-Nephropathie erforderlich sind (s. Abb. 6.12).

Immunsuppressiv bedingte Infektkomplikationen

Viele Patienten mit rheumatoider Arthritis erhalten über Jahre eine immunsuppressive Therapie aus Kortikosteroiden, aber auch stärker wirksamen Immunsuppressiva wie Methotrexat. Diese Therapien begünstigen das Auftreten von bakteriellen Komplikationen (z. B. bakterielle Endokarditis) und Infekt-assoziiertern Glomerulonephritiden wie beispielsweise Zytomegalie-Virus (CMV)-Nephritiden. Zugleich ist mit dem Auftreten seltenerer Virusinfektionen zu rechnen.

Monoklonale Gammopathie

Synonym: Plasmozytom, Morbus Waldenström
englisch: plasma cell disorders, monoclonal gammopathies

Der Begriff monoklonale Gammopathie bezeichnet eine Gruppe von Plasmazellerkrankungen, die klinisch durch die Synthese eines monoklonalen Immunglobulins charakterisiert ist (s. Plus 6.11). Zu dieser Gruppe gehören
- Multiples Myelom (Plasmozytom)
- Morbus Waldenström
- Bence-Jones-Plasmozytom (L-Ketten Plasmozytom)
- Schwerkettenerkrankung
- sog. benigne monoklonale Gammopathie

und im erweiterten Sinne
- AL-Amyloidose
- „light-chain-deposition disease“

PLUS

6.11 Pathogenese der monoklonalen Gammopathie

Normalerweise erfolgt die Reifung einer B-Zelle zur Immunglobulin-synthetisierenden Plasmazelle durch einen antigenen Stimulus. Das synthetisierte Immunglobulin erkennt Antigen-spezifische Epitope mit Hilfe seiner variablen F(ab) Region. Bei den monoklonalen Gammopathien ist die Kontrolle dieses Prozesses verlorengegangen. Die Immunglobulinsynthese erfolgt vielmehr unkontrolliert durch einen Plasmazell-Klon, das synthetisierte Immunglobulin ist monoklonaler Natur. Der Nachweis mit Hilfe der Elektrophorese gelingt nur dann, wenn die Antikörperkonzentration 5 g/L überschreitet. Man hat ausgerechnet, daß mindestens 10^9 Plasmazellen notwendig sind, um eine derartige Antikörpermenge zu synthetisieren. Die Monoklonalität des M-Gradienten muß durch Immunelektrophorese oder Immunfixation nachgewiesen werden.

In einigen Fällen synthetisieren die Plasmazell-Klone inkomplette Immunglobuline, so daß freie leichte Ketten (sog. L-Ketten oder Bence-Jones-Proteine) oder freie schwere Ketten (sog. H-Ketten) monoklonal nachgewiesen werden können. Da die leichten Ketten prinzipiell glomerulär filtrierbar sind, verändert sich die Eiweißelektrophorese des Serums bei diesen Erkrankungen nicht. Lediglich durch Analyse der ausgeschiedenen Urineiweiße können die klonal ausgeschiedenen L-Ketten nachgewiesen werden. Diese Bence-Jones-Proteine fallen beim Erhitzen des Urins zunächst aus (bei 50–80 °C), um bei Temperaturerhöhung bis zum Kochen wieder in Lösung zu gehen. Derartige L-Ketten-Plasmozytome stellen 20% aller multiplen Myelome dar. Eine L-Ketten-Proteinurie kann aber auch bei monoklonaler Gammopathie mit intakt synthetisierten Immunglobulinen auftreten. Dies erklärt sich dadurch, daß das Myelomprotein 4- bis 8-fach schneller proteolytisch degradiert wird, als dies für das normale Immunglobulin der Fall ist.

Grundlagen

Eine Nierenbeteiligung beim Myelom findet sich in 25–50% der Fälle. Folgende Nierenmanifestationen können unterschieden werden:
- Plasmazellinfiltration des Nierengewebes (selten)
- Nephrokalzinose oder kalziumhaltige Nierensteine auf Grund von Hyperkalzämie mit Hyperkalzurie
- Uratnephropathie als Folge einer Hyperurikämie
- „light-chain-deposition-disease" (LCDD) oder eine AL-Amyloidose als Folge einer Leichtkettenproduktion (s. Beitrag Amyloidose)
- Myelomniere oder L-Ketten-Nephropathie im engeren Sinne

Pathogenese der Myelomniere siehe Plus 6.12.

PLUS

6.12 Pathogenese der Myelomniere

Die leichten Immunglobulinketten (Kappa und Lambda) können wegen ihres geringen Molekulargewichtes glomerulär filtriert werden. Sie werden anschließend an den proximalen Tubuluszellen rückresorbiert. Während die normale physiologische L-Ketten-Exkretion etwa 30 mg/d beträgt, scheiden Patienten mit L-Ketten-Plasmozytom 1–20 g L-Ketten/d aus. Die glomerulär filtrierten und tubulär rückresorbierten L-Ketten akkumulieren in den Tubuluszellen und können einerseits dort eine direkt tubulotoxische Wirkung ausüben. Die Präzipitation von L-Ketten im Tubuluslumen mit Tubulusdestruktion stellt allerdings den eigentlichen nephrotoxischen Effekt dar. Derartige Tubulusobstruktionen finden sich im distalen Tubulus. Sie erhöhen den intratubulären Druck, so daß die glomeruläre Filtration eingestellt wird. Es liegt gewissermaßen ein postglomeruläres Nierenversagen auf Einzelnephronniveau vor.

Die Proteinzylinder bestehen hierbei nicht aus L-Ketten allein, sondern stellen Copräzipitate aus den jeweiligen L-Ketten und dem Tamm-Horsfall-Protein dar. Dieses Tamm-Horsfall-Protein wird vom dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife gebildet, hat einen isoelektrischen Punkt von 3,2 und liegt beim normalen Urin-pH von pH 5 in anionischer Form vor. Bence-Jones-Proteine mit einem isoelektrischen Punkt über 5, die positiv geladen sind, können mit dem Tamm-Horsfall-Protein copräzipitieren. Diese Beobachtung erklärt, warum nicht alle Leichtketten das gleiche nephrotoxische Potential besitzen. Darüber hinaus neigen die L-Ketten zur Aggregation mit Bildung von Di-, Tetra- oder Polymeren. Auch diese Polymerisation begünstigt das Ausfallen der L-Ketten und die Tubulusokklusion. Unabhängig von den physikalischen Charakteristika des Bence-Jones-Proteins selber wird die intratubuläre Präzipitation von L-Ketten durch eine Exsikkose des Patienten oder durch die Verabreichung von Kontrastmittel begünstigt. Röntgenkontrastmittel werden glomerulär filtriert und neigen zur Copräzipitation mit den ausgeschiedenen L-Ketten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die benigne monoklonale Gammopathie ist charakterisiert durch einen konstanten Paraproteingradienten im Serum, ein fehlendes Antikörpermangel-Syndrom, keine signifikante Plasmazellinfiltration, keine radiologischen Skelettveränderungen und fehlende Hyperkalzämie oder Anämie sowie durch klinisches Wohlbefinden. Sie stellt somit einen Zufallsbefund in der Elektrophorese dar. Im Gegensatz dazu sind das Multiple Myelom, der Morbus Waldenström, das Bence-Jones-Plasmozytom und auch die Schwerkettenerkrankung durch eine signifikante polymorphzellige Plasmazellinfiltration im Knochenmark von mehr als 20% gekennzeichnet. Neben dem Nachweis eines monoklonalen Paraproteins (M-Gradient) finden sich osteolytische Knochenherde oder eine fortgeschrittene strähnige diffuse Osteoporose. Klinisch weisen die Patienten Allgemeinsymptome wie Gewichtsabnahme, Leistungsknick, gelegentlich aber auch isolierte Knochenschmerzen, Spontanfrakturen, ein Hyperviskositäts-Syndrom oder eine unklare Niereninsuffizienz auf.

Therapie

Unabhängig vom Vorliegen einer L-Ketten-Nephropathie steht die chemotherapeutische Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund der Therapiemaßnahmen. Um die Gefahr therapieassoziierter Nierenschädigungen zu vermindern, muß für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden. Allopurinol kann dem zu erwartenden Anstieg der Harnsäure vorbeugen. Bei Hyperkalzämie sollte frühzeitig an den Einsatz von Biphosphonaten gedacht werden. Für die Behandlung der L-Ketten-Nephropathie im engeren Sinne ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zur Aufrechterhaltung großer Urinmengen wichtig. Darüber hinaus hat sich die Alkalisierung des Urins bewährt. Hintergrund dieser Überlegung ist, daß durch Verschiebung des Urin-pH die Ladung des Bence-Jones-Proteins weniger kationisch oder sogar anionisch werden sollte, so daß die Löslichkeit der L-Ketten verbessert wird.

Amyloidosen

Unter einer Amyloidose versteht man Krankheitsbilder, die durch Ablagerung von Amyloid hervorgerufen werden. Amyloid ist ein extrazellulär abgelagertes Material, das sich mit Kongorot anfärbt und im polarisierten Licht eine rötlichgrüne Lichtbrechung aufweist.

Amyloidosen mit Nierenbeteiligung sind die AL-Amyloidose und die AA-Amyloidose. Dialyse-assoziiert tritt zudem die β_2-Mikroglobulin-Amyloidose auf. Die AL-Amyloidose ist durch die Ablagerung monoklonaler Leichtketten der Immunglobuline gekennzeichnet. Sie stellt eine primäre Amyloidose dar. Die AA-Amyloidose ist durch die Ablagerung von verändertem Serum-Amyloid A (SAA) charakterisiert und

stellt eine sekundäre Amyloidose dar. Auch die β_2-Mikroglobulin-Amyloidose ist eine sekundäre Amyloidose. Einteilung siehe Tabelle 6.19

Tab. 6.19 **Amyloidosen–Einteilung**

Vorläuferprotein	Amyloid	Erkrankung
Serum-Amyloid A	AA	reaktive AA-Amyloidose, familiäres Mittelmeerfieber, Muckle-Wells-Syndrom
Immunglobulin-Leichtketten	AL	idiopathische oder Myelom-assoziierte AL-Amyloidose
Transthyretin	ATTR	familiäre Amyloidose, systemische senile Amyloidose
β_2-Mikroglobulin	Aβ2 M	Dialyse-assoziierte Amyloidose
Prokalzitonin	ACal	medulläres Schilddrüsenkarzinom
ANF	AANF	isoliertes atriales Amyloid

Hinweis: Da bisher ca. 15 verschiedene Amyloide charakterisiert wurden, ist die Tabelle unvollständig

Grundlagen

Ätiologie

Siehe Tabelle 6.20.

Tab. 6.20 **AA-Amyloidose–Ätiologie**

chronisch-entzündlich
- rheumatoide Arthritis
- ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)
- Psoriasis-Arthritis
- Morbus Whipple
- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa

chronisch-infektiös
- Tuberkulose
- chronische Osteomyelitis
- Bronchiektasen

neoplastisch
- Morbus Hodgkin
- Nierenzellkarzinom

hereditär
- familiäres Mittelmeerfieber
- Muckle-Wells-Syndrom

Pathogenese

Die Pathogenese der Amyloid-Entstehung ist nicht vollständig geklärt. Die Peptidsequenzen der Amyloidproteine weisen jedoch Strukturübereinstimmungen mit bestimmten, physiologisch vorkommenden Proteinen auf. Diese Beobachtung hat zum Konzept der Amyloid-Entstehung aus „Vorläuferproteinen" geführt (s. Tab. 6.19). Nach diesem Konzept werden die Vorläuferproteine durch Serumproteinasen derart verändert, daß sie amyloide Qualität bekommen und ausfallen können. Bei den familiären Amyloidosen dürften hierbei Punktmutationen mit Austausch einzelner Aminosäuren im Vorläuferprotein begünstigend wirken (z. B. bei senilen Amyloidosen mit Transthyretin-Ablagerungen). Für die klinisch wichtigen AA- und AL-Amyloidosen trifft dies jedoch nicht zu (s. Plus 6.13 und Plus 6.14).
Die primäre AL-Amyloidose entsteht auf dem Boden einer überschießenden Synthese von L-Ketten durch eine B-Zell-Population. Sie gehört damit zum Formenkreis der Plasmazelldyskrasien. Im Unterschied zum Plasmozytom läßt sich hier zwar eine monoklonale Plasmazellsynthese, aber nicht eine maligne proliferierende Plasmazellpopulation nachweisen. Derartige klonal synthetisierende Plasmazellpopulationen finden sich beispielsweise in Knochenmarkskulturen von Patienten mit AL-Amyloidose.

Klinisches Bild und Diagnositk

Jedes Organsystem kann von AA- oder AL-Amyloid-Ablagerungen betroffen sein. Im Vordergrund stehen die Nieren mit Ausbildung eines nephrotischen Syndroms, das Herz mit einer Kardiomyopathie, das Nervensystem mit einer autonomen oder peripheren Neuropathie, der Gastrointestinal-

PLUS

6.13 Pathogenese der AA-Amyloidose

Im Mittelpunkt steht das Serum-Amyloid A, ein Akutphase-Protein, das vorwiegend in der Leber synthetisiert wird. Dieses SAA zirkuliert im Serum überwiegend an HDL gebunden. Man nimmt an, daß es in der Peripherie zur Proteolyse des Moleküls kommt mit anschließender Formation von Amyloid A aus den entstandenen Bruchstücken. Die β_2-Mikroglobulin-Amyloidose entsteht nach 15–20-jähriger Dialysedauer. Bei diesem Molekül handelt es sich um die β-Kette des HLA-Moleküls. Physiologisch werden 95 % des β_2-Mikroglobulins glomerulär filtriert und anschließend tubulär reabsorbiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion akkumuliert das β_2-Mikroglobulin. Möglicherweise wird es zudem im Rahmen des Membrankontaktes an der Hämodialyse oder durch Aktivierung der Peritonealmakrophagen bei der CAPD vermehrt synthetisiert.

6.14 Pathogenese der AL-Amyloidose

Die Fibrillen der primären AL-Amyloidose stammen aus der variablen Region der L-Ketten der Immunglobuline. Hierbei machen Lambda-L-Ketten 75 % der AL-Amyloidosen aus, Kappa-AL-Amyloidosen finden sich entsprechend seltener. Da das Amyloid aus den variablen Regionen der L-Ketten entsteht, ist die Anfärbbarkeit mit Anti-Lambda- oder Anti-Kappa-L-Ketten-Antikörpern in der Regel nur schwach positiv. Neben der AL-Amyloidose finden sich auch bei der „light chain deposition disease(LCDD) " Immunglobulin-L-Ketten in den Nierenglomeruli. Diese bestehen meistens jedoch aus Kappa-Leichtketten, sind nicht fibrillär, sondern granulär und lassen sich nicht mit Kongorot anfärben. Im Unterschied zur AL-Amyloidose findet sich die konstante Region der Immunglobulin-Leichtketten in den globulären L-Ketten-Depots der Glomeruli. Die Immunhistologie ist deshalb typischerweise stark positiv für L-Ketten-Proteine. Auch dieses Krankheitsbild führt zu einem nephrotischen Syndrom und ist eine Differentialdiagnose der L-Ketten-Amyloidose.

Unklar ist, warum bei einer klonalen Synthese von L-Ketten im einen Fall eine AL-Amyloidose, in anderen Fällen jedoch eine LCDD oder eine L-Ketten-Nephropathie entsteht. Wahrscheinlich ist die biochemische Zusammensetzung der L-Kette selber von relevanter Bedeutung für das sich entwickelnde Krankheitsbild. So ließ sich durch die Infusion von monoklonalen L-Ketten aus erkrankten Patienten in Mäusen das gleiche Krankheitsbild erzeugen, welches beim Patienten beobachtet worden war. Auch scheint die Aminosäurezusammensetzung „vor Ort" das amyloidogene Potential entfalten zu können. Im Gegensatz dazu begünstigt die hohe Affinität zum Tamm-Horsfall-Uroprotein der Nierentubuli die Entwicklung einer L-Ketten-Nephropathie.

trakt mit Makroglossie und Motilitäts- oder Absorptionsstörungen sowie Leber und Milz mit einer Hepatosplenomegalie. Klinisch spricht das Vorhandensein eines chronischen Entzündungsprozesses für eine AA-Amyloidose. Gesichert wird die Diagnose durch Gewebebiopsie und immunhistologische Untersuchung des Amyloidproteins. Aussagekräftig sind vor allem Biopsien der Rektummukosa und Submukosa oder Biopsien eines klinisch befallenen Organs. Vor allem die Nierenpunktion kann diagnostisch wegweisend sein, da die renale Beteiligung bei Erkrankungsbeginn häufig im Vordergrund steht.

Therapie und Prognose

Behandlungsversuche bei der sekundären AA-Amyloidose haben sich auf die Beeinflussung der zugrundeliegenden chronisch entzündlichen Grunderkrankung zu beschränken. Die Dialyse-assoziierte β_2-Mikroglobulin-Amyloidose läßt sich lediglich durch die Nierentransplantation anhalten. Möglich ist, daß der Manifestationszeitpunkt der β_2-Mikroglobulin-Amyloidose durch die Verwendung von sog. High-flux-Dialysemembranen hinausgezögert wird.

Die Langzeitprognose bei primärer AL-Amyloidose und LCDD ist schlecht. Herzinsuffizienz und Infektionen sind die häufigsten Todesursachen. Therapeutisch wird versucht, den Paraprotein-synthetisierenden Plasmazellklon mittels Melphalan und Prednison zu beeinflussen. Unter dieser Therapie fand sich in einer Studie eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit auf 18 Monate gegenüber 8,5 Monaten im Kontrollkollektiv. Auch ergab sich eine Verminderung der Proteinurie bei 50 % der Patienten. Allerdings sind einer Melphalan-Therapie bei Niereninsuffizienz und reduziertem Allgemeinzustand enge Grenzen gesetzt. Sie erfordert eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko.

SERVICE Systemerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung

Literatur

D-Amico G: Renal involvement in hepatitis C infection: Cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int 54 (1998) 650–671

De Broe ME, Elseviers MM: Analgesic Nephropathy. N Engl J Med 338 (1998) 446–452

Falk RH, Comenzo RL, Skinner M: The systemic amyloidoses. N Engl J Med 337 (1997) 898–899

Hahn BH: Mechanisms of disease: Antibodies to DNA. N Engl J Med 338 (1998) 1359–1368

Jennette JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis. N Engl J Med 337 (1997) 1512–1523

Weber M, Marx M, Merkel F: Goodpasture Syndrome. In: Schlöndorf D, Bonventre J (eds): Molecular Biology of Kidney Diseases. Marcel Dekker, New York (1995) 809–819

Merkel F, Netzer KO, Gross O, Marx M, Weber M: Therapeutic options for critically ill patients suffering from progressive lupus nephritis and Goodpasture[acute]s syndrome. Kidney Int 53, Suppl 64 (1998) 31–38

Weber M, Marx M, Merkel F: Autoantikörper in der Nephrologie. Internist 36 (1996) 270–276

Keywords

glomerulonephritis, crescentic glomerulonephritis, systemic vasculitis, Goodpasture's syndrome, Wegener's granulomatosis, microscopic polyarteritis, polaarteritis nodosa, lupus nephritis, Churg-Strauss syndrome, cryoglobulinemia, Schoenlein-Henoch disease, rheumatoid arthritis, monoclonal gammopathy, amyloidosis

6.5 Diabetische Nephropathie

Werner Riegel

Auf einen Blick

Synonym: Diabetisches Spätsyndrom
englisch: diabetic nephropathy

Die diabetische Nephropathie ist ein Krankheitsbild, das als Zeichen der Nierenbeteiligung mit einer Mikroalbuminurie beginnt und mit einem Nierenversagen endet. Die diabetische Nephropathie tritt sowohl bei Typ-I- als auch bei Typ-II-Diabetikern in 25–30% der Fälle auf und verläuft bei beiden Formen annähernd gleich. Die Dauer des Diabetes mellitus bis zum Auftreten der Mikroalbuminurie beträgt etwa 5–15 Jahre, bis zum Auftreten des Nierenversagens etwa 15–30 Jahre.
Die verschiedenen Stadien der diabetischen Nephropathie unterscheiden sich in Hinblick auf renale Filtrationsleistung, Proteinurie und Nierenfunktion. Die Möglichkeiten der therapeutischen Intervention sind in den einzelnen Stadien unterschiedlich.

Als Risikofaktoren gelten:
- genetische Faktoren
- Hyperglykämie
- Hypertonie
- Nikotin

Verlauf in typischen Stadien
- renale Überfunktion: GFR gesteigert, keine Albuminurie, keine Hypertonie
- Latenzstadium: mit hochnormaler GFR
- beginnende Nephropathie mit Mikroalbuminurie (30–300 mg/d, dreimaliger Nachweis in 6 Monaten), normale GFR
- manifeste Nephropathie mit Albuminurie (>300 mg/d), verminderte GFR, Hypertonie
- Nierenversagen, stark eingeschränkte GFR, große Proteinurie, Hypertonie

Therapeutische Maßnahmen
- Identifikation des Risikopatienten (familiäre Belastung, einmalige Mikroalbuminurie)
- normnahe Blutzuckereinstellung
- antihypertensive Therapie, insbesondere mit ACE-Hemmern
- Proteinrestriktion
- Vermeidung und Therapie von allgemeinen Risikofaktoren (Rauchen, Dyslipidämie)

Stadieneinteilung (n. Hasslacher) siehe Tabelle 6.21.

Tab. 6.21 **Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie (nach Hasslacher)**

	Zeitintervall	Leitsymptome	Prognose
Stadium I – Hypertrophie – Hyperfunktion	bei Diabetesdiagnose	große Nieren, renaler Plasmafluß und glomeruläre Filtrationsrate erhöht	reversibel
Stadium II – Stadium der klinischen Latenz	2–5 Jahre	Verdickung der glomerulären Basalmembran, Expansion des Mesangiums	bedingt reversibel
Stadium III – beginnende Nephropathie	5–15 Jahre	Mikroalbuminurie, Anstieg des Blutdrucks	Progredienz kann verhindert werden
Stadium IV – klinisch manifeste Nephropathie	10–15 Jahre	persistierende Proteinurie, Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, Hypertonie in ca. 60%	Progredienz kann verzögert werden
Stadium V – Niereninsuffizienz	15–30 Jahre	Serumkreatinin erhöht, Hypertonie in ca. 80%	irreversibel, weitere Progredienz kann verlangsamt werden

Grundlagen

Epidemiologie

Die diabetische Nephropathie ist eine der häufigsten Ursachen für die terminale Niereninsuffizienz. In den westlichen Ländern ist eine dramatische Zunahme der Inzidenz in den letzten Jahren zu verzeichnen. In einigen Dialysezentren beträgt der Anteil der Diabetiker 50%. Nach Daten des United States Renal Data System (USRDS) betrug bereits 1992 die Inzidenz des Diabetes mellitus der neu zur Nierenersatztherapie aufgenommenen Patienten 36,3%. Ca. 20–30% sowohl der Typ-I- als auch der Typ-II-Diabetiker sind betroffen. Das Verhältnis von Typ-II- zu Typ-I-Diabetikern ist etwa 10 : 1. Die Ursachen für die Zunahme der Typ-II-Diabetiker mit Nephropathie sind vielfältig. Zunehmendes Alter der Bevölkerung mit einer höheren Prävalenz des Typ-II-Diabetes, das verbesserte Überleben diabetischer Patienten in der Phase der chronischen Niereninsuffizienz und die großzügig gestellte Behandlungsindikation sind dafür u. a. verantwortlich.

Pathogenese

Zwillingsuntersuchungen und die hohe Prävalenz bei Pima-Indianern zeigen, daß eine genetische Prädisposition eine der Voraussetzungen für die Manifestation einer Nephropathie ist. Periodisch auftretende Hyperglykämien sind ebenso pathogenetisch bedeutsam wie kontinuierlich erhöhte Blutzuckerspiegel. Die Entwicklung der Nephropathie erfolgt über verschiedene Stadien, in denen die Schäden zunächst reversibel sind. Initial treten renale Hyperfunktion (Hyperfiltration) und Hypertrophie bei fast allen Patienten auf. Die Entstehung der Hyperfiltration ist multifaktoriell (s. Plus 6.15).
Makroangiopathische Veränderungen führen gehäuft zu Nierenarterienstenosen. Neurogene Blasenentleerungsstörungen mit rezidivierenden Harnwegsinfekten, Papillennekrosen und akute Verschlechterungen der Nierenfunktion, vor allem durch Kontrastmittel, müssen als zusätzliche pathogenetische Faktoren in Betracht gezogen werden.

PLUS

6.15 Pathogenese der diabetischen Nephropathie

Glukose schädigt direkt die Endothelzellen. Indikatoren der gestörten Endothelfunktion, wie beispielsweise erhöhte Proreninspiegel, von-Willebrand-Faktor-Aktivität und Thrombomodulin, weisen auf diesen Mechanismus hin.
Die kapilläre Hypertension manifestiert sich nicht nur an der Niere als glomeruläre Hyperfiltration, sondern ist auch Ursache für Rubeosis faciei und retinale Hyperämie. Insulinbehandlung kann die Veränderungen reduzieren. Eine komplette Normalisierung von renaler Hyperperfusion und Hyperfiltration ist jedoch nicht möglich. In Abwesenheit weiterer Krankheitsfaktoren (genetische u. a.) reichen diese Veränderungen jedoch nicht aus, eine diabetische Nephropathie zu entwickeln.
Die schädigende Wirkung der Glukose auf das Nierenparenchym erfolgt durch Bildung sogenannter advanced glycation endproducts (AGE). Sie erzeugen durch Quervernetzungen eine Strukturvermehrung in der mesangialen Matrix der Niere. Reduzierter Abbau glomerulärer Basalmembranbestandteile, gesteigerte Bindung von zirkulierenden Plasmaproteinen, Aktivierung von Makrophagen durch Interaktion mit spezifischen AGE-Rezeptoren und dadurch Freisetzung von Zytokinen sind weitere Folgen. Aminoguanidin kann diesen Stoffwechselweg selektiv inhibieren. Experimentelle Studien weisen darauf hin, daß dadurch die Entwicklung von Proteinurie und Glomerulosklerose reduziert wird. Die Substanz befindet sich in USA und Kanada in klinischen Phase-II-Studien.
Der stimulierte Polyolmetabolismus ist die Folge einer gesteigerten Verfügbarkeit von Glukose. Durch das Enzym Aldose-Reduktase resultiert eine Anreicherung von Sorbitol. Besonders betroffen sind Gewebe, deren Glukoseaufnahme Insulin-unabhängig ist, wie beispielsweise Mesangialzellen. Die Inhibition der Aldose-Reduktase durch Sorbinil bzw. Tolrestat reduziert die glomeruläre Hyperfiltration und vermindert die Proteinurie in Streptozotozin-induziertem Diabetes. In geringer Fallzahl liegen bereits Ergebnisse bei Patienten vor. Tolrestat zeichnet sich durch geringere unerwünschte Wirkungen aus.

Histologische Veränderungen

Sowohl bei Typ-I- als auch bei Typ-II-Diabetes mellitus stellt die noduläre oder diffuse Glomerulosklerose nach Kimmelstiel-Wilson eine klassische charakteristische Schädigung dar. Die diffuse glomeruläre Schädigung entsteht durch Verdickung der Kapillarwände und Ausweitung auf das Mesangialgebiet. Die Knötchenbildung ist möglicherweise eine reparative Antwort auf mikroaneurysmale Dilatation der glomerulären Kapillaren, mesangiale Ruptur und Lyse mit nachfolgender Organisation. In bis zu 25% der diabetischen Patienten werden post mortem glomeruläre Knötchen nachgewiesen. Die arterioläre Hyalinose ist das erste morphologische Zeichen, das bei Nierentransplantierten mit Diabetes mellitus auftritt. Exsudative Läsionen der kapillären Schlingen reflektieren die glomeruläre Schädigung durch Hypertonie. Die glomerulären Läsionen sind typischerweise mit der Expansion des renalen Interstitiums und nachfolgender interstitieller Fibrose koinzident.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Frühzeichen einer beginnenden Nephropathie sind die Ausscheidung von Albumin (Mikroalbuminurie) sowie ein Blutdruckanstieg meist bis auf hochnormale Werte (140/90 mmHg, WHO-Definition). Eine manifeste Nephropathie tritt typischerweise in Verbindung mit einer Retinopathie, einer großen Proteinurie und in etwa 25% der Fälle mit einer Mikrohämaturie auf. Im weiteren Verlauf manifestiert sich eine Hypertonie; nach einem Intervall von ungefähr 15–30 Jahren kommt es zu einem Nierenversagen. Stadieneinteilung und Prognose siehe Tabelle 6.21 und Abb. 6.13.

Diagnostisches Vorgehen

Sonographisch sind die Nieren normal groß (keine Schrumpfnieren!).
Empfohlen werden folgende Untersuchungen:
- Albustix; falls positiv, Quantifizierung der Proteinurie pro 24 h (engmaschige Kontrolle von Risikogruppen, Sicherung eines einmaligen Befundes)
- Gelegenheitsblutdruckmessung, ambulante 24 h-Blutdruckmessung bereits bei Verdacht auf grenzwertige Erhöhung (nächtliche Steigerung), Echokardiographie (Septum- und linksventrikuläre Wanddicke)
- Kreatinin im Serum, Kreatinin-Clearance
- Urinsedimentanalyse
- sonographische Bestimmung der Nierengrößen
- Fundoskopie mit Fluoreszenzangiographie
- Tests zur autonomen Nervenfunktion, z. B. orthostatische Hypotension, gegebenenfalls Urodynamik (neurogene Blasenentleerungsstörung)
- Nachweis bzw. Ausschluß einer KHK (EKG, Belastungs-EKG)

Bestimmung der Albuminausscheidung

Der Normalwert für die Proteinurie ist 150 mg/24 h, der obere Grenzwert für die Albuminausscheidung 30 mg/24 h. Die Mikroalbuminurie entspricht einer Exkretion von 30–300 mg/24 h. Bis zu dieser Konzentration erfolgt im Urin kein Nachweis durch konventionelle Methoden. Deshalb sind spezifische Teststreifen oder ELISA bzw. RIA notwendig. Aus praktischen Gründen sollte die Messung im Morgenurin erfolgen. 30 mg/g Kreatinin entsprechen 30 mg/24 h oder

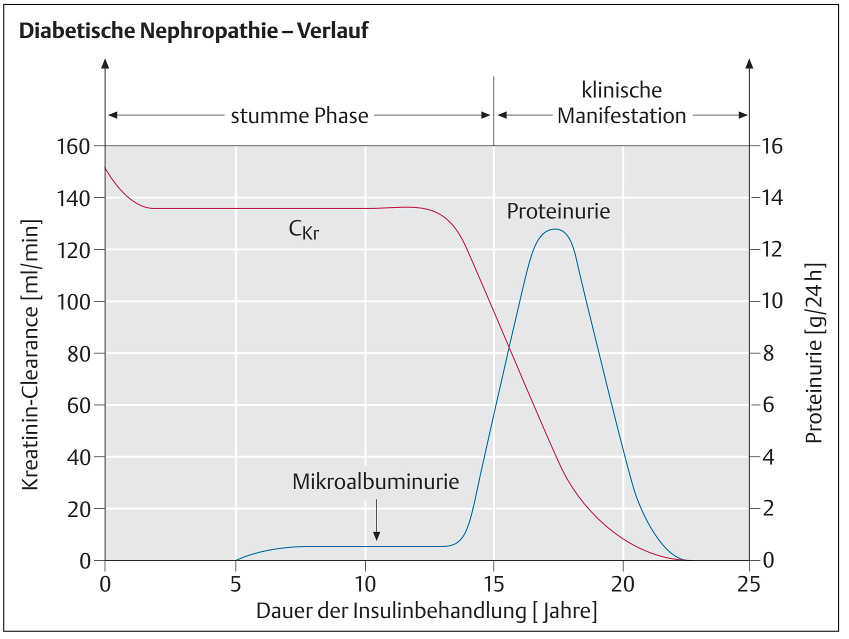


Abb. 6.13 Diabetische Nephropathie – Verlauf (nach Friedman und Beyer)

20 µg/min, 300 mg/g Kreatinin entsprechen 300 mg/24 h oder 200 µg/min.

Verlaufskontrollen bei Risikopatienten

Patienten mit positiver Familienanamnese müssen engmaschig überwacht werden (Risikogruppe). Eine Mikroalbuminurie ist gesichert, wenn ein dreimaliger positiver Nachweis in 6 Monaten geführt wurde. Nach Überschreiten von 300 mg/24 h Albuminausscheidung besteht eine Makroalbuminurie. Die Entwicklung der Proteinurie schreitet bis zum nephrotischen Syndrom fort, wenn keine Intensivierung der therapeutischen Maßnahmen erfolgt.
Eine optimale Glukoseeinstellung durch intensivierte Insulintherapie führt potentiell zur Reversibilität der Mikroalbuminurie.
Nach Manifestation der Nephropathie ist eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion nötig. Dazu ist der Serumkreatininwert allein kein geeigneter Parameter, so daß zusätzliche Clearancebestimmungen empfohlen werden.

Differentialdiagnose

Das Fehlen einer Retinopathie sollte immer an eine andere Ursache der Nephropathie denken lassen. Besteht gleichzeitig ein Diabetes weniger als 10 Jahre, und liegt eine GFR-Verminderung vor, empfiehlt sich die Abklärung durch Biopsie.

Therapie

Prävention

Durch eine konsequente Prävention ist das Auftreten einer diabetischen Nephropathie weitgehend vermeidbar. Die normnahe Blutzuckereinstellung ist dabei von herausragender Bedeutung. Nikotinkarenz und Behandlung der Hypertonie sind weitere wichtige Maßnahmen.
Mit beginnender Verschlechterung der Nierenfunktion müssen die progressionsverzögernden Maßnahmen intensiviert werden. Die adäquate Blutdruckkontrolle reduziert den spontanen Abfall der Filtrationsleistung um 10 ml/min/Jahr. Trotz fehlender endgültiger Beweise sollte ein Zielblutdruck von 120/70 mmHg angestrebt werden. Die Kontrolle des Blutdrucks ist der wichtigste Parameter für die Hemmung der Progression. ACE-Hemmer, β-Blocker und Kalziumantagonisten (Ausnahme: Nifedipin) sind dabei effektiv. Eine Monotherapie mit einem Diuretikum sollte vermieden werden, da die Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems die Progression verstärkt. Für ACE-Hemmer ist ein protektiver Effekt hinsichtlich der Nierenfunktion nachgewiesen.
Bei Typ-II-Diabetikern ist die medikamentöse Behandlung des Hypertonus durch Gewichtsreduktion und Natriumrestriktion zu ergänzen. Insulinresistenz und das damit assoziierte metabolische Syndrom werden so zusätzlich gebessert.
Nikotin erhöht das Risiko einer Nephropathie und beschleunigt das Fortschreiten. Von betroffenen Patienten sollte deshalb das Rauchen aufgegeben werden.

Praktisches Vorgehen

Auf Grund der besonderen Problematik des niereninsuffizienten Diabetikers ist eine enge Kooperation von Hausärzten, Diabetologen und Nephrologen erforderlich. Der Arbeitskreis diabetische Nephropathie hat deshalb ein Kooperationsmodell vorgeschlagen. Danach soll der Hausarzt einen Diabetologen zur Mitbetreuung hinzuziehen, wenn

- HbA_{1c} nicht um mindestens 1% innerhalb von 3 Monaten bis zu einem Zielwert < 8% verbessert werden kann
- schwere Hypoglykämien auftreten, die die Injektion von Glukagon oder Glukose erforderlich machen
- weitere relevante diabetische Folgeschäden auftreten oder vorhanden sind

Eine konsiliarische Mitbetreuung von Nephrologen ist notwendig, wenn

- Blutdruckwerte trotz 6monatiger Therapie im Mittel > 140/90 mmHg liegen
- eine rasch progrediente Mikroalbuminurie erkennbar ist
- die Albuminurie auf > 0,3 g/d ansteigt
- oder das Serumkreatinin auf > 1,3 mg/dl ansteigt

Eiweißbeschränkung

Die Proteinrestriktion sollte nach Manifestation der Nephropathie erfolgen. Empfohlen ist eine Aufnahme von 0,6 g/kgKG/d. Allerdings ist dann eine adäquate kalorische Versorgung des Patienten problematisch. In der Regel muß die Kohlenhydratzufuhr gesteigert werden. Die Insulindosis wird dann angepaßt unter Berücksichtigung der Kumulation von Insulin durch Rückgang der Nierenfunktion. Bei fortgeschrittener Nierenfunktionsverschlechterung (Kreatinin > 5 mg/dl) ist der positive Effekt einer Proteinrestriktion nicht mehr nachgewiesen. Zur Vermeidung einer Mangelernährung sollte die Proteinrestriktion dann aufgehoben werden.

Behandlung der Fettstoffwechselstörung

Die Dyslipidämie des Typ-I-Diabetikers wird meist durch eine optimierte Insulintherapie korrigiert. Bei Typ-II-Diabetikern und bereits eingeschränkter Nierenfunktion persistiert die Fettstoffwechselstörung. Ist eine Hypertriglyzeridämie führend, so sind Diät und strikte Alkoholkarenz oft hilfreich. Fettarme Ernährung (Achtung, Mangelernährung!) spielt in der Therapie der LDL-Hyperlipoproteinämie eine untergeordnete Rolle. Als Lipidsenker sollten Cholesterinsynthesehemmer (Statine) eingesetzt werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Der Patient muß die Spätfolgen des Diabetes mellitus kennen (Dialysebehandlung, Blindheit, Amputationen). Der Verlauf einer diabetischen Nephropathie und die Bedeutung der therapeutischen Maßnahmen (Nikotinkarenz, normnahe Blutzuckereinstellung, antihypertensive Therapie) müssen vom Patienten verstanden werden. Schulung und intensive Aufklärung sind deshalb sehr bedeutsam.

SERVICE Diabetische Nephropathie

Literatur

Landgraf R, Meisel R, Pommer W: Effektive Erkennung und Behandlung von Diabetespatienten mit hohem Risiko. Dtsch Ärztebl 94 (1997) B1570–B1571

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 329 (1993) 1456–1462

Magyorosi A, Ziyadeh FN: Update on pathogenesis, markers and management of diabetic nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens 5 (1996) 756–769

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329 (1993) 977–986

Keywords

diabetic nephropathy, diabetic glomerulosclerosis, Kimmelstiel-Wilson disease, albuminuria

Ansprechpartner

Dialysepatienten Deutschlands e.V., Weberstr 2, 55 130 Mainz, Tel 06 131/85 152, Fax 06 131/835 198, E-Mail dd@mrb.de, Internet http://www.dialyse-online.de/DD/index.html

Prof. Dr. W. Riegel, Universitätskliniken des Saarlandes, Medizinische Klinik IV, 66421 Homburg/Saar, Tel 06841/163 523, Fax 06 841/163 545, E-Mail: Werner.Riegel@med-rz.uni-sb.de

Patientenliteratur

Franz HE: Dialysebehandlung und Nierentransplantation. 5. Aufl. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89 373-250-0

Vor- und Nachteile der verschiedenen Behandlungsmethoden. Leben im Alltag. Ernährungsrichtlinien. Langzeitprobleme.

Standl E, Mehnert H: Das große TRIAS-Handbuch für Diabetiker. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89 373-420-1

Wie Sie unbeschwert und aktiv mit Diabetes leben. Von zwei führenden Experten geschrieben. Mit Empfehlung vom Deutschen Diabetiker-bund.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Mehnert H, Schöffling K, Standl E: Diabetologie in Klinik und Praxis. 4. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-512 804-0

6.6 Vaskuläre Nierenerkrankungen

Kaspar Stelzer und Hans Köhler

Auf einen Blick

Zur Glomerulusfiltratbildung und zur anschließenden Resorptionsarbeit benötigen die Nieren ein hohes Perfusionsvolumen und ein großes Sauerstoff- und Substratangebot. Die kritische Drosselung der Nierendurchblutung durch Stenosierung oder Okklusion der arteriellen Strombahn oder Verlegung des venösen Abflusses auf makro- und mikrovaskulärer Ebene führt akut zu einer Minderung der Nierenfunktion und in schweren Fällen zum Niereninfarkt. Eine chronisch grenzwertige Mangelperfusion verursacht mittel- und langfristig einen fibrotischen Umbau und eine Schrumpfung der Niere.

Makrovaskuläre Perfusionsstörungen

englisch: macrovascular renal diseases

Die intraluminale Einengung der makrovaskulären arteriellen Strombahn kann wie bei anderen großen Arterien durch Vaskulitiden, thromboembolische Prozesse und arteriosklerotische Plaques erfolgen. Ein angiographischer Seitenblick auf die Nierenarterie anläßlich einer Koronarangiographie oder Becken-Beinangiographie zeigt in etwa 20% bzw. 50% der untersuchten Fälle eine signifikante Stenosierung der Nierenarterien. Eine Besonderheit der Niere ergibt sich aus ihrer Fähigkeit, durch Freisetzung von pressorischen Substanzen, insbesondere Angiotensin II, den systemischen Blutdruck steigern zu können, um die Eigenperfusion zu verbessern. Die Nierenarterienstenosen werden deshalb im Beitrag 6.20 (Hochdruckkrankheit) besprochen.

Thromboembolien der Nierenarterien

englisch: atheroembolic renal disease

Grundlagen

Ätiologie

Die Thrombenbildung in den Nierenarterien wird durch direkte Bauchtraumata und bei Sturz und Sprungverletzungen durch Intimaeinrisse beim Zug am Nierenstiel ausgelöst. Da hier der Flankenschmerz als Leitsymptom anderweitig erklärbar ist, wird die Thrombose bei der Erstuntersuchung leicht übersehen. Weitere Ursachen sind

- Strombahneinengungen durch arteriosklerotische Plaque
- Vaskulitiden
- entzündliche Wandveränderungen

Erhöhte intravaskuläre Strömungswiderstände mit Flußverlangsamung, beispielsweise bei Transplantatabstoßung oder Sichelzellanämie, sowie erhöhte Gerinnungsbereitschaft des Blutes bei Dehydratation, nephrotischem Syndrom, Lupus-Antikoagulans und anderen Imbalancen im Gerinnungs/Fibrinolysesystem wirken begünstigend.

Neben lokal entstehenden Thrombosen können stromaufwärts entstandene Gerinnsel mit dem großen Blutstrom in die Nierenarterien eingeschwemmt werden. Die meisten Embolien kommen aus dem Herzen, wo sie bei Vorhofflimmern, Endokarditis, über frischen Herzinfarktnarben oder in dilatierten hypokinetischen Bezirken bei Kardiomyopathie gebildet werden. Bei offenem Foramen ovale sind auch paradoxe Embolien möglich. Weitere Quellen sind Aortenaneurysmata und arteriosklerotische Platten oder thrombotische Auflagerungen auf diesen Plaques. Ostiumnahe Stenosierung begünstigt den embolischen Totalverschluß.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptomatik von Nierenarterienthrombosen und -embolien ist vergleichbar. Sie ist abhängig von der Größe des Versorgungsareals, von einer strukturerhaltenden Minimalperfusion (inkompletter Verschluß, Kollateralen, Kapselgefäße) und von der verbliebenen Nierenrestfunktion. Dumpfer Flankenschmerz auf der betroffenen Seite, verbunden mit Druckschmerz im Nierenlager und vegetativer Begleitsymptomatik wie Übelkeit und Brechreiz, sind häufige, aber unspezifische und nicht obligate Symptome. Makrohämaturie tritt selten, Mikrohämaturie häufig auf. Pressorische Substanzen aus den Randgebieten des Versorgungsareals der betroffenen Arterie können zur Blutdrucksteigerung führen und sollen durch Auslösen von Vasospasmen in der kontralateralen Niere auch bei einseitigem Verschluß bisweilen eine Oligo-Anurie bewirken. Bei persistierender Emboliequelle, beispielsweise bei Vorhofflimmern, muß auch bei erstmaliger Symptomatik von bereits unbemerkt abgelaufenen und rezidivierenden Embolien ausgegangen werden, die unter Umständen auch die kontralaterale Niere bereits vorgeschädigt haben.

Diagnostisches Vorgehen

Der Nachweis von Embolien in Haut, Extremitäten, Fingerbeeren und Nagelbetten kann differentialdiagnostisch hilfreich sein und den Anfangsverdacht verstärken, der bei der Konstellation Flankenschmerz und Vorhofflimmern oder abgelaufenem frischem Infarkt und Mikrohämaturie immer bedacht werden sollte. In der Spätphase kann Fieber auftreten (Resorptionsfieber).
Die Labordiagnostik zeigt eine Leukozytose und eine Mikro- bis Makrohämaturie sowie eine Proteinurie. Das Urin-Natrium kann stark erniedrigt sein (Minderperfusion!). Im Serum steigen die Transaminasen, die Laktatdehydrogenase und die alkalische Phosphatase an (Freisetzung aus nekrotisierendem Nierengewebe). Kreatininanstieg und Diurese sind abhängig von der verbliebenen Nierenrestfunktion. Im Sonogramm (B-Bild) sind ganz frische Embolien nicht sicher zu diagnostizieren. In den Folgestunden kommt es zu einer Parenchymschwellung und nach weiteren Wochen zu einer bindegewebigen Vernarbung mit Kontureinziehung. Die farbkodierte Dopplersonographie zeigt bereits initial Minderperfusionen an. Goldstandard in der Diagnostik ist die Angiographie oder das Angio-NMR. Diagnostische Hinweise ergeben sich auch aus negativen Urogrammen (stumme Niere) sowie aus Minderperfusionen im Kontrastmittel-CT.

Therapie

Ein akuter Verschluß der Nierenarterie kann zur Infarzierung des betroffenen Versorgungsareals der Niere führen, deren warme Ischämietoleranz weniger als zwei Stunden beträgt. Bei Verschluß von Segmentarterien und guter Nierenrestfunktion kann eine konservative Therapie mit Heparin, gefolgt von einer oralen Langzeitantikoagulation, gewählt werden. Spontane Lysen sind unter dieser Therapie beschrieben. Bei großen Verschlußarealen oder bedeutender bilateraler Thrombenbildung wird zum Erhalt der Nierenfunktion eine Revaskularisierung angestrebt. Diese kann chirurgisch oder medikamentös durch Lysetherapie und Angioplastie erfolgen. Der Erfolg ist abhängig von Ausmaß und Dauer der Okklusion, aber auch von einer minimalen strukturerhaltenden Restperfusion durch Kollateralen oder „Kapselgefäße“. Die Restperfusion ist klinisch schwer abschätzbar, erklärt aber, warum bei Nierenarterienverschluß, obwohl die Nierenarterien Endarterien sind, gelegentlich auch noch nach Tagen eine Rekanalisierung mit partieller Restitution der Funktion erfolgreich sein kann.

Atheroembolische Nierenerkrankungen

englisch: microvascular atheroembolic nephropathy

Ätiologie

Bei Operationen oder angiographisch-angioplastischen Eingriffen am arteriosklerotisch veränderten Gefäßsystem können atheromatöse Beete freigelegt werden, aus denen cholesterinhaltige Mikroemboli in das Blut gelangen und in die Peripherie eingeschwemmt werden. Lysetherapie oder Antikoagulation führt zum Abbau von thrombotischem Material über den arteriosklerotischen Läsionen und schafft so einen Kontakt der atheromatösen Beete mit dem strömenden Blut.

Pathophysiologie

Die freigesetzten Cholesterinkristalle werden in die Arteriolen des ZNS, des Gastrointestinaltraktes, der Haut, Muskulatur, Extremitäten und Retina eingeschwemmt. In der Niere werden die Aa. arcuatae und interlobulares mit einem Durchmesser von 100–200 μm okkludiert. Dies führt zu einer akuten Perfusionsminderung im Versorgungsareal der entsprechenden Arteriole. Der Kristallablagerung folgt eine lokale nachgeschaltete Entzündungsreaktion, bei welcher das cholesterinhaltige Material von eosinophilem plasmaproteinhaltigem Material, Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen eingemauert wird. Intimaverdickung an der betroffenen Stelle, konzentrische Fibrosierung der Gefäßwand und interstitielle Fibrosierung im benachbarten Interstitium sind Spätfolgen. Die disseminierten Läsionen führen zu einer Größenabnahme der Niere und zum Kreatininanstieg. Die nachgeschaltete Entzündungsreaktion erklärt, warum bei atheromatösen Embolien die Funktionsminderung der Niere über Monate progredient verläuft, während beispielsweise bei der differentialdiagnostisch zu erwägenden Kontrastmitteltoxizität das Kreatinin schon nach ca. einer Woche seinen Gipfel erreicht.

Diagnostisches Vorgehen

Neben dem Kreatininanstieg wird oft eine Verschlimmerung der meist vorbestehenden Hypertonie gesehen. Auffällig sind Eosinophilämie und Eosinophilurie bei leichter Blutleukozytose sowie Mikrohämaturie und geringgradige Proteinurie. Komplement und Thrombozytenzahlen können durch Verbrauch geringgradig abfallen.
Die Diagnose ergibt sich bei einem durch progredienten Kreatininanstieg nach vorausgegangener Gefäßmanipulation gegebenen Anfangsverdacht, aus der obengenannten Laborkonstellation, aus dem Nachweis extrarenaler Mikroembolien, beispielsweise in der Retina und an den Extremitäten, und eventuell aus einer Haut- oder Muskelbiopsie. Eine Nierenbiopsie ist bei fehlenden therapeutischen Konsequenzen nur bei diagnostischen Zweifeln indiziert.
Differentialdiagnostisch kommen Kontrastmittel oder Medikamententoxizität, interstitielle Nephritiden, Vaskulitiden, Endokarditis mit Herdnephritis und infektassoziierte Nephritiden in Frage. Eine spezielle Therapie gibt es nicht; Antikoagulantien begünstigen den Prozeß und sollten, wenn vertretbar, abgesetzt werden.

Nierenvenenthrombose

englisch: renal vein thrombosis

Grundlagen

Ätiologie

Nierenvenenthrombosen können vor allem bei gesteigerter Gerinnungsbereitschaft des Blutes, von kleinen Nierenvenen ausgehend, auf den Gefäßstiel zuwachsen oder, ausgehend von Kava-oder Vena-ovarica-Thrombosen, auf die Nierenvene übergreifen. Einengung durch intraluminal wachsende Tumorzapfen, beispielsweise bei Nierenzellkarzinomen, oder raumfordernde oder fibrosierende Prozesse aus dem Retroperitoneum, beispielsweise Lymphome, Pankreaszysten, retroperitoneale Fibrose, begünstigen die Thrombosierung. Entzündungsprozesse in der Niere wie Pyelo-

nephritiden und Glomerulonephritiden, insbesondere Lupusnephritis und membranöse Glomerulonephritis sowie starke Dehydratation (bei Kleinkindern), sind weitere Ursachen einer Nierenvenenthrombose. Bei der membranösen Glomerulonephritis mit schwerem nephrotischem Verlauf und Serum-Albuminwerten < 2–2,5 g/dl wird die Häufigkeit der Nierenvenenthrombose mit 5–30% angegeben, während sie bei nephrotischen Syndromen mit anderer Genese, beispielsweise bei Amyloidose, Diabetes oder Minimal-change-Glomerulonephritis, seltener beschrieben wird. Die Proteinurie ist hier unter anderem durch molekulargewichtsbedingte Siebeffekte und dadurch verursachte Imbalancen im Gerinnungssystem ein ursächlicher Faktor der Thrombose und nicht deren Folge.
Eine pathologisch gesteigerte Gerinnungsbereitschaft findet sich bei

- Östrogentherapie
- malignen Tumoren
- Lupusantikoagulans oder Protein-C-Resistenz/Mangel
- Antithrombin-III-Mangel
- Protein-S-Mangel
- hohem Fibrinogen
- hohem Faktor VIII
- erhöhter Plättchenaggregation

Pathophysiologie

Ein akuter thrombotischer Verschluß der Nierenvene führt zu intrarenaler Drucksteigerung mit Kapselspannung, Kompression des Interstitiums und GFR-Abfall. Dies kann bei Sistieren der Perfusion zum Niereninfarkt und zur Ruptur der geschwollenen Niere führen. Bei subakutem Verlauf wird die ischämisch geschädigte Niere funktionslos (stumm) und später fibrotisch umgebaut. Bei langsam progredientem Verschluß im Gefäßstiel können sich die kleinkalibrigen Abflußvenen erweitern und das Blut zur Vena cava ableiten. Die linke Niere hat dazu über die Vena ovarica mehr Möglichkeiten als die rechte. Die Ausbildung eines Umgehungskreislaufes bedarf, wie aus Tierexperimenten bekannt ist, einer Zeitspanne von 1–2 Wochen. Bei langsamem Verschluß im Gefäßstiel kann über diesen Umgehungskreislauf die Nierendurchblutung und die Nierenfunktion erhalten bleiben. Solche Verlaufsformen sind klinisch symptomarm, bleiben aber eine bedrohliche Quelle für Lungenembolien. Bedingt durch den Urokinasegehalt der Niere, kann eine spontane Rekanalisation erfolgen. Langsam progrediente symptomarme Formen werden nur bei gezielter Suche diagnostiziert. Dies erklärt die stark differierenden Häufigkeitsangaben über Nierenvenenthrombosen in der Literatur.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

- Flankenschmerz
- Druckschmerz im Nierenlager
- Schwellung der Niere
- gelegentlich Makrohämaturie

charakterisieren die akute Verlaufsform der Nierenvenenthrombose. Komlikationen sind

- Ruptur der Nierenkapsel
- Blutung
- Lungenembolien

In der Spätphase kann Fieber auftreten. Beidseitige Thrombosierung führt zur Oligo-Anurie, einseitige zur Minderung der Nierenfunktion. Langsam progrediente Formen können symptomarm und klinisch unbemerkt verlaufen.

Diagnostisches Vorgehen

Laboruntersuchungen

Leukozytose, mäßige Proteinurie (Ausnahme: vorbestehendes nephrotisches Syndrom), Mikro- bis Makrohämaturie. Zeichen des Gewebeuntergangs mit LDH-Anstieg werden nur bei perakutem Verlauf beobachtet. Der Anstieg des Serum-Kreatinins wird von der Funktion der nicht betroffenen Niere und dem Gesamtkaliber des venösen Umgehungskreislaufes der betroffenen Niere bestimmt und kann sehr moderat ausfallen. Bei Verdachtsdiagnose sollte gezielt nach Störungen im Gerinnungssystem gefahndet werden. Albuminwerte < 2,5–2g/dl gehen bei nephrotischem Syndrom mit einem gesteigerten Thromboserisiko einher.

Bildgebende Verfahren

Die bildgebenden Verfahren zeigen im Akutfall eine um mehrere Zentimeter vergrößerte Niere mit geschwollenem Parenchymsaum. In der farbkodierten Dopplersonographie und im Kontrastmittel-CT läßt sich die Minderperfusion der Niere und gelegentlich der Nierenvenenthrombus direkt nachweisen. Die wegen potentieller Kavathromben nicht unproblematische Venographie der Vena cava inferior mit retrograder Darstellung der Nierenvene bestätigt die Diagnose. Ein aus anderer differentialdiagnostischer Überlegung, beispielsweise Pyelonephritis veranlaßtes Urogramm kann in der Akutphase ein durch Kompression und Schwellung verursachtes Fehlen der Parenchymphase zeigen. Später ist die Parenchymphase verlängert, und nach weiteren 1–2 Wochen kann das Urogramm eine normale Niere zeigen, bei welcher nur noch die durch Kollateralenbildung verursachte Eindellung der Ureteren auf die Nierenvenenthrombose hinweist. Die NMR-Technik, insbesondere die Angio-NMR, ist ebenfalls zur Darstellung der Nierenvenenthrombose geeignet.

Therapie

Ziel der Behandlung ist die Eliminierung der auslösenden Ursachen, die Erhaltung der Nierenfunktion und die Vermeidung von Lungenembolien und Rezidiven.

Akutbehandlung

Nach Sicherung der Diagnose ist eine sofortige Antikoagulation, beispielsweise mit Heparin, einzuleiten. Bei Antithrombin-III-Mangel wird eine Substitution notwendig. Bei bedrohlichen Nierenfunktionsstörungen ist, unter Beachtung der Kontraindikationen und der Gesamtsituation, eine Lysetherapie indiziert.

Langzeitbehandlung

Im Anschluß an die Akutphase sollten die Patienten mit membranöser Glomerulonephritis und nephrotischem Syndrom mit einem oralen Antikoagulans aus der Cumarinreihe eingestellt werden. Nach statistischen Untersuchungen ist bei dieser Form der Glomerulonephritis bei Serum-Albuminwerten < 2,5 g/dl das Risiko einer bedrohlichen Blutung unter Antikoagulantientherapie geringer als das Risiko einer Nierenvenenthrombose und deren Komplikationen. Die Therapie der Hyperkoagulabilität richtet sich nach dem zugrundeliegenden Defekt. Perakute Formen mit Niereninfarkt zeigen ein akutes Rupturrisiko und bedürfen einer chirurgischen Intervention durch Nephrektomie.

Mikrovaskuläre Nierenerkrankungen

Auf einen Blick

englisch: microvascular diseases of the kidney, microangiopathic nephropathy

Der aus der Pathomorphologie abgeleitete Begriff Nephrosklerose beschreibt mikroskopische Nierenveränderungen, die sich primär an präglomerulären Arteriolen und Interlobulararterien manifestieren (präglomeruläre Mikrostrombahn) und sekundär im nachgeschalteten Perfusionsgebiet zu ischämisch bedingten Glomerulusverödungen und tubulo-interstitiellen Fibrosierungen führen. Hyalinose und Sklerose der Intima und Media definieren dabei das Bild der langsam sich entwickelnden *„benignen"* Nephroangiosklerose. Dieser Befund wird außerordentlich häufig bei Patienten mit Hypertonie oder bei alten Patienten gefunden. Ursache sind funktionell ausgelöste Strukturveränderungen, Anpassungsmechanismen und degenerative Prozesse.

- Die *maligne* Nephroangiosklerose ist durch eine fibrinoide Nekrose der Arteriolen und Interlobulararterien mit Gefäßwandeinblutungen und Thrombosierungen und die konzentrische hyperplastische Proliferation von zellulären Elementen charakterisiert, die dem Gefäßwandquerschnitt eine zwiebelschalenähnlicheSchichtung verleihen.
- Eine Auslösung durch *direkte endothelschädigende* Substanzen, beispielsweise Bakterientoxine, definiert dabei das Bild der **primär** *malignen* Nephroangiosklerose mit dem klinischen Krankheitsbild HUS.
- Der **sekundär** *malignen* Form liegt definitionsgemäß eine zeitlich und ursächlich *vorausgehende krisenhafte Blutdruckspitze* zugrunde.

Pathogenese

Die bevorzugte Lokalisation des primären Schadens in den präglomerulären Widerstandsgefäßen erklärt sich dadurch, daß hier ein besonderes Zahlen- und Reaktionsverhältnis von Endothelzellen zu glatten Muskelzellen besteht (physiologischer Autoregulationsort).
Die morphologischen Veränderungen basieren einerseits auf einer gestörten Wechselwirkung zwischen Endothel und Thrombozyten (HUS, TTP, maligne Nephroangiosklerose) und andererseits auf adaptativen Prozessen in der Gefäßwand (benigne Nephrosklerose, s. Plus 6.16). Eine Störung der antithrombotischen Endothelfunktion führt zu Plättchenthromben, wie sie beim HUS vorkommen.

PLUS

6.16 Pathogenese mikrovaskulärer Nierenerkrankungen

Blutplättchen
Blutplättchen zeigen eine latente Aggregationsbereitschaft, die durch Thromboxan (Aspirin-hemmbar) und ADP aus den Plättchen selbst sowie durch Thrombin in subkoagulatorischer Dosis aktiviert werden kann. Die Aktivierung führt zur Expression von Rezeptoren auf der Oberfläche. Ein wichtiger Rezeptor ist der GP-IIb/IIIa-Rezeptor, welcher an Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor, Fibronektin und andere Proteine bindet. Intaktes Endothel kann durch kontrolliertes Freisetzen und Prozessieren des von-Willebrand-Faktors, von Prostacyklinen und anderen Mediatoren den Thrombozytenaktivierungs- und -aggregationsprozeß verhindern.

Endothel
Darüber hinaus ist das Endothel an der Regelung des Blutflusses und Widerstandes beteiligt. Vasokonstringierende Reize wie Noradrenalin, Angiotensin II, Thromboxan, Endothelin, Vasopressin u. a. werden durch vasodilatierende Freisetzung von Prostacyklin, Stickoxid u. a. in einer Sofortreaktion moduliert. In einem Langzeiteffekt haben pressorische Substanzen wie Katecholamine, Vasopressin, AII u. a. direkt oder vermittelt über Mediatoren aus dem Endothel differenzierende und wachstumsstimulierende Wirkung auf die glatten Muskelzellen, deren Größe und Zahl zunimmt. Dies führt, zusammen mit einer Matrixvermehrung und Veränderungen, die durch Plasmainsudate bewirkt werden, zu einer Gefäßwandverdickung, oft mit gleichzeitiger Lumeneinengung (Hyalinose, Arteriolosklerose). Das so umgebaute Gefäß kann Drucksteigerungen aus dem Systemkreislauf durch Vasokonstriktion besser kompensieren. Es verliert aber an passiver und nach experimentellen Befunden auch an aktiver Dilatationsfähigkeit. Bei RR-Depression kann es daher zu Minderperfusion in nachgeschalteten Gefäßbezirken kommen, während die Reaktion auf vasokonstriktorische Reize verstärkt sein kann. Durch fortgeschrittene Lumeneinengung wird der erhöhte Strömungswiderstand strukturell fixiert und trägt dann zur Unterhaltung des Hypertonus bei.
Blutdruckspitzen können, vor allem wenn sie auf ein durch Toxine oder permanent vasokonstriktorischen Reiz vorgeschädigtes und in seiner Regelfunktion „überfordertes" Endothel treffen, zu einem akuten und massiven Plasmaeinbruch in den subendothelialen Raum führen. Freilegung subendothelialer Strukturen und/oder Versagen von antithrombotischen Endothelfunktionen führt dann zu lokaler Thrombenbildung. Am Augenhintergrund können Plasmainsudate und Kapillarwandrupturen als retinale Blutungen direkt sichtbar gemacht werden. Sie sind ebenso wie die fibrinoide Gefäßwandnekrose ein wichtiges Kennzeichen der malignen Hypertonie. Die „mechanische" Auslösung erklärt den fokalen Befall an vereinzelten Glomeruli. Zu den prädisponierenden Faktoren zählen unter anderem Östrogene und schwarze Hautfarbe. Hormonal-humorale Faktoren können jedoch auch allein, ohne Hypertonus, durch Endothelschäden eine Plasmainsudation und Plättchenaggregation auslösen. Man spricht dann von primär maligner Nephroangiosklerose. Klinische Beispiele sind das hämolytisch-urämische Syndrom, ausgelöst durch das E.-coli-Toxin Verotoxin, Endothelantikörper bei Transplantatabstoßung oder Zytostatika wie Mitomycin C.

Benigne Nephrosklerose

englisch: hypertensive nephrosclerosis

Grundlagen

Ätiopathogenese

Langjähriger Hypertonus führt über obengenannte adaptive Prozesse an den präglomerulären Widerstandsgefäßen zur Arteriolosklerose mit Lumeneinengung, dilatativer Complianceströrung und konsekutiver Ischämie von juxtamedullären Nephronen. Einzelne, vor allem juxtamedulläre Nephrone können ischämisch werden. Die Glomeruli zeigen einen Schlingenkollaps mit Schrumpffältelung der Basalmembranen und eine Mesangiolyse. Später wird die Bowman-Kapsel des geschrumpften Glomerulus mit einer hyalinen Masse ausgefüllt. Der Glomerulus verödet. Makroskopisch ist die Niere anfangs normal groß, später symmetrisch verkleinert und zeigt eine feingranulierte Oberfläche, entsprechend der roten Granularatrophie. Wenn Blutdruckspitzen auch die verdickte und verstärkte präglomeruläre Drossel aufdehnen, kann dies zu erhöhtem Druck auf die glomerulären und postglomerulären Kapillaren und in der Folge zu Proteinurie und interstitiellem Ödem mit nachfolgender interstitieller Fibrosierung führen. In diesem Fall ist der Nierenfunktionsverlust beschleunigt (dekompensierte benigne Nephroangiosklerose). Plättchenthromben und Wandnekrosen werden hier nicht beobachtet.
Die Hypertonie ist ein Progressionsfaktor. Im Endstadium der terminalen Niereninsuffizienz sind dann primäre und sekundäre Schäden nur noch anamnestisch zu differenzieren. Diese Tatsache erklärt auch die Diskrepanz aus der Aussage, daß eine benigne Nephrosklerose allein nur selten zu einer terminalen Niereninsuffizienz führt, und der Beobachtung, daß die terminale Niereninsuffizienz bei Hypertonus gehäuft eintritt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Klassischerweise geht der renalen Symptomatik ein jahrelanger (>5 Jahre) Hypertonus voraus, der zu Beginn keine Veränderungen der Nierenfunktion aufweist (Urinstatus und -sediment sind normal). Die akute Symptomatik beschränkt sich auf Kopfschmerzen, Sehstörungen, Müdigkeit und Palpitationen. Häufig machen Blutdruckmessungen und Laboranalysen aus anderem Anlaß auf das Krankheitsbild aufmerksam.

Diagnostisches Vorgehen

Laboruntersuchungen

Die Proteinurie liegt bei 1–2 g/d, kann in seltenen Fällen aber auch nephrotische Ausmaße annehmen. Das Sediment kann eine leichte Erythrozyturie zeigen. Clearancetechniken ergeben einen verminderten renalen Plasmafluß bei normalem Glomerulusfiltrat (erhöhte Filtrationsfraktion). Die Natriurese bei Flüssigkeitsbelastung ist gesteigert.

EKG

Hypertensive Augenhintergrundveränderungen (Stadium II-III) und Linksherzhypertrophiezeichen in EKG und Echokardiographie erhärten die Diagnose.

Bildgebende Verfahren

Sonomorphologisch sind die Nieren normal groß oder symmetrisch verkleinert. In dem aus anderen Indikationsgründen durchgeführten Nierenarterienangiogramm zeigen die intrarenalen arteriellen Gefäße eine Rarefizierung. Eine reine, ausschließlich durch essentielle Hypertonie induzierte benigne Nephrosklerose schreitet nur langsam und nur in einem geringen Prozentsatz zur terminalen Niereninsuffizienz fort (<5%).

Differentialdiagnose

- renoparenchymatöse Erkrankungen
- Kollagenosen
- rezidivierende Cholesterinembolie

Sekundär maligne Nephrosklerose

englisch: malignant hypertension

Grundlagen

Pathophysiologie

Bei exzessivem Blutdruckanstieg (>125 mmHg diastolisch) oder bei sehr rascher Entwicklung eines schweren Hypertonus kommt es in den präglomerulären Widerstandsgefäßen zu fibrinoider Medianekrose, Wandeinblutung und Plättchenthromben. Proliferierende Myointimazellen, konzentrische Ablagerung von Bindegewebsfasern und Ausbildung einer zweiten Basalmembran lumenwärts der ersten formen eine konzentrisch verdickte Gefäßwand (Zwiebelschalen-Schichtung). Glomeruli sind nur vereinzelt und fokal betroffen. Sie zeigen subendotheliale Ablagerungen in den Kapillaren, Schrumpfung der Basalmembran und später komplette Hyalinisierung. Unterschiedlich fortgeschrittene Stadien der Verödung weisen auf einen rezidivierend schubweisen Verlauf. Die Tubuli sind atrophisch. Es besteht ein tubulo-interstitielles Ödem. Die Immunfluoreszenz zeigt nur unspezifische Ablagerungen von IgG und Komplement. Eine vergleichbare Histologie findet sich bei der Sklerodermie und beim hämolytisch-urämischen Syndrom. In der Akutphase zeigt die Niere flohstichartige Blutungen an der Nierenoberfläche. Die fibrinoide Nekrose wird auch in anderen Gefäßprovinzen wie Cerebrum, Gastrointestinaltrakt und Retina beobachtet. Retinale Blutungen und Papillenödem sind Leitsymptome.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Leitsymptome
- chronische Erhöhung des diastolischen Blutdrucks >125 mmHg
- rasche Entwicklung eines hohen Blutdrucks aus einem normotonen Zustand
- Fundus hypertonicus III–IV
- Nephrosklerose mit progredienter Niereninsuffizienz und Proteinurie

Die Symptomatik beginnt plötzlich mit Kopfschmerzen, Sehstörungen und stark erhöhten diastolischen Blutdruckwerten >130–160 mmHg, sie kann durch zerebrale Krämpfe, Bewußtlosigkeit und Verwirrung aggraviert werden. Vor-

geschaltet ist oft eine Phase mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Polyurie (Druckdiurese), Nykturie und gastrointestinalen Störungen. Akute Linksherzdekompensation und Lungenödeme werden beobachtet. Der Augenhintergrund entspricht einem Fundus hypertonicus III–IV mit weichen Cotton-wool-Exsudaten und Netzhautblutungen sowie Papillenödem. Fehlt das Papillenödem, spricht man von akzelerierter Hypertonie.

Diagnostisches Vorgehen

Die Nierenbeteiligung kann von einer zunächst minimalen Albuminurie mit normaler Nierenfunktion bis hin zum Vollbild der Urämie mit entsprechender Symptomatik reichen. Die Proteinurie liegt bei 1/3 der Fälle < 2 g, bei 1/3 der Fälle > 4 g. Ein Teil der Patienten zeigt Erythrozytenzylinder und eine Mikrohämaturie, deren plötzliches Einsetzen ein wichtiges differentialdiagnostisches Kennzeichen ist. 20% der Patienten zeigen eine Makrohämaturie. Im Blutbild finden sich fragmentierte Erythrozyten. Sonographisch sind die Nieren normal groß, später symmetrisch verkleinert.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch kommen progrediente Glomerulonephritiden, Kollagenosen oder Sklerodermie in Frage. Hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombopenische Purpura und septischer Schock mit Verbrauchskoagulopathie und akutem Nierenversagen können ähnliche klinische Bilder zeigen. Charakteristisch für die maligne Nephrosklerose ist der Bluthochdruck, der der renalen Veränderung zeitlich und ursächlich vorausgeht. Ist dies anamnestisch nicht sicher, muß die Diagnose als Ausschlußdiagnose über die extrarenale Symptomatik und die Charakteristika der anderen Krankheitsbilder gesichert werden; gegebenenfalls Nierenbiopsie.

Therapie

Die Behandlung besteht in einer kontrollierten Blutdrucksenkung. Da einige Formen der malignen Hypertonie über einen Circulus vitiosus mit Reninausschüttung, Angiotensin-II-Bildung, Endothelin-1-Freisetzung, zunehmendem Intimaödem, Minderperfusion und weiterer Reninsteigerung verlaufen, ist der Einsatz von ACE-Hemmern sinnvoll. Auch eine akute Druck- und Volumenentlastung durch Dialyse kann bei eingeschränkter Nierenfunktion die Akutphase der malignen Nephrosklerose und ihre extrarenale Symptomatik stoppen. Insgesamt ist die maligne Hypertonie, bedingt durch die bessere Blutdrucküberwachung und bessere therapeutische Möglichkeiten der Drucksenkung, seltener geworden.

Verlauf und Prognose

Die Nierenfunktion kann sich sehr rasch oder innerhalb einiger Wochen verschlechtern. Klinisch werden auch stumme Verläufe mit symptomlosem Fortschreiten zur Urämie beobachtet. Ohne Blutdrucksenkung führt die maligne Nephrosklerose bei 80–90% der Patienten innerhalb eines Jahres zur Urämie und zum Tode. Bei frühzeitig einsetzender und konsequenter Drucksenkung kann sich die Nierenfunktion teilweise erholen.

Primär maligne Nephrosklerose

Das Auftreten mikrovaskulärer fibrinoider Nekrosen ohne vorbestehenden Hypertonus wird als primär maligne Nephrosklerose bezeichnet.
Auslösende Faktoren sind Endothelschäden und Thrombozytenschäden unterschiedlicher Genese. Zwischen primär maligner Nephrosklerose, die durch arteriolären Befall und Hochdruck (A-Typ) gekennzeichnet ist, und HUS, das durch glomerulären Befall und nephritisches Sediment charakterisiert ist (G-Typ), besteht eine enge Beziehung mit fließenden Übergängen.

Hämolytisch-urämisches Syndrom/ Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Synonym: mikroangiopathisch hämolytische Anämie
englisch: hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura
Abkürzungen: HUS/TTP

Das hämolytisch-urämische Syndrom HUS und die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura TTP sind charakterisiert durch Hämolyse, Thrombozytopenie, Nieren- und/oder ZNS-Beteiligung. Es finden sich fibrinarme Plättchenthromben in kleinen Gefäßen, Anämie durch Hämolyse bei Erythrozytenfragmentierung sowie ischämische Organschäden und Blutungen. Die Veränderungen werden auch unter dem Begriff der Coombs-Test-negativen mikroangiopathisch hämolytischen Anämie zusammengefaßt. Die TTP tritt vermehrt bei Erwachsenen auf und zeigt eine stärkere Beteiligung von ZNS und Nervensystem (Einzelheiten s. Abschnitt Hämatologie). Das bei Kindern vermehrt auftretende HUS zeigt eine überwiegend renale Beteiligung.
Pathogenetisch liegt beiden Formen eine primäre Störung der Endothelfunktion zugrunde. Bei differenten auslösenden Faktoren ist die Endstrecke der Thrombozytenaggregation und mikroangiopathischen Gerinnselbildung mit ihren Folgereaktionen gleich (s. Tab. 6.22). Wegen seiner Häufigkeit kommt dem infektassoziierten HUS eine besondere Bedeutung zu.

Tab. 6.22 **HUS/TTP – Ursachen**

Infekte
- E. coli, Shigellen, Salmonellen (Verotoxin)
- Pneumokokken-(Neuraminidase)
- Viren

exogene Noxen und Medikamente
- Zytostatika (Bleomycin, Mitomycin)
- Ciclosporin, Ticlopidin
- Toxine
- Bestrahlung

endogen-hereditäre Faktoren
- Komplementdefekte

endogen erworbene Faktoren
- Schwangerschaft
- Karzinom (Autoantikörper)
- Transplantatabstoßung (Endothelantikörper)
- Sepsis

Krankheitsbilder

Bei Erwachsenen können neben E. coli auch andere Bakterien oder Viren (Salmonellen, Campylobacter jejuni, Yersinien, Pneumokokken) sowie Medikamente (Zytostatika, Bleomycin, Mitomycin C, Ciclosporin, Ticlopidin) über eine Endothelzellschädigung das Bild des HUS auslösen. Neben einer direkten Schädigung wird auch die Freilegung von Kryptantigenen mit nachfolgender Autoimmunreaktion diskutiert (z. B. Thomsen-Friedenreich-Antigen auf Erythrozyten). Die HUS-Symptomatik wird außerdem bei metastasierenden Karzinomen, bei Transplantatabstoßungen und in der Spätschwangerschaft beobachtet.

Atypische HUS/TTP-Formen treten familiär gehäuft auf, zugrunde liegt in Einzelfällen ein genetischer Defekt (z. B. Chromosom 1q32, der das Protein H kodiert).

Das HUS beim Erwachsenen kann protrahiert verlaufen und rezidivieren, neurologische und renale Symptomatik können in wechselnder Intensität nebeneinander vorkommen. Die spontane Lyse von passageren Plättchenthromben verursacht fluktuierende neurologische Ausfälle. Therapeutisch steht bei bekannter Ätiologie die Elimination der Noxe im Vordergrund (Medikament absetzen, Infekt behandeln, Hypertonus einstellen). Die schwangerschaftsinduzierte Form (HELLP-Syndrom) bedarf einer sofortigen Entbindung. Die Therapie der übrigen Formen besteht in Frischplasmatransfusionen und Plasmaaustausch gegen Frischplasma. Die Ansprechrate wird mit 60–80% angegeben. Rezidive sind möglich. Bei Pneumokokkeninfekten sollte die Plasmapherese gegen Humanalbumin erfolgen, um keine vorgeformten Antikörper gegen Kryptantigene zuzuführen. Ungesicherte Wirkung haben Prostazyklin, Heparin und Vitamin E. Thrombozytentransfusionen gelten als kontraindiziert.

HUS bei metastasierenden Magenkarzinomen hat eine schlechte Prognose. Pathogenetisch werden endothelschädigende Autoantikörper als Auslöser diskutiert. Die Art des auslösenden Faktors, dessen Persistenz und dessen Therapierbarkeit bestimmen den klinischen Verlauf.

Nach Nierentransplantation kann es durch Abstoßungsreaktion und toxische Ciclosporineffekte oder durch Rezidive der Grundkrankheit zu einem HUS kommen. Prädisponierend sind Zweittransplantationen, schlechte Übereinstimmung im HLA-System und lange Ischämiezeit der Spenderniere. Therapeutisch bieten sich Absetzen von Ciclosporin oder FK 506, Therapie der Abstoßungsreaktion und Gabe von Frischplasma-Infusionen oder Plasmapherese an.

SERVICE Vaskuläre Nierenerkrankungen

Literatur

Berk BC, Alexander RW: Biology of the vascular wall in hypertension. In: Brenner BM, Rector FC: The Kidney. 5 th ed. WB Saunders, Philadelphia (1996) 2049–2066

Gross M, Dechend R, Luft F, Sosada M, Frey U, DietzR: Thrombolysetherapie bei Nierenarterienembolien. Internist 37 (1996) 623–627

Lakkis FG, Campbell OC, Badr KF: Microvascular diseases of the kidney. In: Brenner BM, Rector FC: The Kidney. 5 th ed. WB Saunders, Philadelphia (1996) 1712–1730

Remuzzi G, Ruggenenti P: The hemolytic uremic syndrome. Kidney Int 47 (1995) 2–19

Repetto HA: Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. Kidney Int 52 (1997) 1708–1719

Rock GA et al.: Comparison of plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 325 (1991) 393–397

Ruggennenti P, Remuzzi G: The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. Eur J Hematol 56 (1996) 191–207

Sarasin FP, Schifferli JA: Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int 45 (1994) 578–585 G

Vidt DG: Cholesterol emboly: A Common Cause of Renal Failure. Annu Rev Med 48 (1997) 375–385

Witz M, Kantarovsky A, Morag B, Shifrin EG: Renal vein Occlusion: A Review. J Urol 155 (1996) 1173–1179

Keywords

macrovascular renal disease, microvascular renal disease, atheroembolic renal disease, renal vein thrombosis, hypertensive nephrosclerosis, malignant hypertension, hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura

6.7 Bakterielle Harnwegsinfektionen

Matthias Girndt

Auf einen Blick

englisch: urinary tract infection

Bakterielle Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen und sind oft Komplikationen anderer Krankheitsbilder. Zwischen 20–35% aller Frauen machen in ihrem Leben wenigstens einmal eine Harnwegsinfektion durch. Das klinische Bild umfaßt

- asymptomatische Bakteriurie
- Urethralsyndrom
- untere Harnwegsinfektion
- akute bakterielle Pyelonephritis

Das Risiko einer Harnwegsinfektion ist bei Frauen etwa 50mal größer als bei Männern; prädisponierend wirken

- funktionelle oder strukturelle Veränderungen am Harntrakt
- Manipulationen am Harntrakt (z.B. Katheter)
- reduzierter oder fehlender Harnfluß (z.B. Dialyse)
- Harnsteinleiden
- Schwangerschaft
- Immunsuppression (z.B. Nierentransplantation)
- Diabetes mellitus

Das Erregerspektrum der bakteriellen Harnwegsinfektionen hängt von der jeweiligen klinischen Situation ab. Bei außerhalb des Krankenhauses erworbenen Infektionen und Patienten ohne Abnormitäten des Urogenitaltraktes werden in 90% der Fälle E.coli gefunden. Bei nosokomialen Infektionen und Harnabflußhindernissen erweitert sich das Keimspektrum beträchtlich. Etwa 97% der bakteriellen Pyelonephritiden und der Fälle von Urosepsis entstehen durch Keimaszension aus dem unteren Harntrakt, eine hämatogene Infektion der Nieren ist selten.
Die Diagnose wird durch Nachweis einer Leukozyturie und Bakteriurie gestellt. Eine asymptomatische Bakteriurie wird nur bei besonderen Risikokonstellationen therapiert. Die unkomplizierte untere Harnwegsinfektion kann bei Frauen durch eine Kurzzeittherapie mit Antibiotika behandelt werden. Im Unterschied hierzu bedarf die stets komplizierte Harnwegsinfektion des Mannes einer konsequenten antibakteriellen Behandlung über mehrere Wochen.
Besonderes Augenmerk verlangen Harnwegsinfektionen bei Kindern und in der Schwangerschaft, die häufig mit schwerwiegenden Komplikationen verbunden sind (z.B. Pyelonephritis, Sepsis). Die obere Harnwegsinfektion verlangt immer nach einer effektiven antibiotischen Therapie, um die Entwicklung der Urosepsis zu verhindern.

Grundlagen

Epidemiologie

Im Säuglings- und Kleinkindesalter sind Harnweginfekte durch Fehlbildungen des Urogenitaltraktes sowie Schmierinfektionen bedingt. Da urogenitale Mißbildungen beim männlichen Geschlecht häufiger sind, kommen Harnwegsinfektionen im 1. Lebensjahr gehäuft bei Jungen vor. Ab dem 1. Lebensjahr und im schulpflichtigen Alter überwiegen die Harnwegsinfektionen bei Mädchen. Das Auftreten wiederholter Bakteriurien in dieser Phase prädisponiert zu einem erhöhten Risiko, erneut Harnwegsinfektionen, insbesondere während einer Schwangerschaft, zu erleiden. Ein 2. Häufigkeitsgipfel bei Frauen steht in Beziehung zur sexuellen Aktivität und Schwangerschaft. Ein 3. Häufigkeitsgipfel wird jenseits des 50. Lebensjahres beobachtet, für den beim Mann die Prostatahyperplasie, bei der Frau der Descensus uteri mit Harnabflußstörungen prädisponieren.

Definitionen

Der Begriff signifikante Bakteriurie ($>10^5$ Keime/ml Urin) grenzt eine Harnwegsinfektion von einer Kontamination des Urins ab. Da jedoch die Generationszeit von E.coli bei 20 Minuten liegt, ist die Aussagekraft stark davon abhängig, wie frisch der untersuchte Urin ist. Darüber hinaus finden sich in bis zu 46% der Fälle von nicht signifikanter Bakteriurie dennoch Bakterien auch in der Blase. Eine Harnwegsinfektion ist somit nicht durch eine bestimmte Keimzahl, sondern durch das Vorliegen eines uropathogenen Erregers in Monokultur mit begleitender Leukozyturie definiert.

Unterschieden werden

- asymptomatische Bakteriurie, Nachweis von $>10^5$ Keimen/ml Urin, ohne typische Symptomatik
- Zystitis bzw. untere Harnwegsinfektion, symptomatische Infektion mit einer Lokalisation distal der Uretermündung in die Blase
- obere Harnwegsinfektion, Ausdehnung auf die Ureteren und das Nierenbeckenkelchsystem; in der Regel kommt es hierbei zu einer interstitiellen Beteiligung der Nieren im Sinne einer Pyelonephritis
- Urethralsyndrom: typische Symptomatik mit Leukozyturie, Dysurie und Pollakisurie ohne Nachweis signifikanter Keimzahl im Urin; in etwa der Hälfte der Fälle liegt den Beschwerden eine bakterielle Infektion mit niedriger Keimzahl zugrunde; es muß jedoch auch an eine Urethritis durch Chlamydia trachomatis oder, seltener, durch Trichomonaden, Gonokokken oder Candida gedacht werden

Pathogenese

Die weitaus meisten Harnwegsinfektionen entstehen durch Keimaszension durch die Urethra in die Blase und von dort weiter in die Nieren (s. Plus 6.17). Nur etwa 3% der Pyelo-

PLUS

6.17 Pathogenese der aszendierenden Harnwegsinfektion

Erregerquelle
Ausgangspunkt einer Keimaszension ist in der Regel die Besiedlung der distalen Urethra mit potentiell uropathogenen Keimen. Diese stammen meist aus dem Gastrointestinaltrakt. Beim Mann erschwert die Distanz zwischen Anus und Urethralmündung die Besiedlung und die Länge der Urethra die Keimaszension. Offensichtlich gibt es Unterschiede in der Affinität der urethralen Mukosa für die Bindung bakterieller Adhäsionsmoleküle, die das Auftreten rezidivierender Infektionen bei einzelnen Frauen erklären. Es scheint ein Zusammenhang mit der Sekretion von Blutgruppenantigenen in Körperflüssigkeiten zu bestehen. Frauen, die keine Blutgruppenantigene sezernieren, leiden gehäuft unter rezidivierenden Harnwegsinfektionen.

Keimaszension
Die Aszensionsmechanismen von der Urethra in die Blase sind nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt. Keime der Gattung Proteus können durch ihre Begeißelung und lebhafte Beweglichkeit aktiv in die Blase aufsteigen. Dies trifft jedoch auf die Mehrzahl der uropathogenen Erreger nicht zu. Diskutiert werden turbulente Strömungen und Reflux von Urin in die Blase am Ende der Miktion. Zystitiden treten gehäuft im Zusammenhang mit dem Geschlechtsverkehr auf. Ein Keimeintritt in die Blase beim Geschlechtsverkehr ist nachgewiesen und kann dann zur Infektion führen, wenn die Urethra mit pathogenen Keimen besiedelt ist. Gut belegt ist ferner die Keimeinschleppung durch Katheterisierung und Manipulationen am Harntrakt. Eine einmalige Katheterisierung führt in 0,2%, ein Dauerkatheter mit offenem System binnen 48 h in 98% zur Harnwegsinfektion.

Abwehrmechanismen
Eine Keimeinschleppung in die Blase ist nicht gleichbedeutend mit einer Zystitis, da die Blase über Abwehrmechanismen verfügt. Der Urinfluß bei der Miktion führt zur passiven Elimination von Keimen. Darüber hinaus hat Urin eine bislang nicht genau differenzierte bakteriostatische Wirkung, für die unter anderem ein niedriger pH-Wert und starke Schwankungen der Osmolarität eine Rolle spielen. Die Blasenmukosa verfügt über zusätzliche Abwehrmechanismen wie Phagozytose durch Granulozyten und Sekretion von Immunglobulinen. Die Kapazität der Blase zur Keimelimination kann bei der Einschleppung hoher Erregerzahlen überschritten werden. Ferner führt die inkomplette Entleerung zu einer Einschränkung des Verdünnungseffektes bei der Miktion. Restharn und Abflußhindernisse bedingen ein ungünstigeres Verhältnis zwischen Oberfläche der Blasenmukosa und Füllungsvolumen der Blase.

Vesikoureteraler Reflux
Physiologischerweise wird ein Reflux von Harn aus der Blase in die Ureteren während der Miktion durch die Funktion des vesikoureteralen Klappenapparats verhindert. Die häufigste Ursache für ein Versagen dieses Klappenmechanismus sind angeborene Fehlbildungen, entzündliche Veränderungen im Bereich der Blasenwand und neurogene Blasenstörungen. Diese können ein Aufsteigen der bakteriellen Infektion in die Nieren ermöglichen. Ohne Störung des vesikoureteralen Klappenapparats sind aszendierende Pyelonephritiden selten und kommen bei akuter Harnwegsobstruktion und während der Schwangerschaft vor.

nephritiden entstehen hämatogen. Während bei den aszendierenden Infektionen E. coli als Erreger im Vordergrund steht, kommt es zu hämatogenen Niereninfektionen bei septischen Absiedlungen im Rahmen von Staphylokokkeninfektionen, bei Salmonellosen und Tuberkulose.

Prädisponierende Faktoren

Eine Reihe von Faktoren prädisponiert zur Entwicklung von Harnwegsinfektionen (s. Tab. 6.23). Hierzu gehören insbesondere alle Situationen, die eine Verschlechterung des Harnabflusses bedingen. Weiterhin führt eine Begünstigung der Keimaszension oder eine reduzierte Immunabwehr zu einer Erhöhung des Risikos. Eine Rolle spielt auch die physiologische Schleimhautflora. Eine Veränderung der Darmflora, beispielsweise durch antibiotische Therapie, kann uropathogene Keime begünstigen. Ferner weist die Besiedlung der Vaginalschleimhaut mit Laktobazillen einen Schutzeffekt gegen Harnwegsinfektionen auf, was die ansteigende Inzidenz in der Postmenopause erklärt. Letztlich kann der Kontakt mit dem aggressiveren Keimspektrum im Krankenhaus zu nosokomialen Infektionen prädestinieren.
In der Schwangerschaft führt die physiologische Dilatation der Ureteren zu einem Flüssigkeitsaufstau und einer Flußverminderung. Auch die Funktion des vesikoureteralen Klappenmechanismus ist beeinträchtigt. In einer späteren Schwangerschaftsphase kann eine mechanische Kompression hinzukommen.

Tab. 6.23 **Prädisponierende Faktoren für Harnwegsinfektionen**

Harnabflußstörung
- Harnsteinleiden
- Fehlbildungen, Verletzungen, entzündliche Strikturen
- Schwangerschaft
- neurogene Blasenentleerungsstörungen
- fehlende Urinproduktion bei Dialysepatienten

begünstigte Keimaszension
- weibliches Geschlecht
- Blutgruppen-Nonsekretor
- Manipulationen am Harntrakt (Katheter, Zystoskopie)
- vesikoureteraler Reflux
- Schwangerschaft

gestörte Abwehrmechanismen
- Immundefekte
- therapeutische Immunsuppression
- Diabetes mellitus

Beim Diabetes mellitus gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Harnwegsinfektionen sowie auf häufigere komplizierte Verlaufsformen mit Aszension zur Pyelonephritis. Dies beruht auf einer Beeinträchtigung immunologischer Abwehrmechanismen und dem häufigen Vorliegen einer Polyneuropathie, die schon zu Veränderungen der Urodynamik führt, bevor sich klinisch Blasenentleerungsstörungen manifestieren. Eine Korrelation von Infektionen zum Ausmaß der Glukosurie konnte dagegen nicht nachgewiesen werden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Leitsymptome der Zystitis sind
- Leukozyturie
- Dysurie
- Pollakisurie
- gelegentlich Makrohämaturie

Allgemeinsymptome und Fieber sind selten. Klinisch ist eine Trennung zwischen unterer und oberer Harnwegsinfektion nicht immer sicher möglich. Auch wenn entsprechende Krankheitszeichen fehlen, kann eine Beteiligung der oberen Harnwege vorliegen.
Bei der Pyelonephritis (einseitig oder doppelseitig) finden sich in der Regel Rücken- oder Flankenschmerzen, das Nierenlager ist klopfschmerzhaft. Es kann zu abdominellen Beschwerden mit Schmerzen, Erbrechen bis hin zum paralytischen Ileus kommen. Regelhaft tritt eine Leukozyturie, häufig eine Makrohämaturie auf. Zum Krankheitsbild gehören hohes Fieber mit Schüttelfrost, eine Leukozytose und Akutphasezeichen im Blut. Bei schweren Verläufen ist eine Bakteriämie nachweisbar und es kommt zu Kreislaufreaktionen bei Entstehung einer Urosepsis.

Diagnostisches Vorgehen

Diagnostisch wegweisend sind neben der Symptomatik (Dysurie, Pollakisurie) der Nachweis einer Leukozyturie und Bakteriurie im Mittelstrahlurin (s. Plus 6.18).
Die Unterscheidung zwischen unterer und oberer Harnwegsinfektion kann mitunter klinisch schwierig sein. Die sonographische Untersuchung der Nieren und ableitenden Harnwege kann die Frage nach einem Aufstau im Nierenbekken oder Ureter klären. Bei der Pyelonephritis findet sich eine große Niere mit geschwollenem Parenchym und echoarmen Markpyramiden. Das Vorliegen von Nierenabszessen kann sonographisch ausgeschlossen werden. Darüber hinaus kann der Nachweis von Nieren- oder Uretersteinen einen Hinweis auf die Ätiologie der Erkrankung geben.
Bei Kindern im Vorschulalter sollte bei Feststellung einer Harnwegsinfektion in jedem Falle eine urologische Abklärung erfolgen. Im Schulalter kann bei Mädchen ein Rezidiv abgewartet werden. Beim männlichen Geschlecht sowie bei komplizierten Infektionen sollte gezielt nach Harnwegsanomalien und Abflußstörungen gesucht werden. Die Durchführung einer intravenösen Pyelographie wird jedoch in der Regel erst 4–8 Wochen nach Abheilung der Infektion vorgenommen, da infektbedingte Insuffizienzen des vesikoureteralen Klappenapparates zu Fehldiagnosen verleiten können.

PLUS

6.18 Urindiagnostik beim Harnwegsinfekt

Teststreifen und Tauchnährböden
Papierstreifentests sind für die Diagnose der Harnwegsinfektion nur von eingeschränktem Wert, da sowohl der Nachweis von Nitrit (aus dem Stoffwechsel nitritbildender Keime) sowie von Leukozyten eine niedrige Sensitivität hat. Eine Leukozyturie (> 10 Leukozyten/µl) kann einfach und sicher mikroskopisch nachgewiesen werden. Eine Bakteriurie kann durch Verwendung von Tauchnährböden innerhalb von 24 h nachgewiesen und orientierend quantifiziert werden. Entscheidend ist, daß für den Keimnachweis frischer Urin verwendet wird, um falsch-hohe Keimzahlen zu vermeiden. Der bakteriologische Nachweis eines uropathogenen Keims in Monokultur mit begleitender Leukozyturie bestätigt die Diagnose der bakteriellen Harnwegsinfektion.

Keimnachweis
Bei der mikroskopischen Beurteilung kann das Vorliegen zahlreicher Epithelien als Hinweis auf eine Kontamination der Probe gewertet werden. Finden sich sogenannte granulierte Zylinder, spricht dies für das Vorliegen einer oberen Harnwegsinfektion. Es handelt sich dabei um Ausgußformen des tubulären Apparats, bestehend aus dem tubulär ausgeschiedenen Tamm-Horsfall-Protein und Leukozyteneinschlüssen.
Bei dysurischen Beschwerden ohne Keimnachweis ist eine sofortige mikroskopische Untersuchung des Urins unerläßlich, da Trichomonaden nur im warmen Urin durch ihre Geißelbewegung zu erkennen sind.
Bei der Frau spricht man von einer unkomplizierten unteren Harnwegsinfektion, wenn eine oberflächliche Schleimhautinfektion weniger als 48 h symptomatisch ist und nur wenige Harnwegsinfektionen vorangegangen sind, so daß man vom Fehlen funktioneller oder anatomischer Obstruktionen ausgehen kann, und kein Katheter oder Steinleiden prädisponieren. In diesen Fällen kann auf eine Differenzierung des Erregers verzichtet und eine antibakterielle Kurzzeit-Chemotherapie durchgeführt werden. Ihr Erfolg ist innerhalb von acht Tagen zu überprüfen. Hingegen ist der Keimnachweis und die Empfindlichkeitstestung gegenüber Antibiotika bei Krankenhauspatienten und bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren von Bedeutung. Bei ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen ist E. coli der mit etwa 90 % der Fälle häufigste Erreger. Wird die Infektion im Krankenhaus erworben, macht E.coli noch etwa 50 % der Fälle aus, daneben gewinnen Keime wie Proteus, Klebsiella, Enterokokken und Pseudomonas an Bedeutung. Bei diesen nosokomialen Infektionen erlaubt die Keimdifferenzierung eine gezielte antibiotische Behandlung. In > 95 % der Harnwegsinfekte ist eine einzelne Spezies für die Infektion verantwortlich. Der Nachweis einer Mischflora muß als ein Hinweis auf eine Kontamination der Probe gelten.

Therapie

Allgemeinmaßnahmen zur Behandlung von Harnwegsinfektion sind reichliche Flüssigkeitszufuhr und die Gabe von Spasmolytika. Die asymptomatische Bakteriurie ist in der Regel bei gesunden Erwachsenen keine Behandlungsindikation. Bei Kindern, bei Schwangeren und bei prädisponierenden Grundkrankheiten mit erhöhtem Risiko ist eine Keimelimination erforderlich. Harnwegsinfektionen bei Dauerkatheter-Trägern werden in der Regel nur bei Zeichen einer systemischen Mitbeteiligung therapiert.
Bei Frauen, die keine zusätzlichen Risikofaktoren aufweisen, kann bei der unkomplizierten Zystitis eine antibakterielle Kurzzeit-Chemotherapie über 1–3 Tage durchgeführt werden.

Eingesetzt werden
- Kombination Trimethoprim / Sulfamethoxazol

- Amoxicillin
- Cephalosporine
- Gyrasehemmer

Die Behandlung über 3 Tage zeigt eine etwas höhere Erfolgsrate als die Eintagestherapie. Nach etwa einer Woche sollte eine Erfolgskontrolle mittels Urinkultur durchgeführt werden.
Bei Männern, bei denen es durch Beteiligung der Prostata häufig zu Rezidiven kommt, ist eine Kurzzeitbehandlung in keinem Fall möglich; hier handelt es sich immer um komplizierte Infektionen, die über 1–3 Monate behandelt werden müssen.

Schwere obere und nosokomiale Harnwegsinfektionen

Nach Anlage einer Urinkultur Beginn mit einer empirischen Therapie, die nach Eintreffen der Resistenzbestimmung korrigiert wird. Die akute Pyelonephritis erfordert in der Regel initial eine parenterale Antibiotikagabe, orale Weiterbehandlung nach Entfieberung (24–48 Stunden).
Für die empirische Therapie hat sich die Kombination eines Breitspektrum-Penicillins mit einem Aminoglykosid bewährt, alternativ kommt die Kombination eines Breitspektrum-Cephalosporins mit einem Acylamino-Penicillin oder als weitere Alternative der Einsatz von Gyrasehemmern in Frage.

Rezidivbehandlung

Häufig rezidivierende Harnwegsinfektionen stellen ein besonderes therapeutisches Problem dar. Treten sie bei Frauen in Assoziation mit dem Geschlechtsverkehr auf, so kann eine niedrigdosierte postkoitale Prophylaxe erfolgreich sein. Prophylaktisch wirksam ist auch die niedrigdosierte abendliche Einnahme eines Antibiotikums (z. B. 240 mg Cotrimoxazol) über 6 Monate und das Ansäuern des Urins (L-Methionin, Vitamin C). Bei Kindern mit vesikoureteralem Reflux und wiederholten Infektionen ist eine Prophylaxe unverzichtbar.
Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist die Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol nur selten möglich, da sie zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führt und nur unzureichende Wirkspiegel im Urin erreicht werden. In dieser Situation kann in angepaßter Dosierung mit Ampicillin, Cephalosporinen oder Gyrasehemmern behandelt werden. Bei Verwendung von Aminoglykosiden sollten Substanzen mit relativ geringer Nephrotoxizität (beispielsweise Netilmicin) bevorzugt werden.

Prophylaxe

Bei rezidivierenden Infektionen bei Frauen in der Postmenopause haben sich intravaginale Östriolcremes bewährt, die zu einer Wiederherstellung der Vaginalbesiedlung mit Lactobazillen und zu einem sauren pH führen.

Verlauf und Prognose

Die Bakteriurie und die unkomplizierte Harnwegsinfektion bei der erwachsenen Frau führen nicht zur Gefährdung der Nierenfunktion, wenn nicht zusätzliche Faktoren wie ein Diabetes mellitus, Abnormalien des Harnwegs oder andere Vorschädigungen der Nieren vorliegen. Bei intaktem vesikoureteralem Klappenapparat kommt es auch nur in seltenen Fällen zur Keimaszension und Entwicklung einer oberen Harnwegsinfektion. Für die asymptomatische Bakteriurie besteht daher bei der gesunden Frau keine zwingende Therapieindikation.
Ausnahme: Schwangerschaft. Etwa die Hälfte der Schwangeren, bei denen eine asymptomatische Bakteriurie festgestellt wird, entwickeln in der Folgezeit eine symptomatische Harnwegsinfektion, ein Viertel sogar eine Pyelonephritis oder Urosepsis. Darüber hinaus ist die Bakteriurie mit einem gesteigerten fetalen Risiko assoziiert. Die kindliche Mortalität und die Rate minderentwickelter Kinder ist doppelt so hoch bei Schwangeren mit Bakteriurie. Während der Schwangerschaft sollten daher routinemäßige Urinkontrollen durchgeführt und jede Bakteriurie behandelt werden.
Die bakterielle Pyelonephritis mit interstitieller Infektion kann zur Vernarbung im Bereich der Nieren und zur Verminderung der Nierenfunktion führen. Durch die Vernarbung von Nephroneinheiten kommt es in den verbleibenden Nephronen zur Hyperfiltration mit konsekutiver Proteinurie. Bei fortschreitendem Funktionsverlust bildet sich auch eine arterielle Hypertonie aus. Eine besonders vulnerable Phase der Nieren für das Auftreten von bleibenden Schäden besteht bei Kindern vor dem 5. Lebensjahr. Pyelonephritiden entstehen hier vor allem beim vesikoureteralem Reflux auf Grund einer erblichen Fehlbildung des vesikoureteralen Klappenapparats. Der Reflux allein kann zu dauernden Läsionen der Nieren führen, die durch bakterielle Infekte noch akzentuiert werden. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung des vesikoureteralen Refluxes und der rezidivierenden Infekte ist daher von größter Bedeutung für die Verhütung der terminalen Niereninsuffizienz. Tritt bis zum 5. Lebensjahr keine Narbenbildung und keine Reduktion des Glomerulusfiltrats ein, ist die Prognose bezüglich der Nierenfunktion in der Regel günstig.
Bei erwachsenen Frauen geht eine unkomplizierte akute bakterielle Pyelonephritis nur selten in eine chronische Pyelonephritis über. In den meisten Fällen mit dokumentierter Nierenfunktionsverschlechterung liegt zusätzlich eine Vorschädigung der Nieren (z. B. Abflußhindernisse, Diabetes mellitus, Analgetikaabusus, vesikoureteraler Reflux) vor. Statt der Bezeichnung chronische Pyelonephritis sollte die Bezeichnung der jeweiligen Grundkrankheit, die diese Vernarbung verursacht, verwendet werden.
Die Prognose der akuten Pyelonephritis ist in erster Linie durch die Tendenz zur Generalisierung beeinträchtigt. Bei etwa 10–25 % der Fälle werden Bakteriämien beobachtet. Bei systemischer Reaktion und Mitbeteiligung weiterer Organe durch metastatische Absiedlung (z. B. Knochen, Endokard) spricht man von Urosepsis. Da es bei gramnegativer Sepsis in 25 % der Fälle zum septischen Schock kommt, ist die frühzeitige und effektive Therapie für die Prognose bestimmend. Die Letalität des septischen Schocks liegt bei 40 %.

SERVICE Bakterielle Harnwegsinfektionen

Literatur

Bacterial urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am 11 (1997) 513–750

Stelzer K, Allendorff J, Köhler H: Urindiagnostik. Urologe 34 (1995) 351–360

Keywords

urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria, cystitis, acute pyelonephritis

6.8 Interstitielle Nephritis

Kaspar Stelzer und Hans Köhler

Nichtbakterielle interstitielle Nephritis

Synonym: Tubulointerstitielle Nephritis
englisch: interstitial nephritis
Abkürzung: ISN

Grundlagen

Epidemiologie

3–14% aller Nierenbiopsien, die zur Abklärung einer akuten Nierenfunktionsstörung durchgeführt werden, zeigen das histologische Bild einer akuten tubulointerstitiellen Nephritis.
Die schmerzmittelinduzierte chronische interstitielle Nephritis war zeitweilig bei bis zu 20% der Dialysepatienten Ursache der terminalen Niereninsuffizienz.

Ätiologie

Die ISN ist eine uniforme Reaktion der Nieren auf differente Noxen (s. Tab. 6.24). Der Primärschaden kann von Infekten, Immunreaktionen, rezidivierender Ischämie ausgehen oder mechanische, toxische oder physikalisch-chemische Ursachen haben. Metabolische oder hereditäre Faktoren können ursächlich oder prädisponierend beteiligt sein.

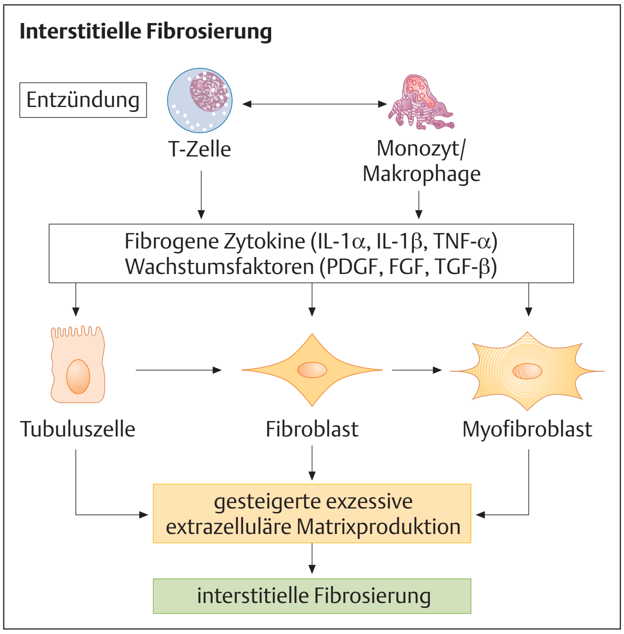


Abb. 6.14 Interstitielle Fibrosierung (nach Schena)

Blei, Kadmium und Germanium reichern sich im proximalen Tubulus an und können neben einem akuten Nierenversagen eine interstitielle Nephritis auslösen. Einzelheiten siehe Abschnitt Umwelt.

Pathophysiologie

Die Unterschiede der auslösenden Prozesse spiegeln sich auch im klinischen Bild wider. Aus praktischen Gründen wird, orientierend am klinischen Verlauf, zwischen akuter und chronischer interstitieller Nephritis unterschieden. Die Übergänge sind fließend.
Initialer Auslöser für die interstitielle Fibrosierung ist eine renale Schädigung von Tubuluszellen, Interstitium oder Kapillarendothel (s. Abb. 6.14 und Plus 6.19).

Tab. 6.24 **Nichtbakterielle interstitielle Nephritis – Ursachen**

immunologisch
- infektassoziierte Immunreaktionen
- medikamenteninduzierte Immunreaktionen
- idiopathische Autoimmunreaktion
- „sekundäre Immunreaktion“ bei immunologischer Grunderkrankung
  - Vaskulitis, Kollagenosen
  - Glomerulonephritis, Transplantatabstoßung

mechanisch-physikalisch
- intrarenale und postrenale Obstruktion
- vesikoureteraler Reflux
- Strahlennephritis

ischämisch-toxisch-physikochemisch
- rezidivierende Ischämie
  - Sichelzellen, nichtsteroidale Antirheumatika
- toxische Substanzen
  - Schwermetalle (Blei, Kadmium)
  - Balkannephropathie, „Chinesische Kräuter“-Nephropathie
- physikalisch-chemische Reizung
  - interstitielle Präzipitate (Kalzinose, Oxalose, Gicht, Medikamente)

metabolisch
- Proteinurie, Lipidurie

hereditär
- Nephronophthise
- Zystennieren

infekt-zytopathisch
- CMV
- Mononukleose
- Hantavirus

PLUS

6.19 Pathophysiologie

Je nach Auslösemechanismus kommt es an den Zellen des Interstitiums, des Epithels und des Endothels zur Expression von chemotaktisch aktiven Substanzen wie MCP-1, Osteopontin und Osteonectin sowie von Adhäsionsproteinen. Dadurch wird eine lokale Immigration und Aktivierung von Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten (T4, T8) veranlaßt. Die aktivierten Lymphozyten und Makrophagen sezernieren Chemokine, Interleukine und Wachstumsfaktoren (Induktions- und Aktivierungsphase). Unter der Wirkung von diesen Botenstoffen, insbesondere PDGF, FGF und TGF-β, differenzieren die Fibroblasten zu Myofibroblasten. Sie produzieren vermehrt Kollagen3, Fibronectin und andere extrazelluläre Matrixkomponenten. Die Wirkung der matrixabbauenden Metalloproteinasen Kollagenase, Stromelolysin u. a. wird durch Aktivierung der zugeordneten Gewebsinhibitoren gehemmt. Auch die Tubuluszellen werden durch inflammatorische Botenstoffe zur Änderung ihres Kollagensynthesemusters und zur vermehrten Matrixproduktion stimuliert (Phase der gesteigerten Matrixsynthese). Diese Prozesse sind nur in der Initialphase reversibel. Nach Wegfall der Noxe kann die Entzündung durch gegenregulatorisch suppressiv wirkende Prozesse gestoppt werden. Die Matrixsynthese wird normalisiert, der Matrixabbau vorübergehend stimuliert (Rückbildungs- und Normalisierungsphase). In einigen Fällen reagieren die aktivierten Fibroblasten nur verzögert oder gar nicht mehr auf supprimierende Signale. Die durch Autoaktivierung perpetuierte „autonome“ Matrix- und Kollagensynthese führt zu progredienter Fibrosierung des Interstitiums. Warum die Fibroblastenaktivierung auch nach Beseitigung der Noxe nur mit Verzögerung und nicht in allen Fällen beendet werden kann, ist zur Zeit nicht ausreichend geklärt. Fortgeschrittene Fibrosierung und Destruktionen an Tubuli und Kapillaren sind irreversibel (s. Abb. 6.14).

Akute interstitielle Nephritis

Synonym: Akute tubulointerstitielle Nephritis
englisch: acute interstitial nephritis

Ätiopathogenese

Immunallergische Form

Die akute interstitielle Nephritis wird häufig durch Medikamente wie Allopurinol, Cimetidin, Ciclosporin, Omeprazol, Fluorochinolon, Sulfonamide, Aciclovir, Rifampicin, 5-Aminosalicylate und nichtsteroidale Antirheumatika verursacht. Prinzipiell kann jedoch jedes Medikament auf immunallergischer Basis eine interstitielle Nephritis auslösen. Die auslösende Immunreaktion kann in der Niere selbst, aber auch extrarenal initiiert werden (s. Plus 6.20).

Nichtallergische Form

Der initiale Schaden muß nicht primär immunologischer Natur sein. Toxische Effekte, Zytoschäden durch Infekte, Tubulusobstruktion, rezidivierende Ischämie und Kristallablagerungen können ebenfalls Induktions- und Aktivierungsmechanismen starten. Bei Kristallablagerungen sind Komplementaktivierungen bekannt. Mehrgleisigkeit der Aktivierungsmechanismen machen das differente Ansprechen auf immunsuppresive Therapie verständlich und erklären, warum die Dichte der zellulären Infiltrate im Interstitium nicht immer mit dem klinischen Verlauf korreliert. „Oxidativer Streß“ und die Kumulation toxischer Metabolite beim Abbau von Proteinen und Lipiden führen über ähnliche Mechanismen zu chronischen Verlaufsformen.

Histologie

Das histologische Bild der akuten tubulointerstitiellen Nephritis ist geprägt durch ein interstitielles Ödem und diffuse Rundzellinfiltrate mit fleckförmiger Akzentuierung, bestehend aus Monozyten, Makrophagen, CD4- und CD8-positiven T-Zellen, Plasmazellen und seltener auch Eosinophilen und Leukozyten.
Charakteristisch bei der chronischen interstitiellen Nephritis sind Zunahme der extrazellulären Matrix und der Fibrillen (interstitielle Fibrose), Tubuluszellatrophie mit dilatierten Tubuluslumina, Verdickung der tubulären Basalmembran und periglomeruläre zwiebelschalenähnliche Fibrosierung. Im Spätstadium entwickeln sich globale Glomerulosklerose (Verödung) und medulläre Zysten.
3–14% aller Nierenbiopsien, die zur Abklärung einer akuten Nierenfunktionsverschlechterung durchgeführt werden, zeigen das histologische Bild einer akuten tubulointerstitiellen Nephritis.

PLUS

6.20 Pathogenese der akuten immunallergischen interstitiellen Nephritis

Dendritische Zellen, Makrophagen oder aktivierte Tubuluszellen nehmen Antigen aus dem Tubuluslumen oder aus interstitiellen Kapillaren auf, prozessieren es und präsentieren es zusammen mit MHC-Klasse-II-Antigen. Nach T-Zell-Aktivierung wird dann eine zellulär-zytotoxische Immunantwort, eine Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ oder, seltener, nach B-Zell-Aktivierung eine humorale Antwort ausgelöst. Die Immunisierung kann auch extrarenal erfolgen und die Niere sekundär involvieren. So können beispielsweise Antikörper gegen Bakterienbestandteile mit Tubulusstrukturen Kreuzreaktionen zeigen. Bei den humoralen Formen ist wie bei den Glomerulonephritiden eine „In situ“-Immunkomplexbildung möglich, beispielsweise bei Tubulusbasalmembran-Antikörpern. Die Ablagerung von Immunglobulinen im Interstitium wird ebenfalls beobachtet (Kryoglobulinämie). Medikamente oder deren Metabolite können durch Anlagerung an Tubulusstrukturproteine als Neoantigen fungieren und eine humorale Immunreaktion auslösen (Captopril, Methicillin). Häufiger als die humorale Immunreaktion wird eine zellulär-zytotoxische Reaktion zum Auslöser einer interstitiellen Nephritis. Interstitielle Granulombildung wird bei besonders schwer verlaufenden Formen beobachtet. Zelluläre Infiltrationen mit rundkernigen Zellen und Makrophagen sind bei allen drei Reaktionsformen beschrieben.

Klinisches Bild und Diagnostik

Der klassische medikamentös- oder infektallergische Typ ist geprägt durch
- Fieber
- Flankenschmerz
- Arthralgien
- makulopapulöses Exanthem
- raschen Kreatininanstieg

Die Erkrankung kann auch symptomarm bis klinisch symptomlos ablaufen und nur zufällig durch Kreatininanstieg, Anämie, Schwäche, Müdigkeit oder Zeichen der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz entdeckt werden. Die Diurese ist in über der Hälfte der Fälle erhalten. Eine Begleithypertonie wird in 50% der Fälle, insbesondere bei Wasserretention, registriert. Bei persistierender Noxe und in besonders schweren Fällen kann innerhalb weniger Tage das Stadium der Dialysepflicht erreicht werden.

Diagnostisches Vorgehen

Bei Infekten, die antibiotisch behandelt werden, ist eine Zuordnung der interstitiellen Nephritis zum Medikament oder zum Infekt häufig erschwert. Die Medikamentenanamnese sollte sich auf die letzten 14 Tage und auf frühere Allergien erstrecken. Eine interstitielle Nephritis kann aber auch noch Wochen bis Monate nach Beginn einer Medikation auftreten (5-Aminosalicylsäure) und in Einzelfällen (Rifampicin) durch repetitive Gabe ausgelöst werden. Dosisunabhängigkeit und Aggravierung bei Reexposition sind charakteristisch für eine medikamentös-allergische Genese.

Bildgebende Verfahren und Labordiagnostik

Im Sonogramm kann sich die Niere unauffällig darstellen oder einen geschwollenen und verdichteten Parenchymmantel zeigen. Die Labordiagnostik zeigt neben dem obligaten Kreatininanstieg Auffälligkeiten im Urinstatus und -sediment. Die Proteinurie liegt typischerweise <2 g/d und zeigt in der SDS-Elektrophorese tubulären Charakter, kann jedoch, beispielsweise bei nichtsteroidalen Antirheumatika als Auslöser, auch stärker ausgeprägt sein. Sterile Leukozyturie wird häufig beobachtet. Eosinophilurie tritt bei der medikamentenallergischen Form auf, ist jedoch nicht obligat und nicht beweisend. Bei schweren allergischen Formen kann eine Erythrozyturie auftreten, die üblicherweise nicht zur Symptomatik der interstitiellen Nephritis gehört. Hyperchlorämische Azidose, Hyperkaliämie, eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit (Nykturie), Glukosurie und Aminosäureverluste sind Ausdruck einer gestörten tubulointerstitiellen Struktur und Funktion. Im Serum kann als Hinweis auf die allergische Genese die Zahl der eosinophilen Leukozyten und IgE erhöht sein. Tubulusbasalmembran-Antikörper werden eher bei idiopathischen Formen, Vaskulitiden und Transplantatabstoßungen gefunden. Ihr Nachweis ist jedoch nicht obligat für eine interstitielle Nephritis und nicht beweisend. Die Sicherung der Diagnose erfolgt histologisch. Differentialdiagnostisch müssen akutes Nierenversagen durch Medikamente oder Infekte, Glomerulonephritis und Vaskulitis ausgeschlossen werden.

Therapie

Wichtigste Maßnahme ist die Ausschaltung der Noxe. Bei gesicherter medikamenteninduzierter Genese ist eine Reexposition dringlichst zu vermeiden (Allergiepaß).
Bei schweren Verlaufsformen oder weiterem Kreatininanstieg nach Elimination der Noxe sollte die Diagnose histologisch gesichert und eine Therapie mit Steroiden erwogen werden. Dosierungen mit 1 mg/kgKG in ausschleichender Dosierung über 4 Wochen und Steroidpulstherapie mit Dosen von 0,5–1 g wurden laut Einzelberichten erfolgreich eingesetzt. Der therapeutische Effekt von Steroiden ist abhängig vom immunologischen Grundprozeß und von der Redundanz der Aktivatoren. Kontrollierte Studien fehlen und sind wegen der Schwierigkeiten der Patientenrekrutierung bis auf weiteres auch nicht zu erwarten.

Verlauf und Prognose

Die akute interstitielle Nephritis kann innerhalb von Tagen zur Dialysepflicht führen, aber auch symptomarm in die chronische Form übergehen. Nach Ausschaltung der Noxe kann in der Frühphase die Veränderung der akuten interstitiellen Nephritis spontan voll reversibel sein. Später bestimmt das Ausmaß der interstitiellen Fibrose den Grad der Defektheilung. Nicht in allen Fällen kommt der Fibrosierungsprozeß nach Absetzung des Medikamentes zum Stillstand.

Chronisch interstitielle Nephritis

englisch: chronic interstitial nephritis

Die bei der akuten interstitiellen Nephritis genannten Mechanismen können bei weniger heftiger Reaktion und zeitlich gestrecktem Ablauf kontinuierlich in das Bild der chronisch-interstitiellen Nephritis übergehen. Der Verlauf ist symptomarm. Oft sind Funktionsausfälle, verursacht durch interstitielle Strukturdefekte oder beginnende Urämie, die ersten klinischen Zeichen. Bei den Symptomen stehen Anämie und Müdigkeit im Vordergrund. Labordiagnostisch wegweisend sind neben Anstieg des Kreatinins eine tubuläre Proteinurie, renal-tubuläre Azidose, Hyperkaliämie und Konzentrationsdefekte (Nykturie) sowie eine sterile Leukozyturie. Im Sonogramm zeigen sich die Nieren klein und echodicht.

Interstitielle Nephritis durch nichtsteroidale Antirheumatika

englisch: interstitial nephritis due to nonsteroidal antiinflammatory drugs

Das Auftreten einer interstitiellen Nephritis unter NSAR wird durch vorbestehende Niereninsuffizienz und Nierenvorschäden, durch Nephrotoxine oder andere Medikamente gefördert. Die Erkrankung verläuft symptomarm, Hypersensitivitätsreaktionen wie Fieber und Arthralgien fehlen meistens. Die Proteinurie entspricht gelegentlich einem nephrotischen Syndrom, was auf eine glomeruläre Mitbeteiligung schließen läßt. Nach Absetzen der NSAR kann die große Proteinurie über Monate persistieren. Pathophysiologisch wird

die Freisetzung von permeabilitatätssteigernden Zytokinen durch die im Mesangium und Interstitium akkumulierten Lymphozyten diskutiert. Daneben kann jedoch auch die rezidivierende kritische Markischämie (Prostaglandinsynthesehemmung) die tubulo-interstitielle Nephritis starten und fördern.

Analgetika-Nephropathie

englisch: analgesic-associated nephropathy

Der regelmäßige Gebrauch von phenacetinhaltigen Schmerzmitteln führt bei kumulativen Dosen von 1–3 kg zu charakteristischen Nierenveränderungen (1953 von den Schweizer Pathologen Spühler und Zollinger unter dem Begriff Phenacetin/Analgetika-Nephropathie zusammengefaßt und beschrieben). Abhängig von geographischen Besonderheiten, lokalen Gewohnheiten und legislativen Restriktionen ist die Analgetika-Nephropathie bei bis zu 20% der Fälle Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz.
Der erschwerte Zugang zu Schmerzmitteln, vor allem von Kombinationspräparaten, läßt die Zahl der Analgetika-Nephropathien zurückgehen. Ein alleiniges Verbot von Phenacetin und der Austausch gegen Paracetamol reichen allerdings nicht aus.

Grundlagen

Ätiopathogenese

Schmerzmittel und nichtsteroidale Antirheumatika hemmen die Prostaglandin- und Leukotriensynthese, die bei kritischer Reduktion der Nierenperfusion die Nierenmarksdurchblutung sichern. Aus dieser Konstellation ergibt sich eine besondere Anfälligkeit für unerwünschte Wirkungen der Schmerzmittel bei Schock und Zuständen mit vermindertem effektivem arteriellem Blutvolumen wie bei nephrotischem Syndrom, Leberzirrhose und Herzinsuffizienz. Daneben wirken die Niereninsuffizienz über die Reduktion der Nephrone, Arterio- und Arteriolosklerose sowie Diabetes über eingeschränkte Autoregulationsmechanismen prädisponierend. Während schwere renale Ischämie, insbesondere des Nierenmarks, zum Bild des akuten Nierenversagens führt, scheint eine fortgesetzte grenzwertige Perfusion über die eingangs geschilderten Mechanismen die Markfibrosierung zu fördern. Metaboliten des Paracetamols (Chinonimin) können in „statu nascendi" mit Strukturproteinen der Tubuluszellen reagieren, wenn sie nicht sofort durch Glutathion abgefangen werden. Die in Kombinationspräparaten häufig zugesetzte Acetylsalicylsäure reichert sich im Nierenmark stark an. Dies führt einerseits zu einer weiteren Minderung der Markdurchblutung über die Hemmung der Prostaglandinsynthese. Andererseits kann die Acetylsalicylsäure durch substanzeigene metabolische unerwünschte Wirkungen die Glutathionsynthese und die Energieversorgung der Tubuluszelle hemmen und damit die Toxizität von Paracetamol potenzieren. Toxizitätssteigernd wirken auch Kombinationen mit Pyrazolonderivaten.

Histologie

Pathomorphologisch sind die Nieren zunächst noch normal groß, später verkleinert mit wellenförmiger Oberfläche. Das Parenchym ist stellenweise verschmälert und fibrosiert. Stehengebliebene normale Parenchymareale wirken hypertrophiert. Auf der Schnittfläche fallen die Papillennekrosen mit Verkalkungen sowie degenerative medulläre Zysten auf. Das mikroskopische Bild zeigt neben den Veränderungen der chronisch-interstitiellen Nephritis (interstitielle Fibrose, Tubulusatrophie und Rundzellinfiltrate) fokale Sklerose der Glomeruli, Arteriolosklerose und als charakteristische Eigenart eine homogene Verdickung der Basalmembranen in den Kapillaren des Nierenbeckens und Marks, die als Kapillarsklerose bezeichnet wird (82% der Fälle).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Klinisch verläuft die Analgetika-Nephropathie lange Zeit symptomarm. Die renale Symptomatik tritt erst nach Jahren auf. Im Vordergrund steht oft die extrarenale Symptomatik. Die Anämie ist durch gastrointestinale Blutungen, Hämolyse oder verminderte Bildung bei Erythropoetinmangel und toxische Einwirkungen auf das Knochenmark stärker ausgeprägt, als es der Nierenfunktion entspricht. Durch progrediente zerebrale, kardiale oder periphere Arteriosklerose wirken die Patienten vorgealtert. Die bräunliche Verfärbung der Haut zeigt eine periorbitale Akzentuierung. Anamnestisch werden häufig Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen angegeben. Der Schmerzmittelabusus selbst wird oft negiert. Der Abgang nekrotischer, abgestoßener Papillen kann von Koliken und Makrohämaturie begleitet sein und die Symptomatik einer Nierensteinkolik imitieren. Die gestörte Papillenstruktur begünstigt Harnwegsinfekte und Pyelonephritiden. Aber auch ohne Harnwegsinfekte wird häufig eine sterile Leukozyturie im Sediment nachgewiesen. Nykturie weist auf eine gestörte Harnkonzentration hin. Trotz renalem Salzverlust wird häufig eine Hypertonie beobachtet, die einer vermehrten Reninsynthese bei Abnahme vasodilatierender Prostaglandine zugeschrieben wird, teilweise aber auch Folge der fortgeschrittenen generalisierten Arteriosklerose ist. In der Spätphase bestimmt die Urämie das klinische Bild. Mit einer Latenzzeit von Jahrzehnten treten gehäuft multifokale Urothelkarzinome auf, die sich durch Obstruktion oder Blutungen bemerkbar machen.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose ergibt sich aus der Schmerzmittel-Anamnese, Nierenmorphologie und der „sterilen" Leukozyturie. Sonomorphologisch und im CT finden sich verkleinerte Nieren mit unregelmäßig breitem Parenchymband und buckeliger Oberfläche sowie einem girlandenförmigen Kranz von verkalkten Papillen um das Nierenbecken. Im Urogramm füllen sich die Strukturdefekte in den Papillen mit Konstrastmittel, so daß, ausgehend vom kontrastmittelgefüllten Nierenbekken, pinselförmig oder fingerförmig verbreiterte Kontrastmittelstraßen zentrifugal in die Papillenkegel hineinführen. Abgestoßene, in situ verbliebene Papillen werden ringförmig von Kontrastmittel umschlossen und machen sich als Aussparung bemerkbar.

Bei den Laboruntersuchungen sind Anämie, Hyperkaliämie, metabolische Azidose, sterile Leukozyturie und gelegentlich auch Mikro- und Makrohämaturie auffällig. Die Proteinurie liegt meist < 2 g und zeigt in der SDS-Elektrophorese ein tubuläres Muster.

Differentialdiagnose

Das wichtige morphologische Kriterium der Papillennekrose und -verkalkung kann auch bei Diabetes mellitus, Sichelzellanämie, Pyelonephritis, Nierentuberkulose, Oxalosen und Kalzinosen beobachtet werden. Daneben sind differentialdiagnostisch die in Tabelle 6.24 zusammengefaßten anderen Ursachen einer chronisch interstitiellen Nephritis auszuschließen.

Therapie

Im Vordergund stehen Elimination der Schmerzmittel, Hypertonieeinstellung, Ausgleich der Azidose und frühzeitige Therapie der Harnwegsinfekte, um die Progression der Erkrankung zu verzögern oder zum Stillstand zu bringen. GFR-Werte < 30 ml/min, persistierende Proteinurie, Hypertonie und weiterer Gebrauch von Schmerzmitteln verschlechtern die Prognose.

Verlauf und Prognose

Nach jahrelang schleichendem Verlauf wird das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz erreicht. Gastrointestinale Symptomatik und progrediente Arteriosklerose komplizieren den Verlauf. Sowohl im Spätstadium als auch nach Nierentransplantation treten gehäuft zerebrovaskuläre Komplikationen und multifokale Urothelkarzinome auf, die eine Überwachung mit halbjährlicher Sonographie und Urin-Zytologie-Kontrolle notwendig machen.

Granulomatöse interstitielle Nephritis

englisch: granulomatous interstitial nephritis

Die granulomatöse interstitielle Nephritis ist eine Sonderform der interstitiellen Nephritis. Die Granulome bestehen aus T-Zellen und Makrophagen und sind eine heftige zytotoxische immunologische Antwort auf ein fremdes Antigen, welches nicht eliminiert werden kann. Histologisch charakteristisch sind fokale Tubulusepithelnekrosen und zerstörte tubuläre Basalmembranen mit Komplementablagerungen an den Tubulusbasalmembranen. Die Tubuluszellen, infiltrierende Zellen und Epitheloidzellen zeigen eine verstärkte HLA/DR-Expression (Ausnahme: Sarkoidose). Ursachen siehe Tabelle 6.25.
Die granulomatöse Form der medikamenteninduzierten interstitiellen Nephritis gilt als besonders schwere Verlaufsform mit ungünstiger Prognose. Die therapeutischen Optionen bestehen im Absetzen der Medikamente, Elimination des infektiösen Agens und Behandlung der Grundkrankheit. Bei Sarkoidose wurde erfolgreich mit Steroiden behandelt, bei den medikamentenassoziierten Formen ist der Einsatz von Steroiden umstritten.

Tab. 6.25 **Granulomatöse interstitielle Nephritis – Ursachen**

medikamentös
– Antibiotika
infektiös
– Mykobakteriose
– Histoplasmose
– E. coli
Sarkoidose
– mit Uveitis und Lungenbeteiligung
– ohne Uveitis und Lungenbeteiligung
Fremdkörperreaktionen an Kristallen
– Oxalose
– Cholesterinembolie
Morbus Wegener
– glomeruläre und vaskulitische Beteiligung

Interstitielle Nephritis bei Virusinfekten

Viele Virusinfekte können über Immunreaktionen eine ISN auslösen. Einige Viren, wie CMV und Hantaviren haben jedoch eine direkte zytopathische Potenz für Zellen der Tubuli und des Interstitiums.

Hantavirus-induzierte Nephropathia epidemica

Auslöser sind RNS-Viren, die in Endemiegebieten (in Deutschland: Mittelgebirge und Schwäbische Alb) von Rötelmäusen und anderen Nagern über Sektretverunreinigung von Lebensmitteln übertragen werden. Sie lösen eine grippeartige fieberhafte Erkrankung aus, die durch hämorrhagische Diathesen, Thrombopenie, Lungenblutung, Erythrozyturie und rasche Niereninsuffizienz kompliziert wird. Die Histologie zeigt, neben glomerulären Veränderungen, eine ausgeprägte interstitielle Nephritis. Die Diagnosesicherung erfolgt über den serologischen Nachweis von IgM-Antikörpern, die nach 1–2 Wochen auftreten und über 3 Wochen persistieren. Wegen der fehlenden Kreuzreaktivität der einzelnen Subtypen muß gegen mehrere Subtypen getestet werden. Die Therapie ist symptomatisch.

Weitere Formen der interstitiellen Nephritis

Balkannephropathie

In den Balkanstaaten und Nordafrika tritt lokal gehäuft eine chronisch interstitielle Nephritisform auf. Sie beginnt in der 3.–5. Lebensdekade symptomarm mit tubulärer Proteinurie und eingeschränkter renaler Konzentrationsfähigkeit und führt zur symmetrischen Nierenschrumpfung und terminalen Niereninsuffizienz. Als auslösendes Nephrotoxin werden Mykotoxine (z. B. Ochratoxin A) in verunreinigtem Getreide vermutet. Tubuluszellen und Endothelien zeigen hyperchromatische und karyomegale Veränderungen.

SERVICE Interstitielle Nephritis

Literatur

Eine zusammenfassende Übersicht findet sich in der Zeitschrift „Der Internist“ 37, Heft 11 (1996)

Bhaumik SK, Kher V, Pradeep A, Pradeep K, Singhai M, Gupta A, Pandey R, Sharma RK: Evaluation of Clinical and Histological Prognostic Markers in Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. Renal failure 18 (1996) 97–104

Fillastre JP, Legallicier B, Godin M, Le Roy F: Nephropathies interstitielles d origine medicamenteuse ou toxique. La Presse Mèdicale 26 (1997) 477–484

Fine LG, Ong ACM, Norman JT: Mechanisms of tubular interstitial injury in progressive renal diseases. Eur J Clin Invest 23 (1993) 259–265

Jones CL, Eddy AA: Tubulointerstitial nephritis. Pediatr Nephrol 6 (1992) 572–586

Miller BW, Miller SB, McKenzie CR, Davilla TM: Granulomatous Interstitial Nephritis: Drug Hypersensitivity, Infection or Sarcoidosis? Am J Kidney Dis 30 (1997) 586–588

Papadimitriou M: Hantavirus nephropathy. Kidney Int 48 (1995) 887–902

Schena FP, Gesualdo L, Grendallano G, Montinaro V: Progression of renal damage in human glomerulonephritides: Is there sleight of hand in winning the game? Kidney Int 52 (1997) 1439–1457

Strutz F, Becker V, Müller GA: Interstitielle Beteiligung bei Glomerulonephritiden. Internist 37 (1996) 1143–1151

Keywords

acute interstitial nephritis, chronic interstitial nephritis, analgesic-associated nephropathy, Hantavirus nephropathy

6.9 Nephrolithiasis

Dietmar Neisius und Klaus Frommherz

Auf einen Blick

Synonym: Urolithiasis, Harnsteinerkrankung
englisch: urinary lithiasis, urolithiasis, nephrolithiasis

In den ableitenden Harnwegen entstehen Harnsteine infolge eines gestörten Gleichgewichts bei der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen. Eine lebensbedrohliche Komplikation ist die durch Obstruktion und Infektion verursachte Urosepsis.

- Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen
- die Prävalenz beträgt 4% und steigt mit dem Lebensalter (bei 65jährigen 7,5%)
- die Steinbildung ist multifaktoriell; neben exogenen Faktoren (Streß, falsche Ernährung) spielen endogene Faktoren eine prädisponierende Rolle
- die Steine setzen sich aus Kristallen und einem geringen Anteil einer organischen Grundsubstanz (Matrix) zusammen
- Leitsymptom ist die Kolik mit krampfartigen wellenförmigen starken Schmerzen bis hin zum Vernichtungsschmerz
- Sonographie und Pyelographie sind diagnostisch die bildgebenden Verfahren der Wahl
- ⅔ aller Harnsteine gehen spontan ab; die Behandlung erfolgt in diesen Fällen entsprechend der Schmerzsituation spasmolytisch und analgetisch
- nicht abgangsfähige Harnsteine bedürfen einer endourologischen instrumentellen Maßnahme bzw. einer extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL)
- das Risiko von Rezidivsteinen ist hoch; zu ihrer Vermeidung tragen eine Erhöhung der täglichen Flüssigkeitszufuhr sowie die Reduzierung der Protein- und Kochsalzzufuhr bei; spezielle Maßnahmen richten sich nach der Steinart

Grundlagen

Epidemiologie

Die Inzidenz der Urolithiasis beträgt in Deutschland 0,4%, die Prävalenz 4%. Männer und Frauen sind gleich häufig von der Erkrankung betroffen. Die Prävalenz steigt mit dem Lebensalter und beträgt bei > 65jährigen 7,5%.
Die Epidemiologie der Harnsteine im Kindesalter zeigt regionale und ethnische Unterschiede. Während im Mittleren Osten, in Asien, Afrika und Südamerika die kindliche Urolithiasis ein häufiges Krankheitsbild ist, beträgt die Häufigkeit in den industrialisierten westlichen Ländern bei Kindern < 15 Jahre nur 1 : 45000. Jungen sind etwas häufiger als Mädchen betroffen. Bei Kindern liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter in den USA bei 11 Jahren, in England und Deutschland bei 5–6 Jahren.

Ätiopathogenese

Multifaktorielle Ereignisse führen zur Entstehung von Harnsteinen. Nicht nur exogene Faktoren wie geographische und klimatische Einflüsse, Streßsituationen oder Ernährungsgewohnheiten, sondern auch endogene Faktoren wie

- Harnübersättigung
- Infektionen
- Harnabflußstörungen
- Stoffwechselstörungen
- angeborene Fehlbildungen

spielen eine Rolle bei der Störung des Gleichgewichts der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen. Bei vielen Menschen entstehen trotz hoher Konzentration von lithogenen Substanzen im Urin keine Steine, weil eine große Menge von Inhibitorstoffen gegen die Steinbildung in unterschiedlichen Phasen der Kristallisation, Nukleation und Aggregation produziert wird (niedermolekulare Substanzen wie Magnesium, Zitrat und Pyrophosphat sowie Glykoproteine, Nephrokalzin, Glykosaminglykan). Ein Mangel an kristallisationshemmenden Substanzen, die bei Gesunden die Steinbildung verhindern, führt umgekehrt zur Konkremententstehung. Der endgültige Ort der Steinentstehung im Harntrakt ist abhängig von der Fixierung der Kristalle, der Wachstumsgeschwindigkeit und den Urinabflußverhältnissen.

Pathophysiologie

Harnsteine bestehen aus Kristallen mit einem 2–10%igen Anteil einer organischen Grundsubstanz (Matrix). Die Matrix (Mukoprotein), die wie ein Gerüst den Stein durchzieht, ist immer dann von pathogenetischer Bedeutung, wenn sie von der Niere unter pathologischen Bedingungen vermehrt gebildet wird und sich die Harnsalze sekundär ablagern.
Darüber hinaus ist die Kristallisation von Harnsalzen in einer übersättigten Lösung von pathogenetischer Relevanz, wenn Harnsalze ausfallen, weil das Löslichkeitsprodukt im Urin überschritten wird. Es kommt zur freien oder fixierten Kristallisation der Harnsalze. Die „fixierte Harnsteinbildung" findet am vorgeschädigten Papillenepithel mit sekundärer Verkalkung statt. Die Verkalkungen nehmen durch Kristallisation und Aggregation zu und wachsen zu fixierten Kelchsteinen heran. Die Kelchsteine können abgestoßen werden und je nach Harnabflußverhältnissen spontan abgehen oder an anderen Stellen des Harntraktes festgehalten werden. Verbleiben die Kelchsteine im Harntrakt, so können sie an jeder Stelle (beispielsweise im Nierenbecken, im Harnleiter oder in der Harnblase) weiterwachsen! Wenn der Urin mit Harnsalzen stark übersättigt ist, kann es ohne jede Vorschädigung des Nierengewebes und des Harntraktes zu direkter Kristallisation und nichtfixierter „freier Steinbildung" kommen (beispielsweise Urat- und Zystinsteine).

Tab. 6.26 **Steinarten und Häufigkeit**

häufig	
Kalziumoxalatsteine	70 %
Harnsäuresteine	10–15 %
Kalzium- und Magnesiumphosphatsteine (Infektsteine)	5–10 %
selten	
Zystinsteine	1–2 %
Xanthinsteine und Varia	< 0,5 %

Steinbildung

Neben der pathologischen Nierenmorphologie und Störung der Harnabflußverhältnisse sind es vor allem disponierende Harnkompositionen (ungenügende Harndilution, vermehrte Ausscheidung lithogener Substanzen, disponierender Urin-pH, Inhibitormangel), die zur Steinentstehung führen. Steinarten und Häufigkeit siehe Tabelle 6.26.

Kalziumoxalatsteine: Bezüglich ihrer chemischen Zusammensetzung unterscheiden sich Kalziumoxalatsteine in Kalziumoxalatmonohydrat (Whewellit) und Kalziumoxalatdihydrat(Weddelit), wobei letztere bevorzugt im Kindesalter vorkommen. Zur Steinbildung führen

- Hyperkalziurie
- Hyperoxalurie
- Mangel an Inhibitoren

Einzelheiten siehe Plus 6.21.

Infektsteine: Infektsteine bestehen aus Kalziumphosphat, Magnesiumammoniumphosphat (Struvit) und seltenen Mischungen. Sie entstehen durch ureasebildende Bakterien, die Harnstoff in Kohlendioxid und Ammoniak spalten bei großem Überschuß von Ammonium und einem Urin-pH > 7,0.

Harnsäuresteine: Harnsäure ist ein Endprodukt des Purinstoffwechsels und wird zu 80 % renal ausgeschieden. 90 % der glomerulär filtrierten Harnsäure werden im proximalen Tubulus und in der Henle-Schleife reabsorbiert, so daß normalerweise im Urin 400–800 mg Harnsäure/d ausgeschieden werden. Überproduktion und exzessive Harnsäureausscheidung bei Enzymdefekten des Purinstoffwechsels, aber auch Tubulusschäden bei der hereditären Hypourikämie und der familiären Gicht sind primäre Ursachen der Hyperurikosurie. Sekundäre Ursachen sind falsche Ernährung, Alkoholabusus, Tumorzerfall und Medikamente wie Urikosurika, Aminosäureninfusion und Östrogentherapie bei Männern. Die Hauptursache der Harnsäuresteinbildung ist jedoch ein saurer Urin (Urin-pH < 5,8), bei dem das primär gutlösliche Natrium-Urat als undissoziierte nichtlösliche Harnsäure ausfällt und Kristalle bildet.

Zystinsteine: Die Zystinurie ist selten und wird als angeborene autosomale rezessive Erkrankung meist vor dem 15. Lebensjahr manifest. Homozygote Merkmalsträger scheiden > 1000 mg Zystin/l Urin aus, Gesunde 40–80 mg Zystin/l Urin. Bei Kranken sind die intestinale Absorption und die renale Reabsorption der Aminosäuren Zystin, Ornithin, Lysin und Arginin („ZOLA") gestört. Nur das schwerlösliche Zystin fällt in Abhängigkeit seiner Urinkonzentration als Kristall aus und bildet Steine.

Seltene Steine: 2,8-Dihydroxyadenin- und Xanthinsteine sind sehr selten und beruhen auf Enzymdefekten mit Störungen des Purinstoffwechsels. Sie sind nicht schattengebend, treten meist im Kindesalter auf und sollten nicht mit Harnsäuresteinen, die ihrerseits im Kindesalter sehr selten vorkommen, verwechselt werden.

PLUS

6.21 Pathogenese der Kalziumoxalatsteine

Hyperkalziurie
Definition

Urinkalziumausscheidung	> 4 mg/kgKG/d
Frauen	> 250 mg Kalzium/d
Männer	> 300 mg Kalzium/d

Je nach Lokalisation der Störung wird eine

- renale
- absorptive
- resorptive

Hyperkalziurie unterschieden.

Renale Form
Die renale Form der Hyperkalziurie ist charakterisiert durch Störungen der tubulären Kalziumrückresorption mit entsprechendem Kalziumverlust.
Häufigste Ursachen

- distale renale tubuläre Azidose
- tubuläre H+-Ionen-Sekretionsstörung mit Auswirkung auf Urinkalziumausscheidung und
- Urin-pH

Absorptive Form
Bei der absorptiven Form der Hyperkalziurie kommt es zu einer vermehrten intestinalen Resorption des Kalziums, die vom intestinalen Kalziumangebot unabhängig (Typ I) oder abhängig (Typ II) sein kann. Komplexe Mechanismen und Fehlregulationen des Vitamin-D-Stoffwechsels und der Phosphatausscheidung (Typ III mit Hypophosphatämie) werden angenommen.

Resorptive Form
Die resorptive Form der Hyperkalziurie ist bedingt durch eine vermehrte Kalziumresorption aus dem Knochen. Ursache hierfür ist im Kindesalter an erster Stelle die Immobilisationskalziurie, weiterhin der Morbus Cushing, eine Steroid- oder ACTH-Therapie oder eine Vitamin-D-Überdosierung. Bei Erwachsenen steht neben der Sarkoidose oder Neoplasie der Hyperparathyreoidismus als Folge eines Nebenschilddrüsenadenoms im Vordergrund.

Hyperoxalurie
Definition
Oxalatausscheidung > 45 mg/d
Die primäre Form ist angeboren und beruht auf Enzymdefekten. Bei der sekundären Form bestehen endogene und exogene Ursachen, wie beispielsweise eine zu hohe Zufuhr von Oxalsäure über die Nahrung oder eine exzessive Vitamin-D-Zufuhr. Entzündliche Darmerkrankungen oder Darmresektionen („Kurzdarmsyndrom") führen endogen zu einer vermehrten Oxalsäureresorption in Abhängigkeit vom reduzierten intestinalen Kalziumgehalt, da Kalzium beim Gesunden die Oxalsäure bindet und als unlösliches Kalziumoxalat über den Darm ausgeschieden wird. Auch das Fehlen von Hemmfaktoren spielt in der Genese von Kalziumoxalatsteinen eine Rolle.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Harnsteine, die im Nierenkelch oder im Nierenbecken liegen, verursachen in der Regel keinerlei Beschwerden oder

Schmerzen. Erst wenn die Steine in Bewegung geraten, auf ihrem Weg zur Blase physiologische Engen des Harnleiters passieren und den Harnabfluß behindern, kommt es zu Beschwerden. Die Koliken, d.h. krampfartige oder wellenförmige starke Schmerzen, gehen von der betroffenen Niere und Flanke aus und breiten sich im Verlauf des Harnleiters bis zur Blase und bis zum äußeren Genitale aus. Die Schmerzen können so stark sein, daß sie als sogenannte „Vernichtungsschmerzen" bezeichnet werden. Frauen, die Kinder geboren und kolikartige Steinschmerzen erlebt haben, berichten, daß sie eine Geburt einer steinbedingten Kolik vorziehen würden. Nicht jeder abgehende Stein muß Koliken verursachen. In Abhängigkeit von der Steingröße, der Harnstauung bzw. der Obstruktion kommt es oft nur zu ziehenden Schmerzen und dysurischen Beschwerden. Vor allem, wenn Steine im prävesikalen Ureter liegen, entsteht häufig ein frustraner Harndrang und/oder eine Pollakisurie. Generell kann jeder Steinabgang zu einer viszeralen Symptomatik mit Erbrechen, Blähung oder ausgeprägter Darmatonie führen. Kommt es durch einen obstruierenden Stein zur länger dauernden Harnstauung mit begleitender Harnwegsinfektion, kann eine Urosepsis auftreten.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnestisch wird gezielt nach den typischen Symptomen und nach früheren Steinereignissen gefragt. Die körperliche Untersuchung besteht in einer Beurteilung des Abdomens, insbesondere aber der Nierenlager, wobei ein einseitiger Klopfschmerz typisch für einen abgehenden Nierenstein sein kann. Im Urinstatus ist meistens eine Mikrohämaturie feststellbar, ein akutes Steingeschehen dagegen ist selten mit einer Harnwegsinfektion kombiniert. Häufig sind im Urin Kristalle feststellbar, die auch den Großteil der Steinzusammensetzung ausmachen (beispielsweise Urate, Phosphate, Zystinkristalle u.a.). Der Urin-pH kann richtungweisend für die Steinart sein (saurer Urin: Harnsäuresteine – alkalischer Urin: Phosphatsteine). Das Blutbild ist beim akuten Steingeschehen oft unauffällig, erst längere Steinepisoden mit kombinierten Harnwegsinfekten führen zur Leukozytose. Eine Steinobstruktion kann zur Erhöhung des Serum-Kreatinins führen, insbesondere wenn anatomische oder funktionelle Einzelnieren vorliegen. Eine Urosepsis geht mit Fieber oder subfebrilen Temperaturen, niedrigem Blutdruck und hohen Herzfrequenzen, Leukozytose oder Leukopenie sowie meist einer Thrombozytopenie einher.



Abb. 6.15 Untere Kelchsteine der Niere (Ultraschall)

Bildgebende Verfahren

Sonographisch sind Nierensteine bei einer Größe >2 mm nachweisbar, Harnleitersteine dagegen meist nur indirekt durch die Darstellung einer Dilatation des Nierenhohlsystems (s. Abb. 6.15).



Abb. 6.16 Nierensteine im i.v.-Urogramm
links: Abdomenleeraufnahme mit konkrementverdächtiger Verkalkung rechts prävesikal
rechts: 20 Minuten später: mäßiggradige Harnstauung rechts mit Durchzeichnung des Ureters bis hin zu dem prävesikalen Konkrement

Nur größere Harnleitersteine, die subpelvin oder im prävesikalen Harnleiter liegen, sind sonographisch sichtbar, ebenso Blasensteine bei teilgefüllter Harnblase.
Diagnostisch entscheidend ist das i. v.-Urogramm. Hierfür wird zuerst eine Leeraufnahme des Abdomens mit Darstellung der Nieren-, Harnleiter- und Blasenregion durchgeführt, anschließend wird 7–10 min nach Gabe eines intravenös nierengängigen Kontrastmittels der Harnstein in der Regel nachgewiesen. Gleichzeitig ist eine Aussage über die exakte Lokalisation des Steines und über den Grad der Harnabflußstörung möglich (s. Abb. 6.16). Auch nicht oder wenig kontrastreiche Harnsteine (Harnsäure-, Zystin- und Xanthinsteine) können als Umfließungsfiguren im kontrastierten Urin diagnostiziert werden.

Differentialdiagnose Nierensteine

- Gallenkoliken
- Pankreatitis
- Ulcus duodeni et ventriculi
- Appendizitis
- Adnexitis
- eingeklemmte Hernien

Urologische Erkrankungen, die mit einer Harnstauung einhergehen, können einen Steinabgang vortäuschen:
- Abgang von Blutkoagel und Tumornekrosen
- Harnleitertumoren
- Tumoren, die von außen den Harnleiter komprimieren
- akute Entzündungen des Harntrakts

Selten:
- Nieren-, Milz- und Mesenterialinfarkt
- rupturiertes Aortenaneurysma
- Herzinfarkt

Therapie

70–80% aller Harnsteine gehen spontan ab, weshalb in den meisten Fällen eine konservative Therapie mit Durchbrechung der Schmerz- und Kolikzustände ausreicht.
Nur 2–4% der nicht abgangsfähigen Steine erfordern heutzutage eine operative Therapie, wenn endourologische instrumentelle Maßnahmen bzw. die extrakorporale Lithotripsie versagt haben. Schlingenextraktionen von Harnleitersteinen, wie sie seit den 30er Jahren nach der Methode von Zeiss durchgeführt werden, sind bei genügend alternativen Techniken nur noch selten notwendig. Blasen- und Harnröhrensteine werden endoskopisch in Narkose in kleine Fragmente zerlegt und über das endoskopische Instrument entfernt.

Medikamentöse Behandlung

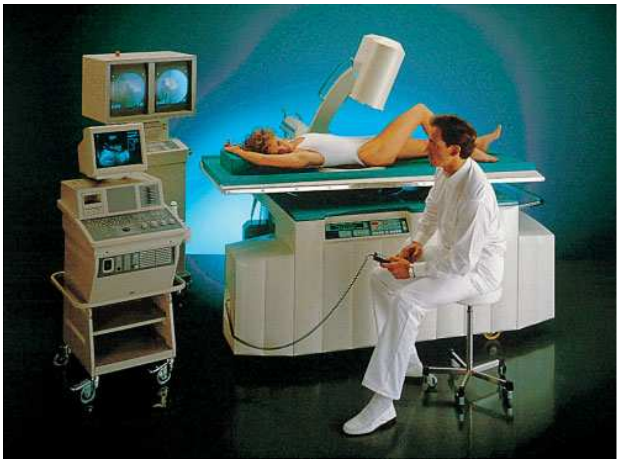
In der Regel wird intravenös ein spasmolytisches Mittel injiziert (z. B. Buscopan), bei nicht beherrschbaren Schmerzen zusätzlich ein Opiat i. v. Wenn gleichzeitig ein Harnwegsinfekt nachgewiesen wird, sollte ein Antibiotikum verabreicht werden. Nach der akuten Schmerztherapie wird mit reichlicher Flüssigkeitszufuhr, körperlicher Bewegung und heißen Vollbädern der Spontanabgang des Steines unterstützt.
Nicht abgangsfähige Harnsäuresteine können durch medikamentöse Urinalkalisierung aufgelöst werden. Alle anderen nicht abgangsfähigen Steine müssen einer endourologischen Behandlung, einer extrakorporalen Schockwellenlithotripsie oder einer offenen Operation zugeführt werden.

Akutbehandlung

Stärkergradige, medikamentös kaum beherrschbare Koliken, festsitzende Harnleitersteine oder drohende Urosepsis verlangen sofortige endourologische Maßnahmen. Zystoskopisch wird ein Ureterenkatheter am Stein vorbei in das gestaute Nierenbeckenkelchsystem eingelegt. Dafür werden nur selten externe Ureterkatheter verwendet, sondern meistens sogenannte „Innere Splinte“, selbsthaltende, im Durchmesser 6–8 Charr. große, mehrfach perforierte Katheter, die den Harnleiter vom Nierenbecken bis in die Harnblase schienen und am Stein vorbei den Urin drainieren. Beim Legen der Harnleiterschienen wird der Stein häufig aus dem Harnleiter in das Nierenbecken zurückgeschoben (push back), wo er einfacher zu zertrümmern ist. Gelingt die Schienung des Harnleiters nicht, so muß das gestaute Hohlsystem mit einer perkutanen Nephrostomie entlastet werden. Dies ist eine in Lokalanästhesie unter Ultraschallführung direkt durch die Haut gelegte Entlastung des Nierenbeckenkelchsystems. Erst nach Entlastung des Hohlsystems kann der Stein seiner eigentlichen Behandlung zugeführt werden.

Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie

Die ESWL ist Therapie der Wahl und wurde 1980 erstmals mit einem Lithotriptor der Fa. Dornier in München bei einem Nierensteinpatienten angewendet. Die heute zur Verfügung stehenden Lithotriptoren arbeiten nach dem Funkenstreckenprinzip (Dornier), nach dem elektromagnetischen Prinzip (Siemens und Storz) sowie nach dem piezoelektrischen Prinzip (Wolf, s. Abb. 6.17). 1996 wurden ca. 60000 ESWL-Behandlungen in Deutschland durchgeführt.
Dabei kann in der Regel auf eine Vollnarkose verzichtet werden. Die Steine werden ambulant oder im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthalts in ca. 30–40 Minuten berührungsfrei in kleinste Desintegrate zerlegt, so daß die Steintrümmer in der Folgezeit spontan über den Harntrakt ausgeschieden werden (s. Abb. 6.17). Moderne Lithotriptoren sind in der Lage, 95–98% aller Steine des Harntraktes suffizient zu zerstören. In Abhängigkeit von Lage und Größe der Steine resultiert eine Steinfreiheit zwischen 70 und 85%. Ernsthafte Komplikationen wie perirenale Einblutungen treten bei weniger als 1% der Patienten auf.
Nur wenige Steine müssen zusätzlich oder alternativ mit endourologischen Techniken behandelt werden. Dies sind vor allem totale Ausgußsteine des Nierenbeckenkelchsystems und Kelchdivertikelsteine, welche in der Regel kombiniert mittels perkutaner Nephrolitholapaxie (PNL) und ESWL behandelt werden. Bei der perkutanen Nephrolitholapaxie wird in Narkose das Nierenhohlsystem perkutan punktiert, über einen erweiterten Kanal werden endoskopisch die Steinmassen zerstört und extrahiert. Auch ein Teil der Harnleitersteine ist mit ESWL nicht ideal zu behandeln. Oft sind kleine Harnleitersteine nur schwer zu lokalisieren und zu zerstören, so daß bis zum Erfolg mehrere ESWL-Behandlungen notwendig sind. So wird häufig primär, insbesondere bei mittleren und tiefen Harnleitersteinen, eine endoskopische Ureterorenoskopie durchgeführt. Unter Sicht können Harnleitersteine dann mittels Laser, Ultraschall oder elektrohydraulischen Sonden zerstört und in gleicher Sitzung extrahiert werden. Auch wenn die genannte Technik in Narkose durchgeführt werden muß und als minimal invasiv anzuse-



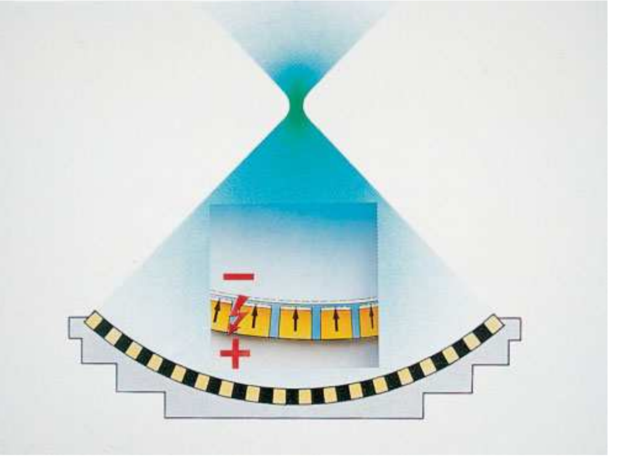


Abb. 6.17 Extrakorporale Stoßwellenlithotrypsie
links: Moderner Stoßwellenlithotriptor mit Ultraschall und Röntgenortung
rechts: Piezoelektrisches Prinzip der Stoßwellenerzeugung: Eine große Anzahl von Piezokeramikelementen ist in einer Kalotte untergebracht; gleichzeitig werden alle Elemente durch einen elektrischen Puls angesteuert, so daß eine schlagartige Ausdehnung der Piezokeramik entsteht: dies erzeugt autofokussierend im Wasser eine Druckwelle, die sich im Fokus zu einer Stoßwelle formt

hen ist, hat sie gegenüber der berührungsfreien ESWL den Vorteil, daß schnell und ohne längeres Warten ein meist obstruierender Harnleiterstein entfernt werden kann.

Prophylaxe

Da Harnsteine bei 30–40% der Patienten rezidivieren, ist das Rezidivrisiko mit Diät und geeigneten Medikamenten zu vermindern (s. Tab. 6.27). Dafür ist für alle Rezidivsteinbildner generell eine eingeschränkte Zufuhr von Eiweiß (< 1 g/kgKG/d) und Natrium (< 100 mmol/d) empfehlenswert. Die Urinausscheidung sollte > 1,5–2 l/d betragen. Die einzelnen Urinproteine sollen nicht stark konzentriert sein, d. h. die Flüssigkeitszufuhr sollte den Außentemperaturen angeglichen und oxalatarm sein. Eine kalziumeinschränkende Diät empfiehlt sich lediglich bei Patienten mit einer absorptiven Hyperkalziurie vom Typ II. Generell kann Magnesium und Zitrat zur Inhibition der Steinbildung verabreicht werden, bei Infektsteinen empfiehlt sich die Ansäuerung des Urins mit L-Methionin (Acimethin), bei Harnsäuresteinen die Urinalkalisierung mit Kalium-Natrium-Hydrogenzitrat (Uralyt U). Erhöhter Alkoholkonsum fördert die Harnsäureproduktion und führt zudem zu einer Hyperkalziurie und Hyperphosphaturie.

Tab. 6.27 **Diätetische und therapeutische Richtlinien in Abhängigkeit von der Steinzusammensetzung**

kalziumhaltige Steine	
Milchprodukte	negativ
kalziumarme Mineralwässer	positiv
– Thiazide senken die renale Kalziumausscheidung	
– Urinalkalisierung mit Natrium-Kalium-Zitrat (Uralyt U)	
oxalathaltige Steine	
Rhabarber, Spinat, Kakao, schwarzer Tee	negativ
Infektsteine	
alkalisierte Mineralwässer, Zitrussäfte	negativ
säuernde Mineralwässer	positiv
– Ansäuerung des Urins mit L-Methionin (Acimethin)	
Harnsäuresteine	
Innereien, säuernde Mineralwässer, Alkohol	negativ
alkalisierte Mineralwässer, Zitrussäfte	positiv
– Urinalkalisierung mit Natrium-Kalium-Zitrat	
– Allopurinol (Xanthinoxidasehemmer)	
Zystinsteine	
säuernde Mineralwässer	negativ
alkalisierte Mineralwässer, Zitrussäfte	positiv
– Urinalkalisierung mit Natrium-Kalium-Zitrat	
– Vitamin C verändert das Redoxgleichgewicht Zystin → Zystein	
– α-Mercaptoproprionglycin und Penicillamin spalten Zystin	
– ACE-Hemmer senken die renale Zystinausscheidung	

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- ausreichende körperliche Bewegung
- ausreichende Flüssigkeitszufuhr
- kochsalz- und eiweißarme Diat
- spezielle Ernährungsrichtlinien gemäß der Steinanalyse (s. Tab. 6.27)

Familiäre Nephrolithiasis

Kai-Olaf Netzer und Manfred Weber

Eine Nephrolithiasis kommt häufig familiär vor. In einigen Fällen kann Nephrolithiasis monogene Ursachen haben. Dies ist beispielsweise der Fall bei primärer Hyperoxalurie Typ 1 und Typ 2, bei Adenin-Phosphoribosyltransferase-Mangel, bei Osteopetrose mit renaltubulärer Azidose und bei der X-chromosomalen Nephrolithiasis.
Bei primärer Hyperoxalurie führen Defekte in der Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase (Typ 1, Chromosom 2 q36–37) bzw. Glyoxylatreduktase (Typ 2) zur vermehrten Ausscheidung von Oxalsäure. Typ 1 und Typ 2 werden durch die begleitende Ausscheidung von Glykolat bzw. Glyzerat unterschieden. Die Hyperoxalurie führt zur Nephrolithiasis und/oder Nephrokalzinose und bei Typ 1 häufiger als bei Typ 2 auch zur Niereninsuffizienz.

Der Adenin-Phosphoribosyltransferase-Mangel führt bei Homozygoten zur Bildung von 2,8-Dihydroxyadenin-Konkrementen und in seltenen Fällen auch zur Niereninsuffizienz. Das von Mutationen betroffene APRT-Gen liegt auf Chromosom 16 q24.
Die Osteopetrose mit renaltubulärer Azidose und zerebralen Verkalkungen beruht auf einem Defekt der Carboanhydrase II (Chromosom 8 q22). Die Erkrankung ist autosomal rezessiv erblich und tritt bei Homozygoten oder Compound-Heterozygoten (verschiedene Mutationen in beiden Allelen) in Erscheinung. Die renaltubuläre Azidose kann von proximalem, distalem oder kombiniertem Typ sein. Vermutlich durch vermehrten Anfall von Kalziumphosphat sowie durch eine direkt verminderte tubuläre Resorption dieser Ionen (unbekannter Mechanismus) kommt es zur Hyperkalziurie. Der weniger saure Urin-pH begünstigt die Nephrolithiasis.
Bekannt sind 3 familiäre Formen der hyperkalziurischen Nephrolithiasis, für die ein gemeinsamer Genort auf Chromosom Xp11.22 gefunden wurde: die X-chromosomal rezessive Nephrolithiasis, die X-chromosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis und das Dent-Syndrom. Gemeinsam ist diesen Erkrankungen die tubuläre Dysfunktion. An dem identifizierten Genort befindet sich ein bei Erkrankten mutiertes Gen, CLCN5, das für einen tubulären Chlorid-Transporter kodiert. Dieser Transporter ermöglicht einen nach luminal gerichteten Korrekturausstrom von Chlorid, der durch genetisch bedingte Defekte verringert oder ganz unterbunden wird.

SERVICE Nephrolithiasis

Literatur

Alken P, Radler H: Urolithiasis. In: Alken P, Walz PH: Kurzlehrbuch Urologie. Wiley VCH, Weinheim (1992) 220–243

Schneider HJ, Miller K: Steinerkrankungen. In: Jocham D, Miller K (Hrsg): Praxis der Urologie, in 2 Bänden. Thieme, Stuttgart (1994) 518–564, ISBN 3-13-111901-2, 3-13-126001-7

Keywords

nephrolithiasis, urolithiasis

Patientenliteratur

Urologischer Ratgeber bei Steinleiden, herausgegeben von der Hoyer GmbH und Co., Pharmazeutische Präparate, 41 469 Neuss

Völter D, Keller AJ: Nieren und Harnwege. Erkrankungen und Behandlungen. 2. Aufl. Trias, Stuttgart 1989, ISBN 3-89 373-093-1

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Eisenberger F, Miller K: Urologische Steintherapie. ESWL und Endourologie. Thieme, Stuttgart 1987, ISBN 3-13-688 901-0

6.10 Hereditäre Nierenerkrankungen

Kai-Olaf Netzer und Manfred Weber

Auf einen Blick

Zu den häufigsten hereditären Nierenerkrankungen zählen die polyzystische Nierendegeneration (ADPKD) und das Alport-Syndrom. Diese Erkrankungen sind bei ca. 10–15% aller dialysepflichtigen oder transplantierten Patienten die Ursache des terminalen Nierenversagens.
Molekularbiologische Techniken haben in den vergangenen Jahren unser Wissen über die molekulare Pathogenese dieser und zahlreicher anderer, zuvor nur klinisch-pathologisch beschriebener hereditärer Nierenerkrankungen und syndromatischer Krankheitsbilder erweitert (s. Tab. 6.28).

Diagnostisch bedeutsam ist wie bei allen hereditären Erkrankungen die Erstellung eines ausführlichen Stammbaums mit Angaben über Symptome und Erkankungen bei Verwandten. Dies ist ein notwendiger nichtinvasiver Bestandteil der Diagnostik, der vor jeder molekulargenetischen Untersuchung zur Verfügung stehen muß.
Da eine kausale Therapie durch Beseitigung der zugrundeliegenden Gendefekte (noch) nicht möglich ist, liegt der Schwerpunkt therapeutischer Bemühungen auf der Beeinflussung anerkannter Progredienzfaktoren und begleitender Störungen.

Tab. 6.28 **Hereditäre Nierenerkrankungen – Übersicht**

Erkrankung	Vererbung	Symptomatik	Genort	Gen/Genprodukt	Spezifische Diagnostik	Therapie
Erbliche Nierenerkrankungen mit vorwiegend glomerulärer Beteiligung						
Alport-Syndrom (AS)	XD	Nephritis, Innenohrschwerhörigkeit, Augenveränderungen (Lentikonus), art. Hypertonie	Xq22	COL4 A5/α5(IV) Kollagen	FA, Urinstatus, Audiogramm, augenärztl. Untersuchung (Spaltlampe, Fundoskopie); mindestens ein Verwandter mit CNV, NB, DGD, IGD	Supportiv bei CNV, HD, Transplantation, Hörgeräteversorgung, Antihypertensiva
	AR	s. o.	2 q35–37	COL4 A3/α3(IV) Kollagen und/oder COL4 A5/α5(IV) Kollagen	s. o.	s. o.
AS mit Leiomyomatose	XD	s. o. und Leiomyomatose (Ösophagus, weibl. Genitale)	Xq22	COL4 A5/α5(IV) Kollagen und COL-4 A6/α6(IV) Kollagen	s. o.	s. o. und ggf. chirurgische Intervention
Benigne familiäre Hämaturie	AD	Hämaturie	2 q35–37	COL4 A4/α4(IV) Kollagen	FA, Urinstatus; ggf. Audiogramm, augenärztl. Untersuchung (Spaltlampe, Fundoskopie); kein CNV, NB, DGD, IGD	keine
Kongenitale Nephrose (Finnischer Typ)	AR	Schweres kongenitales nephrotisches Syndrom	19 q12–13.1	NPHS1/Nephrin	Albumin im Fruchtwasser, 24 h-Eiweißausscheidung, Urin-Eiweißelektrophorese im 1. Lebensjahr	Postpartale Albumin- und IG-Infusionen, Thyroxin und Vitaminsubstitution, Infektbekämpfung, Nierentransplantation (ab 8–9 kg Gewicht)
Nail-Patella-Syndrom	AD	Nagelhypoplasie, Patellahypoplasie, CNV (30%)	9 q34	?	Typische Klinik, Röntgen Ellenbogen, Becken (Iliakalhörner), Knie, Urinstatus, 24 h-Eiweißausscheidung, NB, IGD	Supportive Therapie bei CNV, HD

Tab. 6.28 Fortsetzung

Erkrankung	Vererbung	Symptomatik	Genort	Gen/Genprodukt	Spezifische Diagnostik	Therapie
Wilms-Tumor mit Denys-Drash-Syndrom	AD	Wilms-Tumor, Pseudohermaphroditismus, Mesangiale Sklerose mit nephrotischem Syndrom	11 p13–15.5	WT1/Zinkfingerprotein	Chromosomenanalyse, Diagnostik von Nierenhypoplasie, Kryptorchismus	s. o., Operation bei Hypospadie, endokrinologische Therapie bei Gonadendysgenesie
Wilms-Tumor und WAGR-Syndrom	AD	Wilms-Tumor, ggf. Aniridie, Wachstumsretardierung	11 p13	WT1/Zinkfingerprotein	Sonographie (Abdomen, Niere), CT, Staging mit Beurteilung der kontralateralen Niere	Therapie in pädiatrisch-onkologischem Zentrum
Erbliche Nierenerkrankungen mit vorwiegend tubulointerstitieller Beteiligung und Zysten						
polyzystische Nierendegeneration (ADPKD1)	AD	Zystennieren, Leberzysten, Herzklappenfehler, zerebrale Aneurysmen, Kolondivertikulose, Hernien, CNV	16 p13.3	PKD1/Polycystin	FA, Sonographie, Echokardiographie, Urinstatus, evtl. Ausscheidungsurogramm, DSA nur bei Hirnblutungen in der Familie, IDG	Ggf. Antihypertensiva, Antibiotika, supportive Therapie bei CNV, HD, Transplantation
ADPKD2	AD	s. o., CNV später als bei PKD1	4 q21–23	PKD2	s. o.	s. o.
ARPKD	AR	Zystennieren (teilw. präpartal), Leberfibrose, CNV	6 p21-cen	?	Sonographie, Ausscheidungsurogramm, Leberbiopsie, IDG	s. o.
von-Hippel-Lindau-Syndrom	AD	Hämangioblastome im Zerebellum, Angiome in der Retina, Pankreaszysten und -tumor, Hypernephrom, Phäochromozytom	3 p25–26	VHL/pVHL (Tumor-Suppressor)	Ultraschallscreening zur Frühdiagnose eines Hypernephroms oder Phäochromozytoms, IGD, DGD	Operation maligner Tumoren, Lasertherapie des Augenhintergrundes
Tuberöse Sklerose	AD	Adenoma sebaceum, depigmentierte Nävi, Krampfleiden, variable mentale Retardierung, Zystennieren, CNV, Koenen-Tumoren (Nagelfalz)	9 q 34.3 16 p 13.3	TSC1 TSC2/Tuberin	Kranielles und abdominelles CT, MR, EEG, Sonographie (Niere), Echokardiographie, dermatologisches Konsil (Wood-Licht), Röntgen-Thorax, IGD	Antikonvulsiva, ggf. supportive Therapie des CNV, Akuttherapie bei renaler Blutung oder Pneumothorax
Nephronophthise, familiäre juvenile	AR	Polyurie, Polydipsie, Anämie, CNV in der Adoleszenz	2 q13	FJN	FA, Sonographie (Niere, Leber), augenärztl. Untersuchung, NB, IGD	Ausreichende Trinkmenge, Elektrolytersatz, supportive Therapie bei CNV

Tab. 6.28 Fortsetzung

Erkrankung	Vererbung	Symptomatik	Genort	Gen/Genprodukt	Spezifische Diagnostik	Therapie
Erbliche Nierenerkrankungen mit primär tubulärer Beteiligung						
nephrogener Diabetes insipidus	XR AR	Polyurie, Polydipsie	Sq28 12q12–13	Vasopressin Rezeptor V2, Aquaporin 2	Urinosmolalität im DDAVP-Test <200 mosm/kg, Vasopressinkonzentration im Plasma, DGD, IGD	Ausreichende Trinkmenge (bis 15 l/d), Kombination von Hydrochlorothiazid mit Amilorid oder Indomethazin
Bartter-Syndrom	AR	Hypokaliämische Alkalose, Polyurie, Wachstumsretardierung	16q13 15q15–21	ROMK, NKCC2, CLCNKB, NCCT: Tubuläre Na, K, Cl Ionentransporter	FA, Urinanalyse (Elektrolytausscheidung), Serumelektrolyte, Aldosteron, Plasma, Renin, Blutdruckmessungen	Elektrolytsubstitution (K, Ca, Mg), Amilorid/Spironolacton, Indomethazin, ACE Hemmer
Zystinurie	AR	Nephrolithiasis (Zystinsteine)	2p16	SCL3A1/rBAT dibasischer Aminosäuretransporter	Nachweis erhöhter dibasischer Aminosäuren (Ornithin, Arginin, Lysin)	Hohe Trinkmenge, Captopril, Penicillamin, Thiaziddiuretika
Nephrolithiasis	XR	Nephrolithiasis, Nephrokalzinose, CNV	Xp11.22	CLCN5/Chloridtransporter	Steinnachweis, Hyperkalziurie bei normalem Serumkalzium, IGD	Thiaziddiuretika
Osteopetrose mit renaltubulärer Azidose Typ 1	XR	Minderwuchs, Nephrolithiasis, Osteopetrose	8q22	Carboanhydrase II	Ausschluß anderer Azidoseursachen, Urin >5.9, Messung der fraktionellen Bikarbonatexkretion unter i. v. Bikarbonatgabe, DGD	Urinalkalisierung (Natriumbikarbonat)
Erbliche syndromatische Krankheitsbilder mit Nierenbeteiligung						
Bardet-Biedl-Syndrom Typ2	AR	Fettsucht, Hypogenitalismus, Polydaktylie, mentale Retardierung, Retinopathie CNV	11q13 (40%) 16q21 (25%) 15q22.3 (30%)		Konsile: Humangenetik, Augenarzt, Neurologie, Endokrinologie; Sonographie (Niere), NB	supportive Therapie bei CNV, HD
Branchio-oto-renales Syndrom	AD	Nierendysplasie, laterale Halsfistel	8q13.3	EYA1/homolog des Drosophila „Eyes absent" Proteins	Typische Morphologie, Sonographie (Niere), DGD; Konsile: HNO, Humangenetik	supportive Therapie bei CNV, HD
Kallmann-Syndrom	XR	Anosmie, hypogonadotroper Hypogonadismus, unilaterale Nierenagenesie	Xp22.3	KAL/Adhäsionsmolekül und wahrscheinlicher Proteinaseinhibitor	Nachweis der Anosmie, spez. pädiatrisch-endokrinologische Diagnostik, Sonographie (Niere), Ausschluß von Ichthyose, Steroidsulfataseresistenz	Spezifische Therapie zur Induktion der Pubertät
Lowe-Syndrom (Okulo-zerebro-renales Syndrom)	XR	Katarakt, Vit.-D-resistente Rachitis, mentale Retardierung, renal-tubuläre Azidose, CNV (4. Lebensjahrzehnt)	Xq24–26	OCRL-1/Inositolpolyphosphat-5-Phosphatase	Nachweis des renalen Fanconi-Syndroms, NB, augenärztliche Untersuchung, IGD	Symptomatische Therapie, Elektrolyt- und Vitamin-D-Substitution, Frühförderung

AD = autosomal dominant; AR = autosomal rezessiv; CNV = chronisches Nierenversagen; DGD = direkte Gendiagnostik; IGD = indirekte Gendiagnostik; FA = Familienanamnese; NB = Nierenbiopsie; XD = X-chromosomal dominant; XR = X-chromosomal rezessiv

Erbliche Nierenerkrankungen mit vorwiegend glomerulärer Beteiligung

Alport-Syndrom

Synonym: Hereditäre Nephritis
englisch: Alport syndrome, hereditary nephritis

Grundlagen

Epidemiologie

Die Häufigkeit von Alport-Genträgern beträgt etwa 1 : 5000. Das Krankheitsbild ist bei ca. 1–2% der dialysepflichtigen Patienten Ursache der terminalen Niereninsuffizienz.

Ätiopathogenese

Das Krankheitsbild folgt bei 80–85% der Familien einem X-chromosomalen Erbgang. Charakteristischerweise wird die Erkrankung nicht vom Vater auf den Sohn übertragen (das Y-Chromosom ist von der Erkrankung unberührt); Frauen sind in der Regel Überträgerinnen. Sie haben auf Grund der Inaktivierung jeweils eines X-Chromosoms (Lyonisierung) etwa zur Hälfte Zellen mit normalen X-Chromosomen. Phänotypisch weisen sie praktisch immer eine Mikrohämaturie auf, aber nur in etwa 20% der Fälle auch eine langsam progrediente Niereninsuffizienz.
Autosomal rezessive Erbgänge sind selten. In diesen Fällen sind Jungen und Mädchen in gleicher Weise von den Symptomen der Erkrankung betroffen, es werden Vater-zu-Sohn-Übertragungen beobachtet. In etwa 10–15% der Fälle mit elektronenmikroskopisch gesicherter Diagnose ist die Familienanamnese leer, so daß eine Neumutation angenommen werden muß (Genetik und Mutationen siehe Plus 6.22).
In seltenen Fällen tritt das Alport-Syndrom in Kombination mit multiplen Myomen auf, vor allem im Ösophagus und weiblichen Genitale (diffuse Leiomyomatose, DL). Dysphagien sind in diesen Fällen bereits in juvenilem Alter wegweisend. Da die Ausprägung von DL dominant ist, sind auch heterozygote Frauen (Überträgerinnen des Alport-Syndroms) davon betroffen. Es wird vermutet, daß Deletionen im COL4 A6-Gen, die bei den betreffenden Patienten regelmäßig gefunden werden, zum Wegfall matrixvermittelter inhibitorischer Wachstumssignale führen und damit eine kausale Rolle bei der Entstehung der Leiomyomatose spielen.
Andere Varianten des Alport-Syndroms sind das Fechtner- und das Epstein-Syndrom. Beim Fechtner-Syndrom ist das Auftreten von Granulozyten-Einschlußkörperchen mit dem Alport-Phänotyp assoziiert. Die Einschlußkörperchen bestehen ultrastrukturell aus Zusammenballungen von Ribosomen. Das Epstein-Syndrom ist gekennzeichnet durch die Kombination aus Makrothrombozytopenie und Alport-Syndrom mit autosomalem Erbgang. Die Genese der über das Alport-Syndrom hinausgehenden Veränderungen ist ungeklärt. Beide Syndrome sind sehr selten.

Verlauf

Bei betroffenen Männern findet sich immer eine Mikrohämaturie (Penetranzmerkmal), die bereits im Kindesalter nachzuweisen ist. Die begleitende Proteinurie ist unterschiedlich ausgeprägt und kann die Ausmaße einer großen Proteinurie erreichen. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine progrediente Niereninsuffizienz, die meist im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt zur Dialysepflichtigkeit führt. Die Patienten weisen die typischen Folgen chronischer Niereninsuffizienz (renale Anämie, Hyperparathyreoidismus) auf, oft auch eine renal bedingte arterielle Hypertonie. Die Schwerhörigkeit, die bei etwa 80% der Patienten nachweisbar ist, macht häufig schon im zweiten Lebensjahrzehnt die Versorgung mit einem Hörgerät notwendig. Augenveränderungen treten seltener auf (25%) und werden meist erst im 3. Lebensjahrzehnt diagnostiziert. Innerhalb derselben Familie kann die Ausprägung der begleitenden Symptome, insbesondere die Schwerhörigkeit, aber auch das Alter bei Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz variieren. Die phänotypische Variabilität läßt auf das Vorhandensein von bislang nicht näher identifizierten Progredienzfaktoren schließen. In einer willkürlichen Einteilung unterscheidet man zwischen juvenilem und adultem Alport-Syndrom, je nachdem, ob das terminale Nierenversagen vor oder nach dem 30. Lebensjahr eintritt.
Bei heterozygoten Frauen findet sich praktisch immer eine Mikrohämaturie als Hinweis auf den Genträgerstatus. Insgesamt nimmt die Erkrankung bei ihnen jedoch einen milderen Verlauf. Eine terminale Niereninsuffizienz entwickelt sich bei ca. 20% der Fälle und erst in höherem Lebensalter.
Bei autosomal rezessiver Vererbung sind Männer und Frauen innerhalb einer Generation gleich häufig von der Erkrankung betroffen. Die Symptome ähneln denen des X-chromosomalen Alport-Syndroms, und die terminale Niereninsuffizienz tritt meist im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt auf.

Histologie

Lichtmikroskopisch finden sich normale Glomeruli oder Bilder, die einer mesangial-proliferativen Glomerulonephritis mit oder ohne fokalsegmentale Vernarbungen ähneln. In einer eigenen Studie war bei 13 von 20 Alport-Familien mit lediglich lichtmikroskopisch untersuchten Nierenbiopsien die Diagnose einer mesangial-proliferativen Glomerulonephritis gestellt worden. Die Immunhistologie ist negativ. Elektronenmikroskopisch findet sich als früheste Auffälligkeit eine Verdünnung der glomerulären Basalmembran (GBM), was Anlaß zur Verwechslung mit der nicht zur Niereninsuffizienz führenden „Thin Basement Membrane“-Nephropathie geben kann. Mit der Zeit entwickelt sich jedoch die charakteristische, diagnostisch wegweisende Aufsplitterung und Lamellierung der GBM (30% der Glomeruli im Alter von 10, > 90% im Alter von 30 Jahren). Im Bereich der Lamina densa imponiert eine netzartige bis korbgeflechtartige Struktur der insgesamt verdickten Basalmembran, teilweise mit Einschlüssen elektronendichter Granula.

Pathophysiologie

In den frühen 80er Jahren wurde erkannt, daß die glomeruläre Basalmembran (GBM) einiger Alport-Patienten nicht mit Anti-GBM-Antikörpern von Patienten mit Goodpasture-Syndrom reagierte. Dies ließ auf eine veränderte biochemische Zusammensetzung der GBM schließen. Es wurde vermutet, daß Strukturveränderungen des Basalmembran(Typ-IV)-Kollagens, von dem eine bestimmte Domäne das „Goodpasture-Antigen“ enthält, dem Alport-Syndrom zugrunde liegen könnten (s. Plus 6.22).

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

PLUS

6.22 Pathophysiologie des Alport-Syndroms

Aufbau der GBM

Vom Typ-IV-Kollagen, das ein Stützgerüst der Basalmembran bildet, wurden bisher sechs homologe α-Ketten (α_1–α_6) identifiziert, die jeweils zu trimeren Molekülen (Isoformen) zusammentreten. Die Isoformen kommen in unterschiedlicher Verteilung und Quantität in den Basalmembranen verschiedener Organe vor.

Primärer Defekt

Der primäre Defekt beim Alport-Syndrom liegt in der α_5-Kette vom Typ-IV-Kollagen, die zusammen mit der α_3-Kette (dem Antigen beim Goodpasture-Syndrom) und der α_4(IV)-Kette ein komplexes, durch zahlreiche Disulfidbrücken stabilisiertes Netzwerk in der GBM ausbildet. Eine abnormale oder fehlende α_5(IV)-Kette führt vermutlich zu einer Störung bei der Bildung dieses Netzwerks, wodurch α_3 und α_4(IV) nicht inkorporiert werden. Homozygote Mutationen in der α_3- und α_4(IV)-Kette können ebenfalls zu (autosomal rezessivem) Alport-Syndrom führen. Jede Störung des α_3-/α_4-/α_5(IV)-Netzwerkes scheint also die Stabilität der GBM zu beeinträchtigen und entsprechend dem Verteilungsmuster der Ketten zu ähnlichen klinischen Symptomen zu führen.

Vom Gendefekt zur Glomerulosklerose

Die einzelnen Schritte, die vom Gendefekt zur Glomerulosklerose führen, sind bisher nicht bekannt. In einem Maus-α_3(IV)-Knockout-Modell wurden bereits vor Eintreten einer Niereninsuffizienz signifikante Veränderungen bei der Zusammensetzung der Basalmembran beobachtet. Beobachtungen beim menschlichen Alport-Syndrom führten zu der Schlußfolgerung, daß die Persistenz von gering quervernetzten α_1-/α_2(IV)-Ketten in der Basalmembran diese anfälliger gegen proteolytischen Abbau durch Kollagenasen und Kathepsine machen.

Genetik und Mutationen

Die Gene, die für die bisher bekannten sechs α-Ketten vom Typ-IV-Kollagen kodieren, sind jeweils paarweise („Kopf an Kopf") auf dem langen Arm dreier verschiedener Chromosomen lokalisiert:
- 13 q34 (COL4 A1/A2)
- 2 q35–37 (COL4 A3/A4) und
- Xq22 (COL4 A5/A6)

Mutationen im Bereich von COL4 A5 sind die Ursache für X-chromosomales Alport-Syndrom. Jede Familie scheint eine eigenständige Mutation aufzuweisen, was die Mutationssuche erheblich kompliziert. In etwa 10–20% der Fälle finden sich Deletionen/Insertionen von COL4 A5. Die in den übrigen Fällen gefundenen „kleineren" Mutationen (Missense-, Nonsense-, Frameshift- und Splice-Mutationen) verteilen sich über die 51 Exons von COL4 A5. Größere Deletionen scheinen immer mit dem „klassischen Phänotyp" vom Alport-Syndrom assoziiert zu sein. Deletionen von ein oder zwei Basenpaaren, Nonsense- und Frameshift-Mutationen gehen praktisch immer mit terminaler Niereninsuffizienz in den ersten drei Lebensjahrzehnten einher, während Missense- und Splice-Mutationen in 20–25% mit terminaler Niereninsuffizienz erst im vierten, fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt assoziiert sind. Deletionen, die COL4 A5 und den Anfang von COL4 A6 erfassen, sind die Ursache für das Alport-Syndrom mit Leiomyomatose.

Mutationen in COL4 A3 und COL4 A4 wurden bei Patienten mit autosomal rezessivem Alport-Syndrom gefunden. Die Betroffenen sind entweder homozygot für Mutationen in einem der Gene, oder sie haben zwei unterschiedlich mutierte Kopien von COL4 A3 bzw. COL4 A4 („compound heterozygote"). Insgesamt wurden bisher fünf unterschiedliche Mutationen in COL4 A3 und zwei in COL4 A4 in Assoziation mit dem Alport-Phänotyp beschrieben, darunter Nonsense-, Frameshift- und eine Missense-Mutation.

Über die in früheren Arbeiten aus Stammbaumanalysen abgeleitete autosomal dominante Form des Alport-Syndroms herrscht aus molekulargenetischer Sicht bisher keine Klarheit. Sie ist möglicherweise ebenfalls mit dem COL4 A3- und COL4 A4-Genort assoziiert.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Das Alport-Syndrom ist charakterisiert durch
- eine progrediente Nephropathie mit Mikrohämaturie
- typische elektronenmikroskopische Veränderungen der glomerulären Basalmembran (GBM)
- eine zur Taubheit führende Innenohrschwerhörigkeit, die im Hochtonbereich beginnt
- seltene Augenveränderungen wie
  - Lenticonus anterior
  - fleckige Pigmentierungen der Retina

Die Diagnose kann bereits bei Vorliegen der Nephropathie und eines weiteren Kriteriums gestellt werden.

Diagnostisches Vorgehen

Ausführliche Familienanamnese und Stammbaumerstellung stehen an erster Stelle. Im Urinsediment wird der Nachweis von dysmorphen Erythrozyten und Akanthozyten geführt, auch bei Überträgerinnen und fraglich betroffenen Familienmitgliedern. In der Audiometrie erfolgt der Nachweis einer Innenohrschwerhörigkeit mit Hörverminderung vor allem im Hochtonbereich. Bei der augenärztlichen Untersuchung (einschließlich Fundoskopie und Spaltlampenuntersuchung) läßt sich der diagnostisch wegweisende Lenticonus anterior in bis zu 25% der Fälle nachweisen. Weniger spezifisch sind fleckige, weißlichgelbliche Pigmentierungen der Retina. Die Nierenbiopsie sichert die Diagnose, wobei unbedingt eine Elektronenmikroskopie durchgeführt werden muß, um die Alport-typischen Verdickungen, Aufsplitterungen und Lamellierungen der glomerulären Basalmembran nachzuweisen. Bei X-chromosomalen wie auch autosomalen Erbgängen ist die indirekte Gendiagnostik (Kopplungsanalyse) möglich. Damit läßt sich die Verbindung des Erkrankungsphänotyps in einer Familie zu den COL4-Genorten auf Chromosom Xq22 oder 2 q35–37 sichern bzw. ausschließen. Auch die direkte Gendiagnostik ist prinzipiell möglich, steht aber wegen der Komplexität des Mutationsnachweises noch nicht für Routinezwecke zur Verfügung.

Differentialdiagnose Alport-Syndrom

- IgA-Nephritis
- benigne familiäre Hämaturie

Therapie

Eine spezifische Behandlung steht nicht zur Verfügung. Gentherapeutische Ansätze sind noch in den Anfangsstadien. In Anbetracht der verminderten Stabilität der GBM erscheint das Prinzip einer Senkung des intraglomerulären Drucks attraktiv, vorzugsweise durch die antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmern. Die Anwendung von ACE-Hemmern ist auch bei normotensiven männlichen Patienten mit progredienter Niereninsuffizienz zu erwägen. Dialyse oder Nierentransplantation steht nach Erreichen terminaler Niereninsuffizienz zur Verfügung.
Nach Nierentransplantationen werden bei Alport-Patienten in bis zu 5% der Fälle Anti-GBM-Antikörper beobachtet, die sich ähnlich wie beim Goodpasture-Syndrom vor allem gegen die α_3-, aber auch gegen die α_5-Kette von Typ-IV-Kollagen richten. Vermutlich werden diese Ketten vom Immunsystem des Patienten als Neoantigene erkannt, da sie in der eigenen Basalmembran nicht vorhanden sind. Die Anti-GBM-Antikörper treten meist innerhalb des 1. Jahres nach Transplantation auf und führen häufig zu einer rapid progredienten Glomerulonephritis im Transplantat und zum Organverlust. Es sind jedoch auch weniger dramatische Verläufe mit stabiler oder gering sich verschlechternder Nierenfunktion beschrieben. Für die Anti-GBM-Antikörperbildung besteht bei Retransplantation ein relativ großes Wiederholungsrisiko (>80%). Das optimale Vorgehen in dieser Situation ist nicht geklärt. Die insgesamt niedrige Inzidenz der Anti-GBM-Erkrankung im Transplantat bedeutet keinen Hinderungsgrund für eine Nierentransplantation bei Alport-Patienten.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Vor Verwandten-Lebendspenden (LRD) sollte ein Überträgerstatus des potentiellen Spenders ausgeschlossen werden.

Benigne familiäre Hämaturie

Synonym: Syndrom der dünnen Basalmembran
englisch: benign familial hematuria, thin basement membrane disease
Abkürzung: BFH

Grundlagen

Die benigne familiäre Hämaturie (BFH) ist weitgehend identisch mit der pathologisch definierten Entität „thin basement membrane"-Nephropathie. Es ist ein relativ häufiges Krankheitsbild mit autosomal dominantem Vererbungsmodus und einer geschätzten Inzidenz von 1 : 200. BFH ist durch das familiäre Vorkommen einer dünnen glomerulären Basalmembran (GBM) und Hämaturie gekennzeichnet.

Histologie

Lichtmikroskopisch und immunhistologisch sind die Biopsiebefunde unauffällig. Elektronenmikroskopisch läßt sich in den Glomeruli eine deutlich verdünnte Basalmembran nachweisen (Dicke ca. 150–200 nm, normal ca. 300–400 nm). Die für das Alport-Syndrom charakteristischen Aufsplitterungen der GBM finden sich bei BFH in der Regel nicht. In einer neueren Untersuchung wurde der Zusammenhang zwischen einer heterozygoten Mutation im Gen für die α_4-Kette des Basalmembran-(Typ-IV)-Kollagens, COL4 A4, und dem BFH-Phänotyp belegt. Dies legt den Schluß nahe, daß es sich bei BFH zumindest in manchen Fällen um den Überträgerstatus eines autosomal rezessiven Alport-Syndroms handeln dürfte. In einer eigenen Familienuntersuchung wurde eine COL4-A4-Deletion identifiziert, die heterozygot mit einem BFH-Phänotyp und homozygot mit einem Alport-Phänotyp einherging.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Hämaturie wird meist zufällig entdeckt, es besteht gelegentlich eine geringe Proteinurie (bis 1 g/d), die Nierenfunktionsparameter sind normal. Eine progrediente Niereninsuffizienz tritt gewöhnlich nicht auf. Bei Kontrollen findet sich bei etwa der Hälfte der Familienmitglieder ebenfalls eine Hämaturie. Rezidivierende Flankenschmerzen sind ungewöhnlich und lassen an ein „loin pain hematuria"-Syndrom denken.

Diagnostisches Vorgehen

In der Regel sind eine ausführliche Familienanamnese, Urinsedimentuntersuchungen bei mehreren Familienmitgliedern sowie die Kontrolle von Nierenfunktionsparametern ausreichend. Die Indikation zur Nierenbiopsie sollte bei BFH zurückhaltend gestellt werden.

Differentialdiagnose

Beim Auftreten von Niereninsuffizienz oder extrarenaler Symptome (z. B. Schwerhörigkeit in der Familie) muß die Diagnose FBH kritisch hinterfragt und an ein Alport-Syndrom gedacht werden. Im Kindesalter besteht die Gefahr der Verwechslung mit dem Alport-Syndrom, das in frühen Stadien elektronenmikroskopisch ebenfalls eine dünne GBM aufweist. Im Gegensatz zum Alport-Syndrom ist die Basalmembran bei FBH stets durch Seren von Goodpasture-Patienten bzw. durch Antikörper gegen α_3(IV)-Kollagen anfärbbar. Eine weitere Differentialdiagnose ist die IgA-Nephritis, bei der jedoch die Familienanamnese meist leer ist und oft Episoden mit Makrohämaturie eruiert werden können.

Therapie

Eine spezifische Therapie ist nicht notwendig; die Prognose ist sehr gut. Eine evtl. auftretende arterielle Hypertonie kann durch ACE-Hemmer kontrolliert werden.

Kongenitale Nephrose (Finnischer Typ)

Diese autosomal rezessiv vererbte Erkrankung findet sich in Finnland in einer Häufigkeit von 1 : 8000 und ist dort die Ursache von etwa 25% der kindlichen nephrotischen Syndrome. Außerhalb Finnlands ist die Erkrankung selten. Weiteres siehe Tabelle 6.28.

Nail-Patella-Syndrom

Synonyme: hereditäre Osteo-Onychodysplasie, Fong-Syndrom, Österreicher-Turner-Syndrom, Turner-Kieser-Syndrom
englisch: Nail-Patella-Syndrom

Die autosomal dominante Erkrankung ist durch
- Fingernägeldystrophien
- hypoplastische oder fehlende Patella
- dysplastische Knochenveränderungen an Ellbogen und Hüfte
- Nierenbeteiligung

gekennzeichnet. Das Krankheitsbild ist selten, die Häufigkeitsangaben schwanken zwischen 4,5–22 : 1000000. Die Nagelveränderungen zeigen eine sehr hohe Penetranz, die Expression der Skelett- und Nierenveränderungen ist variabel.
Eine Nierenbeteiligung (30–55%) ist die schwerwiegendste Organkomplikation und führt bei 5–8% aller erkrankten Patienten zur terminalen Niereninsuffizienz im 30.-40. Lebensjahr. Auffällige Urinbefunde (Proteinurie, Hämaturie) lassen sich bereits in der Kindheit nachweisen.
Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung.

Denys-Drash-Syndrom

Der Symptomenkomplex aus diffuser mesangialer Sklerose, Wilms-Tumor und männlichem Pseudohermaphroditismus (zwittriger oder weiblicher Phänotyp bei XY-Karyotyp) wird als Denys-Drash-Syndrom bezeichnet. Häufig manifestiert sich die Erkrankung mit einem nephrotischen Syndrom und rasch progredienter Niereninsuffizienz bereits im Säuglingsalter. Bei inkompletten Formen mit leichterem Verlauf zeigt sich histologisch eine diffuse mesangiale Sklerose. Die Erkrankung ist sehr selten und tritt meist spontan auf. Mutationen des normalerweise in Nieren und Gonaden exprimierten Wilms-Tumor-Gens WT1 sind jedoch praktisch immer vorhanden und werden für die Erkrankung verantwortlich gemacht. Therapeutisch sind in Hinblick auf die progressive Niereninsuffizienz vor allem allgemeine Maßnahmen (Ausgleich von Wasser- und Elektrolythaushalt, adäquate Ernährung, Bekämpfung von Infekten) indiziert. Regelmäßige Ultraschall- und CT-Kontrollen sowie eine adäquate onkologische Therapie begegnen dem Wilms-Tumor.

Wilms-Tumor und WAGR-Syndrom

Synonym: Nephroblastom

Das Nephroblastom (selten familiär, meist sporadisch) ist ein embryonaler Nierentumor, der aus mesenchymalen Stammzellen entsteht, die nach Verlust eines Tumorsuppressorgens fehlerhaft differenzieren und maligne entarten (Inzidenz ca. 1 : 10000). In seltenen Fällen tritt der Wilms-Tumor zusammen mit Aniridie, genitalen Mißbildungen und geistiger Retardierung auf (WAGR-Syndrom). Die bei diesen Patienten gefundenen Deletionen von Chromosom 11 p13 betreffen die Region des Wilms-Tumor-Gens (WT1), das auch in etwa 10% der spontanen Wilms-Tumoren mutiert ist. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf 2 weitere Genorte, die bei familiärem Wilms-Tumor von Bedeutung sind.
Die multimodale Therapie umfaßt Operation, Bestrahlung und Chemotherapie (Dactinomycin, Vincristin) und weist eine gute Ansprechrate auf.

Erbliche Nierenerkrankungen mit vorwiegend tubulo-interstitieller Beteiligung und Zysten

von-Hippel-Lindau-Syndrom

Beim von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) handelt es sich um eine autosomal dominante Erkrankung mit variabler Penetranz, gekennzeichnet durch das Auftreten von
- Hämangioblastomen in Retina, Zerebellum und Spinalmark
- Pankreaszysten und -karzinom
- Nierenzellkarzinom
- Phäochromozytom

Die Häufigkeit liegt bei etwa 1 : 50000. Der VHL-Genort liegt auf Chromosom 3 p25–26. Das verantwortliche Gen codiert ein Tumorsuppressorprotein.

Pathogenese

Das von-Hippel-Lindau-Protein (pVHL) hat normalerweise eine Tumorsuppressorfunktion. Es bindet an Elongin, ein die Transkription (Umschreiben genomischer DNA in Boten-RNA) erleichterndes Protein. Durch die Bindung von pVHL wird die Transkription erschwert. Mutationen in pVHL können diesen Effekt aufheben und zu einer mit dem Alter zunehmenden malignen Entartung bestimmter Zelltypen und damit zum klinischen VHL-Phänotyp führen. Dabei beeinflußt die Art der Mutation den Phänotyp. Insbesondere Missense-Mutationen scheinen mit hohem Risiko (60% mit 50 Jahren) für Phäochromozytom assoziiert zu sein, während Deletionen mit einem niedrigen Phäochromozytomrisiko (9% mit 50 Jahren) verbunden sind. Beim Hämangioblastom oder Nierenzellkarzinom spiegeln sich diese Zahlen allerdings nicht wider. Mutationen im VHL-Gen werden auch in 60% der sporadischen Nierenzellkarzinome gefunden, wobei es sich hier um somatische (erworbene) Mutationen handelt.

Symptomatik

Durch die große Variabilität der Läsionen und deren Manifestation in unterschiedlichem Lebensalter ist das VHL ein selten diagnostiziertes Syndrom. Das mittlere Alter bei Erstmanifestation liegt bei 26 Jahren. Zu den klinischen Symptomen zählen plötzlicher Visusverlust durch Netzhautablösung bei retinalen Hämangioblastomen, neurologische Defizite bei Hämangioblastomen des ZNS (80% in der hinteren Schädelgrube, ca. 15% spinale Lage), solitäre oder multiple Nierenzysten (ca. 65% aller Fälle) sowie Nierenzellkarzinome (in 70% der Patienten > 60 Jahre).

Komplikationen

Bei Nierenbeteiligung kommt es in etwa 25% der Fälle zur Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz, oftmals als Folge chirurgischer Eingriffe. Ferner werden krisenhafte Blutdrucksteigerungen oder Dauerhypertonie bei adrenal oder extraadrenal gelegenen solitären oder multiplen Phäochromozytomen beobachtet. Das Auftreten von Malignomen nimmt mit dem Alter zu. Malignome können unifokal oder multifokal und bilateral auftreten. Regelmäßige Ultraschall- und CT-Kontrollen, gegebenenfalls renale Arteriographie, sind von essentieller Bedeutung für die Früherkennung.

Diagnostisches Vorgehen

Die Familienanamnese gibt Aufschluß über das Vorliegen eines erblichen Tumorleidens. An das VHL-Syndrom ist zu denken bei Angiomatosis retinae (Wahrscheinlichkeit für VHL >85 %), Hämangioblastomen des ZNS (Wahrscheinlichkeit für VHL 20%), Phäochromozytom (Wahrscheinlichkeit für VHL 20%) sowie multiplen Nierentumoren. Zum Nachweis der retinalen Angiomatosis empfiehlt sich eine Ophthalmoskopie in Mydriasis mit Kontaktglas. Zerebrale oder spinale Hämangioblastome werden am besten im MRT mit Gadolinium nachgewiesen, abdominelle Raumforderungen im CT oder sonographisch. Bei Verdacht auf Nierenzellkarzinom (suspekte Zysten) ist auch renale Arteriographie (DSA) angebracht, wobei die Rate falsch-negativer Ergebnisse hier sehr hoch sein kann. Zum Nachweis eines Phäochromozytoms dienen Blutdruckmessung (24-h-Profile), Plasma- und Urinkatecholamine, gegebenenfalls Szintigraphie mit Jodbenzylguanidin. Eine indirekte Gendiagnostik ist möglich. Die direkte Genanalyse ist komplex und steht für Routinezwecke nicht zur Verfügung.

Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose umfaßt zystische und tumoröse Erkrankungen.

Therapeutisches Vorgehen

Bei retinaler Angiomatosis ist die Lasertherapie wirksam, bei Hämangioblastomen gegebenenfalls eine operative Resektion angebracht. Bei Nierenzellkarzinomen ist die Enukleation des Tumors anzustreben, um funktionsfähiges Nierenparenchym zu erhalten, bei Vorliegen eines solitären oder multiplen Phäochromozytoms die Tumorentfernung. Da das Risiko, an Malignomen zu erkranken, lebenslang besteht, sind regelmäßige, etwa jährliche Kontrolluntersuchungen notwendig.

Tuberöse Sklerose

Synonym: Morbus Bourneville-Pringle
englisch: tuberous sclerosis

Grundlagen

Tuberöse Sklerose ist eine autosomal dominant erbliche Erkrankung, die mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 100000 auftritt. Charakteristisch ist die Bildung von Angiomyolipomen (ekto- und mesodermale Hamartome) in Haut, ZNS, Nieren, Herz und anderen Organen.

Pathogenese

Die Tumoren bei tuberöser Sklerose bestehen aus Anteilen reifen Fettgewebes, glatten Muskelzellen und dickwandigen Blutgefäßen. Auf genetischer Ebene wurden bisher 2 Genorte für den tuberösen Sklerose-Komplex (TSC) kartiert, TSC1 auf Chromosom 9q34.3 und TSC2 auf Chromosom 16p13.3. Der Genort für TSC2 liegt in direkter Nachbarschaft zum PKD1-Genort. Eine kleine Anzahl Patienten mit früher Manifestation polyzystischer Nieren scheint von einem Syndrom „angrenzender Gene“ betroffen zu sein, bei dem Deletionen von TSC2 und PKD1 vorliegen (s. Plus 6.23).

PLUS

6.23 Genetik der tuberösen Sklerose

Das Genprodukt von TSC2 (Tuberin) ist ein 180 kD-Protein, das als GTPase-Aktivator für Rap1 (aus der Superfamilie der Ras-verwandten Proteine) fungiert. Die Hemmung oder das Fehlen von Tuberin beeinflußt den Rap1-Signaltransduktionsweg und verhindert in vitro, daß Zellen in die Ruhephase (G0) eintreten. Bei ruhenden Fibroblasten bewirkt das Fehlen von Tuberin ein Wiedereintreten in den Zellzyklus. Dies bestätigt die Bedeutung von Tuberin als Tumorsuppressor. Ein Fehlen von Tuberin wurde in den drei Gewebetypen der Angiomyolipome beobachtet. Möglicherweise ist der Verlust der Tuberinexpression in den Angiomyolipomen auf somatische, im Lauf des Lebens erworbene Mutationen, zusätzlich zu einer ererbten TSC2-Mutation oder auf den Verlust der Heterozygotie, zurückzuführen („second hit“-Theorie). In der Folge werden die betroffenen Zellen wachstumsenthemmt, und die Tumorbildung beginnt. Interessanterweise wird bei sporadischen Astrozytomen in 50–60% der Fälle ebenfalls eine reduzierte oder fehlende Expression von Tuberin beobachtet. Das für TSC1 verantwortliche Gen ist noch nicht identifiziert.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Diagnostisch wegweisend ist die Trias
- Epilepsie
- geistige Retardierung
- Adenoma sebaceum

Durch das Auftreten der Hamartome in verschiedenen Organen ist die klinische Symptomatik jedoch weitaus vielgestaltiger und meist organbezogen. Bilaterale, multilokuläre und in der Regel asymptomatische Angiomyolipome der Nieren finden sind in 80%. Gelegentlich entstehen renale Zysten, die zur Kompression von umgebendem Nierengewebe und fokaler Ischämie führen. Sekundär entwickelt sich dann eine reninabhängige Hypertonie. Selten kommt es zu Hämaturie, Blutungen in die Zysten oder auch terminaler Niereninsuffizienz. Ein Nierenzellkarzinom ist eine weitere seltene Komplikation, die bei weniger als 5% aller Patienten auftritt. Die extrarenalen Symptome erlauben in der Regel eine Unterscheidung zur polyzystischen Nierendegeneration (ADPKD). Hamartome im ZNS (verkalkende subependymale Riesenzellastrozytome, kortikale Tuber) mit oder ohne Krampfanfälle werden in 75% der Fälle beobachtet, ein zentrofaziales Adenoma sebaceum in 70%, periunguale fleischfarbene Koenen-Tumoren in 60%, retinale Angiomatose in 50%, Rhabdomyome des Herzens in 50% sowie selten (<1%) eine zystisch veränderte „Honigwaben“-Lunge.

Diagnostisches Vorgehen

Die Familienanamnese kann wegen der variablen Penetranz und wegen einer relativ hohen Rate an Neumutationen negativ sein. Eine kritische Inspektion der Haut, hypopigmentierte Flecken, Adenoma sebaceum (faziale Angiofibrome), Café-au-lait-Flecken sowie Koenen-Tumoren geben wichtige Hinweise. CT oder Sonographie der Nieren, Echokardiographie, Röntgen des Schädels und des Thorax sowie die Augenhintergrundbeurteilung sind sinnvoll und sichern die Diagnose. Die indirekte Gendiagnostik ist prinzipiell möglich, die Aussagekraft durch das Vorhandensein zweier (eventuell auch dreier) Genorte eingeschränkt.

Differentialdiagnose

Einzelne Angiomyolipome, im Ultraschall typischerweise echogene Raumforderungen, sind als benigne Veränderungen anzusehen. Das bilaterale Auftreten von Angiomyolipomen deutet jedoch in >80% der Fälle auf eine tuberöse Sklerose hin. Diese kann an den Nieren das Bild anderer zystischer Erkrankungen, wie dem von-Hippel-Lindau-Syndrom oder polyzystischer Nierendegeneration (ADPKD), imitieren. Extrarenale Symptome erlauben in der Regel die korrekte Diagnosestellung. Selten ist ein bilaterales Hypernephrom differentialdiagnostisch abzugrenzen.

Therapie

Bei Angiomatosis retinae wird erfolgreich die Lasertherapie zum Visuserhalt angewendet. Bei Angiomylipomen der Nieren ist ein eher konservatives Vorgehen indiziert, da es sich um prinzipiell gutartige Tumoren handelt. Regelmäßige, im Erwachsenenalter etwa jährliche Kontrollen mit Ultraschall und CT empfehlen sich zur Früherkennung maligne entarteter Zysten. Nierentransplantationen sind verschiedentlich erfolgreich durchgeführt worden, nachdem sich auf Grund ausgeprägter Angiomyolipome und Zystenbildung eine terminale Niereninsuffizienz entwickelt hatte.

Familiäre juvenile Nephronophthise und medulläre zystische Nierendegeneration

Abkürzungen: NPH, MCKD

Zum Komplex der medullären zystischen Nierendegeneration gehören mehrere Varianten, die sich durch Manifestationsalter und Vererbungsmodus unterscheiden. Die Erkrankung ist in jedem Fall durch die Ausbildung von 1 mm bis 1 cm großen Zysten an der Rinden-Mark-Grenze gekennzeichnet und progrediert unter Ausbildung tubulo-interstitieller Infiltrate und Fibrose zur terminalen Niereninsuffizienz. Andere Organe sind nicht betroffen.
Die familiäre juvenile Nephronophthise (NPH) ist autosomal rezessiv erblich und manifestiert sich in der Kindheit oder frühen Jugend. Beim Senior-Løken-Syndrom sind die Symptome der NPH mit einer Retinitis pigmentosa assoziiert. Der Erbgang ist ebenfalls autosomal rezessiv.
Die medulläre zystische Nierendegeneration ist autosomal dominant erblich und manifestiert sich meist im jüngeren Erwachsenenalter (Einzelheiten siehe Beitrag Zystische Nierenerkrankungen). Die sporadische Form tritt in etwa 15% der Fälle auf.
Die Symptome der Nephronophthise sind uncharakteristisch (Polydipsie, Polyurie). Wegen fehlender Ödembildung, fehlender arterieller Hypertonie und unauffälliger Urinsedimentanalyse wird die Niereninsuffizienz oft erst spät diagnostiziert. Wichtige Hinweise ergeben sich aus der Familienanamnese. Konzentrierungsdefekte als Hinweis auf eine tubuläre Dysfunktion sind in diskreter Form auch bei rezessiven Anlageträgern im Wasserrestriktionstest nachweisbar. Sonographisch scheinen die Nieren eher echodicht mit glatter Außenkontur. Zysten lassen sich erst bei fortgeschrittenem Verlauf, am besten mittels Dünnschicht-CT, nachweisen. Indirekte Genanalyse ist bei den meisten Fällen von NPH möglich (NPH1-Genort).
Die Behandlungsmaßnahmen konzentrieren sich auf den Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich. Bei terminaler Niereninsuffizienz sollte nach überbrückender Dialyse die Nierentransplantation angestrebt werden.

Erbliche Nierenerkrankungen mit primär tubulärer Beteiligung

Nephrogener Diabetes insipidus

Abkürzung: NDI

Der nephrogene Diabetes insipidus ist durch das mangelnde oder fehlende Ansprechen des distalen Nephrons auf Arginin-Vasopressin (AVP, ADH) gekennzeichnet. Daraus resultiert eine verminderte renale Konzentrierungsfähigkeit (nur noch 350–600 mosm/kg anstelle 800–1200 mosm/kg), die im DDAVP-Test leicht nachweisbar ist. Die erbliche Form von NDI ist relativ selten. Auf Grund des Erbgangs lassen sich
- X-chromosomaler NDI
- autosomal rezessiver NDI

unterscheiden.
Bei der X-chromosomalen Form sind vorwiegend männliche Patienten von ausgeprägter Polyurie betroffen, während bei weiblichen Überträgern der Phänotyp von asymptomatisch bis zu schwerer Polyurie reicht.
Für die autosomal rezessive Form von NDI sind Defekte im Wassertransportkanal Aquaporin 2 (Genort 12 q12) verantwortlich. Aquaporin 2 ist ein AVP-sensitiver Wasserkanal, der normalerweise im Zytosol lokalisiert ist. Unter der Einwirkung von AVP wird Aquaporin 2 in die apikale (luminale) Membran der Sammelrohrepithelien integriert und ermöglicht einen Wassereinstrom entlang dem Konzentrationsgefälle. Homozygote oder heterozygote Mutationen in beiden Allelen („compound heterozygote") des Aquaporin-Gens führen zu einer Störung des Wassertransports, indem beispielsweise der Wasserkanal nicht mehr in die apikale Membran integriert wird oder indem er eine gestörte Wasserleitfähigkeit aufweist.
Therapeutisch läßt sich die Polyurie durch die kombinierte Gabe von Hydrochlorothiazid- und kaliumsparenden Diuretika (z. B. Amilorid), die Hemmung der Prostaglandinsynthese (Indomethazin) und eine natrium- und proteinarme Diät um 50% und mehr reduzieren. Versuche mit hochdosiertem

DDAVP können in therapieresistenten Fällen (auch in Kombination mit Indomethazin) gemacht werden. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Bartter- und Gitelman-Syndrom

Das Bartter-Syndrom und die Variante Gitelman-Syndrom sind relativ seltene, meist autosomal rezessiv erbliche, renaltubuläre Störungen. Das Bartter-Syndrom manifestiert sich durch metabolische Auffälligkeiten:
- Hypokaliämie
- metabolische Alkalose
- Hyperreninämie
- Hyperaldosteronämie
- Hypomagnesiämie (selten)

Einzelheiten siehe Abschnitt Wasser-Säure-Basen- und Elektrolythaushalt.

Zystinurie

Die autosomal rezessiv vererbte Zystinurie ist eine der ersten als „inborn errors of metabolism" beschriebenen Erkrankungen. Die Häufigkeit liegt bei etwa 1 : 2000 Neugeborenen. Durch einen Defekt des renalen Zystintransports im proximalen Tubulus (dibasischer Aminosäuretransporter) kommt es zur vermehrten Ausscheidung von Zystin und Bildung von Zystinsteinen, die für 6–8 % aller Harnkonkremente bei Kindern verantwortlich sind.

Häufig liegen der Zystinurie homozygote Mutationen im SCL3 A1-Gen (Genort 2 p16) zugrunde. Dieses Gen kodiert einen rBAT genannten, hochaffinen Transporter für Zystin und einige andere dibasische Aminosäuren (Ornithin, Arginin, Lysin). rBAT findet sich in proximalen Tubuluszellen und Darmepithelien. Die Mutationen beeinträchtigen oder verhindern die normale Transportfunktion und führen zu einer verringerten Rückresorption der entsprechenden Aminosäuren. Die Zystinausscheidung ist von normalerweise 30 mg/d auf mehr als 400 mg/d gesteigert. Bei Heterozygoten liegt sie < 200 mg/d. Wegen der schlechten Löslichkeit von Zystin (300 mg/l) kommt es zur Steinbildung.
Die klinischen Symptome sind Flankenschmerzen und Koliken bei Steinabgang. Im Sediment lassen sich in 25 % der Fälle die typischen hexagonalen Zystinkristalle nachweisen. Die Zystinurie ist von der Zystinose zu unterscheiden, bei der es zu intrazellulärer Anhäufung von Zystin kommt. Durch die resultierende Zellschädigung entsteht ein Fanconi-Syndrom (multiple tubuläre Dysfunktion) mit zunehmender Niereninsuffizienz.
Therapeutisches Ziel ist die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Diurese in Abhängigkeit von der täglichen Zystinausscheidung sowie die Alkalisierung des Urins (pH > 7). Penicillamin und Captopril (Bildung von Disulfidbrücken mit Zystin und Löslichkeitserhöhung) sind medikamentöse Optionen.

Familiäre Nephrolithiasis

Siehe Beitrag Nephrolithiasis.

Erbliche Syndrome mit Nierenbeteiligung

Zu den erblichen Syndromen mit Nierenbeteiligung zählen das Bardet-Biedl-Syndrom, das Branchio-oto-renale Syndrom (Melnick-Fraser-Syndrom), das Kallmann-Syndrom, das Lowe-Syndrom und das Rubinstein-Taybi-Syndrom. Klinische und genetische Einzelheiten sind in Tabelle 6.28 zusammengefaßt.

SERVICE Hereditäre Nierenerkrankungen

Literatur

Bichet DG, Arthus MF, Lonergan M, Hendy GN, Paradis AJ, Fujiwara TM, Morgan K, Gregory MC, Rosenthal W, Didwania A: X-linked nephrogenic diabetes insipidus mutations in North America and the Hopewell hypothesis. J Clin Invest 92 (1993) 1262–1268

Coppes MJ, Huff V, Pelletier J: Denys-Drash syndrome: relating a clinical disorder to genetic alterations in the tumor suppressor gene WT1. J Pediatr 123 (1993) 673–678

Gitomer WL, Pak CY: Recent advances in the biochemical and molecular biological basis of cystinuria. J Urol 156 (1996) 1907–1912

International collaborative study group for Bartter-like syndromes: Mutations in the gene encodign the inwardly-rectifying renal potassium channel, ROMK, cause the antenatal variant of Bartter-Syndrome: evidence for genetic heterogeneity. Hum Mol Genet 6 (1997) 17–26

Kashtan CE, Michael AF: Alport-Syndrome. Kidney Int 50 (1996) 1445–1463

Lemmink HH, Schroder CH, Monnens LA, Smeets HJ: The clinical spectrum of type IV collagen mutations. Hum Mutat 9 (1997) 477–499

Netzer KO, Gross O, Jung C, Kirsten R, Seibold S, Leinonen A, Weber M: Alport-Syndrome: clinical and genetic correlation in a type IV collagen disease. Contrib Nephrol 122 (1997) 116–123

Neumann HP, Zbar B: Renal cysts, renal cancer and von Hippel-Lindau disease. Kidney Int 51 (1997) 16–26

Keywords

Alport's syndrome, Denys-Drash syndrome, renal cyst, von Hippel-Lindau disease, tuberous sclerosis, nephrogenic diabetes insipidus, Bartter's syndrome, cystinuria, benign familial hematuria

6.11 Zystische Nierenerkrankungen

Reinhard Klingel

Auf einen Blick

englisch: polycystic kidney diseases
Abkürzung: PKD

Einseitige oder beidseitige Nierenzysten treten als gutartige oder maligne Erkrankungen bei einer Vielzahl unabhängiger Krankheitsbilder auf. Dabei können die Nieren fokal oder generalisiert verändert sein. Das Problemes Begriffs der Zystennierenerkrankung liegt in der differentialdiagnostischen Einordnung, um den Patienten bezüglich Ätiologie, klinischer Relevanz und Prognose beraten zu können.

- Unterschieden werden (s. Tab. 6.29) erworbene zystische Nierenerkrankungen, hereditäre Zystennierenerkrankungen, zystische Fehlbildungen der Niere
- Zysten sind von einem einschichtigen Epithel ausgekleidet und in bindegewebige Wände eingelagert. Sie verändern die hochspezialisierte Gewebsarchitektur der Niere morphologisch und funktionell
- die Hauptsymptome sind Niereninsuffizienz und arterielle Hypertonie
- 5–11% aller terminal niereninsuffizienten Patienten haben eine zystische Nierenerkrankung
- die autosomal dominante Zystennierenerkrankung (ADPKD) tritt mit einer Inzidenz von 1 : 1000 auf und ist eine der häufigsten Erberkrankungen
- der Nachweis von Zysten in der Niere fordert immer dazu auf, die Nierenfunktion und den Blutdruck zu beurteilen, die Dignität zu klären und eine mögliche Heredität festzustellen
- die Malignität muß bei allen fokalen zystischen Prozessen re, bei den erworbenen Zystennieren und beim von-Hippel-Lindau-Syndrom bedacht werden
- eine spezifische Behandlung zur Beeinflussung des zystischen Wachstumsprozesses in der Niere gibt es bisher nicht; die Therapie ist immer symptomorientiert und individuell anzupassen

Tab. 6.29 **Zystische Nierenerkrankungen – Klassifikation**

erworben
fokale benigne Zystenbildungen der Niere
– solitäre und multiple Nierenzysten
– multilokuläre Nierenzysten
– benignes zystisches Nephrom
parapelvine Zysten
erworbene Zystennieren bei terminaler Niereninsuffizienz und chronischer Nierenersatztherapie
zystische Nierenzellkarzinome
hereditär bzw. im Rahmen hereditärer Syndrome
autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung
medulläre Zystennierenerkrankungen
– juvenile Nephronophthise (80% autosomal rezessiv, 20% autosomal dominant)
– adulte medulläre zystische Nierenerkrankung
tuberöse Sklerose
von-Hippel-Lindau-Syndrom
Fehlbildungen der Niere
zystische Nierendysplasien
Markschwammniere

Grundlagen

Der Krankheitsbegriff der zystischen Nierenerkrankung orientierte sich bis in die jüngste Vergangenheit rein morphologisch an pathologisch-anatomischen Beobachtungen und den Befunden bildgebender Untersuchungsmethoden. Die Erkenntnisse der Molekulargenetik erbrachten in den letzten Jahren eine Fülle neuer Erkenntnisse und beeinflußten auch die Klassifikation der zystischen Nierenveränderungen.

Erworbene zystische Nierenerkrankungen

englisch: acquired polycystic kidney disease

Einzelne Nierenzysten werden nach dem 40. Lebensjahr bei bis zu 50% autoptisch, sonographisch oder computertomographisch untersuchter Personen gefunden. Die Variabilität bezüglich Anzahl, Größe, einseitiger oder bilateraler Lokalisation ist sehr groß. Viele solitäre und multiple Nierenzysten stellen Zufallsbefunde dar und besitzen keinen Krankheitswert. Das benigne zystische Nephrom und zystisch wachsende Nierenzellkarzinome sind weitere fokale Zystenbildungen. Fokale zystische Läsionen der Niere sind in etwa 30% maligne, und bis zu 15% der Nierenzellkarzinome können ein zystisches Wachstumsverhalten zeigen. Daher ist die Malignität immer in die Differentialdiagnose einzubeziehen.

Ätiopathogenese

Die erworbenen Zystennieren, die terminal niereninsuffiziente Patienten, unabhängig von der Grunderkrankung, während langjähriger Hämodialyse entwickeln, betreffen die Niere generalisiert; in 3–6% der Fälle entwickeln sich



Abb. 6.18 Ungewöhnlich große erworbene Zystennieren; nach Resektion Entdeckung eines Nierenzellkarzinoms in der rechten Zystenniere (43jähriger Hämodialysepatient, Grunderkrankung: Schrumpfnieren infolge einer chronischen Glomerulonephritis)

Nierenzellkarzinome. Nach 8 Jahren Hämodialyse haben bis zu 92% der Patienten erworbene Zystennieren (s. Abb. 6.18). Patienten, die mit der Peritonealdialyse behandelt werden, scheinen nicht so häufig davon betroffen zu sein. Nach einer erfolgreichen Nierentransplantation muß dieser Risikofaktor in der Nachsorge bedacht werden.

Hereditäre Zystennierenerkrankungen und hereditäre Syndrome

Die autosomal dominante Zystennierenerkrankung (ADPKD = autosomal dominant polycystic kidney disease) gehört mit einer Inzidenz von 1 : 1000 zu den häufigsten Erberkrankungen des Menschen (s. Abb. 6.19). In Europa und den USA sind im Mittel 5–11% der terminal niereninsuffizienten Patienten von ADPKD betroffen. Die ADPKD ist nur klinisch eine Krankheitsentität, nicht aber molekulargenetisch. Bei 85% der Patienten ist eine Mutation des PKD1-Gens auf Chromosom 16 für die Erkrankung verantwortlich, 15% der Patienten sind von dem Defekt des PKD2-Gens auf dem Chromosom 4 betroffen. Mittlerweile weiß man, daß sogar ein dritter Gen-Locus existiert.
Die autosomal rezessive Form der hereditären Zystennierenerkrankungen (ARPKD) ist selten (Prävalenz 1 : 6.000 bis 1 : 55.000). Das verantwortliche Gen wurde auf Chromosom 6 identifiziert. Während die zystischen Veränderungen bei ADPKD und ARPKD alle Nephronsegmente betreffen, gehen diese bei den medullären Zystennierenerkrankungen bevorzugt von distalen Nephronsegmenten aus. Die rezessive Form der juvenilen Nephronophthise, der häufigsten unter diesen Erkrankungen, wird durch ein Gen auf Chromosom 2 verursacht.
Das von-Hippel-Lindau-Syndrom (Prävalenz ca. 1 : 50.000) stellt aufgrund des autosomal dominanten Erbgangs und der in einem Drittel der Fälle auftretenden polyzystischen Nierenveränderungen eine wichtige Differentialdiagnose zur ADPKD dar. Namengebende Läsionen sind die Angiomatosis retinae (von Hippel) und das Hämangioblastom des Zentralnervensystems im Kindesalter (Lindau-Tumor). Während ADPKD und ARPKD keine maligne Potenz besitzen, entstehen beim von-Hippel-Lindau-Syndrom in bis zu 30% Nierenzellkarzinome. Das verantwortliche Gen der von-Hippel-Lindau-Erkrankung wurde auf dem Chromosom 3 identifiziert (VHL-Gen) und ist ein Vertreter der Tumorsuppressorgene. Das VHL-Gen spielt auch bei der Entstehung des sporadischen Nierenzellkarzinoms eine Rolle. Die Tuberöse Sklerose (Synonyme: Morbus Bourneville-Pringle, Adenoma sebaceum) ist gleichfalls eine Differentialdiagnose beim Nachweis von Nierenzysten. Das autosomal dominante Erbleiden

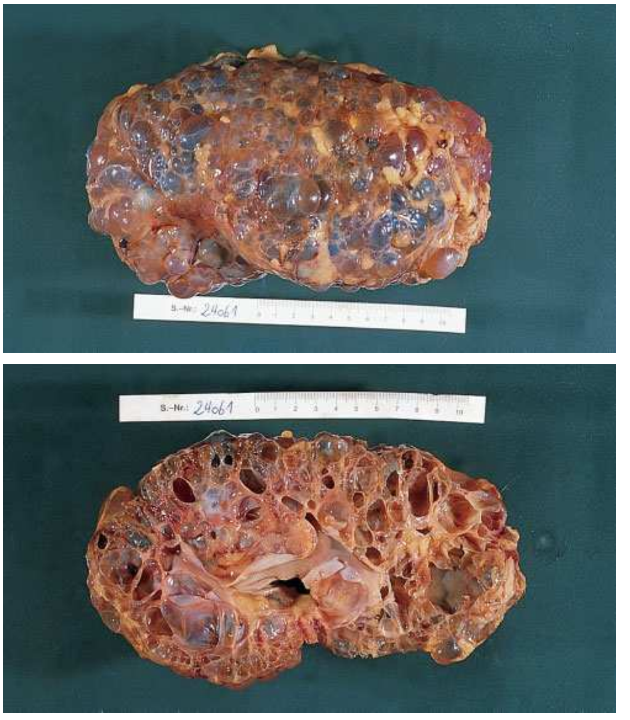


Abb. 6.19 Nephrektomiepräparat einer typischen Zystenniere bei ADPKD, terminale Niereninsuffizienz

PLUS

6.24 Pathogenese zystischer Nierenerkrankungen

Das Zellwachstum, Sekretionsvorgänge und die extrazelluläre Matrix sind bei der Zystenbildung pathologisch verändert. Polycystin, das Gen-Produkt von PKD1, ist ein integrales Membranprotein, dessen Funktion im Rahmen der Interaktion zwischen den Nephronepithelien und der extrazellulären Matrix vermutet wird, die für die korrekte Entwicklung und Aufrechterhaltung der Nierenarchitektur von Bedeutung sind. Das Produkt des PKD2-Gens auf Chromosom 4 stellt ebenfalls ein Membranprotein dar und besitzt eine hohe Ähnlichkeit mit einem porenartigen Kalziumkanal. Der sehr unterschiedliche Aufbau der Gen-Produkte von PKD1 und PKD2, deren Störung aber zu klinisch fast identischen Krankheitsbildern führt, könnte bedeuten, daß beide Proteine sich gegenseitig stark beeinflussen. Ein komplettes pathogenetisches Modell der ADPKD, das auch die extrarenalen Manifestationen einbezieht, kann aber noch nicht entworfen werden. Auch bei der Pathogenese der Tuberösen Sklerose spielt die Interaktion zweier Gen-Produkte eine Rolle (TSC1, Hamartin und TSC2, Tuberin). Welche Rolle diese Gene bei der Entstehung der erworbenen zystischen Nierenerkrankungen spielen, ist noch nicht bekannt.

tritt mit einer Häufigkeit um 1 : 10.000 auf. Haut, Herz, Gehirn und Nieren sind die häufigsten Manifestationsorte. In den Nieren finden sich Angiomyolipome und Zysten. Zwei Gene (Chromosom 9 und 16) sind für die Erkrankung verantwortlich.
Einzelheiten zur Pathogenese siehe Plus 6.24.

Zystische Fehlbildungen der Nieren

Zystische Veränderungen, die unilateral oder bilateral auftreten können, stellen einen Teil des Spektrums der möglichen Fehlbildungen der Niere von der Nierenagenesie bis zur Hydronephrose dar. Die humangenetische Beurteilung zystischer Nierendysplasien bietet häufig große Probleme, da diese im Rahmen komplexer Fehlbildungssyndrome auftreten können. Pathogenetisch wird eine gestörte Interaktion der Ureterknospe mit dem metanephrogenen Blastem während der Nierenentwicklung angenommen. Die Markschwammniere ähnelt pathologisch dem Nephronophthisekomplex, wird aber den zystischen Fehlbildungen der Niere zugerechnet.

Klinisches Bild und Diagnostik

Viele Zystennierenerkrankungen sind nicht allein auf die Nieren beschränkt. Das klinische Bild wird daher durch renale und extrarenale Manifestationen bestimmt.

Symptomatik bei ADPKD

Die Diagnose der autosomal dominanten Zystenniere (ADPKD) wird meist im Alter von ca. 35 Jahren gestellt, in etwa 60% durch eine klinische Symptomatik, in bis zu etwa 20% im Rahmen einer Familienuntersuchung oder als Zufallsbefund. Die Zysten nehmen über Jahrzehnte langsam an Größe und Zahl zu und zerstören dabei das funktionstüchtige Gewebe der massiv vergrößerten Nieren. Der Verlauf der Erkrankung kann individuell sehr unterschiedlich sein. Bei der ADPKD ist etwa die Hälfte der betroffenen Patienten im 60. Lebensjahr terminal niereninsuffizient. Patienten mit ADPKD haben nur zu etwa einem Drittel ausschließlich Nierenzysten. Mehr als die Hälfte der Patienten entwickelt sowohl Nieren- wie Leberzysten; seltener sind Zysten im Pankreas, in der Milz, im Ovar oder in den Testes (s. Abb. 6.20). Eine arterielle Hypertonie ist bei 75% der betroffenen Patienten festzustellen. Häufiger als in der Normalbevölkerung treten in einzelnen Familien zerebrale Aneurysmen auf, die zu Blutungen führen können. Abdominale und inguinale Hernien, Kolondivertikel und der Mitralklappenprolaps treten gleichfalls häufiger als in der Normalbevölkerung auf. Die klinische Symptomatik, die zur Diagnosestellung führt, beinhaltet Rücken- und Flankenschmerzen, die arterielle Hypertonie, eine Makro- oder Mikrohämaturie, rezidivierende Harnwegsinfekte, ein Nierensteinleiden, eine Nierenfunktionseinschränkung, eine zerebrale Blutung oder eine Leberzysteninfektion.



Abb. 6.20 ADPKD – Große, bis ins kleine Becken reichende Zystennieren sowie ausgeprägte Leberzysten (CT)

Die autosomal rezessive Zystennierenerkrankung wird häufig schon pränatal oder bereits in der Neugeborenenzeit entdeckt. Neugeborene können bereits bei Geburt terminal niereninsuffizient sein und versterben in den ersten Lebenswochen, mitbedingt durch eine pulmonale Hypoplasie. 79% überleben das erste Jahr, 46% erreichen das 15. Lebensjahr. Im 20. Lebensjahr besteht immer eine schwere Niereninsuffizienz. Die Leber ist durch eine progrediente Fibrose betroffen, die bei längerem Verlauf zur portalen Hypertension führt. Eine arterielle Hypertonie liegt ebenfalls vor.
Bei den medullären Zystennierenerkrankungen gehört die arterielle Hypertonie nicht zu den typischen Symptomen. Die juvenile Nephronophthise führt meist zur terminalen Niereninsuffizienz, die Diagnosestellung erfolgt um das elfte Lebensjahr. Im Gegensatz hierzu ist die Markschwammniere selten von einer chronischen Niereninsuffizienz begleitet und fällt im Erwachsenenalter durch ein Steinleiden auf.
Das von-Hippel-Lindau-Syndrom geht nicht mit einer chronischen Niereninsuffizienz einher. Eine begleitende arterielle Hypertonie kann auf das Vorliegen eines Phäochromozytoms hinweisen.
Bei der Tuberösen Sklerose kann eine Niereninsuffizienz durch die progredienten Angiomyolipome entstehen, die einbluten können. Eine arterielle Hypertonie ist ebenfalls häufig.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnostik zystischer Nierenveränderungen zielt darauf ab, hereditäre Erkrankungen von malignen Veränderung abzugrenzen. Standardmethode zur morphologischen Beurteilung ist die Sonographie. Unklare Befunde können durch CT und MRT geklärt werden. Bei den medullären Zystennierenerkrankungen ist die Urographie dem CT überlegen. Sehr kleine Zysten erhöhen die Echogenität des umgebenden Parenchyms und stellen sich sonographisch nicht als echoarme Bezirke dar. Vergrößerte, echovermehrte Nieren stellen den typischen sonographischen Frühbefund der ARPKD dar. Generell gilt, daß die Befunde bildgebender Untersuchungsverfahren allein keinen sicheren Rückschluß auf die Ätiologie der zystischen Veränderung zulassen.

Sicherung der Diagnose

Diagnosekriterien: für ADPKD:
- positive Familienanamnese
- altersabhängige Bewertung des Untersuchungsbefundes
- eine ADPKD besteht vor dem 30. Lebensjahr beim Nachweis von mindestens 2 Zysten uni- oder bilateral, zwischen dem 30. – 60. Lebensjahr bei jeweils 2 oder insgesamt 5 darstellbaren Zysten; nach dem 60. Lebensjahr sollten mindestens 8 Zysten bilateral vorliegen

Da sich die ADPKD langsam im Laufe von Jahrzehnten entwickelt, schließt ein negativer Ultraschallbefund die Erkrankung bei einem einzelnen Familienmitglied nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit aus. Vor dem 20. Lebensjahr besteht entsprechend dem autosomal dominanten Erbgang ein Risiko von 50%, zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr von 15%, zwischen dem 30. und 80. Lebensjahr noch von 5%, nach dem 80. Lebensjahr nur noch < 1%.

Ein Screening aller symptomfreien Patienten mit ADPKD auf intrakranielle Aneurysmen ist nur bei familiärer Belastung gerechtfertigt (CT oder MRT-Angiographie).
Molekulargenetische Untersuchungsmethoden gehören nicht zur klinischen Routinediagnostik (s. Plus 6.25).

PLUS

6.25 Molekulargenetische Diagnostik

Die Gene der ADPKD wurden mit Hilfe des „Genetic Linkage“ entdeckt. Diese Methode ist vergleichbar dem genetischen Fingerabdruck, der in der Rechtsmedizin eine große Bedeutung erlangt hat. Benutzt werden polymorphe DNA-Marker, deren genaue chromosomale Lokalisation bekannt ist. Werden diese Marker – meist kurze DNA-Sequenzen, die keine kodierende Information enthalten – innerhalb einer Familie genauso weitervererbt wie die Erkrankung, läßt sich unter Verwendung mathematischer Methoden festlegen, wo das verantwortliche Gen liegt. Es gibt jedoch kein spezifisches Muster der polymorphen Marker, so daß für jede Familie ein solches ermittelt werden muß. Möchte man das „Genetic Linkage“ nutzen, um in einer Familie mit ADPKD die Diagnose zu stellen, ist dies daher an eine Untersuchung der gesamten Familie gebunden (s. Abb. 6.21). Je umfangreicher der Stammbaum, desto wahrscheinlicher kann man eine diagnostische Aussage treffen. Eine pränatale Diagnosestellung ist mit dieser Methode möglich. Der Nachweis der Genträgerschaft stellt bei der ADPKD in der Regel keine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch dar. Sowohl PKD1 wie PKD2 weisen eine Vielzahl verschiedener Mutationen auf, die erst unvollständig bekannt sind. Daher ist der direkte Mutationsnachweis bei einer Einzelperson in der klinischen Routine noch nicht möglich.

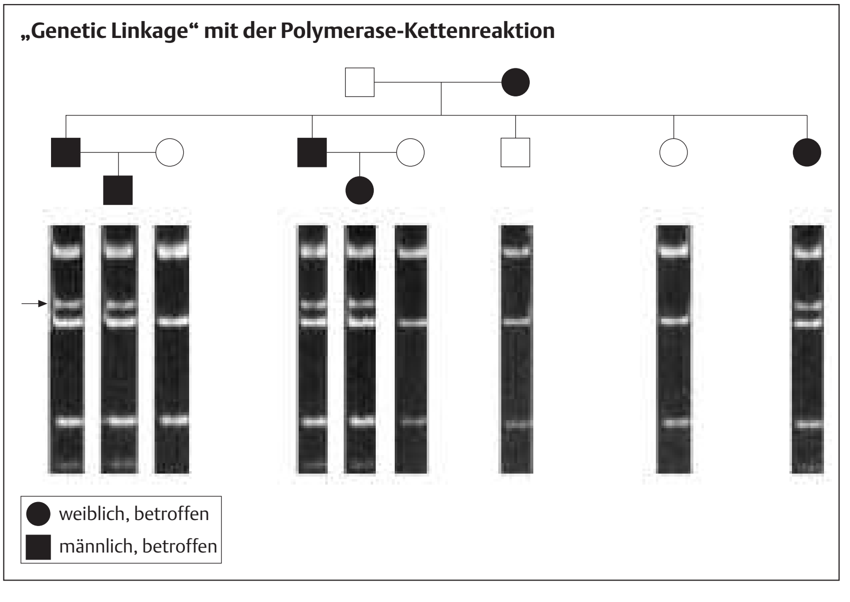


Abb. 6.21 In einem Agarosegel aufgetrennte DNA-Fragmente nach Polymerase-Kettenreaktion mit einem dem PKD1-Gen benachbarten polymorphen Marker. Das mit Pfeil markierte DNA-Fragment tritt immer assoziiert zur Erkrankung auf. Dieser Marker allein würde allerdings nicht ausreichen, um bei diesem begrenzten Stammbaum das „Genetic Linkage“ mit dem Chromosom16 zu beweisen.

Therapie

Die Zystenbildung in den Nieren kann therapeutisch nicht beeinflußt werden; die Behandlung ist daher symptomatisch. Die Maßnahmen hängen vom individuellen Beschwerdebild ab und werden in erster Linie durch den Grad der Niereninsuffizienz bestimmt.
An erster Stelle steht die Behandlung der arteriellen Hypertonie, von Infektionen und des Steinleidens. Bei Infektionen im Bereich der Harnwege sollte frühzeitig eine antibiotische Therapie eingeleitet werden; Fluorchinolone sind Mittel der Wahl. Bei der Dosierung muß immer die Nierenfunktion beachtet werden. Bei normaler Nierenfunktion sind für eine konsequente antihypertensive Therapie ACE-Hemmer zu bevorzugen.
Im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz können die Hämodialyse, die Peritonealdialyse und die Nierentransplantation mit sehr gutem Erfolg durchgeführt werden. Sehr große Zystennieren und zusätzlich ausgeprägte Leberzysten können bei der Durchführung der Peritonealdialyse Probleme bereiten.
Im Rahmen einer Nierentransplantation ist bei sehr großen Zystennieren aus operationstechnischen Gründen eventuell eine einseitige Nephrektomie notwendig. Da auch bei ausgeprägten Leberzysten in der Regel keine relevante Leberfunktionseinschränkung vorliegt, ist die ADPKD keine Indikation zur Lebertransplantation. Je größer die Zystennieren werden, desto eher können durch Traumata Blutungen hervorgerufen werden. Bei sportlichen Aktivitäten ist dies zu berücksichtigen.
Schmerzen im Bereich des Abdomens, der Flanken oder des Rückens müssen symptomatisch behandelt werden. Operative Maßnahmen an der Niere oder Leber (Punktionen, Resektionen) sind möglich, sollten aber generell zurückhaltend angewandt werden.
Der Einsatz der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie zur Behandlung der obstruierenden Nephrolithiasis muß im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden, ist aber grundsätzlich möglich.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Beim Nachweis von Zysten in der Niere sollte immer die Möglichkeit einer hereditären Erkrankung erörtert und gegebenenfalls eine Familienuntersuchung angeboten werden. Die Information über die klinische Bedeutung hereditärer Zystennierenerkrankungen ist in betroffenen Familien meist unzureichend. Die Häufigkeit der ADPKD ist in den letzten 40 Jahren unverändert geblieben. Der einzige Weg, die Krankheit zu reduzieren, wäre der bewußte Verzicht betroffener Patienten auf eigene Kinder. Dies ist in jedem Fall eine sehr schwierige Entscheidung, da die Erkrankung gutartig ist und die Lebensqualität gerade der ersten Lebenshälfte kaum beeinträchtigt. Gegenwärtig würden nur etwa 10% der von ADPKD betroffenen Patienten auf Kinder verzichten.

SERVICE Zystische Nierenerkrankungen

Literatur

Neumann HP, Zbar B: Renal cysts, renal cancer and von Hippel-Lindau disease. Kidney Int 51 (1997) 16–26

Qian F et al.: PKD1 interacts with PKD2 through a probable coiled-coil domain. Nature Genetics 16 (1997) 179–183

Torres VE: New insights into polycystic kidney disease and its treatment. Curr Opin Nephrol Hypertens 7 (1998) 159–169

van Slegtenhorst M et al.: Interaction between hamartin und tuberin, the TSC1 and TSC2 gene products. Hum Mol Genet 7 (1998) 1053–1057

Welling LW, Grantham JJ: Cystic and developmental diseases of the human kidney. In: Brenner BM, Rector FC: The Kidney (Vol 1). 5 th ed. WB Saunders, Philadelphia (1996) 1828–1863

Keywords

hereditary/acquired polycystic kidney disease, cystic malformation, renal cancer

Ansprechpartner

Dr. D. Peters und Dr. M. H. Breuning, Universität Leiden, Institut für Humangenetik, Wassenaarseweg 72, 2333 AL Leiden (Niederlande), Tel 0031/715276048, Fax 0031/715276075

Prof. Dr. H. P. H. Neumann, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Hugstetterstraße 55, 79106 Freiburg, Tel 0761/2703363, Fax 0761/2703778

Prof. Dr. K. Zerres, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Institut für Humangenetik, Wilhelmstr. 31, 53111 Bonn, Tel 0228/2872342, Fax 0228/2872380

6.12 Tumorerkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege

Ulrich Humke und Klaus Frommherz

Auf einen Blick

Nierenzellkarzinom
Die wichtigsten und häufigsten Tumoren der Niere und der ableitenden Harnwege sind maligne: das Nierenzellkarzinom und das Urothelkarzinom.

Synonym: „Nierentumor", Adenokarzinom der Niere, veraltet: hypernephroides Nierenkarzinom, Hypernephrom, Grawitz-Tumor
englisch: renal cell carcinoma, adenocarcinoma „hypernephroma"

- das Nierenzellkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Nierenparenchyms und geht von den Zellen des proximalen Tubulus aus
- Häufigkeitsgipfel 50.–70. Lebensjahr, Inzidenz zunehmend
- die Ätiologie ist mit exogenen Noxen und genetischen Veränderungen verknüpft
- das klarzellige Karzinom ist am häufigsten
- die Metastasierung erfolgt lymphogen und hämatogen
- diagnostische Verfahren sind Sonographie und CT
- Standardtherapie ist die radikale Tumornephrektomie
- nierenerhaltende Tumorresektionen (unter strengen Selektionskriterien) haben hervorragende Langzeitergebnisse

Urothelkarzinom
Das Karzinom geht vom Übergangsepithel (Urothel) aus, das das gesamte harntransportierende System des Urogenitaltrakts auskleidet, und manifestiert sich als Nierenbecken-, Nierenkelch-, Harnleiter-, Harnblasen- (häufigste Lokalisation) oder Harnröhrenkarzinom.

Synonym: Übergangsepithelkarzinom
englisch: urothelial carcinoma

- der gesamte Harntrakt kann befallen werden
- das Blasenkarzinom ist die vierthäufigste Tumorerkrankung des Mannes
- zahlreiche Karzinogene sind bekannt
- Urotheltumoren treten häufig multilokulär auf
- die Metastasierung erfolgt lymphogen und hämatogen
- Urinzytologie, Endoskopie und Biopsie sind die wichtigsten diagnostischen Untersuchungen
- die Therapie der oberflächlichen Tumoren ist operativ organerhaltend
- die Therapie der invasiven Tumoren erfolgt radikal-chirurgisch (Nephroureterektomie/Zystektomie mit Harnableitung)

Nierenzellkarzinom

Grundlagen

Epidemiologie

Mit 85% ist das Nierenzellkarzinom der häufigste maligne Tumor der Niere. Die Inzidenz beträgt 5–7 : 100000 Einwohner in den westlichen Ländern, mit steigender Tendenz. Männer sind 2–3 mal häufiger als Frauen betroffen. Der Tumor tritt bevorzugt zwischen dem 50.–70. Lebensjahr auf. Das Nierenzellkarzinom zählt zu den insgesamt selteneren Tumorerkrankungen und repräsentiert bei den Männern 2–4%, bei den Frauen 1–2% aller Malignome.

Ätiologie

Eine Ursache für die Entstehung des Nierenzellkarzinoms ist bislang nicht bekannt. Während sich im Tierversuch der Tumor mit zahlreichen Noxen induzieren läßt (Nitrosamine, aromatische Amine, Östrogene, Zytostatika, Kadmium, Bestrahlung), konnte dies beim Menschen bislang nicht eindeutig reproduziert werden. Nikotin und einige Umweltgifte (Blei, Asbest) stehen im Verdacht, die Entstehung von Nierentumoren zu fördern.

Eine familiäre Häufung des Nierenzellkarzinoms ist bei den Phakomatosen (tuberöse Sklerose, Morbus von Hippel-Lindau) bekannt. Zytogenetische Untersuchungen zeigen bei diesen Tumorträgern Aberrationen am kurzen Arm des Chromosoms 3, die jetzt auch bei der nichtfamiliären Form des Nierenzellkarzinoms gefunden wurden. Dieser Locus kodiert vermutlich Gene, die entweder die maligne Zelltransformation induzieren oder das Wachstum und die Ausbreitung der malignen Zelle fördern.
Das Nierenzellkarzinom scheint außerdem von Wachstumsfaktoren abhängig zu sein. So werden TGF (transforming growth factor) α und β in Nierentumorzellen überexprimiert. Dies führt wahrscheinlich zu einer Imbalance in der Kontrolle von wachstumshemmenden und -fördernden Faktoren und damit zur Tumorbildung.

Pathophysiologie

Nierenzellkarzinome wachsen ohne Seitenpräferenz konzentrisch und komprimieren das umgebende gesunde Parenchym sowie die Kelchstrukturen (sogenannte Pseudokapsel). Sie können per continuitatem Nachbarorgane infiltrie-

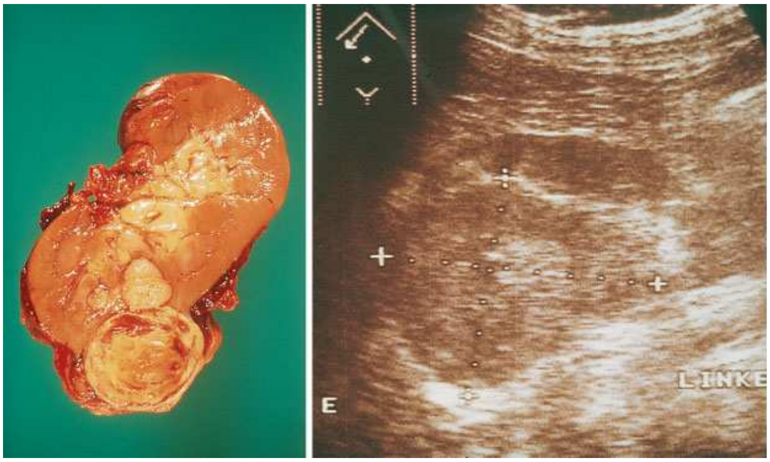


Abb. 6.22 Nierenzellkarzinom
links: mittelgroßer, polständiger, konturüberschreitender Nierentumor mit typischer „bunter" Schnittfläche
rechts: Sonographie: überwiegend echoarm mit zentralen echoreichen Anteilen

ren und hämatogen sowie lymphogen metastasieren. Die häufigsten Metastasen finden sich in regionalen Lymphknoten, Lunge, Knochen, Nebenniere und Leber. In 3–5% der Fälle finden sich in der befallenen Niere multiple Tumoren (vor allem beim familiären Nierenzellkarzinom), in 1–2% der Fälle treten die Tumoren bilateral auf (synchron oder asynchron).

Histologie

Die Schnittfläche der Karzinome ist gelb-grau und meist durch eine Lappung mit inhomogener Struktur (Zysten, Einblutungen) gekennzeichnet (s. Abb. 6.22). Histopathologisch ist das Nierenzellkarzinom ein heterogener Tumor mit teilweise unterschiedlichen Zelltypen. Am häufigsten (ca. 70–80%) liegt ein klarzelliges Karzinom vor. Die übrigen Tumoren bestehen aus chromophoben, chromophilen, spindelzelligen oder onkozytischen Zellen. Neben dem Zelltyp wird der histologische Aufbau (kompakt, tubulär, papillär, zystisch) sowie das zytologische Grading (hoch, mittel, niedrig differenziert) herangezogen, um die Tumoren zu klassifizieren. Die Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms, die nach der TNM-Klassifikation vorgenommen wird, ist für Therapieentscheidung und Prognose von Bedeutung (s. Plus 6.26).

PLUS

6.26 TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms UICC (1997)

T1	Tumor < 7 cm, begrenzt auf die Niere
T2	Tumor > 7 cm, begrenzt auf die Niere
T3 a	Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Fettgewebe, aber nicht jenseits der Gerota-Faszie
T3 b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in Nierenvene(n) oder V. cava unterhalb des Zwerchfells
T3 c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in V. cava oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	solitäre Lymphknotenmetastase < 2 cm
N2	solitäre (2–5 cm) oder multiple Lymphknotenmetastasen (< 5 cm)
N3	Lymphknotenmetastasen > 5 cm
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

klinische TNM- und pathologische pTNM-Klassifikation stimmen überein

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Eine Frühsymptomatik des Nierenzellkarzinoms gibt es nicht, so daß die Tumoren entweder zufällig (Sonographie) oder erst in späteren Stadien entdeckt werden. 25–35% der Patienten haben bei der Erstdiagnose bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen.
Klinische Zeichen des Spätstadiums sind:
- schmerzlose Hämaturie (40%)
- Flankenschmerzen (30–40%)
- tastbarer Flankentumor (20–30%)
- Gewichtsabnahme (30%)
- Fieber (15%)

Die klassische Trias der drei erstgenannten Zeichen tritt nur bei 10% aller Patienten auf. Grundsätzlich gilt, daß jede Hämaturie bis zum Ausschluß des Gegenteils primär tumorverdächtig ist. Große Bedeutung im Hinblick auf die Frühdiagnostik haben die zahlreichen paraneoplastischen Syndrome (s. Plus 6.27).

Diagnostisches Vorgehen

Tumormarker, die eine Diagnose oder Verlaufskontrolle der Erkrankung ermöglichen, sind bisher nicht bekannt. Überragende Bedeutung bei der Tumorentdeckung hat die Sonographie, die einfache Zysten von soliden Raumforderungen der Niere gut differenzieren kann (s. Abb. 6.22), ohne jedoch eindeutig zwischen benignen oder malignen Prozessen unterscheiden zu können.
Die CT ist das wichtigste bildgebende Verfahren beim Nierentumor. Die Artdiagnose gelingt mit hoher Trefferrate ebenso wie die Bestimmung von Größe, Lage, lokaler Infiltration, Venen- oder Kavathrombus und regionaler Metastasierung für das präoperative Staging.
Die Angiographie der Niere ergibt zusätzliche Kriterien für die Artdiagnose und hat mit der Darstellung der gefäßanatomischen Beziehung zwischen Niere und Tumor ihren Hauptstellenwert bei geplanten, nierenerhaltenden Tumorresektionen.
Die MRT ist im Vergleich zur CT bei der Darstellung und Größenabgrenzung von Nierenvenen- und Kavathromben überlegen. Röntgenuntersuchung des Thorax und im Verdachtsfall die Knochenszintigraphie sind die wichtigsten Untersuchungen zum Ausschluß von Fernmetastasen. Die Feinnadelpunktion des Tumors ist risikoreich (Blutung, Tumorver-

schleppung) und kann oft die Diagnose auf zytologischer Basis bei Heterogenität des Tumors nicht erbringen. Kann mit allen Mitteln eine präoperative Diagnose nicht gestellt werden (ca. 5% der Fälle), ist die operative Nierenfreilegung mit histologischer Diagnosesicherung indiziert.

PLUS

6.27 Paraneoplastische Syndrome bei Nierenzellkarzinomen

Unspezifische Symptome
- Fieber
  10–20%, verursacht durch Pyrogene (Tumorzerfall)
- Anämie
  30% der Patienten, unabhängig von begleitenden Entzündungen oder Makrohämaturie
- Stauffer-Syndrom
  10–40% Leberfunktionsstörung (bei Tumorentfernung reversibel) ohne Vorliegen von Lebermetastasen (Erhöhung von alkalischer Phosphatase, indirektem Bilirubin, α_2- und γ-Globulinen, Erniedrigung von Albumin und Prothrombin)
- Blutsenkungsgeschwindigkeit
  massive Erhöhung (fast alle Patienten)

Endokrinopathie
- Hypertonie
  ca. 30%, verursacht durch Reninproduktion der Tumorzellen, aber auch durch arteriovenöse Shunts im Tumor
- Erythrozytose
  ca. 5–10%, verursacht durch erhöhte Erythropoietinspiegel
- Hyperkalzämie
  ca. 15%, Symptomatik bis hin zur hyperkalzämischen Krise, verursacht durch parathormonähnliche Peptide und eine vermehrte Prostaglandinsynthese

Differentialdiagnose

DD 6.3 Differentialdiagnose Nierenparenchymtumoren

Erkrankung	Vorkommen	Befund/Hinweise
maligne Tumoren		
Wilms-Tumor (Nephroblastom)	Kinder: häufigster Nierentumor Erwachsene: selten	hochmaligner embryonaler Mischtumor (Adenomyosarkom), meist tastbarer Abdominaltumor; Diagnostik: Sono, Ausscheidungsurographie, CT/NMR; Therapie: stadienabhängig kombiniert (OP, Strahlen-, Chemotherapie), Prognose auch bei Metastasierung günstig (komplette Remission über alle Stadien ca. 80%)
Sarkome (Fibro-, Leiomyo-, Lipo-, osteogenes Sarkom)	selten (2–3% aller Nierentumoren)	hochmaligne Tumoren; primäre Therapie: Operation; Strahlen- und Chemotherapie als Ultima ratio; Prognose ungünstig
Lymphoblastome (Lymphom, Myelom)	selten	meist Manifestation der systemischen Erkrankung, Therapie entsprechend der Grunderkrankung, OP nur bei solitärer Manifestation in der Niere indiziert
sekundäre maligne Tumoren (Metastasen)	selten	Metastasen von Ovarial-, Mamma-, Dickdarm-, Bronchialkarzinomen und Lymphomen; Therapie entsprechend der Grunderkrankung
benigne Tumoren		
Adenom	selten	hochdifferenzierter Nierentumor $<$ 1 cm, potentielle Vorstufe des Nierenzellkarzinoms
Onkozytom	selten	typisches kompaktes Wachstumsmuster, braune Schnittfläche, zentrale Narbe, keine Metastasierung
Xanthogranulomatöse Pyelonephritis	selten	Pseudotumor bakterieller Genese (Harnwegsinfekt), oft Diabetiker, Schaumzellen im Urin, imitiert in der Bildgebung das Nierenzellkarzinom, spricht auf Antibiose durch komplette Rückbildung an, Diagnose oft jedoch erst nach Nephrektomie
Angiomyolipom	selten	gehäuft bei Tuberöser Sklerose, oft bilateral, typisches Bild in Sono und CT, bei Wachstum Rupturgefahr, strenge Kontrolle, organerhaltende OP-Technik bei Größenzunahme bevorzugt
juxtaglomerulärer Zelltumor (Reninom)	selten	reninproduzierender Tumor des juxtaglomerulären Apparates, meist klein, symptomatisch durch arterielle Hypertonie, Therapie durch Resektion
Lipom, Fibrom	selten	meist sehr große Tumoren, wegen schwieriger Abgrenzung zum Lipo- bzw. Fibrosarkom oft Nephrektomie

Therapie

Operative Behandlung

Die klassische Standardtherapie des Nierenzellkarzinoms ist die radikale Tumornephrektomie mit Entfernung der Niere, der gesamten Fettkapsel, der Nebenniere, des oberen Harnleiters und der regionären Lymphknoten (parakaval/paraaortal). Sie wird über einen Flankenschnitt extraperitoneal oder transperitoneal (insbesondere bei Vena-cava-Thromben) vorgenommen. Der therapeutische Charakter der Lymphadenektomie ist heute umstritten.
Mit adäquaten Ergebnissen im Hinblick auf die Rezidivrate hat sich die Nierentumorresektion unter Erhalt der Restniere etabliert. Selektionskriterien (Tumorlage, Tumorgröße), exakte präoperative Diagnostik (Angiographie), Fortschritte in der intaoperativen Nierenkonservierung und Schnellschnittuntersuchung sind Voraussetzung für die tumorchirurgische Sicherheit des Verfahrens. Es wird eingesetzt bei gesunder Gegenniere (elektive Indikation) und bei Tumoren in Einzelnieren, beidseitigen Nierentumoren und bestehender Niereninsuffizienz (imperative Indikation mit dem Ziel der Vermeidung der Dialysepflicht). Große Tumoren in Einzelnieren können auch nach Explantation und Perfusion der Niere extrakorporal reseziert und die Restniere retransplantiert werden (Autotransplantation).
Die arterielle Embolisation des Nierentumors wird heute meist präoperativ zur Verminderung des intraoperativen Blutverlustes bei großen Tumoren eingesetzt. Als palliative Therapie ist sie nur bei blutenden Tumoren und inoperablen Patienten indiziert.

Adjuvante Behandlung

Strahlentherapie

Die Wirksamkeit einer prä- oder postoperativen Strahlentherapie beim Nierenzellkarzinom ist bislang nicht bewiesen worden. Die lokale Schmerzbestrahlung isolierter Knochenmetastasenist die einzige sinnvolle Indikation.

Chemotherapie

Die Nierenzellkarzinomzelle ist vermutlich auf Grund genetischer Eigenschaften (multiple drug resistance gene, MDR) gegen bekannte Zytostatika unempfindlich, so daß eine Chemotherapie ohne therapeutischen Effekt bleibt.

Hormontherapie

Progesteron stand auf Grund tierexperimenteller Ergebnisse im Verdacht, die Überlebenszeit zu verlängern, was jedoch in Studien am Menschen nicht bestätigt werden konnte.

Immuntherapie

Insbesondere die Applikation von Zytokinen (Interferone und Interleukine, einzeln oder in Kombination) scheint bislang die einzige adjuvante Therapieform zu sein, die beim Nierenzellkarzinom objektiv zu Tumorremissionen führen kann. Dies wird meistens an der Entwicklung vorhandener Lungenmetastasen gemessen. Dennoch ist die Zytokintherapie bislang nicht standardisiert und nur im Rahmen von Studien durchzuführen. Viele Wirkungsmechanismen sind noch unbekannt. Die Remissionen sind meist nur vorübergehend. Eine Lebensverlängerung für die Patienten mit der Zytokintherapie konnte bei erheblichen unerwünschten Wirkungen noch nicht nachgewiesen werden.

Verlauf und Prognose

Etwa 20–60% der Patienten mit Nierenzellkarzinomen aller Tumorstadien leben noch nach 10 Jahren, alle übrigen versterben an Metastasen oder späteren Rezidiven. Bis zu 30% der Patienten haben bereits bei der Primärdiagnose Metastasen. Ist der Tumor primär lokal auf die Niere begrenzt (pT1, pT2), leben noch 65–88% der Patienten nach 5 Jahren. Ist der Tumor bereits lokal infiltriert oder liegen Fernmetastasen vor, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur 2–14%. Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten 2 Jahre auf, Spätrezidive bis zu 30 Jahren nach Primäroperation sind bechrieben. Nur ein kleiner Teil der Rezidive ist nochmals operativ therapierbar.

Nachsorge

Die Nachsorge konzentriert sich anfangs auf eine Untersuchung der Restniere bzw. der Gegenniere und auf die Lunge. Knochenszintigraphie und CT sind bei klinischen oder sonographischen Verdachtsmomenten indiziert. Die Nachsorgeintervalle müssen nach 2 Jahren tumorstadienabhängig gestaltet werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- jede Mikro- und Makrohämaturie muß umgehend zum Auschluß eines Tumors bzw. eines Rezidivs abgeklärt werden
- auf die Bedeutung der regelmäßigen Tumornachsorge hinweisen

Urothelkarzinom

Grundlagen

Epidemiologie

Verteilung des Urothelkarzinoms im Harntrakt

Nierenbecken	4%
Harnleiter	3%
Harnblase	93%

Die Nierenbeckentumoren machen ca. 8% aller malignen Nierentumoren aus. Das Urothelkarzinom tritt bei Männern 3 x häufiger auf als bei Frauen. Das Blasenkarzinom ist die vierthäufigste Malignomerkrankung des Mannes und steht an 10. Stelle in der Todesursachenstatistik.

Ätiologie

Die Ursache für die Entstehung eines Urothelkarzinoms bleibt in 80% der Fälle unklar. Dennoch sind für diesen Tumor eine Reihe von Karzinogenen bekannt, die als exogene Noxen über die Metabolisierung und schließlich Ausscheidung mit dem Urin Kontakt mit dem Urothel bekommen (s. Plus 6.28). Die Karzinogenwirkung an der Urothelzelle be-

steht in Onkogeninduktion, Inaktivierung natürlicher Tumorsuppressorgene und gesteigerter Exprimierung von Wachstumsfaktoren.

PLUS

6.28 Karzinogene beim Urothelkarzinom

- Chemikalien
  - aromatische Amine
  - chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe
- Analgetikaabusus
- Cyclophosphamid
- endogene Tryptophanmetaboliten
- chronische Zystitis, Strahlenbehandlung
- endemische Nephropathie (Balkanländer, Griechenland; verursacht durch Mykotoxine)
- genetische Disposition (z. B. polymorph gesteuerte Aktivität der Arylamin-Acetyltransferase)
- Nikotin, Koffein, Süßstoffe

Pathophysiologie

Die Urothelkarzinome wachsen überwiegend papillär, seltener solide oder exulzerierend. Im gesamten Harntrakt treten sie häufig in multipler Lokalisation auf, wobei dies die oberflächlichen, hochdifferenzierten Tumoren häufiger betrifft als die anaplastischen Tumoren. Grundsätzlich muß bei bekanntem Urothelkarzinom der gesamte Harntrakt auf weitere Manifestationen kontrolliert werden.

PLUS

6.29 TNM-Klassifikation der Nierenbecken-, Harnleiter- und Harnblasenkarzinome der UICC (1997)

Ta	papilläres, nichtinvasives Karzinom
Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration des subepithelialen Bindegewebes
T2	Nierenbecken/Harnleiter: Infiltration der Muskulatur Harnblase: T2a Infiltration der oberflächlichen Muskulatur T2b Infiltration der tiefen Muskulatur
T3	Nierenbecken/Harnleiter: Infiltration in peripelvines/periureterales Fettgewebe Harnblase: T3 a mikroskopisch T3 b makroskopisch
T4	Nierenbecken/Harnleiter: Infiltration in Nachbarorgane Harnblase: T4 a Infiltration von Prostata, Uterus, Vagina T4 b Infiltration von Beckenwand/Bauchwand
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	solitäre Lymphknotenmetastase < 2 cm
N2	solitäre (2–5 cm) oder multiple Lymphknotenmetastasen (< 5 cm)
N3	Lymphknotenmetastasen > 5 cm
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

klinische TNM- und pathologische pTNM-Klassifikation stimmen überein

Metastasierung

Die lymphogene Metastasierung erfolgt in die regionären Lymphknoten.

Nierenbecken
- parakaval, paraaortal

Harnleiter
- parakaval, paraaortal, parailiakal, paraobturatorial

Harnblase
- paraobturatorial, parailiakal

Fernmetastasen treten bevorzugt in Lunge, Leber, Knochen, seltener im ZNS, in Nebenniere und Schilddrüse auf. Als wichtiger Prognosefaktor gilt der histologische Differenzierungsgrad des Tumors (G1–G4 entspricht hoch, mittel, niedrig differenziert, anaplastisch), der zusammen mit der Stadieneinteilung nach dem TNM-System (s. Plus 6.29) zur Therapieplanung herangezogen wird. Eine besondere tumorbiologische Entität ist das Carcinoma in situ, welches ohne Infiltrationszeichen und ohne papillärexophytisches Wachstum zu den oberflächlichen Tumoren gehört, jedoch einen anaplastischen Tumor (G3–G4) darstellt. Die Rezidivrate dieses Tumors ist sehr hoch (ca. 80%).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

65–75% aller Urotheltumoren verursachen unabhängig von ihrer Lokalisation eine schmerzlose Makrohämaturie und werden dadurch auffällig. Dieses Symptom ist daher mit einem dringenden Tumorverdacht verbunden. Bilden sich Blutkoagel im Nierenbecken, so können diese unter kolikartigen Schmerzen den Harnleiter passieren (20–25% aller Nierenbeckentumoren) oder durch Harnleiterobstruktion zu einer Harnstauungsniere führen. Letzteres Symptom kann bei Blasentumoren auch durch eine lokale Tumorinfiltration der Harnleitermündung verursacht sein, was jedoch auf Grund der langsamen Entwicklung meist schmerzlos geschieht. Die Dysurie ist in 20–30% ein Symptom des Urothelkarzinoms und wird oft als Harnwegsinfekt fehlgedeutet. Zeichen der fortgeschrittenen Tumorerkrankung sind Gewichtsverlust, Müdigkeit und Anämie. Paraneoplastische Symptome (Hyperkalzämie, Hyperkaliämie) sind selten. Immerhin 20% aller Tumorpatienten können langfristig auch ohne jede Beschwerdesymptomatik bleiben.

Diagnostisches Vorgehen

Im Stadium der Makrohämaturie dient die Urethrozystoskopie zur Lokalisation der Blutungsquelle (Blase, eventuell Harnleiterseite). Im blutungsfreien Intervall wird der Tumor endoskopisch dargestellt (Blase: Zystoskopie; Harnleiter/Nierenbecken: Ureterorenoskopie). Die Spülzytologie kann den Verdacht auf einen Urotheltumor erhärten, wenn eine mittlere bis niedrige Differenzierung vorliegt. Wegweisend ist das Ausscheidungsurogramm und im Falle von Harnleitertumoren das retrograde Ureterogramm. Typische Befunde sind umschriebene Kontrastmittelaussparungen durch den jeweiligen Tumor (s. Abb. 6.23). Eine Harnstauung (Sonographie, Ausscheidungsurographie) ist in 60–80% Hinweis auf invasives Wachstum des Urotheltumors. Die CT stellt den Tumor mit seiner intraluminalen Ausdehnung dar und weist ggf. Infiltrationszeichen und Lymphknotenmetastasen nach.

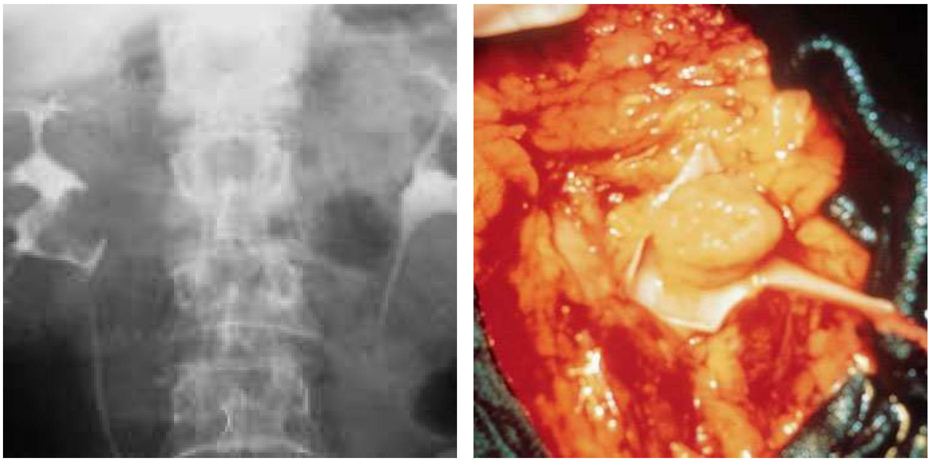


Abb. 6.23 Großer Nierenbeckentumor
links: Ausscheidungsurogramm: Kontrastmittelaussparung mit Umfließungsfigur
rechts: intraoperativ nach Eröffnung des Nierenbeckens

Differentialdiagnose

DD 6.4 Differentialdiagnose Urotheltumoren

Erkrankung	Vorkommen	Befund/Hinweise
maligne		
Plattenepithelkarzinom	+	meist intravesikal, häufig bei Bilharziose, daher Vorkommen häufig im jüngeren Lebensalter
Adenokarzinom	+	ca. 2% der Blasentumoren, meist vom Urachus ausgehend, häufig Spättumor nach Blasenekstrophie
Myosarkom	+	bei Kindern als embryonales Rhabdomyosarkom, bei Erwachsenen als Leiomyosarkom, sehr maligne, häufig lokal infiltrierend wachsend
benigne		
Entzündungen		
– Zystitis – Ureteritis – Pyelitis	+++	Hämaturie, Leukozyturie, Bakteriurie, dysurische Beschwerden, zytologisch keine schweren Dysplasien, Befundnormalisierung nach Antibiose, **Cave!** Begleitentzündung bei koexistentem Urotheltumor!
Harnsäurestein	++	Röntgen negativ, durch Sonographie oder native CT abgrenzbar, Harnsäurespiegel im Serum erhöht, Urin pH < 6
nephrogenes Adenom	+	benigne, metaplastische Urotheltransformation mit tubulärer Struktur (ähnlich unreifen Sammelrohren); oft assoziiert mit chronischen Entzündungen, Urolithiasis oder Voroperationen; papilläres Wachstum möglich
Hämangiom	+	angeboren, massive Makrohämaturie, meist in der Harnblase lokalisiert

Therapie

Operative Behandlung von Nierenbecken- und Harnleitertumoren

Endoskopie, bildgebende Diagnostik und Zytologie erhärten den Tumorverdacht, welcher entweder zur operativen Tumorfreilegung mit Schnellschnittdiagnostik (kleine, unklare Befunde) oder zur Standardtherapie, der Nephroureterektomie, führt (große, nichtmetastasierende Befunde, s. Abb. 6.23). Dabei wird stets eine Blasenmanschette mitreseziert, da Harnleiterstumpfrezidive in bis zu 30% auftreten können.
Kleine, hochdifferenzierte Tumoren haben eine gute Prognose, so daß heute in diesen Fällen die organerhaltende Operation (Harnleiterteilresektion; Nierenteilresektion, eventuell mit Autotransplantation in das kleine Becken und Anastomose zwischen Nierenbecken und Harnblase zur besseren endoskopischen Nachsorge) zunehmend als therapeutische Alternative akzeptiert wird. Die transurethrale Elektroresektion spielt in Harnleiter und Nierenbecken nur eine untergeordnete Rolle. Die Chemotherapie ist mit mäßiger Wirksamkeit den niedrig differenzierten Tumoren als adjuvante Therapie vorbehalten. Die Strahlentherapie beeinflußt die Überlebensrate der Patienten nicht signifikant.

Vorgehen bei Blasentumoren

Die Maßnahme der ersten Wahl ist die transurethrale Elektroresektion des Tumors. In erster Linie hat sie einen diagnostischen Zweck, indem nach möglichst kompletter Entfernung des Tumors und Entnahme von Biopsien aus makroskopisch gesunden Blasenanteilen zunächst eine pathohistologische Diagnose mit Staging und Tumorgrading gestellt wird.
Therapeutische Konsequenzen
- oberflächliche, gut differenzierte Tumoren (pTa, pT1; G1) sind durch die Elektroresektion ausreichend therapiert und bedürfen nur der Nachsorge
- oberfächliche, mäßig differenzierte Tumoren (pTa, pT1;

G2) haben ein erhöhtes Rezidivrisiko und werden adjuvant immuntherapiert durch Blaseninstillation von attenuierten Mykobakterien (Bacillus Calmette-Guérin, entspricht dem Impfstoff BCG). Die Rezidivrate kann hierdurch signifikant gesenkt werden
- muskelinvasive Tumoren (pT2–4) sowie oberflächliche, gering differenzierte Tumoren (pT1 G3) erfordern ebenso wie der Nachweis eines Carcinoma in situ die radikale Zystektomie. Diese geschieht beim Mann unter Mitnahme der Prostata, bei der Frau unter gleichzeitiger Entfernung des Uterus und der vorderen Vaginalwand. Eine pelvine Lymphadenektomie geht voran. Eine Entfernung der Harnröhre kann bei Tumorinfiltration erforderlich sein

Die Entfernung der Harnblase erfordert eine künstliche Harnableitung. Inkontinente Formen der Harnableitung sind die Harnleiter-Haut-Fistel und das Ileum-Conduit, wobei der Urin über ein Urostoma in einen Klebebeutel drainiert wird. Der technischen Zuverlässigkeit dieser Verfahren steht eine Einschränkung der Lebensqualität gegenüber.
Kontinente Formen der Harnableitung sind nur bei organbegrenzten Blasentumoren indiziert. Hierzu gehören die orthotope (an die Urethra angeschlossene) Ileum-Ersatzblase, der Ileozökal-Pouch mit kontinentem Nabelstoma und Notwendigkeit des Einmal-Katheterismus zur Entleerung sowie der Sigma-Rektum-Pouch mit Implantation der Ureteren in das Sigma und Verwendung des Analsphinkters als Kontinenzmechanismus.

Chemotherapie

Die Chemotherapie ist bei metastasierenden Tumoren adjuvant nach Zystektomie indiziert und kann die Überlebensrate der Patienten verbessern. Die Strahlentherapie der Harnblase hat palliative Bedeutung bei inoperablen Patienten.

Verlauf und Prognose

Die Prognose der Urotheltumoren richtet sich nach dem Tumorstadium und dem Grading. Patienten mit Nierenbecken- und Uretertumoren weisen im Durchschnitt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 45–70% auf. Für oberflächliche Blasentumoren liegt dieser Wert bei 70–80%. 20–30% aller muskelinvasiven Blasentumoren haben bereits Metastasen, so daß die Zystektomie dann kein kurativer Eingriff ist. Hier liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch bei 25–60%.

Nachsorge

Entscheidend für das Überleben ist die regelmäßige Nachsorge. Blasentumorpatienten müssen alle 3 Monate zystoskopiert werden, um ein Rezidiv auszuschließen. Das Urothelkarzinom ist eine systemische Erkrankung des gesamten Harntraktes, so daß Urinzytologie und Ausscheidungsurographie, aber auch Röntgenthorax regelmäßig notwendig sind.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- jede Mikro- und Makrohämaturie muß umgehend zum Ausschluß eines Tumors bzw. eines Rezidivs abgeklärt werden
- auf die Bedeutung der regelmäßigen Tumornachsorge hinweisen

SERVICE Tumorerkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege

Literatur

Garnick MB, Richie JP: Renal Neoplasia. In: Brenner BM, Rector FC (eds): The Kidney, Vol II. 5. Aufl. WB Saunders, Philadelphia 1996
Interdisziplinäre (nephrologisch-urologische), detaillierte Darstellung der Nierentumoren und ihrer Differentialdiagnosen.

Rübben H, Goepel M, Schmitz-Dräger BJ (Hrsg): Immuntherapie in der Uroonkologie. Springer, Heidelberg 1993
Detaillierte Darstellung eines modernen, intensiv beforschten Teilaspektes der urologischen Tumortherapie.

Rübben H (Hrsg): Uroonkologie. 2. Aufl. Springer, Heidelberg 1996
Umfassende, aktualisierte Darstellung der modernen Diagnostik und Therapie urologischer Tumoren unter Einschluß letzter Studienergebnisse.

Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED (Hrsg): Campbell's Urology, Vol II. 7. Aufl. WB Saunders, Philadelphia 1997
Klassische, klinisch orientierte Lehrbuchdarstellung der urologischen Tumoren.

Keywords

kidney tumor, renal cancer, urothelial cancer, bladder cancer

Ansprechpartner

AUO (Arbeitskreis Urologische Onkologie) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Sprecher: Prof. Dr. L. Weißbach, Krankenhaus Am Urban, Urologische Klinik, Dieffenbachstr. 1, 10967 Berlin, Tel 030/6971, Fax 030/6972378, E-Mail: urourban@berlin.snafu.de, Internet http://www.medizin.fu-berlin.de/AUO/

Arbeitskreis Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Universitätsklinik Carl Gustav Carus, Urologische Klinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Tel 0351/4582447, Fax 0351/4584333, Internet http://www.dgu.de/index.htm
Beide Arbeitskreise halten Informationen zu aktuellen, therapeutischen Strategien bereit. Insbesondere kann über laufende Therapiestudien und den möglichen Einschluß von Patienten Auskunft gegeben werden.

Internet-Adressen

„CancerNet" des National Cancer Institute, USA
Zugang: http://icicsun.nci.nih.gov/

„OncoLink" der University of Pennsylvania Cancer Center Resource, USA
Zugang: http://oncolink.upenn.edu/
Beide Netze bieten (in englischer Sprache) aktuelle Daten und neueste Ergebnisse zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie aller Tumoren. In „OncoLink" auch Informationen für Patienten.

Patientenliteratur

Beyersdorff D: Ganzheitliche Krebsbehandlung. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-373-6
Konventionelle, biologische, ergänzende und unterstützende Verfahren. Möglichkeiten der Selbsthilfe. Die Therapie der verschiedenen Krebserkrankungen.

Löser A, Hoß J: Krebsbehandlung mit Strahlen- und Chemotherapie. Trias, Stuttgart 1990, ISBN 3-89373-079-6
Ausgewogene Darstellung der Tumorproblematik (nicht organbezogen), bietet Aufklärung und praktische Hilfestellung, motiviert den Patienten für seine Therapie; enthält Adressen von Selbshilfegruppen und weitere Hinweise auf Sekundärliteratur.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Abel U: Chemotherapie fortgeschrittener Karzinome. 2. neubearb. Aufl. Hippokrates, Stuttgart 1995, ISBN 3-7773-1167-7
Eine kritische Bestandsaufnahme.

Pfreundschuh M: Onkologische Therapie. Leitlinien und Schemata zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-106421-8

Senn HJ, Drings P, Glaus A: Checkliste Onkologie. 4. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-685504-3

Steinkellner W, Steinkellner EM: Krebstherapie in der Praxis. Hippokrates, Stuttgart 1998, ISBN 3-7773-1273-8
Tumorbiologie, Labor, Immunbiologie, Ernährung, Psychotherapie, onkologische Datenbank.

Wrba H (Hrsg): Kombinierte Tumortherapie. 2. überarb. u. erw. Aufl. Hippokrates, Stuttgart 1995, ISBN 3-7773-1053-0
Grundlagen, Möglichkeiten und Grenzen adjuvanter Methoden.

6.13 Erkrankungen der Prostata

Thomas Zwergel

Benigne Prostatahyperplasie

Auf einen Blick

Synonym: „Prostataadenom"; Begriff ist noch gebräuchlich, aber pathogenetisch und -anatomisch nicht korrekt
englisch: benign prostatic hyperplasia
Abkürzung: BPH (benigne Prostatahyperplasie)

Für das Krankheitsbild der gutartigen Vorsteherdrüsenvergrößerung hat sich der Begriff der benignen Prostatahyperplasie (BPH) eingebürgert. Die Organvergrößerung (echte Gewebeneubildung) betrifft sowohl glanduläre Strukturen als auch das Stroma der Prostata. Sie ist durch eine obstruktive Uropathie gekennzeichnet, bis hin zu Restharnbildung, Harnstauung, postrenalem Nierenversagen. Sie kann auch durch irritative Symptome (meist bei unwesentlich vergrößerter Prostata) mit Pollakisurie, Dysurie, imperativem Harndrang in Erscheinung treten.

- die Entwicklung der BPH ist androgenabhängig
- histomorphologische Veränderungen finden sich bei 50 jährigen in ca. der Hälfte der Fälle, bei 80 jährigen in ca. 90 %
- die BPH geht von der anatomisch definierten Übergangszone aus
- nicht jeder BPH-„Träger" entwickelt Miktionsstörungen
- die Diskrepanz zwischen BPH-Inzidenz und -Krankheitsmanifestation ist von Bedeutung für die erhebliche Variabilität der Beschwerden und für die schwierige Beurteilung von Therapieerfolgen
- in frühen irritativen Stadien ist eine (vorübergehende) Behandlung mit α_1-adrenergen Rezeptorenblockern möglich
- durch Androgenentzug kann die weitere (Hyper-) Proliferation vermindert werden; eine lebenslange Behandlung mit 5α-Reduktase-Hemmern ist umstritten
- große Restharnmengen und Harnverhalte werden (zunächst) suprapubisch (Blasenkatheter) abgeleitet
- obstruktive Prostatavergrößerungen werden operativ therapiert
- mit der Phytotherapie sollen antiphlogistische und dekongestionierende Effekte erzielt werden, ein Wirksamkeitsnachweis der pflanzlichen Medikation steht nach WHO- und FDA-Kriterien aus

Stadieneinteilung*

Stadium I	Reizstadium mit geringer Dysurie, Nykturie, kein Restharn
Stadium II	Restharnstadium (> 100 ml), Dekompensation des Detrusor vesicae
Stadium III	Dekompensationsstadium mit Überlaufblase, Harnstauung, Nierenfunktionseinschränkung

* Anmerkung: Bedeutung der Stadieneinteilung hat sich seit Einführung des „lower urinary tract symptoms" (LUTS) gewandelt. Die „Symptom Scores" dienen zur Objektivierung der Befunde.

Grundlagen

Epidemiologie

Die BPH-Entwicklung ist an das Vorhandensein von Dihydrotestosteron (DHT) geknüpft. Patienten, die vor der Pubertät die Hoden verloren haben oder an seltenen Enzymdefekten des Testosteronstoffwechsels leiden, entwickeln keine BPH. 50 % der 50 jährigen und bis zu 90 % der 80 jährigen entwickeln eine BPH.

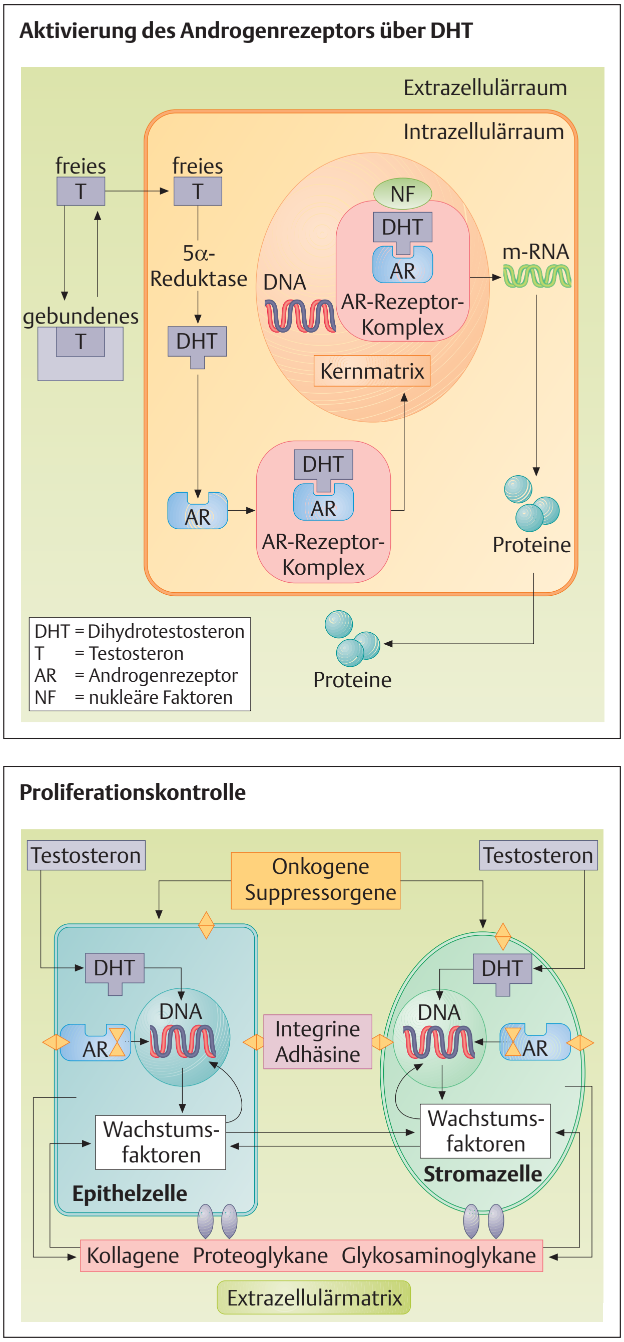
Ätiologie

Trotz objektivierbarer histologischer Veränderungen bleibt eine deutliche Diskrepanz zwischen Inzidenz der BPH-„Träger" und der BPH-„Kranken". Die kausalen Gründe hierfür sind unklar, jedoch scheinen sexuelles Verhalten und kulturelle Unterschiede keine wesentliche Rolle zu spielen. Sozioökonomische Veränderungen (Überernährung, Bewegungsarmut, Obstipation) dürften eher von Bedeutung sein, ebenso genetische Ursachen.

PLUS

6.30 Pathogenese der BPH

Über Aktivierung des Androgenrezeptors als Transkriptionsfaktor kommt es zu einer zellulären (stromalen und epithelialen) Umwandlung des zirkulierenden Testosterons in die aktive Form DHT. Der AR-DHT-Komplex reguliert im Zellkern zusammen mit nukleären Faktoren die Transkription. Bekannte Genprodukte sind der Androgenrezeptor (Autoregulation!) und das diagnostisch bedeutsame prostataspezifische Antigen (s. Abb. 6.24 a). Mechanismen der Proliferationskontrolle, die die komplexe Situation aber nur unvollständig beleuchten, siehe Abbildung 6.24 b. Die zentrale Bedeutung der Androgene ist unbestritten, aber nicht alleinbestimmend für die Ätiopathogenese der Proliferation.



a

b

Abb. 6.24 Pathogenese der BPH
a) Aktivierung des Androgenrezeptors als Transkriptionsfaktor über die aktive Testosteronform Dihydrotestosteron (DHT); die Testosteronfreisetzung selbst wird über die bekannten hypophysär-hypothalamischen Regelkreise gesteuert
b) Proliferationskontrolle; entscheidend sind die Androgene; beim Prostatakarzinom sind die androgenunabhängigen Wachstumsmechanismen bestimmend für den Krankheitsausgang

Pathophysiologie

Prostata und Samenbläschen bilden mit den bulbourethralen Drüsen die männlichen Adnexe, deren physiologische Bedeutung wenig mehr geklärt ist, als daß ihre offensichtliche Funktion in der Bereitstellung des Seminalplasmas besteht. Dies gilt auch für ihre hochwirksamen Bestandteile (Zink, Proteasen, Phosphatasen usw.). Entscheidend ist, daß die Proliferation der Prostataepithel- und -stromazellen an wirksames Testosteron gebunden ist. Stromale Proliferationsprozesse sollen von der Östrogen/Testosteron-Relation abhängig sein.
Unvollständig sind die Kenntnisse über Regulationsmechanismen, die zur Proliferation der Prostataepithel- und -stromazellen führen. Eine zentrale Rolle spielen die androgenen Steroidhormone, deren Freisetzung in den Testes über die bekannten hypothalamisch-hypophysären Regelkreise induziert wird. Die adrenerge Androgenfreisetzung scheint unbedeutend zu sein. Einzelheiten siehe Plus 6.30.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptomatik muß nicht mit der Organgröße korrelieren.
Charakteristisch für die Initialphase sind diskrete Frühsymptome wie verlängerte Miktionszeit und Harnträufeln. Im Restharnstadium sind Harnstrahlabschwächung, stotternde Miktion sowie irritative Beschwerden wie Pollakisurie, Nykturie und Restharngefühl auffällig. Symptome der Dekompensation sind Überlaufblase (ständiger Urinabgang!), Harnverhalt, Harnstauung, konsekutive Nierenfunktionseinschränkung.

Sicherung der Diagnose

- rektal-digitale Palpation
- Sonographie des oberen Harntraktes (Harnabflußstörung, Weitstellung des Hohlraumsystems), sonographische Restharnbestimmung, transvesikale oder -rektale Sonographie (Größenbestimmung der Prostata, keine sichere Differentialdiagnostik zum Prostatakarzinom möglich!), Konkremente im Harnsystem (Blasensteine!)
- Ausscheidungsurogramm bei unauffälligem Nephrosonogramm nicht notwendig; elektiv beispielsweise bei Verdacht auf Konkremente oder Urotheltumoren
- Urinstatus (Mittelstrahlurin, Mikroskopie und ggf. Urinkultur)
- Blasenspiegelung: zur Beurteilung des unteren Harntraktes (Anordnung der hyperplastischen Prostatalappen); ergänzend, da die rektale oder sonographische Größenbestimmung allein nicht entscheidend für die Beurteilung des Krankheitswertes der BPH ist; Begleit- bzw. differentialdiagnostische Erkrankungen (beispielsweise Harnröhrenengen, Blasentumoren) sind erkennbar
- (neuro)-urodynamische Untersuchung (Blasendruckmessung) in den Fällen, in denen Verdacht auf Blasenentleerungsstörungen besteht (neurologische Erkrankungen, Durchblutungsstörungen, Medikamente wie Anticholinergika, α- und β-Adrenergika, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Tranquilizer u.v.a.m.)
- Ausschluß eines Prostatakarzinoms (Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens, PSA); sonographisch ist keine sichere Dignitätsaussage möglich
- digital suspekte Prostata-Indurationen und/oder erhöhte PSA-Werte bedürfen immer der (ggf. sonographisch gesteuerten Mapping-) Biopsie. Erhöhte PSA-Werte können auch bei der BPH vorkommen!

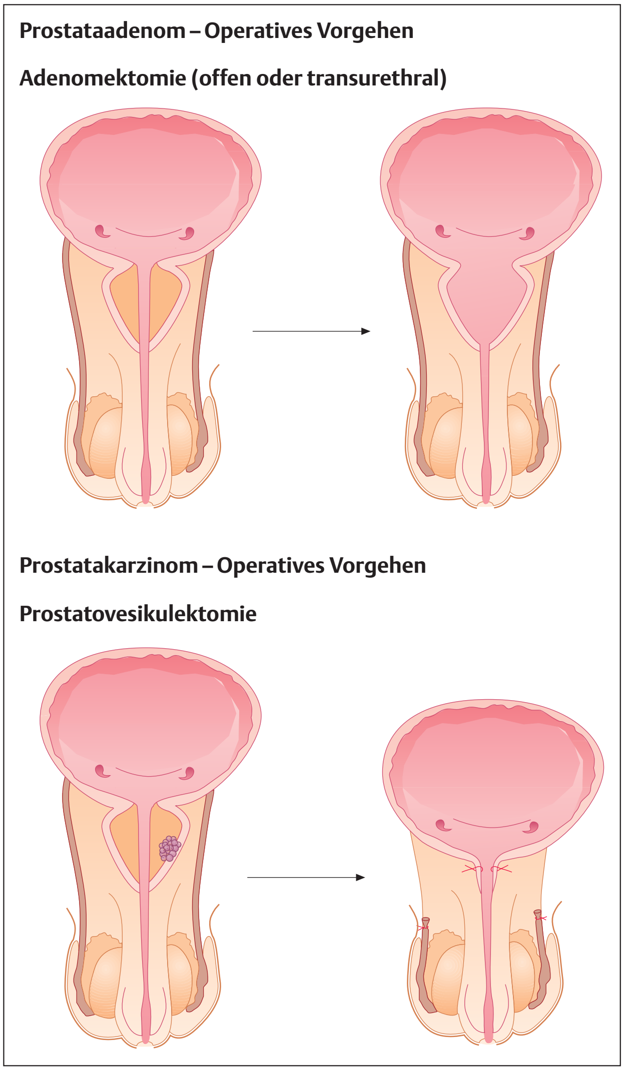


Abb. 6.25 Operationsverfahren bei BPH (schematisch)

Therapie

Die Indikationsstellung zur Therapie ist symptomabhängig und nicht zwingend größenorientiert. Zahlreiche noch vorläufige Daten zu medikamentösen und „minimalinvasiven" interventionellen Maßnahmen (Prototypen: [nichtablativ] Mikrowellen, [ablativ] Laser-Applikation) lassen noch keine abschließende Wertung dieser Therapieoptionen zu. Offenbar sind bei den nichtgewebeablativen Techniken (ohne wesentliche unerwünschte Wirkungen) deutliche Placeboeffekte zu verzeichnen. Bei den ablativen Verfahren korreliert Gewebereduktion mit Wirksamkeit und unerwünschten Wirkungen. Entscheidend ist, dem Patienten symptomorientiert Beschwerdefreiheit zu verschaffen.
Eine akute Harnverhaltung muß sofort am besten durch eine suprapubische Punktion (Anlage einer Zystostomie) entlastet werden.

Medikamentöse Behandlung

Initial muß nach Harnwegsinfekten gefahndet werden (Therapie: Antibiotika).
Zur Reduktion des Blasenauslaßwiderstandes können α-adrenerge Rezeptorenblocker eingesetzt werden. Prototyp von α_1-Blockern mit bevorzugter Wirkung an der Prostata ist das Terazosin, Prototyp eines $\alpha_{1\,a}$-Blockers mit angeblich selektiver Wirkung an der Prostata ist Tamsulosin.
Zur Minderung der irritativen Symptome (Reduktion der Hyperaktivität des Detrusor vesicae) eignen sich Anticholinergika (tertiäre Amine [Prototyp: Oxybutynin] und quartäre Amine [Prototyp: Emepronium]). Cave: mögliche Restharnbildung.
Für Pflanzenextrakte liegen keine ausreichenden pharmakologischen Wirksamkeitsnachweise vor; ihre Wirkungen sind dem Bereich der Placeboeffekte zuzuordnen. Sie haben außerhalb Mitteleuropas keine Bedeutung oder Zulassung.
Eine manifeste Obstruktion kann nicht durch Hormonentzug (direkt durch Kastration, indirekt z. B. durch Androgen-Rezeptorblockade, kompetitive Hemmung) wirksam behandelt werden, u. U. aber die weitere Entwicklung.

Operative Behandlung

Die transurethrale Elektroresektion der Prostata (**TUR**) ist die interventionelle Therapie der Wahl. Die Mortalität ist mit ca. 0,5 % äußerst gering. Bei großer BPH, die eine offene Schnittoperation erfordert, sind die Risiken höher (s. Abb. 6.25).

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- spontaner Beschwerderückgang ist häufig
- medikamentöse Therapien sind nur vorübergehend sinnvoll
- zahlreiche wissenschaftlich nicht gesicherte Therapien werden eingesetzt
- nur die Zeugungsfähigkeit (retrograde Ejakulation), nicht die Kohabitationsfähigkeit wird durch operative Maßnahmen beeinflußt

Prostatakarzinom

Auf einen Blick

Synonym: Adenokarzinom der Prostata
englisch: prostatic cancer, prostatic carcinoma

Das Prostatakarzinom ist ein Adenokarzinom, das in mehr als 70% der Fälle multifokal von den peripheren Drüsenzonen ausgeht. Die Entwicklung des Tumors ist androgenabhängig; ohne Androgeneinfluß (seit der Pubertät) entsteht kein Prostatakarzinom.

- das Prostatakarzinom ist mit steigender Tendenz der zweithäufigste Tumor des Mannes und der häufigste Tumor bei über 60jährigen in den westlichen Industrieländern
- rektal-digitale Palpation und PSA-Bestimmung sind die Eckpfeiler der Diagnostik
- die Diagnosesicherung erfolgt ausschließlich histologisch mit (ultraschallgesteuerter) Biopsie
- das lokale (auf das Organ begrenzte) Prostatakarzinom kann durch radikale Prostatektomie kurativ mit hoher Lebensqualität behandelt werden; eine Strahlentherapie (externe Hochvolttherapie, interstitiell) ist mit schlechteren Langzeitüberlebensraten möglich
- lokoregionäre Prostatakarzinome (mit wenigen, metastatisch veränderten pelvinen Lymphknoten und/oder Prostatakapselinfiltration) profitieren von der totalen Prostatektomie gegebenenfalls durch adjuvanten Androgenentzug. Die Langzeitüberlebensraten dieser Patienten liegen im gleichen Bereich wie bei lokalen Tumoren
- bei Fernmetastasierung ist nach Androgenentzug nur eine palliative, meist Schmerztherapie mit Analgetika und/oder Zytostatika (Prototyp: Epirubicin) möglich. Osteoblastische Metastasen können mit Diphosphonaten (Prototyp: Clodronat), lokaler Schmerzbestrahlung, nuklearmedizinischer Therapie (Prototyp: Strontium) oder bei knöcherner Instabilität osteosynthetisch versorgt werden
- nach Androgenentzug beträgt die Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom durchschnittlich 60 Monate; der Krankheitsausgang wird durch hormonunabhängige, derzeit kaum zu beeinflussende Faktoren bestimmt

Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem TNM-System der WHO/UICC; die Klassifikation nach Jewett (Stadien A–D) sollte nicht mehr verwendet werden.

Grundlagen

Epidemiologie

In den westlichen Ländern macht das Prostatakarzionom 17% der jährlich neu entdeckten Tumoren aus. Im jungen Erwachsenenalter ist das Prostatakarzinom eine Rarität. Die Erkrankungszunahme steigt um das 40fache zwischen dem 50.–85. Lebensjahr. Die jährliche alterskorrigierte Mortalität steigt derzeit um ca. 8%, die Inzidenz um ca. 2%. Die Ursachen hierfür sind unbekannt.

Pathophysiologie

Über die genetischen und epigenetischen Ursachen der Wachstumsdysregulation ist wenig bekannt. Die zentrale Rolle der Androgene und des Androgenrezeptors ist unbestritten, ihre Bedeutung als Transkriptionsfaktoren nur teilweise geklärt, da relevante Zielgene (mit Ausnahme des PSA) zur Zeit nicht bekannt sind (s. Abb. 6.24). Über die Faktoren, die zum klinisch entscheidenden, androgenunabhängigen Wachstum der Karzinomzellen führen, liegen nur geringe Kenntnisse vor. Dem interstitiellen Gewebe, aber auch der Interaktion von stromalen/epithelialen Zellen werden weitere Schlüsselrollen der androgenunabhängigen Proliferation der Karzinomzelle zugeschrieben. Es gibt Hinweise darauf, daß die beobachtete genetische Instabilität und Heterogenität des Prostatakarzinoms ursächlich an der Immortalisation der Zellen beteiligt sein könnten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Spezifische Frühsymptome des Prostatakarzinoms gibt es nicht. Miktionsbeschwerden können wie bei der BPH vorhanden sein, weshalb sie eine entsprechende Differentialdiagnostik veranlassen sollten. Über 40% der Prostatakarzinome sind bereits bei Diagnosestellung nicht mehr auf das Organ begrenzt. Knochenschmerzen können initiale Hinweise auf den häufigsten Fernmetastasierungsort sein.

Sicherung der Diagnose

- zur Beurteilung der subvesikalen Obstruktion, aber auch der möglichen Dignität (rektal-digitale Untersuchung) wird nach dem gleichen diagnostischen Schema wie bei der BPH verfahren
- die PSA-Bestimmung ist der wegweisende Laborparameter in der Prostatakarzinomdiagnostik
- nur durch histologischen Nachweis (Biopsie, ggf. ultraschallgesteuert) ist die Diagnose des Karzinoms zu sichern

Therapie

Auf Grund des aktuellen Wissensstandes ist bei lokalen Prostatakarzinomen eine „wait and see“-Strategie nur bei alten (multimorbiden) Patienten zu erwägen. Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren sollten mit Vorteil einer radikalen Prostatektomie zugeführt werden.

Behandlung des lokoregionären Karzinoms

Therapie der Wahl ist die radikale Prostatektomie (s. Abb. 6.25) mit pelviner Lymphadenektomie (exaktes Staging!). Die 15-Jahres-Überlebensraten liegen im Bereich der normalen Population, diejenigen der Strahlentherapie(extern, interstitiell) sind etwas niedriger (vitale Residualzellen!).

Behandlung des lokoregionären Karzinoms

Nach Prostatektomie liegen die krankheitsspezifischen 15-Jahres-Überlebensraten bei ca. 80%, wenn ein adjuvanter Androgenentzug erfolgt. Mit der Strahlentherapie werden schlechtere Ergebnisse erzielt.

Behandlung des metastasierten Karzinoms

In diesem Stadium sind nur noch palliative Maßnahmen möglich. Mit allen operativen (subkapsuläre Orchiektomie bds.) und pharmakologischen Optionen (Östrogene, Antiandrogene, LHRH-Analoga, LHRH-Hemmer, AR-Rezeptorblokker) sind in den bisherigen Studien keine signifikant verlängerten progressionsfreien Intervalle oder Überlebenszeiten nachgewiesen worden; mit Ausnahme nach Verordnung des nichtsteroidalen Antiandrogens Flutamid, das beide Intervalle um wenige Monate zu verlängern scheint.

Weitere Maßnahmen

Knochenschmerzen erfordern eine suffiziente Analgesie, lokale Strahlentherapie oder eine nuklearmedizinische Therapie mit Strontium oder Rhenium. Außerdem werden Zytostatika (Epirubicin) oder eine osteosynthetische Stabilisierung eingesetzt. Spektakuläre Gentherapien entbehren derzeit noch der wissenschaftlichen Begründung (unzureichende Kenntnisse der Prostata-/Karzinomzell-Proliferation).

Verlauf und Prognose

Alle bislang vorhandenen Prognoseparameter (Prototyp: histomorphologisches Grading) können nur kursorische und keine im Einzelfall validen Voraussagen liefern. Dies erschwert die Bewertung der Therapieoptionen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf den variablen, möglicherweise langen (günstigen!), aber individuell schlecht vorhersehbaren Verlauf hinweisen, ebenso
- auf Vorteile der Prostatektomie, möglicherweise der Strahlentherapie für das Langzeitüberleben
- beide Therapieformen können einschneidende Auswirkungen auf die Vita sexualis (Impotentia coeundi, ca. 16–90%) und die Harnkontinenz (Inkontinenzraten ca. 4–12%) haben, wobei beide durch moderne Techniken im letzten Jahrzehnt gesenkt werden konnten

Prostatitis

Synonym: Prostatitis, Prostatodynie, vegetatives Urogenitalsyndrom
englisch: prostatitis, pelvic syndrome, prostatodynia

Grundlagen

Die häufigste Form der Prostataentzündung ist die „nichtbakterielle“ Prostatitis, die etwa 40% der Fälle ausmacht (10% Ureaplasmen, 10% Chlamydien, 20% ohne Erregernachweis). Eine chronische bakterielle Prostatitis findet sich in 5–8% der Fälle. Akute bakterielle Prostatitiden sind sehr selten und, zusammen mit den „spezifischen“ tuberkulösen Prostataentzündungen, in etwa 2% anzutreffen. Rund die Hälfte der Patienten mit „prostatitischen Beschwerden“ haben keine echte Entzündung, sondern eine sogenannte Prostatodynie, eine Erkrankung aus dem psychosomatischen Formenkreis. Bis zu 25% der über 60jährigen Patienten suchen eine urologische Praxis wegen „prostatitischer“ Symptome auf.

Pathophysiologie

Das Erregerspektrum der bakteriellen Prostatitis ist das gleiche wie bei Harnwegsinfekten (gramnegative Enterobacteriaceae, E.coli). Die Erregeraszension bei Infekten des Harntraktes ist möglich. Bei der Urogenitaltuberkulose wird die Prostata hämatogen oder kanalikulär aszendierend befallen.
Bei der Mehrzahl der abakteriellen Prostataentzündungen ist ein Erregernachweis nicht möglich; kausal sind hier Chlamydien und Ureaplasmen oder Mykoplasmen zu diskutieren, die durch sexuellen Kontakt (aszendierend?) übertragen werden und nur mittels spezieller Nachweistechniken verifiziert werden können. Zu diesen Kontaktinfektionen gehört auch die aszendierende Trichomoniasis, ausgehend von einer Vulvovaginitis.
Die Ätiopathogenese der Prostatodynie (vegetatives Urogenitalsyndrom) ist unklar und vielschichtig mit engen Wechselbeziehungen zu perianalen Erkrankungen und psychosomatischen genitoanalen Fixierungen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Charakteristische Symptome für die akute und die abszedierende Prostatitis sind Fieber, Krankheitsgefühl und Blasenentleerungsstörungen bis hin zum Harnverhalt. Der rektale Tastbefund zeigt eine sehr schmerzhafte, meist weiche Prostata, die bei Abszeßbildung prall elastisch imponiert.
Bei der chronischen und abakteriellen Prostatitis sowie der Prostatodynie kennzeichnen unterschiedlichste Miktionsbeschwerden, sexuelle Funktionsstörungen (z. B. Libidoverlust, Ejakulationsstörungen) und/oder Defäkationsbeschwerden das klinische Bild.
Die chronische „abakterielle“ und die chronische bakterielle Prostatitis werden, bei gleicher Symptomatik, von der Prostatodynie durch einen eitrigen Sekretnachweis unterschieden.

Sicherung der Diagnose

Die „abakterielle“ Prostatitis ist eine Ausschlußdiagnose! Da die Symptomatik der genannten Entitäten gleich ist, muß eine sorgfältige komplette urologische Untersuchung und Diagnostik bzw. Differentialdiagnostik erfolgen. Basis ist die Mittelstrahlurinuntersuchung.
Bei der akuten Entzündung finden sich Leukozyten und Bakterien, aber auch Trichomonaden im Urin. Bei chronischer Entzündnung ist die sogenannte Viergläserprobe (erster Urin, Mittelstrahlurin, Prostatasekret nach Massage und Exprimaturin) Standard für die mikrobiologische Diagnostik (der Erregernachweis im Sekret oder Exprimat muß um eine Zehnerpotenz größer sein als im Urin).

Die endorektale Sonographie kann eine akute abszedierende Prostatitis sichern helfen.
Bei jeder rezidivierenden Prostatitis muß eine vollständige Untersuchung mit mikrobiologischer, sonographischer, urodynamischer, endoskopischer, andrologischer, evtl. auch psychosomatischer Abklärung erfolgen. Für die schwierigen Chlamydien- und Mykoplasmennachweise stehen entsprechende PCR zur Verfügung.

Therapie

Behandlung der akuten Prostatitis

Die antibiotische Behandlung erfolgt initial ohne vorliegendes Antibiogramm. Mittel der Wahl sind Antibiotika mit hohen Prostatagewebespiegeln, die einen koinzidenten Harnwegsinfekt miterfassen und die begleitenden Gewebe ebenfalls erreichen. Am besten geeignet sind Gyrasehemmer, die bei noch ausstehendem Erregernachweis auch gegen Chlamydien wirksam sind. Mykoplasmen sind nur gegen Tetrazykline empfindlich. Neben der antibiotischen Behandlung ist die suprapubische Harnableitung über eine Punktionszystostomie eine der wichtigsten Maßnahmen, um eine Abszeßbildung zu vermeiden. Abszesse werden ultraschallgesteuert (transrektaler Ultraschall) transperineal punktiert.

Behandlung der chronischen Prostatitis

Chronische Prostatitiden werden mit Gyrasehemmern oder Cotrimoxazol langzeittherapiert. Bei Mykoplasmen- oder Chlamydiennachweis müssen die Sexualpartner mitbehandelt werden.

Behandlung der Prostatodynie

Das Krankheitsbild ist komplex und stellt nach der anspruchsvollen Diagnostik eine Herausforderung für den Therapeuten dar, der besonders auf Erwartungs- und Versagensängste im Beruf und Sexualleben eingehen muß. Gegebenenfalls müssen nach Ausschluß somatischer Ursachen erfahrene Psychosomatiker und Sexualtherapeuten in die Behandlung einbezogen werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

„Prostatitis“ beinhaltet als Krankheitsbegriff Symptome von Patienten mit unspezifischen Beschwerden in den perinealen, perianalen und genitalen Regionen. Sie umfaßt dabei, neben den akut und chronisch entzündlichen Formen, die nichtentzündliche Prostatodynie aus dem Formenkreis der psychosomatischen, psychosexuellen Erkrankungen. Patienten mit chronischen Prostatitiden und Prostatodynie müssen verständnisvoll über einen langen Zeitraum betreut werden. Speziell bei der Prostatodynie muß der Wille des Patienten für einen psychosomatisch ausgerichteten Therapieansatz geweckt und gestärkt werden.

SERVICE Erkrankungen der Prostata

Literatur

Ackermann R, Altwein JE, Faul P (Hrsg): Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms. Springer, Heidelberg 1991
Kritische Bestandsaufnahme und Übersicht über Therapiemodalitäten des Prostatakarzinoms.

Lepor H, Lawson RK (eds): Prostate Diseases. WB Saunders, Philadelphia 1993
Umfassende Übersicht der benignen und malignen Erkrankungen der Prostata. Pathogenetische Grundlagen und (gesicherte) Therapieformen werden von exzellenten Fachleuten übersichtlich dargestellt. Die Literaturangaben sind ein guter weiterer Einstieg.

Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology Vol 1. 7 th ed. WB Saunders, Philadelphia (1998) 615–630
Übersicht über aktuelle diagnostische und therapeutische Optionen.

Zwergel Th, Lindenmeir T, Wullich B, Unteregger G: Molekularpathologie der proliferierenden Prostatazelle. Akt Urol 25 (1994) 258–267
Übersichtsarbeit über das pathophysiologische und molekularpathologische Grundlagenwissen maligner und nichtmaligner Proliferationsformen der Prostata.

Keywords

benign prostatic hyperplasia, „prostatic adenoma", prostatic cancer, prostatic adenocarcinoma, prostatitis, prostatodynia, chlamydia trachomatis, mycoplasma species, trichomonas

Ansprechpartner

Arbeitskreis Onkolgie, Arbeitskreis BPH und Arbeitskreis Infektologie der Fort- und Weiterbildungskommission der Deutschen Urologen. Erreichbar über Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. und Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. (siehe unten).

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., Hombergerstraße 5, 40474 Düsseldorf, Tel 0211/49494167, Fax 0211/494498, Internet http://www.dgu.de

Berufsverband der Deutschen Urologen e.V., Soestkamp 6, 48165 Münster-Hiltrup, Tel 02501/6841, Fax 02501/24848

Patientenliteratur

Klosterhalfen H: Das sollten Männer wissen. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-249-7
Die männlichen Geschlechtsorgane und ihre Funktion. Pubertät, Sexualität, Probleme des Älterwerdens. Typische Männerkrankheiten und ihre Behandlung.

Reuter HJ, Epple W, Reuter MA: Die Prostata und ihre Krankheiten. Trias, Stuttgart 1989, ISBN 3-89373-049-4
Vorbeugung. Behandlung und Operation. Potenzstörungen.

Reuter J, Waldmann W: Prostata: Erkrankungen erkennen und behandeln. Trias Gesundheit kompakt, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-725-1
Wie Prostataleiden entstehen. Keine Angst vor Potenzstörungen. Was Sie selbst tun können.

Wainrib B, Haber S, Maguire J: Prostata-Krebs: So helfe ich meinem Partner. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-427-9
Wie Sie die Erkrankung gemeinsam bewältigen.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Castaneda F, Smith AD, Castaneda-Zuniga WR: Therapeutic Alternatives in the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-783201-2

Hautmann R (Hrsg): Therapie urologischer Erkrankungen. Enke, Stuttgart 1992, ISBN 3-432-99771-X

Helpap B: Die Prostata. BPH und Carcinom, Aktueller Stand und Zukunftsperspektiven. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-104781-X

Schilcher H: Phytotherapie in der Urologie. Hippokrates, Stuttgart 1992, ISBN 3-7773-1048-4

Sökeland J: Benigne Prostata-Hyperplasie. Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese, Symptomatik, Therapie und Gesundheitsökonomie. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-785401-6

Vahlensieck W, Helpap B, Krieg M: Medikamentöse BPH-Behandlung. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104131-5

Vahlensieck W, Rutishauser G: Benigne Prostatopathien. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-775101-2

Weidner W, Schiefer HG: Unspezifische Entzündungen, Prostatitis. In: Jocham D, Miller K (Hrsg): Praxis der Urologie, Bd 1. Thieme, Stuttgart (1994) 464–467, ISBN 3-13-111901-2
Übersicht über die Prostatitis und Prostatopathie-Diagnostik und Therapie.

Zwergel Th, Zwergel U: Obstruktive Blasenentleerungsstörungen. In: Jocham D, Miller K (Hrsg): Praxis der Urologie, Bd. 2. Thieme, Stuttgart (1994) 207–244, ISBN 3-13-126001-7
Übersicht über die aktuellen operativen, konservativen und alternativen Therapieoptionen der BPH.

6.14 Akute Niereninsuffizienz

Werner Riegel

Auf einen Blick

Synonym: akutes Nierenversagen
Abkürzung: ANV
englisch: acute renal failure

Die akute Niereninsuffizienz ist eine rasch eintretende Verschlechterung der Nierenfunktion mit Einschränkung der glomerulären Funktionsrate und Anstieg der harnpflichtigen Substanzen. Häufigste Ursachen sind zirkulatorisch-ischämische Faktoren und Nephrotoxine. Charakteristisch ist die abrupte Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, die in einem hohen Prozentsatz reversibel ist. Der Verlauf ist durch 4 Stadien gekennzeichnet:

1. Stadium der Schädigung
2. Stadium der Oligo-Anurie
3. Stadium der Polyurie
4. Stadium der Restitution

Die akute Niereninsuffizienz im engeren Sinne ist gekennzeichnet durch:

- Schockniere (Hypovolämie, Sepsis, kardiogen)
- Schädigung durch Nephrotoxine
- Crush-Hämolyse-Niere
- intravasale Gerinnungsstörungen

Differentialdiagnostisch werden weitere Störungen, die zur akuten Niereninsuffizienz führen, einbezogen:

- prärenale Niereninsuffizienz: Störungen der Nierenfunktion bei Hypovolämie, deren Ursachenbeseitigung zur raschen Reversibilität führt
- intrarenale Niereninsuffizienz: die akute Niereninsuffizienz im engeren Sinne, und außerdem akut entzündliche Vorgänge in der Niere (z.B. akute Glomerulonephritis)
- postrenale Niereninsuffizienz: Niereninsuffizienz, die nach Beseitigung der Obstrukion zur sofortigen Diurese und raschen Normalisierung der Nierenfunktion führt

Grundlagen

Die akute Niereninsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, das durch einen raschen Abfall der glomerulären Filtrationsrate charakterisiert ist. Im Gegensatz zur chronischen Niereninsuffizienz ist der Rückgang der glomerulären Filtrationsrate potentiell rückbildungsfähig.
Die Einteilung der akuten Niereninsuffizienz erfolgt nach den zugrundliegenden Ursachen in prä-, intra- und postrenale Formen (s. Tab. 6.30–6.32). Die akute Niereninsuffizienz im engeren Sinne ist durch einen stadienhaften Ablauf gekennzeichnet und von anderen Formen der „renalen" Niereninsuffizienz (z.B. Glomerulonephritis, Vaskulitis) sowie prärenaler und postrenaler Niereninsuffizienz abzugrenzen.

Tab. 6.30 **Prärenale akute Niereninsuffizienz– Ursachen**

Hypovolämie
- Trauma, Verbrennung
- Hämorrhagie, Pankreatitis
- gastrointestinale Flüssigkeitsverluste (Erbrechen, Diarrhoe)

vermindertes effekives Plasmavolumen
- nephrotisches Syndrom, Leberversagen
- Sepsis, Schock, Vasodilatatoren
- Anästhetika

verminderte kardiale Funktion
- kardiogener Schock, kongestives Herzversagen
- Perikardtamponade, Lungenembolie
- Beatmung mit positiven Drücken

renovaskuläre Minderversorgung
- Atherosklerose, Stenose, Thrombose
- Aortenaneurysma, Vaskulitis, Kompression

gestörte Autoregulation
- Prostaglandininhibitoren, ACE-Hemmer, Ciclosporin

Pathophysiologie

Akute Niereninsuffizienz im engeren Sinne

Die häufigste Ursache der akuten Niereninsuffizienz ist eine zirkulatorisch-ischämische Störung (Schockniere). Sie entsteht durch mangelnde Perfusion im Rahmen von Hypovol-

Tab. 6.31 **(Intra-)renale akute Niereninsuffizienz–Ursachen**

prärenal ausgelöste Schädigung
- jede längere Zeit bestehende prärenale Störung kann zur „renalen" Schädigung und damit zu einer akuten Niereninsuffizienz im engeren Sinne mit stadienhaftem Ablauf führen

tubuläre Läsionen
- Postischämie, nephrotische Schädigung
- Medikamente, z. B. Aminoglykoside, Kontrastmittel
- Anästhetika, Schwermetalle
- Myoglobinurie
- Leichtkettennephropathie
- Hyperkalzämie

glomeruläre Ursachen
- rasch progrediente Glomerulonephritis (Differenzierung siehe entspr. Beitrag)
- postinfektiöse Glomerulonephritis

kapilläre Ursachen
- Vaskulitiden (z. B. Morbus Wegener, Lupus erythematodes)
- disseminierte intravasale Gerinnung
- hämolytisch-urämisches Syndrom
- thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

interstitielle Nephritis (s. entspr. Beitrag)

Tab. 6.32 **Postrenale akute Niereninsuffizienz–Ursachen**

Blasenentleerungsstörung
- Harnröhrenstriktur, -obstruktion
- Blasenhalsobstruktion (Prostatahypertrophie, -karzinom)
- neurogene Blasenentleerungsstörung

Ureterobstruktion
- Steine, Kristalle, Koagel, Tumoren
- Gewebeteile (Papillennekrose)
- retroperitoneale Fibrose, Ligatur

ämie, Sepsis oder einer kardialen Funktionseinschränkung. Durch die Zentralisation entsteht eine Vasokonstriktion, die zum Rückgang der Nierendurchblutung auf 30–50% führt. Besonders gefährdet ist das Nierenmark, da dort bereits bei normaler Nierendurchblutung (20% des Herzzeitvolumens) eine grenzwertige Oxygenierung besteht. Die aufsteigenden Henle-Schleifen der Nephrone, die weit in das Nierenmark hineinragen, werden durch Hypoxie zuerst geschädigt. Im Gegensatz dazu können die kurzen Henle-Schleifen bei geringfügiger Schädigung noch funktionsfähig bleiben, so daß durch erhöhte osmotische Belastung eine Normo- oder Polyurie mit geringem Konzentrationsvermögen resultiert (Isosthenurie). In einem zweiten Schritt kommt es zur Schädigung des proximalen Tubulus, der einen besonders hohen Sauerstoffbedarf hat. Längerandauernde Ischämien betreffen meist alle Nephrone, haben einen Abfall der GFR, Dilatation der Tubuli, Verlust des Bürstensaums proximaler Tubuluszellen, Umwandlung von ATP in AMP und schließlich in Hypoxanthin zur Folge. Unter den Bedingungen der Rezirkulation und Wiederversorgung der Nieren mit Sauerstoff wird Hypoxanthin in Xanthin, Harnsäure und Sauerstoffradikale umgewandelt. Weitere Mechanismen, die durch eine renale Minderperfusion ausgelöst werden können, sind regionale Ischämie innerhalb der Niere, direkte Tubulustoxizität und Akkumulation von intrazellulärem Kalzium.
Ischämieschäden im Sammelrohrbereich werden für die fehlende Reabsorption von Natrium und für die Störung der Kaliumsekretion verantwortlich gemacht. Echte Tubulusnekrosen werden histologisch nur selten gefunden.
Verschiedene Mechanismen halten die Einschränkung der glomerulären Funktionsrate aufrecht:
- tubuläre Obstruktion
- tubuläre Rückdiffusion von Filtrat aus dem geschädigten Nephron in den Blutstrom
- präglomeruläre arterioläre Konstriktion
- mesangiale Kontraktion

Die beiden letztgenannten Mechanismen werden durch den tubuloglomerulären Feedback begünstigt. Die daran beteiligten Mediatoren sind Renin, Aldosteron, Thromboxan und Endothelin.

Crush-Niere

Eine Sonderform der akuten Niereninsuffizienz ist die Crush-Niere. „Crush", Hämolyse oder Hitzeeinwirkung führen zur Freisetzung von Hämpigmenten (Myoglobin oder Hämoglobin), die typischerweise zur rotbrauen Verfärbung des Urins führen. Hämoglobin und Myoglobin sind zwar nicht direkt nephrotoxisch, entfalten aber eine schädigende Wirkung, wenn gleichzeitig eine renale Vasokonstriktion oder Volumendepletion vorliegt. Beide werden häufig im Zusammenhang mit Rhabdomyolyse oder Hitzeeinwirkung beobachtet. Zusätzlich führt der verminderte renale Plasmafluß auch zu einem verminderten Urinfluß im Tubulussystem, was die Entstehung von charakteristischen Hämpigmentzylindern begünstigt. Sie zerstören das Tubulussystem und sind zusammen mit der renalen Vasokonstriktion für die Entstehung und Persistenz der akuten Niereninsuffizienz verantwortlich.

Toxische Nierenschädigung

Nephrotoxine schädigen die Niere durch tubulotoxische Effekte, die durch Akkumulation der toxischen Substanzen in den proximalen Tubuluszellen des Nierenkortex entstehen. Dort wird ein Vielfaches der Serumkonzentration der schädigenden Substanz erreicht. Aminoglykoside beispielsweise werden noch 28 Tage nach Gabe in einer Konzentration nachgewiesen, die die Serumkonzentration am Applikationstag übersteigt. Die Folge sind Störungen der lysosomalen Funktion und/oder Freisetzung von lysosomalen Enzymen in das Zytosol mit nachfolgender Tubuluszellnekrose. Nicht nur proximale Tubuluszellen, sondern auch Zellen der Sammelrohre können betroffen sein. Werden vornehmlich letztere geschädigt, so resultiert eine gestörte Wasserreabsorption. Im Gegensatz zu dem häufigen oligurischen Nierenversagen werden dann normo- oder polyurische Verläufe beobachtet. Auch Cisplatin, Methotrexat und Amphotericin B wirken direkt tubulotoxisch. Sehr wichtig ist daher die Wahl der richtigen, d. h. der Nierenfunktion angepaßten Dosis sowie die Vermeidung von Dehydratation oder der Kombination potentiell nephrotoxischer Substanzen. Radiokontrastmittel schädigen die Niere durch Tubulusobstruktion, toxische Effekte auf Endothel- und Tubuluszellen, regionale Ischämie. Gefährdet sind Patienten mit Risikokonstellationen, d. h. mit vorbestehender Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus. Weitere Risikofaktoren sind wiederholte Kontrastmittelapplikation, vorbestehende Dehydratation, Plasmozytom, große Proteinurie und nephrotoxische Begleitmedikation.

Prärenale akute Niereninsuffizienz

Die prärenale Niereninsuffizienz ist rasch reversibel, wenn die zugrundeliegende Ursache (s. Tab. 6.30) beseitigt wird. Für den Patienten außerhalb der Klinik sind die üblichen Ursachen Erbrechen, Diarrhoe, mangelnde Flüssigkeitsaufnahme, Fieber, Diuretika-Einnahme und Herzversagen. Ältere Patienten sind auf Grund von Hyovolämie und atherosklerotischen Veränderungen in den Nierenarterien besonders gefährdet. Die Kombination von ACE-Inhibitoren und Diuretika ist ein Risiko bei Patienten mit Gefäßerkrankungen (Makro- und Mikroangiopathie). Persistiert die prärenale Störung, so kann sich aus dem prärenalen akuten Nierenversagen ein „renales" akutes Nierenversagen im engeren Sinne entwickeln.

Postrenale akute Niereninsuffizienz

Die Ursachen des postrenalen akuten Nierenversagens sind in Tabelle 6.32 dargestellt. Patienten, die mit einem postrenalen Nierenversagen in die Klinik eingewiesen werden, leiden meist an einer Prostatahypertrophie, einem Karzinom von Prostata oder Zervix sowie retroperitonealen Veränderungen, die zur Obstruktion führen. Eine neurogene Blasenentleerungsstörung kann sich in einer funktionellen Obstruktion äußern. Weniger häufige Ursachen sind Nierensteine, Papillennekrose, Blutkoagel, Blasenkarzinom und extraluminale Veränderungen wie retroperitoneale Fibrose oder rektaler Tumor. Die rasche Diagnose eines postrenalen Nierenversagens (durch Sonographie) ist deshalb wichtig, weil die potentielle Erholung der Nierenfunktion häufig invers zur Dauer der Obstruktion korreliert ist. Perkutane

Nephrotomie oder intraureterale Stents sorgen für eine kurzfristige Entlastung und den Schutz der Nieren.

(Intra-)renale akute Niereninsuffizienz

Hierzu zählt auch das akute Nierenversagen im engeren Sinne. Die tubuläre Schädigung ist meist Folge eines prärenalen Nierenversagens und als ein Kontinuum anzusehen. Darüber hinaus führen Schädigungen des Tubulus, des Interstitiums, der Gefäße oder des Glomerulus bei akuter Glomerulonephritis zur akuten Niereninsuffizienz (s. Tab 6.31)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik und Verlauf

Leistsymptom ist die Oligo-Anurie, die durch das Harnzeitvolumen definiert ist:
- Oligurie < 500 ml/d oder 20 ml/h
- Anurie < 100 ml/d

Symptome und klinische Zeichen siehe Tabelle 6.33.
Charakteristisch ist der Ablauf in 4 Stadien:

1. Schädigungsphase:
Je nach Schädigungsereignis (Schock, Nephrotoxine) dauert sie Stunden bis Tage.

2. Oligo-/anurisches Stadium:
Die Dauer erstreckt sich von 2 Tagen bis 9 Monaten; im Mittel 10 Tage. Die Folgen der Oligo-Anurie sind:
- Natrium- und Wasserretention mit der Folge von
  - gereralisierten Ödemen
  - „fluid lung", ein vorwiegend interstitielles Lungenödem (nach 5–8 l Überwässerung, initial röntgenologisch nachweisbar)
  - Hirnödem (Unruhe, gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit, Bewußtseinsstörungen)
  - Herz-Kreislauf-Überlastung, die u.a. zu Bluthochdruck führt
- Hyperkaliämie insbesondere durch erhöhte Kaliumzufuhr
  - exogen: Diät, Transfusionen
  - endogen: Azidose, Hyperkatabolismus, Trauma, Hämolyse
- Der Anstieg beträgt normalerweise 0,3–0,5 mval/d, bei hyperkataboler akuter Niereninsuffizienz bis 3 mval/d. Folge: Gefahr von Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand
- Retention harnpflichtiger Substanzen
- Der Anstieg von Kreatinin beträgt täglich 1–3 mg/dl, von Harnstoff 20–50 mg/dl. Hyperkatabolismus, Fieber und/oder Steroide können eine Harnstofferhöhung von 200 mg/dl/d auslösen. Nach 1–5 Tagen treten klinische Zeichen der Urämie auf: Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit und Bewußtseinsstörungen

Tab. 6.33 **Akute Niereninsuffizienz– Symptome und klinische Zeichen**

Anstieg harnpflichtiger Substanzen
– Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
– Geschmacksstörungen, Müdigkeit, Koma
– Neuropathie, Perikarditis, gastrointestinale Blutung
Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts
– periphere Ödeme, Lungenödem, Pleuraergüsse
– Hyperkaliämie mit Müdigkeit bis Paralyse, EKG-Veränderungen
metabolische Azidose

- infektiöse Komplikationen
- Durch die Urämie ist die Infektabwehr sowohl lymphozytär als auch granulozytär vermindert. Folgen: Begünstigung von Sepsis, Wundinfektionen und Harnwegsinfekten

3. Polyurisches Stadium:
Die Dauer erstreckt sich meist über 3 Wochen. Die Diurese steigt auf mehr als 5 l/d an. Kalium im Serum fällt bereits frühzeitig ab. Kreatinin und Harnstoff können zu Beginn der polyurischen Phase noch ansteigen.

4. Stadium der Restitution:
Die Dauer erstreckt sich von wenigen Monaten bis zu 2 Jahren. Die Restitutio ad integrum erfolgt nicht immer, auch Defektheilung ist möglich.

Diagnostisches Vorgehen

Die Unterscheidung in prärenal, intrarenal und postrenal ist für Diagnose und Therapie hilfreich. Für Anamnese und gezielte Suche nach potentiellen Ursachen der akuten Niereninsuffizienz ist es wichtig, nach folgenden Punkten zu fragen:
- chronische Vorerkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus oder AVK?
- vorherbestehende Nierenfunktionseinschränkungen?
- akute Erkrankung wie Pankreatitis, Myolyse, Infektion?
- Medikamente wie ACE-Hemmer, Antibiotika, nichtsteroidale Antiphlogistika (Kopfschmerzmittel, Aspirin)?
- Kontrastmittel, Transfusion?
- Blutdruckinstabilität, Blutungen, Exsikkose, Hypovolämie?
- Hinweis auf immunologische Systemerkrankung, insbesondere bei gleichzeitiger Manifestation an Lunge und Gelenken?

Klinische Untersuchung:

Urinproduktion: Totale Anurie (Obstruktion oder beidseitige Nierenarterienembolie) ist von Oligo-Anurie zu unterscheiden. Hoher Stellenwert der sonographischen Diagnostik. Bei Oligo-Anurie dient der Blasenkatheter zum Ausschluß eines subvesikalen Hindernisses und zur genauen Messung des Harnzeitvolumens. Die Katheterentfernung sollte jedoch zügig erfolgen, um Infektionen zu vermeiden.
Volumenstatus: Haut (Turgor) und Schleimhäute, Flüssigkeitsbilanz, Venendruck, nicht meßbare Verluste durch Schwitzen oder in den dritten Raum (Aszites, Ileus).
Hämodynamik bzw. Herzleistung: Blutdruck, Puls, Ödeme, Zeichen der Zentralisation, Temperatur.
Neurologischer Status: Bewußtseinslage, Reflexe, Krampfneigung.
Röntgen-Thorax: Überwässerung, „fluid lung".

Sonographie

Dieses Verfahren ist bei jeder akuten Niereninsuffizienz obligat, da folgende Informationen gewonnen werden können:
- Organgröße: Hinweise auf akutes oder chronisches Ereignis
- Urinstau (postrenale Ursache): Weite des Hohlraumsystems, Nachweis von Flüssigkeit, ggf. Ursache des postrenalen Hindernisses
- Durchblutung (Duplex-Sonographie): Hinweise auf Stenosen, Embolien oder Aneurysmata, Ausschluß von Thrombosen

Laboruntersuchungen

Serum: Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Phosphat, Kalium, Natrium, Kalzium, Blutbild, Säure-Basen-Status, Gesamteiweiß, Blutbild, Gerinnungsstatus.

Urin: Natriumkonzentration, Kreatinin, fraktionelle Natriumexkretion zur Differentialdiagnose des prärenal ausgelösten akuten Nierenversagens (s. Tab. 6.30). Sediment zur morphologischen Differenzierung der Erythrozyten (deformierte Erythrozyten, insbesondere Akanthozyten als Hinweis für Glomerulonephritis), Nachweis von Zylindern: Erythrozyten als Hinweis für Glomerulonephritis, Leukozyten als Hinweis für Harnwegsinfekt oder Pyelonephritis, ggf. Urinkultur, ggf. Leukozytendifferenzierung (Eosinophile als Hinweis für akute interstitielle Nephritis).
Zusatzuntersuchungen: Myoglobin und Hämoglobin in Serum und Urin. Die Proteinbestimmung im Urin ergibt bei hämodynamisch oder tubulotoxisch verursachtem akuten Nierenversagen eine Proteinurie < 1 g/l. Eine Proteinurie von > 1 g/l spricht für eine renoparenchymale Erkrankung. Ein tubuläres Proteinmuster weist auf eine tubulotoxische Schädigung hin, glomeruläres Proteinmuster auf eine glomeruläre Schädigung.

Serologische Diagnostik

Zur Differentialdiagnose des akuten Nierenversagens sind nachfolgende Parameter geeignet:
Immunologische Diagnostik bei pulmonaler Beteiligung:
- Goodpasture-Syndrom: Antibasalmembran Antikörper (Anti-GBM-AK)
- Morbus Wegener: c-ANCA (antizytoplasmatische Antikörper)
- Polyarteritiden: p-ANCA

Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung:
- Systemischer Lupus erythematodes: antinukleäre Antikörper
- Rheumatisches Fieber: AST
- Poststreptokokken-Glomerulonephritis: Komplementfaktoren

Virusdiagnostik: insbesondere HANTA-Virus

Zusatzuntersuchungen

Retrograde Pyelographie: Nur in Ausnahmefällen bei Verdacht auf postrenale Störung, wenn eine Splinteinlage (innere Schienung) durchgeführt werden kann.
Nierenbiopsie: Wenn auf Grund des vorhergehenden Untersuchungsganges keine Diagnose möglich war oder der dringende Hinweis auf eine intrarenale Ursache vorliegt, z. B. Verdacht auf Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis, Vaskulitis, primäre maligne Nephrosklerose.
Isotopen-Nephrogramm: Beurteilung der Nierendurchblutung, insbesondere bei längerdauerndem akuten Nierenversagen, wenn farbkodierte Duplex-Sonographie auf Grund von Adipositas oder anderen Ursachen nicht aussagekräftig oder nicht verfügbar ist. Verlaufsbeurteilung durch Clearance-Messung.
Angiographie: Indiziert bei Verdacht auf Nierenarterienembolien (Notfallmaßnahme), anschließend lokale Thrombolyse. Hinweis durch Angabe eines akuten Schmerzereignisses in der Flanke, absolute Arrhythmie, Oligo-Anurie, LDH > 1000 U/l.

Differentialdiagnose Oligurie

DD 6.5 Differentialdiagnose Oligurie

Parameter	Normalbereich	prärenal	renal	postrenal
Natrium (Urin)	40–80 mmol/l	< 20	> 30	> 40
FE (Na)	1–3 %	< 1	> 3	> 3
Osm (Urin)	90–900 mosmol/l	> 500	< 350	< 450
Harnstoff/Kreatinin (Serum)	≈ 20	> 40	≥ 20	≈ 20
Kreatinin (Urin)/Kreatinin (Serum)		> 40	< 20	< 20

FE_{Na}: fraktionelle Natriumexkretion $= \frac{Na(U) \times Kr(S) \times 100}{Na(S) \times Kr(U)}$

Therapie

Behandlungsziele sind:
- Beseitigung der auslösenden Ursache (Schock, Nephrotoxine), insbesondere Ausschluß einer postrenalen Niereninsuffizienz und akuter Nierenarterienembolie
- Bilanzierung des Wasser- und Elektrolythaushalts
- Vermeidung von Urämie und ihren Komplikationen durch adäquate Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Kalorienzufuhr sowie zeitgerechte und adäquate Wahl des Dialyse- bzw. Filtrationsverfahrens (intermittierend, kontinuierlich)
- Beseitigung von Komplikationen (z. B. Anämie, Hyperkaliämie, Katabolie, Infektionen)

Allgemeine Maßnahmen

Die Flüssigkeitsbilanzierung, die korrekte Ernährung sowie die frühzeitige intensive Dialyse sind für die Behandlung und Prognose der akuten Niereninsuffizienz entscheidend. Voraussetzung ist ein zentraler Gefäßzugang. Demgegenüber ist die spezielle Pharmakotherapie von untergeordneter Bedeutung.

Flüssigkeitsbilanzierung

Der Nettowasserverlust beträgt ca. 500 ml/d. Flüssigkeitsverlust durch Perspiratio sensibilis und insensibilis (700 ml) und Fäzes (100 ml), abzüglich des endogen produzierten Oxidationswassers (300 ml). Die Flüssigkeitszufuhr bei Oligo-Anurie ergibt sich demnach aus maximal 500 ml/d und dem Ersatz von zusätzlichen Verlusten (durch Fieber, Schwitzen, Hyperventilation, Erbrechen, Durchfall, Fisteln). Hyperkatobole Stoffwechsellage und Gewebsuntergang erhöhen den endogenen Wasseranfall. Um die Entstehung einer schleichenden Überwässerung zu vermeiden, ist eine Gewichtsabnahme von ca. 300 g/d (5 g/kgKG/d), je nach Hyperkatabolismus, anzustreben. Nach Möglichkeit tägliche Gewichtskontrolle.

Ernährung

Keine zusätzliche Kaliumzufuhr (Hyperkaliämie!). Natriumzufuhr auf den Ersatz extrarenaler Verluste beschränken (Überwässerung, Hypertonie!).

Während der Insultphase des akuten Nierenversagens führt eine überhöhte Nährstoffzufuhr zu einer Steigerung des Sauerstoffbedarfs der Niere und damit zu einer Erhöhung der tubulären Schädigung. Daher sollte in der Phase des Postaggressionsstoffwechsels, d.h. mind. 24 Stunden nach Trauma, OP usw., mit der Ernährungstherapie gewartet werden. Im Anschluß daran erfolgt jedoch ausreichende Kalorienzufuhr > 35 kcal/kg/d (Katabolie, Infektneigung, Wundheilungsstörung). Das Eiweißangebot 0,6–0,8 g/kg/d bzw. ca. 50 g/70 kg/d stellt einen Kompromiß dar zwischen dem erforderlichen Maß zur Verhinderung von Hyperkatabolismus und Infekten einerseits und dem erhöhten Anfall von toxischen Abbauprodukten des Eiweißmetabolismus andererseits. Die strengen Ernährungsvorschriften älterer Empfehlungen haben mit Einführung der Dialyse in die Therapie der akuten Niereninsuffizienz an Bedeutung verloren. Bei frühzeitiger und häufiger bzw. kontinuierlicher extrakorporaler Therapie kann und soll das Eiweißangebot erhöht werden, zumal ca. 5–10 g Aminosäuren täglich über die Dialysemembran verlorengehen (Substitution ca. 1,2 g/kg/d). Zur Vermeidung eines Hyperkatabolismus ist eine hochkalorische parenterale Ernährung erforderlich. Unter Einsatz von kontinuierlichen Eliminationsverfahren besteht keine Limitierung durch die mit der Ernährung verbundene Flüssigkeitszufuhr. Kohlenhydrat-Lösungen mit 10–70 % Glukose und essentielle Aminosäuren 7–10 % stehen zur Verfügung. Fette können nur limitiert appliziert werden, da eine eingeschränkte Verwertungsstörung vorliegt. Zu ihrer Steuerung werden die Serumtriglyzeridspiegel herangezogen.

Behandlungsbeginn

Die Dialysebehandlung erleichtert die Diät- und Flüssigkeitszufuhr und korrigiert Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts. Somit sollte mit dem Beginn der extrakorporalen Behandlung auf keinen Fall bis zum Erreichen einer Azotämie gewartet werden, die Wahl des Nierenersatzverfahrens hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab. Da in der Initialphase der akuten Niereninsuffizienz meist Kreislaufinstabilität besteht, die Toleranz für Flüssigkeitsschwankungen nur sehr gering ist, der Patient gleichzeitig oft beatmet und somit auch immobilisiert ist, empfehlen sich kontinuierliche Verfahren, die über 24 Stunden mit einer hohen Effektivität hinsichtlich Elimination harnpflichtiger Substanzen und gleichzeitig kreislaufschonend eingesetzt werden können (s. Beitrag Eliminationsverfahren). Die Vermeidung von Blutdruckschwankungen ist für den Verlauf des akuten Nierenversagens von Bedeutung, da hier ein Verlust der Autoregulation der Nierendurchblutung besteht. So führt jeder Abfall der kardialen Auswurfleistung bzw. des mittleren arteriellen Blutdrucks zu einer renalen Minderperfusion und einer weiteren Zunahme der Ischämie-bedingten Zellschädigung.

Pharmakologische Therapiemaßnahmen

Siehe Plus 6.31.

Unspezifische Maßnahmen

Entscheidend in der Behandlung des akuten Nierenversagens ist die Beseitigung der Primärursache, wie beispielsweise Fokus-Sanierung bei Sepsis oder Kreislaufinstabilität. Eine spezifische Therapie für das akute Nierenversagen gibt es nicht.

Allgemeine Pharmakotherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosierung von Medikamenten ist der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen. Zu berücksichtigen ist, daß bei akuter Niereninsuffizienz die Nierenfunktion rasch wechselt (z. B. bei Einsetzen der Oligo-Anurie oder Polyurie) und daß die einzelnen Substanzen in Abhängigkeit von Molekulargewicht und Proteinbindung eine unterschiedliche Dialysierbarkeit aufweisen. Außerdem können Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der einzelnen Substanzen durch die Urämie selbst verändert werden. Die Durchführung einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie erfordert für einzelne Medikamente (meist Antibiotika) eine unterschiedliche Dosisanpassung.

Behandlung der Komplikationen

Die Mehrzahl der unten aufgeführten Komplikationen läßt sich durch frühzeitige und häufige Dialyse bzw. frühzeitig kontinuierliche Hämodialyse oder -filtration in der Intensivmedizin vermeiden. Die genannten konservativen Maßnahmen sind in erster Linie als Überbrückung bis zum Dialysebeginn und in einigen Fällen als unterstützende Maßnahmen zu verstehen.

Überwässerung

Gefürchtet ist das Lungenödem. Therapeutische Maßnahmen sind Diuresesteigerung durch Furosemid, osmotische Diarrhoe mit Sorbit 50–200 g, Nitrate und unblutiger Aderlaß als Überbrückungsmaßnahme bis zum Einsatz eines extrakorporalen Verfahrens.

Hyperkaliämie

Die schwere Hyperkaliämie (> 7,5 mval/l) erfordert Sofortmaßnahmen, die bei rascher Entwicklung und kardialer Vorschädigung auch schon bei niedrigeren Kaliumwerten ergriffen werden müssen. Ziele der Therapie sind eine Antagonisierung der Hyperkaliämie-Effekte an der Herzmuskelzelle, Umverteilung des Kaliums von extra- nach intrazellulär und die Kalium-Elimination aus dem Körper.

- Unmittelbare Hemmung des depolarisierenden Kaliumeffekts an der Zellmembran kann durch 10–30 ml Kalziumglukonat 10 % über 2 min i. v. unter EKG-Monitorkontrolle erreicht werden. Die Wirkung tritt nach 1–3 min ein. Bei persistierenden EKG-Veränderungen erneute Kalziuminjektion nach ca. 5 min. Cave: Keine Kalziuminjektion bei digitalisierten Patienten.
- 200 ml Glukose 20 % + 20 E Altinsulin in 20 min i. v. stimulieren den Transport von Kalium nach intrazellulär. Alternativ oder additiv können 200 ml Natriumbikarbonat 8,4 % in 20 min infundiert werden. Wirkungseintritt dieser Maßnahmen in 15–30 min, Wirkungsdauer ca. 2 h.
- Kationenaustauscherharze binden Kalium und führen zur intestinalen Kaliumausscheidung. 3 x 20 g Sorbisterit in Kalziumphase oral oder 3 x 50 g Sorbisterit in 200 ml Glukose 5 % als Klysma, das 30–60 min gehalten werden muß. Resonium A tauscht Kalium gegen Natrium aus und ist bei Hypertonie und Hypervolämie ungünstiger. Zu beachten ist, daß die Wirkung der Kationenaustauscher erst nach ca. 60 min einsetzt. Bei intakter Nierenfunktion ist eine vermehrte renale Kaliumelimination durch Diuretika möglich (Furosemid i. v.). Läßt sich mit diesen Maßnahmen die Hyperkaliämie nicht beherrschen, werden extrakorporale Verfahren erforderlich (Hämodialyse gegen kaliumarmes oder -freies Dialysat). Bei mäßiggradiger Hyperkaliämie

PLUS

6.31 Pharmaka zur Behandlung der akuten Niereninsuffizienz

Mannitol
Die protektive Wirkung von Mannitol ist nicht sicher, diskutiert wird eine Verminderung der hypoxischen Zellschwellung durch Steigerung der osmotischen Diurese. Die Neutralisation von Sauerstoffradikalen und die Steigerung der ANP-Ausschüttung ist experimentell nachgewiesen. Für Mannitol gilt wie für Furosemid und Dopamin, daß eine zumindest partiell erhaltene Nierenfunktion vorliegen muß, nicht aber eine eingetretene Oligo-Anurie. Bei Überdosierung und gleichzeitiger Verabreichung nephrotoxischer Substanzen kann Mannitol sogar die Nierenschädigung verstärken.

Furosemid
Daten, die ein besseres Überleben der Patienten mit akutem Nierenversagen unter Furosemidtherapie aufzeigen, sind darin begründet, daß auf den Furosemidstimulus noch mit einer Erhöhung der Urinproduktion reagiert werden kann. Dies bedeutet, daß das akute Nierenversagen bzw. die Komorbidität im Vergleich zu anderen Patienten geringer war. Ein spezifischer Effekt ist dem Diuretikum nicht zuzuordnen. Dennoch sollte ein Therapieversuch unternommen werden, da die Übergänge von prärenaler Niereninsuffizienz zu akuter (renaler) Niereninsuffizienz fließend sind. Die alleinige Flüssigkeitsabgabe bleibt ohne Effekt, erst die Gabe von Furosemid führt zur Diurese. Die Diuresesteigerung ist trotz Persistenz der aktuen Niereninsuffizienz vorteilhaft:
- Verdünnung von toxischen Substanzen im Tubulus
- Verminderung der tubulären Obstruktion
- vermehrte Kaliumexkretion
- Erleichterung der Flüssigkeitsbilanzierung

Furosemid besitzt zusätzlich renoprotektive Effekte:
- Verminderung des renalen Sauerstoffverbrauchs durch Hemmung der basolateralen Na/K-ATPase der Tubuluszelle
- Verminderung der tubulären Obstruktion

Die Dosierung der Einmalgabe sollte 250 mg i. v. (über 60 Minuten) betragen. Die Infusionsgeschwindkigkeit darf 4 mg/min nicht überschreiten (Gefahr der Ototoxizität mit Taubheit).
Zusätzlich kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Furosemid mit potentiell nephrotoxischen Substanzen wie Aminoglykosiden und Kontrastmitteln die Nierenschädigung verstärkt werden. Dieser Effekt dürfte vorwiegend über einen Natriumentzug entstehen und in der Phase der Oligo-Anurie ohne Bedeutung sein.

Dopamin
Dopamin in „Nierendosis", d. h. 1–3 μg/kg/min, wird oft in der Behandlung des akuten Nierenversagens und der Oligurie eingesetzt. Grund dafür sind die vermeintlich selektiv renalen Effekte mit vasodilatorischer, natriuretischer, diuretischer und renoprotekiver Wirkung. Sie sollen durch Stimulation der renalen dopaminergen Rezeptoren vermittelt werden und ohne systemische Wirkung sein. Die genannten Effekte treten zwar bei Nierengesunden auf, kontrollierte Studien zur Prävention des akuten Nierenversagens bei Risikopatienten haben jedoch keinen überzeugenden Effekt von Dopamin in Nierendosis gezeigt. Eine Verbesserung der renalen Funktion mit günstiger Prognose bei eingetretenem Nierenversagen ist ebenfalls nicht nachgewiesen. Dopamin hat allerdings unerwünschte kardiovaskuläre und metabolische Wirkungen. Insbesondere die verminderte Durchblutung des Splanchnikusgebiets ist für den kritisch Kranken bedeutsam.

Natriumbikarbonat
Bikarbonat wirkt dann protektiv, wenn eine Freisetzung von Chromoprotein wie bei Hämolyse und Myolyse erfolgt. In anderen klinischen Situationen ist diese Wirkung nicht belegt.

Kalziumantagonisten
Bei ischämieinduziertem akuten Nierenversagen nach Nierentransplantation und nephrotoxininduziertem akuten Nierenversagen wurden Kalziumantagonisten mit Erfolg eingesetzt.

Dopexamin
Dopexamin ist ein synthetisches Katecholamin, das sowohl dopaminerge als auch β_2-adrenerge Rezeptoren stimuliert. Die α-adrenergen Rezeptoren bleiben unbeeinflußt. Dopexamin steigert offenbar die Nierendurchblutung durch renale Vasodilation und verbessert die Nierenfunktion unabhängig vom Herzzeitvolumen. Dopexamin erwies sich nach Lebertransplantation ebenso renoprotektiv wie Dopamin. In der Dosierung von 1 μg/kg/min soll es die Leber- und die Splanchnikusdurchblutung signifikant steigern. Die unerwünschten Wirkungen von Dopamin wurden unter Dopexamin bisher nicht gesehen. Dadurch könnte es sogar Vorteile gegenüber Dopamin bieten. Die klinische Erfahrung mit Dopexamin ist jedoch gering.

Wachstumsfaktoren
Für die Rückbildung ischämiebedingter Läsionen ist die Aktivierung der Tubuluszellen nötig. Sie befinden sich normalerweise im G_0-Zyklus. Experimentell verkürzt die Gabe von epidermal growth faktor (EGF) oder insulin-like growth factor (IGF-I) die Dauer des akuten Nierenversagens und die Erholung des Nierengewebes. Erste Untersuchungen bei Patienten mit akutem Nierenversagen bestätigen diese positiven Ergebnisse jedoch noch nicht.

genügt meist die orale Gabe von Kationenaustauscherharzen (Sorbisterit in Kalzium- oder Resonium A in Natriumphase). Auf die *Einnahme während der Mahlzeiten* ist zu achten.

In der Prophylaxe der Hyperkaliämie sind die Beseitigung der auslösenden Ursachen, u. a. von Medikamenten, wie kaliumsparende Diuretika, Konversionsenzymhemmer und nichtsteroidale Antiphlogistika, sowie die diätetische Kaliumrestriktion von entscheidender Bedeutung.

Metabolische Azidose

Die metabolische Azidose führt zu einer Vielzahl von Störungen wie Stimulation der katabolen Stoffwechsellage, verminderte Ansprechbarkeit gegenüber Erythropoetin und Katecholaminen sowie Stimulation des Hyperparathyreoidismus. Zur Kompensation ist eine vermehrte Atemarbeit durch Hyperventilation notwendig. Die Bikarbonatspiegel sollten über 20 mmol/l liegen. Natriumbikarbonatgabe i. v. ist möglich, führt aber zur Volumenexpansion und Natriumbeladung. Die orale Gabe von Bikarbonat (bis 3 x 1 g/d) oder

Kalzium-Natriumzitrat (Acetolyt, 5–15 g/d) ist bei chronischen Zuständen indiziert.

Infektionen

Allgemeine Infektionsprophylaxe wird eingehalten, d.h. Blasenkatheter entfernen, sobald die Oligo-Anurie gesichert ist, gleichzeitig strenge Asepsis bei Venen- und Blasenkathetern. Eine antibiotische Therapie erfolgt bei nachgewiesenen Infekten in einer der Nierenfunktion angepaßten Dosierung d.h. keine prophylaktische Antibiotikagabe!

Anämie

Sie entwickelt sich innerhalb weniger Tage, wobei sich der Hämatokrit in der Regel bei 20–25% stabilisiert. Extrarenale Ursachen (Blutverlust, Hämolyse) müssen ausgeschlossen oder behandelt werden. Transfusionen sind bei klinischer Symptomatik (Schwäche, Schwindel, Bewußtseinsstörungen, Stenokardien) indiziert. Bei akutem Nierenversagen sollten Bluttransfusionen allerdings früher als bei der chronischen Niereninsuffizienz erfolgen, da sonst dem Organismus keine Zeit zur Anpassung an die Anämie bleibt.

Blutungen

Intestinale Blutungen (erosive Gastritis, gastroduodenale Ulzera) sind besonders häufige Komplikationen des akuten Nierenversagens. Die Blutung wird durch eine urämische Thrombozytenfuntionsstörung begünstigt. Deshalb muß die Urämie frühzeitig durch eine Dialysebehandlung beseitigt werden.

Behandlung des polyurischen Stadiums

Ursache der Polyurie ist eine allmähliche Zunahme der GFR bei noch eingeschränkter tubulärer Konzentrationsleistung sowie eine Osmodiurese durch die während der Oligo-Anurie retinierten osmotischen Substanzen. Bei Beginn der Polyurie findet sich häufig eine tägliche Verdoppelung der Urinvolumina bis auf im Mittel 4–6 l/d (Maximalwerte von über 20 Litern können erreicht werden!). Die massive Diurese von plasmaisotonem Urin kann zu erheblichen Verlusten von Natrium, Kalium und Chlorid führen. Die harnpflichtigen Substanzen können zu Beginn des polyurischen Stadiums noch ansteigen, besonders bei Katabolie. Die Dialysebehandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie die Harnstoffwerte 200 mg/dl übersteigen.
Im Rahmen der Polyurie kommt es zu einer raschen Änderung der Nierenfunktion. Um eine Überdosierung von Medikamenten zu vermeiden, ist die Dosierung der verbesserten Nierenleistung anzupassen.

Überwachung

- täglich Körpergewicht, Serumnatrium und Serumkalium
- täglich, in Einzelfällen auch bereits nach 12 h Bilanzierung von Urinvolumen und Flüssigkeitszufuhr
- täglich harnpflichtige Substanzen, Serumkalzium und Hämatokrit

Meist nicht erforderlich ist dagegen die tägliche Messung der Natrium- und Kaliumausscheidung im Urin.

Dialysebehandlung

Fortsetzen der Dialyse, bis Harnstoffwerte spontan auf Grund der Niereneigenleistung unter 200 mg/dl bleiben.

Diät, Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr

Kalorisch ausreichende Ernährung (40–50 kcal/kg/d). Die täglichen Verluste von Wasser und Natrium (u.U. > 300 mval/d) müssen quantitativ ersetzt werden. In der Regel genügen hierzu ein reichliches Flüssigkeitsangebot und eine kräftig gesalzene Normalkost. Eine negative Flüssigkeits- und Natriumbilanz läßt sich leicht aus dem Verhalten des Körpergewichts und des Serumnatriums ablesen. Für eine angemessene Flüssigkeitszufuhr spricht die Konstanz oder die tägliche Reduktion des Körpergewichts um 200–500 g bei steigender Kreatinin-Clearance bzw. sinkendem Serumkreatinin. Erhöhte Flüssigkeitszufuhr kann die Aufrechterhaltung der Polyurie begünstigen und die Normalisierung verzögern. Deshalb sollte der zentrale Venendruck in der Regel zwischen 3–5 cm H_2O liegen. Die Hyperkaliämie bildet sich in der polyurischen Phase meist schneller zurück als die Azotämie. Bei Harnvolumina über 1500 ml/d ist normalerweise eine diätetische Kaliumrestriktion nicht mehr nötig. Im Unterschied zum oligo-/anurischen Stadium besteht bei Polyurie die Gefahr der Hyperkaliämie. Zum Ausgleich der Verluste genügt oft eine kaliumreiche Vollkost.
Mit fortschreitender Normalisierung der Nierenfunktion (Normalisierung des Serumkreatinins und der Kreatinin-Clearance und Anstieg der Konzentrationsleistung bei kurzfristiger probatorischer Flüssigkeitsrestriktion) können Flüssigkeitszufuhr und Elektrolytsubstitution bis zur Norm abgebaut werden.

Prophylaxe

Die prompte und wirksame Beseitigung potentieller Schockursachen (Hypovolämie, Sepsis, kardiale Insuffizienz) verhindert die häufigste Form der akuten Niereninsuffizienz, die Schockniere. Potentiell nephrotoxische Substanzen sollten nur unter Abwägung von Nutzen und Risiken, in adäquater Dosis und unter Kontrolle der Nierenfunktion eingesetzt werden. Besonders gefährlich ist die gleichzeitige Einwirkung von mehreren nephrotoxischen Substanzen. Außerdem kann eine wirksame Prophylaxe durch eine Volumentherapie, d.h. Erhöhung des Urinflusses (> 100 ml/h), erreicht werden:

- Methotrexat-Therapie: Urinfluß > 100 ml/h, zusätzlich Natriumbikarbonatinfusion, Beginn 12 h vor Methotrexatgabe, Ziel: Urin-pH 7,0–7,5
- Cisplatin-Therapie: Wirksam ist die Erhöhung des Urinflusses > 100 ml/h durch Flüssigkeitszufuhr, evtl. Mannitol- oder Furosemidgabe. Beginn 12 h vor Cisplatinapplikation. Keine pH-Abhängigkeit

Tab. 6.34 **Akute Niereninsuffizienz– Prophylaxe bei kritisch Kranken** (Parameter der Intensivmedizin)

- Blutdruck
  - mittlerer arterieller Druck (MAP) zwischen 70 und 100 mmHg
  - linksventrikulärer Füllungsdruck (PCWP) ca. 15 mmHg
- hohe kardiale Auswurfleistung
  - cardiac index > 4,0 l/min/m^2 in Abhängigkeit vom systemischen Widerstand
- Blutvolumen ausreichend, Meßgröße ZVD (unter Beachtung von PEEP)
- Hämatokrit ca. 30%, Hb ca. 10 g/l
- Dosisanpassung nephrotoxischer Medikamente (drug monitoring)
- prophylaktische Flüssigkeitszufuhr (intravenös) bei Röntgenkontrastmittel, Cisplatin, Methotrexat, Aminoglykosiden und Amphotericin B
- Harnalkalisierung bei Rhabdomyolyse, Hämolyse, Tumorlyse, Hyperurikämie und Methotrexat

- Myoglobinurie und Hämoglobinurie: Alkalisierung und Steigerung des Urinflusses
- Akute Hyperurikosurie: Urinfluß > 100 ml/h, Alkalisierung (Urin-pH 7,0–7,5), Allopurinol oral
- Kontrastmittel: Risikopatienten (Ausgangskreatinin > 1,5 mg/dl) 1 ml/kgKG 0,45 %NaCl 12 Stunden jeweils vor und nach dem Eingriff

Prophylaxe bei kritisch Kranken siehe Tabelle 6.34.

SERVICE Akute Niereninsuffizienz

Literatur

Conger JD: Interventions in clinical acute renal failure: What are the data ? Am J Kidney Dis 26 (1995) 565–576

Denton MD, Chertow GM, Brady HR: „Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. Kidney Int 49 (1996) 4–14

Druml W, Hörl WH, Stevens PE: Praktische Diagnostik. Anästh Intensivmed 36 (1995) 267–268

Friedrichsohn CB, Riegel W, Köhler H: Was ist gesichert in der Prävention der Kontrastmittelnephropathie? Med Klinik 92 (1997) 329–334

Hörl WH, Druml W, Stevens PE: Pathomechanismen. Anästh Intensivmed 36 (1995) 265–266

Köhler H: Krankheiten der Nieren und Harnwege. Akutes Nierenversagen. In: Weihrauch TR (Hrsg): Internistische Therapie 96/97. 11. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München (1996) 603–613

Stevens PE, Druml W, Hörl WH: Prophylaxe und konservative Therapie. Anästh Intensivmed 36 (1995) 269–271

Thadhani RM, Pascual M, Boventre JV: Acute renal failure. N Engl J Med 334 (1996) 1448–1460

Keywords

acute renal failure, acute tubular necrosis

Ansprechpartner

Nephrologische Universitäts- und Schwerpunktkliniken

6.15 Hepatorenales Syndrom

Hans Köhler

Auf einen Blick

englisch: hepatorenal syndrome
Abkürzung: HRS

Funktionelle, progrediente oligurische Niereninsuffizienz bei schwerer, meist chronischer Lebererkrankung nach Ausschluß anderer Ursachen einer Niereninsuffizienz. Auszuschließen sind vor allem
- prärenale Niereninsuffizienz
- akutes Nierenversagen
- glomeruläre, interstitielle oder vaskuläre Erkrankungen
- charakteristisch ist die renale Vasokonstriktion bei systemischer Vasodilatation, besonders im Splanchnikusgebiet
- Zeichen der funktionellen Natur des HRS ist, daß eine erfolgreiche Lebertransplantation die Nierenfunktion normalisiert und daß umgekehrt die Niere eines Patienten mit hepatorenalem Syndrom erfolgreich einem Patienten mit gesunder Leber transplantiert werden kann
- bei fortgeschrittener Leberzirrhose mit Aszites tritt das HRS nach 1 Jahr in 18 %, nach 5 Jahren in 39 % auf
- Prädiktoren eines HRS sind Hyponatriämie, hohe Plasmareninaktivität, kleine Leber
- die Prognose des HRS ist mit einer mittleren Lebenserwartung von unter 2 Wochen schlecht; die Patienten versterben im kombinierten Leber-Nieren-Versagen

Grundlagen

Ätiologie

Das hepatorenale Syndrom ist die schwerste Form der funktionellen Störungen der Nierenfunktion bei Leberinsuffizienz. Mit zunehmender Leberinsuffizienz (meist auf dem Boden einer Leberzirrhose, selten eines akuten Leberversagens) entwickelt sich zuerst eine Natriumretention (Aszites und Ödeme), dann eine Wasserretention (Hyponatriämie) und schließlich eine Abnahme der GFR (s. Plus 6.32 und Tab. 6.35).

Die Abnahme der GFR, d. h. die Entwicklung des HRS, kann innerhalb von 1–2 Tagen, gelegentlich aber erst im Verlauf von Wochen oder Monaten auftreten. Auffallend ist, daß Patienten selten mit einem HRS in die Klinik aufgenommen werden, sondern daß dieses sich dort erst entwickelt. Auslösende Vorgänge, die das Plasmavolumen vermindern, sind
- gastrointestinale Blutung
- aggressive Diuretikabehandlung
- Aszitespunktion

Oft sind die Ursachen unbekannt.

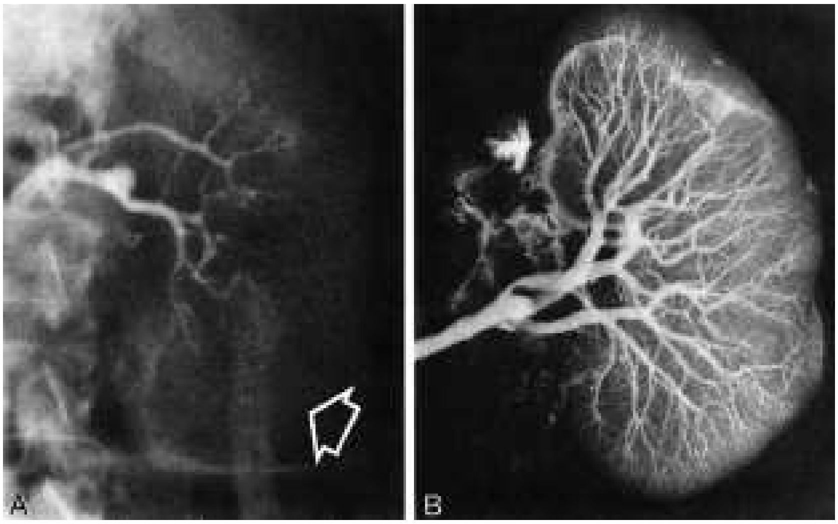


Abb. 6.26 Hepatorenales Syndrom (aus Epstein M: The Kidney in Liver Disease / © Am J Med 49, 1970)
a) ausgeprägter Vasospasmus mit kortikaler Ischämie (selektive Renovasographie)
b) im postmortalen Angiogramm normale Nierendurchblutung als Ausdruck der funktionellen Natur des hepatorenalen Syndroms

Tab. 6.35 **Funktionelle renale Störungen bei Leberzirrhose**

Störung	Mechanismus	Befund
verminderte Natriumexkretion	intrahepatische (sinusoidale) Hypertension Frühstadium: Sympathikus (?) stimuliert direkt tubuläre Natriumresorption („overflow“) spätere Stadien: effektives Intravasalvolumen vermindert („underfilling“), Aktvierung der humoralen Systeme (unter anderem RAAS)	Extrazellulärvolumen erhöht Aszites, Ödeme
verminderte Wasserexkretion	ADH-Aktivität erhöht, distales Filtratangebot vermindert	Hyponatriämie
verminderte GFR (hepatorenales Syndrom)	Vielzahl von Mechanismen, unter anderem verminderte hepatische Angiotensinogensynthese	Anstieg der harnpflichtigen Substanzen

PLUS

6.32 Pathophysiologie des HRS

Mit zunehmender Störung der Leberfunktion nimmt der periphere Gesamtwiderstand ab, überwiegend im Splanchnikusgebiet, wodurch die vasopressorischen Systeme (RAS, Sympathikus, Endothelin) aktiviert werden und zu einer Vasokonstriktion von Nieren und Extremitäten führen. Das HRS ist durch eine renale Hypoperfusion gekennzeichnet, die sich im Unterschied zur prärenalen Niereninsuffizienz nicht normalisiert, wenn Störungen der extrarenalen Zirkulation behoben werden. Charakteristisch ist die vasomotorische Instabilität der Nierendurchblutung. Es finden sich eine ausgeprägte Schlängelung und korkenzieherförmige Einengungen der Aa. interlobares und arcuatae mit überwiegend kortikaler Ischämie bei eingeschränkter Gesamtdurchblutung. Die Durchblutung der Nierenrinde kann nahezu vollständig unterbrochen sein. Die funktionelle Natur dieser ausgeprägten Störung geht daraus hervor, daß bei postmortal durchgeführter Renovasographie die Nierendurchblutung wieder normal erscheint (s. Abb. 6.26).

Unzureichend geklärt ist, welches die bestimmenden Mechanismen sind, die zu dieser schweren Vasokonstriktion und vasomotorischen Instabilität mit Einschränkung von Nierendurchblutung und glomerulärer Filtrationsrate führen. Vieles spricht dafür, daß das hepatorenale Syndrom vom Mechanismus her eine schwere Variante der gleichen Störung ist, die auch zur Natrium- und Wasserretention bei Patienten mit Leberzirrhose führt und somit eine Reaktion der Niere auf die in einer Vorphase gestörte extrarenale Zirkulation darstellt (s. Tab. 6.35). Eine wesentliche Ursache der vasomotorischen Instabilität könnte eine bei Fortschreiten der Lebererkrankung verminderte hepatische Bildung des Angiotensinogens sein. Eine Abnahme von Angiotensin II hat eine Dilatation des Vas efferens und eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate zur Folge. Durch Zufuhr von Frischplasma, das Angiotensinogen enthält, kommt es im Unterschied zur Gabe von Plasmakonserven zur Anhebung der GFR. Bei einer Reihe der diskutierten Mechanismen dürfte es sich um Sekundärreaktionen und Epiphänomene handeln.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Das HRS entwickelt sich meist erst im Terminalstadium einer Lebererkrankung. Fast immer liegt ein Aszites vor, in 75% außerdem eine hepatische Enzephalopathie.
Typisch sind
- Oligurie
- niedrige Natriumexkretion (< 10 mmol/d)
- fraktionelle Natriumexkretion < 1%
- progrediente Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen

Diagnostisches Vorgehen

In erster Linie sind eine prärenale Niereninsuffizienz (z.B. Volumenmangel, Herzinsuffizienz oder Schockzustand) und eine renale Niereninsuffizienz (beispielsweise nephrotoxisches, zirkulatorisch ischämisches akutes Nierenversagen sowie glomeruläre, interstitielle oder vaskuläre Nierenerkrankungen) sowie eine postrenale Niereninsuffizienz auszuschließen. Darüber hinaus ist das sogenannte pseudohepatorenale Syndrom (gleichzeitige Schädigung von Leber und Niere durch Infektionen, Toxine oder Systemerkrankungen) differentialdiagnostisch abzugrenzen. Die Urinanalyse ist diagnostisch hilfreich (s. Tab. 6.36). Sämtliche nephrotoxischen Substanzen sind wegzulassen. Zur Abgrenzung gegenüber einer prärenalen Nierensinsuffizienz erfolgt eine probatorische Volumenzufuhr.

Differentialdiagnose HRS

Da das HRS eine Ausschlußdiagnose mit ungünstiger Prognose und eingeschränkter therapeutischer Handlungsbrei-

Tab. 6.36 **Differentialdiagnose oligurische Niereninsuffizienz (Urinparameter)**

Parameter	prärenale Niereninsuffizienz, hepatorenales Syndrom	akutes oligurisches Nierenversagen
U-Na (mmol/l)	< 10	> 40
Uosm (mOsmol/kg)	> 500	< 350
U/Posm	> 1,3	< 1,1
U/P Harnstoff-N	> 8	< 3
U/P Kreatinin	> 40	< 20
fraktionelle Natriumexkretion (%)	< 1	> 1
Urinsediment	normal (eventuell hyaline und feingranulierte Zylinder)	grobgranulierte und tubuläre Zylinder

Hinweis: Das hepatorenale Syndrom läßt sich durch die Behebung einer extrarenalen Zirkulationsstörung nicht beseitigen. Es unterscheidet sich von der prärenalen Niereninsuffizienz in den o.g. Urinparametern nicht.

te ist, müssen Krankheitsbilder, die prinzipiell behebbar sind, ausgeschlossen werden.

- akutes Nierenversagen (Ursache: Aminoglykoside, Röntgenkontrastmittel, Sepsis oder Blutungen)
- prärenale Niereninsuffizienz (probatorische Volumenzufuhr)

Therapie

Wichtig sind Natrium- und Wasserrestriktion. Zu beachten ist, daß bei einer Natriumexkretion < 10 mmol/d eine normale Natriumzufuhr von etwa 150 mmol/d zu einer Gewichtszunahme von etwa 1 kg/d führen würde. Die Wasserrestriktion ist bei Hyponatriämie erforderlich.

Im Vordergrund der Behandlung steht die Beseitigung sämtlicher nephrotoxischer, renodepressiver Faktoren (z.B. nephrotoxische Antibiotika, ACE-Hemmer, nichtsteroidale Antiphlogistika).

Bei Verdacht auf eine prärenale Niereninsuffizienz erfolgt eine probatorische Volumenzufuhr (0,9% NaCl oder Albumin).

Extrakorporale Verfahren (insbesondere die Hämodialyse) sind nur indiziert

- als überbrückende Maßnahme bei einer geplanten Lebertransplantation
- bei akuten Lebererkrankungen
- selten: zur Beseitigung eines Überwässerungszustandes kann der passagere Einsatz beispielsweise der kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration gerechtfertigt sein, besonders wenn die Ursache der Niereninsuffizienz nicht eindeutig ist

Als Überbrückung bis zur Lebertransplantation eignet sich die Verabreichung von Ornithin-Vasopressin oder ein transjugulärer portosystemischer Shunt (TIPS).

Wenn eine Lebertransplantation indiziert ist, sollte diese frühzeitig, d.h. vor Auftreten eines HRS, erfolgen. Nach Eintritt des HRS ist die Prognose der Lebertransplantation auf Grund der vielfältigen Störungen und des reduzierten Allgemeinzustandes schlecht.

Verlauf und Prognose

Die Einschränkung der Natrium- und Wasserausscheidung sowie das Auftreten eines HRS sind Ausdruck einer funktionellen renalen Störung bei fortgeschrittener Lebererkrankung. Die Natriumretention tritt bereits frühzeitig auf und ist prognostisch günstig, wenn die Noxe, in aller Regel der Alkoholkonsum, auszuschalten ist. Das Auftreten einer Wasserexkretionsstörung mit Verdünnungshyponatriämie ist Ausdruck einer fortgeschrittenen Störung und prognostisch ungünstig. Tritt dann ein HRS auf, so ist das Leberleiden in seine Terminalphase eingetreten (s. Tab. 6.37).

Tab. 6.37 **Prognostische Klassifikation der funktionellen renalen Störungen bei Leberzirrhose**

	Wasserexkretion	prozentuale Ausscheidung von 20 mlH_2O/kg innerhalb von 5 h	Natriumexkretion	Aszites	Noradrenalin Renin-Angiotensin, ADH	Prognose bei Alkoholkarenz
Stadium I	kompensiert	> 80%	kompensiert	fehlt	normal	gut
Stadium II	mäßig eingeschränkt	20–80%	mäßig eingeschränkt	meist vorhanden	erhöht	> 1 Jahr
Stadium III	schwer eingeschränkt	< 20%	schwer eingeschränkt	Spannungsaszites, häufig Diuretikaresistenz	stark erhöht	< 6 Monate (unabhängig vom Alkoholkonsum)
Stadium IV	hepatorenales Syndrom	alle Störungen ausgeprägter als bei III und zusätzlich GFR-Einschränkung				> 90% letal

SERVICE Hepatorenales Syndrom

Literatur

Arroyo V et al.: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 23 (1996) 164–176

Epstein M: The kidney in liver disease. 3 rd ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1988

Epstein M: Hepatorenal syndrome: emerging perspectives of pathophysiology and therapy. J Am Soc Nephrol 4 (1994) 1735–1753

Köhler H: Aszites, Elektrolythaushalt und Niere. In: Meyer zum Büschenfelde KH, Arnold W, Hütteroth H (Hrsg): Hepatologie in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart (1989) 328–349

Keywords

hepatorenal syndrome, ascites, hepatic encephalopathy

6.16 Chronische Niereninsuffizienz

Martin Kuhlmann, Matthias Girndt und Werner Riegel

Auf einen Blick

Synonym: chronisches Nierenversagen
englisch: chronic renal failure; chronic kidney failure, uremia

Unter chronischer Niereninsuffizienz versteht man eine irreversible Störung der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktion.

- die Niereninsuffizienz entsteht primär als Folge glomerulärer, tubulointerstitieller und vaskulärer Nierenerkrankungen oder sekundär im Rahmen von Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung
- der Verlauf einer Niereninsuffizienz ist oft unabhängig vom Aktivitätsgrad der Grunderkrankung und wird bestimmt durch eine progrediente Glomerularsklerose und interstitielle Fibrosierung
- das klinische Bild setzt sich zusammen aus biochemischen und funktionellen Störungen verschiedener Organsysteme, wobei endokrine, kardiovaskuläre, neurologische und hämatologische Veränderungen im Vordergrund stehen
- im Stadium I–II lassen sich bereits häufig ein sekundärer Hyperparathyreoidismus sowie eine renale Anämie nachweisen
- im StadiumIII können eine metabolische Azidose, Ödeme und arterielle Hypertonie als Ausdruck einer gestörten Salz-Wasser-Bilanz hinzutreten
- das urämische Syndrom tritt im Stadium IV auf und ist eine lebensbedrohliche unspezifische Störung sämtlicher Organfunktionen, die durch eine Akkumulation von bislang nicht genauer identifizierten Urämietoxinen ausgelöst wird
- die Progressionsrate einer chronischen Niereninsuffizienz kann durch Blutdrucksenkung, die Gabe von ACE-Hemmern, Diabeteseinstellung und Vermeiden eiweißreicher Ernährung verlangsamt werden
- eine Nierenersatztherapie (Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Nierentransplantation) ist im Stadium IV lebensnotwendig
- weltweit gibt es ca. 700000 Dialysepatienten, in Europa ca. 150000
- das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko von Dialysepatienten ist deutlich erhöht, es wird stark beeinflußt von der Dialyseeffizienz, dem Ernährungszustand, den kardiovaskulären Veränderungen und den begleitenden Erkrankungen

Die Stadieneinteilung folgt der klinischen Symptomatik in Verbindung mit der glomerulären Filtrationsrate, GFR (z. B. Kreatinin-Clearance 125 ml/min = 100%).

Stadium I	subklinische Niereninsuffizienz (GFR 50–80%)
Stadium II	kompensierte Retention (GFR 20–50%)
Stadium III	präterminale Niereninsuffizienz (GFR 10–20%)
Stadium IV	terminale Niereninsuffizienz, Urämie (GFR < 5–10%)

Grundlagen

Die chronische Niereninsuffizienz ist eine dauerhafte Einschränkung der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktionen mit daraus resultierenden multiplen organischen und biochemischen Veränderungen.
Die Veränderungen entstehen entweder primär als Folge glomerulärer, tubulointerstitieller oder vaskulärer Nierenerkrankungen oder sekundär im Rahmen von Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung. Ist die Niereninsuffizienz weit fortgeschritten, verläuft sie meist unabhängig von der Aktivität des krankheitsauslösenden Prozesses über Jahre hinweg progredient und mündet in die Dialysepflichtigkeit.

Epidemiologie

Die diabetische Nephropathie ist die häufigste Ursache einer chronischen Niereninsuffizienz, wobei es sich hauptsächlich um ältere Typ-II-Diabetiker (> 55 Jahre) handelt. Die jährliche Inzidenz terminal niereninsuffizienter Patienten lag 1992 in Deutschland bei 60 : 1000000. Weltweit sind ca.700000 Patienten dialysepflichtig, davon ca.150000 in Europa. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

Pathophysiologie

Das Phänomen der Progression einer Niereninsuffizienz wird auf eine relativ uniforme Reaktion der Nieren nach variabler vorausgegangener Schädigung zurückgeführt. Im Vordergrund des histopathologischen Bildes steht eine Reduktion der Anzahl intakter Nephrone durch glomeruläre Sklerosierung und interstitielle Fibrosierung. Zwei Mechanismen werden hierfür verantwortlich gemacht:

- glomeruläre Hyperfiltration und Hypertrophie; die Reduktion der Anzahl intakter Nephrone führt über intraglomeruläre hämodynamische Veränderungen zu Hypertrophie und Sklerosierung der verbliebenen Glomeruli (Brenner-Hypothese, s. Plus 6.33)
- interstitielle Fibrosierung und Tubulusatrophie; glomeru-

PLUS

6.33 Glomeruläre Hyperfiltrationstheorie

Siehe Abbildung 6.27.
Im Rahmen glomerulärer oder tubulointerstitieller Erkrankungen werden Nephrone unterschiedlich stark geschädigt. Bei den nichtgeschädigten Nephronen entwickelt sich in der Folge eine Hypertrophie der Glomeruli und proximalen Tubuli. Ursache ist eine kompensatorisch gesteigerte Durchblutung der intakten Nephrone. Die Erhöhung des glomerulären Plasmaflusses und des glomerulokapillären hydraulischen Drucks induziert eine glomeruläre Hyperfiltration, die glomeruläre Filtrationsrate (Single-Nephron-GFR) der intakten Nephrone nimmt zu. Entsprechend der Brenner-Hypothese löst der gesteigerte intrakapilläre Druck durch Bildung von Mikroaneurysmen mit Thrombenbildung, Ablagerung hyalinen Materials in den Kapillaren und Verbreiterung des Mesangiums eine fortschreitende glomeruläre Sklerosierung aus. Der weitere Verlust funktioneller Nephrone steigert in Form eines Circulus vitiosus die Hyperfiltration der restlichen Glomeruli und beschleunigt somit den Sklerosierungsprozeß. Eine glomeruläre Hyperfiltration wird auch nach operativer Resektion funktionellen Nierengewebes um etwa zwei Drittel, bei hoher Eiweißzufuhr und beim Diabetes mellitus beobachtet. Die Reduktion der glomerulären Hyperfiltration ist ein wichtiges Ziel bei der Progressionshemmung der chronischen Niereninsuffizienz.

6.34 Modell der interstitiellen Fibrosierung und Tubulusatrophie

Siehe Abbildung 6.28.
Pathohistologisch korreliert die Abnahme der Nierenfunktion besser mit dem Ausmaß der interstitiellen Fibrose als mit der Anzahl sklerosierter Glomeruli. Hieraus wurde die Bedeutung der interstitiellen Fibrose als wichtiger Progressionsfaktor abgeleitet. Von pathogenetischer Bedeutung bei der Entstehung der interstitiellen Fibrose sind Zytokine und andere humorale Faktoren (Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmoleküle), die im Rahmen renaler Schädigung durch residente oder das Interstitium infiltrierende, immunkompetente Zellen freigesetzt werden. Hierbei scheinen TGF-β_1 (Transforming Growth Factor-β_1), PDGF (Platelet Derived Growth Factor) und Angiotensin II eine zentrale Rolle zu spielen. Interstitielle Fibroblasten werden zur Synthese extrazellulärer Matrixkomponenten (Kollagen Typ I, III und IV, Fibronektin, Proteoglykane) stimuliert. Dies führt zu einer zunehmenden Obliteration postglomerulärer Kapillaren und über eine hypoxische Tubulusschädigung im entsprechenden Versorgungsgebiet zu einer Tubulusatrophie. Der Abfall der GFR wird mit der Entstehung atubulärer Glomeruli oder als Effekt des tubuloglomerulären Feedbacks erklärt (Zunahme der Natriumchloridkonzentration an der Macula densa infolge Tubulusschädigung führt zur Abnahme der GFR). Die Entwicklung therapeutischer Maßnahmen, um die Bildung von Zytokinen oder Matrixkomponenten zu verhindern oder zu hemmen, ist das Ziel aktueller Untersuchungen.

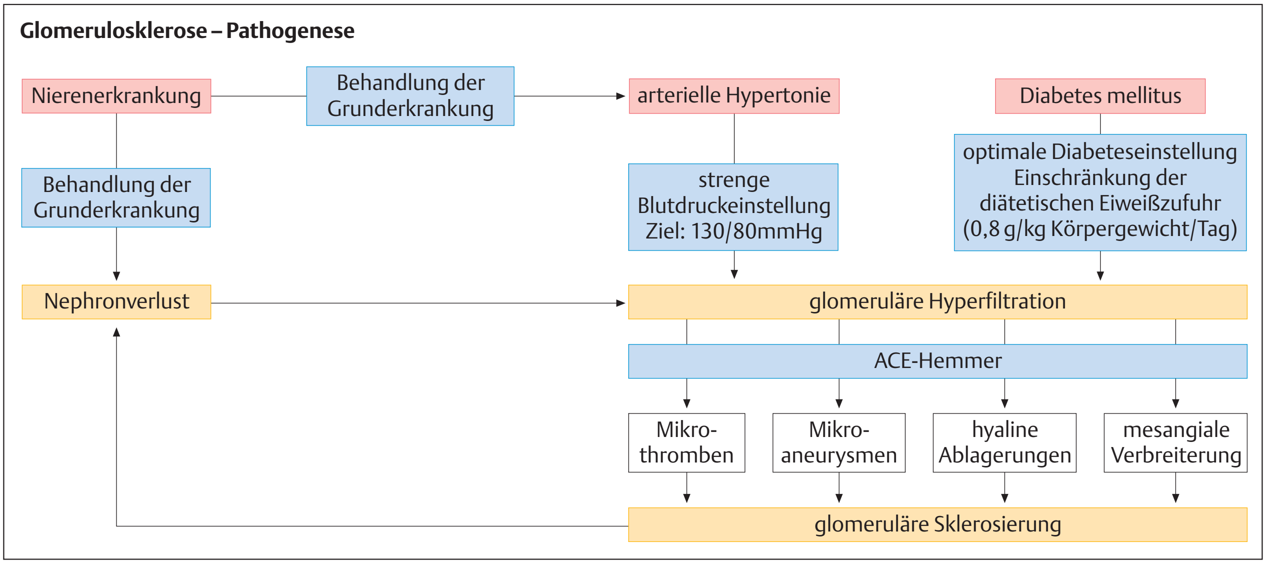


Abb. 6.27 Glomeruläre Hyperfiltrationstheorie

läre oder tubuläre Schädigung führt zu einer vermehrten interstitiellen Freisetzung von Zytokinen, die über eine gesteigerte Matrixproduktion durch lokale Fibroblasten eine interstitielle Fibrose induzieren (s. Plus 6.34)

Stadieneinteilung

Die chronische Nierenschädigung verläuft klinisch in vier Stadien.

Stadium I

Klinisch und laborchemisch asymptomatischer Abfall der glomerulären Filtrationsrate auf ca. 50 % des Normalwertes. In diesem Stadium reicht die kompensatorische Hyperfiltration der noch intakten Nephrone aus, die exkretorischen, biosynthetischen und regulativen Funktionen der Nieren aufrechtzuerhalten. Die Retentionsparameter Harnstoff und Kreatinin steigen nicht über den oberen Normbereich hinaus an.

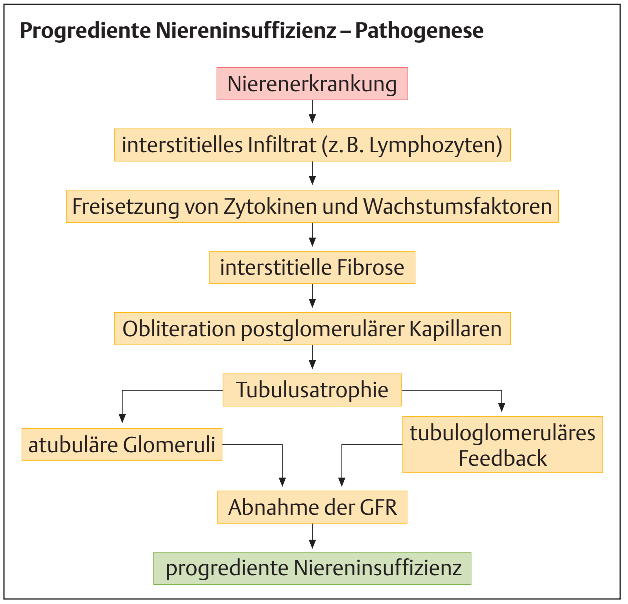


Abb. 6.28 Modell der interstitiellen Fibrosierung und Tubulusatrophie

Stadium II (kompensierte Retention)

Hauptsächlich von laborchemischen Veränderungen begleitete Reduktion der GFR auf 20–50 % des Normalwertes, in der Regel ohne Urämiesymptome. Zwischen Aufnahme und Exkretion glomerulär filtrierter harnpflichtiger Substanzen stellt sich ein neues Gleichgewicht auf einem höheren Niveau ein, die Serumspiegel der Retentionsparameter Harnstoff und Kreatinin steigen an (Azotämie). Die Konzentration von Stoffen, deren tubuläre Sekretion kompensatorisch gesteigert werden kann (Phosphat, Kalium, Harnsäure, Wasserstoff-Ionen), bleibt unverändert. Die häufigsten Begleiterscheinungen sind Anämie, Hypertonie und sekundärer Hyperparathyreoidismus. Daneben treten auch Glukoseintoleranz, Hyperurikämie und Hypertriglyzeridämie auf.

Stadium III (präterminale Niereninsuffizienz)

Abfall der GFR auf 10–20 % mit Auftreten urämischer Symptome, die sich durch konservative Maßnahmen beherrschen lassen. In diesem Stadium werden auch tubulär sezernierte Stoffe retiniert. Dies äußert sich insbesondere in einer zunehmenden Störung des Salz- und Wasserhaushaltes.

Stadium IV (terminale Niereninsuffizienz = Urämie)

Vollbild der Urämie mit der Notwendigkeit des Einsatzes eines Nierenersatzverfahrens bei einer GFR < 5–10 %. Dieses Stadium ist konservativ nicht mehr beherrschbar.

Das urämische Syndrom

Das urämische Syndrom zeichnet sich aus durch eine komplexe Störung biochemischer und physiologischer Organfunktionen. Für die Entstehung des urämischen Syndroms werden
- Akkumulation von Urämietoxinen (s. Plus 6.35)
- hormonelle Störungen
- Störungen der Zellfunktionen

verantwortlich gemacht.
Als Urämietoxine werden Stoffe bezeichnet, die in der Urämie akkumulieren und denen experimentell oder klinisch eine Beziehung zu Urämiesymptomen nachgewiesen werden kann. Daß sich die urämische Symptomatik durch Dialyse oder Reduktion der Eiweißzufuhr bessern läßt, ist ein Hinweis darauf, daß Urämietoxine größtenteils Metaboliten aus dem Eiweiß- und Purinstoffwechsel sind, die von der gesunden Niere ausgeschieden werden (s. Plus 6.35).
Hormonelle Störungen betreffen sowohl renal synthetisierte als auch metabolisierte Hormone. Die verminderte renale Bildung und Freisetzung von Erythropoetin führt zur renalen Anämie, die Einschränkung der Kalzitriol [1-25$(OH)_2$-Cholekalziferol]-Synthese ist maßgeblich an der Entstehung des sekundären HPT beteiligt. Die Plasmakonzentration glomerulär filtrierter und tubulär resorbierter und metabolisierter Hormone (Insulin, Parathormon) steigt an.

PLUS

6.35 Urämietoxine

Von der gesunden Niere werden Moleküle bis zu einer Größe von 69 000 Dalton glomerulär filtriert. All diese Substanzen werden in der Urämie vermindert ausgeschieden und kommen somit als potentielle Urämietoxine in Betracht. Eine wichtige Rolle nehmen renal eliminierte Abbauprodukte aus dem Protein und Aminosäurestoffwechsel ein. Über 80 % des Stickstoffs wird in Form von Harnstoff ausgeschieden, der Rest als Kreatin, Kreatinin, (Methyl-)Guanidin und Guanidinosuccinat. Des weiteren entstehen Abbauprodukte des Nukleinsäuren-Stoffwechsels, aliphatische und aromatische Amine sowie verschiedene Peptide.
- Harnstoff kann in höheren Konzentrationen Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auslösen sowie die Blutungsneigung erhöhen
- Kreatinin ist wenig toxisch
- Guanidinderivate (Methylguanidin, Guanidinosuccinat) zeigen in vitro neurotoxische Effekte und werden mit der Entwicklung der urämischen Polyneuropathie in Zusammenhang gebracht
- Polyamine (Spermidin, Putrescin, Cadaverin) induzieren Hämolyse, hemmen die Erythropoese und aktivieren die Glykogenolyse
- Phenole werden mit zerebralen Störungen assoziiert
- Mittelmoleküle: In den siebziger Jahren entstand die Hypothese, daß Urämiesymptome vor allem durch sogenannte Mittelmoleküle (600–3000 Da) ausgelöst würden, die durch Dialyse nur unzureichend entfernt werden. Eine klinische Bedeutung ist bislang nicht belegt
- Granulozyteninhibierende Proteine (GIP) sollen an der Entstehung der urämischen Phagozytosestörung beteiligt sein. GIP I (28 000 Da) und GIP II (9500 Da) hemmen Glukoseaufnahme, Chemotaxis, oxidativen Metabolismus und die intrazelluläre Keimabtötung von Granulozyten. Für GIP II besteht strukturelle Homologie mit β_2-Mikroglobulin
- AGE (Advanced Glycosylation Endproducts) sind nichtenzymatisch glykosylierte Proteine, denen eine Rolle bei der Entstehung der urämischen Kardiomyopathie zugeschrieben wird.
  Parathormon ist eines der wesentlichsten Urämietoxine. Nachgewiesen sind neurale, kardiale, hämatopoetische und immunologische Toxizität, verursacht durch intrazelluläre Kalziumüberladung

Insgesamt ist das urämische Syndrom die Konsequenz der Akkumulation verschiedener toxischer und nichttoxischer Substanzen, die in einem komplexen Netz von Interaktionen verwoben sind.

Eine Vielzahl organspezifischer enzymatischer und metabolischer Zellfunktionen ist in der Urämie gehemmt. Neben der Aktivität wichtiger zytosolischer und mitochondrialer Enzymsysteme (Glukoneogenese, Laktatdehydrogenase) werden auch die membranständige Natrium-Kalium-ATPase und in der Folge natriumabhängige Transportprozesse gehemmt. Unter dem Einfluß von Parathormon steigt die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration.

Diagnostisches Vorgehen

Das klinische Bild der Urämie ist durch ein buntes Bild unspezifischer Störungen charakterisiert, die sämtliche Organsysteme betreffen können. Im Vordergrund stehen dabei kardiovaskuläre, gastroenterologische, neurologische, hämatologische und immunologische Veränderungen.
Auf das Vorliegen einer Nierenerkrankung wird durch Anamnese, körperliche Untersuchung, Urinanalyse (Erythrozytenmorphologie, Proteinurie), laborchemische Untersuchungen und bildgebende Verfahren (Sonographie, Dopplersonographie, Röntgen) geschlossen.
Das Vorliegen von Anämie und Zeichen des sHPT (Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und erhöhtes Parathormon) sowie der Nachweis von Schrumpfnieren lassen ein chronisches Versagen der Nierenfunktion vermuten. Eine Anämie fehlt typischerweise bei familiären Zystennieren. Eine fortgeschrittene, eventuell terminale Niereninsuffizienz mit großen Nieren findet sich bei Amyloidose, Plasmozytom, Nephrosklerose und Diabetes mellitus.

Quantifizierung der Nierenfunktion

Die Serumkonzentration von Kreatinin korreliert mit der Nierenfunktion, kann jedoch, abhängig von der Muskelmasse, bis zu einer GFR von 50 ml/min noch im Normbereich liegen. In dieser „kreatininblinden" Phase (GFR 120–50 ml/min) kann die Nierenfunktion nur durch direkte Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (Kreatinin-, Inulin-, Radioisotopen-Clearance) ermittelt werden. Da Kreatinin im proximalen Tubulus aktiv sezerniert wird, wird bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min) die GFR durch die Kreatinin-Clearance regelmäßig überschätzt. Dennoch kann die Progressionsrate einer chronischen Niereninsuffizienz für praktische Belange durch die regelmäßige Bestimmung der GFR mittels endogener Kreatinin-Clearance gut abgeschätzt werden. Bei einer GFR < 15 ml/min ist die gemittelte Kreatinin-Harnstoff-Clearance ein genaueres Maß der Nierenfunktion als die Kreatinin-Clearance.

Therapeutisches Vorgehen

Behandlungsziele sind
- Hemmung der Progression der Niereninsuffizienz
- Vermeidung und Behandlung urämischer Begleiterkrankungen

Bei terminaler Niereninsuffizienz werden Nierenersatzverfahren eingesetzt. Grunderkrankungen werden vordringlich behandelt.

Progressionshemmung

Antihypertensive Therapie: Angestrebt wird ein Zielblutdruck von 130/80 mmHg. Medikamente der Wahl sind ACE-Hemmer, die über den blutdrucksenkenden Effekt hinaus eine progressionshemmende Wirkung haben (möglicherweise über eine Änderung der glomerulären Hämodynamik) und außerdem antiproteinurische Eigenschaften besitzen.

Diätetische Eiweißreduktion: Die Hyperfiltrationstheorie suggeriert einen potentiell positiven Einfluß einer Eiweißreduktion auf die Progression der Glomerulosklerose. Mehrere klinische Studien haben inzwischen gezeigt, daß der Effekt einer diätetischen Eiweißreduktion weniger ausgeprägt ist als erwartet. Vorwiegend bei der diabetischen Nephropathie fand sich eine Reduktion der Progressionsrate unter Eiweißreduktion. Allgemein wird eine Eiweißreduktion auf ca. 0,6–0,8 g/kgKG/d empfohlen.

Reduktion der Proteinurie: Gabe von ACE-Hemmern unabhängig vom Vorliegen einer Hypertonie. Bei Diabetikern sollte mit der Behandlung bereits bei Auftreten einer Mikroalbuminurie begonnen werden.

Optimale Diabeteseinstellung: Vermeiden von Hyperglykämien beim Diabetiker durch eine intensivierte Insulintherapie (Ziel-HbA1c < 6,5%).

Behandlung der Fettstoffwechselstörung: Vermeiden einer Hypercholesterinämie durch Diätberatung, eventuell Lipidsenkertherapie (beispielsweise HMG-CoA-Inhibitor). Ziel: Serum-LDL-Cholesterin < 160 mg/dl.

Nephroprotektion: Vermeiden von Nephrotoxinen (Medikamente, Kontrastmittel, Nikotin), entsprechende präventive Maßnahmen bei unvermeidlicher Exposition.

Nierenersatzverfahren

Wahl und Vorbereitung des Dialyseverfahrens sollten bereits vor dem Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz nach ausführlicher Aufklärung des Patienten erfolgen.

Hämodialyse, Hämodiafiltration

- Zentrumsdialyse
- Limited Care
- Heimdialyse

Peritonealdialyse

- CAPD (kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse)
- APD (automatisierte Peritonealdialyse)

Nierentransplantation

Verlauf und Prognose

Die Mortalität von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist gegenüber gesunden Vergleichsgruppen um das 5fache erhöht. Die Mortalitätsrate ist im wesentlichen unabhängig vom Dialyseverfahren und wird stark von der Komorbidität beeinflußt. Mit Verbesserung der Dialyseeffizienz kann die Mortalitätsrate reduziert werden.

Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts

Martin Kuhlmann

Neben Störungen der Volumenregulation und Osmoregulation sowie der Kaliumhomöostase sind im fortgeschrittenen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz die renalen Ausscheidungsmechanismen für freie Säuren vermindert. Einzelheiten siehe Abschnitt Wasser-,Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt. Im folgenden werden die wichtigsten Parameter als Übersicht aufgezeigt.

Salz- und Wasserhaushalt

Klinische Zeichen einer Störung sind:
- Anstieg von Körpervolumen und -gewicht
- konstant große Urinmengen
- Nykturie
- Aggravierung einer arteriellen Hypertonie
- Zeichen der Herzinsuffizienz mit Dyspnoe, Orthopnoe und Husten
- akutes Lungenödem

Radiologisch findet sich häufig eine typische perihiläre Gefäßstauung bei relativ geringen Stauungszeichen in der Lungenperipherie (Fluid lung) und blandem Auskultationsbefund.

Die tägliche Trinkmenge sollte bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit Störung der Osmoregulation 1,5–2 l betragen, um die adäquate Ausscheidung aufgenommener Osmolyte zu gewährleisten und das Exsikkoserisiko zu minimieren. Im Dialysestadium wird eine Trinkmenge von 500–800 ml/d über dem ausgeschiedenen Urinvolumen empfohlen; eine salzarme Diät ist Bestandteil der Blutdruckeinstellung.

Elektrolyte

Hauptursachen einer Hyperkaliämie sind:
- exzessive Kaliumzufuhr bei Diätfehlern
- Medikamente (kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Prostaglandin-Synthese-Hemmer, Digitalis-Glykoside)
- metabolische Azidose
- Obstipation
- Katabolismus (Mangelernährung), Zelluntergang
- Plasma-Hyperosmolarität

Differentialdiagnostisch ist ein hyporeninämischer Hypoaldosteronismus, der vor allem bei Diabetikern auftritt, in Erwägung zu ziehen. Eine kaliumarme Kost ist erst bei Oligurie im Stadium der Dialysepflichtigkeit indiziert. Kaliumreiche Lebensmittel sind:
- Obst (Zitrusfrüchte, Bananen)
- Trockenobst
- Kartoffeln
- Schokolade
- Tomaten
- Gemüse

Das Wässern von Obst, Kartoffeln und Gemüse zur Reduktion des Kaliumgehalts wird bei terminaler Niereninsuffizienz empfohlen.

Störungen des Säure-Basen-Haushalts

Im fortgeschrittenen Stadium einer Niereninsuffizienz sind die renalen Ausscheidungsmechanismen für freie Säuren gemindert. Im Vordergrund stehen eine verminderte tubuläre Ammoniumproduktion sowie eine Hemmung der proximal tubulären Bikarbonat-Rückresorption.

Die Symptomatik einer chronischen metabolischen Azidose umfaßt
- gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Inappetenz, Erbrechen
- subjektives Gefühl von Dyspnoe bei kompensatorischer Kussmaul-Atmung

Ein Bikarbonatspiegel von >21 mmol/l sollte durch Gabe von Natriumhydrogencarbonat (1–6 g/d) angestrebt werden. Bei Hämodialysepatienten kann dies bereits allein durch Anheben der Bikarbonatkonzentration im Dialysat erreicht werden.

Malnutrition bei chronischer Niereninsuffizienz

Martin Kuhlmann

Ungefähr ⅓ der terminal niereninsuffizienten Patienten zeigt, unabhängig vom Dialyseverfahren, Zeichen einer chronischen Mangelernährung mit Eiweiß- und Kaloriendefiziten. Die Malnutrition, die sich bereits ab einer GFR <35 ml/min entwickeln kann, ist mit einem deutlich erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko verbunden.

Pathogenese

Der Mangelernährung liegt eine gestörte Bilanz zwischen Zufuhr und Verbrauch von Eiweiß und Kalorien zugrunde. Einem gesteigerten Eiweiß- und Kalorienbedarf steht eine verminderte kalorische Aufnahme gegenüber (s. Abb. 2.29). Eiweiß- und Kalorienbedarf sind bei chronischer Niereninsuffizienz bzw. bei Nierenersatztherapie erhöht.

Eiweißbedarf	normal 0,75–0,9 g/kgKG/d
bei Hämodialyse	1,2 g/kgKG/d
bei CAPD	1,2 g/kgKG/d + peritonealer Eiweißverlust
Kalorienbedarf	normal 35 kcal/kgKG/d
bei Hämodialyse	35–40 kcal/kgKG/d
bei CAPD	35–40 kcal/kgKG/d

Ursachen des gesteigerten Bedarfs
- endokrine und metabolische Veränderungen der chronischen Niereninsuffizienz (Insulinresistenz, Hyperglukagonämie, Störungen im Aminosäuremetabolismus)
- gesteigerter Katabolismus, der sowohl durch die Niereninsuffizienz selbst als auch durch das verwendete Dialyseverfahren ausgelöst werden kann (s. Plus 6.36)

Ursachen der verminderten Aufnahme
- Reduktion der spontanen Eiweißaufnahme ab einer GFR <35 ml/min, was im Prädialysestadium zur Entwicklung einer Malnutrition führen kann

- Anorexie bei fortgeschrittener, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

PLUS

6.36 Katabolismus bei chronischer Niereninsuffizienz

Häufig ist in der chronischen Niereninsuffizienz der Abbau von körpereigenem Eiweiß bei gleichzeitiger Verminderung der Proteinsyntheserate gesteigert.

Ursachen

- mangelhafte Energiezufuhr (< 30 kcal/kg/d), die zu einer negativen Stickstoffbilanz führt, während eine hohe Kalorienzufuhr (> 35 kcal/kg/d) einen proteinsparenden Effekt hat
- körperliche Inaktivität als Folge von Müdigkeit, Anämie, Skelett- und Muskelschmerzen oder psychologischen Veränderungen steigert den Eiweißkatabolismus
- interkurrente Infektionen, die den Eiweißabbau ebenso wie bestimmte Medikamente (z. B. Kortison) steigern
- die metabolische Azidose steigert die muskuläre Proteolyse durch direkte Stimulation der Decarboxylierung verzweigtkettiger Aminosäuren (Valin, Leucin, Isoleucin) sowie transkriptionelle Aktivierung proteolytischer Enzymsysteme
- das Dialyseverfahren selbst induziert einen Katabolismus (während der Hämodialyse kommt es durch Blut-/Membrankontakte zur Komplementaktivierung und Zytokinfreisetzung)
- Hinweis: Bei jeder Hämodialysebehandlung ist mit einem Verlust von 9–13 g Aminosäuren zu rechnen
- bei der Peritonealdialyse beträgt der tägliche Eiweißverlust 5–15 g; bei einer Peritonitis liegen die Verluste deutlich höher (40 g/d).

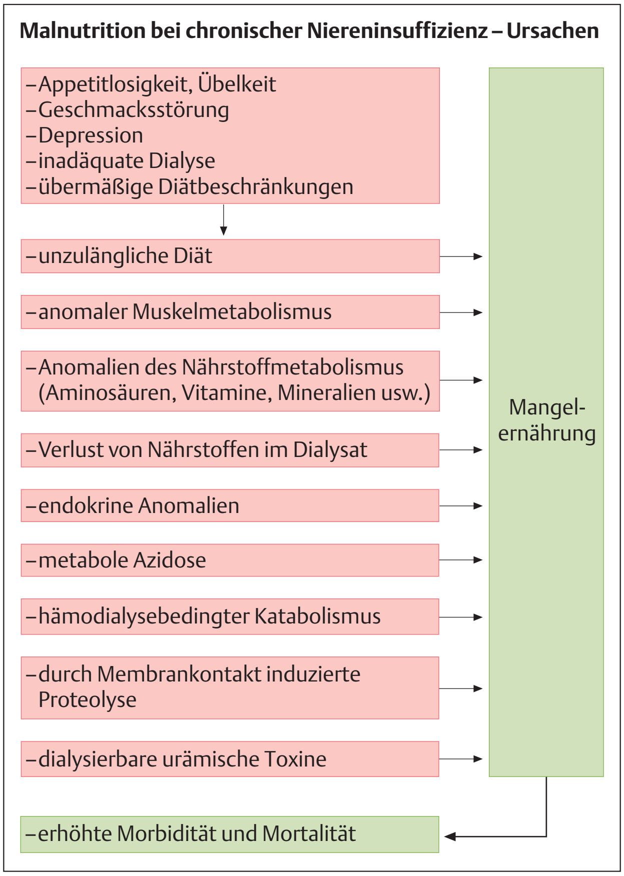


Abb. 6.29 Malnutrition bei chronischer Niereninsuffizienz – Ursachen

Diagnostisches Vorgehen

Zur Beurteilung des Ernährungszustandes stehen klinische und laborchemische Parameter zur Verfügung. Diese werden ergänzt durch Methoden zur Quantifizierung der Nahrungszufuhr.

Anamnestisch imponiert eine Mangelernährung durch
- körperliche Schwäche
- Gewichtsverlust
- erhöhte Infektanfälligkeit
- Wundheilungsstörungen

Sie ist häufig begleitet von einer Verstärkung der renalen Anämie und Osteopathie.

Bei der körperlichen Untersuchung kommt es darauf an,
- das subkutane Fettgewebe (Hautfaltendicke, periorbitales Fettgewebe) abzuschätzen
- die Muskelmasse zu beurteilen
- Eiweißmangelödeme (vor allem Fußrücken) aufzudecken
- einen Aszites nachzuweisen

Beim Subjective Global Assessment (SGA) werden die genannten Parameter qualitativ berücksichtigt und der Ernährungszustand in eine der drei Kategorien (normal ernährt, leicht bis mäßig mangelernährt und schwer mangelernährt) eingestuft. SGA hat sich bei der klinischen Beurteilung des Ernährungszustandes von chronisch Nierenkranken bewährt und ist sensitiver als biochemische oder quantitative anthropometrische Verfahren.

Der Body-Mass-Index (BMI) nimmt bei Mangelernährung ab, ist jedoch ein ungenauer Parameter. Bei Männern gibt ein BMI < 20 kg/m^2 Hinweis auf Malnutrition, bei Frauen ein BMI < 15 kg/m^2.

Laborchemische Zeichen für eine Mangelernährung sind:
- Serum-Albumin (< 35 g/l)
- Serum-Präalbumin (< 30 mg/dl)
- Serum-Transferrin (< 200 mg/dl)
- Serum-Cholesterin (< 150 mg/dl)

Beim Dialysepatienten finden sich zusätzlich niedrige prädialytische Serumwerte für Harnstoff (< 100 mg/dl) und Kreatinin (< 6,0 mg/dl).

Computergestützt lassen sich Eiweiß- und Kalorienaufnahme anhand eines vom Patienten geführten Diät-Tagebuchs oder im Rahmen einer Diätanamnese berechnen. Die Messung der Harnstoffproduktionsrate (Protein Catabolic Rate = nPCR) ist zur Diagnostik einer Malnutrition nur bedingt geeignet!

Therapeutisches Vorgehen

Ziel der Behandlung ist die Beseitigung der auslösenden Ursachen (s. Tab. 6.38) sowie die Wiederherstellung einer adäquaten Ernährung und die Verbesserung des Ernährungszustands. Eine regelmäßige Diätberatung und Aufklärung des Patienten steht im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen.

Zusätzliche Maßnahmen sind erforderlich bei
- kontinuierlicher Gewichtsabnahme
- persistierenden laborchemischen und klinischen Zeichen einer Malnutrition

Tab. 6.38 **Malnutrition bei chronischer Niereninsuffizienz– Beseitigung und Vermeidung auslösender Faktoren**

- Ausgleich einer metabolischen Azidose (Bikarbonatkonzentration > 21 mmol/l)
- Behandlung der diabetischen Gastroparese
- Steigerung der Dialyse-Effizienz
- Verhinderung von Blutdruckabfällen während der Hämodialyse
- Wahl einer biokompatiblen Dialysemembran
- Substitution des Eiweißverlusts bei CAPD

Diätetische Maßnahmen

- regelmäßige Diätberatung
- orale oder enterale (Sonde) Verabreichung speziell adaptierter Zusatznahrung, um eine Steigerung der Eiweiß-/Kalorienzufuhr ohne Phosphat- und Kaliumbelastung zu ermöglichen
- intradialytische parenterale Ernährung bei Unverträglichkeit oder Erfolglosigkeit der oralen Supplementärdiät, Malabsorption, Maldigestion oder Kurzdarmsyndrom

In klinischen Studien wird derzeit die anabole Wirkung von rekombinantem humanem Wachstumshormon (rhGH) zusätzlich zur enteralen oder parenteralen Ernährung erprobt.

Verlauf und Prognose

Patienten, die mit einer Mangelernährung das Stadium der Dialysepflichtigkeit erreichen, haben ebenso wie Patienten, die unter der chronischen Dialysebehandlung eine Mangelernährung entwickeln, ein deutlich erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Serumalbuminspiegel < 36 g/l sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Shunt-Thrombosen, Lungenödem oder Infektionen sowie mit der Anzahl an stationären Krankenhausbehandlungstagen und Todesfällen assoziiert.

Kardiovaskuläre Störungen

Martin Kuhlmann

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind für ca. 40% der Todesfälle bei Dialysepatienten verantwortlich und stellen die häufigste Todesursache dar. Wegen eines Myokardinfarkts oder wegen Angina pectoris müssen jährlich ungefähr 10% der Hämodialysepatienten stationär behandelt werden.

Urämische Perikarditis

Die urämische Perikarditis ist Folge einer Polyserositis bei fortgeschrittener, unbehandelter Niereninsuffizienz. Pathogenetisch werden Urämietoxine, ein sekundärer HPT und immunologische Faktoren als Auslöser diskutiert. Das Auftreten einer Perikarditis bei chronischen Dialysepatienten deutet auf eine inadäquate Dialyse-Effizienz hin.

Diagnostisches Vorgehen

Im Vordergrund stehen retrosternale Schmerzen und Dyspnoe; auskultatorisch fällt ein perikardiales Reiben auf. Dialysepatienten mit einem signifikanten Perikarderguß reagieren auf Ultrafiltration mit Blutdruckabfall und Tachykardie. Typische EKG-Veränderungen sind ST-Hebungen über allen Brustwandableitungen.
Zeichen eines hämodynamisch wirksamen Perikardergusses sind:

- Halsvenenstauung
- Pulsus paradoxus
- Hypotonie
- Niedervoltage im EKG
- Verbreiterung des Herzschattens im Röntgenbild

Die Diagnosesicherung erfolgt echokardiographisch, wobei auch das Ergußvolumen abgeschätzt werden kann. Ein sich rasch entwickelnder Perikarderguß kann bereits ab 250 ml hämodynamisch wirksam werden und zur Kompression des rechten Ventrikels führen, andererseits kann ein sich langsam entwickelnder Perikarderguß asymptomatisch zu einem Volumen von > 2 l anwachsen.
Tritt eine Perikarditis in früheren Stadien einer Niereninsuffizienz oder bei chronischen Dialysepatienten auf, muß differentialdiagnostisch eine virale Genese oder ein Lupus erythematodes erwogen werden.

Therapeutisches Vorgehen

Die urämische Perikarditis bei terminaler Niereninsuffizienz ist eine Indikation zur sofortigen Dialyseeinleitung. Um die Entwicklung eines Hämoperikards zu vermeiden, wird eine intensive Dialyse unter minimaler Heparinisierung durchgeführt. Hämodynamisch wirksame Ergüsse sollten drainiert werden. Als Ultima ratio bleibt die Perikardfensterung oder Perikardektomie.

Urämische Kardiomyopathie

Grundlagen

Die Prävalenz einer Herzinsuffizienz liegt unter Dialysepatienten bei > 50%. Hauptursachen dafür sind:

- Linksherzhypertrophie
- Linksherzdilatation
- ischämische Herzerkrankung

Pathophysiologie

Im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz nimmt die myokardiale Compliance ab, so daß es bereits bei geringfügiger Erhöhung des LV-enddiastolischen Volumens (LVEDV) zu einer Steigerung des LV-enddiastolischen Druckes (LVEDP)

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

kommt, der sich auf das pulmonale Gefäßsystem fortleitet. Da bei chronischer Niereninsuffizienz die pulmonalkapilläre Permeabilität erhöht ist, kommt es im Vergleich zu Nierengesunden bereits bei niedrigeren pulmonalvenösen Drükken zur Ausprägung eines Lungenödems.

Eine konzentrische Linksherzhypertrophie entsteht als Folge einer chronischen Druckbelastung (arterielle Hypertonie), wohingegen eine exzentrische LV-Hypertrophie sich auf dem Boden einer chronischen Volumenbelastung (Natrium-, Wasserretention) entwickelt. In beiden Fällen findet sich morphologisch eine diffuse Fibrosierung des myokardialen Interstitiums. Die zunehmend gestörte Interaktion der Myokardiozyten führt zu einer diastolischen Relaxationsstörung bei erhaltener systolischer Kontraktilität. Dies erklärt die Neigung zur pulmonalvenösen Stauung bei Volumenbelastung.

Eine dilative Kardiomyopathie beruht zumeist auf dem ischämischen Untergang von Kardiomyozyten und geht einher mit einer systolischen Funktionseinschränkung. Sekundär kommt es zu einer kompensatorischen Hypertrophie vitaler Herzmuskelzellen und einer exzentrischen LV-Hypertrophie.

Bei der ischämischen Herzerkrankung ist die atherosklerotische von der nichtatherosklerotischen Form zu unterscheiden. Neben den bekannten Risikofaktoren der Atherogenese (Rauchen, Alter, Diabetes, Hypertonie, Anlage usw.) spielen beim Niereninsuffizienten auch die urämische Fettstoffwechselstörung (s. Plus 6.37), Hyperinsulinismus, Hyperhomozysteinämie, Hemmung der NO-Synthese durch Urämietoxine, lokale Komplementaktivierung und AGE-Produkte eine Rolle.

Eine nichtatherosklerotische ischämische Herzerkrankung wird ausgelöst durch eine verminderte Koronarreserve infolge von Endothelhyperplasie bei LV-Hypertrophie (small vessel disease) oder durch ein vermindertes myokardiales Sauerstoffangebot (Anämie). Bei Dialysepatienten sind das Vorliegen einer LV-Hypertrophie sowie einer Hypalbuminämie (Serum-Albumin < 40 g/l) unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer nichtatherosklerotischen ischämischen Herzerkrankung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Symptomatik der urämischen Kardiomyopathie entspricht der einer chronischen Herzinsuffizienz. Bei einer LV-Hypertrophie mit diastolischer Relaxationsstörung kann es bereits bei relativ geringen Volumenschwankungen zu einer ausgeprägten pulmonalvenösen Stauung kommen. Typisch ist das Auftreten einer „Fluid Lung" bei chronischer Überwässerung. Bei fortgeschrittener Kardiomyopathie fällt der mittlere arterielle Blutdruck ab. Die verschiedenen Formen der urämischen Kardiomyopathie können echokardiographisch unterschieden werden.

Die ischämische Herzerkrankung äußert sich in belastungsabhängiger Angina pectoris und Myokardinfarkt. Bei Dialysepatienten kommt es auf Grund urämischer oder diabetischer Neuropathie relativ häufig zu stummen Myokardischämien. Klinisch ist die nichtatherosklerotische KHK nicht von einer atherosklerotischen zu differenzieren. Nichtinvasive Untersuchungsmethoden (Belastungs-EKG) sind oft nicht durchführbar und unzureichend aussagekräftig, so daß sich die Koronarangiographie zum diagnostischen Standard entwickelt hat.

Therapie

Im Vordergrund der Behandlung der Herzinsuffizienz steht die Volumenentlastung. Im Prädialysestadium erfolgt dies durch Gabe von Schleifendiuretika und Beschränkung der Flüssigkeits- und Salzzufuhr, beim Dialysepatienten durch Flüssigkeitsentzug während der Dialysebehandlung. Weitere wichtige Maßnahmen sind Blutdrucksenkung und Anämieausgleich durch Erythropoetin. Bei LV-Hypertrophie steht die effektive Blutdrucksenkung auf Werte < 140/90 mmHg im Vordergrund, wodurch eine Rückbildung der LV-Hypertrophie zu erreichen ist.

Bei Vorliegen einer diastolischen Relaxationsstörung ist die Verabreichung von Kalziumantagonisten oder β-Blockern der Gabe von Vasodilatoren oder Digitalis vorzuziehen, da eine medikamentöse oder kompensatorische Steigerung der myokardialen Kontraktilität die diastolische Relaxationsstörung aggravieren kann. Bei einer dilativen Kardiomyopathie mit vorwiegend systolischer Kontraktilitätsstörung sind dagegen Vasodilatoren und Digitalis Mittel der Wahl.

Die medikamentöse Behandlung der KHK unterscheidet sich nicht von der Nierengesunder.

Bei der Behandlung der renalen Anämie mit Erythropoetin sollten Hb-Werte zwischen 10–12 g/dl angestrebt werden. Da es bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz häufig zu Restenosierungen nach PTCA kommt, sollte frühzeitig ein aortokoronarer Venen-Bypaß (ACVB) angelegt werden. Das Vorliegen einer LV-Hypertrophie prädisponiert zur Entwicklung einer ischämischen Herzerkrankung. Die Blutdruckeinstellung nimmt somit auch hier eine zentrale Rolle ein.

Verlauf und Prognose

Niereninsuffiziente Patienten die bereits bei Einleitung der Nierenersatztherapie Zeichen der Herzinsuffizienz aufweisen, haben ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko. Entwikkelt sich die Herzinsuffizienz unter der Dialyse, ist die mittlere Überlebenszeit zusätzlich reduziert. Dies weist auf die Bedeutung von Früherkennung, Prävention und adäquater Therapie der urämischen Kardiomyopathie hin.

PLUS

6.37 Lipidstoffwechselstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz

Veränderungen im Fettstoffwechsel treten bereits sehr früh im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz auf. Selbst wenn Laboruntersuchungen noch keine Dyslipidämie zeigen, lassen sich bereits erste Störungen im Fettstoffwechsel nachweisen. Bei der Entwicklung der Fettstoffwechselstörung spielen auch die periphere Insulinresistenz und der sekundäre HPT eine Rolle. Die urämische Dyslipidämie ist gekennzeichnet durch eine Hyperlipoproteinämie IV nach Fredrickson.
Ein konstanter Befund sind erhöhte Spiegel von Lp(a), das eine wichtige Rolle bei der Atherogenese spielt und einen unabhängigen Risikofaktor für Herztod in der Urämie darstellt.
Die Konzentration der Lipoprotein-Subklassen VLDL, IDL und LDL ist erhöht bei gleichzeitiger Verminderung von HDL. Ursache ist eine reduzierte Aktivität von Lipoprotein-Lipasen sowie eine verminderte Affinität von LDL am LDL-Rezeptor. Dies wird verursacht durch eine gestörte Apolipoprotein-Zusammensetzung der Lipoproteine sowie durch Carbamylierung oder Glykosylierung von Apolipoproteinen.
Im Rahmen einer Verwertungsstörung von Chylomikronen kommt es zur Akkumulation von nicht verstoffwechselten Chylomikronenresten, sogenannten Remnants.

Immunologische Störungen

Matthias Girndt

Das chronische Nierenversagen führt zu einer Reihe von Veränderungen, die eine erhöhte Infektanfälligkeit des Patienten bewirken. So führt bereits die Sekretion von Harnstoff auf Haut und Schleimhäute zu einer Störung der unspezifischen Abwehr. Noch bedeutsamer sind Veränderungen im spezifischen Immunsystem, die für eine Häufung bakterieller und viraler Infektionen verantwortlich sind. Infektkomplikationen stellen nach wie vor mit ca.15 % nach kardiovaskulären Ereignissen die zweithäufigste Todesursache bei diesen Patienten dar.

Pathogenese

Die Immundefizienz beruht im wesentlichen auf
- Störungen der unspezifischen zellulären Abwehr (verminderte Phagozytose und Ausschüttung reaktiver Sauerstoffradikale durch Granulozyten)
- Störungen der antigenspezifischen zellulären Abwehr (Fehlfunktion der antigenpräsentierenden Zellen)

Einzelheiten siehe Plus 6.38.

Pathophysiologie

Auslöser für Veränderungen der zellulären Immunität werden zum Teil in der Akkumulation toxischer Substanzen im Plasma infolge des Nierenfunktionsverlustes gesehen. Bislang konnte jedoch kein Einzeltoxin isoliert werden, das diese Veränderungen auslöst. Man geht daher davon aus, daß es sich um eine große Anzahl verschiedener Stoffe handelt, die hier eine Rolle spielen, darunter auch Abbauprodukte immunologisch wirksamer Proteine wie Zytokine und lösliche Zytokinrezeptoren.
Bei der Hämodialysebehandlung kommt es dreimal wöchentlich zu einem Kontakt zwischen Blut und künstlichen Membranoberflächen. Je nach verwendetem Material führt dies mehr oder weniger zur Aktivierung von Komplement und damit auch der immunkompetenten Zellen. Die Hämodialyse wird deshalb mit einem chronischen entzündlichen Prozeß verglichen, der letztlich zu einer Funktionseinschränkung der antigenpräsentierenden Zellen führt.

Nach Nierentransplantation bewirken die zur Verhinderung der immunologischen Abstoßung des Transplantats eingesetzten Immunsuppressiva eine noch viel weitergehende Hemmung der Abwehrfunktionen mit einem entsprechend gesteigerten Infektionsrisiko.

PLUS

6.38 Störung der zellulären Immunabwehr bei chronischer Niereninsuffizienz

Die antigenspezifische zelluläre Immunabwehr ist durch eine Fehlfunktion der antigenpräsentierenden Zellen beeinträchtigt. Die Aufgabe dieser Zellen besteht darin, Fremdantigene zu phagozytieren, zu prozessieren und an der Zelloberfläche in Form von Peptidbruchstücken zu präsentieren. Hier werden die Fremdpeptide von T-Lymphozyten erkannt. Durch zusätzliche regulatorische Signale („Kostimulation") der antigenpräsentierenden Zellen wird eine Proliferation und Aktivierung der T-Zellen ausgelöst. Die Funktion dieser kostimulatorischen Signale der antigenpräsentierenden Zellen ist bei Niereninsuffizienz gestört, so daß nur eine eingeschränkte Aktivierung von T-Helfer-Zellen zustande kommt. Ein sehr wichtiges kostimulatorisches System besteht aus den Molekülen B7 (CD80/CD86) auf Monozyten und ihren Liganden CD28 auf T-Lymphozyten. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist die Expression der B7-Moleküle gestört. Das verminderte Signal über die CD28-Moleküle führt in T-Lymphozyten zu einer reduzierten Produktion des parakrinen T-Zell-Wachstumsfaktors Interleukin-2 und damit zu einer eingeschränkten T-Zell-Aktivierung. Folge hiervon ist zum einen eine gestörte zelluläre Abwehr, beispielsweise gegenüber Viren oder Mykobakterien. Klinisch drückt sich dies beispielsweise im häufig chronisch-persistierenden Verlauf der Hepatitis B und in schweren, atypischen Tuberkuloseverläufen aus. Zum zweiten sind die Helferzellen auch für die Ausreifung von B-Lymphozyten zu antikörperproduzierenden Plasmazellen bedeutsam. Ihre verminderte Aktivierung führt so zur unzureichenden Produktion spezifischer Antikörper und beeinträchtigt damit auch den humoralen Schenkel der Immunantwort.

Auswirkungen

Der sekundäre Immundefekt findet auch Ausdruck in einer unzureichenden Effektivität von Impfmaßnahmen. Allgemein sprechen nur etwa 40–60% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auf eine Impfung gegen Hepatitis B, 60–70% auf eine Influenzaimpfung an. Und auch bei diesen Impfrespondern finden sich nach Impfung stark verminderte Antikörpertiter, so daß die Dauer des Impfschutzes deutlich geringer ist als beim Gesunden. Für andere Impfungen, z.B. Tetanus oder Diphtherie, gilt Vergleichbares, so daß serologische Kontrollen des Impferfolges ratsam sind.

Hämatologische Störungen

Werner Riegel

Die Anämie ist eine der häufigsten Störungen der chronischen Niereninsuffizienz. Es handelt sich um eine hypoproliferative normochrome normozytäre Anämie, die sich bereits unterhalb einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min/1,73 m^2 Körperoberfläche entwickelt. Die Anämie ist verantwortlich für viele Sekundärerkrankungen der Urämie.

Grundlagen

Ätiopathogenese

Ursachen einer Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz sind
- relativer Erythropoetinmangel
- verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit
- Inhibition der Erythropoetineffekte im Knochenmark
- Eisenmangel
- Mangelernährung
- Blutverluste
- Aluminiumintoxikation

Erythropoetinmangel: 90% des Erythropoetins werden normalerweise in der Niere peritubulär gebildet. Der physiologische Erythropoetinspiegel beträgt 10–12 mU/ml. Durchschnittliche Erythropoetinspiegel von Dialysepatienten liegen zwar nahezu doppelt so hoch zwischen 20 und 25 mU/ml, dennoch sind sie für eine Korrektur der Anämie nicht ausreichend. Nierengesunde mit vergleichbarer Anämie haben Erythropoetinspiegel zwischen 100–1000 mU/ml, d.h. 4–40fach höhere Spiegel als Dialysepatienten.

Verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit: Die verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit trägt zusätzlich zur Ausbildung der Anämie bei. Metabolische Defekte sind anzunehmen, da eine Korrelation zwischen Harnstoffspiegel und Überlebenszeit der Erythrozyten existiert. Intensive Dialysebehandlung führt zu einer Besserung bzw. Normalisierung. Die Erythrozytenüberlebenszeit ist um 40–45% verkürzt, so daß sie bei Dialysepatienten ca. 65–70 Tage beträgt. Parathormon ist eines der urämischen Toxine, welches zur verkürzten Erythrozytenüberlebenszeit beitragen kann. Parathyreoidektomie führt im Experiment zur Normalisierung der Ansprechbarkeit des Knochenmarks auf Erythropoetin.

Inhibition des Knochenmarks: Das Plasma urämischer Patienten hemmt die HÄM-Synthese und die Proliferation erythrozytärer Stammzellen. Auch hier spielt Parathormon eine wichtige Rolle neben Sperminen und Ribonuklease. Die Intensivierung der Dialysebehandlung führt zur Besserung der Anämie ohne zusätzliche Erythropoetingabe. Dies stützt die Annahme von knochenmarkinhibierenden Faktoren.

Blutungen: Blutungen werden durch eine Thrombozytenfunktionsstörung gefördert. Blutverluste erfolgen häufig gastrointestinal und bedingen einen erhöhten Eisenbedarf.

Andere Ursachen: Die Hämodialysebehandlung führt zu geringen, aber regelmäßigen Blutverlusten. Eisenmangel und Mangel an anderen Nährstoffen (Folsäure), Knochenmarksfibrose sowie Hyperparathyreoidismus und erhöhte Aluminiumspiegel können ebenfalls zur Ausbildung der Anämie beitragen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Diagnostik der renalen Anämie beinhaltet
- Blutbild mit Retikulozyten
- Ferritin, Eisen und Transferrin mit Berechnung der Transferrinsättigung
- Vitamin B_{12}, Folsäure
- Parathormon

Therapie

Erythropoetinsubstitution

Vor Beginn einer Behandlung mit Erythropoetin ist eine Bestimmung des Eisenstatus notwendig.

Eisensubstitution

Indikationen
- Ferritin < 100 ng/ml
- Transferrinsättigung < 20%
- und/oder Anteil der hypochromen Erythrozyten > 10%

Die Applikation erfolgt für präterminal Niereninsuffiziente und Peritonealdialysepatienten in der Regel oral. Die intravenöse Form ist bei Insuffizienz oder Unverträglichkeit der oralen Therapie zu wählen. Sie ist auch bei Peritonealdialyse- oder präterminalen Patienten indiziert, wenn die Ferritinwerte < 100 µg/l liegen. Für Hämodialysepatienten sollte eine intravenöse Eisentherapie bis zu Ferritinwerten von etwa 600 µg/l erfolgen. Die am häufigsten verwendeten Präparate zur intravenösen Therapie sind Eisenglukonat, Eisendextran und Eisensaccharat.

Dosierung zur Substitution der Eisenspeicher
- ca. 60–200 mg/Woche als Einzelgabe
- oder aufgeteilt auf jede einzelne Dialysebehandlung

Erhaltungsdosis
- 100–200 mg/Monat

Erythropoetinsubstitution

Dosierung

Initial
- 50–100 U/kgKG/Woche, aufgeteilt in 3 (i.v.) oder 2 (s.c.) Einzelgaben

Dosisanpassung
- schrittweise Reduktion um 10 U/kgKG in ca. monatlichen Abständen

Erhaltungsdosis
- individuell unterschiedlich zur Erhaltung des Ziel-Hb oder -Hämatokrits, Veränderungen der Einzeldosis um jeweils 10 U/kgKG in 4-Wochen-Abständen

Die subkutane Substitution kann auch als Einzelgabe erfolgen ($T_{1/2}$ = 24–55 h) und ist vor allem bei präterminaler Niereninsuffizienz und bei Peritonealdialyse der intravenösen Gabe ($T_{1/2}$ = 8 h) vorzuziehen. Hämodialysepatienten können unter Beachtung der häufigeren Frequenzen intravenös behandelt werden.

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigste unerwünschte Wirkung ist eine Hypertonie (30–40%). Krampfanfälle werden vereinzelt beschrieben. Ursachen sind Erhöhung von Hämatokrit und Blutviskosität. Erythropoetin soll die Synthese von Stickoxid hemmen und die von Endothelin stimulieren. Unabhängig von den auslösenden Ursachen sind eine vorsichtige Anhebung des Hämatokrits durch Einhaltung der empfohlenen Dosisangleichung in Schritten von 10 U/kgKG, eine genaue Volumenkontrolle (Dialyseendgewicht) und die Gabe von Antihypertensiva ausreichend, um den Blutdruck auch unter Erythropoetintherapie zu kontrollieren. Seltene unerwünschte Wirkungen sind Kopfschmerz, Myalgie oder grippeähnliche Symptomatik. Behandlung der unerwünschten Wirkungen siehe Tabelle 6.39.

Erythropoetinresistenz

Nach Ausschluß eines Eisenmangls sind folgende Faktoren in Betracht zu ziehen:
- inadäquate Erythropoetindosis
- okkulte Blutverluste
- chronische Infektionen oder Entzündungen
- aluminiuminduzierte Mikrozytose
- Hyperparathyreoidismus mit Knochenmarkfibrose
- Hämolyse
- Malignom
- Medikamenteninterferenz
- hämatologische Grunderkrankung

Tab. 6.39 **Therapie mit Erythropoetin – Behandlung von unerwünschten Wirkungen**

Hypertonie
- Dialyseendgewichtseinstellung
- Hb-Wert langsam anheben
- Antihypertensiva anpassen

Gefäßzugang (Thrombose)
- frühzeitige Untersuchung
- Antikoagulation, ASS

Krämpfe
- strenge Blutdruck-Einstellung
- langsamer Hb-Anstieg
- Patienten mit Krampfneigung nur bei guter Kontrolle behandeln

influenzaähnliches Syndrom
- symptomatisch

Störung der Thrombozytenfunktion

Eine Vielzahl von Faktoren wie Retention von Urämietoxinen, Anämie und Stickoxid führt zu einer Störung der Thrombozytenfunktion bei Patienten mit fortgeschrittener oder terminaler Niereninsuffizienz. Urämietoxine beeinträchtigen die Funktion des membranständigen Glykoproteins GIIb–IIIa, welches mit von-Willebrand-Faktor und Fibrinogen bindet und so für Adhäsion und Aggregation verantwortlich ist. Die Plättchenzahl ist dabei normal. Eine Anämie führt zu rheologischen Veränderungen, die eine optimale Vernetzung von wandständigen, mit dem Endothel in Kontakt stehenden Thrombozyten und zentral fließenden Erythrozyten verhindern. Die thrombozytäre Stickoxidsynthese urämischer Patienten ist zusätzlich gesteigert.

Die Behandlung der Thrombozytenfunktionsstörung besteht in einer Behebung der Urämie und einem Ausgleich der Anämie. Bei Hämatokritwerten > 25–30% ist die Blutungszeit der meisten Patienten normalisiert.

Desmopressin sollte im Falle von akuten Blutungen eingesetzt werden. Es steigert die Freisetzung von Faktor VIII. Im Prädialysestadium kann eine Blutungskomplikation die Indikation zur Aufnahme der Nierenersatztherapie (mit Entfernung der Urämietoxine) darstellen. Östrogene sind ebenfalls wirksam. Die aktive Substanz ist Östradiol, der wahrscheinliche Mechanismus beruht auf einer Reduktion der thrombozytären Stickoxidsynthese.

Renale Osteopathie

Martin Kuhlmann

Unter renaler Osteopathie werden diverse Veränderungen im Knochenstoffwechsel und Störungen der Kalzium-Phosphat-Homöostase bei chronischer Niereninsuffizienz verstanden. Dazu gehören:
- Ostitis fibrosa
- Osteoidose (Osteomalazie)
- aluminiumassoziierte Osteomalazie
- aplastische oder adyname Osteopathie
- kindliche renale Wachstumsstörungen
- β_2-Mikroglobulin-Amyloidose

Als sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) wird die gesteigerte Sekretion von Parathormon aus der Nebenschilddrüse infolge einer chronischen Niereninsuffizienz bezeichnet. Ein tertiärer Hyperparathyreoidismus ist definiert als autonome Hypersekretion von Parathormon, die sich aus einem sHPT entwickelt und nach Beseitigung der Niereninsuffizienz als auslösende Ursache persistiert.

Einzelheiten zur Kalzium- und Phosphathomöostase siehe Abschnitt Endokrinologie, Beitrag Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt sowie Beitrag Nebenschilddrüse.

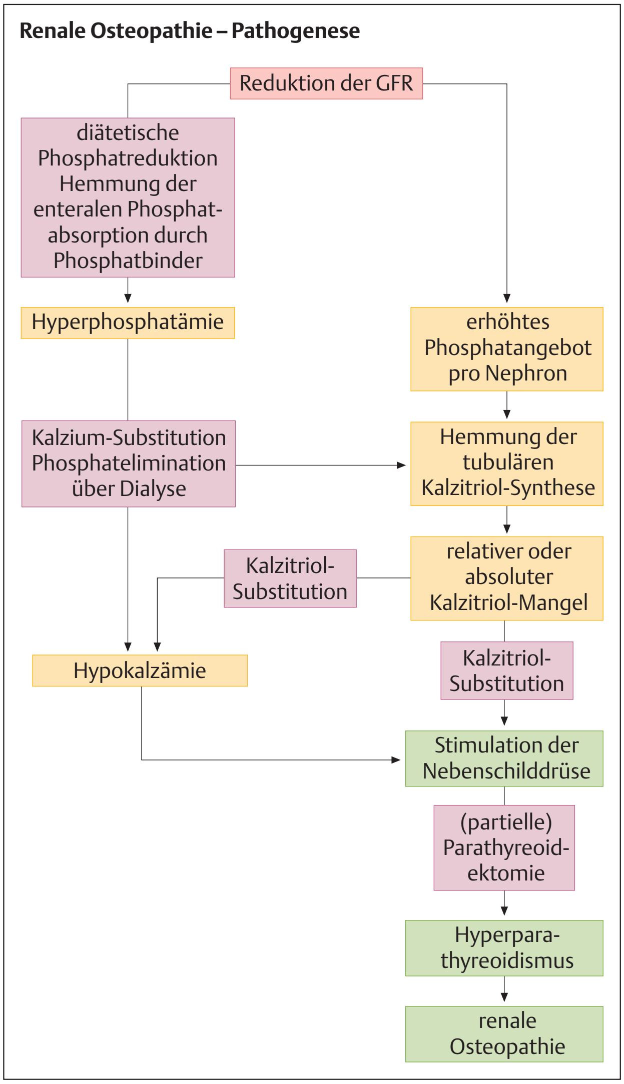


Abb. 6.30 Renale Osteopathie–Pathogenese

Pathogenese des sekundären renalen Hyperparathyreoidismus (sHPT)

Die Pathogenese des sHPT ist komplex (s. Abb. 6.30).

- Ein relatives oder absolutes *Kalzitriol-Defizit* spielt eine zentrale Rolle bei der Auslösung des sHPT. Bereits bei einer geringen Einschränkung der GFR auf ca. 60–80 ml/min kommt es infolge eines Abfalls der renalen Kalzitriol–Synthese zu einer Enthemmung der PTH-Synthese. Zu diesem Zeitpunkt liegen Kalzium- und Phosphatwerte im Serum meist noch im Normbereich. Erst im weiteren Verlauf entwickelt sich ein *Hypokalzämie* durch eine verminderte intestinale Kalziumreabsorption.
- Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kommt es im Rahmen der Phospatretention zur *Hyperphosphatämie*. Diese verstärkt den sHPT auf zweierlei Weise. Einerseits wird die renale Kalzitriol-Produktion direkt unterdrückt, andererseits kommt es zu einer Verstärkung der Hypokalzämie durch Komplexbildung mit ionisiertem Kalzium und verminderte ossäre Kalziumfreisetzung. Neuere In-vitro-Untersuchungen zeigen, daß eine Hyperphosphatämieauch direkt zu einer Stimulation der Nebenschilddrüse führen kann.



Abb. 6.31 Linkes Schultergelenk eines chronischen Hämodialysepatienten (Röntgenbild). Die zystische Aufhellung des Humeruskopfes (Pfeile) ist typisch für eine β_2-Mikroglobulin-Amyloidose

- Das *Parathyreoidea-Volumen nimmt zu*; es steigt progressiv mit dem Andauern der Niereninsuffizienz an und trägt wesentlich zur exzessiven PTH-Synthese bei.
- Die *periphere Parathormonresistenz* ist gekennzeichnet durch eine verminderte ossäre Kalziumfreisetzung unter PTH-Stimulation. Hierfür werden eine Abnahme der PTH–Rezeptor-Anzahl sowie eine Postrezeptor-Resistenz verantwortlich gemacht.
- Die *renale PTH–Degradation* ist *vermindert* infolge des reduzierten funktionellen Nierengewebes.

Erste histologische Zeichen einer Knochenstoffwechselstörung finden sich typischerweise bereits in frühen Stadien einer Niereninsuffizienz (GFR < 50 ml/min). Bei 45–90% chronischer Dialysepatienten liegt eine gemischte urämische Osteopathie vor, bei 5–20% eine Ostitis fibrosa und bei 5–35% eine Osteomalazie.

Ostitis fibrosa

Klassische Form der renalen Osteodystrophie, Auslösung durch sHPT, Kalzitrioldefizit und lokal produzierte Zytokine. Histologisch imponieren eine Markfibrose, ein verstärkter Knochenumbau (high-turnover-Osteopathie) mit vermehrten Resorptionszonen sowie Ablagerungen von Osteoid und nichtlamellärem Knochen. Da sich die Umbauzonen vor allem kortikal befinden, werden die Knochen porös.

Osteoidose (Osteomalazie)

Eine an Häufigkeit abnehmende Form der renalen Osteopathie bei Dialysepatienten, histologisch charakterisiert durch einen verminderten Knochenumbau (low-turnover-Osteopathie) und Ansammlung von nichtmineralisiertem Osteoid.

Die häufigste Ursache ist eine chronische Aluminiumintoxikation (Aluminium-Osteopathie), des weiteren spielt ein niedriges Kalzium/Phosphatprodukt oder ein Parathormonmangel eine Rolle.
Das klinische Bild prägen ein geschwächtes Skelett mit Neigung zu Deformitäten, Knochenschmerzen, Frakturen und muskuloskelettäre Dysfunktionen. Die Osteoidose ist typischerweise Vitamin-D-resistent.

Adyname Osteopathie

Häufig bei Dialysepatienten ohne sHPT (z.B. nach Parathyreoidektomie) oder nach Überbehandlung mit Kalzium und Vitamin D, bei Aluminiumintoxikation oder bei Diabetes mellitus. Das Vorliegen dieser Veränderungen bei Dialysepatienten mit normaler Nebenschilddrüsenfunktion deutet darauf hin, daß entweder die Bildung von Suppressoren des Knochenumbaus gesteigert oder die Produktion von stimulierenden Faktoren vermindert ist.
Histologisch unterscheidet sich diese Form von der Osteomalazie durch das vollständige Fehlen von Osteoid bei ebenfalls niedriger Knochenumsatzrate.
Klinisch kommt es zu einer erhöhten Frakturrate. Adyname Knochen nehmen Kalzium vermindert auf, was zu der erhöhten Inzidenz einer Hyperkalzämie bei Patienten mit adynamer Osteopathie beitragen kann.

β_2-Mikroglobulin-Amyloidose

β_2-Mikroglobulin, eine Untereinheit des Klasse I-Histokompatibilität-Antigens (MW 11800DA), wird glomerulär filtriert und tubulär metabolisiert. Bei Dialysepatienten mit fehlender Restdiurese akkumuliert das Globulin und lagert sich in Form von Amyloid in Knochen, Gelenken und Synovia an. Typische Symptome sind Karpaltunnelsyndrom, Knochenzysten (s. Abb.6.31), Spondylarthropathie und Periarthritis humeroscapularis. Die Prävalenz der Erkrankung korreliert eng mit der Dauer der chronischen Hämodialysetherapie und liegt nach 9 Jahren Dialysebehandlung bei ca. 30%. Die Entfernung von β_2-Mikroglobulin durch die Hämodialyse ist ungenügend.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die renale Osteopathie wird erst spät klinisch auffällig; die Symptome sind unspezifisch und korrelieren nur gering mit dem Schweregrad der Osteopathie.
Im Vordergrund stehen:
- diffuse Knochenschmerzen
- Spontanfrakturen
- Muskelschwäche vom proximalen Typ (Schultergürtel, Becken-Hüft-Gürtel)

Typische Beschwerden, die auf einen sHPT hinweisen:
- akute Periarthritis (Pseudogicht)
- Weichteilverkalkungen (Schleimbeutel) und Gefäßverkalkungen
- spontane Sehnenrupturen
- Kalziphylaxie (schmerzhafte Ulzerationen an den Phalangen)
- Konjunktivitis
- Pruritus



Abb. 6.32 Rechte Hand eines Hämodialysepatienten (Röntgenbild). Typische Veränderungen des sekundären Hyperparathyreoidismus stellen sich dar: verminderte Knochendichte, verschmälerter Periostsaum, subperiostale Resorptionszonen.

Diagnostisches Vorgehen

Die Laboruntersuchungen geben Hinweise auf das Vorliegen einer renalen Osteopathie, lassen aber keine Differenzierung der verschiedenen Formen zu.

PTH

normal 10–55

Gemessen wird das komplette, intakte Hormon. Eine Erhöhung der Serum-PTH-Werte um das 1,5–3fache geht bei chronischer Niereninsuffizienz mit relativ normaler Knochenbildung einher. Höhere Werte deuten auf einen sHPT hin und korrelieren am besten mit dem Vorliegen einer Ostitis fibrosa. Werte im Normbereich oder darunter finden sich bei Hypomagnesiämie, low-turnover-Osteopathie, hohen Vitamin D-Dosen und nach Parathyreoidektomie.

Tab. 6.40 **Renale Osteopathie – Radiologische Befunde**

- verminderte Knochendichte
- Osteosklerose
- subperiostale Resorptionszonen
- Akroosteolysen
- Erosionen
- Zysten (braune Tumoren)
- „Salz und Pfeffer"-Struktur des Schädels
- periostale Knochenformation
- Epiphysenverschiebung
- Pseudofrakturen (Looser-Umbauzonen) bei Osteomalazie
- Spontanfrakturen
- Wirbelkörperprolaps
- aseptische Knochennekrosen
- Gewebs-, Gefäß- und Organverkalkungen

Phosphat

normal < 5,0 mg/dl

Niedrignormale Werte finden sich in frühen Stadien der Niereninsuffizienz. Bei einer GFR < 20 ml/min kommt es häufig in Abhängigkeit von der diätetischen Zufuhr zu einer Hyperphosphatämie.

Kalzium

normal 2,2–2,55 mmol/l

Hypokalzämien finden sich häufig bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz, bedingt durch Kalzitriolmangel, Hyperphosphatämie und periphere PTH-Resistenz. Hyperkalzämien treten auf bei ausgeprägtem sHPT, tertiärem HPT oder aluminiumassoziierter Osteopathie, sind jedoch am häufigsten bedingt durch hohe Kalziumzufuhr bei gleichzeitiger Vitamin-D-Therapie.

Alkalische Phosphatase

normal 60–170 U/l

Die AP ist der Marker für den Schweregrad der Osteopathie, nicht für den Typ. Eine starke Erhöhung der AP, sofern nicht durch eine Hepatopathie bedingt, kann Ausdruck gesteigerter Osteoblastenaktivität bei sHPT sein. Bei einer low-turnover-Osteopathie oder Alminium-Osteopathie liegt die AP eher im Normbereich. Eine normale AP schließt das Vorliegen einer Ostitis fibrosa nicht aus. Serielle Messungen der AP erlauben eine Kontrolle der Vitamin-D-Therapie bei sHPT.

Aluminium

normal < 10 μg/l

Die Werte von Aluminium im Plasma korrelieren nur schwach mit den Konzentrationen im Gewebe und zeigen lediglich eine akute Aluminiumbelastung an. Ein Anstieg des Plasma-Aluminiums nach Gabe von Desferoxamin kann auf eine chronische Aluminiumakkumulation in den Organen hindeuten.

Bildgebende Verfahren

Röntgenmorphologische Veränderungen geben Hinweis auf das Vorliegen, nicht auf den Typ der renalen Osteopathie. Standarduntersuchung ist die Aufnahme des Handskeletts in Mammographietechnik (s. Abb. 6.32); radiologische Kriterien siehe Tabelle 6.40.
Die β_2-Mikroglobulin-Amyloidose imponiert durch progrediente Knochenzysten (s. Abb. 6.31)

Knochenbiopsie

Die Knochenbiopsie ermöglicht in bestimmten Fällen eine genaue Klassifizierung der renalen Osteopathie, mittels Tetrazyklin-Doppelmarkierung kann die Knochenumbaurate abgeschätzt werden.

Therapie

Die Behandlung der renalen Osteopathie muß bereits zu einem Zeitpunkt erfolgen, an dem der Patient noch beschwerdefrei ist. Ziel der Behandlung ist die Verhinderung und Hemmung einer gesteigerten PTH-Sekretion. Um die Entwicklung einer adynamen Osteopathie zu verhindern, sollten Parathormonwerte angestrebt werden, die um das 1,5–3 fache oberhalb des Normbereiches liegen. Die therapeutischen Maßnahmen orientieren sich an den pathogenetisch wirksamen Faktoren.

- Senkung erhöhter Serum-Phosphatspiegel durch diätetische Phosphatrestriktion
- Hemmung der enteralen Phosphat-Reabsorption
- Steigerung der Phosphat-Clearance an der Dialyse
- Normalisierung der Serum-Kalziumkonzentration durch Substitution von Kalzium und Kalzitriol
- Gabe von Vitamin-D-Analoga zur direkten Hemmung der parathyreoidalen PTH-Sekretion und Reduktion einer Nebenschilddrüsen-Hyperplasie (Kalzitriol 0,25–1,0 μg/d); hierunter kann es zu einer verstärkten duodenalen Kalzium-Reabsorption und Hyperkalzämie kommen

Bei therapieresistentem Hyperparathyreoidismus, persistierender Hyperkalzämie und/oder Hyperphosphatämie, nicht beherrschbarem Pruritus oder progredienten extraossären Verkalkungen ist eine Parathyreoidektomie mit partieller Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe indiziert.

Behandlung der aluminiumassoziierten Osteopathie

Wichtig ist eine Expositionsprophylaxe (Vorziehen von kalziumkarbonat- oder kalziumazetathaltigen, Vermeiden von aluminiumhaltigen Phosphatbindern). Durch Desferroxamintherapie kann abgelagertes Aluminium mobilisiert und mittels Dialyse entfernt werden.

Behandlung der β_2-Mikroglobulin-Amyloidose

Die effektivste Therapie ist die Nierentransplantation. Hierunter fallen die β_2-Mikroglobulin-Plasmaspiegel in den Normbereich, die Gelenkschmerzen lassen nach, und Amyloidablagerungen können sich zurückbilden. Eine symptomatische Therapie bei Dialysepatienten besteht in der frühen operativen Korrektur des Karpaltunnelsyndroms sowie Analgesie bei Knochen- und Gelenkschmerzen.

Gastrointestinale Störungen

Martin Kuhlmann

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigen eine Vielzahl gastrointestinaler Symptome, wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen und Singultus, die meist nicht durch strukturelle Läsionen des Gastrointestinaltrakts verursacht, sondern Ausdruck einer urämischen Intoxikation sind. Charakteristisch ist ein Foetor urämicus, der durch die Umwandlung von Speichelharnstoff in sekundäre und tertiäre Aminverbindungen entsteht. Diese sind für die als metallisch bezeichneten Geschmacksstörungen verantwortlich. Die Symptome bessern sich typischerweise nach Einleitung einer Nierenersatztherapie.

Gastritis und Ösophagitis

Bei fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz kommt es gehäuft zu einer Gastritis, der eine funktionelle urämische gastrointestinale Störung zugrundeliegt. Bei 15% der Dialysepatienten besteht eine atrophische Gastritis, peptische Ulzera kommen nicht gehäuft vor. Gastritiden werden typischerweise in Verbindung mit der Einnahme von Steroiden, nichtsteroidalen Antiphlogistika und Eisenpräparaten beobachtet. Helicobacter-pylori-assoziierte Gastritiden sind nicht häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Häufigste Ursache okkulter oberer gastrointestinaler Blutungen sind erosive Ösophagitiden und oberflächliche Läsionen der Magenschleimhaut.
Die Diagnose sollte endoskopisch mit Entnahme von Probebiopsien zur histologischen Aufarbeitung und Helicobacter-Diagnostik erfolgen.
Bei der Behandlung müssen die Dosierungsempfehlungen bei Niereninsuffizienz beachtet werden. Die Rezidivrate von Gastritiden ist erhöht. Bei Dialysepatienten kommt es infolge der urämischen Koagulopathie und der intermittierenden Heparinisierung während der Hämodialysebehandlung häufig zu Rezidivblutungen.

Magenentleerungsstörungen

Störungen der Magenentleerung finden sich gehäuft bei chronischer Niereninsuffizienz, sie führen zu Völlegefühl, Übelkeit und Inappetenz. Bei Diabetikern mit diabetischer Gastroparese ist dies ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung einer Malnutrition. Urämietoxinen wird eine pathogenetische Bedeutung beigemessen, da nach Dialyseeinleitung oder Dialyseintensivierung eine Besserung der Beschwerden beobachtet werden kann.

Mesenterial-Ischämie

Dialysepatienten sind prädestiniert für die Entwicklung mesenterialer Ischämien oder Infarkte. Die Gründe sind atherosklerotische Plaques oder Stenosen in den Mesenterialgefäßen und eine Minderperfusion durch Blutdruckschwankungen. Gerade Diabetiker neigen auf Grund der peripheren autonomen Neuropathie bei begleitender Herzinsuffizienz zu hypotensiven Phasen. Zusätzlich können Medikamente wie β-Blocker, Vasodilatoren und Digoxin durch einen Steal-Effekt den Blutfluß im Mesenterialgebiet mindern. Diagnostisch wegweisend sind postprandiale abdominelle Beschwerden (Angina abdominalis).

Obstipation

Obstipation ist eine häufige unerwünschte Wirkung von aluminium- oder kalziumhaltigen Phosphatbindern, Eisenpräparaten oder antihypertensiven Substanzen. Das Risiko, einen Ileus oder eine Darmperforation zu erleiden, ist unter diesen Umständen erhöht. Die chronische Obstipation ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Divertikulitis, insbesondere bei Patienten mit Zystennieren (überproportional häufig Divertikulose).

Infektionen

Die geschwächte Immunabwehr und die häufig gestörte Darmmotilität können eine Infektion mit Clostridium difficile begünstigen, die als schwere Diarrhoe oder asymptomatisch verläuft. Da die Infektion von Patient zu Patient übertragbar ist, sollte eine Stuhluntersuchung auf das Clostridium-difficile-Toxin großzügig durchgeführt werden.

Angiodysplasie

Die Prävalenz von Angiodysplasien im Magen-Darm-Trakt ist bei Dialysepatienten nicht erhöht, wohl aber die Blutungsrate dieser Gefäßveränderungen. Eine frühzeitige Elektro- oder Laserkoagulation wird empfohlen.

Pankreatitis

Eine Pankreatitis tritt bei Dialysepatienten häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Begünstigend sind Atherosklerose der Pankreasgefäße und ein sekundärer Hyperparaskthyreoidismus. Die Diagnose ist gelegentlich schwierig, da die klassischen Symptome Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen bei diesen Patienten auch an Gastritiden oder Darmischämien denken lassen. Amylase und Lipase im Serum sind bei Niereninsuffizienz bis auf das 3fache der Norm erhöht, so daß nur Enzymanstiege, die deutlich über dieses Maß hinausgehen, diagnostisch verwertbar sind.

Aszites

Ein Aszites kann bei Dialysepatienten entweder idiopathisch oder sekundär infolge Rechtsherzinsuffizienz, Perikarditis oder Leberzirrhose auftreten. Auch wenn in der Mehrzahl der Fälle eines Aszites eine Hypervolämie nachweisbar ist, ist die Entwicklung eines Aszites kein typisches Zeichen für chronische Überwässerung. Diskutiert wird das Vorhandensein urämischer Faktoren, die die Permeabilität von Gefäßen und Peritonealmembran steigern.

Neuromuskuläre Störungen

Martin Kuhlmann

Urämische Enzephalopathie

Die urämische Enzephalopathie ist eine selten gewordene Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz. Für die Entstehung der urämischen Enzephalopathie werden Urämietoxine verantwortlich gemacht. Ob eine verminderte Aktivität der zerebralen Natrium-Kalium-ATPase oder erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentrationen im Rahmen eines sekundären HPT pathogenetisch eine Rolle spielen, ist bislang ungeklärt.

Das klinische Bild betrifft mentale und motorische Funktionen. Erste Zeichen sind Konzentrationsschwäche, Stimmungsschwankungen, verminderte Aufmerksamkeit und Wachheit, aber auch Schlaf- und Ruhelosigkeit. Später kommt es zu Apathie, die Patienten können ihren täglichen Aktivitäten nicht mehr nachgehen. Eine weitere Progression führt zu Desorientiertheit, Angst- oder delirähnlichen Zuständen. Im Endstadium der urämischen Enzephalopathie kommt es zu generalisierten Krampfanfällen bis hin zum Koma.
Motorische Störungen beinhalten Zittrigkeit, Flapping Tremor und Myoklonien.

Der Liquordruck ist normal, der Proteingehalt oft leicht erhöht. Unspezifische EEG-Veränderungen können vorliegen, die nach Einleitung oder Intensivierung der Dialyse reversibel sind.
Differentialdiagnostisch müssen ein Hirnödem bei Hyponatriämie, ein Dysäquilibriumsyndrom nach Einleitung der Dialysetherapie, eine Aluminium-Enzephalopathie oder zerebrovaskuläre Erkrankungen wie hypertensive Enzephalopathie, Binswanger-Enzephalopathie oder Zerebralsklerose ausgeschlossen werden.

Dialyse-Dysäquilibrium Syndrom

Diese relativ seltene Dialysekomplikation tritt vor allem bei der ersten Dialyse schwerer urämischer Intoxikationen auf. Durch Senkung der extrazellulären Osmolalität kommt es zum Flüssigkeitseinstrom in die Hirnzellen mit Entwicklung eines Hirnödems. Das klinische Bild des Dysäquilibriumsyndroms variiert von leichten Krämpfen, Kopfschmerzen und Übelkeit bis hin zu Unruhe, Verwirrtheit und Krampfanfällen, die vornehmlich gegen Ende oder kurz nach der Dialyse auftreten.

Aluminium-Enzephalopathie

Da Aluminium ausschließlich über die Nieren ausgeschieden werden kann, besteht die Gefahr einer Aluminiumakkumulation bei chronischer Niereninsuffizienz. Hinzu kommt, daß die gastrointestinale Absorption von Aluminium bei Urämie gesteigert ist. Die Inzidenz der Erkrankung war vor der Kontrolle des Aluminiumgehalts des Dialysats besonders hoch. Heute ist die Aluminiumfreiheit ein wichtiges Qualitätsmerkmal des Dialysats. Eine regelmäßige Kontrolle der Plasma-Aluminiumspiegel hat die Inzidenz dieser Erkrankung weiter gesenkt.
Klinisch erinnert die Aluminium-Enzephalopathie an eine progrediente Demenz. Erste Symptome sind Sprachstörungen (Stottern oder Stammeln), gefolgt von Wesensveränderungen, visuellen oder akustischen Halluzinationen, Ataxie, Myoklonus und Krampfanfällen bis hin zum Vollbild einer Demenz. Die meisten Symptome sind während der Dialysebehandlung präsent. Im weiteren Verlauf verstummt der Patient und kann sich nicht mehr selbst versorgen. Unbehandelt endet die Erkrankung relativ rasch im Tod.

Urämische Polyneuropathie

Die urämische Polyneuropathie ist eine der häufigsten Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz. Die Veränderungen stellen sich ab einer GFR $< 10\,ml/min$ ein und zeichnen sich pathohistologisch durch eine axonale Degeneration und Demyelinisierung aus. Es wird vermutet, daß der Myelinverlust ein sekundäres Phänomen ist, da es nach Nierentransplantation innerhalb von Tagen zu einer axonalen Remyelinisierung, jedoch nicht zur Regeneration kommt. Pathogenetisch werden Urämietoxine, insbesondere Methylguanidin und Myoinositol, sowie Einflüsse des sekundären HPT als Auslöser diskutiert.
Klinisch ist die urämische Polyneuropathie durch eine symmetrische, vorwiegend distal betonte sensomotorische Neuropathie der unteren Extremitäten charakterisiert, die oft von einer subklinischen autonomen Dysfunktion begleitet wird. In späteren Stadien kann die Polyneuropathie durchaus schmerzhaft sein und mit Muskelschwäche bis hin zur Atrophie einhergehen. Ein Restless-legs-Syndrom oder das Burning-feet-Syndrom können Vorläufer der Polyneuropathie sein. Charakteristisch sind schmerzhafte Sensationen an den Fußsohlen und ein, vor allem nachts auftretendes, dringendes Bedürfnis, die Beine zu bewegen. Bei der Untersuchung fallen ein gestörtes Vibrations- und Temperaturempfinden und abgeschwächte Achillessehnenreflexe auf. Sensibilitätsstörungen erstrecken sich meist strumpfförmig über die unteren Extremitäten. Elektrophysiologisch sind die Nervenleitgeschwindigkeit sowie die Amplituden der neuronalen Aktionspotentiale herabgesetzt.
Differentialdiagnostisch ist die urämische Polyneuropathie nur schwer von der diabetischen abzugrenzen. Treten polyneuropathische Beschwerden bereits in früheren Stadien der Niereninsuffizienz auf, ist eine urämische Polyneuropathie unwahrscheinlich.

Karpaltunnelsyndrom

Das Karpaltunnelsyndrom ist eine häufige Komplikation der chronisch dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, die sich bei 20–50% der Patienten nach > 10 Jahren Dialyse entwickelt. Dysästhesien im Innervationsbereich des N. medianus, die vor allem nachts und während der Dialysebehandlung auftreten, sind symptomatisch führend. Wichtigste Ursache bei Dialysepatienten ist eine β_2-Mikroglobulin-Amyloidose im umliegenden Gewebe, die zu einer Kompression des N. medianus führt. Therapeutisch bleibt die operative Dekompression Mittel der Wahl.

Urämische Myopathie

Klinisch steht eine symmetrische periphere Muskelschwäche im Vordergrund. Betroffen sind hauptsächlich die proximalen Muskeln der unteren Extremitäten. Nicht selten ist diese Schwäche durch einen katabolen Stoffwechsel oder Mangelernährung verursacht. Aber auch der Zusammenhang zwischen sekundärem HPT und proximaler Muskelschwäche ist belegt. In diesem Fall tritt die Muskelschwäche zusammen mit Knochenschmerzen auf, ähnlich wie bei der Aluminium-Myopathie. Diese Form der Myopathie spricht gut auf die Gabe von Kalzitriol an. Eine akute Muskelschwäche ist auch ein typisches Symptom bei Hyperkaliämie.

SERVICE Chronische Niereninsuffizienz

Literatur

Chronische Niereninsuffizienz – Grundlagen, Urämie

Vanholder R, De Smet R, Vogeleere P, Hsu C, Ringoir S: The uremic syndrome. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds): Replacement of renal function by dialysis. 4th ed. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1996) 1–33

Malnutrition bei chronischer Niereninsuffizienz

Ikizler TA, Hakim RM: Nutrition in end-stage renal disease. Kidney Int 50 (1996) 343–357

Kopple JD: Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. Am J Kidney Dis 24 (1994) 1002–1009

Kardiovaskuläre Störungen

Amann K, Ritz E: Cardiac disease in chronic uremia: Pathophysiology. Adv Ren Replace Ther 4 (1997) 212–224

London GM, Parfrey PS: Cardiac disease in chronic uremia: Pathogenesis. Adv Ren Replace Ther 4 (1997) 234–248

Massry SG, Smogorzewski M: The heart in uremia. Semin Nephrol 16 (1996) 214–221

Immunologische Veränderungen

Köhler H, Girndt M, Dumann H, Klingel R: Immundefekt bei Niereninsuffizienz. Dtsch Med Wschr 118 (1993) 757–761 und 790–795

Hämatologische Störungen

Hörl WH, Cavill I, Macdougall LC, Schaefer RM, Sunder-Plaßmann G: How to diagnose and correct iron deficiency during r-huEPO therapy - A consensus report. Nephrol Dial Transplant 11 (1996) 246–250

Muirhead N, Bargman J, Burgess E, Kailash KJ, Levin A, Nolin L, Parfrey P: Evidence-based recommendation for the clinical use of recombinant human Erythropoetin. Am J Kidney Dis 26, suppl 1 (1995) 1–24

Renale Osteopathie

Bushinsky DA: Bone disease in moderate renal failure: Cause, nature and prevention. Annu Rev Med 48 (1997) 167–176

Slatopolsky E: The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 13 (1998) 3–8

Slatopolsky E, Delmez JA: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 11 (1996) 130–135

Gastrointestinale Störungen

Mandelbrot DA, Lazarus JM: Gastrointestinal complications in dialysis patients. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds:): Replacement of renal function by dialysis. 4th ed. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1996) 1049–1058

Neuromuskuläre Störungen

Said D: Neurologic aspects of dialysis patients. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds): Replacement of renal function by dialysis. 4th ed. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1996) 1243–1259

Keywords

chronic kidney failure, dialysis, uremia, malnutrition, heart disease, renal osteodystrophy, secondary hyperparathyroidism, anemia, erythropoietin

Ansprechpartner

Deutsche Dialysegesellschaft niedergelassener Ärzte e.V., Postfach 132304, 42050 Wuppertal, Tel 0202/2484500, Fax 0202/2484560, E-Mail 077259380-0001@t-online.de, Internet http://www.aerztekammer-berlin.de/ddnae.htm

Dialysepatienten Deutschlands e.V., Weberstr. 2, 55130 Mainz, Tel 06131/85152, Fax 06131/835198, E-Mail dd@mrb.de, Internet http://www.dialyse-online.de/DD/index.html

Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V., Emil von Behring-Passage 1, 63263 Neu-Isenburg, Tel 06102/3590, Fax 06102/359344, Internet http://www.dsk.de/rds/01191.htm

Verein für Dialyse- und Transplantationsmedizin, Julius-Leber-Weg 4, 89075 Ulm/Donau, Tel und Fax 0731/9267717

Patientenliteratur

Franz HE: Dialysebehandlung und Nierentransplantation. 4. Aufl. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-250-0
Vor- und Nachteile der verschiedenen Behandlungsmethoden. Leben im Alltag. Ernährungsrichtlinien. Langzeitprobleme.

Kluthe R, Quirin H: Abwechslungsreiche Diät für Nierenkranke. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-424-4
176 Seiten köstliche Rezepte. Guten Appetit vom Frühstück bis zum Abendessen. Stellen Sie sich Ihre persönliche Diät zusammen.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

de Coster M, Pollaris A: Viszerale Osteopathie. 2. überarb. und erw. Aufl. Hippokrates, Stuttgart 1997, ISBN 3-7773-1293-2

Deuber HJ: Untersuchungen zur Beeinflussung der Progredienz der Niereninsuffizienz und zur Verminderung von Nebenwirkungen der Nierenersatztherapie. Habil.-Schr. Univ. Halle-Wittenberg. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-104141-2

6.17 Eliminationsverfahren

Uli Weber und Werner Riegel

Auf einen Blick

Die effektive Entfernung „krankmachender" Substanzen aus dem Organismus ist die Domäne extrakorporaler Eliminationsverfahren. Voraussetzungen sind ein adäquater Gefäßzugang, ein extrakorporaler Blutkreislauf sowie eine passagere Antikoagulation (Ausnahme: Peritonealdialyse). Je nach Indikation kommen unterschiedliche physiko-chemische Eliminationsprinzipien zum Einsatz; ebenso richten sich Behandlungsdauer und -frequenz sowie Begleittherapie nach der Indikation. Die Verfahren sind technisch ausgereift und gelten als patientensicher und relativ arm an unerwünschten Wirkungen.

Hämodialyse

Die Hämodialyse ist das älteste und weltweit häufigste Therapieverfahren der Urämie. In Deutschland liegt die Prävalenz der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz etwas über 400 pro 1 Mio. Einwohner, die Inzidenz bei 40–60 Patienten pro 1 Mio. Einwohner. Chronische Glomerulonephritis und diabetische Nephropathie stellen die häufigsten renalen Grundleiden dar. Daneben nimmt der Anteil älterer Menschen, die einer Dialysebehandlung zugeführt werden, stetig zu. So lag der Prozentsatz der >75 jährigen Patienten, die eine Dialysebehandlung begannen, Anfang der neunziger Jahre bei 15%. Erwartungsgemäß stellt das Alter bei Behandlungsbeginn neben renaler Grundkrankheit bzw. Begleiterkrankungen einen wesentlichen prognostischen Faktor dar. So liegt die Überlebensrate der <35-jährigen nach mehr als 10 Jahren Dialysebehandlung bei >60%, die der >55 jährigen bei knapp 20%. Diabetes mellitus und renovaskuläre Erkrankungen als Ursache der Niereninsuffizienz weisen die schlechteste Prognose auf.

Prinzip

Die Konstanthaltung des inneren Milieus im Organismus ist unmittelbar mit der exkretorischen Nierenfunktion verknüpft. Im einzelnen entsteht durch glomeruläre Filtration ein Primärharn, dessen Komposition entlang des Tubulus durch Reabsorption und Sekretion den physiologischen Erfordernissen entsprechend modifiziert wird.
In der Urämie ist diese Bilanzierung maßgeblich beeinträchtigt, so daß jedes Nierenersatzverfahren die möglichst effektive, von unerwünschten Wirkungen freie Simulation dieser Funktionen zur Aufgabe haben muß. Bei der Hämodialyse handelt es sich um ein Verfahren zur Trennung im Blut gelöster Substanzen über eine semipermeable Membran. Diffusion und Ultrafiltration sind die entscheidenden physikalischen Vorgänge, durch die eine Substanzelimination erreicht wird.

Physikalische Grundlagen

Die Hämodialyse ist physikalisch gesehen ein diffusionsgetriebener Substanztransport an einer semipermeablen Membran, dem Dialysator. Dieser dient als Grenzfläche zwischen dem sogenannten Blut- und Dialysatkompartiment. Je höher der Konzentrationsunterschied einer Substanz zwischen den Kompartimenten, desto größer ist die Transferrate durch die Membran. Auf diese Weise können aus dem Blut harnpflichtige Substanzen wie etwa Harnstoff und Kalium in das Dialysat übertreten und damit entfernt, andere wie Bikarbonat können ins Blut diffundieren und damit in positiver Bilanz zugeführt werden. Der zweite Trennungsmodus ist ein konvektiverTransport. Hierunter versteht man den Stofftransport unter dem Einfluß einer äußeren Kraft. Bei der Hämodialyse ist dies der zwischen Blut- und Dialysatraum aufgebaute Druckunterschied, in dessen Folge Plasmawasser mit den darin gelösten Substanzen die Membran passiert. Die transportierte Menge eines in Wasser gelösten Stoffes hängt bei der Konvektion nur vom transportierten Volumen ab. Der Beitrag des konvektiven Transfers zur Gesamtelimination ist für kleine, gut diffusable Moleküle wie beispielsweise Harnstoff klein. Unerwünscht, jedoch unvermeidbar verliert der Organismus auch Stoffe wie wasserlösliche Vitamine und Aminosäuren, da mittels Dialyse keine auf die Urämietoxine beschränkte Substanzelimination möglich ist. Proteine und zelluläre Blutbestandteile werden vom Filter zurückgehalten.

Indikationen

Siehe Tabelle 6.41.
Absolute Dialyseindikationen sind konservativ nicht beherrschbare, vital bedrohliche Folgezustände der Niereninsuffizienz. Bei den relativen Indikationen besteht keine unmittelbar vitale Bedrohung. Laborwerte und klinische Symptomatik bestimmen die Dringlichkeit der Dialyseeinleitung. Unter einer Kreatinin-Clearance von 10 ml/min/1,73 m^2 ist ein Behandlungsbeginn bei chronischer Niereninsuffizienz indiziert. Das Serumkreatinin ist als Indikator weniger geeignet, da die Höhe von der Muskelmasse abhängt und ein relativ niedriger Wert bei geringer Muskelmasse die „wahre" renale Funktion überschätzen läßt.
Ausmaß der Urämie, Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie, Anämie und Mangelernährung sind bekannte prognostische Faktoren, deren Optimierung unmittelbar durch das extrakorporale Verfahren möglich ist.

Tab. 6.41 **Indikationen zur Einleitung eines chronischen Nierenersatzverfahrens**

- Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m^2
- schwere Hyperkaliämie > 7,0 mmol/l
- schwere, nicht zu korrigierende metabolische Azidose
- medikamentös nicht zu beherrschende hydropische Dekompensation
- Malnutrition, Katabolismus
- hämorrhagische Diathese
- therapieresistente Hypertonie
- Perikarditis, Perikarderguß
- periphere/autonome Neuropathie, insbesondere bei motorischen Ausfällen
- nicht beherrschbare Verschlechterung des Allgemeinzustands und der urämischen Symptomatik (beispielsweise gastrointestinale Symptomatik, schwere Anämie)

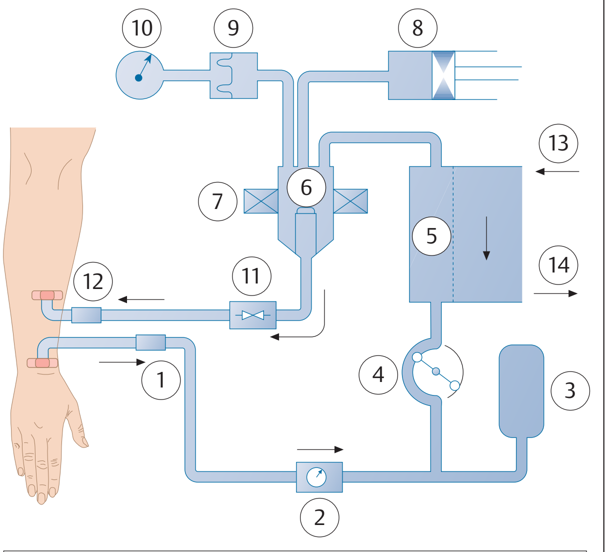
selten
- Intoxikationen
- Hypernatriämie
- Hyperurikämie
- Hyperkalzämie
- schwere Hypo- und Hyperthermie

Schwere Hyperkaliämie, medikamentös nicht beherrschbares Lungenödem sowie die urämische Perikarditis (**cave!** Herzbeuteltamponade) sind die häufigsten Ursachen einer Akutbehandlung.

Kontrolluntersuchungen

Die Dialysebehandlung kann innerhalb gewisser Grenzen an die klinischen Erfordernisse des einzelnen Patienten adaptiert werden. Diese Änderung der Modalitäten bezieht sich auf die Auswahl des Filters und der Dialysatzusammensetzungsowie Blut-/Dialysatfluß und Dialysedauer. Zur Überprüfung der Behandlungseffizienz werden regelmäßig Kontrolluntersuchungen erforderlich (s. Tab. 6.42).
Ziel ist die Beseitigung aller klinischen Symptome der urämischen Intoxikation, der Überwässerung und der Hypertonie durch Elektrolyt- und Volumenkorrektur, möglichst ohne Antihypertensiva. Zur Beurteilung des Ernährungszustandes hat sich das Subjective Global Assessment (SGA) bewährt. Gewertet werden der Gewichtsverlauf, klinische Symptome, Beurteilung der Muskelmasse und Fettverteilung. Eine Hypalbuminämie kann Hinweis auf eine Mangelernährung sein.

Hämodialyse



1 arterieller Anschluß
2 arterieller Druckkissenschalter
3 Infusion
4 Blutpumpe
5 Dialysator
6 Tropfenkammer
7 Luftdetektor
8 Heparinpumpe
9 Trennmembran
10 venöser Druckmonitor
11 venöse Absperrklemme
12 venöser Anschluß
13 Dialysatzufluß
14 Dialysatabfluß

Durchführung

Die apparativen Voraussetzungen zur Durchführung einer Hämodialyse (s. Abb. 6.33) umfassen
- künstliche Niere bzw. Dialysator
- blut- und dialysatführendes System mit Transportvorrichtung
- Vorrichtung zur Dialysatherstellung

Dialysatoren

Technisches Kernstück der Hämodialysebehandlung ist der sogenannte Dialysator, der Ort des Stoffaustausches. Die mikroporöse Struktur der Membranen erlaubt den diffusi-

Tab. 6.42 **Kontrolluntersuchungen bei Hämodialyse**

Behandlungsziel	Kontrolle	Zeitraum
Beseitigung aller Symptome der urämischen Intoxikation	Kt/V (> 1,2/Dialyse) mit Nierenrestfunktion Kt/V total (> 3,6/Woche),	3 Monate
	Kreatinin, Harnstoff, Phosphat, Elektrolyte, Blutbild	4–6 Wochen
	Leberenzyme, Hepatitis- und HIV-Serologie, Lipide	6 Monate
renale Anämie	Hb (10–12 g/dl), Hkt (30–36 %), MCV, Fe	4–6 Wochen, 3 Monate
renale Osteopathie	PTH intakt (1,5–3 fach der Norm), AP (normal) Ca-Phosphatprodukt (< 70 mg/dl)	6 Monate, 3 Monate, 4–6 Wochen
renale Azidose	Bikarbonat (> 20–22 mmol/l)	3 Monate
arterielle Hypertonie, Linkshypertrophie	Blutdruck, Echokardiographie	alle 12 Monate
Ernährungszustand	Subjective Global Assessment Albumin	6 Monate, 4–6 Wochen

ven Stofftransfer. Die Durchlässigkeit oder Permeabilität ist abhängig von der mittleren Porengröße, deren Gestalt sowie von Porenzahl und Membrandicke. Die heute üblichen Dialysatoren sind als Platten- oder Kapillar- bzw. Hohlfaserfilter konstruiert. Einzelheiten siehe Plus 6.39. Aus klinischer Sicht sollte ein Dialysator folgende Voraussetzungen erfüllen:

- hohe Clearance: Ermöglichung eines weitgehend unbehinderten diffusiven Austauschs der gelösten Blutbestandteile, die in Ihrer Konzentration normalisiert werden sollen (Elektrolyte, Puffer, Urämietoxine)
- Ermöglichung eines Volumenentzugs durch Ultrafiltration
- Konservierung von für den Organismus essentiellen makromolekularen Substanzen (Proteine) und Zellen im Blut
- Verhinderung der Blutkontamination über die Dialysierflüssigkeit
- minimale Reaktion des Organismus auf den Membrankontakt von Blut (Biokompatibilität)

Clearance

Dieser Begriff bezeichnet dasjenige Volumen, welches von einer Substanz in einer bestimmten Zeit „gereinigt" wird. Auf die Harnstoff-Clearanceübertragen heißt dies: Die Clearance quantifiziert dasjenige Blutvolumen, welches pro Minute nach Filterpassage harnstofffrei ist. Leicht diffusible Stoffe haben naturgemäß eine höhere Clearance.
Beim idealen Stoffaustausch ist die Konzentration am Dialysatorausgang gleich Null, und somit entspricht die Clearance dem Blutfluß. Eine ähnliche Relation zwischen Clearance und Fluß gilt auch für das Dialysatkompartiment.

Ultrafiltrationskoeffizient

Der Ultrafiltrationsprozeß wird während der Hämodialyse dem diffusiven Transport überlagert, um überschüssiges Körperwasser zu entfernen. Treibende Kraft ist ein Druckgradient an der Dialysemembran, der sogenannte Transmembrandruck. Als Maß für die Wasserdurchlässigkeit eines Dialysators wird der Ultrafiltrationskoeffizient angegeben. Er bezeichnet das Volumen, das bei einem Transmembrandruck von 1 mmHg während einer Stunde abgepreßt wird. Mit seiner Hilfe läßt sich derjenige Transmembrandruck errechnen, der notwendig ist, um ein bestimmtes Filtratvolumen während einer Dialyse zu erreichen.
Üblicherweise ist der hydraulische Druck die bestimmende Größe der Ultrafiltration.
Dialysatoren mit hoher Wasserdurchlässigkeit (UKF> 10 ml/mmHg/h) werden als High-Flux-Dialysatoren bezeichnet. Die Füllvolumina von Hohlfaserdialysatoren liegen im allgemeinen zwischen 50–150 ml.

Biokompatibilität

Möglicherweise ist die Interaktion von Blut mit dem Fremdstoff „Membran" für eine Vielzahl von Symptomen und Langzeitproblemen der Hämodialysepatienten wie

- intradialytische Kreislaufinstabilität
- immunologische Störungen und Infektanfälligkeit
- Katobolismus und Malnutrition
- Hyperlipidämie
- Entstehung einer β_2-Mikroglobulin-Amyloidose
- Erholungsfähigkeit vom akuten Nierenversagen

verantwortlich. Wenngleich synthetische Membranen eine bessere Biokompatibilität aufweisen, ist eine klinische Wertung derzeit noch nicht abschließend möglich.

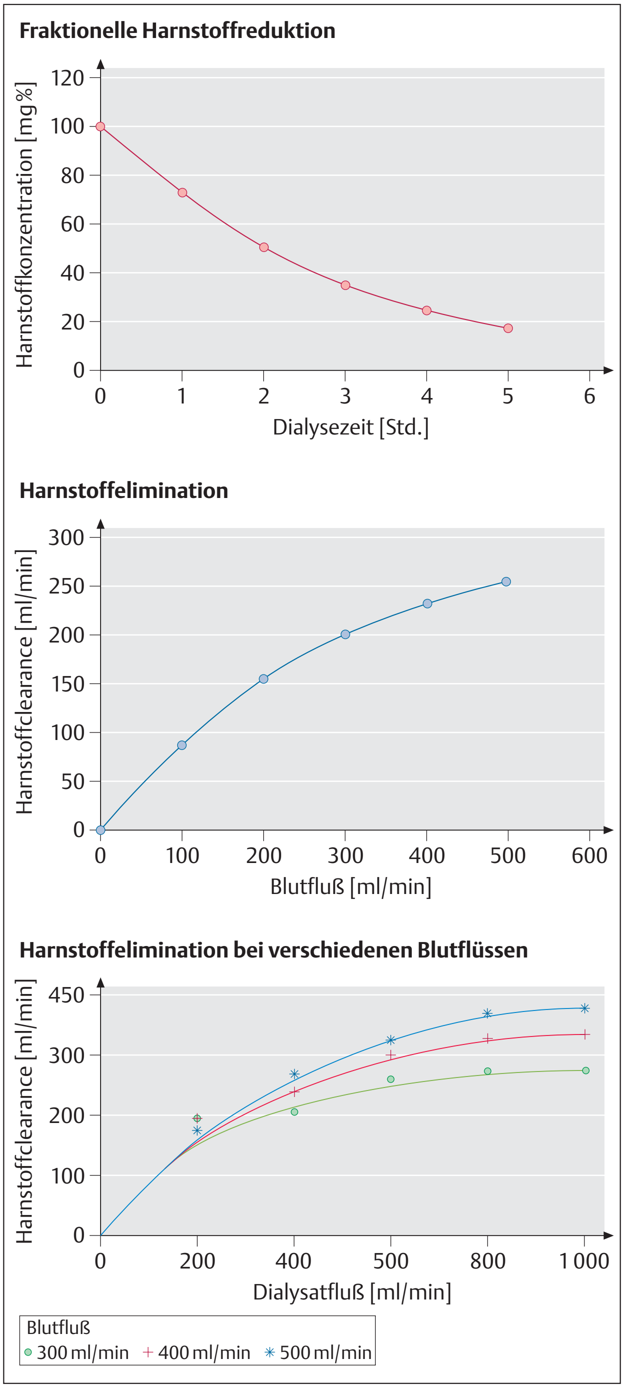


Abb. 6.34 Dialyseelektivität

Blut- und Dialysatfluß

Blut- und Dialysatfluß sind bestimmende Einflußgrößen der Dialyseeffektivität. Beide Stellgrößen sind grundsätzlich bei einer Dialyse variabel und somit individuell adaptierbar. Mit steigendem Blut- und Dialysatfluß nähert sich die Clearance einer bestimmten Substanz asymptotisch einer Grenze, die von Filtereigenschaften bzw. von der spezifischen Substanz abhängt. Dialysatflüsse > 500 ml/min finden üblicherweise keine Anwendung, die Blutflüsse während der Dialyse liegen bei intakten Fisteln in der Größenordnung von 300–400 ml/min (s. Abb. 6.34).

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

PLUS

6.39 Dialysatkomposition

Natrium

Das quantitativ wichtigste Kation des Extrazellulärraumes ist das Natriumion. Seine Konzentration im Dialysat ist der Serumnatriumkonzentration angeglichen und liegt im allgemeinen zwischen 138–142 mmol/l. Bei Anwendung hyponatriämischer Dialysate können Kreislaufdepressionen, Krämpfe, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Hohe Natriumkonzentrationen prädisponieren zu Durst, hohen intradialytischen Gewichtszunahmen und hypertensiven Entgleisungen. Moderne Hämodialysesysteme erlauben ein sogenanntes „Natrium modeling", d. h. die Dialysatnatriumkonzentration kann im Dialyseverlauf stufenweise oder linear abgesenkt werden, um die Kreislaufstabilität zu erhöhen.

Kalium

Die Kaliumkonzentration des Dialysats ist eine wichtige Variable. Der Kaliumgehalt des menschlichen Organismus beträgt 50 mmol/kgKG, wovon 98 % intrazellulär lokalisiert sind. Die Effizienz der Hämodialyse hinsichtlich der Kaliumelimination unterliegt großen inter- und intraindividuellen Schwankungen.

Dialysespezifische Einflußfaktoren

- Kaliumkonzentration im Dialysat
- Blut- und Dialysatfluß
- Membraneigenschaften
- Glukosegehalt des Dialysats
- Dialysedauer

Patientenspezifische Einflußfaktoren

- prädialytische Kaliumkonzentration im Plasma
- Insulin
- Katecholamine
- Säure-Basen-Status
- Natrium-Kalium-ATPase-Aktivität
- Medikamente (ACE-Hemmer, Aldosteronantagonisten, β-Blocker, Digitalis)
- Fistelfunktion
- Obstipation
- gastrointestinale Blutungen

Während einer Dialysesitzung von 4–5 h lassen sich 50–80 mmol Kalium entfernen, wovon ca. 70 % dem intrazellulären Kompartiment entstammen. Der im Hinblick auf die Elimination geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist der Transfer von intra- nach extrazellulär.

Im allgemeinen werden Kaliumkonzentrationen im Dialysat von 2–3 mmol/l angewendet. Niedrigere Konzentrationen sind mit einem erhöhten Arrhythmierisiko verbunden.

Pufferung

Die metabolische Azidose ist eine weitere Folge der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz. Ca. 1 mmol/kgKG Säureäquivalente fallen im Organismus innerhalb 24 h an, die physiologischerweise renal ausgeschieden werden. Durch Zusatz von Bikarbonat zur Dialysierflüssigkeit wird während der Hämodialyse dieser metabolischen Entgleisung begegnet. Im allgemeinen liegen die Bikarbonatkonzentrationen im Dialysat zwischen 30–36 mmol/l.

Phosphat

Ein Pfeiler der Behandlung der Hyperphosphatämie bei terminaler Niereninsuffizienz ist die Dialysebehandlung. 250–325 mg/d beträgt die Phosphatelimination, die mittels Hämodialyse zu erreichen ist. Die intradialytische Phosphatkinetik unterscheidet sich grundsätzlich von Harnstoff und anderen kleinmolekularen Stoffen.

Unabhängig von Membran und Dialysemodalitäten erfolgt ca. 30 % der Gesamtphosphatelimination innerhalb der ersten 30–60 min der Hämodialyse. Danach sinkt der Phosphattransfer deutlich ab. Bereits vier Stunden nach Dialyse sind die prädialytischen Konzentrationen im Serum wieder annähernd erreicht. Der niedrige Phosphattransfer zwischen den Körperkompartimenten verhindert eine effektivere Phosphatelimination, zumal der Intravasalraum nur 0,3 % des gesamten Phosphatbestandes enthält.

Wasseraufbereitung

Während der Hämodialyse ist das Patientenblut im Dialysator lediglich durch sehr dünne Membranen von der Dialysierflüssigkeit getrennt. Pro Jahr hat das Blut mit ca. 20 000 l Wasser engsten Kontakt, weshalb an die Wasserqualität höchste Anforderungen zu stellen sind. Die Dialysewasseraufbereitung erfolgt meist mittels Umkehrosmoseanlagen. Hiermit wird ein praktisch entionisiertes, keim- und toxinfreies Rohwasser erzeugt. Unter hohem Druck wird Trinkwasser durch eine semipermeable Membran mit hoher Filtrationsfeinheit gepreßt. Die endgültige Dialysatherstellung erfolgt dann durch Mischung des aufbereiteten Trinkwassers mit einem Elektrolytkonzentrat.

Dialysatzusammensetzung

Die Dialysierflüssigkeit besteht aus aufbereitetem, möglichst keimfreiem Trinkwasser, dem ein Elektrolytkonzentrat zugemischt wird. Die Zusammensetzung ist den Ionenkonzentrationen des Extrazellulärraumes angepaßt und in Grenzen individuell modifizierbar.

Klinisch am bedeutsamsten ist der Natrium-, Kalium- und Bikarbonatanteil des Dialysats, um Überwässerung, Hypertonie, Hyperkaliämie und renale Azidose zu behandeln. Die Konzentrationen von Kalzium, Magnesium und Chlorid sind relevant im Hinblick auf den Protein- und Kohlenhydratstoffwechsel, Gefäßtonus, kardiale Kontraktilität und Rhythmus, pulmonalen Gasaustausch und Knochenstoffwechsel.

Somit ist die Auswahl eines geeigneten Dialysats nicht nur von Clearancegesichtspunkten bestimmt. Berücksichtigung finden neben der laborchemischen Konstellation des zu behandelnden Patienten (Hyperkaliämieneigung, metabolische Azidose) auch klinische Gesichtspunkte wie Blutdruckverhalten, Herzrhytmusstörungen und renale Osteopathie.

Blut- und dialysatführende Systeme

Der Blutfluß während der extrakorporalen Dialyse wird üblicherweise durch Rollerpumpen gefördert, die das Blut aus einem verformbaren Schlauchsegment „auspressen". Das Dialysatkompartiment wird hinsichtlich Temperatur, Fluß und Komposition überwacht.

Bei funktionell intakten Fisteln wird überwiegend eine Zweinadelpunktion („Double needle"-Dialyse) praktiziert; das Blut wird dann über eine Pumpe mit entsprechend hohem Blutfluß gefördert (s. Abb. 6.33).

Antikoagulation

Ohne die Möglichkeit einer einfachen Thromboseprävention wäre die Durchführung extrakorporaler Entgiftungsverfah-

ren unmöglich. Der Fremdoberflächenkontakt des Blutes macht eine wirksame Antikoagulation zur Verhinderung von Thrombosierungen im extrakorporalen Kreislauf unbedingt erforderlich. Demgegenüber steht das Blutungsrisiko durch die Gerinnungshemmung. Das meistverwandte Antikoagulans in der Dialyse ist konventionelles Heparin, an zweiter Stelle fraktioniertes, niedermolekulares Heparin. Der individuelle Heparinbedarf unterliegt großen Schwankungen und hängt zusätzlich von dialysespezifischen Faktoren ab. Mittels globaler Gerinnungstests ist eine bedarfsgerechte, unmittelbar verfügbare Steuerung der Dosierung möglich. Der individuelle Heparinbedarf liegt durchschnittlich in der Größenordnung von 20–25 E/kg/h.

Trockengewicht

Das sogenannte Trockengewicht ist das Zielgewicht nach Dialyse, das idealerweise mit einer Euvolämie einhergeht. Bei Überschätzung des Trockengewichts besteht ein Zustand der Überwässerung mit Ödemen und pulmonaler Stauung. Der Blutdruck neigt tendenziell zu hypertonen Werten. Andererseits besteht bei zu niedrig angesetztem Trockengewicht eine Dehydratation mit intradialytischen Hypotensionen, Krämpfen, ausgeprägtem Durstgefühl, Müdigkeit und Benommenheit. Die Festlegung dieses „Idealgewichts" ist im allgemeinen ein Maß der klinischen Einschätzung des Hydratationszustandes und somit relativ ungenau. Zur Bestimmung des Trockengewichts werden

- Röntgenthorax
- subphrenischer Durchmesser der Vena cava inferior
- Leitfähigkeitsmessungen an den Extremitäten
- Bestimmung des atrialen natriuretischen Peptids (Anstieg bei Vorhofüberdehnung)

herangezogen. Dennoch bleibt die Festlegung des Trockengewichts primär eine klinische Bewertung. Der Volumenentzug während einer Dialyse schwankt üblicherweise zwischen 0–4 l. Ein Volumenentzug mittels reiner Ultrafiltration wird seitens des Kreislaufs besser toleriert als durch Dialyse, so daß bei exzessiver Volumenüberladung die sequentielle Kombination beider Verfahren von Vorteil ist.

Gefäßzugänge

Jedes extrakorporale Dialyseverfahren setzt einen passageren bzw. permanenten Gefäßzugang voraus. Der weltweit häufigste Gefäßzugang ist die Cimino-Brescia-Fistel als Verbindung zwischen Arteria radialis und Vena cephalica am Unterarm. Als Alternativen kommen Ulnar- und Oberarmfisteln in Betracht. Nach einer postoperativen Reifungszeit von 4–6 Wochen, während der die Vene dilatiert und ihre Wand an Dicke zunimmt, ist der Shunt für die Dialyse benutzbar. Idealerweise sollte die Fistel bereits 3–6 Monate vor dem erwarteten Dialysebeginn angelegt werden. Die Funktionsdauer einer Nativfistel beträgt mit großer Schwankungsbreite durchschnittlich 3–4 Jahre. Obwohl funktionell deutlich schlechter, muß bei desolaten Gefäßverhältnissen auf den alloplastischen Gefäßersatz (Polytetrafluoro-Ethylene-Prothesen) zurückgegriffen werden. Sowohl an der oberen als auch der unteren Extremität sind Gefäßprothesen implantierbar. Die Shuntpathologie ist eng mit der Morbidität und Mortalität von Dialysepatienten verbunden (s. Abb. 6.35).



Abb. 6.35 Arteriovenöse Unterarmfistel



Abb. 6.36 Fistulogramm mit thrombotischem Shuntverschluß

Shuntkomplikationen

- Stenose und Thrombose
- Aneurysma
- Infektion
- Steal-Phänomen
- Ödem
- Herzinsuffizienz infolge zu hohen Shuntvolumens

Die häufigste, oft deletäre Komplikation ist die Fistelstenose bzw. der thrombotische Shuntverschluß, dem in der Regel als anatomisches Korrelat eine Stenose zugrunde liegt. Ihr Nachweis ist in der Regel klinisch zu erheben; mittels Angiographie oder auch neuerdings farbkodierter Duplexsonographie ist eine morphologische Beurteilung möglich. Sie ist die Basis für therapeutische Optionen, die grundsätzlich interventionell-radiologischer oder chirurgischer Art sind (s. Abb. 6.36).

Therapie: Zur Behandlung bei Shuntstenose bzw. Shuntthrombose eignen sich

- perkutane transluminale Ballondilatation
- lokale medikamentöse Thrombolyse
- chirurgische Revision (Thrombektomie, Neuanastomosierung)

Vorteile der Ballondilatation sind neben ökonomischen Gesichtspunkten ihre geringe Invasivität, ihre Wiederholbarkeit und geringe Rate von unerwünschten Wirkungen. Nachteilig ist die hohe Restenosierungsrate, die nach sechs Monaten bei ca. 50% liegt. Die prophylaktische Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern zur Verhinderung der Fistelthrombose wird unterschiedlich beurteilt.

Perkutane vaskuläre Zugangswege in Form großlumiger, zentralvenöser Katheter kommen überwiegend in der Akutbehandlung zum Einsatz. Es gibt sie in Ein-und Doppellumenausführung. Katheterinsertionsstellen sind bevorzugt die Vena jugularis interna, dann die Vena subclavia, selten die Vena femoralis.

Katheterkomplikationen

Als Komplikationen können Einlage- und Langzeitkomplikationen auftreten; gefürchtete Langzeitkomplikationen sind lokale und systemische Katheterinfektion und Thrombosen.
Einlagekomplikationen
- Blutung
- arterielle Punktion
- Hämatom
- Pneumothorax
- Hämatothorax
- Gefäßperforation
- Luftembolie
- Katheterembolie
- Herzrhythmusstörungen
- Plexusläsionen

Komplikationen während der Dialyse

Therapeutische Zielsetzung ist die Durchführung einer „von unerwünschten Wirkungen freien" Dialyse. Dennoch bestehen bei dem Verfahren immanente Risiken, deren Erkennung und Behandlung unter Umständen lebenswichtig sein kann. Als hauptsächliche Komplikationen treten auf (in abnehmender Häufigkeit):
- Hypotension
- Krämpfe
- Übelkeit, Erbrechen
- Kopfschmerzen

(s. Plus 6.40); selten sind:
- Blutungen
- Herzrhythmusstörungen
- Hämolyse
- Luftembolie
- anaphylaktische Reaktionen

Diese „unerwünschten Wirkungen" lassen sich in der Regel durch Änderung der Dialysemodalitäten behandeln.

PLUS

6.40 Komplikationen während der Dialyse

Blutdruckabfall
Häufigste Komplikation der Dialysebehandlung. Überwiegend betroffen sind Patienten mit Diabetes mellitus und kardialen Begleiterkrankungen. Meist liegt dem Blutdruckabfall eine übermäßige Volumenabnahme bzw. eine Fehleinschätzung des Trockengewichts zugrunde. Seltener sind kardiogene Ursachen (Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Herzbeuteltamponade), Blutungen, Luftembolie oder Infektion. Technische Fehler (z. B. niedrige Osmolarität des Dialysats, erhöhte Dialysattemperatur) kommen ebenfalls als Auslöser der Kreislaufinstabilität in Frage.

Muskelkrämpfe
Bei hoher Volumenabnahme bzw. erniedrigtem Dialysat-Natrium sind Muskelkrämpfe nicht selten. Sie können auch Ausdruck einer peripheren Verschlußkrankheit, einer Polyneuropathie oder eines sekundären Hyperparathyreoidismus sein. Hypokalzämie und -magnesiämie sind zusätzlich auszuschließen.

Übelkeit und Erbrechen
Ursachen sind sowohl Blutdruckabfall als auch Blutdruckanstieg, Medikamentenunverträglichkeit oder ein Dysäquilibrium-Syndrom. Eine fehlerhafte Osmolarität des Dialysats sollte überprüft werden.

Dysäquilibrium-Syndrom
Das Syndrom ist durch Blutdruckanstieg, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Unruhe, Verwirrtheit bis hin zu generalisierten Krampfanfällen gekennzeichnet. Diese Komplikation ist in der Regel ein Problem der Erstdialysen bei sehr hohen Ausgangswerten der Retentionsparameter, die vorbeugend nur langsam gesenkt werden sollten. Es gilt der Grundsatz, die Dauer der Einzeldialyse zugunsten der Dialysefrequenz zu verkürzen. Zerebral vorgeschädigte und junge Patienten haben ein erhöhtes Risiko, ein Dysäquilibrium-Syndrom zu entwickeln. Differentialdiagnostisch müssen intrazerebrale Blutungen bzw. ein apoplektischer Insult erwogen werden.

Hämofiltration

Die Hämofiltration ist ein extrakorporales Druckfiltrationsverfahren, bei dem an einer Membran durch Konvektion (Transport mit dem Filtratstrom) eine Elimination harnpflichtiger Substanzen erreicht wird. Die notwendigen großen Filtratvolumina werden gleichzeitig mit einer Elektrolytlösung substituiert.
Unter Hämodiafiltration versteht man die gleichzeitige Durchführung von Hämodialyse und Hämofiltration. Dieses Verfahren wurde Ende der siebziger Jahre unter der Vorstellung etabliert, die Eliminationsvorteile (Diffusion und Konvektion) beider Verfahren zu kombinieren.

Prinzip

Im Gegensatz zur Hämodialyse erfolgt bei der Hämofiltration die Entfernung harnpflichtiger Substanzen durch Konvektion, um auch größere Moleküle mit genügender Effizienz zu entfernen. Analog der glomerulären Filtration in vivo ist die hydrostatische Druckdifferenz zwischen Blut- und Filtratseite einer Membran die entscheidende treibende Kraft. Der Substanztransfer erfolgt also mit dem Filtratstrom, dessen gelöste Substrate, entsprechend den Siebungseigenschaften der Membran, mehr oder weniger ungehindert passieren. Dabei wird ein eiweiß- und zellfreies Filtrat gewonnen, welches in seiner Zusammensetzung im wesentlichen der Elektrolytzusammensetzung des Extrazellulärraumes entspricht, ebenso dem Gehalt an harnpflichtigen Substanzen. Um eine ausreichende Entgiftung zu erreichen, ist der Entzug großer Filtratvolumina notwendig, die abzüglich der gewünschten Volumenabnahme durch eine Substitutionslösung ersetzt werden.

Indikationen

- schwere urämische Polyneuropathie
- schwer einstellbare Hypertonie
- Kreislaufinstabilität unter Hämodialyse
- Unverträglichkeit der Hämodialyse
- β_2-Mikroglobulin-assoziierte Amyloidose

Bewertung

Analog der Hämodialyse wird die Effektivität der Hämofiltration durch ihre Clearanceleistung bestimmt. Sie ist im Bereich größerer Moleküle effektiver, während die Hämodialyse im Bereich niedermolekularer Substanzen überlegen ist.

Durchführung

Hämofiltrationsfilter

Die Hämofiltrationsmembranen müssen eine hohe Durchlässigkeit für Wasser aufweisen und zusätzlich hohe transmembrane Druckdifferenzen tolerieren. Die Effektivität eines Hämofilters wird wie bei der Hämodialyse durch seine Clearance bestimmt. Diese entspricht für Substanzen mit einem Molekulargewicht bis zu 20000 nahezu dem Filtratfluß. Bei Stoffen mit höherem Molekulargewicht machen sich die Siebungseigenschaften der Membran bemerkbar. Meist kommen asymmetrische Kapillarmembranen zur Anwendung.
Eine weitere grundlegende Voraussetzung für die Durchführung des Verfahrens ist ein Gefäßzugang, der einen relativ hohen Blutfluß erlaubt (> 300 ml/min), um in angemessener Zeit eine ausreichende Filtratmenge bzw. suffiziente Entgiftung zu erzielen. Die maximale Ultrafiltrationsrate ist limitiert und beträgt ca.50% des Plasmaflusses. Um eine Harnstoffreduktion um 50% zu erreichen, sind Austauschvolumina von 27–30 l notwendig (ca. 40 % des Körpergewichts).
Traditionellerweise wird die Hämofiltration als sogenannte Postdilution durchgeführt, d. h. die Zuführung des Substituats erfolgt nach dem Filter. Eine Clearancesteigerung ist mittels der sogenannten Prädilutionmöglich: Das Substituat wird vor dem Filter zugeleitet. Hierdurch läßt sich zwar der Filtratfluß steigern, aber auf Kosten einer Konzentrationserniedrigung der zu entfernenden Substanzen. Die Substitutionsvolumina liegen daher in der Größenordnung von 50–70 l/Behandlung.

Substituatzusammensetzung

Bei der Hämofiltration ist die Elektrolytbilanz abhängig vom Filtratvolumen. Ist die Elektrolytzusammensetzung identisch mit den Konzentrationen im Plasma, dann ist die Elektrolytbilanz nach der Behandlung um den Betrag negativ, der zur Korrektur einer Hypervolämie nicht substituiert wurde. Den klinischen Erfordernissen entsprechend werden verschiedene Elektrolytzusammensetzungen verwendet, die sich insbesondere im Natrium- und Kaliumgehalt unterscheiden, ansonsten ähnlich dem Dialysat für die Hämodialyse den Konzentrationen des Extrazellulärvolumens angeglichen sind.

Komplikationen

Grundsätzlich bestehen die gleichen Behandlungsrisiken wie bei der Hämodialysebehandlung.

Kontinuierliche Verfahren

Werner Riegel

Auf einen Blick

Das akute Nierenversagen im Rahmen von intensivpflichtigen Erkrankungen ist meist Bestandteil eines Multiorganversagens, verbunden mit einem hohen Schweregrad der Erkrankung und Instabilität des Herz-Kreislauf-Systems. Intermittiernde Dialyseverfahren, die ein hohes Maß an Eliminationskapazität besitzen, führen auf Grund rascher Verschiebungen der gelösten Stoffe und eines hohen Volumenentzugs pro Zeiteinheit oft zu einer Verschlechterung der instabilen Kreislaufsituation. Mittlerweile steht Nephrologen und Intensivmedizinern ein weites Feld von kontinuierlichen Verfahren zur Verfügung. Nach ihren Gefäßzugängen werden sie als arteriovenöse (AV) oder venovenöse (VV) Verfahren bezeichnet. Die Stoffentfernung erfolgt konvektiv durch Filtrationsverfahren (HF) oder diffusiv durch Dialyseverfahren (HD), allein oder in Kombination als Hämodiafiltration (HDF).
Trotz geringer Entgiftung pro Zeiteinheit wird mit kontinuierlichen Verfahren auf Grund einer Anwendung über 24 Stunden eine hohe Effizienz erreicht. Sie entspricht einer täglich intermittierenden Anwendung.
Die langsame kontinuierliche Entfernung von Plasmawasser und harnpflichtigen Substanzen ist vorteilhaft. Allerdings ist eine dauerhafte Antikoagulation und Überwachung nötig. Der Patient ist durch das kontinuierliche Verfahren immobilisiert. Kontinuierliche und intermittierende Dialyse- bzw. Filtrationsverfahren stellen im Behandlungsspektrum des akuten Nierenversagens eine sinnvolle gegenseitige Ergänzung der extrakorporalen Verfahren dar.

Kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration

Abkürzung: CAVH

Über einen arteriovenösen Zugang werden Flüssigkeit und gelöste Stoffe durch Konvektion entfernt, ein Verfahren, das rasch implementiert werden kann, jedoch wegen niedriger und variabler Blutflußraten (abhängig vom systemischen Blutdruck) von geringer Effizienz ist und im weiteren Verlauf den Nierenersatz allein nicht gewährleisten kann.

Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration

Abkürzung: CVVH

Prinzipiell mit arteriovenöser Hämofiltration vergleichbar, jedoch Gefäßzugang über Vene mit Doppellumen-Katheter. Deshalb Einsatz einer Blutpumpe, womit eine höhere Effizienz erreicht werden kann.

Kontinuierliche arteriovenöse Hämodialyse

Abkürzung: CAVHD

Über arterielle und venöse Zugänge erfolgt der Blutfluß. Im Gegensatz zur CAVH zusätzlich Dialysatfluß in Gegenrichtung zum Blutfluß. Im Vergleich zu CAVH geringere Flüssigkeitselimination, jedoch bessere Clearance-Leistung.

Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse

Abkürzung: CVVHD

Das Verfahren ist vergleichbar mit der CAVHD, jedoch venovenöser Zugang, somit steuerbarer Blutfluß über Pumpe.

Kontinuierliche arteriovenöse Hämodiafiltration

Abkürzung: CAVHDF

Das Verfahren ist der CAVHD vergleichbar, mit der Ausnahme, daß die Ultrafiltration höher ist, als zur Erreichung der Euvolämie nötig, was eine Substitution von filtrierter Lösung erforderlich macht. Diffusion und Konvektion finden bei diesem Verfahren gleichzeitig Anwendung.

Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration

Abkürzung: CVVHDF

Das Verfahren ist der CAVHDF vergleichbar, mit Ausnahme des venösen Zugangs und des steuerbaren Blutflusses, wofür jedoch eine Pumpe nötig ist.

Gefäßzugang

Der Blutfluß der extrakorporalen Eliminationsverfahren wird durch zentrale Katheter gewährleistet. Im Falle der arteriovenösen Verfahren handelt es sich um einlumige Katheter, die zumeist in die Arteria femoralis bzw. Vena femoralis eingelegt werden. Die Katheterstärke beträgt üblicherweise 8 F. Bei den heute üblichen venovenösen Verfahren kommt ein Doppellumen-Katheter zum Einsatz (11 F), der das Blut an seitlichen Perforationen entnimmt und über das distale endständige Lumen gereinigt wieder zurückgibt. Das bevorzugte Gefäß ist die Vena jugularis interna rechts. Andere Venen, wie die linke Vena jugularis, Venae subclaviae oder Venae femorales, sind nachgeordnet ebenfalls geeignet.

Problematik der Rezirkulation: Die Auswahl des Gefäßes ist auch unter dem Gesichtspunkt der Vermeidung einer Rezirkulation des Blutes wichtig. Unter Rezirkulation versteht man den Anteil des beförderten Blutes, der, ohne den körpereigenen Kreislauf zu passieren, nach Verlassen des extrakorporalen Systems wieder dem Dialysator zugeführt wird. Katheter in der dem Herzen sehr nahe gelegenen Vena jugularis interna und der Vena subclavia haben eine Rezirkulationsrate von weniger als 5%, unabhängig von der Höhe des Blutflusses. Im Gegensatz dazu ist die Rezirkulation von kurzen Kathetern (< 20 cm) in der „herzfernen“ Vena femoralis (> 10%) deutlich erhöht und kann > 40% erreichen, wenn der Blutfluß gesteigert wird. Die „Umpolung“ von arteriellem und venösem Schenkel, die in der Praxis gelegentlich angewandt wird, um höhere Blutflüsse zu ereichen, führt zu einer zusätzlichen Vergrößerung des Rezirkulationsvolumens und somit zu einer Verminderung der Behandlungseffizienz.

Antikoagulation

Der Kontakt des Blutes mit Schläuchen und Dialysator erfordert eine Antikoagulation, die im allgemeinen mit Heparin durchgeführt wird. Wünschenswert ist eine wirksame Antikoagulation im extrakorporalen Kreislauf bei gleichzeitiger unveränderter systemischer Gerinnung.
Üblicherweise wird Heparin verwendet. Einem initialen Heparinbolus von 30 IE/kgKG folgt eine Erhaltungsdosis von 5–10 IE/kg/h. Eine bettseitige Kontrolle erfolgt durch Messung der ACT (activated clotting time), die im arteriellen Schlauchsystem (nach Heparinapplikation) 150–160 s betragen soll.
Alternative Antikoagulantien sind niedermolekulares Heparin oder Heparansulfat bei heparininduzierter Thrombozytopenie. Allerdings ist hier die Steuerbarkeit durch einen bettseitigen Test nicht mehr gegeben. Die Anti-Xa-Aktivität im venösen Schlauchsystem ist jedoch aussagefähig. Erste Ergebnisse liegen für Hirudin vor, das auf Grund des hohen Verteilungsvolumens schlecht steuerbar ist. Zitrat als Antikoagulans erfordert ein aufwendiges Protokoll, das somit ebenfalls keine weite Verbreitung besitzt.

Bewertung

Parameter, die die Clearance der Stoffe bestimmen, sind:
- der Siebkoeffizient der Membran (0 für Moleküle, die über der Porengröße liegen, und 1 für kleinmolekulare Substanzen wie Harnstoff und Kreatinin)
- der Blutfluß: Die Erhöhung des Stoffangebotes/Zeiteinheit erfolgt durch Steigerung des Blutflusses
- der Dialysatfluß: Eine Steigerung von 1 l/h auf 2 l/h bewirkt eine lineare Zunahme der Eliminationskapazität. Weitere Steigerungen führen lediglich zu einer asymptotischen Angleichung an einen Grenzwert

Die Effizienz von kontinuierlichen Verfahren (CAVHF, CAVHD, CVVHF, CVVHD, CVVHDF, CAPD) unterscheidet sich grundlegend von intermittierenden (HD, HF, HDF, NIPD, IPD). Kontinuierliche Formen führen zu einer langsamen Reduktion harnpflichtiger Substanzen, so daß nach 2–3 Tagen ein stabiles Niveau der Serumkonzentration von Harnstoff oder Kreatinin erreicht und gehalten wird (steady state, s. Abb. 6.37).
Im Gegensatz dazu entstehen bei intermittierenden Verfahren Spitzenkonzentrationen harnpflichtiger Substanzen zwischen den einzelnen Behandlungen. Sie sind für die Toxizität verantwortlich (peak concentration hypothesis). Die hohe Effektivität der intermittierenden Verfahren erlaubt ein rasches Absenken der Konzentration dieser Stoffe. Gleichzeitig wird auch das retinierte Flüssigkeitsvolumen entfernt. Dysäquilibrium und Refilling (Nachstrom von Gewebewasser in die Blutbahn) begrenzen aber das quantitative Ausmaß der Behandlung. Schwankungen von mehreren Litern zwischen den einzelnen Behandlungen können auftreten bei Oligo-Anurie und gleichzeitiger hoher Flüssigkeitszufuhr.

Tab. 6.43 **Harnstoff-Clearance bei verschiedenen Eliminationsverfahren**

	CAVH	CVVH	CVVHD	CVVHDF	HD*	HF*	PD**
Filtrat (ml/h)	300	1000	300	800	–	7500	–
Dialysat (l/h)	–	–	1,0	1,0	30	–	4×2 l/d
Harnstoff-Clearance (ml/min)	5,1	16,7	21,7	30,0	26,7	20,8	8,5

* Die Angaben für HD und HF gelten für eine tägliche Durchführung und eine Dauer der Behandlung von jeweils 4 Stunden. Die Clearance-Angaben sind auf den gesamten Tag extrapoliert.
** Die Durchführung der Peritonealdialyse mit 4x2 Litern ist das Minimum. Meist werden höhere Dialysatvolumina eingesetzt. Der Bedarf richtet sich nach der verbliebenen Nierenrestfunktion.

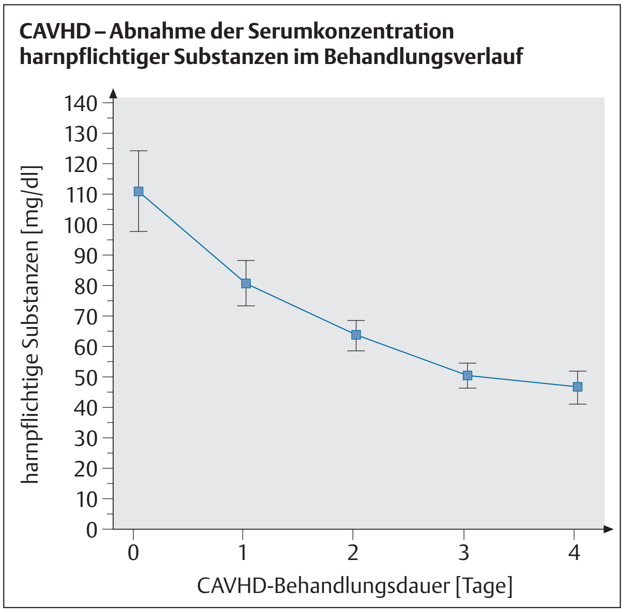


Abb. 6.37 CAVHD – Abnahme der Serumkonzentration harnpflichtiger Substanzen im Behandlungsverlauf

Die Clearance kleinmolekularer Stoffe ist bei Dialyseverfahren (osmotischer Stofftransport) höher, die von größeren Stoffen („Mittelmoleküle") bei Filtrationsverfahren (konvektiver Stofftransport). Mediatoren im Bereich der Mittelmoleküle spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Sepsis. Deshalb besitzen kontinuierliche Filtrationsverfahren bei diesem Krankheistbild möglicherweise Vorteile. Empfehlenswert ist allerdings die CVVHDF, da sie die Vorteile von Dialyse und Filtration verbindet. Effizienz, ausgedrückt als Clearanceleistung für Harnstoff (ml/min) der verschiedenen Nierenersatzverfahren, siehe Tabelle 6.43.
Die normale glomeruläre Filtrationsrate beträgt etwa 170–180 l/d (118–125 ml/min). Ein effektives Verfahren sollte zumindest 10% der GFR, d.h. 17 l/d oder 12 ml/min leisten. Intermittierende Verfahren sollten eine höhere Kapazität der Stoffelimination besitzen als kontinuierliche Verfahren, um die gleiche Entgiftungsfunktion zu erreichen (peak concentration hypothesis).

Vor- und Nachteile

Unabhängig von der Effizienz der Verfahren besitzen intermittierende und kontinuierliche jeweils Vor- und Nachteile, so daß sie für die Behandlung des akuten Nierenversagens eine sinnvolle Ergänzung darstellen. Dies gilt nicht nur für Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern, sondern auch für die verschiedenen Phasen der Erkrankung. Vor- und Nachteile von kontinuierlichen und intermittierenden Verfahren siehe Tabelle 6.44.

Wahl des Dialyseverfahrens

Die Wahl des kontinuierlichen Verfahrens wird von den Voraussetzungen der jeweiligen Intensiveinheit (Ausbildungsstand und Kooperation mit einer nephrologischen Einheit) und den Krankheitskriterien des Patienten bestimmt. Zielsetzung (Volumenentzug, Stoffelimination) und klinischer Zustand bestimmen die Auswahl des Verfahrens (s. Tab. 6.45).
Der Ausdruck „stabil" bedeutet, daß das Blutdruckverhalten konstant ist, insbesondere keine Blutdruckabfälle vorliegen und der Katecholaminbedarf gering ist.

Tab. 6.44 **Kontinuierliche Verfahren– Vor- und Nachteile**

kontinuierlich
Vorteile
– Kreislaufstabilität
– schonender Flüssigkeitsentzug
– unbegrenzte Nährstoffzufuhr

Nachteile
– hoher organisatorischer Aufwand
– Ausbildung des Intensivpersonals nötig
– dauerhafte Antikoagulation
– Immobilisation des Patienten

intermittierend
Vorteile
– hohe Effizienz
– Intensivstation nur kurzzeitig belastet

Nachteile
– Kreislaufinstabilität, weil hoher Flüssigkeitsentzug in kurzer Zeit
– Spitzenkonzentration von Urämietoxinen und Dysäquilibrium
– unzureichend für katabole Patienten

Tab. 6.45 **Eliminationsverfahren beim akuten Nierenversagen– Indikationen**

Ziel	Klinik	Verfahren
„Entgiftung“	– stabil*, katabol – instabil katabol – instabil, nicht katabol	– intermittierende Hämodialyse – CVVHDF, CVVHD, CAVDH, CVVH, CAVH plus HD – CVVHD, CAVHD, CVVH, CAVH plus HD
Flüssigkeitsentfernung	– stabil* – instabil	– intermittierende UF – CVVH
Stoff- und Flüssigkeitsentfernung	– stabil* – instabil	– intermittierende Hämodialyse – CVVHD, CAVHD, CVVH
exogene Vergiftung	– instabil	– CVVHD, CVVH, CAVH

* „stabil“ bedeutet konstantes Blutdruckverhalten, keine Blutdruckabfälle, geringer Katecholaminbedarf. Abkürzungen siehe Text.

Peritonealdialyse

Werner Riegel

Auf einen Blick

englisch: peritoneal dialysis
Abkürzung: PD

Die Peritonealdialyse ist ein intrakorporales Blutreinigungsverfahren. Der Stoffaustausch erfolgt durch Diffusion über die Peritonealdialysemembran. Der Entzug von Flüssigkeit wird durch osmotische Substanzen (in der Regel Glukose) ermöglicht. Die Auswahl der Verfahren erfolgt auf Grund der peritonealen Transportcharakteristik, die mit Hilfe des peritonealen Äquilibrationstestes (PET) ermittelt wird. Zusätzlich werden die persönlichen Belange des Patienten (Wunsch, Berufstätigkeit) bei der Auswahl des Verfahrens berücksichtigt. Konventionelle kontinuierliche Peritonealdialyse (CAPD) und maschinelle (sogenannte automatisierte) Verfahren werden alternativ (APD, IPD) oder als Kombination in Form von kontinuierlicher, zyklischer Peritonealdialyse (CCPD) angewandt.

Für den Erfolg sind entscheidend:
- geringe Infektionsraten an der Katheteraustrittsstelle und geringe Peritonitisrate
- adäquate Dialysedosis, gemessen an Kreatinin-Clearance und Harnstoffeliminationsrate (Kt/V)
- Ultrafiltrationsleistung des Peritoneums

Die medizinischen Maßnahmen umfassen eine intensive Schulung der Patienten sowie eine standardisierte Diagnostik und Therapie von Infektionen (Katheteraustritt, Intraperitonealraum).
Unverzichtbare therapiebegleitende Maßnahmen sind regelmäßige Überprüfung der Dialyseeffizienz durch Bestimmung von Clearance-Leistungen und Harnstoffeliminationsrate (Kt/V), regelmäßige Charakterisierung sowohl der peritonealen Transportfunktion als auch der Ultrafiltrationsleistung und regelmäßige Beurteilung der dem Patienten verbliebenen Nierenfunktion.

Prinzip

Die Peritonealdialyse ist ein intrakorporales Blutreinigungsverfahren mit dem Peritoneum als Dialysemembran. Durch das Verweilen einer physiologischen Lösung im Peritonealraum erfolgt ein osmotischer Stoffaustausch. Flüssigkeitsentzug und somit auch konvektiver Stoffaustausch werden durch osmotisch wirksame Substanzen (meist Glukose) möglich. Entwicklungen im peritonealen Zugang (Katheter) und in Konnektionssystemen (für die Dialyselösungen), Erfahrungen mit automatischen Wechselverfahren (Cyclern) und Erkenntnisse über die Effizienz haben die Peritonealdialyse zu einem sicheren und effektiven Verfahren der Nierenersatztherapie entwickelt. Derzeit wird diese alternative Form des Nierenersatzes in Deutschland bei ca. 8 % der Dialysepatienten angewandt.

Indikationen

Die Peritonealdialyse ist für eine Vielzahl terminal niereninsuffizienter Patienten geeignet. Patienten, die unter Hämodialyse hämodynamisch instabil sind, zeigen unter Peritonealdialyse oft stabile Kreislaufverhältnisse. Die Gründe dafür sind geringere Elektrolyt- und Flüssigkeitsschwankungen und geringerer Volumenentzug pro Zeiteinheit. Die zugrundeliegenden Krankheitsbilder sind oft dilatative Kardiomyopathie und ausgeprägte koronare Herzkrankheit. Kleinkinder, für die ein Hämodialyseverfahren wegen mangelnder Möglichkeiten des Gefäßzuganges nicht durchführbar ist, sollten auch bei akutem Nierenversagen mit Peritonealdialyse behandelt werden.

Kontraindikationen

Bei Erwachsenen bestehen absolute Kontraindikationen zur Peritonealdialyse bei rezidivierenden Darmerkrankungen wie Divertikulitis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa. Mangelnde Hygiene und schwere psychische Erkrankungen sowie mangelnde Kooperation schließen die Peritonealdialyse ebenfalls aus, sofern nicht eine helfende Person diese Defizite ausgleicht. Blindheit beispielsweise kann durch Wechselhilfen und Partner zu einer relativen Kontraindikation werden.

Durchführung

Dialysatlösung (1,5–3 l) wird über einen permanent implantierten Katheter mit Hilfe von Schwerkraft intraperitoneal gegeben und verweilt dort zwischen 3 und 8 Stunden. Der Patient führt die Behandlung selbst durch und ist während der Verweilzeit, in der der Stoffaustausch erfolgt, mobil. Der Katheter und das Überleitungsstück bleiben unter der Kleidung verborgen. Die Behandlung kann während des Tages und/oder nachts erfolgen.
Der Stoffaustausch erfolgt zwischen dem Blut der peritonealen Kapillaren und dem Dialysat. Eine Ultrafiltration entsteht durch die osmotische Wirksamkeit hoher Glukosekonzentration im Dialysat. Die peritoneale Membran besteht aus Mesothel, Interstitium und Gefäßen. Der parietale (im Gegensatz zum viszeralen) Anteil stellt die größere funktionelle Oberfläche dar. Wasser und kleinmolekulare Substanzen werden über kleine Poren (r = 4–6 nm) transportiert, die den Hauptanteil (ca. 99%) bilden. Große Poren (r > 20 nm) sind auch für großmolekulare Substanzen wie Proteine durchlässig. Beide Arten von Poren werden durch interendotheliale Spalten gebildet, während die kleinsten Poren (r < 0,5 nm, Aquaporine) in den Membranen der Endothelzellen liegen und ausschließlich „Wasserkanäle" darstellen (s. Abb. 6.38).
Diffusion, osmotische Ultrafiltration und konvektiver Stofftransport sind die wichtigsten Transportvorgänge, die für die Entfernung harnpflichtiger Substanzen und das Erreichen einer Volumenhomöostase notwendig sind. Da die peritoneale Membran keine ideale semipermeable Membran darstellt, hängt der effektive osmotische Druck von den Eigenschaften des Peritoneums selbst ab. Diese werden durch physikochemische Parameter und die Dicke der Membran bestimmt. Die Charakterisierung der Membran erfolgt über den peritonealen Äquilibrationstest, wie unten dargestellt. Der Siebkoeffizient, d. h. das Verhältnis der Stoffkonzentrationen im Ultrafiltrat zu Plasma, ist im Idealfall 1.

Katheterzugang

Der intraperitoneale Zugang erfolgt mit Hilfe eines Katheters (Silikon bzw. Polyurethan), der in der Regel chirurgisch implantiert wird. Der Zugang erfolgt paramedian des Nabels. Die Katheteraustrittsstelle liegt kranial der Gürtellinie des Patienten. Der Katheter verläuft in einem Tunnel und tritt subumbilikal paramedian in den Intraperitonealraum ein. Muffen aus Dacron stellen Barrieren für Erreger dar. Eine Dacron-Muffe liegt nahe am Peritoneum. Die zweite Muffe existiert nur wahlweise und muß, wenn vorhanden, streng 1–2 cm subkutan plaziert sein, da sonst Protrusion und entzündliche Reizung der Haut mit Infektion die Folge sind.

Katheteraustrittsstelle

Sie ist ein kritischer Punkt im Langzeitverlauf der Peritonealdialyse. Besonders in der Anfangsphase (die ersten 8 Wochen) ist deshalb auf eine Immobilisierung des Katheters zu achten, um eine sinusförmige Epithelialisierung der Katheteraustrittsstelle zu ermöglichen. Bei den regelmäßigen Untersuchungen in ca. 6wöchigen Abständen ist eine Inspektion erforderlich, eine schriftliche Dokumentation (in größeren Abständen Fotodokumentation) und im Falle von Entzündung und Infektion eine standardisierte Therapie. Bei gleichzeitiger Infektion von Katheteraustrittsstelle und Peritoneum ist eine Sonographie des Kathetertunnels durchzuführen.

Peritonealmembran – Dreiporenmodell

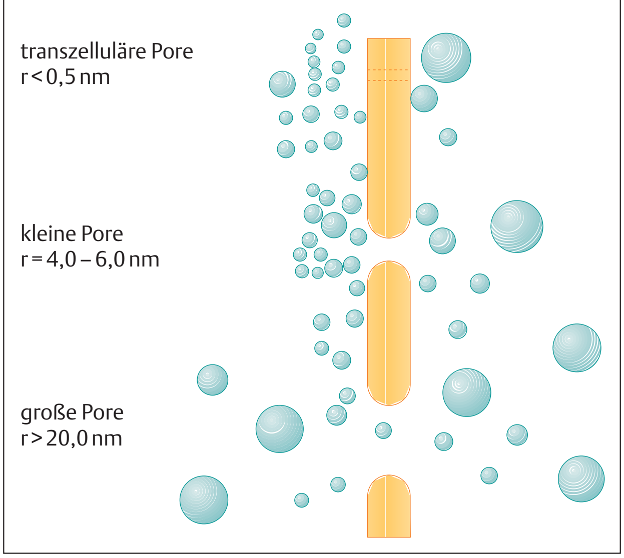


Abb. 6.38 Peritonealmembran – Dreiporenmodell (nach Gokal u. Nolph)

Dialyselösungen

Die Zusammensetzung kommerziell verwendeter Dialyselösungen besteht aus den Elektrolyten Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium, Chlorid sowie Laktat und Glukose. Glukose ist die osmotisch wirksame Substanz. Ihre Anwesenheit erfordert bei Sterilisation Azidität der Dialyselösungen. Niedriger pH-Wert, hohe Glukosekonzentration und Laktat als Puffer sind Komponenten, die im Hinblick auf eine günstigere Verträglichkeit (Biokompatibilität) künftig weiterentwikkelt werden.
Beispiele sind alternative osmotische Substanzen (Glukosepolymere wie Icodextrin), Bikarbonat anstelle von oder zusammen mit Laktat und veränderte Sterilisationsverfahren zur Vermeidung von Glukoseabbauprodukten.

Verfahren

CAPD

Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) stellt die klassische Form der Peritonealdialyse dar. Viermal täglich wird der intraperitoneale Raum mit ca. 2 l Dialysatlösung gefüllt und nach einer Verweilzeit von drei bis sechs Stunden wieder entfernt. Die Vorgänge erfolgen ohne Pumpen, allein der Schwerkraft folgend.
Diese Form der Peritonealdialyse liegt mittlerweile in verschiedenen Modifikationen vor. In Abhängigkeit von der Körpergröße kann das intraperitoneale Füllvolumen von 1 l bis zu 3 l betragen. Die Verweilzeit wird durch die Transportcharakteristik des Peritoneums bestimmt. Nächtliche Füllung des Peritoneums kann von Vorteil sein. In Einzelfällen erfolgt zusätzlich ein nächtlicher, halbautomatischer Wechsel.

APD

Die automatisierte Peritonealdialyse ist der Oberbegriff für die peritonealen Verfahren, die mit Hilfe von Maschinen durchgeführt werden. Volumetrisch gesteuerte Pumpen oder mit Schwerkraft getriebene und durch Ventile gesteuerte Maschinen kommen zum Einsatz. Der Dialysevorgang erfolgt täglich meist während des Schlafes.

NIPD: Nächtliche intermittierende Peritonealdialyse. In ca. 8–10 h werden ca. 10–20 l Dialysat (in Einzelfällen auch mehr) ausgetauscht. Während der Tageszeit findet kein Austausch statt.
CCPD: Kontinuierliche zyklische Peritonealdialyse, stellt eine Kombination aus NIPD und Austausch zur Tageszeit dar. Die Anzahl der täglichen Wechsel ist dabei nicht festgelegt.
IPD: Intermittierende Peritonealdialyse. Die älteste Form der automatisierten Peritonealdialyse besitzt ein Behandlungsschema wie bei Hämodialyse mit drei Behandlungsphasen pro Woche in einem Zentrum. Mit diesem Verfahren kann oft keine ausreichende Dialyseeffizienz erreicht werden.
Tidal: Bei der klassischen automatisierten Peritonealdialyse wird das Abdomen vollständig geleert. Das Tidal-Verfahren beläßt ca. 50% des initialen Füllvolumens, so daß bei Ein- und Auslauf keine Behandlungspausen entstehen. In Einzelfällen kann eine Verbesserung der Dialyseleistung erreicht werden.

Indikationen

Die Indikation zur APD ergibt sich aus der Transportcharakteristik des Peritoneums. Für Patienten mit raschen Transportraten bestehen Vorteile, da der häufige Wechsel kleinerer Volumina mit höherer Elimination harnpflichtiger Substanzen einhergeht und der Nachteil einer verminderten Ultrafiltration durch Glukoseabsorption aus dem Dialysat vermieden wird. Hernien, häufige Peritonitiden, ungenügende kleinmolekulare Clearance, aber auch Berufstätigkeit, Hilfe durch einen Partner und der Wunsch des Patienten können eine Indikation zur APD darstellen.

Dialyseeffizienz

Die Dialyseeffizienz ist eng mit Morbidität und Mortalität korreliert. Sie wird gemessen durch die Menge eliminierten Harnstoffs pro Verteilungsvolumen in einem definierten Zeitraum (Kt/V pro Woche). Alternativ kann auch die kombinierte Kreatinin-Harnstoff-Clearance berechnet werden. Die Berechnungen erfolgen immer unter Einbezug der verbliebenen Niereneigenleistung, die bei Peritonealdialysepatienten, verglichen mit Hämodialysepatienten, meist länger erhalten bleibt.
Ziel ist ein wöchentlicher Kt/V-Wert von $>2{,}0$. Die aus Harnstoff- und Kreatinin-Clearance berechnete kombinierte Clearance (CCr) soll, normiert auf 1,73 m^2 Körperoberfläche, mindestens 60 l pro Woche betragen.
Die Nierenrestfunktion spielt eine bedeutende Rolle für die Mortalität. Eine Abnahme von wöchentlicher Kt/V um 0,1 führt zu einer Zunahme der Mortalität um 5%, die Abnahme der kombinierten Clearance CCr/1,73 m^2 Körperoberfläche um 5 l pro Woche zu einer Zunahme der Mortalität um 7%.

Komplikationen

Die Peritonealdialyse ist auf Grund des Zuganges zum Intraperitonealraum und der permanenten Lage eines Katheters mit Durchtritt durch die Haut mit infektiösen Komplikationen behaftet. Anatomische Komplikationen können durch die intraperitoneale Flüssigkeitsbeladung entstehen. Die permanente Applikation von glukosehaltiger Dialysatlösung zieht metabolische Veränderungen nach sich.
Die Füllung des Intraperitonealraums mit Dialysat kann
- zu einer Leckage entlang des Katheters
- zu einem Hydrothorax auf Grund von Flüssigkeitsübertritt durch meist angeborene Diaphragmadefekte
- zu Hernien
- zu Genitalödemen bei offenem Processus vaginalis

führen. Die beiden zuletzt genannten Komplikationen sind chirurgisch meist beherrschbar. Der Hydrothorax führt in der Regel zur Beendigung des Peritonealdialyseverfahrens.

Katheteraustritts- und Tunnelinfektion

Die Diagnostik der Infektion der Katheteraustrittsstelle erfolgt durch
- Inspektion: Rötung, Schwellung, Sekretion
- bakteriologische Untersuchung: Abstrich

Begünstigend wirken Granulome, Druck und/oder Zug am Katheter (z. B. Hosengürtel), mangelnde Hygiene. Die Therapie erfolgt entweder lokal (Natriumhypochlorit) oder systemisch (orale Antibiotika oder Gyrasehemmer).
Die Tunnelinfektion, d. h. die Infektion des Gewebes, das den Katheter bis zum Erreichen des Peritoneums umgibt, ist in ihrem Frühstadium durch klinische Zeichen (Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz) nicht zu erkennen. Deshalb empfiehlt sich eine Sonographie, die bei gleichzeitiger Infektion des Katheteraustritts und des Peritoneums immer durchzuführen ist.
Bei Tunnelinfektion ist meist eine intravenöse Antibiose indiziert. Liegt eine Infektion der peritonealen Muffe vor, so ist eine Katheterentfernung unumgänglich. Staphylokokkenträger in der Nasenschleimhaut sollten identifiziert werden und mit Mupirocin-Nasensalbe lokal therapiert werden. Eine generelle ungezielte Behandlung führt allerdings zu vermehrten Infektionen mit anderen Erregern.

Peritonitis

Die rezidivierende Peritonitis ist auch heute noch die Hauptursache, die zur Beendigung der Peritonealdialysebehandlung führt. Die Peritonitisrate sollte weniger als eine Peritonitis pro 34 Patientenbehandlungsmonate betragen.
Die Infektion kann erfolgen:
- intraluminal (durch den Katheter)
- periluminal (Tunnelinfektion)
- transmural (beispielsweise Darmpenetration)
- hämatogen (systemischer Infekt)
- aszendierend (bei Frauen)

Hinweise sind
- Trübung des Dialysats und/oder
- Abdominalschmerz

Bei Verdacht sind eine sofortige Diagnostik und eine sofortige Einleitung der antibiotischen Therapie indiziert, wenn 2 der 3 folgenden Kriterien zutreffen:
- Leukozytenzahl $>100/\mu l$ im Dialysat
- Abdominalschmerz, gelegentlich mit Fieber
- Nachweis von Erregern in der Gramfärbung oder in Dialysatkulturen

Differentialdiagnostisch sind von einer infektiösen Peritonitis abzugrenzen:
- eosinophile Peritonitis (Eosinophile $>15\%$ der Leukozyten)
- chemische Peritonitis
- Hämoperitoneum
- chylöse Trübung, Pankreatitis oder peritoneale Metastasierung

Die nach Asservierung von Material zu diagnostischen Zwecken sofortige antibiotische Behandlung erfolgt intraperitoneal nach einem im Dialysezentrum festgelegten Schema. Nach der bakteriologischen Auswertung wird die Behandlung entsprechend dem Antibiogramm fortgeführt. Prophylaktische Maßnahmen sind Hygiene, Schulung des

Patienten, Verminderung der Anzahl der Konnektionen (APD) und Verwendung geschlossener Wechselsysteme (Y-Systeme, Wechselhilfen).

Metabolische Veränderungen

Die Peritonealdialyse führt zu Proteinverlusten von 5–15 g/d über das Dialysat. Die Folge ist eine gesteigerte hepatische Albuminsynthese, die teilweise kompensiert wird und teilweise mit einer Hypoproteinämie und gleichzeitiger Hypercholesterinämie einhergeht.
Pro Tag werden aus dem Dialysat 100–300 g Glukose resorbiert. Die Folge ist einerseits die Tendenz zur Hyperglykämie, andererseits ein geringer Appetit. Auch ein erhöhter intraabdomineller Druck kann zu einem verminderten Appetit führen. Weitere katabole Faktoren wie metabolische Azidose oder Peritonitis können zusätzlich vorliegen.
Für Peritonealdialysepatienten gilt deshalb die Empfehlung einer eiweißreichen Kost mit mehr als 1,2 gEiweiß/kgKG und einer Energiezufuhr von mehr als 35 kcal/kgKG unter Einbeziehung der Glukoseabsorption aus dem Dialysat.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Für die Indikationsstellung spielt die persönliche Einstellung des Patienten eine wesentliche Rolle. Er soll über beide Therapiemöglichkeiten (HD, PD) aufgeklärt sein. Informationen durch Anschauungsmaterialien und Kontakte zu Patienten, die das Verfahren bereits durchführen, sind erforderlich. Der Peritonealdialysepatient übernimmt ein erhebliches Maß an Verantwortung bei der Behandlung seiner Erkrankung, die ihm eine vergleichsweise große Unabhängigkeit und Selbständigkeit während seiner meist langen chronischen Krankheitsphase erlaubt. Eine Alterspräferenz gibt es dabei nicht.

Plasmaseparation

Uli Weber

Synonym: Plasmapherese, Plasmaaustausch
englisch: plasmapheresis
Abkürzung: TPA, therapeutischer Plasmaaustausch

Prinzip

Unter Plasmaseparation versteht man die mechanische Trennung des Plasmas von zellulären Blutbestandteilen. Traditionell wird dieses Verfahren technisch über Zentrifugen durchgeführt, in zunehmendem Maße aber als sogenannte Membranseparation. Außer für die Gewinnung von Blutzellenund Plasmabestandteilen für Transfusionszwecke wird das Verfahren seit Ende der 70er Jahre als sogenannter therapeutischer Plasmaaustausch (TPA) klinisch angewendet. Während die Blutzellen dem Organismus erhalten bleiben, wird das Plasma verworfen und durch eine Substitutionslösung isovolämisch ersetzt. Ziel des therapeutischen Plasmaaustausches ist die effektive Entfernung pathogen wirksamer großmolekularer Plasmabestandteile (Antikörper, Immunkomplexe, Kryoglobuline, Paraproteine, Toxine, Lipoproteine).
Mögliche therapeutische Effekte
- Entfernung abnormer humoraler Faktoren
- Ersatz fehlender Plasmabestandteile
- Entlastung des retikuloendothelialen Systems
- Effekte auf die humorale und zelluläre Immunregulation

Indikationen

Anerkannte Indikationen

Autoimmunerkrankungen sind die Domäne der Plasmaaustauschbehandlung; hier wird das Verfahren im allgemeinen additiv zur konventionellen Immunsuppression eingesetzt:
- Anti-Basalmembranerkrankung
- TTP/HUS
- Guillain-Barré-Syndrom
- Hyperviskositätssyndrom
- chronische Polyneuropathie bei IgG- und IgA-Gammopathie
- chronisch inflammatorische, demyelinisierende Polyneuropathie
- Myasthenia gravis

Relative Indikationen sind die rekurrierende fokale Transplantat-Glomerulosklerose, Kryoglobulinämie sowie das akute myelomassoziierte Nierenversagen. Bei leichten und schweren Verläufen des SLE hat sich die Plasmaseparation als nicht wirksam gezeigt. Bei schwersten Verläufen wird sie gelegentlich als Ultima ratio eingesetzt.

Bewertung

Eine einmalige Plasmapherese mit Austausch des Gesamtplasmavolumens senkt unter Humanalbuminsubstitution die Konzentration der Komplement-, Gerinnungsfaktoren und Immunglobuline um ca. 60%. Die meisten Proteine erreichen bereits nach 2 Tagen wieder 75% und mehr ihrer Ausgangskonzentration (Ausnahme: Immunglobuline). Der Ausgleich dieses Defizits ist abhängig von Synthese, Umverteilung und Katabolismus der verschiedenen Plasmabestandteile. Die fraktionelle turnover-Rate für Immunglobuline ist besonders niedrig (Halbwertszeit ca. 20 Tage). Drei bis fünf Behandlungen mit einem Plasmavolumen als Austauschmenge können den Immunglobulinspiegel um ca. 90% senken. Die Behandlungsintensität (TPA-Dauer und -Frequenz, Austauschvolumen) orientiert sich am klinischen Verlauf unter Berücksichtigung der Konzentration des pathogenen Agens (beispielsweise Anti-Basalmembran-Antikörpertiter, Höhe der Paraproteine).

Durchführung

Um ein Volumendefizit zu vermeiden, muß gleichzeitig eine Ersatzlösung infundiert werden. Aus Gründen der Verträglichkeit und Infektionssicherheit wird hierfür üblicherweise eine 5%ige Humanalbuminlösung mit Elektrolytzusätzen verwendet.
Das Austauschvolumen pro Behandlung beträgt das 1–1,5 fache des Plasmavolumens, d. h. 2–5 l Plasma werden während einer Sitzung ausgetauscht. Der Austausch mit Frischplasma sollte speziellen Indikationsstellungen vorbehalten bleiben (hämolytisch-urämisches Syndrom/thrombotisch-throm-

bozytopenische Purpura bzw. Patienten mit hohem Blutungsrisiko wie schwere Leberinsuffizienz, Verbrauchskoagulopathie, traumatisierte oder frisch operierte Patienten, täglicher Austausch). Um einem Depletionssyndrom vorzubeugen, ist die Behandlungsfrequenz in der Regel zweitäglich. Wie bei allen extrakorporalen Behandlungsverfahren macht der Fremdkontakt des Bluts eine Antikoagulation erforderlich, die allgemein mit konventionellem Heparin durchgeführt wird. 40–60 E/kg als initialer Bolus und 1000 E/h sind in der Regel ausreichend, um eine Thrombenbildung zu verhindern. Als Gefäßzugang sind gut ausgebildete Kubitalvenen ausreichend, andernfalls muß auf die Einlage eines großlumigen zentralvenösen Zugangs zurückgegriffen werden.

Technik

Zentrifugentechnik: Venöses Blut wird durch eine Zentrifuge geleitet, in der durch schnelle Rotation die Trennung in Plasma und zelluläre Bestandteile erfolgt. Das separierte Plasma wird in einem Behältnis aufgefangen, die Blutzellen werden zusammen mit der Substitutionslösung dem Patienten zurückgegeben.
Membrantechnik: Die Membranseparation bietet eine alternative Trennungstechnologie, bei der das Blut einen Platten- oder Kapillarfilter durchströmt. Der Porendurchmesser dieser Membranenliegt bei 0,2–0,6 μm und erlaubt somit bei positivem Transmembrandruck einen Plasmatransfer. Das Filtratvolumen/min ist vom Blutfluß abhängig und beträgt etwa 30–50%. Vorteil dieses Verfahrens ist seine Durchführbarkeit mit einer Standard-Dialyseausstattung.
Beide Separationsmodalitäten sind nicht in der Lage, ausgewählte Plasmabestandteile zu eliminieren. Jedoch ist es mittlerweile möglich, mit hochentwickelten neueren Techniken eine selektive Entfernung von Immunglobulinen und anderen Substanzen zu erreichen. Hierzu gehören Verfahren mit einer weiteren Aufarbeitung von gefiltertem Plasma mittels Kühl- oder Ausfällungsschritten. Bei der sogenannten Immunadsorption wird ein anderer Weg beschritten: Das Plasma wird über eine Säule geleitet, die möglichst selektiv Antikörper und Immunkomplexe bindet. Hierfür stehen verschiedene Techniken zur Verfügung, wie tryptan-, phenylalanin-, Protein-A- und anti-human-immunglobulinbeladene Säulen. Diese Vorgehensweisen erlauben den Verzicht auf ein Substituat, da der Patient nach Entfernung der Antikörper sein Eigenplasma zurückerhält.

Komplikationen

Die niedrige Rate von unerwünschten Wirkungen hat sicherlich zu der breiten Anwendung des Verfahrens beigetragen, wenngleich verschiedene Indikationen als nicht gesichert gelten müssen.
Der TPA ist bei Verwendung von Humanalbumin anstelle von Frischplasma relativ komplikationsarm (unerwünschte Wirkungen 1,4% gegenüber 20%). Kardiovaskuläre und respiratorische Komplikationen liegen in der Größenordnung von 0,2%. Anaphylaktische Reaktionen haben eine Inzidenz von 0,25%. Obwohl ein durch Hypogammaglobulinämie bedingtes, erhöhtes Infektionsrisiko denkbar wäre, konnte dies bisher in Studien nicht belegt werden. Die durch jeden Plasmaaustausch induzierte „Depletions"-Koagulopathie normalisiert sich bei normaler Leberfunktion innerhalb von 24–48 h. Falls erforderlich, kann das Blutungsrisiko durch 500 ml Frischplasma als Austauschmedium bei Behandlungsende minimiert werden. Die Inzidenz tödlich verlaufender Komplikationen wird mit 0,05% angegeben, jedoch war in den beschriebenen Fällen der kausale Zusammenhang mit der Behandlung fraglich.

Lipidapherese

Werner Riegel

Synonym: Lipidadsorption
englisch: lipid apheresis

Unter Lipidapherese versteht man apparative Verfahren zur Elimination von Lipiden, insbesondere des LDL-Cholesterins. Der Einsatz erfolgt bei hohem Arterioskleroserisiko und unzureichender Wirkung von diätetischen und medikamentösen Maßnahmen.
An Verfahren stehen zur Verfügung:

- Kaskadenfiltration
- Immunadsorption
- Dextransulfat-Adsorption
- HELP (heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation)
- DALI (direct adsorption of lipids)
- Plasmaaustausch

Prinzip

Lipid-Stoffwechselstörungen sind Risikofaktoren, die zur Entstehung oder Aggravation verschiedener Erkrankungen beitragen können. Der Zusammenhang von hohem LDL-Cholesterin und erhöhter Inzidenz von Arteriosklerose ist gesichert. Insbesondere gilt dies für die koronare Herzkrankheit. Während die Fettstoffwechselstörungen insgesamt eine hohe Prävalenz besitzen, gibt es nur eine kleine Gruppe von Patienten, bei denen weder durch Diät noch durch Medikamente die Lipide, insbesondere das LDL-Cholesterin, adäquat gesenkt werden können. Ursache dafür ist eine familiäre Hypercholesterinämie in homozygoter oder gelegentlich auch heterozygoter Ausprägung. Teilweise ist LDL-Cholesterin in den Arterien in Form von Atheromen, in Haut und Sehnen in Form von Xanthomen oder Xanthelasmen abgelagert.

Indikationen

Die Indikationsstellung zur Durchführung einer LDL-Apheresebehandlung ist unter anderem in den NUB-Richtlinien der Kassenärztlichen Bundesvereinigung im Deutschen Ärzteblatt 1996 festgelegt. Eine LDL-Elimination ist indiziert

- bei familiärer Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung
- bei schwerer Hypercholesterinämie, wenn mit einer über

mindestens 6 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann

Im Vordergrund der Indikationsstellung soll das Gesamtrisikoprofil des Patienten stehen, das unter anderem das Vorliegen einer positiven Familienanamnese für eine koronare Herzerkrankung oder eine koronarangiographisch dokumentierte, klinisch relevante Herzerkrankung einschließt.

Bei der Indikationsstellung sind außerdem erhöhte Lp(a)-Werte, niedriges HDL-Cholesterin, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, erhöhte Fibrinogenwerte sowie die Mitarbeit des Patienten am Therapieprozeß zu berücksichtigen. Die Indikationsstellung beinhaltet ebenso, daß alle anderen Risikofaktoren der Arteriosklerose wie

- Nikotinabusus
- arterielle Hypertonie
- Adipositas
- Diabetes mellitus

beseitigt bzw. adäquat therapiert sein müssen. Die Indikationsstellung ist nach Therapiebeginn jährlich zu überprüfen.

Eine weitere Indikation zur kurzfristigen und meist einmaligen Behandlung (Plasmaaustausch) ist die akute Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie.

Therapeutisches Ziel

Zur Verhinderung der Progression einer KHK soll LDL < 130 mg/dl liegen. Eine Regression von arteriosklerotischen Veränderungen erfordert LDL-Werte < 110 mg/dl. Da die Spiegel unter Behandlung mindestens um 60% gesenkt sein sollen und dann im Intervall von 7 bzw. 14 Tagen wieder ansteigen, gilt die Hälfte der Summe aus LDL, gemessen vor und nach Behandlung, als angenäherter effektiver Blutspiegel.

Verfahren

Bei den meisten Verfahren besteht der 1. Schritt in einer Separation des Plasmas von den Blutzellen. Die direkte Entfernung der Lipide aus dem Blut ist seit kurzem möglich. In der klinischen Anwendung befinden sich

- Plasmaaustausch
- Kaskadenfiltration
- Immunadsorption
- Dextranadsorption
- heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP)
- die direkte Adsorption von Lipiden (DALI)

Plasmaaustausch

Bei Lipidapherese durch Plasmaaustausch erfolgt eine Reduktion des LDL-Cholesterins um 50–80%. Triglyzeride und HDL werden in gleichem Ausmaß reduziert. Fibrinogen wird ebenso wie andere Plasmaproteine, Komplement und Immunglobuline um 60–80% des Ausgangswertes gesenkt. Das entzogene Plasmavolumen muß ersetzt werden, meist durch eine Albuminlösung (5%). Somit müssen immer Blutprodukte verabreicht werden. Plasmaeiweiße, die nur eine kurze Halbwertszeit haben, werden zwar rasch nachsynthetisiert, dennoch führt der Verlust von Immunglobulinen, Fibrinogen und Antithrombin III zu länger anhaltenden erniedrigten Spiegeln. Unerwünschte Wirkungen treten in etwa 12–15% aller Plasma-Austauschbehandlungen auf.

Kaskadenfiltration

Synonym: Doppelmembranfiltration oder Doppelfiltrations-Plasmapherese

Bei diesem Verfahren besteht keine Notwendigkeit einer Substitutionslösung. Nach Trennung des Plasmas von den Blutzellen wird Plasma durch einen zweiten Hohlfaserfilter geleitet (Porengröße ca. 20 nm). Da die Größe des LDL-Cholesterinpartikels > 20 nm ist, besteht keine Durchlässigkeit für Cholesterin.

Die Reduktionsrate für LDL beträgt 50–80%. Allerdings besteht eine Unspezifität, da HDL, Fibrinogen, Immunglobuline, Komplement und Albumin ebenfalls entfernt werden. Die Effizienz des Verfahrens variiert, da

- einerseits die Porengröße nicht genau konstant ist, so daß entsprechend der Verteilung auch eine Anzahl kleinerer Poren vorhanden ist, die den Durchtritt von LDL nicht erlauben
- andererseits sich während der Behandlung durch Anlagerung verschiedener kleiner Eiweißmoleküle eine Sekundärmembran ausbildet, die die Effizienz der Behandlung mit zunehmender Dauer reduziert

Die unerwünschten Wirkungen der Behandlung sind gering.

Immunadsorption

Nach Primärtrennung des Plasmas wird das Plasma durch eine Sepharosesäule geleitet, in der LDL-Antikörper kovalent gebunden sind, die durch Antigen-Antikörperbindung LDL-Cholesterin fixieren. Nach Sättigung einer Säule wird die Antigen-Antikörperbindung durch Glycin gelöst. Die Spülung mit phospatgepufferter isotoner Kochsalzlösung stellt den ursprünglichen Zustand wieder her. Die regenerierten Säulen werden sterilisiert und können für ca. 50 Behandlungen wiederverwendet werden (firmenseitige Haftung).

Die Reduktion anderer Plasmaproteine durch die Immunadsorption liegt im Bereich von 7–15%. Bei den in Deutschland üblicherweise zur Anwendung kommenden Säulen wurde keine Abschilferung von Antikörpern, die aus dem Schaf gewonnen wurden, beobachtet. Mindere Qualität der Säulen kann beim Patienten zur Entwicklung von Antikörpern gegen Schaf-IgG führen.

Gravierende unerwünschte Wirkungen sind Schüttelfrost, Flush, Hypokalzämie und technische Probleme (10–13%).

Dextransulfat-Adsorption

Dextransulfat ist stark negativ geladen und adsorbiert das positiv geladene LDL-Cholesterin. Dextransulfat ist an Zellulose gebunden. Nach Primärtrennung des Plasmas vom Blut wird LDL-Cholesterin an das Dextran in der zweiten Säule gebunden. Nach Sättigung erfolgt die Freispülung des LDL-Cholesterins von Dextran durch 4,1%ige Kochsalzlösung. Die Bindungskapazität der Säule wird nahezu vollständig wiederhergestellt.

Die unspezifische Erniedrigung anderer Serumproteine liegt zwischen 5 und 10%. Dies gilt insbesondere für Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren VIII, XI und XII. Bei einer Elimination von mehr als 70 ml Plasma/kgKG können Erniedrigungen der Gerinnungsfaktoren klinisch relevant werden. Die Folge ist eine verlängerte Blutungszeit. Eine weitere potentielle Gefahr stellt die Abschilferung von Dextransulfat dar.

Die unerwünschten Wirkungen betragen 3–6% und äußern sich in Hypotonie, Migräne und technischen Problemen. Bradykinin steigt unter Dextransulfat-Adsorption an, da die

stark negative Ladung des Dextransulfats zu einer Kontaktaktivierung führt. Bei Patienten mit gleichzeitiger ACE-Hemmer-Behandlung könnte dies relevant werden. Hypotonie, Bronchospasmen und Flush wären die Folge.

Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation

Abkürzung: HELP

Die Apo-Lipoprotein-B-Fraktion des LDL-Cholesterins nimmt bei niedrigem pH-Wert eine stärker positive Ladung an. Das ausgeprägt negativ geladene Heparin induziert dann eine Präzipitation. Es entstehen große LDL-Heparin-Fibrinogen-Komplexe. Nach Primärtrennung vom Blut wird dem Plasma Essigsäure und Heparin im Überschuß zugegeben. Der pH-Wert sinkt auf 5,1 ab. Das Präzipitat wird durch Filter aus dem Plasma entfernt. Im Anschluß wird das überschüssige Heparin adsorbiert. Eine nachgeschaltete Bikarbonatdialyse justiert den pH-Wert des Plasmas auf 7,4 zurück. Die Erniedrigung anderer Plasmaproteine erfolgt für Fibrinogen zu 50%, Plasminogen zu 50% und AT III zu 25%. Die übrigen Plasmaproteine werden um 5–15% erniedrigt.
Unerwünschte Wirkungen sind zu etwa 3% Schwindel, Hypotonie, Schüttelfrost und Brennen der Augen.

Direkte Adsorption von Lipiden

Abkürzung: DALI

Dieses System eliminiert LDL [und Lp(a)] direkt aus dem Blut, im Gegensatz zu allen bisher beschriebenen Verfahren, die als Primärschritt eine Plasmatrennung benötigen. Ein immobilisiertes Polyacrylatgel dient als Adsorber. Der Blutfluß beträgt 60 ml/min. Die Antikoagulation wird mit einem initialen Heparinbolus und anschließender Gabe von Zitrat durchgeführt. Komplementaktivierung und Leukozytenanstieg sind minimal. Die Effektivität der LDL-Reduktion ist größer als 60%, ebenso die Lp(a)-Elimination. Fibrinogen wird in geringerem Maß eliminiert.
Unklar ist bislang, ob Materialbestandteile in den Blutkreislauf gelangen können. Das Verfahren stellt jedoch eine Vereinfachung der Behandlung dar, weil keine Primärtrennung (Plasmaseparation) erfolgen muß.

Bewertung

Die Lipidapherese-Behandlung stellt ein effektives Verfahren zur Senkung des LDL-Cholesterins dar. Kaskadenfiltration, Immunadsorption, Dextransulfat-Adsorption, HELP und DALI sind vergleichbar effektiv bezüglich der LDL-Elimination. Der Plasmaaustausch ist ein äußerst unspezifisches Verfahren. Es senkt HDL im gleichen Maße wie LDL-Cholesterin und ist daher als nicht besonders geeignet zu betrachten. Die anderen Verfahren haben unterschiedliche, meist erwünschte unspezifische Nebeneffekte [LP(a), Fibrinogen]. Sie senken aber LDL, ohne gleichzeitig HDL zu erniedrigen.
Die unerwünschten Wirkungen sind unterschiedlich, insgesamt jedoch von geringer Ausprägung. Die Verfahren sind unterschiedlich aufwendig. Der Kostenfaktor wird von seiten der Industrie ungefähr gleichgehalten.
Der Wiederanstieg von LDL-Cholesterin nach Elimination ist langsam. Der Ausgangswert wird in der Regel nach sieben bis vierzehn Tagen wieder erreicht. Daraus ergibt sich eine substantielle Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels, wenn eine Eliminationstherapie in ein- bis zweiwöchentlicher Frequenz durchgeführt wird.

SERVICE Eliminationsverfahren

Literatur Hämodialyse, Hämofiltration

Daugirdas JT, Ing T: Handbook of Dialysis. Little Brown, Boston 1994
Praxisnahes Handbuch über Dialyseverfahren und deren Durchführung.

Franz HE, Risler T: Klinische Nephrologie. Handbuch für Klinik und Praxis (Loseblattausgabe). ecomed, Landsberg/Lech 1994
Nephrologisches Lehrbuch mit Darstellung extrakorporaler Detoxikationsverfahren.

Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE: Clinical Dialysis. Appleton and Lange, East Norwalk 1990
Monographie über Dialyseverfahren, Geschichte, Durchführung und Komplikationen.

Schönweiss G: Dialysefibel 2. Plädoyer für die individuelle Dialyse. 2. erw. neubearb. Aufl. Abakiss, Bad Kissingen 1996
Lehrbuch und Nachschlagewerk über Durchführung und Probleme der Nierenersatztherapie.

Keywords

extracorporal dialysis, haemodialysis (HD), haemofiltration (HF), detoxification, renal replacement therapy

Literatur Kontinuierliche Verfahren

Mehta RL: Therapeutic alternatives to renal replacement for critically ill patients in acute renal failure. Sem Nephrol 14 (1994) 64–82

Mehta RL, Golper T, Ronco C: Proceedings of the international conference on continuous renal replacement therapy. Am J Kidney Dis 28, suppl 3 (1996) 1–129

Riegel W (Hrsg): Kontinuierliche Blutreinigungsverfahren in der Intensivmedizin. Wolfgang Pabst, Lengerich 1994

Wanner C, Riegel W (Hrsg): Kontinuierliche Eliminationsverfahren in der Intensivmedizin und Nephrologie. Pabst Science Publishers, Lengerich 1997

Keywords

continous renal replacement therapy

Literatur Peritonealdialyse

Blake PG: Targets in CAPD and APD prescription. Perit Dial Int 16, suppl. 1 (1996) 143–146

Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. J Am Soc Nephrol 7 (1996) 198–207

Haag-Weber M, Vychitil A: Kontinuierliche ambulante und automatische Peritonealdialyse. In: Franz HE, Hörl WH (Hrsg): Blutreinigungsverfahren. Thieme, Stuttgart (1997) 407–446, ISBN 3-13-497705-2

Keywords

peritoneal dialysis

Literatur Plasmaseparation

Frey M: Therapeutische Plasmapherese – Eine kritische Würdigung unter Berücksichtigung der Literatur. Schweiz Med Wochenschr 123 (1993) 1725–1735
Übersichtsartikel über Indikationen zur Plasmapherese.

Fortsetzung

Kaplan AA: General Principles of Therapeutic Plasma Exchange. Semin Dial 8 (1995) 294–298
Übersichtsartikel über Technik und Durchführung der Plasmapherese.

Madore F, Lazarus JM, Brady HR: Therapeutic Plasma Exchange in Renal Diseases. J Am Soc Nephrol 7 (1996) 367–386
Ein Übersichtsartikel über die Plasmaseparation bei renalen Erkrankungen unter Bezugnahme auf die Ergebnisse klinischer Studien mit aktueller Literaturübersicht.

Mokrzycki MH: Therapeutic Plasma Exchange: Complications and Management. Am J Kidney Dis 23 (1994) 817–827
Übersichtsartikel über Komplikationen der Plasmapherese mit Literaturübersicht.

Sowada K, Malchesky PS, Nose Y: Available removal systems: State of the art. Therapeutic Hemapheresis in the 1990s. Karger, Basel 1990
Monographie über technische Aspekte in der Durchführung der Plasmaseparation.

Weber U, Riegel W, Köhler H: Therapeutischer Plasmaaustausch 1996. Med Klinik 92 (1997) 615–620

Nephrologische und transfusionsmedizinische Abteilungen sind in der Regel mit der Durchführung der Membranseparation vertraut.

Keywords

plasma separation, therapeutic plasma exchange, detoxifiation, plasmapheresis

Literatur Lipidapherese

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen (Hrsg): NUB-Richtlinien. Dtsch Ärzteblatt 93 (1996) B567

Gordon BR, Stein E, Jones P, Illingworth DR: Indications for low-density lipoprotein apheresis. Am J Kardiol 74 (1994) 1109–1112

Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL: The LDL receptor locus in familial hypercholesterinaemia: Mutational analysis of membrane protein. Annu Rev Genet 24 (1990) 133–170

Thompson GR, Maker VM, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt MB, Davies G, Rees A, Mir A, Prescott RJ: Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: A randomised trial of low-density lipoprotein apheresis. Lancet 345 (1995) 811–816

Waidner T, Franzen D, Voelker W, Ritter M, Boxberg H, Hombach V, Hopp HW: The effect of LDL apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolaemia. Results of a multicenter LDL apheresis Study. Clin Investig 72 (1994) 858–863

Keywords

hypercholesterolemia, LDL apheresis

Ansprechpartner

Dialysepatienten Deutschlands e.V., Weberstr. 2, 55130 Mainz, Tel 06131/85152, Fax 06131/835198, E-Mail dd@mrb.de, Internet http://www.dialyse-online.de/DD/index.html

Deutsche Dialysegesellschaft niedergelassener Ärzte e.V., Postfach 132304, 42050 Wuppertal, Tel 0202/2484500, Fax 0202/2484560, E-Mail 077259380-0001@t-online.de, Internet http://www.aerzte-kammer-berlin.de/ddnae.htm

Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V., Emil von Behring-Passage 1, 63263 Neu-Isenburg, Tel 06102/3590, Fax 06102/359344, Internet http://www.dsk.de/rds/01191.htm

Verein für Dialyse- und Transplantationsmedizin, Julius-Leber-Weg 4, 89075 Ulm/Donau, Tel und Fax 0731/9267717

Patientenliteratur

Dialysepatienten Deutschlands e.V. (Hrsg): Der Dialysepatient. Kirchheim+Co/LibriF, ISSN 0724-0252
Zeitschrift für chronisch Nierenkranke, deren Angehörige, Ärzte und Pflegepersonal.

Diatra Journal

Wolfgang Pabst (Hrsg): Journal für das nephrologische Team. Pabst W, ISSN 1433-5018

Franz HE: Dialysebehandlung und Nierentransplantation. 5. Aufl. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-250-0
Vor- und Nachteile der verschiedenen Behandlungsmethoden. Leben im Alltag. Ernährungsrichtlinien. Langzeitprobleme.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Colombi A: Hämodialyse-Kurs. 5. vollst. neubearb. Aufl. Enke, Stuttgart 1991, ISBN 3-432-80855-0
Für Ärzte und Pflegepersonal mit Fragen und Antworten.

Colombi A: Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) und verwandte Verfahren. 2. vollst. neubearb. Aufl. Enke, Stuttgart 1996, ISBN 3-432-97422-1

Franz HE, Hörl WH: Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik. 5. neubearb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-497705-2

6.18 Nierentransplantation

Matthias Girndt

Auf einen Blick

englisch: kidney transplantation

Die Nierentransplantation ist in der Behandlung der chronischen terminalen Niereninsuffizienz ein etabliertes therapeutisches Standardverfahren. In Deutschland werden jährlich etwa 2000 Nierentransplantationen durchgeführt. Bei der Leichennierentransplantation liegt die Einjahresfunktionsrate bei 85%, nach 5 Jahren arbeiten noch etwa 60% der Organe. Die Ergebnisse bei HLA-identischen Lebendtransplantationen liegen bei 95% bzw. 85%.
Neben der Transplantation von Leichennieren kommt der Lebendspende (Verwandte 1. Grades) zunehmende Bedeutung zu. Die Nierentransplantation kann bei den meisten der zu terminaler Niereninsuffizienz führenden Erkrankungen durchgeführt werden; Kontraindikationen ergeben sich überwiegend aus der Gesamtsituation des individuellen, häufig multimorbiden Patienten. Gegenüber anderen Verfahren der Nierenersatztherapie führt die Transplantation zu einer Verbesserung des Krankheitszustandes und der Lebensqualität. Demgegenüber stehen eine dauerhafte immunsuppressive Medikation, Infektionsrisiko sowie das Risiko der Transplantatabstoßung.

- die Entnahme von Leichennieren zur Transplantation ist an das Vorliegen des dissoziierten Hirntodes beim Spender gebunden; dieser muß anhand der Kriterien der Bundesärztekammer zweifelsfrei festgestellt werden
- der Bedarf an Organen zur Transplantation liegt deutlich höher als die Zahl der verfügbaren Nieren
- für optimale Transplantationsergebnisse sind Blutgruppenkompatibilität, hohe Übereinstimmung der Histokompatibilitätsmerkmale sowie eine kurze Latenzzeit zwischen Gewinnung und Implantation der Nieren wichtig
- die Organvergabe erfolgt unter anderem auf der Basis von Histokompatibilität, Wartezeit und Dringlichkeit der Transplantation
- an die Lebendspende sind strenge Maßstäbe anzulegen, vor allem in Hinblick auf die Freiwilligkeit des Spenders
- die immunsuppressive Therapie wird in der Regel als Kombinationsbehandlung aus 2–3 Immunsuppressiva mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus durchgeführt; die Therapie soll Abstoßungskrisen verhindern und gleichzeitig ein möglichst geringes Infektionsrisiko gewährleisten

Ziele
- Besserung der Anämie
- Besserung der Osteopathie
- Wegfall diätetischer Restriktionen
- Unabhängigkeit von zeitaufwendigen Dialyseverfahren
- berufliche und soziale Rehabilitation
- bei Kindern: Aufholen der Wachstumsretardierung

Grundlagen

Mit Weiterentwicklung der chirurgischen Technik der Nierentransplantation in den vergangenen Jahrzehnten stehen heute Probleme der immunologischen Verträglichkeit im Vordergrund. Die dauerhaft erforderliche Immunsuppression erfolgt auf dem Grat zwischen Organabstoßung und Überimmunsuppression, letztere mit der Gefahr von Infektionen und der Entwicklung von Malignomen. Die dauerhafte Prognose der Organe hängt von einer Reihe von Faktoren ab. Das Auftreten einer akuten Abstoßungsreaktion, auch wenn sie beherrscht werden kann, verschlechtert die Langzeitprognose. Große Sammelstatistiken haben die Bedeutung der HLA-Kompatibilität für die Prognose belegt. Die humanen Leukozytenantigene (HLA) werden in Klasse-I-Moleküle (HLA-A- und -B-Locus) und Klasse-II-Antigene (HLA-DR-Locus) eingeteilt und sind Zielstrukturen der Immunreaktion gegen das transplantierte Organ. Jeder Mensch trägt zwei Allele dieser drei Haupthistokompatibilitäts-Antigene. Zur Steigerung der HLA-Übereinstimmung erfolgt die Organverteilung über die multinationale Warteliste der Eurotransplant-Stiftung, der Deutschland, die Beneluxstaaten und Österreich angeschlossen sind. Trotz einer Warteliste von etwa 10000 Patienten kann eine komplette Übereinstimmung aller sechs Antigene nur bei etwa 20–25% der Transplantationen erreicht werden.
Mindestanforderung an die Organkompatibilität ist die Übereinstimmung der AB0-Blutgruppe, da Blutgruppenantigene auch vom Endothel des Transplantats exprimiert werden. Für die HLA-Merkmale wird eine bestmögliche Übereinstimmung angestrebt. Weitere Faktoren, die sich auf die Vergabe der Organe auswirken, sind das Vorliegen gegen Spender-HLA gerichteter zytotoxischer Antikörper des Empfängers und die Zeit zwischen Organentnahme und Transplantation (Ischämiezeit). Auch die individuelle Wartezeit eines Patienten wird hier berücksichtigt.

Indikation und Empfängerauswahl

Mit zunehmender Erfahrung konnte die Indikation zur Nierentransplantation in den letzten Jahren erweitert werden. So sind prinzipiell fast alle Formen der terminalen Niereninsuffizienz mit diesem Verfahren zu behandeln. Die Nierentransplantation ist das Nierenersatzverfahren, das dem Patienten die größten individuellen Freiheiten ermöglicht und daneben auch am kostengünstigsten ist. Kontraindikationen

PLUS

6.41 Evaluierung der Transplantationsfähigkeit

Eine Reihe von Grundkrankheiten, die früher zur Ablehnung einer Transplantation geführt hätten, sind heute auf Grund neuerer Erfahrungen keine Kontraindikation mehr. Patienten mit Diabetes mellitus oder inaktiven Systemerkrankungen können transplantiert werden. Bei Morbus Wegener ist auch bei mäßiggradiger Krankheitsaktivität eine Nierentransplantation möglich. Bezüglich des Lebensalters wird keine strikte Grenze gezogen, die individuelle Situation des Patienten muß in die jeweilige Beurteilung eingehen. Am häufigsten ergeben sich Kontraindikationen aus einer fortgeschrittenen generalisierten Arteriosklerose oder schweren koronaren Herzkrankheit.
Bei der Voruntersuchung des Patienten müssen infektiöse Foci ausgeschlossen werden, wozu eine zahn-, augen- und HNO-ärztliche Untersuchung durchgeführt wird. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein 10fach erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen. Daher sollte bei allen Transplantationskandidaten eine Ergometeruntersuchung durchgeführt werden. Bei Patienten > 55 Jahren, bei Diabetikern bereits ab 45 Jahren, ist zur kardialen Abklärung auch eine Koronarangiographie angezeigt. Eine urologische Untersuchung klärt Besonderheiten, die eine Transplantation chirurgisch erschweren.
In Deutschland sind etwa 3% der terminal Niereninsuffizienten chronische Träger des Hepatitis-B-Virus. Die Immunsuppression im Rahmen einer Nierentransplantation setzt diese Patienten dem Risiko einer chronischen oder sogar fulminanten Leberschädigung aus. Demgegenüber spielt die Immunantwort in der Pathogenese der HepatitisC eine geringere Rolle, so daß hier die Indikation zur Transplantation großzügiger gestellt werden kann. Zur Abwägung des Risikos wird die Durchführung einer Leberbiopsie vor Transplantation empfohlen. Bei ausgeprägten histologischen Veränderungen mit reduzierter Leberzellmasse sollte von einer Transplantation Abstand genommen werden.
Kontrovers diskutiert wird die Frage, ob und wann Patienten nach kurativ behandelten Malignomen transplantationsfähig sind. Im allgemeinen wird eine Karenzzeit ohne Rezidiv von zwei Jahren gefordert. Die Wartezeit ist von Art und Ausdehnung des Tumors abhängig. So kann bei In-situ-Karzinomen der Mamma oder des Kolons und bei früh behandelten Nierenkarzinomen bereits früher transplantiert werden, für spätere Stadien von Kolon- oder Brusttumoren reicht eine zweijährige Karenzzeit jedoch nicht aus.
Vor der Anmeldung zur Transplantation wird die HLA-Typisierung und die Bestimmung zytotoxischer Antikörper durchgeführt. Zur Bildung zytotoxischer Antikörper kommt es häufig nach Bluttransfusionen oder Schwangerschaften. Hohe Immunisierungsraten erschweren die Transplantation, weil mit ihnen die Wahrscheinlichkeit ansteigt, daß der Empfänger Antikörper gegen ein für ihn vorgesehenes Transplantat hat, die eine hyperakute humorale Abstoßung auslösen könnten.

ergeben sich in den meisten Fällen aus Begleiterkrankungen der häufig multimorbiden Patienten. Eine gründliche Voruntersuchung des Patienten vor Anmeldung auf die Warteliste soll die Risiken der Transplantation mindern (s. Plus 6.41).
Kontraindikationen
- aktive Infektion
- immunologisch aktive Systemerkrankung
- Malignom < 2–4 Jahre nach kurativer Behandlung
- aktives Ulkusleiden
- schwere koronare Herzkrankheit
- schwere allgemeine bzw. zerebrale Gefäßsklerose
- urologische Abnormitäten
- Lebenserwartung < 1 Jahr
- unkontrollierte Psychose
- fortbestehende Suchterkrankung
- fehlende Compliance

Organspende

Die Leichennierentransplantation macht in der Bundesrepublik den größten Anteil der Transplantationen aus. Voraussetzung für die Organentnahme ist das Vorliegen des dissoziierten Hirntodes als Zeichen des endgültigen und irreversiblen Todes des Menschen (s. Plus 6.42). Bei mechanischer Ventilation und häufig medikamentös unterstütztem Kreislauf kann unter Beachtung der entsprechenden Voraussetzungen die Organentnahme erfolgen.

Kontraindikationen für eine Organspende

- Malignome (außer Hirntumoren)
- i.v. Drogenabusus
- HIV-Infektion
- HBsAg-positive Hepatitis
- prolongierter Schock
- fehlende Zustimmung

PLUS

6.42 Der dissoziierte Hirntod

Der dissoziierte Hirntod kann bei primären (Schädel-Hirn-Trauma, intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung, primäre Hirntumoren) oder sekundären (Hypoxie, Schock) Hirnschädigungen auftreten. Die Ursache der Hirnschädigung muß eindeutig diagnostiziert sein. Das klinische Bild besteht aus Koma, Ausfall der Spontanatmung und Fehlen der Hirnstammreflexe. Zur Hirntoddiagnostik müssen eine Intoxikation, eine Unterkühlung und ein metabolisches Koma ausgeschlossen sein, die die klinischen Zeichen imitieren könnten.
Die klinische Diagnostik des Hirntodes muß durch zwei vom Transplantationsteam unabhängige, erfahrene Ärzte erfolgen. Bleiben alle klinischen Zeichen über eine definierte Beobachtungszeit nachweisbar, so kann der Hirntod eindeutig diagnostiziert werden. Diese Beobachtungszeit beträgt bei Erwachsenen und älteren Kindern nach primärer Hirnschädigung 12 h. Bei Kindern bis zum zweiten Lebensjahr ist eine Beobachtung von 24 h erforderlich, bei sekundärer Hirnschädigung ist 72 h zu beobachten. Die Beobachtungszeiten können durch ergänzende technische Untersuchungen abgekürzt werden, beispielsweise durch ein Null-Linien-EEG > 30 min oder den Nachweis eines zerebralen Zirkulationsstillstandes durch transkranielle Dopplersonographie.

Eine strikte Altersgrenze für Organspender gibt es nicht, die jeweilige individuelle Einschätzung ist maßgeblich. Malignome sind allgemein eine Kontraindikation gegen eine Organspende. Hiervon ausgenommen sind primär zerebrale Tumoren, die nicht nach extrazerebral metastasieren. Infektionsserologische Untersuchungen mittels Schnelltest gehören als Routinediagnostik zur Spenderevaluierung. HIV- und

HBsAg-positive Spender sind von der Organspende ausgeschlossen. Ein prolongierter Schock mit akutem Nierenversagen und hohem Katecholaminbedarf kann zur Ablehnung der Nierenexplantation führen.
Seit 1997 gibt es eine gesetzliche Regelung der Organspende in Deutschland. Falls keine Erklärung des Verstorbenen selbst vorliegt (z.B. Organspenderausweis), werden die nächsten Angehörigen um Zustimmung gebeten. In Österreich gilt das Modell der Widerspruchsregelung, wonach eine Organentnahme grundsätzlich rechtens ist, wenn keine anderslautende Erklärung des Verstorbenen vorliegt.
Das Angebot an Spendernieren in der Bundesrepublik ist nicht in der Lage, den Bedarf zu decken. Während jährlich etwa 4000 Nieren benötigt würden, standen in 1995 nur 2128 Organe zur Verfügung. In anderen Ländern sieht die Situation nicht wesentlich günstiger aus. Dieses Mißverhältnis hat zu einem Anwachsen der Warteliste zur Transplantation auf fast 10000 Patienten geführt. Zunehmend kommt daher die Lebendspende als Alternative in die Diskussion. Während in der Bundesrepublik in 1995 nur 83 Lebendtransplantationen durchgeführt wurden (4% aller Nierentransplantationen), erreicht dieser Anteil in den USA bis zu 32%.
Zum Risiko einer Nierenentnahme für den Spender wurden zahlreiche Studien durchgeführt. Diese beziffern das Mortalitätsrisiko im Zusammenhang mit der Operation mit 0,1–0,4%, die perioperative Morbidität mit 1,8–3% (Wundinfektion, Lungenembolie, Blutung, Sepsis). Eine Studie fand als Langzeitkomplikation in 10–20% der Spender eine milde arterielle Hypertonie sowie eine leichte Proteinurie, dies wurde jedoch in weiteren Arbeiten nicht bestätigt. Ein progredienter Funktionsverlust wurde in Langzeitstudien >20 Jahre nicht beobachtet.
In der Bundesrepublik gibt es 42 Nierentransplantationszentren. Da potentielle Organspender häufig in Kliniken behandelt werden, die nicht selbst Transplantationen durchführen, haben alle Transplantationszentren Bereitschaftsdienste als Ansprechpartner für Krankenhäuser der jeweiligen Region eingerichtet. Diese organisieren auch den praktischen Ablauf einer Organspende.

Durchführung

Vor der Nierentransplantation erfolgt eine gründliche klinische Untersuchung des Patienten zum Ausschluß einer akut aufgetretenen Kontraindikation, eventuell wird hierzu apparative Diagnostik hinzugezogen. Bei Vorliegen von Hyperkaliämie oder Überwässerung wird eine Dialysebehandlung durchgeführt. Im allgemeinen ist ein eher großzügig bemessenes Intravasalvolumen günstig für die Frühfunktion des Transplantats, doch sollte eine frühpostoperative Dialyse schon wegen der notwendigen Heparinisierung vermieden werden. Die Immunsuppression wird mit einer Gabe von 500mg Methylprednisolon direkt vor Anastomoseneröffnung begonnen. Darüber hinaus wird eine antibiotische Prophylaxe, beispielsweise mit einem Cephalosporin der dritten Generation, durchgeführt, die bis zur Entfernung von Kathetern und Drainagen beibehalten wird. Üblicherweise wird vor der Nierentransplantation keine Nephrektomie der Eigennieren durchgeführt. Sehr große, raumfordernde Zystennieren, eine unbehandelbare Hypertonie oder infektiöse Foci können dies jedoch erforderlich machen.
Die Transplantatniere wird in aller Regel extraperitoneal in die Fossa iliaca implantiert (s. Abb. 6.39). Aus anatomischen Gründen bietet es sich an, rechte Nieren in die linke Fossa iliaca und umgekehrt zu implantieren, da die dorsal liegende

Situs nach Nierentransplantation

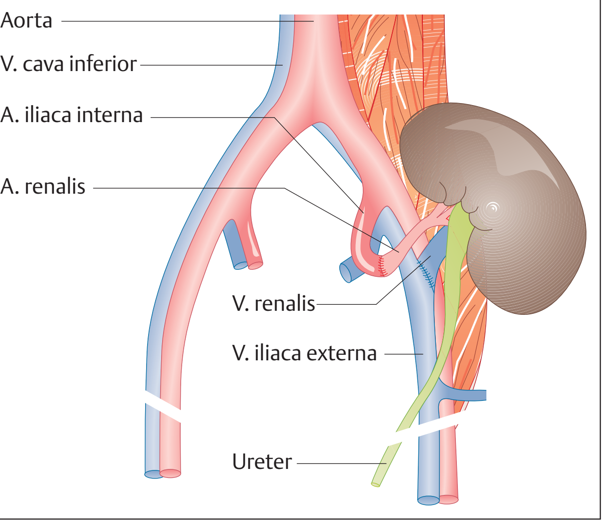


Abb. 6.39 Situs nach Nierentransplantation; das Transplantat ist in der linken Fossa iliaca arteriell und venös an die Iliakalgefäße angeschlossen, der Ureter ist submukös ins Blasendach implantiert

Nierenvene dann ohne Überkreuzung der Arterie anastomosiert werden kann. Leichennieren werden, wenn möglich, mit einem Patch aus der Aorta und V. cava präpariert. Die Nierenvene wird End-zu-Seit mit der V. iliaca externa oder der V. iliaca communis anastomosiert. Die A. renalis wird End-zu-Seit mit der A. iliaca externa oder End-zu-End mit der A. iliaca interna anastomosiert. Der Ureter der Transplantatniere wird direkt in einem submukösen Tunnel in das Blasendach implantiert. Damit soll ein Reflux verhindert werden.

Therapie

Immunsuppression

Die Organtransplantation erfordert eine dauerhafte medikamentöse Immunsuppression. Es steht heute eine Reihe verschiedener potenter Immunsuppressiva mit unterschiedlichen Angriffspunkten am Immunsystem zur Verfügung (s. Abb. 6.40 und Plus 6.43).
Über die Durchführung der Immunsuppression gibt es bislang keinen allgemein anerkannten Konsens. Als Dauertherapeutika stehen zur Zeit für die Nierentransplantation Ciclosporin A, Azathioprin und Steroide im Vordergrund, neuere Substanzen im klinischen Einsatz sind Mycophenolat und Tacrolimus (FK506). Zur Induktionsbehandlung kann zusätzlich Antilymphozytenglobulin (ALG) verwendet werden, in der Abstoßungsbehandlung haben Steroide, ALG und der monoklonale T-Zell-Antikörper OKT3 einen festen Platz.
Das Risiko einer akuten Abstoßungsreaktion ist in den ersten drei Monaten nach Transplantation am höchsten. In dieser Zeit muß daher die Immunsuppression intensiver sein als im weiteren Verlauf. Die Intensität der Immunsuppression soll sich am immunologischen Risiko der Transplantation (HLA-Übereinstimmung, Vorliegen präformierter Antikörper, Lebensalter des Empfängers, vorherige Transplantation) orientieren. In der Langzeitbehandlung wird eine Reduktion angestrebt, um die Risiken der Infektion und Malignoment-

Immunsuppressiva – Angriffspunkte

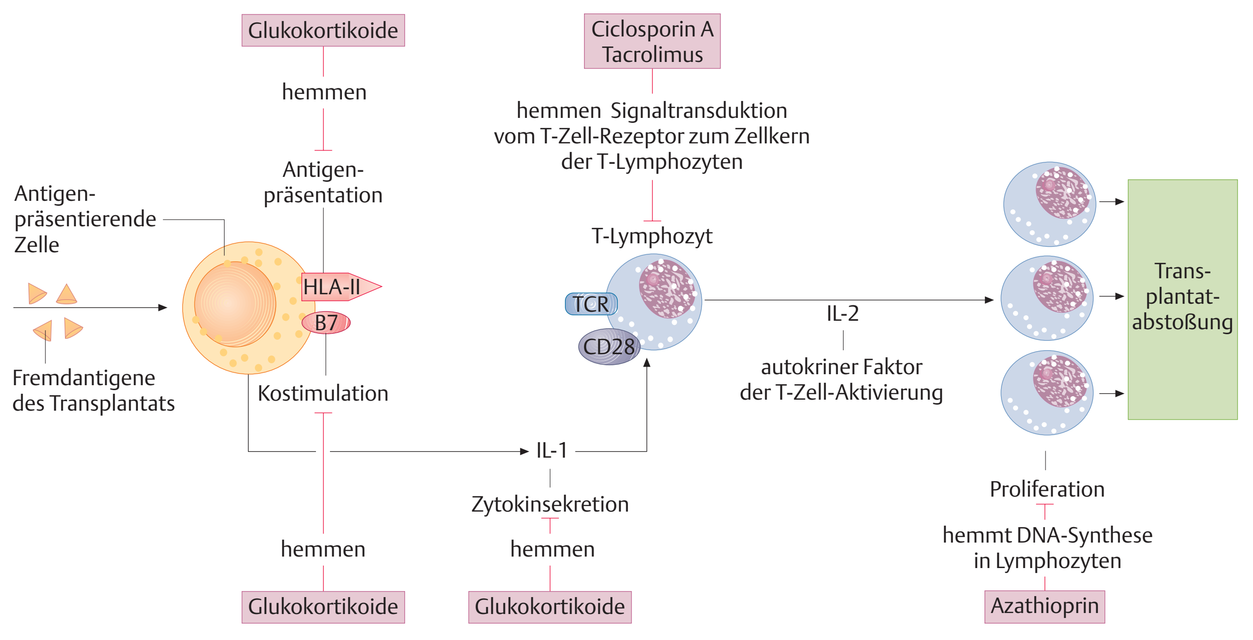


Abb. 6.40 Angriffspunkte der gebräuchlichsten Immunsuppressiva

wicklung sowie die unerwünschten Wirkungen der Immunsuppressiva zu vermindern.

Komplikationen

Frühpostoperative Phase (bis vier Wochen)

Typische frühpostoperative Komplikationen neben der Transplantatabstoßung (s. Plus 6.44), die überwiegend in den ersten 3 Monaten nach Transplantation auftritt, prinzipiell aber jederzeit vorkommen kann, sind

- Blutung
- Gefäßthrombosen
- Urinlecks
- Ureterstenosen
- Lymphozelen
- primäres akutes Transplantatversagen
- Ciclosporin-A-Nephrotoxizität
- bakterielle Infektionen

Spätpostoperative Phase (1–6 Monate)

Infektionen

Bereits etwa einen Monat nach Transplantation beginnt sich das Bild der typischen Komplikationen zu wandeln. Infektiöse Komplikationen spielen die Hauptrolle, doch das Erregerspektrum ändert sich. Sind anfangs Wundinfektionen und allgemein bakterielle Infekte häufig, so treten nun virale Infektionen in den Vordergrund.

CMV-Infektion: Am häufigsten bereitet die Zytomegalie-Infektion diagnostische Schwierigkeiten. Bei Patienten mit vorbestehender CMV-Infektion tritt häufig eine Reaktivierung auf, erkennbar an erneutem Nachweis von CMV-IgM-Antikörpern. Lag vor Transplantation noch keine Infektion vor, so kann es zur Neuinfektion kommen. Dies ist besonders wahrscheinlich, wenn der Organspender CMV-Träger war. Daher wird in dieser Hochrisikosituation eine prophylaktische Gabe von Ganciclovir, gegebenenfalls auch Hyperimmunglobulin (100 mg/kgKG) empfohlen. Klinisch treten Fieber, Krankheitsgefühl, Myalgien und Arthralgien auf. Häufig kommt es zur Nierenfunktionsverschlechterung, so daß sich die Differentialdiagnose zur Abstoßung stellt. Schwere Verläufe zeigen eine Leberbeteiligung, bedrohlich sind die CMV-Pneumonie sowie die Retinitis und Enzephalitis. Eine Frühdiagnose kann durch Nachweis des CMV-early-Antigens (pp65-Antigen) in Granulozyten gestellt werden. Eine Therapie der reaktivierten oder frischen CMV-Infektion unter Immunsuppression erfolgt mit Ganciclovir (5 mg/kgKG über 2–3 Wochen, eventuell kombiniert mit Hyperimmunglobulin). Eine Reduktion der Immunsuppression kann erforderlich sein, um den immunsuppressiven Effekt der CMV-Infektion auszugleichen, der opportunistische Superinfektionen begünstigt. Daneben kann jedoch die CMV-induzierte Hochregulation von Klasse-II-Antigenen auch eine akute Abstoßung auslösen.

Seltenere Infektionen: Die Reaktivierung von EBV, Varizella-Zoster- oder Herpes-simplex-Infekten ist sehr selten. EBV wird mit der Entwicklung von lymphoproliferativen Erkrankungen nach Transplantation in Verbindung gebracht. Je nach Schwere der Erkrankung kann eine antivirale Therapie mit Ganciclovir erforderlich sein. Das Risiko von Pilzinfektionen ist insbesondere bei intensiver Antibiotikabehandlung von bakteriellen Komplikationen nach Transplantation gegeben. Einer oralen Candidiasis als häufigster Pilzinfektion sollte mit prophylaktischen Amphotericin- oder Fluconazol-Mundspülungen begegnet werden. Seltener sind opportunistische Infektionen, beispielsweise mit Pneumozystis, sowie Mykobakteriosen.

Arterielle Hypertonie

Fast die Hälfte der Nierentransplantierten entwickelt im weiteren Verlauf eine arterielle Hypertonie. In den ersten sechs Monaten liegt die Prävalenz sogar bei etwa 80%. Ursächliche Faktoren sind eine vorbestehende Hypertonie, ei-

PLUS

6.43 Medikamentöse Immunsuppression

Steroide
Der Wirkungsmechanismus der Steroide beruht auf einer Interaktion mit Funktionen der antigenpräsentierenden Zellen (s. Abb. 6.40), deren stimulatorische Aktivität gegenüber T-Lymphozyten herabgesetzt wird. Es kommt zur Blockade der Produktion proinflammatorischer Zytokine und zur Hemmung kostimulatorischer Oberflächenmoleküle. Steroide werden in der prophylaktischen Dauerimmunsuppression eingesetzt. Die Dosierung von Prednisolon liegt bei 500 mg i. v. vor Anastomoseneröffnung und am ersten postoperativen Tag, dann absteigend bis 0,2 mg/kgKG nach einem Monat. Als Dauertherapie wird eine Dosierung von 2–4 mg/d angestrebt. Diese Dosis versucht die steroidtypischen unerwünschten Wirkungen gering zu halten. Hierbei spielen im Langzeitverlauf besonders die gestörte Glukosetoleranz, die Hypertonie, die Osteoporose und die Ausbildung einer Katarakt eine Rolle. Die zahlreichen antiinflammatorischen Wirkungen tragen auch zum Effekt auf die akute Abstoßungsreaktion bei. Hier sind Steroide die Therapeutika der Wahl.

Azathioprin
Das Purinanalog Azathioprin wirkt nach metabolischer Aktivierung im Organismus zu 6-Mercaptopurin als Antimetabolit. Azathioprin führt zu einer Inhibition der DNA- und RNA-Synthese (s. Abb. 6.40) und hemmt dadurch die Proliferation allospezifisch aktivierter T-Lymphozyten. Die Substanz wird zur Erhaltungsimmunsuppression eingesetzt, hat keinen Effekt bei der akuten Abstoßungsreaktion. Die Dosierung beginnt mit 2 mg/kgKG nach der Transplantation und orientiert sich im weiteren Verlauf an der Leukozytenzahl, bei Absinken unter den Normbereich wird die Dosis reduziert. Unerwünschte Wirkungen bestehen in einer Leukopenie, selten auch Thrombopenie, gastrointestinalen Effekten, seltener Pankreatitis oder Leberfunktionsstörungen.

Ciclosporin A
Die Wirkung von Ciclosporin A beruht auf einer Interaktion mit der Signaltransduktion des T-Zell-Antigenrezeptors (s. Abb. 6.40). Hierdurch wird die Produktion von T-Zell-Zytokinen, in erster Linie von IL-2, unterbunden. Ciclosporin A eignet sich zur Prophylaxe der Abstoßungsreaktion, kann jedoch nicht zur Rejektionstherapie verwendet werden. Die Dosierung erfolgt anhand des Blutspiegels, der in den ersten drei Monaten höher liegen und danach entsprechend dem immunologischen Risiko reduziert werden soll. Wichtigste unerwünschte Wirkung von Ciclosporin A neben den Risiken der Überimmunsuppression ist die Nephrotoxizität. Daneben finden sich vor allem eine arterielle Hypertonie, eine kutane Hypertrichose, Gingivahyperplasie und eine periphere Polyneuropathie. Die Dosierung von Ciclosporin A wird durch zahlreiche Interaktionen mit anderen Pharmaka erschwert. Diese können sowohl die Blutspiegel von Ciclosporin senken (viele Antiepileptika, Tuberkulostatika usw.) als auch erhöhen (Verapamil, Diltiazem, Tetrazykline usw.).

Tacrolimus (FK506)
Tacrolimus hat einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Ciclosporin A, ist jedoch etwa 100 mal wirksamer. Es hat seinen festen Platz in der Lebertransplantation, wird aber auch in der Nierentransplantation zunehmend eingesetzt. Bei präziser Blutspiegeleinstellung soll die Nephrotoxizität nicht schwerwiegender sein als bei Ciclosporin A.

Mycophenolat
Die Mycophenolsäure ist erst kürzlich als Immunsuppressivum nach Organtransplantation eingeführt worden. Der Wirkungsmechanismus entspricht prinzipiell dem Azathioprin, doch sollen Wirksamkeit und Verträglichkeit günstiger sein, da ein Stoffwechselschritt inhibiert wird, der besonders in aktivierten Lymphozyten von Bedeutung ist.

T-Zell-Antikörper
Antilymphozytenglobulin (ALG) kann zur Induktionsbehandlung nach Transplantation und bei akuter, steroidresistenter Abstoßung verwendet werden. Es handelt sich um polyklonale Antikörperpräparationen aus Kaninchen oder Pferd gegen humane T-Lymphozytenantigene. Neben febrilen Reaktionen auf die Applikation kann es zur Überimmunsuppression sowie zur Bildung neutralisierender Antikörper gegen Kaninchen- oder Pferdeimmunglobuline kommen.
Nur für die Behandlung steroidrefraktärer Abstoßungskrisen ist der monoklonale T-Zell-Antikörper Anti-CD3 (OKT3) zugelassen. Die Zahl der Lymphozyten im Differentialblutbild sinkt stark ab. Die übliche Dosierung liegt bei 5 mg/d über 10–14 Tage. Während dieser Zeit wird zur Vermeidung der Überimmunsuppression die Gabe von Ciclosporin A pausiert. Bei der OKT3-Behandlung kommt es sehr häufig zur sogenannten First-use-Reaktion, die auf der Freisetzung von Zytokinen aus T-Zellen beruht. Um die Entwicklung von Fieber, Übelkeit und insbesondere die Gefahr des Lungenödems zu mindern, werden die ersten drei Applikationen unter Steroidschutz durchgeführt. Zu den Risiken von T-Zell-Antikörpern sowie generell einer zu intensiven Immunsuppression gehört die Entwicklung von Lymphomen, insbesondere bei sequentieller Anwendung von ALG und OKT3 oder der Überschreitung einer kumulativen Dosis von 75 mg OKT3.

ne noch nicht normalisierte Nierenfunktion, eine Hochdruckgenese durch die Eigennieren und die Gabe von Ciclosporin und Steroiden. Eine kurzfristige Verschlechterung der Hypertonie kann ein Hinweis auf eine akute Rejektion oder die Entwicklung einer Perfusionsstörung des Transplantats sein.

Langzeitnachsorge

Chronische Abstoßung

In den letzten Jahren konnte eine deutliche Verbesserung der Transplantatfunktionsrate im ersten Jahr nach Transplantation erreicht werden, die überwiegend auf die Einführung von Ciclosporin A zurückzuführen ist. Die Langzeitfunktionsrate hat sich dagegen wenig geändert. Wichtigster Faktor für den Funktionsverlust ist ein Prozeß, der als chronische Transplantatabstoßung bezeichnet wird. Ob es sich dabei jedoch um eine Form der immunologisch bedingten Transplantatabstoßung handelt, ist nicht gesichert. Das Auftreten von akuten Abstoßungen gehört zu den Risikofaktoren des chronischen Funktionsverlustes. Ferner scheinen arteriosklerotische Prozesse bzw. eine glomeruläre Hyperfiltration beteiligt zu sein. Die Symptomatik besteht in einem schleichenden Funktionsverlust, einer zunehmenden Hypertonie und Proteinurie. Charakteristischerweise läßt sich der Prozeß der chronischen Rejektion nicht durch die be-

PLUS

6.44 Die Transplantatabstoßung

Hyperakute Abstoßung
Dies ist die schwerste Verlaufsform der Transplantatabstoßung. Sie beruht auf dem Vorliegen präformierter Antikörper gegen AB0-Blutgruppenantigene oder HLA-Antigene des Transplantats. Da diese Antikörper mit dem Endothel des Transplantats reagieren, wird sie auch als vaskuläre Abstoßung bezeichnet. Innerhalb von Minuten bis Stunden kommt es zur Nekrose des Organs. Derartige hyperakute Abstoßungen werden weitgehend durch den Nachweis spenderspezifischer Antikörper vor Transplantation vermieden.

Akute zelluläre Abstoßung
Die akute Abstoßung eines Allotransplantats wird prinzipiell durch zwei Mechanismen ausgelöst. Einerseits können Fremdantigene, insbesondere HLA-Klasse-II-Antigene, durch antigenpräsentierende Zellen (APZ) des Empfängers phagozytiert und prozessiert werden. Die APZ präsentieren antigene Peptide auf empfängereigenen Klasse-II-Antigenen und aktivieren damit Effektor-T-Lymphozyten. Dieser indirekten Aktivierung steht eine direkte Aktivierung von Empfängerlymphozyten durch APZ des Organspenders gegenüber, da immunkompetente Zellen mit dem Transplantat übertragen werden. In beiden Fällen entsteht eine T-lymphozytäre Reaktion des Empfängers gegen das Transplantat. Typischerweise tritt die akute Abstoßung zwischen dem Ende der ersten Woche und dem dritten Monat nach Transplantation auf. Möglich bleibt sie jedoch zu jedem Zeitpunkt, beispielsweise bei Versagen der immunsuppressiven Therapie. Die akute Rejektion ist in den meisten Fällen einer medikamentösen Abstoßungstherapie zugänglich.

Klinische Zeichen der Transplantatabstoßung sind ein Rückgang der Diurese, ein Anstieg des Serumkreatinins, Fieber, ein Blutdruckanstieg sowie eine Schwellung des Transplantats. Differentialdiagnostisch auszuschließen ist eine Urinabflußstörung, eine Störung der Organperfusion, eine Infektion, insbesondere mit Zytomegalie-Virus, oder eine Ciclosporintoxizität. An diagnostischen Mitteln stehen Sonographie, Dopplersonographie, das Perfusionsszintigramm, die Angiographie und die Biopsie zur Verfügung. Dopplersonographisch kann die Organperfusion beurteilt werden. Aus dem Verhältnis der systolischen und diastolischen arteriellen Flüsse in der Niere wird als Verlaufsparameter ein Widerstandsindex bestimmt. Steigt dieser bei Vorliegen weiterer klinischer Zeichen im Verlauf deutlich an, so besteht der Verdacht auf eine akute Abstoßung. Die Diagnose der Transplantatabstoßung kann durch die perkutane Biopsie des gut zugänglichen Organs gesichert werden.
Therapie der Wahl bei der ersten Abstoßungsepisode ist die Gabe von Methylprednisolon 500 mg i. v. an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Ist die Abstoßung hierdurch nicht beherrschbar, so wird, falls noch nicht geschehen, die Biopsie durchgeführt und eine Behandlung mit OKT3 oder ALG eingeleitet.
Über die Inzidenz des akuten Transplantatnierenversagens gibt es unterschiedliche Angaben, die bis zu 60 % der Transplantationen reichen. In der Regel handelt es sich um eine ischämisch bedingte, prinzipiell reversible akute tubuläre Nekrose. Etwa 5 % der Nieren mit akutem Transplantatversagen nehmen keine Funktion auf. Für die übrigen Organe belegen große Sammelstatistiken eine gegenüber sofort funktionierenden Organen leicht reduzierte Langzeitprognose.

kannten Immunsuppressiva beeinflussen. Therapeutisch kann nur eine Progressionsverzögerung durch konsequente Blutdruckkontrolle versucht werden.

Rekurrierende Grundkrankheit

Etwa 4 % der Transplantatverluste im Langzeitverlauf entstehen durch ein erneutes Auftreten der Grundkrankheit im Transplantat. Am häufigsten tritt die Grundkrankheit beim Diabetes mellitus wieder auf, wo in fast allen Fällen Zeichen der Glomerulosklerose vorkommen. Der Verlauf ist meist schneller als in den Eigennieren, eine diabetische Nephropathie im Transplantat kann in 5–10 Jahren entstehen. Ebenfalls häufig tritt eine fokalsegmentale Glomerulonephritis wieder auf, erkennbar am relativ frühzeitigen Einsetzen einer großen Proteinurie. Etwa 30–40 % dieser Transplantate gehen infolge der Grundkrankheit verloren. Das histologische Wiederauftreten einer membranoproliferativen Glomerulonephritis oder IgA-Nephritis führt hingegen meist nicht zur klinischen Manifestation.
Auch Transplantatnieren sind nicht gegen das Auftreten einer nicht vorbestehenden glomerulären Schädigung gefeit, diese De-novo-Schädigungen sind jedoch selten.

Knochenstoffwechsel

Nach der Transplantation dauert es häufig Wochen bis zur Normalisierung des Parathormons. Oftmals bleiben diese Werte sogar erhöht, weil sich die Hyperplasie der Epithelkörperchen sehr langsam zurückbildet oder eine Autonomie im Sinne des tertiären Hyperparathyreoidismus aufgetreten ist. Diese Veränderungen finden ihre Reflexion in einer sehr langsamen oder ausbleibenden Rückbildung der renalen Osteopathie. Hinzu kommen steroidbedingte Knochenveränderungen, gelegentlich entstehen aseptische Hüftkopfnekrosen.

Malignome

Ein Risiko der Immunsuppression ist die Entwicklung maligner Erkrankungen, besonders von Tumoren der Haut und lymphoproliferativen Erkrankungen. Das Risiko der Hauttumoren ist unter anderem mit der Sonnenbestrahlung assoziiert und kann durch Sonnenschutz entscheidend vermindert werden. Lymphoproliferative Erkrankungen stehen in Beziehung zur Intensität der Immunsuppression. Besonders die Anwendung von T-Zell-Antikörpern wie OKT3 steigert das Risiko dieser Malignome, wobei die kritische kumulative Schwellendosis bei 75 mg liegt. Kausal scheint die Neuinfektion oder Reaktivierung einer EBV-Infektion beteiligt zu sein. Lymphoproliferative Erkrankungen treten in der Regel in den ersten 30 Monaten nach Transplantation auf. Danach steigt das Risiko maligner Erkrankungen mit der Dauer der Immunsuppression, insbesondere ab etwa dem vierten Jahr.

SERVICE Nierentransplantation

Literatur

Danovitch GM: Handbook of Kidney Transplantation. 2nd ed. Little Brown, Boston 1996

Suthanthiran M, Strom TB: Renal transplantation. N Engl J Med 331 (1994) 365–376

Keywords

kidney transplantation, immunosuppressive therapy, acute/chronic transplant rejection, organ donation

Ansprechpartner

Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V., Emil von Behring-Passage 1, 63263 Neu-Isenburg, Tel 06102/3590, Fax 06102/359344, Internet http://www.dsk.de/rds/01191.htm

Verein für Dialyse- und Transplantationsmedizin, Julius-Leber-Weg 4, 89075 Ulm/Donau, Tel und Fax 0731/9267717

Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Emil-von Behring-Passage, 63263 Neu-Isenburg, Tel 06102/30080, Fax 06102/3008134, Internet: http://www.medizin.fu-berlin.de/transplantation/zusammen.htm #dtg

Bundesverband der Organtransplantierten e.V. (BDO), Unter den Ulmen 98, 47137 Duisburg, Tel 0203/442010, Fax 0203/442127, Internet: http://members.aol.com/BDOMUC/index.htm

Patientenliteratur

Pichlmayr J, Pichlmayr R: Lebenschance Organtransplantation. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-146-6
Wissenswertes über Durchführung und Probleme von Organtransplantationen.

Franz HE: Dialysebehandlung und Nierentransplantation. 5.Aufl. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-250-0
Vor- und Nachteile der verschiedenen Behandlungsmethoden. Leben im Alltag. Ernährungsrichtlinien. Langzeitprobleme.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Kremer B, Broelsch CE, Henne-Bruns D: Atlas of Liver, Pancreas and Kidney Transplantation. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-127201-5

Largiader F: Checkliste Organtransplantation. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-102032-6

6.19 Nieren- und Hochdruckkrankheiten in der Schwangerschaft

Hans Köhler

Auf einen Blick

Synonym: Hypertensive Komplikationen in der Schwangerschaft, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
Abkürzung: SIH

Während einer Schwangerschaft können Nierenerkrankungen oder ein Bluthochdruck entweder neu auftreten, fortbestehen oder sich verschlimmern. Die Begriffe Gestose, Präeklampsie oder SIH beschreiben Krankheitsbilder, die durch die Schwangerschaft induziert sind. Das prognostisch und therapeutisch entscheidende Symptom ist die Hypertonie.
Hypertonie in der SS ist definiert als Blutdruck ≥ 140/90 mmHg (oder Zunahme um mindestens 30/15 mmHg). Der diastolische Blutdruck wird dabei, entgegen der früheren WHO-Empfehlung, als Phase V nach Korotkoff bestimmt. Lediglich für die etwa 10% Patienten, bei denen eine große Diskrepanz zwischen plötzlich leiser werdenden Tönen (Phase IV) und ihrem völligen Verschwinden (Phase V) besteht, gilt die Phase IV als diastolischer Wert.

Unter Präeklampsie versteht man den Symptomenkomplex
- Hypertonie (≥ 140/90 mmHg)
- Proteinurie (> 0,3 g/d)
- Ödeme

früher auch EPH-Gestose genannt. Zum Bild der Eklampsie gehören zusätzlich Krampfanfälle (eklamptischer Anfall) und neurologische Ausfälle; die Konvulsionen treten in 20% der Fälle erst nach der Entbindung (bis spätestens 6 Tage) auf und haben eine hohe Letalität bei Mutter und Kind. Häufigste Todesursache ist die Hirnblutung.
Die Prävalenz der Präeklampsie beträgt 3–4% aller Schwangerschaften, das höchste Risiko haben junge Erstgebärende unter 20 Jahren. Einteilung der Schwangerschaftshypertonie siehe Tabelle 6.46. Eine schwere Verlaufsform der Präeklampsie ist das HELLP-Syndrom (in 4–19%), das eng mit der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura und dem hämolytisch-urämischen Syndrom verwandt ist. Eine rasche Einleitung der Geburt ist hier meist unumgänglich.

Tab. 6.46 **Hypertonie in der Schwangerschaft – Einteilung**

Präeklampsie (syn. idiopathische oder genuine Gestose) – schwangerschaftsbedingte Hypertonie mit Proteinurie und Ödemen; Auftreten meist nach 20. Schwangerschaftswoche, selten unmittelbar nach der Geburt
Pfropfgestose – Gestose, die sich auf eine vorbestehende Nieren- und/oder Hochdruckkrankheit „aufpfropft“; Beginn meist vor 20. Schwangerschaftswoche
schwangerschaftsunabhängige Hypertonie (essentiell, sekundär)
passagere Schwangerschaftshypertonie – schwangerschaftsbedingte Hypertonie ohne Proteinurie meist im 3. Trimenon oder im Wochenbett; Normalisierung innerhalb von 10 d post partum; bei Folgeschwangerschaften in 80% erneute Hypertonie

Grundlagen

Epidemiologie

3–4% aller Schwangerschaften gehen mit einer Präeklampsie einher; bei Zwillingsschwangerschaften ist das Risiko um das 5fache erhöht. Das höchste Risiko tragen junge Schwangere unter 20 Jahren. Verläuft die erste Schwangerschaft normal, ist das Risiko einer Präeklampsie in der 2. Schwangerschaft gering (< 1%), steigt aber wieder, wenn das 2. Kind einen anderen Vater hat. Nach unkomplizierter Präeklampsie tritt in der Folgeschwangerschaft in 5–7% ebenfalls eine Präeklampsie auf, bei komplizierter Präeklampsie erhöht sich das Risiko auf > 10%.

Physiologie

Die normale Schwangerschaft geht infolge der Adaptationsvorgänge des mütterlichen Organismus mit
- einer Natriumretention von 500–900 mmol und
- einer Wasserretention von 6–8 l

einher; isoliert auftretende Ödeme haben deshalb in der Gravidität keinen Krankheitswert. Das Plasmavolumen nimmt im ersten Trimenon um 30–45% zu, der renale Blutfluß (RBF) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) um 50%. Gleichzeitig nimmt der totale periphere Widerstand (TPR) ab. Der arterielle Mitteldruck fällt im Mittel um 10–15 mmHg, erreicht sein Minimum in der 22. Schwangerschaftswoche und steigt dann bis zum 3. Trimenon wieder auf den Ausgangswert an. Der Blutdruckabfall kommt im wesentlichen diastolisch zustande, der systolische Blutdruck bleibt weitgehend unverändert.

Pathogenese

Präeklampsie

Die Präeklampsie geht mit einer uteroplazentaren Minderdurchblutung einher. Die Pathogenese ist nicht ganz geklärt. Für die Minderperfusion werden
- uteroplazentares Mißverhältnis (deshalb gehäuft bei jungen Erstgebärenden mit kleinem Uterus und bei Mehrlingsschwangerschaften)
- familiäres Risiko (für Töchter und Schwestern um das 5fache erhöht)
- gestörte Immuntoleranz

verantwortlich gemacht (s. Abb. 6.41).
Beim HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes,

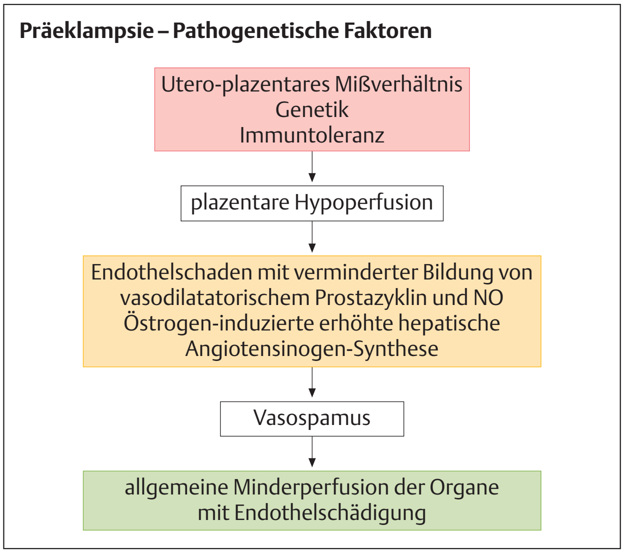


Abb. 6.41 Präeklampsie – Pathogenese

low platelets) kommt es zu einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (Nachweis: Fragmentozyten) und oft zu intrahepatischen Blutungen bis zur Leberruptur.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Präeklampsie: Die Symptome sind
- Hypertonie
- Proteinurie
- Ödeme

die nicht mit subjektiven Beschwerden einhergehen müssen, vor allem bei leichten Krankheitsbildern. Prognostisch entscheidend ist die Hypertonie.
Man unterscheidet zwischen
- schwerer Hypertonie: diastolisch ≥ 110 mmHg
- mittelschwerer Hypertonie: diastolisch ≥ 100 mmHg
- milder Hypertonie: diastolisch ≥ 90 mmHg

Eine Proteinurie > 0,3 g/24 h erhöht das fetale Risiko, wenn sie zusätzlich zur Hypertonie auftritt.
Klinische Symptome des HELLP-Syndroms sind Oberbauchschmerzen mit Übelkeit und Brechreiz (36%) sowie Kopfschmerzen.

Drohende Eklampsie: Hierunter versteht man das Prodromalstadium einer unmittelbar bevorstehenden Eklampsie (s. Tab. 6.47).

Tab. 6.47 **Zeichen einer drohenden Eklampsie**

- Blutdruck ≥ 160/110 mmHg, v.a. rascher Anstieg
- ggf. neu aufgetretene Proteinurie > 2 g/d
- Kreatininanstieg > 2,0 mg/dl
- Thrombozytenzahl < 100 000/μl oder Fragmentozyten bzw. andere Zeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (= HELLP-Syndrom)
- Oberbauchbeschwerden, besonders epigastrisch und rechter Oberbauch (Magendruck, Brechreiz)
- Kopfschmerzen, Sehstörungen (z. B. Flimmern vor den Augen, Doppeltsehen) und andere zerebrale Symptome
- kardiale Dekompensation, meist bei Hochdruck oder kardialen Veränderungen
- Retinablutungen, Exsudate oder Papillenödem
- Rückgang der Diurese

Tab 6.48 **Vorbestehender Bluthochdruck – Kontrollen**

Angiotensinbelastungstest ab der 23. SSW (für praktische Belange zu aufwendig)

Kontrolle von
- Eiweiß im Urin
- Gewicht
- Kreatinin (Serum)
- Harnsäure (Serum)
- Blutbild
- Augenhintergrund

Eklampsie: Der eklamptische Anfall tritt meist plötzlich auf und äußert sich in tonisch-klonischen Krämpfen mit und ohne Bewußtlosigkeit, ggf. mit Zungenbiß und Nachschlaf. Er kann mit einer Plazentainsuffizienz einhergehen, die das Kind stark gefährdet.

Diagnostisches Vorgehen

Ein erhöhter Blutdruck wird in der Regel bei der gesetzlichen Schwangerenvorsorge entdeckt und muß engmaschig kontrolliert werden. Bei der Blutdruckbeurteilung sind immer
- der Ausgangsblutdruck vor der Schwangerschaft
- und der normale, physiologische Blutdruckabfall bis zur 22. Schwangerschaftswoche

zu beachten. Charakteristisch für die Präeklampsie ist die Umkehr der zirkadianen Rhythmik mit nächtlichen RR-Spitzen! Dies macht nächtliche Blutdruckmessungen bzw. eine 24 h-Blutdruckmesung erforderlich.
Schwangere mit vorbestehendem Bluthochdruck (Anamnese!) gelten als Risikopatientinnen und müssen gynäkologisch engmaschig überwacht werden (s. Tab. 6.48). Der Blutdruck kann selbst gemessen werden, nächtliche Blutdruckspitzen müssen durch eine ambulante 24-h-Blutdruckmes-

Tab. 6.49 **Präeklampsie, Pfropfgestose und essentielle Hypertonie – Differentialdiagnose**

	Präeklampsie	essentielle Hypertonie	Pfropfgestose
Beginn	nach 20. Woche	vor 20. Woche	vor 20. Woche
Alter	< 20, Primipara > 35	–	–
Proteinurie	evtl. große Proteinurie	< 1 g/d	abhängig vom Nierenleiden
Harnsäure (Serum)	> 5,5 mg/dl	< 5,5 mg/dl	abhängig vom Nierenleiden
Kalzium i.U.	< 2,5 mmol/d	> 5 mmol/d	abhängig vom Nierenleiden
Endorganschäden (LHH, Fundus)	initial keine	je nach Schweregrad	je nach Schweregrad
Verlauf	Normalisierung 2–6 Wo. post partum	keine Normalisierung	evtl. Verschlechterung

sung erfaßt werden. Liegen eine schwere Präeklampsie oder Zeichen für ein HELLP-Syndrom vor, sollte die Patientin stationär aufgenommen und überwacht werden.

Differentialdiagnose Präeklampsie

Die Präeklampsie muß differentialdiagnostisch von einer Pfropfgestose und einer essentiellen Hypertonie unterschieden werden (s. Tab. 6.49).

Therapie

Schwangere mit einem Bluthochdruck, einer schweren Präeklampsie oder gar einer drohenden Eklampsie sollten möglichst interdisziplinär (Gynäkologie, Innere), in jedem Fall jedoch in einer spezialisierten gynäkologischen Klinik, möglichst mit Neonatologie, behandelt werden.

Behandlung der Hypertonie/Präeklampsie

Ziele der Behandlung der Schwangerschaftshypertonie sind die Verhinderung von Hochdruckkomplikationen bei der Mutter und die Sicherstellung der fetalen Reifung. Eine abrupte Blutdrucksenkung gefährdet die plazentare Durchblutung.

Allgemeine Maßnahmen

Bettruhe: Verbessert die Uterusdurchblutung (wichtig!). Einige Stunden täglich in linker Seitenlage, um die Kompression der V. cava durch den Uterus zu vermeiden.
Kochsalzarme Ernährung: Die Gefahr liegt in einer Abnahme des EZV mit plazentarer Minderperfusion. Deshalb empfiehlt sich eine normale NaCl-Zufuhr (ca. 10 g/d).
Sedierung: Diazepam (Valium) 30–50 mg/d

Blutdrucksenkung

Die antihypertensive Therapie bei milder und mittelschwerer Hypertonie ist umstritten; in neueren Untersuchungen ist nicht gesichert, daß ein Therapiebeginn bei milder Hypertonie (≥ 140/90 mmHg) die Hochdruckkomplikationen bei der Mutter verhindert und die Prognose des Fetus verbessert. Zu bedenken ist, daß das Hochdruckrisiko nicht abrupt, sondern kontinuierlich zunimmt. Absolute Indikationen zur Blutdrucksenkung sind

- Blutdruckwerte ≥ 170/110 mmHg
- bzw. arterieller Mitteldruck > 130 mmHg

da oberhalb dieser Werte durch ein Versagen der Autoregulation der Hirndurchblutung mit zerebralen Blutungen zu rechnen ist.
Der Therapiebeginn empfiehlt sich jedoch schon

- bei mittelschwerer Schwangerschaftshypertonie (diastolisch ≥ 100 mmHg)
- bei milder Schwangerschaftshypertonie (diastolisch ≥ 90 mmHg), wenn eine Nierenerkrankung (Pfropfgestose) oder Endorganschäden vorliegen

Durchführung: Antihypertensiva können den Feten

- indirekt über eine verminderte plazentare Durchblutung
- direkt über eine Störung der umbilikalen oder fetalen Zirkulation

beeinflussen. Zur medikamentösen Behandlung werden vor allem α-Methyldopa, selektive β_1-Blocker und Labetalol empfohlen. Der diastolische Zielblutdruck sollte zwischen 90–105 mmHg liegen. Einzelheiten siehe Plus 6.45.
Kontraindiziert sind

- ACE-Hemmer in Schwangerschaft und Stillperiode, da sie zu Wachstumsstörungen, Oligohydramnion, Mißbildungen und zur fetalen Niereninsuffizienz führen können
- Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp sowie Diltiazem
- Reserpin, da es über die Muttermilch zu Nasenschleimhautschwellungen und Trinkschwierigkeiten des Säuglings führen kann

Tab. 6.50 **Eklamptischer Anfall – Notfalltherapie**

Schutz vor Verletzungen
Blutdrucksenkung – Dihydralazin (Nepresol) i. v., initial niedrige Dosierung, 5–25 mg – α-Methyldopa oder β_1-Rezeptorenblocker (antiadrenerges Prinzip) bei Reflextachykardie auf Dihydralazin
Sedierung, Senkung der Krampfbereitschaft – Diazepam 10–30 mg i. v. (z. B. Valium) – Magnesiumsulfat 3–4 g (30–40 ml 10 %ige Lösung) innerhalb von 5 min i. v., anschließend Dauertropfinfusion mit 1 g/h (Serum-Magnesiumspiegel 3–4 mmol/l, Tagesmaximaldosis 20 g)

Tab. 6.51 **Einfluß der Schwangerschaft auf Nierenfunktion der Mutter mit vorbestehender Nierenerkrankung**

S-Kreatinin initial (mg/dl)	Abnahme der C-Krea während der Schwangerschaft	davon bleibende oder progrediente Einschränkung der Nierenfunktion nach Schwangerschaft
< 1,4 (bei „milder" Nierenerkrankung)	16 %	
1,4–1,9	40 %	50 %
≥ 2,0	65 %	ca. 100 % (in 35 % rasch terminal niereninsuffizient)

Prophylaxe

ASS in niedriger Dosierung (60–100 mg) verschiebt das Thromboxan-Prostazyklin-Gleichgewicht zugunsten des vasodilatatorisch wirkenden Prostazyklins. Kleinere klinische Studien bei Risikopatientinnen haben gezeigt, daß ASS, frühzeitig gegeben, eine Schwangerschaftshypertonie verhindert. Dabei empfiehlt es sich, ASS 5 Tage vor dem erwarteten Geburtstermin abzusetzen, um Blutungskomplikationen zu vermeiden. Dieser prophylaktische Effekt von ASS auf die Entwicklung einer Schwangerschaftshypertonie ließ sich in großen Studien nicht nachweisen. Ihr Einsatz sollte vorerst auf Hochrisikopatientinnen beschränkt bleiben (z. B. ab 12. Schwangerschaftswoche).

Behandlung der Eklampsie

Ziel ist die Beseitigung der Krampfbereitschaft und eine rasche Blutdrucksenkung, ohne die plazentare Durchblutung zu gefährden. Die Geburt sollte 4–6 h nach dem Anfall eingeleitet werden. Notfalltherapie siehe Tabelle 6.50.

Verlauf und Prognose

Präeklampsie, Pfropfgestose und chronische Hypertonie bedeuten ein Risiko für die Mutter, das Kind und für den weiteren Verlauf des Nieren- und Hochdruckleidens. Das kindliche Risiko ist

- bei der Pfropfgestose am höchsten (Totgeburt und perinatale Mortalität > 20 %)

PLUS

6.45 Hochdruckkrankheiten in der Schwangerschaft – Antihypertensive Therapie

α-Methyldopa
Mit dieser Substanz (TD = 250–2000 mg) besteht die breiteste (auch Langzeit-)Erfahrung in der Schwangerschaft. Bei Therapiebeginn zwischen der 16. und 20. Schwangerschaftswoche wurde ein verminderter Kopfumfang der Neugeborenen beobachtet, der offensichtlich bei einer Untersuchung nach 7,5 Jahren bedeutungslos war. α-Methyldopa gelangt nur in niedriger Konzentration in die Muttermilch und kann in der Stillperiode weiter eingenommen werden.

Selektive β_1-Blocker
Eingesetzt werden
- Atenolol TD (bis 100 mg)
- Metoprolol (TD bis 200 mg)
- Acebutolol (TD bis 400 mg)

β-Rezeptorenblocker sind wirkungsvoll und sicher in der fortgeschrittenen Schwangerschaft. Bei Behandlungsbeginn vor der Schwangerschaftsmitte sind Wachstumsverzögerungen beschrieben. Außerdem kann eine fetale Bradykardie auftreten. Es wird zum Teil empfohlen, β-Blocker einige Tage vor der Entbindung abzusetzen. In der Praxis würde dies jedoch eine Destabilisierung des Blutdruck in einer kritischen Phase bedeuten. Atenolol, Metoprolol und Acebutolol werden über die Muttermilch ausgeschieden.

α-/β-Rezeptorenblocker (Labetalol)
Vergleichbar wirksam wie Methyldopa, wobei die entsprechenden Nachuntersuchungen nicht vorliegen; bei der Mutter ist eine Hepatotoxizität möglich.

Diuretika
Diuretika vermindern zusätzlich das bei Präeklampsie ohnehin verringerte Plasmavolumen. Diuretika sind bei Präeklampsie und fetaler Wachstumsstörung abzusetzen. Indikationen für Diuretika in der Schwangerschaft sind
- Linksherzinsuffizienz
- Fortführung der Therapie, wenn schon vor der Schwangerschaft oder vor der 20. Schwangerschaftswoche behandelt wurde
- bei salzsensitivem Hochdruck

Diuretika sind während der Stillperiode nicht geeignet.

Kalziumantagonisten
Verapamil kann gegeben werden, insbesondere dann, wenn gleichzeitig eine tokolytische Therapie erfolgt. Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin- und vom Diltiazem-Typ sind zu vermeiden.

Dihydralazin
verbessert die uteroplazentare Durchblutung. Die Monotherapie führt jedoch zu einer Reflextachykardie und Natriumretention.

- bei der idiopathischen Gestose und chronischen, schwangerschaftsunabhängigen Hypertonie ca. 10%
- bei der passageren Schwangerschaftshypertonie nicht erhöht

Ein Serumkreatinin > 2 mg/dl bedeutet eine deutlich verminderte Chance für eine normale Geburt.

Eine vorbestehende Nierenerkrankung und ein Hochdruck verschlechtern sich in einem hohen Prozentsatz während der Schwangerschaft (zum Teil bleibend und sogar progredient), je nach ihrer Ausprägung vor der Schwangerschaft (s. Tab. 6.51).
Die Letalität des HELLP-Syndroms beträgt etwa 20% für die Mutter und bis zu 60% für das Kind; deshalb muß die Schwangerschaft so rasch wie möglich beendet werden.

SERVICE Nieren- und Hochdruckkrankheiten in der Schwangerschaft

Literatur

Epstein FH: Pregnancy and renal disease. N Engl J Med 335 (1996) 277–278

National High Blood Pressure Education Working Group: Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 163 (1990) 1689–1712

Paller MS, Ferris TF: The kidney and hypertension in pregnancy. In: Brenner BM, Rector FC (eds): The Kidney. 5 th ed. WB Saunders, Philadelphia (1996) 1732–1763

Sibai BM: Treatment of hypertension in pregnant women. N Engl J Med 335 (1996) 257–267

Keywords

nephritis of pregnancy, gestational proteinuria, gestational hypertension, preeclampsia, gestosis

Ansprechpartner

Arbeitsgemeinschaft Gestose-Frauen e.V., Postfach 1253, 47654 Issum, Tel 02835/2628, Fax 02835/2945, E-Mail gestose-frauen@t-online.de, Internet http://www.arcos.de/gestose/

Patientenliteratur

Balaskas J, Gordon Y: Der große TRIAS-Ratgeber Schwangerschaft und Geburt. 2. Aufl. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-396-5
Mit ausführlichem Sonderteil für die ersten Monate: Mein Baby und ich.

Brüggemann JH: Zu früh ins Leben. Was Eltern über Risiko- und Frühgeburt wissen sollten. Trias, Stuttgart 1993, ISBN 3-89373-220-9

6.20 Arterielle Hypertonie

Thomas Philipp

Auf einen Blick

Als Hochdruckkrankheit wird, unabhängig von der Ätiologie, jede chronische Erhöhung des diastolischen Blutdrucks verstanden, wobei in einer Mehrzahl der Fälle auch der systolische Blutdruck erhöht ist. Eine scharfe Grenze zwischen normalem und zu hohem Blutdruck gibt es nicht, vielmehr stellt der Blutdruck ein kontinuierliches Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen dar. Nach internationaler Übereinkunft (WHO 1999) gilt ein Blutdruck > 140/90 mmHg als hyperton.

Ursachen der essentiellen Hypertonie
- erbliche Veranlagung
- gesteigerte Salzempfindlichkeit
- sympathoadrenerge Aktivität
- Streß
- Übergewicht
- falsche Ernährung
- eine isolierte systolische Hypertonie mit normalen diastolischen Werten ist von der eigentlichen Hochdruckkrankheit abzugrenzen
- der Schweregrad ist durch sekundäre Organschäden charakterisiert, wobei die echokardiographisch zu sichernde linksventrikuläre Hypertrophie eine führende Rolle spielt
- von der häufigen primären (essentiellen) Hypertonie (> 90 %) können sekundäre Hypertonieformen abgegrenzt werden (renoparenchymatös [5 %], endokrin [< 1 %], medikamentös [< 1 %])
- die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter (von 10 auf > 35 %)
- Männer sind in jüngeren Jahren deutlich häufiger betroffen
- für den Schlaganfall ist die Hypertonie der dominante Risikofaktor
- für den Myokardinfarkt nach Cholesterin und Nikotin auch von Bedeutung
- das terminale Nierenversagen ist in 20 % der Fälle auf einen Hochdruck zurückzuführen
- sekundäre Hypertonieursachen können potentiell geheilt werden; in den meisten Fällen ist eine dauerhafte medikamentöse Behandlung unvermeidlich
- die Hochdrucktherapie folgt einem festgelegten Schema; als Basismedikamente werden Diuretika, β-Blocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, postsynaptische α-Blokker allein und in Kombination eingesetzt; zunehmend kommen Sympathikolytika und AT1-Rezeptorenblocker zum Einsatz

Zugang

Epidemiologie

Die arterielle Hypertonie gilt als zentraler Risikofaktor für Myokardinfarkt und zerebrale Ischämie. In den westlichen Industrieländern führen diese beiden Erkrankungen in der Mortalitätstatistik noch deutlich vor der Gesamtheit aller Krebserkrankungen. Die große Bedeutung der Hypertonie für das öffentliche Gesundheitswesen liegt in ihrer weiten Verbreitung und in der hohen Dunkelziffer, da nach wie vor ein Großteil aller hypertonen Patienten nicht um das Risiko weiß und ein anderer Teil wegen der Beschwerdearmut sich der Behandlung entzieht. Problematisch ist auch, daß trotz zunehmender pathophysiologischer Erkenntnisse die Ätiologie in 95 % aller Fälle mit arterieller Hypertonie immer noch unbekannt und demzufolge eine echte Heilung nicht möglich ist.
Demgegenüber kann festgestellt werden, daß der Risikofaktor Hochdruck außerordentlich leicht und genau diagnostizierbar ist und daß mit seiner dauerhaften Behandlung das Risiko effektiv reduziert werden kann.
Die Prävalenz der Hypertonie ist von der ethnischen Zusammensetzung der untersuchten Bevölkerungsgruppe und von der Definition abhängig. In der nordamerikanischen weißen erwachsenen Bevölkerung weisen > 25 % Blutdruckwerte von über 140/90 mmHg auf und etwa 15–18 % Blutdruckwerte von über 160/95 mmHg. Die Hypertonieprävalenz ist bei Männern gegenüber Frauen vor der Menopause deutlich höher. Nach der Menopause ist die Prävalenz bei Frauen und Männern etwa gleich häufig. In der farbigen nordamerikanischen Bevölkerung werden noch deutlich höhere Prävalenzzahlen der Hypertonie nachgewiesen.

Risiken und Folgeerscheinungen

Das Ausmaß des Exzeßrisikos von Hochdruckkranken gegenüber der normotensiven Bevölkerung wird eindrucksvoll durch Untersuchungen nordamerikanischer Lebensversicherungsgesellschaften dargestellt. Demnach gibt es keinen Grenzwert des Blutdrucks, von dem an das Mortalitätsrisiko eindeutig zunimmt. Vielmehr steigt die Mortalität mit steigendem Blutdruck exponentiell an, während andererseits niedrige Blutdruckwerte ein unterdurchschnittliches Risiko darstellen und ein längeres Leben versprechen (s. Abb. 6.42 und 6.43).

Auswirkungen auf das Herz

Die Mehrbelastung des Herzens, das hämodynamisch gesehen den Hochdruck mitproduziert, führt zu einer Linksherz-

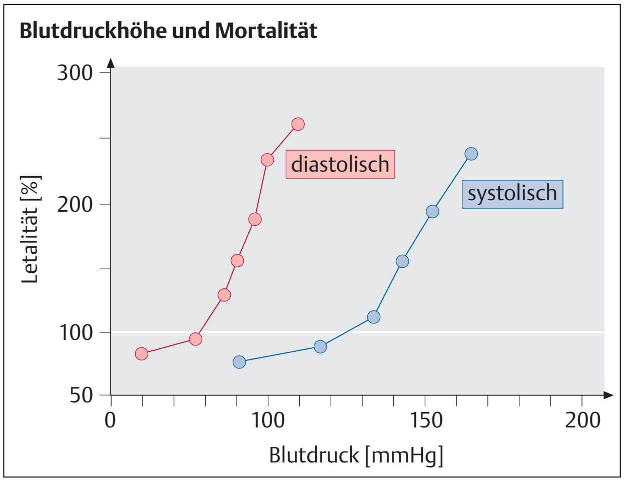


Abb. 6.42 Blutdruckhöhe und Mortalität

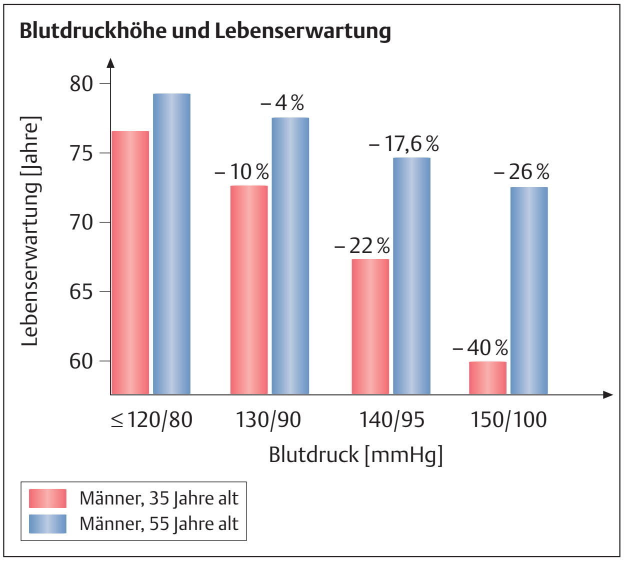


Abb. 6.43 Blutdruckhöhe und Lebenserwartung

hypertrophie. Diese Hypertrophie ist elektrokardiographisch und echokardiographisch zu sichern. Mit Zunahme der Linksherzhypertrophie tritt ein Mißverhältnis zwischen hypertrophierter Myokardmasse und den sie versorgenden Koronararterien auf. Die Begrenzung der myokardialen Sauerstoffversorgung wird noch durch die Entstehung der hypertoniebedingten Koronarsklerose und durch den abnorm hohen intramuralen Druck verstärkt, der frühzeitig zu Sauerstoffversorgungsstörungen in subendokardialen Myokardgebieten führt. Hypertonie und Koronarsklerose begünstigen die Entstehung einer degenerativen Myokardschädigungund einer Linksherzinsuffizienz. Neben der kongestiven Herzinsuffizienz stellen Angina pectoris und Myokardinfarkt die typischen kardialen Spätfolgen der arteriellen Hypertonie dar.

Auswirkungen auf das Gehirn

Bei arteriosklerotischen Veränderungen ist der apoplektische Insult entweder in Form der ischämischen Erweichung oder der zerebralen Massenblutung die häufigste Hochdruckkomplikation. Die ischämischen Erweichungen sind hierbei weitaus häufiger zu beobachten als die seltene hypertone Massenblutung. Die Bedeutung des Hochdrucks als Risikofaktor ist für zerebrovaskuläre Komplikationen weitaus größer als für kardiale Komplikationen. Dies erklärt auch, weshalb sich eine Blutdrucksenkung überwiegend in einem Rückgang zerebrovaskulärer Komplikationen zeigt.
Von den genannten arteriosklerotisch bedingten Hochdruckveränderungen im Hirn sind die Veränderungen abzugrenzen, die im Rahmen einer malignen Hypertonie mit dem Auftreten einer hypertonischen Enzephalopathie zu beobachten sind. Hierbei werden schwere Kopfschmerzen, Erbrechen und Sehstörungen bis zur zeitweiligen Erblindung beobachtet. Es kann zu vorübergehenden Lähmungen, Krampfanfällen, Stupor und Koma kommen.

Auswirkungen auf das Auge

Da die Netzhaut das einzige Gewebe ist, in dem sich Arterien und Arteriolen unmittelbar beobachten lassen, bietet die Fundoskopie eine gute Gelegenheit, hypertoniebedingte Gefäßveränderungen zu erkennen, wenn auch ihre Bedeutung lange überschätzt wurde. Für die klinische Beurteilung sind die Begriffe
- normaler Augenhintergrund
- benigne hypertone Augenhintergrundveränderungen (Engstellung der Netzhautarterien, Kupferdrahtarterien, Kreuzungsphänomene, Venenschlängelung und vereinzelte degenerative Veränderungen im Sinne von Cotton-wool-Exsudaten)
- maligne hypertone Augenhintergrundveränderungen (zusätzlich zu den benignen Veränderungen Netzhautblutungen ohne oder bereits mit Papillen- und Netzhautödem)

ausreichend.

Auswirkungen auf die Nieren

Eine Arteriolosklerose der afferenten Arteriolen bildet die häufigste vaskuläre Veränderung bei Hypertonie (benigne Nephrosklerose). Auf Grund der glomerulären Veränderungen entwickelt sich gelegentlich eine geringgradige Proteinurie (Mikroproteinurie: 50–300 mg/d) und bei weiterbestehender Schädigung auch eine Mikrohämaturie. Das Auftreten einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz wird bei Patienten mit essentieller Hypertonie im Rahmen einer benignen Nephrosklerose nur selten beobachtet. Dennoch stellen hochdruckbedingte Nierenschädigungen die dritthäufigste Ursache der Dialysepflichtigkeit dar.
Beim Auftreten einer malignen Hypertonie mit maligner Nephrosklerose finden sich histologisch fibrinoide Nekrosen der Media im Bereich der Interlobulararterien und der Vasa afferentia. Es entwickelt sich eine Endarteriitis mit nachfolgender konzentrischer stenosierender Intimafibrose. Als Folge der renalen Minderdurchblutung kommt es zu einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems, wobei der Angiotensinexzeß zur Akzeleration der malignen Hypertonie beiträgt. Im Rahmen einer malignen Hypertonie ist mit einem raschen Fortschreiten der Niereninsuffizienz zu rechnen.

Klassifikation

In den meisten Fällen ist die Ursache des erhöhten Blutdrucks nicht bekannt. Genaue Daten über die Häufigkeit der sekundären Hypertonie in der gesamten Bevölkerung liegen nicht vor. Vermutlich sind jedoch rund 95 % aller chronischen Hypertonieformen der primären bzw. essentiellen Hypertonie zuzurechnen (s. Tab. 6.52). Unter den sekundären Hypertonieformen sind die renalen die häufigsten, während sich nur bei ca. 0,5–1 % aller Hypertoniefälle endokrine

Erkrankungen nachweisen lassen. In Einzelfällen kann der Hochdruck durch Pharmaka (vor allem Ovulationshemmer) hervorgerufen werden.
Mit der pauschalen Definition, daß jede Blutdruckerhöhung ab 140/90 mmHg als hyperton gilt, wird der Altersabhängigkeit und den druckabhängigen Risiken nicht genügend Rechnung getragen. Daher empfiehlt die Deutsche Hochdruckliga als obere Normgrenze des Blutdrucks bei Erwachsenen folgende Werte:

systolisch
- 140 mmHg bis zum 40. Lebensjahr
- 150 mmHg vom 40.–60. Lebensjahr
- 160 mmHg ab dem 60. Lebensjahr

diastolisch
- 90 mmHg für jedes Lebensalter

Differenzierter ist die JNC-Klassifikation (1994), die den systolischen und diastolischen Blutdruck graduiert berücksichtigt, jedoch nicht das Lebensalter:

< 130/< 85 mmHg	normal
130–139/85–89 mmHg	hochnormal
140–159/90–99 mmHg	milde Hypertonie
160–179/100–109 mmHg	mittel
180–209/110–119 mmHg	schwer
> 210/> 120 mmHg	sehr schwer

Tab. 6.52 **Klassifikation der arteriellen Hypertonie**

essentielle Hypertonie
– primär, idiopathisch

sekundäre Hypertonie

renale Hypertonie
renoparenchymatös
– akute/chronische Glomerulonephritis
– chronische Pyelonephritis
– diabetische Glomerulosklerose
– chronische interstitielle Nephritis
– Nierenbeteiligung bei Kollagenosen
– Nierenzysten und Zystennieren
– Nierentumoren
– einseitig kleine Niere
– Zustand nach Nierentransplantation
renovaskulär
– fibromuskuläre Dysplasie
– arteriosklerotische Veränderungen
– Aneurysmata/arteriovenöse Fisteln
– Zustand nach Nierentrauma

endokrine Hypertonie
primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) bei
– Nebennierenrindenadenom (75 %)
– bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie (25 %)
– Nebennierenrindenkarzinom (< 1 %)
Cushing-Syndrom
– hypophysäre-hypothalamische Regulationsstörung
– basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens
– Nebennierenrindenadenom
– Nebennierenrindenkarzinom
– paraneoplastisches ACTH-produzierendes Syndrom
Phäochromozytom/Neuroblastom
– Nebennierenmark
– sympathische Paraganglien

primärer Hyperreninismus

Aortenisthmusstenose

iatrogene Hypertonie
– medikamentös

Essentielle Hypertonie

Das Vorliegen einer primären (essentiellen oder auch idiopathischen) Hypertonie kann nur durch Ausschluß sekundärer Hypertonieformen angenommen werden.

Grundlagen

Ätiopathogenese

Ätiologische und pathogenetische Faktoren sind bei der Entstehung der essentiellen Hypertonie vielfach nicht eindeutig voneinander zu trennen.

Genetik

Von zentraler Bedeutung sind hereditäre (genetische) Faktoren, die etwa 60% der Varianz von Blutdruckwerten Erwachsener erklären. Insgesamt ist davon auszugehen, daß ein Hochdruck bei Kindern 2–3 mal häufiger auftritt, wenn ein oder beide Elternteile an Hochdruck erkrankt sind.
Die genetische Forschung hat jedoch gezeigt, daß die Erbanlagen allein nicht genügen, um die Entstehung einer Hypertonie zu erklären: Exogene Einflüsse (sogenannte Krankheitsrealisatoren) modifizieren ihre Manifestation. Bei der sicher polygenetischen Ätiologie der essentiellen Hypertonie werden zur Zeit verschiedene Polymorphismen einzelner Gene angeschuldigt, zur Hypertonie beizutragen. Veränderungen des Angiotensinogen-Gens, der Gene für verschiedene Adrenozeptoren und von second messengern wie den GI-Proteinen wurden beschrieben und korrelieren offensichtlich mehr oder weniger mit dem Risiko, eine Hypertonie zu entwickeln. Inwieweit diese Erkenntnisse für spätere vorbeugende, diagnostische oder therapeutische Maßnahmen relevant sein können, ist noch weitgehend unklar.

Psychische und soziale Faktoren

Es ist allgemein bekannt, daß psychische Belastungen verschiedener Art und soziale Faktoren den Blutdruck aktuell erhöhen können, während weitgehend unklar ist, ob derartige Belastungen zu einer Dauerhypertonie führen.
Für die Entstehung einer essentiellen Hypertonie werden, auch ohne hinreichende Beweise,
- Schwierigkeiten bei der sozialen Anpassung
- gesteigerter beruflicher Ehrgeiz
- Nichterfüllung bestimmter Erwartungen und Auseinandersetzungen mit vermeintlichen und tatsächlichen Umweltbedrohungen

als bedeutsam angesehen. Alle genannten Umstände führen zu einer Aktivierung des sympathikoadrenalen Systems, das in der Pathogenese der Hypertonie einen besonderen Stellenwert hat. Daneben werden eine Anzahl spezifischer Umweltfaktoren wie

- Kochsalzzufuhr mit der Ernährung
- Übergewicht
- Alkoholkonsum (> 30 g/d im Durchschnitt steigern das Hypertonierisiko)
- Koffein (> 6 Tassen/d steigern das Hypertonierisiko)
- Nikotin
- Besonderheiten des Trinkwassers (keine überzeugende Datenlage)

mit der Entwicklung der Hypertonie in Verbindung gebracht.

Sympathikus

Der Sympathikus ist für die gesamte Blutdruckregulation von großer Bedeutung. Substanzen, die mit der Sympathikusaktivität interferieren, wie α- oder β-Rezeptorenblocker, Methyldopa, Moxonidin und auch Clonidin, haben einen etablierten Platz in der Palette antihypertensiver Pharmaka.
Unklar ist noch, ob in den Kreislaufzentren der Medulla oblongata und des Hypothalamus, wo die Aktivität des Sympathikus gesteuert wird, die primäre pathogenetische Störung zu suchen ist.

Kochsalz

Die Beziehungen zwischen Kochsalzkonsum und Hypertonie sind seit Jahrzehnten Gegenstand epidemiologischer Untersuchungen. Der Kochsalzkonsum liegt in den westlichen Industriegesellschaften durchschnittlich bei etwa 12–15 g/d, in Nordjapan sogar fast doppelt so hoch und damit weit über dem Minimalbedarf von 1–3 g/d. In primitiven, seit Jahrhunderten isoliert lebenden Populationen, deren Nahrung weniger als 2–5 gNaCl/d (dafür meist reichlich Kalium) enthält, ist der arterielle Hochdruck unbekannt. Insgesamt zeigte sich bei Analyse aller individuellen Personendaten ein hochsignifikanter, wenn auch nur diskreter Zusammenhang zwischen individuellem Natriumkonsum und individueller Blutdruckhöhe: Pro 100 mmol/d Natrium steigt demnach der systolische Blutdruck um etwa 3,5 mmHg.
Bei etwa einem Drittel aller Hypertoniepatienten steigt der Blutdruck unter Salzexzeß an bzw. sinkt bei mildem Salzentzug deutlich ab. Diese Patienten können als salzempfindlich aufgefaßt werden. Somit ist Kochsalz nicht grundsätzlich für jeden Hochdruckpatienten ein ätiologisch bedeutsamer Faktor. Andererseits senkt streng salzarme Diät (< 1 gSalz/d) bei nahezu jedem Hochdruckpatienten den Blutdruck, und salzreiche Diät kann die antihypertensive Wirkung der natriumeliminierenden Saluretika neutralisieren. Dies rechtfertigt es, insgesamt allen Hochdruckpatienten eine kochsalzarme (6 g/d) Ernährung zu empfehlen.

Übergewicht

Aus epidemiologischen Untersuchungen ist seit langem bekannt, daß zwischen Gewicht und Häufigkeit des Hochdrucks eine positive Beziehung besteht. Unter Kalorienreduktion sinkt der Blutdruck ab, wobei die Reduktion eines bestehenden Übergewichtes um 1 kg den diastolischen Blutdruck um 2 mmHg absinken läßt.

Hämodynamik

Der Blutdruck ist das Produkt aus Herzzeitvolumen und gesamtem peripheren Widerstand. Im Frühstadium einer essentiellen Hypertonie ist das Herzzeitvolumen wie auch die Herzfrequenz in der Regel leicht erhöht. Der periphere Widerstand ist noch normal. Bei länger bestehender arterieller Hypertonie steigt der periphere Widerstand an, und das Herzzeitvolumen kehrt zur Norm zurück. Dieser Widerstandsanstieg ist in seinem Mechanismus noch nicht restlos geklärt. Möglicherweise trägt die Entwicklung einer Mediahypertrophie der peripheren Widerstandsgefäße hierzu bei. Die beiden Stadien der Hypertonie aus hämodynamischer Sicht nennt man Minutenvolumenhypertonie und Widerstandshypertonie.
Hiervon ist der Elastizitätshochdruck zu unterscheiden, der im Alter auftritt: Hierbei liegt eine verminderte Elastizität der Aorta und großen Gefäße vor, die physiologischerweise die Windkesselfunktion erfüllen und trotz der rhythmisch-phasischen Tätigkeit des Herzens einen kontinuierlichen Blutfluß garantieren. Mit Abnahme der Elastizität steigt der systolische Blutdruck, während der diastolische Blutdruck abfällt bzw. niedrig bleibt (z. B. 190/70 mmHg).

Renale Mechanismen

Über drei sich teilweise gegenseitig beeinflussende Mechanismen

- die renale Natrium- und Wasserausscheidung
- das Renin-Angiotensin-System
- das renale Prostaglandin-Kinin-System

können die Nieren einen Hochdruck auslösen. Allerdings konnte bisher noch nicht bewiesen werden, ob grundlegende Störungen dieser Mechanismen bei der essentiellen Hypertonie vorliegen. Einzelheiten zur Natrium- und Wasserausscheidung sowie zum Renin-Angiotensin-System (RAAS) siehe Abschnitt Wasser- Elekrolyt- und Säure-Basen-Haushalt sowie Beitrag Nebennierenrinde.
Heute ist bekannt, daß es nicht nur ein renales RAAS gibt, sondern daß auch im Gehirn, im Herzen und vor allem in der glatten Gefäßmuskelzelle eine Angiotensinogenbildung und eine Angiotensin-II-Generierung vorliegt (extrarenales Angiotensin-System). Die Angiotensin-II-Bildung kann extrarenal offensichtlich durch verschiedene Peptidasen (Chymasen) erfolgen und bedarf nicht des Konversionsenzyms und möglicherweise auch nicht des Enzyms Renin. Einzelheiten siehe Plus 6.46.
Die pathogenetische Rolle des seit Jahren vermuteten natriuretischen Hormons, das bei Natriumzufuhr und/oder bei Volumenexpansion vermutlich zentral (hypothalamisch) ausgeschüttet wird, und auch des atrialen natriuretischen Faktors (ANF), der 1983 erstmals aus Vorhöfen isoliert werden konnte, in der essentiellen Hypertonie ist nach wie vor unklar. ANF wird bei Volumenexpansion (Rechtsherzbelastung) aus dem rechten Vorhof sezerniert und bewirkt eine Vasodilatation und Natriurese. Vermutlich kommt ihm in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz eine weitaus größere Bedeutung zu als bei der Hypertonie.

PLUS

6.46 Pathophysiologie der Hypertonie

Renin

Das Enzym Renin wird überwiegend in den juxtaglomerulären Zellen der Niere gebildet und setzt aus einem überwiegend aus der Leber stammenden, in der α_2-Globulinfraktion des Plasmas wandernden Substrat, dem Glykoprotein Angiotensinogen, das Dekapeptid Angiotensin I frei. Die Reninsekretion wird in erster Linie durch den arteriellen Druck (wahrscheinlich Dehnungsrezeptoren im Vas afferens), durch das sympathische Nervensystem (β-Adrenorezeptoren) und durch einen natriumempfindlichen Mechanismus beeinflußt.
Auch wenn das RAAS bei den meisten Patienten mit essentieller Hypertonie nicht verändert ist, ist es jedoch denkbar, daß die normalen Reninwerte bei Patienten mit essentieller Hypertonie in Relation zu den Blutdruckwerten erhöht sind, da verschiedene experimentelle Blutdruckerhöhungen zu einer gegenregulatorischen Suppression der Plasma-Reninaktivität führen. Substanzen, die das Renin-Angiotensin-System hemmen, wie beispielsweise Hemmer des Angiotensin-Conversionsenzyms (ACE) oder die Blocker der Angiotensinwirkung, die AT1-Rezeptoren-Blocker, senken bei Patienten mit essentieller Hypertonie den Blutdruck, auch wenn die Plasma-Renin-Aktivität nicht erhöht ist.

Angiotensin I

Angiotensin I wird durch das Conversionsenzym (CE) in das Oktapeptid Angiotensin II, dieses durch eine Aminopeptidase in das Heptapeptid Angiotensin III überführt. Die beiden letztgenannten Peptide sind die eigentlich wirksamen Substanzen des Systems. Sie werden durch verschiedene Peptidasen, die unter der Bezeichnung Angiotensinasen zusammengefaßt werden, zu inaktiven Bruchstücken abgebaut.

Angiotensin II

Eigenschaften

- starke vasokonstriktorische, damit auch blutdrucksteigernde Wirkung
- Wirkung auf die renale Hämodynamik (Senkung der Nierendurchblutung und der glomerulären Filtration unter Zunahme der Filtrationsfraktion)
- direkter tubulärer Effekt auf die Natriumreabsorption (antinatriuretische Wirkung)
- stimulierende Wirkung auf das sympathiko-adrenerge System
- stimulierende Wirkung auf die Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH)
- starke proliferierende Wirkung (als Wachstumsfaktor), die zur Hypertrophie der Herzmuskulatur und der glatten Gefäßmuskulatur beiträgt

Angiotensin III

Angiotensin III stimuliert vorwiegend die Aldosteronsekretion der Nebennierenrinde. Wegen der nebennierenrindenstimulierenden Wirkung wird das gesamte System auch Renin-Angiotensin-Aldosteron-System genannt.
Alle genannten Effekte von Angiotensin II werden über die Angiotensin-II-Typ-1-(AT1)-Rezeptoren vermittelt, die auch spezifisch durch AT1-Rezeptorantagonisten blockiert werden (z. B. Losartan). Darüber hinaus existieren auch AT2-Rezeptoren, deren Funktion noch weitgehend unklar ist. Möglicherweise antagonisieren sie die Wirkung von AT1-Rezeptoren, vermitteln antiproliferative Effekte und haben auch eine Bedeutung für die Differenzierung von Zellen und den regulierten Zelltod (Apoptose).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Der Hochdruck wird meist zufällig bei Untersuchungen aus anderen Gründen entdeckt. Die meisten Hypertoniker haben keine Beschwerden, die in direktem Zusammenhang mit ihrem Hochdruck zu sehen sind. Symptome wie Kopfschmerzen und Sehstörungen werden häufig irrigerweise mit einer unkomplizierten Blutdruckerhöhung erklärt. Wesentliche Beschwerden sind meist Zeichen einer Akzeleration der Hypertonie und sekundärer Organschädigungen.
Bei der klinischen Beurteilung sind nicht allein die Blutdruckwerte von Bedeutung, sondern das Ausmaß sekundärer Organschädigungen, insbesondere im Bereich des Herzens, des Auges, des Gehirns und der Nieren. Daneben ist die Feststellung weiterer begleitender Risikofaktoren wichtig, die das kardiovaskuläre Risiko des Blutdrucks deutlich steigern können. Zu diesen Risikofaktoren gehören in erster Linie Nikotinabusus, Diabetes mellitus und Störungen des Lipidstoffwechsels.

Diagnostisches Vorgehen

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung wird die Bestimmung von Kalium, Kreatinin, Blutzucker, Lipiden, Harnsäure und des Urinstatus empfohlen; zusätzlich EKG und Sonographie (s. Abb. 6.44).

Bei diastolischen Werten > 105 mmHg sollten ergänzend Röntgenuntersuchung des Thorax, Fundoskopie und Echokardiographie durchgeführt werden. Ab diesen Blutdruckwerten ist die Suche nach renovaskulärer Hypertonie und endokrinen Ursachen gerechtfertigt.

Blutdruckmessung

Die Messung sollte am sitzenden Menschen in entspannter Haltung nach 2–3 min Ruhe erfolgen. Bei der Erstuntersuchung ist an beiden Armen vergleichend zu messen; bei größeren Unterschieden am Arm mit dem höheren Blutdruck messen. Blutdruckunterschiede sind erst bei Differenzen von > 20 mmHg von Relevanz und bedürfen der weiteren Abklärung. Blutdruckmessungen in Orthostase (nach 3–5 min stehend) sind bei Erstvorstellung, bei Symptomen einer pathologischen Orthostasereaktion, bei älteren Patienten (> 70. Lebensjahr) und bei Einsatz schwerer antihypertensiver Medikamente zu empfehlen.
Eine tabellarische Korrektur der Blutdruckwerte nach der Oberarmdicke soll nicht mehr erfolgen. Im Regelfall wird mit einer Standardmanschette gemessen. Für größere Oberarmumfänge (> 35 cm) sollte eine Oberschenkelmanschette, für Kinder eine entsprechend kleinere Manschette verwendet werden. Die vielfach bei der Erstuntersuchung empfohlene Blutdruckmessung an den Beinen (Ausschluß Aortenisthmusstenose) kann unterbleiben, wenn die Fußpulse alle kräftig zu tasten sind.

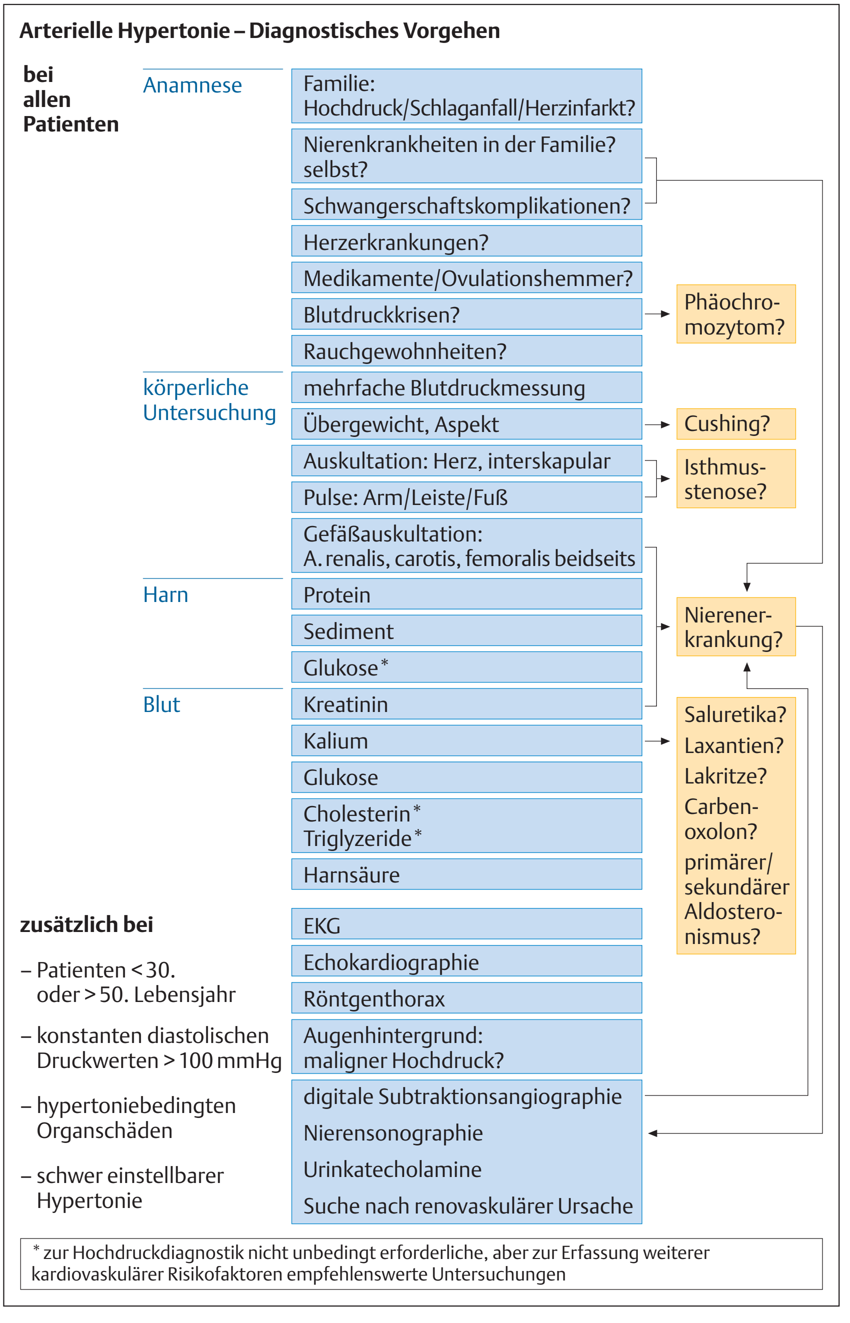


Abb. 6.44 Arterielle Hypertonie – Diagnostisches Vorgehen

Gelegenheitsblutdruck: Der Blutdruck wird in körperlicher Ruhe nach 3–5 min Sitzen auskultatorisch (oder oszillographisch) zweimal gemessen, der Mittelwert wird angegeben.

Ambulante Langzeitblutdruckmessung (ABDM): Mit dieser Messung werden in der Regel Blutdruckwerte in 15–30 min Abständen > 24 h am normal tätigen Patienten ambulant erhoben. Charakteristisch wird eine zirkadiane Rhythmik mit tieferen Nachtwerten und einem Blutdruckanstieg in den frühen Morgenstunden beobachtet, die bei Patienten mit sekundärer Hypertonie häufig aufgehoben ist. Dieses fehlende Absinken des nächtlichen Blutdrucks („non-dipper“) geht mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität einher.
Die ABDM-Werte liegen in der Regel unter den Werten, die in der Praxis gemessen werden (obere Normgrenze 130/85 mmHg).

Therapie

Es ist heute gesichert, daß jede mittelschwere oder schwere Hypertonie mit diastolischen Werten > 105 mmHg behandlungsbedürftig ist. Ziel der Behandlung ist es, den diastolischen Blutdruck < 90 mmHg zu senken. Der systolische Blutdruck sollte < 140 mmHg gesenkt werden. Ausnahmen hiervon sind ältere Patienten über dem 65. Lebensjahr, Patienten mit diabetischer Nephropathie sowie Schwangere.
Eine milde Hypertonie (diastolischer Blutdruck 90–104 mmHg) sollte medikamentös behandelt werden, wenn nach vierwöchentlicher Kontrolle der diastolische Blutdruck > 100 mmHg bzw. nach wiederholten Kontrollen innerhalb von drei Monaten > 95 mmHg liegt. Die Indikation für eine medikamentöse Therapie wird unterstützt bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren, einer Familienanamnese von Hoch-

druck, Schlaganfällen oder Herzinfarkten, bei Zeichen einer Linksherzhypertrophie oder auch bei männlichen Patienten.

Allgemeine Maßnahmen

- Ausschluß von Noxen, die blutdrucksteigernd wirken können (z. B. Langzeiteinnahme von Ovulationshemmern, Biogastrone, Antirheumatika, Lakritze, Sympathikomimetika)
- Reduktion der Kochsalzzufuhr auf 5–7 g/d
- Gewichtsnormalisierung bei Überschreitung des Normalgewichts um > 10 %
  - Alkoholexzesse einschränken; erlaubt sind maximal 30 g Alkohol/d
  - Nikotinkonsum einstellen, da zusätzlicher Risikofaktor
  - Veränderung der Lebensweise: regelmäßige Überstunden und Schichtarbeit vermeiden; bei schwerer Hypertonie kann ein Wechsel der Tätigkeit und des Berufs erforderlich werden
  - Ausgleichssport ist zu empfehlen; von Leistungssport und insbesondere von isometrischen Kraftsportarten ist abzuraten

Medikamentöse Blutdrucksenkung

Die medikamentöse Therapie wird immer mit einer niedrigen Dosis des Antihypertensivums begonnen. Bei ungenügender Wirkung eines Antihypertensivums oder Auftreten von unerwünschten Wirkungen erfolgt ein Behandlungsversuch mit der Substanz einer anderen Substanzgruppe oder einer Kombination von Antihypertensiva.
Das Dosierungsschema sollte unter Berücksichtigung der Wirkungsdauer möglichst einfach sein. Kombinationspräparate verringern die Anzahl der einzelnen Tabletten und erhöhen die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme (s. Abb. 6.45).
Als antihypertensive Substanzklassen stehen zur Verfügung:
- Reserpin
- Diuretika
- β-Rezeptorenblocker
- Kalziumantagonisten
- ACE-Hemmer
- Angiotensin-II-(Typ-AT1)-Rezeptorenblocker
- postsynaptische α-Blocker
- Vasodilatatoren
- zentral angreifende Sympatholytika

Monotherapie

Der Versuch, die Therapie mit einer einzigen Substanz durchzuführen, ist bei Patienten mit milder und mittelschwerer Hypertonie sinnvoll. Für die Monotherapie werden β-Rezeptorenblocker, Diuretika, langwirksame Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und postsynaptische α-Blocker empfohlen. Hierbei muß bedacht werden, daß bis 1997 eine Mortalitätsreduktion bei Hypertonikern nur für β-Rezeptorenblocker und Diuretika bewiesen wurde. Von Bedeutung werden zukünftig vermutlich auch die AT1-Rezeptoren-Blocker (unter anderem Losartan) und die Imidazolinrezeptoragonisten (Moxonidin) sein.

Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie mit 2 Antihypertensiva ist indiziert, wenn mit Hilfe einer Monotherapie Blutdruckwerte von 140/90 mmHg nicht zu erreichen sind. Die Kombina-

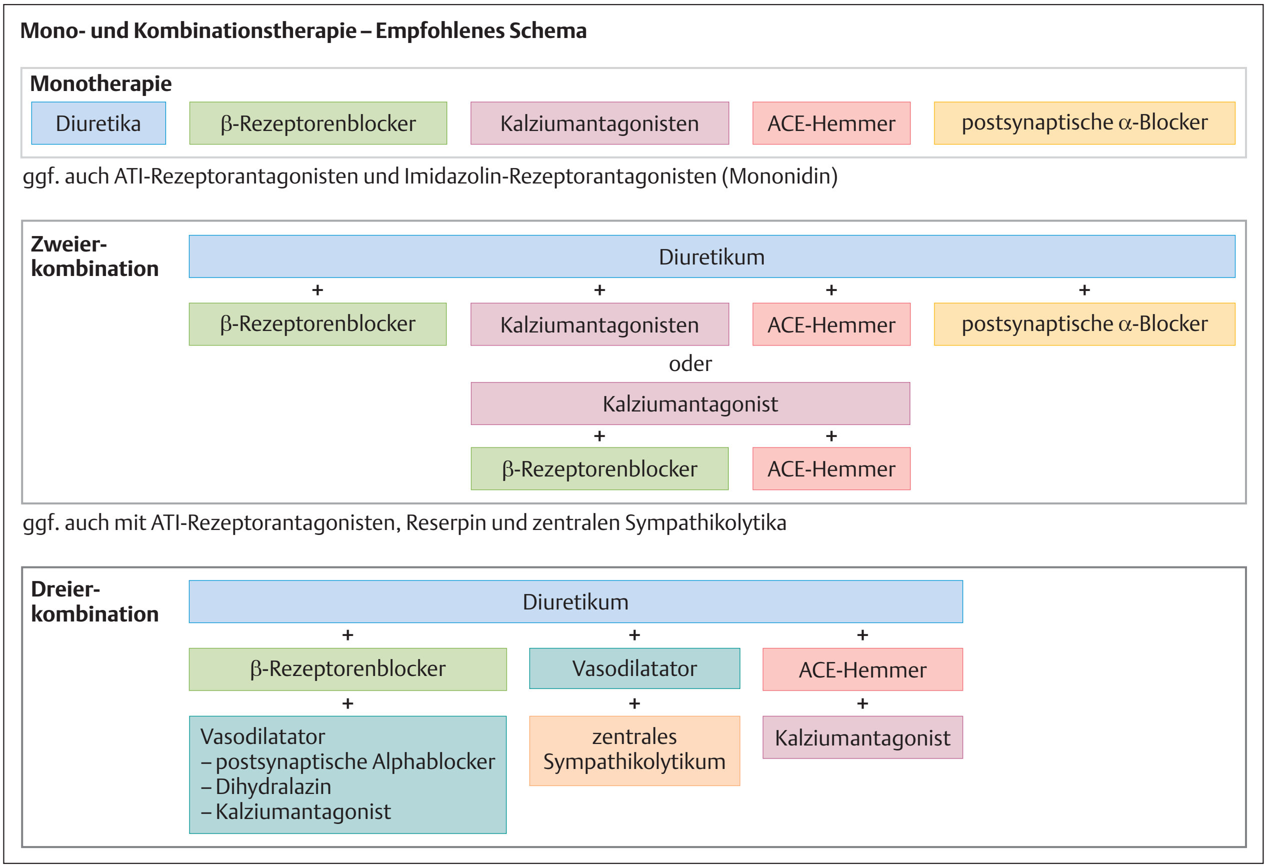


Abb. 6.45 Arterielle Hypertonie – Empfohlene Mono- und Kombinationstherapie

Tab. 6.53 **Arterielle Hypertonie – Modifizierte Behandlungsempfehlungen**

> 65 Jahre
– zunächst Kalziumantagonisten und Diuretika

KHK
– in erster Linie β-Rezeptorenblocker und Kalziumantagonisten

Herzinsuffizienz
– bevorzugt Diuretika und ACE-Hemmer

obstruktive Ventilationsstörungen
– cave: β-Rezeptorenblocker!
– bevorzugt Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, postsynaptische α-Blocker

Prostatahypertrophie
– bevorzugt postsynaptische α-Blocker

Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2,0 mg/d)
– Schleifendiuretika, kaliumsparende Diuretika vermeiden
– bei Niereninsuffizienz beachten, daß Antihypertensiva, wie die ACE-Hemmer Captopril, Enalapril und die β-Rezeptorenblocker Atenolol und Sotalol, deutlich kumulieren und entsprechend reduziert gegeben werden müssen

Hyperurikämie
– Zurückhaltung mit Diuretika

Lipidstoffwechselstörungen
– stoffwechselneutrale Substanzen wie ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und postsynaptische α-Blocker

Diabetes mellitus Typ 1
– ACE-Hemmer vor Kalziumantagonisten und β_1-Rezeptorenblockern

Schwangerschaft
– β_1-Rezeptorenblocker und Methyldopa
– ACE-Hemmer sind kontraindiziert

tionstherapie enthält in der Regel ein Diuretikum oder einen Kalziumantagonisten. Bei der Kombination von Kalziumantagonisten mit β-Rezeptorenblockern sollten Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ bevorzugt werden. Als Alternative für die genannten Zweierkombinationen kommen auch noch die Kombinationen von AT1-Rezeptor-Antagonisten oder zentral wirkendem Sympathikolytikum plus Diuretikum in Betracht.
Wirkt keine der angegebenen Zweierkombinationen ausreichend, sind die angegebenen Dreierkombinationen, die grundsätzlich auf dem Einsatz auch eines Diuretikums basieren, zu empfehlen.

Differentialtherapie

Mehr als ⅔ aller Patienten, die sich wegen einer arteriellen Hypertonie in Behandlung befinden, haben nicht nur eine arterielle Hypertonie, sondern noch weitere Begleiterkrankungen, Risikofaktoren oder zumindest Zusatzkriterien, die die Behandlungsempfehlungen modifizieren können (s. Tab. 6.53).

Vorgehen bei hypertensiven Notfällen

Nur selten besteht eine hypertensive Notfallsituation, die eine sofortige Blutdrucksenkung erforderlich macht. Sie ist durch eine plötzlich auftretende Steigerung des Blutdrucks bei gleichzeitiger Symptomatik zentralnervöser Störungen (Schwindel, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Bewußtseinsstörungen) und/oder kardiovaskulären Komplikationen (Linksherzinsuffizienz, Angina pectoris, Beschwerden eines dissezierenden Aortenaneurysmas) gekennzeichnet. Stark erhöhte Blutdruckwerte alleingenommen rechtfertigen die Diagnose eines hypertensiven Notfalles in der Regel noch nicht, wenn auch Blutdruckwerte > 240/140 mmHg einer kurzfristigen Blutdrucksenkung bedürfen.
Begleitend zu den medikamentösen Maßnahmen sollte der Oberkörper des Patienten hochgelagert werden; evtl. sind Diuretika, Digitalis oder Sedativa erforderlich.

Prästationäre Maßnahmen

- 1–2 Hub Nitrolingual
- 5 mg Nifedipin (Adalat) oral
- alternativ ½ Ampulle (= 75 μg) Clonidin (Catapresan) i. v. oder i.m.
- alternativ ½ Ampulle (= 12,5 mg) Urapidil (Ebrantil) i. v.

Stationäre Maßnahmen

- Nitroprussid-Natrium (nipruss) per infusionem ab 0,5 μg/kg/min steigernd

Behandlung der therapierefraktären Hypertonie

Wenn eine Kombination von 3 Antihypertensiva, bei zuverlässiger (!) Einnahme der Medikamente, in adäquater Dosierung ungenügend wirksam ist, sollte überprüft werden, ob eine sekundäre Hypertonie vorliegt (insbesondere renovaskuläre Hypertonie oder Phäochromozytom). Auch sollte eine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, z. B. mit nichtsteroidalen Antirheumatika, in Betracht gezogen werden.
Zur Behandlung eignen sich
- die Kombination von ACE-Hemmern mit steigenden Dosen eines Schleifendiuretikums und Kalziumantagonisten
- Minoxidil in Verbindung mit einem Schleifendiuretikum und einem β-Rezeptorenblocker; dabei wird das Diuretikum so titriert, daß keine Gewichtszunahme infolge Wasserretention erfolgt

In derart schwierigen Fällen ist die Überweisung in eine Spezialambulanz ratsam. Das gilt auch für niereninsuffiziente Patienten mit schwerer Hypertonie und für Patienten mit maligner Hypertonie.

Sekundäre Hypertonien

Renoparenchymatöse und renovaskuläre Hypertonie

Hochdruck ist eine häufige Komplikation bei renoparenchymatösen Erkrankungen, tritt jedoch meist erst bei deutlicher renaler Funktionseinschränkung auf. Die überwiegenden Formen aller Glomerulonephritiden, die zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen, gehen mit der Entwicklung eines Hochdrucks einher, wobei das Ausmaß der Hypertonie die Progredienz der Niereninsuffizienz mitbestimmt. Bei 50% aller Patienten mit chronischer Pyelonephritis und vielen Patienten mit Nierenzysten liegt ebenfalls ein Hochdruck

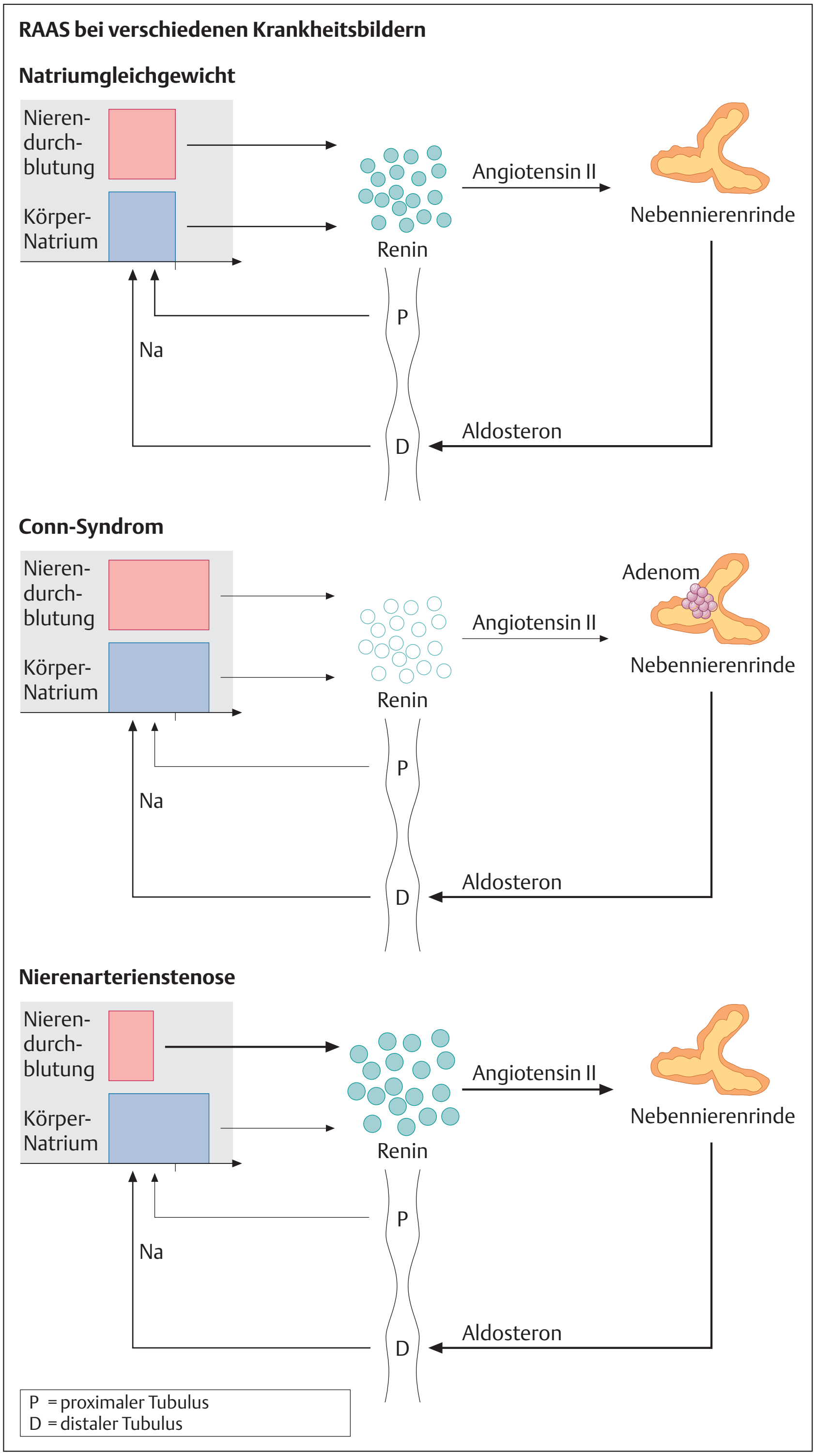


Abb. 6.46 RAAS bei verschiedenen Krankheitsbildern

vor. Patienten mit einer Analgetikanephropathie leiden weniger häufig an einem Hochdruck.

Epidemiologie

Die renovaskuläre Hypertonie stellt die häufigste sekundäre, potentiell heilbare Hypertonieform dar. Ihre Feststellung ist daher im Rahmen der Diagnostik der Hypertonie von ganz besonderer Bedeutung. Etwa 3–5 % aller Hochdruckfälle sind hierauf zurückzuführen. Bei Patienten mit akzelerierter bzw. maligner Hypertonie und auch bei jugendlichen Patienten liegt der Anteil an renovaskulärer Hypertonie vermutlich deutlich höher.

Ätiopathogenese

Ätiologisch sind

- eine regionale Minderdurchblutung mit nachfolgender Aktivierung des RAAS analog der Entstehung des Hochdrucks bei renovaskulärer Hypertonie

- die verminderte Fähigkeit der Nieren, Natrium und Volumen auszuscheiden; in diesem Falle kommt es zu einer Natrium- und Volumenretention, die zu einer Blutdruckerhöhung führt; durch den erhöhten Blutdruck wird die Niere wieder in die Lage zurückversetzt, ausreichend Volumen und Natrium auszuscheiden, so daß die Flüssigkeitsretention klinisch bei erhöhtem Blutdruckniveau nicht aufscheinen muß

für die Hypertonieentstehung bei renoparenchymatösen Erkrankungen verantwortlich.

Die Ursachen sind in erster Linie Einengungen oder Verlegungen des Nierenarterienhauptastes oder einer intrarenalen Segmentarterie durch angeborene oder erworbene Schädigungen. Unter den angeborenen (25 %) steht an erster Stelle die fibröse Dysplasie. Vor dem 40. Lebensjahr sind durch Dysplasie bedingte Stenosen häufiger. Frauen sind häufiger als Männer betroffen, die Stenosen häufiger rechtsseitig lokalisiert.

Unter den erworbenen (75% der Fälle) Formen der renovaskulären Hypertonie führen die arteriosklerotischen Nierenarterienstenosen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, die Stenosen bei ihnen häufiger linksseitig lokalisiert. Da die Gefäßveränderungen im Rahmen allgemeiner arteriosklerotischer Gefäßveränderungen auftreten, sind sie meist nicht nur die Ursache, sondern auch die Folge der arteriellen Hypertonie.

Selten sind Thrombosen und Embolien der Arteria renalis, eine renale Arteriitis, Traumen und Tumoren mit Einbeziehung der Arteria renalis für eine renovaskuläre Hypertonie verantwortlich.

Pathophysiologie

Pathogenetisch spielt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eine zentrale Rolle: Als Folge der verminderten Durchblutung des Nierengewebes hinter der Nierenarterienstenose (NAS) werden intrarenale vaskuläre Barorezeptoren aktiviert, die im Gebiet der juxtaglomerulären Zellen an der afferenten Arteriole lokalisiert sind. Ihre Stimulation führt zu einer Bildung und Freisetzung von Renin sowie zu der oben beschriebenen Aktivierung des RAAS (s. Abb. 6.46).

Klinisches Bild und Diagnostik

Die renovaskuläre Hypertonie (RVH) verläuft in 3 Stadien (s. Abb. 6.47)

Stadium 1

Das Stadium 1 ist durch erhöhte Reninwerte charakterisiert. Der Hochdruck ist direkt Angiotensin-II-abhängig (nur Tage bis Wochen).

Stadium 2

Während des Stadiums 2 ist die Erhöhung des Plasmarenins durch die Aldosteron-bedingte Natrium- und Volumenretention rückläufig. Bei Beseitigung der Ursache normalisiert sich der Blutdruck innerhalb von Tagen.

Stadium 3

Im Stadium 3 kommt es druckbedingt zur Schädigung der kontralateralen Niere (Arteriolosklerose) mit Aktivierung der Reninbildung. Jetzt führt die Beseitigung einer Stenose sicher nicht mehr zur Normalisierung des Blutdrucks, gegebenenfalls noch zu einer leichten Besserung.

Patienten mit renovaskulärer Hypertonie haben häufig eine

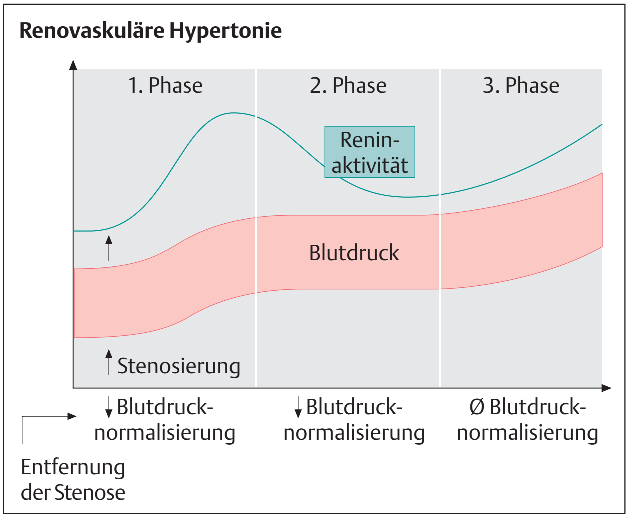


Abb. 6.47 Klinischer Verlauf der renovaskulären Hypertonie

besonders kurze Hypertonieanamnese und bereits stark akzelerierte Blutdruckwerte. Gelegentlich kann ein periumbilikales abdominelles Strömungsgeräusch festgestellt werden. Die renovaskuläre Hypertonie mündet viel häufiger in eine schwere maligne Verlaufsform und führt rasch zu subjektiven Symptomen. Die Serumkaliumwerte können infolge des sekundären Aldosteronismus erniedrigt sein.

Diagnostisches Vorgehen

Mit der Erweiterung der kurativen Möglichkeiten durch die Einführung der Angioplastie hat die diagnostische Fahndung nach einer RVH erheblich an Bedeutung gewonnen. Daher sollte bei folgenden Patientengruppen grundsätzlich die Suche nach einer RVH durchgeführt werden:

- bei allen Patienten unter dem 40. Lebensjahr, die einer medikamentösen Therapie bedürfen
- bei allen Patienten unter dem 60. Lebensjahr, die einer Mehrfachtherapie mit mehr als 2 Medikamenten bedürfen
- bei allen Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie unabhängig vom Lebensalter

Darüber hinaus sollte die Diagnostik besonders dann durchgeführt werden, wenn klinische Hinweise auf eine RVH vorliegen (kurze Hypertoniedauer, plötzliche Akzeleranz einer Hypertonie, abdominelle Gefäßgeräusche, jugendliche Hypertonikerinnen).

Bei der Diagnostik der RVH sind bildgebende Verfahren, die das Vorliegen einer NAS wahrscheinlich machen, von Verfahren zu trennen, die die funktionelle Bedeutung einer NAS belegen.

Bildgebende Verfahren

Die früher in der Diagnostik häufig angewandten Untersuchungen i. v.-Pyelogramm mit Frühaufnahmen, Nierensequenz-Szintigraphie und Isotopen-Nephrographie sind wegen ihrer geringen Spezifität und Sensitivität heute nicht mehr zu empfehlen.

Intravenöse Subtraktions-Angiographie (ISA, i. v.DSA)

Die Einführung der ISA ermöglicht in etwa 85% aller Untersuchungen eine befriedigende Beurteilung der Nierenarterien ohne den Aufwand einer arteriellen Punktion. Bei 15% ist die Untersuchung aus verschiedenen Gründen (Adipositas, Herzinsuffizienz) nicht genügend aussagefähig.

Ist es aus klinischen Gründen, wie beispielweise bei schwerer oder therapieresistenter Hypertonie und besonders bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion, von besonderer Bedeutung, eine RVH mit Sicherheit auszuschließen, sollte eine direkte (arterielle) Angiographie (in Subtraktionstechnik) durchgeführt werden, die nach wie vor der Goldstandard ist.

Duplexuntersuchung der Nierenarterien

Mit modernen Geräten ist es heute möglich, > 80% aller Nierenarterien sonographisch darzustellen. Mit der ultraschallgesteuerten Dopplertechnik lassen sich Stenosen in der Mehrzahl bereits gut erkennen und quantifizieren. Die Eindeutigkeit in der Identifizierung einer Stenose (begrenzte Dokumentationsmöglichkeit) und der negative prädiktive Aussagewert dieser Methode sind zur Zeit noch nicht mit derjenigen der i. v. ISA/DSA zu vergleichen.
Zukunftsträchtig scheinen neue digitale CT-Verfahren (Spiral-CT) und NMR-Verfahren zu sein, die es erlauben, Gefäße dreidimensional ohne invasive Punktionen darzustellen. Ihre Genauigkeit scheint für größere Arterien wie die Nierenarterien der direkten Angiographie bereits nahezukommen.

Funktionelle Untersuchungen

Captopril-Renin: Die Bestimmung von Plasma-Renin vor sowie 60 min nach Gabe von 25 mg Captopril oral: Nach Gabe des ACE-Hemmers Captopril steigen die Plasma-Reninwerte im Falle einer RVH auffallend stark um mehr als 200–300% an, wobei vor dieser Diagnostik ein ACE-Hemmer (je nach Wirkdauer) für mindestens 3–10 Tage abgesetzt und Substanzen, die das RAA-System stimulieren (Diuretika und Vasodilatatoren), für vier Tage nicht gegeben werden sollten. Die Spezifität (70–100%) und die Sensitivität (65–95%) sind im Mittel jedoch enttäuschend.
Captopril-ING: Die Durchführung einer seitengetrennten ^{99m}TC-DPTA (oder ^{131}Jod-Hippuran bzw. ^{99m}TC-MAG_3)-Szintigraphie vor sowie eine Stunde nach Gabe von 25 mg Captopril oral. Im Falle einer RVH sinkt der Filtrationsdruck ab, und die glomeruläre Filtration kann erliegen, wie szintigraphisch festgestellt werden kann. Auch bei dieser Diagnostik ist darauf zu achten, daß zuvor ein ACE-Hemmer abgesetzt wurde. Sensitivität (80–100%) und Spezifität (72–98%) sind höher als beim Captopril-Renin. Sinnvoll ist es, beide Verfahren zusammen im gleichen diagnostischen Ablauf durchzuführen.
Vor operativen Eingriffen bei RVH wie auch vor Entfernung einer Schrumpfniere (so sie noch eine Funktion von > 20% hat) aus Gründen der Hypertoniebehandlung, solllte eine seitengetrennte NVR-Bestimmung durchgeführt werden. Hierbei muß nachgewiesen werden

- daß die NVR-Aktivität der betroffenen Niere um 30–50% über der peripheren Reninaktivität liegt und
- daß das NVR der kontralateralen Niere nicht über der Aktivität des peripheren Plasma-Renins liegt. Entsprechend wird aus beiden Nierenvenen sowie oberhalb des Zustroms der Nierenvenen Blut zur Reninbestimmung abgenommen

Endokrine Hypertonie

Hierunter werden die adrenalbedingten Hypertonieformen primärer Aldosteronismus und das Cushing-Syndrom, die Tumoren des Nebennierenmarks und der sympathischen Ganglien sowie der primäre Hyperreninismus zusammengefaßt. Einzelheiten siehe Abschnitt Endokrinologie.

Medikamentöse Hypertonie

Bestimmte Pharmaka können eine Hypertonie auslösen, so daß die sorgfältige Erhebung der Medikamentenanamnese und die Frage nach Einnahme von Ovulationshemmern, Carbenoxolon, Steroiden, Antirheumatika, Weckaminen, Ciclosporin A und Sympathikomimetika empfehlenswert ist.
Unter der Einnahme von Ovulationshemmern tritt doppelt so häufig ein Hochdruck auf. Im Einzelfall kann allein durch ihre Einnahme eine schwere und sogar maligne Hypertonieentwicklung induziert werden. Es ist zu empfehlen, daß vor jeder medikamentösen antihypertensiven Therapie der Einfluß oraler Konzeptiva auf den Hochdruck durch Absetzen der Medikation ausgeschlossen wird.

SERVICE Arterielle Hypertonie

Keywords

arterial hypertension, high blood pressure, essentiell hypertension, secondary hypertension

Ansprechpartner

Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V. - Deutsche Hypertonie Gesellschaft, Postfach 102040, 69010 Heidelberg, Tel 06221/411774, Fax 06221/402274, Internet http://www.paritaet.org/rr-liga/indexv2.htm

Deutsches Institut für Bluthochdruckforschung (DIB), Wielandtstr. 26, 69120 Heidelberg, Tel 06221/409099, Fax 06221/402485

Patientenliteratur

Middeke M, Pospisil E, Völker K: Bluthochdruck senken ohne Medikamente. 3. Aufl. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-289-6
Risikofaktoren und Ursachen für Bluthochdruck. Erlaubte und empfohlene körperliche Aktivitäten. Rezepte für kochsalzarme, kaliumreiche Ernährung. Streßabbau und Entspannung.

Undeutsch K: Bluthochdruck vorbeugen und behandeln. Trias Gesundheit kompakt, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-728-6
Entstehung und Gefahren von Bluthochdruck. Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten. Gesündere Lebensweise.

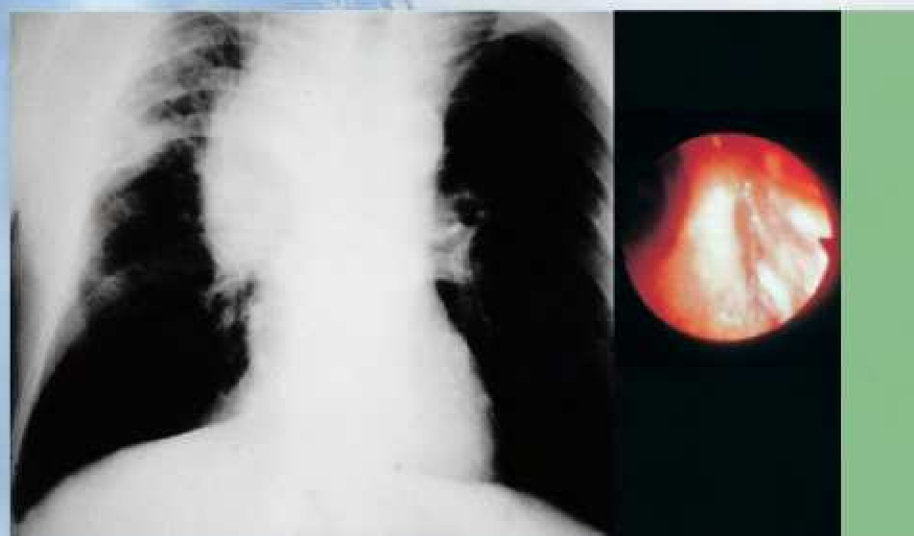
Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Middeke M: Ambulante Blutdruck-Langzeitmessung (ABDM). Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-792201-1
Grundlagen und praktische Anwendung, Bedeutung für Diagnose und Therapie der Hypertonie. Bearbeitet von der Sektion der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks.

Middeke M, Klüglich M: Fallbeispiele Hypertonie Tl. 1. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-113101-2
Verschiedene Aspekte der Hypertoniediagnostik und Hypertonietherapie mittels ABDM.

Sturm A, Reidemeister J: Checkliste Angiologie, Hypertonie, Hypotonie. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-617803-3

7 Pneumologie



7.1 Physiologische Grundlagen 1461
Joachim Fichter und Gerhard W. Sybrecht

Die Atempumpe 1461
Bronchiale Funktionseinschränkungen 1462
Gasaustausch 1462
Diffusionskapazität 1463
Sauerstofftransport 1464
Säure-Basen-Haushalt 1464
Pulmonal vaskuläres System 1464

7.2 Leitsymptome 1465
Joachim Fichter und Gerhard W. Sybrecht

Dyspnoe 1465
Zyanose 1465
Husten und Auswurf 1465
Hypersomnie 1465
Hämoptyse 1465
Respiratorische Insuffizienz 1466

7.3 Diagnostische Verfahren 1467
Joachim Fichter und Gerhard W. Sybrecht

Atemmechanische Untersuchungen 1467
Peak-Flow-Messung 1469
Röntgenuntersuchungen 1469
Computertomographie 1470
Sonographie 1470
Echokardiographie 1470
Nuklearmedizinische Methoden 1470
Pulmonalisangiographie 1470
Rechtsherzkatheter/Pulmonaliskatheter 1470
Sputumuntersuchung 1470
Allergologische Tests 1470
Immunologische Untersuchungen 1471
Spiroergometrie 1471
Schlaflabor 1471
Service: Lungenerkrankungen allgemein 1472

7.4 Erkrankungen der Atemwege 1473

7.4.1 Asthma bronchiale 1473
Dieter Ukena und Gerhard W. Sybrecht

Service: Asthma bronchiale 1488

7.4.2 Chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem 1489
Joachim Fichter und Gerhard W. Sybrecht

Service: Chronische Bronchitis und Lungenemphysem 1494

7.4.3 Mukoviszidose 1495
Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

7.4.4 Bronchiektasen 1502
Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Service: Mukoviszidose und Bronchiektasen 1505

7.4.5 Interstitielle Lungenerkrankungen 1505
Joachim Fichter und Gerhard W. Sybrecht

Grundlagen 1505
Exogen-allergische Alveolitis 1507
Idiopathische Lungenfibrose 1508
Alveolarproteinose 1509
Lymphangioleiomyomatosis 1509
Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie 1509
Interstitielle Lungenerkrankungen bei chronischer Aspirationspneumonie 1510
Interstitielle Lungenerkrankungen bei Systemerkrankungen 1510
Systemischer Lupus erythematodes (SLE) ... 1511
Dermatomyositis/Polymyositis 1511
Progressive systemische Sklerose (PSS) 1511
Rheumatoide Arthritis 1511
Kaplan-Syndrom und Progressive systemische Sklerose 1511
Granulomatöse Lungenerkrankungen 1512
Sarkoidose 1512
Histiozytose X (Langerhans-Zell-Granulomatose) 1513
Medikamentös- und umweltbedingte interstitielle Lungenerkrankungen 1514
Pneumokoniosen 1514
Silikose 1514
Asbestose 1515
Service: Interstitielle Lungenerkrankungen 1516

7.5 Erregerbedingte Erkrankungen des Respirationstrakts 1517
Heinrike Wilkens und Gerhard W. Sybrecht

Akute Tracheobronchitis/akute Infektion der oberen Atemwege 1517

Pneumonie 1520
Ambulant erworbene Pneumonie 1520
Nosokomiale Pneumonie 1529
Pneumonie bei Immundefizienz 1534
Pleuritis/Pleuropneumonie 1538
Mediastinitis 1540
Akute Mediastinitis 1540
Chronische Mediastinitis 1541
Lungenabszeß 1542
Tuberkulose 1544
Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht
Mykobakteriose 1552
Service: Erregerbedingte Erkrankungen des Respirationstraktes 1553

7.6 Tumoren der Lunge, der Pleura und des Mediastinums 1555
Dieter Ukena, Paul Schlimmer und Gerhard W. Sybrecht

7.6.1 Bronchopulmonale Tumoren 1555
Gutartige Tumoren 1555
Tumoren mit fraglicher oder fakultativer Malignität 1556
Bronchialkarzinom 1558

7.6.2 Tumoren der Pleura 1572
Mesotheliom 1572
Tumoren des Mediastinums 1575
Service: Tumoren der Lunge, der Pleura und des Mediastinums 1577

7.7 Schlafbezogene Atmungsstörungen 1578
Joachim Fichter und Gerhard W. Sybrecht
Service: Schlafbezogene Atmungsstörungen 1580

7.8 Erkrankungen des Lungenkreislaufs 1581
Heinrike Wilkens und Gerhard W. Sybrecht
Lungenembolie 1581
Primäre pulmonale Hypertonie 1587
Cor pulmonale 1590
Service: Erkrankungen des Lungenkreislaufs 1594

7.9 Erkrankungen der Pleura und der Thoraxwand 1595
Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht
Pneumothorax 1595
Pleuraerguß 1597
Thoraxdeformitäten und neuromuskuläre Erkrankungen 1601
Service: Erkrankungen der Pleura und der Thoraxwand 1603

7.10 Lungentransplantation 1604
Heinrike Wilkens und Gerhard W. Sybrecht
Service: Lungentransplantation 1607

7.1 Physiologische Grundlagen

Joachim Fichter und Gerhard W. Sybrecht

Der Gasaustausch von Sauerstoff und Kohlendioxid zur Konstanthaltung des pH ist die Basisfunktion der Lunge. Er umfaßt den Transport der Atemgase im Bronchialsystem, die Diffusion der Atemgase im Lungenparenchym und den Transport im pulmonal vaskulären System. Die zentrale Steuerung und Regulation der Atmung und die Atemmuskulatur wird als Atempumpe bezeichnet.

Die Atempumpe

An der Regulation der Atmung sind beteiligt:
- das Atemzentrum (Formatio reticularis [unterer Ponsbereich] und Medulla oblongata)
- die motorische Verbindung vom Atemzentrum zur Inspirationsmuskulatur (verläuft über die Zervikalsegmente II–V, aus denen die Nn. phrenici entspringen)
- das Diaphragma (wichtigster Inspirationsmuskel)

Im Wachzustand erfolgt eine Modulation der Atemzentren durch kortikale Bereiche. Die Exspiration ist weitgehend passiv (Retraktionskräfte der Lunge). Kontrolle der Atmung im Wachzustand und Schlaf siehe Plus 7.1.
Afferent wirken metabolische Signale, in erster Linie der arterielle pH, der bei akuten respiratorischen Veränderungen über das arterielle CO_2 reguliert wird, dann der arterielle Sauerstoffdruck, der über den Glomus caroticum das Atemzentrum beeinflußt, und schließlich der Hering-Breuer-Reflex, der die inspiratorische Aktivität des bulbären Zentrums über Dehnungsrezeptoren hemmt.
Störungen der Atempumpe (s. Abb. 7.1)
- Abnahme der Kapazität der Atempumpe (z.B. Myopathie der Atemmuskulatur)
- Überlastung (Zunahme der Atemarbeit, z.B. bronchiale Obstruktion)

Als Ursachen (s. Tab. 7.1) kommen in Frage
- Erkrankungen, die zu einer Abnahme der Kapazität führen (Störung des zentralen Outputs)
- Beeinträchtigung der Übertragung über die Nn. phrenici
- mechanische Defekte
- Störung der Atemmuskulatur in ihrer Funktion als Generator der Atempumpe

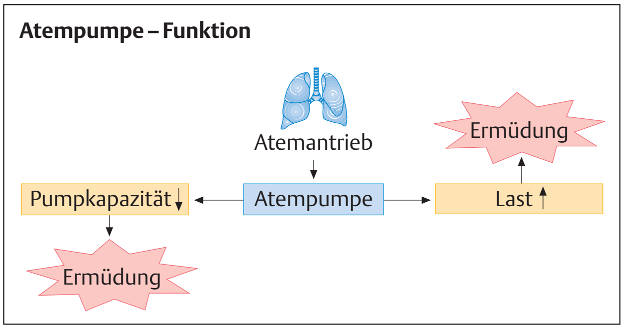


Abb. 7.1 Atempumpe – Funktion

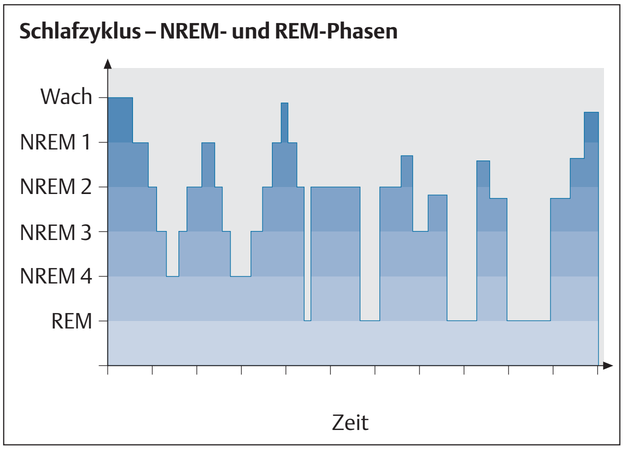


Abb. 7.2 Schlafzyklus – NREM- und REM-Phasen

PLUS

7.1 Kontrolle der Atmung im Wachzustand und Schlaf

Im Wachzustand wird die Atmung von drei Systemen kontrolliert: Die willkürliche Beeinflussung der Atmung erfolgt durch den Kortex, die autonome und metabolische Steuerung über die zentralen Chemorezeptoren, die auf CO_2 und pH reagieren. Zudem wird die Atmung durch periphere Chemorezeptoren im Glomus caroticumund Irritantrezeptoren von der Medulla oblongata gesteuert. Sie wird durch den Wachheitszustand beeinflußt und korreliert mit Sprechen, Schlucken und emotionalem Zustand. Im Schlaf hingegen findet nur eine autonome Regulation statt, und die CO_2-Empfindlichkeit der Atemregulation ist reduziert.
Der Schlaf läßt sich mittels EEG in verschiedene Schlafstadien unterteilen. Grundsätzlich unterscheiden sich NREM-Schlaf (non-rapid-eye-movement) und REM-Schlaf (rapid-eye-movement) (s. Abb. 7.2), die in der zentralen Aktivierung differieren. Im Wachzustand besteht eine adrenerge Aktivierung durch den Hypothalamus, im NREM-Schlaf geht die zentrale Aktivierung vor allem vom basalen Vorderhirn aus, während im REM-Schlaf, ausgehend vom Hirnstamm, eine cholinerge Aktivierung erfolgt.
Der NREM-Schlaf teilt sich in 4 Schlafstadien
- Leichtschlafstadien 1 und 2
- Tiefschlafstadien 3 und 4

Charakteristisch ist die Verteilung der Tiefschlafstadien vor allem auf die erste Nachthälfte, während die REM-Phasen vorzugsweise in der zweiten Nachthälfte auftreten.
Hinsichtlich der Ventilation ist im REM-Schlaf die Atmung unregelmäßig und die CO_2-Empfindlichkeit noch weiter herabgesetzt.

Tab. 7.1 **Störungen der Atempumpe – Ursachen**

Kapazitätsabnahme
muskulär
– Hypoxämie
– Cardiac output erniedrigt
– Myopathien
– Hypomagnesiämie
– Hypophosphatämie
– Malnutrition
– Hyperinflation
neuromuskulär
– Myasthenia gravis
– Guillain-Barré-Syndrom
– ALS (Amyotrophe Lateralsklerose)
– Pancuronium
– Phrenikusparese
zentral
– Hypothyreoidismus
– Überdosierung von Medikamenten (Sedativa)
– Hirnstammläsion
Zunahme der Atemlast
bronchiale Obstruktion
– Bronchospasmus
– Ödem
– Sekret
– Verlegung der oberen Luftwege
Compliancestörung
Lunge
– Lungenödem
– Infektion
– Atelektase
Thoraxwand
– Pleuraerguß
– Pneumothorax
– Rippenfraktur
– Tumor
– Obesitas
– Aszites
gesteigerte Ventilation
– Sepsis
– Lungenembolie

Bronchiale Funktionseinschränkungen

Der bronchiale Widerstand wird unterteilt in:
- den Widerstand der oberen Luftwege bis zur Trachea
- den Widerstand der zentralen Bronchien
- den Widerstand der peripheren Bronchien

Der Gesamtwiderstand beträgt normalerweise 0.2 kPa/l/s, wovon 50 % durch die oberen Luftwege (bei Mundatmung) bedingt sind (der Gesamtquerschnitt z. B. der Trachea ist im Vergleich zum bronchialen Gesamtquerschnitt in der Lungenperipherie ungleich geringer). Der periphere Widerstandsanteil beträgt lediglich 10–15 %, wobei als Grenze zwischen zentralem und peripherem Bronchialbaum Bronchiolen mit einem Durchmesser von 2 mm gelten. Läsionen, die sich im peripheren Bronchialbaum auswirken, führen daher erst dann zu einer Verdopplung des gesamten bronchialen Widerstands, wenn eine Vervielfachung des peripheren Widerstands eingetreten ist. Frühveränderungen im Bronchialsystem können symptomlos bleiben, wenn sie sich auf das periphere Bronchialsystem beschränken. Diagnostische Methoden zur Erfassung von Störungen des peripheren Bronchialsystems mit hoher Sensitivität und Spezifität haben sich für den Routineeinsatz nicht bewährt (Obstruktion der oberen Luftwege siehe Plus 7.2).

PLUS

7.2 Obstruktionen im Pharynxbereich

Der Pharynx wird aus dem weichen Gaumen mit der Uvula und dem Zungengrund bis zur Glottis gebildet und zeichnet sich durch eine Besonderheit im luftleitenden System aus: Physiologisch kommt es zu einem vollständigen Verschluß, etwa wenn beim Schlucken der weiche Gaumen zur Nase hin völlig abgedichtet wird; andererseits bewirkt die Nasenatmung eine maximale Öffnung. Dieser Bereich ist also nicht nur auf die Atmung ausgerichtet, sondern muß auch andere Funktionen erfüllen (Sprechen, Schlucken).

Die Regulation erfolgt über eine Vielzahl von Muskeln. In der Nacht kommt es besonders während des REM-Schlafs zu einem maximalen Tonusverlust der Muskulatur, und Schnarchen kann entstehen. Schnarchen wird durch eine Verengung der oberen Atemwege bedingt, die von einer Vibration im Bereich des Pharynx und Hypopharynx begleitet wird, und ist daher ein Vibrationsgeräusch infolge einer partiellen Obstruktion.

Das Ausmaß der Obstruktion ist variabel, es kann auch zu einer zunehmenden Verengung bis hin zu einem völligen Verschluß kommen. Ein solch völliger Verschluß im Schlaf wird, wenn er länger als zehn Sekunden dauert, obstruktive Apnoe genannt. Dabei werden frustrane Thoraxbewegungen durchgeführt, um die Obstruktion zu überwinden. Dieses Phänomen tritt während der Inspiration auf, weil sich physiologisch die oberen Luftwege inspiratorisch verengen, bedingt durch den inspiratorisch niedrigeren Druck in den oberen Atemwegen im Vergleich zum umgebenden atmosphärischen Druck. Das gleiche gilt für den Stridor, der ebenfalls inspiratorisch bei einer Obstruktion im Bereich der extrathorakalen Trachea auftritt.

Umgekehrt kommt es bei einer Obstruktion im Bereich der intrathorakalen Atemwege vorwiegend zu einer exspiratorisch wirksamen Atemwegsobstruktion, da der die Lunge umgebende, noch niedrigere Pleuradruck zu einer inspiratorischen Stabilisierung der Atemwege führt.

Gasaustausch

Eine Erniedrigung des arteriellen pO_2 kann durch verschiedene Pathomechanismen verursacht werden
- Hypoventilation
- Diffusionsstörungen
- Rechts-links-Shunt und
- Störungen der Anpassung von Ventilation und Perfusion

Vereinfacht ausgedrückt ist der alveoläre pO_2 abhängig vom Barometerdruck, vom arteriellen pCO_2 und vom Verhältnis des alveolären pO_2 und pCO_2, also dem respiratorischen Quotienten, der von der Relation der metabolisierten Substrate bedingt wird.

Hypoxämie

Normalerweise beträgt die arterioalveoläre Sauerstoffdifferenz ($AaDO_2$) weniger als 15 Torr, sie ist durch einen geringen Shunt durch die direkte venöse koronare Drainage in den linken Ventrikel bedingt.

Ist eine Hypoventilation (Anstieg des alveolären pCO_2) oder ein niedriger Barometerdruck in großer Höhe Ursache für eine Hypoxämie, so ist die alveolär-arterielle O_2-Differenz ($AaDO_2$) normal, während es bei den anderen Mechanismen

(Shunt, Verteilungsstörungen) zu einer erhöhten $AaDO_2$ kommt. Die $AaDO_2$ ist daher ein besseres Maß zur Unterscheidung zwischen ventilationsbedingter Hypoxämie und ihren Ursachen als die Bestimmung des arteriellen pO_2 allein.

Rechts-links-Shunts führen zu einer verminderten Ventilation von Alveolen mit einer variablen Perfusion; Ursachen sind: intrakardiale Läsionen mit einem Rechts-links-Shunt auf atrialer oder ventrikulärer Ebene (z. B. Vorhofseptumdefekt), strukturelle Störungen des pulmonalen Gefäßsystems, was zu einer direkten Verbindung zwischen Pulmonalarterien und Pulmonalvenen führt (pulmonalarterielle Gefäßanomalien), sowie pulmonale Erkrankungen, die sich im alveolären Kompartment abspielen (Lungenödem, Pneumonie, Atelektase).

Ventilationsperfusionsstörung: Die Hypoxämie erklärt sich durch die nichtlineare Sauerstoffbindungskurve, die eine Kompensation von unterventilierten Regionen durch eine regionale Überventilation verhindert. Im Gegensatz dazu kann eine regional verminderte CO_2-Abgabe durch eine Steigerung in anderen Bereichen verstärkt werden, da die CO_2-Dissoziationskurve unter physiologischen Bedingungen fast linear ist. In Wirklichkeit ist die CO_2-Bindungskurve aber hyperbolisch, so daß es unter pathologischen Bedingungen mit vorhandener Ventilationsperfusionsstörung auch zu einer Zunahme an arteriellem pCO_2 kommen kann.

Wahre Shunts ($\dot{V}/\dot{Q} = 0$) lassen sich durch Gabe von 100% Sauerstoff von einem Ventilations-Perfusionsmismatch unterscheiden: Bei einem wahren Shunt steigt das arterielle pO_2 nur unwesentlich, bei einem Mismatch steigt das alveoläre pO_2 merklich an, da auch in Bereichen mit einem niedrigen $\dot{V}/\dot{Q}$-Verhältnis die Kapillaren vollständig oxygenieren. Der Effekt einer Sauerstoffgabe bei Hypoxämie wird in Plus 7.3 dargestellt.

Ungenügende Oxygenierung im pulmonalen Kapillarbereich (z. B. durch eine Verdickung der Alveolarwand)**:** Dieser Mechanismus kommt vor allem dann zum Tragen, wenn die Transitzeit der Erythrozyten im pulmonalen Stromgebiet verkürzt ist (unter körperlicher Belastung).

Beispiel zur Bestimmung der AaD_{O2}: Es wird ein $p0_2$ von 40 mmHg und ein pCO_2 von 60 mmHg gemessen. Vereinfacht kann der alveoläre pO_2 mit 150-(1.25 x pCO_2) kalkuliert werden und beträgt 75 mmHg. Die $AaDO_2$ beträgt dann 75–40 mmHg, also 35 mmHg, und ist damit erhöht. D.h., die Hypoxämie ist durch Verteilungsstörungen bedingt, es besteht jedoch zusätzlich ein Pumpversagen auf Grund des erhöhten pCO_2 durch eine Atemmuskelermüdung.

PLUS

7.3 Hypoxämie und Sauerstofftherapie

Ventilations-Perfusionsinhomogenitäten beeinträchtigen die Aufnahme oder Abgabe aller Gase. Ein plötzliches Auftreten von Mismatch ohne sonstige Ventilationsveränderungen führt im Normalfall zu einer Hypoxämie und Hyperkapnie. Die Hyperkapnie bedingt jedoch eine sofortige Ventilationssteigerung, so daß sich der pCO_2 wieder normalisiert. Zu einer Hyperkapnie kommt es dann, wenn der Atemantrieb eingeschränkt ist (Störung des Atemzentrums, unzureichende Atemantriebssteigerung), d. h. eine Hyperkapnie ist immer Ausdruck einer nichtkompensierten Störung der Atempumpe.
Wenn es bei erhöhter Ventilation bei einem hypoxämischen Lungenversagen zu einer Hyperkapnie durch Pumpversagen kommt, besteht keine Hypoventilation, weil die alveoläre Ventilation gesteigert bleibt.
Bei Gabe von Sauerstoff kann es zu einer Zunahme der Hyperkapnie kommen, eine klinisch bedeutsame Zunahme des pCO_2 ist jedoch selten. Überlicherweise wird diese Zunahme der Hyperkapnie mit einer Abnahme der Ventilation durch eine Beeinträchtigung des Sauerstoffantriebs am Glomus caroticum begründet. Als weitere Erklärung gilt eine Zunahme der Perfusions-Ventilationsverteilungsstörungen, die durch einen Verlust an hypoxämischer Vasokonstriktion oder durch den Kollaps von Alveolen entstehen können. Wichtig ist es, bei Sauerstoffgabe auf den arteriellen pCO_2 bzw. auf eine sich entwikkelnde oder zunehmende respiratorische Azidose zu achten.

Diffusionskapazität

Die Gase passieren die Membranen in der Lunge mittels passiver Diffusion. Dabei ist das transportierte Gasvolumen nach dem Fickschen Gesetz von der Gasaustauschfläche und der Partialdruckdifferenz vor und hinter der Membran abhängig und umgekehrt proportional zur Wanddicke:

$$\text{Gasfluß} = \frac{\text{Fläche}}{\text{Membrandicke}} \times K\,(P1 - P2)$$

Wird die Gleichung nach den Unbekannten (Fläche und Membrandicke) aufgelöst, dann ist K eine Konstante, die der Löslichkeit und dem Molekulargewicht proportional ist.

$$K \,\alpha\, \frac{\text{Löslichkeit}}{\sqrt{\text{Molekulargewicht}}}$$

Die Löslichkeit ist abhängig vom Gas; die von CO_2 ist 23 mal so groß wie die von O_2. Da CO_2 jedoch ein etwas größeres Molekulargewicht hat, diffundiert CO_2 bei gleichem Konzentrationsgradienten etwa 20 mal besser als O_2.

Die Voraussetzungen in der Lunge für eine effektive Diffusion sind mit einer Gesamtoberfläche von 50-100 qm und einer Membrandicke um 0.5 μm ideal, zudem ist die Gesamtoberfläche aller Erythrozyten in den Lungenkapillaren ungefähr genauso groß wie die Oberfläche der Alveolokapillarmembran.
Neben der alveolo-kapillären Membran ist die Diffusionsstrecke in der Lunge aus folgenden Komponenten zusammengesetzt:
- die Diffusion des inspirierten Gases durch die in den Alveolen befindliche Restluft bis zur alveolo-kapillären Membran
- die Diffusion durch die alveolo-kapilläre Membran
- die Diffusion durch das Blutplasma und durch die Erythrozytenmembran bis ans Hämoglobin

Eine Zunahme der Wanddicke kann zu einer nicht genügenden Equilibrationszeit zwischen Alveolargas und den Kapillaren im Blut führen. In Ruhe beträgt die Zeit der Erythrozyten im pulmonalen Kapillarsystem 0.75 s. Normalerweise erfolgt eine Equilibrierung bereits in einem Drittel der Zeit,

nämlich nach 0.25 s. Die Technik der Bestimmung der Diffusionskapazität ist in Plus 7.4 dargestellt.

PLUS

7.4 Technik der Single-breath-Version

In der Praxis wird statt der Diffusionskapazität der Lunge für Sauerstoff die für CO gemessen. Der mittlere pulmonalkapilläre pCO ist Null, d. h. die Partialdruckdifferenz entspricht der alveolären Konzentration für CO, wodurch der meßtechnische Ablauf und die Berechnungen entscheidend vereinfacht werden.
Nachdem der Proband bis zum Residualvolumen ausgeatmet hat, inspiriert er bis zur Totalkapazität ein Gasgemisch aus 20,9 % O_2, etwa 10 % He, etwa 0,3 % CO und knapp 69 % N_2. Die inspiratorische VC wird gemessen. Bei TLC hält der Proband ca. 10 Sekunden den Atem an und exhaliert dann bis herunter zum RV. Die zuerst ausgeatmeten 600–800 ml Gas stammen aus dem apparativen und physiologischen Totraum und werden verworfen. Die dann exhalierte Luft kommt aus dem Alveolarraum. Von ihr werden 600–1000 ml gesammelt und analysiert. Ausgehend von der Annahme, daß He und CO die gleiche Verteilungs- und Diffusionskinetik im Alveolarraum aufweisen, läßt sich aus dem Unterschied zwischen der Heliumkonzentration in der In- und in der Exspirationsluft der anfängliche alveoläre pCO berechnen. Die pro Zeiteinheit diffundierte Gasmenge ist die Differenz zwischen inspirierter und exspirierter Gasmenge. Diese läßt sich aus der jeweiligen Gaskonzentration und dem Verteilvolumen berechnen.

Sauerstofftransport

Im Blut gelöster Sauerstoff spielt für den Sauerstofftransport nur eine untergeordnete Rolle, da unter Normalbedingungen in 100 ml lediglich 0.3 ml O_2 gelöst sind, während 20 ml an Hämoglobin gebunden sind. Unter 100% Sauerstoffatmung kommt es zu einem Anstieg an gelöstem Sauerstoff auf 2 ml/100 ml Blut.
Die charakteristische Sauerstoffbindungskurve hat mehrere Vorteile: Der obere flache Anteil bewirkt, daß ein Abfall um 20–30 mmHg (ausgehend vom Normalbefund) den Sauerstoffgehalt im arteriellen pO_2kaum reduziert. Eine andere Konsequenz des flachen oberen Teils ist eine Beschleunigung der Sauerstoffbeladung im pulmonalkapillären Bereich durch eine hohe alveolärkapilläre Sauerstoffdifferenz selbst bei hoher Sauerstoffbeladung des Blutes. Der steile untere Bereich der Sauerstoffbindungskurve bewirkt eine effektive Sauerstoffabgabe im peripheren Gewebe auch bei geringem Sauerstoffgradienten. Die Versorgung des Gewebes hängt also nicht nur vom arteriellen pO_2, sondern auch vom Sauerstoffgehalt, d. h. vom Hämoglobingehalt, ab. Darüber hinaus spielt als dritter Faktor der Blutfluß (Cardiac output) eine Rolle.

Säure-Basen-Haushalt

Bei einer respiratorischen Azidose handelt es sich um eine akut auftretende Störung. Bei einer chronischen Hyperkapnie kommt es zu einer metabolischen Kompensation mit einer Normalisierung des pH. Als kalkulatorische Regel für eine akut aufgetretene respiratorische Azidose gilt, daß es pro 10 Torr pCO_2-Anstieg zu einer Erniedrigung des pH um 0.1 kommt.

Pulmonal vaskuläres System

Der Lungenkreislauf (kleiner Kreislauf) ist zwischen den venösen Rückstrom und den linken Ventrikel geschaltet. Beim Gesunden hängt die Lungendurchblutung in gleichem Maße von der Funktion des linken Ventrikels und den durch die Atemexkursionen bedingten intrathorakalen Druckschwankungen wie von der Funktion des rechten Ventrikels ab. Erst wenn es zu einer Behinderung des Blutflusses durch die Lungen kommt, wird der rechte Ventrikel als zusätzliche Pumpe eingesetzt. Der rechte Vorhof und der rechte Ventrikel sind sehr dehnbare Reservoire, die große Volumenveränderungen tolerieren, ohne daß hieraus große Druckveränderungen resultieren.
Durch die Atemexkursionen des Thorax wird das venöse Blut während der Inspiration angesaugt und während der Ausatmung wieder ausgepreßt, dabei ist der Blutstrom durch die venösen und kardialen Klappen Richtung Herz gerichtet. Dieser Sog-Druck-Mechanismus erklärt auch die Wirkung der Herz-(Thorax-)Druckmassage bei der kardiopulmonalen Reanimation. Der entscheidende Druckparameter ist dabei der Pleuradruck, der auch den transmuralen linksventrikulären Druck bestimmt.
Eine pulmonale Hypertonie liegt vor, wenn bei einem Patienten mit normalem Herzzeitvolumen in Ruhe der pulmonalarterielle Mitteldruck über 20 mmHg liegt. Als Referenzpunkt zur Messung hat sich die mittlere Thoraxhöhe bewährt, da hier die Größe des Brustkorbes mitberücksichtigt wird. Der normale Mitteldruck liegt bei jungen Erwachsenen bei 13 ± 4 mmHg und bei über 80% der Personen unabhängig vom Alter unter 18 mmHg.

7.2 Leitsymptome

Joachim Fichter und Gerhard W. Sybrecht

Dyspnoe

Dyspnoe ist die bewußte und unangenehme Wahrnehmung des Atmens, bei dem ein Mißverhältnis zwischen Bedarf und Leistungsvermögen besteht. Die Empfindung der Dyspnoe kann von chemischen Faktoren (Hypoxämie, Hyperkapnie, Azidose), von Faktoren des pulmonalarteriellen oder rechtsventrikulären Systems oder durch Dehnungsrezeptoren der Lunge hervorgerufen werden. Beispielsweise besteht bei COPD eine Korrelation von Dyspnoe und dem Atemminutenvolumen, der Atemfrequenz und dem Rekruitment von akzessorischen Muskeln.
Erkrankungen eines Organs oder eines Organsystems haben zur Folge, daß zunächst keine Anpassung mehr an höhere Anforderungen besteht. Da viele Organe über große Reserven verfügen, fallen Einschränkungen im täglichen Leben erst in Belastungssituationen auf.

Belastungsdyspnoe

Die Belastungsdyspnoe ist eines der am häufigsten geklagten Symptome überhaupt. Die Aussagekraft eines dann durchgeführten Belastungs-EKG ist dadurch limitiert, daß beim Fehlen von pathologischen EKG-Veränderungen oder einer pathologischen Herzfrequenzregulation die Ursache der Belastungslimitierung unklar bleibt. Hierfür kommt die ganze Kaskade von Organen, die für den Sauerstofftransport von den Atemwegen bis in die Mitochondrien der Muskeln verantwortlich zeichnen, in Betracht. Als pulmonale Ursache ist eine bronchiale Obstruktion, eine parenchymale oder eine pulmonal vaskuläre Erkrankung zu unterscheiden. Neben kardialen Ursachen (koronare Herzerkrankung, Herzvitien) sind vaskuläre oder muskuläre Erkrankungen zu erwägen. Die Evaluation der maximalen Belastbarkeit kann benutzt werden, um eine kardial oder respiratorisch bedingte Belastungslimitierung zu differenzieren. Während einer Belastung steigt die Sauerstoffaufnahme direkt proportional zum Cardiac output.

Zyanose

Zyanose bedeutet ein blaues Hautkolorit, wenn das Hämoglobin desaturiert ist. Die Zyanose hängt von der Menge an reduziertem Hämoglobin ab. Sie entwickelt sich daher bei einer Polyglobulie leichter, bei einer Anämie geringer und ist kein verläßliches Zeichen einer Hypoxämie. Trommelschlegelfinger, die durch eine Auftreibung der Endphalangen von Hand und Fuß charakterisiert sind, entwickeln sich bei einem Teil der Erkrankungen mit chronischer Zyanose. Ursächlich wirken pulmonale arteriovenöse Shunts, durch die gefäßaktive Substanzen, die sonst in der Lunge abgebaut werden, in den großen Kreislauf gelangen.

Husten und Auswurf

Im Gegensatz zur Dyspnoe ist Husten ein allgemein bekanntes Symptom. Husten ist zunächst ein physiologischer Mechanismus, um die Atemwege vor Fremdmaterial zu schützen. Normalerweise ist das Bronchialsystem in der Lage, die mukoziliäre Clearance ohne Husten aufrechtzuerhalten. Husten setzt dann ein, wenn die mukoziliäre Clearance herabgesetzt ist oder wenn die Schleimproduktion die Clearancekapazität übersteigt. Verantwortlich für den Impuls sind Irritantrezeptoren, die vorwiegend in Larynx, Trachea, den großen Bronchien, vor allem an den Bifurkationen, und an der Pleura lokalisiert sind. Husten bedeutet funktionell eine tiefe Inspiration, Verschluß der Glottis, Kontraktion der Exspirationsmuskulatur und Öffnung der Glottis, die dann zu einem Hustenstoß führt. Es können dabei Geschwindigkeiten von bis zu 200 km/h auftreten.
Nach den Symptomen Husten und Auswurf muß gerade bei chronischem Auftreten explizit gefragt werden, da Raucher häufig diese Symptome, besonders wenn sie morgendlich auftreten, nicht als pathologisch empfinden. Beide Symptome definieren jedoch die chronische Bronchitis, wenn sie in mindestens 2 aufeinanderfolgenen Jahren länger als 3 Monate auftreten.
Ein anderes Problem besteht darin, daß das Symptom Auswurf insbesondere bei Frauen nicht in Erscheinung tritt, da das Expektorat häufig sofort geschluckt wird.

Hypersomnie

Im allgemeinen Sprachgebrauch wird Müdigkeit in unscharfer Bedeutung benutzt, einmal im Sinne von Leistungsverlust, dann im Sinne von vermehrter Schläfrigkeit. Es ist wichtig zu differenzieren, weil Leistungsabnahme mit der Differentialdiagnostik von Dyspnoe verknüpft wird, während vermehrte Schläfrigkeit unter die Differentialdiagnose der Hypersomnie fällt. Hypersomnie als Symptom besitzt große sozialmedizinische Bedeutung, da z. B. das Einschlafen am Steuer die Hauptursache für tödliche Verkehrsunfälle auf Autobahnen ist. Neben Übermüdung spielt hier Hypersomnie eine Rolle, deren häufigste Ursachen respiratorische Störungen während des Schlafs sind, die zu Weckreaktionen (Arousals) und damit zu einer Störung der Schlafqualität (s. Kapitel Schlafapnoe) führen.

Hämoptyse

Hämoptyse bedeutet Bluthusten, Blutungsquelle sind in der Regel die Aa. bronchiales (Ursachen s. Tab. 7.2). Es ist klinisch wichtig, Blutungsquellen auszuschließen, die fälschlicherweise leicht mit dem Symptom der Hämoptyse verwechselt werden können: Blutungen aus dem Mund und Rachenraum bzw. aus dem oberen Gastrointestinaltrakt. Häufigste Ursache für Hämoptysen sind chronisch obstruktive Lungener-

krankungen, bei denen die bronchitischen Veränderungen zu einer Arrosion von Bronchialarterien geführt haben, und Bronchialkarzinome. Grundsätzlich können alle Erkrankungen aus dem Formenkreis der neoplastischen, entzündlichen, immunologischen oder chronisch obstruktiven Erkrankungen zu Hämoptysen führen. Da aber Hämoptysen Leitsymptom für Bronchialkarzinome sind, ist immer ein Tumor auszuschließen.

Respiratorische Insuffizienz

Bei der respiratorischen Insuffizienz des Lungenversagens führt eine Zunahme der Ventilationslast (bedingt z.B. durch eine bronchiale Obstruktion) zu einer Steigerung der Atemarbeit. Obstruktive Ventilationsstörungen verursachen meist Hyperinflation, die zunächst durch eine Vergrößerung der Bronchialdurchmesser einer Zunahme der Atemarbeit entgegenwirkt. Bei zunehmender Hyperinflation kann dieser Effekt jedoch umkippen und sich die Atemarbeit durch eine Verschiebung des Arbeitspunktes auf der Compliancekurve in den flachen Anteil erhöhen. Gleichzeitig kommt es durch die Hyperinflation zu einer Verschlechterung der Funktion der Atemmuskulatur, insbesondere des Diaphragmas, mit einem Pumpversagen.

Die klinischen Zeichen, die für eine Insuffizienz der Atemmuskulatur sprechen, sind die paradoxe Atmung mit einer einwärtsgerichteten Bewegung des Abdomens bei Inspiration und das respiratorische Alternans mit einer periodischen Abwechslung von abdominaler und thorakaler Atmung.

Die Quantifizierung einer diaphragmalen Schwäche kann durch eine transdiaphragmale Druckmessung erfolgen.

Im allgemeinen wird eine chronische Hyperkapnie gut vertragen. Vieles spricht dafür, daß die Hyperkapnie durch eine Reduktion des zentralen Antriebs bedingt ist, die eine fatale Ermüdung der Atemmuskulatur verhindert.

Bei der Entstehung der respiratorischen Insuffizienz bei parenchymalen Lungenerkrankungen (Lungenemphysem, Lungenfibrose) kommt als weiterer Mechanismus die Abnahme der Gasaustauschfläche zum Tragen, die mit einer Verlängerung der intraalveolären Gasmischung bzw. einer intraalveolären Stratifikation durch die abnorme Vergrößerung der alveolaren Dimensionen einhergeht. Zusätzlich nimmt die kollaterale Ventilation ab, mit einer Zunahme des funktionellen Totraums als Folge.

Die Hypoxie führt bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen zu einer gesteigerten Ventilation, so daß der Anteil des Sauerstoffbedarfs der Atemmuskulatur bereits in Ruhe um ein Vielfaches gesteigert sein kann. Eine Verbesserung der Funktion der Atemmuskulatur durch Entlastung führt auf Grund der Abnahme der Atemarbeit zu einer Verringerung des O_2-Bedarfs.

Unter der Entlastungshypothese versteht man, daß es unter nichtinvasiver Beatmung zu einer Reduktion der Aktivität des diaphragmalen EMG kommt. Basis dieser Hypothese ist, daß die akute oder chronische Ateminsuffizienz eine reversible muskuläre Erschöpfung ist.

Eine solche Entlastung kann mit einer Beatmung erreicht werden. Zudem kann der Totraum durch eine Tracheotomie oder durch Applikation von transtrachealem Sauerstoff, der die Atemarbeit reduziert und gleichzeitig einen erhöhten CO_2-Auswascheffekt bewirkt, verringert werden.

Tab. 7.2 **Hämoptysen - Ursachen**

Irritantien der Atemwege
- inhalierter Rauch, Staub oder Dampf
- Aspiration von Fremdkörpern aus dem Nasen-Mund-Bereich oder aus dem Magen

Atemwegserkrankungen
- akute oder chronische Bronchitis
- Bronchiektasen
- Bronchialkarzinom
- Asthma bronchiale

Lungenparenchymerkrankungen
- Pneumonie
- interstitielle Lungenerkrankungen
- Herzinsuffizienz

pulmonal vaskuläre Erkrankungen
- Lungenembolie
- Vaskulitis (z.B. Wegener-Granulomatose)

7.3 Diagnostische Verfahren

Joachim Fichter und Gerhard W. Sybrecht

Einzelne Funktionsparameter können das klinische Bild nur abrunden und sind lediglich ein Faktor in der Synopsis von Klinik, Funktionsanalyse, bildgebenden Verfahren und Laboruntersuchungen.

Atemmechanische Untersuchungen

Atemmechanische Untersuchungen können zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden. Dabei geht es darum, Symptome und Befunde wie Husten, Dyspnoe, Zyanose oder Thoraxdeformierungen diagnostisch abzuklären. Weiterhin können Lungenfunktionstests auch der Überwachung von Therapieeffekten, wie das Ansprechen auf eine bronchodilatatorische Therapie, oder der Verlaufsbeurteilung eines akuten toxischen Lungenschadens dienen. Drittens besitzen Lungenfunktionsuntersuchungen einen hohen Stellenwert, um die kardiorespiratorische Funktion bei gutachterlichen Fragen oder präoperativ abzuschätzen. Ein weiterer Einsatz besteht bei epidemiologischen Untersuchungen, etwa im Rahmen von Umweltbelastungen.

Pulmonale Funktionsuntersuchungen können eine Einschränkung bei Atemwegsobstruktion erfassen und objektivieren, die klinisch sowohl vom Patienten als auch vom Arzt unterschätzt werden kann. Serielle Messungen sind zur Therapieüberwachung bei pulmonalen Erkrankungen, aber auch für die Diagnostik von Frühveränderungen bei berufsbedingten Erkrankungen indiziert. Viele Erkrankungen, einschließlich Herzinsuffizienz, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen, Vaskulitiden, beeinträchtigen die Lunge entweder direkt oder durch unerwünschte Wirkungen der Therapie. In der Framingham-Studie war die Abnahme der Vitalkapazität ein empfindlicherer Prediktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz als die Beurteilung der Thoraxröntgenuntersuchung.

Entscheidend für atemmechanische Untersuchungen ist die Qualität der Messung, da die Variabilität bei pulmonalen Funktionsuntersuchungen durch die Mitarbeitsabhängigkeit größer ist als bei vielen anderen Untersuchungen. Die Fachgesellschaften haben daher Standards publiziert, die eine optimale Durchführung der Untersuchungen gewährleisten sollen.

Die erste Stufe der Interpretation von Lungenfunktionstests erfaßt die Qualität der Untersuchung. Die Beurteilung einer Spirometrie erfordert z. B. die Durchführung von mindestens drei Tests, die bei maximaler Inspiration und mit maximaler Anstrengung ohne Hinweise für ein Leck durchgeführt sein müssen. Die Reproduzierbarkeit soll für VC und FEV1 innerhalb von 5% oder 0,1 l liegen.

Peak-Flow-Messung

Die einfachste, billigste und universellste Methode zur Abschätzung einer bronchialen Obstruktion ist die Bestimmung der maximalen Atemstromstärke oder des Spitzenflusses mit einem Peak-Flow-Meter. Der exspiratorische Fluß variiert hier die Auslaßöffnung durch Verdrängung eines leichten Kolbens. Der Patient wird aufgefordert, maximal (bis zur TLC) einzuatmen und sofort so schnell wie möglich auszuatmen. Im Gegensatz zur Spirometrie ist es nicht notwendig, bis zum Ende auszuatmen. Der Atemstoß genügt. Die Normwerte sind abhängig

- vom Alter
- von der Größe
- vom Geschlecht

Peak-Flow-Messungen werden diagnostisch

- zur Orientierung über den Grad der Strömungsbehinderung
- bei nächtlichem Asthma
- bei exogen allergischem Asthma
- bei arbeitsplatzbezogenem Asthma
- zur Therapiekontrolle (Effekt des Einsatzes von Medikamenten)

eingesetzt. Eine Reaktion auf einen Bronchodilatator ist relevant bei einer Besserung des Peak-Flow ab 60 l/min. Beim Lungenemphysem kann das Ausmaß der Flußlimitierung unterschätzt werden.

Spirometrie

In Abbildung 7.3 sind die statischen Lungenvolumina dargestellt. Alle Werte außer RV bzw. FRC können mit der Spirometrie gemessen werden. Die Spirometriekurven werden heute als Flußvolumenkurve dargestellt. Definitionen siehe Plus 7.5.

Abbildung 7.4 a zeigt eine normale und 2 pathologische Flußvolumenkurven mit leichter und schwerer Obstruktion. Zur Interpretation dienen zunächst einige Basisvariablen, da die Vielzahl der vom Computerausdruck angezeigten Parameter die Wahrscheinlichkeit einer falsch-positiven Aussage erhöht. Die Vitalkapazität kann als langsame oder forcierte Messung benutzt werden. Weiterhin sind die FEV1 und die FEV1/VC% von Bedeutung. Bei der Interpretation können ein obstruktives und ein restriktives Muster unterschieden werden. Beim obstruktiven Muster steht eine Reduktion von FEV1/VC% im Vordergrund, gleichzeitig wird aber auch die VC reduziert. Der Begriff „Obstruktion" wird häufig mit einer Einschränkung der FEV1 gleichgesetzt, doch ist eine FEV1-Einschränkung nicht zwangsläufig durch eine Änderung der Atemwegsgeometrie bedingt. Eine andere Komponente der FEV1-Einschränkung ist der Elastizitätsverlust, der durch eine verminderte elastische Rückstellkraft wie beim Lungenemphysem bedingt sein kann.

Ein restriktives Muster deutet auf kleine Lungenvolumina hin (s. Abb. 7.4 b).

Die in- und exspiratorischen Flußvolumenkurven lassen sich zur Differenzierung einer Obstruktion im Bereich der oberen Luftwege bzw. einer bronchialen intrathorakalen Obstruktion heranziehen. Eine Stenose im Bereich der obe-

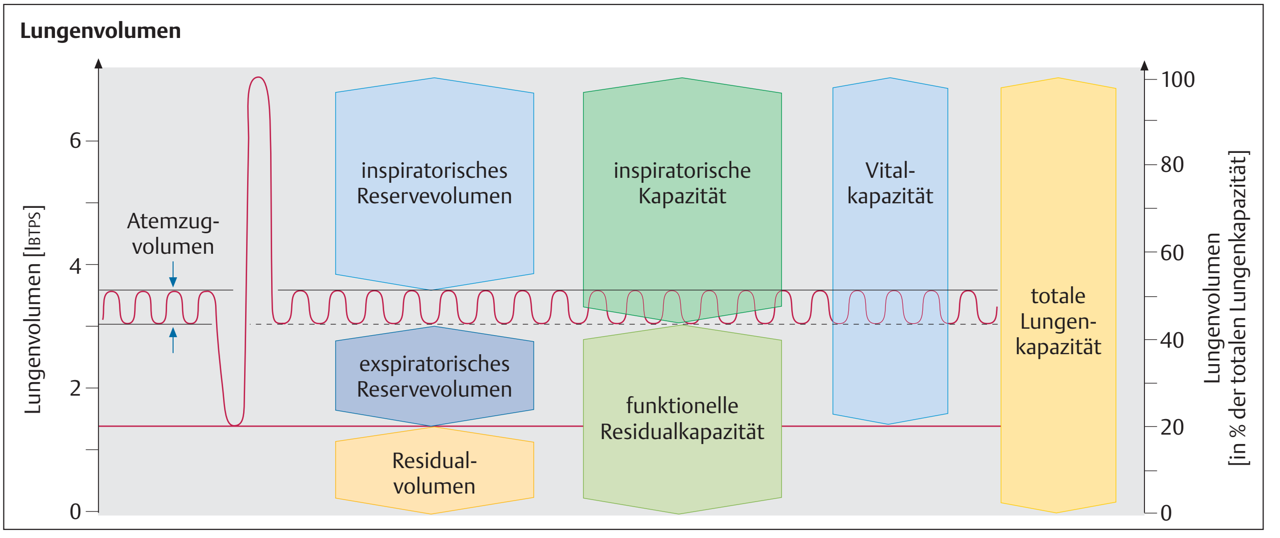


Abb. 7.3 Lungenvolumina (nach Klinke R, Silbernagel S: Lehrbuch der Physiologie, 1996)

ren Luftwege verstärkt die Obstruktion bei Inspiration, weil dann der intraluminale Druck subatmosphärisch ist (s. Abb. 7.4c). Umgekehrt erfolgt bei Exspiration eine Besserung, da der intraluminale Druck höher als der Umgebungsdruck ist. Intrathorakal kehren sich diese Verhältnisse um: Bei Inspiration stabilisieren der noch subatmosphärische Druck und die Inspirationsmuskulatur im Vergleich zum intrabronchialen Druck pleural das Bronchialsystem, während es bei der Exspiration zu einer Zunahme der bronchialen Obstruktion kommt. Dieses Prinzip wirkt im Bereich der oberen Luftwege bei einer nasalen Kongestion, aber auch beim Schnarchen, das inspiratorisch verstärkt ist.

Atemwegswiderstand

Der Atemwegswiderstand ergibt sich aus dem bronchialen Strömungsdruck zwischen Alveolen und Mund. Er wird hauptsächlich durch Reibung der Luft an den Oberflächen der Atemwege verursacht. Da sich der Strömungswiderstand in zylindrischen Röhren umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Rohrradius verhält, ist der Atemwegswiderstand ein empfindliches Maß für eine bronchiale Obstruktion.

PLUS

7.5 Definitionen

RV	Residualvolumen
TV	Atemzugsvolumen (Tidal-Volumen)
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
ERV	Exspiratorisches Reservevolumen
FRC	Funktionelle Residualkapazität entspricht dem ITGV endexspiratorisch bei Normalatmung, Summe aus RV und ERV
TLC	Totale Lungenkapazität
VC	Vitalkapazität, Summe aus TV, IRV und ERV

Der Atemwiderstand (R) ist als Quotient von Druckdifferenz (ΔP) zwischen 2 Punkten und Strömung (V) definiert, d. h. je höher der Druck ist, der aufgebracht werden muß, um einen bestimmten Fluß zu erzeugen, desto höher ist der Widerstand.

Das Prinzip der bodyplethysmographischen Messung des Atemwegswiderstands ist die Bestimmung des bronchialen Strömungsdrucks durch Messung des Kammerdrucks einer abgeschlossenen Kammer, da für das Gesamtsystem das Boyle-Mariotte-Gesetz gilt: Das Produkt aus Volumen und Druck ist, unter der Voraussetzung einer gleichbleibenden Temperatur, konstant. Die atemsynchronen Kammerdruckveränderungen stehen in einem umgekehrt proportionalen

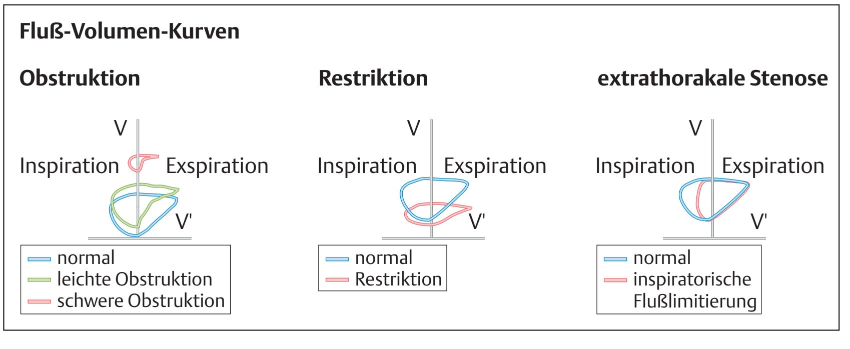


Abb. 7.4 Fluß-Volumen-Kurven
a) blau: Normalkurve, grün: leichte Obstruktion, rot: schwere Obstruktion; auf der Volumenachse sind absolute Werte eingetragen; mit zunehmender Hyperinflation nimmt die Obstruktion zu
b) rot: Flußvolumenkurve bei Restriktion, blau: Normalkurve
c) Extrathorakale Stenose mit inspiratorischer Flußlimitierung

Verhältnis zu den Druckveränderungen im lufthaltigen Atemtrakt und Lungenparenchym. Während der Inspiration sinkt der intrathorakale Druck; das Luftvolumen, das gerade eingeatmet wird, wird einem subatmosphärischen Druck ausgesetzt und dadurch vergrößert, so daß der Druck in der Kammer geringfügig ansteigt. Bei Exspiration verhalten sich die Druckverhältnisse umgekehrt. Die Messung der Druckschwankungen in der Kammer während der Atmung erteilt somit Auskunft über den bronchialen Strömungsdruck.
Entsprechend der Formel $R = \Delta P / \dot{V}$ wird der Fluß mit einem Pneumotachographen gemessen, der zwischen Mundstück und Atembeutel eingebaut ist.
Durch atemsynchrone Aufzeichnung von Atemfluß und Kammerdruck (Abszisse) während eines Atemzyklus erhält man ein Druckströmungsdiagramm, dessen Steigung den Widerstand darstellt.

Funktionelle Residualkapazität

Alle Volumina in Abbildung 7.3, außer der funktionellen Residualkapazität (FRC) bzw. dem dann errechenbaren Residualvolumen, können spirometrisch gemessen werden. Die FRC kann entweder mit Hilfe einer Fremdgasmethode oder auch bodyplethysmographisch bestimmt werden (s. Plus 7.6). Die Messung des intrathorakalen Gasvolumens entspricht bei Normalatmung endexspiratorisch der funktionellen Residualkapazität (FRC).

PLUS

7.6 Bestimmung der funktionellen Residualkapazität mit der Bodyplethysmographie

Am Ende einer normalen Ausatmung werden die Atemwege am Mund durch einen Shutter kurz verschlossen. Der Patient wird aufgefordert, gegen den Verschluß ein- und auszuatmen. Der Alveolardruck entspricht dem Munddruck. Die Atembewegungen verursachen intrathorakale Druckveränderungen (ΔP) und Veränderungen des Lungenvolumens (ΔV). Das läßt sich durch die Boyle-Mariotte-Beziehung wie folgt beschreiben:

$$P \times V = (P + \Delta P) \times (V - \Delta V)$$

Vernachlässigt man $\Delta P \times \Delta V$, läßt sich folgende Gleichung aufstellen:

$$V = P \times \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

P entspricht dem Alveolardruck, der durch den Druckausgleich zwischen Mund und Alveolarbereich zum Zeitpunkt des Verschlusses am Mund gemessen wird. Die durch die Atmung gegen den Verschluß bewirkten Veränderungen des Lungenvolumens (ΔV) werden als Veränderungen des Kammerdrucks gemessen, während die Veränderungen des Alveolardrucks durch den Munddruck gemessen werden.

Compliance

Neben dem Atemwegswiderstand trägt die Dehnbarkeit der Lunge und des Brustkorbs zur Atemarbeit bei.
Die Compliance der Lungen (CL) errechnet sich aus der Volumenveränderung der Lunge, die durch eine bestimmte Veränderung des transpulmonalen Drucks bewirkt wird:
$CL = \Delta V / \Delta P$
Der transpulmonale Druck wird aus der Differenz zwischen Alveolardruck und Intrapleuraldruck (P_A-P_{PL}) berechnet. Der intrapleurale Druck wird indirekt mit einer Ösophagus-Ballonsonde gemessen.

Statische Compliance

Die Dehnbarkeit der Lunge wird unter statischen Bedingungen ohne vorhandene Strömung gemessen. Der Proband wird aufgefordert, nach einer maximalen Einatmung langsam auszuatmen. Während der langsamen Exspiration wird der Atemstrom durch einen Strömungsunterbrecher (Shutter) wiederholt unterbrochen. Wenn während der Unterbrechung keine Luft strömt, entspricht der Munddruck dem Alveolardruck, unter der Voraussetzung, daß ein Druckausgleich erfolgt ist. Die Differenz zwischen Alveolardruck und gleichzeitig gemessenem Ösophagusdruck ergibt den transpulmonalen Druck, der gegen das Atemvolumen aufgezeichnet wird. Die Steigung der Kurve ($\Delta V / \Delta P$) ergibt die statische Compliance. Die Compliancekurve ist nichtlinear, sie ist in der Atemruhelage am größten und am Ende einer tiefen Einatmung am kleinsten. Im mittleren Bereich findet sich eine annähernd lineare Beziehung. C_{stat} entspricht üblicherweise der Steigung der Kurve im Bereich des physiologischen Atemzugvolumens. Bei Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankungen, aber auch beim ARDS ist die Kurve abgeflacht (verringerte Dehnbarkeit) und häufig S-förmig, da das narbige Lungengewebe der Dehnung einen stärkeren Widerstand entgegenbringt. Eine erhöhte Compliance findet man beim Lungenemphysem. Hier ist eine geringere transpulmonale Druckdifferenz notwendig, um das Lungengewebe zu dehnen.

Röntgenuntersuchungen

Röntgenuntersuchungen des Thorax werden durchgeführt
- um Erkrankungen der Thoraxorgane zu erkennen
- um eine Organzuordnung festzulegen
- um den Krankheitsverlauf zu beurteilen

Posterioranteriore (pa) und seitliche Röntgenaufnahmen sind oft notwendig, um pathologische Prozesse zu lokalisieren.
Für konventionelle Röntgenaufnahmen eignet sich die Thoraxaufnahme besonders, da sich die umgebenden Strukturen durch die Lunge kontrastieren. Allerdings führen die deutlichen Dichteunterschiede der einzelnen Gewebe im Projektionsradiogramm zu Vergrößerungen, Unschärfen und Überlagerungen verschiedener anatomischer Strukturen. So überlagern die Rippen und das Zwerchfell ca. die Hälfte der Lunge und verschlechtern somit die Darstellung pathologischer Details, und das Mediastinum erschwert die Abbildung der vor oder hinter ihnen gelegenen Lungenteile. Die Gefäße der Lunge bilden eine inhomogene Struktur, die kleine rundliche Herde in der Lunge erst sichtbar werden lassen, wenn sie größer als 4–5 mm sind.
Bei bronchialen Erkrankungen lassen sich häufig keine oder nur diskrete Zeichen nachweisen. Beim Lungenemphysem etwa ist das wichtigste und notwendige radiologische Zeichen eine Rarefizierung der Gefäßstruktur der Lungen. Indirekte Zeichen (Weite des Retrosternalraums, Lungenlängsdurchmesser, Abflachung der Zwerchfelle, Herzgröße) ergeben keine wesentliche zusätzliche diagnostische Sicherheit.

Computertomographie

Der Vorteil der CT besteht darin, daß im Gegensatz zur konventionellen Thoraxaufnahme überlagerungsfreie Schnitte erstellt werden können. Sie ermöglicht die Detektion kleiner peripherer Rundherde (z.B. Metastasen), insbesondere wenn sie sich bei der konventionellen Technik hinter Herz und Zwerchfellkuppe verbergen. Das CT ist für das Staging des Bronchialkarzinoms notwendig. Durch gleichzeitige Kontrastmittelgabe können mediastinale Strukturen von Gefäßen bzw. anderen Raumforderungen differenziert werden. Das CT hat die Bronchographie zur Diagnostik von Bronchiektasen weitgehend abgelöst.
Computertomographisch läßt sich das pulmonale Interstitium in

- das axiale Interstitium
- das periphere Interstitium
- die Wand der Alveolen

unterteilen. Das axiale Interstitium umgibt Bronchiolen und Arteriolen im lobulären Zentrum, so daß pathologische interstitielle Prozesse im Bereich der bronchovaskulären Strukturen von interstitiellen Veränderungen im peripheren Bindegewebe (interlobuläre Septen) unterschieden werden können. Eine Darstellung der normalen alveolären Wand ist mit hochauflösendem CT nicht möglich, eine diffuse Verdikkung, die eher für Erkrankungen der distalen Atemwege spricht, kann jedoch nachgewiesen werden. Weiterhin kann zwischen zentrolobulärem und panlobulärem Ausbreitungsmuster einer Erkrankung unterschieden werden.
Die Computertomographie besitzt eine hohe Spezifität und Sensitivität in der Diagnostik des Lungenemphysems. Die Spiral-CT-Technik, mit der in kurzer Zeit die Thoraxorgane frei von Atmungsartefakten dargestellt werden, eröffnet vielversprechende Möglichkeiten zur verbesserten und nichtinvasiven Diagnostik von Lungenembolien.

Sonographie

Die Sonographie eignet sich für die Darstellung und Quantifizierung von Pleuraergüssen, pleuralen oder diaphragmalen Prozessen und thoraxwandnahen Tumoren. Gleichzeitig wird eine sonographiegesteuerte Punktion dieser Prozesse möglich. Nicht geeignet ist die Sonographie für intraparenchymale Prozesse, da die Luft die Schallausbreitung hemmt.

Echokardiographie

Die Echokardiographie kann zur Erkennung und Beurteilung einer akuten Rechtsherzbelastung (z.B. bei Lungenembolie) und zur Abschätzung des Schweregrades eines Cor pulmonale (Rechtsherzhypertrophie, Trikuspidalinsufffizienz, indirekte Druckmessung) eingesetzt werden. Neben Vitien können auch Vorhofthromben nachgewiesen werden.

Nuklearmedizinische Methoden

Ventilations-Perfusionsszintigraphie: Inhalierte oder injizierte Radioisotopen geben Auskunft über die pulmonalarterielle Blutverteilung und über die Ventilation. Eine klinisch relevante Lungenembolie kann bei normalem Perfusionsszintigramm ausgeschlossen werden. Perfusionsausfälle sind nicht nur Folge einer Lungenembolie, sondern auch bei zentralem Bronchialkarzinom, großen Emphysemblasen, Ergüssen und Fremdkörperaspiration zu finden.

Pulmonalisangiographie

Die Pulmonalisangiographie ist der Goldstandard zum Nachweis von Lungenembolien bzw. zur Differentialdiagnose bei Lungenembolien und anderen Ursachen der pulmonalen Hypertonie. Sie ist Voraussetzung der Indikation einer Embolektomie bei schwerer pulmonaler Hypertonie auf Grund einer Lungenembolie.

Rechtsherzkatheter/Pulmonaliskatheter

Die Rechtsherzkatheterisierung dient der Quantifizierung der Drücke eines Cor pulmonale, der Bestimmung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und der Verlaufskontrolle. Einschwemmkatheter gestatten die Differenzierung zwischen pulmonaler Hypertonie im kleinen Kreislauf und Lungenstauung mit sekundärer pulmonaler Hypertonie (Messung des pulmonalen Kapillardrucks). Der pulmonale Kapillardruck kann jedoch bei obstruktiven Ventilationsstörungen (erhöhter Alveolardruck) auch pathologisch sein, was leicht zur Fehlannahme einer Linksherzinsuffizienz führt.

Sputumuntersuchung

Entscheidend sind die Sputumqualität (Bronchialsekret) und die rasche Aufarbeitung durch den Mikrobiologen, um einen diagnostisch richtungweisenden Befund für eine bronchopulmonale Entzündung zu erhalten. Bei der Sputumgewinnung besteht die Gefahr einer Kontamination mit Keimen der Mundhöhle und des Rachenraums. Die bronchoskopische Materialgewinnung hat eine viel höhere Treffsicherheit. Eine sofortige Gramfärbung erlaubt die Identifikation der wichtigsten bakteriellen Erreger Streptococcus pneumoniae und Staphylococcus aureus (grampositiv) bzw. Haemophilus influenzae und Klebsiella pneumoniae (gramnegative Stäbchen).

Allergologische Tests

Der Nachweis einer unspezifischen Hyperreagibilität der Atemwege wird durch Provokationstests mit Acetylcholin, Metacholin, Carbachol oder Histamin geführt. Inhalative Provokationstestungen mit spezifischen Allergenen besitzen einen hohen Stellenwert beim Nachweis einer bronchialen Allergenwirkung, die anamnestisch schwer zu erfassen ist, bei gutachterlichen Fragestellungen, vor einer durchgeführten Immuntherapie (Hyposensibilisierung) und bei Asthma bronchiale mit widersprüchlicher Anamnese und spezifischem Antikörpernachweis (RAST). Eine Allergenprovokation kann zu einem akuten Schock führen. Hauttests belegen eine kutane Sensibilisierung, beweisen aber nicht, daß das entsprechende Allergen auch für die bronchiale Reaktion (Asthma) verantwortlich ist. Zur kutanen Standardtestung gehören folgende Allergene:

- Hausstaubmilbe
- Gräser- und Baumpollen
- Katzen- und Hundehaare
- Federn und Schimmelpilze

Der Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern ist bei bestimmten Allergenen und bei gutachterlichen Fragestellungen (Isozyanate) von Bedeutung.

Immunologische Untersuchungen

Bei Verdacht auf einen Immundefekt bei rezidivierenden bronchialen Infekten muß ein humoraler von einem zellulären Immundefekt unterschieden werden. Beim humoralen Immundefekt steht die Bestimmung der γ-Globuline mit den Subklassen und die Bestimmung des Complements im Vordergrund. Zur Diagnose von zellulären Immundefekten können Phagozytosetests durchgeführt werden. Präzipitierende Antikörper spielen eine zentrale Rolle in der Diagnose der exogen allergischen Alveolitis. Die Diagnose dieser Erkrankung ohne die entsprechenden präzipitierenden Antikörper ist unwahrscheinlich; gleichzeitig rechtfertigt ein Antikörpernachweis aber nicht die Diagnose, da ein großer Teil exponierter Lungengesunder ebenfalls erhöhte Titer aufweist. Die Differenzierung von Lymphozytensubpopulationen im peripheren Blut (z. B. in T4-Helfer- und T8-Suppressorzellen) wird zur Bestimmung von T-Helferzellen vorwiegend bei HIV-Infektion eingesetzt. Eine Reduktion der T-Helferzellen wird bei dieser Infektion von einer Zunahme an pulmonalen Infektionen bzw. der Manifestation einer AIDS-Erkrankung begleitet.

Spiroergometrie

Unter Spiroergometrie versteht man eine Belastungsuntersuchung, bei der die Sauerstoffaufnahme und die Kohlendioxidabgabe gemessen wird. Aus dem Verhältnis der beiden Größen läßt sich der respiratorische Quotient bestimmen. In Abhängigkeit vom Metabolismus liegt er in Ruhe z. B. bei einer vorwiegenden Fettsäureoxidation nach Nahrungskarenz nahe 0.7, bei einer vorwiegenden Glukoseutilisation nahe 1. Unter zunehmender Belastung werden die muskulären Glykogenspeicher abgebaut, und der Quotient steigt auf nahe 1. Bei weiter steigender Belastung erfolgt ein Übergang zu anaerobem Stoffwechsel mit Laktatproduktion. Die Pufferung der sauren Metabolite regt eine vermehrte Produktion von Kohlendioxid ohne einen entsprechenden Sauerstoffverbrauch an, so daß der RQ über 1 steigt. Somit werden anhand der Spiroergometrie die aerobe Kapazität bis zur anaeroben Schwelle und die zusätzliche anaerobe Kapazität unterschieden. Es läßt sich ermitteln, ob bei Belastungsabbruch die anaerobe Schwelle überschritten wurde. Als Kriterien für eine pulmonale Belastungslimitierung werden die Blutgaswerte, die Atemfrequenzregulation und das Sauerstoffäquivalent (Ventilation für die Aufnahme von einem Liter Sauerstoff) herangezogen. Bei einer kardialen Belastungslimitierung findet sich neben einem pathologischen Herzfrequenzanstieg oder Blutdruckverhalten ein erniedrigter Sauerstoffpuls (Sauerstoffaufnahme pro Herzschlag) mit einer erniedrigten anaeroben Schwelle. Somit ist eine weitergehende Differenzierung des Symptoms der Belastungsdyspnoe möglich.

Schlaflabor

Der Einsatz des Schlaflabors hat Bedeutung bei der Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen, epidemiologisch steht das Schlafapnoe-Syndrom im Vordergrund. Da respiratorische Erkrankungen sich häufig in der Nacht verstärken und eine respiratorische Insuffizienz z. B. nur dann manifest wird, ist eine Charakterisierung der schlafabhängigen respiratorischen Situation bei vielen chronischen kardiorespiratorischen Erkrankungen unerläßlich geworden.

SERVICE Lungenerkrankungen allgemein

■ **Keywords**

respiration, respiratory mechanics, respiratory musculature, gas exchange, pulmonary disease, dyspnea

■ **Ansprechpartner**

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Geschäftsführer Prof. Dr. H. Morr, Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen, 35753 Greifenstein, Tel 06449/927261, Fax 06449/927399, E-Mail: Harald.Morr.Waldhof@t-online.de, Internet: http://www.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/fg/pneumadr.htm

Atemwegsliga e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, Burgstraße 12, 33175 Bad Lippspringe, Tel 05252/954505, Fax 05252/954506, Internet: http://wintermute.chemie.uni-mainz.de/atem/index.html

Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V., c/o Patients Care Mainz, Wormser Straße 81, 55276 Oppenheim, Tel 06133/3543, Fax 06133/2024

■ **Patientenliteratur**

Höfler H: Atemtherapie und Atemgymnastik. Durch richtiges und bewußtes Atmen zu mehr Harmonie und Energie im Leben. Mit vielen Übungen. 2. Aufl., Trias, Stuttgart 1995, ISBN 3-89373-299-3

Schmidt W: Die Atmungsorgane und ihre wichtigsten Krankheiten. Asthma. Bronchitis. Emphysem. Fibrosen. Tuberkulose. Tumoren Berufserkrankungen. Information und Rat für Patienten. 2. Aufl., Trias, Stuttgart 1990, ISBN 3-89373-101-6

■ **Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe**

Endres P: Checkliste Pneumologie. 2. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-697402-6

Ferlinz R: Diagnostik in der Pneumologie. 2. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-668102-9

Konietzko N, Fabel H: Weißbuch Lunge. Die Lunge und ihre Erkrankungen. Zur Lage der Pneumologie in Deutschland. Defizite, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104541-8

Kroidl RF, Nowak D, Seysen U: Bewertung und Begutachtung in der Pneumologie. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-100841-5

Lange S: Lunge und Mediastinum. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-753401-1

Lörcher U, Schmidt H: HR-CT der Lunge. Ein Lehrbuch zu Untersuchungstechnik, systematischer Befundanalyse und Differentialdiagnostik bei Erwachsenen und Kindern. Mit e. Beitr. v. Kurt G. Hering. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-103491-2

Mathis G, Heide MN van der: Lungensonographie und Pleurasonographie. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-797118-7

Stradling P: Atlas der Bronchoskopie. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-627402-4

Thurlbeck WM, Churg AM: Pathology of the Lung. 2 nd. ed. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-665402-1

Ulmer WT, Reichel G, Nolte D: Die Lungenfunktion. Physiologie und Pathophysiologie, Methodik. 5. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-448805-1

Wauer RR: Surfactanttherapie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie. 2. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-111202-6

Wichert P von, Siegenthaler W: Interdisziplinäre Aspekte der Pneumologie. 23. Symposium d. Ges. f. Fortschritte in d. Inneren Medizin, Köln. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-102371-6

7.4 Erkrankungen der Atemwege

7.4.1 Asthma bronchiale

Dieter Ukena und Gerhard W. Sybrecht

Auf einen Blick

Synonym: Bronchialasthma, reversible obstruktive Ventilationsstörung
englisch: asthma, bronchial asthma

„Asthma ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, in der zahlreiche Zellen, vor allem Mastzellen, Eosinophile und T-Lymphozyten, eine Rolle spielen. Bei entsprechender Disposition verursacht diese Entzündung rekurrente Episoden von Giemen, Kurzatmigkeit, Engegefühl der Brust und Husten, vor allem nachts und am frühen Morgen. Die Symptomatik ist in der Regel mit einer verbreiteten, aber variablen Atemflußlimitation assoziiert, die zumindest teilweise reversibel ist, entweder spontan oder nach Behandlung. Die entzündlichen Vorgänge sind darüber hinaus die Ursache einer Zunahme der Atemwegsreagibilität gegenüber einer Vielzahl von Stimuli“ (Definition der Global Initiative for Asthma [GINA], 1995).

- die Prävalenz beträgt im Kindesalter ca. 10%, bei Erwachsenen ca. 5%
- das pathologische Korrelat besteht in einer komplexen Entzündungsreaktion in den Atemwegswänden, an der vor allem Mastzellen, T-Lymphozyten und eosinophile Granulozyten beteiligt sind
- ätiologisch werden das allergische (extrinsische) Asthma mit Nachweis IgE-vermittelter Sensibilisierung und das nichtallergische (intrinsische) Asthma ohne Allergienachweis unterschieden; Mischformen von allergischem und nichtallergischem Asthma sind häufig als Sonderformen (keine eigene Krankheitsentitäten) werden abgegrenzt
  - schlafbedingtes Asthma
  - anstrengungsinduziertes Asthma
  - arzneimittelinduziertes Asthma
  - berufsbedingtes Asthma
- das im Erwachsenenalter beginnende Asthma läßt sich in weniger als 20% der Fälle auf eine allergische Ursache zurückführen
- die Diagnose läßt sich durch Anamnese, körperliche Untersuchung, Lungenfunktionsprüfung (Erhöhung des Atemwegswiderstandes, Verminderung des FEV_1-Wertes, zirkadiane Peak-flow-Schwankung) und arterielle Blutgasanalyse sichern
- differentialdiagnostisch ist die Abgrenzung vor allem gegenüber der chronisch-obstruktiven Bronchitis wichtig
- die wichtigste therapeutische Maßnahme besteht in der Vermeidung von asthmaauslösenden Ursachen

Für die medikamentöse Therapie wurde ein Stufenplan entsprechend dem klinischen Schweregrad entwickelt
- Basis der medikamentösen Therapie ist die antiinflammatorische Therapie, vor allem mit inhalativ applizierbaren topischen Glukokortikoiden
- die symptomatische Bronchodilatation wird hauptsächlich durch die bedarfsorientierte Anwendung von inhalativen β_2-Sympathomimetika erzielt

Grundlagen

Epidemiologie

Trotz fehlender repräsentativer epidemiologischer Untersuchung in Deutschland ist davon auszugehen, daß die Prävalenz des Asthmas im Kindesalter bei ca. 10% und im Erwachsenenalter bei ca. 5 % liegt. Nach Untersuchungen in anderen Ländern scheint die Asthmaprävalenz anzusteigen. Mögliche Erklärungen sind eine steigende Belastung mit häuslichen und beruflichen Allergenen, Umweltveränderungen mit steigenden Konzentrationen irritativer Faktoren oder die Interaktion von Schadstoffen mit Allergenen und dadurch bedingter Änderung der Antigenität von Inhalationsallergenen (z.B. Pollen).

Die Asthmamortalität liegt bei 0,5–3 Todesfällen: 100000 Einwohner und ist trotz verbesserter therapeutischer Möglichkeiten nahezu konstant geblieben.

Atopie

Als Atopie wird die familiär gehäuft vorkommende, gesteigerte Sensibilisierbarkeit (IgE-Bildung gegen Inhalations- und Ingestionsallergene) bezeichnet. Klinische Zeichen des atopischen Status sind Milchschorf bzw. atopische Dermatitis, Rhinokonjunktivitis und Asthma, die häufig in der frühen Kindheit auftreten. Jedoch können auch nichtatopische Menschen ein allergisches Asthma entwickeln.
Umweltfaktoren sind von großer Bedeutung für die Entwicklung allergischer Reaktionen. Wie das Beispiel der Milbensensibilisierung zeigt, spielen Art und Intensität der All-

ergenexposition eine wichtige Rolle. Familienuntersuchungen haben die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung allergischer Krankheiten bestätigt. Die Häufigkeit allergischer Krankheiten beträgt 40%, sofern beide Eltern, und 20%, sofern ein Elternteil betroffen ist.
Es besteht eine enge Beziehung zwischen Atopie und bronchialer Hyperreagibilität. Letztere wird als Sekundärfolge einer komplexen Atemwegsentzündung durch exogene Faktoren verstanden. Es existiert bisher kein überzeugender Beweis für einen unabhängigen genetischen Faktor der Hyperreagibilität.

Ätiologie

Asthma kann durch verschiedene Auslöser hervorgerufen werden, aber auch ohne unmittelbar erkennbare Einflüsse auftreten. Eine strenge Klassifizierung nach ätiologischen Gesichtspunkten ist nicht möglich. Der Nachweis eines hyperreagiblen Bronchialsystems ist nicht gleichbedeutend mit der Krankheit „Asthma“. Auch die Einteilung in verschiedene Asthmaformen (s. Tab. 7.3) ist nicht zufriedenstellend, da z. B. das arzneimittelinduzierte Asthma oder das Anstrengungsasthma auch bei Patienten mit sog. intrinsic Asthma auftritt. Die Einteilung in extrinsic oder allergisches Asthma und intrinsic oder endogenes Asthma (s. Tab. 7.4) trifft nur auf einen Teil der Patienten zu; häufiger sind Mischformen, sog. „mixed asthma“. Eine andere Einteilung orientiert sich an klinischen Merkmalen:
- schlafbedingtes (nächtliches) Asthma
- Anfallsasthma/schwerer Asthmaanfall
- chronisches Asthma

Tab. 7.3 **Asthmaformen**

- allergisch (extrinsic)
- endogen (intrinsic; kryptogen)
- anstrengungsinduziert (exercise-induced asthma, EIA)
- schlafbedingt (nächtliches Asthma)
- arzneimittelinduziert (einschl. Zusatzstoffe)
- berufsbedingt (berufliche Allergene; chemisch-irritativ)

Pathogenese

Als gesichert gilt, daß die in den Atemwegswänden ablaufende Entzündungsreaktion die Grundlage der für Asthma charakteristischen bronchialen Hyperreagibilität darstellt. Auf deren Boden kann eine Vielzahl unterschiedlicher Stimuli die klinischen Symptome eines Asthmas hervorrufen (s. Abb. 7.5).
Zahlreiche Entzündungszellen sind an der Asthmapathogenese beteiligt und setzen eine Vielzahl von Mediatoren mit einem breiten Wirkspektrum frei (s. Abb. 7.6). Charakteristisch für die asthmatische Entzündungsreaktion ist die Beteiligung von Mastzellen und Eosinophilen, welche über die Freisetzung von Zytokinen durch T-Lymphozyten „dirigiert“ werden (s. Abb. 7.7). TH2-Lymphozyten beeinflussen durch die Freisetzung von Zytokin folgende Zielzellen:
- Interleukin (IL)-5 (Eosinophile)
- IL-3 (Mastzellen)
- IL-4 (B-Lymphozyten)
- IL-1, IL-5, TNF (Endothelzellen)

Diese Art von Entzündungsreaktion kann auch bei geringgradigem Asthma nachgewiesen werden. Darauf basiert die Empfehlung, möglichst frühzeitig eine antiinflammatorische Therapie einzuleiten, um irreversiblen Strukturveränderungen vorzubeugen (s. Abb. 7.8). Zytokine und Allergie siehe Plus 7.7 und Tabelle 7.5.

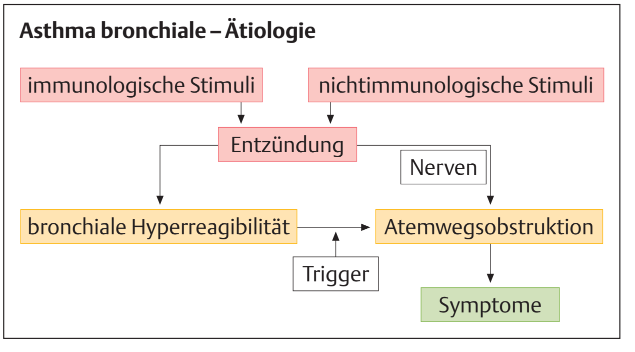


Abb. 7.5 Asthma bronchiale – Beziehung zwischen Atemwegsentzündung, bronchialer Hyperreagibilität und Symptomen

Tab. 7.4 **Extrinsic und intrinsic Asthma – Charakteristika**

	extrinsic	intrinsic
Alter	– Beginn im Kindes-/Jugendalter	– Beginn im Erwachsenenalter
Anamnese	– positiv (Asthma und Atopie)	
andere atopische Erkrankungen	– häufig	
Allergen-Exposition	– Beschwerden	
Hauttests	– positiv	– negativ
spezifische IgE	– positiv	
Eosinophilie (Sputum, Blut)	– mäßig, eher wenig	– deutlich erhöht
perenniale Symptomatik	– mäßig, eher wenig	– deutlich erhöht
saisonale Symptomatik	– Steigerung im Frühjahr	– Steigerung im Herbst/Winter
Obstruktion	– häufig reversibel	– häufig chronisch persistierend
Remission	– häufig	– häufig persistierend
Auslöser	– identifizierbar	– viele Faktoren
Prognose	– günstig	– relativ häufig ungünstig

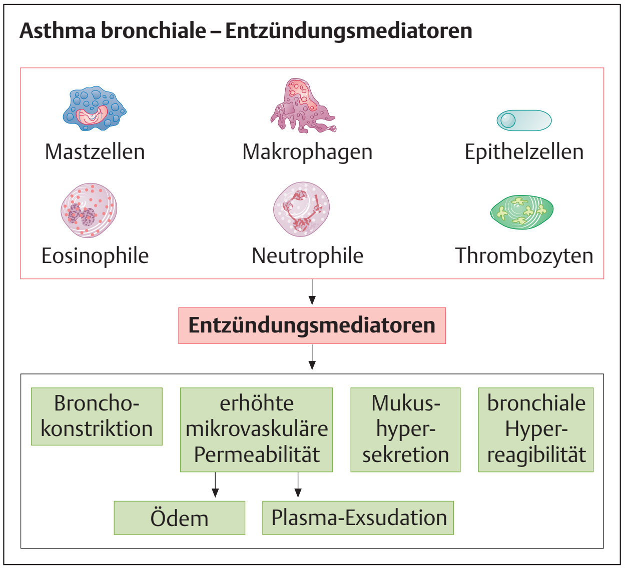


Abb. 7.6 Entzündungsmediatoren in den Atemwegen – Ursprung und Wirkung

PLUS

7.7 Zytokine und Allergie

Zytokine sind an nahezu allen Phasen immunologischer und entzündlicher Vorgänge beteiligt, wie z. B. Antigenpräsentation, Differenzierung von Knochenmarkzellen, Anreicherung (Rekruitment) und Aktivierung von Entzündungszellen, Expression von Adhäsionsmolekülen oder der allergischen Sofortreaktion. Tabelle 7.5 gibt eine Übersicht über Zytokine, welche die pathophysiologischen Abläufe allergischer Reaktionen modulieren. Es werden immunstimulierende und immunsupprimierende Zytokine unterschieden. IL-2, IL-5 und IL-6 wirken synergistisch mit IL-4 und IL-13 bezüglich der Verstärkung der IgE-Sekretion. IL-4 ist für die Differenzierung von IL-4 produzierenden Lymphozyten verantwortlich, während IL-12 die Differenzierung von IL-4 produzierenden Lymphozyten hemmt. IL-5 ist das wichtigste Eosinophilopoetin, welches zusammen mit GM-CSF und IL-3 die Lebenszeit von Eosinophilen verlängert und reife Eosinophile aktiviert. Diese drei Zytokine sind auch für die Bildung der für Asthma charakteristischen hypodensen Eosinophilen verantwortlich. Auch die eosinophilen chemotaktischen Faktoren RANTES, MIP-1 a und Eotaxin können eine Eosinophilie induzieren. IL-3, IL-9, IL-10 und der nervale Wachstumsfaktor können eine Proliferation von Mastzellen bewirken. Mehrere Zytokine tragen zur Entzündungsreaktion allergischer Vergänge bei. IL-1, TNF und INF-γ erhöhen die Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen und erleichtern den Egreß von mononukleären Zellen, Neutrophilen und Eosinophilen in die Lungen. Die Induktion vaskulärer Adhäsionsmoleküle durch IL-4 unterstützt das Rekruitment von Eosinophilen, Basophilen und Lymphozyten.

Entzündungsmediatoren

Präformierte und neugebildete Mediatoren (s. Tab. 7.6) kontrahieren die Atemwegsmuskulatur, erhöhen die mikrovaskuläre Permeabilität, steigern die Mukusproduktion und wirken chemotaktisch auf Entzündungszellen. Die Analyse

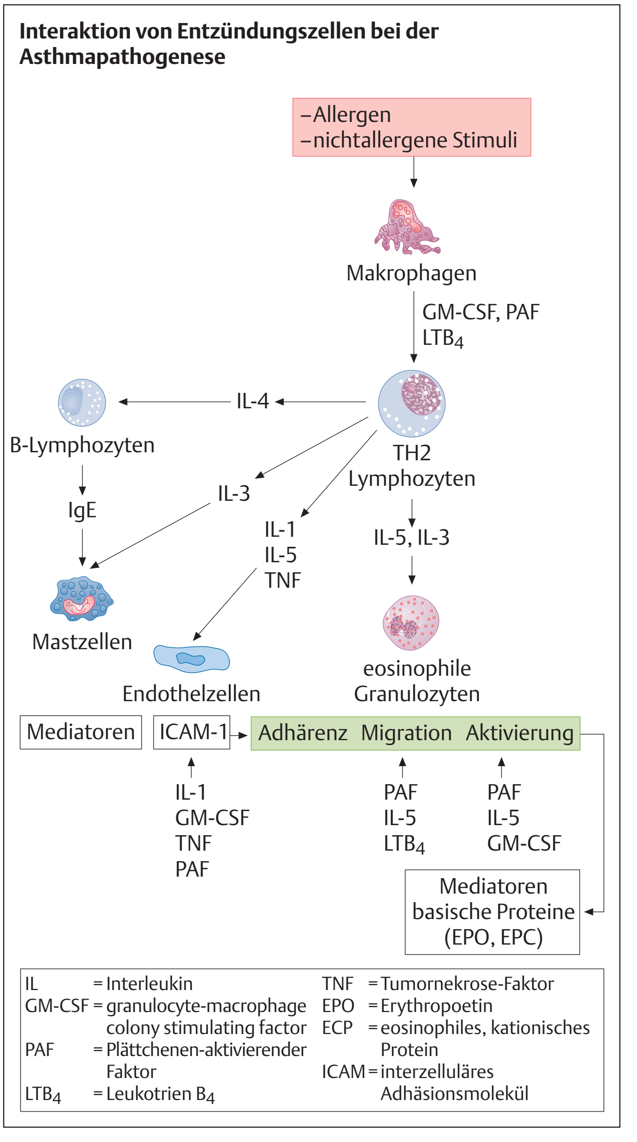


Abb. 7.7 Interaktion von Entzündungszellen bei der Asthmapathogenese

der Mediatorwirkungen wird nicht nur dadurch erschwert, daß mehrere Mediatoren ähnliche Wirkungen besitzen, sondern auch durch vielfältige, nicht ausreichend geklärte Interaktionen zwischen den Mediatoren.
Daneben gibt es eine Vielzahl weiterer Mediatoren, die pathogenetisch von Bedeutung sind, z. B. Adenosin, Sauerstoffradikale und major basic protein (MBP), eosinophil cationic protein (ECP) und eosinophil peroxidase (EPO) aus eosinophilen Granulozyten.

Physiologie der Atemwegsobstruktion

Die Atemwegsobstruktion als dem Asthma zugrundeliegende Störung wirkt sich weniger auf den Inspirationswiderstand aus, da die Zunahme der Lungenvolumina zu einer Erweiterung der Bronchien führt. Die normalerweise passiv durch die elastischen Rückstellkräfte von Lungen und Thorax erfolgende Exspiration läuft beim Asthma unter Einsatz sowohl der Inspirationsmuskulatur als auch der Exspirationsmuskulatur ab. Durch peripheren Atemwegsverschluß resultiert eine Erhöhung der funktionellen Residualkapazi-

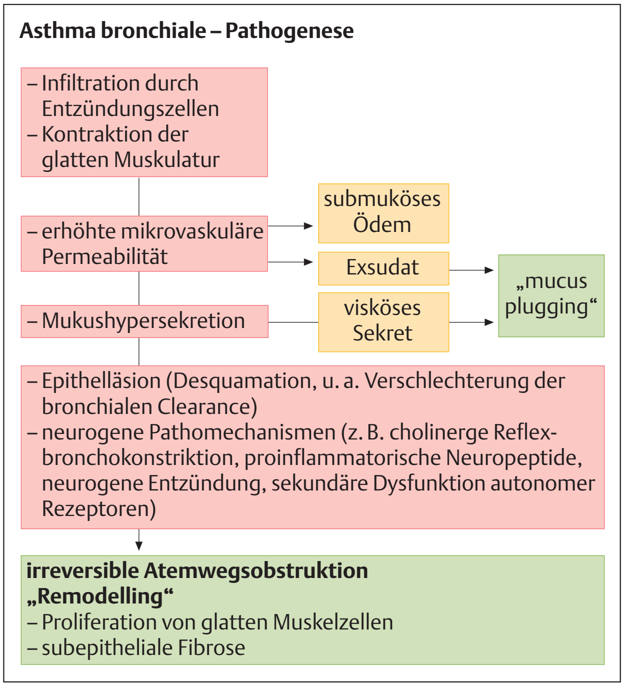


Abb. 7.8 Asthma bronchiale - Pathomechanismen der bronchialen Obstruktion

tät (FRC) bei gleichzeitig verlängertem Exspirium. Diese Volumenerhöhung ist zur Erhaltung eines adäquaten Gasaustausches notwendig und erklärt, warum die alveolar-arterielle Differenz für Sauerstoff nicht noch größer ist als häufig beim Asthma bestimmbar. Die in die Exspiration reichende Anspannung der Inspirationsmuskulatur ist auch für das Dyspnoeempfinden verantwortlich. Funktionell kann sie als „interner PEEP“ in Analogie zum externen PEEP (positiver endexspiratorischer Druck) betrachtet werden. Die infolge Bronchialobstruktion auftretende ventilatorische Verteilungsstörung wird teilweise durch den v.-Euler-Liljestrand-Mechanismus ausgeglichen, d.h. die hypoventilierten Alveolarbezirke werden auch weniger durchblutet. Bei höhergradiger Obstruktion tritt eine arterielle Hypoxämie auf, während der arterielle CO_2-Partialdruck infolge Hyperventilation erniedrigt ist. Erst bei hochgradiger Obstruktion und muskulärer Erschöpfung kommt es zur alveolären Hypoventilation mit Eu- oder Hyperkapnie. Im akuten schweren Asthmaanfall tritt als Folge der alveolären Hypoxie, der erheblichen intrathorakalen Druckschwankungen und der Kompression der Blutgefäße ein Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks auf, evtl. mit Zeichen der Rechtsherzbelastung im EKG.

TH-Lymphozyten

T-Lymphozyten nehmen eine zentrale Position in der Pathogenese der asthmatischen Entzündungsreaktion ein. Entsprechend ihrem Zytokinprofil werden 2 Populationen von TH-Lymphozyten unterschieden

- TH1-Lymphozyten sezernieren INF-γ und TNF-ß
- TH2-Lymphozyten sezernieren IL-4, IL-5 und IL-9

Beide Zelltypen bilden GM-CSF, IL-2, IL-3, IL-10 und IL-13. TH1-Lymphozyten sind z. B. für die organspezifische Autoimmunität und für die Allograft-Abstoßung wichtig, während TH2-Lymphoyzten allergische Reaktionen entscheidend beeinflussen.

Um die den allergischen Reaktionen zugrundeliegenden Mechanismen zu verstehen, muß die Basis der TH1-/TH2-Differenzierung als Antwort auf eine Allergenexposition evaluiert werden. Die entscheidende Determinante für eine

Tab. 7.5 **Zytokine und Allergie**

Reaktion	Zytokin	Aktivität
IgE-Regulation	IL-4, IL-13 IL-4 IL-2, IL-5,IL-6 IFN- γ, TGF-ß	IgE-Isotyp-Switch Bildung IL-bildender T-Lymphozyten Synergismus mit IL-4, IL-13 Hemmung von IL-4, IL-13
IL-12		Hemmung der IFN- γ– Produktion von NK- und -T-Zellen Hemmung der Differenzierung von IL-4-produzierenden T-Lymphozyten
Eosinophilie	IL-5, IL-3, GM-CSF RANTES, MIP-1 a, Eotaxin, MCP-3 IL-1, TNF	Eosinophilopoetine Chemotaxis und Aktivierung von Eosinophilen Aktivierung von Eosinophilen
Mastzellentwicklung und -aktivierung	IL-3, IL-9 GM-CSF	nervale Wachstums-Mastzell-Wachstumsfaktoren Hemmung der Mastzell-Proliferation
Wachstum und Aktivierung von T-Zellen	IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 IL-9, IL-11, IL-12, IL-15	T-Zell-Wachstumsfaktoren - direkt oder durch Kostimulation
Entzündung	IFN- γ, GM-CSF, G-CSF, TNFs IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 GM-CSF, TNFs, IL-1, IL-3, IL-5 RANTES IFN- γ, GM-CSF, M-CSF, TNFs, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4	Neutrophilen-aktivierende Faktoren Eosinophilen-aktivierende Faktoren Makrophagen-aktivierende Faktoren
Entzündungshemmung	IL-10, TGF-ß	Hemmung der Zytokin-Produktion und der Funktionen von Monozyten/T-Zellen

IFN = Interferon, MCP = monocyte chemotactic peptide, TGF = transforming growth factor, TNF = tumor necrosis factor, MIP = macrophage inflammatory protein, GM-CSF = granulocyte/macrophage-colony stimulating factor, G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor, NK-Zellen = natural killer-Zellen

Tab. 7.6 **Entzündungsmediatoren bei Asthma bronchiale – Wirkungsprofil**

Mediator	Bronchokonstriktion	mikrovaskuläre Permeabilität	Chemotaxis	Drüsensekretion	bronchiale Reagibilität
Histamin	+	+	+	+	-
LTB_4	-	-	++	-	?
LTC_4, D_4, E_4	++	++	?	++	+
Thromboxan (TxA_2)	++	-	?	?	+
PGE_2	-	-	+	+	-
PGD_2, F_{2a}	++	-	?	+	+
PAF	++	++	++	+	++
Bradykinin	+	++	-	+	-
Substanz P	+	++	+	++	-

++ starke Wirkung, + mäßige Wirkung, - keine Wirkung, ? fehlende Information

TH2-Differenzierung ist das Zytokin IL-4. Außerdem induziert IL-4 die IgE-Bildung in B-Lymphozyten. IL-12 scheint für die Differenzierung von T-Lymphozyten in TH1-Lymphozyten von besonderer Bedeutung zu sein. TH1-Zellen wirken durch Freisetzung von INF-γ inhibitorisch auf TH2-Zellen. Es ist vorstellbar, durch pharmakologische Manipulation der TH1-/TH2-Differenzierung die asthmatische Entzündungsreaktion zu beeinflussen.

Adhäsionsmoleküle

Die Migration von Entzündungszellen aus der Zirkulation in das Zielgewebe ist von der Adhäsion an Endothelzellen abhängig. Diese Adhäsion wird durch die Interaktion zwischen spezifischen Adhäsionsglykoproteinen auf den Oberflächen von Endothelzellen und von Entzündungszellen vermittelt. Die Adhäsionsmoleküle auf Leukozyten (LEUCAM, leukocyte adhesion molecule) wie z.B. Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen binden an interzelluläre Adhäsionsmoleküle von Endothelzellen wie z.B. ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1). Nach Allergenexposition oder nach Stimulation mit Zytokinen (z.B. IL-1, IFN-γ, TNF) nimmt die ICAM-1-Expression erheblich zu, wodurch die Entzündungsreaktion in einem frühen Stadium verstärkt wird (s. Abb. 7.7). Im Tierexperiment ließ sich durch Gabe eines monoklonalen Antikörpers gegen ICAM-1 die Infiltration von Eosinophilen in die Atemwege nach Allergenprovokation hemmen, was auf die Bedeutung der Zelladhäsion für die Entzündungsreaktion hinweist.

Allergisches Asthma

Das im Erwachsenenalter beginnende Asthma läßt sich in weniger als 20% der Fälle auf eine allergische Ursache zurückführen. Häufiger wird bei allergischem Asthma ein Krankheitsbeginn im Kindesalter beobachtet. In diesem Alter sind häufig weitere Äquivalente einer Atopie evident, wie z.B. Neurodermitis oder Pollinose. Charakteristisch sind expositionsbezogene Beschwerden und beschwerdefreie Intervalle.
Allergene enthalten in der Regel mehrere Aminosäuren- oder Eiweißstrukturen (Epitope), gegen die die IgE-Antikörper gerichtet sind. Die Antikörperbildung ist individuell unterschiedlich, so daß jeder Sensibilisierte sein eigenes Sensibilisierungsmuster aufweist (sog. Allergoprint). Bei allergischem Asthma des Erwachsenenalters sind hauptsächlich inhalative Allergene die kausale Ursache.

Wichtige Allergene
ubiquitär
- Hausstaubmilben (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae), Vorrats- und Speisemilben (Tyroglyphus putrescens, Glycyphagus destructor, Acarus siro)
- Pollen von Gräsern, Getreide, Bäumen und Sträuchern
- Pilzsporen, insbesondere von Alternaria tenuis und Cladosporium herbarum
- Insektenallergene, insbesondere von Biene und Wespe

individuell
- Haustiere, insbesondere von Katze, Hund, Pferd, Nagetieren
- Berufsallergene, insbesondere Allergene tierischer, pflanzlicher oder chemischer Herkunft

Zusätzlich treten noch allergische Reaktionen nach oraler Allergenaufnahme auf.
Eine Sensibilisierung läßt sich über Hauttests oder durch die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper nachweisen.
Charakteristischerweise führt die Allergeninhalation bei Patienten mit exogen-allergischem Asthma zu einer dualen Reaktion (s. Abb. 7.9).

Sofortreaktion: Innerhalb von Minuten nach Allergeninhalation auftretende Bronchokonstriktion (Sofortreaktion; EAR: early asthmatic reaction), die nach 15–30 Minuten das Maximum erreicht und innerhalb von ca. 2 Stunden abklingt. Die als Folge der Reaktion zwischen Allergen und allergenspezifischen IgE an der Plasmamembran von Mastzellen und Basophilen einsetzende Mediatorfreisetzung bestimmt hauptsächlich das klinische Bild der Sofortreaktion.

Spätreaktion: Die zweite Phase der Bronchokonstriktion (Spätreaktion; LAR: late asthmatic reaction) beginnt nach ca. 4 Stunden, kulminiert nach 6–12 Stunden und klingt innerhalb von 24 Stunden ab. Die Spätreaktion weist die Charakteristika einer protrahiert verlaufenden Entzündungsreaktion mit komplexer Interaktion von Entzündungszellen, insbesondere eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten, und Mediatoren auf. Die Spätreaktion ist offensichtlich für die Chronizität von besonderer Bedeutung, da sie die Entstehung und das Ausmaß der bronchialen Hyperreagibilität (BHR) bestimmt.

Endogenes Asthma (Asthma mit unklarer Ätiologie)

Bei Erstmanifestation des Asthmas im Erwachsenenalter ist in der überwiegenden Zahl der Fälle von einer IgE-unabhängigen Pathogenese auszugehen.

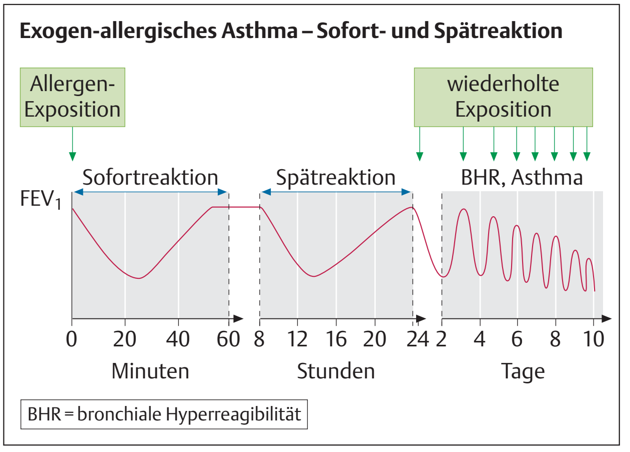


Abb. 7.9 Exogen-allergisches Asthma – Sofort- und Spätreaktion, bronchiale Hyperreagibilität (BHR)

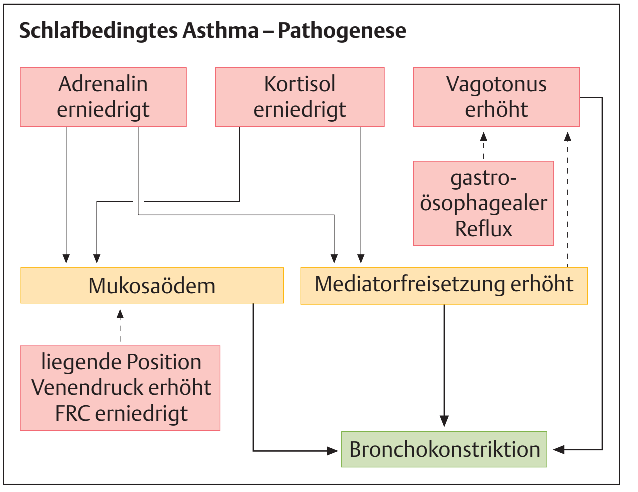


Abb. 7.10 Schlafbedingtes Asthma – Mögliche Pathomechanismen (indirekte Beeinflussung)

Charakteristisch für das „klassische" intrinsische Asthma ist die Kombination aus anfallsweiser Atemnot, Polyposis nasi und Analgetikaintoleranz (sog. Samter-Syndrom).
Häufig treten asthmatische Beschwerden erstmalig im Zusammenhang mit einer Atemwegsinfektion auf. Da nur in wenigen Ausnahmefällen spezifische IgE-Antikörper gegen Bakterienbestandteile nachweisbar sind, ist auf Grund des fehlenden Kausalzusammenhanges der Ausdruck „infektallergisches Asthma" deplaziert. Andererseits können virale oder bakterielle Infektionen der Bronchien ein bestehendes Asthma verschlimmern, am ehesten als Folge einer Schleimhautschädigung oder als Folge einer verstärkten Entzündungsreaktion in den Atemwegswänden. Die asthmatischen Beschwerden können durch eine Vielzahl von Faktoren ausgelöst werden (s. Tab. 7.7); primär chronische Verlaufsformen sind häufig.

Schlafbedingtes Asthma (nächtliches Asthma)

Mehr als zwei Drittel der Asthmatiker aller Altersgruppen entwickeln eine deutliche Zunahme der Bronchialobstruktion während des Schlafes – charakteristischerweise zwischen drei und fünf Uhr morgens – oder am frühen Morgen („early morning dipping"). Bei einem Teil der Patienten stehen die nächtlichen Beschwerden im Vordergund der Erkrankung, während sie tagsüber weitgehend beschwerdefrei sind. Die Wichtigkeit dieses Phänomens wird durch die Beobachtung unterstützt, daß sich die meisten Asthmatodesfälle in den frühen Morgenstunden ereignen. Wahrscheinlich ist das Zusammenwirken verschiedener Einzelfaktoren für die Zunahme der Bronchialobstruktion während des Schlafes verantwortlich (s. Abb. 7.10).

Tab. 7.7 **Asthmatische Beschwerden – Auslöser**

- Allergene
- Atemwegsinfektionen (besonders viral)
- inhalative Noxen
- Umwelteinflüsse
- Arzneimittel
- gastroösophagealer Reflux
- tiefe Inspiration
- Schlaf
- Anstrengung (Hyperpnoe)
- kalte Luft
- emotionaler Streß

Anstrengungsinduziertes Asthma (Belastungsasthma)

Das im Englischen als „exercise-induced asthma" (EIA) bezeichnete Phänomen ist ähnlich wie das schlafbedingte Asthma keine eigenständige Asthmaform, sondern tritt bei vielen Kindern mit Asthma und bei bis zu 40% der erwachsenen Asthmatiker auf. Die unterschiedliche Häufigkeit ist am ehesten auf die größere körperliche Aktivität im Kindesalter zurückzuführen. Das Anstrengungsasthma ist dadurch gekennzeichnet, daß in den ersten zehn Minuten nach Beendigung der körperlichen Tätigkeit eine Bronchokonstriktion auftritt, die durch Lungenfunktionsmessungen wie Abfall des Peak-flow oder des FEV_1 bzw. durch Anstieg des Atemwegswiderstandes objektiviert werden kann. Ohne Therapie normalisiert sich die Atemwegsfunktion häufig innerhalb von 15–60 min.
Das Anstrengungsasthma darf nicht mit Belastungsdyspnoe verwechselt werden, die während der Belastung auftritt. Teilweise berichten die asthmatischen Patienten, daß die Dyspnoe bei Fortsetzung der Belastung wieder verschwindet (run-through). Das Ausmaß der Belastung und die Perzeption der Dyspnoe weisen eine erhebliche interindividuelle Variabilität auf. Das gleiche gilt auch für die Dauer und Stärke der Refraktärität nach wiederholter Belastung. Bei einem Teil der Patienten führt die Wiederholung der Belastung innerhalb von 30 min zu einem deutlich geringeren Anstieg der Atemwegsobstruktion.
Das Anstrengungsasthma entwickelt sich ebenfalls auf dem Boden einer bronchialen Hyperreagibilität. Als Pathomechanismus wird zum einen der respiratorische Wärme- und Wasseraustausch als Folge des gesteigerten Atemminutenvolumens, zum anderen die Freisetzung präformierter Mediatoren, wie z. B. Histamin aus Mastzellen, angeführt. Die Therapie der Wahl ist die Inhalation eines β_2-Sympathomimetikums vor der Belastung. Bei einem Teil der Patienten ist auch eine Therapie mit Cromoglicinsäure erfolgreich.

Arzneimittelinduziertes Asthma

Bei einigen Asthmatikern besteht eine Unverträglichkeit gegenüber nichtsteroidalen Antiphlogistika. Dieses Phänomen wurde ursprünglich als Acetylsalicylsäure-Asthma oder Aspirinintoleranz bezeichnet, kann aber im Prinzip durch jedes nichtsteroidale Antiphlogistikum hervorgerufen werden. Die klinische Ausprägung reicht von Urtikaria, Quincke-

Ödem und Asthmaanfall bis zum Schock. Das sog. Analgetikaasthma-Syndrom, welches sich sukzessiv über mehrere Jahre entwickelt, umfaßt den Beginn der Erkrankung in der 3.–4. Lebensdekade, das Fehlen einer IgE-vermittelten Allergie, Polyposis nasi, Sputum- und Bluteosinophilie, endogenes Asthma und Intoleranz von nichtsteroidalen Antiphlogistika (Samter-Syndrom). Nicht immer sind alle Symptome nachweisbar. Auch Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma können eines oder mehrere dieser Symptome aufweisen. Die Prävalenz des sog. Analgetikaasthmas wird mit 10% der Fälle angegeben.

Als wesentlicher Pathomechanismus wird eine vermehrte Bildung bronchokonstriktorisch wirkender Leukotriene als Folge eines vermehrten Metabolismus über den Lipoxygenasestoffwechselweg oder eine verminderte Bildung bronchodilatatorisch wirkender Prostaglandine als Folge der Zyklooxygenasehemmung angesehen.

Bei Patienten mit hyperreagiblem Bronchialsystem oder mit Asthma kann die Gabe eines β-Adrenozeptorblockers zu einer schweren Bronchokonstriktion führen (s. Plus 7.8).

PLUS

7.8 β-Rezeptorblocker-induziertes Asthma

Bereits nach Einnahme von Timolol-Augentropfen zur Glaukom-Therapie wurden tödlich verlaufende Asthmaanfälle beschrieben. Der Mechanismus dieser Betablocker-induzierten Bronchokonstriktion ist nicht eindeutig geklärt. Zirkulierendes Adrenalin entfaltet postsynaptisch via Aktivierung präjunktionaler β_2-Rezeptoren einen inhibitorischen Effekt auf die Acetylcholin-Freisetzung in parasympathischen Nerven. Diese Wirkung wird durch Betablocker aufgehoben. Die dadurch vermehrte Acetylcholin-Freisetzung wird jedoch durch gleichzeitig verstärkte Stimulation präjunktionaler Muskarin (M2)-Rezeptoren (sog. Autorezeptoren) kompensiert, so daß beim Gesunden keine Bronchokonstriktion auftritt. Bei Patienten mit Asthma existiert jedoch ein Defekt dieser autoinhibitorischen M2-Rezeptoren, am ehesten als Folge der asthmatischen Entzündungsreaktion, so daß es nach β-Rezeptorblockade zu einer ungehemmten Vermehrung der Acetylcholin-Freisetzung kommt. Das vermehrt freigesetzte Acetylcholin führt auf dem Boden einer beim Asthma bestehenden bronchialen Hyperreagibilität zu einer ausgeprägten Bronchokonstriktion. Mit dieser Hypothese ist auch in Einklang zu bringen, daß hochdosierte Anticholinergika wie Atropin durch Blockade von M3-Rezeptoren die Betablocker-induzierte Bronchokonstriktion aufheben können.

Berufsbedingtes Asthma

Asthma kann einerseits durch allergisierende Stoffe am Arbeitsplatz ausgelöst werden, andererseits können chemisch-irritative oder toxische Stoffe am Arbeitsplatz auf dem Boden eines hyperreagiblen Bronchialsystems eine Entstehung oder Verschlimmerung der Krankheit verursachen.

Außer den ubiquitären Allergenen sind für das berufsbedingte Asthma die folgenden Allergene wichtig (Auswahl):

pflanzliche Allergene
- Holzstäube (Schreiner)
- Latex (medizinische Mitarbeiter)
- pflanzliche Enzyme, Pilzenzyme (chemische Industrie, Bäcker)
- Kaffeestaub (Kaffeeindustrie, Verladearbeiter)

chemische Allergene
- Säureanhydride (chemische Industrie)
- Isozyanate (chemische Industrie, Spritzlackierer, Maler)
- Antibiotikastäube (chemische Industrie, medizinische Mitarbeiter)
- Platinsalze (Katalysatorfertigung)

Der Anteil des berufsbedingten Asthmas an der Gesamtzahl pulmonal bedingter Berufskrankheiten ist in den letzten 20 Jahren von ca. 10% auf ca. 30% angestiegen, wobei das sog. Bäcker-Asthma mindestens 50% der jährlich neu gemeldeten Fälle an Berufsasthma ausmacht. Letzteres ist hauptsächlich in dem hohen Sensibilisierungsindex von ca. 16% (=Zahl der Sensibilisierten/Zahl der Exponierten) für Mehlstäube begründet.

Asthma und Psyche

Es ist unbestritten, daß psychische Einflüsse die Schwere der Symptomatik beim Asthma beeinflussen. Unbewiesen ist jedoch, daß Asthma originär auf eine psychische Ursache zurückgeführt werden kann. Eine spezifische Persönlichkeitsstruktur des Asthmatikers existiert nicht. Für die von Asthmatikern berichtete Auslösung von Atembeschwerden durch psychische Einflüsse, wie z. B. Spannung, Angst, Unruhe, gibt es folgende Erklärungen:
- psychische Erregung verursacht eine (Kaltluft)-Hyperventilation, wodurch es einmal zu einer Steigerung der Atemarbeit und zum anderen zu einer Bronchokonstriktion kommen kann
- psychische Einflüsse erhöhen über eine vagale Erregung den Bronchialmuskeltonus
- Dyspnoe ist eine subjektive Empfindung; die Wahrnehmung der Dyspnoe wird u. a. durch die persönliche Stimmung beeinflußt

Neben der in bestimmten Fällen erfolgreichen Psychotherapie ist es manchmal auch möglich, durch verhaltenstherapeutische Maßnahmen wie Biofeedback und Entspannungsübungen unerwünschte Verhaltensweisen abzubauen bzw. erwünschte Verhaltensweisen zu verstärken („Coping“).

Anfallsasthma, chronisches Asthma, Status asthmaticus

Charakteristisch für Asthma ist der Wechsel zwischen symptomatischen Phasen und beschwerdefreien Intervallen. Hierbei treten nicht nur zirkadiane, sondern auch jahreszeitliche Schwankungen auf, z. B. in Form des saisonalen Asthmas. Letzteres ist typisch für gewisse Formen des allergischen Asthmas. Bei ca. 50% dieser Patienten wird jedoch der Übergang in ein ganzjährig bestehendes Asthma, sog. perenniales Asthma, beobachtet. Primär chronische Verlaufsformen sind bei endogenem Asthma häufig. Bei Krankheitsbeginn im späten Erwachsenenalter sind vollständige Remissionen eher die Ausnahme.

Der Begriff „Status asthmaticus“ wird in der Klinik zwar häufig verwendet, ist allerdings nicht ausreichend definiert. Statt dessen sollte der Begriff „akutes schweres Asthma“ bzw. „schwerer Asthmaanfall“ verwendet werden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

- Atemnot (häufig anfallsartig), auch nachts und am frühen Morgen
- Husten
- Giemen
- glasig-zähes Sputum

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese

Nach Wettengel (1989) hat sich folgende Anamneseerhebung bewährt:

Fragen nach den aktuellen Beschwerden
- bestehen Anfälle von Atemnot?
- Häufigkeit und Schweregrad der Atemnot-Episoden?
- haben Sie den Notdienst gebraucht?
- gehen die Anfälle mit Erstickungsgefühl einher?
- wurden Sie dabei bewußtlos?
- war eine notfallmäßige klinische Behandlung erforderlich?
- haben Sie nächtliche Atemnot? Wie oft pro Nacht/pro Woche?
- ist der Husten gering oder quälend?
- haben Sie Sputum?
- Menge und Beschaffenheit des Sputums? (1 Teelöffel entspricht etwa 5 ml, 1 Eßlöffel etwa 15 ml, 1 Becher etwa 150 ml)

Fragen nach der derzeitigen Medikation
- welche Präparate?
- Anwendung regelmäßig oder bei Bedarf?
- wie oft wird ein Dosier-Aerosol angewendet? (Technik vorführen lassen!)
- wie lange reicht ein Dosier-Aerosol?

Fragen nach dem bisherigen Krankheitsverlauf
- Alter bei Krankheitsbeginn?
- beschwerdefreie Intervalle?
- sind die Symptome progredient?
- welche Auslöser von Atembeschwerden wurden beobachtet?
- Verträglichkeit von Acetylsalicylsäure oder anderen Schmerzmitteln?
- Anwendung von β-Rezeptorenblockern? (auch nach Augentropfen fragen!)

Körperliche Untersuchung

Wichtige Untersuchungen und Befunde siehe Tab. 7.8.
Das Erkennen des Asthmaanfalls bereitet in der Regel keine Schwierigkeiten. Teilweise erweist sich ein einfaches Score-System als hilfreich bei der Festlegung des Schweregrades (s. Tab. 7.9). Als Pulsus paradoxus wird ein inspiratorischer Abfall des systolischen Blutdruckes um mehr als 10 mmHg bezeichnet. Im beschwerdefreien Intervall kann die körperliche Untersuchung unauffällig sein.

Tab. 7.8 **Asthma – Untersuchungen und Befunde**

Vitalfunktionen
- Zyanose
- Atemfrequenz
- Herzfrequenz
- Blutdruck

Thoraxuntersuchung
- Inspektion (symmetrisch, überbläht)
- Perkussion (hypersonor, Zwerchfelle tiefstehend, wenig verschieblich)
- Auskultation (Atemgeräusch abgeschwächt, Exspirium verlängert, Nebengeräusche wie Brummen, Giemen und Pfeifen betont exspiratorisch)

Tab. 7.9 **Akuter Asthmaanfall – Erfassung des Schweregrades**

Befunde/Symptome	0	1
– Verlust der Belastungs-/Arbeitsfähigkeit	nein	ja
– Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, inspiratorisches Einziehen der Interkostalmuskulatur	nein	ja
– Giemen/Brummen (Distanzgeräusch)	nein	ja
– Atemfrequenz (1/min)	< 25	> 25
– Pulsfrequenz (1/min)	< 120	> 120
– Pulsus paradoxus	nein	ja
– Peak flow (l/min)	> 100	< 100
bei einem Score > 4 ist der Patient schwerkrank!		

Schweregrade

Kriterien für die Klassifizierung der Asthma-Schweregrade sind die Symptome und einfach zu messenden Parameter der Atemwegsobstruktion (FEV_1 = Einsekundenkapazität, PEF = Peak expiratory flow; s. Tab. 7.10). Entsprechend der für Asthma typischen wechselhaften Symptomatik und deren Beeinflussung durch die Therapie kann ein Patient im Krankheitsverlauf immer wieder verschiedenen Asthma-Schweregraden zugeordnet werden. Die Klassifikation in Tabelle 7.10 gilt für Jugendliche über 14 Jahre und für Erwachsene.

Laboruntersuchungen

Eosinophilie: Die Bluteosinophilie steht in Beziehung zum Schweregrad der Atemwegsentzündung. Die Bestimmung der Zahl eosinophiler Granulozyten (obere Normgrenze 400/μl) ist zuverlässiger als die häufig angegebene Relativzahl.
Zur Untersuchung von allergischem und nichtallergischem Asthma ist die Bluteosinophilie nicht geeignet. Gerade beim nichtallergischen Asthma werden häufig hohe Eosinophilenzahlen gefunden.
Die Konzentration des eosinophilen kationischen Proteins (ECP) im Serum korreliert mit der Zahl der Eosinophilen und könnte als Aktivitätsmarker der asthmatischen Entzündungsreaktion an Bedeutung gewinnen.

Gesamt-IgE im Blut, spezifische IgE-Antikörper: Die radio- oder enzymimmunologische Bestimmung der IgE-Konzentration im Serum (Gesamt-IgE) erfaßt die Summe aller zirkulierenden IgE-Antikörper. Die Untersuchung dient lediglich als Orientierung, da eine breite Überlappung der Werte

Tab. 7.10 **Asthmaschweregrade – Klassifizierung (Deutsche Atemwegsliga, 1998)**

Bezeichnung		Symptome		FEV_1 bzw. PEF
		Tag	Nacht	% Sollwert
4 persistierend	schwer	ständig	häufig	≤ 60%
3 persistierend	mittelgradig	täglich	> 1 x/Woche	60–80%
2 persistierend	leicht	< 1 x täglich	> 2 x/Monat	≥ 80%
1 intermittierend		≤ 2 x/Woche	≤ 2 x/Monat	≥ 80%

von Normalpersonen und Atopikern besteht. Werte < 20 U/ml können als normal und Werte > 100 U/ml als erhöht angesehen werden. Allerdings treten auch bei IgE-Werten < 20 U/ml hochtitrige spezifische Antikörper auf, auf der anderen Seite gibt es erhöhte Gesamt-IgE-Werte ohne Nachweis einer exogenallergischen Ursache.
Differentialdiagnostisch muß bei erhöhten Gesamt-IgE-Werten an Parasitose, Malignome, Immundefekte oder Arzneimittelallergien gedacht werden.
Eine Untersuchung auf spezifische IgE-Antikörper wird empfohlen bei einer Diskrepanz zwischen Hauttests und Anamnese, bei fraglichen Hauttestergebnissen, bei Kleinkindern, bei hohem Sensibilisierungsgrad wegen Schockgefahr bei Hauttests und bei polyvalenten Hautreaktionen, wo ein weiteres Kriterium der Sensibilisierung benötigt wird. In seltenen Fällen ist auch die Bestimmung von spezifischen IgG-Antikörpern gegen einige Allergene indiziert.

Sputumuntersuchung: Auch hier lassen sich häufig eosinophile Granulozyten in großer Zahl nachweisen. Die makroskopische Gelbfärbung des Sputums kann allein durch eosinophile Granulozyten hervorgerufen werden. Ein akuter bakterieller Bronchialinfekt ist bei Asthma eine Rarität. Nur bei entsprechender Anamnese und bei entsprechenden klinischen Infektionsparametern ist die mikrobiologische Untersuchung des Sputums indiziert. Mikroskopisch lassen sich teilweise Curschmann-Spiralen (Mukusfasern), Charcot-Leyden-Kristalle (basische Proteine aus degranulierten Eosinophilen) oder Creola-Körperchen (Zellhaufen aus abgeschilferten Flimmerepithelien) nachweisen.
Ähnlich wie bei der Bluteosinophilie erlaubt der Nachweis eosinophiler Granulozyten im Sputum keine Unterscheidung der verschiedenen Asthmaformen.

Lungenfunktionsdiagnostik

Eine Lungenfunktionsprüfung ist beim Verdacht auf das Vorliegen einer obstruktiven Ventilationsstörung zwingend indiziert. Die Einleitung einer antiobstruktiven Therapie ohne vorherige Lungenfunktionsprüfung ist ein kaum entschuldbarer Fehler.
Wichtigste Befunde
- Erniedrigung des forcierten exspiratorischen Volumens in der ersten Sekunde (Einsekundenkapazität FEV_1)
- Erhöhung des Atemwegswiderstandes
- Deformierung der Fluß-Volumen-Kurve mit Erniedrigung der Flüsse bei niedrigen Lungenvolumina (max. exspiratorische Flüsse bei 50% bzw. 25% der VK, MEF_{50}, MEF_{25})
- Erhöhung der funktionellen Residualkapazität FRC bzw. des intrathorakalen Gasvolumens ITGV als Zeichen der Lungenüberblähung, des Volumen pulmonum auctum

Peak-flow-Messung: Von großer Bedeutung für die Asthmadiagnostik und noch mehr für die Therapiekontrolle ist die Bestimmung des Peak-flow mit einem einfachen Meßgerät. Hiermit kann der Patient mehrmals am Tag seine Atemwegsfunktion selbst überprüfen. Beim nicht adäquat therapierten Asthma finden sich zirkadiane Schwankungen des Peak-flow-Wertes von mindestens 20%. Bei Führung eines Peak-flow-Protokolls ergeben sich wertvolle Informationen über den Krankheitsverlauf und über das Ansprechen der Therapie.

Bronchodilatationstests (Lungenfunktionsprüfung vor und nach Inhalation z. B. eines β_2-Sympathomimetikums) sind zur Erfassung der akuten Reversibilität einer Atemwegsobstruktion geeignet, insbesondere auch zur Differentialdiagnose gegenüber dem Lungenemphysem bzw. zur Beurteilung der Therapierbarkeit mittels Bronchodilatatoren. Als positives Ergebnis wird in der Regel ein > 15%-Anstieg des FEV_1-Wertes nach Inhalation eines β_2-Sympathomimetikums angesehen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß häufig nach längerer Behandlung mit Glukokortikoiden eine zumindest partielle Reversibilität der Atemwegsobstruktion nachweisbar ist, auch wenn der prätherapeutisch durchgeführte Reversibilitätstest negativ ausgefallen war.

Weiterführende Diagnostik

Die weiterführende Diagnostik beinhaltet die unspezifischen und spezifischen bronchialen Provokationstests. Mittels unspezifischer Provokation ist es möglich, die Sensitivität und Reaktivität der Atemwege gegenüber verschiedenen Stimuli zu quantifizieren. Die unspezifischen Provokationen können mit Mediatoren, z. B. Histamin, mit m-Cholinozeptoragonisten, z. B. Methacholin, mit physikalischen Stimuli, z. B. körperliche Belastung oder Kaltluft, mit Irritantien, z. B. SO_2, und mit osmotischen Stimuli, z. B. destilliertem Wasser oder hypo- oder hyperosmolaren Kochsalzlösungen, durchgeführt werden. Als positives Testergebnis wird ein Anstieg z. B. der spezifischen Atemwegsresistance um 100% oder ein FEV_1-Abfall um 20% angesehen. Anschließend wird die Provokationskonzentration, die einen FEV_1-Abfall um 20% bewirkt, als PC_{20} berechnet.

Arterielle Blutgasanalyse

Charakteristisch für Asthma mit noch geringem klinischem Ausprägungsgrad ist eine alveoläre Hyperventilation, d. h. ein erniedrigter $paCO_2$ (pH > 7,40, respiratorische Alkalose), und ein normaler paO_2.
Bei zunehmendem Schweregrad tritt initial ebenfalls eine Hyperventilation auf, die zur Hypokapnie führt und bei gleichzeitig bestehender ventilatorisch-zirkulatorischer

Tab. 7.11 **Allergologische Stufendiagnostik** (nach Debelic, 1988)

Stufe	diagnostisches Kriterium	Aussage
Stufe 1	Familienanamnese, Eigenanamnese, gezielte allergologische Anamnese, Nachanamnese	Hinweise auf allergische Auslösung
Stufe 2	Karenz-, Expositions- und Reexpositionsproben	Anhalt für allergische Auslösung
Stufe 3	Hauttests, Prick- und Scratchtest, Intrakutantest, Reibtest	Nachweis spezifischer sensibilisierender Antikörper in der Haut
Stufe 4	Nachweis von Gesamt-IgE und z. B. RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test)	spezifische IgE (gegen ein bestimmtes Allergen) im Blut
Stufe 5	Provokationstests: intranasal, inhalativ, konjunktival, oral	Nachweis der klinischen Aktualität (Pathogenität) am Manifestationsorgan

Verteilungsstörung mit einer Hypoxämie verbunden ist. Bei längerer Dauer eines schweren Asthmaanfalls kommt es zur muskulären Ermüdung, dann zur alveolären Hypoventilation mit Hyperkapnie (pH $< 7{,}35$, respiratorische Azidose) und zunehmender Hypoxämie.

Allergologische Diagnostik

Für die Klärung einer möglichen exogenallergischen Ätiologie des Asthmas wird das in Tabelle 7.11 dargestellte Stufenschema empfohlen. Es ist zu berücksichtigen, daß das im Erwachsenenalter neu aufgetretene Asthma in weniger als 20% der Fälle allergisch bedingt ist.
Die Anamnese ist auch bei der Allergiediagnostik der wichtigste Schritt. Auch positive Ergebnisse von Laboruntersuchungen oder Provokationstests können nur im Zusammenhang mit der Anamnese sinnvoll interpretiert werden. Bei eindeutigen Angaben – Sistieren von Beschwerden bei Expositionsvermeidung – ist eine weiterführende Diagnostik nicht zwingend indiziert.

Röntgendiagnostik, EKG, Bronchoskopie

Die routinemäßig in 2 Ebenen durchgeführte Röntgenthoraxaufnahme und das EKG sind hauptsächlich von differentialdiagnostischer Bedeutung.
Durch die Röntgenaufnahme allein ist es nicht möglich, zwischen dem Funktionszustand eines erhöhten Lungenvolumens (= Volumen pulmonum auctum) im akuten Asthmaanfall und den morphologisch fixierten Veränderungen eines Lungenemphysems zu unterscheiden. Mit erhöhter Aufmerksamkeit ist auf einen Pneumothorax, Atelektasenbildung (durch Sekretobturation) und Infiltrationen zu achten. Das EKG ist im Intervall unauffällig. Im akuten Anfall tritt eine Sinustachykardie auf. Vorübergehend können Zeichen einer vermehrten Rechtsherzbelastung auftreten.
Die Bronchoskopie mit dem Fiberoptikinstrument kommt als intensivmedizinische Maßnahme zur Entfernung von obturierendem Sekret in Frage. Die Bronchoskopie mit Bronchialschleimhautbiopsie mit Quantifizierung der Entzündungszellen oder die bronchoalveoläre Lavage (BAL), ggf. in Kombination mit einer segmentalen Allergenprovokation, wird hauptsächlich im Rahmen klinischer Studien eingesetzt.

Sicherung der Diagnose

- Anamnese
- körperliche Untersuchung
- Lungenfunktionsprüfung
- arterielle Blutgasanalyse

Differentialdiagnose akute Atemnot

- Lungenembolie
- Pneumothorax
- Fremdkörperaspiration
- akute Linksdekompensation

Differentialdiagnose Asthma bronchiale, obstruktive Bronchitis, Lungenemphysem (s. DD 7.1)

DD 7.1 Differentialdiagnose Asthma bronchiale, obstruktive Bronchitis, Lungenemphysem

Parameter	Asthma	Bronchitis	Emphysem
Husten	nachts	morgens	–
Atemnot	in Ruhe, besonders nachts und morgens	bei Belastung	bei Belastung
Bluteosinophilie	+	–	–
Sputumeosinophilie	+	(+)	–
DL CO	–	–	erniedrigt
paO_2	erniedrigt	stark erniedrigt	erniedrigt
$PaCO_2$	erniedrigt	erhöht	erniedrigt
Peak-flow-Profil	variabel	konstant	konstant
Bronchodilatator-Effekt	+++	(+)	–
Kortikosteroid-Effekt	+++	(+)	–

Therapie

Die im folgenden dargestellte Therapie beruht in wesentlichen Teilen auf den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga (1998) zur Asthmatherapie. In den Empfehlungen wird das folgende Therapiekonzept dargestellt:

Grundsätze

- Suppression der Entzündung, Verminderung der bronchialen Überempfindlichkeit und der Atemwegsobstruktion durch Meidung von Asthmaauslösern und rationale Pharmakotherapie
- Einbeziehung des Patienten und seiner Angehörigen in den Behandlungsplan
- Vermittlung von Krankheitsverständnis und Kompetenz für Selbsthilfemaßnahmen

Ziele

- Vermeidung von Asthmaanfällen
- Wiederherstellung und Erhaltung einer normalen oder bestmöglichen Lungenfuktion
- Verhinderung einer krankheitsbedingten Beeinträchtigung der körperlichen Aktivitäten und der physischen und geistigen Entwicklung

Wichtigste präventive Maßnahme im Rahmen der Asthmabehandlung ist die Meidung von Asthmaauslösern, wie
- Rauchen aktiv und passiv

- Umweltallergene sowie Allergene und inhalative Noxen am Arbeitsplatz
- Betablocker in jeder Darreichungsform
- Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antiphlogistika bei bekannter Überempfindlichkeit

Langzeittherapie bei Erwachsenen

Grundsätzlich werden zur Asthmatherapie eingesetzt:
- antiinflammatorisch wirkende Substanzen
  - Glukokortikoide
  - Cromone wie Cromoglicinsäure (DNCG) und Nedocromil
- bronchodilatatorisch wirkende Substanzen
  - β_2-Sympathomimetika
  - Theophyllin
  - Anticholinergika (m-Cholinozeptorenblocker)

In einer anderen Einteilung werden Pharmaka zur Dauermedikation (Controller) und solche zur Bedarfsmedikation (Reliever) unterschieden. Die Dauermedikation (Basistherapie) besteht in der regelmäßigen Anwendung von Medikamenten mit dem Ziel, die asthmatische Entzündungsreaktion zu unterdrücken. Zur Dauermedikation werden auch solche Medikamente gerechnet, die regelmäßig eingesetzt werden, wie z.B. Theophyllin oder lang-wirkende β_2-Sympathomimetika.
In der Gruppe der Reliever sind inhalative, kurz wirksame β_2-Sympathomimetika die wichtigsten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der Atemwegsobstruktion und der Dyspnoe. Sie werden bedarfsorientiert verordnet; auch prophylaktisch vor Belastungssituationen (z.B. körperlicher Anstrengung).
Für die Langzeittherapie wird die Behandlung entsprechend dem Stufenplan der Deutschen Atemwegsliga empfohlen (s. Tab. 7.12). Die Behandlung sollte auf der Stufe einsetzen, die dem augenblicklichen Schweregrad des Krankheitsbildes entspricht. Die Ausprägung der Symptome und der Atemwegsobstruktion ist variabel. Wenn die Symptome auf der gegenwärtigen Stufe nicht zu beherrschen sind, ist der Übergang auf die nächsthöhere Stufe angezeigt. Wenn dagegen für längere Zeit eine stabile Krankheitssituation erreicht ist, kann die Medikation unter Beachtung der Symptome und der Lungenfunktion schrittweise reduziert werden. Angestrebt wird ein Minimalbedarf. Zu beachten ist, daß es auf jeder Stufe zu Exazerbationen kommen kann.
Die zusätzliche Gabe eines Theophyllin-Retardpräparats oder eines inhalativ applizierbaren langwirkenden β_2-Sympathomimetikums wie Formoterol oder Salmeterol ist hinsichtlich der Asthma-Kontrolle oft günstiger als die Verdoppelung der Dosis des inhalativen Steroids. Deshalb kann es sinnvoll sein, auf Stufe 3 die niedrige Steroiddosis zunächst beizubehalten und mit einem Theophyllin-Retardpräparat und/oder langwirkendem β_2-Sympathomimetikum zu kombinieren. Bei ungenügendem Effekt bleibt die Verdoppelung der Steroiddosis eine weitere therapeutische Option.
Eine Auswahl der wichtigsten Antiasthmatika zeigt Tabelle 7.13; zur Aerosoltherapie siehe Plus 7.9.

Tab. 7.12 **Stufenplan der Asthmatherapie** (Deutsche Atemwegsliga, 1998)

Stufe	Bedarfsmedikation	Dauermedikation
1	kurzwirkendes β_2-Sympathomimetikum (Anticholinergika)	keine
2	wie Stufe 1	topisches Glukokortikoid (GCS): niedrige Dosis oder Cromon
3	wie Stufe 1	topisches GCS: mittlere Dosis oder topisches GCS: niedrige Dosis plus lang wirkendes β_2-Sympathomimetikum oder topisches GCS: niedrige Dosis plus Theophyllin
4	wie Stufe 1	wie Stufe 3, jedoch topische GCS: hohe Dosis plus orale Glukokortikoide

Zur Schweregrad-Einteilung siehe Tabelle 7.10; zum Dosisbereich topischer Glukokortikoide siehe Tabelle 7.17. Antileukotriene können bei den Schweregraden 2–3 eingesetzt werden.

Tab. 7.13 **Antiasthmatika** (Auswahl)

Wirkstoff	**Präparat** (Wirkstoffstärke)	Besonderheit
Beclometason*	z.B. AeroBec Autohaler (z.B. 250 µg/Hub)	atemzugausgelöstes DA
Budesonid*	z.B. Pulmicort Turbohaler (200 µg/ED)	Trockenpulver-DA
Flunisolid*	Inhacort (250 µg/Hub)	DA
Fluticason*	Flutide N (125 µg/Hub) Flutide 250 Rotadisk	FCKW-freies DA Trockenpulver-DA
Fenoterol+	Berotec (100/200 µg/Hub)	DA
Pirbuterol+	Zeisin Autohaler (200 µg/Hub)	atemzugausgelöstes DA
Salbutamol+	z.B. Sultanol (100 µg/Hub) Sultanol Inhalationslösung (5 mg/ml) Sultanol Rotadisk (200 µg/ED) Epaq (100 µg/Hub)	FCKW-freies DA Inhalation mit elektrischem Aerosolgerät Trockenpulver-DA FCKW-freies DA
Terbutalin+	z.B. Aerodur Turbohaler (500 µg/ED) z.B. Bricanyl (0,5 mg)	Trockenpulver-DA zur s.c. Injektion
Formoterol*#	z.B. Oxis Turbohaler (6 µg/12 µg)	Trockenpulver-DA; lang wirkender β_2-Agonist

Tab. 7.13 Fortsetzung

Wirkstoff	Präparat (Wirkstoffstärke)	Besonderheit
Salmeterol*	z. B. Serevent (25 µg/Hub) Serevent Diskus (50 µg/ED)	lang wirkender β_2-Agonist Trockenpulver-DA
Ipratropium+	Atrovent (20 µg/Hub)	DA
Oxitropium+	Ventilat (100 µg/Hub)	DA
Ipratropium+		sinnvolle Kombination
Fenoterol+	Berodual (20 µg I. + 50 µg F/Hub)	
Theophyllin*+	z. B. Afonilum retard (500 mg) z. B. Bronchoretard (350 mg) z. B. Euphylong (375 mg)	Retardpräparate hoher galenischer Qualität

DA = Dosier-Aerosol
ED = Einzeldosis
* = Controller
+ = Reliever
= Wirkeintritt wie kurz wirksames β_2-Sympathomimetikum

PLUS

7.9 Aerosoltherapie

Die wichtigsten Medikamente zur Therapie des Asthma bronchiale werden durch Inhalation verabreicht. Bei obstruktiven Ventilationsstörungen ist die Aerosoltherapie sowohl wegen ihrer schnelleren, besseren und stärkeren Wirksamkeit als auch wegen der geringeren systemischen Nebenwirkungen stets einer systemischen Arzneimitteltherapie vorzuziehen. Die am häufigsten eingesetzten Controller- und Reliever-Medikamente werden fast ausschließlich per inhalationem appliziert.
Grundsätzlich werden 3 Typen von Aerosolgeneratoren unterschieden:
- Trockenpulver-Dosieraerosole (dry powder inhaler, DPI)
- Treibgas-Dosieraerosole (pressurized metered dose inhaler, pMDI)
- Düsen- und Ultraschallvernebler

Für diese Systeme gibt es Zusatzgeräte, die sog. Inhalationshilfen oder „add on devices", wie z. B. Spacer (ohne Ventile) und „holding chambers" (mit Ventilen zur Aerosoltherapie während Spontanatmung). Die hand- oder druckausgelösten Treibgas-Dosieraerosole sollen auf jeden Fall nur zusammen mit Spacern benutzt werden. Diese Spacer oder Abstandsvergrößerer ohne Einatemventile dienen lediglich der Verlangsamung des Dosieraerosolflusses und einer gewissen Abscheidung größerer Partikel. Es ist zu berücksichtigen, daß die notwendige Gleichzeitigkeit zwischen Auslösung des Dosieraerosols und Inhalation dadurch nicht gewährleistet wird.
Die wesentichen Vor- und Nachteile der Trockenpulver-Dosieraerosole, der Treibgas-Dosieraerosole und der Düsen- und Ultraschallvernebler sind in den Tabellen 7.14–7.16 dargestellt. Treibgas- und Trockenpulver-Dosieraerosole sind im allgemeinen handlicher als die von einer elektrischen Stromquelle abhängigen Vernebler, welche hauptsächlich im Kleinkindesalter eingesetzt werden.
Wegen der bekannten Umweltproblematik (Ozonloch, Treibhauseffekt) werden zunehmend die Trockenpulver-Dosieraerosole für die Routineapplikation empfohlen und eingesetzt. FCKW-haltige Dosieraerosole sollten aus diesem Grund nicht mehr verwendet werden. Als Alternative werden in Treibgas-Dosieraerosolen zunehmend chlorfreie Hydrofluoralkane wie HFA-134 a (Norfluran) eingesetzt. Im Unterschied zu den FCKW-haltigen Dosieraerosolen liegt der Wirkstoff Beclometason in dem neuen Treibgas HFA-134 a nicht als Suspension, sondern als Lösung vor. Dies hat eine deutlich verbesserte pulmonale Deposition zur Folge.
Es ist davon auszugehen, daß heute 70–80 % der potentiellen Aerosolpatienten mit Trockenpulverinhalatoren, ca. 10–15 % mit HFA-134 a-Treibgasinhalatoren und eine gleiche Zahl mit Düsen- und Ultraschallverneblern optimal zu therapieren sind.

Tab. 7.14 **Trockenpulver-Dosieraerosole** (nach Matthys, 1998)

Vorteile
- Inspirationskoordination automatisch
- keine oder unproblematische Begleitsubstanzen
- Inhalierhilfen nicht notwendig
- keine Umweltprobleme
- gute Kontrolle der Einnahmedosis
- weniger lokale Nebenwirkungen (im Vergleich zu pMDI)

Nachteile
- inspiratorisches Vitalkapazitätsmanöver notwendig
- für Kleinkinder wenig oder nicht geeignet
- für ältere, verwirrte (mentally impaired) Patienten nicht geeignet
- maximale Deposition bei Inspirationsfluß von ca. 60 l/min
- bei schwerer bronchialer Obstruktion (Inspirationsfluß < 30 l/min) nicht geeignet
- sehr selten: paradoxe Bronchokonstriktion

Tab. 7.15 **Treibgas-Dosieraerosole** (nach Matthys, 1998)

Vorteile
- weit verbreitet mit FCKWs (zunehmend substituiert durch HFAs)
- Handhabung bekannt

Nachteile
- komplexe Koordination
- Umweltproblematik der FCKWs (potentiell der HFAs)
- pharyngeale/laryngeale Irritationen (high jet impaction)
- paradoxe Bronchokonstriktion
- tail-off-Phänomen (Dosisschwankungen bei zunehmender Kanisterentleerung)
- keine Restdosis-Kontrolle
- (sperrige) Inhalierhilfen notwendig

Tab. 7.16 **Düsen- und Ultraschallvernebler** (übernommen von Matthys, 1998)

Vorteile
- viele Substanzen applizierbar
- keine Koordination (Ruheatmung)
- wenig Umweltbelastung

Nachteile
- Hygiene, MMAD-Unterschiede
- elektrische Stromquelle, Verfügbarkeit
- lange Inhalationszeit, Restmenge

MMAD = Mass Median Aerodynamic Diameter

Dauermedikation (Controller)

Glukokortikoide (GCS): GCS sind die wirksamsten Substanzen zur Behandlung von Asthma, da sie die asthmatische Entzündungsreaktion auf jeder Stufe unterdrücken. Medikamente der Wahl für die Langzeittherapie sind inhalativ applizierte GCS wie Beclometason, Budesonid, Fluticason und Flunisolid.
Der prinzipielle Vorteil der inhalativen GCS liegt in einer hohen topischen Wirksamkeit in der Lunge und einer geringen systemischen Verfügbarkeit nach Inhalation. Die Therapie mit topischen GCS verringert die bronchiale Reagibilität, bessert per se die Lungenfunktion und reduziert den Bedarf an bronchodilatatorisch wirkenden Medikamenten und an systemischen GCS.
Die Wirkung der topischen GCS ist in der Regel im Verlauf einer Woche objektivierbar, während das Maximum ihrer Wirkung frühestens nach 3–4 Wochen erreicht wird. Daraus folgt auch, daß topische GCS nicht für die Akutbehandlung des Asthmaanfalls geeignet sind.
Die Tagesdosen inhalativer Glukokortikoide sind in Tabelle 7.17 dargestellt. Für die überwiegende Zahl von Patienten sind Tagesdosen bis 1000 μg eines topischen Glukokortikoids (Fluticason < 500 μg) ausreichend. Die Tageshöchstdosis sollte im Regelfall nicht 1,5–2 mg überschreiten. Die Medikamentenapplikation sollte 2 x/d, in höheren Dosen auch 4 x/d durchgeführt werden. Unerwünschte Wirkungen siehe Plus 7.10.

Antiallergika: DNCG oder Nedocromil sind schwächer wirksam als topische GCS. Ihre inhibitorischen Wirkungen auf verschiedene Entzündungszellen und die Interaktion mit sensorischen Nerven ist wahrscheinlich von größerer Bedeutung als die Hemmung der IgE-induzierten Mediatorfreisetzung aus Mastzellen. Die Substanzen werden hauptsächlich bei allergisch bedingten Asthmaformen geringeren Schweregrades und insbesondere im Kindesalter eingesetzt. Die volle prophylaktische Wirkung wird erst nach ein- bis mehrwöchiger Therapiedauer erreicht.

Inhalative, lang wirkende β_2-Sympathomimetika: Pharmaka wie Formoterol und Salmeterol haben nach Inhalation eine Wirkdauer von ca. 12 Stunden. Hinsichtlich der Asthmakontrolle bieten sie Vorteile vor allem bei Patienten mit nächtlichen Beschwerden und/oder mehrfachen obstruktiven Episoden tagsüber. Der Verbrauch an kurz wirkenden β_2-Sympathomimetika wird vermindert. Im Unterschied zu Salmeterol weist Formoterol einen ebenso schnellen Wirkungseintritt wie die kurz wirkenden β_2-Sympathomimetika auf. Auf Grund der lang anhaltenden Bronchodilatation nach Inhalation von Salmeterol oder Formoterol wird möglicherweise die asthmatische Entzündungsreaktion maskiert. Deshalb dürfen diese beiden Substanzen nur bei gleichzeitiger Therapie mit Glukokortikoiden – präferentiell topischen Glukokortikoiden – eingesetzt werden.
Fixe Kombinationspräparate, bestehend aus einem topischen Steroid und einem lang wirkenden β_2-Sympathomimetikum stehen zur Verfügung. Diese Kombinationen, wie z. B. Fluticason/Salmeterol (Viani) oder Budesonid/Formoterol, sind in arzneitherapeutischer Hinsicht sinnvoll. Unerwünschte Wirkungen siehe Plus 7.10.

Theophyllin: Das Xanthin ist als Bronchodilatator schwächer wirksam als β_2-Sympathomimetika. Zusätzlich besitzt Theophyllin antiinflammatorische Eigenschaften und ist daher ebenfalls als Controller des Asthmas zu klassifizieren. Diesbezüglich ist Theophyllin schwächer wirksam als topische Glukokortikoide. Zur individuellen Optimierung der Theophyllin-Therapie sollte die Möglichkeit der Serumkonzentrationsbestimmung (sog. therapeutisches Drug Monitoring) ausgenutzt werden. Im Regelfall ist eine Serumkonzentration von 5–15 mg/l ausreichend. Bei Serumkonzentrationen > 20 mg/l nehmen die Häufigkeit und der Schweregrad unerwünschter Theophyllin-Wirkungen signifikant zu. Im Falle vor allem nächtlicher asthmatischer Beschwerden ist es sinnvoll, Theophyllin als abendliche Einmaldosis einzunehmen. Unerwünschte Wirkungen siehe Plus 7.10.

Bedarfsmedikation (Reliever)

β_2-Sympathomimetika sind die am stärksten wirksamen Bronchodilatatoren (s. Tab. 7.18). Sie werden zur symptomatischen Behandlung der asthmatischen Dyspnoe eingesetzt. Nach Inhalation beträgt ihre Wirkdauer durchschnittlich 4–6 h. Die sog. kurz wirkenden β_2-Sympathomimetika sollten nicht regelmäßig mit einer fixierten Tagesdosis (z. B. 4 x 2 Hübe/d), sondern nur noch bedarfsorientiert eingenommen werden. Ein erhöhter Verbrauch von β_2-Sympathomimetika kann auf eine Krankheitsverschlechterung hinweisen, die eine Intensivierung der antiinflammatorischen Therapie notwendig macht.
Die orale Therapie mit β_2-Sympathomimetika ist bei Patienten indiziert, die z. B. auf Grund von Koordinationsstörungen über keine adäquate Inhalationstechnik verfügen. Es ist zu berücksichtigen, daß bei oraler Gabe die Häufigkeit und der Schweregrad unerwünschter Wirkungen im Vergleich zu der inhalativen Applikation deutlich zunehmen. Unerwünschte Wirkungen siehe Plus 7.10.

Tab. 7.17 **Inhalative Glukokortikoide – Tagesdosen**

Substanz	Stufe 2 (niedrig)	Stufe 3 (mittel)	Stufe 4 (hoch)
BDP (Beclometason-dipropionat)	≤ 500 μg	≤ 1000 μg	≤ 2000 μg
Budesonid	≤ 400 μg	≤ 800 μg	≤ 1600 μg
Flunisolid	≤ 500 μg	≤ 1000 μg	≤ 2000 μg
Fluticason	≤ 250 μg	≤ 500 μg	≤ 1000 μg

Tab. 7.18 **Obstruktive Ventilationsstörungen – Wirksamkeit von Bronchodilatatoren**

Substanz	Asthma	obstruktive Bronchitis	Lungenemphysem
β_2-Sympathomimetika	+++	++	(+)
Theophyllin	++	+	(+)
Anticholinergika	+	++	(+)

Anticholinergika wie Ipratropiumbromid und Oxitropiumbromid sind beim Asthma in der Regel schwächer wirksam als β_2-Sympathomimetika. Sie weisen nahezu keine unerwünschten Wirkungen auf. Mit Tiotropiumbromid wird in Kürze ein inhalatives Anticholinergikum mit einer Wirkdauer von ca. 24 Stunden zur Verfügung stehen.

Intermittierende Therapie mit oralen Glukokortikoiden (Deutsche Atemwegsliga, 1998): Die orale Einnahme von Glukokortikoiden kann auf jeder Therapiestufe notwendig werden, um eine Asthmaexazerbation zu beherrschen. Der Wirkungseintritt bei oraler und bei parenteraler Gabe ist vergleichbar.
Indikationen
- Symptomatik und/oder Peak flow verschlechtern sich zunehmend und lassen sich durch Erhöhung der inhalativen Glukokortikoide nicht beeinflussen
- steigender Bedarf an Bronchodilatatoren
- Peak flow fällt unter 60% des individuellen Bestwertes
- nächtliche Asthmaanfälle trotz optimierter Therapie

Dosierungsempfehlung
- 50 mg Prednisolonäquivalent/Tag, bis eine stabile Situation (Niveau vor Exazerbation) über mindestens drei Tage erreicht ist
- danach an den klinischen Verlauf angepaßte Dosisreduktion

Antileukotriene

Leukotriene gehören zu den wichtigsten Effektormediatoren im Rahmen des pathophysiologischen Geschehens beim Asthma. Die Mischung der drei Leukotriene C4, D4 und E4 ist als „slow-reacting substance of anaphylaxis" bekannt. Eine pharmakologische Modulation der Leukotriensynthese bzw. -wirkungen ist auf verschiedenen Ebenen möglich:
- Hemmung der Lipoxygenase (LOX) (z. B. mit Zileuton)
- Hemmung des 5-Lipoxygenase-aktivierenden Proteins (FLAP-Inhibitor)
- Antagonismus am Leukotrien-Rezeptor (LTRA = Leukotrien-Rezeptorantagonisten)

Mit Montelukast (Singulair; empfohlene Dosis: 1 x 10 mg/d) wurde der erste Leukotrien-Rezeptorantagonist im April 1998 in Deutschland zugelassen. Zafirlukast (Vanticon; empfohlene Dosis: 2 x 20 mg/d) wird in Kürze folgen. Mit Einführung der Leukotrien-Rezeptorantagonisten steht nach über 20 Jahren eine neue Medikamentenklasse zur Behandlung des Asthmas zur Verfügung. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, daß mit diesen oral applizierten Substanzen die Asthma-Symptome vermindert, die Lungenfunktion gebessert und die Lebensqualität gesteigert werden kann. Der Bedarf an kurz wirkenden β_2-Sympathomimetika und an topischen Glukokortikoiden wird reduziert. LTRA weisen damit Eigenschaften von Controller- und Reliever-Medikamenten auf. Soweit bisher beurteilbar, zeigen LTRA eine sehr gute Arzneimittelverträglichkeit. Montelukast ist für die Asthma-Schweregrade 2 und 3 in Kombination mit inhalativen Glukokortikoiden zugelassen.

PLUS

7.10 Unerwünschte Wirkungen von Antiasthmatika

topische Glukokortikoide
lokal
- oropharyngeale Kandidiasis (vorbeugende Maßnahme: Inhalation vor dem Essen), Inhalierhilfe (Spacer)
- Heiserkeit (Schwäche des M. vocalis)

systemisch
- Suppression der Nebennierenrinde, bei Tagesdosen < 1 mg selten
- möglicherweise Osteoporose, Langzeittherapie mit Tagesdosen < 1–2 mg

kurz wirkende β_2-Sympathomimetika
- feinschlägiger Muskeltremor
- Tachykardie
- Herzpalpitationen (vor allem bei Therapieeinleitung)

parenteral
- Hypokaliämie

lang wirkende β_2-Sympathomimetika
- Toleranzentwicklung des bronchoprotektiven Effekts gegenüber konstringierenden Stimuli (bei erhaltenden bronchodilatierenden Eigenschaften)
- β_2-Rezeptor-Subsensitivität

Theophyllin
(in Abhängigkeit von der Serumkonzentration, > 20 mg/l)
- gastrointestinale Störungen
- Herzrhythmusstörungen
- Unruhe
- Schlaflosigkeit
- generalisierte Krämpfe (bei sehr hohen Serumkonzentrationen)

Weitere Maßnahmen

(nach Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga, 1998)
- bei einem durch Allergene verursachten Asthma, insbesondere durch Pollen und/oder Milben, kann die Indikation für eine spezifische Immuntherapie geprüft werden; die Indikationsstellung und Durchführung erfordert allergologische Erfahrung
- Antibiotika sind nur bei deutlichen Hinweisen auf eine bakterielle Infektion (purulentes Sputum) indiziert
- Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Methrotrexat sollten nur im Rahmen kontrollierter Therapiestudien eingesetzt werden
- physiotherapeutische Maßnahmen und Atemgymnastik (z. B. Lippenbremse) können auf Stufe 3 und 4 eine zusätzliche Hilfe sein
- psychische Betreuung (Hilfe bei der Krankheitsbewältigung)
- die Wahl eines geeigneten Urlaubsortes kann den Behandlungserfolg unterstützen (Vermeidung von Allergenen und Schadstoffen)

- die Teilnahme an Asthmasportgruppen ist zu empfehlen
- die Wirksamkeit von Methoden wie Ozonisierung, Bioresonanz, Höhlentherapie, Ionisierung, Akupunktur, Homöopathie ist nicht belegt; werden solche Methoden dennoch versucht, darf die konventionelle Therapie nicht unterbrochen oder reduziert werden
- chirurgische Eingriffe im Bereich der Nase und der Nasennebenhöhlen inkl. Adenotomie sind indiziert, wenn damit die Nasenatmung und die Sektretdrainage verbessert werden können und eine Therapie mit topischen Steroiden im Bereich der Nasenschleimhaut ohne Erfolg war; eine wesentliche Beeinflussung des Asthmaverlaufs ist davon jedoch nicht zu erwarten

Behandlung des akuten Asthmaanfalls

Grundzüge der ambulanten und stationären Therapie siehe Plus 7.11.

Verlauf und Prognose

Wichtig für die Prognose des Asthmas ist die frühzeitige Abklärung der Ätiologie, um geeignete präventive Maßnahmen ergreifen zu können. Die Erfolgsaussichten der verschiedenen therapeutischen Maßnahmen sind um so besser, je geringer das Ausmaß der Sekundärfolgen:
- Zunahme der bronchialen Hyperreagibilität
- Verbreiterung des Allergenspektrums
- rezidivierende Infekte
- psychogene Verselbständigung
- irreversible chronische obstruktive Ventilationsstörung
- Cor pulmonale
- respiratorische Partial- bzw. Globalinsuffizienz

Im Unterschied zur chronisch-obstruktiven Bronchitis ist der Übergang in eine schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung beim Asthma keineswegs obligat.
Allergisches Asthma hat oft eine günstige Prognose; dies gilt nicht nur für das „Auswachsen" des kindlichen Asthmas (ca. ⅓ der Fälle), sondern auch für das im Erwachsenenalter neu aufgetretene allergische Asthma.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Der Patient soll seine Krankheit verstehen, seine Medikamente kennen und bei einem Asthmaanfall Selbsthilfemaßnahmen beherrschen.
Wichtig ist die Teilnahme an einem strukturierten Patiententraining
- zum besseren Umgang mit der Krankheit im Alltag
- zur höheren Akzeptanz der chronischen Erkrankung
- zur besseren Integration in Familie und Arbeitswelt
- zum Erlernen von Selbstkontrolle und Selbsthilfe

PLUS

7.11 Therapie des akuten Asthmaanfalls
(Erwachsene, Deutsche Atemwegsliga, 1998)

Ambulante Behandlung
leichter bis mittelschwerer Anfall
Merkmale
- normale Sprache
- Atemfrequenz < 25/min
- Pulsfrequenz < 120/min
- Peak flow > 50 % der Norm

Behandlung
- 2 Hübe β_2-Agonist (ggf. nach 10 Minuten wiederholen)
- 50 mg Prednisolonäquivalent oral oder i. v.
- 200 mg Theophyllin-Lösung oral

schwerer bis lebensbedrohlicher Anfall
Merkmale
- ausgeprägte Sprechdyspnoe
- Atemfrequenz > 25/min
- Pulsfrequenz > 120/min
- Peak flow < 100 l/min

Behandlung
- Sauerstoff 2–4 l/min über Nasensonde
- 4 Hübe β_2-Agonist (ggf. Wdh. nach 10 min)
- 100 mg Prednisolonäquivalent oral oder i. v.
- Theophyllin 200 mg oral bzw. langsam i. v.

cave: Sedativa

Stationäre Behandlung
Sofortbehandlung
- Sauerstoff 2–4 l/min über Nasensonde
- venösen Zugang legen
- 4 Hübe eines kurz wirksamen β_2-Sympathomimetikums mit Inhalationshilfe (Spacer)
- 50–100 mg Prednisolonäquivalent i. v.
- 200 mg Theophyllin oral bzw. langsam i. v. (präferentiell nach Bestimmung der Serumkonzentration)
- möglichst keine Sedativa

weitere Therapiemaßnahmen bei unzureichender Besserung
- β_2-Sympathomimetikum parenteral, z. B. Terbutalin 0,25–0,5 mg s.c., ggf. Wiederholung in Abständen von 4 Stunden
  oder Reproterol 0,09 mg langsam i. v.
  oder Salbutamol 0,25–0,5 mg langsam i. v.
- 50 mg Prednisolonäquivalent i. v. im Abstand von 4 Stunden
- Theophyllin-Infusion mit Perfusor
- Flüssigkeitszufuhr (Richtwert 3–4 l/24 h)

SERVICE Asthma bronchiale

Literatur

Barnes PJ, Rogers IW, Thomson NC: Asthma. Basic Mechanisms and Clinical Management. Academic Press, London 1992
Übersicht zum Thema Asthma mit besonderer Betonung der Pathogenese.

Fabel H: Pneumologie. Urban & Schwarzenberg, München 1989

Matthys H: Praxis der Aerosoltherapie. In: Scheuch G (Hrsg): Aerosole in der Inhalationstherapie II. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen (1998) 52–56

NHLBI/WHO Workshop Report, March 1993: Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Publication Number 95–3659, January 1995

Nolte D: Asthma. Das Krankheitsbild. Der Asthmapatient. Die Therapie. Urban & Schwarzenberg, München 1995

Petro W et al.: Empfehlungen zum strukturierten Patiententraining bei obstruktiven Atemwegserkrankungen. Pneumologie 49 (1995) 455–460

Wettengel R et al.: Empfehlungen zur Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. Pneumologie 52 (1998) 591–601

Keywords

asthma, reversible airway obstruction, wheezing, allergen, eosinophils, T-lymphocytes, glucocorticosteroid, bronchodilators, theophylline, cromoglycate

Ansprechpartner

Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB), Hindenburgstraße 110, 41061 Mönchengladbach, Tel 02161/183024, Fax 02161/208502, E-Mail daab@wa.com, Internet http://www.vva.com/daab.htm

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Geschäftsführer Prof. Dr. H. Morr, Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen, 35753 Greifenstein, Tel 06449/927261, Fax 06449/927399, E-Mail Harald.Morr.Waldhof@t-online.de, Internet http://www.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/fg/pneumadr.htm

Deutsche Atemwegsliga e.V., Burgstraße 12, 33175 Bad Lippspringe, Tel 05252/954505, Fax 05252/954506, E-Mail Atemwegsliga.U.Butt@t-online.de, Internet http://wintermute.chemie.uni-mainz.de/atem/index.html

Deutsche Lungenstiftung, Podbielskistr. 380, 30659 Hannover, Tel 0511/9063347, Fax 0511/9063779, E-Mail Deutsche Lungenstiftung@t-online.de, Internet http://www.ruhr-uni-bochum.de/Lungenstiftung/Seite 2.html

Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V. c/o Patients Care Mainz, Wormser Straße 81, 55276 Oppenheim, Tel 06133/3543, Fax 06133/2024

Patientenliteratur

Geißler D: Atem holen. Ein Übungsbuch für Menschen mit atmungsbehindernden Erkrankungen und psychosomatischen Atmungsbeschwerden. Trias, Stuttgart 1993, ISBN 3-89373-229-2

Geißler D: Vollwertkost trotz Asthma und Allergie. Stufenweise Umstellung auf Vollwertkost. Zur individuellen Ernährungstherapie bei Asthma bronchiale, Neurodermitis und Allergien aller Art. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-147-4

Maushagen-Schnaas E, Schnober-Sen M: Asthma. Beschwerdefrei durch den Alltag. Wie es zu einem Asthmaanfall kommt. Warnsignale rechtzeitig erkennen und darauf reagieren. Maßnahmen für den Notfall. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-720-0

Nolte D: Asthma. Verlauf, Ursachen, Behandlung. Trias, Stuttgart 1995, ISBN 3-89373-311-6

Bücher zu diesem Thema bei der Verlagsgruppe

Brüne L: Reflektorische Atemtherapie. 3. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-553703-X

Endres P: Checkliste Pneumologie. 2. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-697402-6

Ferlinz R: Diagnostik in der Pneumologie. 2. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-668102-9

Kroegel C: Asthma bronchiale. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-104731-3

7.4.2 Chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem

Joachim Fichter und Gerhard W. Sybrecht

Auf einen Blick

englisch: chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, chronic obstructive lung disease, emphysema
Abkürzung: COPD

Chronische Bronchitis
Die chronische Bronchitis ist eine Erkrankung des zentralen Bronchialbaums, die durch eine vermehrte Schleimproduktion ohne bronchiale Obstruktion charakterisiert ist. Nach der Definition der WHO besteht eine chronische Bronchitis bei Husten und Auswurf über mindestens 3 Monate im Jahr an 2 aufeinanderfolgenden Jahren, wobei andere Erkrankungen, wie z.B. Tuberkulose oder Bronchiektasen, als Ursache auszuschließen sind.

Chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD)
Eine Erkrankung, bei der eine bronchiale Obstruktion durch eine chronische Bronchitis oder ein Lungenemphysem besteht. In den meisten Fällen steht eine der beiden Erkrankungen im Vordergrund, die Beschränkung auf eine Form ist selten.

- die morphologischen Veränderungen der COPD lassen sich im Bereich des Bronchialsystems als chronische Bronchitis und als Bronchiolitis nachweisen, im Bereich des Lungenparenchyms als Lungenemphysem
- Hauptursache der chronischen Bronchitis und der COPD sind inhalative Noxen (Nikotinabusus)
- auf Grund der unterschiedlichen Ätiologie, Pathogenese, Prognose und Therapie muß die COPD vom Asthma bronchiale unterschieden werden
- die Zusammenfassung der pathomorphologisch unterscheidbaren Erkrankungen Emphysem und chronische Bronchitis zur klinischen Diagnose COPD setzt sich zunehmend durch, da die Symptomatik mit chronischem Husten, Auswurf, Atemnot, Belastungseinschränkung und Zeichen eines Cor pulmonale übereinstimmen
- häufig wird der bronchiale Anteil (chronische Bronchitis) gegenüber der parenchymalen Komponente (Emphysem) überschätzt, da sich die Emphysemkomponente nicht leicht quantifizieren läßt.

Lungenemphysem

- das Lungenemphysem ist durch eine irreversible Erweiterung des Lungenparenchyms distal der terminalen Bronchiolen mit einer Destruktion alveolärer Strukturen charakterisiert
- mikroskopisch können zentrolobuläres und panlobuläres Emphysem oder eine Mischform unterschieden werden
- das pathogenetisch vorwiegend mit Nikotinabusus assoziierte Emphysem ist das zentrolobuläre Emphysem
- beim panlobulären Emphysem besteht, wenn es in reiner Form auftritt, eine Assoziation mit dem genetisch bedingten α_1-Antitrypsinmangel, der jedoch ursächlich nur bei einem kleinen Teil der Patienten eine Rolle spielt
- da der wesentliche ätiologische Faktor für die COPD Zigarettenrauchen ist, sind Maßnahmen der Primärprävention zur Verhinderung des Suchtverhaltens und Raucherentwöhnungsprogramme erstrangig
- das Therapiekonzept besteht aus einer Kombination von medikamentöser Therapie, Sauerstoffsubstitution, modifizierter Ernährung, mechanisch-ventilatorischer Atemunterstützung, rehabilitativer Therapie bis hin zur Lungentransplantation; die Pharmakotherapie ist ein Teilaspekt des Therapiekonzepts

Grundlagen

Epidemiologie

Die geschätzte Häufigkeit von Bronchitis und chronischer Bronchitis liegt in Deutschland und in den USA bei 10% der Bevölkerung. Die Prävalenz, Inzidenz und Mortalität nimmt mit dem Alter zu, in der Todesursachenstatistik steht die COPD an 5. Stelle. Da die COPD unterdiagnostiziert wird, muß von einer höheren Häufigkeit ausgegangen werden. Sowohl Mortalität als auch Morbidität der Erkrankung sind im Steigen begriffen, wobei ein überproportionales Ansteigen bei Frauen beobachtet wird. Die Mortalität ist in den letzten 10 Jahren um mehr als 20% gestiegen.

Risikofaktoren

Zigarettenrauchen ist der bedeutendste Risikofaktor für die COPD (s. Plus 7.12). Der Beitrag des Rauchens bei COPD macht ca. 90% aus, andere Faktoren werden in Tabelle 7.19 gezeigt. Jedoch entwickelt nur ein Teil der Raucher (ca. 15–20%) ein klinisch bedeutsames Krankheitsbild, so daß von einer erhöhten Empfindlichkeit in dieser Gruppe auszugehen ist. An ein Emphysem durch α_1-Antitrypsinmangel sollte gedacht werden, wenn Patienten in jüngerem Alter ein Lungenemphysem entwickeln.

Tab. 7.19 **Risikofaktoren für COPD**

exogen
- Zigarettenrauchen
- Luftverschmutzung (SO_2, Partikel) berufliche Exposition mit Stäuben
- Drogenabhängigkeit
- Passivrauchen
- niedriger sozioökonomischer Status

endogen
- Proteaseinhibitor-Mangel
- bronchiale Hyperreaktivität
- gehäufte respiratorische Infekte in der Kindheit
- Familienanamnese mit COPD

Pathogenese

Genetische Faktoren spielen bei der Entwicklung der COPD eine Rolle, ein genauer Erbgang ist jedoch nicht bekannt. Nur

bei genetisch bedingtem Mangel an α_1-Antitrypsin, der eine kleine Gruppe von Patienten mit einem Emphysem betrifft, besteht ein klarer Risikofaktor für das Entstehen eines Lungenemphysems (s. Plus 7.13).
Eine Theorie geht davon aus, daß pathogenetisch bei der COPD initial eine Entzündungsreaktion im Bereich der Bronchiolen („small airways") vorliegt, die zu einer Verengung der Bronchiolen und zu einem Widerstandsanstieg der peripheren Luftwege führt. Dadurch kommt es zu einer Überdehnung und mechanischen Scherung im Bereich der Anheftung der Alveolen an die terminalen und respiratorischen Bronchiolen mit einem allmählich fortschreitenden Verlust von alveolären Strukturen.
Im Mittelpunkt der 2. Theorie stehen proteolytische Enzyme, die in den wandständigen Makrophagen und Leukozyten der Alveolen reichlich vorkommen. Diese Enzyme werden durch Antiproteasen gehemmt, von denen der α_1-Proteinaseinhibitor am bekanntesten ist. Bei einer Imbalance dieses Systems kommt es zu einer Destruktion von alveolären Strukturen. Tabakrauch kann über verschiedene Mechanismen diese Balance stören.

- Rauch führt über Entzündungsreaktionen zu einer Vermehrung der die bronchioläre Elastase produzierenden Leukozyten
- eine direkte Inaktivierung von Elastaseinhibitoren erfolgt durch Rauch oder durch Metabolite, die durch toxische Stimuli beeinflußt werden
- außerdem kann es zu einer Interferenz mit der Elastin-Neosynthese und mit Repair-Mechanismen kommen

Pathophysiologie

Nach anatomischen Gesichtspunkten werden panazinäre (panlobuläre), zentroazinäre (zentrolobuläre) und irreguläre Formen unterschieden (s. Abb. 7.11). Beim panazinären Emphysem beginnt der Umbau peripher, er ist mit einer Wanddestruktion unter zunehmender Fensterung zwischen benachbarten Alveolargängen und Azini verbunden. Der Umbau schreitet zunehmend nach zentral fort, wobei auch die respiratorischen und terminalen Bronchiolen mitbetroffen werden. Die Destruktion der Alveolarwand führt zu einem Untergang der Kapillaroberfläche. Beim zentrolobulären Emphysem beginnt der Prozeß zentral im Bereich der terminalen Bronchiolen bei zunächst noch erhaltener Peripherie: Es kommt zur Wanddestruktion und zu einer Ektasie, ausgehend vom Lobuluszentrum, die dann auch auf den gesamten Lobulus übergreifen kann. Diese Form ist häufiger mit einer Bronchitis verbunden.
Funktionell besteht bei der COPD eine erhöhte Atemarbeit, die durch den erhöhten Widerstand des Bronchialsystems, sei es durch vermehrtes Sekret oder durch eine Instabilität der Bronchien, bedingt ist, aber auch durch eine Abnahme des Wirkungsgrads der Atemmuskulatur durch einen Zwerchfelltiefstand bei erhöhter FRC infolge Verlust von Lungenelastizität. Weiter besteht eine erhöhte Atemarbeit durch Ventilations-Perfusions-Inhomogenitäten. Auf Grund der Hypoxämie kommt es zu einer pulmonalvaskulären Hypertonie, die der Hypoxämie durch eine Verbesserung des Ventilationsperfusionsverhältnisses entgegenwirkt. Darüber hinaus kann ein Diffusionsproblem durch den Verlust von Alveolaroberfläche bestehen.

PLUS

7.12 Risikofaktor Rauchen und Passivrauchen

Der jährliche Abfall der FEV1 bei Nichtrauchern ab dem dritten Lebensjahrzehnt beträgt 25–30 ml. Dieser Abfall ist bei Rauchern dosisabhängig steiler als bei Nichtrauchern und liegt im Bereich von 40–200 ml pro Jahr. Wenn bei Rauchern, die zu Exrauchern geworden sind, bereits ein funktioneller Schaden eingetreten ist, gleicht sich der jährliche Abfall der FEV1, ausgehend vom erniedrigten Ausgangswert, an den der Nichtraucher an. Eine Reihe von Effekten konnte für das Passivrauchen nachgewiesen werden: Kinder neigen verstärkt zu Infekten der oberen Luftwege, und die Frequenz und Stärke von Asthmaattacken sowie das Risiko, Asthma zu entwickeln, nehmen zu. Bei Erwachsenen läßt sich ein karzinogener Effekt belegen.

7.13 Risikofaktor α_1-Antitrypsin

α_1-Antitrypsin ist ein Glykoprotein, das in der Leber synthetisiert und ins Blut sezerniert wird. In der Lunge wirkt α_1-Antitrypsin als Antiprotease, die die von den Neutrophilen stammende Elastase hemmt. Das α_1-Antitrypsinprotein ist stark polymorph. Die Bezeichnung der Allele entspricht der Wanderungsgeschwindigkeit beim elektrophoretischen Nachweis der Varianten: F = fast, S = slow, Z = very slow, M = intermediate. Der normale Phänotyp besteht aus zwei kodominant vererbten M-Allelen. Der wichtigste α_1-Antitrypsinmangel ist mit dem ZZ-Phänotyp assoziiert. Es gibt jedoch eine ganze Reihe unterschiedlicher Phänotypen, die mit der Entwicklung des Lungenemphysems in Verbindung stehen. Die Häufigkeit des ZZ-Phänotyps wird auf 0,05–0,1% der Gesamtbevölkerung geschätzt.
Typisch für ein Lungenemphysem, bedingt durch einen α_1-Antitrypsinmangel, ist ein frühes Auftreten des pan-azinären Emphysems. Bei Rauchern ist die Progression der Erkrankung deutlich beschleunigt: Bei ihnen korreliert die jährliche Abnahme der FEV1 zusätzlich mit dem Ausmaß des Rauchens.



Abb. 7.11 Schweres Lungenemphysem mit teilweise bullösen Veränderungen

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Das vorherrschende Symptom der COPD ist die Belastungsdyspnoe. Bereits im Frühstadium kommt es zu einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Dieses Symptom tritt für den Patienten subjektiv häufig erst dann in den Vordergrund, wenn Verrichtungen des täglichen Lebens nicht mehr selbständig ausgeführt werden können.
Kontinuierliche Nebengeräusche können als Zeichen einer Atemwegsobstruktion und bei Exazerbationen häufig auftreten, sie dürfen dann nicht mit Asthma bronchiale verwechselt werden. Im fortgeschrittenen Stadium mit einer Hyperkapnie können Symptome wie Antriebsarmut und Tagesmüdigkeit vorhanden sein. Ödeme, ein hepatojugulärer Reflux und eine vermehrte Halsvenenfüllung lassen sich als klinische Zeichen eines Cor pulmonale nachweisen.
Die Entwicklung des Symptoms **„produktiver Husten"** ist vielschichtig, es tritt anfänglich meist nur morgens nach der ersten Zigarette auf. Beim Fortschreiten der Erkrankung wird im Verlauf des Tages immer wieder Sputum produziert; die Menge pro Tag, normalerweise ca. 10 ml, liegt im allgemeinen unter 60 ml. Das Sputum ist glasig, teils mit bräunlichen Bestandteilen, es wird bei Exazerbationen purulent durch bakterielle Infektionen (S. pneumoniae und Haemophilus influenzae).
Patienten mit COPD haben in der Regel eine abnorme Atemfrequenz >16/min in Ruhe, bei einer Hyperkapnie beträgt sie oft >25/min. Die Ruheatemfrequenz kann orientierend zur Beurteilung der Schwere der Erkrankung benutzt werden.
Ein verstärkter Einsatz der Atemhilfsmuskulatur ist Ausdruck der erhöhten Atemarbeit. Die inspiratorische Anspannung des M. sternocleidomastoideus sowie der Mm. scaleni sind als Zeichen einer ausgeprägten Obstruktion anzusehen. Klinische Zeichen eines ventilatorischen Versagens sind paradoxe Atmung (inspiratorische Einziehung des Abdomens) und das respiratorische Alternans (Wechsel zwischen kostaler und diaphragmaler Atmung).
Bei Atemwegsobstruktion vergrößert sich der sagittale Thorax-Tiefendurchmesser als Folge der Lungenüberblähung. Auf Grund der ausgeprägten Inspirationsanstrengung sind außerdem während der Einatmung Einziehungen im Bereich der Interkostalräume sowie der Supraklavikulargruben und des Jugulums zu beobachten. Perkutorisch bestätigt sich der Zwerchfelltiefstand mit eingeschränkter Atemverschieblichkeit. Auskultatorisch findet sich häufig ein leises Atemgeräusch, z.T. mit kontinuierlichen Atemgeräuschen. Ist die Ventilation hochgradig eingeschränkt, können Atemgeräusche fast gänzlich fehlen.
Eine zentrale Zyanose stellt zwar ein relativ spezifisches Zeichen für eine Hypoxämie und ein Cor pulmonale dar, ihr Fehlen schließt jedoch eine wesentliche respiratorische Insuffizienz nicht aus, da die Sauerstoffdissoziationskurve vom aktuellen pH abhängig ist.
Versuch einer Klassifizierung siehe Plus 7.14.

Diagnostisches Vorgehen

Um eine Dyspnoe von anderen Ursachen abzugrenzen, sind anamnestisch Symptome wie Husten, purulentes Sputum, episodische Infekte mit Fieber zu erfragen, außerdem ist eine Quantifizierung inhalativer Noxen vorzunehmen.

PLUS

7.14 Klassifizierung der COPD

Auf Grund der unterschiedlichen morphologischen Präferenz der COPD wurde immer wieder versucht, das pathomorphologische Substrat mit klinischen Befunden zu korrelieren. Das Erscheinungsbild des „blue bloaters" wird durch Hypoxämie, Hyperkapnie und rechtsventrikuläre Insuffizienz charakterisiert. Im Gegensatz dazu steht eine andere Untergruppe, bei der der Gasaustausch weniger eingeschränkt ist, wenig produktiver Husten besteht, die jedoch mit schwerer Belastungsdyspnoe und Gewichtsverlust bis zur Kachexie einhergeht („pink puffer"). Diese Einteilung hat sich klinisch nicht bewährt, da die meisten Patienten sich als Mischbild darstellen. Die ursprüngliche Vorstellung, daß der „blue bloater" vorwiegend mit einer chronischen Bronchitis assoziiert ist und der „pink puffer"-Typ sich mit einem Lungenemphysem präsentiert, ist nicht mehr haltbar.

Laboruntersuchungen

Der arteriellen Blutgasanalyse einschließlich der Bestimmung des Säure-Basen-Haushalts kommt in der Diagnose und Therapie der Ateminsuffizienz bei COPD eine Schlüsselrolle zu. Hierdurch wird eine quantitative Analyse der Gasaustauschstörung ermöglicht.
Das Blutbild gibt Informationen über das Ausmaß einer Polyglobulie, gleichzeitig ist die Leukozytenzahl in Verbindung mit dem Differentialblutbild und des CRP eine Hilfestellung bei der Beurteilung fieberhafter Infekte und radiologisch nachgewiesener pulmonaler Infiltrationen. Bakterien, die bei der akuten Exazerbation der COPD eine Rolle spielen (S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella [Branhamella] catarrhalis), können kulturell nachgewiesen werden.

Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie

Eine Quantifizierung des atemmechanischen Defekts ist durch Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie möglich. Sowohl die funktionelle Residualkapazität (FRC) als auch das Residualvolumen (RV) sind erhöht durch einen Verlust an elastischer Rückstellkraft der Lunge. Durch die verlängerte Exspirationsphase ist die Inspirationsaktivität erhöht. Eine Zunahme der TLC wird häufig gefunden.
Als dynamischer Parameter weist der Quotient aus dem forcierten exspiratorischen Volumen in der ersten Sekunde (FEV1) und dem FVC bei Werten unter 70% auf eine Atemwegsobstruktion hin. Die meisten epidemiologischen Studien benutzten als funktionellen Parameter das FEV1, daher ist diese Größe ein wichtiger Prediktor für den klinischen Verlauf und die Mortalität.

Bildgebende Verfahren

Röntgenthorax: Der Röntgenbefund des Thorax ist eine Methode, um die pathomorphologischen Strukturveränderungen besonders des Lungenemphysems zu erfassen. Wichtigstes und diagnostisches radiologisches Zeichen ist eine Rarefizierung der Gefäßstruktur der Lungen. Indirekte Zeichen wie Weite des Retrosternalraums, Lungenlängsdurchmesser, Abflachung der Zwerchfelle und Herzgröße ergeben keine wesentliche zusätzliche diagnostische Sicherheit. Es ist wichtig zu realisieren, daß mit der konventionellen Radiologie des Thorax das Emphysemausmaß meist unterschätzt wird.



Abb. 7.12 Schweres Lungenemphysem mit herdförmigem zentrolobulären Emphysem und panlobulären Abschnitten (CT)

Computertomographie: Die sensitivste Methode der Emphysemdiagnostik und -quantifizierung stellt heute die Computertomographie dar. Typisch sind herdförmige Bereiche mit abgeschwächter Dichte ohne eine sichtbare Wandbegrenzung. Ausnahme ist das paraseptale oder bullöse Emphysem, bei dem die Wand der Bullae meist zu erkennen ist (s. Abb. 7.12).
Das Lungenemphysem kann computertomographisch leicht von anderen zystischen Lungenveränderungen und von einer Wabenlunge durch nicht vorhandene Wandbegrenzungen differenziert werden.

Differentialdiagnose chronische Bronchitis und Lungenemphysem

- Histiozytosis X
- Bronchiektasen
- Bronchiolitis obliterans
- Lymphangioleiomyomatosis

Gemeinsam ist diesen Erkrankungen eine verminderte Lungendichte; die Abgrenzung erfolgt durch ein CT.
Bei der Histiozytosis X finden sich nicht nur dünnwandige, unregelmäßig begrenzte Lungenzysten, teils konfluierend, gewöhnlich mit einem Durchmesser unter 1 cm, sondern gleichzeitig auch eine Zunahme an Dichte mit Knoten gewöhnlich unter 1,5 cm, teils zentrolobulär, teils perilobulär. Auffällig ist weiterhin eine Betonung dieser Befunde in den Oberfeldern, die kostophrenischen Winkel sind ausgespart. Im Gegensatz dazu treten bei der Lymphangioleiomyomatosis dünnwandige, regelmäßig begrenzte Zysten auf, die diffus verteilt sind.
Auch ohne das Vorliegen eines α_1-Antitrypsinmangels wurde bei jungen Menschen das Auftreten eines schweren panlobulären Emphysems beschrieben. Differentialdiagnostisch ist davon das Swyer-James-Syndrom abzugrenzen. Hier handelt es sich um eine selten auftretende einseitige Bronchiolitis obliterans mit einer Überblähung. Die Ursache ist nicht bekannt.

Therapie

Die Hauptaufgabe des Arztes besteht darin, den Patienten zum Verzicht auf das Rauchens zu motivieren.
Therapieziele sind eine sowohl subjektive als auch objektive Verbesserung der vorhandenen Symptome (Dyspnoe, Hypoxämie, Hyperkapnie, Belastungseinschränkung, Verminderung der Lebensqualität) sowie ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, ferner eine Verbesserung der Lebenserwartung sowie die rasche Kontrolle von Exazerbationen. Voraussetzungen für ein optimales Behandlungsergebnis sind die aktive Mitarbeit des Patienten, Krankheitseinsicht und Therapieverständnis. Das Therapiekonzept der COPD besteht aus einer individuellen Kombination von

- Sauerstoffsubstitution
- Rehabilitation
- medikamentöser Therapie
- operativen Maßnahmen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung

Dazu gehören außerdem körperliches Training (s. Plus 7.16), spezielle Ernährung und mechanische Atemunterstützung (s. Plus 7.17).

Sauerstoff-Langzeittherapie

Meilenstein in der Behandlung der schweren COPD war der Nachweis der Wirksamkeit einer Sauerstoff-Langzeittherapie (s. Plus 7.15).

Indikationen

- $Pa_{O2} < 55$ mmHg in Ruhe oder während körperlicher Anstrengung
- $p_{O2} < 60$ mmHg bei Hinweis auf ein Cor pulmonale

Mit der Sauerstofftherapie sollte es gelingen, den Sauerstoffpartialdruck sicher über 90 % Sauerstoffsättigung (60 mmHg) anzuheben. Ziel ist eine permanente Normalisierung des Sauerstoffs; dazu werden, in Abhängigkeit von der Mobilität des Patienten, stationäre oder mobile Sauerstoffsysteme eingesetzt. Die Sauerstoffzufuhr erfolgt meist über eine Nasenbrille, alternativ auch über einen transtrachealen Katheter.
Unter Sauerstoffatmung ist das Verhalten des CO_2-Partialdrucks zu überwachen. Selten kommt es zu einer signifikanten CO_2-Partialdruckerhöhung. Wenn bereits eine Hyperkapnie besteht oder zunimmt, ist eine mechanische Atemuntersützung zu erwägen.

PLUS

7.15 Sauerstoff-Langzeittherapie bei COPD

In 2 großangelegten Studien in den USA und Großbritannien wurde vor über 15 Jahren überzeugend nachgewiesen, daß die Sauerstoff-Langzeittherapie bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen mit Hypoxämie eine Verbesserung der Lebenserwartung bewirkt. Es konnte gezeigt werden, daß die Steigerung Lebenserwartung von der Dauer der Sauerstoffapplikation abhängig ist und eine möglichst kontinuierliche Sauerstoffapplikation die besten Resulte erbrachte.
Die Sauerstoff-Langzeittherapie mit dem Ziel der Normalisierung des pO_2 verhindert ein weiteres Ansteigen des pulmonalarteriellen Druckes, verringert den Hämatokrit, führt zu einer Gewichtszunahme des Patienten und bessert neuropsychologische Funktionen. Somit ist die Sauerstoff-Langzeittherapie die wichtigste Komponente bei der Therapie der schweren COPD (s. Abb. 7.13).

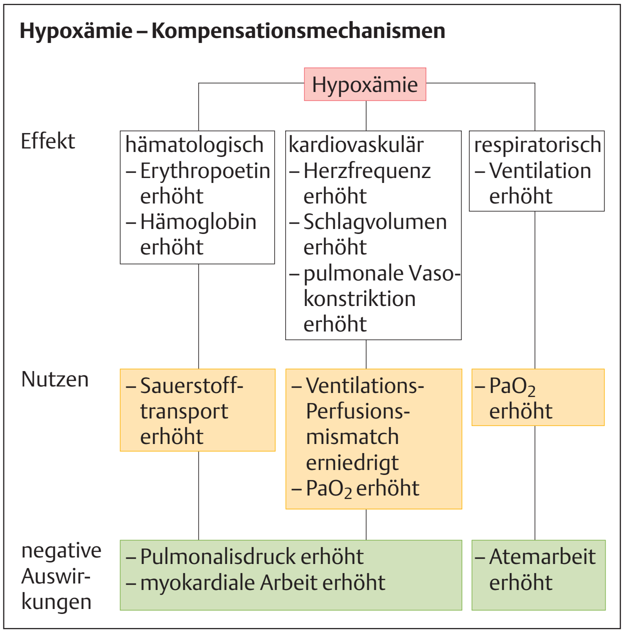


Abb. 7.13 Kompensationsmechanismen des kardiopulmonalen und hämatologischen Systems auf eine Hypoxämie, die eine Besserung der Hypoxämie bewirken, jedoch auf Kosten eines erhöhten pulmonalarteriellen Drucks und einer erhöhten Arbeit von Atmung und Myokard

Medikamentöse Behandlung

Beeinflussung der Sekretproduktion und -elimination

Eine medikamentöse Unterdrückung des Hustens sollte nicht erfolgen, da der Husten meist produktiv ist. Die Behandlung sollte sich darauf konzentrieren, die Expektoration zu fördern. Der Nachweis für einen klinischen Nutzen der sog. „Mukolytika" ist gering. Acetylcystein kann zwar die Sputumproduktion fördern, aber es hat keinen Einfuß auf die Atemmechanik und kann sogar Bronchospasmen hervorrufen. Daher ist die Indikation zur Behandlung mit Expektorantien kritisch zu stellen. Vermehrtes Trinken zur Verbesserung der Sputumviskosität ist bei Dehydratation angezeigt.

Behandlung von Infekten

Die Prävention und die frühe Behandlung von Infekten ist sinnvoll. Die Impfung mit Pneumokokken- und Influenza-Impfstoff wird für alle COPD-Patienten empfohlen. Die Reimpfung gegen Pneumokokken sollte alle sechs Jahre erfolgen, bei Influenza in jährlichen Abständen. Bei sicheren Hinweisen für eine bakteriell verursachte Exazerbation sollte eine antibiotische Therapie erfolgen.

Bronchodilatation

Bronchodilatatoren können eine Minderung der Atemwegsobstruktion und dadurch einen Rückgang der Dyspnoe bewirken. Voraussetzung für die Anwendung bronchodilatatorischer Substanzen ist die Information und Schulung des Patienten in bezug auf die medikamentöse Wirkung, die Anwendung von Dosieraerosolen und die Notwendigkeit eines Monitorings. Insbesondere ist ein Monitoring von Peak-Flow, Symptomen und körperlicher Belastbarkeit für jede therapeutische Intervention durchzuführen.

Inhalative β_2-Agonisten: Sie sind die Basis der Behandlung der COPD. Orale β_2-Agonisten sollten wegen der deutlich höheren Rate von unerwünschten Wirkungen möglichst vermieden werden. Bei der COPD kann auch, wenn kein Soforteffekt auf β_2-Mimetika nachweisbar ist, eine längerdauernde Therapie effektiv sein.

Inhalative Anticholinergika (Ipratropiumbromid): Eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu β_2-Mimetika bei COPD konnte nicht nachgewiesen werden. Ipratropium vermindert auch das Volumen des Sputums, ohne die Viskosität zu beeinflussen.

Theophyllin: Ein bronchodilatatorischer Effekt von Theophyllin bei COPD, der über die Wirkung von β_2-adrenergen Substanzen hinausgeht, ist nicht nachgewiesen, jedoch spielen andere Effekte von Theophyllin eine Rolle. Hierzu gehören eine Verbesserung des mukoziliären Transports, eine Verbesserung der Leistung der Atemmuskulatur, eine Senkung des pulmonalarteriellen Drucks, eine Verbesserung der kollateralen Ventilation und der körperlichen Belastbarkeit. Die Dosierung sollte anhand der Bestimmung der Theophyllinserumkonzentrationen erfolgen, um Unterdosierungen bzw. Intoxikationen zu vermeiden, da es gerade in instabilen Phasen bei Infekten oder einer akuten Rechtsherzbelastung zu starken Schwankungen des Bedarfs an Theophyllin kommen kann.

Antiinflammatorische Therapie

Antiinflammatorische Substanzen haben bei der Behandlung der COPD einen geringeren Stellenwert als bei Asthma bronchiale. Bei einem Teil der Patienten verbessert sich unter der Gabe von oralen Steroiden die FEV1 signifikant, jedoch gibt es keine Prediktoren für ein Ansprechen, da für einen Therapieerfolg die im Einzelfall nicht einschätzbare entzündliche Komponente maßgebend ist. Daher sollte auch bei Anwendung von Steroiden eine genaue Überwachung des Patienten erfolgen, um einen Erfolg der Therapie zu dokumentieren, besonders bei einer Langzeittherapie. Bei Gabe von Steroiden ist immer zu beachten, daß es zu einer Myopathie auch der Atemmuskulatur mit einer zunehmenden Verschlechterung der Funktion der Atempumpe kommen kann. Auch muß auf andere adverse Effekte von systemischen Steroiden, wie Osteoporose, Katarakt und Induktion oder Verstärkung einer diabetischen Stoffwechsellage, geachtet werden.

Ernährung

Eine Unterernährung liegt bei einem Viertel der Patienten mit COPD vor, bei Patienten, die stationär behandelt werden, in fast der Hälfte der Fälle. Der Kalorienbedarf wird häufig unterschätzt. Untergewichtigen wird empfohlen, bei den Mahlzeiten die hochkalorischen Nahrungsmittel zuerst zu essen. Außerdem sollten mehrere Mahlzeiten mit Zusatz von Fetten nach individuellem Geschmack (z. B. Mayonnaise) eingenommen werden.

Chirurgische Behandlung

In den letzten Jahren konnte eine Reihe von Studien Erfolge durch eine Lungenvolumenreduktionsoperation nachweisen. Das Prinzip besteht darin, durch eine Reduktion des emphysematösen Lungengewebes eine Verbesserung der Überblähung und damit der Pumpinsuffizienz zu erreichen; Langzeitergebnisse liegen bislang nicht vor.

PLUS

7.16 Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Training

Patienten mit Dyspnoe neigen dazu, körperliche Anstrengung zu meiden. Die damit einhergehende Atrophie verschiedener Muskelgruppen und die Anpassung des respiratorischen Systems an die Minderbeanspruchung verschlimmern den Zustand.
Trainingsprogramme können die maximale Sauerstoffaufnahme und somit die körperliche Belastbarkeit verbessern. Training führt zu einer geringeren Ventilation und Pulsfrequenz bei gleicher Belastung. Ein Trainingsprogramm sollte über mehrere Wochen täglich durchgeführt werden. Die körperliche Belastbarkeit ist initial immer zu quantifizieren. Bei Patienten, deren maximale Belastbarkeit oberhalb der anaeroben Schwelle liegt, sollte beim Training auch die anaerobe Schwelle überschritten werden.

7.17 Mechanische Unterstützung der Atmung

Da die Standardtherapie häufig nicht dazu führt, daß eine Hyperkapnie gebessert wird, können bei einer respiratorischen Insuffizienz durch eine COPD nichtinvasive Beatmungsformen über eine Nasenmaske eingesetzt werden mit dem Ziel, die alveoläre Ventilation zu erhöhen und die Atemmuskulatur zu entlasten. Für die Indikation zur nichtinvasiven Beatmung ist in erster Linie der Gasaustausch entscheidend. Dabei können 2 unterschiedliche Situationen vorliegen

- die akut auftretende respiratorische Insuffizienz auf dem Boden einer chronischen Lungenerkrankung (z. B. bei einer bakteriellen Atemwegsinfektion)
- die stabile chronische respiratorische Insuffizienz selbst

Es konnte gezeigt werden, daß die Anwendung einer nichtinvasiven Beatmung zu einer geringeren Zahl an invasiven Beatmungen führt. Der beste Prediktor für den Erfolg einer nichtinvasiven Behandlung ist eine Verbesserung der respiratorischen Azidose.
Der Erfolg einer nichtinvasiven Beatmung bei stabiler COPD ist abhängig vom Schweregrad der Hyperkapnie. Hier besteht ein ausgeglichener pH. Besonders Patienten mit COPD und schwerer Hyperkapnie profitieren von einer nichtinvasiven Beatmung.

Lungentransplantationen sind bei COPD erfolgreich und bei Patienten unter 55 Jahren mit schwerer irreversibler Erkrankung indiziert. Langzeiterfahrungen sind noch ungenügend.

Behandlung bei α_1-Antitrypsinmangel

Zur Verfügung steht eine Substitution mit α_1-Antitrypsin, die zu höheren Serumspiegeln und zu einer höheren Aktivität der Antielastase im Serum und in der Bronchiallavage führt. Da bisher keine Ergebnisse großer Studien vorliegen, ist nicht eindeutig bewiesen, daß eine intravenöse Gabe von α_1-Antitrypsin die Progression des Emphysems aufhält.

Verlauf und Prognose

Entscheidend ist es, die Erkrankung in einem möglichst frühen Stadium zu erkennen und die Risikofaktoren auszuschalten.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Es ist erfolgversprechender, das Rauchen schlagartig aufzugeben, als es langsam zu reduzieren. Nikotinkaugummis und/oder transdermale Systeme können den Nikotinentzug günstig beeinflussen. Zusätzlich können spezifische Programme, die eine Verhaltensänderung bewirken, hilfreich sein.

SERVICE Chronische Bronchitis und Lungenemphysem

Literatur

American Thoracic Society: Standards for the Diagnosis and Care of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 152 (1995) 77–120

European Respiratory Society Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 8 (1995) 1398–1420

Ferguson GT, Cherniack RM: Management of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 328 (1993) 1017–1022

Fichter J: Chronische Bronchitis und Lungenemphysem, α_1-Antitrypsin-Mangel. In: Fabel H: Pneumologie. Urban & Schwarzenberg, München 1995

Keywords

chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary emphysema

Ansprechpartner

Deutsche Emphysemgruppe e.V., Bundesgeschäftsstelle, Simsonstraße 45, 45147 Essen, Tel 0201/730672, E-Mail funkerjunker@CWW.de, Internet http://www.mpa.tu-bs.de/mpa4/a1 a/a1 a.htm

Selbsthilfe α_1-PI-Mangel (bundesweit), c/o Anna-Maria Weik, Karl-Blessing-Straße 13, 75305 Neuenbürg-Waldrennach, Tel und Fax 07082/1346

Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V., c/o Patients Care Mainz, Wormser Straße 81, 55276 Oppenheim, Tel 06133/3543, Fax 06133/2024

Patientenliteratur

Geißler D: Atem holen. Ein Übungsbuch für Menschen mit atmungsbehindernden Erkrankungen und psychosomatischen Atmungsbeschwerden. Trias, Stuttgart 1993, ISBN 3-89373-229-2

Schmidt W: Die Atmungsorgane und ihre wichtigsten Krankheiten. Asthma, Bronchitis, Emphysem, Fibrosen, Tuberkulose, Tumoren, Berufserkrankungen. 2. Aufl. Trias, Stuttgart 1990, ISBN 3-89373-101-6

Bücher zu diesem Thema bei der Verlagsgruppe

Brüne L: Reflektorische Atemtherapie. 3. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-553703-X

Rasche K: Nächtliche Hypoxämien bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen. Habil.-Schr. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104551-5

7.4.3 Mukoviszidose

Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Auf einen Blick

Synonym: zystische Fibrose
englisch: cystic fibrosis
Abkürzung: CF

Mukoviszidose ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung mit einem Gendefekt auf dem langen Arm des Chromosoms 7. Ein Funktionsdefekt der Chloridionenkanäle an der apikalen Zelloberfläche exokriner Drüsen führt zur Produktion von wasserarmem und hochviskösem Sekret sowie zur Sekretobturation der Drüsenausführungsgänge und zu sekundären Organschäden, vor allem der Lunge, des Pankreas und des biliären Systems. Klinisch im Vordergrund stehen Atem- und Pankreasinsuffizienz.

- häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung der weißen Bevölkerung
- in Deutschland sind ca. 4000 Patienten betroffen, rund ⅓ davon ist bereits erwachsen
- das CFTR-Protein (zystische Fibrose-Transmembran-Regulations-Protein) ist ein funktionsuntüchtiger Chloridionenkanal; dieser führt zu einem gestörten Ionentransport mit intrazellulärer Akkumulation von Cl^--Ionen und sekundärer Absorption von Na^+-Ionen und H_2O und in der Folge zur Bildung eines hochviskösen Sekrets, das die Drüsenausführungsgänge verlegt
- sekundär werden Organe, vor allem Lunge und Pankreas, zystisch und fibrotisch umgebaut
- die Lungenbeteiligung führt zu Atemwegsobstruktion, rezidivierenden bronchialen Infekten und progressiver Zerstörung des Lungengewebes mit der Folge einer respiratorischen Insuffizienz, an der 95 % der Patienten versterben
- die exokrine Pankreasinsuffizienz führt zu massigen, fettglänzenden Stühlen und zur Malabsorption; die Folgen sind Gewichtsabnahme und Untergewicht
- Veränderungen des hepatobiliären Systems führen bei 10 % der Erwachsenen zur Leberzirrhose mit portaler Hypertension
- die Diagnosesicherung erfolgt über einen positiven Schweißtest und Genotypisierung
- im Vordergrund der Langzeittherapie stehen
  - hochkalorische Ernährung mit Substitution von Pankreasenzymen und Vitaminen
  - Inhalations- und Physiotherapie, insbesondere Atemgymnastik
  - konsequente Antibiotikatherapie bei Infektionen
- bei präterminaler respiratorischer Insuffizienz besteht die Möglichkeit zur Lungentransplantation

Grundlagen

Epidemiologie

Die Mukoviszidose ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung der weißen Bevölkerung; etwa jedes 2500 ste Neugeborene ist von der Erkrankung betroffen. In Deutschland gibt es etwa 4000 Mukoviszidosepatienten, von denen gegenwärtig ⅓ im Erwachsenenalter sind. Von den mittlerweile nachgewiesenen über 800 verschiedenen Mutationen ist in Deutschland die Mutation DF-508 in 60–70 % der Fälle vorherrschend.

Physiologie

Das normale Bronchialepithel absorbiert aktiv Na^+ entlang eines elektrochemischen Gradienten über einen selektiven Na^+-Ionen-Kanal an der Zelloberfläche. Das intrazelluläre Na^+ wird von der basalen Zellmembran über eine energiekonsumierende Na^+-K^+-ATPase wieder ausgeschleust. Die begleitende Absorption von Cl^--Ionen und Wasser erfolgt über zelluläre und parazelluläre Wege. Unter normalen Bedingungen wird kein Cl^- ins apikale Lumen sezerniert. Es kann jedoch über cAMP-abhängige Cl^--Kanäle (CFTR) oder Ca^{++}-aktivierte Kanäle sezerniert werden. Wasser und Elektrolyte können also von einer normalen Bronchialschleimhaut über einen aktiven Na^+-Ionen-Transport absorbiert oder über einen aktiven Cl^--Ionen-Transport sezerniert werden.
Das CFTR-Gen besteht aus etwa 250 KB und kodiert ein Protein, das aus 1480 Aminosäuren besteht und für die Regulation des transmembranösen Chloridionenflusses verantwortlich ist. Es gehört zu einer Proteinfamilie, die für den aktiven Transport von Makromolekülen sorgt. Das Membranprotein besteht aus 2 Domänen, die transmembranös verankert sind, zwei nukleotidbindenden Domänen und einer „R"-Domäne, die für die Regulation verantwortlich ist. Der Übergang von einem geschlossenen zu einem geöffneten Status erfolgt durch eine cAMP-abhängige Proteinkinase, die zur Phosphorylierung einer Phosphorylierungsstelle an der „R"-Domäne führt, während ATP mit einer oder beiden nukleotidbindenden Regionen interagiert. Eine Interaktion von ADP mit der nukleotidbindenden Region hat einen gegensätzlichen Effekt.

Pathophysiologie

Bei der Mukoviszidose ist das CFTR-Gen (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene) durch eine Mutation auf dem langen Arm des Chromosoms 7 verändert. Das defekte Gen kodiert ein strukturell oder funktionell verändertes Membranprotein, das CFTR-Protein. Die Regulation des transmembranösen Chloridionenflusses ist dadurch nicht mehr gewährleistet. Die Folge ist eine intrazelluläre Akkumulation von Chloridionen in der Zelle mit nachfolgendem Einstrom von Na^+-Ionen und H_2O in die Zelle zur Aufrechterhaltung eines elektrochemischen Gleichgewichts (s. Abb. 7.14 und Plus 7.18). Daraus resultiert eine Dehydratation des Sekrets im Lumen, dessen Abtransport durch die hohe Viskosität vermindert ist. Die Drüsenausführungsgänge werden letztlich durch das Sekret verlegt und die Organe durch den Sekretstau sekundär zystisch und fibrotisch umgebaut.

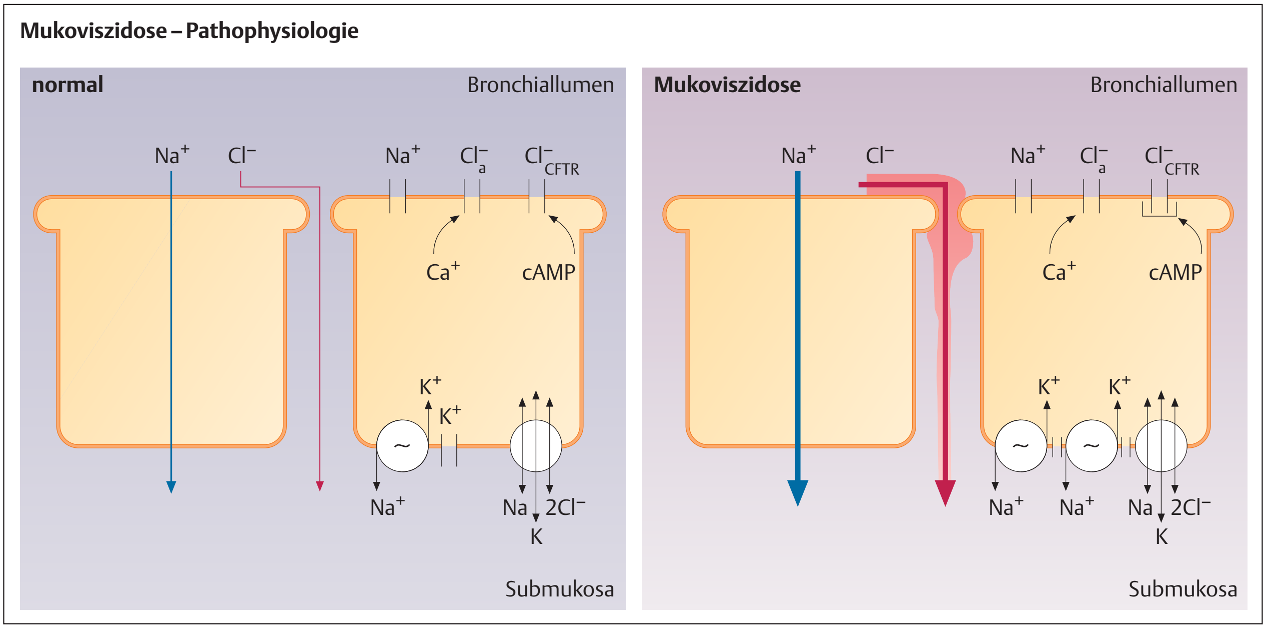
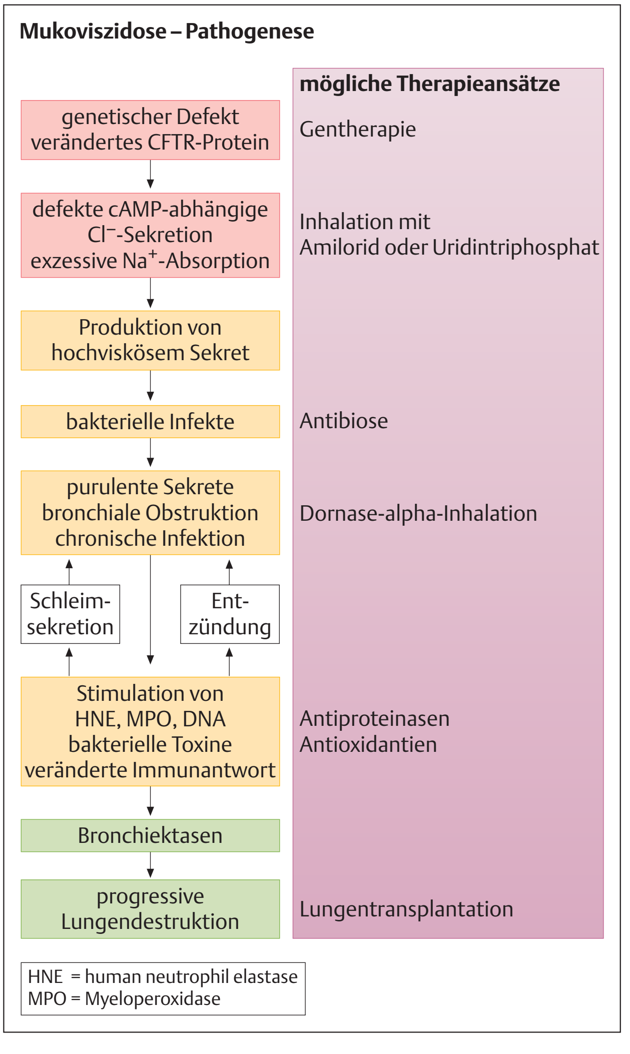


Abb. 7.14 Mukoviszidose – Pathophysiologie; Ionenfluß bei normalem und CF-Atemwegsepithel unter normalen Bedingungen: Der erhöhte Na^+-Einstrom bei CF geht mit einer erhöhten Aktivität der Na^+-K^+-ATPase an der basalen Zelloberfläche einher; der cAMP regulierte Cl^--Kanal ist bei CF defekt, ein alternativer Ca^{++}-regulierter Cl^--Kanal existiert bei gesunder und CF-Schleimhaut



Pathogenese der respiratorischen Insuffizienz

Der genetische Defekt führt zu einer gestörten Chloridionensekretion über das cAMP abhängige CFTR-Protein und gleichzeitig zu einer exzessiven Absorption von Na^+-Ionen und Wasser in die Zelle. Folge ist eine Dehydratation des Bronchialsekrets. Die zunehmende Sputumviskosität führt zu einer Verschlechterung der mukoziliären Clearance und zur Atemwegsobstruktion und begünstigt somit rezidivierende Infektionen und eine chronische Keimbesiedlung. Durch die ausgelöste Entzündungsreaktion werden chemotaktisch neutrophile Leukozyten angelockt, von denen DNA, Elastase, Myeoloperoxidase und andere Entzündungsmediatoren freigesetzt werden. Die freigesetzten Proteinasen, insbesondere die neutrophile Elastase, führen zu einem Ungleichgewicht der Proteinasen/Antiproteinasenrelation. Gleichzeitig besteht bei Mukoviszidosepatienten ein systemischer Mangel an Glutathion, dem eine antioxidative Funktion in der Lunge zukommt, wodurch das Ungleichgewicht zwischen aggressiven und protektiven Faktoren in der Lunge verstärkt wird. Bronchialschleimhaut und Lungenstruktur werden zerstört; die Folgen sind eine obstruktive Ventilationsstörung, Emphysem, Bronchiektasen, Sekretretention, Atelektasen und schließlich das Bild einer Wabenlunge. Als Komplikationen können Pneumothorax und Hämoptysen auftreten. Die fortschreitende Zerstörung der Lunge führt zur respiratorischen Insuffizienz (s. Abb. 7.15).

Pathogenese der Pankreasinsuffizienz

Azinäre und tubuläre Zellen des Pankreas produzieren ein wasser- und bikarbonatarmes hochvisköses Verdauungssekret. Die Folge ist eine obstruktive Pankreatitis mit zunehmender Fibrose und Destruktion der Drüsenazini. Die noch ins Duodenum sezernierten Enzyme entfalten durch den

Abb. 7.15 Mukoviszidose – Pathogenese der Lungenerkrankung

sauren pH (der Magensaft wird wegen des fehlenden Bikarbonats nicht mehr neutralisiert) keine Wirkung mehr. Klinisch kommt es zunächst zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (Einzelheiten siehe Abschnitt Gastroenterologie).
Obwohl die Langerhans-Inseln lange Zeit vor dem fibrotischen Umbau verschont bleiben und trotz der Neubildung von Inselzellen entlang der erweiterten Drüsengänge (für den CF-Diabetes mellitus typische Nesidioblastose) entwickelt sich später auch eine endogene Pankreasinsuffizienz und ein CF-Diabetes mellitus.

PLUS

7.18 Pathogenese der Mukoviszidose

Tsui entdeckte 1985 den Gendefekt als Ursache der Mukoviszidose auf dem langen Arm des Chromosom 7, 1989 gab Riordan die genaue Lokalisation des Gendefektes in der Position 7 q31 an.
Das defekte Genprodukt kann durch verschiedene Mutationen entstehen, z. B. durch die Deletion einer Aminosäure: Bei ΔF-508 fehlt ein Phenylalanin an Position 508, das CFTR-Protein ist daher um eine Aminosäure verkürzt und räumlich inkomplett strukturiert. Es erreicht somit nicht mehr die für eine normale Funktion notwendige Lokalisation in der Zellmembran. Ferner gibt es Missense- oder Punkt-Mutationen, bei denen der Austausch eines einzelnen Basenpaares zu einer veränderten Kodierung der m-RNA führt, oder nonsense- oder stop codon-Mutationen, bei welchen der Austausch eines einzelnen Basenpaares zu einem vorzeitigen End-codon in der m-RNA führt. Bei Frameshift-Mutationen verschiebt sich der Leserahmen für den genetischen Code bei der Transkription von DNA zur m-RNA.
Durch die unterschiedlichen Mutationen kann die Veränderung des Genprodukts in verschiedene Klassen eingeteilt werden
- Klasse-1-Mutation, die Bildung des CFTR-Transkripts wird unmöglich gemacht, es entsteht kein CFTR-Protein
- Klasse-2-Mutation, das CFTR-Protein ist räumlich inkomplett strukturiert und kann nicht in die Zellmembran eingebaut werden (ΔF-508-Mutation)
- Klasse-3-Mutation, durch einen Strukturfehler an den nukleotidbindenden Domänen kann die cAMP-gesteuerte Öffnung des Cl^--Kanals nicht mehr erfolgen
- Klasse-4-Mutation, durch eine fehlerhafte Faltung des bereits strukturierten Proteins im Golgi-Apparat wird die Leitfähigkeit des Transportmoleküls gestört

Der Schweregrad der Erkrankung scheint im Zusammenhang mit den verschiedenen Mutationen zu stehen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Diagnose Mukoviszidose wird in der Regel im Kindesalter gestellt, in über der Hälfte der Fälle bereits in den ersten 6 Lebensmonaten (wegen des erhöhten Salzgehalts im Schweiß bemerken viele Mütter beim Schmusen mit ihren Kindern einen salzigen Hautgeschmack). Bei über 80% der Patienten erfolgt die Diagnosestellung vor dem dritten, bei ca. 95% der Patienten vor dem 10. Lebensjahr. Nur selten wird die Erkrankung im Erwachsenenalter diagnostiziert. Meist handelt es sich dabei um milde Verlaufsformen, deren Symptome bis zur Diagnose Mukoviszidose als Asthma, chronische Bronchitis mit Bronchiektasen, rezidivierende Polyposis nasi et sinuum, Obstipation und Meteorismus, Cholezystolithiasis oder männliche Infertilität gedeutet wurden.

Symptomatik

In 10–15% der Fälle besteht bereits bei der Geburt ein Mekoniumileus. Später fallen Heißhunger bei gleichzeitiger Gedeihstörung, massige, fettglänzende Stühle (Steatorrhoe) und Meteorismus oder eine schwere Obstipation auf.
Husten und die Expektoration von zähem, eitrigem Sputum charakterisieren die chronische Bronchitis und kennzeichnen das klinische Bild auch zwischen den häufig rezidivierenden Pneumonien. Zusätzlich besteht in der Regel eine chronische eitrige Sinusitis. Eine Grünfärbung des Sputums weist auf eine Pseudomonasbesiedlung der Atemwege hin. Dyspnoe, Tachy- und Orthopnoe, Zyanose und die Ausbildung von Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln sind Ausdruck der respiratorischen Insuffizienz. Diese führt im weiteren Verlauf zur Ausbildung eines Cor pulmonale. Halsvenenfüllung, Leberstauung und Beinödeme als Zeichen der rechtskardialen Dekompensation finden sich erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Hämoptysen und Pneumothorax können als Komplikationen der pulmonalen Beteiligung auftreten.
Bei männlichen Erwachsenen besteht eine Infertilität durch Obliteration des Ductus deferens, bei Frauen ist die Fertilität durch die Bildung eines zähen Zervixschleims eingeschränkt.
Bei überwiegend gastrointestinalem Verlaufstyp bestehen Symptome einer biliären Zirrhose. Gallenkoliken und Symptome einer portalen Hypertension mit Hypersplenismus, Panzytopenie und Gerinnungsstörungen sowie Stauungsgastritis stehen hier im Vordergrund. Als Komplikation können Ösophagusvarizenblutungen auftreten. Zeichen der Hypoglykämie sind oft die Erstmanifestation eines CF-Diabetes mellitus.

Diagnostisches Vorgehen

Als mukoviszidoseverdächtig gelten
- Mekoniumileus bei der Geburt (10–15% der Patienten)
- Zeichen der exokrinen Pankreasinsuffizienz: Gedeihstörungen bei gleichzeitiger Steatorrhoe
- rezidivierende Bronchitiden und Pneumonien, Sinusitiden und Polyposis nasi et sinuum
- Cholelithiasis und Zeichen der biliären Zirrhose
- starker Salzgeschmack der Haut auf Grund des erhöhten Salzgehaltes im Schweiß (s. Plus 7.19)
- männliche Infertilität

Körperliche Untersuchung

Auffallend sind Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel, Tachypnoe, Zyanose sowie eine Thoraxdeformierung im Sinne eines Faßthorax mit Rundrückenbildung, Sternalvorwölbung und hochgezogenen Schultern (s. Abb. 7.16). Perkutorisch findet sich über der Lunge meist ein hypersonorer Klopfschall, auskultatorisch kontinuierliche oder diskontinuierliche Nebengeräusche, je nachdem, ob eine bronchiale Obstruktion oder eine Sekretretention im Vordergrund steht. Das Abdomen ist häufig gebläht; gelegentlich sind Resistenzen, die einer stuhlgefüllten Darmschlinge entsprechen, zu palpieren.

Lungenfunktion

Die Lungenfunktion zeigt das Bild
- einer obstruktiven Ventilationsstörung

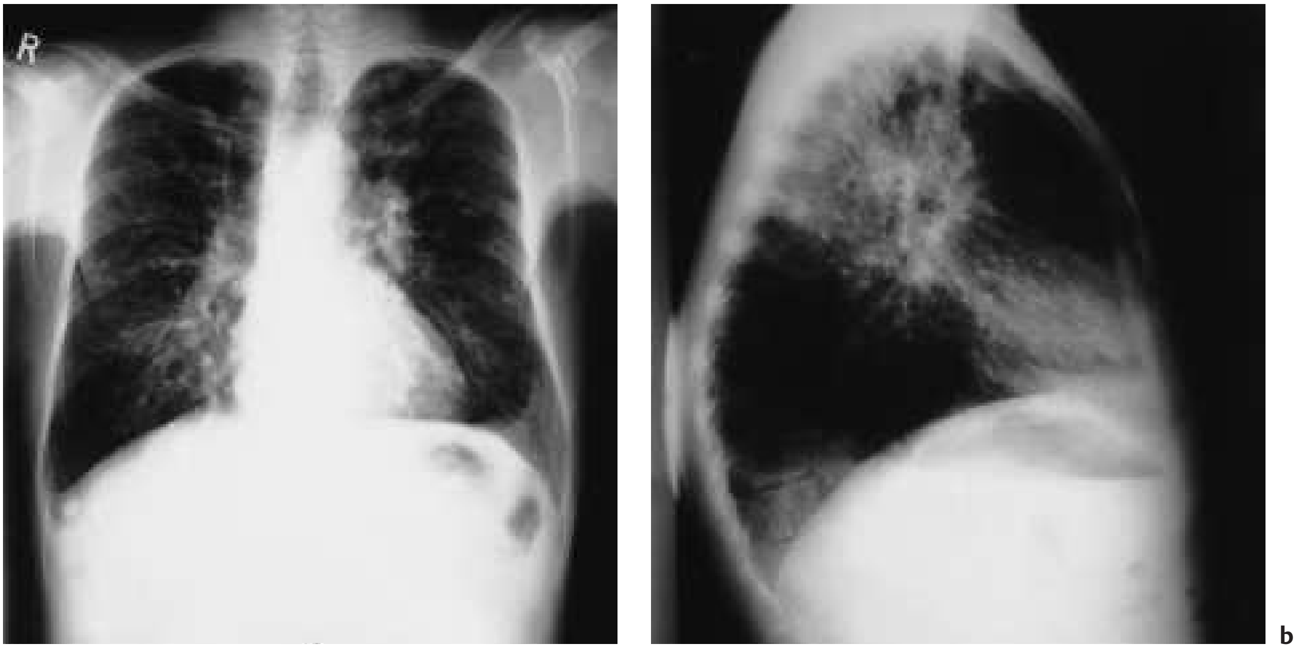
a  b

Abb. 7.16 Organbeteiligung bei Mukoviszidose
a, b: Rundrückenbildung, Sternalvorwölbung, Schulterhochstand, partiell pleurodiaphragmale Adhärenz nach Splenektomie überblähte Lungenareale, peribronchitische Zeichnungsvermehrung und fleckförmige Infiltrate mit Betonung der Oberlappen

- mit Erhöhung des Atemwegswiderstands und des intrathorakalen Gasvolumens
- und Abfall der exspiratorischen Flußgeschwindigkeiten

Häufig besteht zusätzlich eine Hyperreagibilität der Atemwege (Abfall der Flußgeschwindigkeiten unter Belastung oder Histaminprovokation, Reversibiliät der Atemwegsobstruktion nach Inhalation von β_2-Sympathomimetika).

Blutgasanalyse

Zunächst fällt eine zunehmende Hypoxämie trotz Tachypnoe auf. Bei paO_2-Werten <55 mmHg muß mit der Entwicklung eines Cor pulmonale gerechnet werden. Im späteren Verlauf entsteht eine respiratorische Globalinsuffizienz. Der Säure-Basen-Haushalt weist bei chronischer Tachypnoe zunächst eine respiratorische Alkalose auf. Zusätzlich kann bei exzessivem Schwitzen ein erheblicher Elektrolytverlust mit metabolischer Alkalose auftreten. Mit dem Entstehen einer respiratorischen Globalinsuffizienz tritt eine respiratorische Azidose auf, die meist über lange Zeit metabolisch kompensiert wird.

Röntgenuntersuchungen

Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane zeigen variable Befunde (s. Abb. 7.16). Häufig finden sich partiell überblähte Lungenareale, eine peribronchitische Zeichnungsvermehrung, Infiltrationen, Dys- und Atelektasen und schließlich das Bild einer Wabenlunge. Die Veränderungen treten bevorzugt in den Oberlappen auf. Zusätzlich erkennt man eine Deformierung des knöchernen Thorax. Die radiologischen Veränderungen werden nach dem Chrispin-Norman-Score eingeteilt. Dieser berücksichtigt das Vorhandensein und die Ausprägung von Veränderungen des knöchernen Thorax und des Zwerchfellstands sowie pulmonale und peribronchiale Verschattungen und ihre Lokalisation. Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane sind wichtig für die Diagnose eines Pneumothorax. Computertomographische Untersuchungen (vorzugsweise in HR-Technik) sind in der Regel nicht erforderlich. Sie ermöglichen die Darstellung von Bronchiektasen und Bullae.

Ultraschalluntersuchungen

Sonographisch wird die Leber in ihrer Größe, Echogenität und -textur beurteilt, eine eventuelle hepatobiliäre Beteiligung erfaßt und im Verlauf kontrolliert. Das Pankreas stellt sich in der Regel echodicht dar. Eine Cholelithiasis ist häufig. Echokardiographisch kann die Entwicklung und der Grad einer Rechtsherzbelastung abgeschätzt werden.

Überprüfung des Glukosestoffwechsels

Nüchternblutzuckerwerte >140 mg/dl sind pathologisch und sprechen für einen Diabetes mellitus. Bei normalen Nüchternblutzuckerwerten sollte im Abstand von 1–2 Jahren eine Bestimmung des HbA1 und ein oraler Glukosetoleranztest (s. Beitrag Diabetes mellitus) durchgeführt werden.

Sicherung der Diagnose

- Anamnese und Untersuchungsbefund sind richtungweisend
- Pilocarpin-Iontophorese-Schweißtest: pathognomonisch ist eine Cl–Konzentration von >70 mmol/l. Bei sehr seltenen Mutationen kann der Schweißtest unauffällig sein
- transepitheliale Potentialdifferenzmessung an der Nasenschleimhaut (pathologisch sind reproduzierbare Werte von -40 bis -80 mV)
- Bestimmung des Genotyps mit Gensonden (PCR-Methode)

Differentialdiagnose (s. DD 7.2)

DD 7.2 Differentialdiagnose Mukoviszidose

Erkrankung	Hinweis/Befunde
Bronchiektasen	rezidivierende Bronchitiden und Pneumonien, HR-CT
Immunglobulinmangelsyndrom	Immunglobulinbestimmung*
Ziliendysfunktion	Infertilität bei Männern, Zilienmotilität
Asthma bronchiale, chronische Bronchitis	Anamnese, Lungenfunktionsprüfung
Nahrungsmittelallergie bei Atopie	rezidivierende Bauchschmerzen, IgE-Bestimmung, Allergietest
Divertikulitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa	Stuhlunregelmäßigkeiten, Obstipation, Bauchschmerzen, Meteorismus
Pankreatitis anderer Genese	Steatorrhoe, exokrine Pankreasinsuffizienz
juveniler Diabetes mellitus	Blutzuckererhöhung
α_1-Proteaseninhibitormangel	Lungenemphysen/α_1-Antitrypsin-Genotypisierung
andere Formen der Zirrhose	biliäre Zirrhose

* quantitative Bestimmung der IgG, M, A und IgG-Subklassen

PLUS

7.19 Schweißtest nach Gibson and Cooke

An der Volarseite des Unterarms wird die Schweißsekretion durch Pilocarpin-Iontophorese stimuliert. Pilocarpingetränkte Gelatine-Pads setzen Pilocarpin frei, das unter Applikation von langsam ansteigendem Gleichstrom von der Hautoberfläche zu den Schweißdrüsen diffundiert und eine vermehrte Schweißsekretion induziert. Der Schweiß wird an der Stimulationsstelle über elektrolytfreie Gaze oder Kapillarkollektoren gesammelt, um daraus die Chlorid- und Natriumionenkonzentration durch Titrierung bzw. flammenphotometrisch quantitativ zu bestimmen. Alternativ ist die Osmolalitätsbestimmung der Schweißinhaltsstoffe (Dampfdruckosmometer) oder die Messung der elektrischen Leitgeschwindigkeit möglich. Eine Erhöhung der Chlorid- und Natriumionenkonzentration ist pathognomonisch für Mukoviszidose. Der Befund sollte jedoch durch mindestens zwei Kontrollanalysen bestätigt werden.
Transepitheliale Potentialdifferenz: Bei seltenen CF-Mutationen scheinen die Schweißdrüsen eine normale Schweißproduktion aufrechtzuerhalten. Bei diesen Patienten ist der Schweißtest normal. Hier kann am respiratorischen Epithel der Nase unterhalb der Concha inferior über zwei Sonden ein elektrochemisches Gefälle gemessen werden.

Therapie

Die Behandlung der Mukoviszidose ist eine Langzeittherapie. Da eine kausale Therapie (Gentherapie) bislang noch nicht etabliert ist, steht die symptomatische Therapie zum Erhalt der Organfunktionen im Vordergrund. Die wichtigsten Therapieziele sind eine adäquate Nahrungsaufnahme und -verwertung, der Erhalt der Lungenfunktion und beim Auftreten eines CF-Diabetes mellitus eine ausreichende Stoffwechseleinstellung. Der Erfolg der täglichen zeitaufwendigen Therapie ist eine Zunahme der Lebensqualität und der Lebenserwartung. Wichtig ist ein frühzeitiger Therapiebeginn nach Diagnosestellung und die konsequente Therapieeinhaltung, um die Organfunktionen möglichst lange zu erhalten.

Auf Grund der chronischen Erkrankung ist die psychosoziale und sozialmedizinische Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen wesentlicher Teil des Therapiekonzepts.

Ernährungsbehandlung

Mukoviszidosepatienten haben einen hohen Energiebedarf. Erhöhte Atemarbeit, Husten und Sputumproduktion, rezidivierende pulmonale Infekte und Physiotherapie führen zu einem erhöhten Energieverbrauch. Durch die vermehrte Atemarbeit ist der Grundumsatz eines Mukoviszidosepatienten um bis zu 50% gesteigert. Gleichzeitig führen Malassimilation (fäkaler Fettverlust) und Glukosurie (bei Diabetes mellitus) auf Grund der Pankreasinsuffizienz zu einer fehlenden Energieaufnahme bzw. zu einem Energieverlust. Ziel der Ernährungstherapie ist ein normales Körperwachstum bei Kindern und Jugendlichen (Einhalten der Längen- und Gewichts-Soll-Perzentile) und der Erhalt des Körpergewichts beim Erwachsenen, da Untergewicht zu einer Verschlechterung der Prognose führt.
Wichtig ist eine hochkalorische Ernährung (120–150% der DGE-Norm, Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung), um eine negative Energiebilanz zu vermeiden.
Der tägliche Kalorienbedarf liegt
- für Erwachsene bei ca. 35 kcal/kgKG/d
- bei Jugendlichen im Wachstum bis zu 70 kcal/kgKG/d.

Die Nahrung sollte aus 35–40% Fett, davon 5–10% mehrfach ungesättigten Fettsäuren (wichtig für Zellaufbau, Organstoffwechsel und Funktion des Immunsystems), 10–15% Eiweiß und 45–50% Kohlenhydraten bestehen. Eine fett- und eiweißreiche Kost senkt die Produktion von CO_2 und entlastet damit die Atemarbeit. Die Ernährung bei CF-Diabetes entspricht den o.g. Richtlinien, wobei der Anteil der Fettkalorien und der langsam resorbierbaren Kohlenhydrate erhöht werden sollte.
Häufig ist die Energiezufuhr nicht ausreichend, sondern muß durch Zwischenmahlzeiten in Form von hochkalorischen Drinks (bedarfsadaptierte Trinknahrung, z.B. Fresubin, Meritene, Survimed) ergänzt werden. Die Ernährung schwerkranker appetitloser Patienten kann eine enterale Nahrungszufuhr über eine nasogastrale Sonde (Therapiedauer 2–6 Wochen) oder über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) oder Jejunostomie (PEJ) (Therapie-

dauer >6 Wochen) erforderlich machen. Die Indikation zur PEJ besteht bei gastroösophagealem Rückfluß.

Substitutionsbehandlung

Bei 85 % der Patienten besteht eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Zur Verwertung des hohen Nahrungsfettanteils erfolgt gleichzeitig zu den Mahlzeiten die Gabe mikroverkapselter, magensaftresistenter Pankreasenzyme. Die Dosierung erfolgt so, daß ein normales Stuhlverhalten vorherrscht und keine klinischen Symptome einer exokrinen Pankreasinsuffizienz auftreten.
Daneben ist eine tägliche Substitution mit Vitamin E (5–15 mg/kgKG) und Multivitaminpräparaten (insbesondere fettlöslicher Vitamine) notwendig, um Mangelerscheinungen vorzubeugen. Bei Gerinnungsstörungen erfolgt die zusätzliche Gabe von Vitamin K; bei starkem Schwitzen kann eine orale Salzzufuhr notwendig werden.

Behandlung von Komplikationen

Bei hepatobiliären Komplikationen sollte eine Substitution mit Ursodesoxycholsäure erfolgen, um die Leberfunktion und den Ernährungsstatus zu verbessern. Ob eine Prävention hepatobiliärer Komplikationen durch die Substitution möglich ist, ist derzeit noch Gegenstand klinischer Prüfungen (Einzelheiten s. Abschnitt Gastroenterologie).
Der CF-Diabetes kann anfänglich mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid) behandelt werden; zur Minimierung von Spätschäden sollte jedoch frühzeitig eine (intensivierte) Insulintherapie begonnen werden (s. Beitrag Diabetes mellitus).

Maßnahmen zur Erhaltung der Lungenfunktion

Die tägliche Bronchialtoilette ist der Grundstein zur Erhaltung der Lungenfunktion. Die Sekretmobilisation wird durch Sport und Physiotherapie (Atem- und Krankengymnastik), Lagerungs- und autogene Drainage unter der Anleitung eines CF-geschulten Physiotherapeuten, VRP1-Desitin (Flutter), Klopf- und Vibrationsmassagen, eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Inhalationstherapie unterstützt. Rezidivierende Infekte erfordern eine großzügige Antibiotikagabe.

Sekretmobilisation

Besteht nur eine geringe Sekretproduktion, können Flüssigkeitszufuhr, körperliche Aktivität und Sport zur Sekretmobilisation ausreichen. In der Regel sind jedoch weitere Maßnahmen erforderlich. Mit Hilfe eines CF-geschulten Physiotherapeuten kann jeder Patient die für ihn effektivste Technik finden. Bei allen Techniken wird das Sekret in die großen Atemwege gefördert, von denen es durch Räuspern oder Husten entfernt werden kann.

Lagerungsdrainage
- durch Lagerungsmaßnahmen kann die Schwerkraft, die den Abfluß des Sekretes von den kleinen in die großen Atemwege begünstigt, gezielt ausgenützt werden
- Klopf- und Vibrationsmassagen lösen das zähe Sekret von den Bronchialwänden

autogene Drainage
- in einer ca. 30 min-Sitzung wird das Sekret durch gezielte Atemmanöver, die zu Kaliberschwankungen der Atemwege führen, aus der Peripherie mobilisiert

VRP-1 Desitin oder Flutter ist ein kleines pfeifenähnliches Gerät mit einem Mundstück und einer 28 g schweren Stahlkugel, die durch die Exspiration des Patienten in Schwingungen versetzt wird. Diese führen ihrerseits über Oszillationen der Luftsäule in den Atemwegen zu raschen Druckschwankungen und Änderungen des Atemstroms und dadurch zu einer geringeren Adhäsion des Sekretes an der Bronchialwand. Gleichzeitig wird ein positiver Exspirationsdruck aufgebaut.

PLUS

7.20 Inhalationstherapie bei Mukoviszidose

Antibiotika: Die tägliche Inhalation mit Tobramycin 2 x 80 mg verbessert und stabilisiert die Lungenfunktion. Dies wurde in einer großen randomisierten Studie nachgewiesen. Alternativ besteht die Möglichkeit zur Inhalation mit Colistin 2 x 1 000 000 IE.
Dornase α: Langkettige DNA-Moleküle aus neutrophilen Leukozyten und anderen Zellen führen zu einer deutlichen Zunahme der Sputumviskosität. Die enzymatische Spaltung dieser Moleküle durch Dornase α fördert die Verflüssigung des Sputums. Die meisten Studien zeigten eine Stabilisierung oder Verbesserung der Lungenfunktionsparameter und gleichzeitig das seltenere Auftreten therapierelevanter Infekte, vor allem bei Patienten mit einer FVC von 40–70 % des Sollwertes. Auch bei Patienten mit FVC-Werten <40 % des Solls konnte bei einer Applikationsdauer >2 Wochen und guter Sekretdrainage eine Verbesserung der Lungenfunktionsparameter erzielt und die Notwendigkeit zur i. v. Antibiose reduziert werden.
Da bislang keine Daten darüber vorliegen, daß die progressive Zerstörung von Lungengewebe durch eine regelmäßige Inhalation von Dornase α verhindert werden könnte, ist der Einsatz bei guten Lungenfunktionsparametern auf Grund der hohen Therapiekosten (bei üblicher Dosierung von 2,5 mg/d entstehen Tageskosten von ca. DM 80) kritisch zu sehen, da die Kosten für Dornase α (Pulmozyme) die Einsparungen an anderer Stelle (seltenere Indikation zur i. v. Antibiose) übersteigen. Bei schlechter Drainagetechnik führt die durch die Verflüssigung des Sekrets bedingte Sekretvermehrung zu einer Behinderung der Atmung. Als weitere unerwünschte Wirkungen können Reizhusten, Heiserkeit, rash-Symptomatik und die Bildung von Antikörpern gegen Dornase α auftreten. Schwerwiegende allergische Reaktionen im Sinne einer Anaphylaxie wurden jedoch nicht beobachtet.

Amilorid
Amilorid blockiert den Natriumkanal und dadurch die exzessive Natriumabsorption. ATP und UTP aktivieren nicht-CFTR-abhängige Chloridionenkanäle. Die beiden Nukleotide führen in Anwesenheit von Amilorid zu einer Cl^--Sekretion, stimulieren die Schagfrequenz der Zilien und die Degranulation der Gobletzellen der Bronchialschleimhaut. Das Resultat ist eine Reduktion der Sputumviskosität und eine Verbesserung der mukoziliären Clearance. Langzeitergebnisse stehen jedoch aus. Die alleinige Inhalation von Amilorid erbrachte keinen wesentlichen Effekt auf die Lungenfunktion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die mit Placebo inhalierte.

Triphosphatnukleotide
N-Acetylcystein spaltet Disulfidbrücken und führt somit zu einer Sekretverflüssigung. Bei Mukoviszidosepatienten, die einen systemischen Glutathionmangel aufweisen, wird es teilweise auch als Vorstufe von Glutathion eingesetzt. Ein antioxidativer Effekt mit klinischem Nutzen ist derzeit wissenschaftlich jedoch nicht belegt.

Sekretolyse durch Bronchodilatation

Inhalationen sind ein wichtiger zusätzlicher Bestandteil der Therapie. Als Substanzen werden Dornase α, β_2-Sympathomimetika, Vagolytika und Antibiotika in Studien auch Amilorid und Triphosphatnukleotide eingesetzt. Wirkungen und unerwünschte Wirkungen siehe Plus 7.20. Zur Bronchodilatation wird zudem Theophyllin oral appliziert (s. Beitrag COPD).

Antibiotische Therapie

Chronische bronchopulmonale Infekte bestimmen die Morbidität und Mortalität fast aller Mukoviszidosepatienten. Bei Kindern werden häufig Staphylococcus aureus und Haemophilus nachgewiesen; beide Keime sind möglicherweise Wegbereiter für Pseudomonas aeruginosa. Bei ca. 80% der erwachsenen Patienten besteht eine dauerhafte Kolonisation der Atemwege mit Pseudomonas aeruginosa. Antibiotika sollten großzügig und in hoher Dosierung eingesetzt werden, um ausreichende Serum- und Gewebskonzentrationen zu erreichen, da die Pharmakokinetik vieler Medikamente bei Mukoviszidose verändert ist (aus noch ungeklärter Ursache ist bei Mukoviszidosepatienten die Clearance z. B. von Aminoglykosiden und Cotrimoxazol erhöht, die Halbwertszeit vermindert). Indikationen siehe Tabelle 7.20.
Vor jeder Antibiotikabehandlung soll eine Keimasservation erfolgen und ein aktuelles Antibiogramm erstellt werden, da durch wiederholte Antibiotikagaben Resistenzen oder auch Unverträglichkeiten auftreten können. Einzelheiten siehe Plus 7.21.

Antiinflammatorische Therapie

Systemische Steroide sind normalerweise nur beim Nachweis einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose indiziert. Inhalative Glukokortikoide werden zur Minderung der bronchialen Hyperreagibilität eingesetzt. Bei Gelenkbeschwerden sind nichtsteroidale Antiphlogistika indiziert.

Behandlung der respiratorischen Insuffizienz

95% der Mukoviszidosepatienten versterben an der respiratorischen Insuffizienz. Noch vor dem Auftreten einer respiratorischen Partialinsuffizienz kann bei vielen Patienten eine Hypoxämie im Schlaf oder unter Belastung nachgewiesen werden. Bei paO_2-Werten <55 mmHg besteht die Indikation zur Sauerstoff-Langzeittherapie zur Verbesserung der Belastbarkeit und Lebensqualität und zur Prävention eines Cor pulmonale. Beim Eintreten einer respiratorischen Globalinsuffizienz besteht die Möglichkeit einer nichtinvasiven Beatmung. Studien über den optimalen Beatmungsmodus stehen z. Zt. noch aus.

Lungentransplantation

Als letzte Therapieoption bei zunehmender therapierefraktärer respiratorischer Insuffizienz besteht die Möglichkeit zur doppelseitigen Lungentransplantation mit einer 5-Jahres-Überlebenszeit von ca. 50% nach Transplantation.

Gentherapie

Nach der Entdeckung der CF-Mutation ist eine kausale Therapie, d. h. Gentherapie, Ziel der Forschung. In Studien konnte gezeigt werden, daß der genetische Defekt in CF-Zellen durch Transfer eines gesunden Gens korrigiert werden kann. Allerdings sind die bisher eingesetzten Vektoren, attenuierte Adenoviren und Liposomen, die das Gen in vivo sicher in die

Tab. 7.20 **Antibiotische Therapie bei Mukoviszidose – Indikationen***

- Nachweis von S. aureus oder Haemophilus im Sputum oder tiefen Rachenabstrich
- erstmaliger Nachweis von Pseudomonas aeruginosa
- Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter
- Änderung der Sputummenge, -konsistenz und -farbe (Sputumkonversion)
- Zunahme der Sputumproduktion und -viskosität
- Zeichen eines systemischen Infekts mit erhöhten Entzündungsparametern und Fieber
- neue pulmonale Infiltrate auf der Thoraxübersichtsaufnahme
- Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust ohne gastrointestinale Ursachen

* eine orale Therapie ist nur beim Nachweis von Staphylococcus aureus und Haemophilus und nur in Ausnahmefällen beim Nachweis von Pseudomonas aeruginosa indiziert

PLUS

7.21 Orale und i.v. - antibiotische Therapie bei Mukoviszidosepatienten

S. aureus, H. influenzae und parainfluenzae
oral; Therapiedauer 3–4 Wochen
- Flucloxacillin 100 mg/kgKG täglich, maximal 2 g
- Breitbandcephalosporin (Cefadroxil, Cefalexin) 50–70 mg/kgKG täglich, maximal 2–4 g
- Amoxicillin plus Clavulansäure 50–70 mg/kgKG täglich, maximal 3 x 1 g
- Cotrimoxazol
  Sulfamethoxazol 30–50 mg/kgKG täglich, maximal 2 x 1200 mg
- Trimethoprim 6–10 mg/kgKG täglich, maximal 2 x 240 mg
- Erythromycin 50 mg/kgKG täglich, maximal 4 x 1 g
- Roxithromycin 5–7 mg/kgKG täglich, maximal 300 mg

Pseudomonas aeruginosa
oral nur in Ausnahmesituationen
- Ofloxacin/Ciprofloxacin 2 x 400 bzw. 750 mg täglich über mindestens 3 Wochen

Pseudomonas aeruginosa
parenteral; Therapiedauer mindestens 14 Tage (jede i. v.-Antibiose sollte aus einer antimikrobiellen Kombinationschemotherapie mit einem Aminoglykosid bestehen, dessen Dosis nach Überprüfung der Serumkonzentration angepaßt werden soll)
I. Wahl
- Azlocillin 400 mg/kgKG/Tag, maximal 2 x 10 g

II. Wahl
- Piperacillin 300–450 mg/kgKG/Tag, maximal 4 x 4 g
- Ceftazidim 200–400 mg/kgKG/Tag maximal 3 x 2 g

III. Wahl
- Aztreonam 150–200 mg/ kgKG/Tag, maximal 3 x 2 g

IV. Wahl
- Imipenem 80–100 mg/ kgKG/Tag, maximal 3-4 x 1 g
- Ciprofloxacin 15–30 mg/ kgKG/Tag, maximal 3 x 400 mg

Aminoglykosid der I. Wahl
- Tobramycin 12 mg/kgKG/Tag
- Amikacin 15–30 mg/kgKG/Tag
- Gentamicin 8–12 mg/kgKG/Tag
- Netilmicin 10–12 mg/kgKG/Tag

Zelle transferieren sollen, noch nicht für den breiten Einsatz geeignet. Während eine Entzündung durch Adenoviren, die eine stabile und effiziente Integration von DNA in das Genom der CF-Zelle ermöglichen, noch nicht völlig ausgeschlossen ist, sind adenoassoziierte Viren schwierig in der Herstellung, und den Liposomen, die wenig unerwünschte Wirkungen auslösen, fehlt bislang ein Mechanismus, um das Gen nach Fusionierung mit der Zellmembran und Freisetzung von DNA in die Zelle in das Wirtsgenom einzubauen. 1993 wurde der erste Patient therapiert; trotz multizentrischer Studien ist ein breiter klinischer Einsatz derzeit noch nicht absehbar. Ein weiteres Problem stellt der Zeitpunkt des Therapiebeginns dar, da die inhalative Gentherapie nur bei Zellen effektiv ist, die noch nicht von einer dicken Schicht zähen Bronchialschleims bedeckt sind, andererseits der Einsatz der Gentherapie bei Patienten mit noch intakter Bronchialschleimhaut ethisch schwierig zu beurteilen ist.

Verlauf und Prognose

Noch in den 60er Jahren verstarb ein Großteil der Patienten bereits im Vorschulalter. Die Lebenserwartung der heutigen Mukoviszidosepatienten liegt bei knapp 30 Jahren. Ein Kind, das heute mit CF geboren wird, hat eine geschätzte Lebenserwartung von ca. 40 Jahren. Nach Einführung der mikroverkapselten säureresistenten Pankreasenzyme ist eine hochkalorische Ernährung und ein normales Wachstum der betroffenen Patienten möglich. Ein Diabetes mellitus bzw. eine biliäre Zirrhose kann mit Insulingaben bzw. Ursodesoxycholsäure hinreichend therapiert werden. Die meisten Patienten versterben jedoch auch heute noch an einer respiratorischen Globalinsuffizienz, wenn nicht eine Lungentransplantation durchgeführt werden kann. Daher ist der Erhalt der Lungenfunktion mit Hilfe von Kranken- und Atemgymnastik, Inhalationstherapie und regelmäßiger i. v. Antibiose der entscheidende Faktor für das Langzeitüberleben.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- auf die Bedeutung der regelmäßigen Kranken- und Atemgymnastik zur Erhaltung der Lungenfunktion hinweisen
- die Bedeutung der hochkalorischen Ernährung und der Substitution mit Pankreasenzymen und fettlöslichen Vitaminen hervorheben; Diätassistenten bei der Erstellung von Diätplänen einbeziehen
- die verkürzte Lebenserwartung, häufige Krankenhausaufenthalte, Notwendigkeit einer Haushaltshilfe usw. können psychosoziale und sozialmedizinische Probleme bereiten; geschulte Psychologen, Psychosomatiker und Selbsthilfegruppen können bei der Bewältigung von Alltagsproblemen, Berufs- und Familienplanung Hilfestellungen geben
- Möglichkeit der pränatalen Diagnostik bei Kinderwunsch
- lesenswerte Veröffentlichungen und Bücher empfehlen und auf Selbsthilfegruppen hinweisen

7.4.4 Bronchiektasen

Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

englisch: bronchiectasis

Bronchiektasen sind Erweiterungen der Bronchien, die angeboren oder nach schweren entzündlichen Prozessen mit Zerstörung der Bronchialwände auftreten können. Nach der Reid-Klassifikation werden sie in zylindrische, variköse und sackförmige eingeteilt. Klinisch stehen Husten und die Produktion von erheblichen Mengen zähen, eitrigen Sekrets im Vordergrund.

- Bronchiektasen entstehen meist auf dem Boden eines mukoziliären Defekts, seltener durch eine Störung der Alveolardifferenzierung
- die erweiterten Bronchien sind chronisch bakteriell besiedelt, insbesondere von Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa
- Leitsymptom sind große Sputummengen („maulvolle Expektoration“), die im Spitzglas dreischichtig sedimentieren
- die Sicherung der Diagnose erfolgt klinisch und radiologisch über ein hochauflösendes Computertomogramm (HRCT) oder eine Bronchographie
- therapeutisch im Vordergrund stehen Maßnahmen zur Verbesserung der bronchialen Clearance
- bei Infekten kann eine intravenöse antibiotische Behandlung notwendig werden; in Einzelfällen ist eine operative Resektion indiziert

Tab. 7.21 **Bronchiektasen – Ursachen**

postinfektiös
– Pneumonie
– Masern
– Pertussis
– Tuberkulose
Immundefekte
– A- bzw. Hypogammaglobulinämie
– Di-George-Syndrom
Ziliendysfunktion
– immote-cilia-Syndrome
– Kartagener-Syndrom
Mukoviszidose
poststenotisch
– Fremdkörperaspiration
– Atemwegsverlegung oder Kompression durch Tumoren oder Lymphknoten
posttoxisch
– Aspirationssyndrom
– Ammoniak-, Phosgen-, Kampfgasinhalation
Traktion durch fibrosierende oder entzündliche Lungenerkrankungen
– Lungenfibrose (honey coombing)
– Autoimmunerkrankungen
– Tuberkulose
unbekannt

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz in westlichen Industrienationen beträgt ca. 6 : 10000.

Pathogenese

Chronische oder rezidivierende Entzündungen auf dem Boden eines mukoziliären Clearancedefekts, eines Immunde-

fektsyndroms, einer erblichen Störung der exokrinen Drüsenfunktion wie bei der Mukoviszidose, aber auch schwere Infekte der Atemwege durch Masern, Pertussis, Pneumonien, Tuberkulose, rezidivierende Bronchialobstruktionen oder die Parenchymretraktion bei fibrosierenden Lungenerkrankungen können zu Bronchiektasen führen. Selten entstehen Bronchiektasen angeboren durch eine Störung der Alveolardifferenzierung (s. Tab. 7.21).
Die meisten genannten Erkrankungen führen direkt oder indirekt zu einem Defekt der mukoziliaren Clearance und dadurch zu einer Sekretretention. Wie bei der Mukoviszidose kommt es zu einer chronischen Keimbesiedlung mit weiteren Infektionen und neutrophiler Infiltration. Die Granulozyten setzen Proteinasen und Entzündungsmediatoren frei, die bei der Zerstörung der Bronchialarchitektur mitwirken. Die Entzündungsreaktion betrifft auch die Gefäße, wodurch Hämoptysen entstehen können.
Sekundäre Bronchiektasen können bei der Spätform fibrosierender Lungenerkrankungen unter dem Bild einer Wabenlunge (honey coombing) auftreten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die maulvolle Expektoration, vor allem morgens oder nach Lagewechsel, eines oft putride und fötide riechenden Sputums ist typisch für Bronchiektasen. Bei ausgeprägtem Krankheitsbild kann eine respiratorische Insuffizienz mit Trommelschlegelfingern, Uhrglasnägeln und Cor pulmonale auftreten.

Diagnostisches Vorgehen

Verdächtig sind
- große Sputummengen über einen längeren Zeitraum, vor allem morgens oder nach Lagewechsel
- radiologische Veränderungen im Sinne von zystischen Arealen oder verdickten Bronchialwänden

Vorausgegangene schwere Infekte, rezidivierende Bronchialobstruktionen oder Fremdkörperaspiration sind weitere diagnostische Hinweise.



Abb. 7.17 3-Schichten-Sputum: schaumige Oberschicht, seröse Mittelschicht, zäher Bodensatz aus Eiter, Fasern und Zellen

Sicherung der Diagnose

- Anamnese und Sputumbefund; klassisch ist das sog. 3-Schichten-Sputum, bestehend aus einer schaumigen Oberschicht, einer serösen Mittelschicht und einem zähen Bodensatz aus Eiter, Fasern und Zellen destruierter Bronchialwände (s. Abb. 7.17)

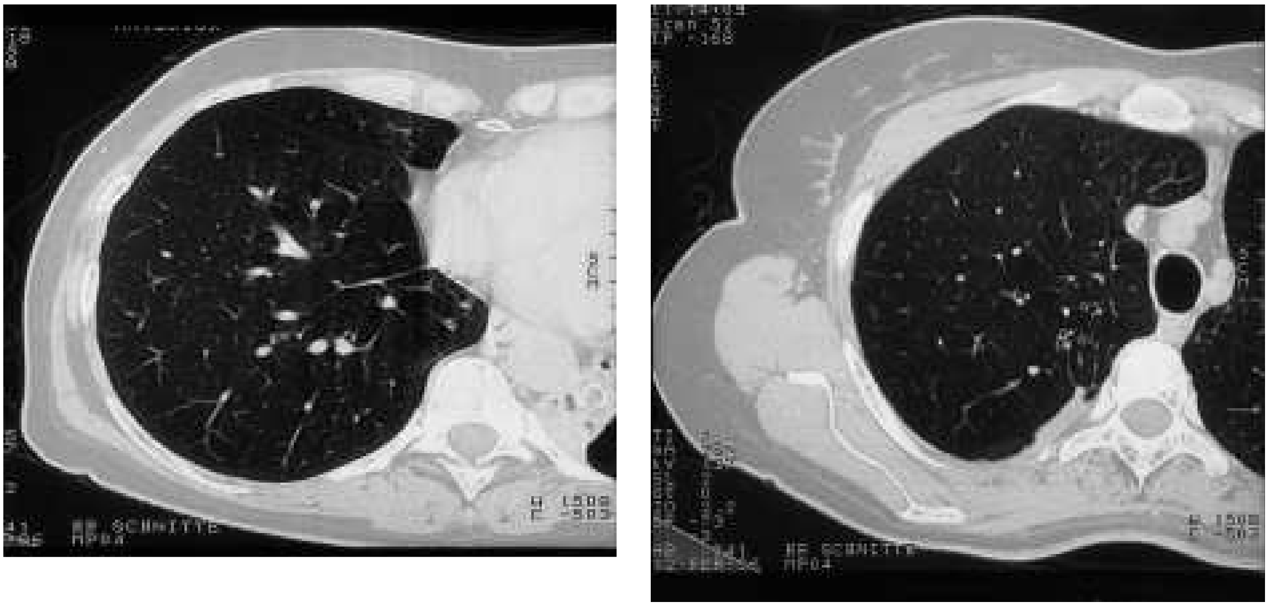


Abb. 7.18 Bronchiektasen (Querschnitt im HRCT); im Bereich des rechten Unterlappens siegelringartige Strukturen, wobei sich die Bronchiektasen als Ringstruktur, die parallel dazu verlaufende Arterie als Stein darstellen



Abb. 7.19 Bronchiektasen (Bronchographie)

- klinisch fallen in den frühen Stadien trockene Nebengeräusche als Zeichen der bronchialen Obstruktion, später feuchte Rasselgeräusche als Ausdruck der Sekretretention auf. Im Spätstadium können Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel und Zeichen eines Cor pulmonale auftreten
- Röntgenübersichtsaufnahme der Thoraxorgane: Bronchiektasen stellen sich radiologisch teils als zystische Areale, teils als zwei dünne parallele, die Bronchialwand demarkierende Linien („Eisenbahnschienen“) dar
- HRCT, heute die sensitivste Methode zur Erfassung von Bronchiektasen, zeigt die dilatierten Bronchien im Längsschnitt als parallele verdickte Linien („Eisenbahnschienen“) und im Querschnitt als Siegelringe (die Bronchiektasen als Ringstruktur mit der parallel verlaufenden Arterie als Stein; s. Abb. 7.18)
- Bronchographie, noch vor wenigen Jahren der Goldstandard zur Diagnosesicherung, zeigt die sackartigen und zylindrischen Aufweitungen der Bronchien, teilweise flüssigkeitsgefüllt (s. Abb. 7.19)
- neben der Sicherung der Bronchiektasen sollte eine Abklärung der Ursachen (Immundefekt, Ziliendysfunktion, Mukoviszidose usw.) erfolgen

Therapie

Ähnlich wie bei der Mukoviszidose stützt sich die Therapie auf
- tägliche Bronchialtoilette
- Lagerungsdrainage
- Inhalationstherapie
- Kranken- und Atemgymnastik sowie intermittierende i. v. Antibiotikagabe nach Antibiogramm

Bei einer ausgeprägten Entzündungsreaktion der Bronchialwände können inhalative Kortikosteroide eingesetzt werden.

Eine operative Sanierung sollte nur bei Patienten mit streng lokalisierten, d. h. auf isolierte Segmente oder einen einzelnen Lungenlappen begrenzte Bronchiektasen oder rezidivierenden oder schweren Komplikationen (lebensbedrohliche Hämoptysen oder Aspergillome) erwogen werden. Dabei sollte das postoperativ zu erwartende FEV1 mindestens 1,5 l betragen. Hämoptysen können in der Regel durch eine Bronchialarterienembolisation beherrscht werden. Bei Systemerkrankungen durch einen angeborenen Immundefekt, primäre Ziliendysfunktion oder Mukoviszidose ist eine Operation kontraindiziert.

Verlauf und Prognose

Ohne effektive Antibiotikatherapie lag die 20-Jahres-Überlebenszeit nach Diagnosestellung bei 15 %. Früher häufige Komplikationen wie peribronchiale pulmonale Abszesse, Pleuraempyeme, Pneumothorax oder septische Metastasen vor allem ins Gehirn sind nach Einführung einer suffizienten Antibiotikatherapie heute selten. Durch eine intermittierende intravenöse antibiotische Therapie und die Durchführung einer konsequenten Bronchialtoilette hat sich die Prognose in den letzten Jahren erheblich verbessert. Durch den entzündlichen Umbau und die teils stark torquierten und hyperplastischen Bronchialgefäße können jedoch Hämoptysen auftreten. In größeren Höhlen können Aspergillome entstehen. Mit fortschreitender Erkrankung ist eine zunehmende obstruktive Ventilationsstörung mit der Ausbildung einer respiratorischen Insuffizienz und eines Cor pulmonale möglich.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die regelmäßige Bronchialtoilette mit Inhalationstherapie, Atem- und Krankengymnastik und eine intermittierende i. v. Antibiose zur Reduktion der Keimzahl sind zum Erhalt der Lungenfunktion notwendig.

SERVICE Mukoviszidose und Bronchiektasen

Literatur Mukoviszidose

Bargon J et al.: Therapie der zystischen Fibrose im Erwachsenenalter – Gegenwart und Zukunft. Pneumologie 49 (1995) 573–583

Cegla UH: Physiotherapie bei obstruktiven Atemwegserkrankungen. Pneumologie 47 (1993) 636–639

Hamosh A, Corey M: Correlation between Genotype and Phenotype in Patients with Cystic Fibrosis. N Engl J Med 329 (1993) 1308–1313

Koch C, Hoiby N: Pathogenesis of cystic fibrosis. Lancet 341 (1993) 1065–1074

Sonderheft: Cystic Fibrosis – From the Gene to the Cure. Am J Respir Crit Care Med 151 (1995)

Keywords

cystic fibrosis, dornase α, gene therapy, lung transplantation, physiotherapy, rh-DNAse

Literatur Bronchiektasen

Barker AF, Bardana EJ: Bronchiectasis. Update of an orphan disease. Am Rev Resp Dis137 (1988) 969–978

Eller JM, Schaberg T, Lode H: Klinik und Diagnostik der Bronchiektasen. Dtsch med Wschr 18 (1993) 1605–1607

Eller JM, Schaberg T, Lode H: Therapie der Bronchiektasen. Dtsch med Wschr 18 (1993) 1608–1610

Smith IE, Flower CDR: Review article: Imaging in bronchiectasis. Br J Radiol 69 (1996) 589–593

Keywords

brochiectasis, bronchography, ciliary function, HRCT

Ansprechpartner

Prof. Dr. H. Fabel, Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung Pneumologie, PSF 610180, 30625 Hannover, Tel 0511/5323939, Fax 0511/5323353

Prof. Dr. G.W. Sybrecht, Universitätskliniken des Saarlandes, Medizinische Klinik und Poliklinik Innere Medizin V, 66421 Homburg/Saar, Tel 06841/163600, E-Mail: pngsyb@med-rz.uni-sb.de

Prof. Dr. G. Dockter, Universitätskliniken des Saarlandes, Abteilung Kinder- und Jugendmedizin, 66421 Homburg/Saar, Tel 06841/1634045, E-Mail: kigdoc@med-rz.uni-sb.de

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Mukoviszidose e.V., Bendenweg 101, 53121 Bonn, Tel 0228/987800, Fax 0228/9878077, Internet: http://www.meb.uni-bonn.de/mukoviszidose

CF-Selbsthilfe Bundesverband e.V., Meyerholz 3, 28832 Achim, Tel und Fax 04202/82280, E-Mail: CF-Selbsthilfe-BV@t-online.de, Internet: http://www.paritaet.org/cf/main.htm

Christiane Herzog Stiftung für Mukoviszidose-Kranke, Büro Berlin, Spreeweg 1, 10557 Berlin, Tel 030/39084251, Fax 030/39084227, Internet: http://www.christianeherzogstiftung.de

Patientenliteratur

CF-Selbsthilfe Bundesverband e.V. (Hrsg.): Broschüre „CF im Erwachsenenalter“. Rhenusallee 25, 53227 Bonn

Dockter G: Grundlagen und Praxis der Ernährungstherapie bei Mukoviszidose. 1990, Kali-Chemie Pharma GmbH (Hrsg), Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover

Gottschalk B, Wunderlich P: Mukoviszidose. Ursachen und Auswirkungen von Mukoviszidose/Zystischer Fibrose. Die Behandlung mit Medikamenten und Physiotherapie. Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-192-X

Malenke T: Jugendliche und Erwachsene mit CF im Aufbruch. 2. Aufl. 1995, CF-Selbsthilfe Bundesverband e.V (Hrsg), Meyerholz 3 a, 28832 Achim

Bücher zu diesem Thema bei der Verlagsgruppe

Brüne L: Reflektorische Atemtherapie. 3. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-553703-X

Dockter G, Lindemann H, Tümmler B: Mukoviszidose. 2. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart1997, ISBN 3-13-138602-9

7.4.5 Interstitielle Lungenerkrankungen

Joachim Fichter und Gerhard W. Sybrecht

englisch: interstitial lung disease
Abkürzung: ILE, ILD

Grundlagen

Unter dem Begriff interstitielle Lungenerkrankungen werden über 100 verschiedene Erkrankungen zusammengefaßt. Ihnen ist gemeinsam, daß die pathophysiologischen Veränderungen, die als Reaktionen von interstitiellen oder granulomatösen Entzündungen auftreten, in einer Lungenfibrose enden können.
Unterschieden werden Erkrankungen mit bekannter oder unbekannter Ätiologie sowie pulmonale Manifestationen bei Systemerkrankung (s. Plus 7.22). Eine andere Klassifikation, die sowohl prognostisch als auch therapeutisch bedeutend ist, richtet sich nach der zugrundeliegenden Histopathologie (s. Plus. 7.23). Die meisten interstitiellen Lungenerkrankungen zeigen in ihrem Verlauf mehrere histopathologische Muster.

Epidemiologie

Die häufigste interstitielle Lungenerkrankung ist die Sarkoidose mit einem Anteil von 50%, gefolgt von der exogen-allergischen Alveolitis, den Pneumokoniosen, der idiopathischen Lungenfibrose und der Lymphangiosis carcinomatosa mit jeweils ca.10%. Die vielen anderen Erkrankungen machen die restlichen 10% aus.

PLUS

7.22 Ätiologische Klassifikation von interstitiellen Lungenerkrankungen

ILE bei unbekannter Ätiologie
- Sarkoidose
- Histiocytosis X
- chronische eosinophile Pneumonie
- Goodpasture-Syndrom
- Amyloidose
- Alveolarproteinose
- Lymphangioleiomyomatose
- idiopathische Lungenfibrose
- Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP)

hereditär
- familiäre Lungenfibrose
- familiäre Sarkoidose
- Neurofibromatose
- Morbus Niemann-Pick

ILE bei bekannter Ätiologie

inhalative Noxen
- anorganische Stäube (Pneumokoniosen)
- organische Stäube (exogen allergische Alveolitis)
- toxische Gase, Dämpfe, Aerosole
- chronische Aspiration

nichtinhalative Noxen
- Medikamente
- ionisierende Strahlen
- toxische Substanzen
- chronisch infektiöse Parenchymerkrankungen
- ARDS (acute respiratory distress syndrome)
- GVHD (Graft-versus-Host-Disease) nach Transplantation von Knochenmark, Herz oder Lunge (Bronchiolitis obliterans)

neoplastische Erkrankungen
- Lymphangiosis carcinomatosa
- bronchioloalveoläres Karzinom
- angiozentrisches T-Zell-Lymphom

ILE bei Systemerkrankungen
- chronische Hepatitis
- primär biliäre Zirrhose
- Morbus Wipple
- Colitis ulcerosa
- Morbus Crohn
- chronische Nierenerkrankung und Urämie

Kollagenosen
- rheumatoide Arthritis
- systemischer Lupus erythematodes
- Polymyositis/Dermatomyositis
- Sjögren-Syndrom

Vaskulitiden
- Wegener-Granulomatose
- Churg-Strauss-Syndrom
- systemisch nekrotisierende Vaskulitis
- Hypersensitivitätsvaskulitis

7.23 Histopathologische Klassifikation

desquamative interstitielle Pneumonie
- idiopathische Lungenfibrose
- interstitielle Lungenerkrankungen bei Kollagenose
- medikamenteninduzierte interstitielle Lungenerkrankung
- Hartmetallpneumokoniose

lymphozytäre interstitielle Pneumonitis
- interstitielle Lungenerkrankungen bei Kollagenosen

eosinophile Pneumonie
- idiopathische Lungenfibrose
- medikamenteninduzierte interstitielle Lungenerkrankung
- allergische bronchoalveoläre Aspergillose
- Churg-Strauss-Syndrom

diffuser alveolärer Schaden
- ARDS (acute respiratory distress syndrome)
- Strahlenpneumonitis
- Sauerstofftoxizität
- zytotoxische Medikamente

diffuse alveoläre Hämorrhagie
- Wegener-Granulomatose
- interstitielle Lungenerkankungen bei Kollagenose
- Goodpasture-Syndrom

UIP (usual interstitial pneumonia)
- idiopathische Lungenfibrose
- medikamenteninduzierte interstitielle Lungenerkrankung
- Strahlenpneumonitis
- interstitielle Lungenerkankungen bei Kollagenosen

Honigwaben (Honeycomb)-Lunge
- Endstadium vieler interstitieller Lungenerkrankungen

Bronchiolitis

BOOP (Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie)
- idiopathisch
- bei Kollagenosen

Proteinose
- pulmonalalveoläre Proteinose
- akute Silikose

granulomatöse Lungenerkrankungen
- Sarkoidose
- Silikose
- Berylliose

Vaskulitis
- Wegener-Granulomatose
- Churg-Strauss-Syndrom

Proliferation glatter Muskelzellen
- Lymphangioleiomyomatose

Ätiopathogenese

Bei Erkrankungen mit bekannter Ätiologie wird der entzündliche Prozeß (Alveolitis) durch ein spezifisches Agens (z.B. Medikament, ionisierende Strahlen) ausgelöst, das direkt auf das Lungenparenchym einwirkt. Während auch bei interstitiellen Lungenerkrankungen unbekannter Ätiologie die Entzündung im Mittelpunkt steht, gibt es Erkrankungen, bei denen zum einen die Proliferation mesenchymaler Zellen (Lymphangioleiomyomatose) oder aber die Exsudation extrazellulären Materials (Alveolarproteinose) im Vordergrund steht.

Pathophysiologie

Es können drei Alveolitisformen unterschieden werden, bei denen die Zunahme bestimmter Zelltypen im Entzündungsbereich charakteristisch ist. Bei einer Gruppe von interstitiellen Lungenerkrankungen, wie beispielsweise idiopathische Lungenfibrose, steht die neutrophile Alveolitis im Vordergrund. Eine Lymphozytose von größer als 35% (normal < 15%) spricht für eine Sarkoidose oder für eine exogen-allergische Alveolitis, kann aber auch bei medikamenteninduzierten Alveolitiden auftreten. Bei der Sarkoidose ist der T-Helfer-Anteil erhöht, während es bei der exogen-allergischen Alveolitis zu einem erhöhten T-Suppressor-Anteil kommt. Das Ansprechen auf eine Therapie ist bei einem erhöhten Lymphozytenanteil wahrscheinlicher als bei nachgewiesener Neutrophilie oder Eosinophilie in der BAL.
Bei einer Reihe von Alveolitiden stehen Eosinophile (Pilze, Würmer, Medikamente) oder Histiozyten im Vordergrund.

Diagnostisches Vorgehen

Die Vielzahl der in Frage kommenden Ursachen oder Auslöser erfordert eine umfassende Befragung des Patienten. Neben der beruflichen Anamnese (Pneumokoniose, Asbestexposition) muß auch eine Familienanamnese (z. B. autosomal dominante Form der Lungenfibrose) erhoben werden. Einige Erkrankungen befallen bevorzugt Männer oder Frauen (z. B. Lymphangioleiomyomatose: nur prämenopausal, pulmonale Komplikationen bei Kollagenosen). Rauchen kann die Erkrankungshäufigkeit und den Verlauf der Erkrankung beeinflussen (Asbest: Karzinomrisiko überadditiv erhöht, ebenso die Entwicklung einer interstitiellen Fibrose). Die exogen-allergische Alveolitis tritt bei Rauchern seltener auf. Wichtig ist es, das berufliche und häusliche Umfeld auf Substanzen, die potentiell eine interstitielle Erkrankung hervorrufen können, zu erfassen.
Mit der bronchoalveolären Lavage (BAL) kann bei einzelnen Erkrankungen eine definitive Diagnose erhoben werden. Zytologisch lassen sich eine Lymphangiosis carcinomatosa, ein Alveolarzellkarzinom und ein pulmonales Lymphom differentialdiagnostisch abgrenzen.

Therapeutisches Vorgehen

Bei der Honigwabenlunge (Honeycomb lung) und bei Proliferation glatter Muskelzellen ist ein therapeutisches Ansprechen durch eine immunsuppressive Therapie mit z. B. Kortikoiden oder Cyclophosphamid nicht zu erwarten. Bei der UIP (usual interstitial pneumonia) oder beim diffusen alveolären Schaden ist ein Ansprechen fraglich, bei allen anderen Formen kann von einem Ansprechen ausgegangen werden.

Exogen-allergische Alveolitis

Synonym: Hypersensitivitätspneumonitis
englisch: hypersensitivity, alveolitis

Als exogen-allergische Alveolitis wird eine hyperergische Reaktion der Lunge auf organische Substanzen bezeichnet. Die exogen-allergische Alveolitis ist eine meldepflichtige Berufserkrankung (BK Nr. 4201), ebenso die Isozyanat-Alveolitis (BK Nr. 1315). In Europa dominieren die Farmerlunge und die Vogelhalterlunge.

Pathophysiologie

Die hyperergische Reaktion kann sowohl humoral als auch zellulär vermittelt sein; am häufigsten sind berufsbedingte exogen-allergische Alveolitiden (s. Tab. 7.22), wobei aber weniger als 1% der Exponierten an einer Alveolitis erkranken.
Die wiederholte Inhalation der alveolargängigen organischen Antigene (s. Tab. 7.22) löst eine Immunreaktion aus, und es kommt zur Bildung von Immunkomplexen (spezifische präzipitierende Antikörper gegen die inhalierte Substanz), die sich im alveolären Interstitium zwischen Lungenkapillaren und Alveolarepithel nachweisen lassen. Über die Komplementaktivierung kommt es zur Aktivierung von Neutrophilen, die wahrscheinlich die Immunkomplexe phagozytieren und dadurch Entzündungsmediatoren freisetzen. Eine fortgesetzte Antigenexposition führt einerseits zu einer Infiltration mit sensibilisierten T-Lymphozyten, andererseits zur Aktivierung von Makrophagen. Am Ende kommt es infolge der Stimulation von Fibroblastenwachstumsfaktoren durch Makrophagen zu einer Lungenfibrose.

Hinweis
Der Nachweis von Immunkomplexen deutet nur auf eine Exposition hin und beweist nicht die Erkrankung.

Symptomatik

Bei der akuten Form besteht eine charakteristische Anamnese mit einer mehrstündigen Latenzzeit bis zum Einsetzen der Symptome. Sensibilisierte Personen entwickeln 3–8 h nach Antigenkontakt zunächst Allgemeinsymptome wie Übelkeit, Brechreiz, Frösteln, Gliederschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl, Schüttelfrost; hinzu kommen trockener Husten, thorakales Beklemmungsgefühl, zunehmende Luftnot und Zyanose.

Diagnostisches Vorgehen

Auskultatorisch finden sich vorwiegend über den Lungenunterfeldern fein- bis grobblasige Rasselgeräusche. Es kommt zu einer Gasaustauschstörung mit einer Hypoxämie, einer Leukozytose und zu einem Temperaturanstieg bis zu 40 °C. Bei ausgeprägter Reaktion lassen sich radiologisch beidseitige fleckige Verschattungen oder milchglasartige Trübung vor allem in den Unterfeldern nachweisen. Nach 24–48 Stunden kommt es zu einer vollständigen Rückbildung der Symptomatik. Bei einer wiederholten Exposition in kürzeren Abständen entwickeln sich Leistungsminderung, Inappetenz, Gewichtsabnahme und eine respiratorische Insuffizienz. Je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist, um so wahrscheinlicher ist es, daß es zu irreversiblen Veränderungen kommt.

Differentialdiagnose

Die häufigste Fehldiagnose der akuten Verlaufsform ist die Pneumonie. Differentialdiagnostisch kommt das gesamte Spektrum der interstitiellen Lungenerkrankungen in Betracht.

Tab. 7.22 **Berufsbedingte exogen-allergische Alveolitiden**

Erkrankung	Antigen	auslösende Noxe
Farmerlunge	thermophile Aktinomyzeten, Aspergillen	Heustaub
Vogelhalterlunge	(Glyko-)Proteine	staubförmige Absonderungen und Exkremente von Tauben und Ziervögeln
Befeuchterlunge	verschiedene Schimmelpilze und Bakterien	kontaminierte Klimaanlagen, Luftbefeuchter
Bagassose	Thermoactinomyces sacchari	schimmelige Zuckerrohrfasern (Bagasse)
Malzarbeiterlunge	Aspergillus clavatus, Mucor mucedo	schimmelige Gerste
Pilzarbeiterlunge	thermophile Aktinomyzeten	Speisepilze
Käsewäscherlunge	Penicillium casei und glaucum	Schimmel auf Käselaiben
Obstbauerlunge	Penicilliumsp., Aspergillussp.	Schimmel in Lagerhallen
Spätleselunge	Botrytis cinerea	Schimmel auf Weinstock und Reben
Holz-, Papierarbeiterlunge	Schimmelpilze	schimmeliges Sägemehl, Papierstaub

Therapeutisches Vorgehen

Zur Vermeidung irreversibler Spätschäden ist die konsequente Expositionskarenz entscheidend. Kortikoide sind indiziert bei schwerer Hypoxämie und bei progressivem chronischem Verlauf.

Idiopathische Lungenfibrose

englisch: idiopathic lung fibrosis

Die idiopathische Lungenfibrose ist durch eine neutrophile und eosinophile Alveolitis charakterisiert, sie tritt überwiegend zwischen dem 40.–70. Lebensjahr auf. Die Prävalenz der idiopathischen Lungenfibrose liegt bei 6 : 100000. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Destruktion des Lungenparenchyms mit bindegewebigem Umbau bis hin zu einem Honigwabenumbau, wobei aktivierte Alveolarmakrophagen und neutrophile Granulozyten eine Schädigung des Lungengerüstes durch pathologische Fibroblastenproliferation induzieren.

Symptomatik

Typisch sind uncharakeristische Symptome wie Husten, Müdigkeit und Belastungsdyspnoe. Die Untersuchung ergibt anfangs uncharakteristische Befunde, der Auskultationsbefund kann normal sein. Bei fortschreitender Erkrankung auskultiert man Knisterrasseln, es besteht eine Tachypnoe in Ruhe, 70% der Patienten haben Uhrglasnägel.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose der idiopathischen Lungenfibrose ist eine Ausschlußdiagnose. BSG und CRP sind in der Regel erhöht, Leukozyten und Differentialblutbild normal. Ein positiver Rheumafaktor sowie das Auftreten antinukleärer Antikörper können unspezifische Epiphänomene sein.
Das Röntgenthoraxbild kann im Frühstadium normal sein, zeigt aber sonst eine bilaterale diffuse retikuläre Zeichnungsvermehrung, vor allem in den Lungenunterfeldern und in der Lungenperipherie (s. Abb. 7.20). Im CT und HRCT (high resolution CT) können Veränderungen nachweisbar sein, die im konventionellen Röntgenbild bei entsprechender Klinik und Lungenfunktionsstörung noch nicht sichtbar sind.



Abb. 7.20 Idiopathische Lungenfibrose (36jährige Patientin, Röntgenthorax); typischer Befund mit hochstehenden Zwerchfellen, verbreitertem Mediastinum, Pleuraverdickungen über beiden Oberfeldern sowie streifigen, zum Teil auch wabigen Verdichtungsstrukturen in beiden Lungen; ausgeprägtes Cor pulmonale

Atemmechanisch findet sich eine restriktive Ventilationseinschränkung mit Erniedrigung von Vitalkapazität, Totalkapazität, funktioneller Residualkapazität und Residualvolumen. Die Diffusionskapazität (DLCO) ist erniedrigt. Die arterielle Blutgasanalyse zeigt eine respiratorische Partialinsuffizienz, die anfänglich nur unter Belastung, später auch in Ruhe auftreten kann. Im Endstadium kann es zu einem Pumpversagen mit Anstieg der pCO_2-Werte kommen (relative oder absolute Vermehrung neutrophiler und eosinophiler Granulozyten, seltener auch Lymphozyten).
Zur weiteren Diagnostik wird eine Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie und bronchoalveolärer Lavage durchgeführt. Wenn trotz transbronchialer Biopsie differentialdiagnostische Unsicherheiten bestehen, sollte früh eine offene Lungenbiopsie angestrebt werden. Differentialdiagnostisch kann die BAL bei der Abgrenzung einer Sarkoidose von einer exogen-allergischen Alveolitis hilfreich sein.

Therapeutisches Vorgehen

Bei jeder idiopathischen Lungenfibrose sollte auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ein Therapieversuch mit Kortikosteroiden gemacht werden; Ausnahme: Narbenstadium.
Dosierung
- Prednison 1–1,5 mg/kgKG/d (nicht > 100 mg/d) über 6–8 Wochen
- anschließend Dosisreduktion um jeweils 5–10 mg/Woche
- Erhaltungsdosis 10–15 mg über 6 Monate

Bei Ansprechen auf die Therapie (klinisch, funktionsanalytisch) wird die Behandlung fortgesetzt, nach einem Jahr kann die Dosis evtl. weiter reduziert werden. Der Therapieerfolg muß kritisch überprüft werden, um Non-Responder zu identifizieren. Zusätzlich ist möglichst frühzeitig, insbesondere mit Beginn der belastungsinduzierten Hypoxämie, eine Sauerstofftherapie indiziert. Tragbare Flüssigsauerstoffgeräte verbessern die Mobilität des Patienten.
Wenn die Erkrankung auf eine Kortikosteroidtherapie nicht anspricht, kommt zunächst eine Behandlung mit Cyclophosphamid in Betracht. Im Endstadium der Erkrankung kann eine Lungentransplantation erwogen werden.
Die Langzeitprognose ist variabel, die mittlere Überlebenszeit beträgt 5 Jahre.

Alveolarproteinose

englisch: alveolar proteinosis

Die Alveolarproteinose ist charakterisiert durch eine pathologische Anreicherung von PAS-positiven, phospholipidhaltigen Proteinen (hauptsächlich Phosphatidylpalmitat) in den Alveolen. Die Erkrankung kann idiopathisch auftreten oder sekundär (Reaktion auf Zytostatika, Inhalation von Quarz- oder Aluminumstaub, bei immunologischen und malignen hämatologischen Erkrankungen).
Pathogenetisch besteht eine Aktivierung von Typ-II-Pneumozyten, die Surfactant produzieren, das von Alveolarmakrophagen nicht mehr beseitigt werden kann. Die Störung liegt entweder im Makrophagen selbst, oder die Makrophagenaktivität wird durch Surfactant supprimiert.
Typische Symptome sind Luftnot, trockener Husten, Gewichtsverlust, Fieber, Hämoptoe und Brustschmerz. Auskultatorisch finden sich in der Spätphase Knisterrasseln und Reibegeräusche bei basaler Infiltration, radiologisch bilaterale, z. T. konfluierende Infiltrationen. Lungenfunktionsanalytisch zeigt sich eine Restriktion mit Erniedrigung von DLCO, PO_2. Die Diagnose wird gesichert durch die BAL; Flüssigkeit typisch milchig-trübe (Phospholipide).
Wenn es die klinische Situation erlaubt, ist eine unilaterale Lavage unter Intubationsnarkose mit Doppellumentubus indiziert.

Lymphangioleiomyomatosis

englisch: lymphangioleiomyomatosis

Die Lymphangioleiomyomatose (LAM) ist charakterisiert durch die Proliferation glatter Muskelzellen in allen pulmonalen und abdominellen Lymphbahnen. Die Erkrankung ist selten und betrifft junge Frauen bis zur Menopause.
Da Schwangerschaft und Östrogentherapie zur Akzeleration der Erkrankung führen, wird eine hormonabhängige Pathogenese angenommen (Progesteronrezeptoren im Lungengewebe erhöht). Deshalb sollte bei jungen Frauen mit rezidivierendem Pneumothorax an diese Erkrankung gedacht werden.
Die monatliche Injektion von Progesteronacetat kann in einigen Fällen eine Stabilisierung bringen.

Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie

englisch: bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia
Abkürzung: BOOP

Bei interstitiellen Lungenerkrankungen können im Sinne einer Bronchiolitis primär auch die kleinen Atemwege betroffen sein. Eine Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP, s. Abb. 7.21) kann idiopathisch oder als pulmonale Beteiligung bei Kollagenosen auftreten oder durch Medikamente (Gold, Penicillamin, Methotrexat, Cyclophosphamid) oder Infektionen hervorgerufen werden. Das Granulationsgewebe breitet sich von den Bronchiolen alveolarwärts aus; der Übergang in eine Honigwabenlunge ist selten. Die Erkrankung ist durch ein gutes Ansprechen auf Steroide charakterisiert.

Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 50.–60. Lebensjahr. Typisch ist der Beginn mit Zeichen eines Infekts der Atemwege (Husten, Fieber, grippeähnliches Krankheitsgefühl), das sich zunächst zu bessern scheint. Es schließen sich ein über Monate persitierender Husten und eine progrediente Dyspnoe an. Das Röntgenthoraxbild zeigt fleckige Infiltrate, häufig peripher betont. Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) ist unspezifisch (Vermehrung aller Zellinien). Nicht immer läßt sich durch eine transbronchiale Biopsie die Diagnose stellen, so daß dann eine offene Lungenbiopsie angestrebt werden sollte.
Die Therapie besteht initial in der Gabe von Steroiden.

Dosierung
- 1 mg/kgKG/d Prednison über 4–6 Wochen
- Dosisreduktion über 3–6 Monate
- weitere Reduktion in kleinen Schritten, z.B. 5 mg/Woche, unter Kontrolle von Lungenfunktion und Blutgasanalyse

Bei zu schnellem Absetzen oder zu schneller Dosisreduktion besteht die Gefahr eines Rezidivs.

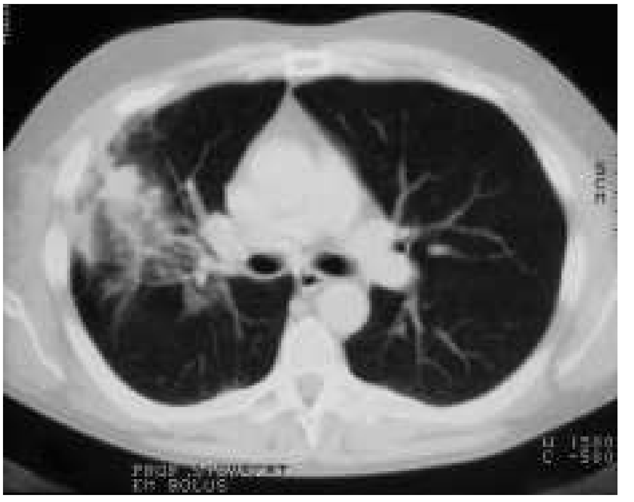


Abb. 7.21 Bronchiolitis obliterans (CT)

Interstitielle Lungenerkrankungen bei chronischer Aspirationspneumonie

Rezidivierende Aspirationen können zu einer fibrotischen und granulomatösen Reaktion des interstitiellen Lungengewebes führen. Aspiration von Magensaft induziert eine akute chemische Entzündung (Mendelson-Syndrom). Die Aspiration öliger Flüssigkeiten (z.B. ölhaltige Nasentropfen) kann ebenfalls zu einer chronisch entzündlichen Reaktion des Lungenparenchyms mit interstitieller Fibrose führen. Die Patienten sind häufig beschwerdefrei; auftretende Symptome sind Dyspnoe, chronischer Husten oder Thoraxschmerzen.

Differentialdiagnose BOOP, ILF, BO (s. DD 7.3)

DD 7.3 **Differentialdiagnose BOOP, ILF, BO**

Befunde	**BOOP** (Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie)	**ILF** (idiopathische Lungenfibrose)	**BO** (Bronchiolitis obliterans)
Läsion	Azinus, Bronchiolus, Alveolargänge	Interstitium, Alveolarraum	Bronchiolen
Funktion	VC, DLCO ↓	VC, DLCO ↓	Obstruktion
Steroide	gutes Ansprechen in allen Fällen	Ansprechen in ca. 50%	vereinzeltes Ansprechen

Interstitielle Lungenerkrankungen bei Systemerkrankungen

englisch: interstitial lung diseases in connective tissue diseases

Eine pulmonale Beteiligung bei Kollagenosen ist häufig und stellt meist eine schwerwiegende Komplikation dieser Erkrankungen dar. Die höchste Inzidenz von Lungen- und Pleuraerkrankungen besteht beim systemischen Lupus erythematodes (50–70%). Eine Übersicht gibt Tabelle 7.23.

Tab. 7.23 **Übersicht über pulmonale Beteiligungen bei Kollagenosen und rheumatischen Erkrankungen**

	PSS	rheumatoide Arthritis	SLE	Polymyositis Dermatomyositis	Sjögren-Syndrom	MCTD	SPA	Morbus Behçet
Pleuritis	x	x	x		x			
interstitielle Lungenerkrankung	x	x	x	x	x	x	x	
alveoläre Hämorrhagie	x	x	x					
Bronchiolitis obliterans	x	x	x	x	x			
chronische Fibrosierung	x	x	x	x	x	x		
eosinophile Infiltrate		x						
pulmonale Vaskulitis	x	x	x		x	x		x
noduläre Veränderungen		x						

PSS = progressive systemische Sklerose
SLE = systemischer Lupus erythematodes
MCTD = mixed connective tissue disease
SPA = seronegative Spondylarthritis

Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Obwohl pulmonale Infektionen häufig die Ursache für Lungeninfiltrate sind, entwickeln viele Patienten Infiltrate, die keinen Zusammenhang mit einer Infektion haben. Die pleuropulmonalen Manifestationen lassen sich in extra- und intrapulmonale Erkrankungen unterscheiden (s. Tab. 7.24); häufig ist eine Pleuritis mit oder ohne Pleuraerguß (beidseitig, klein).
Die Zelldifferenzierung des Pleuraergusses zeigt eine Erhöhung der Leukozyten, wobei entweder Lymphozyten oder Neutrophile überwiegen. Als Ausdruck des Komplementverbrauchs sind die C3- und C4-Spiegel erniedrigt, die antinukleären Antikörper sind fast immer positiv.
Die akute Lupuspneumonitis ist eine Ausschlußdiagnose, d. h. es gibt bisher keine spezifischen diagnostischen Marker. Ausgeschlossen werden muß daher immer ein pneumonisches Infiltrat. Histologisch findet sich im akuten Stadium eine lymphozytäre Infiltration, gewöhnlich assoziiert mit einer erhöhten Zahl von Plasmazellen. BAL: teils Erhöhung der Eosinophilen, teils der Neutrophilen oder der Lymphozyten. Die Prognose der chronisch-fibrosierenden Pneumonitis ist schlechter als die der Serositis oder der akuten Pneumonitis.

Tab. 7.24 **Intra- und extrapulmonale Manifestationen beim systemischen Lupus erythematodes**

- intrapulmonale Manifestationen
- akute Pneumonitis (1–43%)
- chronisch-fibrosierende Pneumonitis
- pulmonal vaskuläre Erkrankungen
  - pulmonale alveoläre Hämorrhagien
  - Vaskulitis
  - thromboembolische Erkrankungen
- Bronchiolitis obliterans
- diffuse interstitielle Erkrankungen (6–68%)
- extrapulmonale Manifestationen
- Pleuritis und Serositis
- Neuropathie, Myopathie der Atemmuskulatur
- obere Atemwege
- Epiglottitis
- Laryngitis

Dermatomyositis/Polymyositis

Die Angaben über die Häufigkeit der interstitiellen Lungenbeteiligung bei der Polymyositis/Dermatomyositis schwanken zwischen 5–10%.
Bei pulmonalen Komplikationen besteht eine Assoziation mit dem Jo-1-Antikörper, der vereinzelt schon vor Auftreten von Lungenveränderungen nachgewiesen werden kann. Röntgenologisch findet sich eine interstitielle Lungenerkrankung, die sich nicht von anderen interstitiellen Lungenerkrankungen unterscheidet (diffuse retikulonoduläre Infiltrate, die primär in den basalen Abschnitten der Lunge lokalisiert sind). Vereinzelt ist eine Schwäche der Atemmuskulatur beschrieben.

Progressive systemische Sklerose (PSS)

Bei der progressiven systemischen Sklerose ist das Überleben zumeist durch das Ausmaß der viszeralen Beteiligungen (Herz, Nieren, Lunge) bestimmt. Bei postmortalen Untersuchungen findet sich in nahezu allen Fällen eine interstitielle Fibrose. Es wird angenommen, daß bei PSS eine Sklerose bzw. Intimaproliferation der kleinen Blutgefäße in den Lungen vorliegt.
Klinisch stehen die Zeichen einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes im Vordergrund. Diagnostisch werden Lungenfunktionsprüfung und Thoraxröntgenbild eingesetzt. Hinweis: Veränderungen können bereits bei noch normalen lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen und normalem Röntgenbild vorliegen.

Rheumatoide Arthritis

Bei der rheumatoiden Arthritis mit pulmonaler Beteiligung sind Männer häufiger betroffen als Frauen. In 4% der Fälle kommt es zu einer chronischen fibrosierenden Pneumonitis (s. Tab. 7.25). Da bei der Erkrankung die rheumatischen Gelenkveränderungen im Vordergrund stehen, werden meist die Veränderungen bei pulmonalen Komplikationen nicht diagnostiziert. Differentialdiagnostisch ist bei der Behandlung mit Goldsalzen oder Methotrexat an eine medikamenteninduzierte interstitielle Lungenerkrankung zu denken. Eine begleitende Bronchiolitis obliterans (Therapie mit D-Penicillamin) kann zu einer schweren bronchialen Obstruktion führen, die therapeutisch kaum zu beeinflussen ist.

Tab. 7.25 **Rheumatoide Arthritis**

intrapulmonale Manifestationen
- chronisch-fibrosierende Pneumonitis, interstitielle Lungenfibrose
- Pneumokoniose (Kaplan-Syndrom)
- Bronchiolitis obliterans
- BOOP

extrapulmonale Manifestationen
- Pleuritis mit oder ohne Erguß
- rheumatoide Knoten mit bronchopleuraler Fistel

obere Atemwege
- cricoarythenoide Arthritis

Kaplan-Syndrom und Progressive systemische Sklerose

In seltenen Fällen entwickeln Patienten mit Silikose aus bisher ungeklärten Gründen eine chronische Polyarthritis mit bis zu 5 cm großen Lungenrundherden (Kaplan-Syndrom). Nach intensiver Exposition von quarzreichem Feinstaub wurden Sklerodermien und vereinzelt auch andere Autoimmunerkrankungen z. T. ohne eindeutige Silikose beobachtet.

Granulomatöse Lungenerkrankungen

Sarkoidose

Synonym: Morbus Boeck
englisch: sarcoidosis

Die Sarkoidose ist eine Systemerkrankung, die histologisch durch nichtverkäsende Granulome charakterisiert ist. Häufige Krankheitsmanifestationen sind beidseitige Hiluslymphknotenvergrößerungen, Lungeninfiltrate sowie Augen- und Hautveränderungen. Leber, Milz, Lymphknoten, Speicheldrüsen, Herz, Knochen, Muskeln und ZNS können ebenfalls betroffen sein.
Differentialdiagnostisch sind bei der Sarkoidose der Lunge Tbc, zentrale Bronchialkarzinome mit hilären Lymphknoten, maligne Lymphome, Leukosen, Pneumokoniosen und die Berylliose, bei Parenchymbeteiligung Lungenfibrosen zu erwägen.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Sarkoidose ist weltweit verbreitet, Männer und Frauen werden nahezu gleich häufig betroffen. Die Prävalenz in der schwarzen Bevölkerung der USA ist fast zehnmal höher als bei Weißen. Krankheitsverläufe in der weißen Bevölkerung zeichnen sich durch eine gute Prognose aus, während es in der schwarzen Bevölkerung häufiger zu chronisch-fibrosierenden Verlaufsformen kommt. Die Hälfte der Erkrankungen manifestiert sich zwischen dem 20.–40. Lebensjahr. 2% der Patienten sind jünger als zehn Jahre und 4% älter als 60 Jahre.

Ätiopathogenese

Die Ätiologie ist nicht bekannt. Es kommt zu einer lymphozytären Alveolitis. Im Mittelpunkt steht die Zunahme und Aktivierung von Alveolarmakrophagen und T-Lymphozyten. Im Entzündungsbereich (Alveolar-, Bronchial-, Gefäßwände) bilden sich Zellaggregate von aktivierten Makrophagen, Monozyten und T-Helferzellen. Aktivierte Monozyten transformieren zu Epitheloidzellen und mehrkernigen Riesenzellen. Umgeben von einem Randwall aus Lymphozyten, Monozyten und Fibroblasten, bildet sich das Granulom.
Hauptmanifestationsorgan ist der Thorax; befallen sind am häufigsten mediastinale und hiläre Lymphknoten sowie das Lungenparenchym. Da die Krankheitsverläufe und die therapeutischen Konsequenzen unterschiedlich sind, wird die pulmonale von der extrapulmonalen Sarkoidose unterschieden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Respiratorische Symptome wie Reizhusten, Luftnot, seltener Brustschmerzen stehen im Vordergrund; die Hälfte der Patienten ist asymptomatisch. Weitere typische Symptome sind Arthralgien mit und ohne Erythema nodosum, Fieber, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Haut- und Augensymptome, kardiale, neurologische oder nasale Beschwerden. Die akute Verlaufsform der Sarkoidose mit der Trias Hiluslymphknotenvergrößerung, Arthralgie und Erythema nodosum wird als Löfgren-Syndrom, mit Parotisschwellung, Iridozyklitis und evtl. Fazialisparese als Heerfordt-Syndrom (auch Febris uveoparotidea subchronica) bezeichnet.

Diagnostisches Vorgehen

Der Auskultationsbefund ist auch bei ausgeprägten radiologischen Veränderungen häufig unauffällig. Ein empfindlicher Parameter ist die Diffusionskapazität (DLCO). Die Spiroergometrie kann Ausmaß und Art einer Belastungslimitierung dokumentieren. Bei 90% der Patienten mit Sarkoidose findet sich eine thorakale Manifestation mit einem pathologischen Röntgenbild.

Bildgebende Verfahren

Radiologisch können
- Typ I: (meist) symmetrische Hiluslymphknotenvergrößerungen
- Typ II: Hiluslymphknotenvergrößerungen und Lungenparenchymbefall
- Typ III: Lungenfibrose

unterschieden werden (s. Abb. 7.22). Die Bezeichnung „Stadium" sollte nicht mehr verwendet werden, da das Röntgenbild nur ein Mosaikstein für die Beurteilung und Therapieindikation der Erkrankung ist.
Im **CT** und **HRCT** lassen sich Lymphknoten (auch paratracheal) und parenchymatöse Veränderungen (noduläre Infiltrationen, peribronchial, perivaskulär, intralobulär und subpleural sowie ihre Verteilung und Ausdehnung) präzise darstellen.

Bronchoskopie mit BAL und transbronchiale Biopsie

Charakteristisch ist ein kopfsteinpflasterartiges Relief der Bronchialschleimhaut mit weißlichen Plaques. In der BAL findet sich ein Anstieg des Lymphozytenanteils auf 40–60% (normal < 10%). Der prozentuale Anteil der T-Zellen beträgt mehr als 90%. Mit Hilfe von Oberflächenmarkern kann man T-Helfer- (CD4+) und T-Suppressorzellen (CD8+) unterscheiden. Je höher der CD4/CD8-Quotient, um so wahrscheinlicher ist die Diagnose einer Sarkoidose. Die Befunde lassen nur bedingt Rückschlüsse auf die Aktivität des Krankheitsprozesses zu.

Laboruntersuchungen

Eine Hyperkalzämie tritt in 10–20% als Folge eines erhöhten 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegels auf. ACE (Angiotensin-Converting-Enzym) ist in etwa ⅔ der Fälle erhöht.

Organbezogenes Screening

- Abdomensonographie (zur Beurteilung von Leber- oder Milzveränderungen, zur Erkennung von Nierensteinen)
- Transaminasen (bei Erhöhung Hinweis auf Beteiligung der Leber)
- EKG (Myokardbeteiligung)
- Augenuntersuchung
- Tuberkulintest (negativ)

Verlauf und Prognose

Bei Patienten mit einer Lungensarkoidose Typ I kommt es in ca. 70% der Fälle unbehandelt zu einer spontanen Remission, bei Typ II und Typ III nur in ca. 50%. 20–25% der Patienten erleiden eine dauernde Einschränkung der Lungenfunktion, 5–10% sterben an den Folgen der Erkrankung.



a



b

Abb. 7.22 Sarkoidose (Röntgenthorax)
a) Typ I, bihiläre Lymphadenopathie
b) Typ II, bihiläre Lymphadenopathie und beidseitige milchglasartige Infiltrate

Sarkoidose Typ II kann sich ohne Therapie wieder völlig zurückbilden. Patienten mit radiologischen Veränderungen vom Typ I haben meist eine normale Atemmechanik, Patienten vom Typ II oder III können atemmechanisch eine restriktive Ventilationsstörung mit Erniedrigung von VK und TK aufweisen. Hinweise für eine bronchiale Obstruktion können bei endobronchialer Infiltration auftreten.

Therapie

Bei der akuten Verlaufsform (Löfgren-Syndrom) kommt es in den meisten Fällen (90%) zu einer Spontanheilung. Bei der Lungenbeteiligung vom Typ I ist eine medikamentöse Behandlung nicht erforderlich. Bei Typ II und III richtet sich die Therapieentscheidung nach dem funktionellen Status (Einschränkung der Vitalkapazität, Erniedrigung der DLCO). Zur Behandlung werden Kortikosteroide eingesetzt.
Dosierung
- Prednison 50 mg über 2–4 Wochen (morgens)
- Reduktion um 5 mg über 2 Wochen bis zu einer Erhaltungsdosis von 10–15 mg/d

Beim Ansprechen auf Steroide sollte die Behandlung unter Kontrolle von Klinik, Lungenfunktion, Radiologie, Blutbild und Elektrolyten für ca. sechs Monate durchgeführt werden.

Histiozytose X (Langerhans-Zell-Granulomatose)

Die pulmonale Histiocytosis X ist ein seltenes Krankheitsbild aus dem Komplex der Langerhans-Zell-Granulomatosen, das vorwiegend im Jugend- und Erwachsenenalter vorkommt, aber auch bei Kindern beschrieben ist (hier Multiorganbefall häufiger). Auffällig ist der hohe Anteil an Rauchern (90%).
Bei einer hohen Spontanremissionsrate ist die genaue Inzidenz der Erkrankung nicht bekannt. Die Mortalität reicht von < 5–25%, wobei ein disseminierter Befall mit einer höheren Mortalität verbunden ist.

Pathophysiologie

Wegen des Nachweises von Histiozyten wurde die Erkrankung bei unklarer Ätiologie Histiocytosis X genannt; inzwischen weiß man, daß es sich bei bei diesem Krankheitenkomplex um eine klonale Proliferation von Langerhans-Zellen mit unterschiedlichem biologischen Verhalten handelt. Es kommt zu einer Granulombildung, die sich entlang der Bronchioli ausbreitet. Histologisch lassen sich 3 Stadien unterscheiden, die nacheinander, aber auch parallel zueinander vorliegen können:
- zellreiches, infiltratives Frühstadium
- proliferativ-fibroblastenreiches Stadium
- fibrozystisches Endstadium

Die zystischen Räume des Endstadiums sind nicht, wie anfangs angenommen, durch eine Einschmelzung der Granulome bedingt, sondern durch eine progressive Dilatation der Bronchioli nach Zerstörung der Bindegewebsstrukturen in den Bronchiolenwänden bzw. durch Traktion von benachbartem Narbengewebe.
Bei der disseminierten Verlaufsform sind neben der Lunge multiple Organe wie Lymphknoten, Haut, ZNS, Leber, Milz, Magen, Darm, Nieren und Knochen befallen.

Diagnostisches Vorgehen

⅓ aller Patienten mit Histiozytose ist bei der Diagnosestellung symptomfrei. Bei einem weiteren Drittel treten uncharakteristische Beschwerden wie Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber auf. Dyspnoe wird von 40% aller Patienten angegeben. Lungenfunktionsanalytisch besteht eher eine obstruktive Ventilationsstörung. Die Diffusionskapazität ist eingeschränkt.
Radiologisch findet man retikuläre oder kleinnoduläre Ver-

dichtungen, die die Zwerchfell-Rippen-Winkel aussparen und bevorzugt in den Oberfeldern lokalisiert sind. Im anfänglichen granulomatösen Stadium überwiegt mehr eine noduläre Zeichnungsvermehrung mit isolierten Herden (Durchmesser 1–10 mm), später treten retikulonoduläre Verdichtungen auf. Die Endstadien sind gekennzeichnet durch ein dichtes retikuläres, zystisches Muster, Durchmesser 1–10 cm. Hiläre oder mediastinale Lymphknoten sind selten vergrößert, ebenso kommen Pleuraergüsse in der Regel nicht vor. Häufig tritt ein Pneumothorax auf.
Die Histiozytose X kann in der Hälfte der Fälle aus der BAL diagnostiziert werden, wenn die Langerhans-Zellen in der BAL mehr als 4% aufweisen. Die Langerhans-Zellen lassen sich immunzytologisch durch Reaktion mit dem monoklonalen Antikörper CD1 (OKT 6) nachweisen. Es sollte auch eine transbronchiale Biopsie durchgeführt werden, gelegentlich kann auch eine offene Thorakotomie erforderlich sein.

Therapeutisches Vorgehen

Gesicherte Therapieverfahren gibt es nicht. Am wichtigsten ist eine erfolgreiche Raucherentwöhnung. Bei einem asymptomatischen, funktionell unauffälligen isolierten Lungenbefall kann abgewartet werden, da häufig Spontanheilungen beobachtet werden. Fehlende Rückbildungstendenz und zunehmende Einschränkung der Atemmechanik mit klinischer Symptomatik stellen eine Behandlungsindikation dar. Zunächst sollte eine Steroidtherapie in einer Dosis von 1 mg/kgKG für 1–2 Monate begonnen werden. Bei fehlendem Therapieerfolg unter Steroiden sind vereinzelt Immunsuppressiva mit Erfolg eingesetzt worden.

Verlauf und Prognose

Der Verlauf der Erkrankung ist nicht voraussehbar. Von Spontanremissionen bis zur rapiden Verschlechterung mit Tod wird berichtet, ebenso von Defektheilungen und Rezidiven.

Medikamentös- und umweltbedingte interstitielle Lungenerkrankungen

Eine Vielzahl von Medikamenten (s. Tab. 7.26) und chemischen Substanzen kann, meist in Abhängigkeit von der Konzentration, zu einer Alveolitis führen. Einzelheiten zu umweltbedingten interstitiellen Lungenerkrankungen siehe Abschnitt Umwelt.
Als Folge einer längerdauernden Beatmung mit hohen Sauerstoffkonzentrationen (länger als 24 h mit 100% Sauerstoff) kann es zur Entwicklung eines diffusen alveolären Schadens kommen. Deshalb sollte bei Sauerstoffgabe möglichst ein $FiO_2 \leq 0{,}5$ angestrebt werden.

Tab. 7.26 **Interstitielle Lungenveränderungen – Medikamentöse und chemische Ursachen**

medikamentös
Zytostatika
antibakterielle Substanzen
– Nitrofurantoin
– Amphotericin B
– Sulfonamide
– Penicilline
– Paraaminosalicylsäure
– Sulfasalazin
Antiarrhythmika
– Amiodaron
– Tocainid
Antikonvulsiva
– Carbamazepin
– Diphenylhydantoin
verschiedene
– Goldsalze
– D-Penicillamin
– Methysergid
– Hexamethonium
– Nomifensin
chemisch
– Nitrosegase (NO_2, N_2O_3, N_2O_4)
– Ammoniak (NH_3) – Anwendung u. a. in Kühlanlagen
– Nickelkarbonyl ($NiCO_4$) als starkes Reduktionsmittel in der chemischen Großindustrie
– Schwefeldioxid (SO_2)
– Salzsäure (HCl)
– Chlorgas (Cl_2)
– natriumhypochloridhaltige Reinigungsmittel
– natriumbisulfathaltige Reinigungsmittel
– Inhalationen von Haar- oder Ledersprays
– Metalldämpfe, z. B. Inhalationen von Zink-, Kupferoxiden, Kadmium und Mangan

Als Reaktion steht eine lymphozytäre Alveolitis im Vordergrund, es werden aber auch neutrophile, eosinophile oder eine Kombination aus allen 3 Formen beobachtet. Immunzytologisch besteht häufig ein erniedrigter CD4/CD8-Quotient. Histopathologisch zeigen sich eine Alveolitis, eine chronisch-interstitielle Fibrosierung und in seltenen Fällen auch eine Bronchiolitis obliterans (Sulfasalazin, D-Penicillamin) und eine Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). Z.B. kann es unter einer Goldtherapie zu einer interstitiellen Pneumonitis Wochen bis Monate nach Beginn der Therapie kommen. Nach Absetzen der Therapie kommt es in der Regel zu einer Regredienz. Pulmonale Komplikationen treten bei 5% aller Patienten unter Low-dose-Therapie mit Methotrexat auf. Bei 60% der Fälle finden sich nichtverkäsende Granulome.
Die Symptome und der Befund unterscheiden sich nicht von anderen interstitiellen Lungenerkrankungen.

Pneumokoniosen

englisch: occupational lung disease

Silikose

Die Silikose ist eine Berufserkrankung (BK-Nummer 4101), die durch das Einatmen von Feinstaub mit freier, kristalliner Kieselsäure hervorgerufen wird, vorwiegend als Quarz (SiO_2); die Silikose kann zu einer chronischen, knötchenförmigen Fibrosierung des Lungengewebes führen.

Ätiopathogenese

Die Exposition gegenüber Quarz in Form von Feinstaub kann im Steinkohlenbergbau und Erzbergbau, in Gießereien (Sandformguß), Töpfereien, in der keramischen Industrie und bei Verwendung von Sandstrahlern auftreten. Das Risiko steigt mit zunehmender Expositionsdauer, mit der Menge an inhaliertem alveolengängigem Staub und dem Anteil an kristalliner Kieselsäure. Die nicht abbaubaren Staubpartikel werden immer wieder von Makrophagen phagozytiert, die unter Freisetzung lytischer Enzyme zugrunde gehen und eine vermehrte Kollagenfasersynthese induzieren. Im interstitiellen Bindegewebe bilden sich Silikoseknötchen, die einen typischen Aufbau mit zentraler Hyalinisierung und konzentrischer Schichtung aufweisen. Bei Exposition von reinem Quarzstaub kommt es zu Knötchen bis zu 2 mm Durchmesser. Mischstäube mit geringerem Quarzanteil verursachen zellreichere, größere, weniger scharf begrenzte Knötchen. Benachbarte Knötchen können konfluieren, es kommt zur Bildung ausgedehnter Schwielen. Zwischen den fibrotischen Strukturen bildet sich ein perifokales Narbenemphysem aus. In den Lymphknoten des Lungenabflußgebietes entwickeln sich silikotische Veränderungen. Verkalkungen der Randsinus von Hiluslymphknoten lassen sich radiologisch als typische „Eierschalen-Hili“ nachweisen.

Diagnostisches Vorgehen

Das klinische Bild der unkomplizierten Silikose ist symptomarm und uncharakteristisch. Die Beurteilung des Röntgenbefundes wird erleichtert durch Standard-Röntgenfilme und die Klassifikation der ILO (International Labour Organization). Die Patienten klagen im allgemeinen über bronchitische Beschwerden und eine langsam progrediente Belastungsdyspnoe, später auch Ruhedyspnoe. Funktionell kommt es bei der Silikose vorwiegend zu einer obstruktiven Ventilationsstörung, in fortgeschrittenen Stadien zu einem Cor pulmonale. Je schwerer die Silikose, um so größer ist das Risiko einer Begleittuberkulose, besonders bei älteren Patienten. Neu aufgetretene Röntgenveränderungen, insbesondere in den Spitzenoberfeldern, den Hiluslymphknoten und im Pleurabereich, können darauf hinweisen.

Die Diagnose wird anhand der sorgfältig erhobenen Berufsanamnese unter Berücksichtigung der Arbeitsplatzbedingungen und der Röntgenverlaufskontrollen gestellt. Silikotische Veränderungen in Mediastinallymphknoten bestätigen den Verdacht auf eine Silikose, sind jedoch nicht beweisend. In Zweifelsfällen kann eine offene Lungenbiopsie angezeigt sein.

Asbestose

englisch: asbestosis

Erwiesen ist die Verursachung von Bronchialkarzinomen und Mesotheliomen (pleural, peritoneal, selten perikardial) durch eingeatmete Asbestfasern. Die Latenzzeit beträgt 10–60 Jahre. Es handelt sich um anerkennungsfähige Berufskrankheiten. Während das asbestinduzierte Bronchialkarzinom häufiger mit einer Asbestose einhergeht, kann das Mesotheliom selbst nach kurzdauernder Exposition und weniger intensiver Asbestfasereinwirkung auftreten.

Ätiologie

Asbestfasern bestehen aus mineralogisch verschiedenen faserförmigen Silikaten. Pathogenetisch im Vordergrund steht das Magnesiumsilikat (Chrysotil, Weißasbest). Natrium-Eisen-Silikat (Krokydolith, Blauasbest), Magnesium-Eisen-Silikate (Amosit, Braunasbest) sowie Antophyllit spielen eine untergeordnete Rolle. Die Exposition gegenüber faserförmigem Asbeststaub war bis vor kurzem weitverbreitet; u. a. in der Asbestgewinnung und bei der Herstellung und Bearbeitung von Asbestzement, Bremsbelägen, Asbesttextilprodukten und Platten- und Spritzmassen zur Wärme- und Feuerdämmung.

Pathophysiologie

Die Asbestfasern mit einer kritischen Geometrie (Länge $> 5\,\mu m$, mittlerer Durchmesser $< 3\,\mu m$) gelangen mit dem Atemstrom in die peripheren Atemwege bis nach subpleural (Pleuradrift). Sie können auf Grund ihrer Größe nur partiell phagozytiert werden und führen über eine Leckage der Alveolarmakrophagen zu chronischen Entzündungsreaktionen, die wahrscheinlich die Ursache der fibrosierenden Wirkung sind. Während eines meist langjährigen Expositionszeitraumes entwickelt sich eine disseminierte interstitielle Fibrose der Alveolarsepten, die peripher und basal betont ist. Kanzerogene Wirkungen gehen vor allem von Asbestfasern mit einer Länge von mehr als $10\,\mu m$ und einem Durchmesser von kleiner als $0{,}5\,\mu m$ aus. Asbestexposition und Rauchen führen zu einem 50-70mal größeren Risiko für ein Bronchialkarzinom als die Exposition von Asbest allein, es besteht ein überadditiver bis multiplikativer Effekt.

Symptomatik

Typischerweise beginnen die Beschwerden, meist erst nach langjähriger Exposition, mit Husten, Belastungsdyspnoe, Zyanose, Gewichtsverlust und thorakalen Schmerzen. Die Röntgenuntersuchung zeigt im Falle einer Pleurabeteiligung meist bilaterale hyaline oder verkalkte Plaques, interstitielle Lungenveränderungen sind basal und peripher betont. Die Asbestose kann nach der ILO-Klassifikation eingeteilt werden. Funktionell ist auf eine Hypoxämie, besonders unter Belastung, einen verminderten CO-Transferfaktor und eine restriktive Ventilationsstörung zu achten.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnestisch ist die Intensität und Dauer der Exposition zu erfragen, früher durchgeführte Messungen der Arbeitsplatzkonzentration sind zu erfassen. Gelegentlich sind im Sputum und in der bronchoalveolären Lavage lichtmikroskopisch sog. „Asbestkörperchen“ festzustellen. Sensitiver als die direkte Untersuchung von Sputum oder bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit ist der quantitative Nachweis von Asbestkörperchen nach vorheriger Filtration der BAL.

Therapeutisch können nur symptomatische Maßnahmen eingesetzt werden.

SERVICE Interstitielle Lungenerkrankungen

Literatur

Phan SH, Thrall RS (eds): Pulmonary fibrosis. Marcel Dekker, New York 1995

Keywords

interstitial lung disease, sarcoidosis, silicosis, asbestosis, pulmonary fibrosis

Ansprechpartner

Deutsche Sarkoidose-Vereinigung e.V., Uerdingerstraße 43, 40668 Meerbusch, Tel und Fax 02150/7360, Internet: http://www.fh-niederrhein.de/~projekt1/sarkoi.htm
Arbeitsgemeinschaft Staub- und Silikosebekämpfung Nordrhein-Westfalen, Haroldstraße 4, 40213 Düsseldorf, Tel 0211/83702, Fax 0211/837 2200

Patientenliteratur

Schmidt W: Die Atmungsorgane und ihre wichtigsten Krankheiten. Asthma, Bronchitis, Emphysem, Fibrosen, Tuberkulose, Tumoren, Berufserkrankungen. 2. Aufl. Trias, Stuttgart 1990, ISBN 3-89373-101-6

Bücher zu diesem Thema bei der Verlagsgruppe

Costabel U: Atlas der bronchoalveolären Lavage. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-110501-1

7.5 Erregerbedingte Erkrankungen des Respirationstrakts

Heinrike Wilkens und Gerhard W. Sybrecht

Auf einen Blick

Synonym: Pulmonale Infektionen
englisch: pulmonary infections

Atemwegsinfektionen sind die häufigsten Erkrankungen des Menschen, wobei es zu einem Befall der oberen Atemwege (Nase, Nasennebenhöhlen, Pharynx und Larynx) sowie zu einer Beteiligung der unteren Atemwege (Trachea und Bronchien) kommen kann. Auch wenn Viren als Erreger im Vordergrund stehen, müssen die klinischen Zeichen einer bakteriellen Infektion erkannt werden, da in bestimmten Fällen eine antibiotische Therapie erforderlich ist.
In westlichen Industrieländern ist die Pneumonie die am häufigsten zum Tode führende Infektion, sie steht in der Todesursachenstatistik an 5. Stelle.

Die Mehrzahl der ambulant erworbenen Pneumonien wird bei Gesunden durch Streptococcus pneumoniae, Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydia pneumoniae oder Viren verursacht. Bei Risikofaktoren muß mit zusätzlichen Erregern gerechnet werden. Nosokomiale Pneumonien werden überwiegend durch gramnegative Erreger verursacht.
Die antibiotische Behandlung richtet sich initial nach dem wahrscheinlichsten Erreger und der Resistenzlage; bei Risikofaktoren muß eine vorherige gezielte Materialasservation zur Erregeridentifikation durchgeführt werden. Oft besteht als Risikofaktor für das Entstehen einer Pneumonie eine chronische Erkrankung; es können auch zuvor völlig Gesunde an einer Pneumonie erkranken und auch heute noch daran versterben.

Akute Tracheobronchitis/akute Infektion der oberen Atemwege

Synonym: Atemwegsinfekte
englisch: upper respiratory tract infection

Grundlagen

Erwachsene leiden im Mittel 2-5 mal im Jahr an einem Atemwegsinfekt, Kinder im Vorschulalter 4-8 mal. Dabei können sowohl die oberen Atemwege (Nase, Nasennebenhöhlen, Pharynx, Larynx) als auch die unteren Atemwege (Trachea, Bronchien) betroffen sein. Bei einem überwiegenden Befall der peripheren Atemwege spricht man von einer Bronchiolitis.

Tab. 7.27 **Normalflora der Atemwege**

regelmäßig nachweisbar
- Streptokokken
- Moraxella catarrhalis
- Corynebakterium
- apathogene Neisseriaceae
- koagulasenegative Staphylokokken
- Pseudomonas
- Klebsiellen
- E. coli
- Anaerobier (Actinomyceten, Bacteroides, Peptococcaceae, Spirochaetaceae)

gelegentlich in geringer Menge nachweisbar
- Haemophilus. spec.
- S. pneumoniae
- Neisseria meningitidis
- Staphylococcus aureus
- Enterokokken
- Enterobacteriaceae
- Candida spp.

Physiologie

Die oberen Atemwege sind eine anatomische und mechanische Barriere gegen inhalierte Mikroorganismen, sie besitzen eine aktive humorale Immunabwehr im Bereich der Schleimhaut (s. Plus 7.24).

PLUS

7.24 Erregerabwehr im Bereich der oberen Atemwege

Durch den anatomischen Aufbau der Nase bekommen über 90% der inhalierten Partikel über 5–10 μm Kontakt zur Schleimhaut. Durch den Flimmerepithelbesatz der Schleimhaut werden die meisten Erreger in den Oropharynx transportiert und verschluckt oder nasal eliminiert, so daß sie nicht die Schleimhaut penetrieren können. Auch der Niesreflex trägt zur Elimination von Erregern bei.
Oropharyngeale Sekrete enthalten große Mengen an Immunglobulinen (IgG und IgA) sowie Kinine, Proteine des Gerinnungssystems und Komplementfaktoren zur Infektabwehr auf der Oberfläche der normalen Atemwegsschleimhaut. Zusätzliche Mechanismen wie Epithelzellenverlust und Erneuerung, Veränderungen im Schleimhaut-pH und die natürliche Verdrängung durch die Normalflora unterstützen die Elimination von Mikroorganismen. Die normale Flora der Mund- und Rachenschleimhaut besteht aus aeroben und anaeroben Organismen, die normalerweise apathogen sind (s. Tab. 7.27).





Abb. 7.23 Kartagener-Syndrom (Zilienfunktionsdefekt mit Situs inversus, rezidivierender Sinusitis und Bronchitis) – Im Röntgenbild neben dem Situs inversus peribronchiale Zeichnungsvermehrung im rechten Unterlappen als Hinweis auf Bronchiektasenbildung (30jährige Patientin)



Abb. 7.24 Akute Bronchitis mit Entwicklung einer ausgeprägten obstruktiven Ventilationsstörung sowie einer respiratorischen Partialinsuffizienz; im Röntgenbild diskrete interstitielle Zeichnungsvermehrung (10jähriger Junge, serologisch Mykoplasmeninfektion)

Tab. 7.28 **Infektionen der oberen Atemwege – Erreger und Häufigkeit**

Erkältungen
- Rhinoviren (25–30%)
- Coronaviren (10%)
- Influenzaviren (10–15%)
- Parainfluenzaviren (10–15%)
- Respiratory syncytial Viren (10–15%)
- Adenoviren (10–15%)
- Mykoplasmen
- Chlamydien

akute Bronchitis
ohne Vorerkrankungen
- S. pneumoniae
- H. influenzae
- Mykoplasma pneumoniae

bei Lungenerkrankungen oder im Krankenhaus
- H. influenzae
- S. pneumoniae
- Moraxella catarrhalis
- S. aureus
- Pseudomonas aeruginosa
- Enterokokken
- Escherichia coli
- Klebsiellen
- Pseudomonaden

Ätiopathogenese

Die Mehrzahl der oberen Atemwegsinfekte (Erkältungen) und der akuten infektiösen Bronchitiden wird durch Viren verursacht (s. Tab. 7.28), in der Hälfte der Fälle läßt sich jedoch kein bestimmtes Virus identifizieren. Bei Infektionen mit Influenza-, Parainfluenza- und Adenoviren sowie Mykoplasmen und Chlamydien werden überwiegend Trachea und Bronchien in Mitleidenschaft gezogen; Maserninfektionen im Erwachsenenalter können mit schwerer Bronchitis einhergehen. Vorbestehende chronische bronchopulmonale Erkrankungen wie COPD oder Zilienfunktionsdefekte und Bronchiektasen (s. Abb. 7.23) lassen bei Erwachsenen das Risiko einer akuten bakteriellen Bronchitis drastisch ansteigen. Außerhalb des Krankenhauses erworbene Erreger einer bakteriellen Bronchitis sind meist Pneumokokken und Haemophilus influenzae, bei jungen Patienten auch Mykoplasmen (s. Abb. 7.24). Bei hospitalisierten Patienten und Patienten mit vorbestehender Lungenerkrankung ist das Erregerspektrum breit (s. Tab. 7.28).

Pathophysiologie

Virale Infektionen werden meist durch Tröpfcheninfektion übertragen, während bakteriellen Infekten eine Kolonisation der Schleimhaut vorausgeht. Bei Verlust des normalen Epithels durch verschiedene Erkrankungen oder bei Mangelernährung steigt die Rate der Kolonisation mit pathogenen Keimen erheblich.

Klinisches Bild und Diagnostik

Es ist wichtig, akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis von der akuten Tracheobronchitis eines vorher Gesunden zu unterscheiden.

Symptomatik

Symptome der Erkältung sind:
- behinderte Nasenatmung
- Fließschnupfen
- Konjunktivitis
- Reizung des Halses
- nichtproduktiver Husten

Bei virusbedingten Bronchitiden besteht ein allgemeines Krankheitsgefühl, das oft von Prodromi (Glieder- und Kopfschmerzen) sowie einer erhöhten Körpertemperatur begleitet wird. Zu Anfang besteht häufig ein Reizhusten mit retrosternalen Schmerzen, später kann sich ein produktiver Husten mit eitrigem Auswurf entwickeln, der gelegentlich auch blutig tingiert ist. Heiserkeit mit trockenem Husten besteht bei einer meist viral bedingten Laryngotracheitis. Ein inspiratorischer Stridor verweist auf eine signifikante Verengung des Larynx. Hohes Fieber, Atemnot und Schluckbeschwerden können Anzeichen einer akuten Epiglottitis sein; Kopfschmerzen mit Druckschmerz und eitrigem nasalen Sekret weisen auf eine akute Sinusitis hin.
Komplikationen der viralen Bronchitis sind Bronchopneumonie und eine Bronchiolitis mit ausgeprägter Gasaustauschstörung (selten, überwiegend im Kindesalter). Bei viralen Atemwegsinfektionen kommt es fast immer zu einer bakteriellen Superinfektion.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese und körperliche Untersuchung bestätigen bereits in den meisten Fällen die Diagnose. Neben einer unterschiedlich ausgeprägten Schleimhautrötung und Schwellung der oberen Atemwege findet sich bei einer akuten Bronchitis auskultatorisch initial oft ein unauffälliger Befund. Später hört man gelegentlich mittel- bis grobblasige Rasselgeräusche, bei Patienten mit hyperreagiblem Bronchialsystem auch kontinuierliche Nebengeräusche, Giemen und exspiratorisches Brummen.
Bei vorher gesunden Patienten mit unkompliziertem Atemwegsinfekt ist eine weitergehende Diagnostik nicht erforderlich.
Bei klinischem Verdacht auf eine Pneumonie sowie bei protrahiertem Krankheitsverlauf oder einer zugrundeliegenden bronchopulmonalen Erkrankung sollte eine Röntgenthoraxaufnahme in 2 Ebenen und die Bestimmung eines Differentialblutbildes erfolgen.
Bei vorbestehenden bronchopulmonalen Erkrankungen und bei stationärer Behandlung ist vor Beginn der Therapie eine Sputumuntersuchung zur Erregerbestimmung erforderlich (Grampräparat). Bei Dyspnoe oder klinischen Hinweisen auf eine Bronchialobstruktion ist eine Lungenfunktionsprüfung und eine Blutgasanalyse indiziert.
Bei rezidivierenden oder chronischen Symptomen ist eine Untersuchung von Nasensekret und Sputum auf Eosinophile zum Nachweis einer Allergie bzw. eines Asthma bronchiale sinnvoll.
Bei differentialdiagnostischen Fragestellungen können in seltenen Fällen neben der Röntgenaufnahme des Thorax auch eine Bronchoskopie und ein CT erforderlich sein.

Differentialdiagnose akuter Atemwegsinfekt

- Pneumonie
- Exazerbation bei COPD
- allergische Reaktion
- Asthma bronchiale
- Bronchialkarzinom
- Bronchusadenom
- Bronchiektasie
- Tuberkulose
- Fremdkörperaspiration

Therapie

Eine kausale Behandlung gibt es nicht. Die meisten akuten respiratorischen Infektionen verlaufen mild und zeitlich begrenzt. Wichtig ist es, die Entwicklung einer obstruktiven Ventilationsstörung (Bronchospastik) zu erkennen und zu behandeln.
Bei ausgeprägter Einschränkung des Wohlbefindens können symptomatische Maßnahmen wie lokale schleimhautabschwellende Nasensprays, Antipyretika bei Fieber oder Antitussiva bei quälendem trockenem Husten die Beschwerden des Patienten lindern.

Antibiotika-Behandlung

Eine bakterielle Superinfektion bei einem zuvor gesunden Patienten erfordert keine Antibiotikagabe. Eine vorbestehende Lungenerkrankung oder andere Risikofaktoren wie z. B. kardiale Grunderkrankung oder hohes Alter können bei Hinweisen auf einen bakteriellen Infekt (Leukozytose, Fieber, viel purulentes Sputum) eine antibiotische Therapie notwendig werden lassen.
Zur kalkulierten Therapie wird bei älteren Patienten auf Grund des zu erwartenden Erregerspektrums (H. influenzae, Streptokokken) ein Aminopenicillin emfohlen. Bei jüngeren Patienten sollte ein Makrolid (z. B. Erythromycin oder Clarithromycin) eingesetzt werden, das Mittel der Wahl bei Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen ist und eine ausreichende Wirksamkeit gegen Streptokokken und H. influenzae besitzt.
Bei Patienten mit COPD, Zilienfunktionsdefekten, Bronchiektasen oder anderen strukturellen Veränderungen des Bronchialbaums sollte auf Grund des breiteren Erregerspektrums (zusätzlich gramnegative Erreger) abhängig vom Antibiogramm therapiert werden.

Behandlung der akuten Sinusitis

Der Verschluß der Nasennebenhöhlenostien bei einem Atemwegsinfekt begünstigt das Wachstum von Bakterien (Streptokokken, Moraxella catarrhalis, H. influenzae) in den Nasennebenhöhlen. Wichtigste Therapiemaßnahme ist eine ausreichende Drainage der Nasennebenhöhlen durch schleimhautabschwellende Medikamente. Beim Auftreten von Fieber und systemischen Infektionszeichen ist eine kalkulierte antibiotische Therapie mit einem Aminopenicillin

oder einem Cephalosporin der 2. Generation indiziert. Selten kann es zum Auftreten von Komplikationen wie Abszeßbildung und Osteomyelitis kommen, die rechtzeitig erkannt werden müssen. Bei rezidivierenden Sinusitiden können chirurgische Eingriffe erforderlich werden, wobei konservative Therapiemaßnahmen, einschließlich Ausschluß einer allergischen Ursache, vorher ausgeschöpft sein sollten.

Behandlung der akuten Pharyngitis

Nachgewiesene Streptokokkeninfektionen der Gruppe A müssen antibiotisch therapiert werden, um mögliche Folgeschäden wie rheumatisches Fieber oder Endokarditis zu vermeiden.

- Penicillin V 3 x 400 000 I.E. oral über 10 Tage

oder

- Cephalosporine oder Makrolide oral

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei oberen Atemwegsinfektionen oder einer akuten Bronchitis ohne Risikofaktoren ändert eine antibiotische Therapie den Verlauf nicht und ist deshalb sinnlos und kostenträchtig.

Pneumonie

Die Pneumonie ist eine erregerbedingte Entzündung des Lungenparenchyms. Im Hinblick auf das zu erwartende Keimspektrum unterscheidet man zwischen

- ambulant erworbener Pneumonie (in der natürlichen Umgebung des Patienten erworben)
- nosokomialer Pneumonie (Auftreten 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme)
- Pneumonien bei einem definierten zellulären oder humoralen Immundefekt

Die einzelnen Pneumonien unterscheiden sich ganz erheblich in bezug auf das diagnostische Vorgehen, die Wahl der antibiotischen Therapie und die Prognose.

Vor Therapiebeginn muß geklärt werden:

- wo wurde die Pneumonie erworben (ambulant, nosokomial)?
- wie schwer ist die Erkrankung?
- wie alt ist der Patient?
- welche Begleiterkrankungen bestehen?

Ambulant erworbene Pneumonie

Auf einen Blick

Synonym: ambulant erworbene Lungenentzündung
englisch: community acquired pneumonia

Die ambulant erworbene Pneumonie ist eine erregerbedingte Entzündung des Lungenparenchyms, die den Patienten in seiner alltäglichen Umgebung befallen hat. Lange Zeit wurde zwischen einer typischen und einer atypischen Pneumonie unterschieden. Der Begriff „atypische Pneumonie" ist nicht genau definiert; meist bezeichnet er Pneumonien, die durch Chlamydien, Mykoplasmen, Rikettsien und Viren verursacht werden und mit einem Prodromalstadium beginnen. Klinisch läßt sich oft eine durch Pneumokokken ausgelöste „typische Pneumonie" nicht von einer durch Mykoplasmen verursachten „atypischen Pneumonie" unterscheiden.

Grundlagen

Epidemiologie

Pneumonien sind weltweit die häufigste Todesursache bei infektiösen Erkrankungen, auch wenn die Pneumoniemortalität seit Beginn dieses Jahrhunderts deutlich rückläufig ist. Da ohne Thoraxröntgenbild der klinisch oft fließende Übergang zwischen schwerem Infekt der tiefen Atemwege und einer Pneumonie schwierig zu erfassen ist, liegen exakte Daten zur Pneumonie-Inzidenz nicht vor. Es ist davon auszugehen, daß viele Pneumonien nicht diagnostiziert werden. In Deutschland schätzt man die Zahl der ambulant erworbenen Pneumonien auf 300 000–400 000 jährlich, von denen etwa 160 000–200 000 stationär behandelt werden.

Ätiologie

Erregerspektrum siehe Tabelle 7.29.

S. pneumoniae ist der am häufigsten nachgewiesene Erreger, gefolgt von H. influenzae. Gramnegative Pneumonien kommen fast nur bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen vor. In der Hälfte der Fälle gelingt kein Erregernachweis.

Risikofaktoren

- Alter des Patienten
- Grunderkrankungen
- Schweregrad der Erkrankung

sind Risikofaktoren, durch die sich das Spektrum der zu erwartenden Erreger eingrenzen läßt (s. Tab. 7.30).

Bei Patienten unter 60 Jahren kommen Infektionen mit Pneumokokken und atypischen Erregern häufig, gramnegative Pneumonien dagegen sehr selten vor. Nach Auslandsaufenthalten müssen Erreger von Pneumonien, die nicht in

Tab. 7.29 **Ambulant erworbene Pneumonien – Ursachen** (nach MacFarlane, 1993)

	Inzidenz (%)
bakteriell	
– Streptococcus pneumoniae	30–70
– Haemophilus influenzae	5–12
– Legionella pneumoniae	1–15
– Staphylococcus aureus	1–3
– Moraxella catarrhalis	0–1
– andere gramnegative Erreger	selten
atypisch	
– Mycoplasma pneumoniae	3–18
– Chlamydia spec.	2–10
– Coxiella burnetii	1–2
viral	
– Influenzavirus	5–10
– andere	5–8
kein Erregernachweis	30–50

Mitteleuropa vorkommen, in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden. Die meisten Patienten weisen als Risikofaktor eine Grunderkrankung auf (s. Tab. 7.30).

Abwehrmechanismen der unteren Atemwege

Trachea und Bronchien haben eine ähnliche anatomische Funktion wie der nasopharyngeale Raum. Die Verzweigung des Bronchialbaums ermöglicht einen Niederschlag von inhalierten Partikeln auf der Schleimhaut. Durch den Zilienbesatz der Schleimhaut werden diese Partikel aus den zentralen Atemwegen innerhalb von 2–4 Stunden und aus der Peripherie innerhalb von 24 Stunden zur Epiglottis transportiert. Diese mukoziliare Clearance ist nur bei intaktem Zusammenspiel von Flimmerepithel, Schlagfrequenz und Koordination der Zilien sowie Zusammensetzung der Schleimschicht effektiv. Bei vermehrter Sekretproduktion kommt dem Hustenreflex eine wichtige Rolle als Klärmechanismus der zentralen Atemwege zu. Entscheidend für die Effektivität des Hustenstoßes ist die intrabronchiale Flußgeschwindigkeit. Bei besonders zähem oder viskösem Schleim sowie bei geringen Flußgeschwindigkeiten ist die Effizienz des Mechanismus nicht ausreichend.
Die Schleimhaut der Trachea und der großen Bronchien enthält große Mengen an sekretorischem IGA, in den peripheren Atemwegen nimmt die Konzentration von verschiedenen IGG-Subklassen zu. Sekretorisches IGA verhindert virale Infektionen und vermindert auch die Kolonisation durch verschiedene Bakterien.
Partikel, die trotz dieser Abwehrmechanismen in die Alveolen kommen, werden durch die Alveolarmakrophagen phagozytiert oder durch verschiedene Abwehrmechanismen beseitigt (s. Tab. 7.31).

Tab. 7.30 **Erregerspektrum bei Risikofaktoren**

COPD
- Haemophilus influenzae
- Streptococcus pneumoniae
- Moraxella catarrhalis

Zilienfunktionsdefekte
- Pseudomonas spp.
- Staphylokokken
- Haemophilus influenzae

schwere Grunderkrankungen
- Haemophilus influenzae
- Pseudomonas species
- Klebsiellen

Influenzavirusinfektion
- bakterielle Superinfektion mit Staphylokokken
- Haemophilus influenzae
- Pneumokokken

Alkoholkrankheit
- Pneumokokken
- Klebsiellen
- Staphylococcus aureus
- Haemophilus influenzae
- Anaerobier (bei Aspiration)
- Legionellen

Aspiration
- Anaerobier (Bacteroides species, Fusobacterium species, Peptostreptokokkken)
- Staphylococcus aureus
- Klebsiellen

Auslandsaufenthalte
- Histoplasmose (USA, Mittel- und Südamerika, Indonesien, Afrika)
- Kokzidioidomykose (Südwesten der USA, Südamerika)

Tierexposition
- Tularämie, Bruzellose, Q-Fieber (Coxiella burnetii) (Rinder, Schafe, Ziegen)
- Q-Fieber (Katzen)
- Tularämie, Leptospirose (Wild- und Nagetiere)
- Chlamydia psittaci, Kryptokokkose, Histoplasmose (Vögel)

Tab. 7.31 **Abwehrmechanismen der unteren Atemwege**

mechanisch
- anatomische Barrieren
- Abwinkelung der Luftwege
- mukoziliare Clearance
- Hustenreflex

humoral/zellulär
- S-IgA
- Surfactant
- Opsonins-IgG, Fibronectin
- Komplement
- Alveolarmakrophagen
- neutrophile Granulozyten
- Plasmakomponenten
- vasoaktive Mediatoren

Pathophysiologie

Einer bakteriellen Pneumonie geht meistens die Kolonisation der oberen Atemwege voraus. Zur Keiminvasion in das Lungenparenchym kommt es, wenn in kleinen Mengen aspiriertes Sekret aus den oberen Atemwegen ausreichend virulente Erreger enthält, die die pulmonalen Abwehrmechanismen überwinden. Deshalb entstehen Pneumonien besonders bei Schädigung des respiratorischen Abwehrsystems, z.B. bei Verschlechterung einer Grunderkrankung oder bei Alkoholexzeß. Vermehrte Aspirationen treten auf, wenn die Funktion von Pharynx und Epiglottis durch neurologische Erkrankungen, Bewußtseinsstörungen oder lokale Probleme gestört ist.
Durch Viren, Mykobakterien, Pilze und atypische Erreger hervorgerufene Pneumonien werden meist durch Inhalation oder direkten Kontakt erworben. In seltenen Fällen kommt es zur hämatogenen Ausbreitung (z.B. bei Endokarditiden), auch können latente Infektionen (Tuberkulose, Zytomegalie-Virus) reaktiviert werden. Bei zu hoher Zahl oder Virulenz der Erreger lösen interzelluläre Signale eine Entzündungsreaktion durch Aktivierung von neutrophilen Granulozyten im Bereich des extraalveolären Lungenparenchyms aus.

Störung der mukoziliaren Clearance: Die mukoziliare Clearance kann durch Erkrankungen mit verminderter Zilienaktivität oder vermehrter Sekretviskosität beeinträchtigt werden. Zigarettenrauch hemmt die Zilienfunktion erheblich und führt zu einer vermehrten Mukusproduktion bis hin zu einem vollständigen Verlust der Zilien. Infektionen können z.B. das Ziliarepithel destruieren und dadurch zum Klärdefekt beitragen. Es gibt eine Reihe von seltenen intrinsischen Defekten der Zilienstruktur mit immotilen oder funktionsgestörten Zilien. Diese Defekte (z.B. Kartagener-Syndrom) können zu sinupulmonaler Sekretretention mit rezidivierenden Infekten führen.

Gestörter Hustenmechanismus: Für das Auftreten von Pneumonien ist ein gestörter Hustenmechanismus (z. B bei neuromuskulärer Schwäche oder bei Schmerzen während des Hustenvorganges) von zentraler Bedeutung.

Pathologisch-anatomisch unterscheidet man Pneumonien mit vorwiegendem Befall des Alveolarraumes (alveoläre Pneumonie, oft durch bakterielle Erreger verursacht) und des Interstitiums (interstitielle Pneumonie, oft viral bedingt).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Initiale Symptome
- Husten 90%
- Auswurf ca. 70% (z.T. blutig)
- Fieber ca. 68%
- thorakale Schmerzen 30%

Zusätzlich können gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe oder abdominelles Spannungsgefühl sowie zentralnervöse Symptome (Kopfschmerzen, Meningismus) auftreten. Bei typischen Pneumonien (z. B. S. pneumoniae) beginnt die Erkrankung plötzlich und mit hohem Fieber, während atypische Pneumonien oft langsam mit zunächst nur mäßiger Temperaturerhöhung und extrapulmonalen Beschwerden einsetzen. Pneumonien bei alten Menschen werden häufig initial übersehen, da oft als einziges Symptom Anorexie, Dehydratation, Verwirrtheit oder die Verschlimmerung eines chronisch bestehenden Leidens auftritt.

Diagnostisches Vorgehen

Abgeklärt werden muß:
- hat der Patient tatsächlich eine Pneumonie?
- welches ist der verursachende Erreger?

Basis der Diagnostik sind Anamnese und körperliche Untersuchung. Anamnestisch sind Alter des Patienten, vorbestehende chronische Erkrankungen, Schweregrad der Erkrankung und Ort des Krankheitserwerbs zu erfragen (s. Abb. 7.25).
Eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen in Inspirationsstellung ist zur Diagnose erforderlich; neben dem Unterschied zwischen schwerem Atemwegsinfekt und Pneumonie zeigt das Röntgenbild die Ausdehnung des Krankheitsprozesses und liefert differentialdiagnostische Hinweise.
Kriterien zur Diagnose der Pneumonie siehe Tabelle 7.32.

Körperliche Untersuchung

Die Patienten erscheinen schwer krank mit Tachypnoe (Atemfrequenz > 20/min), Nasenflügeln, evtl. Zyanose, manchmal mit begleitendem Herpes labialis. Physikalische

Tab. 7.32 **Kriterien zur Diagnose einer Pneumonie**

Hauptkriterium
– neu aufgetretenes Infiltrat im Röntgenbild des Thorax

Nebenkriterien
– Fieber ≥ 38,5 °C oder Hypothermie < 36,5 °C
– Leukozytose > 10 000/µl* oder Leukopenie < 4000/µl
– purulentes Sputum
– physikalische Zeichen der Pneumonie (z. B. perkutorische Dämpfung, verstärkte Bronchophonie; feinblasige, ohrnahe Rasselgeräusche; Bronchialatmen)
– Nachweis eines typischen Erregers

zur Diagnose gehören neben dem Hauptkriterium mindestens 2 Nebenkriterien

* ohne systemische Steroidmedikation

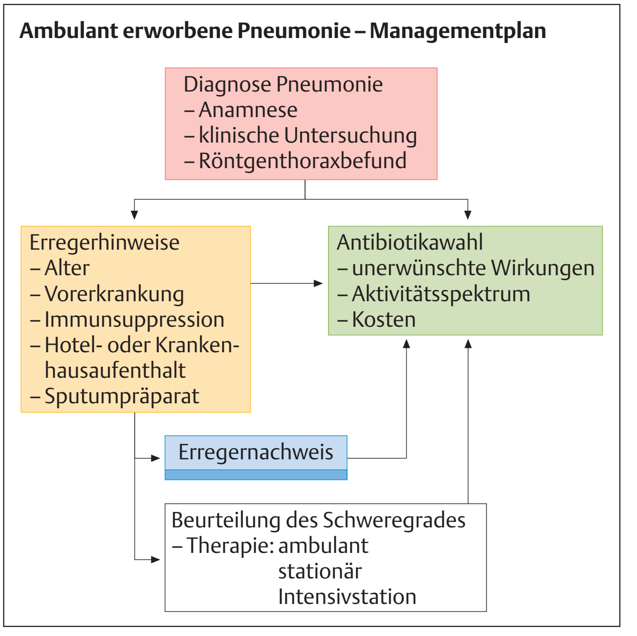


Abb. 7.25 Ambulant erworbene Pneumonie

Zeichen der pulmonalen Infiltration sind gedämpfter Klopfschall und verstärkter Stimmfremitus. Auskultatorisch ist Bronchialatmen mit ohrnahen diskontinuierlichen Rasselgeräuschen sowie positiver Bronchophonie zu hören. Bei begleitendem Pleuraerguß findet man einen abgeschwächten Stimmfremitus und ein abgeschwächtes Atemgeräusch. Bei überwiegend interstitieller Pneumonie oder bei kleinen Infiltraten können die physikalischen Befunde sehr diskret sein.

Laboruntersuchung

Bei Verdacht auf eine Pneumonie ist ein Differentialblutbild notwendig, die zusätzliche Bestimmung von BSG oder CRP ist hilfreich. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und von anderen Begleiterkrankungen kann die Bestimmung von Elektrolyten, Nierenfunktionswerten und Leberwerten indiziert sein.
Bei Dyspnoe ist zur Abschätzung der Hypoxie eine Blutgasanalyse notwendig, bei rezidivierenden Pneumonien die quantitative Bestimmung von Immunglobulinen (IGG, IGA, IGM, einschließlich IGG-Subklassen) sinnvoll. Bei schwerem Krankheitsbild und fehlendem Erregernachweis sollten zum Ausschluß einer Systemerkrankung (z. B. Morbus Wegener) immunologische Parameter bestimmt werden (ANF, ANCA).

Röntgenthoraxuntersuchung

Zur Diagnose und Differentialdiagnose der Pneumonie ist ein Thoraxröntgenbild im posterior-anterioren Strahlengang und im seitlichen Strahlengang erforderlich. Es zeigt die Ausdehnung des Krankheitsprozesses sowie vorbestehende pulmonale Veränderungen und gibt Informationen zu Fragen nach Pleuraerguß, Abszeßhöhle oder poststenotischer Pneumonie bei Bronchialkarzinom. Die Aufnahme im seitlichen Strahlengang ist insbesondere zur Lokalisation von infiltrativen Veränderungen wichtig. Im frühen Stadium einer Pneumonie ist in seltenen Fällen trotz eindeutigem Auskultationsbefund noch kein deutliches Infiltrat im Röntgenbild sichtbar. Kurzfristige Verlaufskontrollen sind deshalb angezeigt.

Röntgenmorphologische Zeichen einer Pneumonie:

- homogene, dichte, Lappen- oder Segment-kongruente Verschattung mit alveolärer und interstitieller Exsudation (Lobär -oder Lobulärpneumonie) initial mit konvexen Randbegrenzungen
- positives Bronchopneumogramm
- flaue, interstitielle, nicht lobär begrenzte Infiltrate (atypische Pneumonie)
- fleckförmige wandernde Infiltrate mit Abszedierung (z. B. Staphylokokkenpneumonie)

Abhängig vom Krankheitverlauf kann es zur schnellen Rückbildung des Infiltrates in wenigen Tagen oder zur Ausdehnung der Infiltrationen kommen.

Erregersicherung

Eine mikrobiologische Diagnostik ist nur bei Begleiterkrankungen, Immundefekten oder schwerem Krankheitsbild erforderlich. Bisher gelingt in 50–70% der Fälle ein Erregernachweis.
Die Untersuchung des Sputum-Grampräparates kann sehr hilfreich für die initiale Behandlung einer Pneumonie sein; die bakteriologische Untersuchung ist nur sinnvoll, wenn es sich um eitriges Sputum aus den unteren Atemwegen handelt. Bei Fieber und schwerem Krankheitsbild sollten Blutkulturen angelegt werden.
Bei Verdacht auf eine Infektion durch Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien und Viren können neben dem kulturellen Nachweis der Erreger immunserologische Methoden eingesetzt werden.
Besteht ein Pleuraerguß, muß zum Erregernachweis und Ausschluß eines Pleuraempyems eine Pleurapunktion durchgeführt werden.

Tab. 7.33 **Invasive Diagnostik bei ambulant erworbener Pneumonie – Indikationen**

Indikationen - invasive Diagnostik
– schweres Krankheitsbild
– definierte Immunsuppression
– Therapieversagen der kalkulierten Antibiotikatherapie
– Verdacht auf poststenotische Pneumonie
– Verdacht auf Tbc (bei negativem Sputum)

Invasive Diagnostik

Die invasive Diagnostik einer ambulant erworbenen Pneumonie ist nur unter bestimmten Voraussetzungen (s. Tab. 7.33) indiziert, gezielte Untersuchungen sollten bei Patienten mit schwerem Krankheitsbild oder Risikofaktoren eingesetzt werden.
Es gibt eine Reihe von invasiven diagnostischen Techniken zur Gewinnung von Bronchialsekret, das nicht durch die Mundflora kontaminiert wurde. Hierzu gehören transtracheale Aspiration, Bronchoskopie mit geschützter Bürste, bronchoalveoläre Lavage mit oder ohne Ballonkatheter und die direkte Lungenpunktion.

Indikationen zur stationären Aufnahme

Bei der initialen Untersuchung eines Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie ist der weitere Verlauf nur bedingt voraussehbar. Eine Reihe von Parametern haben sich jedoch als hilfreich bei der Identifikation von Hochrisikopatienten herausgestellt (s. Tab. 7.34). Liegen mindestens 2 der in Tabelle 7.34 aufgeführten Faktoren vor, ist das Mortalitätsrisiko deutlich erhöht. Patienten mit Risikofaktoren sollten immer stationär aufgenommen werden.

Pneumonieverläufe

Durch das klinische Bild und das Röntgenbild allein

- lassen sich keine Erreger mit ausreichender Sicherheit voneinander unterscheiden
- für einzelne Erreger typische Pneumonieverläufe sind bekannt

Pneumokokkenpneumonie

Charakteristisch: Leukozytose bis 30000/μl mit Linksverschiebung (bei immunkompetenten Patienten).
Pneumokokkenpneumonien können in jeder Altersgruppe vorkommen, betreffen jedoch vor allem Kinder und alte Menschen. Etwa die Hälfte der Patienten zeigt den Verlauf einer klassischen Pneumokokkenpneumonie mit oft wenige Tage nach einem Virusinfekt der oberen Luftwege auftretendem akuten Krankheitsbild (Schüttelfrost, Fieberanstieg auf bis zu 40 °C, pleuritische Beschwerden). Bei schmerzhaftem, zunächst unproduktivem Husten wird rostfarbenes Sputum gefördert. Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Erbrechen sind Begleitsymptome. Besonders bei älteren Patienten und bei Patienten mit vorbestehender COPD bestehen uncharak-

Tab. 7.34 **Nachgewiesene Risikofaktoren für eine erhöhte Pneumoniemortalität**

Patientencharakteristika	Klinik	Radiologie	Labor
Alter > 65 Jahre	Atemfrequenz > 30/min	Pneumonie > 1 Lappen	Leukozytose > 30 000/μl
COPD	diastolischer Blutdruck < 60 mmHg	Einschmelzungen	Leukopenie < 4000/μl
Diabetes mellitus	systolischer Blutdruck < 90 mmHg	Pleuraerguß	Granulozytopenie < 1000/μl
Niereninsuffizienz	Temperatur > 39 °C	rascher Progreß	aPO_2 (Raumluft) < 8 KPa
Myokardinsuffizienz	septische Streuherde		$aPCO_2$ (Raumluft) > 6 KPa
chronische Lebererkrankung, Alkoholkrankheit, psychiatrische Erkrankungen, HKT < 30%, Prädisposition: Aspiration, Splenektomie	Bewußtseinsstörungen		Kreatinin > 1,2 mg/dl Harnstoff > 20 mg/dl HB < 9 g/dl Fibrinspaltprodukte > 1 : 40
Unterernährung			metabolische Azidose PTT > 60 s Quick < 40%, positive Blutkultur

teristische Krankheitszeichen, oft nach einer Infektion der oberen Atemwege. Typisch ist ein homogenes lobäres Infiltrat im Röntgenbild des Thorax, seltener kommen jedoch auch beidseitige fleckige Infiltrate vor. Die Mortalität beträgt 5% bei vorher gesunden jungen Erwachsenen und steigt auf 30–50% bei älteren Erkrankten mit Nachweis einer Bakteriämie. Am häufigsten tritt der Tod in den ersten 24 Stunden nach Krankenhauseinweisung ein. Insbesondere bei splenektomierten Patienten kann es zu einem schweren septischen Krankheitsbild kommen (s. Abb. 7.26).

Haemophilus-influenzae-Pneumonie

Bei Kindern und Erwachsenen mit chronischen Grunderkrankungen kann es zu einem akuten Krankheitsbild kommen, das klinisch nicht von der Pneumokokkenpneumonie zu unterscheiden ist. Bei Patienten mit COPD dagegen beginnt die Pneumonie langsam mit Fieber, thorakalen Schmerzen und Dyspnoe. Im Vordergrund steht eine eitrige Bronchitis mit produktivem Husten. Häufig entwickeln sich Pleuraergüsse, und im Röntgenbild zeigen sich oft beidseitige diffuse Infiltrate.

Mykoplasmenpneumonie

Mykoplasmeninfektionen kommen überwiegend bei Kindern und jungen Erwachsenen vor, sie werden durch Tröpfcheninfektion übertragen. Nach einer Inkubationszeit von etwa 14 Tagen treten meist nur Symptome eines Infektes der oberen Atemwege mit Rhinitis, Pharyngitis und trockenem Husten auf. Etwa 10% der Erkrankten entwickeln eine Pneumonie mit Temperaturen um 38 °C und Hustenattacken, oft in Begleitung von Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie einem flüchtigen makulopapulösen Exanthem. Meist verläuft die Erkrankung mild, die Temperatur sinkt nach 3–10 Tagen. Aber auch schwere Verläufe mit Multiorganversagen und Entwicklung eines ARDS (adult respiratory distress syndrome) sind möglich. Häufig finden sich Manifestationen an anderen Organen. Bei 30–50% der Patienten lassen sich Kälteagglutinine nachweisen.
Radiologisch sieht man oft diffuse milchglasartige Verschattungen, interstitielle Zeichnungsvermehrung, fleckige Infiltrate meist in den Unterlappen oder homogene segmentale oder lobäre Infiltrate.

Chlamydienpneumonie

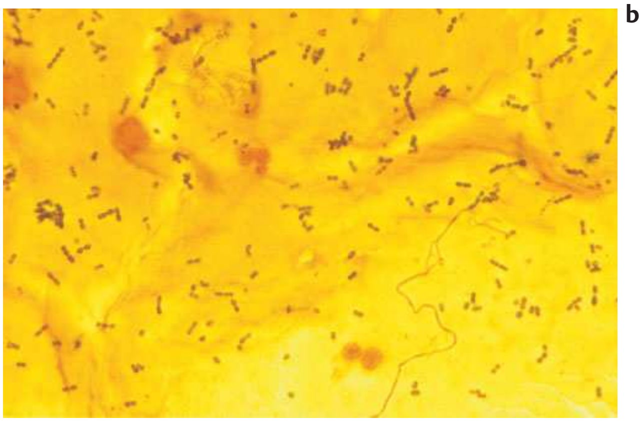
Neben Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci wurde Chlamydia pneumoniae erst 1983 als eigene Bakterien-Spezies entdeckt, obwohl etwa 10% der ambulant erworbenen Pneumonien durch Chlamydia pneumoniae verursacht werden. Die Ansteckung erfolgt über eine Tröpfcheninfektion. Nach einer langen Inkubationszeit von etwa 30 Tagen entwickelt sich bei 70–90% der Erkrankten nur ein grippaler Infekt, z. T. mit Laryngitis und langanhaltender Bronchitis. Eine Pneumonie tritt überwiegend bei über 60jährigen Patienten auf. Schwere Verläufe sind selten und betreffen vor allem chronisch Kranke. Bei einigen Patienten entsteht während der Infektion eine bronchiale Obstruktion. Auch ein Zusammenhang zwischen Chlamydia-pneumoniae-Infektion und der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung wird diskutiert. Im Röntgenbild findet man meistens subsegmentale fleckige Infiltrate, ausgedehnte bilaterale Infiltrate sind selten (s. Abb. 7.27). Als Komplikationen wurden Pleuritis, Arthritiden, Myokarditis und Erythema nodosum beschrieben.
Seltene Infektionen mit Chlamydia psittaci als Erreger der Ornithose können durch verschiedene Vogelarten auf den Menschen übertragen werden. Neben Fieber, Husten, Kopfschmerzen und einer Pharyngitis findet sich häufig eine Splenomegalie. Das Röntgenbild zeigt oft wandernde Infiltrate oder diffuse milchglasartige Verschattungen.
Chlamydia trachomatis verursacht Infekte des Urogenitaltrakts. Es kann über eine Genitalinfektion der Mutter auf das Neugeborene übertragen werden und eine Pneumonie verursachen.

Legionellenpneumonie

Charakteristisch: mäßige Leukozytose zwischen 10 000/µl und 15 000/µl mit Linksverschiebung und Lymphopenie.
Legionellen sind gramnegative Stäbchen, von denen bisher mindestens 34 verschiedene Spezies mit 52 Serogruppen bekannt sind. Der erste Erreger wurde 1976 entdeckt, als unter den Teilnehmern eines Treffens amerikanischer Kriegsveteranen eine Epidemie von Pneumoniefällen aufgetreten war. L. pneumophila der Serogruppen 1,6 und 4 sowie L. micdadei werden als häufigste Stämme bei Legionelleninfektio-

a





b

Abb. 7.26 Pneumokokkenpneumonie nach Splenektomie (46jähriger Patient mit Leberzirrhose)
a) Thoraxröntgenbild: Homogenes Infiltrat des rechten Oberlappens und beginnende Infiltration der linken Lunge
b) Grampräparat: Nachweis von Pneumokokken (zur Verfügung gestellt vom Mikrobiologischen Institut der Uniklinik Homburg)

a





b

Abb. 7.27 Cor pulmonale bei COPD und schwerer Chlamydienpneumonie (69jähriger Patient, Röntgenthorax)
a) bei stationärer Aufnahme beidseitige fleckige, z. T. konfluierende Infiltrate
b) nach 3 Monaten fast vollständige Rückbildung der Infiltrate

nen nachgewiesen. Legionellenpneumonien treten bei vorher gesunden Patienten im Rahmen kleiner Epidemien oder sporadisch auf, können aber auch bei immuninkompetenten Patienten (z.B. Steriodtherapie, Chemotherapie) vorkommen oder nosokomial erworben sein. Legionellen kommen in Süßwassergewässern vor und bevorzugen ein warmes und feuchtes Milieu. Sie sind deshalb in kontaminierten Klimaanlagen, Heißwasserboilern und Wasserleitungen zu finden. Die Infektion erfolgt inhalativ über erregerhaltige Aerosole oder möglicherweise durch Aspiration von kontaminiertem Trinkwasser. Nach kurzer Inkubationszeit von nur 2–10 Tagen reichen die Symptome von einem leichten Atemwegsinfekt bis zu einem schweren Krankheitsbild mit progredienter respiratorischer Insuffizienz und Multiorganversagen.
Legionellenpneumonien können sehr schwere Verläufe haben, so daß die Zahl der stationären Aufnahmen (9–12%) und Intensivbehandlungen (4–37%) ansteigt. Häufig sind ein grippeähnliches Prodromalstadium und extrapulmonale Beteiligung in Form einer Diarrhoe oder neurologischer Symptomatik (s. Tab. 7.35). Im Thoraxröntgenbild sind alveoläre fleckförmige Infiltrate typisch (s. Abb. 7.28), die bei 70% der Patienten konfluieren. Initial finden sich meist einseitige, auf einen Lungenlappen begrenzte Infiltrationen, im weiteren Krankheitsverlauf werden bei über der Hälfte der Patienten beide Seiten befallen. Selten können, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, auch Kavernen auftreten. Die Rückbildung der röntgenologischen Veränderungen dauert mehrere Wochen bis Monate, narbige Residuen sind häufig.
Eine Legionellenpneumonie läßt sich klinisch und im Röntgenbild nicht mit ausreichender Sicherheit von anderen bakteriellen Pneumonien unterscheiden. Die Diagnose wird oft erst retrospektiv durch Ergebnisse serologischer Verläufe gestellt, seltener gelingt der frühe Nachweis in Kulturen oder im Antigendirektnachweis. Bei unbekanntem Erreger einer ambulant erworbenen Pneumonie muß daher immer eine Legionellenpneumonie mit in Betracht gezogen werden.

Viruspneumonie

Etwa die Hälfte der nachgewiesenen Viruspneumonien wird durch Influenzaviren verursacht. Während der jährlichen Influenza-A-Epidemien in den Wintermonaten kann es insbesondere bei älteren Menschen und bei Patienten mit chronischen Erkrankungen zu einer Pneumonie mit schwerem Krankheitsbild und Tod kommen. Influenza-B-Infektionen sind weniger virulent und verursachen selten eine Pneumonie.
Die meisten viralen Infekte der unteren Atemwege gehen mit Schädigung des bronchialen Epithels einher und begünstigen dadurch bakterielle Superinfektionen, z.B. mit hämolysierenden Staphylokokken, H. influenzae und Pneumokokken.

Tab. 7.35 **Legionellenpneumonie – Klinische Befunde** (nach Kirby)

Symptome	
– Husten	85%
– Dyspnoe	56%
– Kopfschmerzen	43%
– Myalgien/Arthralgien	43%
– Diarrhoe	36%
– Thoraxschmerzen	34%
– Schwitzen	26%
– Übelkeit	24%
körperliche Untersuchung	
– Fieber	90%
– relative Bradykardie	65%
– neurologische Ausfälle	26%
Laboruntersuchungen	
– Hyponatriämie	68%
– Leukozytose	45%
– erhöhte Leberenzyme	65%
– Nierenversagen	13%

a b

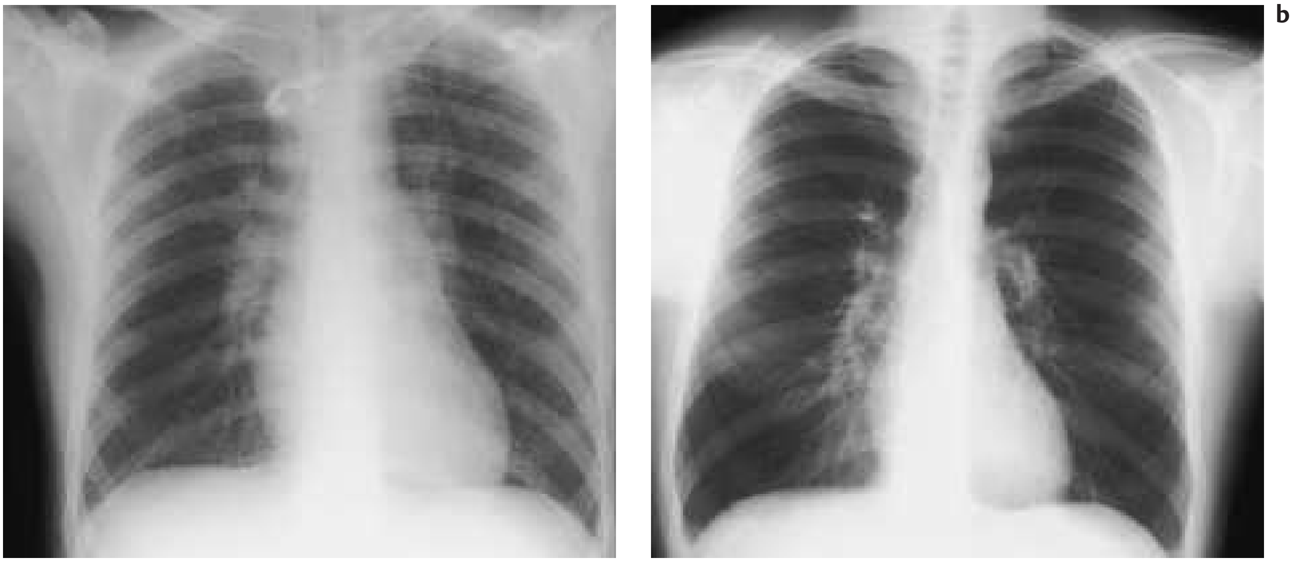


Abb. 7.28 Schwere, beatmungspflichtige Legionellenpneumonie (21jähriger Patient, Röntgenthorax)
a) ausgeprägte beidseitige feinfleckige Zeichnungsvermehrung
b) nach 4 Monaten Normalisierung des Röntgenbefundes

Differentialdiagnose der ambulant erworbenen Pneumonie

In die Differentialdiagnose müssen alle pulmonalen Erkrankungen, die mit einem Infiltrat einhergehen, einbezogen werden; am häufigsten sind poststenotische Pneumonien bei Bronchialkarzinom oder Infarktpneumonien nach Lungenembolie.
Bei Verdacht auf eine nichterregerbedingte Lungenerkrankung sollten zusätzliche Untersuchungen (CT, antinukleäre Faktoren [ANF] Rheumafaktoren [RF], antigranulozytäre Antikörper [ANCA], bronchoalveoläre Lavage, eine transbronchiale Biopsie, evtl. offene Lungenbiopsie) durchgeführt werden. Ein Vergleich der Röntgenbilder mit älteren Aufnahmen ist oft sehr hilfreich.

Therapie

Medikamentöse Behandlung

Zu Therapiebeginn ist der Erreger fast nie bekannt. Am Anfang steht daher eine „kalkulierte" Antibiotikatherapie, die die mit größter Wahrscheinlichkeit auftretenden Erreger erfaßt. Dabei ist folgendes zu berücksichtigen:

- Resistenzlage
- Überempfindlichkeiten des Patienten gegen Antibiotika
- mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten
- unerwünschte Wirkungen
- Kosten der Therapie

Therapieempfehlungen in Abhängigkeit von Alter und Schweregrad der Erkrankung siehe Plus 7.25, zur Resistenzentwicklung siehe Plus 7.26.
Die antibiotische Therapie bei bakteriellen Pneumonien (z.B. S. pneumoniae) sollte etwa 7–10 Tage betragen, Infektionen mit Mykoplasma pneumoniae oder Chlamydia pneumoniae erfordern eine 10–14tägige Behandlung. Zur Behandlung der Legionellenpneumonie siehe Plus 7.27. Bei Einsatz von Acithromycin ist wegen der langen Halbwertszeit eine Therapiedauer von 3–5 Tagen ausreichend, die Substanz ist jedoch vorläufig nur bei unkomplizierter Pneumonie und leichtem Krankheitsverlauf als Monotherapie zu empfehlen.

Behandlung von Pneumonien in Schwangerschaft und Stillzeit

In 1–3 von 1000 Schwangerschaften kann eine Pneumonie auftreten, ohne daß bei der Hälfte der Patientinnen eine Grunderkrankung bekannt gewesen wäre. Angst vor Schädigung des Kindes durch die Antibiotikatherapie kann zu einer Verzögerung der Therapieeinleitung führen. Bei Schwangeren ist wegen potentieller Komplikationen vor Therapieeinleitung möglichst eine Materialasservation zur Erregeridentifikation zu empfehlen (ohne Therapieverzögerung) und eine stationäre Aufnahme zu erwägen. Während der gesamten Schwangerschaft und der Stillzeit ist die Gabe von Penicillin und Aminopenicillinen möglich. Der Einsatz von Erythromycin im 1. Trimenon sollte nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen. In den späteren Schwangerschaftsmonaten und in der Stillzeit kann Erythromycin gegeben werden.
Da Erythromycin-Estolat häufiger Leberschädigungen als andere Erythromycinverbindungen hervorruft, sollte in der Schwangerschaft auf seinen Einsatz möglichst verzichtet werden. Zur Wirkung von Roxithromycin, Clarithromycin und Azithromycin während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Chinolone sind während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert, da sie im Tierversuch zu Fehlbildungen der Knochen führten. Tetrazykline sind während der Schwangerschaft und Stillzeit ebenfalls kontraindiziert.

Unterstützende Maßnahmen

Wesentlicher Bestandteil der Therapie ist die Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung eines adäquaten Gasaustausches. Die Patienten sollten keine sauerstoffverbrauchenden Tätigkeiten durchführen (Bettruhe!). Bei Hypoxämie (paO_2 < 8 kPa) oder bei Hyperventilation ist zur Erhaltung des PO_2 die Gabe von Sauerstoff über eine Nasensonde oder Maske

PLUS

7.25 Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie

Alter ≤ 60 Jahre, keine spezifischen Risikofaktoren
Leitkeime
– Streptococcus pneumoniae, Mykoplasmen, pneumotrope Viren, Chlamydia pneumoniae
– Haemophilus influenzae
seltener: Legionella spp., Staphylococcus aures, M. tuberculosis, gramnegative Aerobier, Coxiella burnetii
Therapie
– Makrolide
- Erythromycin 4 x 500 mg oral
- Roxithromycin 2 x 150 mg
- Clarithromycin 2 x 250–500 mg
- Acithromycin 250 mg/d für 3–5 Tage, 500 mg Tag 1

bei Kontraindikationen gegen Makrolide
– Tetrazykline, z. B. Doxyzyklin 100–200 mg

Alter ≥ 60 Jahre oder mit chronischer Grunderkrankung
Leitkeime
Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Chlamydia pneumoniae, pneumotrope Viren, Staphylokokken, gramnegative Erreger
seltener: Legionella spp., Moraxella catarrhalis
Therapie
– Aminopenicillin/β-Lactamaseinhibitor, z. B. Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 500 mg oral
oder
– Cephalosporin der 2. Generation, z. B. Cefpodoxim 2 x 200 mg, Cefuroxim 2 x 500 mg oral
– bei Bedarf mit Makroliden

Stationäre Behandlung, leichtes bis mittelschweres Krankheitsbild
Leitkeime
– Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Legionella spp., gramnegative Erreger, Chlamydia pneumoniae, pneumotrope Viren, Staphylokokken
Therapie
– Cephalosporin der 2. oder 3. Generation, z. B. Cefuroxim 2 x 1,5 g, Cefotaxim 2 x 2 g i. v.
oder
– Aminopenicillin/β-Lactamaseinhibitor, z. B. Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 1,2 g, Ampicillin/Sulbactam 3 x 3 g i. v.
– bei Bedarf mit Makroliden

Stationäre Behandlung, schweres Krankheitsbild
Leitkeime
– S. pneumoniae, H. influenzae, Legionella spp., gramnegative Erreger, Chlamydia pneumoniae, pneumotrope Viren, Staphylokokken
Therapie
– Makrolid, z. B. Erythromycin 4 x 500 mg–1000 mg i. v., plus Cephalosporin der 3. Generation mit Pseudomonaswirkung, z. B. Ceftazidim 2-3 x 2 g i. v.
weitere Substanzen mit Pseudomonaswirkung
– z. B. Imipenem 2 x 1 g i. v., Ciprofloxacin 2 x 200 mg i. v.

7.26 Antibiotikumwahl

Jedes gewählte Antibiotikum muß gegen den häufigsten Erreger, S. pneumoniae, wirken. Penicillin wäre hier das Mittel der Wahl, viele andere Erreger wie Legionellen und Mykoplasmen werden hiermit jedoch nicht erfaßt. Eine verminderte Empfindlichkeit von S. pneumoniae gegen Penicillin wird seit einigen Jahren beobachtet. Zu den Ländern mit einer sehr hohen Resistenzrate zählen derzeit Südafrika, Spanien, Polen und Ungarn. Neu ist in den letzten Jahren das Auftreten von hochresistenten Pneumokokkenstämmen (MHK > 2 ug/ml). In Deutschland sind 11 % aller Pneumokokken mäßig resistent gegenüber Penicillin, und es tauchen auch hier hochgradig resistente Stämme auf (2 %). Höhere Resistenzraten der Pneumokokken werden gegenüber Tetrazyklinen angegeben, in Deutschland 15–20 %, in Großbritanien 30 %. Es sollten daher in Europa keine Tetrazykline zur Primärtherapie einer ambulant erworbenen Pneumonie eingesetzt werden.
Chinolone sind gegen grampositive Kokken nur begrenzt wirksam, sie sollten nur nach Erregeraustestung eingesetzt werden. Gegen S. pneumoniae sind Makrolide (Resistenzrate 5 %) sowie Cephalosporine ausreichend wirksam.
Makrolide und Tetrazykline sind das Mittel der Wahl in der Therapie von Mykoplasma pneumoniae. Mykoplasma pneumoniae ist gegenüber allen Penicillinen, Cephalosporinen und Trimethoprim resistent. Gegenüber Chinolonen sind Mykoplasmen nur mäßig empfindlich.
Bei einer Chlamydia-Pneumonie sind Makrolide oder Tetrazykline einzusetzen, Clarithromycin ist das wirksamste Makrolid gegen Chlamydien.
Antibiotikum der Wahl bei einer H.-influenzae-Pneumonie ist ein Aminopenicillin. Jedoch nimmt die Resistenzrate von H. influenzae gegenüber Aminopenicillinen zu. Durch das Hinzufügen eines ß-Lactamase-Inhibitors wie Clavulansäure oder Sulbactam kann die Wirksamkeit wiederhergestellt werden, wenn die Resistenz auf einer Produktion von ß-Lactamase beruht.
Chinolone zeigen eine gute Wirkung gegen H. influenzae. Erythromycin ist nur begrenzt gegen H. influenzae wirksam, die neueren Makrolide Clarithromycin, Roxithromycin oder Azithromycin zeigen hier deutlich größere Erfolge.
Da Moraxella catarrhalis in über 90 % resistent gegenüber Ampicillin ist, sollte Ampicillin in Kombination mit einem ß-Lactamase-Inhibitor wie Clavulansäure gegeben werden. Mittel der zweiten Wahl sind Makrolide.
Bei Nachweis einer Legionelleninfektion ist Erythromycin Mittel der Wahl. Patienten mit schwerem Krankheitsbild oder Grunderkrankungen (z. B. Immundefekte) sollten drei Wochen lang behandelt werden, in Einzelfällen kann eine längere Therapie erforderlich sein. Bei vorher gesunden Patienten mit leichtem Krankheitsbild und gutem Therapieansprechen kann die Behandlung nach 12–14 Tagen beendet werden.
Die neuen Makrolide Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin haben eine bessere In-vitro-Aktivität gegen Legionellen als Erythromycin, allerdings fehlen noch ausreichende klinische Vergleichsdaten.
Bei lebensbedrohlicher Erkrankung wird eine Kombination von Erythromycin mit Rifampicin (2 x 450–600 mg/d) empfohlen.
Bei Kontraindikationen gegen Erythromycin ist Doxycyclin 2 x 100 mg die empfohlene Therapiealternative, ggf. durch Rifampicin ergänzt. Auch Ciprofloxacin ist gut gegen Legionellen wirksam. Nicht wirksam gegen Legionellen sind Penicilline, Cephalosporine und Aminoglykoside.

7.27 Therapie der Legionelleninfektion

Therapie der Wahl
- initial Erythromycin 3–4 x 1 g/d i. v.

nach Therapieansprechen oder bei Patienten ohne Risikofaktoren
- Erythromycin 4 x 500 mg oral
- Clarithromycin 2 x 500 mg oral

bei lebensbedrohlicher Erkrankung
- Erythromycin 4 x 1 g/d i. v. plus Rifampicin 2 x 450–600 mg/d

bei Kontraindikationen gegen Erythromycin
- Doxycyclin 2 x 100 mg
- bei Bedarf durch Rifampicin ergänzen
  z. B. Ciprofloxacin 2 x 200–400 mg

notwendig. Zur Sekretmobilisation gehört weiterhin eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, vor allem bei Patienten mit hohem Fieber. Bei pleuritischen Schmerzen kann eine Analgetikagabe die Ventilation und die Sekretmobilisation wesentlich erleichtern. Zusätzlich muß auf einen ausgeglichenen Elektrolythaushalt geachtet werden. Insbesondere Hypophosphatämien können zu einer ausgeprägten Schwäche der Inspirationsmuskulatur mit respiratorischem Pumpversagen führen. Zur Verbesserung der mukoziliaren Clearance trägt eine Inhalationstherapie mit physiologischer Kochsalzlösung und β_2-Mimetika bei. Bei sehr zähem, schlecht mobilisierbarem Sekret kann neben krankengymnastischer Therapie mit posturaler Drainage und Vibrations- und Klopfmassage eine therapeutische Bronchoskopie notwendig werden.

Beatmung

Gelingt keine ausreichende Oxygenierung, so kann eine maschinelle Beatmung erforderlich werden. Bei einigen Patienten kann eine vorübergehende Entlastung der Atemmuskulatur durch eine Druckunterstützung mit Hilfe eines CPAP (continuous positive airway pressure)- oder BiPAP (bi-level positive airway pressure)-Gerätes eine Intubation ersetzen. Zu Einzelheiten der Beatmungstherapie siehe Kapitel Intensivmedizin und nosokomiale Pneumonie.

Verlauf

Nach Beginn der antibiotischen Therapie ist das Ansprechen auf die Behandlung zu dokumentieren. In den ersten 72 Stunden nach Therapiebeginn sollte eine Umstellung nur erfolgen, wenn ein Erreger identifiziert wurde, der nicht durch die initiale Therapie erfaßt wird, oder eine eindeutige klinische Verschlechterung eintritt. Trotz adäquater Therapie kann ein verzögertes Ansprechen beobachtet werden, insbesondere wenn pulmonale Grunderkrankungen oder ein vorher undiagnostizierter Immundefekt bestehen, sowie bei sehr virulenten Erregern. Abhängig vom klinischen Verlauf können intensivmedizinische Maßnahmen wie Beatmung oder Kreislaufunterstützung notwendig werden.
Bei vorher Gesunden kommt es meist zu einem sehr schnellen klinischen Ansprechen mit Abklingen des Fiebers innerhalb von 2–4 Tagen. Trotz klinischer Besserung kann es bis zur Normalisierung des physikalischen Untersuchungsbefundes sowie des Röntgenthoraxbefundes einige Wochen dauern. Auch die Rekonvaleszenz kann sich hinauszögern, Schwäche und leichte Ermüdbarkeit können mehrere Monate anhalten. Deutliche Verschlechterung des Röntgenbefundes in den ersten 48 Stunden weist auf eine möglicherweise nicht ausreichende Therapie hin. Bei Patienten, die nicht auf die initiale Therapie ansprechen, müssen nichtinfektiöse Ursachen, Antibiotikaresistenz, erregerbedingte Komplikationen (z.B. Empyem, Abszedierung, Mischinfektion), nichtbakterielle Erreger oder ein vorher undiagnostizierter Immundefekt erwogen werden, um ggf. eine erneute Diagnostik einzuleiten.

Prognose

Die Mortalität von Patienten unter 60 Jahren ohne chronische Erkrankungen ist sehr niedrig (1%); in 10% der Fälle ist mit Komplikationen, die eine stationäre Aufnahme erforderlich machen, zu rechnen. Ist eine Krankenhausbehandlung erforderlich, liegt die Letalität einer ambulant erworbenen Pneumonie zwischen 5–20%. Bei 10% aller stationär behandelten Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie wird zeitweise eine Beatmung notwendig. 80% der Todesfälle bei Pneumonien betreffen ältere Menschen (> 65 Jahre).
Legionellenpneumonien weisen die höchste Mortalität auf. Etwa 25% der stationär mit einer Legionellenpneumonie aufgenommenen Patienten müssen intensivmedizinisch behandelt werden, die Mortalität beträgt hier 10–30%. Bei Chlamydia-pneumoniae-Infektionen liegt die Mortalität bei 5%.

Prävention

Ältere Menschen sind durch chronische Erkrankungen und eine Abnahme der Abwehrfunktionen für Pneumonien besonders empfänglich, weshalb über 60jährige und Patienten mit Risikofaktoren jährlich gegen Influenza geimpft werden sollten. Der Impfschutz setzt nach 2 Wochen ein und bleibt ein halbes Jahr bestehen. In Entwicklung befinden sich DNA-Impfstoffe, die eine länger anhaltende Schutzwirkung, unabhängig vom Antigenshift, bieten. Die Impfung mildert den Krankheitsverlauf und verringert bei über 60jährigen das Risiko von Pneumonie, Krankenhausaufnahme und Tod während Influenzaepidemien um die Hälfte.
(Indikationen zur Pneumokokkenimpfung siehe Tabelle 7.36; Einzelheiten siehe Abschnitt Infektionskrankheiten).

Tab. 7.36 **Pneumokokkenimpfung – Indikationen** (nach Ortiz und LaForce, 1994)

- Alter > 65 Jahre
- chronische pulmonale Erkrankungen (COPD)
- chronische kardiale Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz)
- chronische Lebererkrankung
- Splenektomie
- Diabetes mellitus
- chronische Niereninsuffizienz*
- Lymphome*
- Multiples Myelom*
- HIV-Infektion*

* trotz niedrigerem Antikörperanstieg erwägen

Nosokomiale Pneumonie

Synonym: im Krankenhaus erworbene Pneumonie
englisch: nosocomial pneumonia

Grundlagen

Epidemiologie

Als nosokomial werden Pneumonien bezeichnet, die frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftreten. Bei 0,6–1,0 von 100 Krankenhauspatienten kommt es im Verlauf des stationären Aufenthaltes zu einer Pneumonie (ca. 120000 jährlich in Deutschland, 25% versterben an der Erkrankung). Die Pneumonie ist nach den Harnwegsinfekten und chirurgischen Wundinfekten die dritthäufigste im Krankenhaus erworbene Infektion und die häufigste Infektion auf der Intensivstation. Die Inzidenz der nosokomialen Pneumonie steigt mit der Dauer des stationären Aufenthaltes, insbesondere bei Behandlung auf einer Intensivstation. Pneumonien, die im Krankenhaus auftreten, werden meist durch Grunderkrankungen (z. B. chronische Bronchitis, Diabetes mellitus) gebahnt oder treten nach Operationen auf.
Risikofaktoren siehe Tabelle 7.37.

Tab 7.37 **Risikofaktoren für eine nosokomiale Pneumonie***

endogen
- Alter
- chronische Atemwegserkrankung
- Schwere der Grundkrankheit
- Bewußtseinsstörung

exogen
- Beatmung
- Antazida-Therapie
- Oberbauch- oder Thoraxoperationen
- vorausgegangene Antibiotikatherapie
- Magensonde
- immunsuppressive Therapie

* mod. nach Dal Nogare 1994

Pathopysiologie

Einer bakteriellen Pneumonie geht meistens die Kolonisation der oberen Atemwege voraus. Nach stationärer Aufnahme kommt es zu einer Verdrängung der Normalflora mit Krankenhaus-typischen Mikroorganismen wie Enterobakterien oder Pseudomonas. Zur Keiminvasion in das Lungenparenchym kommt es, wenn in kleinen Mengen aspiriertes Sekret aus den oberen Atemwegen ausreichend virulente Erreger enthält, die die pulmonalen Abwehrmechanismen überwinden.
Hauptsächliche Riskofaktoren für das Entstehen einer nosokomialen Pneumonie sind Intubation und Dauer der Beatmung. Die tracheale Intubation begünstigt Aspirationen, da die natürlichen Schranken zwischen Oropharynx und Trachea durchbrochen sind. Andere Risikofaktoren sind COPD, schwere Grunderkrankungen, Alter > 60 Jahre, eine vorausgegangene antibiotische Therapie, eine Therapie mit Antazida, Operationen, Aspiration und Schädel-Hirn-Traumata.
Der Magen ist ein potentielles Reservoir für Bakterien, die durch Kolonisation des Oropharynx und Mikroaspirationen eine nosokomiale Pneumonie verursachen können. Besonders bei nasaler Intubation und Vorhandensein einer Magensonde kann eine Sinusitis entstehen, die die Entwicklung einer Pneumonie ebenfalls begünstigt.
Ein nicht zu vernachlässigender Infektionsweg im Krankenhaus ist die Übertragung von Erregern durch medizinische Mitarbeiter oder andere Patienten (Hände, Nasenrachenraum).

Erregerspektrum

Für das Entstehen einer nosokomialen Pneumonie ist ein breites Erregerspektrum verantwortlich. Häufigste Erreger sind gramnegative Keime wie Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter-Spezies, Klebsiella und Escherichia coli. Mit grampositiven Keimen, z. B. S. aureus, muß in etwa 15% der Pneumonien gerechnet werden. Bei 25–46% der beatmeten Patienten liegen Mischinfektionen vor. Die zu erwartenden Erreger unterscheiden sich oft nicht nur von Krankenhaus zu Krankenhaus, sondern variieren auch innerhalb verschiedener Abteilungen. Abhängig von prädisponierenden Faktoren steigt die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit bestimmten Erregern (s. Tab. 7.38). Bei Patienten ohne spezifische Risikofaktoren wird die Pneumonie meist durch S. aureus, gramnegative Keime (außer Pseudomonas aeruginosa), Haemophilus spec. und z. T. auch Pneumokokken verursacht (s. Tab. 7.39). Eine längere stationäre Behandlung und Beatmung sind Risikofaktoren für Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen. S. aureus scheint besonders bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma oder Diabetes mellitus vorzukommen. Unter Kortikosteroidtherapie ist mit Legionellen, Pseudomonas spp. und Aspergillus spp. zu rechnen. Methicillinresistente Staphylokokken (MRSA) stellen ein zunehmendes Problem in Krankenhäusern dar. Eindeutige Risikofaktoren für eine MRSA-Infektion sind eine COPD, Beatmungsdauer von mehr als 6 Tagen oder eine Steroidtherapie. Der größte Risikofaktor ist jedoch eine vorherige antibiotische Therapie. Nach vorausgegangener Antibiose wachsen bei immunkompetenten Patienten häufig Pilze im Bronchialaspirat, die jedoch nur sehr selten eine Pneumonie verursachen, sondern Ausdruck einer Kolonisation sind.

Tab 7.38 **Nosokomiale Pneumonie – Wahrscheinliche Erreger in Abhängigkeit von der klinischen Situation**

	häufig	seltener
postoperativ	Staphylokokken	Streptokokken
Beatmung	Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokken	Enterobacter spp.
Aspiration	Mundflora, Bacteroides	Staphylokokken
atypische Pneumonie	Legionella pneumophila, Mykoplasma pneum., Chlamydia spp.	Legionella spp.
Pneumonie unter Antibiotikatherapie	resistente Erreger, Staphylokokken, Klebsiellen, Pseudomonas aerug., Enterobacter spp.	Acinetobacter

Tab 7.39 **Nosokomiale Pneumonien – Prädisponierende Faktoren für verschiedene Erreger**

Leitkeime
- Staphylococcus aureus, Klebsiella spp., Enterobacter spp., E. coli, Proteus spp., Serratia marcescens, Haemophilus influenzae

stationäre Behandlung ohne spezifische Risikofaktoren

Staphylococcus aureus
- Koma
- Diabetes mellitus
- Kopfverletzungen
- Niereninsuffizienz
- Influenzavirusinfektion
- vorherige Antibiotikatherapie: MRSA

Pseudomonas aeruginosa
- vorherige Antibiotikatherapie
- Beatmung
- Kortikosteroidtherapie
- Chronische Lungenerkrankung
- Malnutrition

H. influenzae
- keine vorherige Antibiotikatherapie

Legionella spp.
- Kortikosteroidtherapie
- Chemotherapie

Anaerobier
- Aspiration
- thorakoabdominale Operation

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Häufig kann die Verschlimmerung eines anderen, chronisch bestehenden Leidens Hinweis auf eine nosokomiale Pneumonie sein.
Eine schwere nosokomiale Pneumonie wird definiert durch die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung, Beatmung, Bedarf von mehr als 40% Sauerstoff in der Inspirationsluft, um eine Sauerstoffsättigung von 90% zu erreichen, schnelle Progression der Infiltrationen in der Röntgenaufnahme, Befall mehrerer Lungenlappen oder Zeichen einer Sepsis mit Versagen der peripheren Kreislaufregulation (erhöhtes Herzzeitvolumen bei vermindertem systemischem Gefäßwiderstand) und Multiorganversagen.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose der nosokomialen Pneumonie ist selbst für einen erfahrenen Kliniker eine Herausforderung, denn das klinische Bild ist zumeist durch die bestehende Grundkrankheit und Begleiterkrankungen überlagert. Klinischer Befund und Röntgenmorphologie erlauben nur eine Diagnosesicherheit von etwa 70%. Nur durch gezielte Diagnostik (geschützte Bürste, protected specimen brush) oder bronchoalveoläre Lavage (BAL) können verläßliche Aussagen über das Vorliegen einer nosokomialen Pneumonie gemacht werden.
Beim Auftreten von Fieber oder einem pulmonalen Infiltrat sollte eine sorgfältige Untersuchung des Patienten erfolgen (einschließlich Eintrittsstellen venöser, arterieller Zugänge, Blasenkatheter, Drainagen usw.; s. Tab. 7.40). Zum Erregernachweis und zum Ausschluß anderer Infektionsherde sollte, abhängig von der Symptomatik, Material untersucht werden.

Tab. 7.40 **Nosokomiale Pneumonie – Diagnostisches Vorgehen beim Auftreten von Fieber**

- ausführliche Anamnese
- sorgfältige Untersuchung des Patienten
- Thoraxröntgenaufnahme
- Laboruntersuchungen
- Blutgasanalyse
- Erregernachweis abhängig vom klinischen Befund (Blutkulturen, Urin, Serologie, Katheterspitzen, Bronchialaspirat, BAL, Pleuraerguß
- Ausschluß anderer Infektionsherde
  - CT der Nasennebenhöhlen, ggf. Aspiration aus der Nasennebenhöhle zur Erregerdiagnostik; bei Diarrhoe unter Antibiotikatherapie: Stuhl auf Zytotoxin A und Clostridium difficile, evtl. Sigmoidoskopie
- Sonographie Abdomen und Pleura
- evtl. Pleurapunktion
- Echokardiographie

Röntgenthoraxuntersuchung

Typische Zeichen für eine Pneumonie siehe Abschnitt „Ambulant erworbene Pneumonie".
Zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung ist ein Thoraxröntgenbild erforderlich. Soweit es der Zustand des Patienten erlaubt, sollte ein Röntgenbild des Thorax im posterior-anterioren Strahlengang und im seitlichen Strahlengang angefertigt werden, evtl. im Sitzen (s. Abb. 7.29), denn Bettaufnahmen im anterior-posterioren Strahlengang sind wegen veränderter Projektionsverhältnisse schlechter beurteilbar (bei Fehlen des Seitbildes gehen wesentliche Informationen zur Lokalisation und Ausdehnung der Infiltration verloren).
Voraufnahmen zur Beurteilung von bereits bestehenden Erkrankungen (Tumor, Lungenemphysem) sollten immer herangezogen werden.
Unabhängig vom initialen Befund kommt es bei beatmeten Patienten oft zur Entwicklung beidseitiger Infiltrate (s. Abb. 7.30).
Differentialdiagnostisch kommt bei nosokomialen Pneumonien insbesondere eine Infarktpneumonie nach Lungenembolie oder eine Atelektasenbildung in Frage.

Erregersicherung

Eine Erregerdiagnostik ist empfehlenswert. Bei erhöhter Körpertemperatur ist es sinnvoll, vor Beginn einer antibiotischen Therapie Blutkulturen anzulegen: In etwa 20% der Fälle gelingt hierdurch ein Erregernachweis.
Mit Hilfe eines Absaugkatheters läßt sich durch transtracheale Aspiration auch ohne Bronchoskop Sekret aus den tiefen Atemwegen gewinnen. Bei beatmeten Patienten zeigen Trachealsekretkulturen jedoch oft nur eine Kolonisation der Trachea, die keine Infektion der unteren Atemwege reflektiert. Daher sollten bei beatmeten Patienten und bei Patienten mit schwerer nosokomialer Pneumonie gezielte Untersuchungen wie die geschützte Bürste (protected specimen brush) oder die bronchoalveoläre Lavage (BAL) eingesetzt werden (s. Plus 7.28).
Eine Antibiotikatherapie sowie die Dauer einer Antibiotikapause vor dem Zeitpunkt der flexiblen Bronchoskopie beeinflussen das Ergebnis; die Wahrscheinlichkeit eines positiven Erregernachweises steigt etwa um 50% pro Pausentag. Die Antibiotikapause sollte jedoch nur bei stabilen Patienten erwogen werden; auf keinen Fall darf der Patient durch ein solches Vorgehen gefährdet werden.





Abb. 7.29 Klebsiellenpneumonie (38jähriger Patient)
a) Infiltrat des rechten Mittel- und Unterfeldes; da der Herzrand nicht erkennbar ist, liegt die Verschattung ventral und ist der Lingula zuzuordnen
b) nach 4 Wochen Rückbildung des Infiltrats, als Residuen bestehen noch kleinere pleurale Adhärenzen



Abb. 7.30 Schwere Pseudomonas-aeruginosa-Pneumonie; disseminierte Infiltrate bds., positives Bronchopneumogramm der zentralen Atemwege auf beiden Seiten

PLUS

7.28 Invasive Diagnostik bei nosokomialer Pneumonie

Bronchoskopie
Durch die flexible Bronchoskopie läßt sich mit verschiedenen Techniken Material zur Erregerdiagnostik gewinnen. Die einfache Absaugung von Bronchialsekret über den Arbeitskanal hat auf Grund der Kontamination durch die Flora des oberen Respirationstraktes keine höhere diagnostische Aussagekraft als die Untersuchung von Sputum, kann aber bei Sekretretention eine erhebliche therapeutische Bedeutung bekommen. Techniken der Wahl sind Einsatz der bronchoalveolären Lavage (BAL) und der geschützten Bürste. Bei der BAL wird das Bronchoskop in Verschlußposition in einen Segmentbronchus eingeführt, 100–160 ml physiologische NaCl-Lösung in 20 ml-Portionen werden instilliert und jeweils wieder aspiriert. Die Sensitivität dieser Methode hängt von der Konzentration der Erreger in der BAL-Flüssigkeit ab. Mit der Technik der protected BAL unter Verwendung eines Ballonkatheters, dessen Spitze durch einen Wachspfropfen verschlossen ist, wird die Kontamination durch den oberen Respirationstrakt vermieden. Ebenso wird bei der bronchoskopischen Technik der „geschützten Bürste“ (in einem dünnen, durch einen Wachspfropfen verschlossenen Kather) die Kontamination des oberen Respirationstraktes vermieden. Es sollte eine quantitative Aufarbeitung der Materialien im mikrobiologischen Labor erfolgen. Als relevanter Keimnachweis gilt in der BAL eine Keimzahl von $> 10^4$ Keimen/ml und in der PSB von $> 10^3$ Keimen/ml.

Transbronchiale Nadelbiopsie
Eine transbronchiale Nadelbiopsie und die perthorakale Nadelbiopsie sind der Technik der geschützten Bürste nur bei Infektionen mit opportunistischen Keimen, wie Pilzen, Mykobakterien, Pneumocystis carinii und evtl. Viren überlegen. Auf Grund möglicher Komplikationen (Pneumothorax, Hämoptysen) sollte man diese Biopsietechniken nur einsetzen, wenn andere diagnostische Methoden negativ verlaufen sind.

Offene Lungenbiopsie
Ist zur Diagnostik mehr Material notwendig, als durch eine transbronchiale Biopsie gewonnen werden kann, so ist als Ultima ratio die offene Lungenbiopsie zu erwägen. Die offene LBX kann bei gezieltem Einsatz wertvolle Informationen sowohl durch negative als auch positive Ergebnisse liefern.

Differentialdiagnose nosokomiale Pneumonie

Nicht immer läßt sich anhand von Klinik und Röntgenthorax eine Pneumonie von anderen pulmonalen Veränderungen unterscheiden. Die Ursache von Fieber bei stationär behandelten Patienten ist nicht immer leicht zu identifizieren (s.

Differentialdiagnose pulmonale Verschattung (s. DD 7.4)

DD 7.4 Pulmonale Verschattung

- Atelektase
- Lungenödem
  - kardiale Dekompensation
  - Capillary leak
- Lungenembolie mit Infarktpneumonie
- Aspiration
- Lymphangiosis carcinomatosis
- fibroproliferative Phase bei ARDS
- pulmonale Blutung
- interstitielle Lungenerkrankungen/Kollagenosen

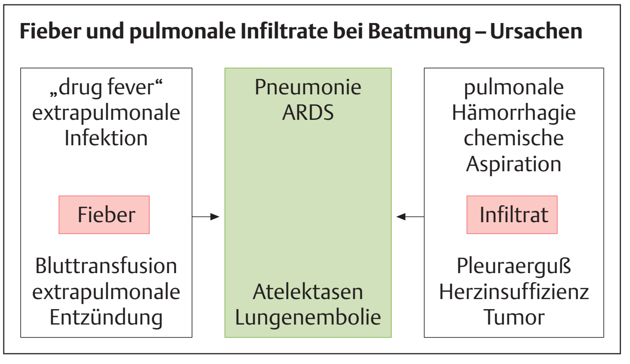


Abb. 7.31 Fieber und pulmonale Infiltrate bei Beatmung – Ursachen

auch Abschnitt Hämatologie, Beitrag Supportive Therapie in der Hämatologie). Am häufigsten ist eine Infektion (Harnwegsinfekte, Pneumonie, Sinusitis, Kathetersepsis, Peritonitis, Cholezystitis, Abszesse, pseudomembranöse Kolitis und Wundinfektionen). Hierbei ist jedoch zu beachten, daß häufig mehr als ein Infektionsherd das Fieber verursacht. Insbesondere bei beatmeten Patienten kann eine Reihe von verschiedenen Faktoren zur Ausbildung von Fieber und pulmonalen Infiltraten führen (s. Abb. 7.31). Andererseits geht nicht jede Pneumonie mit Fieber einher. Die Differentialdiagnose zu interstitiellen Lungenerkrankungen kann im Einzelfall sehr schwierig sein, insbesondere wenn ein Lungenbefall im Rahmen einer Systemerkrankung mit Fieber auftritt. Auch an eine Infarktpneumonie sowie eine bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) sowie Pneumonitiden durch Strahlen oder durch Medikamente wie Bleomycin und Amiodaron sollte gedacht werden.

Therapie

Medikamentöse Behandlung

Zu Beginn der antibiotischen Therapie ist der Erreger meist nicht bekannt, deshalb ist eine empirische Gabe von Antibiotika, die sich gegen die wahrscheinlichsten Erreger richtet, indiziert. Einzelheiten siehe Plus 7.29.
Sobald die Ergebnisse der vor Therapiebeginn angelegten Kulturen vorliegen, muß die gewählte Antibiotikatherapie entsprechend modifiziert werden (z. B. Nachweis resistenter Erreger, kein Nachweis des vermuteten Erregers). Ist eine Pseudomonasinfektion ausgeschlossen, kann die Behandlung auch bei schwerer nosokomialer Pneumonie auf eine Monotherapie umgestellt werden.

Die Dauer der antibiotischen Therapie ist abhängig vom klinischen Ansprechen. 3–4 Tage nach Entfieberung und Rückgang der Entzündungsparameter kann die initial intravenöse Therapie auf eine orale umgestellt werden. Eine Therapiedauer von 7–12 Tagen ist häufig ausreichend. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Rückbildung röntgenologischer Veränderungen Wochen dauern kann.
Abszedierende Pneumonien müssen länger behandelt werden; bei Infektionen mit Legionellen und Chlamydien wird eine Behandlung über 2–3 Wochen empfohlen.

PLUS

7.29 Antibiotische Therapie bei nosokomialer Pneumonie

keine spezifischen Risikofaktoren, leichtes bis mittelschweres Krankheitsbild
Leitkeime
- Staphylococcus aureus, gramnegative Keime außer Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus spp. und Streptococcus pneumoniae

Monotherapie
- Cephalosporin der 2. Generation, der 3. Generation ohne Pseudomonasaktivität (Cefotaxim, Ceftriaxon)

oder
- Kombination von β-Lactam/β-Lactamaseinhibitor, z. B. Ampicillin/Sulbactam

oder
- Chinolon

oder
- Kombinationstherapie Aminoglykosid und Cephalosporin der 2. Generation

spezifische Risikofaktoren für bestimmte Erreger, leichtes bis mittelschweres Krankheitsbild
- Anpassung der Therapie an das zu erwartende Erregerprofil

bei Aspiration oder vorangegangener thorakoabdominaler Operation auf Grund einer möglichen Anaerobierinfektion zusätzlich zur oben gewählten Therapie
- Clindamycin

oder
- Metronidazol

Hinweis: Unter hochdosierter Kortikosteroidtherapie ist bei nichtbeatmeten Patienten mit Legionellen zu rechnen, daher sollte die Therapie durch ein Makrolidantibiotikum ergänzt werden
Methicillin-resistente Staphylokokken
- Vancomycin

bei mehreren Risikofaktoren (z. B. längerer stationärer Aufenthalt, schwere nosokomiale Pneumonie, vorangegangene Antibiotikatherapie, Therapie auf Intensivstation) ist mit Pseudomonas aeruginosa zu rechnen
- Kombinationstherapie, z.B Cephalosporin der 3. Generation oder Penicillin mit Pseudomonasaktivität und Aminoglykosid

Unterstützende Maßnahmen

Ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung sind Maßnahmen zur Sekretmobilisation, die neben einer Minderung der Atemarbeit eine verbesserte Ventilationsverteilung bewirken. Eine intensive physikalische Therapie mit Lagerungsdrainagen, Vibrations- und Klopfmassagen zur Expektora-

tion von Sekret aus den Atemwegen ist mitentscheidend für den Therapieerfolg und wird oft nicht genügend eingesetzt. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr, besonders bei hohem Fieber, und eine Inhalationstherapie mit physiologischer Kochsalzlösung und β_2-Mimetika tragen zur Verbesserung der mukoziliaren Clearance bei. Bei sehr zähem, schlecht zu mobilisierendem Sekret kann eine therapeutische Bronchoskopie notwendig werden.
Zusätzlich muß auf einen ausgeglichenen Elektrolythaushalt geachtet werden. Insbesondere Hypophosphatämien werden oft übersehen und können zu einer ausgeprägten Schwäche der Inspirationsmuskulatur mit respiratorischem Pumpversagen führen.
Von entscheidender Bedeutung ist es, einen adäquaten Gasaustausch zu erhalten oder wiederherzustellen. Klinisch läßt sich eine Hypoxämie nicht genau abschätzen, daher sollte immer eine arterielle oder kapilläre Blutgasanalyse erfolgen und spätestens bei einem Sauerstoffpartialdruck unter 8 kPa oder einer hypoxisch induzierten Hyperventilation mit einer Sauerstofftherapie begonnen werden. Die Sauerstoffgabe kann per Nasensonde oder, falls ein höherer Fluß notwendig ist, mit einer Sauerstoffmaske erfolgen.

Beatmung

Gelingt keine ausreichende Oxygenierung, so kann eine maschinelle Beatmung erforderlich werden. Bei einigen Patienten läßt sich eine Intubation durch vorübergehende Entlastung der Atemmuskulatur durch eine Druckunterstützung mit Hilfe eines CPAP (continuous positive airway pressure)- oder BiPAP (bi-level positive airway pressure)- Gerätes umgehen. Hierbei muß jedoch besonders auf eine ausreichende Sekretmobilisation geachtet werden.
Da eine Sauerstoffzufuhr von mehr als 50% toxisch ist und ein Bild ähnlich dem des ARDS provozieren kann, muß auf einen $FiO_2 < 50\%$ geachtet werden. Einzelheiten zur Beatmungstherapie siehe Abschnitt Intensivmedizin. Bei intubierten Patienten kann durch eine Lagerung des Patienten in Bauchlage oder mit der stärker betroffenen Lunge nach oben ein besseres Perfusions-/Ventilationsverhältnis erreicht werden.
Bei Patienten mit fulminantem Verlauf einer Pneumonie liegen erste Erfahrungen mit Stickoxyd (NO) vor, das inhalativ (via Respirator) appliziert wird und durch selektive Vasodilatation ventilierter Lungenareale den Gasaustausch bei schweren Hypoxämien verbessern kann. Ähnlich wirkt die inhalative Anwendung von Prostazyklin, allerdings liegen auch für diese Therapie bisher nur wenige Berichte vor. Die intrabronchiale Instillation von Surfactant ist mit Erfolg eingesetzt worden, durch Wiederbelüftung von atelektatischen Arealen der Lunge wird ein besseres Ventilations-Perfusionsverhältnis erreicht. Bisher ist diese Therapie auf Grund extrem hoher Kosten nur in Einzelfällen anwendbar.

Verlauf

Der klinische Verlauf ist sehr unterschiedlich, weshalb es nicht immer leicht ist, zu entscheiden, wann eine gewählte Therapie bei unzureichendem Ansprechen umgestellt werden muß. Klinische Kriterien für ein Ansprechen sind:
- Rückgang von Fieber
- eitriger Auswurf
- Leukozytose
- Besserung der Oxygenation
- röntgenologische Rückbildung
- Erholung eines Organversagens
- Beendigung der Beatmung

Es gibt Untersuchungen, die zeigen, daß Patienten mit persistierendem Erregernachweis 3 Tage nach Therapiebeginn wesentlich häufiger ein Therapieversagen haben als Patienten ohne Erregernachweis.

Unkomplizierter Verlauf

Bei unkomplizierten Verläufen bessert sich das klinische Bild oft innerhalb weniger Tage. In der Röntgenübersichtsaufnahme kann es in den ersten Tagen der Therapie zu einer Zunahme der Infiltrate kommen, ein unverändertes oder initial zunehmendes Infiltrat ist kein eindeutiger Hinweis für ein Nichtansprechen auf die Therapie. Nach etwa 2 Wochen sollte radiologisch eine Besserung zu erkennen sein. Bei zu langsamer Rückbildung sind verschiedene Ursachen in Betracht zu ziehen (s. Tab. 7.41). Neben primär resistenten Erregern oder einer Resistenzentwicklung unter der Therapie sollten ungewöhnliche Keime (z. B. Mykobakterien) ausgeschlossen werden. Auch nichtinfektiöse Ursachen wie Atelektasen, Lungenembolie mit Infarktpneumonie oder ein Bronchialkarzinom sind erneut in die Differentialdiagnose mit einzubeziehen. Eine schnelle Zunahme der Infiltrate kann Ausdruck einer Überwässerung oder der Entwicklung eines ARDS sein. Bei Patienten mit ARDS kann der fibroproliferative Alveolarschaden zu einem pneumonieähnlichen klinischen Bild führen. Ein ARDS, das auf dem Boden einer nichtdiagnostizierten extrapulmonalen Infektion entstanden ist, ist oft nicht von einer Pneumonie zu unterscheiden.

Schwerer protrahierter Verlauf

Bei schwerem protrahiertem Verlauf einer Pneumonie kann es zur Entwicklung einer Sepsis mit Multiorganversagen oder zu Komplikationen, die durch die Beatmung hervorgerufen wurden (z. B. Pneumothorax), kommen. Wenn ein Patient an der Pneumonie stirbt, dann meist nicht durch primär pulmonales Versagen, sondern durch ein Multiorganversagen. Dabei ist noch ungeklärt, warum es bei einer Pneumonie zu einem Versagen nachgeschalteter Organe kommt. Diskutiert werden die Freisetzung von Zytokinen

Tab. 7.41 **Nosokomiale Therapie – Gründe für verzögerte oder fehlende Rückbildung***

Erregerpersistenz
- primär resistenter Erreger
- Resistenzentwicklung unter der Therapie
- Superinfektion mit einem neuen Erreger
- Erregerpersistenz oder rezidivierende Infektion (falsche Antibiotikaauswahl, zu niedrige Dosierung)
- falsche Antibiotikaauswahl
  - nicht identifizierter Erreger
  - ungewöhnliche Keime (Mykobakterien, Pilze, Viren)

antibiotikabedingte Nebenwirkungen
- exzessive Zytokinfreisetzung
- Antibiotika-induziertes Fieber
- Antibiotika-induzierte Enterokolitis

nichtinfektiöse Ursachen (Auswahl)
- Atelektasen
- Lungenembolie mit Infarktpneumonie
- maligne Erkrankungen
- ARDS
- Herzinsuffizienz
- Pneumonitis nach Magensaftaspiration
- Vaskulitis

* nach Niederman 1994

und eine unzureichende Gewebssauerstoffversorgung mit regionaler Ischämie und Reperfusion. Hierdurch kommt es möglicherweise zur Bildung von Sauerstoffradikalen, die eine Gewebsschädigung auslösen können. Gelingt es, versagende Organe zu überbrücken, so bildet sich die Pneumonie unter adäquater antibiotischer Therapie und Beatmung meist zurück. Die Entwicklung eines ARDS (adult respiratory distress syndrom) ist oft Folge zu hoher inspiratorischer Sauerstoffkonzentrationen und einer nicht schonend genug durchgeführten Beatmung. Trotz adäquater Therapie kann die volle Rehabilitation nach einer Pneumonie mehrere Wochen bis Monate dauern.

Prognose

Die Prognose einer nosokomialen Pneumonie ist von verschiedenen Faktoren abhängig, Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa, Beatmung, schwere Grundkrankheit, ungeeignete Antibiotikatherapie und hohes Alter des Patienten sind mit erhöhtem Mortalitätsrisiko verbunden. Insgesamt beträgt die Mortalitätsrate von Patienten mit nosokomialer Pneumonie je nach Erreger und Grunderkrankung des Patienten zwischen 15 und 80%.

Prävention

Die meisten Erreger werden durch Hände sowie den Nasenrachenraum von medizinischen Mitarbeitern oder anderen Patienten übertragen. Maßnahmen zur Infektionskontrolle einschließlich Schulung des Personals, Händedesinfektion und Isolation von Patienten mit hochresistenten Organismen können eine deutliche Reduktion der Pneumonie-Inzidenz bewirken (s. Tab. 7.42).
Die Lagerung des Patienten kann die Ansammlung von Sekret in den oberen Atemwegen, Hypoventilation und Aspiration verhindern. In liegender Position ist das Risiko einer Aspiration, z.B. bei enteraler Ernährung über eine Magensonde, deutlich erhöht. Durch Lagerung mit erhöhtem Oberkörper und frühe Mobilisation (auch von beatmeten Patienten) läßt sich das Risiko einer Pneumonie senken. Intensive Physiotherapie trägt wesentlich zur Verbesserung der Ventilation und Sekretmobilisation bei.
Eine Therapie mit Antazida oder H_2-Blockern kann durch Verlust des sauren Magen-pH eine Kolonisation des Magens mit potentiell pathogenen Bakterien bewirken, insbesondere wenn die normale Flora durch eine Antibiotikatherapie zerstört wird. Das Auftreten nosokomialer Pneumonien kann durch den Erhalt des Magen-pH durch Gabe von Sucralfat sowie eine (steril zubereitete) enterale Ernährung gesenkt werden.
Bei beatmeten Patienten sollte das Beatmungssystem bei richtiger Handhabung heute keine wesentliche Infektionsquelle mehr darstellen. Wichtig sind:

- der Einsatz von sterilem Wasser im Befeuchter
- die Verhinderung einer Aspiration von in den Beatmungsschläuchen entstehendem Kondensat
- der Gebrauch von sterilen Handschuhen beim Absaugen

Die selektive Darmdekontamination durch orale Gabe von nichtresorbierbaren Antibiotika zur Vermeidung der gastrointestinalen Kolonisation führt zwar zu einem verminderten Auftreten von nosokomialen Pneumonien, aber nicht zu einer Abnahme der Mortalität oder der Dauer der Intensivbehandlung und wird daher nur für neutropenische Patienten empfohlen.

Tab. 7.42 **Nosokomiale Pneumonie – Prävention**

- Hände waschen
- Schluckmechanismen überprüfen
- sparsamer, gezielter Einsatz von Antibiotika
- kurze Intubationszeit
- Oberkörper 30° hochlagern
- Erhaltung des sauren Magen-pH
- präoperative und postoperative Atemphysiotherapie
- präoperative Lungenfunktion

Pneumonie bei Immundefizienz

Synonym: Pneumonie bei Immuninkompetenz
englisch: immunocompromised host

Die Behandlung von Patienten mit Immundefekten stellt auf Grund der Anfälligkeit dieser Patienten für ein breites Spektrum von Infektionen, die häufig die Lunge befallen, zunehmend ein medizinisches Problem dar. Die Einschränkung des Immunsystems kann passager, über einen längeren Zeitraum oder lebenslang bestehen. Neben kongenitalen Immundefekten (z.B. Immunglobulinmangel) kommt es durch erworbene Erkrankungen (Niereninsuffizienz, HIV, multiples Myelom) oder therapeutische Interventionen (z.B. Transplantation, Chemotherapie) zu einer Immunsuppression.

Grundlagen

Ätiologie

Das Spektrum von Pneumonieerregern bei Patienten mit definierter Immunsuppression ist sehr breit (s. Tab. 7.43).
Bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten, die die humorale Immunabwehr stören (Plasmozytom, Hypogammaglobulinämie), ist mit bakteriellen Pneumonien, besonders Pneumokokkenpneumonie, zu rechnen. Liegt ein Defekt der zellulären Immunabwehr vor (HIV-Infektion, Morbus Hodgkin, Steroidtherapie oder bei fortgeschrittenen Tumoren), so stellen Pneumocystis carinii, Mykobakterien, Kryptokokken, Aspergillen und das Zytomegalie-Virus die häufigsten Erreger dar, wobei die Inzidenz der Pneumokokkenpneumonie nicht unterschätzt werden sollte. Bei Knochenmarkdepression durch Chemotherapie oder Kortikosteriode ist neben bakteriellen Infektionen mit ähnlichen opportunistischen Erregern wie bei AIDS zu rechnen. Eine Neutropenie prädisponiert zu Pneumonien durch gramnegative Bakterien, Staphylokokken und Pilze (Candida). Pneumonien bei splenektomierten Patienten werden häufig durch Pneumokokken und H. influenzae verursacht.

Tab. 7.43 **Erregerspektrum bei definierter Immunsuppression**

HIV-Infektion
- Pneumocystis carinii > Bakterien > Mykobakterien

Transplantation
- Bakterien > Zytomegalie-Virus > Pilze

Neutropenie
- Bakterien > Pilze > Viren

Antikörpermangel
- bekapselte Bakterien > Pilze > Viren

Pathogenese

Die körpereigenen Abwehrmechanismen können auf verschiedene Weise beeinträchtigt sein
- Verletzung der mechanischen Barriere von Haut und Schleimhäuten durch zytotoxische Medikamente oder intravaskuläre Katheter
- Dämpfung der inflammatorischen Reaktion entweder durch fehlende oder durch eingeschränkte Granulozyten- und Makrophagenfunktion
- Suppression humoraler Mediatoren durch Erkrankung oder Chemotherapie

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Pneumonien bei Immundefekten beginnen oft schleichend, bei immunsuppressiver Therapie tritt häufig kein Fieber auf. Abhängig von der Art der Immuninkompetenz kann sich jedoch innerhalb von Stunden ein schwerstes septisches Krankheitsbild entwickeln (z. B. bei Splenektomie und Pneumokokkeninfektion eine Pneumokokkensepsis).
Bei Neutropenie und bei der Pneumocystis-carinii-Infektion ist trotz schwerer pulmonaler Infektion mit erheblicher Gasaustauschstörung das Röntgenbild initial fast unauffällig.

Diagnostisches Vorgehen

Vor Beginn der Therapie ist zur ätiologischen Differenzierung eine gezielte Diagnostik sinnvoll. Zur Verfügung stehen Sputumuntersuchungen, Bronchoskopie mit BAL und transbronchialer Biopsie, perthorakale Lungenpunktion und offene Lungenbiopsie. Als diagnostisches Verfahren der Wahl gilt die Durchführung einer flexiblen Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) und geschützter Bürste mit quantitativer Keimzahlbestimmung. Die häufigsten, bronchoskopisch nicht diagnostizierbaren Erkrankungen sind die CMV-Pneumonie und das Kaposi-Sarkom; zur Diagnosefindung kann in Einzelfällen eine offene Lungenbiopsie erforderlich sein.

Immunserologische Untersuchungen

Bei Verdacht auf eine opportunistische Infektion ergibt sich eine Indikation für gezielte immunserologische Untersuchung nur in Kombination mit kulturellen und histologischen Techniken. Die PCR hat trotz ihrer hohen experimentell-methodischen Spezifität bisher nur in wenigen Bereichen (z. B. Nachweis von CMV-DNA nach Transplantationen) einen festen Platz in der Diagnostik.

Differentialdiagnose pulmonales Infiltrat bei Immunindefizienz

- Infektionen
- pulmonales Kaposi-Sarkom
- Non-Hodgkin-Lymphome
- interstitielle Lungenerkrankungen
- Bronchialkarzinom
- Lymphangiosis carcinomatosa
- medikamentös induzierte Lungenerkrankungen (Zytostatika, Amiodarone, Sulfonamide)
- Bronchiolitis obliterans mit organisierter Pneumonie (BOOP)

Differentialdiagnose Pneumonie bei Immundefizienz

Pneumonie bei HIV-Infektion

Eine Pneumonie ist die häufigste Erstmanifestation einer HIV-Infektion, Pneumocystis carinii der häufigste Erreger, gefolgt von S. pneumoniae (s. Tab. 7.44). Diagnostisch wegweisend ist die Zahl der T-Helferzellen (T4-Lymphozyten); bei > 300 $CD4^+$- Lymphozyten/µl sind opportunistische Infektionen und nichtinfektiöse HIV-Manifestationen (z. B. Kaposi-Sarkom oder Lymphome) selten. Da die Prognose der HIV-Infektion wesentlich vom Auftreten opportunistischer Infektionen bestimmt wird, ist eine Prophylaxe gegen bestimmte Infektionen in Abhängigkeit von der Zahl der T-Helferzellen indiziert (s. Tab. 7.45).

Pneumocystis-carinii-Infektion: Das Auftreten einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie ist die häufigste infektiöse Komplikation einer HIV-Infektion. Über 60% der AIDS-Patienten erkranken mindestens einmal an einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie, 10% der initialen Infektionen verlaufen tödlich. Vor der Ausbreitung des HIV wurden Pneumocystis-carinii-Pneumonien gelegentlich nach Organtransplantationen, unter hochdosierter Therapie mit Glykokortikosteroiden und bei Leukämien beobachtet. Bei

Tab. 7.44 **Pulmonale Komplikationen bei HIV-Infektion**

nichtinfektiös
– Kaposi-Sarkom
– Non-Hodgkin-Lymphome
– Morbus Hodgkin
– lymphatische interstitielle Pneumonie
– Kardiomyopathie

infektiös
– Pneumocystis carinii
– Herpes simplex
– atypische Mykobakterien
– Mycobacterium tuberculosis
– Zytomegalie-Virus
– Candida
– Cryptococcus neoformans
– Histoplasma capsulatum

Tab. 7.45 **HIV-Infektion – Prophylaxe infektiöser Komplikationen**

Pneumocystis carinii
– T-Helferzellen < 200–300/µl oder nach erster Infektion
– Trimethoprim/Sulfamethoxazol 80/400 mg/d p.o.
Alternative
– Inhalation von 300 mg Pentamidin 1 x/Monat

Toxoplasma gondii
– Trimethoprim/Sulfamethoxazol 160/800 mg/d p.o.

Mycobacterium avium complex
– T-Helferzellen < 100/µl
– Rifabutin 300 mg/d p.o.

Mycobacterium tuberculosis
– nach Exposition
– INH 300 mg/d p.o.

Pilze
– T-Helferzellen < 100/µl
– Fluconazol 100 mg 1 x/Woche bis 1 x/d

Herpes simplex
– T-Helferzellen < 100/µl bei rezidivierenden Infektionen
– Aciclovir 800–1600 mg/d

typischem Verlauf treten Fieber, progrediente Luftnot mit schwerer Hypoxämie und unproduktiver Husten auf. Der Auskultationsbefund ist oft trotz schwerer Dyspnoe unauffällig. Meist besteht eine deutliche Verminderung der Diffusionskapazität. Die röntgenologischen Veränderungen sind sehr variabel; häufig sind zunehmende alveoläre beidseitige Infiltrate, die vom Hilus ausgehen und bevorzugt die Unterfelder befallen, daneben werden noduläre Läsionen oder ein Pneumothorax (selten) beobachtet. Bei etwa 15% der Patienten kann das Röntgenbild initial noch normal sein, bei unerklärter Dyspnoe und Hypoxämie sollte bei Patienten mit Risikofaktoren immer an die Möglichkeit einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie gedacht werden.
Erregernachweis: BAL und Untersuchung von induziertem Sputum. Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten kann eine Bronchoskopie zur größeren diagnostischen Sicherheit indiziert sein, da etwa 30% der Patienten gleichzeitig andere pulmonale Infektionen aufweisen. Eine transbronchiale Biopsie oder offene Lungenbiopsie ist selten notwendig (s. Abb. 7.32).

Pneumonie bei Neutropenie

Bei einer Neutropenie (< 1000 neutrophile Granulozyten/µl) sind die klinischen Zeichen einer Pneumonie (Husten, Auswurf, Bronchialatmen) oft nicht vorhanden oder treten im Krankheitsverlauf erst spät auf. Untere Atemwege und Oropharynx sind in 25% der Fälle betroffen. Neben gramnegativen Erregern werden zunehmend grampositive Kokken (S. epidermidis, hämolysierende Streptokokken A) beobachtet, außerdem muß mit Pilzinfektionen (Candida spp., Aspergillus spp.) gerechnet werden.

Pneumonie nach Lungentransplantation

Hauptkomplikationen nach einer Lungen- oder Herz-Lungentransplantation sind Infektionen (s. Tab. 7.46) und Abstoßung. Durch die lebenslange immunsuppressive Therapie (z. B. Kombinationstherapie mit Ciclosporin A, Kortikosteroiden und Azathioprin oder Methotrexat) sind die Patienten durch bakterielle, virale und opportunistische Infektionen gefährdet, vor allem durch CMV-Infektionen oder gramnegative und grampositive Bakterien. Dabei ist es oft schwierig, eine Abstoßungsreaktion von einer Infektion zu unterscheiden. Es sind daher regelmäßige Kontrolluntersuchungen einschließlich invasiver Diagnostik erforderlich.
Die Abstoßung kann akut oder chronisch auftreten und mit der Entwicklung einer obliterativen Bronchiolitis verbunden sein. Ob die obliterative Bronchiolitis als Folge nicht ausreichend behandelter Abstoßung oder im Zusammenhang mit CMV-Infektionen entsteht, ist noch nicht vollständig geklärt. Die Diagnose einer Abstoßung wird klinisch und bioptisch gestellt, im Einzelfall kann die Abgrenzung gegenüber Infektionen schwierig sein.

Prophylaxe
Herpes-Virus-Infektionen
- Aciclovir 4 x 200–400 mg/d oral

Pneumocystis carinii
- Trimethoprim/Sulfamethoxazol 160/800 mg oral, 2 x/Woche

CMV-Infektion: Hinweise auf eine floride CMV-Infektion nach Organtransplantation (s. Abb. 7.33) sind erhöhte Temperatur, Krankheitsgefühl, unproduktiver Husten, evtl. eine

Tab. 7.46 **Pulmonale Komplikationen nach Lungentransplantation**

nichtinfektiöse Ursachen
Abstoßung
– akut
– chronisch
Bronchialstenosen
Lymphome
infektiöse Ursachen
CMV
bakterielle Infektionen
– gramnegative Erreger (Pseudomonas aeruginosa, Legionellen)
– grampositive Erreger
Herpes simplex
Aspergillen
Candida
atypische Mykobakterien
Mycobacterium tuberculosis
Cryptococcus neoformans
Toxoplasmose
Histoplasma capsulatum



Abb. 7.32 Pneumocystis-carinii-Pneumonie 8 Wochen nach Lungentransplantation (54jähriger Patient); beidseitige interstitielle Zeichnungsvermehrung, zusätzlich Pleuraergüsse

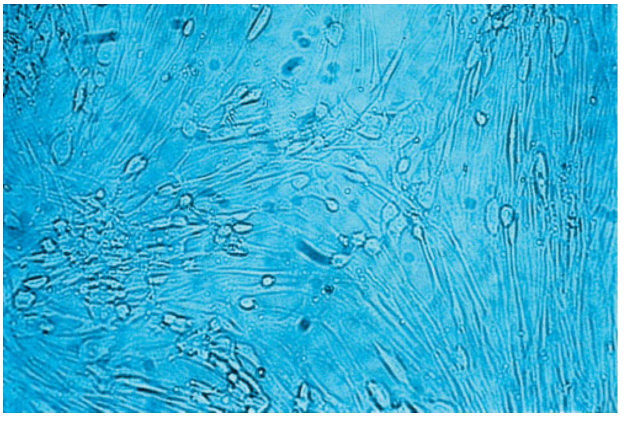


Abb. 7.33 CMV-Pneumonie (BAL nach Lungentransplantation); typische ährenartige Auftreibung der Zellen (Fibroblastenkultur, Foto: Abteilung Virologie, Uniklinik Homburg)

Einschränkung der Leberfunktion oder Neutropenie. Der Nachweis von CMV-DNA und immediate early Antigen in der BAL und im Urin sowie der kulturelle Nachweis von CMV in BAL oder Urin sichern die Diagnose.

Pulmonale Probleme nach anderen Organtransplantationen

Pulmonale Komplikationen sind überwiegend auf Infektionen oder postoperative Atelektasen der Lunge zurückzuführen. Nach Knochenmarktransplantationen können sich zusätzlich ein akutes Lungenödem, eine interstitielle Pneumonitis, diffuse alveoläre Hämorrhagien oder eine Bronchiolitis obliterans entwickeln.

Aspergilluspneumonie

Eine invasive pulmonale Aspergillose, die oft mit einer Dissemination in zahlreiche Organe einhergeht, ist mit einer hohen Mortalität belastet. Die Frühphase der Infektion verläuft oft unbemerkt. Später tritt Fieber auf, das auf eine antibiotische Therapie nicht anspricht. Bis auf einen unspezifischen trockenen Husten fehlen oft pulmonale Symptome. Zum Zeitpunkt der Diagnose röntgenologischer Infiltrate besteht meist schon ein ausgeprägter beidseitiger Lungenbefall (s. Abb. 7.34). Durch Nekrosen kommt es häufig zur Höhlenbildung, die Invasion in Gefäße führt zur hämatogenen Streuung in andere Organe wie Gehirn, Leber und Nieren.
Bei Nachweis von Aspergillen im Bronchialsekret oder BAL, Fieber unklarer Genese oder auffälligem Röntgenbild sollte frühzeitig an die Diagnose einer Aspergillusinfektion gedacht werden. Antikörpernachweise gegen Aspergillen können falsch-negativ sein oder bei positivem Befund nicht unbedingt eine Infektion anzeigen, so daß die Diagnose anhand klinischer Kriterien nach Ausschluß anderer Infektionen gestellt wird.

Candidapneumonie

Typische klinische Zeichen einer Candidapneumonie gibt es nicht. Im Röntgenbild sind sowohl alveoläre, interstitielle als auch noduläre Veränderungen zu sehen. Neben dem wiederholten Nachweis von Candida im Bronchialsekret, in der BAL oder dem Nachweis in Blutkulturen sowie dem Ausschluß anderer Infektionen können serologische Methoden zur Diagnosefindung eingesetzt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Antikörpertiter auch ohne Infektion vorhanden sein können und daß Patienten mit Immuninkompetenz oft keine ausreichende Antikörperbildung haben. Die Diagnose einer Candidapneumonie wird viel zu häufig gestellt.

Pneumonie bei Immundefekten

Differentialdiagnostisch kommen bei Fieber und pulmonalen Infiltraten zahlreiche Ursachen wie
- Infektionen
- die Grunderkrankung selbst
- Therapiefolgen (Bestrahlung, Medikamente)
- Lungenembolie oder Aspiration usw.

in Frage. Die Differentialdiagnose zu interstitiellen Lungenerkrankungen oder zu Non-Hodgkin-Lymphomen kann im Einzelfall sehr schwierig sein.

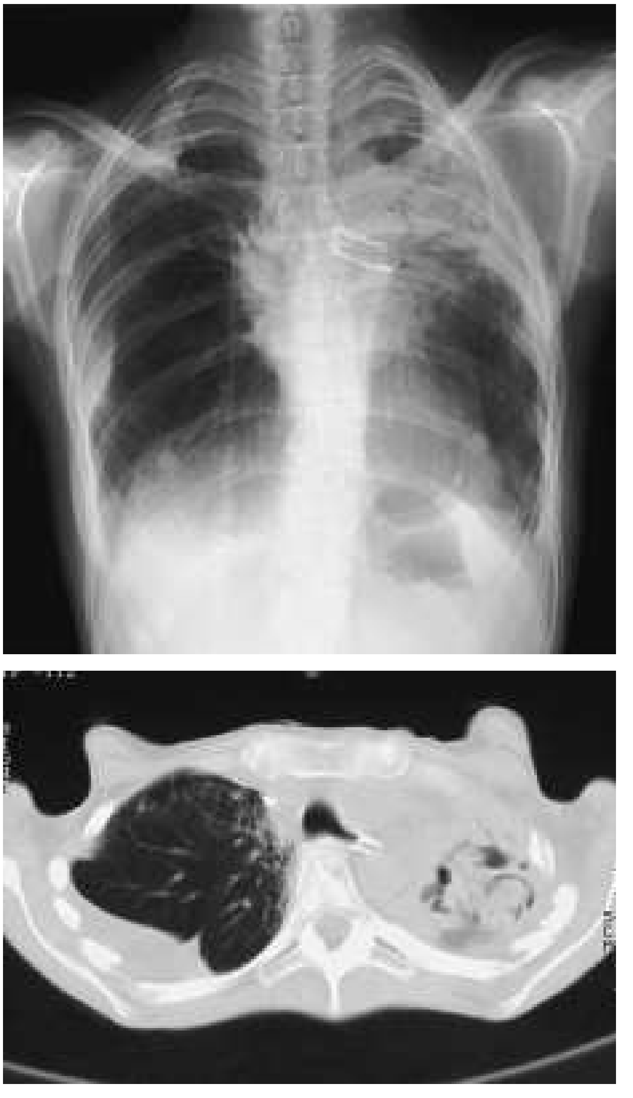


Abb. 7.34 Invasive Aspergillose nach Chemotherapie und Radiatio bei Morbus Hodgkin (31 jährige Patientin)
a) Thoraxröntgenbild: Verbreiterung des Mediastinums, Kompression des linken Hauptbronchus, Ausbildung von Pleuraschwarten bds., Infiltration des linken Oberlappens mit positivem Bronchopneumogramm; zur besseren Sekretdrainage Stentimplantation im linken Hauptbronchus. Klammernahtreihe nach Resektion einer bronchogenen Zyste
b) CT: pleurale Verdickung rechts, Destruktion und Verdrängung des Lungenparenchyms im linken Oberlappen durch die Aspergillusinfektion

Therapie

Medikamentöse Behandlung

Die antibiotische Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung; bakterielle Infektionen werden entsprechend der zu erwartenden Erreger und der Schwere des Krankheitsbildes wie ambulant oder nosokomial erworbene Pneumonien behandelt (s. dort).

Behandlung der Pneumocystis-carinii-Pneumonie

Therapie der Wahl ist eine hochdosierte Cotrimoxazol-Behandlung i.v.

- Trimethoprim 15–20 mg/kgKG/d, Sulfamethoxazol 75–100 mg/kgKG/d in 3–4 Einzeldosen über 3 Wochen
- Dosisanpassung bei Leber- oder Niereninsuffizienz

Alternativen bei Kontraindikationen gegen Cotrimoxazol
- Pentamidin 4 mg/kgKG/d
- cave: ausgeprägtere unerwünschte Wirkungen (Nephrotoxizität, Thrombozytopenie, Blutzuckerentgleisung, Blutdruckabfall)
- besser verträglich ist Clindamycin 4 x 600 mg i. v.
- oder Primaquin 15 mg/doral

Bei $paO_2 < 9{,}3$ kPa oder einer arterioalveolären Partialdruckdifferenz von über 35 mmHg wird 1–3 Tage nach Beginn der Antibiotikatherapie die Gabe von Kortikosteroiden (2 x 40 mg Prednisolonäquivalent Tag 1–4, schrittweise Dosisreduktion innerhalb der nächsten 3 Wochen) empfohlen. Mit dieser Maßnahme läßt sich die Überlebensrate verbessern und die Notwendigkeit einer Beatmung um die Hälfte reduzieren; außerdem nimmt die Verträglichkeit der Therapie zu.

Leichtere Verlaufsformen
- Trimethoprim 15–20 mg/kgKG/d oral in Kombination mit Dapson 100 mg/d
- Pentamidin 300–600 mg/d per inhalationem

Prophylaxe
Nach jeder behandlungsbedürftigen Pneumocystis-carinii-Pneumonie wird eine lebenslange Prophylaxe mit Cotrimoxazol oder Pentamidin-Inhalationen empfohlen.

Behandlung der CMV-Pneumonie

- Ganciclovir 5 mg/kgKG 2 x/d i. v. über 14–28 Tage
- anschließend ½ Dosis über 2 Wochen
- zusätzlich CMV-Hyperimmunglobulin 5–10 g einmal bis mehrmals pro Woche

Bei fehlendem Ansprechen kann die Therapie auf Foscarnet umgestellt werden, allerdings sind die unerwünschten Wirkungen (Knochenmarkssuppression, Nephrotoxizität) noch ausgeprägter als bei Ganciclovir.

Behandlung der Pilzpneumonie

Aspergillose
- Amphotericin B 0,5–1 mg/kgKG/d
- evtl. in Kombination mit Flucytosin 100-150 mg/kgKG/d in 4 Dosen
- Itraconazol (200–400 mg/d)
- evtl. in Kombination mit Amphotericin-B-Inhalationen 15–50 mg

schwere Candidainfektionen
- Amphotericin B
- evtl. in Kombination mit Flucytosin

leichtere Candidainfektionen
- Fluconazol 200–400 mg/d oral
- oder Ketokonazol 200–400 mg/d

Kryptokokkose
- Amphotericin B+/-Kombination mit Flucytosin
- gutes Ansprechen auf Fluconazol

Unter antimykotischer Therapie können zahlreiche unerwünschte Wirkungen auftreten (z. B. Fieber, Übelkeit, Nierenfunktionseinschränkung, Blutbildveränderungen, Hypokaliämie), so daß eine engmaschige Therapieüberwachung notwendig ist.

Prävention

Bei Neutropenie (< 500 neutrophile Granulozyten/µl) ist eine stationäre Isolation und eine selektive Darmdekontamination mit oraler Antibiotikagabe indiziert.
Nach Organtransplantation müssen neben medikamentösen Maßnahmen die allgemeinen Richtlinien zur Infektionsprophylaxe in der frühen postoperativen Phase streng beachtet werden.
Bei Patienten mit Immundefekten sind Impfungen gegen Influenzavirus, Pneumokokken und evtl. gegen H. influenzae B sinnvoll. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Antikörperantwort oft geringer ausfällt als bei Gesunden. Die Impfungen sollten deshalb frühzeitig, z. B. vor geplanter Transplantation oder Splenektomie sowie bei Diagnosestellung einer HIV-Infektion, durchgeführt werden.

Pleuritis/Pleuropneumonie

Auf einen Blick

Synonym: Rippenfellentzündung
englisch: pleuropulmonary infection

Bei zahlreichen Infektionen kann es zu einer Beteiligung der Pleura mit entzündlicher Infiltration der Pleurablätter kommen. Eine Pleuropneumonie ist wahrscheinlich die häufigste Ursache eines exsudativen Pleuraergusses.

- bei etwa 40 % aller bakteriellen Pneumonien kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einem parapneumonischen Erguß
- aus einem exsudativen Pleuraerguß kann sich ein Empyem (Eiter im Pleuraraum mit Nachweis von Bakterien) entwickeln
- etwa 60 % aller Empyeme entstehen aus einem parapneumonischen Erguß, 20 % nach thoraxchirurgischen Eingriffen; weitere Ursachen sind Traumen, unsterile Pleurapunktionen, Ösophagusperforation
- bei jedem Pleuraerguß muß entschieden werden, ob für eine ausreichende Rückbildung eine Drainage notwendig ist

Grundlagen

Ätiologie

Ursachen siehe Tabelle 7.47.

Erregerspektrum

Sowohl grampositive Pneumonieerreger (Streptokokken, Staphylokokken) als auch gramnegative Erreger (insbesondere Pseudomonas aeruginosa, E. coli, H. influenzae) können mit einem parapneumonischen Erguß einhergehen. Die Häufigkeit eines Empyems ist abhängig vom Erreger (anaerobe Pneumonien etwa 35%, Pneumokokkenpneumonie < 5%). Viren sind häufig die Ursache asymptomatischer oder unkompliziert verlaufender Pleuritiden oder Pleuraergüsse (Adenoviren, Coxsackie-B-, RS-, Zytomegalie-, Herpes-simplex-Viren)

Pathophysiologie

Durch Übergreifen einer Entzündung vom peripheren Lungenparenchym kann sich zunächst eine Pleuritis sicca entwickeln oder durch Störung des physiologischen Gleichgewichts von Bildung und Reabsorption der Pleuraflüssigkeit ein kleiner steriler Pleuraerguß auftreten. Dieser Pleuraerguß enthält ein Exsudat, überwiegend mit Granulozyten und einem normalen pH. Der Beginn der Therapie in diesem Stadium führt meist zu einer vollständigen Rückbildung der Pneumonie und des Ergusses. Im weiteren Verlauf kann es zu einer Infektion der vorher sterilen Pleuraflüssigkeit kommen. Der Erguß nimmt zu und enthält viele Granulozyten und Bakterien, durch Fibrin kommt es zur Ausbildung von Septen. Glukosegehalt und pH der Pleuraflüssigkeit nehmen ab, während die LDH ansteigt. Im Stadium der Organisation wachsen Fibroblasten von der viszeralen und parietalen Pleura in das Exsudat und bilden eine Pleuraschwarte, die die Lunge fesselt. Ohne Therapie kann es zum Durchbruch des Empyems durch die Thoraxwand oder in die Lunge mit Ausbildung einer bronchopleuralen Fistel kommen.

Tab. 7.47 **Exsudativer Pleuraerguß – Ursachen**

Neoplasie
- Karzinome
- Lymphome
- Sarkome

Lungenembolie
Autoimmunerkrankungen
- Lupus erythematodes
- rheumatoide Arthritis
- Wegener-Granulomatose
- Churg-Strauss-Syndrom
- Sjögren-Syndrom
- Polymyositis
- Dermatomyositis
- Polyarteriitis nodosa
- Dressler-Syndrom

Infektionen
- Bakterien
- Tuberkulose
- Viren
- Pilze
- Parasiten

außerdem
- Ösophagusperforation
- Pankreatitis
- subphrenischer Abszeß
- hepatischer Abszeß
- Milzinfarkt
- Urämie
- Yellow-nail-Syndrom
- Meigs-Syndrom
- Endometriose

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

- Luftnot
- Husten
- pleuritischer Thoraxschmerz

sind die häufigsten Beschwerden. Das Ausmaß der Luftnot korreliert nicht immer mit der Ergußmenge, pleuritische Schmerzen bilden sich oft nach Entwicklung eines Pleuraergusses zurück. An eine bronchopleurale Fistel bei Pleuraempyem sollte gedacht werden, wenn es im Verlauf der Erkrankung zur Expektoration von sehr viel eitrigem Sekret kommt.

Diagnostisches Vorgehen

An die Möglichkeit eines Pleuraergusses sollte bereits bei der Erstuntersuchung einer Pneumonie gedacht werden (Sonographie).

Im **Röntgenbild** stellen sich Ergüsse erst ab einer Menge > 300 ml dar; eine nach lateral ansteigende Verschattung des Zwerchfell-Rippenwinkels weist auf einen parapneumonischen Pleuraerguß oder ein Pleuraempyem hin. Ein Empyem ist nicht von einem Erguß zu unterscheiden. Abgekapselte Pleuraempyeme oder Ergüsse können als rundliche Fleckschatten in Projektion auf die Lunge dargestellt werden, sie liegen der Thoraxwand an. Gelegentlich kann die Unterscheidung von intrapulmonalen Infiltrationen schwierig sein. Tritt als Komplikation eines Empyems eine bronchopleurale Fistel auf, ist die Unterscheidung von einer infizierten Emphysembulla nicht immer leicht.

Ein Erguß, der im Pleuraraum eine Dicke von mehr als 10 mm einnimmt, sollte unbedingt diagnostisch punktiert werden. Neben der Dokumentation von Menge, Farbe und Konsistenz werden pH, Eiweißgehalt und spezifisches Gewicht bestimmt; das Punktat wird außerdem zytologisch und als Gramfärbung beurteilt. Zur Erregerdiagnostik eignen sich aerobe und anaerobe Kulturen.

Differentialdiagnose Pleuritis/Pleuropneumonie

Nicht jeder Patient mit Fieber, pulmonalen Infiltraten und Pleuraerguß hat eine erregerbedingte Pneumonie. Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind neoplastische Erkrankungen, Lungenembolie und Autoimmunerkrankungen (s. Tab. 7.47).

Therapie

Pleuradrainage

Indikationen
- Eiter im Pleuraraum
- Nachweis von Erregern im Grampräparat
- Glukose < 50 mg/dl (Pleuraflüssigkeit)
- pH < 7,0–7,2 (Pleuraflüssigkeit)

Bei gegebener Indikation führt die verzögerte Anlage einer Pleuradrainage zu einem deutlichen Anstieg der Mortalität. Die Drainage sollte ein möglichst großes Lumen mit Anschluß zur Spülmöglichkeit haben. Bei gutplazierter Drainage kommt es unter Sog meist innerhalb von 24–48 Stunden zur klinischen Besserung. Falls der Pleuraraum nicht ausreichend drainiert wird, sollte die Drainage gewechselt werden.

Medikamentöse Behandlung

Bei septierten parapneumonischen Ergüssen kann eine intrapleurale fibrinolytische Therapie mit Streptokinase (250 000 U in 30–60 ml NaCl 0,9%) oder Urokinase (100 000 U in 30–60 ml NaCl 0,9%) durchgeführt werden. Die Drainage wird dafür 1–2 Stunden abgeklemmt. Die Instillation der Fibrinolyse hat keinen Effekt auf die Blutgerinnung und kann täglich (bis zu 14 Tage) wiederholt werden.
Zur antibiotischen Therapie siehe Ambulant erworbene Pneumonie.

Chirurgisches Vorgehen

Eine chirurgische **Frühdekortikation** (videoassistierte Thorakoskopie), mit der sich fibröses Gewebe und Eiter aus dem Pleuraraum entfernen läßt, ist indiziert, wenn mit den o. g. Maßnahmen keine adäquate Drainierung zu erreichen ist. Durch die Wiederentfaltung der komprimierten Lunge kommt es zu einer rascheren Erholung des Patienten. Ist eine in Allgemeinanästhesie durchgeführte Dekortikation kontraindiziert, kann eine Thoraxwandfensterung zur besseren Drainierung des Empyems diskutiert werden.
Eine **Spätdekortikation** kommt in Frage, wenn 6 Monate nach Ausheilung des Empyems noch eine ausgeprägte Pleuraverdickung mit Fesselung der Lunge besteht.

Verlauf und Prognose

Schwerwiegend ist das Auftreten eines Empyems nach Pneumonektomie. Auch hier ist die Plazierung einer Drainage indiziert, bei Vorliegen einer Bronchusstumpfinsuffizienz zusätzlich die operative Deckung des Defekts.

Mediastinitis

Auf einen Blick

englisch: mediastinitis

Als Mediastinum bezeichnet man den intrathorakalen Raum, der nach beiden Seiten von den mediastinalen Pleurablättern begrenzt wird und in der Sagittalebene vom Sternum bis zur Brustwirbelsäule reicht. Nach kranial geht das Mediastinum in die Weichteilregion des Halses über, die kaudale Grenze ist das Zwerchfell. Das Mediastinum enthält das Herz mit den zentralen Gefäßen, die Trachea und die Hauptbronchien, außerdem Ösophagus, Nn. vagi, den Grenzstrang des Sympathikus sowie Lymphknoten und Lymphgefäße, die z. T. nur durch lockeres Bindegewebe getrennt sind.

- als Mediastinitis werden entzündliche Prozesse der mediastinalen Strukturen bezeichnet
- die meisten Mediastinitisformen sind erregerbedingt
- auf Grund der klinischen Präsentation unterscheidet man akute und chronische Formen
- die akute Mediastinitis ist ein dramatisches Krankheitsbild mit schlechter Prognose, das durch fortgeleitete Infektionen aus benachbarten Regionen entsteht
- die chronische Form der mediastinalen Entzündung umfaßt ein Spektrum seltener Erkrankungen, das von einer aktiven granulomatösen Entzündung bis hin zur ausgebrannten Mediastinalfibrose reicht

Akute Mediastinitis

Grundlagen

Epidemiologie

Die akute Mediastinitis war früher eine seltene, aber dramatische Erkrankung mit fulminantem, meist tödlichem Verlauf nach Ruptur des Ösophagus durch starkes Erbrechen (Boerhaave-Syndrom) oder ein Trauma. Mit der Entwicklung endoskopischer Techniken und mit Zunahme herz-/thoraxchirurgischer Eingriffe über eine mediane Sternotomie tritt die Erkrankung häufiger auf, verläuft jedoch wegen einer früheren Diagnosestellung und Therapieeinleitung seltener tödlich.

Ätiologie

Ursachen sind meist fortgeleitete Infektionen, z. B. nach Perforation des Ösophagus oder der zentralen Atemwege, oder eine direkte Ausbreitung der Infektion aus benachbarten Re-

Tab. 7.48 **Akute Mediastinitis – Ursachen**

Perforation thorakaler Strukturen
Ösophagus
– vehementes Erbrechen (Boerhaave-Syndrom)
– direkte penetrierende Verletzung
– Säure/Laugenverätzung
– Fremdkörperingestion
– endoskopischer Eingriff (Ösophagoskopie, Sklerosierung)
– Tumorerosion
– nekrotisierende Entzündung
Trachea oder Hauptbronchien
– direkte penetrierende Verletzung
– endoskopischer Eingriff (Bronchoskopie, Intubation)
– Fremdkörper
– Tumorerosion
direkte Ausbreitung einer Infektion
– intrathorakal (Pleura, Lunge, Perikard, Lymphknoten, paraspinaler Abszeß, Wirbelkörper-/Sternumosteomyelitis)
– extrathorakal (Hals- und Kieferbereich, Pankreatitis)
primäre mediastinale Infektion
– Anthrax durch Inhalation von Bacillus anthracis
nach medianer Sternotomie, Strumektomie oder Tracheotomie

gionen (z. B. Halsweichteile, Pleura; s. Tab. 7.48). Über die Hälfte der mediastinalen Entzündungen entsteht nach Ösophagusläsionen. Abhängig vom Aufenthaltsort des Patienten ist oft mit Mischinfektionen zu rechnen; neben Staphylokokken (nach Sternotomie) kommen sowohl andere grampositive als auch gramnegative Erreger vor, Anaerobier sind seltener.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Das klassische Bild einer akuten Mediastinitis ist gekennzeichnet durch

- plötzlichen Beginn
- Schüttelfrost
- hohes Fieber
- Tachykardie
- Tachypnoe
- Entwicklung einer Sepsis

Die meisten Patienten haben heftige retrosternale Schmerzen und Schluckbeschwerden. Nach thoraxchirurgischen Eingriffen sind die Symptome meist weniger ausgeprägt. Komplikationen sind lokalisierter abgekapselter Abszeß (Heiserkeit durch N.-laryngeus-recurrens-Einengung), Zwerchfellparese (N. phrenicus) oder Horner-Syndrom (Verletzung des Ganglion stellatum).

Diagnostisches Vorgehen

Körperliche Untersuchung

Neben einem druckschmerzhaften Sternum kann eine diskrete Schwellung der Supraklavikularregion auftreten. Gelegentlich besteht ein Hautemphysem. Ein herzschlag-synchrones Knistern ist charakteristisch für ein ausgeprägtes Mediastinalemphysem (Hamann-Zeichen), das aber nicht immer vorhanden ist. Trachealverlagerung und obere Einflußstauung sind Hinweise auf eine ausgeprägte Infektion.

Röntgenthoraxuntersuchung

Eine Mediastinalverbreiterung im Thoraxröntgenbild weist auf eine akute Mediastinitis oder ein Mediastinalemphysem hin. Zusätzlich kann ein Pneumothorax oder ein Seropneumothorax zu sehen sein. Sowohl Diagnose als auch Ausdehnung lassen sich im CT oft besser stellen und beurteilen (bei typischer Klinik nicht erforderlich). Bei Ösophagusruptur tritt Kontrastmittel (Gastrografin-Breischluck) ins Mediastinum über.

Sicherung der Diagnose

Bei typischer Anamnese oder verdächtigen radiologischen Zeichen läßt sich die Diagnose, abhängig von der klinischen Situation, zusätzlich durch eine explorative Operation (z. B. nach Sternotomie) oder durch eine CT-gesteuerte Punktion von mediastinalen Abszessen sichern.

Therapie

Die Prognose einer akuten Mediastinitis ist abhängig vom Zeitraum bis zur Diagnosestellung und Therapieeinleitung. Zur sytemischen Antibiotikatherapie wird auf Grund des zu erwartenden Erregerspektrums (Mischinfektionen mit Anaerobiern) initial eine Kombinationstherapie gegen grampositive und gramnegative Erreger sowie Anaerobier empfohlen.

Abhängig von der Ursache und Größe der Perforation muß eine chirurgische Drainierung und operative Deckung von Defekten, z. B. im Ösophagus oder in der Trachea, erfolgen. Bei kleineren Perforationen oder tumor-bedingten Defekten kann ein konservatives Vorgehen gerechtfertigt sein.

Chronische Mediastinitis

Ätiologie

Eine chronische Mediastinitis kann durch eine Reihe von granulomatösen Erkrankungen bedingt sein und zu einer mediastinalen Fibrose führen. Neben der Lymphknotentuberkulose, der Histoplasmose und anderen Pilzinfektionen wurde die Sarkoidose in Einzelfällen als Ursache dieser seltenen granulomatösen Entzündung mediastinaler Lymphknoten beobachtet. Die Veränderungen können sich zurückbilden oder unverändert bleiben, bei manchen Patienten kommt es im Verlauf von Monaten bis Jahren zu ausgeprägten mediastinalen Massen mit Gewebseinschmelzung und Fibrosierung.
Bei manifester mediastinaler Fibrose lassen sich meist keine Granulome identifizieren, so daß nicht völlig geklärt ist, ob die granulomatöse Mediastinitis und die mediastinale Fibrose verschiedene Krankheitsbilder darstellen. Als Ursache der mediastinalen Fibrose wird die Einnahme von Medikamenten (z. B. Methysergid) oder eine familiäre Prädisposition vermutet. Die mediastinale Fibrose kann zusammen mit einer retroperitonealen Fibrose (Morbus Ormond) auftreten (s. Abb. 7.35).

Symptomatik

Symptome sind obere Einflußstauung, Schluckbeschwerden und Dyspnoe durch Kompression von Ösophagus und Trachea bei fortgeschrittenem Krankheitsbild. Im Röntgenbild und im Thorax-CT kann sich eine lokalisierte Raumforderung im Mediastinum oder eine Verbreiterung des oberen Mediastinums, z. T. mit Kompression der Vena cava superior, oder von zentralen Bronchien darstellen. Differentialdiagnostisch müssen maligne Raumforderungen (z. B. Lymphome, fibröses Mesotheliom, Sarkome) ausgeschlossen werden.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose sollte histologisch gesichert werden; neben einer Mediastinoskopie kann bei ausgeprägter Kompressionssymptomatik ein operativer Zugang zur Entfernung von entzündlichem oder fibrösem Gewebe mit Dekompression befallener Strukturen erwogen werden.

Therapeutisches Vorgehen

Bei bekannter Ätiologie erfolgt eine Therapie der Grundkrankheit (z. B. Tbc, Pilzinfektionen). Eine medikamentöse Therapie mit Kortikosteroiden ist umstritten, bei chronischer Mediastinitis ungeklärter Ätiologie und progredientem Krankheitsbild wurde in Einzelfällen über eine erfolgreiche Therapie mit Tamoxifen (2 x 10 mg/d oral) berichtet.
Die idiopathischen Formen zeigen oft nur eine langsame Progredienz, z. T. auch mit spontanen Regressionen; die meisten Patienten sterben nach 20–30 Jahren.

a



b



Abb. 7.35 Retroperitonealfibrose (Morbus Ormond) und histologisch gesicherte mediastinale Fibrose (37jähriger Patient)
a) Röntgenthorax: Zwerchfellhochstand rechts bei Kompression des N. phrenicus und Verbreiterung des oberen Mediastinums
b) CT: Vermehrung des mediastinalen Gewebes, Pfeil: Versorgung einer Kompression der V. cava superior durch die mediastinale Fibrosierung mittels Goretex-Patch

Lungenabszeß

Auf einen Blick

Synonym: Pulmonale Einschmelzung
englisch: pulmonary abscess

Der Lungenabszeß ist eine nekrotische, eitrige Einschmelzung von Lungengewebe. Bei zahlreichen kleinen Einschmelzungen (< 2 cm) spricht man auch von nekrotisierender Pneumonie.

- Ursachen sind bakterielle Infektionen, Lungeninfarkt, Malignome oder nekrotische Läsionen bei Silikose
- die Inzidenz des bakteriell bedingten Lungenabszesses hat in den letzten Jahrzehnten deutlich abgenommen; neben dem gezielten Einsatz von Antibiotika hat die verbesserte Aspirationsprophylaxe bei Narkosen dazu beigetragen
- hinweisend für eine Abszedierung ist das Entstehen eines Hohlraums im Lungenparenchym, der sich im weiteren Verlauf mit eitrigem Sekret füllt und erst bei längerem Krankheitsprozeß eine Kapselbildung zeigt
- unter gezielter antibiotischer Therapie und intensiver Physiotherapie kommt es zu einer langsamen Drainierung und Abheilung des Prozesses
- um eine Heilung ohne Rezidive zu erreichen, ist eine Therapie über 6–8 Wochen notwendig

Grundlagen

Ätiologie

Die meisten Lungenabszesse werden durch Anaerobier verursacht, und die häufigste Ursache einer anaeroben Infektion ist die Aspiration. Schlechte Mundhygiene und Parodontose (hohe Konzentration von Anaerobiern in der Mundflora) können zur Ausbildung einer Pneumonie führen, da bereits die Aspiration kleinerer Sekretmengen die pulmonalen Abwehrmechanismen überwindet. Risikofaktoren für eine Aspiration sind Bewußtseinsstörungen, Krampfanfälle, Narkose und neuromuskuläre Erkrankungen. Bei etwa der Hälfte der durch Anaerobier verursachten Abszesse lassen sich zusätzlich aerobe Keime (z. B. Streptokokken, H. influenzae, E. coli) nachweisen.
Weitere Ursachen sind Infektionen mit Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, S. aureus, Nokardia und Aktinomyzeten. Selten kommt es bei hämatogener Streuung einer Endokarditis oder septischen Thrombophlebitis zu einem pulmonalen Abszeß.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

An einen anaeroben Lungenabszeß sollte gedacht werden, wenn Patienten mit Risikofaktoren für eine Aspiration über leicht erhöhte Temperaturen, Gewichtsverlust und produktiven Husten mit viel Auswurf klagen. Das Sputum ist oft sehr übelriechend. Bei pleuranahen Prozessen können pleuritische Schmerzen auftreten. Meist stellen sich Patienten erst Wochen nach Auftreten der Symptome beim Arzt vor.
Lungenabszesse, die nicht durch Anaerobier bedingt sind, verlaufen unter der Symptomatik einer akuten Pneumonie.

Diagnostisches Vorgehen

Ein Abszeß stellt sich im Thoraxröntgenbild als zentrale Aufhellung oder durch eine Spiegelbildung (infolge Luftansammlung über dem Eiter) innerhalb eines Infiltrats dar und kann bei längerem Verlauf eine sichtbare Wand haben (s. Abb. 7.36). Ein ähnliches Bild zeigen flüssigkeitsgefüllte Zysten oder Bullae. Ein peripher gelegener Lungenabszeß ist nicht immer eindeutig von einem Pleuraempyem mit bronchopleuraler Fistel zu unterscheiden. Hier ist die Durchführung eines Thorax-CT indiziert.
Aspirationsbedingte Abszesse sind meist auf ein einzelnes Lungenareal beschränkt, während Lungenabszesse, die bei einer Staphylokokkenpneumonie auftreten, meist multilokulär sind.
Zur Erregerdiagnostik sind gezielte invasive Untersuchungen notwendig. Zwar kann ein anaerober Lungenabszeß auf Grund von putridem, übelriechendem Sputum und pleomorphen gramnegativen und grampositiven Erregern in der Gramfärbug vermutet werden, die Sputumkultur allein reicht jedoch zur definitiven Erregerbestimmung auf Grund von Kontamination durch die Mundflora nicht aus. Transtracheale Aspiration, Bronchoskopie mit geschützter Bürste oder perthorakale Feinnadelaspiration werden zur Diagnostik empfohlen. Die Bronchoskopie besitzt den Vorteil, daß gleichzeitig eine endobronchiale Ursache des Abszesses (Bronchialkarzinom, Fremdkörper) ausgeschlossen und eine Drainage der Abszeßhöhle durch einen Spülkatheter versucht werden kann.

Differentialdiagnose Lungenabszeß

- Bronchialkarzinom
- kavernöse Lungentuberkulose
- Pleuraempyem
- Bulla
- Bronchiektasen
- Bronchozele
- Lungeninfarkt mit Einschmelzung
- Wegener-Granulomatose
- Zwerchfellhernie
- Fremdkörperaspiration

Therapie

Die antibiotische Therapie richtet sich initial nach dem vermuteten Erreger und wird bei Bedarf dem Antibiogramm angepaßt.

Ambulant erworbene Aspirationspneumonie
- Clindamycin 3 x 600 mg/d
- bei Risikofaktoren Kombination mit
- Cephalosporin

oder
- Aminopenicillin/β-Lactamaseinhibitor

Anaerobierinfektion (bei schwerem Krankheitsbild)
- initial Metronidazol 3 x 500 mg/d in Kombination mit einem Pseudomonas-wirksamen Penicillin, z. B. Piperacillin 3 x 4 g/d, und einem Aminoglykosid, z. B. Netilmycin 4–6 mg/kgKG/d, über 6–8 Wochen zur Vermeidung von Rezidiven

Allgemeine Maßnahmen

Eine ausreichende Sekretmobilisation ist wesentlich für den Behandlungserfolg. Neben intensiver Physiotherapie einschließlich Lagerungsdrainagen sowie Inhalationstherapie mit physiologischer Kochsalzlösung und β_2-Mimetika kann bei erfolgloser Drainierung die bronchoskopische Absaugung über einen Spülkatheter versucht werden. Kommt es unter diesen Maßnahmen nicht zur Besserung, so kann in Einzelfällen (oberflächlich gelegener Lungenabszeß, schweres Krankheitsbild) Sekret durch eine perthorakale Punktion und Spülung drainiert werden. Selten ist eine chirurgische Resektion nötig.

Verlauf und Prognose

In bis zu 30 % der Fälle persistiert nach mikrobiologischer Sanierung eine Höhle. Eine operative Sanierung ist nur bei rezidivierenden Infektionen oder Pneumonien angezeigt.

a b



Abb. 7.36 Lungenabszeß nach Aspiration
a) Abszedierungshöhle im rechten Unterlappen mit verdickter Wand und Spiegelbildung (68jähriger Patient, Röntgenthorax)
b) Rückbildung innerhalb von 6 Monaten unter intensiver Physiotherapie und 4wöchiger gezielter Antibiotikatherapie

Tuberkulose

Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Auf einen Blick

Synonym: spezifische Erkrankung, Morbus Koch
englisch: tuberculosis
Abkürzung: TBC

Tuberkulose ist eine meldepflichtige Infektionskrankheit, die durch grampositive Bakterien des Mycobacterium-tuberculosis-Komplexes verursacht wird. Durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion gelangen die Erreger in den Organismus und setzen dort eine Reaktion in Gang, die zur Bildung von Knoten und Knötchen (Tuberkeln), teils mit zentraler Nekrose (Verkäsung) in den Organen und Geweben, führt. Mykobakterien, die nicht zum M.-tuberculosis-Komplex, bestehend aus M. tuberculosis, M. bovis und M. africanum, gehören, sind teils Saprophyten, teils fakultativ pathogen für den Menschen, besonders dann, wenn ein Immundefekt vorliegt. Sie werden unter dem Sammelbegriff „ubiquitäre Mykobakterien" oder MOTT (mycobacteria other than tubercle bacilli) zusammengefaßt. Eine Erkrankung mit diesen Erregern wird als Mykobakteriose bezeichnet.

- Tuberkulose ist weltweit die Infektionskrankheit mit der höchsten Letalität
- Erreger sind säurefeste Stäbchen (Mykobakterien) aus dem M.-tuberculosis-Komplex
- die Erregerausbreitung erfolgt fast immer durch Tröpfcheninfektion über die Atemwege
- Entstehung und Verlauf einer Tuberkuloseerkrankung sind abhängig vom Immunstatus
- histologisch typisch sind epitheloidzellige Granulome mit Langhans-Riesenzellen und zentral verkäsender Nekrose
- klinisch stehen Husten mit oder ohne Auswurf, gelegentlich mit Hämoptysen, und Allgemeinsymptome wie abendliche Temperaturerhöhung, Nachtschweiß, Adynamie und Gewichtsverlust im Vordergrund
- die Diagnose erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Nachweis von Mykobakterien
- die Therapie besteht in einer antibiotischen Kombinations-Chemotherapie über mindestens 6 Monate

Nach Bundesseuchengesetz sind Krankheit und Tod durch Tuberkulose sowie der Krankheitsverdacht in öffentlichen Einrichtungen (Schulen, Kindergärten u.s.w.) und der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum meldepflichtig.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Zahl der Tuberkulosekranken liegt heute weltweit bei rund 1,7 Mrd.; jährlich werden 8 Mio. Neuerkrankungen und 3 Mio. Todesfälle durch Tuberkulose registriert.
Die Zahl der Infizierten in den westlichen Industrienationen ist im Vergleich zur Weltbevölkerung relativ gering. Die zuletzt vorliegenden Zahlen für Deutschland zeigen eine Inzidenz von 17,5 : 100000, wobei die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen seit 1991 nicht weiter abzunehmen scheint. Auffällig ist zudem eine deutlich niedrigere Inzidenz bei Einheimischen (13,4 : 100000) als bei den in der Bundesrepublik lebenden Ausländern (64,9 : 100000). Bei Einheimischen tritt die Erkrankung vor allem in sozialen Randgruppen (Alkoholkranke, Obdachlose, Gefängnisinsassen) oder bei Immundefekten auf. Entwicklung der Tuberkulose siehe Plus 7.30.

Erregerspektrum

Tuberkulose wird durch Mykobakterien aus dem M. tuberculosis-Komplex ausgelöst. Der wichtigste Erreger ist M. tuberculosis, nachdem M. bovis in der westlichen Hemisphäre durch Kontrolle der Rinderbestände bedeutungslos wurde. M. africanum tritt nur in Afrika auf. Die säurefesten Stäbchen sind ca. 1–5 µm x 0,3 µm groß und gelangen überwiegend durch Tröpfcheninfektion über die Atemwege in die Lungen. Der enterale Infektionsweg ist nach Ausrottung des M. bovis in Deutschland praktisch nicht mehr vorhanden; Schmierinfektionen über Haut oder Schleimhäute sind selten.

PLUS

7.30 Entwicklung der Tuberkulose

Obwohl Tuberkulose eine seit dem Altertum bekannte Erkrankung ist, wurde das Mycobacterium tuberculosis als Erreger der Tuberkulose erst 1882 von Robert Koch entdeckt. Im Jahre 1921 stand die von Calmette und Guérin entwickelte BCG-Impfung mit M. bovis zur Verfügung. Durch die Verbesserung der allgemeinen Lebensbedingungen und Einführung einer wirksamen antimikrobiellen Chemotherapie kam es bis Ende der 80er Jahre bis auf einen vorübergehenden Anstieg während der Kriegszeiten zu einem deutlichen Rückgang der Zahl der Neuerkrankungen und vor allem der Sterblichkeitsrate an Tuberkulose.
Durch die hohen Zuwachszahlen in den Entwicklungsländern, vor allem in Asien und Afrika, aber auch in den USA, gewinnt die Tuberkulose heute – auch mit der Zunahme von HIV-Infizierten – wieder zunehmend an Bedeutung.

Pathogenese

Der Kontakt mit Mykobakterien ruft im Körper eine zellvermittelte Immunität vom Typ IV nach Coombs und Gell (delayed hypersensitivity) hervor (s. Plus 7.31). Diese wird im Tuberkulinhauttest zu diagnostischen Zwecken verwandt. Gleichzeitig können Bestandteile der Zellwände wie Polysaccharide, Proteine und Peptide ebenso wie Plasmabestandteile als Antigene fungieren und die Produktion von humoralen Antikörpern auslösen.

PLUS

7.31 Immunpathogenese der Tuberkulose

Primärinfektion

Nach dem erstmaligen Eintritt von M. tuberculosis in den Wirtsorganismus wird eine Immunantwort initiiert. Alveolarmakrophagen phagozytieren die Mykobakterien und werden dadurch zunächst unspezifisch aktiviert. In Abhängigkeit von der Zahl der inhalierten Mykobakterien (um eine zellvermittelte immunologische Reaktion zu induzieren, sind etwa 10^3–10^4 Mykobakterien erforderlich), ihrer Virulenz und Replikationsfähigkeit in den Makrophagen und der Fähigkeit der Makrophagen zur Lyse phagozytierter Organismen werden die Mykobakterien von den Alveolarmakrophagen bekämpft. Die Alveolarmakrophagen zeigen nach der Phagozytose von Mykobakterien eine kontinuierliche Expression von Mykobakterien-Antigenen auf ihrer Zelloberfläche, die zu einer Stimulation von T-Lymphozyten und dadurch zu einer Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ, d. h. durch Makrophagen und CD4-Lymphozyten zellvermittelten Immunität Typ IV nach Coombs und Gell führt.

Granulombildung bzw. Fortschreiten der Erkrankung

Die Entwicklung einer Tuberkulose wird durch das Ausmaß der T-Zell-Aktivierung und der lokalen Antigenkonzentration bestimmt. Die initiale zytokinvermittelte Läsion besteht aus M.-tuberculosis-infizierten Makrophagen im pulmonalen Interstitium und in den regionalen Lymphknoten. Eine suffiziente T-Zell-Antwort bei einer geringen Antigenpräsentation führt zu einem organisierten Granulom. Dabei stimulieren CD4-Lymphozyten die Makrophagen zur Lyse der phagozytierten Mykobakterien und die Bildung eines Epitheloidzellsaums aus Makrophagen, Langhans-Riesenzellen, Lymphozyten und Fibroblasten. Zytotoxische CD8-Lymphozyten dagegen führen zur Lyse infizierter, nichtaktivierter Makrophagen. Dadurch wird zwar die Vermehrungsstelle zunächst vernichtet, jedoch können noch teilungsfähige Mykobakterien von aktivierten Makrophagen wieder aufgenommen werden. Eine überschießende Aktivität der CD8-Lymphozyten ist zudem ein wesentlicher Faktor für die Entstehung von Kavernen.
Durch eine fibröse Proliferation und Abgrenzung in Richtung des umliegenden Gewebes und Lyse der Mykobakterien im Zentrum des Granuloms kann die Infektion zum Stillstand kommen. Dagegen können eine überschießende T-Zell-Reaktion und eine hohe Antigenkonzentration zu einer exsudativen Reaktion mit Verflüssigung der zentralen Nekrose und Freisetzung lytischer Enzyme, die ein saures Milieu schaffen, aus degenerierten Makrophagen führen. Diese überschießende Reaktion hat letztlich eine Zerstörung des Lungengewebes und die Ausbreitung der Mykobakterien zur Folge.

Bedeutung von MHC, Zytokinen und Makrophagen für die Immunreaktion

Durch ihre Fähigkeit, im Zytoplasma der Makrophagen zu überleben, sind die Mykobakterien vor dem Angriff von Antikörpern geschützt. Proteinteile der Erreger werden jedoch von den infizierten Makrophagen über den MHC (major histocompatibility complex) an der Oberfläche präsentiert und bieten dort ein Erkennungssignal für T-Lymphozyten, die eine spezifische Immunantwort in Gang setzen. Dabei werden CD4-Lymphozyten überwiegend durch MHC-II-Moleküle, die endosomal gebildet werden, aktiviert. Diese führen über ihre anschließende Lymphokinfreisetzung zur Amplifikation des Immunprozesses. MHC-I-Moleküle dagegen, die im endoplasmatischen Retikulum des Zytosols gebildet werden, aktivieren CD8-Zellen, die zu einer direkten Lyse der Target-Zellen führen können.
Makrophagen sezernieren auch Zytokine. Bereits kurz nach der Infektion wird IL-12 freigesetzt, welches, unterstützt von IFN-γ aus NK-Zellen, die Reifung von Th-1-Zellen induziert. Diese Th-1-Zellen setzen IL-2 und IFN-γ frei und agieren dadurch als Regulator- und Effektorzellen. Eine andere Untergruppe der CD4-Lymphozyten, die Th-2-Zellen, wird durch eine frühe Sekretion von IL-4 stimuliert. Diese setzen wiederum IL-4, IL-5, IL-6 und IL-10 frei und unterstützen dadurch die B-Lymphozyten in der Ausbildung von Antikörpern. Beide CD4-Untergruppen sezernieren TNF-α, IL-3 und GM-CSF.
Die Makrophagen setzen außerdem proinflammatorische Zytokine, IL-1, IL-6 und TNF-α, frei. Diese Botenstoffe haben einen chemotaktischen Effekt auf Phagozyten, die an den Ort des Geschehens gelockt werden, und fördern zudem die Entwicklung der Primärläsion.
Erst nach Ansammlung von aktivierten T-Lymphozyten erfolgt unter Stimulation von IFN-γ aus Th-1-Zellen die Bildung reifer Granulome, die zur Abgrenzung der Mykobakterien führt. Unter dem Einfluß von TNF α entwickelt sich ein Fibrinwall. Gelangen jedoch große Mengen TNF α ins Blutsystem, führen sie zur Kachexie. Eine rechtzeitige Gegenregulation ist daher notwendig. Diese erfolgt hauptsächlich über die Th2-Produkte IL-4 und IL-10 sowie TGF-β (transforming growth factor) aus aktivierten Makrophagen.
Die mehrkernigen (Langhans-) Riesenzellen als hochdifferenzierte Makrophagen haben ein antimykobakterielles Potential, das im Laufe der Infektion abnimmt.
Die Ursache dafür sind die von Mykobakterien gebildeten deaktivierenden Substanzen (Sulfatide, Lipoglykane, NH_4^+; letzteres z. B. kompensiert die Phagosomenansäuerung, die für die optimale Wirkung lysosomaler Enzyme notwendig ist).
Die Makrophagen werden hauptsächlich von IFN-γ aktiviert. Trotzdem gelingt es oft nicht, die intrazellulären Mykobakterien vollständig abzutöten. Das erreichte Gleichgewicht zwischen Mykobakterien und Makrophagen kann lange Jahre bestehen und bei einer Resistenzminderung des Wirtsorganismus zu einer Reaktivierung der Erkrankung führen.

Pathophysiologie

Primärinfekt

Die Infektion beginnt lokalisiert mit der Ausbildung eines Granuloms (Tuberkels), das hauptsächlich aus aktivierten Makrophagen und immunologisch interagierenden Lymphozyten besteht. In einem leicht sauren Milieu überleben die Mykobakterien hauptsächlich in Makrophagen, von denen sie phagozytiert, lysiert und bei einer aktiven Bakterienproliferation nach deren Zelltod auch wieder in das Granulom freigesetzt werden. Durch das Absterben der Makrophagen kommt es zur zentralen Verkäsung des Granuloms, in dem sich die aeroben Erreger auf Grund des zunehmenden Sauerstoff- und Nährstoffmangels zwar nicht mehr teilen, aber über lange Zeit eingeschlossen überleben können (dormant persisters).

Durch eine lymphogene, aerogene (bronchogene), aber hauptsächlich durch eine hämatogene Ausbreitung erfolgt eine Verbreitung der Erreger in potentiell alle Organsysteme. Je nach Immunstatus kann es in jedem Stadium
- zur kompletten Begrenzung und Ausheilung der Infektion
- zur Organtuberkulose (hauptsächlich gut vaskularisierter Organe mit hohem Sauerstoffpartialdruck) oder
- zur generalisierten Infektion (Miliartuberkulose bei Immunabwehrschwäche)

kommen.

Primärinfekt

Die Erstinfektion erfolgt in der Hauptsache über den Respirationstrakt nach Inhalation eines infizierten tröpfchenförmigen Aerosols. Ansteckungsquelle sind fast ausschließlich Patienten mit Lungentuberkulose. Die Ansteckungsgefahr ist um so höher, je größer die Menge der inhalierten Keime ist. Diese ist wiederum abhängig von der Enge des Kontakts mit der Infektionsquelle und der Menge der Erreger, die von dieser freigesetzt werden, d. h. Patienten mit Nachweis von säurefesten Stäbchen im Sputum sind infektiöser als andere Tuberkulosekranke. Nur 10% der Infizierten erkranken an Tuberkulose, die restlichen 90% entwickeln lediglich eine positive Tuberkulinreaktion als Ausdruck einer immunologischen Reaktion. Erstinfektionen über den Gastrointestinaltrakt, durch Inokulation infizierten Materials (z. B. bei Pathologen) oder diaplazentar im Rahmen einer hämatogenen Aussaat bei Schwangeren sind außerordentlich selten.
Nach Inhalation eines infizierten Aerosols bildet sich zunächst eine spezifische Infiltration, das Primärinfiltrat, aus. Diese Infiltration bildet zusammen mit einer Lymphangitis und Lymphadenitis im Abflußgebiet den Primärkomplex (Ghon-Primärkomplex). Klinische Symptome fehlen zu diesem Zeitpunkt in aller Regel. Sie treten, wenn überhaupt, meist erst nach einer Inkubationszeit von ca. 37 Tagen (37 ± 3) auf, wenn auch die Tuberkulinreaktion als Ausdruck einer Immunreaktion positiv wird. Als Initialsymptome können selten erhöhte Temperaturen („Initialfieber"), noch seltener ein Erythema nodosum oder Gelenkbeschwerden („Initialrheumatoid") ähnlich wie bei der Sarkoidose auftreten.

Postprimäre Tuberkulose

In den meisten Fällen heilt die tuberkulöse Pneumonie symptomlos ab. Eine Progression kann
- hämatogen oder lymphogen (häufigste Form)
- bronchogen „kanalikulär"
- per continuitatem (selten)

erfolgen.

Hämatogene oder lymphogene Aussaat: Diese Form tritt vor allem bei Erstinfektionen im Erwachsenenalter auf, wobei eine zeitliche Abfolge der Organmanifestationen auffällt („timetable of tuberculosis", s. Abb. 7.37). Bevorzugt befallen werden hauptsächlich gut vaskularisierte Gewebe mit hohem Sauerstoffpartialdruck. In der Lunge werden vor allem die Oberlappen befallen. Radiologisch erkennt man unscharf begrenzt supra- oder infraklavikulär zarte kleine Flecken, die „Simon-Spitzenherde", oder eine größere weiche Trübung, das „Assmann-Frühinfiltrat" (s. Abb. 7.38).

Bronchogene Aussaat: Durch den Einbruch tuberkulöser Lymphknoten ins Bronchialsystem kann infiziertes Material in verschiedene Lungensegmente gelangen und zu neuen Herden führen, die radiologisch grobfleckiger erscheinen als die oben beschriebenen Herde.

Aussaat per continuitatem: Diese Form der Ausbreitung ist selten und tritt meist nur bei Patienten mit kompromittierter Immunabwehr ein. Das Primärinfiltrat vernarbt bei dieser Form nicht, sondern geht in eine tuberkulöse Pneumonie über, die sich per continuitatem ausdehnt, nekrotisiert und nach Abhusten des zentralen nekrotischen Materials eine Primärkaverne hinterläßt.

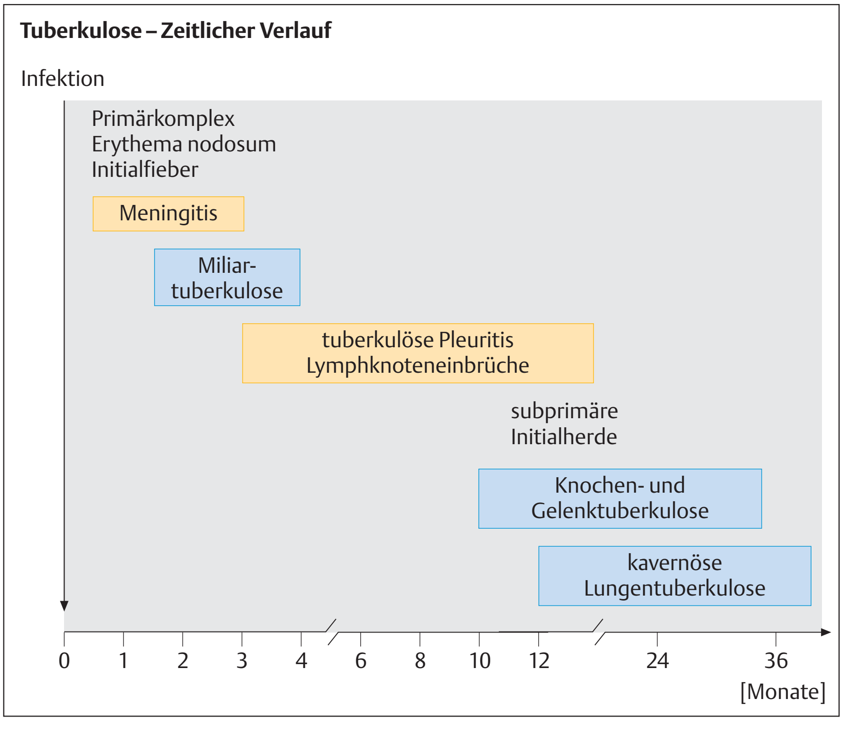


Abb. 7.37 "timetable of tuberculosis" (nach Wallgreen 1948)



Abb. 7.38 „Flaues“ Frühinfiltrat (Assmann-Frühinfiltrat) im rechten Oberlappen

Reinfektion

Ein erneuter Kontakt mit Tuberkuloseerregern bei tuberkulinpositiven Patienten verläuft als Superinfektion und verursacht nur in Extremfällen, d. h. bei einer Infektion mit massiver Keimzahl oder bei sehr schlechter Immunabwehr, eine aktive Tuberkulose. Normalerweise werden die Erreger nach ihrem Eintritt in den Organismus lokal suffizient bekämpft und frischen auch die Immunität dadurch wieder auf. Ist eine vorausgegangene Infektion jedoch immunologisch komplett ausgeheilt und die Tuberkulinreaktion wieder negativ, führt eine exogene Reinfektion erneut zu einer Primärinfektion. Eine Reaktivierung (endogene Reinfektion) dagegen entspricht einer Exazerbation tuberkulöser Herde, die in der postprimären Phase entstanden, aber über lange Zeit inaktiv waren. Ihre Reaktivierung wird durch eine verminderte Immunabwehr des Organismus begünstigt. Auslöser können konsumierende Erkrankungen wie Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Malignome, Immunsuppressiva, Mangelernährung, Alkoholismus oder eine HIV-Infektion sein.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Während früher die klassische Trias (Husten, Auswurf, Nachtschweiß) richtungweisend für die Tuberkulose war, findet man sie heute fast nur noch bei ausgedehnten käsigpneumonischen Prozessen; im Vordergrund stehen meist nur unspezifische Symptome (s. Tab. 7.49); organspezifische Symptomatik siehe ebenfalls Tabelle 7.49.

Tab. 7.49 **Tuberkulose – Symptomatik unspezifisch**

- Müdigkeit, Abgeschlagenheit, unspezifisches Krankheitsgefühl
- subfebrile Temperaturen, am häufigsten nachmittags
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust („Schwindsucht“)
- Nachtschweiß bzw. Schweißneigung auch bei geringer Anstrengung und in Ruhe, Kaltschweißigkeit
- atemabhängige thorakale Schmerzen bei fibrinöser Pleuritis
- Hüsteln, bei einschmelzenden Prozessen Husten mit Auswurf, selten Hämoptoe
- „Grippesymptomatik“

organspezifisch

Lungentuberkulose
- Husten, zunächst trocken, dann zunehmend produktiv mit gelblich-gräulichem, teils blutigem Sputum, gelegentlich atemabhängige Schmerzen und Dyspnoe

Pleuritis tuberculosa
- anfangs meist atemabhängige Pleuraschmerzen (Pleuritis sicca) mit zunehmender Ergußbildung (exsudative Pleuritis) thorakales Druckgefühl, Dyspnoe

Urogenitaltuberkulose
- Flanken- oder Druckschmerzen im Unterbauch, Miktionsbeschwerden (selten), sterile Leukozyturie

Lymphknotentuberkulose
- supraklavikulärer oder zervikaler Lymphknotenbefall, im fortgeschrittenen Stadium Hautinfiltrationen und Fistelbildungen, Retentionspneumonien (Mittellappen-Syndrom) durch bronchiale Kompression (Hilus- oder mediastinale Lymphome)

Skelettuberkulose
- Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule (Spondylitis tuberculosa), Befall der Iliosakral- oder großen Extremitätengelenke (selten), Wirbelsäulentuberkulose (Morbus Pott), teilweise mit Senkungsabszeß in den Weichteilen

tuberkulöse Meningitis
- oft schleichender Beginn mit Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Persönlichkeitsveränderung, Erbrechen und Gewichtsverlust, im Verlauf Nackensteifigkeit und Augenmuskelparesen

Miliartuberkulose
- disseminierter Befall aller Organe, Landouzy-Sepsis bei Immuninkompetenz: schweres Krankheitsbild, erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, Fieber (Kontinua bis 39–40 °C), rascher körperlicher Verfall

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese (Immuninkompetenz, Aufenthalt in Endemiegebieten, vorausgegangene Tuberkulose, Kontakt zu Tuberkulosepatienten) und klinisches Bild sind diagnostisch richtungweisend.
Die Diagnostik umfaßt eine Tuberkulinhauttestung mit gereinigtem Tuberkulin und bildgebende Verfahren.

Tuberkulin-Intrakutantest nach Mendel-Mantoux

mit gereinigtem Tuberkulin, „purified protein derivate“, PPD (Stärke: 1 TE = 1 Tuberkulineinheit): Eine positive Reaktion (Induration > 5 mm) zeigt eine bestehende zellmediierte Immunität, nicht aber die Erkrankung an (s. Abb. 7.39). Falsch positive Reaktionen können durch falsche Applikations- oder Ablesetechnik, Kreuzreaktionen mit Antigenen nichttuberkulöser Mykobakterien oder nach BCG-Impfung entstehen. Falsch negative Reaktionen können ebenfalls auf falsche Applikations- oder Ablesetechnik, eine frische oder generalisierte, schwere Infektion mit Mykobakterien (tuberkulöse Meningitis, Miliartuberkulose), schwere Begleiterkrankungen wie Masern oder eine Anergie als Ausdruck eines zellulären Immundefekts zurückzuführen sein. Parallele Hauttestungen mit anderen Recall-Antigenen (Meriéux-Test) ermöglichen die Abgrenzung eines generalisierten Immundefekts. Da die Tuberkulinreaktion eine intakte zellver-



Abb. 7.39 Hochpositiver Tuberkulinhauttest mit großflächiger Induration und zentraler Nekrose

mittelte Abwehr voraussetzt, sollte bei T-Helferzellen < 60/µl der Tuberkulintest nicht mehr durchgeführt werden (falsch negative Ergebnisse).

Bildgebende Verfahren

Neben dem Nachweis des Primärkomplexes (Ghon-Komplex), bestehend aus einer Primärläsion mit Befall der ableitenden Lymphwege und -knoten, treten als klassische Veränderungen einer frischen Infektion auf: das flaue Frühinfiltrat nach Assmann (s. Abb. 7.38), die Simon-Spitzenherde in den Oberfeldern oder als Hinweis auf eine abgeheilte Tuberkulose die sogenannten „alten" spezifischen Veränderungen mit Pleurakuppenschwielen, oder Pleuritis calcarea, kalkdichte mottenfraßartige Veränderungen in den Oberfeldern oder verkalkte Lypmphknoten. Bei verschiedenen radiologischen Veränderungen sollte eine Tuberkulose differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden (s. Abb. 7.38, 7.40 und 7.41).



Abb. 7.40 Kavernöse Tuberkulose im linken Oberlappen



Abb. 7.41 Silikotuberkulose, Einschmelzung links mit Anschluß an das Bronchialsystem (Spiegelbildung)

Sicherung der Diagnose

Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch den direkten und/oder kulturellen Nachweis von Mykobakterien aus dem Sputum oder anderen Materialien (z. B. Bronchialaspirat, bronchioalveoläre Lavage, Urin), wobei die Asservation des Magensafts zum Nachweis säurefester Stäbchen durch den häufig falsch positiven Nachweis von ubiquitären Mykobakterien nicht mehr indiziert ist. Bei HIV-Infizierten ist der Nachweis oft auch im Venenblut und im Knochenmark möglich.

Nachweis von Mykobakterien im Direktpräparat: Im Direktpräparat können die säurefesten Stäbchen ab einer Keimzahl von 10^3–10^4/ml mit Hilfe der Ziehl-Neelsen-Färbung (rotgefärbte Mykobakterien vor blauem Hintergrund) oder in der Polarisationsmikroskopie nach Auraminfärbung nachgewiesen werden. Die Anzahl der Erreger pro Gesichtsfeld, die bei unbehandelten Patienten mit der Infektiösität korreliert, kann nach Gaffky oder Petersen quantifiziert werden.

Nachweis von Mykobakterien-DNA durch die PCR: Pro Stichprobe müssen mindestens 3–6 Erreger nachweisbar sein, da sonst falsch negative Ergebnisse auftreten können. Andererseits kann das Ergebnis durch die Vervielfältigung der DNA von nicht mehr teilungsfähigen Mykobakterien falsch positiv sein. Gensonden liegen für M. tuberculosis, M. gordonae, M. kansasii und den M.-avium-intracellulare-Komplex (MAC) vor.

Kultureller Nachweis in flüssigen und festen Nährmedien (Löwenstein-Jensen): Bei niedriger Erregerdichte, z. B. im Pleurapunktat, sind Mykobakterien meist nur kulturell nachweisbar. Auch die genaue Differenzierung des Mykobakteriums und die Resistenztestung erfolgt durch Kulturen. Die Bebrütungszeit kann bis zu 6–12 Wochen betragen. Radiometrische Verfahren (BACTEC) können die Nachweiszeit auf 1–2 Wochen verkürzen. Der Nachweis erfolgt durch Messung von $^{14}CO_2$, das die Mykobakterien während ihres Wachstums aus radioaktiv markierter Palmitinsäure freisetzen.

Verlauf

Der Ablauf einer Tuberkulose in einem infizierten Organismus folgt einer Gesetzmäßigkeit, die für die Tuberkulose „spezifisch“ ist; daher auch der Begriff „spezifische Erkrankung“. Zwar hat die Stadieneinteilung nach Ranke (1916) in Primär-, Sekundär- und Tertiärtuberkulose, insbesondere nach Einführung einer suffizienten antituberkulösen Therapie, ihre Bedeutung verloren. Die Einteilung in Primärinfekt, d.h. die Phänomene im Rahmen einer Erstinfektion, die eine immunologische Reaktion auslösen und zur Konversion eines vormals negativen Tuberkulintests führen, und die sich daran anschließenden Postprimärmanifestationen ist jedoch weiterhin sinnvoll.
Die von Wallgreen 1948 eingeführte „Zeittafel einer Tuberkuloseerkrankung“, die die einzelnen Organmanifestationen in einen zeitlichen Bezug setzt (s. Abb. 7.37), hat durch eine effektive Therapie ebenfalls an Bedeutung verloren.
Die Tuberkulose kann in jedem Stadium der Erkrankung zum Stillstand kommen und ausheilen. Klinisch geht der Übergang in einen inaktiven Prozeß mit einem Abklingen der Symptomatik einher. Da diese jedoch häufig unspezifisch ist oder sogar fehlt und da die Laborparameter ebenfalls nicht richtungweisend sind, muß das Ausmaß der Aktivität durch Röntgenverlaufsaufnahmen der Thoraxorgane kontrolliert werden. Dabei wird sowohl eine Zunahme als auch die Rückbildung von Veränderungen als aktiver Prozeß bewertet. Von einer Inaktivität wird erst dann ausgegangen, wenn über mindestens 6 Monate keine Veränderungen der Röntgenbefunde nachweisbar sind.

Ansteckungsgefahr

Eine Tuberkulose mit Erregerausscheidung im Sputum ist offen (ansteckend). Die Ansteckungsgefahr ist dabei proportional der Erregerausscheidung und im Regelfall nur gegeben, wenn im Direktpräparat säurefeste Stäbchen nachweisbar sind. Ein ausschließlich kultureller Nachweis von Mykobakterien ist in der Regel auf Grund der niedrigen Erregerdichte seuchenhygienisch nicht signifikant. Patienten mit offener Tuberkulose (Erregernachweis im Direktpräparat) müssen isoliert werden. Nach WHO-Kriterien ist eine Sputumkonversion (Sputum-Negativierung nach vorausgegangenem Erregernachweis) dann eingetreten, wenn sich in 3 aufeinanderfolgenden Sputumkulturen, die im zeitlichen Abstand von je 3 Wochen angelegt wurden, keine Erreger mehr anzüchten lassen.

Differentialdiagnose Tuberkulose

Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Adynamie (B-Symptomatik) können bei allen malignen Erkrankungen, insbesondere bei Lymphomen, aber auch bei Neoplasien des Respirationstrakts auftreten. Die Sicherung der Diagnose erfolgt histologisch und bei Tuberkulose durch den zusätzlichen Nachweis von Mykobakterien.

Radiologische Veränderungen

Infiltrate: Ein tuberkulöses Infiltrat läßt sich meist über mehrere Wochen in den Lungenoberfeldern als flaues, inhomogenes und zartes Infiltrat nachweisen, eine segmentale oder lobäre Anordnung fehlt. Bei nur geringer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens sollte differentialdiagnostisch ein eosinophiles Infiltrat oder eine „atypische Pneumonie“ berücksichtigt werden. Bei hohen Temperaturen muß zwischen einer schweren exsudativen Tuberkulose und einer bakteriellen Pneumonie unterschieden werden. Bei HIV-Infizierten kann ein Infiltrat auch einer Virus- (z.B. CMV-) Infektion oder einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie entsprechen. Zur Sicherung der Diagnose ist ein Erregernachweis im Sputum oder Bronchialaspirat notwendig.

Fleckschatten: Verschattungen, hirsekorngroß bis hin zu fleckigen Infiltraten, können einzeln bis zahlreich, konfluierend, ein- oder beidseitig auftreten. Neben einer disseminierten Tuberkulose treten diese Veränderungen häufig auch bei Silikose, Silikotuberkulose oder Sarkoidose auf. Die Sicherung der Diagnose erfolgt anamnestisch, histologisch und durch den Nachweis von Mykobakterien. Eine Miliartuberkulose geht in der Regel mit einem ausgeprägten Krankheitsgefühl einher. Bei einer Silikose ist der Vergleich mit früheren Röntgenaufnahmen sinnvoll. Zur Materialgewinnung für Histologie und Mikrobiologie sollte eine bronchoalveoläre Lavage oder (trans-)bronchiale Biopsie durchgeführt werden. Histologisch können dabei epitheloidzellige Granulome sowohl bei der Sarkoidose als auch bei der Tuberkulose, z.T. auch als Tumorrandreaktion, nachgewiesen werden. Der Nachweis einer zentralen Verkäsung (Nekrose) gelingt normalerweise jedoch nur bei der Tuberkulose. Die diagnostische Sicherung der Tuberkulose erfolgt durch den Erregernachweis.

Atelektasen: Ursache einer Atelektase ist die Obstruktion oder der Verschluß des zugehörigen Bronchus. Sie kann durch einen Sekretpfropf, einen Tumor oder den Einbruch eines tuberkulös veränderten Lymphknotens ins Bronchialsystem entstehen. Die histologische und bakteriologische Aufarbeitung bronchoskopisch entnommener Biopsien klärt die Diagnose. Segmentale Verschattungen können auch als Zeichen eines Lungeninfarkts nach Lungenembolie auftreten. Im Gegensatz zur Tuberkulose stehen klinisch meist ein plötzliches thorakales Schmerzereignis und gelegentlich Hämoptysen im Vordergrund.

Rundherde: Meist Spätformen einer Tuberkulose, die Kalk enthalten oder kleine Trabantenherde aufweisen. Schwierig ist die Abgrenzung zu peripheren Bronchialkarzinomen oder benignen Tumoren wie dem Hamartom, die ebenfalls Kalk enthalten können, aber auch zu pulmonalen Metastasen. Wenn bronchoskopisch mit der Entnahme einer Bürstenzytologie oder durch eine perthorakale Punktion keine Sicherung der Diagnose erreicht werden kann, sollte eine diagnostische Thorakotomie zur Klärung des Befunds angestrebt werden, außer wenn es sich bei dem Rundherd um einen seit Jahren konstanten radiologischen Befund bei positiver Tuberkulinreaktivität handelt.

Kavernen: Radiologisch in allen Projektionsebenen geschlossene Ringstrukturen werden als Kavernen bezeichnet. Gelegentlich kann jedoch der drainierende Bronchus auf Schichtaufnahmen dargestellt werden. Eine solche Höhlenbildung kann auch durch einen Lungenabszeß oder ein nekrotisch zerfallendes Bronchialkarzinom hervorgerufen werden. Die Diagnosesicherung erfolgt hauptsächlich durch die zytologische und bakteriologische Untersuchung des Sputums oder Bronchialaspirats.

Pleuraerguß: Richtungweisend ist ein lymphozytenreiches Exsudat mit niedrigem Glukosegehalt ($<$ 25 mg/dl). Erreger sind in der Regel im Direktpräparat nicht nachweisbar, lassen sich bei längerer Kulturdauer jedoch häufig anzüchten. Zur Sicherung der Diagnose sollte zusätzlich eine Pleurabiopsie, präferentiell thorakoskopisch, erfolgen.

Bei HIV-Patienten hängt der Verlauf einer Tuberkulose und das radiologische Bild von der noch erhaltenen zellulären Immunabwehr ab. Eine rasche miliariforme Disseminierung mit septischen Temperaturen ist möglich. Bei HIV-Patienten muß die Tuberkulose deshalb gegen alle Formen von Pneumonien (bakteriell, PCP, Aspergillen, Histoplasmose, CMV und ubiquitäre Mykobakterien) und gegen Malignome (Kaposi-Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphome) abgegrenzt werden.

Therapie

Die Behandlung der Tuberkulose hat die vollständige Heilung und die Elimination der Mykobakterien aus dem Organismus zum Ziel. Grundsätze der antituberkulösen Therapie:

- Kombinations-Chemotherapie (wegen rascher Resistenzbildung bei Monotherapie)
- mindestens 6monatige Behandlungsdauer (Kurzzeit-Chemotherapie), um endogene Rezidive zu minimieren
- Berücksichtigung der Resistenzlage

Kombinations-Chemotherapie

Substanzen siehe Tabelle 7.50, unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Substanzen siehe Tabelle 7.51.

Intensivierte Anfangsbehandlung: Über 2–3 Monate 3- oder 4fach-Kombination (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid) bei ausgedehntem Befund, hämatogener Streuung, Patienten aus Ländern mit hoher Tuberkuloseprävalenz oder bei Verdacht auf primäre Resistenzen mit Etambutol oder Streptomycin kombiniert. Die intensivierte Anfangsbehandlung führt zu einer raschen Reduktion der Keimzahl und verhindert die Ausbildung von Resistenzen.

Stabilisierungsphase: D.h. über 4 bis 6 Monate 2fach-Therapie mit Isoniazid und Rifampicin. Die Stabilisierungsphase vermindert die endogene Reinfektionsrate.
Die lange Therapiedauer ist notwendig, um auch die in Teilungsruhe befindlichen persistierenden Mykobakterien („dormant persisters“) zu erreichen. Beim üblichen Standard-„Kurzzeit“-Regime über 6 Monate ist die Kombination von Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid in der Anfangsphase obligat. Eine 4fach-Kombination ist bei kavernösen Prozessen, bei hämatogener Streuung und Verdacht auf primäre INH-Resistenz angezeigt, dabei hat sich die Kombination mit Streptomycin als wirksamste antituberkulöse Kombinationstherapie erwiesen.
Eine längere Therapiedauer (9–12 Monate) ist notwendig, wenn in der Initialphase kein Pyrazinamid verabreicht werden kann, oder bei Rezidiven. Beim Nachweis einer Resistenz der Mykobakterien gegen eines oder mehrere der Basistherapeutika, bei extrapulmonaler Tuberkulose oder HIV-Infizierten sollte die Therapiedauer 9 Monate nicht unterschreiten.
Auf Grund der unerwünschten Wirkungen sind regelmäßige Laborkontrollen, insbesondere des Blutbilds, der Transaminasen, Nierenretentionswerte und Harnsäure, notwendig. Vor der Gabe von EMB und im Verlauf der Therapie sollte zusätzlich eine ophthalmologische Untersuchung erfolgen. Bei Gabe von Streptomycin ist eine Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Kontrolle zu Beginn der Therapie und nach einer Gesamtdosis von 30 g indiziert.

Glukokortikoide

Systemische Steroide (0,5–1 mg/kgKG) sollten in der Initialphase bei schweren exsudativen Prozessen (Pleura- und Perikardergüsse, schwere exsudative Lungentuberkulose) zur Kontrolle der überschießenden Immunantwort und zur Prävention narbiger Ausheilungen (Pleuritis oder Pericarditis constrictiva) gegeben werden. Voraussetzung für den Einsatz von Glukokortikoiden ist eine gleichzeitig durchgeführte effektive antituberkulöse Therapie.

Allgemeine Maßnahmen

Eine Verbesserung des Immunstatus verbessert auch die Ansprechraten auf die antituberkulöse Therapie. Deshalb müssen Grundleiden erkannt und suffizient therapiert sowie evtl. bestehende sozialmedizinische Probleme (Alkoholkrankheit, Obdachlosigkeit, Lagerleben) bereits während des stationären Aufenthalts gelöst werden. Da Tuberkulosepatienten nicht selten aus sozialen Randgruppen stammen, bei denen die Krankheits- und Therapieeinsicht häufig nicht gewährleistet ist, muß gegebenenfalls eine supervisionierte Therapie eingeleitet werden. Zur besseren Praktikabilität und Compliance kann auf Grund des langsamen Wachstums

Tab. 7.50 **Tuberkulose – Basismedikamente zur antituberkulösen Chemotherapie**

Substanz	Wirkung, Wirkort	Dosierung (mg/kgKG/d)	Dosis/d
Isoniazid (INH)	bakterizid intra- und extrazellulär	5	300 mg
Rifampicin (RMP)	bakterizid auch gegen persistierende ruhende Keime	10 < 50 kg > 50 kg	 450 mg 600 mg
Pyrazinamid (PZA)	bakterizid-sterilisierend intra- und extrazellulär saures Milieu	25–35 < 50 kg > 50 kg > 75 kg	 1,5 g 2,0 g 2,5 g
Ethambutol (EMB)	bakterizid	25	0,8–2,0 g
Streptomycin(SM)	bakterizid extrazellulär neutrales und alkalisches Milieu	15–20 < 50 kg > 50 kg	 0,75 g 1,0 g

Tab. 7.51 **Unerwünschte Wirkungen antituberkulöser Medikamente und ihre Interaktionen mit anderen Pharmaka**

Substanz	unerwünschte Wirkungen (hauptsächlich)	Wechselwirkungen (hauptsächlich)
INH	– Hepatotoxizität (10–20%) – Hautveränderungen – Neuropathie (pyridoxinsensibel) – Blutbildveränderungen – Arthralgien	– Antikonvulsiva (Phenytoin, Carbamazepin) – Phenobarbital – Salizylate
RMP	– Allergien – Transaminasenanstieg – Hepatitis – „flu-syndrome“ – Blutbildveränderungen – akutes Nierenversagen (selten, bei unregelmäßiger Einnahme)	– Antikoagulantien – orale Antikonzeptiva, Kortikoide – Theophyllin – Antiarrhythmika (Verapamil, Chinidin, Digitalis) – Phenytoin – Barbiturate
PZA	– Hyperurikämie – Arthralgien – Anorexie, Brechreiz – gastrointestinale Symptome – Transaminasenanstieg, Hepatitis – Hautreaktionen, Flush, Photosensibilisierung – Blutbildveränderungen	– Urikosurika – Ascorbinsäure – Probenecid
EMB	– Retrobulbärneuritis (dosisabhängig) – Arthralgien, Allergien – periphere Neuropathien, Transaminasenanstieg	
SM	– Schädigung VIII. Hirnnerv (Schwindel, Tinnitus, Hörverlust) – allergische Hautreaktionen – Nephrotoxizität – aplastische Anämie, Agranulozytose	– Aminoglykoside

der Mykobakterien vor allem in der Stabilisierungsphase eine intermittierende Gabe der Medikamente (2-3 x/Woche), dann allerdings in erhöhter Dosierung, erfolgen.

Operative Behandlung

Die wichtigste Indikation zur chirurgischen Intervention ist die Resektion chronisch kavernöser Prozesse, die zu einer chronischen Ausscheidung von replikationsfähigen Mykobakterien oder zu einer sekundären Aspergillenbesiedlung führt. Die operative Sanierung soll unter dem Schutz einer wirksamen antituberkulösen Chemotherapie erfolgen. Die Durchführung einer Thorakoplastik ist dabei nur noch in Einzelfällen notwendig, z. B. bei der Resektion einer großen Restkaverne in einem zirrhotisch-kavernösen Prozeß, wenn die verbleibende Restlunge den durch die Operation entstandenen Hohlraum nicht ausfüllen kann. Die früher durchgeführten Verfahren wie die Anlage eines Pneumothorax oder extrapleurale Pneumolyse, um einen Kollaps der betroffenen Lunge zu erzielen, sind heute obsolet. Schwere Hämoptysen können in der Regel durch eine radiologisch kontrollierte Bronchialarterienokklusion des entsprechenden Gefäßes gestoppt werden.

Prophylaxe

Um eine Ausbreitung der Tuberkulose zu verhindern, ist die konsequente Identifizierung und Isolierung von Patienten mit offener Tuberkulose und eine suffiziente Therapie der Erkrankten notwendig. Eine Isolierung ist bei Patienten mit offener Tuberkulose (positiver Erregernachweis im Direktpräparat) notwendig.

BCG-Impfung

Da das Infektionsrisiko für Kinder in Deutschland bei < 0,015% liegt und eine Impfung eine Infektion wahrscheinlich nicht verhindern kann, sondern nur eine Verminderung des Risikos einer Miliartuberkulose und einer tuberkulösen Meningitis bewirkt, ist eine generelle Impfung aller Säuglinge (für das Individuum) epidemiologisch und ethisch in Deutschland nicht vertretbar. Weiterhin geimpft werden sollten jedoch alle Kinder mit fehlender Tuberkulinreaktion, die selbst oder deren Eltern aus Regionen mit hoher Tuberkuloseprävalenz stammen, und Kinder, die in solche Regionen übersiedeln. Lebt ein Kind mit negativer Tuberkulin-Hautreaktion in einem Haushalt mit an Tuberkulose Erkrankten, sollte seine Tuberkulinreaktivität nach einer dreimonatigen Chemoprophylaxe erneut überprüft werden. Bei weiterhin negativem Resultat wird dann eine BCG-Impfung empfohlen; bei einer zwischenzeitlichen Tuberkulinkonversion besteht die Indikation zur Fortführung der medikamentösen Therapie über weitere drei Monate als Chemoprävention.
Es besteht keine Indikation zur Impfung Erwachsener, da eine Schutzwirkung bislang nicht nachgewiesen werden konnte. Bei exponierten Erwachsenen ist deshalb generell die Chemoprophylaxe einer BCG-Impfung vorzuziehen.

Chemoprophylaxe und Chemoprävention

Chemoprophylaxe bedeutet eine vorbeugende Gabe antituberkulöser Medikamente (in der Regel INH 300 mg/d) bei tuberkulinnegativen Personen. In Deutschland besteht die Indikation zur Chemoprophylaxe nur bei Kindern oder HIV-Infizierten mit negativer bzw. fraglicher Tuberkulinreaktion, die im Haushalt mit Tuberkulosekranken leben.

Chemoprävention oder präventive Chemotherapie bedeutet die vorbeugende Einnahme eines antituberkulösen Medikaments bei Personen mit positiver Tuberkulinreaktion, die im Haushalt mit an offener Tuberkulose Erkrankten leben oder die eine schwere konsumierende Erkrankung (Silikose, Diabetes mellitus, [prä-]terminale Niereninsuffizienz) haben oder eine immunsuppressive Therapie erhalten (Kortikosteroide, Chemotherapeutika, Immunsuppressiva) oder bei denen erstmals eine positive Hautreaktivität aufgetreten ist (Tuberkulinkonversion).
Das Medikament der Wahl ist INH in einer Einmaldosis von 300 mg/d. Die Präventionsdauer beträgt mindestens sechs Monate.

Prognose

Bei konsequenter Einhaltung der antituberkulösen Therapie ist Tuberkulose heilbar. Probleme können bei der Therapie ubiquitärer Mykobakterien bei immungeschwächten Patienten auftreten, da diese Keime häufig Resistenzen aufweisen. Ein weiteres Problem stellt die endogene Reinfektion dar. Bei einer konsequenten Therapie über sechs Monate liegt die endogene Reinfektionsrate bei 5%. Diese kann bei Lungentuberkulose durch eine Therapieverlängerung auf neun Monate nicht wesentlich gesenkt werden, sie steigt jedoch bei kürzerer Therapiedauer exponentiell an. Spätfolgen wie Pleuritis calcarea mit schwerer restriktiver Ventilationsstörung, Kavernenbildung mit eventueller Aspergillenbesiedelung, die Entwicklung einer Amyloidose oder die Notwendigkeit zur operativen Therapie treten heute bei adäquater Patientenführung nur noch selten auf. Die Ausheilung kann jedoch mit einem narbigen Umbau des Lungengewebes mit Schrumpfungstendenz, vicariierendem Emphysem, Neigung zu Hämoptoe und der Ausbildung eines Cor pulmonale einhergehen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Tuberkulose ist eine Infektionskrankheit. Deshalb müssen Patienten mit offener Tuberkulose isoliert werden, um eine Ausbreitung der Erkrankung zu verhindern
- die Meldepflicht (Bundesseuchengesetz) ist notwendig, um Familienangehörige und andere Kontaktpersonen vom Gesundheitsamt auf eine mögliche Ansteckung hin zu untersuchen, um die Infektionsquelle zu identifizieren, zu isolieren und zu therapieren und so eine weitere Ausbreitung der Erkrankung zu verhindern
- die konsequente Einhaltung der Kombinations-Chemotherapie über mindestens 6 Monate ist die einzige Möglichkeit, eine Ausbreitung der Erkrankung, die Resistenzentwicklung und die endogene Reinfekton zu verhindern; gegebenenfalls muß die Medikamenteneinnahme überwacht werden
- Begleiterkrankungen und -umstände (Suchterkrankungen, reduzierter Ernährungs- und Kräftezustand, desolate Sozialbedingungen) müssen optimal therapiert bzw. sozialmedizinisch angegangen werden
- durch die Therapie können unerwünschte Wirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten entstehen
- regelmäßige Kontrolluntersuchungen (klinischer und radiologischer Verlauf) sind notwendig
- bei Therapieverweigerung besteht die Möglichkeit zur Zwangseinweisung in eine geschlossene Anstalt

Mykobakteriose

Parallel zur vermehrten Inzidenz von HIV-Infektionen ist ein deutlicher Anstieg der Tuberkulose zu verzeichnen. Neben der klassischen Infektion durch den pathogenen M.-tuberculosis-Komplex treten hier als Erreger gehäuft ubiquitäre, sog. „atypische“ Mykobakterien, vor allem aus dem MAIS-(Mycobacterium avium-intracellulare, scrofulaceum) Komplex auf. Diese potentiell pathogenen Mykobakterien lassen sich (nach Runyon) auf Grund ihrer Wachstumsgeschwindigkeit und ihres Farbverhaltens unterscheiden.
Erfolgt der Nachweis dieser potentiell pathogenen Keime bei immunkompetenten Patienten ohne klinische Symptomatik, ist am ehesten von einer Kolonisation auszugehen, sofern eine Kontamination ausgeschlossen werden kann. Die Untersuchung sollte dann mehrfach wiederholt werden. Wird derselbe Keim wiederholt oder in sonst sterilem Untersuchungsmaterial nachgewiesen und liegt gleichzeitig eine entsprechende klinische Symptomatik vor, handelt es sich um eine „Mykobakteriose“. Bei immunkompromittierten HIV-Infizierten hat der Nachweis von Mykobakterium des M.-avium-intracellulare-Komplexes Krankheitsrelevanz und stellt eine AIDS-definierende opportunistische Erkrankung dar.
Das Hauptproblem der Therapie atypischer Mykobakterien liegt in ihrer vermehrten Resistenz gegenüber den klassischen antituberkulösen Medikamenten.

Bis zum Eintreffen der Resistenzprüfung sollte eine Infektion mit M. avium-intracellulare mit einer Kombinationstherapie behandelt werden (s. Tab. 7.52). Patienten mit disseminierter M.-avium-intracellulare-Infektion (CD4-Zellen meist $< 50/\mu l$) haben eine Lebenserwartung von durchschnittlich 4 Monaten, die durch die Therapie wahrscheinlich verlängert wird. Vorrangiges Ziel ist daher die Verbesserung der Lebensqualität durch eine Reduktion der klinischen Beschwerden.

Tab. 7.52 **Empfohlene Kombinationstherapie zur Behandlung von Mykobakteriosen bis zum Eintreffen der Resistenzprüfung**

Substanz	Dosierung
Clarithromycin	2 x 500–1000 mg
Rifabutin	450 mg
Ethambutol	20 mg/kg
ggf. ergänzt durch	
Ciprofloxacin	2 x 750 mg oral oder 2 x 400 mg i. v.
Amikazin	15 mg/kg i. v.
Azithromycin	500 mg oral

SERVICE Erregerbedingte Erkrankungen des Respirationstraktes

Literatur Akute Tracheobronchitis/akute Infektion der oberen Atemwege

Gonzales R, Sande M: What will it take to stop physicians from prescribing antibiotics in acute bronchitis? Lancet 345 (1995) 665–666
Kurzes gutes Editorial über die Therapie akuter Atemwegsinfekte

Keywords

upper respiratory tract infections, acute tracheobronchitis

Literatur Ambulant erworbene Pneumonie

Campbell GD: Overview of Community-acquired Pneumonia. Prognosis and clinical features. Med Clin North Am 78 (1994) 1035–1048

Cunha BA: The antibiotic treatment of community-acquired, atypical and nosocomial pneumonias. Med Clin North Am 79 (1995) 581–597

Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, Grayston JT, Wang SP, Kohler R, Muder RR, Yee YC, Rihs JD, Vickers RM: New and Emergency Etiologies for Community-Acquired Pneumonia with Implications for Therapy. Medicine 69 (1990) 307–316

Mandell LA: Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and treatment. Chest 108 (1995) 35 S–42 S

Macfarlane JT, Finch RG, Cotton RE: A colour atlas of respiratory infections. Chapman & Hall Medical, London 1993

Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, Fein AM, Grossman RS, Mandell LA, Marrie TJ, Sarosi GA, Torres A, Yu V: American Thoracic Society: Guidelines for the Initial Management of Adults with Community-Acquired Pneumonia: Diagnosis, Assessment and Initial Antimicrobial Therapy. Am Rev Respir Dis 148 (1993) 1418–1425

Roig J, Domingo C, Morera J: Legionaires Disease. Chest 105 (1994) 1817–1825

Schaberg T, Dahlhoff K, Lorenz J, Mauch H, Wilkens H, Witt C: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik ambulant erworbener Pneumonien. Pneumologie 51 (1997) 69–77

Keywords

community-acquired pneumonia

Literatur Nosokomiale Pneumonie

Baker AM, Bowton DL, Haponik EF: Decision making in nosocomial pneumonia. An analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. Chest 107 (1995) 85–95

Bergogne-Berezin E: Treatment and prevention of nosocomial pneumonia. Chest 108 (1995) 26 S–34 S

Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lesco M, Calvat S, Dombret MC, al-Khani R, Basset F, Gibert C: Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 152 (1995) 231–240

Dal-Nogare AR: Nosocomial pneumonia in the medical and surgical patient. Risk factors and primary management. Med Clin North Am 78 (1994) 1081–1090

Niederman MS: An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia. Med Clin North Am 78 (1994) 1123–1141

Keywords

hospital-acquired pneumonia

Literatur Pneumonie bei Immundefizienz

Burack JH, Hahn JA, Saint-Maurice D, Jacobson MA: Microbiology of community-acquired bacterial pneumonia in persons with and at risk for human immunodeficiency virus type 1 infection. Implications for rational empiric antibiotic therapy. Arch Intern Med 154 (1994) 2589–2596

Fishman JA, Rubin RA: Medical progress: Infection in Organ-Transplant Recipients. N Engl J Med 338 (1998) 1741–1751

Gallant JE, McAvinue SM, Moore RD, Bartlett JG, Stanton DL, Chaisson RE: The impact of prophylaxis on outcome and resource utilization in Pneumocystis carinii pneumonia. Chest 107 (1995) 1018–1023

Macfarlane JT, Finch RG, Cotton RE: A colour atlas of respiratory infections. Chapman & Hall Medical, London 1993

Miller RF, Foley NM, Kessel D, Jeffrey AA: Community-acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. Thorax 49 (1994) 367–368

Wagner T, Borst HG: Lungen- und Herz-Lungen-Transplantation. Internist 37 (1996) 272–282

Keywords

compromised host with pneumonia, pneumocystis carinii pneumonia

Literatur Pleuritis/Pleuropneumonie

Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM: Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 151 (1995) 1700–1708

Landreneau RJ, Keenan RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Naunheim KS: Thoracoscopy for empyema and hemothorax. Chest 109 (1996) 18–24

Keywords

pleural infection, pleuritis, pleuropneumonia

Literatur Mediastinitis

Otto HF: Zur differentialdiagnostischen Problematik der fibrosierenden Mediastinitis. Pathologie 13 (1992) 90–94
Fallbeschreibungen mit sehr guter Literaturübersicht

Pierson DJ: Mediastinitis. In: Murray JF, Nadel JA (eds): Textbook of respiratory medicine. 2nd ed. W.B. Saunders, Philadelphia (1994) 2266–2277

Keywords

mediastinitis

Literatur Lungenabszeß

Wiedemann HP, Rice TW: Lung abscess and empyema. Semin Thorac Kardiovasc Surg 7 (1995) 119–128
Reviewartikel über Diagnostik und Therapie von Empyemen und Lungenabszessen

Keywords

pulmonary abscess, empyema

Literatur Tuberkulose

Pneumologie 49 (1995) 617–662
Eur Res J 8 Suppl 20 (1995) 615–718
Internist 36 (1995) 949–994
Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children.

Am J Respir Crit Care Med 149 (1994) 1359–1374
Pneumologie 47 (1993) 563–565
Empfehlungen zur BCG-Bekämpfung in Deutschland.

Keywords

tuberculosis mycobacteriae, MOTT, antimycobacterial drugs, multidrug resistant tuberculosis, chemoprevention, chemoprophylaxis, PCR

Fortsetzung

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. N. Konietzko, Präsident des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose, Ruhrlandklinik, Tüschnerweg 40, 45239 Essen, Tel 0201/43301, Fax 0201/4332009

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Geschäftsführer Prof. Dr. H. Morr, Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen, 35753 Greifenstein, Tel 06449/927261, Fax 06449/927399, E-Mail Harald.Morr.Waldhof@t-online.de, Internet http://www.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/fg/pneumadr.htm

Patientenliteratur

Miller D: Leben mit AIDS und dem HIV. Lebenshilfe für HIV-Infizierte, Angehörige und Freunde. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-141-5

Schmidt W: Die Atmungsorgane und ihre wichtigsten Krankheiten. Asthma, Bronchitis, Emphysem, Fibrosen, Tuberkulose, Tumoren, Berufserkrankungen. Trias, Stuttgart 1990, ISBN 3-89373-101-6

Was man über Tuberkulose wissen sollte. Eine Informationsschrift für Patienten und deren Angehörige. 2. Aufl. 1991
Erhältlich vom DZK.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Endres P: Checkliste Pneumologie. 2. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-697402-6

Ferlinz R: Diagnostik in der Pneumologie. 2. überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-668102-9)

7.6 Tumoren der Lunge, der Pleura und des Mediastinums

Dieter Ukena, Paul Schlimmer und Gerhard W. Sybrecht

7.6.1 Bronchopulmonale Tumoren

Gutartige Tumoren

Lungentumoren entwickeln sich in gut- und bösartiger Form aus allen Gewebskomponenten von Lunge und Lungenparenchym. Außerdem ist die Lunge der Sitz von Metastasen extrapulmonaler Malignome. Die heute gültige histologische Klassifikation wurde von der WHO herausgegeben. Dabei werden epitheliale Tumoren, nichtepitheliale (mesenchymale und sonstige) Tumoren, Metastasen und tumorähnliche Läsionen unterschieden.

Auf einen Blick

Synonym: gutartige Lungentumoren
englisch: lung tumor

- benigne Lungentumoren sind selten (ca. 2% aller Lungentumoren)
- der Nachweis ist am häufigsten ein röntgenologischer Zufallsbefund
- Symptome treten selten auf (gelegentlich Husten, Hämoptyse)
- zur Diagnosestellung ist neben bildgebenden Verfahren die Bronchoskopie indiziert
- differentialdiagnostisch ist ein Bronchialkarzinom zu berücksichtigen
- Therapie der Wahl ist die chirurgische Resektion

Insgesamt sind benigne Lungentumoren seltene Krankheitsbilder und machen ca. 2% aller Tumoren der Atemwege und der Lunge aus. Basierend auf Sektionsstatistiken ist das chondromatöse Hamartom wahrscheinlich der häufigste benigne Lungentumor. Übersicht siehe Tabelle 7.53.

Tab. 7.53 **Gutartige Lungentumoren** (Auswahl)

epitheliale Tumoren
– Papillom
– Adenom
unklassifizierte Tumoren/tumorähnliche Läsionen
– Hamartom
– eosinophiles Granulom
– lymphoproliferative Läsionen
nichtepitheliale Tumoren (soft-tissue-Tumoren)
– Lipom
– Fibrom
– Lymphangiom
– Hämangiom
– Chondrom

Symptomatik

Benigne Tumoren werden in der Regel als Zufallsbefund bei Röntgenuntersuchungen der Thoraxorgane entdeckt. Die Patienten sind in der Regel beschwerdefrei. Bei Lokalisation in den zentralen Atemwegen können rezidivierender Husten mit Auswurf oder auch Hämoptysen auftreten.

Diagnostisches Vorgehen

Neben der Röntgenuntersuchung und der Computertomographie (multilokuläre Manifestation, Beurteilung mediastinaler Lymphknoten) ist die wichtigste Maßnahme zur Diagnosesicherung die Bronchoskopie mit Probeentnahme. Bei peripher gelegenen Tumoren ist diese Untersuchungsmethode in der Regel nicht erfolgreich. Dann erfolgt die Diagnosesicherung im Rahmen der diagnostischen Thorakotomie (s. Therapie).

Differentialdiagnose

Jeder Rundherd der Lunge ist so lange als malignitätsverdächtig anzusehen, bis das Gegenteil bewiesen ist. Das Bronchialkarzinom ist deshalb die differentialdiagnostisch wichtigste Erkrankung. Weiterhin sind infektiöse Lungenerkrankungen, z.B. Tuberkulose, fibrosierende Lungenerkrankungen (fibrosierende Alveolitis, Morbus Wegener), und posttraumatische Veränderungen (z.B. abgekapseltes Hämatom) zu berücksichtigen.

Sicherung der Diagnose

- Röntgenbild, Computertomographie
- Bronchoskopie
- Thorakotomie

Therapeutisches Vorgehen

In fast allen Fällen ist die chirurgische Resektion – präferentiell unter parenchymsparenden Gesichtspunkten – zur definitiven Diagnosesicherung und zur gleichzeitigen Therapie indiziert. Bei funktioneller oder technischer Inoperabilität oder bei Patientenverweigerung ist in Abhängigkeit von der Lokalisation auch die bronchoskopische Tumorabtragung, ggf. inklusive Lasertherapie, zur Rekanalisation geeignet.
Die Strahlentherapie und die zytostatische Chemotherapie sind bei benignen Lungentumoren nicht indiziert.

Verlauf und Prognose

Bei kurativer Resektion ist die Prognose gut. Rezidive treten extrem selten auf.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- den Patienten von der Notwendigkeit einer Operation überzeugen
- spezifische Präventivmaßnahmen entfallen
- postoperativ sind Kontrolluntersuchungen (Lungenfunktion, Röntgenthorax) sinnvoll

Tumoren mit fraglicher oder fakultativer Malignität

Auf einen Blick

Synonym: semimaligne Lungentumoren
englisch: carcinoid tumor, cylindroma, mucoepidermoid tumor, papilloma

Zu dieser Gruppe gehören Tumoren, die potentiell maligne entarten können, aber eine geringe Metastasierungstendenz aufweisen, z. B. Karzinoid, Zylindrom (adenoidzystisches Karzinom), Mukoepidermoidkarzinom, Papillome.

- das Bronchuskarzinoid ist nach dem Bronchialkarzinom der häufigste bronchopulmonale Tumor
- häufige Symptome sind Husten, Hämoptyse, ggf. Belastungsdyspnoe, ggf. Stridor (bei Befall der Trachea), rezidivierende Pneumonien
- das Karzinoid wird in 2% der Fälle von einem Karzinoidsyndrom (Flush, Diarrhö, Hypotonie, Bronchokonstriktion, Tachykardie) begleitet
- wichtigste Maßnahme zur Diagnosesicherung ist die Bronchoskopie
- Therapie der Wahl ist die parenchymsparende chirurgische Resektion
- die Prognose ist weitaus günstiger als beim Bronchialkarzinom
- regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind notwendig

Grundlagen

Epidemiologie

Das Bronchuskarzinoid ist nach dem Bronchialkarzinom der häufigste bronchopulmonale Tumor; relative Häufigkeit im Vergleich zum Bronchialkarzinom ca. 1 : 50. Der Altersgipfel liegt mit 40–50 Jahren niedriger als beim Bronchialkarzinom.

Pathogenese

Karzinoide gehen am häufigsten von der Appendix aus, es folgen Rektum und Ileum, die Lunge steht an 4. Stelle. Die Tumoren leiten sich von Zellen des APUD-Systems (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) der Bronchialdrüsen ab und sind somit endokrin aktive Tumoren; die Abstammung erklärt die manchmal schwierige differentialdiagnostische Abklärung gegenüber kleinzelligen Karzinomen. Karzinoide wachsen überwiegend im Bereich des zentralen Bronchialsystems, wobei nur ein kleiner Teil endoluminal sichtbar ist (sog. Eisbergphänomen). Distal der Segmentbronchien wachsende periphere Karzinoide und die sog. atypischen Karzinoide sind durch ein schnelles Wachstum, eine hohe Metastasierungsfrequenz (70%) und eine schlechte Prognose charakterisiert.
Das **Zylindrom** (Synonym: adenoidzystisches Karzinom) stammt von den Bronchialdrüsen ab, wächst längere Zeit intramural im zentralen Bronchialsystem und infiltriert das umgebende Lungengewebe. Typisch ist seine ausgeprägte Rezidivneigung. Häufiger als das primäre Zylindrom der Lunge sind von Speicheldrüsentumoren ausgehende pulmonale Zylindrommetastasen.
Das seltene **Mukoepidermoidkarzinom** entsteht aus schleimbildenden Epithelien der Bronchialdrüsen oder der Bronchialschleimhaut. Es wächst intramural ohne wesentliche Metastasierungsfrequenz.
Papillome sind entweder solitär wachsende Tumoren oder manifestieren sich vor allem im Kindes- und Jugendalter als laryngo-tracheo-bronchopulmonale Papillomatose. Bei der bronchopulmonalen Manifestation im Erwachsenenalter ist in ca. 50% der Fälle mit einer malignen Entartung zu rechnen. Für die Entstehung der Papillome ist wahrscheinlich eine Infektion mit Papillomaviren verantwortlich.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Auf Grund des Wachstums im zentralen Bronchialsystem erklären sich Symptome wie
- Hustenanfälle
- ggf. Hämoptysen
- Husten mit Auswurf und Fieber bei Obstruktionspneumonie

- zunehmende Belastungsdyspnoe
- selten Stridor (bei Befall der Trachea)
- rezidivierende Pneumonien

Bei Karzinoidtumoren tritt, bedingt durch die Bildung humoraler Substanzen, in ca. 2% der Fälle ein sog. Karzinoidsyndrom auf. Klinische Zeichen sind
- Flush
- Diarrhö
- kolikartige Schmerzen
- Gewichtsverlust
- Bronchokonstriktion („Asthma“)
- arterielle Hypotonie und Tachykardie

Diagnostisches Vorgehen

Die wichtigste Maßnahme zur Diagnosesicherung ist die Bronchoskopie mit Probebiopsie. Der makroskopische Befund eines Karzinoids ist typisch (Tumor mit glatter Oberfläche, evtl. gestielt, gut abgrenzbar, stark vaskularisiert, s. Abb. 7.42 a). Bei gegebener Operabilität kann der erfahrene Untersucher auf eine histologische Sicherung durch eine Zangenbiopsie verzichten, zumal auf Grund des stark vaskularisierten Stromas nach Probeexzisionen häufig starke und profuse Blutungen auftreten.
Bildgebende Verfahren, insbesondere das CT, dienen zur Beschreibung der Lokalisation und der Ausbreitung des Primärtumors sowie zur Diagnostik von Metastasen.
Bei einem Karzinoid ist die Bestimmung des Serotonin-Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure im 24 h-Urin sinnvoll. Die mit 131 J-Metajodbenzylguanidin (MIBG) durchgeführte Szintigraphie ermöglicht auf Grund einer selektiven Anreicherung die spezifische Diagnose eines Karzinoids, weist jedoch eine nur 40–70%ige Sensitivität auf.

Differentialdiagnose

- maligne Lungentumoren (primäre oder Metastasen)

Sicherung der Diagnose

- Bronchoskopie
- ggf. Thorakotomie

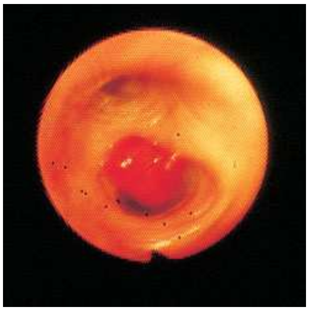


Abb. 7.42a Karzinoid im rechten Unterlappenbronchus

Therapie

Therapie der Wahl ist die kurative chirurgische Resektion unter Einschluß des die Tumorwurzel tragenden Bronchuswandteils. Falls möglich, sollte eine parenchymsparende Resektion (Segmentresektion oder Segmentmanschettenresektion) durchgeführt werden. In dem seltenen Fall einer lymphogenen Metastasierung erfolgt die Resektion entsprechend dem beim Lungenkarzinom üblichen Vorgehen.
Die endoskopische Tumorabtragung, präferentiell mittels Laser, ist immer nur als palliative Maßnahme zu betrachten. Ebenfalls unter palliativen Gesichtspunkten können strahlentherapeutische Maßnahmen beim Zylindrom indiziert sein, nicht dagegen beim Karzinoid. Die Strahlentherapie ist wegen des Risikos der Malignisierung bei den juvenilen Formen der Papillomatose streng kontraindiziert.
Die zytostatische Chemotherapie ist in der Regel keine therapeutische Alternative. Bei einem Karzinoid kann bei Fernmetastasierung und inoperablem Zustand eine nuklearmedizinische Therapie mit MIBG versucht werden. Atypische Karzinoide werden wie nichtkleinzellige Bronchialkarzinome behandelt.
Im Falle einer inkompletten Resektion und bei Vorliegen eines Karzinoidsyndroms erfolgt eine symptomatische Therapie.

Verlauf und Prognose

Die Gesamtprognose ist weitaus günstiger als beim Bronchialkarzinom, jedoch durch die potentielle maligne Entartung und durch die Rezidivneigung beeinträchtigt. Bei Karzinoidtumoren im Stadium N0 M0 beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ca. 80–90%, im Falle einer regionalen Lymphknotenmetastasierung jedoch nur 30–70%. Auch nach einem Zeitraum > 10 Jahren können noch Rezidive, z. B. als intrathorakale Lymphome, auftreten. Bei Karzinoiden mit manifestem Karzinoidsyndrom wird die Lebenserwartung durch die Tumorausbreitung, vor allem in der Leber, und durch die biologische Aktivität der Tumorprodukte (biogene Amine) terminiert.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- bei kurativer Resektion: Kontrolle des Röntgenbildes und Bronchoskopie im jährlichen Abstand
- bei nichtoperablen Tumoren oder diffus wachsenden Tumoren: kurzfristige Kontrolle im z. B. sechsmonatigen Abstand zur Überprüfung der Notwendigkeit der endobronchialen Rekanalisation

Bronchialkarzinom

Auf einen Blick

Synonym: Lungenkrebs
englisch: bronchial carcinoma; lung cancer
Abkürzungen: SCLC (small cell lung cancer), NSCLC (non-small cell lung cancer)

Das Bronchialkarzinom ist für 95–98% aller bösartigen Tumoren der Lunge verantwortlich. Andere Malignome der Lunge, wie z.B. Karzinosarkome, Fibrosarkome, primäre Melanome, treten sehr selten auf. Bronchialkarzinome werden histologisch in kleinzellige Karzinome (small cell lung cancer, SCLC; relative Häufigkeit 15–20%) und nichtkleinzellige Karzinome (non-small cell lung cancer, NSCLC) unterteilt.

- das Bronchialkarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes, während es bei Frauen in der Häufigkeit an 4. Stelle steht
- der ätiologisch wichtigste Faktor ist das inhalative Zigarettenrauchen
- eine spezifische Symptomatik, insbesondere eine Frühsymptomatik, gibt es nicht
- wegweisende Symptome sind z.B. Hämoptysen, persistierender Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerzen
- die Bronchoskopie ist die wichtigste Maßnahme zur Diagnosesicherung
- das therapeutische Vorgehen wird durch die Histologie und die Tumorausbreitung bestimmt
- beim SCLC steht die zytostatische Polychemotherapie im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen
- beim NSCLC überwiegt in den niedrigen Tumorstadien die chirurgische Resektion, in den höheren Stadien die Strahlentherapie, ggf. kombiniert mit der Chemotherapie
- im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte werden zunehmend kombinierte Therapieverfahren eingesetzt
- interventionelle bronchologische Verfahren stehen für die palliative Rekanalisation zur Verfügung
- die Prognose beim NSCLC ist stadienabhängig; beim SCLC beträgt die mediane Überlebenszeit durchschnittlich 12–18 Monate
- bei disseminierter Tumorerkrankung oder bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand ist ein symptomorientiertes Vorgehen im Sinne eines „best supportive care“ eine Alternative zu tumorspezifischen Therapieverfahren

Grundlagen

Epidemiologie

Bronchialkarzinome stellen in den westlichen Industrieländern die häufigste Tumorerkrankung dar. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland beträgt ca. 40000/Jahr, entsprechend einer ähnlichen Inzidenz von 52 Erkrankungen auf 100000 Einwohner. Das Bronchialkarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes, während es bei Frauen in der Häufigkeit an 4. Stelle steht. Im zurückliegenden Jahrzehnt blieb die Zahl der durch ein Bronchialkarzinom bedingten Todesfälle bei Männern annähernd konstant, während sie bei Frauen um ca. 40% zunahm. Bei Frauen wird weiterhin eine starke Zunahme der Erkrankungshäufigkeit beobachtet.

Ätiologie

Der ätiologisch wichtigste Faktor für die Entstehung des Bronchialkarzinoms ist das **inhalative Zigarettenrauchen** (s. Tab. 7.54). Der kausale Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und Karzinomentwicklung ist insbesondere für das Plattenepithelkarzinom und das kleinzellige Karzinom belegt. Dagegen werden Adenokarzinome häufiger auch bei Nichtrauchern nachgewiesen. Ca. 90% aller Patienten mit Bronchialkarzinom hatten regelmäßigen Nikotinkonsum.
Es besteht eine enge Beziehung zwischen Dauer und Menge des Rauchens und der Häufigkeit eines Bronchialkarzinoms. Das Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, ist bei einem Zigarettenkonsum > 40 „Packungsjahre“ („packyears“, 1 packyear entspricht 20 Zigaretten/d für 1 Jahr) im Vergleich zu Nichtrauchern um den Faktor 11 erhöht. Bei männlichen Rauchern > 35 Jahre war die Todesrate 22fach höher als bei Nichtrauchern, während bei Frauen das Verhältnis 12 : 1 betrug. Die Beendigung des Nikotinkonsums führt in Abhängigkeit vom Ausmaß des vorherigen Konsums zu einer sukzessiven Risikoabnahme. Nach 15–20jähriger Nikotinkarenz nähert sich das Restrisiko dem Risiko eines Nie-Rauchers.
Passivraucher scheinen ein allerdings nur geringgradig erhöhtes Risiko zu haben, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken. Die durch passives Rauchen verursachten Todesfälle werden auf ca. 3% der durch Aktivrauchen verursachten Fälle geschätzt.
Eine **berufliche Karzinogenexposition** ist zu ca. 1% an der Entstehung aller Bronchialkarzinome beteiligt. Als wichtigstes Karzinogen ist hier Asbest zu nennen. Das Risiko für Nichtraucher bei Exposition mit kanzerogen wirkenden Metallen oder Chemikalien ist eher gering, während das Risiko bei gleichzeitiger Exposition mit verschiedenen Karzinogenen, z.B. die Kombination aus Zigarettenkonsum und Asbestexposition, deutlich erhöht ist. Eine Radonexposition (222 Rn, 220 Rn) bei Minenarbeitern und, in Abhängigkeit von den geologischen Gegebenheiten, auch in Wohngebäuden scheint das Risiko für Bronchialkarzinome dosisabhängig zu erhöhen, wiederum vor allem bei Rauchern.
Die Häufigkeit der sog. Narbenkarzinome ist unklar, da oft auch im Resektat oder bei der Sektion nicht sicher zu entscheiden ist, ob ein Karzinom im narbig veränderten Gewebe neu entstanden ist oder ob sich eine Narbe im Bereich eines Karzinoms neu entwickelt hat.

Histologische Klassifizierung

Bronchialkarzinome werden histologisch nach der WHO-Klassifikation eingeteilt (s. Tab. 7.55). Klinisch von besonderer Bedeutung wegen der Unterschiede in der Therapie und in der Prognose ist die Unterteilung in kleinzellige Karzino-

Tab. 7.54 **Bronchialkarzinom – Risikofaktoren**

- inhalatives Zigarettenrauchen
- passives Rauchen
- mineralische und metallische Stäube
- Arsen, Chrom, Nickel
- α-Strahler (z. B. Radon)
- Dichlormethyläther
- polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

Tab. 7.55 **Bronchialkarzinom – Histologie** (nach WHO)

kleinzellig
- Haferzell (oat cell)
- intermediärer Typ
- kombiniertes Haferzellkarzinom (mit großzelligen Anteilen eines Adeno- oder Plattenepithelkarzinoms)

nichtkleinzellig
- Plattenepithelkarzinom
- Spindelzellkarzinom

Adenokarzinom
- azinär
- papillär
- bronchioloalveolär
- solide mit Schleimbildung

großzellig
- Riesenzellkarzinom
- hellzelliges Karzinom

sonstige
- karzinoid
- adenoidzystisch
- mukoepidermoid

Tab. 7.56 **Stadieneinteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC)**

limited disease
(UICC-Stadien I–IIIB)
Begrenzung auf den initialen Hemithorax
Primärtumor plus/minus
- ipsilaterale hiläre Lymphknoten
- ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknoten
- ipsilaterale und kontralaterale mediastinale Lymphknoten
- eventuell begleitende Atelektase
- Rekurrens- und/oder Phrenikusparese

extensive disease I
(UICC-Stadien IIIB–IV)
Befall wie bei limited disease und/oder
- kontralaterale hiläre Lymphknoten
- kontralaterale supraklavikuläre Lymphknoten
- Thoraxwandinfiltration
- Pleuritis carcinomatosa
- Vena cava superior (VCS-Syndrom)
- Einbruch des Tumors in große mediastinale Gefäße

extensive disease II
(ED II)
- Metastasen in der kontralateralen Lunge
- maligner Perikarderguß
- alle sonstigen hämatogenen Fernmetastasen

me (SCLC) und nichtkleinzellige Karzinome (NSCLC). Die Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms beträgt 30–40%, des Adenokarzinoms 25–30%, des kleinzelligen Karzinoms 15–20% und des großzelligen Karzinoms < 10%. Kombinationen aus den verschiedenen Typen kommen vor.

Tab. 7.57 **Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom – TNM-Klassifikation**

T	**Primärtumor**
Tx	nicht beurteilbar; oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < 3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura; kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)
T2	Tu > 3 cm in größter Ausdehnung Tu mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Karina Tu infiltriert viszerale Pleura assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (inkl. Tumoren des Sulcus superior); Zwerchfell; mediastinale Pleura; parietales Perikard oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Karina, aber Karina nicht befallen oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum; Herz; große Gefäße; Trachea; Ösophagus; Hauptkarina oder Tumor mit malignem Pleuraerguß oder Tumor mit Satellitenherd(en) im ipsilateralen tumortragenden Lungenlappen
N	**regionäre Lymphknoten**
Nx	nicht beurteilbar
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hiluslymphknoten
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
M	**Metastasen**
Mx	nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Stadieneinteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Das kleinzellige Bronchialkarzinom wird auf Grund seiner hohen Proliferationsrate als generalisierte Erkrankung angesehen. Entsprechend einem Vorschlag der Veterans Administration Lung Cancer Study Group erfolgt die Differenzierung in die beiden Stadien „Limited Disease" (LD) und „Extensive Disease" (ED). Im deutschsprachigen Raum wird ein auf den Thoraxraum beschränktes Tumorstadium (ED I) von einem fortgeschrittenen Stadium (ED II) differenziert (s. Tab. 7.56). Zur besseren Subgruppenanalyse kommen im Stadium „Limited Disease" auch die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung der UICC (Union International Centre le Cancer) zur Anwendung.

Tab. 7.58 **UICC – Klassifikation**

Stadium	T	N	M	5-Jahres-Überlebensrate klinisches Staging	chirurgisches Staging*
okkultes Ca	Tx	N0	M0		
Stadium 0	Tis	N0	M0		
Stadium IA	T1	N0	M0	61 %	67 %
Stadium IB	T2	N0	M0	38 %	57 %
Stadium IIA	T1	N1	M0	34 %	55 %
Stadium IIB	T2	N1	M0	24 %	39 %
	T3	N0	M0	22 %	38 %
Stadium IIIA	T3	N1	M0	9 %	25 %
	T1–3	N2	M0	13 %	23 %
Stadium IIIB	T4	N0–2	M0	7 %	-
	T1–4	N3	M0	3 %	–
Stadium IV	T1–4	N0–3	M1	1 %	–

* Überlebensraten nach chirurgischer Verifikation des Stadiums und operativer Behandlung

Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Die Stadieneinteilung entsprechend dem TNM-System berücksichtigt die Merkmale des Primärtumors (T), der Lymphknotenausbreitung (N) und der Fernmetastasierung (s. Tab. 7.57). Auf Grund der TNM-Merkmale erfolgt die Stadieneinteilung der UICC (s. Tab. 7.58). Diese Einteilung hat erhebliche prognostische Relevanz. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I 60–70 %, im Stadium II 30–40 %, im Stadium IIIA 15–20 % und im Stadium IIIB ca. 5 %. Im Stadium IV werden Langzeitüberlebende nur selten beobachtet.

Pathogenese

40–90 % der Plattenepithel- und Adenokarzinome der Lunge sowie ca. 70–80 % der kleinzelligen Bronchialkarzinome weisen eine DNA-Aneuploidie auf. Zahlreiche dominante und rezessive Onkogene wurden bei Lungentumoren identifiziert (s. Plus. 7.32).

PLUS

7.32 Molekularbiologie des Bronchialkarzinoms

Bei Plattenepithelkarzinomen besteht im unterschiedlichen Ausmaß eine Aktivierung von c-erb B-1 (65–90 %), c-erb B-2 (30 %) und c-myc (10–50 %), ohne daß eine Beziehung zur Prognose gesichert ist. ras-Mutationen wurden nur in vereinzelten Fällen beim Plattenepithelkarzinom gefunden. Dagegen wird in 40–70 % der Fälle eine Überexpression des Genproduktes p21 ras beobachtet. Bei Adenokarzinomen wird diese Änderung, welche mit einer schlechteren Prognose korreliert, in 30–40 % der Fälle beobachtet. Im Unterschied zum Plattenepithelkarzinom bedeutet beim Adenokarzinom die Aktivierung von c-erb B-2 (30 % der Fälle) und die verstärkte Expression von p185 c-erb B2-Protein eine Verschlechterung der Prognose.
ras-Mutationen scheinen mit verschiedenen Umweltnoxen in Verbindung zu stehen. So ist beispielsweise ein starker Nikotinkonsum mit K-ras Mutationen assoziiert. Dagegen werden bei Bronchialkarzinomen von Nichtrauchern nur selten K-ras-Mutationen beobachtet. Bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen wurden keine Mutationen in der ras-Onkogenfamilie beschrieben. Mutationen von c-myc wurden in bis zu 100 % der Fälle mit kleinzelligem Bronchialkarzinom gefunden.

Ein verändertes, inaktives p53-Protein ist die häufigste genetische Alteration des Bronchialkarzinoms und tritt in ca. 70–90 % bei SCLC, 70 % beim Plattenepithelkarzinom und 30–40 % beim Adenokarzinom auf. Auch für das Retinoblastom-Gen (Rb) wurden Mutationen in bis zu 100 % der Fälle mit SCLC beschrieben. Ähnlich wie für ras-Mutationen findet sich eine Assoziation zwischen p53-Mutationen und Umweltnoxen. So wurde eine enge Beziehung zwischen der Akkumulation von mutantem p53-Protein und Asbestexposition oder auch Radonexposition gefunden.
Onkogene können in Zukunft für die Diagnostik des Bronchialkarzinoms Bedeutung erlangen, z. B. beim Tumorscreening (Nachweis z. B. von Anti-Onkogen-Antikörpern), bei der histologischen und zytologischen Tumorklassifizierung und beim Tumorimaging (Verwendung von Antikörper-konjugierten Radioisotopen). Therapeutische Ansätze bei Onkogen-exprimierenden Lungentumoren ergeben sich z. B. durch den Gentransfer, durch das Gentargeting, durch Tumortargeting oder durch die Tumorimmuntherapie.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Es gibt keine für das Bronchialkarzinom spezifische Symptomatik, welche eine rechtzeitige Diagnose ermöglichen würde. Wegweisende Symptome sind

- persistierender Husten, insbesondere aber Veränderung des Hustencharakters bei chronischer Bronchitis
- Hämoptyse
- Dyspnoe
- Thoraxschmerzen
- Heiserkeit

- Fieber
- Zeichen einer poststenotischen Pneumonie
- Appetitlosigkeit
- Gewichtsverlust > 10%

Weniger häufig sind Krankheitszeichen, die als Folge einer Infiltration des Tumors in die Nachbarorgane oder durch extrathorakale Metastasen auftreten
- Horner-Syndrom
- Infiltration des Plexus brachialis (Fehldiagnose: HWS-Syndrom, Schulter-Arm-Syndrom)
- Infiltration der Pleura
- Dysphagie
- obere Einflußstauung
- Lymphknotenschwellungen supraklavikulär und zervikal
- Stridor
- Skelettschmerzen
- Hepatomegalie
- Kopfschmerzen, Schwindel, neurologische Symptome
- Vorliegen paraneoplastischer Syndrome

Paraneoplasien

Die Inzidenz von Paraneoplasien ist beim kleinzelligen Bronchialkarzinom deutlich höher als bei allen anderen Tumorerkrankungen. Dies ist auf die Assoziation kleinzelliger Karzinome mit neuroendokrinen Zellen zurückzuführen. Eine Auswahl klinisch relevanter paraneoplastischer Syndrome siehe Plus 7.33.

PLUS

7.33 Paraneoplastische Syndrome beim Bronchialkarzinom

Definitionsgemäß sind Paraneoplasien Krankheitszeichen, die an das Vorhandensein einer Tumorkrankheit gebunden sind, von dieser aber räumlich getrennt auftreten. Klinische Bedeutung haben Paraneoplasien, weil sie als Frühsymptom der Tumorkrankheit vorausgehen und die Tumorkrankheit komplizieren können.

Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SIADH, Schwarz-Bartter-Syndrom
– pathognomonisch: Hyponatriämie, niedrige Plasmaosmolarität, erhöhte Natriurese, Hyperurikämie

Cushing-Syndrom
– ektope ACTH-Produktion

Myasthenisches Syndrom
Lambert-Eaton-Syndrom
– Schwäche initial bes. der Oberschenkel- und Beckengürtelmuskulatur

Hinweis: Im Gegensatz zu Myasthenia gravis ist eine Therapie mit Cholinesterase-Inhibitor nicht erfolgreich

Hypertrophe pulmonale Osteoarthropathie
Pierre-Marie-Bamberger-Syndrom
– Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel, Gelenkschmerzen in Knöcheln, Knien, Händen
– Röntgen: ossifizierende Periostitis der langen Röhrenknochen (Tibia, Fibula, Humerus)

Thrombozytose und Thromboseneigung
– Thrombozytose (30-40% der Tumorpatienten)

Diagnostisches Vorgehen

Laboruntersuchungen

Unerläßlich sind
- BSG (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit)
- Blutbild
- Elektrolyte
- Kreatinin und Harnstoff
- GPT, γ-GT, AP, LDH

Tumormarker

Die Bestimmung von Tumormarkern in Körperflüssigkeiten, z.B. im Serum, kann für die Bestimmung der Tumorausbreitung (extrathorakale Metastasierung) und für das Ansprechen einer tumorspezifischen Therapie zusätzliche Informationen liefern. Insbesondere ein erneuter Anstieg der Markerkonzentrationen nach erfolgter Normalisierung infolge einer tumorspezifischen Therapie ist verdächtig auf ein Tumorrezidiv. Für das Bronchialkarzinom sind hauptsächlich die Tumormarker CYFRA 21-1, die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) und das CEA von Bedeutung.
CYFRA 21-1 (Zytokeratin-Fragment) besitzt eine vergleichsweise hohe Sensitivität von 60–70% für das Plattenepithelkarzinom, verglichen mit einer von 30–40% für das kleinzellige Bronchialkarzinom. Die Neuronen-spezifische Enolase ist charakteristisch für alle APUD-Zelltumoren, damit auch für das kleinzellige Bronchialkarzinom. Die Sensitivitätsraten betragen ca. 70–85% für das SCLC und 15–20% für das NSCLC. Trotz fehlender Organspezifität ist CEA auch für das Bronchialkarzinom ein brauchbarer Tumormarker. Die Sensitivitätsraten des CEA betragen ca. 40% für das NSCLC (hier insbesondere Adenokarzinom) und ca. 20% für das SCLC.

Diagnostik des Primärtumors

Bildgebende Verfahren: Das konventionelle Röntgenthoraxbild (in 2 Ebenen) ist die Basis der bildgebenden Diagnostik (s. Abb. 7.42b bis 7.42g). Radiologische Kriterien des Bronchialkarzinoms im konventionellen Röntgenbild siehe Tabelle 7.59.
Die Computertomographie ermöglicht die überlagerungsfreie Darstellung des Tumors in allen Thoraxregionen und damit die Abgrenzung zu benachbarten Strukturen sowie die Erfassung pulmonaler und thorakaler Metastasen. Mit der MRT lassen sich Invasionen von Gefäßwänden nachweisen; diese Untersuchung ist, wie auch die Angiographie, Ausnahmefällen vorbehalten. Die Thorax-Sonographie wird zur Abklärung thoraxwandnaher Prozesse (ggf. einschließlich Punktion zur histologischen Sicherung), zur Ergußlokalisation (einschließlich Punktion) und zur Beurteilung der Zwerchfellbeweglichkeit eingesetzt. Jedoch erlaubt die bildgebende Diagnostik keine Artdiagnose.

Sputumzytologie: Bei röntgenologisch nachweisbarem Tumor ist die Sputumzytologie häufig positiv, wobei allerdings eine deutliche Abhängigkeit von der Art der Sputumgewinnung, der Materialaufarbeitung und der Erfahrung des Zytologen besteht.

Bronchoskopie: Die entscheidende Methode zur histologischen Diagnosesicherung ist die Bronchoskopie, welche mit dem Fiberoptikinstrument in Lokalanästhesie, mit dem starren Instrument in Allgemeinanästhesie oder als kombiniertes Verfahren durchgeführt wird. Möglichkeiten der bronchoskopischen Tumordiagnostik entsprechen den individuellen Erfordernissen, siehe Tabelle 7.60.
Die diagnostische Ausbeute der endobronchialen Zangen-

biopsie beträgt bei sichtbaren Läsionen ca. 90%. Bei endoluminal nicht sichtbaren Tumoren von <4 cm Durchmesser ermöglicht die transbronchiale Zangenbiopsie die Diagnosesicherung in ca. 55% der Fälle, bei Tumoren >4 cm Durchmesser in ca. 80% der Fälle. Bei peripheren Rundherden ist der Bürstenabstrich (präferentiell unter Röntgendurchleuchtung) in 25–65%, die bronchoalveoläre Lavage in 40–65% der Fälle weiterführend. Durch die Kombination verschiedener Probeentnahmetechniken läßt sich die diagnostische Ausbeute steigern. Bei transbronchialer Aspiration kann die endobronchiale Sonographie von Nutzen sein.

Komplikationen
- Blutung
- Pneumothorax
- Bronchospasmus
- Laryngospasmus
- Hypoxiekomplikationen
- Herz-/Kreislauf-Komplikationen
- Fieber

Die kumulative Mortalität der bronchoskopischen Biopsietechniken beträgt $<0{,}1$%.
Schwierig gestaltet sich häufig die Diagnostik des okkulten Bronchialkarzinoms, d. h. die Lokalisation eines Tumors bei positiver Sputumzytologie, unauffälligem Röntgenbild des Thorax, fehlendem Tumornachweis im HNO- und oberen Gastrointestinal-Bereich und negativer Bronchoskopie.
Ergeben mehrfach wiederholte Bronchoskopien keine richtungweisenden Befunde, sind als weiterführende diagnostische Maßnahmen
- Pleurapunktion und ggf. Pleurastanzbiopsie
- Thorakoskopie zur direkten Inspektion des Pleuraraumes und zur gezielten Entnahme von Gewebeproben
- Mediastinoskopie
- perkutane Feinnadelpunktion, entweder unter Röntgenkontrolle oder als CT-gesteuerte Punktion

indiziert.
Bei peripher gelegenen Herden kann durch die perkutane Feinnadelpunktion möglicherweise eine Operation vermieden werden. Bei solitären Herden und im Falle der funktionellen Operabilität ist wegen der größeren diagnostischen Sicherheit und des potentiell kurativen Ansatzes die primäre chirurgische Intervention indiziert (diagnostische Thorakotomie). Ist mit internistischen Methoden keine richtungweisende Diagnose zu stellen, besteht die Indikation zur Operation.

Tab. 7.59 **Radiologische Merkmale des Bronchialkarzinoms im konventionellen Röntgenbild** (übernommen von H. Morr, in: H. Fabel, Pneumologie, 1989)

zentral wachsendes Bronchialkarzinom
endobronchiale Tumorausbreitung
- Überblähung und verminderte Perfusion der betroffenen Seite
- verkleinerter Hilus
- Atelektase, Dystelektase
- Retentionspneumonie

extrabronchiale Tumorausbreitung
- einseitige Hilusverbreiterung
- unscharfe Hilusbegrenzung

peripher wachsendes Bronchialkarzinom
- flächenhafte Abschattung
- Rundherd
- regelmäßig oder unregelmäßig begrenzte Raumforderung mit Hohlraumbildung

Pancoast-Tumor
- Verschattung der Lungenspitze
- knöcherne Destruktionen (z. B. Rippen)
- Beziehung zu Subklaviagefäßen, Plexus brachialis, Grenzstrang

bronchioloalveoläres Karzinom
- solitäre/multiple Rundherde
- kleinfleckige Infiltrate
- konfluierende Infiltrate
- einseitig/doppelseitig
- in einem oder mehreren Lungenlappen

Tab. 7.60 **Bronchoskopische Tumordiagnostik**

makroskopische Befunderhebung
endobronchiale Zangenbiopsie
- Bronchialschleimhaut
- Tumorgewebe

transbronchiale Zangenbiopsie
- Lungengewebe
- Tumorgewebe

transtracheale/transbronchiale Nadelbiopsie (Nadelaspiration)
- Lymphknoten
- Tumorgewebe

Bürstenbiopsie
- Bronchialschleimhaut
- Lungengewebe (präf. unter Röntgendurchleuchtung)
- Tumorgewebe (präf. unter Röntgendurchleuchtung)

Bronchiallavage
bronchoalveoläre Lavage (BAL)
- Alveolarraum

photographische Befunddokumentation

Staging der regionalen Lymphknoten

Bronchopulmonale Lymphknoten lassen sich auf konventionellen Schichtaufnahmen darstellen (s. Tab. 7.61). Mediastinale Lymphknoten werden am besten im Computertomogramm dargestellt. Die Computertomographie hat die Mediastinoskopie nicht ersetzt, aber zu einer differenzierteren Indikationsstellung geführt. Lymphknoten mit einem Durchmesser >1 cm sind häufig, solche mit einem Durchmesser <1 cm selten metastatisch befallen. Die Kernspintomographie ist dem CT bei der Abgrenzung hilärer Gefäßstrukturen gegenüber Lymphomen überlegen. Auch im Rahmen der Bronchoskopie können mediastinale Lymphknoten punktiert werden, ggf. unter Einsatz der endobronchialen Sonographie. Mediastinoskopisch ist eine Biopsie der paratrachealen, tracheobronchialen (epibronchialen) und der ventralen Bifurkations-Lymphknoten möglich. Nicht erfaßt werden dagegen die Lymphknoten im vorderen Mediastinum, die im aortopulmonalen Fenster und die präaortal gelegenen. Die Indikation zur Mediastinoskopie besteht zum einen in der histologischen Tumorsicherung durch die Biopsie der Lymphknotenmetastasen oder des Tumors bei negativer Bronchoskopie, zum anderen zum Nachweis oder Ausschluß eines mediastinalen Lymphknotenbefalls (N2/N3) zur Operabilitätsbeurteilung bzw. zum exakten Staging.

Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Im Vergleich zur primär anatomisch-morphologisch orientierten Schnittbild-Diagnostik nutzt die PET den Tumorstoffwechsel und spezifische pathophysiologische Prinzipien zum Nachweis von Tumorlokalisation und Ausdehnung aus. Basierend auf der erheblich gesteigerten aeroben und anaeroben Glykolyse von Malignomzellen ist gegenwärtig F-18-2-Fluordesoxyglukose (FDG) das Radiopharmakon der

i 

 ii

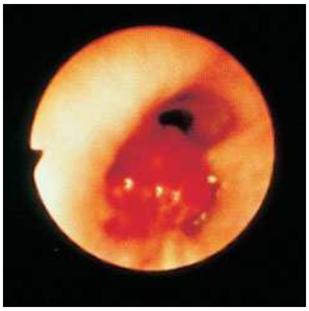
iii 

Abb. 7.42b Stenosierendes Bronchialkarzinom
i) Pneumonie im rechten Lungenoberlappen
ii) Regredienz der Pneumonie unter antibiotischer Therapie
iii) endoskopische Diagnose eines den Oberlappenbronchus stenosierenden Bronchialkarzinoms (Histologie: Plattenepithelkarzinom)

Wahl für den klinischen Einsatz in der Onkologie (Onko-PET).
Der Stellenwert der FDG-PET wird gegenwärtig in zahlreichen klinischen Untersuchungen evaluiert. Auf Grund der hohen Kosten sollte die PET z.Zt. nur im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden.
Basierend auf dem gegenwärtigen Erkenntnisstand ergeben sich beim NSCLC die folgenden Indikationen zur Durchführung einer FDG-PET:
- Dignitätsbeurteilung des peripheren Lungenrundherdes bei Risikopatienten
- mediastinales Lymphknotenstaging
- Lokalrezidiv

Für diese Indikationen wird in klinischen Studien eine diagnostische Aussagekraft der PET von >90% beschrieben, welche damit um ca. 20% höher ist als die der konventionellen Schnittbild-Diagnostik. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse an größeren Patientenpopulationen steht noch aus. Zu berücksichtigen ist außerdem, daß vor allem granulomatöse Erkrankungen, wie die Tuberkulose, die wichtigste Ursache für falsch positive PET-Befunde sind.
Möglicherweise ist die FDG-PET zur Therapiekontrolle des NSCLC hilfreich. Keine Aussage ist gegenwärtig zum Stellenwert der PET bei der Diagnosesicherung von Fernmetastasen sowie zur Stadieneinteilung des SCLC möglich.

Staging der Fernmetastasen

Zum Ausschluß einer hämatogenen Fernmetastasierung werden die Ultraschalluntersuchung des Abdomens und die Knochenszintigraphie routinemäßig eingesetzt (s. Tab. 7.61). Wegen der häufigen Beteiligung der Nebennieren und des unzureichenden Nachweises kleiner Metastasen durch die Sonographie ist es empfehlenswert, die Computertomographie der Thoraxorgane auf den Oberbauch auszudehnen. Knochenszintigraphisch auffällige Befunde müssen wegen der Häufigkeit falsch positiver Ergebnisse durch konventionelle Röntgenaufnahmen bestätigt werden.
Im Stadium „limited disease" sind eine Knochenmarkaspiration und eine Jamshidi-Punktion unerläßlich, um eine Infiltration auszuschließen. Ebenfalls sollte in diesem Stadium routinemäßig eine Computertomographie des Schädels durchgeführt werden. Dagegen wird diese Untersuchung im Stadium „extensive disease" und beim NSCLC nur bei entsprechender klinischer Symptomatik empfohlen.
Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine spinale Kompression oder Infiltration sollten auf Grund der häufigen Me-

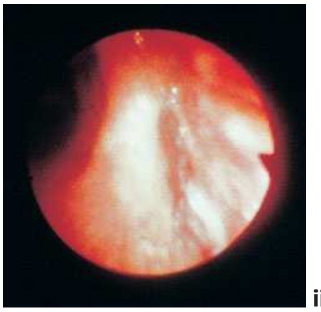
Tab. 7.61 **Bronchialkarzinom – Staging**

regionale Lymphknoten
- konventionelle Röntgen-Schichtaufnahme
- Computertomographie
- Kernspintomographie (NMR)
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
- transtracheale/transbronchiale Lymphknotenbiopsie
- Mediastinoskopie

Fernmetastasen
- klinischer Untersuchungsbefund
- laborchemische Analysen
- Sonographie, ggf. Computertomographie des Abdomens
- Computertomographie des Gehirns
- Knochenszintigraphie
- Knochenmarkbiopsie



i



ii

Abb. 7.42c Kleinzelliges Bronchialkarzinom
i) rechts paramediastinal
ii) bronchoskopischer Nachweis von submukös wachsendem Tumor im rechten Oberlappen
iii) komplette Remission nach sechs Zyklen Chemotherapie



iii

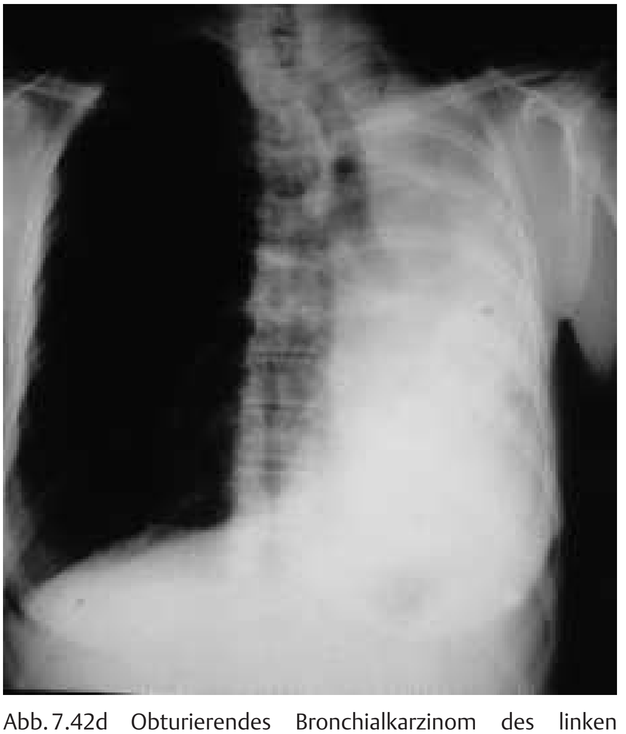


Abb. 7.42d Obturierendes Bronchialkarzinom des linken Hauptbronchus; Atelektase der linken Lunge mit Verlagerung des Mediastinums zur betroffenen Seite



Abb. 7.42e Plattenepithelkarzinom – Lungenabszeß im rechten Lungenoberlappen

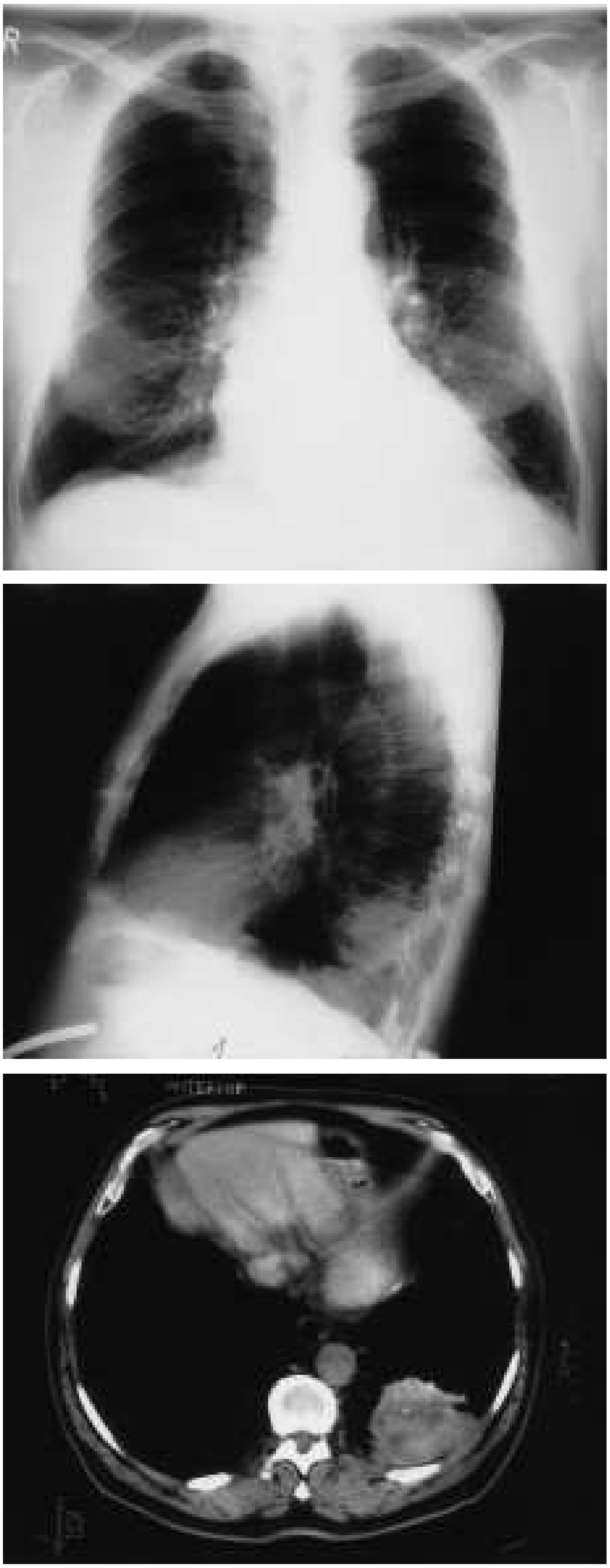
tastasierung des SCLC in den Spinalkanal und in die Wirbelsäule mittels NMR untersucht werden.

Beurteilung der Operabilität

Bei fehlender Fernmetastasierung muß zur Beurteilung der anatomischen Operabilität die exakte intrathorakale Tumorausbreitung mittels CT und Bronchoskopie festgelegt werden. Unter Umständen sind weiterführende Untersuchungen notwendig, z. B.

- Mediastinoskopie zur Beurteilung des Lymphknotenstatus
- Ösophagoskopie bzw. ein Ösophagusbreischluck zum Nachweis eines Ösophagusbefalles
- Pulmonalisangiographie oder Kavographie (alternativ Spiral-CT) zur Beurteilung der zentralen Gefäße
- NMR-Untersuchung bei Pancoast-Tumoren oder bei einer Infiltration neuronaler Strukturen

Die Untersuchungen zur funktionellen Operabilität beinhalten die Lungenfunktionsprüfung, die arterielle Blutgasanalyse sowie die Lungenperfusionsszintigraphie.



i

ii

iii

Abb. 7.42f Bronchialkarzinom im linken Lungenunterlappen
i) Röntgen p.a.
ii) seitlich
iii) Thorax-CT



i

ii

Abb. 7.42g Bronchialkarzinom des linken Lungenoberlappens
i) Histologie: Adenokarzinom
ii) Wirbelkörpermetastase

Der postoperative FEV_1-Wert läßt sich angenähert wie folgt kalkulieren: postop. FEV_1 = präop. FEV_1 x (% Perfusion gesunde Lunge : 100).
Aus lungenfunktioneller Sicht ist eine Pneumonektomie bei einem präoperativen FEV1-Wert > 2,5 l möglich, eine Lobektomie bei FEV1 > 1,75 l, eine Segmentresektion bei FEV1 > 1,5 l. Liegt das vorausberechnete postoperative FEV1 bei geplanter Pneumonektomie unter 1,0 l, ist der Patient als funktionell inoperabel anzusehen. Bei geplanter Lobektomie und Segmentresektion ist Inoperabilität bei einem postoperativen FEV1 < 0,8 l gegeben. Weitere Parameter zur Beurteilung der funktionellen Operabilität sind in Tabelle 7.62 dargestellt.

Tab. 7.62 **Kardiopulmonale Eckdaten vor lungenchirurgischen Eingriffen** (übernommen von H. Morr, in: H. Fabel, Pneumologie, 1989)

Ergometrie
- Segmentresektion/Lobektomie
  50 Watt ohne Funktionseinbuße
- Pneumonektomie
  80–100 Watt ohne Funktionseinbuße

Blutgasanalyse unter Belastung
- Lobektomie/Pneumonektomie
  bei 50 Watt Abfall des p_{aO2} < 10 mmHg

Rechtsherzkatheter
- Pneumonektomie
  bei 50 Watt PAPm-Anstieg < 35 mmHg und PCPm-Anstieg < 15 mmHg

PAPm = mittlerer Pulmonalarteriendruck; PCPm = mittlerer Pulmonalkapillardruck;

Früherkennung

Das röntgenologisch nicht sichtbare frühe endobronchiale Karzinom kann durch eine Resektion in > 90% der Fälle geheilt werden, weshalb der Früherkennung eine immense Bedeutung zukommt (s. Plus 7.34).

PLUS

7.34 Früherkennung des Bronchialkarzinoms

Das Carcinoma in situ besteht wahrscheinlich über mehrere Jahre, bevor es in ein invasiv wachsendes Karzinom übergeht. Die Detektionsrate eines Carcinoma in situ durch konventionelle bronchoskopische Verfahren beträgt < 30%. Diese Tatsachen und bei Berücksichtigung der schlechten Prognose des manifesten Bronchialkarzinoms unterstreichen die Notwendigkeit zur Frühdiagnose. Hier ist der Ansatz der Fluoreszenzmethoden, welche zur photodynamischen Diagnostik des Bronchialkarzinoms geeignet sind. Das Prinzip der photodynamischen Diagnostik beruht auf dem Fluoreszenzunterschied zwischen gesundem und maligne verändertem Gewebe, welcher durch Anregungslicht entsprechender Wellenlänge – in der Regel im blauen oder violetten Bereich – sichtbar gemacht wird. Gegenwärtig werden zwei Fluoreszenzmethoden auf ihre Praktikabilität untersucht
- Autofluoreszenz-Detektion
- Applikation von δ-Aminolävulinsäure (δ-ALA).

δ-ALA wird im Rahmen der Häm-Biosynthese in Protoporphyrin II umgewandelt. Nach exogener Zufuhr – z. B. durch orale oder inhalative Applikation – kommt es zu einer Akkumulation von Protoporphyrin II im malignen und prämalignen Gewebe, welches für die photodynamische Diagnostik und ggf. auch Therapie genutzt wird.
Falls die diagnostische Wertigkeit der Fluoreszenzmethoden in den gegenwärtig laufenden wissenschaftlichen Untersuchungen bestätigt wird, können Hochrisikopatienten prospektiv auf das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms untersucht werden.

Differentialdiagnose

Da spezifische Symptome und spezifische radiologische Befunde fehlen, stellt das Bronchialkarzinom eine diagnostische Herausforderung dar. Im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen und auf die Prognose ist z. B. ein pulmonaler Rundherd so lange als Bronchialkarzinom zu werten, bis durch die histologische Untersuchung eine andere Diagnose gestellt wird. Das rundherdartige Bronchialkarzinom zeigt häufig eine unscharfe, polyzyklische Begrenzung mit streifigen Ausläufern. Dagegen ist der benigne Lungentumor häufig rund und glatt gegenüber der umgebenden Lunge abgegrenzt. In ca. ⅓ der Fälle kreuzen sich diese radiologischen Zeichen, so daß sie keine sichere Differentialdiagnose erlauben. Andere differentialdiagnostisch zu bedenkende Ursachen des Lungenrundherdes siehe Tabelle 7.63.
Die Hämoptyse ist immer ein ernst zu nehmendes Symptom, welches eine gründliche Abklärung verlangt. In ca. 10–12% der Fälle liegt der Hämoptyse ein bronchopulmonales Malignom zugrunde. In ca. 50% der Fälle von Hämoptysen liegen

Tab. 7.63 **Differentialdiagnose von Lungenrundherden im Röntgenbild**

maligne Rundherde
- Bronchialkarzinom
- Metastase
- Sarkom
- malignes Lymphom

entzündliche Rundherde
- „Tuberkulom"
- Pneumonie
- Abszeß
- Myzetom
- Echinokokkuszyste

benigne Rundherde
- Hamartom
- Chondrom
- Adenom
- Neurinom
- Fibrom
- Lipom

gefäßbedingte Veränderungen
- arteriovenöse Fistel

Tab. 7.64 **Differentialdiagnose Hämoptyse**

Tumor
- Bronchialkarzinom
- Karzinoid
- Metastase (selten)
- Ösophaguskarzinom
- malignes Lymphom

Entzündung
- Bronchitis
- Bronchiektasen
- Tuberkulose
- Lungenabszeß
- Pilzinfektion
- Pneumonie

andere Ursachen
- Lungenembolie
- Fremdkörper
- Linksherzinsuffizienz
- Mitralstenose
- Trauma/Kontusion
- Vaskulitis, z. B. Morbus Wegener

eine chronische Bronchitis oder Bronchiektasen vor. Wegen der therapeutischen Relevanz müssen auch andere Ursachen einer Hämoptyse differentialdiagnostisch berücksichtigt werden (s. Tab. 7.64).

Sicherung der Diagnose

- Bronchoskopie
- perthorakale Feinnadelpunktion
- Thorakoskopie
- Mediastinoskopie
- Thorakotomie

Therapie des Small Cell Lung Cancer

Auf Grund der hohen Proliferationsrate (Tumorverdopplungszeit 10–50 Tage) und der raschen Metastasierung weist das SCLC unbehandelt eine sehr ungünstige Prognose auf mit einer mittleren Überlebenszeit von 3–5 Monaten und einer 1-Jahres-Überlebensrate von < 5%.
Grundlage der Behandlung ist die Polychemotherapie. Im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte erfolgt zusätzlich eine Bestrahlung und, in Einzelfällen, eine chirurgische Resektion. Im Stadium „limited disease" ist die Behandlung primär kurativ angelegt, im Stadium „extensive disease" palliativ.

Chemotherapie

Als Zytostatika kommen
- Anthrazykline (Adriamycin, Epirubicin)
- Alkylantien (Cyclophosphamid, Ifosfamid)
- Vinca-Alkaloide (Vincristin, Vindesin)
- Platin-Salze (Cisplatin, Carboplatin)
- Epidophyllotoxine (Etoposid, Teniposid) sowie
- neuere Substanzen wie Paclitaxel, Gemcitabin und Topotecan

zur Anwendung. Kombinationen weisen deutlich günstigere Ansprechraten als eine Monotherapie auf (s. Tab. 7.65). In der Regel werden bei gutem Ansprechen 4–6 Therapiezyklen in 3-wöchigem Abstand durchgeführt. Anschließend folgt eine Therapiepause bis zum Auftreten einer Progression. Der alternierende Einsatz von 2 verschiedenen Zytostatikakombinationen führte nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse. Bei Patienten > 75 Jahre und schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 50–60) oder mit ausgeprägter Komorbidität kommen weniger intensive Therapieprotokolle zum Einsatz. Durch die orale Gabe von Etoposid oder die wöchentliche Gabe von niedrig dosierten Anthrazyklinen läßt sich zumindest eine Verbesserung der Lebensqualität und eine gewisse Lebensverlängerung erzielen.

Ergebnisse Standardchemotherapie

Im Stadium „limited disease" werden Ansprechraten von 90–95%, eine komplette Remission in 40–60% der Fälle und eine mediane Überlebenszeit von 14–18 Monaten erzielt. Im Stadium „extensive disease" werden Ansprechraten von ca. 80%, eine komplette Remission in 15–30% der Fälle und eine mediane Überlebenszeit von 8–12 Monaten beobachtet.
Eine Erhaltungstherapie mit Zytostatika nach erreichter kompletter Remission verbessert nicht die medianen Überlebenszeiten oder die Langzeitüberlebenszeiten. Bezüglich einer Erhaltungstherapie mit Interferon-α liegen erste positive Ergebnisse vor, welche jedoch noch bestätigt werden müssen. Dies gilt auch für andere Zytokine.

Tab. 7.65 **Chemotherapie des SCLC –Zytostatikakombinationen** (Auswahl)

Schema	Dosierung (mg/m^2)	Applikation
ACO*		
Adriamycin	60	Tag 1
Cyclophosphamid	750	Tag 1,2
Vincristin	1,5	Tag 1,8,15
EpiCO*		
Epirubicin	40	Tag 1,2
Cyclophosphamid	750	Tag 1,2
Vincristin	1,5	Tag 1,8,15
CAVE**		
Cyclophosphamid	750	Tag 1
Adriamycin	40	Tag 1
Vincristin	1,2	Tag 1
Etoposid	60	Tag 1,2,3
PE*		
Cisplatin	80	Tag 1
Etoposid	140	Tag 1,2,3
CE*		
Carboplatin	100	Tag 1,2,3
Etoposid	120	Tag 1,2,3
CEV**		
Carboplatin	300	Tag 1
Etoposid	140	Tag 1,2,3
Vincristin	1,5	Tag 1,8,15,22
IE*		
Ifosfamid	1500	Tag 1,2,3,4,5
Etoposid	120	Tag 1,2,3

* Wiederholung Tag 22
** Wiederholung Tag 29

Die Wirksamkeit einer Dosisintensivierung mit Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren bzw. der peripheren Stammzell-Transfusion kann gegenwärtig noch nicht abschließend beurteilt werden. Es wird empfohlen, außerhalb klinischer Studien keine Dosierungen einzusetzen, welche zu einer protrahierten oder bedrohlichen Myelosuppression führen.

Rezidivbehandlung

Trotz initial gutem Ansprechen tritt fast regelhaft ein Rezidiv auf. In diesem Fall kann nur noch eine palliative Therapie durchgeführt werden. Bei einem therapiefreien Intervall von 9–12 Monaten kann das initial eingesetzte Therapieprotokoll nochmals angewandt werden. Beträgt das rezidivfreie Intervall < 6 Monate, werden zur Primärtherapie alternative Zytostatika-Kombinationen eingesetzt. Nach Auftreten des Rezidivs werden Remissionen nur bei bis zu 50% der Patienten erzielt, und die mediane Überlebenszeit beträgt < 6 Monate.

Strahlentherapie

Charakteristisch für das kleinzellige Bronchialkarzinom ist die hohe Empfindlichkeit gegenüber der Bestrahlung. Die Radiotherapie ist deshalb im Therapiekonzept des SCLC fest etabliert.

Konsolidierende Bestrahlung

Hinsichtlich der Senkung des Lokalrezidivrisikos ist der Nutzen der Radiotherapie als konsolidierende Maßnahme nach chemotherapeutisch erzielter kompletter oder partieller Remission eindeutig belegt. Die Gesamtreferenzdosis (GRD) beträgt im allgemeinen 45–55 Gy. Das Zielvolumen schließt immer den Primärtumor und das Mediastinum ein, dagegen die Supraklavikulargruben nur elektiv.
Neben diesen sequentiellen Therapieverfahren – erst Chemotherapie, anschließend Radiotherapie – werden zunehmend simultane oder alternierende Chemo-/Radiotherapieprotokolle geprüft. Bei höherer pulmonaler Toxizität scheinen die 2–3-Jahres-Überlebensraten höher zu sein. Weiterhin gibt es Hinweise, daß ein früherer Beginn der Strahlentherapie günstig zu sein scheint. So wird zunehmend die Strahlentherapie bereits nach dem ersten oder zweiten Chemotherapiezyklus initiiert.
Im Stadium „extensive disease“ besteht in der Regel keine Indikation zur konsolidierenden Tumorbettbestrahlung, da die Gesamtüberlebenszeit nicht beeinflußt wird. Individuell kann die Radiatio bei auf den Thorax beschränkter Erkrankung, d.h. im Stadium ED I, in Betracht gezogen werden.

Prophylaktische Bestrahlung des Schädels

Bei 20–40% der Patienten mit LD ist das Gehirn der Ort des primären Rezidivs. Durch eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels (z.B. 30 Gy; 1,8–2,0 Gy/d über drei Wochen) läßt sich dieses Risiko auf 5–8% reduzieren. Um den subjektiv belastenden klinischen Symptomen vorzubeugen, wird deshalb empfohlen, bei Patienten im Stadium „limited disease“ und mit kompletter Remission nach Chemotherapie eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels durchzuführen. Der Nutzen dieser Maßnahme im Hinblick auf die Überlebenszeit ist nicht eindeutig bewiesen.

Palliative Bestrahlung

Wegen der hohen Strahlenempfindlichkeit des kleinzelligen Karzinoms sollte die Indikation zur palliativen Bestrahlung großzügig gestellt werden, z.B. bei Knochenschmerzen infolge Osteolysen, drohendem Querschnittssyndrom oder bei Hirnmetatasen.

Chirurgisches Vorgehen

Die chirurgische Resektion wurde in der jüngsten Vergangenheit erneut in multimodale Therapiekonzepte des SCLC aufgenommen. Die alleinige Operation eines SCLC ist wegen der frühzeitigen Mikrometastasierung nicht indiziert. Voraussetzung für die Durchführung der chirurgischen Resektion ist ein ausgiebiges Staging der Tumorausdehnung, welches immer die Mediastinoskopie einschließt. Der Nachweis einer mediastinalen Lymphknotenmetastasierung schließt die primäre chirurgische Intervention aus.
Die optimale Reihenfolge des Einsatzes von Chirurgie und Chemotherapie beim SCLC ist noch nicht abschließend festgelegt. Für die primäre Resektion spricht, daß bei dadurch gegebener kompletter Remission gute Voraussetzungen für eine adjuvante Chemo-/Radiotherapie bestehen. So führte die primäre Resektion mit anschließender Chemotherapie im Stadium T1–2 N0–1 zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle und zu 3-Jahres-Überlebenszeiten von 30–60%.
Häufig jedoch wird die Diagnose eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms erst intraoperativ im Rahmen eines diagnostischen Eingriffes gestellt. Dabei sollte eine möglichst radikale Resektion erfolgen.

Die bisher vorliegenden Daten zur neoadjuvanten Chemotherapie mit nachfolgender Operation lassen eine endgültige Beurteilung dieses Konzeptes noch nicht zu. Vorteilhaft scheint dieses Vorgehen besonders für Patienten mit gutem Ansprechen auf die Therapie zu sein, d.h. Patienten mit vergleichsweise günstiger Prognose.
Die sog. Salvage-Operation betrifft Patienten mit Mischtumoren, bei denen es nach Chemo-/Radiotherapie nicht zu dem erwarteten Ansprechen kam bzw. rasch ein Lokalrezidiv auftrat. Hier liegt in der Regel kein reines kleinzelliges Bronchialkarzinom vor. Die Indikation zur Resektion muß individuell gestellt werden.

Therapiekonzept beim SCLC

Stadium „Limited Disease“

Bei begrenzter Tumorausdehnung (T1–2, N0–1) kann eine primäre Operation durchgeführt werden, gefolgt von vier Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie (s. Abb. 7.43a). Bei N1 erfolgt anschließend eine lokoregionale Bestrahlung. Die prophylaktische Schädelbestrahlung ist bei kompletter Remission zu empfehlen. Bei diesem Vorgehen wird im Falle einer R0-Resektion eine 5-Jahres-Überlebensrate von 40–50% erzielt.
Im weiter fortgeschrittenen Stadium (IIIa/IIIb) wird eine Chemotherapie, gefolgt von einer konsolidierenden Radiotherapie, durchgeführt. Mit dieser Kombinationstherapie werden komplette Remissionsraten von 50–60% und mediane Überlebenszeiten von 12–18 Monaten erreicht. Im Falle einer kompletten Remission sollte eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt werden.

Stadium „Extensive Disease“

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich mindestens 60% der Patienten im Stadium „extensive disease“. Hier wird eine zytostatische Chemotherapie (in der Regel sechs Zyklen) mit primär palliativer Zielsetzung (Verminderung der Beschwerden, Verbesserung der Lebensqualität, Verlängerung der Überlebenszeit) durchgeführt. Eine komplette Remission wird in 15–30% der Fälle erreicht, die mediane Überlebenszeit liegt bei 8–12 Monaten (bei kompletter Remission bei 12–16 Monaten). Die Radiotherapie wird entsprechend den lokalen Symptomen, vor allem bei Metastasierung ins Skelett oder Gehirn, eingesetzt.

Kleinzelliges Bronchialkarzinom – Behandlungsstrategie

– Stadium I/II – T1-2 NO-1 MO	– Stadium IIIa/IIIb > T2 oder > N1	– Stadium IV
↓	↓	↓
– Operation plus Chemotherapie – oder Chemotherapie plus Operation – konsolidierende Bestrahlung bei N1 – prophylaktische Schädelbestrahlung	– Chemotherapie plus konsolidierende Bestrahlung – prophylaktische Schädelbestrahlung bei kompletter Remission	– Chemotherapie plus simultane oder sequentielle lokale Bestrahlung

Abb. 7.43a Behandlungsstragien beim kleinzelligen Bronchialkarzinom

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Therapie des Non-Small Cell Lung Cancer

Etablierte Therapiestrategien

Die Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms ist stadienabhängig.

Stadium I und II

In den Tumorstadien I und II ist die Operation die Therapie der Wahl. Dabei wird eine Resektion des Tumors mit der anatomischen Einheit (in der Regel Lobektomie, seltener Pneumonektomie) mit vollständiger mediastinaler Lymphknotendissektion durchgeführt. Nach chirurgischer Resektion werden im Stadium T1 N0 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 75% und im Stadium T2 N1 von ca. 40% erreicht. Im Falle einer Patientenverweigerung oder einer funktionellen Inoperabilität erfolgt eine Radiotherapie mit einer GRD von 70 Gy. Dabei beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate in den Stadien I und II ca. 20%.

Stadien III

Das Stadium IIIA umfaßt Tumorausbreitungen mit Infiltration der lungenbegrenzenden Strukturen (im Fall von N0 auch IIB) oder auch in ipsilaterale mediastinale Lymphknoten. Die Therapie der Wahl besteht in der chirurgischen Resektion des Tumors. Dadurch wird bei Patienten mit endobronchialem T3 (Tumor innerhalb 2 cm zur Hauptkarina) oder mit Totalatelektase durch Hauptbronchusverschluß oder mit Thoraxwandinfiltration ein vergleichsweise günstiges Langzeitüberleben erzielt. Eine adjuvante Radiotherapie (GRD 50 Gy) wird bei N2-Befall und bei allen R1- und R2-Resektionen durchgeführt. Sie senkt die Lokalrezidivrate und verlängert die Überlebenszeit. Mit diesem therapeutischen Vorgehen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 15–20%. Bei Inoperabilität erfolgt eine primäre Radiotherapie mit 70 Gy.
Im Tumorstadium IIIB liegt in der Regel ein nichtresektabler Befund vor. Bisher üblich ist die Tumorbestrahlung als alleinige Maßnahme. Dabei beträgt die mediane Überlebenszeit ca. 1 Jahr, die 5-Jahres-Überlebensrate $< 5\%$. Im Stadium der Fernmetastasierung ist ein standardisiertes Vorgehen nicht definiert.

Pancoast-Tumor

Bei Pancoast (Superior Sulcus)-Tumoren ist die präoperative Radiotherapie mit 40 Gy indiziert. Die Bestrahlung schließt den Primärtumor sowie den ispilateralen Hilus und das Mediatinum ein. Unmittelbar nach der Bestrahlung erfolgt die chirurgische Resektion.

Neue Therapiestrategien bei lokal fortgeschrittenen Tumoren

Gegenwärtig wird intensiv geprüft, durch multimodale Therapieverfahren die Behandlungsergebnisse vor allem in den Stadien IIIA und IIIB zu verbessern (s. Abb. 7.43b).

Neoadjuvante Chemo-/Radiotherapie

Die Ziele einer präoperativen Chemotherapie bestehen zum einen in der Tumorverkleinerung, um eine vollständige chirurgische Resektion zu ermöglichen, zum anderen in der Verminderung der Fernmetastasierungsrate. In mehreren Phase II-Studien wurden die Praktikabilität und das Toxizitätsprofil dieses Vorgehens untersucht. Die Chemotherapie bestand z. B. aus der Kombination Mitomycin C, einem Vinca-Alkaloid und Cisplatin oder Mitomycin C, Ifosfamid und Cisplatin. Die hierbei erzielten Remissionsraten von 50–70% und die Resektionsraten von 30–50% liegen im historischen Vergleich über den Ergebnissen der Patienten im Stadium IIIa ohne neoadjuvante Chemotherapie. Weitere Vergleichsstudien sind notwendig, um den Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie adäquat beurteilen zu können.

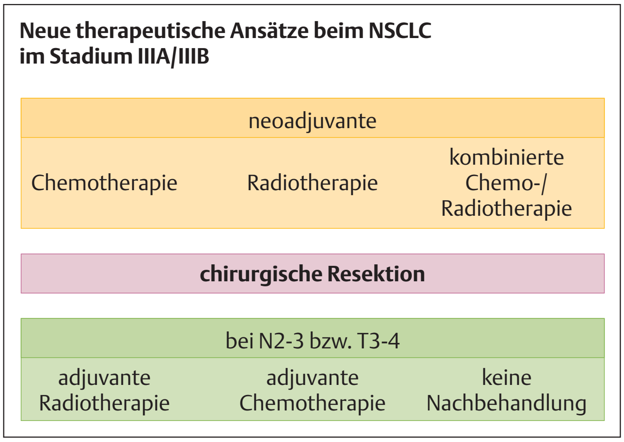


Abb. 7.43b Neue therapeutische Ansätze beim NSCLC im Stadium IIIA/IIIB

Ähnliches gilt auch für die neoadjuvante Radiotherapie. In einer Untersuchung ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Ansprechraten von neoadjuvanter Strahlentherapie mit 44 Gy und neoadjuvanter Chemotherapie mit Cisplatin, Vinblastin und Mitomycin C.
Die bisher vorliegenden Phase II-Studien zeigten, daß durch die neoadjuvante kombinierte Chemo-/Radiotherapie Remissionsraten von 50–70% und komplette Tumorresektionsraten von 40–60% erreicht wurden. Ob die neoadjuvanten Therapieverfahren einer alleinigen Operation hinsichtlich der Langzeitüberlebensrate überlegen sind, muß in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Remissionserhaltende Therapieansätze

Hierunter werden Therapiemöglichkeiten verstanden, die nach kompletter Resektion des Primärtumors das Auftreten eines Rezidivs verhindern oder zumindest verzögern können. Gegenwärtig werden im Rahmen einer klinischen Studie Patienten mit NSCLC im Stadium I und II nach chirurgischer Resektion entweder mit dem putativen Radikalfänger N-Acetylcystein oder mit Retinol, welches experimentell die Proliferation maligner Tumorzellen hemmt, behandelt.

Neue Therapiestrategien bei nichtresektablem Tumor

Additive Chemotherapie

In mehreren randomisierten Studien wurde gezeigt, daß die Behandlung, bestehend aus der Chemotherapie (z. B. zwei Zyklen Ifosfamid/Vindesin oder Cisplatin/Vinblastin) mit anschließender Radiotherapie (50–65 Gy), im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie zu einer signifikant längeren medianen Überlebenszeit (14 Monate vs. neun Monate) führte. Dies weist darauf hin, daß Patienten im Stadium IIIB von einer der Bestrahlung vorgeschalteten Chemotherapie profitieren können.

Strahlensensibilisierung

Durch gleichzeitige Gabe eines niedrig dosierten Chemotherapeutikums wird die Empfindlichkeit des Tumors gegen-

über der Bestrahlung erhöht. Beispielsweise wurde gezeigt, daß die Bestrahlung plus tägliche Cisplatin-Gabe (6 mg/m^2) zu besseren Überlebensraten als die alleinige Bestrahlung führte. Gerade bei Berücksichtigung der geringen Toxizität ist die Strahlensensibilisierung möglicherweise eine sinnvolle Therapieoption mit besserer Wirksamkeit als die alleinige Bestrahlung. Dagegen wird die kombinierte Anwendung von normal dosierter Chemotherapie und Radiotherapie im Stadium IIIB auf Grund der additiven Toxizität nicht empfohlen.

Therapieoptionen im Stadium IV

Die mediane Überlebenszeit von an Bronchialkarzinom erkrankten Patienten im Stadium IV beträgt ca. 6 Monate. Die Entscheidung zur tumorspezifischen Behandlung oder zu einem symptomorientierten therapeutischen Vorgehen („best supportive care") muß immer individuell gefällt werden, präferentiell nach interdisziplinärer Absprache.
Beispielsweise kann die Resektion einer solitären Hirnmetastase und die Resektion des Primärtumors eine deutliche Lebensverlängerung bewirken. Häufig wird die Diagnose eines metastasierenden Bronchialkarzinoms nach einer primären zerebralen Metastasektomie gestellt. Weitere Indikationen für palliative chirurgische Maßnahmen bestehen z. B. bei Skelettmetastasen und Instabilität der Wirbelsäule oder bei einem die Brustwand infiltrierenden Tumor mit therapieresistenten Schmerzen.
Indikationen für eine palliative Strahlentherapie sind z. B. Knochenmetastasen, vor allem Wirbelkörperosteolysen, eine obere Einflußstauung, ein zentral wachsender Tumor mit Atelektase oder mit poststenotischer Pneumonie oder ein in die Thoraxwand infiltrierender Tumor mit Schmerzen.
Bei ca. 25 % der Patienten kann durch eine Chemotherapie eine Verlängerung der Überlebenszeit erzielt werden. In Anbetracht des unsicheren Therapieerfolges bestand in den letzten Jahren zunehmend die Tendenz, Therapieansätze mit akzeptabler Toxizität anzustreben. Dies hatte zur Folge, daß zytostatische Monotherapien, z. B. mit Carboplatin, untersucht wurden und sich hinsichtlich der Verlängerung der Überlebenszeit als wirksam erwiesen. Auch kann die Chemotherapie zu einer Verringerung der tumorbedingten Krankheitssymptome führen. Die Entscheidung zur Chemotherapie muß immer individuell getroffen werden. Kriterien für die Durchführung einer Chemotherapie sind
- guter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 70)
- rasche Tumorprogression
- stark ausgeprägte Tumorsymptomatik
- Alter unter 50–60 Jahren
- ausgeprägter Therapiewunsch des Patienten

Palliatives symptomorientiertes Vorgehen

(„best supportive care")
Als therapeutische Alternative beim NSCLC im Stadium IV oder bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 50 %) bietet sich eine symptomorientierte Behandlung im Sinne eines „best supportive care" (BSC) an. Hierzu gehören eine optimale analgetische Therapie, eine gezielte Behandlung von Tumorsymptomen, ggf. inkl. strahlentherapeutischer Maßnahmen, eine kalorienreiche Ernährung, eine adäquate psychologische Betreuung oder eine sozialmedizinische Beratung und Hilfe. Eine roborierende Therapie mit Medoxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat kann sinnvoll sein.

Behandlung des malignen Pleuraergusses

Der auf Grund des Nachweises von Tumorzellen als maligne klassifizierte Pleuraerguß erfordert häufig auf Grund seiner Rezidivneigung therapeutische Maßnahmen. An subjektiven Beschwerden verursacht der Pleuraerguß hauptsächlich Dyspnoe auf Grund der Kompression von gesundem Lungengewebe. Bei rascher Neubildung wird zunächst eine Thoraxdrainage zur vollständigen Entleerung der Pleurahöhle eingelegt. Zur medikamentösen Pleurodese – bei einer Ergußproduktion von < 100 ml/d und bei ausgedehnter Lunge – stehen mit Erfolgsraten von 50–60 % Tetracyclin oder Bleomycin zur Verfügung. Bessere Ergebnisse werden mit Talkum (als Emulsion via Drainage oder thorakoskopisch als Pulver appliziert) erzielt. In Ausnahmefällen kann nach Versagen der konservativen Pleurodesemaßnahmen die Tumorpleurektomie und Tumordekortikation (mittels Videoassistierter Thorakoskopie oder offener Thorakotomie) indiziert sein.

Palliative endoskopische Maßnahmen

- endobronchiale Lasertherapie
- endoluminale Implantation von Platzhaltern, sog. Stents
- endobronchiale Brachytherapie (endoluminale Kleinraumbestrahlung im Afterloading-Verfahren)

Lasertherapie

In der Bronchologie wird überwiegend der Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Neodym-YAG-Laser) verwendet. Die Eindringtiefe beträgt je nach Laborleistung zwischen 0,2 und 6 mm. Zur Verbesserung der Ventilation kann mittels Laser exophytisch wachsendes Tumorgewebe in den zentralen Atemwegen beseitigt werden (s. Abb. 7.44). Dagegen stellen Tumorstenosen distal der Lappenbronchien im allgemeinen keine Laserindikation dar, da der funktionelle Gewinn nach Rekanalisierung nur gering ist. Auch Stenosen der zentralen Atemwege durch intramurales Tumorwachstum oder durch peribronchiale Tumorkompression stellen keine Indikation zur Lasertherapie dar.

Indikationen
- Stenosierung der zentralen Atemwege durch exophytisches Tumorwachstum
- Retentionspneumonien; Verbesserung der bronchialen Clearance bei tumorbedingter poststenotischer Pneumonie
- rezidivierende leichtergradige Oberflächenblutung des Tumors

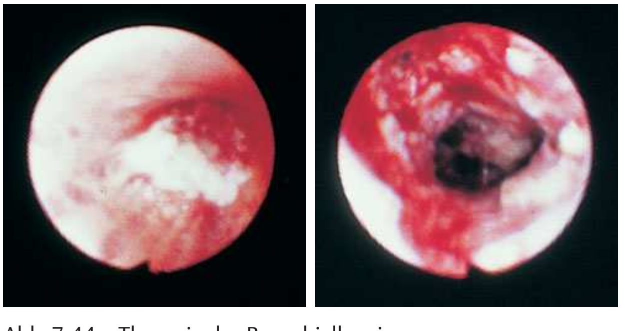


Abb. 7.44 Therapie des Bronchialkarzinoms
a) Verschluß des linken Hauptbronchus (Histologie: Plattenepithelkarzinom)
b) Zustand nach Rekanalisation durch einen Neodym-YAG-Laser

Voraussetzungen
- keine ipsilaterale Zwerchfellparese
- ipsilaterale Pulmonalarterie offen
- funktionstüchtiges Lungenparenchym distal der Stenose
- keine langstreckige Stenose
- Lokalisation proximal der Segmentbronchien

Die endobronchiale Lasertherapie wird in der Regel mit dem starren Bronchoskop in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Das sichtbare Tumorgewebe wird zunächst mit niedriger Laserleistung (20–30 W) oberflächlich thermokoaguliert. Anschließend wird das verbliebene Gewebe mit hoher Laserleistung (50–60 W) karbonisiert oder vaporisiert oder mit der Zange abgetragen.
Als Komplikationen können vor allem eine schwere Tumorblutung, eine Bronchusperforation mit Pneumothorax sowie eine Obstruktion der Atemwege durch Fibrinbeläge auf dem Wundbett auftreten.

Endobronchiale Platzhalter (Stents)

Bei extrabronchialer Kompression durch größere Tumormassen ist eine Rekanalisation durch die Implantation von Prothesen, sog. Stents, möglich. Durch die Lumenerweiterung und Stabilisierung der stenosierten zentralen Atemwege tritt eine rasche Besserung von schwerer Dyspnoe und/oder respiratorischer Insuffizienz ein. Auf diese Weise können Stenosen der Trachea bis zu den Lappenbronchien behandelt werden.

Indikationen
- zentrale Tumorstenose bei überwiegend extrabronchialem Wachstum
- Retentionspneumonie infolge einer Tumorstenose
- Tracheomalazie
- narbige Strikturen (postentzündlich, postoperativ)

Vor der Stentimplantation kann eine Dilatation stenosierter Atemwege mittels Ballonkatheter indiziert sein. Eine Reihe unterschiedlicher Stentmodelle steht zur Verfügung. Nach dem Prothesenmaterial unterscheidet man Silikonstents und Metallstents (s. Abb. 7.45); als Metallmaschengeflechte stehen mit und ohne Kunststoffbeschichtung Strecker-Stent, Nitinol-Stent, Palmaz-Stent, Wall-Stent zur Verfügung. Für Trachealtumoren mit Befall der Bifurkation ist der dynamische Stent nach Freitag geeignet.
Die Stentimplantation erfolgt in der Regel mit dem starren Bronchoskop in Allgemeinanästhesie. Im allgemeinen werden die Stents subjektiv gut toleriert. Als Komplikationen können die Dislokation bei zu klein bemessenem Stentdurchmesser, das Durchwachsen des unbeschichteten Metalldrahtgeflechtes durch Tumorgewebe und vor allem bei den Silikonstents die Beeinträchtigung des Sekrettransportes auftreten.

Endobronchiale Brachytherapie

Das Prinzip der Brachytherapie besteht in der raschen Applikation einer hohen Strahlendosis auf ein vergleichsweise kleines Tumorareal bei möglichst geringer Schädigung des gesunden Lungengewebes. Das Ziel der Brachytherapie ist die Erweiterung tumorbedingter Stenosen der zentralen Atemwege mit Verbesserung der Ventilation oder Beseitigung poststenotischer Komplikationen.
Unter bronchoskopischer Kontrolle wird eine Führungssonde in den Tumorbereich endobronchial eingelegt und anschließend die Strahlenquelle (in der Regel Iridium 192) eingeführt. Die Einzeldosis beträgt üblicherweise 5–10 Gy auf 0,5–1 cm Quellendistanz bei einer Bestrahlungsdauer von nur wenigen Minuten. In der Regel werden 2–4 Bestrahlungen im wöchentlichen Abstand durchgeführt. Die Behandlung kann ambulant durchgeführt werden. Als wesentliche Komplikation wird eine Tumorblutung bei $< 10\%$ der Patienten angegeben.

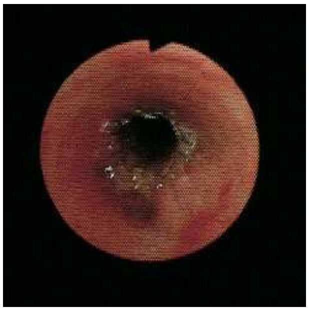


Abb. 7.45 Plattenepithelkarzinom im linken Hauptbronchus; Zustand nach Lasertherapie und Implantation eines Metall-Stents (Strecker-Stent)

Verlauf und Prognose

Die Prognose des Bronchialkarzinoms ist abhängig von der Histologie und der Tumorausbreitung (s. die entprechenden Kapitel). Als wesentliche Todesursachen kommen in Frage:
- Tumorkachexie
- respiratorische Insuffizienz
- massive Hämoptyse
- akutes Cor pulmonale bei Lungenembolie
- kardiorespiratorisches Versagen bei Hypoxämie

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die Möglichkeiten der Rehabilitation vorstellen
- medizinische Rehabilitation: Information als Hilfe zur Krankheitsbewältigung, evtl. als Gesprächstherapie; krankengymnastische Maßnahmen
- psychosoziale Rehabilitation: z. B. Psychotherapie
- sozialmedizinische Rehabilitation: z. B. Fragen der Sozialversicherung, Sozialhilfe
- berufliche Rehabilitation: z. B. Umgestaltung des Arbeitsplatzes, Versetzung innerhalb eines Arbeitsteams, ggf. Umschulung
- Anschlußheilbehandlung

7.6.2 Tumoren der Pleura

Mesotheliom

Auf einen Blick

Synonym: primäre Pleuratumoren
englisch: mesothelioma

Primäre Pleuratumoren bestehen aus benignen und malignen Mesotheliomen. Die sekundären Pleuratumoren sind Folge einer hämatogenen oder lymphogenen Metastasierung von meist Bronchial-, Mamma- oder gastrointestinalen Karzinomen oder von Lymphomen.
Benigne Pleuratumoren sind sehr selten und können sich als Lipome, Fibrome oder auch Hämangiome manifestieren. Das benigne Pleuramesotheliom (Pleurafibrom) ist ein solitärer Pleuratumor, der häufig zufällig auf einer Röntgenthoraxaufnahme entdeckt wird. Die Patienten sind meist asymptomatisch. Die histologische Sicherung wird in der Regel im Rahmen einer explorativen Thorakotomie gestellt, bei der auch die radikale Resektion erfolgt.
Das diffuse Pleuramesotheliom ist ein primär maligner Pleuratumor, der von der pluripotenten Mesothelzelle abstammt. Sowohl ein multizentrisches Entstehen als auch eine Ausbreitung per continuitatem sind typisch. Maligne Mesotheliome können in ca. 10–20% aller Fälle auch primär vom Peritoneum ausgehen. Die Prognose ist im Gegensatz zur benignen Form des Mesothelioms schlecht.

- die Inzidenz des malignen Mesothelioms beträgt ca. 1 : 1 Mio. Einwohner pro Jahr
- eine Asbestexposition kann anamnestisch bei bis zu 90% der Tumorpatienten erfragt werden
- bei bekannter Asbestexposition wird das Mesotheliom als Berufskrankheit anerkannt (Berufskrankheitenverordnung Nr. 4105)
- die Latenzzeit zwischen Asbestexposition und Auftreten des Mesothelioms beträgt ca. 25–40 Jahre
- Leitsymptome sind der Thoraxschmerz und der Pleuraerguß
- die Diagnosesicherung erfolgt durch die Pleurastanzbiopsie oder die Thorakoskopie mit gezielter Probeentnahme, histologische Klassifikation siehe Tabelle 7.66
- die therapeutischen Möglichkeiten sind äußerst begrenzt; es überwiegen palliative Maßnahmen zur Verminderung der Ergußproduktion und der Schmerzlinderung
- die Prognose ist äußerst schlecht; die mittlere Überlebenszeit nach Symptombeginn beträgt 12–18 Monate

Tab. 7.66 **Primäre Pleuratumoren – Histologische Klassifikationen** (nach WHO)

benignes Mesotheliom
– epithelialer Typ
– biphasischer Typ
– fibröser Typ („fibröser Pleuratumor")
malignes Mesotheliom
– lokalisiertes malignes Mesotheliom ("Riesenfibrosarkom der Pleura")
diffus malignes Mesotheliom
– epitheloider Typ
– biphasischer Typ
– fibröser (spindelzelliger/sarkomatoider) Typ

Grundlagen

Epidemiologie

Das asbestinduzierte Mesotheliom ist eine entschädigungspflichtige Berufskrankheit (Nr. 4105 BeKV; 1993 406 neue Fälle). Betroffen sind hauptsächlich Männer im 6. Lebensjahrzehnt, die in sog. Staubberufen tätig waren. Trotz zunehmender Elimination der Asbestfasern als Baustoff seit den 70er Jahren wird wegen der langen Latenzzeit mit einem weiteren Anstieg der Erkrankungsfälle bis zum Jahre 2010 gerechnet.

Ätiopathogenese

Seit ca. 3 Jahrzehnten ist das maligne Mesotheliom von Pleura und Peritoneum als Spätrisiko nach in der Regel beruflicher Asbestexposition bekannt. Ca. 80–90% der Mesotheliome gehen von der Pleura, ca. 10–20% vom Peritoneum aus. In Abhängigkeit von Dauer und Intensität des Asbestkontaktes sowie vom Typ der eingeatmeten Fasern (nadelartige Blauasbestfasern [Krokydolith] sind weitaus pathogener als korkenzieherartige Weißasbestfasern [Chrysotil]) treten nach einer Latenzzeit von 25–40 Jahren gehäuft Mesotheliome auf. Auch nichtasbestartige natürliche (Zeoloth) und evtl. auch künstliche Fasern kommen ätiologisch in Betracht.
Auf Grund der langen Latenzzeit wird eine frühere Asbestexposition häufig nicht vermutet, oder sie ist schwer nachweisbar. In der überwiegenden Zahl der Fälle handelt es sich um eine kurzzeitige massive Exposition für die Dauer von wenigen Wochen und Monaten. Bei den meisten Fällen von Pleuramesotheliomen liegt keine Asbestose vor.
Die asbestinduzierte Tumorpathogenese ist bisher nicht im Detail geklärt. Da die Inhalation von Asbestfasern nicht zwangsläufig zur Entstehung eines malignen Mesothelioms führt, reicht auch der Nachweis von Asbestnadeln im Bronchialsekret nicht für die gutachterliche Festlegung eines asbestinduzierten Pleuratumors aus. Die Anamnese, der histologische Tumornachweis und die Aufarbeitung des Tumorgewebes mit Nachweis höherer Konzentrationen von Asbestkörperchen sichern die Diagnose und den Zusammenhang mit einer beruflichen Asbestexposition.
Bei ca. 10% der Mesotheliome läßt sich kein Zusammenhang mit einer früheren Asbestexposition feststellen. Diese sog.

Spontanmesotheliome treten bei Männern und Frauen gleich häufig mit einem Altersgipfel um das 40. Lebensjahr auf.

Pathophysiologie

Benigne Pleuratumoren können in jedem Lebensalter auftreten, eine Assoziation zur Asbestexposition besteht nicht. Maligne Pleuramesotheliome breiten sich charakteristischerweise diffus im Pleuraraum aus, und zwar bevorzugt in den basalen Abschnitten. Im Verlauf der Erkrankung konfluieren die tumorösen Pleuraverdickungen zu einer dicken Tumorplatte, welche die Lunge mantelartig umgibt und in die Interlobärspalten einstrahlt. Der Tumor ist lange Zeit scharf von der Lunge abgegrenzt. In fortgeschrittenen Fällen können das Zwerchfell, das Perikard und die kontralaterale Pleura sowie durch invasives kontinuierliches Wachstum auch die Lunge, die Leber und das Peritoneum betroffen sein. Hämatogene Fernmetastasen treten sehr selten – und dann im Finalstadium – auf.

Histologie und Immunhistologie

Histologisch bieten die Mesotheliome typischerweise ein weites Spektrum an Differenzierungsformen, das von rein epithelialen bis zu den sarkomatösen Formen reicht. In biphasischen Tumoren kommen sowohl epitheloide als auch sarkomatoide Strukturen vor. Besonders die epitheliale Form des Mesothelioms ist häufig schwierig von dem histologischen Bild eines metastasierenden Adenokarzinoms zu differenzieren.

Die immunhistochemische Diagnose eines Mesothelioms erfolgt als Ausschlußdiagnose, wenn bei Anwendung erprobter Markerkombinationen andere Tumorentitäten mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden können. Für Mesotheliomzellen sind folgende immunhistochemische Reaktionsmuster charakteristisch:

- eine homogene, ringförmige perinukleäre positive Reaktion mit Zytokeratin
- eine Koexpression von Zytokeratin und Vimentin
- eine membranständige positive Reaktion mit dem Antikörper BMA 120 (200 kDa Glykoprotein in humanen Endothelzellen)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Das führende klinische Symptom ist der Thoraxschmerz (60% der Fälle). Die Schmerzen haben oft einen bohrenden Charakter und nehmen an Intensität zu. Im Gegensatz zu den Schmerzen bei einer entzündlichen Pleuritis verschwinden die Mesotheliom-bedingten Schmerzen nicht bei Auftreten eines Pleuraergusses. Letzterer bildet sich in 80% der Fälle und ist zusammen mit dem Schmerz das wichtigste Leitsymptom, da beide zeitlich vor der Atemnot manifest werden. Die Atemnot wird von ca. der Hälfte der Patienten angegeben und nimmt ebenfalls an Intensität zu. Weitere Symptome sind Husten mit und ohne Auswurf, Gewichtsabnahme und gelegentlich intermittierendes Fieber. Die Penetration durch das Diaphragma führt zu Aszites. Die Ummauerung des Ösophagus kann zu Schluckbeschwerden führen. Bei Einengung der V. cava superior entwickelt sich eine obere Einflußstauung.

Diagnostisches Vorgehen

Bildgebende Verfahren

Häufigste Manifestation in den bildgebenden Verfahren (Röntgenthorax, Ultraschall) ist der Pleuraerguß (s. Abb. 7.46). Die durch Punktion gewonnene Flüssigkeit ist in etwa je der Hälfte serös oder sanguinolent bis hämorrhagisch. Die zytologische Untersuchung erbringt in ca. 50% positive Ergebnisse, vor allem beim epithelialen Subtyp.

Das CT spielt für die Beurteilung der Tumorausdehnung eine wichtige Rolle, insbesondere zur Beurteilung der Infiltration von Brustwand, Lunge, Perikard, kontralateraler Pleura sowie des Befalls mediastinaler Lymphknoten. Auch können asbestbedingte Veränderungen wie Pleuraplaques oder Asbestose mit dem CT erkannt werden. Zur Beurteilung des Peritonealraumes steht die Ultraschallsonographie oder die Computertomographie zur Verfügung.

Thorakoskopie

Der histologische Nachweis gelingt durch die Pleurastanzbiopsie (Ausbeute 40–50%) oder durch die Thorakoskopie mit gezielter Probeentnahme. Die Thorakoskopie hat in der Diagnostik des Mesothelioms einen besonderen Stellenwert. Die diagnostische Ausbeute liegt bei ca. 95%. Außerdem erlaubt sie gleichzeitg ein Staging, da der Befall von Zwerchfell, Lunge, Perikard usw. makroskopisch und nach Probeentnahme auch mikroskopisch nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden kann. Trotz der Neigung des Mesothelioms, sich entlang von Punktionskanälen und Drainageeintrittsstellen auszubreiten (sog. Impfmetastasen), sollte die invasive Diagnostik zur histologischen Sicherung immer durchgeführt werden.

Nur in wenigen Fällen sind chirurgische Eingriffe, wie Minithorakotomie oder explorative Thorakotomie, zur Diagnosesicherung notwendig.

Eine Bronchoskopie sollte zum Ausschluß eines Bronchialkarzinoms durchgeführt werden.



Abb. 7.46 Pleuraerguß bei Pleuramesotheliom

Differentialdiagnose Pleuramesotheliom und metastasierendes Adenokarzinom

DD 7.5 Differentialdiagnose Pleuramesotheliom und metastasierendes Adenokarzinom

Befund/Hinweise	Mesotheliom	Adenokarzinom
Anamnese	Asbestexposition	ggf. extrathorakaler Primärtumor oder Bronchialkarzinom
Symptome	Thoraxschmerzen	ggf. extrathorakal
Röntgenbild	ggf. zusätzlich Lungenbeteiligung	Pleuraverdickung
Pleurapunktat		
– Chromosomenzahl	konstant	variabel
– CEA	+/-	deutlich erhöht
Pleurahistologie	bivalent CEA negativ	rein epithelial CEA positiv
Thorakoskopie		
– Tumorwachstum	eher parietal	parietal und viszeral
Autopsie	Asbestfasern, kein extrapleuraler Primärtumor	ggf. Nachweis eines extrapleuralen Primärtumors

Sicherung der Diagnose

- Anamnese
- Pleurastanzbiopsie
- Thorakoskopie
- ggf. Thorakotomie

Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten sind äußerst begrenzt. Selbst in den frühen Stadien ist eine Indikation zu radikalchirurgischen Maßnahmen bis hin zur extrapleuralen Pneumonektomie einschließlich Resektion von Perikard und Diaphragma auf Grund der geringen Überlebenszeitverlängerung nicht mehr gegeben. Als wesentliche chirurgische Maßnahme kommt die palliative Pleurektomie zur Verminderung der Ergußproduktion zum Einsatz.
Das Mesotheliom ist gegen eine Bestrahlung weitgehend resistent. Außerdem ist diese wegen der Ergußbildung und der flächenhaften Tumorausdehnung technisch schwierig und mit der Gefahr einer Strahlenpneumonitis behaftet. Die Radiotherapie dient hauptsächlich zur Schmerzpalliation oder zur Reduzierung extrathorakaler Tumormassen im Bereich von Stichkanälen.
Die Wirksamkeit zahlreicher als Monotherapie eingesetzter Zytostatika läßt sich auf Grund kleiner Fallzahlen nur schwer beurteilen. Die durchschnittlichen Ansprechraten liegen im 10%-Bereich. Möglicherweise sollte Doxorubicin (70 mg/m^2 i.v. alle 3–4 Wochen oder 15 mg/m^2 i.v. wöchentlich) bevorzugt eingesetzt werden, falls im Einzelfall die Indikation zur Chemotherapie gestellt wird.

Als wesentliche palliative Maßnahme wird zur Verminderung der Ergußproduktion eine Pleurodesetherapie mit sklerosierenden Substanzen durchgeführt. In dieser Hinsicht kann auch die intrapleurale Applikation von Cisplatin oder Cisplatin-haltigen Kombinationen (z.B. mit Doxorubicin oder Mitomycin C) von Nutzen sein. Möglicherweise ist auch die intrapleurale Applikation von γ-Interferon wirksam.
Nahezu immer muß eine intensive analgetische Therapie mit Opiaten durchgeführt werden.

Verlauf und Prognose

Die Prognose des malignen Mesothelioms ist äußerst schlecht und durch therapeutische Maßnahmen kaum zu bessern. Die mittlere Überlebenszeit nach Symptombeginn beträgt 12–18 Monate. Sarkomatoide Subtypen haben eine schlechtere Prognose als epitheliale Subtypen (in Einzelfällen Überlebenszeiten von 8–9 Jahren). Die Patienten versterben an den Folgen der lokalen Tumorprogression (kardio-respiratorische Insuffizienz, Pneumonie oder Lungenembolie).
Möglicherweise läßt sich im Einzelfall durch eine Früherkennung und durch den frühen Einsatz kurativer Resektionsbehandlungen die Prognose verbessern. Für die Zukunft ist die Prophylaxe durch Vermeidung der Asbestexposition entscheidend.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- den Patienten über die Möglichkeiten der symptomatischen Therapie informieren

Tumoren des Mediastinums

Auf einen Blick

Synonym: mediastinale Raumforderung
englisch: mediastinal tumor

Das Mediastinum ist kein eigenes Organ, sondern per definitionem ein durch die Pleura mediastinalis, das Sternum, die Wirbelsäule und das Diaphragma begrenzter Raum. Zur besseren Übersicht hat sich die Unterteilung in ein vorderes, mittleres und hinteres Mediastinum bewährt. Entsprechend der Vielfalt der anatomischen Strukturen können zahlreiche histogenetisch unterschiedliche Tumoren entstehen (s. Tab. 7.67).

- die Symptomatik erklärt sich durch die lokalen Verdrängungserscheinungen von Nachbarorganen oder -strukturen (z. B. mediastinales Syndrom)
- die wichtigste diagnostische Untersuchungsmethode ist die Computertomographie
- die histologische Sicherung erfolgt durch Thorakoskopie, Mediastinoskopie oder in der Regel durch Thorakotomie
- in vielen Fällen ist die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl
- in Abhängigkeit von der Histologie und der Ausbreitung des Tumors kommen zusätzliche therapeutische Maßnahmen zum Einsatz
- die Kenntnis der Lokalisation und der Organbeziehungen eines Tumors erlaubt nur Wahrscheinlichkeitsaussagen, keine diagnoserelevanten Entscheidungen
- der prozentuale Anteil maligner Mediastinaltumoren liegt bei ca. 40%
- im Kindesalter ist der Prozentsatz maligner Tumoren höher als im Erwachsenenalter

Tab. 7.67 **Mediastinale Tumoren**

vorderes Mediastinum
- Thymone
- Lymphome
- Teratome
- Tumoren des mesenchymalen Gewebes (z. B. Lipome, Fibrome)
- abberrierende Struma

mittleres Mediastinum
- bronchogene Zysten
- Struma

hinteres Mediastinum
- neurogene Tumoren

außerdem
pathologische Änderungen, die als Mediastinaltumoren imponieren
- von Nachbarorganen ausgehende Neoplasien (z. B. Ösophaguskarzinom)
- entzündliche und metastatische Lymphome
- Zysten versprengter Organanlagen
- mediastinale Pseudotumoren (z. B. Aortenaneurysma, Gefäßanomalien, Zwerchfellhernie, Ösophagusdivertikel, intrathorakale Struma)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die meisten Mediastinaltumoren werden zufällig (Routine-Röntgenaufnahme des Thorax) entdeckt. Tumoren im vorderen und hinteren Mediastinum werden auf Grund der guten Ausweichmöglichkeiten der Umgebungsstrukturen meist erst spät erkannt. Die Symptomatik der Mediastinaltumoren erklärt sich durch die lokalen Verdrängungserscheinungen von Nachbarorganen und -strukturen. An subjektiven Beschwerden können
- retrosternale Druckschmerzen
- Reizhusten
- Atemnot
- Dysphagie
- Heiserkeit
- unbestimmte Herzsensationen

auftreten. Eine Myasthenie kann bei einem Thymom auftreten.
Unter dem Begriff mediastinales Syndrom werden Symptome zusammengefaßt, die infolge von Verdrängung, Kompression oder Infiltration mediastinaler Organe entstehen (s. Tab. 7.68)

Tab. 7.68 **Mediastinales Syndrom**

obere Einflußstauung (Vena cava superior-Syndrom)
- Hyperämie des Hals- und Gesichtsbereiches, gestaute Halsvenen, Lidödem, Kopfschmerzen, Schwindel

Nervenirritationen
- Schulter-, Arm-, Rückenschmerzen (Interkostalnerven)
- Heiserkeit (Rekurrensparese)
- Zwerchfellhochstand, Singultus (N. phrenicus)
- Horner-Syndrom (Miosis, Ptosis, Enophthalmus: N. sympathicus)
- einseitige Hyperhidrosis (N. sympathicus)
- tachykarde Rhythmusstörungen, Bradykardie (N. vagus)
- gastrointestinale Störungen (N. vagus)

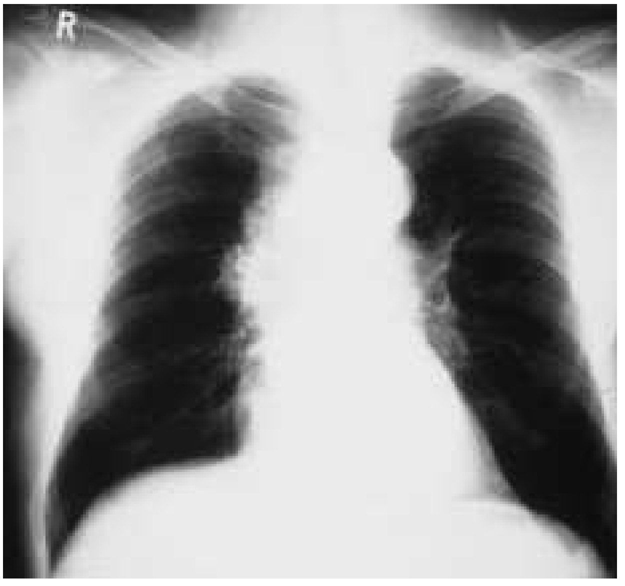
Atemstörungen
- inspiratorischer und/oder exspiratorischer Stridor (Kompression der Trachea oder der Bifurkation)

Schluckbeschwerden
- Verdrängung des Ösophagus

Herz-/Lungengefäßbeteiligung (Kompression der zentralen Lungengefäße)
- Dyspnoe
- Hämoptyse
- Zyanose
- Rechtsherzinsuffizienz

Diagnostisches Vorgehen

Häufig führt die konventionelle Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in 2 Ebenen bereits zur Diagnose. Die wichtigste Untersuchung ist die Computertomographie, die Informationen zur Tumorausdehnung und zur Beziehung des Tumors zu den Nachbarorganen gibt (s. Abb. 7.47). Bronchosko-

a


b


Abb. 7.47 Mediastinaltumor
a) Röntgenbild
b) CT

pie und Ösophagoskopie geben Hinweise auf Kompression oder Invasion dieser Organe.

Laboruntersuchungen

- Blutbild und Differentialblutbild (Lymphom)
- Bestimmung von Choriongonadotropin (HCG) im Serum (Teratom)
- Homovanillinsäure im Urin (Tumoren des N. sympathicus)
- Kalzium im Serum und Urin, Phosphat im Urin (Nebenschilddrüsenadenom)
- T3/T4 im Serum (Schilddrüsenadenom)

Für die Mehrzahl der Mediastinaltumoren bringen laborchemische Parameter keine diagnostischen Hinweise.

Weiterführende Diagnostik

Je nach Einzelfall sind
- NMR-Tomographie (z. B. bei intraspinal wachsendem Tumor)
- Szintigraphie (z. B. bei Struma)
- transösophageale Echokardiographie (z. B. zur Beurteilung der Beziehung des Tumors zum Herzen und zu den zentralen Gefäßen)
- Angiographie (z. B. obere Cavographie)

indiziert. Bei der Mehrzahl der Mediastinaltumoren wird bei lokaler und funktioneller Operabilität die primäre Resektion des Tumors angestrebt. Histologische Sicherung und kurative Therapie fallen dann zusammen. Eine histologische Sicherung durch Probeentnahme ist erforderlich bei Lymphomen, bei primär nichtresektablen Tumoren und bei Verdacht auf Metastasen. Hier bietet sich vor allem die Mediastinoskopie, die parasternale Mediastinotomie oder die Thorakoskopie an.
Die CT-gesteuerte Punktion besitzt zwar eine hohe Treffsicherheit, jedoch ist die Materialmenge für eine histologische Klassifizierung (z. B. bei Lymphomen) häufig nicht ausreichend.

Sicherung der Diagnose

- CT
- Mediastinoskopie, Thorakoskopie, Mediastinotomie
- Thorakotomie

Differentialdiagnose Mediastinaltumor

- raumverdrängende Prozesse, die zwar im Mediastinum liegen, aber nicht als Mediastinaltumoren bezeichnet werden
- Ösophagustumoren
- vom Gastrointestinaltrakt ausgehende Veränderungen, wie Ösophagusdivertikel, Achalasie oder Hiatushernien
- vaskuläre Prozesse, Aortenbogenanomalie, Aortenaneurysma
- Hämatom- oder Abszeßbildung im Mediastinum
- Thymushyperplasie im Kindesalter

Therapie

Die überwiegende Zahl der Mediastinaltumoren wird primär operativ im Rahmen eines diagnostisch-therapeutischen Eingriffes entfernt. Der operative Zugang richtet sich nach der Lage des Tumors. In der Regel kommt die anterolaterale oder posterolaterale Thorakotomie oder die mediane Sternotomie in Betracht. Auch minimal-invasive Eingriffe können sinnvoll sein. Abgesehen von diagnostischen Eingriffen stellen maligne Lymphome, maligne extragonadale Keimzelltumoren, primär nichtresektable, multimodal zu behandelnde Tumoren und Metastasen keine primäre Indikation zur chirurgischen Therapie dar.
Gutartige Tumoren und Zysten bedürfen nach chirurgischer Resektion keiner zusätzlichen Therapie.
In Abhängigkeit von der Histologie und der Ausbreitung des Tumors kommen weitere Therapiemaßnahmen, wie z. B. Radiotherapie oder Kombinations-Chemotherapie, zum Einsatz.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- den Patienten von der Notwendigkeit einer definitiven Diagnosesicherung überzeugen

SERVICE Tumoren der Lunge, der Pleura und des Mediastinums

Literatur

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 4. Aufl., Tumorzentrum München 1997
Komplette Übersicht zu dem Themengebiet. Empfehlenswert.

Fabel H: Pneumologie. Urban & Schwarzenberg, München 1989

Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT: Lung Cancer. Principles and Practice. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996
Monographie, die alle Aspekte von der Molekularbiologie bis zu modernen Therapieverfahren beschreibt.

Keywords

asbestos, bronchial carcinoma, lung cancer, lung tumor, mediastinal tumor, mesothelioma

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Geschäftsführer Prof. Dr. H. Morr, Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen, 35753 Greifenstein, Tel 06449/927261, Fax 06449/927399, E-Mail: Harald.Morr.Waldhof@t-online.de, Internet: http://www.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/fg/pneumadr.htm

Deutsche Lungenstiftung, Podbielskistr. 380, 30659 Hannover, Tel 0511/9063347, Fax 0511/9063779, E-Mail: Deutsche Lungenstiftung@t-online.de, Internet: http://www.ruhr-uni-bochum.de/Lungenstiftung/Seite2.html

Tumorzentrum München, Maistr. 11, 80337 München, Tel 089/51602238, Fax 089/51604787, Internet: http://www.med.uni-muenchen.de/tzm/

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Geschäftsstelle der AIO, Dipl.-Ing. Sylvia Sänger, Ernst-Abbe-Straße 15, 07743 Jena, Tel 03641/828989, Fax 03641/826545, E-Mail: iss@rz.uni-jena.de, Internet: http://www.uni-jena.de/aio/

Krebsinformationsdienst (KID), Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Tel 06221/42-0, Fax 06221/42-2995, Internet: http://www.dkfz-heidelberg.de

Bundesverband Deutsche Schmerzhilfe e.V., Sietwende 20, 21720 Grünendeich, Tel 040/465646 oder 04142/810434, Fax 04142-810435

Internationale Gesellschaft für Sterbebegleitung und Lebensbeistand (IGSL) e.V., Im Rheinblick 16, 55411 Bingen, Tel 06721/10318, Internet http://www.kda.de/hilfeundpflege/kap12/Seite2.htm

Patientenliteratur

Beyersdorff D: Ganzheitliche Krebsbehandlung. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-119-9
Konventionelle, biologische, ergänzende und unterstützende Verfahren. Möglichkeiten der Selbsthilfe. Die Therapie der verschiedenen Krebserkrankungen.

Freudenberg E: Der Krebskranke und seine Familie. Trias, Stuttgart 1990, ISBN 3-89373-119-9
„Einander verstehen-einander helfen." Wege aus der Angst. Psychische Hilfe für Patienten, Familienangehörige und Freunde.

Löser A, Hoß J: Krebsbehandlung mit Strahlen- und Chemotherapie. Trias, Stuttgart 1990, ISBN 3-89373-079-6
Warum und wann diese Behandlungsformen notwendig werden. Welche Nebenwirkungen auftreten und wie sie sich mildern lassen. Mit der Krankheit leben und Ängste besiegen lernen.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Abel U: Chemotherapie fortgeschrittener Karzinome. Eine kritische Bestandsaufnahme. 2. neubearb. Aufl. Hippokrates, Stuttgart 1995, ISBN 3-7773-1167-7

Ebell H, Beyer A: Die Schmerzbehandlung von Tumorpatienten. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-100631-5
Supportive Maßnahmen in der Onkologie.

Krahe T: Bildgebende Diagnostik von Lunge und Pleura. Referenzreihe Radiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-108891-5

Lange S: Lunge und Mediastinum. Lehratlas der radiologischen Diagnostik. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-753401-1

Staab HJ: Neue therapeutische Prinzipien in der Krebsbehandlung, Hirnmetastasen und ZNS-Metastasen. Vorträge des Salzburger Symposiums 1996. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-104761-5

Staab HJ, Drings P: Neue therapeutische Prinzipien in der Krebsbehandlung, Lebensqualität chronisch Kranker. 4. Salzburger Symposium. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104421-7

Steinkellner W und EM: Krebstherapie in der Praxis. Tumorbiologie, Labor, Immunbiologie, Ernährung, Psychotherapie, onkologische Datenbank. Hippokrates, Stuttgart 1998, ISBN 3-7773-1273-8

Wilmanns W, Huhn D, Wilms K: Internistische Onkologie. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-127702-5

7.7 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Joachim Fichter und Gerhard W. Sybrecht

Auf einen Blick

englisch: sleep related breathing disorders
Abkürzung: SBAS

Die häufigste schlafbezogene Atemstörung ist die obstruktive Schlafapnoe, bei der es zu repetitiven Obstruktionen (Schnarchen) bis hin zu Okklusionen im Bereich der oberen Atemwege kommt. Es kann zu einem Sistieren des inspiratorischen Flusses sowie zu einem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung kommen. Die Folgen sind Schlafstörungen und kardiovaskuläre Fehlreaktionen.
Die häufigste zentrale Atemregulationsstörung ist die periodische Cheyne-Stokes-Atmung, die durch eine Verlängerung der Kreislaufzeit meist bei kardialen Erkrankungen mit einer Verzögerung der normalen zentralen Regelantwort bedingt ist.

- als Apnoe wird eine Atempause > 10 Sekunden bezeichnet; bis zu 5 apnoische Phasen pro Stunde sind normal
- Hypopnoe bedeutet eine Abnahme der Atemamplitude sowie einen Abfall der Sauerstoffsättigung über mindestens 10 Sekunden
- die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe beträgt 2–4% der Gesamtbevölkerung
- Männer sind 3-6 mal häufiger betroffen als Frauen
- prädisponierend sind Adipositas, Alkoholkrankheit und genetische Faktoren
- pathogenetisch besteht ein Zusammenhang zwischen Schlafapnoe und kardiovaskulären Erkrankungen (gehäuft Hypertension, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Herzinfarkt, Hirninfarkt)
- diagnostisch richtungweisend sind starkes Schnarchen, übermäßige Schläfrigkeit und Tagesmüdigkeit
- Indikationen zur Behandlung sind kombinierte Apnoe-Hypopnoen mit mehr als 10 Apnoe-Ereignissen pro Stunde bei Vorliegen von Symptomen
- allgemeine therapeutische Maßnahmen sind Alkoholabstinenz und Gewichtsabnahme
- derzeit effektivste Behandlung ist die nasale Beatmung mit einem kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (nCPAP)

Grundlagen

Epidemiologie

Schnarchen ist ein Phänomen, von dem Männer 3-6 mal häufiger betroffen sind als Frauen; die Häufigkeit nimmt bei Männern mit dem Alter zu (30% der 30–40 jährigen, 50% der 50–60 jährigen), während die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe 2–4% der Gesamtbevölkerung beträgt; die Hälfte aller Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe hat eine arterielle Hypertonie, 30% aller Hochdruckpatienten leiden gleichzeitig unter einer Schlafapnoe. Die Prävalenz ist außerdem bei Adipositas und bei Rauchern erhöht.

Ätiologie

Bereits bei einer geringen Verengung der oberen Luftwege kann es zu einer Störung der Ventilation mit einer Abnahme der Atemamplitude kommen (s. Abb. 7.48). Die komplexe Regulation des Tonus der oberen Atemwege wird durch verschiedene Faktoren beeinflußt (Halsumfang, neuromuskulärer Tonus, die Synchronizität der Muskelfunktionen, Schlafstadium). Daneben spielen genetische Faktoren, Körpergewicht und Körperposition eine Rolle (Tab. 7.70). Die apnoischen Episoden sind besonders ausgeprägt im REM-Schlaf, da in dieser Phase der Tonus der Muskulatur im 24 h-Rhythmus am geringsten ist.

Tab. 7.70 **Obstruktive Schlafapnoe – Ursachen und Risikofaktoren**

Alkoholkonsum (periphere Vasodilatation, Tonusabnahme der dilatierenden oropharyngealen Muskulatur)
Medikamente – Benzodiazepine – Barbiturate – Neuroleptika – Muskelrelaxantien
endokrine Erkrankungen (50%) – Hypothyreose/Myxödem – Akromegalie
genetische Faktoren – Marfan-Syndrom (50%) – Down-Syndrom

Pathogenese

Die pharyngealen Obstruktionen führen während des Schlafs zu repetitiven Weckreaktionen (Arousal), die meist nicht zu einem vollständigen Erwachen, sondern zu einem Übergang in ein anderes Schlafstadium (z. B. vom NREM Tiefschlafstadium vier in das Leichtschlafstadium zwei) führen. Auf Grund dieser Schlaffragmentierung durch Arousalreaktionen kommt es zu einer erhöhten Tagesmüdigkeit und Einschlafneigung am Tage.

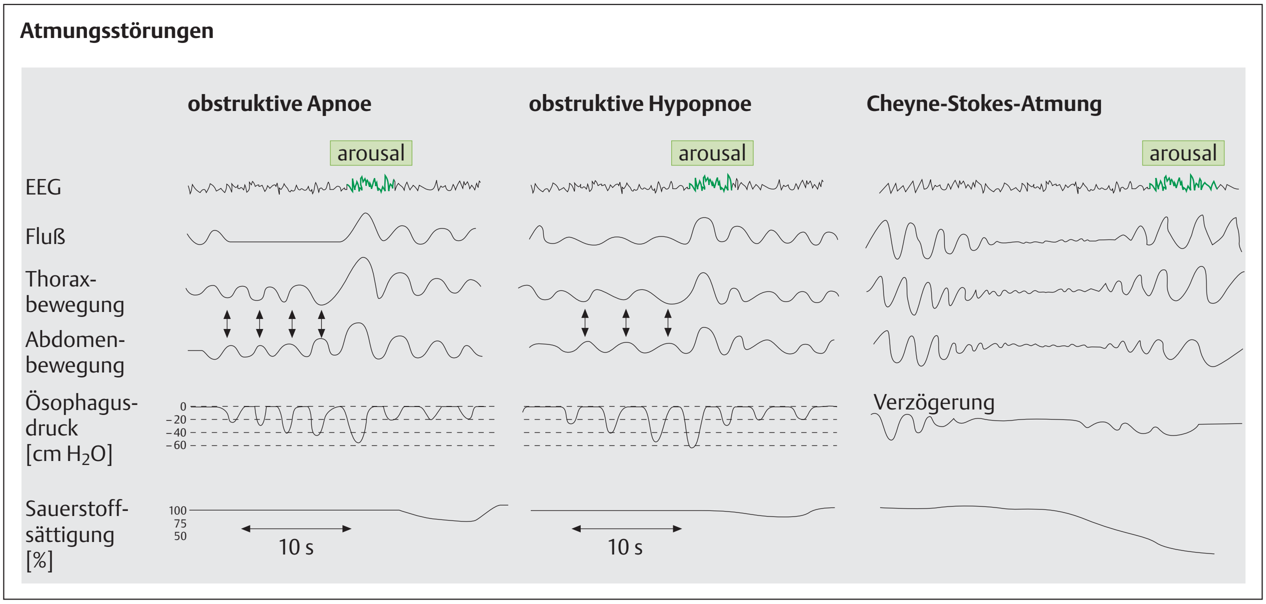


Abb. 7.48 Obstruktive Schlafapnoe
a) Fehlender oronasaler Fluß bei fortbestehender ventilatorischer Anstrengung mit zunehmend höheren Ösophagusdruckschwankungen und asynchroner Bewegung von thorakalen und abdominalen Atemexkursionen; der Abfall der Sauerstoffsättigung erfolgt verzögert, am Ende der Apnoe kommt es zu einer Weckreaktion (Arousal)
b) Arousal ohne vollständigen Verschluß der oberen Atemwege bei zunehmenden Anstrengungen der Atemmuskulatur
c) Zentrale Apnoe (Cheyne-Stokes Atmung); periodisches Sistieren des oronasalen Flusses und der Atembewegungen, gefolgt von einem Sauerstoffsättigungsabfall, Arousal

Pathophysiologie

Zu Beginn einer Hypopnoe oder Apnoe kommt es zu einer Verengung im Pharynxbereich, die Atemexkursionen gehen weiter, der Atemstrom in Mund oder Nase sistiert. Einige Sekunden später führt der Abfall der Sauerstoffsättigung in der anschließenden Erholungsphase zu einem Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz und zu einem Abfall des linksventrikulären Schlagvolumens. Insgesamt nimmt das Herzzeitvolumen (HZV) ab. Man nimmt an, daß der Abfall des HZV in der Erholungsphase zeitgleich mit der noch bestehenden erniedrigten Sauerstoffsättigung zu einer Verstärkung der Gewebehypoxämie führt. Das Verhältnis von Apnoe/Hypopnoe pro Stunde wird als AHI (Apnoe/Hypopnoe-Index) bezeichnet.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Leitsymptom ist starkes und unregelmäßiges Schnarchen. Diagnostisch wegweisend sind Hypersomnie tagsüber, morgendliche Abgeschlagenheit und Kopfdruck. Die Schlaffragmentierung kann zu einem Nachlassen der geistigen Leistungsfähigkeit und zu Persönlichkeitsveränderungen mit depressiver Verstimmung und Impotenz führen. Assoziierte Erkrankungen sind Adipositas, arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder pulmonale Hypertonie.

Diagnostisches Vorgehen

Schlafanamnese

Das Schlafapnoe-Syndrom anamnestisch zu erfassen kann problematisch sein, da das Schnarchen nicht vom Patienten selbst, sondern meist vom Partner wahrgenommen wird. Häufig ist Schnarchen Anlaß für getrennte Schlafzimmer. Auf Befragen (z. B.: Berichtet Ihr Partner, daß Sie schnarchen oder mit der Atmung aussetzen?) lassen sich häufig Hinweise ermitteln. Im allgemeinen verneinen Patienten Schlafstörungen. Bei Patienten mit einem Apnoeindex > 35/Stunde ist beim Autofahren mit mehreren kurzen Einschlafepisoden pro 1000 Kilometer zu rechnen, es treten daher gehäuft Verkehrsunfälle auf.

Ambulantes Screening

Ambulantes Screening bedeutet die kontinuierliche nächtliche Aufzeichnung von Sauerstoffsättigung, Schnarchgeräuschen, Herzfrequenz, thorakalen und abdominellen Atemexkursionen und nasalem Fluß. Die Unterscheidung einer zentralen Apnoe bzw. Hypopnoe von einer obstruktiven erfolgt durch die Messung von nasalem Fluß und Atemexkursionen (s. Abb. 7.48).

Schlaflabor

Im Schlaflabor werden zusätzlich Langzeitmessungen von Muskelkontraktionen (EMG), Augenbewegungen (EOG) und Hirnströmen (EEG) gemessen, um die Wechselwirkung zwischen kardiorespiratorischen Störungen und Schlaf zu erfassen.

Differentialdiagnose

DD 7.6 Schlafbezogener Atmungsstörungen

Erkrankung	Befund/Hinweise
zentrale nächtliche periodische Atmungen (Cheyne-Stokes Atmung)	bei Herzinsuffizienz (bis zu 30 % bei NYHA III), apnoeassoziierte Arousals, nächtlicher Sauerstoffabfall
periodische Arm- und Beinbewegungen im Schlaf	alle 20–40 s tonische Kontraktionen der Arm- und Beinmuskulatur von 1.5–2 s Dauer, Arousals mit Zunahme des Leichtschlafs, Erwachen; pathologisch sind Episoden mit > 5 Bewegungen/h
Restless-legs-Syndrom	familiäre Häufung, Bewegungsdrang der Extremitäten, kombiniert mit unangenehmen Mißempfindungen (Kribbeln, Ameisenlaufen in den Beinen) in Ruhe, gestörter Ein- und Durchschlafprozeß; Hinweis: anamnestisch werden die Schlafstörungen nicht mit den Beschwerden der Extremitäten in Zusammenhang gebracht
Narkolepsie	imperative Einschlafattacken (Kurzschlaf oder Schlafphasen am Tage) Dauer 10–20 Minuten, jederzeit erweckbar, Attacken mit Tonusverlust der Muskulatur (Kataplexie), häufig nur Gesichtsmuskulatur bei Gemütsbewegungen (Ärger, Freude), Erkrankungsbeginn meist 2. Lebensjahrzehnt, Häufigkeit 2–6 : 10000

Therapie

Als Therapie der Wahl hat sich in den letzten Jahren die nCPAP-Therapie (nasal continuous positive airway pressure) durchgesetzt. Die Indikation wird auf Grund des Befunds im Schlaflabor gestellt, für jeden Patienten ist eine individuelle Druckeinstellung vorzunehmen. Die Langzeitakzeptanz liegt zwischen 50– 80% und ist abhängig von der Schulung des Patienten und vom subjektiven Therapieerfolg.
Prinzip: Durch die Applikation eines positiven Überdrucks (Nasenmaske) wird der Mechanismus des inspiratorischen Kollaps der oberen Atemwege unterbrochen und der Pharynxbereich offen gehalten. Der positive Druck pflanzt sich im gesamten Bronchialsystem fort und führt zu einer Erhöhung des intrathorakalen Drucks.
Operative Maßnahmen im HNO-Bereich sind vorwiegend bei Kindern angezeigt, bei denen vergrößerte Tonsillen bzw. Adenoide Ursache einer Schlafapnoe sein können.

Verlauf und Prognose

Die Lebenserwartung von Patienten mit einem Schlafapnoesyndrom ist durch die kardiovaskulären Folgeerkrankungen und durch die erhöhte Unfallhäufigkeit (ausgelöst durch die Tageshypersomnie) reduziert.
Unbehandelte Patienten mit schwerer Form weisen eine höhere Mortalität gegenüber einem Vergleichskollektiv auf.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Wichtig ist eine Alkoholkarenz und häufig eine Gewichtsreduktion. Die Gewichtsreduktion wird oft durch die vermehrte Tagesmüdigkeit erschwert, so daß zunächst eine effektive Therapie (nCPAP) notwendig ist, um die Aktivität und Mobilität während des Tages zu verbessern. Bei einer Gewichtsabnahme von 20% ist von einer Halbierung des Apnoeindex auszugehen; bei nur geringfügiger Gewichtsabnahme ist keine Besserung zu erwarten.

SERVICE Schlafbezogene Atmungsstörungen

Literatur

Schramm E, Riemann D (Hrsg): ICSD. Internationale Klassifikation der Schlafstörungen. PVU Beltz, Weinheim 1995

Keywords

sleep apnea syndrome, Cheyne-Stokes breathing, restless legs, narcolepsy

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung u. Schlafmedizin (DGSM), Sekretariat Hephata Klinik, Schimmelpfengstraße 2, 34618 Schwalmstadt-Treysa, Tel 06691/2733, Fax 06691/2823, Internet http://www.uni-marburg.de/sleep/dgsm/welcome.html

VdK Fachverband für Schlafapnoe und Chronische Schlafstörungen, Wurzerstraße 4 a, 53175 Bonn, Tel 0228/82093-0, Fax 0228/82093-46, E-Mail VdK.Deutschland@t-online.de, Internet http://www.vdk.de/deutschland/apnoe/apnoe.htm

Atmung & Schlaf, Zusammenschluß selbständiger Selbsthilfegruppen im Verbund Deutscher Selbsthilfen in der Schlafmedizin, Linneper Weg 44, 40885 Ratingen, Tel 0201/570657, Fax 0201/572798

Patientenliteratur

Pirsig W, Schäfer J: Schnarchen – Lästige Störung oder Krankheit? Wie man harmlose von gefährdeten Schnarchern unterscheidet. Die Folgen von krankhaftem Schnarchen. Behandlungsmöglichkeiten. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-175-X

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Grote L, Schneider H: Schlafapnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104441-1

Schäfer J: Schnarchen, Schlafapnoe und obere Luftwege. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-102111-X

Sturm A, Clarenbach P: Checkliste Schlafstörungen. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-107431-0

7.8 Erkrankungen des Lungenkreislaufs

Heinrike Wilkens und Gerhard W. Sybrecht

Lungenembolie

Auf einen Blick

englisch: pulmonary embolism

Die Lungenembolie ist die häufigste klinisch nicht erkannte Todesursache im Krankenhaus. Der Hälfte der tödlich verlaufenden Lungenembolien gehen ein oder mehrere embolische Ereignisse voraus, die oft nicht erkannt werden. Die Mortalität ist abhängig vom Ausmaß der Gefäßobstruktion und kann durch eine adäquate Therapie von 30% auf 8% gesenkt werden.

- die Symptome einer Lungenembolie können sehr unspezifisch sein, daher sollte bei jedem Patienten mit neu aufgetretener Luftnot, thorakalen Schmerzen, Synkope oder Verschlechterung der bisherigen Symptomatik immer eine Lungenembolie in die Differentialdiagnose einbezogen werden
- die Diagnose wird in Abhängigkeit der Befundkonstellation von dem Ergebnis verschiedener Untersuchungsmethoden gestellt; Klassifikation siehe Tabelle 7.71
- mit der Ventilations-Perfusionsszintigraphie kann die Diagnose einer Lungenembolie nur bei einem Normalbefund ausgeschlossen werden
- durch ein Thorax-CT in Spiraltechnik lassen sich zentrale und größere periphere Emboli darstellen
- Goldstandard in der Lungenemboliediagnostik ist die Pulmonalisangiographie
- bei fulminanter, akut lebensbedrohlicher Lungenembolie mit kardiogenem Schock kann eine Echokardiographie oder eine Rechtsherz-Katheteruntersuchung vor Einleitung einer thrombolytischen Therapie unter Umständen ausreichend sein
- mit der Gabe von Heparin sollte bereits bei dringendem klinischen Verdacht und sofort nach Diagnosestellung begonnen werden
- eine thrombolytische Therapie ist bei hämodynamisch instabilen Patienten indiziert

Tab. 7.71 **Lungenembolie – Klassifikation** (nach Greenfield L.J. 1979)

Grad I	keine Symptome
Grad II	leichte Hypoxämie, Sauerstofftherapie
Grad III	schwere Hypoxämie, Kreislaufinstabilität, Katecholaminbedarf
Grad IV	Kreislaufschock, Reanimation

Grundlagen

Epidemiologie

Wahrscheinlich ist die Lungenembolie die häufigste klinisch nicht erkannte Todesursache bei stationären Patienten. Die Prävalenz von Lungenembolien konnte in den letzten 20 Jahren durch verbesserte Thromboseprophylaxe gesenkt werden. Dennoch blieb die Häufigkeit und Letalität nichtdiagnostizierter Lungenembolien unverändert, nur 29% der autoptisch gefundenen Lungenembolien werden vorher klinisch diagnostiziert.
Genaue Zahlen zur Inzidenz symptomatischer Lungenembolien in Deutschland gibt es nicht. Man schätzt jährlich 200000 Fälle, von denen mindestens 10% tödlich verlaufen.

Ätiopathogenese

Die in die Lungen embolisierten Thromben stammen in der Regel (>95%) aus den tiefen Bein- oder Beckenvenen, daneben auch aus Armvenen, Nierenvenen oder intrakardialen Thromben. Das Embolisationsrisiko ist von der Thromboselokalisation abhängig; während Unterschenkelthrombosen nur selten symptomatische Lungenembolien verursachen, werden in über der Hälfte der Fälle von proximalen Beinvenenthrombosen Lungenembolien unterschiedlicher Schweregrade gefunden.
Embolisationen von nichtthrombotischem Material sind selten (Fettembolie nach Frakturen, Fruchtwasserembolie, Tumorembolien, septische Embolie, Luftembolie).
Risikofaktoren für die Entwicklung einer tiefen Beinvenenthrombose siehe Tabelle 7.72.
Die Folgen der Lungenembolie sind abhängig vom Ausmaß der Gefäßverlegung und evtl. bestehender Vorerkrankungen. Bei kleinen Embolien kann es durch erhöhten Sympathikotonus mit systemischer Vasokonstriktion und Zunahme des venösen Rückstroms zu einer Zunahme des Schlagvolumens kommen. Bei größeren Embolien führt die Zunahme des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) zu einer Abnahme des rechtsventrikulären Schlagvolumens mit Senkung der linksventrikulären Vorlast und Verminderung des Herzzeitvolumens.
Die akute massive Lungenembolie führt in Sekunden zu einem plötzlichen Druckanstieg mit Rechtsherzüberlastung,

Tab. 7.72 **Lungenembolie – Risikofaktoren**

chirurgischer Eingriff
- Alter > 40
- Orthopädie
- Urologie
- Gynäkologie

Immobilisation
- Trauma
- Paresen
- Herzinsuffizienz
- Adipositas

Gerinnungsstörungen (s. Plus 7.35)
- AT-III-, Protein-S-, Protein-C-Mangel
- APC-Resistenz
- Antiphospholipidantikörper
- Heparin-induzierte Thrombopenie

außerdem
- Tumorerkrankung
- Schwangerschaft
- orale Kontrazeptiva/Nikotinkonsum

Abfall des Herzzeitvolumens, Blutverschiebung in das venöse Kreislaufsystem und Druckabfall im großen Kreislauf. Wenn bei einem bislang gesunden Lungengefäßsystem mehr als 60–70% der Lungenstrombahn durch embolisches Material verlegt sind, werden die ersten kritischen Minuten nach Eintritt einer massiven Lungenembolie meist nicht überlebt. Bei vorgeschädigtem Lungengefäßsystem können auch wesentlich geringere Gefäßverschlüsse zu einem akuten Herztod führen.

PLUS

7.35 Ätiopathogenese der Lungenembolie

Gerinnungsstörungen wie AT-III-, Protein-S-, Protein-C-Mangel werden selbst bei Patienten mit rezidivierenden Lungenembolien in weniger als einem Prozent der Fälle gefunden. Bei bis zu 10% der Patienten mit rezidivierenden Lungenembolien lassen sich jedoch Antiphospholipidantikörper nachweisen.
In etwa jeder 2. Familie, deren Angehörige in jungen Jahren und ohne andere prädisponierende Faktoren an tiefen Venenthrombosen erkranken, findet sich eine 1993 erstmals beschriebene Gerinnungsstörung, die Resistenz gegen das antikoagulatorische aktivierte Protein C. Zu 95% beruht diese auf einer Punktmutation des Faktor-V-Gens, der Abbau des Gerinnungsfaktors V durch APC ist behindert. Etwa 5% der europäischen Bevölkerung sind Träger des Gens. Heterozygote Genträger haben ein fünf- bis zehnfach erhöhtes Thromboserisiko, homozygote (4% der Genträger) ein 50–100faches. Nehmen betroffene Frauen orale Kontrazeptiva, so steigt das Risiko überproportional an.

Klinisches Bild und Diagnostik

Bei fulminanter, akut lebensbedrohlicher Lungenembolie mit kardiogenem Schock muß die Diagnose sehr schnell gestellt werden. In dieser Situation kann eine Echokardiographie oder eine Rechtsherz-Katheteruntersuchung vor Einleitung einer thrombolytischen Therapie u.U. ausreichend sein.

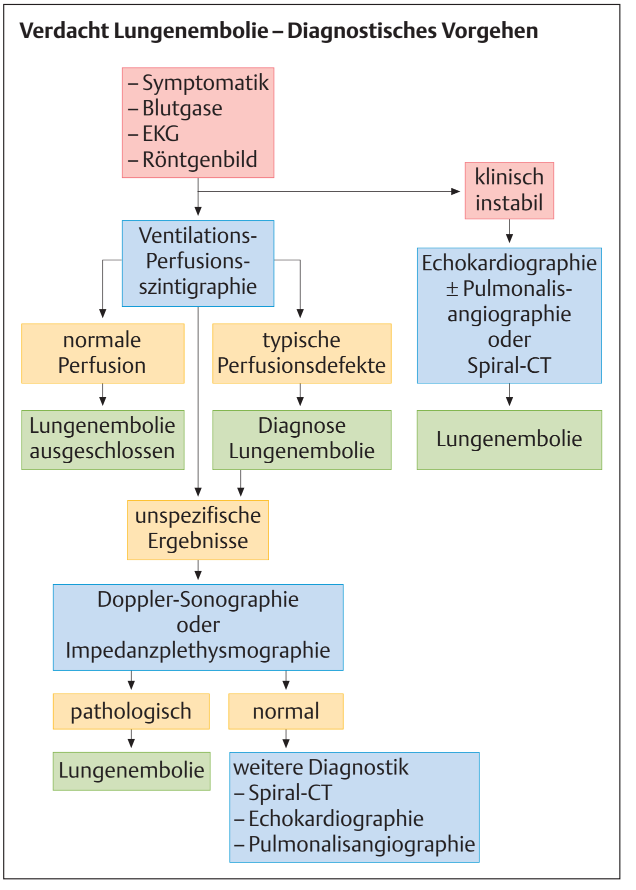


Abb. 7.49 Verdacht auf Lungenembolie – Diagnostisches Vorgehen (nach Ginsberg, 1996)

Symptomatik

- Leitsymptome
- Dyspnoe
- pleurale Schmerzen
- Hämoptysen

Die Symptomatik einer Lungenembolie kann sehr unspezifisch sein. Daher sollte, vor allem bei Risikofaktoren (s. Tab. 7.72), bei neu aufgetretener Luftnot, thorakalen Schmerzen, Synkopen oder Verschlechterung des Krankheitsbildes eine Lungenembolie stets mit in die Differentialdiagnose einbezogen werden.
Bei chronisch rezidivierenden Thromboembolien entwickelt sich eine langsam zunehmende Belastungsdyspnoe. Gezieltes Befragen bringt häufig Auskunft über rezidivierendes Spannungsgefühl in den Waden, Pleuritiden oder Pneumonien in der Vorgeschichte sowie Krankenhausaufenthalte oder operative Eingriffe, von denen sich die Patienten nicht richtig erholt haben. Da diese Beschwerden oft auf eine koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathie oder Trainingsmangel zurückgeführt werden, sind häufig bereits eine oder mehrere Koronararangiographien vorgenommen worden.
$^2/_3$ aller Todesfälle bei einer Lungenembolie treten innerhalb von 30 Minuten nach dem embolischen Ereignis auf und werden zumeist nicht erkannt.

Diagnostisches Vorgehen

Vorgehen bei Verdacht auf eine Lungenembolie siehe Abbildung 7.49. In etwa 75% der Fälle bestätigt sich der Verdacht

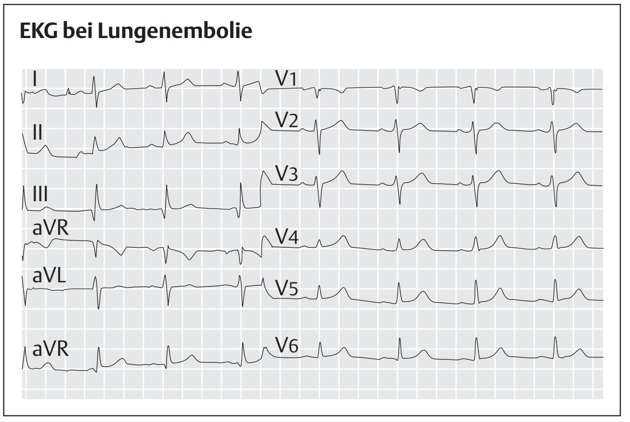


Abb. 7.50 EKG bei Lungenembolie

nicht, während bei der Mehrzahl der Patienten mit abgelaufener Lungenembolie an diese Diagnose vorher nicht gedacht wurde.

Körperliche Untersuchung

Die klinischen Befunde können sehr diskret sein (z. B. weite Spaltung des 2. Herztons, Betonung des Pulmonalklappensegments); verbreitet sind Tachypnoe, Tachykardie und Rasselgeräusche. Hinweise auf eine tiefe Beinvenenthrombose bestehen bei weniger als ⅓ der Patienten, Hinweise auf ein akutes Rechtsherzversagen sind

- gefüllte Halsvenen
- fixierte Spaltung des 2. Herztons
- 3. Herzton (S3)
- epigastrische Pulsationen
- Trikuspidalinsuffizienz (Auskultation)
- Hypotonie
- Hepatomegalie

EKG bei Lungenembolie siehe Abbildung 7.50.

Bildgebende Verfahren

Das **Thoraxröntgenbild** ist oft unspezifisch. Eine signifikante Hypoxämie bei relativ normalem Röntgenbefund sollte immer an die Möglichkeit einer Lungenembolie denken lassen. Andererseits kann eine Lungenembolie zusätzlich zu vorbestehenden Veränderungen, z. B. einer Pneumonie, abgelaufen sein. Hinweise auf eine Lungenembolie sind fokale Vermehrung der Strahlentransparenz und Vergrößerung der zentralen Pulmonalarterien mit Gefäßabbrüchen (s. Abb. 7.51).

Mit der **Ventilations-Perfusionsszintigraphie** kann die Diagnose einer Lungenembolie nur bei einem Normalbefund ausgeschlossen werden. Bei typischen Perfusionsdefekten, zusammen mit passender klinischer Symptomatik, ist die Diagnose einer Lungenembolie wahrscheinlich (s. Abb. 7.52), sie sollte jedoch, in Abhängigkeit von der weiteren geplanten Therapie, durch andere Methoden bestätigt werden. Bei mehr als 50 % der Untersuchungen findet man unspezifische Veränderungen, so daß eine weitere Diagnostik erforderlich ist. Bei einem Viertel dieser Patienten bestätigt sich die Diagnose einer Lungenembolie. Bei allen Patienten mit pathologischem Ventilations-Perfusionsszintigramm sollte eine Beinvenenthrombose ausgeschlossen werden.

Die **Echokardiographie** ist eine nichtinvasive Methode, die schnell Hinweise auf eine hämodynamisch relevante Lungenembolie geben kann. Mehr als 80 % der Patienten mit nachgewiesener Lungenembolie zeigen Veränderungen der



Abb. 7.51 Röntgenthorax (p.a.) bei akut aufgetretenen rechtsthorakalen Schmerzen und Dyspnoe; auffallend sind ein Abbruch der rechten Pulmonalarterie und eine deutlich prominente linke Pulmonalarterie; im rechten Oberfeld Residuen einer abgelaufenen Tuberkulose; Bestätigung einer beidseitigen Lungenembolie im Thoraxspiral-CT (47 jähriger Patient)

Funktion und Größe des rechten Ventrikels oder eine Trikuspidalinsuffizienz (s. Tab. 7.73), diese Veränderungen sind jedoch nicht spezifisch. Eine Vergrößerung der Pulmonalarterien oder ein rechtsatrialer Thrombus können ebenfalls Hinweis auf eine Lungenembolie sein. Bei einer massiven Lungenembolie sind die echokardiographischen Veränderungen mit dilatiertem rechten Ventrikel besonders ausgeprägt. Für die Verlaufskontrolle der rechtsventrikulären Funktionsverbesserung unter thrombolytischer Therapie ist die Echokardiographie gut geeignet.

Durch ein **Thorax-CT in Spiraltechnik** lassen sich zentrale und größere periphere Emboli relativ schnell darstellen. Es wird etwa die gleiche Menge an Kontrastmittel benötigt wie bei der Pulmonalisangiographie. Diese Methode ist jedoch nicht für jede Klinik ohne lange Transportwege verfügbar.

Die **Pulmonalisangiographie** gilt als Goldstandard zur Diagnoseerstellung. Direkte Emboliezeichen sind umflossene Thromben (Füllungsdefekte) und Gefäßabbrüche. Indirekte Hinweise auf eine Lungenembolie wie abnorme Gefäßverläufe, Kaliberschwankungen und regionale Gefäßrarefizierungen sind unsichere Befunde und erhöhen die falsch-positiven Ergebnisse. Insbesondere zur Diagnose kleinerer Embolien ist die Pulmonalisangiographie allen anderen Methoden überlegen. Ein großer Vorteil ist, daß bei der Untersu-

Tab. 7.73 **Hämodynamisch wirksame Lungenembolie – Echokardiographische Veränderungen** (nach Niedermeyer und Daniel, 1993)

Dilatation des rechten Ventrikels	70–100 %
Dilatation der rechten Pulmonalarterie	72 %
Querschnittsabnahme des linken Ventrikels	38–56 %
paradoxe Septumkontraktilität	42–100 %
Nachweis von rechtskardialen oder pulmonalarteriellen Thromben	5–12 %

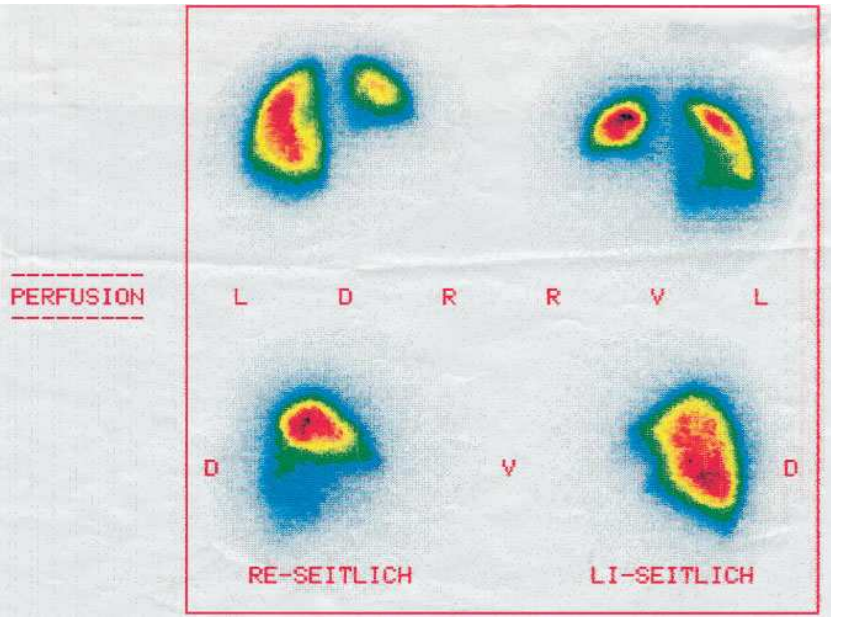


Abb. 7.52 Perfusionsszintigraphie bei Lungenembolie in der rechten Mittellappenarterie und Unterlappenarterie; Perfusionsausfall des rechten Lungenmittel- und Lungenunterfeldes (30 jährige Patientin)

chung gleichzeitig hämodynamische Parameter im kleinen Kreislauf gemessen werden können. Die untersuchungsbedingte Mortalität wird mit 0,2–0,5% angegeben. Aus logistischen Gründen ist diese Methode jedoch nicht überall verfügbar.

Laboruntersuchungen

Die arterielle Blutgasanalyse zeigt bei einer hämodynamisch wirksamen Lungenembolie fast immer eine Hypoxämie, meist mit gleichzeitiger Hypokapnie. Bei vorbestehenden pulmonalen Erkrankungen kann gleichzeitig eine Hyperkapnie bestehen. Unspezifische Hinweise sind eine Erhöhung der D-Dimere und des Fibrinogens sowie erniedrigte Thrombozyten.

EKG

Typische Zeichen siehe Tabelle 7.74.

Diagnostisch wertvolle Hinweise

An eine massive Lungenembolie sollte immer gedacht werden, wenn es zu einer schweren Einschränkung der Oxygenierung oder hämodynamischer Parameter ohne andere Ursache kommt.
Um eine Lungenembolie von anderen Formen der pulmonalen Hypertonie abzugrenzen, kann eine invasive bildgebende Diagnostik einschließlich Spiral-CT und Pulmonalisangiographe erforderlich sein. Als Rarität kann sich ein Sarkom der A. pulmonalis in den bildgebenden Verfahren wie eine Lungenembolie darstellen.

Tab. 7.74 **Akute Lungenembolie – EKG-Veränderungen** (nach Stein et al. 1991)

– normal	30%
– Sinustachykardie	90%
– ST/T-Streckenveränderungen	49%
– P-pulmonale, RV-Hypertrophie, Rechtstyp, Rechtsschenkelblock	≤6%
– supraventrikuläre Extrasystolen	4%
– Vorhofflimmern	4%
– ventrikuläre Extrasystolen	4%
– Vorhofflattern	1%

Therapie

Eckpfeiler der Therapie ist die Antikoagulation. Allgemeine Maßnahmen zum Ausgleich der meist vorhandenen Hypoxämie sind

- Sauerstoff (Nasenbrille oder Maske)
- Bettruhe

Therapeutisches Vorgehen siehe Abbildung 7.53.
Bei der Therapiedauer sollte das Verhältnis von unerwünschten Wirkungen zum Rezidivrisiko abgewogen werden.

Antikoagulation

Sobald die Diagnose einer Embolie gestellt wurde (schon bei dringendem klinischen Verdacht), sollte mit einer Heparingabe begonnen werden (s. Abb. 7.53). Eine thrombolytische Therapie kann bei hämodynamisch instabilen Patienten indiziert sein. Bei Kontraindikation (aktive Blutung oder hohe Blutungsgefahr) kann ein Kava-Schirm implantiert werden.

Akuttherapie

Heparin: Die parenterale Heparingabe verringert die Mortalität und Rezidivrate einer Embolie. Nach intravenöser Bolusgabe von 5000 I.E. kann eine kontinuierliche intravenöse Infusion (18 I.E./kg/h, maximal 1600 I.E./h) begonnen werden. Der Effekt der Heparintherapie muß durch Gerinnungsanalysen kontrolliert und die Heparindosis angepaßt werden, um eine um das 1,5–2,5 fach verlängerte PTT zu erreichen. Dabei bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede in der erforderlichen Heparindosis. Da Patienten mit subtherapeutischen PTT-Werten in den ersten 24 Stunden ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko einer Lungenembolie haben, sollte versucht werden, möglichst schnell therapeutische Werte zu erreichen.

Niedermolekulares Heparin: Niedermolekulare Heparine haben eine längere Halbwertszeit als unfraktioniertes Heparin. Sie können subkutan in einer fixen Dosis ohne Kontrolle der Gerinnungseffekte gegeben oder nach der Anti-Xa-Aktivität gesteuert werden. In Tierversuchen war die Gabe von

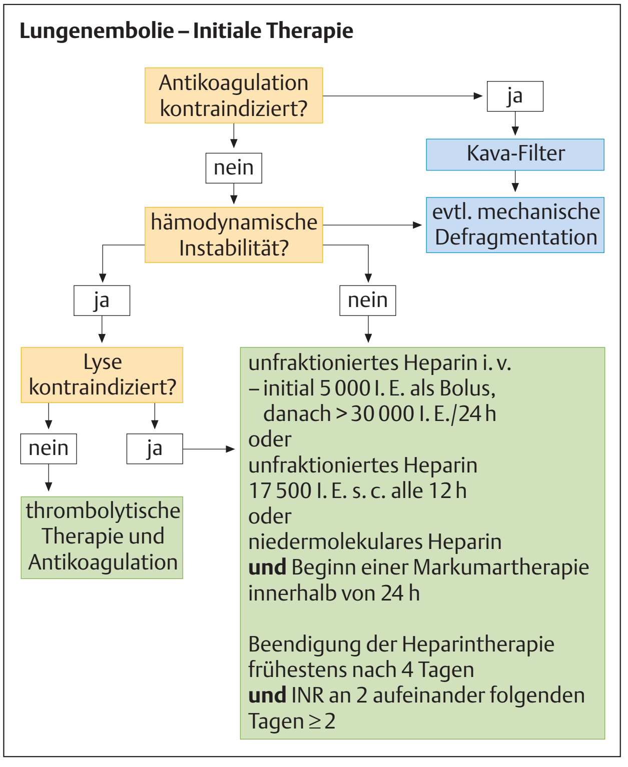


Abb. 7.53 Lungenembolie – Initiale Therapie (nach Ginsberg)

niedermolekularem Heparin s.c. bei gleichem antithrombotischen Effekt mit weniger Blutungskomplikationen verbunden als die Verabreichung von unfraktioniertem Heparin. Zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose ist niedermolekulares Heparin s.c. genauso effektiv wie unfraktioniertes. Zum Einsatz bei der Lungenembolie gibt es noch keine ausreichenden Daten. Bisherige Ergebnisse lassen jedoch vermuten, daß es hier ebenfalls verwendbar werden wird.

Langzeittherapie

Cumarin: Zur Langzeittherapie von thromboembolischen Erkrankungen werden Cumarine (Vitamin-K-Antagonisten) eingesetzt, in Europa überwiegend Phenprocoumon (Markumar) oder Acenocoumarol (Sintrom). Die Dosierung richtet sich nach der Prothrombinzeit (zur Vergleichbarkeit der Werte als international normalized ratio angegeben, INR), Ziel ist eine INR von 2–3.

Cumarine führen zu einer schnellen Senkung von Faktor VII und Protein-C (auf Grund der kurzen Halbwertszeit dieser Faktoren von 6–8 h), andere Gerinnungsfaktoren werden erst nach 24–48 h gesenkt. Deshalb besteht zu Beginn einer Cumarintherapie trotz erhöhter INR durch niedrige Protein-C-Konzentrationen eine Hyperkoagulabilität. Daher sollte vor der Cumarintherapie immer eine Heparintherapie begonnen und mindestens so lange fortgesetzt werden, bis die INR an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im therapeutischen Bereich ist.
Auf Grund großer interindividueller Unterschiede im Dosisbedarf und zahlreicher möglicher Interaktionen mit anderen Medikamenten sind engmaschige Kontrollen der INR unter Cumarintherapie notwendig.
Die Dauer der Antikoagulantientherapie richtet sich nach der zugrundeliegenden Erkrankung und dem Rezidivrisiko (s. Tab. 7.75).

Komplikationen der medikamentösen Therapie

Bei bis zu 5 % der mit Heparin behandelten Patienten treten ernste Blutungen auf. Unter Cumarintherapie steigt das Blutungsrisiko mit zunehmender INR. Bei anhaltender Blutung sollten Patienten, die mit Cumarinen behandelt werden, Vitamin K, Frischplasma oder Faktor-IX-Konzentrat erhalten. Bei akuter Blutung unter Heparintherapie ist die Gabe von Protamin indiziert. Auch eine Blutung unter niedermolekularem Heparin kann mit Protamin antagonisiert werden.
Etwa 3 % der mit Heparin behandelten Patienten entwickeln eine Immunthrombozytopenie, oft mit Zunahme der Thrombosierung. Daran zu denken ist, wenn 5–15 Tage nach Beginn der Heparintherapie die Thrombozytenzahl unter 100 000 fällt. Abhängig vom klinischen Befund ist daher der Einsatz von schnell wirkenden Antikoagulantien notwendig. Orgaran, Arvin, Hirudin (im Rahmen von klinischen Studien) oder niedermolekulares Heparin können hier eingesetzt werden. Niedermolekulares Heparin zeigt jedoch häufig eine immunologische Kreuzreaktion mit unfraktioniertem Heparin.

Thrombolytische Therapie

Für die thrombolytische Therapie stehen verschiedene Substanzen und Dosierungsschemata zur Verfügung (s. Tab. 7.76).
Unerwünschte Wirkungen einer Lysetherapie sind schwere Blutungen in 5–10 % und Hirnblutungen in 0,7 % trotz Beachtung von Kontraindikationen.

Tab. 7.75 **Antikoagulation – Therapiedauer** (nach Ginsberg)

Erkrankung	Therapiedauer
Lungenembolie ohne Risikofaktor	Antikoagulation 3–6 Monate
passagere Risikofaktoren (Trauma, Operation)	Antikoagulation, mindestens 4–6 Wochen, bis zur Mobilisierung
Tumorleiden	Langzeitantikoagulation
Koagulopathie (z. B. AT-III-Mangel)	Antikoagulation 3–6 Monate oder Langzeitantikoagulation
idiopathische Thromboembolie	Antikoagulation 3–6 Monate oder Langzeitantikoagulation
rezidivierende Thromboembolie	Antikoagulation 12 Monate oder Langzeitantikoagulation
Thromboembolie in der Schwangerschaft	Heparin (entweder unfraktioniertes Heparin 5 Tage i. v., danach s.c. alle 12 h oder niedermolekulares Heparin bis zur Entbindung, nach Entbindung Cumarine noch 4–6 Wochen)

Tab. 7.76 **Akute Lungenembolie – Lyseschemata**

tissue-Plasminogenaktivator (t-PA)
- 100 mg über 2 h
- 20 mg Bolus, 80 mg über 2 h
- Boluslyse: 0,6 mg/kg x 15 min (max 50 mg), evtl. zweiter Bolus nach 30–60 min

begleitend Heparin nach PTT

Streptokinase
- 250 mg Prednisolon-Äquivalent i. v.
- 250 000 I.E./30 min, danach 100 000 I.E./h über 24 (–36) h
- Kurzlyse: 1,5 Mio. I.E. - über 30 min, danach 1,5 Mio. I.E. über 2–3 h

Heparin: nach der Lyse, PTT-gesteuert

Urokinase
- 300 000 I.E./4 min, danach 100 000 I.E./h über 12–24 h
- Kurzlyse: 2 Mio. IE. als Bolusgabe (5 min)

Heparin: immer begleitend, PTT-gesteuert

Tab. 7.77 **Kontraindikationen der Lysetherapie**

- aktive Blutung
- zerebraler Infarkt vor < 2 Monaten
- zerebrale Blutung vor < 2 Monaten
- operativer Eingriff vor < 14 Tagen
- i.m.-Injektion
- Punktion zentraler, nicht komprimierbarer Venen (V. subclavia, V. jugularis)
- florides Ulkus
- Überempfindlichkeit gegen Thrombolytikum

Unumstritten ist die Indikation zur thrombolytischen Therapie bei hämodynamisch instabilen Patienten im Stadium III und IV, wobei Kontraindikationen (s. Tab. 7.77) mit Ausnahme zerebraler Ereignisse, die kürzer als zwei Monate zurückliegen, in Abhängigkeit von der Schwere der Lungenembolie relativiert werden können.

Chirurgische Thrombendarteriektomie

Eine akute massive Lungenembolie kann bei absoluten Kontraindikationen einer Lysetherapie oder im kardiogenen Schock trotz Lysetherapie durch chirurgische Embolektomie behandelt werden. Die Mortalität nach diesem Eingriff ist hoch, nicht immer ist in dieser akuten Notfallsituation ein erfahrener Chirurg verfügbar.
Bei Entwicklung einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie mit Verschluß der großen Lappenarterien bis zu den Subsegmentarterien kann eine chirurgische Thrombendarteriektomie mit Entfernung von organisierten Thromben bei ausgewählten Patienten zu einer dramatischen Besserung von Hämodynamik, Belastbarkeit und Prognose führen (s. Abb. 7.54). Zur Überprüfung dieser Therapiemöglichkeit ist eine Pulmonalisangiographie mit Darstellung der Bronchialarterien indiziert.

Behandlung der massiven Lungenembolie

Bei einer massiven Lungenembolie können neben der Antikoagulation und Lysetherapie die Intubation und Beatmung sowie eine hämodynamische Unterstützung erforderlich sein. Zusätzlich kann versucht werden, durch einen Katheter den Embolus zu defragmentieren. Bei systemischem Blutdruckabfall ist eine vorsichtige Flüssigkeitsgabe (500–1000 ml physiologische Kochsalzlösung) sinnvoll. Dabei darf allerdings die rechtsventrikuläre Nachlast nicht so angehoben werden, daß es zu einem Rechtsherzversagen kommt.

Wenn ein Patient mit Verdacht auf eine Lungenembolie reanimationspflichtig wird, ist es sinnvoll, die kardiopulmonale Reanimation über einen längeren Zeitraum fortzusetzen, um den Effekt der systemischen oder körpereigenen Thrombolyse abzuwarten und zusätzlich möglicherweise eine mechanische Fragmentierung des Embolus zu erreichen.
Bei einer Reduktion des Herzzeitvolumens ist der Einsatz verschiedener adrenerger Agonisten günstig. Im Schock ist der Einsatz von Adrenalin sinnvoll. Dobutamin führt zu einer systemischen und pulmonal-vaskulären Vasodilatation. Möglicherweise ist die Kombination von Dobutamin mit Noradrenalin bei massiver Lungenembolie effektiv.

Prävention

Kava-Filter

Durch die chirurgische Unterbrechung der inferioren Vena cava oder durch Plazierung eines Filters kann eine Lungenembolie verhindert werden. Es gibt verschiedene Filtermodelle, die perkutan transvenös ohne chirurgischen Eingriff plaziert werden können und größere Embolien abfangen sollen; kleinere Thromben können den Filter oft noch passieren. Bisher gibt es keine kontrollierte Studie, die einen günstigen Einfluß von Kava-Filtern auf Rezidivrate und Mortalität von Lungenembolien zeigt

Mögliche Indikationen
- rezidivierende Lungenembolien trotz adäquater Antikoagulation
- Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation oder Lyse (intrazerebrale Blutung, frischer chirurgischer Eingriff, akute Blutung, heparininduzierte Thrombozytopenie)
- prophylaktisch bei ausgedehnter Beinvenenthrombose mit flottierenden Anteilen
- massive Lungenembolie

Letale Komplikationen sind relativ selten (0,12%). Als Komplikation kann es zu einer Thrombose, ausgehend von der Einführungsstelle (bis zu 35% der Fälle), zu Filterdislokationen, zu Erosionen der Venenwand und zur Thrombosierung des Filters (5–18%) kommen. Bei fehlenden Kontraindikationen sollte eine Antikoagulation auch bei liegendem Kava-Filter durchgeführt werden, um einen Verschluß des Filters zu verhindern. Bei Verschluß des Kava-Filters können sich Umgehungskreisläufe bilden, über die erneut rezidivierende Lungenembolien auftreten.

Verlauf und Prognose

80% aller Lungenembolien treten ohne vorher bemerkte klinische Zeichen einer Phlebothrombose auf. Daher ist die beste Prävention einer Lungenembolie eine konsequente Thromboseprophylaxe bei erhöhtem Thromboserisiko. Bei der Mehrzahl der tödlichen Embolien gehen ein oder mehrere Lungenembolie-Ereignisse voraus. Ein wesentlicher Schritt zur Prävention ist daher, die Möglichkeit einer Lungenembolie immer in die Differentialdiagnose miteinzubeziehen. Tödliche Lungenembolien ließen sich durch eine rechtzeitige Diagnostik und Therapie vorangehender kleinerer Embolie-Ereignisse deutlich verringern.
Die Mortalität ist abhängig vom Ausmaß der Gefäßobstruktion, sie kann durch eine adäquate Therapie von 30% auf 8% gesenkt werden.
Nach einer akuten Lungenembolie kommt es unter adäquater Therapie meist zu einer kompletten Restitution oder zu minimalen Residuen (normales Perfusionsszintigramm nach 12 Monaten bei 86%).


a


b

Abb. 7.54 Rezidivierende Lungenembolie (54 jähriger Patient)
a) Röntgenthorax p.a.: dilatiertes Herz, ausgeprägte Pulmonalarterien beidseits mit Gefäßrarefizierung in der Peripherie
b) Röntgenthorax 4 Wochen nach operativer Thrombendarteriektomie: deutliche Größenabnahme des Herzens durch kontinuierliche Rückbildung der rechtsventrikulären Hypertrophie

Die Entwicklung einer chronischen pulmonalen Hypertonie auf dem Boden von rezidivierenden Lungenembolien ist selten (< 2%) und wird leider oft erst in fortgeschrittenem Stadium erkannt. Bei den meisten Patienten mit chronischer thromboembolischer Erkrankung ist die progrediente pulmonale Hypertonie oft nicht auf ein rezidivierendes embolisches Geschehen zurückzuführen, sondern die chronisch embolischen Verschlüsse werden von inflammatorischen Prozessen begleitet. Sekundär kommt es so zu Umbauprozessen mit vasokonstriktiver Komponente und chronischem Remodeling der Lungenstrombahn.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Patienten mit Risikofaktoren sollten über Symptome einer Thrombose und Lungenembolie informiert werden und eine konsequente Prophylaxe betreiben (z. B. Bewegung und ausreichende Flüssigkeitszufuhr bei längeren Reisen; Antikoagulation, wenn indiziert).

Primäre pulmonale Hypertonie

Auf einen Blick

englisch: primary pulmonary hypertension
Abkürzung: PPH

Die primäre pulmonale Hypertonie ist durch eine persistierende Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks ohne nachweisbare Ursache charakterisiert.

Diagnostische Kriterien
- mittlerer pulmonalarterieller Druck über 25 mmHg in Ruhe
- über 30 mmHg unter Belastung

Linksventrikuläre Klappenfehler, myokardiale Erkrankungen, kongenitale Vitien, Kollagenosen und chronische Thromboembolien müssen zuvor ausgeschlossen werden. Klinisch und pathologisch sehr ähnliche pulmonalvaskuläre Erkrankungen kommen bei portaler Hypertension, HIV-Infektionen, Kokaingebrauch oder Einnahme von Appetitzüglern vor.

Grundlagen

Epidemiologie

Die primäre pulmonale Hypertonie (PPH) ist sehr selten. 1981 wurde in den USA am National Institute of Health (NIH) ein Register zur prospektiven Erfassung von PPH-Fällen eingerichtet. Auf Grund dieses Registers schätzt man eine Inzidenz von 1–2 Fällen pro Mio. Einwohner.
Frauen erkranken häufiger als Männer (im Verhältnis 1,7 : 1), die höchste Erkrankungshäufigkeit liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Im NIH-Register haben etwa 6% der Patienten mit PPH ein familiäres Vorkommen, die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt.

Tab. 7.78 **Gehäuftes Auftreten von PPH nach Einnahme von Appetitzüglern** (nach Abenhaim , 1996)

- Dexfenfluramin
- Fenfluramin
- Diethylpropion
- Chlobenzorex
- Fenproporex
- Phenmetrazin

Appetitzügler und PPH

Die Einnahme von Appetitzüglern (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Amphetamine) erhöht das Risiko der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie deutlich. Bei einer Einnahme >3 Monate steigt das Risiko sogar um den Faktor 20. Zwischen 1967 und 1973 kam es zu einem gehäuften Auftreten von PPH-Fällen durch Einnahme des Appetitzüglers Aminofumarex, aber auch heute werden immer noch PPH-Fälle durch Appetitzügler ausgelöst (s. Tab. 7.78).

Pathophysiologie

Die Auslöser für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der pulmonalen Hypertonie sind noch weitgehend unbekannt. Die Funktion des pulmonalen Endothels scheint verändert zu sein, denn es wurden eine verringerte Synthese von Prostazyklin und dem endothelialen vasorelaxierenden Faktor NO sowie ein vermehrter Anfall von Thromboxan-Metaboliten beschrieben. Ob diese Veränderungen Ursache oder Folge der Erkrankung sind, ist noch unklar.
Der erhöhte vaskuläre Widerstand bei Patienten mit PPH ist durch eine Kombination aus Vasokonstriktion, Gefäßremodeling und lokaler Thrombosierung bedingt. Die früheste nachweisbare pathologische Veränderung ist eine Media-Hypertrophie der Gefäße. Bei fortschreitender Erkrankung mit Vasokonstriktion kommt es zu einer Proliferation der Intima und Adventitia der Gefäße. Verletzungen des Endothels, verminderte Fibrinolyse und Hyperkoagulabilität können dann zu einer Thrombosierung führen. Durch ein niedriges Herzzeitvolumen, Ventilations-Perfusions-Mismatch oder einen Rechts-links-Shunt bei offenem Foramen ovale kommt es zu einer Hypoxämie.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung dauert es im Mittel 2 Jahre, da erste Symptome unspezifisch sind. Ermüdbarkeit ist ein häufiges Erstsymptom, 60% der Patienten suchen wegen Dyspnoe initial den Arzt auf. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickelt sich fast immer eine Dyspnoe. Angina pectoris und Synkopen, meist bei Belastung auftretend, sind Zeichen einer ausgeprägteren Einschränkung des Herzzeitvolumens. Heiserkeit kann bei Kompression des N. recurrens durch die Pulmonalarterie auftreten (Ortner-Syndrom).
Die Entwicklung eines akuten Rechtsherzversagens mit Beinödemen und Aszites ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose einer PPH wird durch die Synopsis klinischer Befunde und Untersuchungsergebnisse gestellt. Erforderliche Untersuchungen zur Diagnose sind EKG (s. Abb. 7.55), Lungenfunktionsprüfung, Echokardiographie, Herzkatheteruntersuchung, Bestimmung von Autoantikörpern, Ventilations-Perfusionsszintigraphie und evtl. eine Pulmonalisangiographie. Das Thoraxröntgenbild zeigt eine Dilatation des rechten Herzens und erweiterte zentrale Pulmonalarterien (s. Abb. 7.56).

EKG bei fortgeschrittener primärer pulmonaler Hypertonie

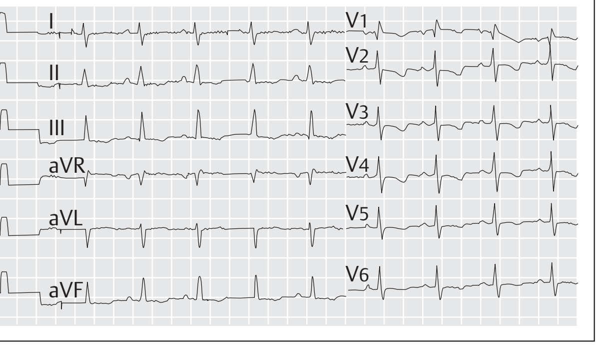
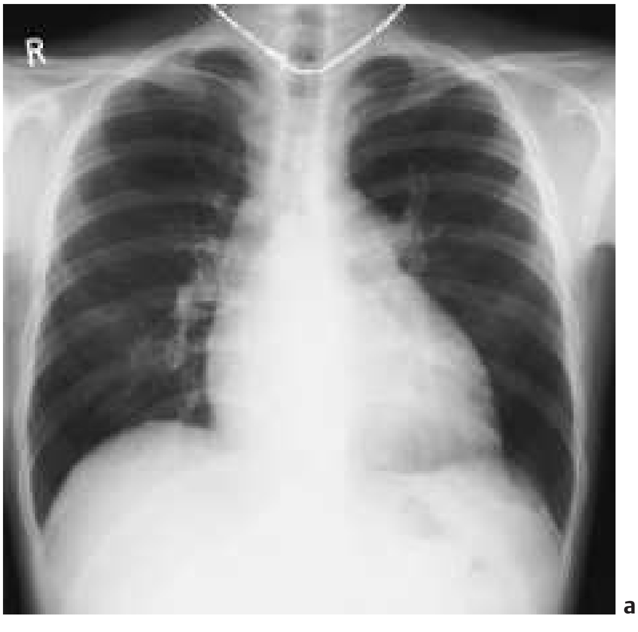


Abb. 7.55 EKG bei fortgeschrittener primärer pulmonaler Hypertonie; P-pulmonale, Rechtstyp, inkompletter Rechtsschenkelblock, rechtsventrikuläre Hypertrophiezeichen (RV1+SV5>1,05 mV), negatives T in II, III, aVF und V1–V6 (35 jährige Patientin)

Differentialdiagnose PPH

- Lungenembolie
- COPD
- interstitielle Lungenerkrankungen
- pulmonale Gefäßanomalien
- kapilläre Hämangiomatose
- Lungenhämosiderose



a

Abb. 7.56 Primäre pulmonale Hypertonie (Röntgenthorax, 23 jähriger Patient)
a) a.p.: vergrößertes Herz mit Dilatation der zentralen Pulmonalarterien, Kalibersprung der Lungengefäße und gefäßarmer Lungenperipherie; in der Trachea transtrachealer Katheter zur Sauerstoffzufuhr



b

b) Seitbild: Einengung des Retrosternalraums durch den vergrößerten rechten Ventrikel

- Vaskulitiden
- Shuntvitium
- Herzklappenfehler
- Kardiomyopathie

Therapie

Wenn bei der Erkrankung die Folgen der Vasokonstriktion im Vordergrund stehen, können Vasodilatantien eingesetzt werden (Kalziumantagonisten, Prostazyklinderivate); zusätzlich wird eine Antikoagulation empfohlen.
Vor Beginn einer vasodilatierenden Behandlung sollten im Akutversuch die pulmonale Gefäßreaktivität und die Auswirkungen auf die Hämodynamik getestet werden. Für diese Akuttestung geeignet sind kurzwirkende, steuerbare Substanzen wie inhalatives NO, intravenöses oder inhalatives Prostazyklin und intravenöses Adenosin.

Kalziumantagonisten

Etwa 25% der Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie profitieren von einer Therapie mit den Kalziumantagonisten Nifedipin oder Diltiazem. Die dafür erforderliche Dosis kann sehr hoch sein. Wenn diese Patientengruppe fortgesetzt hochdosiert mit Kalziumantagonisten behandelt wird, ist ihre Prognose deutlich besser als die der Non-Responder. Nicht geklärt ist bisher, wie sich diese Untergruppe pathophysiologisch von der Mehrheit der Non-Responder unterscheidet und ob auch andere Vasodilatantien bei diesen Patienten die Prognose verbessern.

Prostazyklin

Die intravenöse Gabe von Prostazyklin in einer Dosis von 2–20 ng/kg/min führt bei den meisten Patienten mit PPH zu einer signifikanten Senkung des pulmonal-arteriellen Drucks mit Verbesserung der Hämodynamik. Unter Dauerinfusion mit Prostazyklin (PGI 2) konnte in einer Langzeittherapiestudie eine signifikante Verbesserung der Prognose und der körperlichen Belastbarkeit erreicht werden. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 3–5 min ist eine Dauerinfusion notwendig. Da selbst kurze Therapieunterbrechungen mit dem Risiko eines Rechtsherzversagens verbunden sind, muß ein kontinuierlicher intravenöser Zugang sichergestellt sein. Erste klinische Studien zeigen, daß die inhalative Gabe von PGI 2 und Iloprost (stabiles PGI 2-Analogon) eine deutlich größere pulmonale Selektivität als intravenöses PGI 2 hat. Da die Wirkdauer für inhalatives Iloprost 60–120 min beträgt, könnte hiermit eine intermittierende Inhalationstherapie durchgeführt werden.

Tab. 7.79 **Lungentransplantation bei pulmonaler Hypertonie – Indikation**

- NYHA-Klasse III oder IV (Luftnot in Ruhe oder bei geringer körperlicher Belastung)
- Rechtsherzdekompensation (nach dem ersten Auftreten)
- mittlerer rechtsatrialer Druck > 15 mmHg
- mittlerer pulmonalarterieller Druck > 55 mmHg
- Cardiac-Index < 2,5 l/min/m^2

Weitere Maßnahmen

Nach Ausschöpfung dieser Therapieoptionen kann beim Fehlen von Kontraindikationen eine Lungentransplantation indiziert sein. Indikationen siehe Tabelle 7.79.
Weitere therapeutische Maßnahmen sind Sauerstoff-Langzeittherapie bei Hypoxämie in Ruhe oder unter Belastung und schonende diuretische Therapie bei einem Rechtsherzversagen mit Aszitesbildung. Im Einzelfall kann eine vorsichtige Aderlaßtherapie sinnvoll sein. Der Einsatz von Digitalispräparaten ist umstritten; es gibt keine Studien, die bei der PPH einen günstigen Einfluß von positiv inotropen Substanzen zeigen.
Da schon leichte körperliche Tätigkeiten zu einem deutlichen Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks führen, wird empfohlen, körperliche Belastungen zu vermeiden.

Verlauf und Prognose

Die primäre pulmonale Hypertonie hat trotz medikamentöser Therapie eine schlechte Prognose.
Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt 2,5 Jahre und die 5-Jahres-Überlebenszeit etwa 25%. Patienten mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck über 55 oder einem Rechtsherzversagen haben eine besonders schlechte Prognose.
Frauen mit PPH können während einer Schwangerschaft durch die hämodynamische Belastung dekompensieren, besonders in der postpartalen Phase kann es zu Todesfällen kommen. Auch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva scheint zu einer schnelleren Progression der Erkrankung zu führen.
Unter Markumartherapie wird die 5-Jahres-Überlebenszeit um 20% verbessert. Patienten, die auf hochdosierte Kalziumantagonisten ansprechen, haben eine deutlich verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate von 95%. Patienten, bei denen im NYHA- Stadium 3–4 eine Prostazyklintherapie begonnen wurde, haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 50%. Die meisten Patienten sterben an einem progredienten Rechtsherzversagen; mit plötzlichen Todesfällen ist zu rechnen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Patienten mit PPH sollten aufgrund der im Einzelfall schwer abschätzbaren Prognose rechtzeitig über die Möglichkeiten einer Lungentransplantation informiert werden.

Cor pulmonale

Auf einen Blick

englisch: cor pulmonale

Unter Cor pulmonale versteht man eine Vergrößerung des rechten Ventrikels (Dilatation oder Hypertrophie) durch eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast. Ursachen sind Erkrankungen, die primär auf Funktion und Struktur der Lungen einwirken und eine Drucksteigerung im kleinen Kreislauf zur Folge haben (Definition der WHO).
Erkrankungen mit pulmonalem Hochdruck durch erhöhte linksatriale Füllungsdrücke bei Linksherzinsuffizienz und Mitralvitien fallen nicht unter den Begriff Cor pulmonale.

- pathologisch sind systolische Pulmonalisdrücke in Ruhe über 30 mmHg und mittlere Drücke über 20 mmHg. Eine manifeste pulmonale Hypertonie besteht, wenn die Drükke bereits in Ruhe erhöht sind
- bei latenter pulmonaler Hypertonie steigen die Werte nur bei körperlicher Belastung pathologisch an
- ein breites Spektrum pulmonaler und kardialer Erkrankungen kann zur Entwicklung einer sekundären pulmonalen Hypertonie führen (s. Tab. 7.80)

Grundlagen

Epidemiologie

Das Cor pulmonale ist nach der koronaren Herzkrankheit und der hypertensiven Herzerkrankung die dritthäufigste kardiale Schädigung nach dem 50. Lebensjahr. Die Entwicklung eines Cor pulmonale hat entscheidende Auswirkungen auf die Prognose der Grunderkrankung.

Ätiopathogenese

Siehe Tabelle 7.80.

Chronische Lungenparenchymerkrankungen mit Beteiligung des pulmonalen Gefäßbettes

Eine Reihe von Erkrankungen führt zur Verminderung des pulmonal-vaskulären Gefäßbettes. Der pulmonal-arterielle Druck beginnt erst zu steigen, wenn es zu einem Verlust von mehr als 60% des pulmonalen Gefäßbettes in einer normalen Lunge kommt. Viele interstitielle Lungenerkrankungen führen jedoch früher zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie, möglicherweise durch die zusätzliche hypoxische Vasokonstriktion. Auch im Rahmen eines fortgeschrittenen Lungenemphysems kommt es zu einer Destruktion des pulmonal-arteriellen Gefäßbettes.

Primäre Destruktion des pulmonalen Gefäßbettes

⅓ der Patienten mit Sklerodermie und die Hälfte der Patienten mit CREST-Syndrom entwickeln eine pulmonale Hypertonie durch Obliteration von alveolären Kapillaren und kleinen Arteriolen. Weitere Erkrankungen, die zur Obliteration des pulmonalen Gefäßbettes führen, sind rheumatoide Arthritis und systemischer Lupus erythematodes.

Pathophysiologie

Die Erhöhung des Pulmonalisdrucks (Normalwerte siehe Plus 7.36) kann durch einen erhöhten pulmonalen Blutfluß (Q), einen vermehrten Widerstand im pulmonalen Gefäßbett (PVR) oder eine Erhöhung des pulmonal-kapillären Druckes (Pc) bedingt sein. Eine pathologische Erhöhung von mindestens einer dieser 3 Variablen kann zu einer pulmonalen Hypertonie mit rechtsventrikulärer Überlastung führen. Es kommt zur Entwicklung eines Cor pulmonale.

Tab. 7.80 **Ätiologie des Cor pulmonale**

hypoxische Vasokonstriktion
obstruktive Ventilationsstörungen
- COPD
- Bronchiektasen

chronische alveolare Hypoventilation
- Kyphoskoliose
- Pleuraschwarte
- neuromuskuläre Erkrankungen
- obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
- zentrale Hypoventilation

Höhenkrankheit

chronische Lungenparenchymerkrankung mit Beteiligung des pulmonalen Gefäßbettes
interstitielle Lungenerkrankungen
- idiopathische Lungenfibrose
- allergische Alveolitis
- medikamentös induziert
- Sarkoidose
- Kollagenosen
- Strahlenfibrose
- ARDS
- Pneumokoniosen
- Histiocytosis X

postinfektiös
- Tuberkulose

chronische Infektion
- Bronchiektasen
- Mukoviszidose
- kongenitale Zystenlunge
- Lymphangiosis carcinomatosa
- Alveolärproteinose
- Hämosiderose

primäre Beteiligung des pulmonalen Gefäßbettes
rezidivierende Embolien
- Thromboembolien
- Fett, Fruchtwasser
- Tumorembolien
- Sichelzellenanämie
- Parasiteneier

primäre pulmonale Hypertonie
- idiopathisch
- medikamenteninduziert

Vaskulitis bei Systemerkrankungen
- Panarteriitis nodosa
- Sklerodermie
- Lupus erythematodes
- mixed connective tissue disease
- venookklusive Erkrankung

Pathophysiologische Mechanismen:
- Vasokonstriktion bei alveolärer Hypoxie oder Azidose (s. Plus 7.37)
- verminderter Querschnitt des pulmonalen Gefäßbettes (durch Lungengefäßobstruktion oder Einschränkung des Lungenkapillarbettes bei Verlusten des Lungenparenchyms, COPD; s. Plus 7.38)
- erhöhte Blutviskosität (z.B. Polyzythämie oder Sichelzellenanämie) und erhöhter pulmonaler Blutfluß (z.B. bei Shunt)

Schweregrad der PHT

Da die Lungenstrombahn erhebliche Reserven hat (das Gefäßbett kann z.B. bis zu ⅔ verschlossen sein, ohne daß der pulmonal-arterielle Druck in Ruhe ansteigt), kann selbst bei normalem pulmonal-arteriellen Druck in Ruhe eine erhebliche pulmonalvaskuläre Erkrankung vorliegen.

Bei der **latenten pulmonalen Hypertonie** liegt der pulmonalarterielle Mitteldruck (PAP) in Ruhe im Normbereich (unter 20 mmHg), erreicht aber unter Belastung auf Grund eines Querschnitts- oder Elastizitätsverlustes bei Flußsteigerung in den Pulmonalgefäßen Werte über 28 mmHg. Klinisch fällt eine Dyspnoe bei stärkerer Belastung und eine mäßige Einschränkung der aeroben Kapazität im Belastungstest auf.

Bei der **manifesten pulmonalen Hypertonie** liegt der PAP bereits in Ruhe höher als 20 mmHg. Der pulmonalvaskuläre Widerstand fällt unter Belastung deutlich weniger ab, der PAP steigt daher unter Belastung steil an. Klinisch haben diese Patienten Dyspnoe bei leichterer Belastung und eine deutlich erniedrigte aerobe Leistung.

Bei der **schweren pulmonalen Hypertonie** ist das Herzminutenvolumen schon in Ruhe deutlich reduziert und steigt unter Belastung nur wenig an. Die Patienten sind kaum noch belastbar, bereits in Ruhe findet sich eine weitgehende Sauerstoffausschöpfung des venösen Blutes.

PLUS

7.36 Normalwerte im Pulmonalkreislauf in Ruhe

Druck (mmHg)
- ZVD 1–10
- RAP 0–8
- RVP syst 15–30
- RVP diast 0–8
- PAP syst 15–30
- PAP diast 4–16
- PAP mittl. 10–20
- Pc 5–15

Widerstand
- PVR (dyn x s x cm^{-5}) 150–250

Herzzeitvolumen
- CO (l/min) 4–7

Herzindex
- CI (l/min/m^2) 2,8–4,2

gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
- 75 %

ZVD = zentralvenöser Druck, RAP = rechtsatrialer Druck, RVP = rechtsventrikulärer Druck, PAP = pulmonal-arterieller Druck, Pc = pulmonal-kapillärer Druck

7.37 Hypoxische Vasokonstriktion

Chronische Hypoxämie kann bei Patienten mit alveolärer Hypoventilation unterschiedlicher Ätiologie durch hypoxische Vasokonstriktion zum Cor pulmonale führen. Die pulmonale Vasokonstriktion ist initial ein Regulationsmechanismus zur Limitierung der Durchblutung hypoxischer Alveolen, um das Ventilations-/Perfusionsverhältnis aufrechtzuerhalten. Bei einigen Patienten kommt es zur Entwicklung einer persistierenden pulmonalen Hypertonie mit erhöhter Belastung des rechten Ventrikels.
COPD ist die häufigste Ursache der sekundären pulmonalen Hypertonie bei Erwachsenen und die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie hat einen großen Effekt auf die Prognose. Neuromuskuläre Erkrankungen wie Poliomyelitis oder Myasthenia gravis sowie Erkrankungen der Thoraxwand, z.B. Kyphoskoliose oder ausgedehnte Pleuraschwarten, können über alveoläre Hypoventilation zur hypoxischen Vasokonstriktion führen. Auch bei Bewohnern großer Höhenlagen kann durch hypoxische Vasokonstriktion ein Cor pulmonale auftreten.

7.38 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Etwa 50 % aller Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD entwickeln ein Cor pulmonale.
Bei der COPD kommt es durch verschiedene Mechanismen zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie. Die Hauptrolle spielt wahrscheinlich die hypoxisch bedingte Vasokonstriktion. Durch Hyperkapnie wird diese Vasokonstriktion noch erheblich verstärkt. Patienten mit Hyperkapnie zeigen unter körperlicher Belastung ein höheres Ansteigen des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes als COPD-Patienten ohne CO_2-Retention. Andere Mechanismen wie Polyglobulie und Thrombosierung des Gefäßbettes tragen zu dem erhöhten pulmonal-vaskulären Widerstand bei. Die histologischen Veränderungen, die durch die hypoxische Vasokonstriktion induziert werden, schreiten langsam zu einem irreversiblen Gefäßumbau fort.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptome werden von der zugrundeliegenden pulmonalen Erkrankung und vom Schweregrad der pulmonalen Hypertonie bestimmt. Das Vollbild eines dekompensierten Cor pulmonale ist leicht an den Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz mit Ödemen, Halsvenenstauung, großer Leber und Aszites zu erkennen.

An die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie wird meist erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium gedacht, da die klinischen Symptome oft auf die pulmonale Grunderkrankung zurückgeführt werden (s. Tab. 7.81). Antriebslosigkeit, leichte Ermüdbarkeit und Synkopen bei Belastung weisen darauf hin, daß das Herzzeitvolumen unter Belastung nicht wesentlich gesteigert werden kann.

EKG bei Lungenemphysem

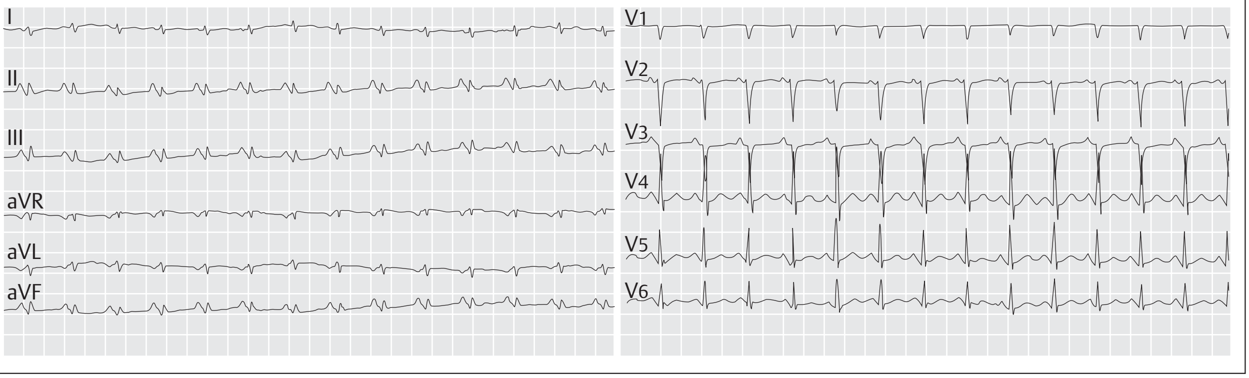


Abb. 7.57 EKG bei ausgeprägtem Lungenemphysem und Cor pulmonale; Sinustachykardie, vergrößertes P in II,III und aVF, SIQIII-Typ, verminderte Amplituden (65jähriger Patient)

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose wird durch die Synopsis klinischer Befunde und Untersuchungsergebnisse gestellt, wobei große Sorgfalt auf die Identifizierung der zugrundeliegenden Erkrankung zu verwenden ist. Röntgenthoraxaufnahmen, Blutgasanalyse, EKG, Echokardiographie und Ventilations-Perfusionsszintigraphie sind diagnostisch hinweisend. Unter Umständen sind invasive bildgebende Verfahren einschließlich Spiral-CT, Pulmonalisangiographie und Rechtsherzkatheter erforderlich, um die Erkrankung von anderen Formen der pulmonalen Hypertonie abzugrenzen.

EKG

Die Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie (s. Tab. 7.82 und Abb. 7.57) erlauben keine Beurteilung des Schweregrades und sind nicht bei allen Patienten zu finden. Bei gleichzeitiger Linksherzhypertrophie können die elektrokardiographischen Zeichen der Rechtsherzhypertrophie völlig verdeckt werden.

Thoraxröntgenbild

Charakteristisch sind erweiterte zentrale Pulmonalarterien, später zusätzlich eine Dilatation des rechten Herzens (s. Abb. 7.58, Tab. 7.83).

Tab. 7.81 **Klinische Hinweise auf ein Cor pulmonale**

kompensiert
- Dyspnoe, Zyanose
- abnorm palpabler rechter Ventrikel
- Tachykardie
- fixierte Spaltung des 2. Herztons
- dritter Herzton (S3)
- Graham-Steel-Geräusch (frühdiastolisches Rückflußgeräusch über der Pulmonalklappe)

dekompensiert
- gefüllte Halsvenen
- Hepatomegalie
- hepatojugulärer Reflux
- Trikuspidalinsuffizienz
- Hypotonie
- Aszites
- periphere Ödeme
- Somnolenz

Tab. 7.82 **Chronisches Cor pulmonale – Typische EKG-Veränderungen**

- negatives P in aVL
- P-dextrocardiale
- Rechtsdrehung der Herzachse mit Steil- bis Rechtstyp
- rechtsventrikuläre Hypertrophiezeichen (RV1 + SV5 > 1,05 mV, R V1 > 0,5 mV, R-S-Relation in V6 < 1)
- Rechtsschenkelblock
- ST-Senkung oder T-Negativierung in II,III, aVF



Abb. 7.58 Sekundäre pulmonale Hypertonie bei α_1-Antitrypsinmangel (PAPm 32 mmHg in Ruhe); tiefstehende Zwerchfelle, prominente Pulmonalarterien und eine periphere Gefäßrarefizierung (Röntgenthorax p.a., 45jähriger Patient)

Tab. 7.83 **Zeichen der pulmonalen Hypertonie im Röntgenbild**

- Dilatation von Pulmonalishauptstamm und zentralen Lungenarterien
- Kalibersprung der Lungengefäße
- gefäßarme Lungenperipherie
- Linksverbreiterung des Herzens
- Einengung des Retrosternalraumes im Seitbild durch den rechten Ventrikel

Die Beurteilung des Schweregrades einer Rechtsherzbelastung kann bei vorhandenem Emphysem im Einzelfall Schwierigkeiten bereiten. Wichtigster Hinweis ist eine Vergrößerung des Durchmessers des Truncus intermedius der rechten Pulmonalarterie (in Höhe des Zwischenbronchus) von > 18 mm.

Lungenfunktion

Abhängig von der Grunderkrankung zeigt sich eine schwere obstruktive Ventilationsstörung (z. B. COPD) oder restriktive Ventilationsstörung (z. B. Lungenfibrose oder Kyphoskoliose). Bei einer FEV1 von < 800 ml (bei Obstruktion) oder einer Totalkapazität von weniger als 50% (bei Restriktion) besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit eine latente oder manifeste pulmonale Hypertonie.

Echokardiographie

Die Echokardiographie zeigt eine Erweiterung und Hypertrophie des rechten Herzens oft mit paradoxer Beweglichkeit des Septums sowie Dilatation der Pulmonalarterien. Durch Doppler-Techniken lassen sich systolische und diastolische Pulmonalarteriendrücke überdie Druckgradienten an Trikuspidal- und Pulmonalklappen errechnen. Die Untersuchung erlaubt eine wesentlich zuverlässigere Identifikation eines Cor pulmonale als klinische Kriterien und das Röntgenbild des Thorax allein.

Rechtsherzkatheter

Der Rechtsherzkatheter ist die Untersuchung der Wahl zur Diagnosestellung und Quantifizierung der pulmonalen Hypertonie (s. Abb. 7.59). Die Untersuchung ist nur notwendig, wenn die Diagnose durch Dopplerechokardiographie nicht eindeutig gestellt wurde oder therapeutische Optionen überprüft werden sollen. Vor geplanter Transplantation kann abgeschätzt werden, ob eine Herz-Lungentransplantation notwendig erscheint oder eine isolierte Lungentransplantation ausreichend ist.
Im frühen Krankheitsstadium findet man erst unter Belastung eine Druckerhöhung; daher sollte, abhängig von der klinischen Fragestellung, die Untersuchung während einer Fahrradergometrie durchgeführt werden. Zusätzlich kann die Funktion des linken Herzens z. B. im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit eingeschränkt sein.

Rechtsherzkatheter bei Cor pulmonale

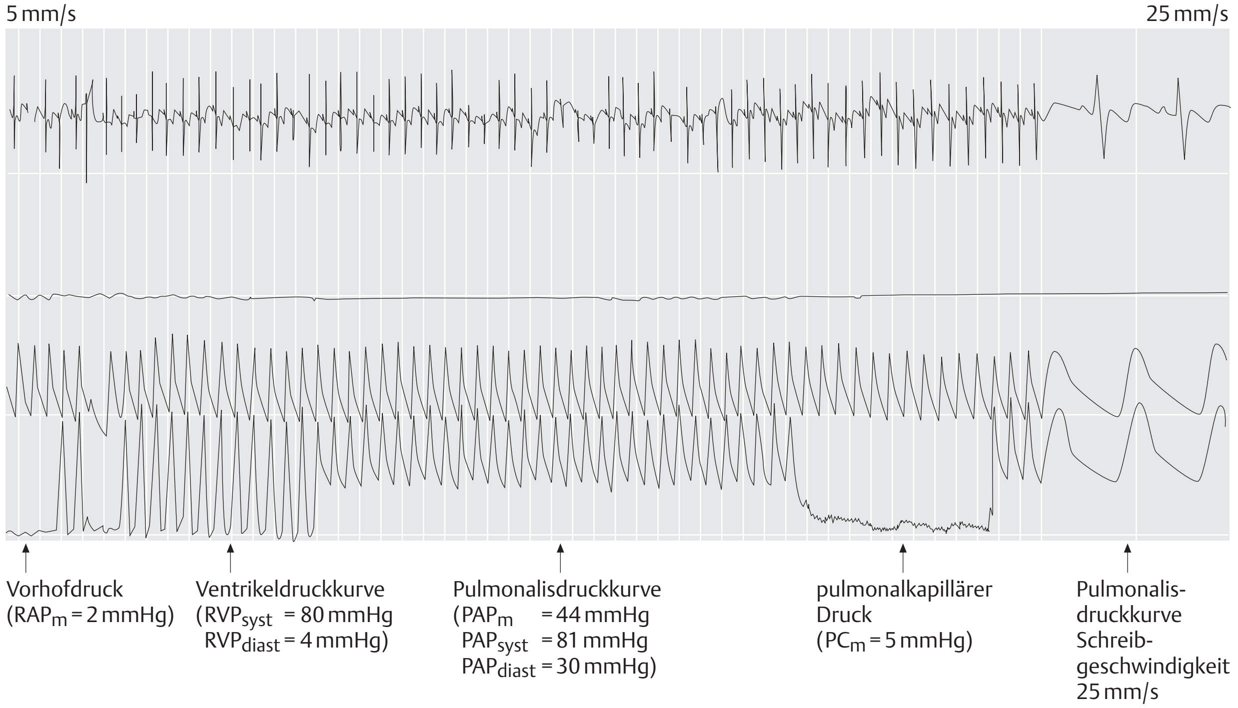


Abb. 7.59 Rechtsherz-Katheteruntersuchung bei sekundärer pulmonaler Hypertonie bei ausgeprägter idiopathischer Lungenfibrose (von oben nach unten: EKG, arterielle Druckkurve, pulmonal-arterielle Druckkurve; 54 jährige Patientin)

Therapie

Die Behandlung richtet sich nach der zugrundeliegenden Erkrankung (z. B. CPAP-Therapie bei obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom oder pulmonale Thrombendarteriektomie bei chronischer thromboembolischer Erkrankung). Ziel der Behandlung ist es, durch eine frühzeitige Beeinflussung der pulmonalen Hypertonie eine Dekompensation zu verhindern, da die Prognose bei rechtsventrikulärer Dekompensation wesentlich ungünstiger ist.

Therapieprinzipien beim dekompensierten Cor pulmonale
- Sauerstoff-Langzeittherapie
- körperliche Schonung
- vorsichtige Diuretikatherapie
- Aderlaß bei Hämatokrit > 60%
- Antikoagulation bei Thromboembolierisiko
- Vasodilatantien nach Austestung
- Therapie der Grundkrankheit

Verlauf und Prognose

Die Entwicklung eines Cor pulmonale mit pulmonaler Hypertonie hat entscheidende Bedeutung für die Prognose. Nach einer Rechtsherzdekompensation mit Beinödemen beträgt die 5-Jahres-Überlebenszeit etwa 30%. Patienten mit COPD und einem pulmonalvaskulären Widerstand von $>$550 dyn/s/cm^{-5} überleben selten länger als 3 Jahre. Abhängig vom Alter des Patienten, der Grunderkrankung und dem Schweregrad der pulmonalen Hypertonie sollte nach Ausschöpfung aller Therapieoptionen rechtzeitig über die Möglichkeit einer Lungentransplantation nachgedacht werden.

SERVICE Erkrankungen des Lungenkreislaufs

Literatur Lungenembolie

Ginsberg JS: Management of venous thromboembolism. N Engl J Med 335 (1996) 1816–1828
Umfassender aktueller Übersichtsartikel.

Goldhaber Z: Medical progress: Pulmonary embolism. N Engl J Med 339 (1998) 93–104

Morpurgo M: Pulmonary Embolism. In: Lung Biology in Health and Disease, Vol. 75. Marcel Dekker, New York 1994
Sehr gutes Buch über alle Aspekte der Lungenembolie.

Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky CA, Saltzmann HA, Thrompson BT, Weg JG: Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest 100 (1991) 598–603

Literatur Primäre Pulmonale Hypertonie

Abenhaim MY, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higgenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simmoneau G, Begaud B: Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 335 (1996) 609–616

Barst RJ, Rubin LJ, Mc Goon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PA: Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. Ann Int Med 121 (1994) 409–415

Olschewski H et al.: Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. Ann Int Med 124 (1996) 820–824

Rich S et al.: Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Int Med 107 (1987) 216–223

Rubin LJ: Primary pulmonary Hypertension. N Engl J Med 336 (1997) 111–117

Literatur Cor pulmonale

MacNee W: State of the art. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive disease. Am Rev Crit Care Med 150 (1994) 833–852

Wiedemann HP, Matthay RA: Cor pulmonale. In: Braunwald E (ed): Heart Disease: Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed. WB Saunders, Philadelphia 1997

Keywords

cor pulmonale, pulmonary embolism, primary pulmonary hypertension

Ansprechpartner

German PPH Study Group, Dr. med H. Olschewski, Prof. Dr. med W. Seeger, Justus Liebig Universität Gießen, 35392 Gießen, Tel 0641/9942535, Fax 06421/9942519, E-Mail horst.olschewski@innere.med.uni-giessen.de, Internet http://www.med.uni-giessen.de/med2/pph/index.html

Primäre pulmonale Hypertonie (PPH) e.V., Selbsthilfe und Förderverein, Wormserstr. 20, 76287 Rheinstetten, Tel 07242/7294, Fax 0721/9512029

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Spannagel U, Wolf H: Niedermolekulare Heparine in der Prävention und Behandlung postoperativer Thromboembolien. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104471-3

7.9 Erkrankungen der Pleura und der Thoraxwand

Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Pneumothorax

Auf einen Blick

Synonym: Lungenriß
englisch: pneumothorax

Ein Pneumothorax ist eine Gasansammlung (in der Regel Luft) im Pleuraraum, die spontan, primär idiopathisch oder sekundär, iatrogen, traumatisch oder bei veränderter Druck/Volumenrelation (z.B. beim Tauchen) entstehen kann. Solange die Öffnung für den Gaseintritt offen bleibt, liegt ein offener, in allen anderen Fällen ein geschlossener Pneumothorax vor. Der Spannungspneumothorax ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, der durch ein Leck mit Ventilmechanismus entsteht (d.h. weiterer Lufteintritt bei jedem Atemzug ohne Möglichkeit der Luftentweichung).

- Männer sind häufiger betroffen als Frauen
- Raucher, junge leptosome Patienten und solche mit pulmonalen Grunderkrankungen haben ein deutlich erhöhtes Risiko
- Ursache sind oft subpleural gelegene apikale Bullae, die durch den vermehrt negativen intrapleuralen Druck in der Lungenspitze rupturgefährdet sind
- klinisch stehen ein plötzlich einsetzender akuter Thoraxschmerz, Dyspnoe und Husten im Vordergrund
- kleine Pneumothoraces bleiben klinisch oft stumm
- die Diagnose erfolgt klinisch und radiologisch
- jeder Pneumothorax sollte über eine Bülau-Drainage kontinuierlich abgesaugt werden, bevor nach Verschluß der bronchopleuralen Fistel ein Abklemmversuch unternommen wird
- bei Rezidiven ist eine videoassistierte thorakoskopische Operation mit Pleurodese oder partieller Pleurektomie indiziert
- Komplikationen eines Spannungspneumothorax sind schwere Hypoxämie, Mediastinalverlagerung und Kreislaufdepression; sofortige Entlastungspunktion und Einlage eines Ventils nach außen sind notwendig
- Sauerstoffgabe verbessert die Resorptionsrate des intrapleuralen Luftgehalts
- die Rezidivhäufigkeit liegt zwischen 23–50% in 6 Jahren und steigt mit der Anzahl der Rezidive exponentiell an
- eine Pleurodese senkt die Rezidivrate

Stadieneinteilung nach Vanderschueren

Stadium I	idiopathischer Pneumothorax, endoskopisch normale Lunge
Stadium II	Pneumothorax mit pleuropulmonalen Adhäsionen
Stadium III	Pneumothorax mit Bläschen und Bullae < 2 cm Durchmesser
Stadium IV	Pneumothorax mit zahlreichen Bullae > 2 cm Durchmesser

Grundlagen

Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz eines Pneumothorax liegt bei 8–9 : 100000 Einwohner. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Physiologie

Im Verhältnis zum Atmosphärendruck ist der intrapleurale Druck während des gesamten Atemzyklus negativ. Im Bereich der Lungenspitze ist der intrapleurale Druck vermehrt negativ und die Alveolargröße nimmt dadurch zu. Bei einer Kommunikation dieser Alveolen mit anderen, kleineren nehmen die größeren Alveolen nach dem Laplace-Gesetz an Größe immer weiter zu, bis sie platzen. Das alveolopleurale Leck führt wegen des höheren intraalveolären Drucks zu einem Luftaustritt in den Pleuraraum, der bis zu einem Druckausgleich oder dem Verschluß des Defekts anhält.

Pathophysiologie

Häufig liegt der Ursprung eines Pneumothorax in der Ruptur einer subpleuralen Emphysemblase. Diese Bullae können verschiedene Ausmaße annehmen und spontan, im Rahmen obstruktiver Ventilationsstörungen oder als Traktionsbullae durch narbige Umbauvorgänge, z.B. bei Tuberkulose, Mukoviszidose, Langerhans Zell-Granulomatose, aber auch bei Lungenfibrosen entstehen. Beim sekundären Pneumothorax liegen häufig fibrotische Veränderungen der Pleura oder der Lunge vor. Epipleurale Hohlräume (Pneumatisationskammern) stehen in offener Verbindung mit dem Lungenparenchym und werden von (Neo-)Membranen umschlossen. Die nachströmende Luft führt zu einer Reaktion der Pleuradeckzellen, zu einer Dehiszenz der Neomembranen und dadurch zu weiteren Kammern. Ein Pneumothorax entsteht schließlich durch einen abrupten größeren Lufteintritt in die mesothelial ausgekleideten Hohlräume.
Beim iatrogenen oder traumatischen Pneumothorax gelangt die Luft durch eine direkte Läsion der Lungen oder von außen, durch das Zwerchfell oder über das Mediastinum in die Pleurahöhle.

Eine Sonderform ist das Barotrauma bei Tauchern. Beim Aufstieg wird der hydrostatische Druck vermindert, wodurch das Luftvolumen zunimmt. Wird das vermehrte Luftvolumen nicht rasch genug abgeatmet, kann Lungengewebe zerreißen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Ein akuter heftiger, stechender Thoraxschmerz mit nachfolgender Dyspnoe und gelegentlich Husten weist auf einen Pneumothorax hin.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnestisch wertvolle Hinweise

Lungenerkrankungen mit Umbauphänomenen wie Mukoviszidose, Tuberkulose usw., eine Rarefizierung (Emphysem, α1-Pi-Mangel, usw.) bzw. Erkrankungen der Lungengerüststruktur oder ein traumatisches Ereignis begünstigen die Entstehung eines Pneumothorax. Iatrogen kann ein Pneumothorax postinterventionell, z. B. nach Lungen- oder Pleurapunktion, beim Einlegen zentralvenöser Zugänge oder nach Eingriffen mit Eröffnung der Pleurahöhle entstehen.
Ein akutes thorakales Schmerzereignis mit anschließender Dyspnoe, Husten und evtl. Kreislaufdepression weist auf einen Pneumothorax hin. Die Symptome sind abhängig von der Ausdehnung des Pneumothorax und der zugrundeliegenden Erkrankung, sie können plötzlich oder allmählich eintreten.

Körperliche Untersuchung

Hypersonorer Klopfschall, abgeschwächter bis fehlender Stimmfremitus und vermindertes bis aufgehobenes Atemgeräusch sind dringend verdächtig auf das Vorliegen eines Pneumothorax. Je nach Ausdehnung können Tachypnoe, Zyanose und eine Kreislaufdepression vorliegen. Beim Spannungspneumothorax findet sich ein Pulsus paradoxus. Die arterielle Blutgasanalyse zeigt eine Hypoxämie, eine Hyperkapnie tritt nur bei erheblicher Beeinträchtigung der Atemfunktion auf.

Röntgenübersichtsaufnahme

Sie zeigt (ggf. ergänzt durch eine seitliche Aufnahme) den strukturfreien Luftraum zwischen der kollabierten Lunge und der Thoraxwand (s. Abb. 7.60). Im Falle eines Spannungspneumothorax ist das Mediastinum auf die gesunde Seite verlagert.
In Einzelfällen, z. B. beim bullösen Emphysem, kann ein Thorax-CT zur Unterscheidung zwischen Bulla und Teilpneumothorax notwendig sein.

Differentialdiagnose Spontanpneumothorax

Leitsymptome sind Schmerzen und ggf. Kreislaufdepression
- ischämische Herzerkrankung
- Perikarditis
- Aortendissektion
- Pleuritis
- Lungenembolie
- Interkostalneuralgie
- akutes Abdomen, z. B. Magenperforation, Cholezystitis



Abb. 7.60 Pneumothorax rechts; strukturfreier luftgefüllter Raum zwischen Thoraxwand und kollabierter Lunge (Pfeile: Pleura visceralis)

Therapie

Bettruhe, Sauerstoffapplikation und Nadelabsaugung sind wegen der hohen Rezidivquote nur in Einzelfällen (kleiner iatrogener bzw. symptomfreier Pneumothorax ohne Beeinträchtigung des Gasaustauschs) eine Therapieoption. Wenn keine bronchopleurale Fistel vorliegt, beträgt die Resorptionsrate täglich ca. 1,25 % des Volumens des Hemithorax. Durch Sauerstoffapplikation kann die Resorptionsrate des Pneumothorax durch Verdrängung des Stickstoffs aus dem Pleuraraum gesteigert werden.

Drainage

Die Einlage einer Thoraxdrainage und die Anlage eines kontinuierlichen Sogs sind heute in nahezu allen Fällen indiziert. Dies führt zur raschen Ausdehnung der Lunge und zu einer niedrigeren Rezidivrate (ca. 30 %) als die spontane Resorption. In der Regel ist ein Sog von 10–30 cm H_2O ausreichend. Der Zugang erfolgt präferentiell im 5.–7. ICR in der mittleren Axillarlinie; alternativ ist ein Zugang über den 2. ICR in der Medioklavikularlinie möglich (s. Abb. 7.61).

Pleurodese

Nach Wiederausdehnung der Lunge können sklerosierende Substanzen (z. B. Tetrazyklin, Fibrinkleber) zur Pleurodese instilliert werden, wodurch die Rezidivrate auf bis zu 5 % (bei gezielter Applikation der sklerosierenden Substanz) gesenkt werden kann. Die Pleurodese sollte vor allem bei älteren Patienten mit pulmonaler Vorerkrankung durchgeführt werden.

Rezidivbehandlung

Bei jüngeren Patienten ohne Vorerkrankungen sollte beim ersten Rezidivpneumothorax eine operative Sanierung er-

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

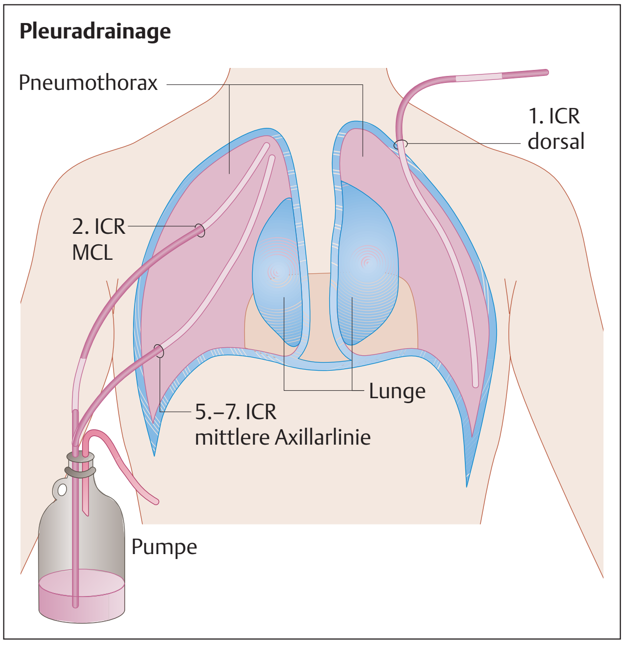


Abb. 7.61 Einlage einer Bülau-Drainage – Zugangswege (nach Ferlinz)

folgen. Wegen der geringeren Invasivität, postoperativen Schmerzen und niedrigeren Komplikationsrate sollte diese Operation präferentiell videoassistiert endoskopisch (video assisted thoracic surgery, VATS) durchgeführt werden. Dabei kann die Pleura inspiziert, eine Bulla übernäht oder abgetragen und eine partielle Pleurektomie durchgeführt werden.

Ein operatives Vorgehen ist oft auch bei Patienten mit einer persistierenden bronchopleuralen Fistel angezeigt. Die Rezidivrate nach operativer Sanierung liegt bei < 1 %.

Verlauf und Prognose

Mit der Einlage einer intrapleuralen Drainage und Applikation eines kontinuierlichen Sogs wird die Lunge in der Regel zur Ausdehnung gebracht. Als Komplikation eines Pneumothorax kann ein Haut -und/oder Mediastinalemphysem oder ein Spannungspneumothorax mit respiratorischer Insuffizienz und Rechtsherzversagen entstehen. Ein länger bestehender Pneumothorax kann neben der Kompression der Restlunge zur Atelektasen- und Ergußbildung führen. Eine plötzliche Ausdehnung der zuvor komprimierten Lunge kann ein Reexpansionsödem verursachen.
Die Rezidivrate liegt mit 20–30 % nach dem ersten Pneumothorax relativ hoch und steigt mit jedem ipsilateralen Rezidiv exponentiell an (ca. 50 % nach dem ersten, ca. 80–100 % nach dem zweiten Rezidiv). Deshalb wird beim ersten Rezidiv operativ oder über eine Pleurodese versucht, weitere Rezidive zu verhindern.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- ein kontinuierlicher Sog ist für die Verklebung der beiden Pleurablätter unbedingt notwendig
- Durch Sauerstoffgabe wird die Resorptionsrate des Pneumothorax gefördert
- eine Pleurodese senkt die Rezidivrate
- das Heben schwerer Lasten sowie Druckunterschiede durch Tauchen oder Flugreisen soll in den Wochen nach Auftreten eines Pneumothorax vermieden werden

Pleuraerguß

Auf einen Blick

englisch: pleural effusion

Ein Pleuraerguß ist eine pathologische Flüssigkeitsansammlung in der Pleurahöhle, die als Symptom einer primär pleuralen oder sekundär bei einer pulmonalen oder extrapulmonalen Erkrankung auftreten kann.

- auf Grund der chemischen Zusammensetzung (z. B. Eiweißgehalt, LDH) werden Pleuraergüsse in Transsudate und Exsudate unterschieden
- Transsudate entstehen durch einen erhöhten Kapillardruck, Zunahme des negativen intrapleuralen Drucks oder eine Verminderung des kolloidosmotischen Drucks bei normaler Pleuraoberfläche
- Ursache von Exsudaten sind im allgemeinen eine erhöhte Kapillarpermeabilität bei entzündlichen oder neoplastischen Erkrankungen der Pleura oder Störungen des Lymphabflusses
- über ⅓ aller Pleuraergüsse entsteht durch kardiale Dekompensation, in der Häufigkeit folgen parapneumonische Ergüsse und Ergüsse bei malignen Erkrankungen
- die Diagnose erfolgt klinisch, sonographisch (sensibelste Methode) und radiologisch
- jeder Pleuraerguß, der anamnestisch und klinisch nicht eindeutig zuzuordnen ist (z. B. Herzinsuffizienz mit Ansprechen auf Diuretika, Pneumonie oder Lungenembolie mit Begleiterguß), sollte punktiert werden
- bei unklarem Untersuchungsbefund ist eine Thorakoskopie indiziert
- die Entlastungspunktion bei großen Ergüssen mit Einschränkung der Atemexkursion ist eine akute Therapiemaßnahme
- bei therapierefraktären oder malignen Ergüssen verhindert die Einlage einer Thoraxdrainage und ggf. die Durchführung einer Pleurodese (Verklebung der beiden Pleurablätter) eine weitere Flüssigkeitsansammlung

Klassifikation
Pleuraergüsse können nach ihrer Lokalisation in freie, Interlobärspalt- und abgekapselte Ergüsse und entsprechend ihrer chemischen Zusammensetzung in Transsudate und Exsudate unterteilt werden. Pleuraergüsse können weiterhin nach ihrer Genese in Transsudate, parapneumonische, maligne, spezifische und andere Ergüsse unterschieden werden.
Entsprechend ihrem Inhalt werden Pleuraergüsse auch als Sero-, Hämato- oder Chylothorax oder beim Nachweis von Eiter als Empyem bezeichnet.

Grundlagen

Epidemiologie

Es gibt keine genauen Daten über die Häufigkeit von Pleuraergüssen. In den USA wird die Inzidenz auf jährlich ca. 1,4 Millionen geschätzt; mehr als ⅓ davon (500000) treten bei kardialen Dekompensationen auf, in ihrer Häufigkeit gefolgt von parapneumonischen Ergüssen (300000) und Ergüssen bei malignen Grunderkrankungen wie Bronchial- und Mammakarzinom, Lymphom u. a. (200000).

Physiologie

Die strukturelle Integrität des Pleuramesothels und seiner Basalmembran scheint eine Schlüsselrolle bei den Reparaturmechanismen nach Pleuraveränderungen zu spielen. Nach einer Läsion kommt es neben einer Aktivierung der Mesothelien zu einer Ansammlung und Proliferation von Fibroblasten und Makrophagen. Die Läsion kann komplett ausheilen oder durch Fibrinablagerungen zu einer Fibrosierung führen. Bei der exsudativen Pleuritis stehen koagulative Phänomene im Vordergrund, die fibrinolytische Aktivität ist dagegen vermindert. Bei der Herzinsuffizienz mit Pleuraergußbildung ist die Fibrinclearance verstärkt, das Resultat ist ein Transsudat. Durch einen unterschiedlichen hydrostatischen Druck in den Kapillaren der beiden Pleurablätter wird der Flüssigkeitsaustausch kontrolliert (s. Abb. 7.62). Unter normalen Bedingungen würde sich pro Stunde 0,01 ml/kgKG Flüssigkeit aus den Kapillaren der Lunge, Pleura oder der Peritonealhöhle im Pleuraraum ansammeln, diese Flüssigkeit wird jedoch mit einer Kapazität von 0,2 ml/kgKG/h von den Lymphgefäßen der parietalen Pleura absorbiert und abtransportiert.

Ätiopathogenese

Pleuraergüsse entstehen durch eine vermehrte Produktion von Pleuraflüssigkeit, die über das 30fache ansteigen muß, um die Kapazität des lymphatischen Abtransports zu überschreiten, oder durch eine Verminderung des Abtransports (Einzelheiten siehe Plus 7.39).
Flüssigkeit aus dem Peritonealraum kann durch einen gestörten diaphragmalen Lymphfluß oder Zwerchfelldefekte entlang eines Druckgradienten in den Pleuraraum gelangen. Alle mit Aszites einhergehenden Erkrankungen können über diese Mechanismen zu Pleuraergüssen führen.
Traumatische Ereignisse können bei Ruptur des Ductus thoracicus zu einem Chylothorax oder durch Gefäßverletzungen zum Hämatothorax führen.
Maligne Pleuraergüsse entstehen hauptsächlich durch eine Dysfunktion der Endothelzellen mit Störung der Kapillarpermeabilität und infolge der Verlegung intrathorakaler Lymphbahnen durch Tumorzellen. Ursachen von Transsudaten und Exsudaten siehe Tabelle 7.84.

Tab. 7.84 **Transsudat und Exsudat – Ursachen**

Transsudat
- Herzinsuffizienz
- Leberzirrhose
- nephrotisches Syndrom
- große Atelektasen
- Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts

Exsudat
- parapneumonischer Erguß
- Pleuritis carcinomatosa, maligne Pleuraergüsse
- Begleitergüsse bei Lungenembolie
- Pleuritis tuberculosa

Transpleuraler Flüssigkeitsaustausch – Physiologie

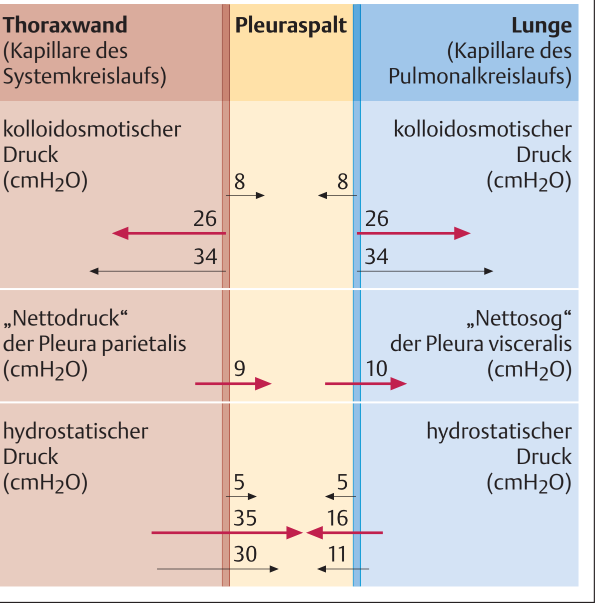


Abb. 7.62 Transpleuraler Flüssigkeitsaustausch

PLUS

7.39 Pathophysiologie der Pleuraergüsse

Transsudate
Eine Erhöhung des hydrostatischen Drucks oder eine Verminderung des onkotischen Drucks führt zu einer erhöhten Produktion von Pleurasekret. Beispiel hierfür ist die kardiale Dekompensation, bei der sich auf Grund einer Erhöhung des pulmonalkapillaren Verschlußdrucks eine interstitielle Flüssigkeitsansammlung in der Lunge bildet, die durch einen erhöhten hydrostatischen Druck dann in den Pleuraraum gelangt.
Eine Erniedrigung des onkotischen Drucks durch einen verminderten Eiweißgehalt führt ebenfalls zu einer Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium. Das Serumalbumin (hauptverantwortlich für den kolloidosmotischen Druck) ist vor allem bei Erkrankungen wie Leberzirrhose und nephrotischem Syndrom erniedrigt. Eine Erniedrigung des intrapleuralen Drucks bzw. ein vermehrt negativer intrapleuraler Druck bei großen Atelektasen kann ebenfalls zur Ansammlung von Pleuraflüssigkeit führen. Diese meist auf extrapleurale Veränderungen zurückzuführenden Ergüsse entsprechen normalerweise einem Transsudat.

Exsudate
Exsudate entstehen in der Regel durch eine gesteigerte Kapillarpermeabilität bei veränderter Pleuraoberfläche. Entzündungsmediatoren können z. B. zu einer erhöhten Permeabilität des Kapillarbettes führen. Ein gestörter Lymphabfluß, z. B. durch Entzündungen, Fibrose oder Tumoren auf Ebene der Lymphknoten oder auf Ebene der parietalen Pleura, kann ebenfalls durch eine Verminderung der Eiweißresorption zu einem Exsudat führen. Eine Sonderform ist das Yellow-Nail-Syndrom, ein autosomal dominant vererbtes Krankheitsbild mit gelblich verfärbten, dystrophen Nägeln, Lymphödemen und Pleuraergüssen, dessen Pathogenese in einer anatomischen und funktionellen Fehlanlage des lymphatischen Drainagesystems zu liegen scheint.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

In Abhängigkeit von der Grunderkrankung und Ausdehnung des Pleuraergusses stehen Symptome wie
- Dyspnoe
- thorakale, oft atemabhängige Schmerzen
- Husten

im Vordergrund. Bei kardialer Genese sind häufig weitere Zeichen der kardialen Dekompensation zu finden. Husten und Auswurf sprechen eher für eine primär pulmonale Erkrankung; Fieber, Nachtschweiß und Auswurf sollten an eine Pneumonie oder Tuberkulose denken lassen; Hämoptysen werden bei einem Lungeninfarkt nach Lungenembolie oder bei Bronchialkarzinomen beobachtet.
Initial häufig bestehende atemabhängige Schmerzen, auskultatorisch von einem pleuritischen Reibegeräusch (Pleuraknarren) begleitet, bessern sich mit zunehmender Ergußbildung, sie weisen auf eine pleurale Reizung (Infektion oder Lungenembolie) hin. Progrediente Schmerzen sprechen für eine tumoröse Pleurainfiltration.

Diagnostisches Vorgehen

Körperliche Untersuchung

Erfassen lassen sich Ergußmengen ab 300–500 ml. Über dem Erguß sind der Stimmfremitus und das Atemgeräusch abgeschwächt, der Klopfschall ist gedämpft. Die Ergußlinie steigt bei freien Ergüssen in aufrechter Position nach lateral an (Damoiseau-Ellis-Linie). Bei großen Ergußmengen kann oberhalb des Ergusses durch das komprimierte Lungenparenchym Bronchialatmen auskultiert werden.

Bildgebende Verfahren

Radiologisch können Pleuraergüsse erst ab einer Flüssigkeitsmenge > 300 ml nachgewiesen werden. In einer Thoraxübersichtsaufnahme im Stehen zeigt sich eine nach lateral ansteigende Linie, der Zwerchfellwinkel ist verschattet (s. Abb. 7.63). Im Liegen läuft der Erguß aus und zeigt in einer a.p.-(Bett-)Aufnahme häufig nur eine Transparenzminderung der betroffenen Seite. In Seitenlage verläuft die Ergußlinie entlang der Thoraxwand des basal gelegenen Hemithorax.



Abb. 7.63 Beidseitige Pleuraergüsse

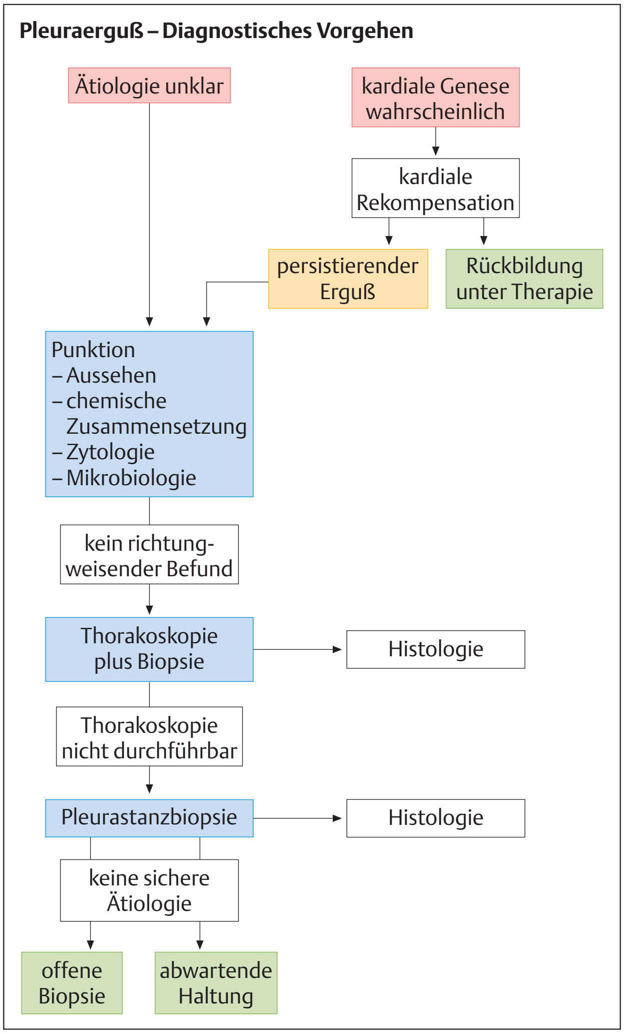


Abb. 7.64 Pleuraerguß – Diagnostisches Vorgehen

Die Pleurasonographie ist die sensitivste Methode zum Nachweis von Pleuraergüssen. Mit ihrer Hilfe können bereits Flüssigkeitsansammlungen von 20–30 ml nachgewiesen werden. Sie ist hilfreich bei der Unterscheidung zwischen freiem oder gekammertem Erguß und soliden Strukturen und bei der gezielten ultraschallgesteuerten Punktion.
Ein Thorax-CT ist nur in Einzelfällen erforderlich, wenn zwischen organisierten Anteilen und Restflüssigkeit nicht sicher unterschieden werden kann, oder um eine pleurale Infiltration, z. B. bei Asbestose oder Pleuritis carcinomatosa, nachzuweisen.

Sicherung der Diagnose

Siehe Abbildung 7.64
Pleurapunktion: Eine sonographisch kontrollierte Pleurapunktion in Lokalanästhesie kann ambulant durchgeführt werden. Sie ist für den Patienten wenig belastend und bei korrekter Aufarbeitung des Punktats von großer diagnosti-

Tab. 7.85 **Differentialdiagnose Transsudat und Exsudat**

	Transsudat	Exsudat
spezifisches Gewicht	< 1016	> 1016
Eiweißgehalt	< 30 g/dl	> 30 g/dl
Eiweißgehalt (Pleura/Serum)	< 0,5	> 0,5
Laktatdehydrogenase (LDH)	< 200 U/l	> 200 U/l
LDH (Pleura/Serum)	< 0,6	> 0,6
Cholesterin	< 60 mg/dl	> 60 mg/dl
Rivaltaprobe	negativ	positiv

scher Bedeutung. Bei großen Ergußmengen wird sie therapeutisch zur Entlastung durchgeführt.

Thorakoskopie: Kann durch o.g. Verfahren die Diagnose nicht gesichert werden, ist eine frühzeitige Thorakoskopie zur Inspektion und gezielten Entnahme von Pleura- und ggf. Lungengewebe indiziert. Dafür ist die iatrogene Anlage eines Pneumothorax notwendig, um zwischen den beiden Pleurablättern einen Raum für die Einführung der Instrumente und die Inspektion der Pleuren zu schaffen. Die diagnostische Sensitivität der Thorakoskopie für Tumorerkrankungen liegt bei 97 %, für Tuberkulose bei 99 %.

Perthorakale Pleurastanzbiopsie: Sie wird durchgeführt, wenn kein Pneumothorax angelegt werden kann. Im Vergleich zur Thorakoskopie erfolgt die Probenentnahme blind (bzw. sonographisch kontrolliert) und hat daher eine geringere Trefferwahrscheinlichkeit.

Differentialdiagnose

Für die Differentialdiagnose ist die Unterscheidung in Transsudat und Exsudat wesentlich (s. Tab. 7.85); weitere differentialdiagnostische Aussagen liefern Zytologie, Mikrobiologie und chemische Aufarbeitung (s. Plus 7.40).

PLUS

7.40 Differentialdiagnostik von Pleurapunktaten

Makroskopische Beurteilung
- Aussehen, Konsistenz, Geruch
- serös (klar, hell, dunkel), serosanguinös (blutig tingiert), hämorrhagisch (blutig), purulent (eitrig), chylös (milchig, Triglyzeride > 110 mg/dl), pseudozylös (milchig, Triglyzeride < 50 mg/dl)
- Pleuraempyem: zähfließend, eitrig-trüb, oft übelriechend
- Hämatothorax: blutig, Hämatokrit > 50 % des Bluthämatokrits

Zytologie
Bei malignen Ergüssen gelingt der zytologische Nachweis maligner Zellen in 50–65 % der Fälle, bei immunzytologischen Untersuchungen steigt die diagnostische Sensitivität auf bis zu 80 %. Ein lymphozytenreicher Erguß findet sich häufig bei Tuberkulose, Virus- oder Mykoplasmeninfekt.

Tumormarker und laborchemische Untersuchungen
Die Bestimmung von Tumormarkern, Lysozym oder Adenosindeaminase kann bei der Identifikation von malignen Ergüssen hilfreich sein, falsch positive und falsch negative Werte sind jedoch häufig. Die Adenosindeaminase ist meist auch bei spezifischen Ergüssen deutlich erhöht, jedoch für die Tuberkulose nicht spezifisch. Ein stark erniedrigter Glukosewert ist vereinbar mit einem Erguß im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis oder infektiösen (vor allem tuberkulösen) Prozessen. Ein erhöhter Amylasewert spricht für das Vorliegen einer Pankreatitis, eines Pankreasabszesses oder einer Pankreaszyste (Sensitivität 97 %). Erhöhte Werte finden sich jedoch auch bei einer Ösophagusruptur.

Therapie

Im Vordergrund steht die Therapie der Grunderkrankung.

Punktion und Drainage

Bei großen Ergußmengen sollte eine Entlastungspunktion durchgeführt werden, wobei nicht mehr als 1000–1500 ml auf einmal abgelassen werden sollten, um Kreislaufreaktionen, ein Reperfusionsödem oder einen Pneumothorax e vacuo zu vermeiden. Bei eiweißreichen oder blutreichen Ergüssen sollte der Erguß auch dann abpunktiert bzw. eine Drainage eingelegt werden, wenn die Atmung nicht kompromittiert wird, da diese Exsudate häufig Pleuraschwarten verursachen können.
Beim Vorliegen eines Pleuraempyems oder eines malignen Pleuraergusses empfiehlt sich die Einlage einer Spül-Saug-Drainage, um den Erguß zunächst komplett zu drainieren und im Falle eines malignen Ergusses eine Pleurodese durchzuführen, um so eine weitere Ergußansammlung zu verhindern.

Fibrinolyse, Pleurodese und operative Verfahren

Bei ausgeprägter Septenbildung können die Fibrinsegel über eine Thorakoskopie mechanisch gelöst werden. Die Instillation von Fibrinolytika (z.B. Streptokinase oder Urokinase) zum Lösen von Fibrinsegeln wird beschrieben, ist als Standardverfahren bislang jedoch noch nicht etabliert. Nur in Einzelfällen ist ein operatives Vorgehen (Dekortikation, Pleurektomie) notwendig, z.B. bei ausgeprägten Schwartenbildungen mit Beeinträchtigung der Lungenfunktion oder bei rezidivierenden Pleuraergüssen, die trotz Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen nicht zu beherrschen sind.
Bei rezidivierenden Ergüssen besteht die Möglichkeit, thorakoskopisch unter Sicht Fibrin oder Talkum zu applizieren oder nach Einlage einer Bülau-Drainage Medikamente direkt über einen Seiten(Spül-)kanal des Drainageschlauchs zu instillieren (s. Tab. 7.86). Da instillierte Radioisotope und Zytostatika wegen der geringen Eindringtiefe keine effektive antineoplastische Therapie darstellen, steht bei allen Präparaten der sklerosierende Effekt im Vordergrund.

Tab. 7.86 **Pleurodese bei Pleuraerguß**

Substanz	Dosierung	Wirksamkeit (in Sammelstatistiken)	unerwünschte Wirkungen
Talkum	2–10 g	> 91 %	Schmerzen, Fieber
Tetrazyklin	20 mg/kgKG	65–72 %	Schmerzen, Fieber
Bleomycin	1 mg/kgKG	54–84 %	Übelkeit, Fieber, Schmerzen, selten Alopezie oder Mukositis
Fibrin	5–10 ml	77 %	kostenintensiv

Verlauf und Prognose

Der Verlauf eines Pleuraergusses wird vom Verlauf und der Therapie der Grunderkrankung wesentlich beeinflußt. Ein Hämatothorax oder ein sehr eiweißreicher Erguß können, wenn sie nicht rechtzeitig behandelt werden, zu einer fibrinösen Pleuritis und anschließender Bildung einer Pleuraschwarte, in Einzelfällen zur Pleuritis calcarea führen. Dadurch kann die Atmung derart eingeschränkt werden, daß in Einzelfällen eine chirurgische Dekortikation gerechtfertigt ist. Therapierefraktäre Pleuraergüsse sind selten und meist maligne. Die Pleurodese bei malignen Pleuraergüssen ist eine Palliativmaßnahme.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- der Verlauf eines Pleuraergusses wird durch die Therapie der Grunderkrankung beeinflußt
- rezidivierende Ergüsse können palliativ mit einer Pleurodese therapiert werden
- die ätiologische Zuordnung ist wichtig für die Abschätzung der Prognose
- eiweiß- und blutreiche Ergüsse führen unbehandelt in der Regel zu Pleuraschwarten und ggf. restriktiven Ventilationsstörungen

Thoraxdeformitäten und neuromuskuläre Erkrankungen

Erkrankungen der Thoraxwand und neuromuskuläre Erkrankungen bilden eine inhomogene Krankheitsidentität. Sie können über eine zunehmende alveoläre Hypoventilation zur Ateminsuffizienz führen, ohne daß ein hyperkapnisches Pumpversagen vorliegt.

Grundlagen

Ätiologie

Neben Erkrankungen, die zu einer zerebral bedingten Hypoventilation führen, lassen sich neuromuskuläre Krankheitsbilder und Thoraxdeformitäten (angeboren oder erworben) abgrenzen; im erweiterten Sinne fällt darunter auch die Adipositas permagna. Ursachen siehe Tabelle 7.87.

Pathophysiologie

Zerebraler Atemantrieb, neuromuskuläre Übertragung und/oder Thoraxwand können durch eine Fehlfunktion zu einem hyperkapnischen Pumpversagen führen. Das Atemzentrum kann durch Blutungen, Infarkte, Traumen, Tumoren, Infektionen (Enzephalitis), durch Pharmaka, Drogen und Alkohol oder durch das Shy-Drager-Syndrom beeinträchtigt werden.

Tab. 7.87 **Hypoventilationssyndrome – Ursachen**

- Erkrankungen des Atemzentrums
- Erkrankungen des Rückenmarks
- Erkrankungen der peripheren Nerven
- Störungen des neuromuskulären Übertragungsweges
- Muskelerkrankungen
- Einschränkung der Beweglichkeit der Thoraxwand
  - Wirbelsäulendeformierung
  - Adipositas
  - Pleuritis calcarea
  - Thorakoplastik

Erkrankungen oder Traumen des Rückenmarks in Höhe C3–C5, amyotrophe Lateralsklerose, Poliomyelitis, spinale muskuläre Atrophie, Friedreich-Ataxie oder Syringomyelie führen ebenso wie Erkrankungen peripherer Nerven (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, Diphtherie) oder eine N.-phrenicus-Läsion zu einer akuten oder schleichend beginnenden Ateminsuffizienz. Dasselbe gilt für Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom, Botulismus oder Substanzen wie Chloroquin, Lincomycin (Inhibition der präsynaptischen Acetylcholinfreisetzung), Tetrazykline, Polymyxin, depolarisierende Muskelrelaxantien (postsynaptische Wirkung), die eine Beeinträchtigung der neuromuskulären Übertragung zur Folge haben.
Zu den Muskelerkrankungen mit Beeinflussung der Atmung zählen Muskeldystrophien (z. B. X-chromosomal gebundene Muskeldystrophie Duchenne), kongenitale, mitochondriale oder metabolisch (Kalium-, Phosphatmangel) bedingte Myopathien.
Eine veränderte Anatomie der Thoraxwand durch Skoliose, Kyphose oder nach operativen Eingriffen (z. B. Thorakoplastik) kann zur ineffektiven Atemarbeit und zunehmenden respiratorischen Insuffizienz führen. Im weiteren Sinne fällt darunter auch die Adipositas permagna. Die Atemmuskulatur und das Zwerchfell sind in ihrem Wirkungsgrad eingeschränkt; die Folge ist eine verminderte Kraftentwicklung und eine Erniedrigung des transdiaphragmalen Drucks. Die thorakale Compliance ist vermindert. Es entsteht das Bild einer restriktiven Ventilationsstörung ohne Änderung der Diffusionskapazität.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptomatik der Grunderkrankung steht häufig im Vordergrund. Zusätzlich kann Dyspnoe oder eine zunehmende hyperkapniebedingte Schläfrigkeit auftreten.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese

Oft bestehen neurologische Erkrankungen oder Erkrankungen des Bewegungsapparats, die erst im fortgeschrittenen Stadium die Atemmuskulatur betreffen. Gelegentlich kann das Versagen der Atempumpe auch akut auftreten, z. B. bei hohen Querschnittslähmungen oder beim Guillain-Barré-Syndrom oder wenn bei bereits bestehender kompensierter Einschränkung der Atempumpe, z. B. im Rahmen eines Infekts, eine erhöhte Atemarbeit erforderlich ist.

Körperliche Untersuchung

Normalerweise versuchen die Patienten (Ausnahme: Hypoventilationssyndrom), die alveoläre Hypoventilation durch eine Steigerung der Atemfrequenz auszugleichen; Folge ist eine Tachypnoe mit Hypokapnie. Der Hustenstoß ist häufig reduziert. Mikroaspirationen und Mikroatelektasen können zu einer Verschlechterung des Gasaustauschs bis hin zur respiratorischen Globalinsuffizienz beitragen.
Beim Hypoventilationssyndrom besteht primär eine Hyperkapnie, wobei der zentrale Atemantrieb auch unter CO_2-Rückatmung erniedrigt ist.

Blutgasanalyse

Bei den meisten Patienten besteht zunächst eine Hypoxämie; später tritt zunächst nachts – im weiteren Verlauf auch tagsüber – eine Hypoventilation auf, die zu einer Hyperkapnie führt. Bei einer akuten Verschlechterung (z. B. im Rahmen eines Infekts) kann eine respiratorische Azidose auftreten.

Lungenfunktion

Typisch ist das Bild einer restriktiven Ventilationsstörung ohne Einschränkung der Diffusionskapazität. Der Atemantrieb ist zunächst gesteigert, der maximale Inspirationsdruck (Pmax) ist erniedrigt, das Verhältnis p0,1/p0,1 max (Inspirationsdruck nach 0,1 s bei einem normalen Atemzug im Verhältnis zum Inspirationsdruck nach 0,1 s bei der Messung des maximalen Inspirationsdrucks) steigt zunehmend an. Beim Lungengesunden beträgt dieses Verhältnis ca. 2%; die Ermüdungsgrenze ist bei einem Quotienten von 35% erreicht.

Schlaflabor

Viele der obengenannten Erkrankungen führen initial nur zu einer nächtlichen Hypoventilation, die durch eine Polysomnographie erfaßt werden kann. Bei einer frühzeitigen Therapieeinleitung (Sauerstoffgabe, intermittierende nichtinvasive Beatmung) ist es oft möglich, eine Stabilisierung der respiratorischen Situation zu erreichen und/oder eine Verschlechterung derselben hinauszuzögern.

Röntgenaufnahme

Veränderungen der Thoraxwand und des knöchernen Skeletts können in der Übersichts-(Skoliose) und seitlichen Aufnahme (Kyphose, Pectus excavatus, incarinatus) deutlich sichtbar gemacht werden.

Neurologische Untersuchungen

Neurophysiologische Untersuchungen einschließlich EMG und ggf. CCT sind wichtig für die Differentialdiagnose.

Therapie

Eine Sauerstofftherapie kann in der Anfangsphase zur Besserung der Gewebshypoxie beitragen und die Ausbildung eines Cor pulmonale verhindern. Bei einem Versagen der Atempumpe ist je nach Grunderkrankung eine intermittierende oder auch kontinuierliche Heimbeatmung (s. Beitrag Beatmung) angezeigt. Beim respiratorischen Versagen auf Grund ausgeprägter Adipositas reicht in der Regel eine drastische Gewichtsreduktion zur Verbesserung aller Symptome aus.

Verlauf und Prognose

Während die Patienten früher an den Folgen der respiratorischen Insuffizienz oder eines Cor pulmonale verstarben, ist heute unter intermittierender, später auch Dauerbeatmung (s. Beitrag Beatmung) ein langes Überleben möglich. Bei progressiver muskulärer Dystrophie (Morbus Duchenne) ist unter Beatmung mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 65–75% zu rechnen.

SERVICE Erkrankungen der Pleura und der Thoraxwand

Literatur Pneumothorax

Becker HP, Weidringer JW, Willy C, Hartel W, Blümel G: Licht- und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen der Pleura. Langenbecks Arch Chir 376 (1991) 295–301

Daniel T, Tribble C, Rodgers B: Thoracoscopy and talc poudrage for pneumothoraces and effusions. Ann Thorac Surg 50 (1990) 186–189

Elfeldt RJ, Schröder DW, Thies J: Long-term follow-up of different therapy procedures in spontaneous pneumothorax. J Kardiovasc Surg 35 (1994) 229–233

Inderbitzi R, Furrer M, Striffeler H: Die operative Thorakoskopie – Indikationen und Technik. Frühergebnisse beim Spontanpneumothorax. Chirurg 63 (1992) 334–341

Light RW: Pleural Diseases. 2 nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1990

Vanderschueren RG: Le talcage pleural dans le pneumothorax spontané. Poumon-Coeur 37 (1981) 273–276

Keywords Pneumothorax

pneumothorax, bullae, emphysema, tube drainage, video assisted thoracic surgery, VATS, pleurodesis, talc

Literatur Pleuraerguß

Light RW: Pleural Diseases. 2 nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1990

Loddenkemper R: Diagnostisches Vorgehen beim Pleuraerguß. Pneumologie 48 (1994) 278–280

Loddenkemper R, Frank W: Therapie der Pleuraergüsse. Dtsch med Wschr 117 (1992) 1527–1531

Türler A, Walter M, Schmitz-Rixen T: Aktuelle Behandlungsstrategie bei malignen Pleuraergüssen. Wien Klin Wochenschr 108 (1996) 255–261

Ziesche R, Matthys H: Diagnostik von Pleuraergüssen. Internist 31 (1990) 272–276

Keywords Pleuraerguß

hypoventilation, respiratory failure, neuromuscular disease, non-invasive ventilation, pleural effusions, pleurodesis, talcum, tube drainage, decortication

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Geschäftsführer Prof. Dr. H. Morr, Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen, 35753 Greifenstein, Tel 06449/927261, Fax 06449/927399, E-Mail Harald.Morr.Waldhof@t-online.de, Internet http://www.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/fg/pneumadr.htm

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Krahe T: Bildgebende Diagnostik von Lunge und Pleura. Referenzreihe Radiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-108891-5

Lange S: Radiologische Diagnostik der Thoraxerkrankungen. 2. neubearb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-689302-6

Mathis G, Heide MN van der: Lungensonographie und Pleurasonographie (1 Videokassette). Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-797118-7

7.10 Lungentransplantation

Heinrike Wilkens und Gerhard W. Sybrecht

Die erste Lungentransplantation wurde 1963 durchgeführt. Obwohl durch ausgedehnte tierexperimentelle Untersuchungen zur chirurgischen Technik und Organkonservierung die Grundlagen für das Verfahren gelegt wurden, waren die Ergebnisse zunächst enttäuschend. Ein Durchbruch in der Transplantationsmedizin gelang erst Anfang der achtziger Jahre mit der Einführung von Ciclosporin. Bis 1998 wurden im Register der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) über 5000 Lungentransplantationen registriert.
Die Zahl der Transplantationen ist durch die mangelnde Verfügbarkeit von Spenderorganen limitiert. Etwa ⅓ der Patienten stirbt auf der Warteliste vor einer Organtransplantation. Die 1-Jahres-Überlebensrate nach der Transplantation beträgt nach dem ISHLT-Register etwa 80–90%, die 5-Jahres-Überlebensrate 60–70%. Die meisten Patienten erreichen durch die Transplantation eine deutliche Verbesserung ihrer Leistungsfähigkeit und eine erhebliche Zunahme der Lebensqualität.

Grundlagen

An die Möglichkeit einer Lungentransplantation sollte gedacht werden, wenn nach Ausschöpfung aller Therapiemöglichkeiten eine voraussichtliche Lebenserwartung von weniger als 1–2 Jahren besteht. Dabei muß abhängig von der Dynamik des Krankheitsverlaufs der richtige Zeitpunkt zur Aufnahme auf die Warteliste gefunden werden (s. Tab. 7.88 und Abb. 7.65). Im Einzelfall kann es sehr schwierig sein, den richtigen Zeitpunkt zu bestimmen. Deshalb ist es wesentlich besser, einen Patienten frühzeitig auf eine eventuell notwendig werdende Transplantation vorzubereiten und in einem Transplantationszentrum vorzustellen.

Indikationen

Die Hauptindikationen zur Lungentransplantation sind Lungenfibrose, zystische Fibrose, primäre pulmonale Hypertonie und Lungenemphysem. In Frage kommt eine Lungentransplantation ebenso bei obstruktiven oder restriktiven Lungenerkrankungen sowie Erkrankungen des Lungenkreislaufs (s. Tab. 7.89).
Voraussetzungen sind Motivation des Patienten, gute Mitarbeit in der bisherigen Therapie, ein biologisches Alter < 60 Jahre und ein rehabilitationsfähiger körperlicher Zustand.

Zeitfenster für eine Transplantation

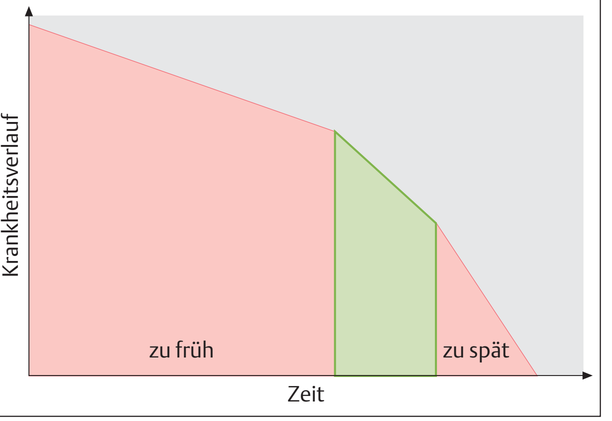


Abb. 7.65 Zeitfenster für eine Transplantation

Tab. 7.88 **Funktionelle Orientierungspunkte zur Aufnahme auf die Warteliste zur Lungentransplantation**

FEV1 nach Bronchospasmolyse < 25–30% des Sollwertes (bei COPD, CF)
Vitalkapazität, TLC < 60% des Sollwertes (bei Lungenfibrose)
NYHA-Stadium IV, Cardiac Index < 2 l/m^2, PAPm > 55 mmHg (bei pulmonaler Hypertonie) ± abhängig von der Grunderkrankung – Ruhehypoxämie (PO_2 < 8 Kpa) – Hyperkapnie (PCO_2 > 5,8 KPa) – sekundäre pulmonale Hypertonie
klinischer Verlauf – kontinuierliche Lungenfunktionsverschlechterung – Gewichtsverlust – lebensbedrohliche Exazerbationen trotz Ausschöpfung aller Therapiemöglichkeiten

Tab. 7.89 **Indikationen zur Lungentransplantation mit Angabe des Verfahrens**

Lungenfibrose	SLTx
Sarkoidose	SLTx
bronchopulmonale Dysplasie	SLTx
zystische Fibrose	DLTx
Bronchiektasen	DLTx
Bronchiolitis obliterans	DLTx
Wabenlunge	DLTx
Lymphangioleiomyomatose	SLTx, DLTx
Lungenemphysem	bevorzugt DLTx, SLTx
α_1-Antitrypsinmangel	bevorzugt DLTx, SLTx
Histiocytosis X	bevorzugt DLTx, SLTx
pulmonale Hypertonie	bevorzugt DLTx, SLTx
Eisenmenger-Reaktion	HLTx, SLTx/DTLx mit Korrektur des Herzfehlers

SLTx = Einzel-Lungentransplantation
DLTx = doppelseitige Lungentransplantation
HLTx = Herz-Lungentransplantation

Tab. 7.90 **Kontraindikationen**

Allgemeinzustand
- Kachexie mit massiv reduzierter Muskelmasse
- Adipositas (body mass index > 28)
- überschreiten der Altersgrenze (biologisches Alter ≥ 60 LTx, ≥ 55 HLTx)

chirurgisch-technische Probleme
- erhebliche Pleuraverwachsungen
- Thoraxdeformitäten, z. B. schwere Kyphoskoliose
- Tracheostoma (HLTx)

Begleiterkrankungen
- Niereninsuffizienz
- Leberinsuffizienz
- floride Infektion
- Koronarsklerose (SLTx, DLTx)
- schwere Osteoporose
- maschinelle Beatmung
- neurologisch-psychiatrische Erkrankungen

Tumoren
- pulmonal begrenzt und generalisiert

floride Systemerkrankungen
- Vaskulitis
- Kollagenosen

psychosoziale Probleme
- fehlende Motivation für Transplantation
- schlechte Mitarbeit in der bisherigen Therapie
- Suchtverhalten (fortgesetzter oder kurz zurückliegender Mißbrauch)
- problematisches familiäres Umfeld

SLTx = Einzel-Lungentransplantation
DLTx = doppelseitige Lungentransplantation
HLTx = Herz-Lungentransplantation

Kontraindikationen

Kontraindikationen, die eine Transplantation unmöglich oder wenig erfolgreich erscheinen lassen, sind in der Tabelle 7.90 aufgeführt.

Patientenvorbereitung

Vor einer Transplantation sind zum Ausschluß von Kontraindikationen und zur Vorbereitung des Patienten präoperative Untersuchungen (s. Tab. 7.91) und umfassende Informationsgespräche notwendig.

Wahl der Transplantationsart

Abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung kann der Eingriff als Einzel-Lungentransplantation (SLTx), als sequentiell bilaterale Lungentransplantation (DLTx) oder als Herz-Lungentransplantation (HLTx) durchgeführt werden (s. Tab. 7.89).

Einzel-Lungentransplantation (SLTx)

Das Verfahren der Einzel-Lungentransplantation wird bei interstitiellen Lungenerkrankungen bevorzugt. Beim Emphysem und der pulmonalen Hypertonie sind die Langzeitergebnisse nach SLTx wahrscheinlich schlechter als nach DLTx.
Für Einzel-Lungentransplantationen wird eine Standardthorakotomie entlang der 5. Rippe auf der zu transplantierenden Seite durchgeführt. Nach Pneumektomie werden für die Implantation der Spenderlunge der Bronchus, die Pulmonalarterie und eine Manschette des linken Vorhofes, die ehemals die Pulmonalvenen getragen hat, anastomosiert.

Tab. 7.91 **Patientenvorbereitung zur Lungentransplantation**

Vorselektion
- bisheriger Krankheitsverlauf, Untersuchung, Vorgespräch, Größe, Gewicht
- Lungenfunktionsparameter
- Blutgasanalyse in Ruhe und evtl. unter Belastung
- Röntgenbild des Thorax

weiterführende Diagnostik
- Spiroergometrie
- CT des Thorax, ggf. in hochauflösender Technik
- Ventilations-/Perfusionsszintigraphie, seitengetrennt
- Sonographie Abdomen
- Echokardiographie
- evtl. Bronchoskopie mit BAL
- Zahnstatus, ggf. Sanierung, Röntgenaufnahme der Nasennebenhöhlen
- ggf. Gewichtsreduktion oder aufbauende Ernährung
- Rechtsherzkatheter mit PAP, PCW, PVR, HZV
- Koronarangiographie (> 50 Jahre oder koronares Risiko)
- Laborparameter
  - Routineparameter, Autoantikörper
  - Blutgruppe
  - Kreatininclearance
  - Virustiter, zytotoxische Antikörper
- Pulmonalisangiographie bei Verdacht auf Morbus embolicus

Doppelseitige Transplantation (DLTx)

Eine doppelseitige Transplantation wird bei chronischen pulmonalen Infektionen oder vorhersehbaren atemmechanischen Problemen (z. B. Emphysem mit ausgeprägter Lungenüberblähung) durchgeführt.
Bei der DLTx geht man über eine bilaterale, transsternale Thoraktomie vor. Sequentiell werden der rechte und der linke Lungenflügel mit dem entsprechenden Hauptbronchus anastomosiert.

Herz-Lungen-Transplantation (HLTx)

Nur bei voraussichtlicher irreversibler kardialer und pulmonaler Schädigung, z. B. bei kongenitalen Vitien mit Eisenmenger-Syndrom erfolgt eine Herz-Lungen-Transplantation.
Die HLTx wird unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation über eine mediane Sternotomie durchgeführt.

Postoperative Therapie und Komplikationen

Nach der Transplantation ist eine lebenslange, zunächst sehr engmaschige Nachsorge erforderlich. Hauptkomplikationen sind Infektionen und Abstoßung. Durch die lebenslange immunsuppressive Therapie (Ciclosporin A oder Tacrolimus, Kortikosteroide und Azathioprin oder Mykophenolat; s. Tab. 7.92) sind die Patienten durch zahlreiche bakterielle, virale und opportunistische Infektionengefährdet. Daher hat sich eine prophylaktische Therapie bewährt. Infektionen mit Zytomegalieviren, gramnegativen und grampostiven Bakterien sind besonders häufig. Dabei ist es oft schwierig, eine Abstoßungsreaktion von einer Infektion zu unterscheiden. Zur Diagnostik und Therapie von Infektionen wird auf das Kapitel Infektionen bei Immundefizienz verwiesen.

Akute Abstoßung

Das höchste Risiko einer akuten Abstoßung besteht in den ersten Monaten nach Transplantation und nimmt mit der Zeit ab. Die Mehrzahl der Patienten hat mindestens eine akute Abstoßungsreaktion.
Klinische Symptome einer akuten Abstoßung sind unspezifisch und können mit leicht erhöhten Temperaturen, Dyspnoe, unproduktivem Husten und Verschlechterung der Lungenfunktion einhergehen.
Die Diagnose wird durch Ausschluß einer Infektion (Bronchoskopie mit BAL, CMV-Diagnostik) und Durchführung einer transbronchialen Biopsie gestellt.
Meist sprechen akute Abstoßungen gut auf eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie an, z.B. durch Gabe von 500–1000 mg Methylprednisolon i.v. an drei aufeinanderfolgenden Tagen unter Beibehaltung der übrigen immunsuppressiven Therapie (s. Tab. 7.92).
Mehrere akute Abstoßungsreaktionen sind ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Bronchiolitis obliterans.

Bronchiolitis obliterans

Abkürzung: BO

Definiert wird die Bronchiolitis obliterans als Spenderorganverschlechterung durch progrediente Atemwegserkrankung ohne anderen nachweisbaren Grund.

Tab. 7.92 **Medikamentöse Therapiestrategien nach Lungentransplantation**

	Standard	Alternative
Basis-Immunsuppression	Ciclosporin A Glukokortikoid Azathioprin	Takrolimus Mykophenolat oder Methotrexat
Prophylaxen	Aciclovir (HSV) Amphotericin B (Schleimhautmykosen) Cotrimoxazol (Pneumocystis carinii) Colistin-Inhalationen (Pseudomonas aeruginosa)	Ganciclovir (CMV) Itraconazol
akute Abstoßung	500–1000 mg Methylprednisolon für 3 Tage + 10 g CMV Hyperimmunglobulin ggf. Antibiose (BSK-Befund)	zytolytische Immunglobuline (ATG, OKT3)
chronische Abstoßung	500–1000 mg Methylprednisolon für 3 Tage + 10 g CMV Hyperimmunglobulin ggf. Antibiose (BSK-Befund)	Wechsel der Basis-Immunsuppression
Zytomegalie-Infekt	Gancyclovir i.v. für 4 Wochen + CMV Hyperimmunglobulin	
bakterieller Infekt	Antibiose nach Keimspektrum (BAL) abhängig vom Schweregrad	

SERVICE Lungentransplantation

Literatur

Chacon RA, Corris PA, Dark JH, Gibson GJ: Comparison of the functional results of single lung transplantation for pulmonary fibrosis and chronic airway obstruction. Thorax 53 (1998) 43–49

Chaparro C, Kesten S: Infections in lung transplant recipients. Clin Chest Med 18 (1997) 339–351

Grover FL, Fullerton DA, Zamora MR, Mills C, Ackermann B, Badesch D, Brown JM, Campbell DN, Chetham P, Dhaliwal A, Diercks M, Kinnard T, Niejadlik K, Ochs M: The past, present, and future of lung transplantation. Am J Surg 173 (1997) 523–533

International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Am J Respir Crit Care Med 158 (1998) 335–339

Smith CM: Patient selection, evalution and preoperative management for lung transplant candidates. Clin Chest Med 18 (1997) 183–197

Wagner TOF, Borst HG: Lungen- und Herz-Lungentransplantation. Internist 37 (1996) 272–282

Keywords

transplantation, lung transplantation, cardiopulmonary transplantation, immunosuppression, acute/chronic transplant rejection

Ansprechpartner

Universitätskliniken des Saarlandes, Lungentransplantationsambulanz, 66421 Homburg-Saar. Tel 06841/163619, Fax 06841/163645, Internet: http://www.med-rz.uni-sb.de/fb4/innerev.html

Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Emil-von Behring-Passage, 63263 Neu-Isenburg, Tel 06102/30080, Fax 06102/3008134, Internet: http://www.medizin.fu-berlin.de/transplantation/zusammen.htm #dtg

Bundesverband der Organtransplantierten e.V. (BDO), Unter den Ulmen 98, 47137 Duisburg, Tel 0203/442010, Fax 0203/442127, Internet: http://members.aol.com/BDOMUC/index.htm

Patientenliteratur

Malenke T: Lungentransplantation bei Mukoviszidose. CF-Selbsthilfe Bundesverband e.V., zu beziehen über die Deutsche Lungenstiftung, Frau Dr. Blass. Löhnsweg 9, 38110 Braunschweig.
Ein Ratgeber für Jugendliche und Erwachsene.

Pichlmayr J, Pichlmayr R: Lebenschance Organtransplantation. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-146-6
Wissenswertes über Durchführung und Probleme von Organtransplantationen.

tpi Transplant Information. Das Selbsthilfemagazin zum Thema Transplantation und Organerkrankung. Internet: http://www.tpi-web.com

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Largiadèr F: Checkliste Organtransplantation. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-102032-6

8 Rheumatologie



8.1 Zugang zu rheumatischen Erkrankungen 1611
Gerold Stucki und Hans-Jörg Häuselmann

Service: Zugang zu rheumatischen Erkrankungen 1621

8.2 Rheumatoide Arthritis 1622
Peter Matthias Villiger und Pius Brühlmann

Felty-Syndrom 1630

Morbus Still des Erwachsenen 1631

Service: Rheumatoide Arthritis 1631

8.3 Kollagenosen und Vaskulitiden 1632
Beat Michel und Pius Brühlmann

Systemischer Lupus erythematodes 1633

Systemische Sklerose 1636

Dermato-/Polymyositis 1639

Mischkollagenose 1641

Sjögren-Syndrom 1642

Polymyalgia rheumatica 1644

Systemische Vaskulitiden 1645

Arteriitis temporalis 1648

Arteriitis Takayasu 1648

Polyarteriitis nodosa 1649

Wegener-Granulomatose 1649

Churg-Strauss-Syndrom 1650

Mikroskopische Polyangiitis 1650

Kutan betonte Vaskulitiden 1650

Service: Kollagenosen und Vaskulitiden .. 1651

8.4 Spondylarthropathien 1652
Pius Brühlmann und Beat Michel

Spondylitis ankylosans 1653

Psoriasisarthropathie 1658

8.4.1 Enteropathische Spondylarthropathien 1661

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn 1661

Morbus Whipple 1662

Spondylarthropathien nach intestinaler Bypass-Operation und bei Zöliakie 1663

Reaktive Arthritiden 1663

SAPHO-Syndrom (Arthro-Osteitis) 1665

Service: Spondylarthropathien 1667

8.5 Degenerative Gelenkerkrankungen 1668
Hans Jörg Häuselmann und Gerold Stucki

Arthrosen 1668

Polyarthrose der Fingergelenke 1673

Kniegelenkarthrose 1675

Hüftgelenkarthrose 1676

Service: Degenerative Gelenkerkrankungen 1678

8.6 Kristallarthropathien 1679
Pius Brühlmann und Stefan Mariacher

Gicht 1679

Chondrokalzinose 1682

Hydroxyapatitkrankheit 1685

Service: Kristallarthropathien 1687

8.7 Rückenschmerzen 1688
Gerald Stucki und Andreas Klipstein

Grundlagen 1689

Vertebralsyndrome bei Jugendlichen 1691

Vertebralsyndrome im Erwerbstätigenalter 1693

Vertebralsyndrome in der 2. Lebenshälfte 1699

Service: Rückenschmerzen 1701

8.8 Weichteilrheumatismus 1702
Stefan Mariacher und Urs Schlumpf

Generalisiertes Fibromyalgie-Syndrom 1703

Lokale Schmerzsyndrome 1705

Periarthropathien 1707

Periarthropathie der Schulter 1707

Periarthropathie der Hüfte 1709

Periarthropathie des Knies 1710

Periphere Kompressionssyndrome 1710

Seltene Nervenkompressionssyndrome 1711

Service: Weichteilrheumatismus 1711

8.9 Entzündliche Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen 1712
Andreas Schaffner und Urs Schlumpf

Septische Arthritis 1712

Bakterielle Spondylitis und Spondylodiszitis 1717

Virale Arthritis 1719

Service: Entzündliche Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen 1720

INHALTS-ÜBERSICHT

8.1 Zugang zu rheumatischen Erkrankungen

Gerold Stucki und Hans-Jörg Häuselmann

Auf einen Blick

Rheumatische Erkrankungen äußern sich vor allem in Beschwerden (Schmerzen) und krankhaften Veränderungen (Funktionsbehinderungen) im Bereich des Bewegungsapparates und des umgebenden Bindegewebes, häufig unter Einbeziehung weiterer Organe oder Organsysteme (s. Tab. 8.1). So schädigt beispielsweise der sklerosierende Krankheitsprozeß im Rahmen einer Sklerodermie nicht nur den Bewegungsapparat, das Bindegewebe und die Haut, sondern auch Organe wie Lunge, Magen-Darm-Trakt und Nieren.
Typisches Manifestationsalter und bevorzugter Gelenkbefall siehe Tabelle 8.2.

Die Betreuung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen muß individuell und wegen der Chronizität des Krankheitsbildes langfristig ausgerichtet sein; entscheidend ist dabei, nicht nur die Krankheitsursachen und ihre zugrundeliegenden Prozesse zu berücksichtigen, sondern auch die Folgen bzw. die Auswirkungen mit einzubeziehen. Für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen hat sich ein problem- und symptomorientierter Zugang, der nicht ätiopathogenetisch, sondern zielgerichtet auf morphologische und funktionelle Veränderungen orientiert ist, bewährt.

Tab. 8.1 **Rheumatische Erkrankungen – Übersicht**

Weichteil- und Rückenerkrankungen
- Vertebralsyndrome
- Ligamentosen, Tendinosen, Myosen, Pannikulosen, Bursopathien
  Kombination: Periarthropathien
- Nervenkompressionssyndrome
- Fibromyalgie
- Algoneurodystrophie (Morbus Sudeck)

degenerative Gelenkerkrankungen
- Arthrosen der Wirbelsäulengelenke und Bandscheiben
- Arthrosen der Gelenke

rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis)
Kollagenosen (Konnektivitiden)
- systemischer Lupus erythematodes
- systemische Sklerose (Sklerodermie)
- Poly/Dermatomyositis
- Sjögren-Syndrom
- Mischkollagenosen
- systemische Vaskulitiden
- Polymyalgia rheumatica

Spondylarthropathien und reaktive Arthritiden
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)
- bei Psoriasis
- bei Enteropathien (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Morbus Whipple)
- undifferenzierte Spondylarthropathien
- Arthro-Osteitis (SAPHO-Syndrom)
- reaktive Arthritis nach urogenitalen und enteralen Infekten

Infektionen und Infekt-assoziierte Erkrankungen
- Infektarthritis
- Osteomyelitis
- Spondylitis/Spondylodiszitis
- rheumatisches Fieber
- reaktive Arthritis
- Lyme-Borreliose

Kristallarthropathien
- Gicht (Harnsäure)
- Pseudogicht (Kalziumpyrophosphat)
- Hydroxyapatitkrankheit

andere Arthropathien
- neuropathische Arthropathie
- paraneoplastische Arthropathie
- metabolische und endokrine Arthropathie (Diabetes mellitus, Hyperparathyreoidismus, Hämochromatose, Akromegalie)
- außerdem
  - Arthropathie bei Sarkoidose
  - Arthropathie bei Hämophilie

Knochenerkrankungen
- diffuse idiopathische skelettale Hyperostose (DISH)
- Osteoporose
- Osteomalazie
- Osteonekrose
- Morbus Paget
- Hämoglobinopathien
- Tumorerkrankungen

Klassifikation rheumatischer Krankheitsbilder

Die meisten rheumatischen Erkrankungen sind multifaktoriell, weshalb sich bei einer Klassifikation häufig Überschneidungen ergeben bzw. eine genaue nosologische Zuordnung nicht möglich ist. Am Beispiel der reaktiven Arthritiden kann gezeigt werden, wie schwierig eine Zuordnung ist: Auslösende Ursache ist eine Infektion, weshalb die Erkrankung den Infektions-assoziierten Arthritiden zugeordnet wird; gleichzeitig spielt aber die genetische Disposition (HLA-Assoziation) bei enteralen und urogenitalen Infekten in bezug auf die Krankheitsanfälligkeit und die Ausprägung der Erkrankung eine wichtige Rolle. Dem klinischen Bild entsprechend Befall der Wirbelsäule und der Gelenke, vor allem der unteren Extremität, sowie der Sehnen, werden die reaktiven Arthritiden auch den Spondylarthropathien zugeordnet. Die Einteilung rheumatischer Krankheitsbilder erfolgt daher nach gemeinsamen ätiologischen oder pathoge-

Tab. 8.2 **Rheumatische Erkrankungen – Typische Alters- und Geschlechtsverteilung, bevorzugter Gelenkbefall**

Erkrankung	typisches Manifestationsalter	weiblich/männlich w/m	bevorzugte Gelenke	Besonderheiten
Fingerpolyarthrose	> 50 Jahre	4 : 1	Fingermittel und -endgelenke, Daumensattelgelenk	erosive Verlaufsform
Arthrose großer Gelenke	> 50 Jahre	Gonarthrose w>m Koxarthrose w = <m	Knie > Hüfte	Gonarthrose assoziiert mit Adipositas bei Frauen
Spondylitis ankylosans	20–40 Jahre	1 : 3	Iliosakral-, Hüft-, Knie- und Schultergelenke	Enthesiopathie (Fersen, Sitzbein) verminderte Atemexkursion
Psoriasisarthropathie	jedes Alter	1 : 3 bei axialem Befall	Finger/Zehen (Transversal- oder Strahlbefall), Knie- und Sprunggelenk	asymmetrischer Befall derbe Synovialitis
reaktive Arthritiden Morbus Reiter	20–40 Jahre	1 : 1 posturethritisch 1 : 20	große Gelenke der unteren Extremitäten, Daktylitis	Konjunktivitis Urethritis Iliosakralgelenkarthritis(initial oft einseitig)
chronische Polyarthritis	40–60 Jahre	3 : 1	Hand-, Fingergrund- und -mittelgelenke	symmetrischer Befall weiche sulzige Synovialitis
Lupus erythematodes	20–40 Jahre	3–10 : 1	Hand-, Fingergrund- und mittelgelenke	meist diskrete Synovialitis
systemische Sklerose	45–65 Jahre	3 : 1	Hand-, Finger- und Zehengelenke	meist diskrete Synovialitis initial ödematöse Weichteilschwellung
Infektarthritis	– Kleinkind – Altersverteilung je nach Erreger	1 : 1	Monarthritis großer Gelenke	Rötung Überwärmung periartikuläres Ödem
Polymyalgia rheumatica	> 50 Jahre	2 : 1	Hand-, Finger- und Schultergelenke	symmetrischer Befall (betrifft selten nur Fingergelenke)
Chondrokalzinose	> 60 Jahre	w<m	Hand- und Kniegelenk	Rötung periartikuläres Ödem
Arthritis urica	> 40 Jahre	1 : 6	Großzehengrundgelenk	Rötung periartikuläres Ödem sehr schmerzhaft
Arthropathie bei Hämophilie (A/B)	Kindesalter	nur m	Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenk	bei Gelenkblutung Begleit-Synovialitis und Erguß
Arthropathie bei Hämochromatose	> 50 Jahre	1 : 4	Finger-Grundgelenke II und III, seltener große Gelenke der unteren Extremitäten	symmetrischer Befall häufig gleichzeitig Chondrokalzinose
Arthritis bei Sarkoidose	> 35 Jahre	1 : 1	Knie- und Sprunggelenk	asymmetrischer Befall Erythema nodosum

netischen Gesichtspunkten oder nach der klinischen Erscheinungsform (s. Tab. 8.1).

Ätiologische Zuordnung: Vor allem Infektionen (Staphylokokken-Osteomyelitis, Spondylitis bei Tuberkulose) und infekt-assoziierte Arthritiden (Lyme-Borreliose).

Pathogenetische Zuordnung: Bei den Kristallarthropathien wie der Gicht oder der Chondrokalzinose erfolgt die Zuordnung unter dem Gesichtspunkt der schädigenden Kristalle. Nur selten gelingt die Assoziation mit einer zugrundeliegenden Stoffwechselstörung (z.B. Gicht zu Hyperurikämie), noch weitgehend unbekannt sind derzeit mögliche zugrundeliegende genetische Defekte.

Bei der „gleichen" Krankheit bzw. beim gleichen klinischen Syndrom finden sich oft verschiedene klinische Expressionsmuster, basierend auf unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen, z.B. beim systemischen Lupus erythematosus mit antinukleären Antikörpern assoziierte Hauterscheinungen, aber auch mit Antiphospholipid-Antikörpern assoziierte arterielle Verschlüsse; die Einteilung des SLE unterscheidet dementsprechend diese Subgruppen.

Klinische Zuordnung: Die meisten entzündlich-rheumatischen Krankheiten wie rheumatoide Arthritis (RA), Konnektivitiden und Spondylarthropathien werden in bezug auf die klinische Expression eingeteilt, obwohl vor allem die Konnektivitiden bezüglich ihrer Pathogenese immunologisch

zunehmend besser charakterisiert werden. Für die Behandlung und Prognose und damit für die klinisch relevante Einteilung sind aber nach wie vor das klinische Bild und weniger das Vorhandensein von Antikörpertitern entscheidend.

Bei vielen Patienten mit **Rücken- und Weichteilbeschwerden** läßt sich kein spezifischer und einziger Krankheitsprozeß auf zellulärer Ebene identifizieren.
Hingegen finden sich Veränderungen der Strukturen des Bewegungsapparates (Knochen, Knorpel, Synovialis, Muskeln, Sehnen und Bänder). In der Praxis finden sich typische, immer wiederkehrende Muster im Bereich der Wirbelsäule und der peripheren Gelenke.

Morphologische und funktionelle Veränderungen der Wirbelsäule werden als **Vertebralsyndrom** bezeichnet. Als Ursache findet sich bei Jugendlichen beispielsweise eine Hyperkyphose bei dysplastischen Wirbelkörpern im Rahmen eines Morbus Scheuermann. Folgen sind eine Haltungsinsuffizienz mit Verstärkung der Hyperkyphosierung und Schmerzen nach längerem Sitzen.

Morphologische und funktionelle Veränderungen um die Gelenke (periartikuläre Strukturen wie Sehnen, Ligamente, Muskeln) werden als **Periarthropathie** bezeichnet. Beispielsweise findet sich beim „Tennisellenbogen" (Periarthropathia humeri lateralis) eine Druckdolenz des Ansatzes des M. brachioradialis am Humerus und eine schmerzhafte Einschränkung der Beweglichkeit und Kraft als Ausdruck einer Irritation des Sehnenansatzes und der Muskulatur. Periarthropathien finden sich häufig bei Arthrosen und anderen Gelenkerkrankungen und sind oft entscheidend für das Beschwerdebild.

Grundlagen

Trotz einer bestmöglichen Behandlung von Krankheitsursachen und Krankheitsprozessen können morphologische oder funktionelle Veränderungen sowie Schädigungen oft nicht vermieden werden (z. B. rheumatoide Arthritis, Gelenkdestruktion mit Verminderung von Kraft und Beweglichkeit und Funktionseinschränkungen in Alltag, Beruf, Freizeit). Die Erfassung und Berücksichtigung der Krankheitsauswirkungen ist wichtig und steht im Mittelpunkt der physikalisch-medizinischen, operativen und rehabilitativen Behandlung und Betreuung von Patienten mit Erkrankungen des Bewegungsapparats (s. Plus 8.1 und Plus 8.2).
Voraussetzung ist ein Modell, das die Erkrankung mit ihren Auswirkungen erfaßt. Die zur Zeit meistverwendeten Krankheitsmodelle sind von der WHO und dem „Institute of Medicine" entwickelt (s. Abb. 8.1).

PLUS

8.1 Krankheitsmodell zur Erfassung von Krankheiten und Krankheitsauswirkungen

Pathology – Krankheitsprozeß
Gestörte Körperfunktion auf zellulärer Ebene durch Infektion, Trauma, Degeneration oder andere Faktoren.
Serologischer, histologischer oder molekularbiologischer Nachweis (z. B. Synovialisbiopsie), wobei die Spezifität und klinische Relevanz einiger Untersuchungen noch limitiert ist und die Ergebnisse immer im Zusammenhang mit dem klinischen Bild interpretiert werden müssen.
Da viele rheumatische Krankheiten multiple und nur zum Teil bekannte Ursachen haben, ist für die Diagnostik das klinische Bild mit typischen Leitsymptomen entscheidend:
- Synovialitis bei autoimmunen Gelenkprozessen
- Schmetterlingsexanthem bei SLE
- Erythema chronicum migrans bei Lyme-Borreliose
- palpable Purpura bei Vaskulitis
- Thrombosen beim Antiphospholipid-Syndrom

Impairment – Morphologische und funktionelle Veränderungen
Von morphologischen oder funktionellen Veränderungen sind anatomische Strukturen wie Knochen, Knorpel, Synovia, Muskeln, Sehnen oder Bänder, aber auch Bindegewebe oder der Rücken insgesamt betroffen.
Typische morphologische Veränderungen
- Verschmälerung des Knorpelraumes und osteophytäre Reaktionen bei Arthrose
- Atrophie der Thenarmuskulatur beim Karpaltunnelsyndrom
- Muskelatrophie oder Muskelverkürzung
- entzündliche und degenerative Veränderungen von Sehnen und Bändern (Tendinosen und Ligamentosen)

Typische funktionelle Veränderungen
- Muskelschwäche
- Fehlhaltung
- Haltungsinsuffizienz
- Bewegungseinschränkung
- Gelenkinstabilität

Functional limitation – Eingeschränkte Komplexfunktion
Einschränkung komplexer Funktionen wie Greifen, Heben, Tragen, Gehen, Sitzen oder Liegen.

Disability - Eingeschränkte Funktionsfähigkeit
Im Gegensatz zu den anderen Ebenen des Krankheitsmodells bezieht sich diese Ebene nicht primär auf den Patienten, sondern auf die Interaktion des Patienten mit seiner Umgebung. Bei Erkrankungen des Bewegungsapparates ist vor allem die physische Funktionsfähigkeit begrenzt, dies betrifft den Alltag, den Beruf und die Freizeit. Tätigkeiten wie Körperpflege oder Essen oder soziale Funktionen insgesamt sind eingeschränkt.

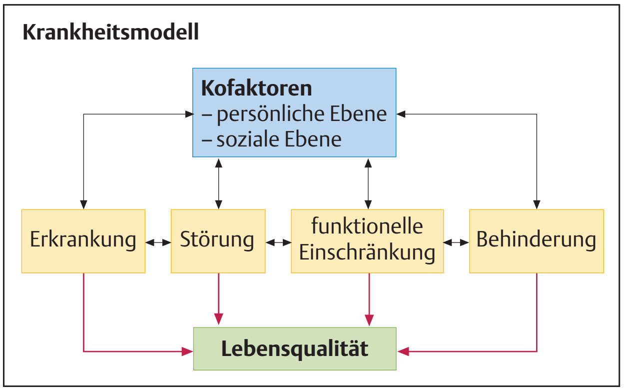


Abb. 8.1 Krankheitsmodell zur Erfassung komplexer Erkrankungen

PLUS

8.2 Begleitende Faktoren von Krankheiten und Krankheitsauswirkungen

Nicht jeder Krankheitsprozeß führt zu morphologischen oder funktionellen Veränderungen und schließlich zu einer eingeschränkten Funktionsfähigkeit, mitentscheidend sind Kofaktoren auf der Ebene der Person und der Umwelt. Umgekehrt können Krankheitsprozesse ihrerseits Kofaktoren wie Verhalten, Lebensstil oder finanzielle Situation beeinflussen (s. Abb. 8.1).

Persönliche Kofaktoren
Sie umfassen Verhalten und Lebensstil, körperliche und seelische Verfassung, Alter und Geschlecht sowie genetische Anlagen, wobei allgemeine Beweglichkeit und körperliche Aktivität mitbestimmende Größen sind. Ob jemand eine bestimmte funktionelle Veränderung kompensieren und komplexe Funktionen trotz Einschränkung noch ausüben kann, hängt oft vom Allgemeinzustand ab. Die Betroffenen sowohl zu motivieren als auch zu instruieren, ihre körperliche Leistungsfähigkeit zu erhalten, ist deshalb ein zentraler Behandlungsgrundsatz. Denn in guter körperlicher Verfassung können eingeschränkte Komplexfunktionen unter Verwendung von Hilfsmitteln eher überwunden und Funktionsfähigkeiten erhalten bzw. wiedergewonnen werden. Umgekehrt reduzieren morphologische oder funktionelle Veränderungen im Sinne eines Circulus vitiosus die physische Aktivität und damit auch den Allgemeinzustand.

Soziales Umfeld als Kofaktor
Das soziale Umfeld umfaßt den Lebensraum und soziale Gesichtspunkte. So ermöglicht eine entsprechende finanzielle Situation bauliche Veränderungen oder einen Umzug und erhält damit die Funktionsfähigkeit im Alltag. Schwierig ist oft die Überwindung beruflicher Probleme, denn eingeschränkte Komplexfunktionen, die im Verlauf der Erkrankung auftreten, gefährden oft den gewohnten Arbeitsplatz, machen einen Berufswechsel unmöglich oder führen in die Arbeitslosigkeit.

Beurteilung der Folgeerscheinungen

Die quantitative Beurteilung der Krankheitsauswirkungen mit standardisierten Meßverfahren (numerische Gradierungsskala, Patientenfragebogen, s. Abb. 8.2) sind wichtige Parameter zur Problemerfassung und Verlaufsbeurteilung; sie ergänzen das problemorientierte persönliche Gespräch. Während beispielsweise die Kraftmessung mit einer Ziehwaage und die Erfassung der Beweglichkeit mit einem Goniometer seit langem gebräuchlich sind, kommt es heute zunehmend darauf an, zuverlässig und praktisch durchführbar Schmerzen und Funktionseinschränkungen zu objektivieren. Mit Hilfe standardisierter Methoden wie der numerischen Gradierungsskala oder dem strukturierten Fragebogen können z.B. bei rheumatoider Arthritis die Krankheitsauswirkungen ebenso zuverlässig wie Kraft und Beweglichkeit beurteilt werden (s. Abb. 8.2).
Grundsätzlich können mit einer solchen Skala auch andere Symptome oder Funktionseinschränkungen gemessen werden. In der Praxis hat sich die Verwendung einer Skala ohne Beschriftung bewährt, damit kann für die individuelle Problematik des Patienten eine Messung vorgenommen werden.
Neben der Symptomatik ist bei rheumatischen Erkrankungen die Einschränkung der physischen Funktionsfähigkeit von großer Bedeutung.
Die Einschränkung der physischen Funktionsfähigkeit im Alltag wird bei Patienten mit einer Arthritis umfassend mit dem HAQ (Health Assessment Questionnaire) beurteilt. Dabei werden Einschränkungen in verschiedenen Bereichen wie Ankleiden und Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Heben, Greifen und Öffnen erfragt (s. Tab. 8.3).
Am besten eignet sich der HAQ für entzündliche Erkrankungen mit oligo- oder polyarthritischem Befallsmuster. Auf einem weiteren, nicht krankheitsspezifischen Fragebogen sollte der Allgemeinzustand (physische, psychische und soziale Funktionseinschränkung) dokumentiert werden. Der betreuende Arzt erhält damit weitere, für therapeutische Konsequenzen wertvolle Informationen, die bei der nichtstrukturierten Messung oft übersehen werden.

Diagnostische Prinzipien bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen

Leitsymptome sind Schmerz und Gelenksteifigkeit. Bewährt hat es sich, bei Schmerzen und/oder Schwellung eines oder mehrerer Gelenke folgende Fragen zu stellen:
- ist eine Entzündung Ursache der Schmerzen?
- ist die Ursache der Schwellung eine Synovialitis?
- enthält das Gelenkpunktat entzündliche Zeichen?
- gibt es anamnestische Hinweise oder klinische Zeichen für eine bestimmte entzündlich-rheumatische Krankheit wie rheumatoide Arthritis, Konnektivitis, Spondylarthropathie?

Diagnostisches Vorgehen

Schmerzanamnese

Obwohl Patienten häufig über Gelenkschmerzen klagen, sind entzündliche Gelenkerkrankungen nur selten die Ursache für diese Schmerzen, im Vordergrund stehen Tendinosen und Ligamentosen im Rahmen von Periarthropathien und degenerativen Gelenkerkrankungen. Die genaue Schmerzanamnese hat deshalb eine entscheidende Bedeutung für die Differentialdiagnose entzündliche oder nichtentzündliche Gelenkerkrankung.
- Ruhe- und Nachtschmerz, sog. entzündlicher Schmerz bei entzündlichen Gelenkerkrankungen
- Anlauf- und Belastungsschmerz, sog. biomechanischer Schmerz bei degenerativen Gelenkerkrankungen und Periarthropathien

PATIENTENFRAGEBOGEN RADAI

Datum ....

Name, Vorname .... **Geb. Datum** ....

BITTE BEANTWORTEN SIE DIESE FRAGEN ÜBER IHRE ARTHRITIS

1) Wie aktiv war Ihre Arthritis (entzündliche Gelenkserkrankung) **im allgemeinen** während der **letzten sechs Monate** ?

Kreuzen Sie den Grad der Aktivität auf der untenstehenden Skala an (☒).

überhaupt nicht aktiv ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ extrem aktiv

2) Wie aktiv ist Ihre Arthritis **heute** bezüglich **Druckempfindlichkeit und Schwellung der Gelenke** ?

Kreuzen Sie den Grad der Aktivität auf der untenstehenden Skala an (☒).

überhaupt nicht aktiv ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ extrem aktiv

3) Wie stark ist Ihr **Arthritis - Schmerz heute**?

Kreuzen Sie bitte den Schweregrad Ihrer Arthritis-Schmerzen an (☒).

keine Schmerzen ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ unerträgliche Schmerzen

4) Waren Ihre Gelenke steif, als Sie **heute** morgen aufwachten?

☐ Nein

☐ Ja. Wie lange dauerte diese Steifigkeit **heute** morgen (☒)?

- ☐ weniger als 30 Minuten
- ☐ 30 Minuten bis 1 Stunde
- ☐ 1 - 2 Stunden
- ☐ 2 - 4 Stunden
- ☐ mehr als 4 Stunden
- ☐ den ganzen Tag

5) Bitte kreuzen Sie in der untenstehenden Tabelle die **Stärke der Schmerzen** an, die Sie **heute** verspüren (☒)

	Rechte Seite					Linke Seite			
	kein	leicht	mittelstark	stark		kein	leicht	mittelstark	stark
Schulter	☐	☐	☐	☐	Schulter	☐	☐	☐	☐
Ellbogen	☐	☐	☐	☐	Ellbogen	☐	☐	☐	☐
Handgelenk	☐	☐	☐	☐	Handgelenk	☐	☐	☐	☐
Fingergelenke	☐	☐	☐	☐	Fingergelenke	☐	☐	☐	☐
Hüfte	☐	☐	☐	☐	Hüfte	☐	☐	☐	☐
Knie	☐	☐	☐	☐	Knie	☐	☐	☐	☐
Fussgelenk	☐	☐	☐	☐	Fussgelenk	☐	☐	☐	☐
Zehengelenke	☐	☐	☐	☐	Zehengelenke	☐	☐	☐	☐

6) Bitte kreuzen Sie die **Stärke der Schmerzen** an, die Sie **heute** im **Nacken** verspüren (☒).

kein	leicht	mittelstark	stark
☐	☐	☐	☐

7) Wurden Sie seit Ausfüllen des letzten Fragebogens hospitalisiert? (Operationen, Krankheiten, Rehabilitation, Kur?)

☐ Nein

☐ Ja

Wenn Ja:

Wann .... Grund ....

8) Wie beurteilen Sie **heute** Ihren **Gesundheitszustand insgesamt** (☒)?

schlecht ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ausgezeichnet

☐☐☐☐☐☐☐☐☐ ☐☒☐☐☐☐☐☐☐ ☒☐☐☐☐ ☐☐☐☐☐☐☐☐☐ ☐☒☐☐☐☐☐☐☐ ☐☒☐☐☐

Abb. 8.2 Rheumatische Erkrankungen – Patientenfragebogen

Tab. 8.3 **Messung der physischen Funktionsfähigkeit mit dem HAQ (Health Assessment Questionnaire) – Beispiel Essen**

Bitte kreuzen Sie an, wie Sie in der vergangenen Woche mit folgenden Tätigkeiten zurechtgekommen sind:

	ohne Schwierigkeiten	mit leichten Schwierigkeiten	mit großen Schwierigkeiten	unmöglich
können Sie das Fleisch mit dem Messer schneiden?	☐	☐	☐	☐
können Sie ein gefülltes Glas zum Munde führen?	☐	☐	☐	☐
können Sie einen Milchkarton (Tetrapack) öffnen?	☐	☐	☐	☐

Möglich sind aber auch Mischformen; so können Belastungschmerzen auch bei entzündlichen Gelenkerkrankungen und Ruheschmerzen bei Arthrosen mit Periarthropathien vorkommen. Neben dem Schmerz ist die Steifigkeit das wichtigste Leitsymptom.

- längerdauernde (> 30 min) Steifigkeit bei entzündlichen Gelenkerkrankungen
- kurzdauernde (< 15 min) bei degenerativen Gelenkerkrankungen und Periarthropathien

Untersuchung der Gelenkschwellung

Gelenkschwellungen können als

- Synovialitis (Schwellung der Gelenkinnenhaut)
- Gelenkerguß oder
- Bursitis

auftreten. Im Bereich der unteren Extremitäten sind Gelenkschwellungen oft Zeichen einer kardiovaskulären oder varikösen Insuffizienz, eines Myxödems oder einer Lymphstauung und betreffen dabei nicht nur das Gelenk, sondern auch die darüberliegenden Weichteile. Gelegentlich ist die Diagnose einer Gelenkschwellung schwierig; mit dem Ultraschall lassen sich Schwellungen gezielt lokalisieren und differenzieren und ein Erguß von einer Synovialitis, Bursitis oder Tendovaginitis unterscheiden.

Synovialitis: Palpation der verdickten Gelenkkapsel im Bereich des freien Gelenkspalts (keine störenden Ligamente, s. Abb. 8.3). Bei kleinen Gelenken ist der Gelenkspalt verstrichen und läßt sich nicht oder nur schlecht abgrenzen.

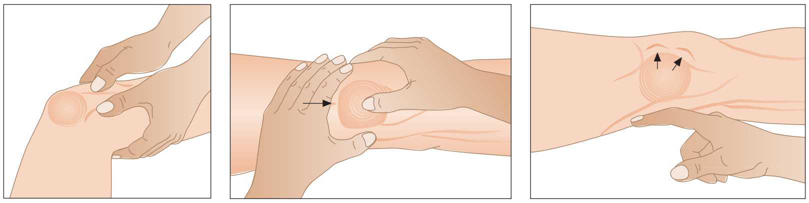


Abb. 8.3 Entzündlich-rheumatische Erkrankungen – Befunderhebung

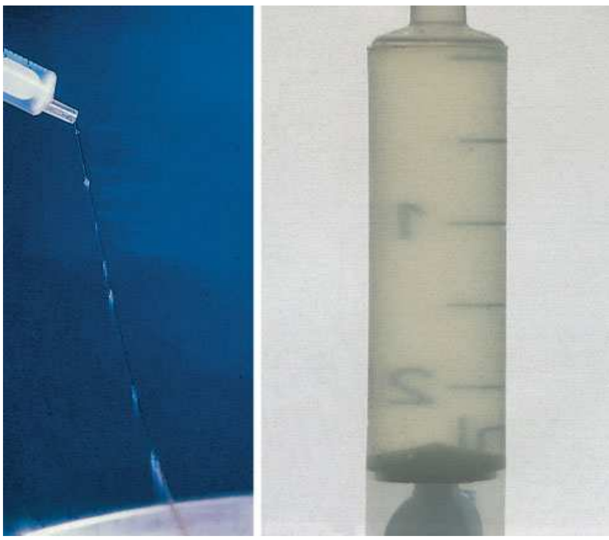


Abb. 8.4 Gelenkpunktatuntersuchung
links: Fadentest, rechts: Lesetest

Gelenkerguß: Die meisten Gelenkergüsse entstehen traumatisch; selten sind Gelenkchondromatose, Neoplasien oder ein Hämarthros bei Hämophilie; eine Synovialitis kann von einem Erguß begleitet sein. Ein ausgeprägter Kniegelenkerguß kann durch eine tanzende Patella nachgewiesen werden, kleinere Ergüsse durch das Bulge-Zeichen: Ausstreichen der medialen Gelenkflüssigkeit nach kranial in den Recessus suprapatellaris; beim anschließenden Ausstreichen der lateralen Gelenkflüssigkeit in den Recessus suprapatellaris kommt es durch Rückfluß der Gelenkflüssigkeit in den medialen Bereich dort zu einer typischen Vorwölbung, dem sog. bulge phenomen (s. Abb. 8.3).

Bursitis: Häufige Ursachen sind mechanische Überbeanspruchungen und Gicht. Die Schwellung ist nicht artikulär, sondern periartikulär lokalisiert.

Untersuchung des Gelenkpunktats

Mit der Untersuchung des Gelenkpunktats (Farbe, Viskosität, Zellzahl) lassen sich entzündliche Gelenkveränderungen von nichtentzündlichen sicher unterscheiden. Daneben können differentialdiagnostisch wichtige Hinweise, beispielsweise auf eine Kristallarthritis, gewonnen werden (s. Tab. 8.4 und Abb. 8.4). Oft ist das Gelenkpunktat nicht diagnostisch. Finden sich keine Hinweise auf eine Infektion oder Kristalle, sind weitergehende Spezialuntersuchungen notwendig.

Ein nicht-entzündliches Punktat ist gelb, klar (Lesetest) und hochviskös (Fadentest > 6 cm, s. Abb. 8.4). Leukozytenzahlen < 2000/µl machen eine Infektarthritis höchst unwahrscheinlich; differentialdiagnostisch ist in erster Linie an eine Arthrose zu denken. Da Kristalle oft nur eine geringe Entzündung verursachen, kann ein nicht-entzündliches Punktat auch bei Kristallarthropathien vorkommen. Deshalb sollte auch beim nicht-entzündlichen Punktat eine Untersuchung auf Kristalle veranlaßt werden.

Ein entzündliches Punktat ist trüb und weist in der Regel eine Farbveränderung auf, ist flüssig (Viskosität stark erniedrigt) und zieht keinen Faden (Fadentest < 6 cm, s. Abb. 8.4). Bakterien lassen sich oft direkt mikroskopisch (nativ, Gramfärbung) nachweisen oder durch das Anlegen von Kulturen auf geeigneten Nährböden; bei Verdacht auf eine Tuberkulose sollte eine Ziehl-Neelsen-Färbung erfolgen. Gewisse Infekt-assoziierte Arthritiden wie die Lyme-Borreliose lassen sich nur mit speziellen Techniken wie der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) nachweisen (Speziallabor).
Bei Kristallen findet sich ebenfalls ein entzündliches Punk-

Tab. 8.4 **Differentialdiagnose des Synovialpunktats**

	nicht-entzündlich	entzündlich		
Pathogenese	degenerativ	mikrobiell	kristallinduziert	autoimmun
Diagnose	Arthrose	Infektion	Gicht Pseudogicht	rheumatoide Arthritis Spondylarthropathie
Farbe	gelb	gelb-grau gelb-grün grau-blutig	gelb, weiß, rot	gelb
Trübung (Lesetest)	klar	trüb	trüb**	klar bis trüb
Viskosität (Fadentest)	> 6 cm	< 6 cm	< 6 cm**	< 6 cm
Leukozytenzahl/pro mm^3	< 2000	2000*–300000	bis 75000	2000–50000

* bei Tuberkulose kann die Zellzahl gering sein
** bei Kristallarthropathien: nichtentzündlich bis hochentzündlich möglich, normaler Fadentest, normale bis blutig tingierte Synovialflüssigkeit, außerdem alle Zwischenstufen

Tab. 8.5 **Sinnvolle Antikörperbestimmungen bei rheumatischen Erkrankungen***

Erkrankung	Parameter	Verlaufskontrolle
rheumatoide Arthritis	Rheumafaktor	
Spondylarthropathien	HLA-B27	
systemischer Lupus erythematodes	ANA, Anti-nDNS, evtl. Anti-Sm, C3, C4	Anti-nDNS, C3, C4
– subakuter kutaner LE	SS-A, SS-B	
– ANA-negativer LE	SS-A, SS-B	
– bei Schwangerschaft	SS-A, SS-B	
– bei Thrombose, Abort, Thrombozytopenie	Anti-Cardiolipin-AK	
systemische Sklerose		
– diffuser Hautbefall	ANA, Anti-Scl-70	
– limitierter Hautbefall, einschl. CREST	ANA, Anti-Centromer-AK	
Sjögren-Syndrom	SS-A, SS-B, Rheumafaktor	evtl. Immunglobuline M/G/A und β_2-Mikroglobulin als Hinweis auf sekundäres Lymphom
Polymyositis/Dermatomyositis	Anti-Jo1	
Mischkollagenose	ANA, Anti-RNP (Anti-DNS, Anti-Sm, Anti-Scl-70, Rheumafaktor)	
Wegener-Granulomatose	ANCA (besonders c-ANCA)	evtl. c-ANCA
Periarteriitis nodosa	ANCA (besonders p-ANCA), HBs-Ag, Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HCV	

* Abkürzungen siehe Gesamtverzeichnis

tat, das bei Gichtarthritis typischerweise ein weißes und bei Pyrophosphatkristallen oft ein rotes (hämorrhagisch) Aussehen hat. Der Kristallnachweis erfolgt polarisationsmikroskopisch. Dazu werden im Anschluß an die Punktion 3 ml Synovialflüssigkeit an ein spezialisiertes Labor geschickt. Um die Gerinnung des Punktats zu verhindern, Hyaluronidase (Hylase), aufgelöst mit einem Tropfen Liquemin, dazugeben.

Laboruntersuchungen

Die wichtigsten Laboruntersuchungen sind BSG, CRP, Rheumafaktor (RF), Blutbild und Bestimmung von Antikörpern zur Diagnostik, Differentialdiagnostik und Verlaufskontrolle (s. Tab. 8.5). Immunkomplexe weisen auf eine rheumatoide Arthritis oder Vaskulitis hin.

Entzündung: BSG und CRP erhöht, Serumeisen erniedrigt (erster sensitiver Hinweis), Hb und Erythrozyten erniedrigt (mikrozytäre normochrome Anämie)

Differenzierung
Rheumatoide Arthritis
- BSG und CRP erhöht, C3 und C4 normal oder erhöht

Systemischer Lupus erythematodes
- normales CRP bei deutlich erhöhter BSG, C3 und C4 erniedrigt

Verlaufskontrolle: (s. Tab. 8.5) BSG und CRP bleibend erhöht, Thrombozytose, Anämie; Auto-Antikörper sind nur in seltenen Fällen zur Verlaufskontrolle geeignet.

Röntgenuntersuchungen

Grundsätzlich sollen Röntgenuntersuchungen zur Abklärung unklarer entzündlich-rheumatischer Erkrankungen für jede klinische Situation individuell und gezielt durchgeführt werden. Bei der Auswahl des Verfahrens bzw. der Darstellung sollte man sich aufgrund von Anamnese und klinischem Bild von der Verdachtsdiagnose leiten lassen. Allgemeine Regeln s. Plus 8.3.

Infektarthritis: Darstellung des betroffenen Gelenks.

Aktivierte Arthrose: Darstellung des betroffenen Gelenks; bei Verdacht auf generalisierte Osteoarthrose zusätzlich Hände und Füße dorsoventral (dv).

Kristallarthritis: Darstellung des betroffenen Gelenks sowie der Hände und Füße (dv); bei Verdacht auf eine Kalzium-Pyrophosphat-Arthritis Beckenübersicht (ap, Beurteilung: Iliosakralgelenk, Symphyse, Hüftgelenke) und Kniegelenk (ap, seitlich).

Unklare Arthritis: Röntgenuntersuchung von Händen und Füßen (dv); bei Monarthritis zusätzlich Darstellung des betroffenen Gelenks, bei Oligo- und Polyarthritis ausgewählte Gelenke. Bei Verdacht auf eine Spondylarthropathie zusätzlich Becken (ap) und LWS (ap, seitlich) mit Darstellung des thorakolumbalen Übergangs, da sich hier oft die ersten entzündlichen Wirbelsäulenveränderungen zeigen.

Differentialdiagnose Infektarthritis (s. DD 8.1)

Differentialdiagnostisch muß bei jeder Monarthritis an eine Infektarthritis gedacht werden, ebenso aber auch an einen monarthritischen Schub einer bekannten chronischen Polyarthritis. Die entscheidende diagnostische Untersuchung bei Verdacht auf eine Infektion ist die unverzügliche Gelenkpunktion und Untersuchung des Punktats.

Risikofaktoren einer Infektarthritis
- Kunstgelenk
- immunsuppressive Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus)
- medikamentöse Immunsuppression (Kortikosteroide, Methotrexat, Cyclophosphamid)
- abgelaufene oder akute Haut- oder Schleimhautinfektionen
- Gelenkpunktion (selten)

Klinische Zeichen einer Infektarthritis
- Dauerschmerz
- starke Schwellung

DD 8.1 Extraartikuläre Hinweise zur Differentialdiagnose Infektarthritis

Befund	Erkrankung
Enthesiopathie	seronegative Spondylarthropathien (Morbus Bechterew, Psoriasis-Arthropathie, Morbus Reiter)
Konjunktivitis, Uveitis	seronegative Spondylarthropathien
Livedo reticularis, Urtikaria	Kollagenosen, insbesondere systemischer Lupus erythematodes
makulopapulöses Exanthem	systemischer Lupus erythematodes
Teleangiektasien	systemische Sklerose
Erythema nodosum	Sarkoidose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, reaktive Arthritis (besonders Yersinien)
papulöse Purpura (palpabel)	Vaskulitis, insbesondere Hypersensitivitäts-Vaskulitis, Purpura Schoenlein-Henoch
Ulcus cruris	Sjögren-Syndrom Vaskulitis
Neuropathie	systemische Vaskulitis
Raynaud-Phänomen	Kollagenosen, insbesondere systemische Sklerose
Sicca-Symptomatik – Auge, Nase, Mund	Sjögren-Syndrom
Harnwegsinfekt, Urethritis, Zervizitis	Morbus Reiter
Enteropathie	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Morbus Whipple
Erythema chronicum migrans	Lyme-Borreliose
Sinusitis, Schwerhörigkeit	systemische Vaskulitis

PLUS

8.3 Allgemeine Regeln zur Röntgenuntersuchung

- Immer auch die Gegenseite röntgen, um frühe Veränderungen besser zu erkennen.
- Beide Hände auf einer Platte aufnehmen, um die Knochendichte vergleichen und um pathologische Veränderungen abgrenzen zu können.
- Bei Arthritiden mit Befall der Hand- und Fingergelenke finden sich die ersten oder diagnostisch wegweisenden Zeichen oft im Bereich der Füße und Zehen. Deshalb: Bei Aufnahmen der Hände dorsoventral in der Regel auch Aufnahme der Füße dorsoventral.
- Eine Beckenübersichtsaufnahme ist der gezielten Aufnahme der Iliosakralgelenke (ISG) vorzuziehen, denn sie erlaubt nicht nur die Beurteilung der Iliosakralgelenke, sondern auch der Symphyse und der Hüften. Können die ISG auf der Beckenaufnahme nicht ausreichend beurteilt werden, ist eine gezielte Aufnahme nach Barsony sinnvoll.
- Aufnahme der Kniegelenke immer im Stehen, denn unter Belastung ist eine Gelenkspaltverschmälerung deutlicher zu sehen.

- Überwärmung
- Rötung (Differentialdiagnose: Kristallarthropathie)

Hinweis
Unter Immunsuppression ist die Symptomatik oft wenig ausgeprägt.

Differentialdiagnose entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

Für die Differentialdiagnose sind Alters- und Geschlechtsverteilung, die Gelenkprädilektion und extraartikuläre Manifestationen, aber auch das Gelenkbefallsmuster der Hände hilfreich (s. Tab. 8.2 und Abb. 8.5); damit läßt sich eine Arthritis in der Regel einer bestimmten Krankheitsgruppe (rheumatoide Arthritis, Konnektivitis, Spondylarthropathie) zuordnen. An eine entzündlich-rheumatische Krankheit (rheumatoide Arthritis, Spondylarthropathie, Konnektivitis) muß gedacht werden, wenn Kristalle als Ursache einer Synovialitis nicht in Frage kommen.
Zusätzliche Untersuchungen (s. Tab. 8.5) sichern jeweils die Diagnose, so daß eine Abklärung mit ungezielten breitgestreuten Labor- und Röntgenuntersuchungen nicht nur nicht sinnvoll, sondern teuer und diagnostisch verwirrend ist.

Rheumatische Erkrankungen – Gelenkbefallsmuster

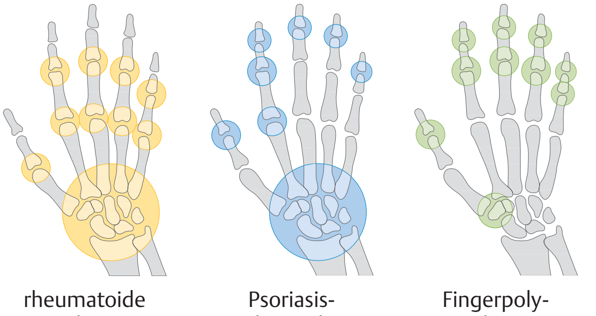


Abb. 8.5 Gelenkbefallsmuster am Handskelett zur Differentialdiagnose entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

Diagnostische Prinzipien bei Weichteilerkrankungen und Rückenschmerzen

Weichteil- und Rückenerkrankungen entstehen bei statisch-dynamischen Störungen, beispielsweise im Bereich der Kniegelenke bei Varusdeformität, degenerativen Veränderungen (z. B. Intervertebralgelenke) oder Dekonditionierung

Tab. 8.6 **Weichteilerkrankungen und Rückenschmerzen – Anamnestische und klinische Warnzeichen**

Symptome	Erkrankung
Abgeschlagenheit, Gewichtsabnahme, subfebrile Körpertemperatur	entzündliche Systemerkrankung
Dauer- und Nachtschmerzen	Neoplasie, Infektion, entzündliche Systemerkrankung, ausstrahlende Schmerzen bei Erkrankung innerer Organe (Galle, Herz, Nieren, Pankreas, Duodenum)
Klopf- und Rüttelschmerz	Infektion (Spondylodiszitis), frische osteoporotische Fraktur, Knochentumoren, andere Frakturen
Achsenstoßschmerz	Fraktur. Infektion

(bei Patienten mit geringer physischer Aktivität bzw. vorwiegend sitzendem Lebensstil).

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose stützt sich einerseits auf typische Symptome (z. B. Schmerzauslösung durch Belastung einer bestimmten Muskelgruppe) und andererseits auf entsprechende klinische Befunde (z. B. Druckdolenz eines Sehnenansatzes sowie Schmerzprovokation bei selektivem Anspannen des entsprechenden Muskels). Immer ist nach Hinweisen auf eine zugrundeliegende spezifische Erkrankung zu suchen (s. Tab. 8.6).
Bei morphologischen oder funktionellen Veränderungen (z. B. Tennisellenbogen) ohne anamnestische und klinische Warnzeichen bzw. Hinweise auf eine schwerwiegende ursächliche Erkrankung kann meist auf zusätzliche Laboruntersuchungen oder Röntgenaufnahmen verzichtet und statt dessen möglichst rasch mit einer physikalisch-medizinischen Behandlung begonnen werden.
Sprechen die Beschwerden auf die physikalisch-medizinische Behandlung nicht wie erwartet an oder besteht nach 4 Wochen immer noch eine deutliche Symptomatik, ist eine Neubeurteilung des Krankheitsbildes durch bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen (BSG, Hb, alkalische Phosphatase, GPT, Kreatinin und weitere gezielte Parameter) notwendig und sinnvoll.

Befunderhebung

Bei Rückenerkrankungen müssen die Bewegungssegmente systematisch (Wirbel um Wirbel) durch Beklopfen und Bewegen der Processi spinosi getestet werden. Insbesondere bei Verdacht auf ein inadäquates Trauma muß der Achsenstoßschmerz (Wirbelsäule, Extremitäten) gezielt gesucht werden. Im Bereich des Thorax und Beckens entspricht der Stauchungsschmerz dem Achsenstoßschmerz.
Achsenstoßschmerz: Prüfung durch dosierten kurzen Druck auf die Achseln im Sitzen oder Stehen oder durch vorsichtiges Sichfallenlassen von den Zehenspitzen auf die Fersen im Stehen.
Stauchungschmerz: Prüfung durch dosierte kurze symmetrische Kompression von lateral im Bereich des Thorax und Beckens.

Differentialdiagnose

DD 8.2 **Differentialdiagnose Weichteil- und Rückenerkrankungen**

Erkrankung	Befund/Hinweise
Trauma	Fraktur, Bandverletzung
wiederholtes Mikrotrauma oder Überlastung	Marschfraktur
pathologische Frakturen nach inadäquatem Trauma	Osteoporose
Neoplasie	Chondrosarkom, Osteosarkom, Knochenmetastasen
gutartige Knochentumoren	Osteoid-Osteom, Knochenzyste
Infektion	Infektarthritis, Spondylodiszitis
entzündlich-rheumatische Erkrankung	rheumatoide Arthritis, Konnektivitis, Spondylarthropathie
referred pain	z. B. ausstrahlende Schmerzen bei Magenulkus
metabolische Knochenerkrankung	Osteomalazie

Therapeutische Prinzipien

Die Behandlung richtet sich nach der Art der Erkrankung und sollte individuell den Bedürfnissen des einzelnen Patienten angepaßt werden (s. Plus 8.4). Wichtig ist die Integration in ein Behandlungskonzept mit verschiedenen Ansätzen (s. Tab. 8.7 und Plus 8.5).

Physikalische und rehabilitative Maßnahmen zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen

Die rehabilitative Behandlung orientiert sich nicht primär an der speziellen Ätiopathogenese, sondern an den vorliegenden Funktionseinschränkungen. Bewährt hat sich eine Checkliste (s. Plus 8.4), die auch zur Überwachung und Überprüfung der Behandlung in regelmäßigen Abständen herangezogen werden kann.

Tab. 8.7 **Therapeutische Möglichkeiten bei rheumatischen Erkrankungen**

Instruktion
- Reassurance (Vergewissern, Beruhigen)
- physische Aktivität (Ruhigstellung, Gymnastik)
- Anpassung der Arbeitssituation (Ergonomie, Arbeitsumstellung)
- Entspannungstechniken

physikalisch-medizinische Maßnahmen
- Kälte/Wärme
- Elektrotherapie
- Gymnastik (aktiv, passiv)
- Entspannungstechniken
- Orthesen, Hilfsmittel
- Akupunktur

Pharmakotherapie
- Basistherapie
- Nichtsteroidale Antirheumatika
- Kortikosteroide (lokal, per os)
- Analgetika
- Muskelrelaxantien
- Lokalanästhetika

Für die physikalisch-medizinische Behandlung morphologischer oder funktioneller Veränderungen hat sich das Konzept der Gewebeirritation (Verletzung) und Selbstheilung bewährt. Dabei geht man davon aus, daß es nach einer initialen Entzündung zur körpereigenen Reparation und Modulation kommt, die therapeutisch durch vier Phasen
- Entzündungsbehandlung
- Mobilisierung
- Kräftigung
- funtionelle Rehabilitation

unterstützt werden kann (s. Plus 8.5). Dieser phasen-orientierte Behandlungsplan ist äußerst hilfreich, da er jeder Situation individuell angepaßt werden kann. So besteht beispielsweise bei der rheumatoiden Arthritis bis zu einem gewissen Grad immer eine chronische Entzündung, nach der sich die Belastung richten muß. Unter diesem Gesichtspunkt ist es sinnvoll, frühzeitig spezielle geeignete integrative Techniken anzuwenden. Akute Reizzustände tolerieren oft keine direkte Behandlung, wie beispielsweise die Algodystrophie (schmerzhafte Gelenke mit vegetativen und trophischen Störungen). In dieser Situation empfiehlt sich die kon-

PLUS

8.4 Checkliste zur Überwachung und Überprüfung einer rheumatischen Erkrankung

Definition des Problems
- Welche Krankheitsauswirkungen sind für den Patienten relevant?
- Typische Probleme: Schmerzen, Steifigkeit, Funktionseinschränkungen im Alltag und im Beruf

Verstehen des Problems
- Aufzeigen von problemrelevanten Faktoren
  Bewegungsapparat: morphologische oder funktionelle Veränderungen (z. B. Beweglichkeit, Kraft etc.)
  Person: Lebensstil und Verhalten (z. B. allgemeine Fitneß)
  Umwelt: bautechnische Hindernisse (z. B. Treppen) und soziale Gegebenheiten (z. B. finanzielle Probleme)
- Selektion von zu behandelnden Faktoren
  Welche Faktoren sind entscheidend für das Problem?
  Welche Faktoren lassen sich modifizieren?

Planung des Behandlungskonzepts
- Auswahl der Behandlungstechniken
- Einbezug des Patienten und ggf. der Familie und des sozialen Umfelds
- Beginn und Koordination der Behandlungen
  Patienteninformation und -instruktion
  Physiotherapie
  Ergotherapie
  Verhaltenstherapie
  psychosoziale Intervention
  Arbeitsintervention

Evaluation
- ist das angestrebte Ziel erreicht, das Problem gelöst oder verbessert?
- sind problemrelevante Faktoren verbessert?
  Bewegungsapparat: z. B. Kraft, Beweglichkeit
  Person: z. B. Verhalten
- Umwelt: physische und soziale Barrieren

8.5 Phasenorientierter Behandlungsplan

Phase 1
Entzündungsbehandlung
Die Antwort auf eine Irritation oder Verletzung ist eine Entzündung im entsprechenden Gewebe (Kapillardilatation und Leukozyteninfiltration). Klinisch finden sich Rötung, Überwärmung, Schmerz und eine eingeschränkte Organfunktion (Gelenkbeweglichkeit, Kraft).
Ziel der Behandlung in dieser Phase ist die Kontrolle von Schwellung und Schmerz mit Hilfe von Ruhigstellung, Kälte (Eispackungen) und bei Bedarf die Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika.

Phase 2
Mobilisierung
Sobald die Entzündung unter Kontrolle ist, sollten die normalen Organfunktionen so rasch wie möglich wieder aufgenommen werden, um sekundäre Veränderungen zu verhindern. Eine zu lange Ruhigstellung führt zur Abnahme der Muskelkraft und der Knochenmasse und mit der Zeit zur Abnahme der Festigkeit und Flexibilität der Weichteile (z. B. frozen shoulder infolge Kapselschrumpfung) und Sehnendegeneration.
Physikalisch-medizinisch stehen in dieser Phase die Mobilisation, Wärmeanwendungen und ein statisches (isometrisches) Krafttraining im Vordergrund.

Phase 3
Kräftigung
In dieser Phase wird versucht, die Belastung zu steigern, ohne eine Exazerbation der Entzündung zu verursachen. Die statische Belastung wird durch ein dynamisches, wiederholendes Training ergänzt. Die Reaktion auf das Training ist von der Heilungsphase, der persönlichen Konstitution und dem Trainingszustand abhängig. Deshalb muß das Programm individuell definiert und kontinuierlich angepaßt werden.

Phase 4
Funktionelle Rehabilitation
Während sich bis zur Phase 3 das Training auf die irritierten Strukturen konzentriert, sollen in Phase 4 Komplexfunktionen und damit die Aktivität in Alltag, Arbeit und Freizeit wiedererlangt werden. Sehr oft, insbesondere bei Rückenproblemen, beinhaltet diese Phase eine Haltungs-, Bewegungs- und Gangschulung (ergotherapeutische Konzepte). In vielen Fällen ist auch eine medizinische Trainingstherapie sinnvoll.

sensuelle Behandlung der kontralateralen Extremität (Bäder mit ansteigender Temperatur stimulieren die neurovegetative Funktion der Gegenseite).

SERVICE Zugang zu rheumatischen Erkrankungen

Literatur

Klippel JH, Dieppe PA: Rheumatology. Mosby-Year Book Europe Limited, London 1997

Paget S, Pellicci P, Beary JF: Manual of rheumatology and outpatient orthopedic disorders. Diagnosis and therapy. 3rd ed. A Little Brown, Spiral Manual. Little, Brown and Company, Boston-Toronto-London 1993

Peterson Kendall F, Kendall McCreary E: Muskeln und Funktionen im Test. 2. Aufl., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1988

Primer on the Rheumatic Diseases. 10th ed, Arthritis Foundation, Atlanta 1997

Stucki G, Brühlmann P, Michel BA: Verlaufsbeurteilung bei chronischer Polyarthritis: neue quantitative Ansätze für die Praxis. Schweiz Med Wochenschr 125 (1995) 2003–2014

Keywords

arthritis, disability

Ansprechpartner

Arbeitskreis Rheuma-Schmerz-Psyche, Ruhr-Universität, Abt. f. Med. Psychologie, Universitätsstr. 150, 44780 Bochum, Tel 0234/7005439, Fax 0234/7094190

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., Prof. E. Genth (Präsident), Rheumaklinik und Rheumaforschungsinstitut Aachen, Burtscheider Markt 24, 52066 Aachen, Tel 0241/60964201, Fax 0241/60961963, Internet http://www.dgrh.rheumanet.org

Deutsche Rheuma-Liga e.V., Bundesverband, Frau Silvia Wollersheim, Rheinallee 69, 53173 Bonn, Tel 0228/95750-0, Fax 0228/95750-20

Rheuma-Hilfswerk Deutschland e.V., Badstr. 46, 79410 Badenweiler, Tel 07632/7540, Fax 07632/754109

Schweizerische Polyarthritikervereinigung, Fraumünsterstr. 17, 8001 Zürich

Schweizerische Rheumaliga, Renggerstr. 71, 8038 Zürich, Tel 01/4825600, Fax 01/4826439

Rheuma im Internet: http://rheuma-online.de

Patientenliteratur

Bachmann R: Rheumaschmerzen natürlich behandeln, Gräfe und Unzer Verlag GmbH, München 1996, ISBN 3-7742-1567-7

Kienholz E: Rheuma, Die verschiedenen rheumatischen Krankheitsbilder. Behandlungshinweise unter besonderer Berücksichtigung von Naturheilverfahren und Homöopathie. Trias, Stuttgart 1990, ISBN 3-89373-113-X

Kienholz E: Rheuma. Wegweiser für ein aktives Leben. Die Ursachen rheumatischer Erkrankungen. Mit natürlichen Heilmethoden den Schmerz besiegen. Rechtzeitig erfolgreich behandeln. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-715-4

Leibold G: Rheuma. Falken-Verlag GmbH, Niedernhausen/Ts.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Miehle W: Medikamentöse Therapie rheumatischer Krankheiten. Thieme, Stuttgart 1985, ISBN 3-13-667301-8

Miehle W: Rheumatoide Arthritis. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-112392-3

Miehle W: Rheumatologie in Praxis und Klinik. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-701102-7

Schmidt K: Checkliste Rheumatologie, Mitarb. v. Karl Tillmann; Hans Truckenbrodt. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-763001-0

8.2 Rheumatoide Arthritis

Peter Matthias Villiger und Pius Brühlmann

Auf einen Blick

Synonym: Chronische Polyarthritis
englisch: rheumatoid arthritis
Abkürzung: RA

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine entzündliche autoimmune Systemerkrankung, deren Hauptmerkmal eine symmetrische Polyarthritis vor allem der kleinen Hand- und Fußgelenke ist. Für die Entstehung und den Schweregrad der RA sind sowohl eine genetische Prädisposition als auch Umweltfaktoren verantwortlich. Charakteristisches serologisches Merkmal ist der Rheumafaktor, ein Auto-Antikörper, der gegen die Fc-Region des IgG gerichtet ist. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln sich oft erosiv-destruktive Gelenkveränderungen, Rheumaknoten und gelegentlich viszerale Organbeteiligungen.

- weltweite Prävalenz 0,5–1%, jährliche Inzidenz ca. 30 : 100000 Einwohner
- Altersgipfel zwischen dem 40.–50. Lebensjahr
- Frauen sind bis zur Menopause dreimal häufiger betroffen als Männer, nach dem 60. Lebensjahr ist die Inzidenz ausgeglichen
- pathogenetisch steht die Entzündung der Synovialis, die Synovialitis im Vordergrund
- der Entzündungsprozeß mit Bildung von Pannusgewebe führt zur Gelenkzerstörung
- charakteristisch ist der symmetrische Gelenkbefall, betroffen sind vor allem die Handgelenke, die Metakarpophalangeal- und proximalen Interphalangealgelenke sowie Knie- und Metatarsophalangealgelenke
- Leitsymptome sind Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen, verbunden mit morgendlicher Steifigkeit und Kraftlosigkeit
- das Spätstadium kennzeichnen Gelenkfehlstellungen und postentzündliche Arthrosen
- zur symptomatischen Behandlung werden nichtsteroidale Antirheumatika, zur lokalen (intraartikulären) Behandlung Glukokortikoide eingesetzt
- Basisbehandlung mit Antimalariamittel, Gold, Sulfasalazin und Methotrexat
- herabgesetzte Lebenserwartung gegenüber der Normalbevölkerung bei rasch destruktivem Verlauf und viszeraler Organbeteiligung
- prognostisch ungünstig sind ein bereits im Frühstadium nachweisbarer Rheumafaktor, ein persistierend erhöhtes CRP, HLA-DR4-Positivität
- häufige Todesursachen sind kardiovaskuläre Erkrankungen, Tumoren und Infektionen

Tab. 8.8 **Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis – Kriterien der American Rheumatism Association bez. American College of Rheumatology** (ACR 1987)

- Morgensteifigkeit in und um die Gelenke von mehr als einer Stunde Dauer
- Synovialitis (Arthritis) von mindestens drei Gelenkbereichen
- Synovialitis (Arthritis) von Hand-, Fingergrund- und Fingermittelgelenk
- symmetrisches Gelenkbefallmuster
- subkutane Knoten (Rheumaknoten)
- positiver Rheumafaktor
- typische radiologische Veränderungen an den Händen

Eine rheumatoide Arthritis gilt als gesichert, wenn mindestens vier der sieben Kriterien erfüllt sind.
Die ersten vier Kriterien müssen mindestens über sechs Wochen bestehen.

Tab. 8.9 **Stadieneinteilung der rheumatoiden Arthritis nach Funktionseinschränkung** (ACR 1991)

Stadium I	keine Einschränkung
Stadium II	keine Einschränkung bei alltäglichen Verrichtungen im Beruf und im Haushalt Einschränkung bei Freizeitaktivitäten
Stadium III	keine Einschränkung bei alltäglichen Verrichtungen Einschränkung in Beruf, Haushalt, Freizeit
Stadium IV	Einschränkung in allen Funktionen

Grundlagen

Epidemiologie

Die RA ist die häufigste Erkrankung des entzündlich rheumatischen Formenkreises. Die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis beträgt weltweit ca. 1%. Frauen sind zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr dreimal so häufig betroffen wie Männer.

Ätiologie

Die Ursache der rheumatoiden Arthritis ist unbekannt. Vergleichende Studien an monozygoten und heterozygoten Zwillingen belegen, daß sowohl genetische als auch exogene Faktoren bei der Krankheitsentstehung eine Rolle spielen und daß die genetische Determination nicht nur bezüglich der Inzidenz, sondern auch für die klinische Ausprägung der Krankheit von Bedeutung ist. HLA-DR4 und HLA-DR1, Genprodukte des MHC-Komplex (Major Histocompatibility Complex), prädisponieren zur RA und sind mit schweren Krankheitsverläu-

> **PLUS**
>
> **8.6 Immunpathogenese der RA**
>
> Die RA ist mit verschiedenen Genen des MHC assoziiert. Am besten untersucht ist die Bedeutung der Histokompatibilitätsantigene (HLA). Die HLA-Moleküle bestehen aus zwei Ketten, einer α- und einer β-Kette, und werden auf Grund struktureller und funktioneller Unterschiede in zwei Klassen, HLA-Klasse-I und HLA-Klasse-II, unterteilt. Klasse I umfaßt HLA-A, -B, -C, Klasse II HLA-DP, -DQ, -DR.
> Die HLA-Moleküle dienen der Präsentation kurzkettiger Peptid-Antigene, die durch intrazelluläre Vorgänge entstehen. Diese Peptid-Antigene werden in die HLA-Moleküle eingefügt und gelangen an die Zelloberfläche, wo sie von T-Lymphozyten erkannt werden und so einen immunologische Prozeß in Gang setzen.
> Molekularbiologische Methoden machten es möglich, die strukturelle Verwandschaft der verschiedenen HLA-Moleküle zu untersuchen. Es zeigte sich, daß die RA mit einer kurzen Sequenz der dritten hypervariablen Region der β-Kette des HLA-DR-Moleküls assoziiert ist. Diese Sequenz kommt in den verschiedenen DR-Molekülen vor, die zur RA prädisponieren. Der Begriff des „shared epitope" trägt dieser strukturellen Verwandtschaft Rechnung. Bemerkenswert ist außerdem eine Strukturhomologie zwischen exogenen Molekülen und dem körpereigenen HLA-DR4. Das Ebstein-Barr-Virus-codierte Protein gp-110 und das Hitzeschockprotein dnaJ von E. coli enthalten eine dem shared epitope identische Aminosäurensequenz. Diese Verwandtschaft zwischen einem körpereigenen Bestandteil und einer exogenen Substanz legt eine fehlgeleitete Immunreaktion nahe.
> Zytokine greifen regulierend und koordinierend in die verschiedenen Entzündungsvorgänge ein. So führen beispielsweise Interleukin-1 und TNF-α zu erosiv-destruktiven Gelenkveränderungen; Interleukin-6 induziert die hepatische Produktion von CRP und anderen Akute-Phase-Proteinen, Interleukin-8 und MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein) unterstützen die Wanderung von Entzündungszellen ins Gelenkkompartiment.
> Zu den Zytokinen zählen Interleukine, Interferone, Colony Stimulating Factors (CSF), Wachstumsfaktoren (Growth Factors, z. B. Platelet Derived Growth Factor PDGF), außerdem weitere Moleküle mit analogen Funktionen wie beispielsweise der Tumor- Nekrose-Faktor (TNF).

fen assoziiert. Verschiedene Viren und Bakterien werden als Auslöser der Krankheit diskutiert (s. Plus 8.6).
Epidemiologische Analysen zeigen, daß Hormone für den Verlauf der RA eine Rolle zu spielen scheinen. Dafür sprechen die 3mal häufigere Betroffenheit von Frauen gegenüber Männern und die Beobachtung, daß eine Schwangerschaft in der Mehrzahl der Fälle zu einer Remmission der Erkrankung führt. Auch hormonelle Antikonzeptiva scheinen einen günstigen Effekt zu haben.

Immunpathogenese

Derzeit geht man davon aus, daß die rheumatiode Arthritis eine Autoimmunerkrankung ist. Als Folge der Reaktion zwischen antigen-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten kommt es zur Auslösung einer Kaskade von Entzündungsreaktionen mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren, die für die typischen Beschwerden und Befunde der RA verantwortlich sind (s. Plus 8.6). Pathogenetische Bedeutung haben Zytokine, Prostaglandine und Leukotriene, Immunkomplexe, Komponenten des Komplementsystems und Autoantikörper wie Rheumafaktoren oder Kollagen-Typ-II-Antikörper.
Bereits 1940 hat Waaler im Serum von RA-Patienten einen Autoantikörper gefunden, der gegen die Fc-Region von IgG gerichtet ist. Dieser sogenannte Rheumafaktor (RF) ist allerdings nicht spezifisch für die RA, sondern tritt auch bei viralen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen, bei monoklonalen Gammopathien und im Alter auf. Im Frühstadium der RA ist der Rheumafaktor lediglich bei der Hälfte der Patienten nachweisbar, er wird im Verlauf von drei Jahren in über 80% der Fälle positiv. Der Verlauf von Rheumafaktor-positiven Erkrankungen ist in der Regel destruktiver als bei fehlendem RF.

Physiologie und Histopathologie

Die gesunde Synovialis ist aus einer oberflächlichen Schicht, der gefäßarmen Intima, und einer tiefen Schicht, der Subintima, aufgebaut. Aufgabe der Intima ist die Produktion von Gelenkflüssigkeit. Die Intima besteht aus dem Zelltyp A, der die Eigenschaften von Gewebsmakrophagen besitzt, und dem Zelltyp B, der Fibroblasten ähnlich ist. Die Subintima ist zellarm und besitzt nur wenige Fibroblasten, Fettzellen und Blutgefäße.
Bei der rheumatoiden Arthritis baut sich eine bis auf 10 Zellschichten verdickte Intima und eine neovaskularisierte Subintima mit zahlreichen Infiltraten, bestehend aus Monozyten, Lymphozyten und Plasmazellen, auf. Diese Zellinfiltrate produzieren Entzündungsmediatoren, beispielsweise Zytokine (s. Plus 8.6), und führen zum Bild der Synovialitis in Gelenken, aber auch in Bursen und Sehnenscheiden. Obwohl diese Veränderungen ein eindrückliches Ausmaß erreichen können, sind sie nicht pathognomonisch für die rheumatoide Arthritis, sondern werden auch bei anderen entzündlichen Gelenkerkrankungen gefunden.
Charakteristisch für die RA ist der sogenannte Pannus. Dieser besteht aus dicht beieinanderliegenden, proliferierenden mesenchymalen Zellen, die metabolisch hochaktiv sind und knorpeldestruktive Enzyme wie Kollagenase, Stromelysin produzieren. Typischerweise enthält der Pannus kaum Entzündungszellen und findet sich zwischen dem Ansatzbereich der Synovialmembran und der Knochen-Knorpel-Grenze. Hier fehlt der den Knochen schützende Knorpelüberzug, so daß der Knochen dem invasiv-destruktiven Wachstum des Pannus schutzlos augeliefert ist. Es kommt zu charakteristischen Knochenusuren, die radiologisch dargestellt werden können (s. Abb. 8.6 und 8.7).

Diagnostik

Die Diagnose rheumatoide Arthritis beruht nicht auf einem einzigen pathognomonischen Merkmal, sondern auf einem Zusammentreffen typischer Symptome mit klinischen, laborchemischen und radiologischen Befunden.

Frühstadium

Das Frühstadium der RA ist durch Allgemeinsymptome wie Krankheitsgefühl, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und subfebrile Temperaturen charakterisiert. Hinzu kommen Ruhe-, Bewegungs- und Dauerschmerzen an Gelenken sowie Kraftlosigkeit und eine Morgensteifigkeit, die län-

Rheumatoide Arthritis – Periphere Gelenkbeteiligung

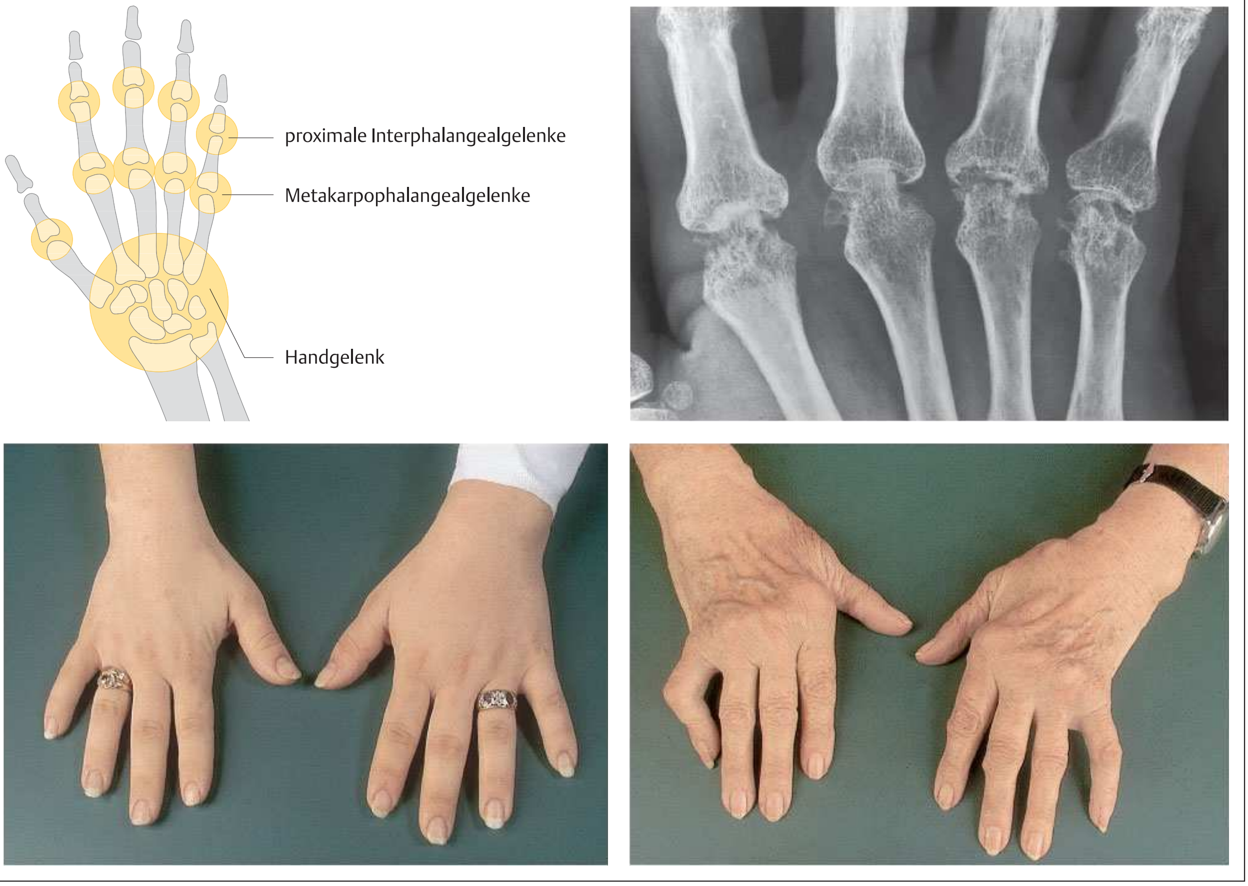


Abb. 8.6 Rheumatoide Arthritis – Periphere Gelenkbeteiligung
Oben li. Gelenkbefallsmuster der Hand, re. Begleitosteoporose und ausgeprägte erosive Veränderungen der Metakarpophalangealgelenke II–V, Gelenkzerstörung von radial und ulnar
Unten li. Frühstadium, spindelförmige Auftreibung der Metakarpophalangeal- und der proximalen Interphalangealgelenke, livide Hautverfärbung über den Gelenken, re. Spätstadium, deutliche Atrophie der Interossealmuskulatur, vorstehende Metakarpalköpfchen, Ulnardeviation der Langfinger, Knopflochdeformität des 5. Strahls

ger als eine Stunde anhält. Typisch ist eine zirkadiane Rhythmik der Gelenkbeschwerden mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden. Die Symptome sind typischerweise im Bereich der Hände ausgeprägter als im Bereich der Füße.
Die klinischen Befunde bestehen in einer symmetrischen Polyarthritis kleiner peripherer Gelenke (s. Abb. 8.6). Am häufigsten sind die Metakarpophalangeal (MCP)- und die proximalen Interphalangeal (PIP)-Gelenke der Finger sowie die, Hand-, Knie- und Metatarsophalangeal (MTP)-Gelenke betroffen, aber auch jedes andere Gelenk kann betroffen sein (s. Plus 8.7). Die befallenen Gelenke sind geschwollen, mäßig überwärmt und erscheinen gelegentlich livide, aber nicht gerötet. Eine Rötung muß den Verdacht auf eine infektiöse Arthritis oder eine Kristallarthropathie wecken. Die Gelenkschwellung ist meist Ausdruck einer Synovialitis, nur selten wird bei kleinen Gelenken ein Gelenkerguß gefunden. Die Greifkraft ist herabgesetzt und kann mit einem Manometer (z.B. einer Blutdruckmanschette) quantifiziert werden (s. Tab. 8.10).
Entzündungen im Handgelenk führen häufig zur Kompression des N. medianus und zum klassischen Karpaltunnelsyndrom. Nicht selten sind die Flexorsehnen der Finger im Bereich der Hohlhand oder die Extensorsehnen über dem Handrücken betroffen, erkennbar an einer sichtbaren Schwellung oder einem palpablen Sehnenreiben.

Spätstadium

Hände

Charakteristisch für das Spätstadium (s. Tab. 8.11) ist eine volare Subluxation der Phalangen in den MCP-Gelenken mit einer Achsenabweichung nach ulnar (s. Abb. 8.6). Die typische

Tab. 8.10 **Rheumatoide Arthritis – Klinische Befunde im Frühstadium**

- spindelförmige Auftreibung der Gelenke infolge einer weichen sulzigen Synovialitis
- Druckschmerz der synovialitisch veränderten Gelenkkapsel
- Erguß (meist nur in großen Gelenken)
- Gaenslen-Zeichen (Schmerz der MCP-Gelenke II–V bei Händedruck)
- Volarflexionsschmerz bei Beteiligung des Handgelenks
- Tendovaginitis, Tendosynovitis, Bursitis, Sehnenknötchen
- verminderte Greifkraft
- Muskelatrophie im Bereich der Mm. interossei

Prominenz der Metakarpalköpfchen ist oft weniger Ausdruck einer Synovialitis als vielmehr Folge der subluxierten Grundphalangen einerseits und einer fortgeschrittenen Atrophie der Mm. interossei andererseits. Im Bereich der PIP-Gelenke kann es durch Zerstörung der Sehnenstrukturen zur sogenannten Schwanenhals- oder Knopflochdeformität kommen. Die Knopflochdeformität beschreibt eine Flexionsfehlstellung im PIP-Gelenk mit einer Hyperextension im DIP-Gelenk, die Schwanenhalsdeformität eine Hyperextension im PIP-Gelenk, verbunden mit einer Flexionsfehlstellung im DIP-Gelenk. Daumengelenke können ebenfalls subluxieren, wobei die Zerstörung der Kollateralbänder von weit größerer Bedeutung ist, da dadurch die Greiffunktion beeinträchtigt wird.
Das Caput-ulnae-Syndrom beschreibt eine dorsale Subluxation des Ulnaköpfchens. Diese kommt durch entzündliche Veränderungen des Processus styloideus ulnae und der Ligamente zustande und birgt die Gefahr einer Ruptur der Extensorsehnen.

Wirbelsäule
Im Bereich des Achsenskelettes ist bei der RA fast ausschließlich die HWS betroffen (s. Abb. 8.7). Typisch sind

- atlanto-axiale Subluxationen
- Spondylitis oder Spondylarthritis
- segmentale Instabilität
- Ankylose

Am häufigsten treten entzündliche Destruktionen in der Höhe von C1–C2 auf. Zwischen Dens und Atlasbogen einerseits und in der Bursa zwischen Dens und Ligamentum transversum andererseits kann es zur Synovialitis und Pannusbildung kommen. Die Folgen sind erosive Veränderungen des Dens und eine Zerstörung ligamentärer Strukturen. Wird das Ligamentum transversum, welches dorsal des Dens liegt und diesen am Atlasbogen nach ventral verankert, insuffizient (atlanto-axiale Instabilität), so bleibt der Dens bei Kopfinklination zurück und engt den Spinalkanal mit möglicher Myelonkompression ein. Bei der Verlaufsbeurteilung ist daher immer an eine Beteiligung der HWS zu denken und nach Zeichen einer Myelopathie zu suchen. Die Indikation zur Röntgendiagnostik ist hier großzügig zu stellen. Notwendig sind wenigstens eine HWS-Seitenaufnahme in Inklination und eine transbuccale Aufnahme des Dens. Der Abstand zwischen vorderem Atlasbogen und Dens beträgt beim Gesunden maximal 3 mm. Eine größere Distanz oder eine mehrere Millimeter messende Differenz zwischen Inklination und Reklination spricht für eine atlanto-axiale Instabilität. Treten zervikozephale Symptome oder Hinweise für eine Kompression langer Bahnen wie Hyperreflexie oder positives Babinski-Zeichen auf, ist eine ergänzende Magnetresonanzuntersuchung (MRI) erforderlich, die Aufschluß über das Ausmaß der entzündlichen Veränderungen, die Ausdehnung des Pannus oder eine drohende oder manifeste Myelonkompression gibt (s. Abb. 8.7). Mit der MRI kann nicht nur eine Dislokation und Kompression nach dorsal, sondern auch eine Wanderung des Dens nach kranial im Sinne einer basilären Impression aufgedeckt werden. Es ist naheliegend, daß bei fortgeschrittenen Veränderungen gelegentlich vertebro-basiläre Perfusionsstörungen mit Synkopen auftreten können.

Tab. 8.11 **Rheumatoide Arthritis – Klinische Befunde im Spätstadium**

Gelenkdeformationen durch Subluxationen – Ulnardeviation in MCP-Gelenken – Knopfloch- und Schwanenhalsdeformität der Langfinger – Caput-ulnae-Syndrom
Rheumaknoten
entzündliche HWS-Veränderungen
extraartikuläre Manifestationen

Rheumaknoten
Rheumaknoten sind derbe indolente subkutan oder im Bereich von Bursen gelegene, oft am Periost fixierte Auftreibungen, die sich praktisch nur bei RF-positiven RA-Patienten finden. Sie finden sich über druckexponierten Stellen wie der proximalen Ulna, dem Sakrum, dem Okziput oder dem Achillessehnenansatz. Im fortgeschrittenen Stadium einer erosiv-destruktiven RA manifestieren sich Rheumaknoten auch in Hand- und Fußsehnen, in der Lunge, im Perikard und in anderen Organen. Im histologischen Bild ist ein fibrinoider Nekroseherd zu sehen, der von Fibroblasten umgeben ist. Unter Methotrexattherapie können Rheumaknoten an Zahl und Größe zunehmen.

Bildgebende Untersuchungen

Konventionelle dorso-ventrale Röntgenaufnahmen beider Hände einschließlich Handgelenke und beider Füße gehören sowohl zur Erstuntersuchung wie auch zur Verlaufskontrolle. Ergänzend werden Aufnahmen anderer klinisch betroffener Gelenke durchgeführt.
Als Folge des invasiv-destruktiven Pannuswachstums bilden sich Usuren (s. Tab. 8.12). Sie treten initial im lateralen und medialen Gelenkkompartiment auf, wo der Knochen nicht von Knorpel überdeckt ist. Im Gegensatz zur primären Arthrose, die meist mit einem umschriebenen Knorpelschaden beginnt, betrifft der entzündungsbedingte Knorpelschwund die gesamte Gelenkoberfläche und Arthrosezeichen wie Osteophyten und Sklerose sind geringer ausgeprägt. Zur knöchernen Ankylose kommt es bei der RA typischerweise im Bereich von Hand- und Fußwurzelknochen sowie von Segmenten der HWS.
Die Zwei-Phasen-Skelettszintigraphie kann bei klinisch unklaren Befunden hilfreiche Informationen liefern. Sie gibt Aufschluß über

- Differenzierung zwischen Arthritis und Arthralgie
- Gelenkverteilungsmuster
- Ausmaß der Entzündung

Tab. 8.12 **Rheumatoide Arthritis – Radiologische Zeichen**

radiologische Frühzeichen – periartikuläre Weichteilschwellung – Demineralisation gelenknaher Knochenanteile – Auflösung der Kortikalis (Grenzlamelle) im Bereich der Knochen-Knorpel-Grenze – Gelenkspaltverschmälerung
radiologische Spätzeichen – Usuren – Subluxationen mit Achsenabweichungen – postentzündliche Arthrosezeichen – Ankylose

Laboruntersuchungen

Die Bestimmung der Serumparameter dient der Erhärtung der klinischen Diagnose, der differentialdiagnostischen Abgrenzung und der Messung der Krankheitsaktivität. Normale Laborwerte schließen eine RA nicht aus. BSG und CRP dienen als Aktivitätsparameter. Typisch sind

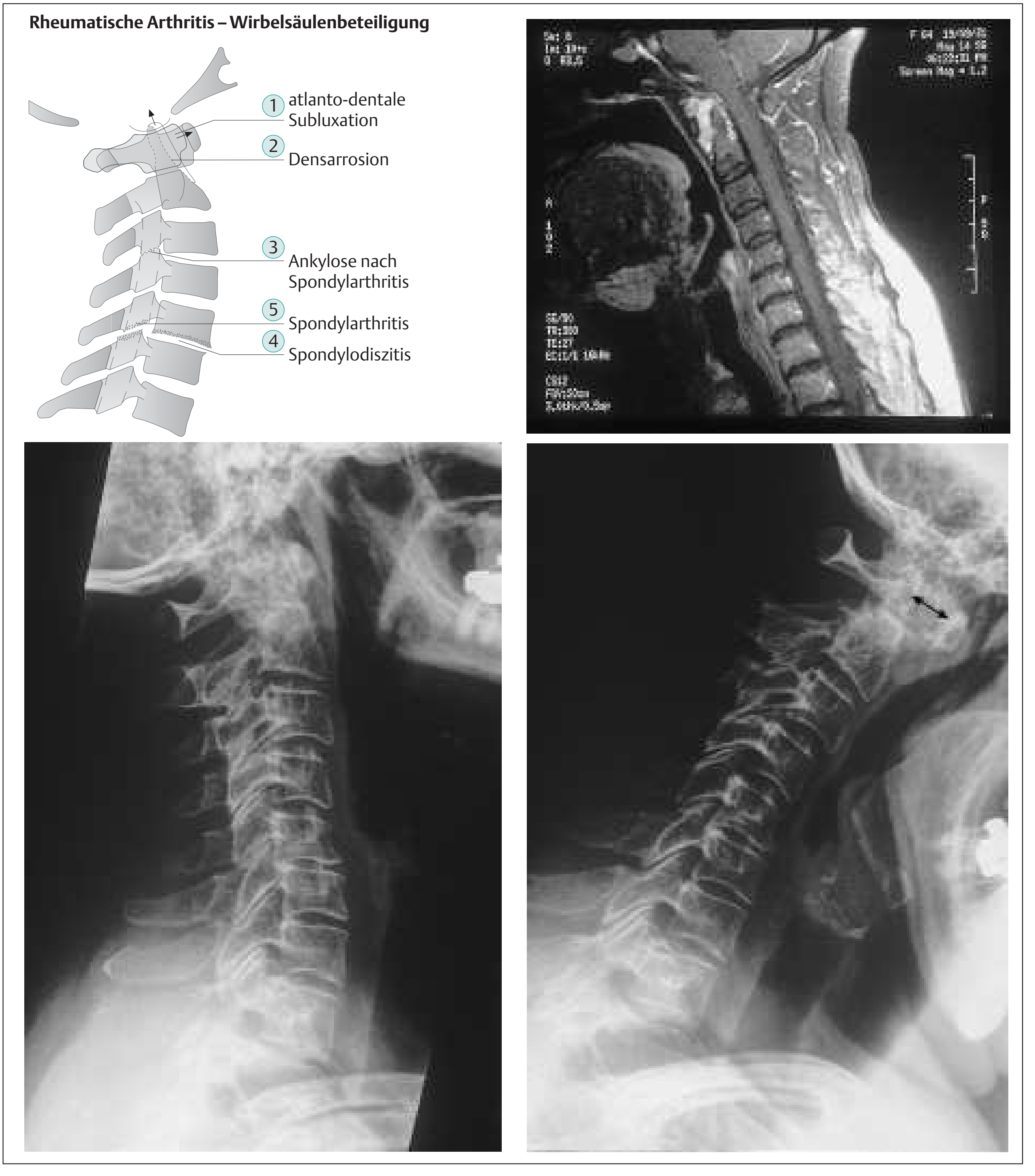


Abb. 8.7 Rheumatoide Arthritis – Wirbelsäulenbeteiligung
Oben li. Typischer Halswirbelsäulenbefall, re. vollständige Zerstörung des Dens durch Pannusgewebe (MRI nach Gadolinium)
Unten: Dokumentation der atlanto-axialen Instabilität, li. in Reklination korrektes Alignement der Wirbelkörper, re. in Inklination rutscht der 1. Wirbelkörper (Atlas) gegenüber dem 2. Wirbelkörper (Axis) nach vorn, Distanz zwischen Densvorderkante und Atlasbogenhinterrand (Pfeile) 8 mm

- positiver Rheumafaktor
- erhöhte BSG
- erhöhtes CRP
- Leukozytose
- normochrom-normozytäre Anämie
- Thrombozytose
- niedriges Serumeisen

PLUS

8.7 Rheumatoide Arthritis großer Gelenke

Ellenbogen- und Schultergelenk
Das erste klinische Zeichen einer Ellenbogenarthritis ist der Verlust der vollen Extension. Die Synovialitis oder ein Gelenkerguß wird am besten zwischen Olekranonrand und Radiusköpfchen palpiert. Meist ist die Schulter im Verlauf einer RA mitbetroffen. Die Synovialitis ist nur indirekt, aufgrund eines axillären Druckschmerzes und eines Bewegungsschmerzes, faßbar, ein größerer Gelenkerguß läßt sich ventral, unterhalb des Akromions palpieren. Die Diagnose einer Destruktion der Rotatorenmanschette ist hinsichtlich chirurgischer Interventionen wichtig. Eine Ultraschalluntersuchung läßt sowohl die Beurteilung des Gelenks als auch eine Beurteilung der Rotatorenmanschette zu.

Hüftgelenke
Die Hüftgelenke zeigen in etwa 50% der Fälle eine Arthritis. Typische Symptome sind inguinale Dauerschmerzen und eine Schmerzexazerbation bei Bewegung und Belastung. In Zweifelsfällen ist eine Ultraschalluntersuchung nützlich. In Spätstadien, insbesonders bei langjährigem Glukokortikoidgebrauch, muß bei neuauftretenden Hüftgelenkbeschwerden immer eine Femurkopfnekrose erwogen werden. Die Verdachtsdiagnose wird mittels MRI bestätigt.

Kniegelenke
Die Kniegelenke sind bei etwa 80% der Patienten betroffen. Durch Palpation lateral und medial des Ligamentum patellae kann eine Synovialitis oder ein Gelenkerguß diagnostiziert und unterschieden werden. Eine Besonderheit der Gonarthritis ist die Ausbildung einer Baker-Zyste. Bei starker Produktion von Synovia wird die Gelenkkapsel ausgeweitet und herniert nach dorsal. Sie wird beim stehenden Patienten von hinten als Raumforderung sichtbar. Die Baker-Zyste schränkt die Kniebeweglichkeit ein und kann spontan rupturieren. Die Synovia entleert sich in den Wadenbereich und führt zu ähnlichen Symptomen wie Phlebothrombosen.

Fußgelenke
Das subtalare und das talo-navikulare Gelenk sind häufiger betroffen als das obere Sprunggelenk. Das Fußgewölbe flacht bei fortschreitender Destruktion der Weichteilstrukturen ab, und es tritt eine Valgusfehlstellung des Fußes auf. Bei Befall der MTP-Gelenke kommt es häufig zu Subluxationsfehlstellungen, in der Regel zum dorsalen Abgleiten der Grundphalangen und zur Bildung von plantaren Druckstellen (Clavi).

Differentialdiagnose

DD 8.3 Differentialdiagnose rheumatoide Arthritis

Erkrankung	Befund/Hinweise
Konnektivitiden	milde Synovialitis, keine Erosionen, antinukleäre Antikörper (ANA)
Polymyalgia rheumatica	ausgeprägte Allgemeinsymptome Myalgien im Schulter-, Beckengürtel , Alter >50 Jahre, erhöhte BSR, milde Synovialitis in großen Gelenken, keine Erosionen
Spondylarthropathien	meist asymmetrischer, oligoartikulärer Gelenkbefall sowie Befall des Achsenskeletts inklusive LSG, Enthesiopathie, röntgenologisch: Knochenproliferationen; RF negativ
Lyme-Arthritis	oft isolierter Kniegelenkbefall, vorher Erythema chronicum migrans, Nachweis von Erreger-DNA im Gelenk, im Serum AK gegen Borrelien
Kristallarthropathien	meist mono-, oligoartikulär mit Rötung über Gelenk, Nachweis von Kristallen im Gelenkpunktat
Fingerpolyarthrose	nur kurzzeitige Morgensteifigkeit, keine Kraftlosigkeit, zu Beginn asymmetrischer Gelenkbefall, mehrere DIP-, PIP-Gelenke und Daumensattelgelenk, röntgenologisch: Arthrosezeichen

Extraartikuläre Manifestationen

Im Spätstadium der rheumatoiden Arthritis kann es neben den artikulären Erkrankungen zu extraartikulären Organmanifestationen mit kardialer und pulmonaler Beteiligung sowie zu entzündlichen Augenveränderungen, einer rheumatoiden Vaskulitis und Amyloidose kommen.

Kardiale und pulmonale Beteiligung

Die häufigsten kardio-pulmonalen Manifestationen sind Pleuroperikarditiden mit Ergußbildung. Das Punktat ist typischerweise proteinreich, glukosearm, RF-positiv und enthält Immunkomplexe und im Vergleich zum Serum verminderte Komplementkomponenten. Ein Perikarderguß ist hämodynamisch meist unbedeutend. Eine Beteiligung der Lungen kann sich neben einem Pleuraerguß in Form von parenchymalen Knoten, einer diffusen interstitiellen Erkrankung oder einer Bronchiolitis obliterans äußern. Rheumaknoten finden sich vor allem in der Lungenperipherie. Das Kaplan-Syndrom beschreibt eine Pneumokoniose bei RA. Die Knoten beim Kaplan-Syndrom zeigen einen Nekroseherd mit Kohlepartikeln, umgeben von proliferierenden Fibroblasten.

Augenveränderungen

Die häufigsten Beschwerden sind ein Trockenheitsgefühl im Rahmen einer Keratoconjunctivitis sicca. Die Episkleritis und die seltenere Skleritis sind typische Manifestationen einer Vaskulitis. Verschiedene Basismedikamente können zu Nebenwirkungen am Auge führen. Es handelt sich dabei meist um Katarakt oder Glaukom als Folge einer langdauernden Glukokortikoideinnahme, konjunktivale oder korneale Einlagerungen bei Goldtherapie und um Kerato- oder Retinopathie bei Antimalariabehandlung.

Vaskulitis

Die rheumatoide Vaskulitis ist selten. Sie tritt typischerweise erst nach mehrjähriger, seropositiver, nodulärer und erosiv-destruktiv verlaufender Krankheit auf. Typische Symptome und klinische Befunde sind Gewichtsverlust, Inappetenz, Krankheitsgefühl, Infarkte im Bereich der Nagelfalze und an den Akren, therapierefraktäre Beinulzera, Beteiligung der Vasa nervorum mit peripheren, sensomotorischen Störungen sowie selten ein Befall der Koronararterien, der Hirngefäße und/oder der Mesenterialgefäße. Pathogenetisch spielen zirkulierende Immunkomplexe eine Rolle. Histologisch finden sich einerseits fibrinoide Nekroseherde und entzündliche Infiltrate in den kleinen bis mittelgroßen Arterien, andererseits können die Gefäßverschlüsse auch durch proliferative Veränderungen der Intima zustande kommen. Im Gegensatz zu anderen Formen der Vaskulitis wie beispielswei-

se der Wegener-Granulomatose sind die Nieren höchst selten betroffen.

Amyloidose

Bei jahrelang aktiver RA kann in seltenen Fällen eine Amyloidose auftreten. Neben einer renalen Schädigung, die sich meist in Form einer Proteinurie äußert, kann die Amyloidose das Herz, die Leber, die Milz und den Intestinaltrakt befallen. Selten führt sie zu einer rasch progedienten Gelenkdestruktion.

Therapie

Aufgrund der unterschiedlichen Verlaufsform und der Chronizität der RA ist die Erstellung eines Therapieplans keine einmalige Entscheidung, sondern ein kontinuierlicher Prozeß. Übersicht über die therapeutischen Maßnahmen siehe Tabelle 8.13. Da trotz der therapeutischen Fortschritte die Mehrzahl der Patienten funktionelle Einschränkungen erleidet, ist die Aufklärung des Patienten hinsichtlich des Krankheitsverlaufs und der meist Jahre dauernden medikamentösen Behandlung von großer Bedeutung.

Remissionskriterien sind
- Morgensteifigkeit < 15 min
- keine Müdigkeit
- anamnestisch keine Gelenkschmerzen
- keine Druck- oder Bewegungsschmerzen der Gelenke
- keine Synovialitis (Arthritis) oder Tenosynovitis
- BSG < 30 mm (Frauen)
- BSG < 20 mm (Männer)

Physiotherapie und Ergotherapie

Während die Physiotherapie primär der Erhaltung der Funktionen des Bewegungsapparats dient, hilft die Ergotherapie, krankheitsbedingte Einschränkungen bei täglichen Verrichtungen zu minimieren. Beide Therapieformen sind daher Eckpfeiler sowohl der Behandlung als auch der Rehabilitation.

Ziele der Physiotherapie
- Schmerzlinderung
- Erhaltung oder Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit
- Erhaltung oder Verbesserung der Muskelkraft

Schmerzlindernd wirken Kälteapplikation und adäquate Lagerung der entzündeten Gelenke. Die Beweglichkeit läßt sich durch passive und aktive Mobilisierung erhalten oder wiederherstellen. Der Aufbau der Muskulatur stützt sich auf isotonische, isometrische und isokinetische Übungen. Entscheidend für das spätere Wiedererlangen der Gelenkfunktionen ist die Erhaltung der Gelenkmobilität in der akuten Entzündungsphase; die Rehabilitation beginnt also bereits während der akuten Erkrankung.

Ziele der Ergotherapie
- Erhaltung oder Wiedererlangen der bestmöglichen Lebensqualität
- Erhaltung oder Wiedererlangen der Selbständigkeit und der sozialen Aktivitäten
- optimaler Umgang mit der Krankheit

Um Folgeschäden vorzubeugen, kommt der Anleitung, wie die betroffenen Gelenke am besten geschützt werden können, eine wesentliche Bedeutung zu. Das Erlernen des gelenkschonenden Ausführens alltäglicher Verrichtungen (beispielsweise das Öffnen von Wasserhähnen) verhindert Gelenküberlastungen. Schienen oder andere Hilfsmittel können ebenfalls unterstützen. Unergonomische Bewegungsabläufe in der häuslichen Umgebung sollten erkannt, behoben und bei Bedarf um spezielle Hilfsmittel oder Einrichtungen ergänzt werden.

Tab. 8.13 **Rheumatoide Arthritis – Therapeutische Maßnahmen**

Information des Patienten
medikamentöse Therapie
– symptomatisch
nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
Analgetika
Glukokortikoide
– Basismedikamente
z. B. Antimalariamittel, Sulfasalazin, Goldsalze, Methotrexat
Physiotherapie/Ergotherapie
rheumaorthopädische Maßnahmen

Chirurgische Maßnahmen

Eine Synovektomie im frühen Krankheitsstadium kann nicht nur die Gelenkzerstörung, sondern auch die Zerstörung periartikulärer Strukturen verzögern. Meist führt sie aufgrund einer Denervation auch zur Schmerzreduktion. Häufig wird die chirurgische Synovektomie mit einer Radionuklidsynoviorthese kombiniert. Bei massiver Gelenkdeformität im Spätstadium sind Gelenkversteifung oder prothetischer Gelenkersatz oft das einzige Mittel gegen die unerträglichen Schmerzen.

Indikationen für ein operatives Vorgehen sind
- Synovektomie
- prothetischer Gelenkersatz
- Arthrodese
- Karpaltunnelsyndrom
- (drohende) Myelokompression bei atlanto-axialer Instabilität
- Weichteiloperationen (Sehnenruptur)

Medikamentöse Behandlung

Die medikamentöse Therapie hat einerseits die symptomatische Behandlung der Gelenk- und Allgemeinsymptome und andererseits die Verhinderung, Verminderung oder wenigstens Verzögerung der Organschäden zum Ziel (s. Tab. 8.14).

Zur symptomatischen Behandlung werden
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
- Analgetika
- Glukokortikoide

als Basismedikamente
- Antimalariamittel
- Sulfasalazin
- Gold
- Methotrexat
- Azathioprin
- Cyclophosphamid
- Glukokortikoide
- Ciclosporin
- Penicillamin

eingesetzt.

Symptomatische Behandlung

NSAR
Indikation
- initial und begleitend

Zu Beginn der Behandlung hochdosiert, später Anpassung der Dosierung entsprechend dem klinischen Bild.
Auf Grund des zirkadianen Rhythmus der Beschwerden (Nachtschmerzen, Morgensteifigkeit und Besserung der Gelenkbeschwerden durch Bewegung) ist es sinnvoll, während der Nacht ein Retardpräparat und morgens eine rasch wirkende Einmaldosis zu verordnen. Die individuelle Ansprechbarkeit auf die verschiedenen NSAR-Stoffklassen ist unterschiedlich, deshalb empfiehlt es sich bei ungenügender Wirkung ein NSAR einer anderen Gruppe zu versuchen. Die unerwünschten gastrointestinalen Beschwerden treten bei entsprechender Dosierung ähnlich häufig auf.

Analgetika
Indikation
- ungenügende Schmerzhemmung durch NSAR
- nichtentzündliche Schmerzen bei Periarthropathien und im Spätstadium der Erkrankung (Paracetamol, Tramadol, Codein)

Glukokortikoide
Glukokortikoide können sowohl symptomatisch als auch in niedriger Dosierung (maximal 5–7,5 mg Prednisonäquivalent/d) als Basismedikament eingesetzt werden.

Indikation
systemisch
- akuter entzündlicher Schub
- Überbrückungstherapie bis zur vollen Wirkung der Basismedikation
- Basisbehandlung vor allem bei RA im Alter
- rheumatoide Vaskulitis

lokal
- Arthritis
- Tendosynovitis
- Karpaltunnelsyndrom

Tab. 8.14 **Rheumatoide Arthritis – Medikamentöse Basistherapie**

Substanz	Dosierung ED: Erhaltungsdosis	Wirkungseintritt	Indikation	unerwünschte Wirkungen
Antimalariamittel	Hydroxychloroquin 400 mg/d ED: 200 mg/d	nach 3–4 Monaten	Arthralgien Myalgien geringe Entzündungszeichen	Exantheme Sehstörungen
Sulfasalazin	500 mg/d steigern um 500 mg/Woche ED: 2–3 g/d	nach 2–3 Monaten	mäßige Entzündung seronegative RA	gastrointestinal Exanthem, Urtikaria, Fotosensibilisierung
Gold	1. Woche: 2x10 mg i.m. 2. Woche: 2x20 mg i.m. ED: 50 mg i.m. 1x/Woche bis 1x/Monat	nach 4–6 Monaten	mäßige Entzündung	Metallgeschmack Exanthem Pruritus Stomatitis Neuropathie
Methotrexat	7,5 mg/Woche i.m. steigern um 5 mg/Monat ED: 10–30 mg/Woche	nach 4–6 Wochen	starke Entzündung erosive Veränderungen ungünstige Prognose	Nausea Schleimhautulzera Leber Lunge knochenmarktoxisch
Ciclosporin	2–3 mg/kgKG/d jeden 2. Monat steigern um 1 mg/kgKG max: 5 mg/kgKG/d	nach 8–12 Wochen	Ausweichpräparat bei Unverträglichkeit der o. g. Basismedikamente evtl. Kombination mit Methotrexat	Nierenfunktionsstörung Hypertonie Gingivahyperplasie Hypertrichose
Penicillamin	150–300 mg/d steigern um 150 mg/Monat ED: 600-900 mg	nach 2 Monaten	Ausweichpräparat bei Unverträglichkeit der o. g. Basismedikamente (selten verwendet)	Exanthem Schleimhaut Nausea Geschmacksstörungen Proteinurie
Azathioprin	1 mg/kgKG/d wöchentlich steigern ED: 75–200 mg/d	nach 4–6 Wochen	Vaskulitis Ausweichpräparat bei starker Entzündung	Haarausfall Myalgien Arthralgien knochenmarktoxisch
Cyclophosphamid	50–100 mg/d oral ED: 50–200 mg/d	4–6 Wochen	Vaskulitis Ausweichpräparat bei starker Entzündung	hämorrhagische Zystitis sekundäre Malignome (Blase, Lymphom, Leukämie)
Prednison	250 mg i. v. (Kurzinfusion) bei älteren Patienten 5–7,5 mg/d	Tage	Vaskulitis Kombination mit anderen Basismedikamenten	Osteoporose Cushing-Syndrom

Von den vielen unerwünschten glukokortikoidbedingten Wirkungen hat aus rheumatologischer Sicht vor allem die Osteoporose Bedeutung. Werden Glukokortikoide als Langzeittherapie in einer Dosierung über 7,5 mg Prednisonäquivalent/d verordnet, sollen sie durch eine Prophylaxe mit Kalzium (maximal 1500 mg/d) und Vitamin D (800 IE/d) ergänzt werden. Bei geplantem Gelenkersatz sollte wegen erhöhter Infektionsgefahr wenigstens 6 Wochen präoperativ auf die intraartikuläre Gabe von Glukokortikoiden verzichtet werden. Wenn es trotz guten Ansprechens einer Arthritis auf intraartikuläre Glukokortikoide zu wiederholten Rezidiven kommt, ist eine Radionuklidsynoviorthese oder eine chirurgische Synovektomie angezeigt.

Basisbehandlung

Gold wurde 1935 als Basistherapeutikum eingeführt und war lange das Mittel der Wahl. Heute werden dem klinischen Bild, der Krankheitsaktivität, den prognostischen Parametern und der Verträglichkeit entsprechend, als Basismedikamente Antimalariamittel, Sulfasalazin, Gold oder Methotrexat eingesetzt. Einzelheiten siehe Tabelle 8.14 und Plus 8.8. Bei der Beurteilung des Therapieeffektes ist die unterschiedliche Latenz der verschiedenen Basismedikamente bis zur vollen Wirksamkeit zu berücksichtigen.

Diätetische Maßnahmen

Verschiedene ω-3-Fettsäuren reiche Fischöle sowie die γ-Linolensäure der Nachtkerze besitzen als Substrate der Prostaglandinsynthese einen entzündungshemmenden Effekt. Auch Fasten wirkt entzündungshemmend. Insgesamt haben diätetische Maßnahmen aber keine wesentlichen Effekte auf den Krankheitsverlauf.

Behandlung der rheumatoiden Arthritis in der Schwangerschaft

Die hohe Wahrscheinlichkeit einer Remission während einer Schwangerschaft (zwei Drittel der Fälle) wird bei der Therapieplanung berücksichtigt. NSAR können bis zum letzten Trimenon nach Absprache mit dem Geburtshelfer verordnet werden. Prednison passiert die Plazentaschranke nicht, führt auch auf mütterlicher Seite nicht zu schwangerschaftsgefährdenden Nebenwirkungen. Sulfasalazin kann auch während einer Schwangerschaft eingenommen, Methotrexat soll mindestens 3 Monate vor einer Konzeption abgesetzt werden.

Verlauf und Prognose

Bei ca. einem Fünftel der Patienten führt die rheumatoide Arthritis zu Invalidität; in etwa 10% der Fälle kommt es auch zu Jahre anhaltenden Vollremissionen. Wovon der Verlauf der Erkrankung abhängt, ist nicht eindeutig vorherzusagen. Statistisch gesehen haben Frauen eine ungünstigere Prognose als Männer, bei Männern ist aber die extraartikuläre Beteiligung häufiger. Bekannt sind auch Verläufe, die ohne systemische Entzündungszeichen rasch in eine progrediente Gelenkdestruktion übergehen. Das frühe Auftreten von Knochenerosionen und von extraartikulären Manifestationen spricht für einen aggressiven Verlauf. Hochtitrige Rheumafaktoren, vor allem IgM und IgG-Klassen, ein initial hoher Wert für zirkulierende Immunkomplexe und wiederholt hohe CRP-Werte scheinen prognostisch ungünstig zu sein.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Eine umfassende Information ist die Voraussetzung für erfolgreiche medikamentöse, physikalische und ergotherapeutische Therapie.

PLUS

8.8 Besondere therapeutische Hinweise

NSAR
- von der Kombination verschiedener NSAR ist kein Wirkungsvorteil zu erwarten
- bei gastrointestinalen Ulzera in der Anamnese und hoher NSAR-Dosierung, bei über 60jährigen, bei Komorbidität und gleichzeitiger Antikoagulation sollten prophylaktisch gastroprotektiv wirksame Substanzen wie Protonenpumpenhemmer oder Prostazyklinanaloga verordnet werden
- bei älteren Patienten treten auf Grund der physiologisch eingeschränkten Nierenfunktion oder kardiovaskulären Begleiterkrankungen renale Störungen und Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts häufiger auf; im Einzelfall sind die Vor- und Nachteile einer gleichzeitigen Verordnung von NSAR und kardiovaskulären Substanzen sorgfältig abzuwägen
- chronische, NSAR-bedingte gastrointestinale Blutungen führen oft zu Eisenmangel mit deutlicher Hypochromie, Mikro- und Anisozytose der Erythrozyten; bei Frauen sind die Befunde menstruationsbedingt meist ausgeprägter

Methotrexat

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen beim Einsatz von Methotrexat betreffen den Gastrointestinaltrakt, die Lunge, die Leber und die Blutbildung.

Am häufigsten treten Nausea, Haarausfall und oberflächliche oropharyngeale Ulzera auf. Pulmonal können sich eine akute interstitielle Pneumonitis oder eine interstitielle Fibrose entwickeln. Um diese Veränderungen von interstitiellen Veränderungen im Rahmen der RA zu unterscheiden, gehören Röntgen-Thorax und Lungenfunktionsprüfung einschließlich CO-Diffusionskapazität zur Basisuntersuchung vor Therapiebeginn. Klinisch weisen Zeichen eines grippalen Infekts mit trockenem Husten und eventuell Dyspnoe auf eine pulmonale MTX-Toxizität hin.

Hepatische Schädigungen zeigen sich durch Anstieg der Transaminasen und Abfall des Serumalbumins.

Panzytopenien treten unabhängig von der Behandlungsdauer und der kumulativen MTX-Dosis auf und verlaufen gelegentlich letal. Risikofaktoren sind Alter über 60, eingeschränkte Nierenfunktion und gleichzeitige Therapie mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Um unerwünschte Wirkungen so niedrig wie möglich zu halten, kann Folsäure (1 mg/d) gegeben werden.

Felty-Syndrom

Beim Felty-Syndrom handelt es sich um eine seltene Systemmanifestation der RA. Es tritt typischerweise nach mehrjähriger RF-positiver, nodulärer und erosiv-destruktiver RA auf und ist durch die Trias
- Hepato-Splenomegalie
- Leukozytopenie (Granulozytopenie)
- therapierefraktäre Hautulzera der unteren Extremitäten mit Pigmentverschiebungen

gekennzeichnet.

Nicht selten fehlt eine aktive Arthritis. Gelenkbeschwerden sind meist Ausdruck der postentzündlichen Arthrose oder periartikulärer Weichteilüberlastung infolge von Gelenkfehlstellungen. Typische Laborbefunde sind erhöhte BSG, zirkulierende Immunkomplexe, verminderte Komplemente und eine erhöhte alkalische Phosphatase als Ausdruck der Leberbeteiligung. Die Assoziation zu HLA-DR4 in 93% der Fälle spricht für eine genetische Disposition.
Differentialdiagnostisch kommen lympho- oder myeloproliferative Syndrome, chronische Infekte oder Arzneimittelnebenwirkungen in Frage. Therapeutisch stehen weniger die Arthritiden als vielmehr die schlecht heilenden Ulzera und vor allem die prognostisch bedeutsame Infektgefährdung durch die Neutrozytopenie (Agranulozytose) im Vordergrund.
Unter einer immunsuppressiven Therapie mit Methotrexat steigen die Granulozyten an, die Abwehrlage bessert sich; ebenso nach Splenektomie, wenn die Granulozytopenie Folge eines immunvermittelten lienalen Abbaus ist. Nicht indiziert ist die Milzentfernung bei Hypersplenismus, da die lienal sequestrierten Zellen ohnehin unter Streß in Zirkulation gehen (Differenzierung Adrenalintest).
Bei wiederholten Infekten können heute rekombinante Zytokine (Colony Stimulating Factor, CSF), erfolgreich eingesetzt werden. Sie führen zu einem Anstieg der Granulozyten über eine Stimulation der Myelopoese.

Morbus Still des Erwachsenen

Sehr seltene Sonderform der rheumatoiden Arthritis im jüngeren Erwachsenenalter (16–35jährige), Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.
Charakteristisch sind Zeichen einer systemischen Entzündung mit intermittierendem Fieber > 39 °C, sowie

- Fieberschübe, Gewichtsverlust
- Arthralgien, Oligoarthritis
- lachsfarbenes flüchtiges Exanthem, vor allem am Stamm und an den proximalen Extremitäten
- Pharyngitis

Bei der klinischen Untersuchung fallen eine Hepato-Splenomegalie und eine Lymphadenopathie auf, der makulo-papulöse, meist diskrete Hautausschlag ist während der meist abendlichen Fieberschübe besser zu erkennen. Zu Beginn dominieren Arthralgien und Myalgien, die im Verlauf der Erkrankung von Arthritiden der großen Gelenke (asymmetrisches Verteilungsmuster) abgelöst werden. Relativ häufig findet sich eine Mitbeteiligung der distalen Interphalangealgelenke.

Laboruntersuchungen
- hohe BSG
- stark erhöhtes CRP
- massiver Anstieg des Serumferritins
- Leukozytose, oft leukämoide Reaktion
- Rheumafaktor und antinukleäre Antikörper negativ

Differentialdiagnostisch müssen febrile Erkrankungen wie Infekte, Neoplasien, entzündliche intestinale Erkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), ein Hämophagozytosesyndrom und Vaskulitiden ausgeschlossen werden.
Therapeutisch werden nichtsteroidale Antirheumatika eingesetzt, persistierende Beschwerden können in der Regel erfolgreich mit systemischen Glukokortikoiden behandelt werden (0,5–1 mg/kg Kg). Chronische Verläufe sind die Indikation für eine immunsuppressive Basistherapie (s. Tab. 8.14).
Prognostische Faktoren sind nicht bekannt, der Verlauf der Erkrankung ist unterschiedlich. Er reicht von einem einmaligen Schub mit Spontanremission bis zur chronischen erosivdestruktiven Gelenkerkrankung im Sinne einer RA. Die Tendenz zur Ankylosierung ist ausgeprägter als bei RA.

SERVICE Rheumatoide Arthritis

Keywords

rheumatoid arthritis

Ansprechpartner

Assoziation für Orthopädische Rheumatologie e.V., Nordwestdt. Rheumazentrum St. Josef-Stift, 48324 Sendenhorst, Tel 02526/30015-70, Fax 02526/30015-78

Schweizerische Polyarthritiker-Vereinigung, Postfach 4225, 8022 Zürich, Tel. (0041) 01-2211015

Patientenliteratur

Meske S, Lampartner-Lang R: Chronisches Gelenkrheuma. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-268-3

Thomann KD: Arthrose ist kein Schicksal. Mit dem Gelenkverschleiß leben. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-421-X

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Baumgartner H, Dvorak J, Grob D: Rheumatoid Arthritis. Current Trends in Diagnostics, Conservative Treatment and Surgical Reconstruction. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-102441-0

8.3 Kollagenosen und Vaskulitiden

Beat Michel und Pius Brühlmann

Auf einen Blick

Synonym: Konnektivitiden, entzündlich-systemische Bindegewebserkrankungen, generalisierte Autoimmunerkrankungen
englisch: connective tissue diseases, autoimmune disease

Die Kollagenosen umfassen eine größere Gruppe von entzündlich-sytemischen Bindegewebserkrankungen (s. Tab. 8.15) unterschiedlicher Ausprägung mit bevorzugtem Befall des muskuloskelettalen Systems sowie der Gefäße. Immunologische Prozesse spielen bei der Pathogenese eine wesentliche Rolle, wobei die Bildung von Autoantikörpern nicht nur als Screening, sondern auch zur weiteren Differenzierung der einzelnen Krankheitsbilder herangezogen werden kann (s. Tab. 8.16). Wegen der unklaren Ätiologie ist die Therapie unspezifisch und richtet sich gegen die entzündlich-immunologischen Prozesse bzw. behandelt hauptsächlich die vorliegenden Symptome.
Zwischen den einzelnen Kollagenosen bestehen nicht nur Gemeinsamkeiten in bezug auf die Allgemeinsymptome, sondern auch hinsichtlich der Organbeteiligung. Daneben gibt es Überlappungssymptome, die im Einzelfall mehreren Krankheiten zuzuordnen sind (z. B. Overlap von systemischer Sklerose und Polymyositis). Übergänge von einer Kollagenose zur anderen im Verlauf der Erkrankung, wie beispielsweise bei der Mischkollagenose, die im Verlauf sowohl in einen systemischen Lupus erythematodes als auch in eine klassische systemische Sklerose münden kann, kommen vor.
Nicht immer gelingt die eindeutige Zuordnung zu einer Krankheit. Fieber, Raynaud-Phänomen und antinukleäre Antikörper weisen zwar auf eine Kollagenose hin, fehlen jedoch weitere Symptome oder Befunde, läßt sich daraus keine spezifische Diagnose stellen; diese Syndrome werden als undifferenzierte Kollagenosen bezeichnet. Im weiteren Verlauf können sich undifferenzierte Kollagenosen in eine bestimmte Form diffenzieren, oder sie bleiben, besonders bei mildem Verlauf, undifferenziert. Der Anteil dieser undifferenzierten Formen dürfte außerordentlich hoch sein.

Tab. 8.15 **Kollagenosen – Spezifische Symptome und Befunde**

Erkrankung	Befund/Hinweise
Lupus erythematodes	– Schmetterlingsexanthem – diffuse Alopezie – Fotosensitivität – nichterosive Polyarthritis – Nierenbeteiligung
systemische Sklerose	– Hautinduration (Sklerodermie) – Raynaud-Phänomen – basale symmetrische Lungenfibrose – ösophageale Motilitätsstörung
Dermato-/Polymyositis	– Muskelschwäche bei Myositis – periorbitale lilafarbene Hautveränderungen
Mischkollagenose	– Kombination von Symptomen und Befunden einzelner Kollagenosen – diffuse Schwellung von Händen und Fingern bei ausgeprägtem Raynaud-Phänomen
Sjögren-Syndrom	– Trockenheitssymptome (Augen, Mund)
Polymyalgia rheumatica	– heftige Schulter- und Nackenschmerzen – ausgeprägte Morgensteifigkeit – druckschmerzhafte Oberarmmuskulatur
undifferenzierte Kollagenosen	– Fieber – Raynaud-Phänomen – antinukleäre AK, – keine weiteren spezifischen Symptome und Befunde

Tab. 8.16 **Kollagenosen – Screening mit antinukleären Antikörpern** (ANA)

Erkrankung	Häufigkeit von ANA (%)	andere typische Autoantikörper
Lupus erythematodes	> 90	Sm, dsDNS
systemische Sklerose	> 90	Scl-70, Centromer
Dermato-/Polymyositis	70	Jo-1
Mischkollagenose	> 90	U1-RNP
Sjögren-Syndrom	80	Ro (SSA), La (SSB)
undifferenzierte Kollagenosen	75	–

Systemischer Lupus erythematodes

Auf einen Blick

englisch: systemic lupus erythematosus
Abkürzung: SLE

Der systemische Lupus erythematodes ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Gefäß-Bindegewebsapparats, die schubweise verläuft und Haut, Gelenke und innere Organe betreffen kann. Die Ursache ist unbekannt. Es werden genetische und exogene Faktoren (UV-Licht) bei der Krankheitsentstehung diskutiert. Die Diagnostik wird durch die Kriterien der ACR-Klassifikation erleichtert (s. Tab. 8.17). Die Therapie des akuten Schubs besteht im Einsatz von Kortikoiden. Als Langzeittherapie stehen Antimalariamittel und Immunsuppressiva zur Verfügung.

Tab. 8.17 **Systemischer Lupus erythematodes – ACR-Klassifikationskriterien** (1982, modifiziert 1997)

Kriterium	Definition
Schmetterlingsexanthem	– flaches oder erhabenes Exanthem beider Wangen, die Nasolabialfalten aussparend
diskoide Hautläsionen	– erythematöse erhabene Flecken mit keratotischer Schuppung und atrophischen Narben
Fotosensitivität	– Hautrötung infolge einer ungewöhnlichen Reaktion auf Sonnenlicht (anamnestisch oder beobachtet)
Ulzerationen	– orale oder nasopharyngeale Ulzerationen (ärztlich beobachtet)
Arthritis	– nichterosive Arthritis von zwei oder mehr Gelenken (Druckschmerz, Schwellung oder Erguß)
Serositis	– Pleuritis – Perikarditis
Nierenerkrankung	– persistierende Proteinurie (> 0,5 g/d oder > 3 + und darüber, falls nicht quantifiziert) – Zylindrurie (Erythrozyten, Hämoglobin)
neurologische Erkrankung	– Krampfanfälle – nichtmedikamentöse oder metabolisch bedingte Psychose
hämatologische Erkrankung	– hämolytische Anämie (mit Retikulozytose) – Leukozytopenie (< 4000/µl) – Lymphozytopenie (< 1500/µl) – Thrombozytopenie (< 100000/µl)
immunologische Befunde	– Anti-DNS- Antikörper – Anti-Sm-Antikörper – Anti-Phospholipid-Antikörper
antinukleäre Antikörper	– erhöhte Titer nichtmedikamentöser Genese

Grundlagen

Epidemiologie

Die Erkrankung ist weltweit verbreitet mit einer Prävalenz von 30 : 100000 und einer jährlichen Rate von Neuerkrankungen mit 5 : 100000. Östrogene scheinen bei der Krankheitsauslösung eine wichtige Rolle zu spielen, da Frauen im Alter zwischen 15 und 65 Jahren 6–10mal häufiger erkranken als Männer, während bei Kindern und Erwachsenen nach dem 65. Lebensjahr das Verhältnis ausgeglichen ist. Bei monozygoten Zwillingen tritt der SLE vermehrt bei beiden auf.

Ätiopathogenese

Die Ursache des SLE ist unbekannt; hormonelle und exogene Faktoren (z. B. Medikamente s. Plus 8.9), genetische Disposition und verschiedene Immunmechanismen (s. Plus 8.10) sind bei der Krankheitsentstehung mitbeteiligt. Eine besondere Rolle fällt der Ultraviolettbestrahlung zu, die sowohl lokale Hautsymptome auslösen bzw. prägen als auch zu Krankheitsexazerbationen führen kann.
Es gibt kaum eine Erkrankung, bei der mehr und tiefgreifendere immunologische Veränderungen gefunden werden. Neben Störungen der T- und B-Zellen sind die Vielzahl der Antikörper sowohl gegen nukleäre als auch gegen zytoplasmatische Antigene und die daraus entstehenden Immunkomplexe charakteristisch. Diese Immunkomplexe aus Immunglobulin, Antigen und Komplementfaktoren lagern sich in verschiedenen Organen ab und führen zu Gewebeschädigungen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Dem ausgeprägten Krankheitsbild des sytemischen Lupus erythematodes geht ein Frühstadium mit überwiegend unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Raynaud-Phänomen, Exanthem an Extremitäten oder milde Myositis voraus. Im Frühstadium der Erkrankung können deshalb

- Sonnenempfindlichkeit mit typischen Auswirkungen wie Exantheme (s. Abb. 8.8)
- vermehrte Müdigkeit
- Leistungsschwäche
- vermehrte Arthralgien
- meist vorübergehende diffuse Alopezie

- Morgensteifigkeit der Hände (Untersuchung in den Morgenstunden entscheidend, Finger- und Handkompressionsschmerz als Hinweis auf eine milde Arthritis)

auf die Diagnose hinweisen und eine Untersuchung auf antinukleäre und Anti-DNS-Antikörper veranlassen.

PLUS

8.9 Medikamentös induzierter Lupus erythematodes

Sichere Auslöser sind Chlorpromazin, Methyldopa, Hydralazin, Procainamid und Isoniazid. Für zahlreiche andere Medikamente ist der Zusammenhang nicht gesichert. Klinisch treten neben Allgemeinsymptomen häufig Fieber, Arthritis sowie eine Serositis auf, ZNS- und Nierenbeteiligung sind selten. In über 90% der Fälle finden sich Anti-Histon-Antikörper, die aber nicht beweisend sind, da sie auch beim systemischen Lupus in 70% der Fälle auftreten. Anti-dsDNS-Antikörper sind, wenn positiv, in der Regel niedrigtitrig. Die Symptome bilden sich nach Absetzen der Medikamente rasch zurück, Antikörper bestehen über längere Zeit.

8.10 Antiphospholipid-Syndrom

Serologische Marker sind Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper und/oder Lupus-Antikoagulans). Das Syndrom kann sowohl einen SLE begleiten oder als eigenständiges Krankheitsbild auftreten, ohne die Kriterien eines systemischen Lupus zu erfüllen. Klinische Manifestationen sind venöse und arterielle Thromboembolien, wiederholte Aborte (gehäuft in der 2. Schwangerschaftshälfte) sowie eine Thrombozytopenie. Auch Epilepsie, Chorea, Querschnittsmyelopathie, Herzklappenveränderungen (vor allem mitral) treten gehäuft auf. Diagnostisch wegweisend sind die klinische Symptomatik und hochtitrige IgG-Antiphospholipid-Antikörper.



Abb. 8.8 Systemischer Lupus erythematodes – Typisches Gesichtsexanthem mit Aussparung der Naso-Labialfalte

Diagnostisches Vorgehen

Typisch für den aktiven SLE ist ein normales bzw. niedriges C-reaktives Protein (CRP) bei erhöhter Blutsenkungsreaktion. Als Ausnahmen können Serositis sowie Arthritis (ausgeprägte Synovialitiden) zu einem CRP-Anstieg führen; demzufolge zwingt ein hohes CRP bei SLE zur Infektsuche.
Liegen gleichzeitig vier oder mehr der ACR-Klassifikationskriterien vor, kann definitiv die Diagnose eines klinisch manifesten SLE gestellt werden (s. Tab. 8.17).
Der subakute Lupus erythematodes ist eine Sonderform mit starker Fotosensitivität und anulär papulösen, schuppenden Exanthemen mit Hyperpigmentation an lichtexponierten Stellen, vor allem im Gesicht, am Hals, an Schultern, Armen und den oberen Thoraxpartien. Positive Anti-Ro-Antikörper, häufig negative antinukleäre Antikörper. Bis zu 50% aller Patienten entwickeln systemische Manifestationen.

Differentialdiagnose

DD 8.4 Differentialdiagnose systemischer Lupus erythematodes

Erkrankung	Befund/Hinweise
rheumatoide Arthritis	– deutliche Morgensteifikeit – meist ausgeprägtere Synovialitis – keine Anti-ds-DNS-Antikörper – Erosionen
systemische Sklerose	– Raynaud-Phänomen meist ausgeprägter – Kontrakturen – Hautinduration – Teleangiektasien – kapillarmikroskopisch bereits früh dilatierte Kapillaren mit avaskulären Feldern
Dermato-/Polymyositis	– Muskelenzyme meist deutlich erhöht – Hautbeteiligung meist periorbital und über Gelenkstreckseiten – Kraftverlust ausgeprägter als Myalgie
Antiphospholipid-Syndrom (primär)	– arterielle und venöse Thrombosen – Antiphospholipid-Antikörper, aber keine lupusspezifischen Antikörper

Therapie

Allgemeine Maßnahmen können zur Krankheitsberuhigung beitragen. Sonnenlichtexposition, Streß, Aufregung sowie die Einnahme von Östrogenen und Sulfonamiden sollten möglichst vermieden werden.

Behandlung des akuten Schubs

Im akuten Schub mit Organbeteiligung sind Steroide (Methylprednisolon, Prednison) das Mittel der Wahl (s. Plus 8.11). Bei Beteiligung von lebenswichtigen Organen wie Niere und ZNS, aber auch bei fulminanter Vaskulitis werden Steroide hochdosiert eingesetzt. Nach Beherrschung des akuten Schubs rasche Dosisreduktion und Übergang zur Langzeittherapie. Bei leichter oder fehlender Organbeteiligung genügen entsprechend niedrigere Steroiddosen.

PLUS

8.11 Behandlung des akuten Schubs

Kortikosteroide

Indikation
- schwerer akuter Schub mit Organbeteiligung
- rezidivierender Schub ohne wesentliche Organbeteiligung

Dosierung
- Prednison >1 mg/kgKG/d oder Methylprednisolon 250–1000 mg/i. v. während der ersten Tage
- rasche Dosisreduzierung und Übergang zur Langzeittherapie (möglichst ≤7,50 mg/d)

Unerwünschte Wirkungen
- Osteoporose, Cushing-Syndrom
- selten Osteonekrose der großen Gelenke

Kontraindikation
- keine absoluten, falls die Krankheitsaktivität dies erfordert

cave!
Infektrisiko bei Kombination mit Cyclophosphamid!

Kommentar
In vielen Fällen sind Kortikosteroide als Medikation unverzichtbar. Unbedingt die möglichst niedrige Dosis anstreben; als Langzeitbehandlung mit Antimalariamitteln und Immunsuppressiva kombinieren.

8.12 Langzeitbehandlung

Antimalariamittel

Indikation
- Allgemeinsymptome, muskuloskelettale Beschwerden, Hautbeteiligung, Serositis

Dosierung
- in den ersten 1–2 Monaten Hydroxychloroquin 200–400 mg/d oder Chloroquin 250 mg/d
- Dosisreduktion bei entsprechender Besserung der Symptome (Dosisreduktion oder Verlängerung des Verabreichungsintervalls)

Unerwünschte Wirkungen
- gastrointestinale Beschwerden
- Retinopathie (bei Beachtung der empfohlenen Dosierung meist reversibel)
- selten Myopathie

Kontraindikation
- bestehende Retinopathie
- relativ: Schwangerschaft

Kommentar
Antimalariamittel sind die Grundpfeiler der Lupustherapie. Das Absetzen der Medikation ist mit einem hohen Risiko der Krankheitsreaktivierung verbunden; jährliche Kontrolluntersuchung der Augen.

Kortikosteroide
(niedrigdosiert)

Indikation
- bei ausbleibendem bzw. ungenügendem Ansprechen auf Antimalariamittel
- Schubrezidiv ohne wesentliche Organbeteiligung

Dosierung
- Prednison-Äquivalent <7,5 mg/d

bei Rezidiv
- Prednison-Äquivalent <0,5 mg/kgKG/d, dann Reduktion

Azathioprin

Indikation
- Lupusaktivität mit leichter bis mäßiger Organbeteiligung (Niere, Lunge), die nicht auf Antimalariamittel und Kortikosteroide anspricht

Dosierung
- 1–4 mg/kgKG/d

Unerwünschte Wirkungen
- gastrointestinale Beschwerden
- knochenmarktoxisch
- leicht erhöhte Malignomrate wahrscheinlich
- selten hepatotoxisch

Kontraindikation
- Schwangerschaft

Kommentar
am besten verträgliches Immunsuppressivum, Alternative zu Cyclophosphamid

Cyclophosphamid

Indikation
- schwere Organbeteiligung (insbesondere Niere, ZNS, Vaskulitis)

Dosierung
- Pulstherapie: 3–6 monatliche Pulse mit einer Dosis von 0,5–1,0 g/m^2, entsprechen ca. 500–1000 mg/Bolus (abhängig von klinischem Befund und Nierenfunktion)
- Alternativ: 1–3 mg/kgKG/d oral

Unerwünschte Wirkungen
- zytotoxisch
- Infektabwehrschwäche
- gastrointestinale Beschwerden
- reversible Alopezie
- Immundefizienz
- Gonadeninsuffizienz
- hämorrhagische Zystitis
- erhöhte Malignomrate bei Langzeittherapie

Kontraindikation
- Schwangerschaft
- akute virale oder bakterielle Infekte

Kommentar
Strenge Überwachung notwendig: neutrophile Granulozyten nicht <1000/µl bzw. Leukozyten nicht <2000/µl, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Mesna (2-Mercaptoethansulfonsäure-Na-Salz/R.L). Antidotprophylaxe zur Cyclophosphamid-Urotoxizität zum Schutz der Harnblase. Nach Behandlung des akuten Schubs Übergang zu einer Langzeittherapie mit Azathioprin oder äquivalenten Immunsuppressiva.

Nichtsteroidale Antirheumatika

Indikation
- Arthralgien, Myalgien

Dosierung
- Präparate mit langer Halbwertszeit bevorzugen, z. B. Diclofenac 100 mg retard, Flurbiprofen 200 mg retard

Unerwünschte Wirkungen
- gastrointestinale Beschwerden
- Magen-Darm-Ulzera
- Wasserretention

Kontraindikation
- Magen-Darm-Ulzera
- Niereninsuffizienz

Kommentar
Zur Langzeittherapie nur einsetzen, wenn Antimalariamittel nicht oder nur ungenügend wirksam. Strenge Indikationsstellung bei gleichzeitig notwendigem Steroidbedarf und Nierenbeteiligung.

Langzeitbehandlung

Bei Nieren- und ZNS-Beteiligung sowie bei einer Vaskulitis ist Cyclophosphamid entweder als Bolus (von vielen bevorzugt) oder oral das Mittel der Wahl (s. Plus 8.12). Nach Rückgang der Krankheitsaktivität Erhaltungstherapie mit Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid) in niedriger Dosierung, meist in Kombination mit Steroiden, wobei eine Prednison-Äquivalenzdosis von 10 mg oder darunter anzustreben ist. Die Basismedikation jeder Langzeittherapie ohne bedrohliche Organbeteiligung sind Antimalariamittel, am häufigsten Hydroxychloroquin und Chloroquin. Sie wirken am günstigsten bei Gelenk- und Hautbeteiligung, scheinen aber auch andere Manifestationen zu beeinflussen.

Zusätzliche Maßnahmen

Nichtsteroidale Antirheumatika können bei Arthralgien und Myalgien eingesetzt werden. Eine begleitende Hypertonie als wichtiges prognostisches Kriterium muß ebenfalls entsprechend behandelt werden. Bei rezidivierenden Thrombembolien des Antiphospholipid-Syndroms werden Antikoagulanzien eingesetzt, da Immunsuppressiva und Acetylsalicylsäure nur ungenügend wirksam sind.

Verlauf und Prognose

Die Frühprognose des SLE bestimmt die Aktivität der Erkrankung, insbesondere die Beteiligung der Nieren und des ZNS sowie assoziierte Infektionen. Die Spätprognose prägen atherosklerotisch bedingte Begleiterkrankungen und die arterielle Hypertonie. Therapeutische Fortschritte, aber auch eine frühere Diagnosestellung führen zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebensdauer. Über 90% der Erkrankten überleben heute 5 Jahre, 80–90% 10 Jahre.
Während die Fertilität nicht beeinträchtigt ist, treten bei lupuskranken Frauen gehäuft Aborte und Frühgeburten auf. Anti-Ro- und Anti-La-Antikörper können das fetale kardiale Reizleitungssystem schädigen und zu intrauterinem Tod oder kongenitalem AV-Block führen. Bei weniger als einem Viertel der Patientinnen verstärkt sich die Aktivität des SLE während der Schwangerschaft

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Besprechung der individuellen Unsicherheiten betreffend Verlauf und Prognose, Aufklärung über
- Alarmsymptome wie Atemnot
- rasche Gewichtszunahme
- neurologische Störungen

Systemische Sklerose

Auf einen Blick

Synonym: systemische Sklerodermie
englisch: systemic sclerosis, scleroderma
Abkürzung: PSS

Die systemische Sklerodermie ist eine immunologische Erkrankung, bei der klinisch eine diffuse oder begrenzte Fibrose der Haut (Sklerodermie) und des subdermalen Bindegewebes sowie sklerosierende Veränderungen innerer Organe wie Gastrointestinaltrakt, Herz, Lunge und Nieren im Vordergrund stehen.

Pathologische Kennzeichen sind
- fibrosierende Gefäßveränderungen und
- Anhäufung extrazellulärer Matrix, besonders Kollagen

Spezifisch für die systemische Sklerose ist der Nachweis antizentromerer und antinukleärer (Scl-70) Antikörper. Die Therapie ist symptomatisch (Immunsuppressiva), Organbeteiligungen müssen entsprechend behandelt werden.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz beträgt 20 : 100000 bei einer jährlichen Inzidenz von 2 : 100000. Milde Formen, bei denen die Hautmanifestationen im Vordergrund stehen (limitierte Form), werden oft nur zufällig diagnostiziert. Das typische Manifestationsalter liegt zwischen dem 30.–50. Lebensjahr, wobei die Erkrankung auch in jedem Lebensalter auftreten kann. Frauen sind etwa viermal häufiger betroffen als Männer.

Ätiopathogenese

Die Krankheitsursache ist unbekannt. Vermutet werden Endothelzell-Läsionen, die eine Aktivierung des Immunsystems auslösen (s. Plus 8.13). Genetische Faktoren scheinen keine spezifische Rolle zu spielen. Obwohl die systemische Sklerose weltweit auftritt, scheinen bei einer Minderheit von Patienten polymere Kunststoffe wie Vinylchlorid oder Epoxidharze ätiologisch bedeutend zu sein. Wahrscheinlich

PLUS

8.13 Pathogenese der systemischen Sklerose

Am Anfang des pathogenetischen Prozesses wird ein auslösendes Ereignis vermutet, das über eine Endothelzell-Läsion eine Aktivierung des Immunsystems auslöst. Die Veränderungen am Gefäßendothel führen zur Ausschüttung der Thrombozytenfaktoren PDGF (platelet derived growth factor) und TGF-β (transforming growth factor β) sowie zur Proliferation von Fibroblasten und einer vermehrten Matrixsynthese. Die Aktivierung von Immunzellen (T-Zellen, Makrophagen) führt ebenfalls über die Vermittlung zahlreicher Zytokine zur Fibroblastenaktivierung und Bildung von Extrazellulärmatrix. Das Ergebnis dieser Vorgänge ist eine zunehmende Sklerosierung, die sich als allmähliche Einschränkung von Organfunktionen auswirkt. Ob den verschiedenen Antikörpern gegen Autoantigene eine pathogenetische Rolle zufällt oder ob sie nur eine Begleiterscheinung des Krankheitsprozesses darstellen, ist unklar.

führen diese exogenen Noxen über Endothelschäden und Plättchenaktivierung zur Ausbildung einer Sklerodermie.

Klinisches Bild und Diagnostik

Klinisch werden eine limitierte und eine diffuse progressive Form unterschieden (s. Abb. 8.9).

Limitierte systemische Sklerose
- Hautveränderungen distal der Ellenbogen- und der Kniegelenke
- Hautveränderungen im Gesicht

Diffuse systemische Sklerose
- Hautveränderungen auch proximal der Ellenbogen- und Kniegelenke
- Hautveränderungen am Rumpf

Die Unterscheidung beruht auf der unterschiedlichen Prognose, da der Krankheitsverlauf der diffusen Sklerodermie vom Ausmaß der Organbeteiligung geprägt ist. Wegweisend ist unter anderem der Zeitpunkt, zu dem das Raynaud-Syndrom im Krankheitsverlauf auftritt: bei der limitierten Form meist Jahre vor der Krankheitsmanifestation, bei der diffusen Form praktisch immer unmittelbar mit oder kurz nach Auftreten der Hautindurationen bzw. der ödematösen Schwellung. Ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist das Sehnenreiben an der Innenhand, das bereits im Frühstadium der Erkrankung bei der diffusen Form in über ⅔ der Fälle palpiert werden kann. Tabelle 8.18 faßt die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale zwischen diffusem und limitiertem Hautbefall-Typ zusammen.

Tab. 8.18 **Unterscheidung limitierte und diffuse Sklerodermie**

	limitierte Sklerodermie	diffuse Sklerodermie
Befund	(%)	(%)
– Raynaud-Syndrom	99*	90**
– Sehnenreiben	5	70
– Kontrakturen	45	85
– Teleangiektasien	90	60
– Kalzinose	40	20
– primär pulmonale Hypertonie	25	5
– renale Krise	1	20
Antikörper		
– Anticentromer-AK	50	5
– Anti-Scl-70	40	70
Prognose		
– 5-Jahres-Überleben	90	70
– 10-Jahres-Überleben	70	50

* vor Auftreten der Erkrankung
** mit Auftreten der Erkrankung

Symptomatik der limitierten Form

Hautindurationen entwickeln sich allmählich über viele Jahre, Organerkrankungen treten im allgemeinen erst nach zehn oder mehr Jahren auf. Prognostisch gefürchtet ist die schwer zu behandelnde primäre pulmonale arterielle Hypertonie.

Symptomatik der diffusen Form

Im Gegensatz zur limitierten Form ist die diffuse Form durch eine rasche Progredienz der Hautveränderungen in den ersten 2–3 Jahren gekennzeichnet; während dieser Zeit treten auch Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, der Lunge, der Nieren sowie des Herzens auf. Nach etwa vier Jahren bildet sich die Hautinduration allmählich spontan zurück (s. Tab. 8.19), während die Organmanifestation unterschiedlich schnell fortschreitet.
Die Kombination von Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie und Teleangiektasien wird als CREST-Syndrom bezeichnet und tritt überwiegend bei limitiertem Hautbefall auf. Wegen der besseren Prognose wird es diagnostisch von der diffusen Form der systemischen Sklerose unterschieden.



Abb. 8.9 Systemische Sklerose
oben: diffuser Hautbefall, Sklerodermie und Teleangiektasien
unten: Sklerodaktylie, trophische Störungen (sog. Rattenbißnekrosen), Kalkdepots (an die Oberfläche durchbrechend, schwarz) Nagelwachstumsstörung

Diagnostisches Vorgehen

Verdächtig sind
- Arthralgien, Myalgien mit Spannungsgefühl und Tendenz zu Kontrakturen
- diffuse Ödembildung an Händen und Fingern
- schweres Raynaud-Syndrom mit subjektivem Hautspannen oder Schluckstörungen, Sodbrennen
- Raynaud-Phänomen mit hochtitrigen antinukleären Antikörpern

Sicherung der Diagnose

Kapillarmikroskopie des Nagelfalzes mit Kapillardilatationen, avaskulären Zonen und Extravasaten, antinukleäre Antikörper, Zentromer- und Scl-70-Antikörper im Serum

Tab. 8.19 **Systemische Sklerose – Organbeteiligung und Befunde**

Gefäße
- Raynaud-Syndrom mit Durchblutungsstörungen der Finger, Zehen, Ohren (seltener), Nase
- akrale ischämische Ulzerationen
- vasospastische Durchblutungsstörungen innerer Organe (Nieren, Herz, Lunge)
- Teleangiektasien

Haut
- im Frühstadium ödematöse Schwellung
- später Induration und Verdickung, Trockenheit, Pruritus, subkutane Kalzinose vorwiegend an Händen und Vorderarmen
- spröde Haare

Muskulatur und Gelenke
- Arthralgien, milde Arthritis mit Tenosynovitis
- Flexionskontrakturen, vor allem Fingergelenke
- Myalgien, Myopathie mit Muskelschwäche und Muskelatrophie
- eingeschränkte Mundöffnung mit verkürzter Kieferkommissur und verkürztem Zungenband

Radiologische Zeichen
- Knochenresorption im Bereich der Mandibulakondylen
- akrale Osteolysen
- selten erosive Fingergelenkveränderungen

Lunge
- Dyspnoe mit trockenem Husten
- symmetrische basale interstitielle Fibrose
- primäre oder sekundäre pulmonale arterielle Hypertonie

Herz
- Herzinsuffizienz infolge myokardialer Fibrosierung
- Perikarderguß
- Herzrhythmusstörungen

Nieren
- renale Krise mit Hypertonie, rasch progrediente Niereninsuffizienz, mikroangiopathische Hämolyse, Thrombozytopenie

Magen-Darm-Trakt
- Ösophagusmotilitätsstörung mit Dysphagie und sekundärer Refluxösophagitis
- Malabsorption mit Gewichtsverlust
- Dünndarmdysfunktion mit vermehrtem Bakterienwachstum und Diarrhoe
- Pseudodivertikel im Kolon

Nerven
- Karpaltunnelsyndrom
- Trigeminus-, seltener Fazialisneuralgie

Therapie

Es gibt keine kurative Behandlung; die therapeutischen Maßnahmen richten sich ausschließlich nach der Krankheitsaktivität, der jeweiligen Organbeteiligung sowie der Progredienz der Erkrankung (s. Plus 8.14). Allgemeine Maßnahmen sind Kälteschutz sowie Physiotherapie und Bindegewebsmassagen zur Mobilisierung bzw. Prävention von Kontrakturen.

Organkomplikationen wie Diarrhoe infolge Hypomotilität und bakterieller Überbesiedelung können beispielsweise in 14tägigen Intervallen mit Tetrazyklin behandelt werden, eine Niereninsuffizienz mit persistierender Hypertonie ist möglicherweise die Indikation für eine Dialysebehandlung oder eine Nierentransplantation.

Experimentell werden derzeit D-Penicillamin und Ciclosporin zur Behandlung eingesetzt; die Rate renaler Komplikationen ist dabei hoch!

PLUS

8.14 Therapie der systemischen Sklerose

Gefäße

Vaskuläre Spasmen und Ischämie
- Kalziumantagonisten, z. B. Nifedipin 20–60 mg/d in Retardform
- bei trophischen Störungen Iloprost

cave!
Kalziumantagonisten verstärkten Motilitätsstörungen des Ösophagus.

Muskeln und Gelenke

Schwellung und Ödembildung, besonders im Frühstadium
- niedrigdosierte Kortikosteroide, z. B. Prednison < 10 mg/d
- evtl. nichtsteroidale Antirheumatika

Ausgeprägte Myositis
- kurzfristig höherdosierte Steroidtherapie, z. B. Prednison 20–30 mg/d

Persistierende Arthritis, Myalgien und Arthralgien
- Antimalariamittel, z. B. Hydroxychloroquin 200–400 mg/d, Chloroquin 250 mg/d

cave!
Hypertonie und Nierenversagen bei hohen Steroiddosen

Refluxösophagitis
- z. B. Omeprazol 20 mg/d

Differentialdiagnose

DD 8.5 Differentialdiagnose systemische Sklerodermie

Erkrankung	Befund/Hinweise
Polyvinylchlorid-Erkrankung	– Anamnese
eosinophile Fasziitis	– eosinophile Entzündung der Muskelfaszien ohne Organbeteiligung – kein Raynaud-Phänomen – keine Induration der Finger
Eosinophilie-Myalgie-Syndrom	– nach Behandlung mit L-Tryptophan – Myalgien – Eosinophilie – keine Beteiligung der Finger
Sklerödem und Skleromyxödem	– kein Raynaud-Phänomen – keine Beteiligung der Finger

Verlauf und Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Sklerodermiepatienten liegt bei 70–90%. Die limitierte Form verläuft überwiegend günstiger als die diffuse systemische Sklerose, bei der es häufiger zu schwerwiegenden Manifestationen an inneren Organen kommt. Prognostisch ungünstig ist das Auftreten einer primären oder sekundären pulmonalen Hypertonie und einer Niereninsuffizienz.

Dermato-/Polymyositis

Auf einen Blick

Der Begriff Polymyositis beschreibt eine Gruppe erworbener entzündlicher nichtbakterieller Muskelerkrankungen, bei denen es innerhalb von wenigen Wochen oder Monaten im Bereich der Becken- und/oder Schultermuskulatur zu einer allgemeinen Muskelschwäche kommt. Bei der Dermatomyositis treten zusätzlich ödematöse Schwellungen vor allem im Bereich der Augen und erythematöse Hautveränderungen auf. Gelegentlich geht die PM mit Raynaud-Phänomen und Arthritis einher, welche aber in der Regel nur leicht ausgeprägt sind. Die Abgrenzung zu anderen rheumatischen Krankheiten ist meist leicht und stützt sich neben dem klinischen Bild auf abnorme Muskelenzyme und elektrische Muskelpotentiale sowie entzündliche Veränderungen. Diagnostik: MRT und Biopsie.
Die Dermatomyositis im höheren Alter ist gelegentlich malignitätsassoziiert. Daneben gibt es durch spezifische Antikörper (Anti-Synthetase-AK) charakterisierte sowie sekundäre medikamentös-induzierte Myositiden. Initial werden zur Behandlung der entzündlichen Symptomatik Kortikosteroide eingesetzt, als Alternative und zur Langzeittherapie stehen Immunsuppressiva zur Verfügung.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Inzidenz beträgt etwa 1 : 100000, wobei die Zahl der tatsächlichen Erkrankungen eher höher liegt, da milde Krankheitsformen oft nicht diagnostiziert werden. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, typischerweise zwischen dem 5.–20. oder dem 40.–60. Lebensjahr. Bei der juvenilen Form ist das Verteilungsverhältnis männlich zu weiblich etwa ausgeglichen, bei der adulten Form sind Frauen etwa doppelt so häufig betroffen.

Ätiopathogenese

Obwohl in Einzelfällen viele Auslöser (Coxsackie-Viren, Echo-Viren) nachweisbar sind, bleibt die Ursache für die Mehrzahl der Myositisfälle unbekannt; einzelne Autoantikörper lassen eine genetische Assoziation erkennen. Immunologische Vorgänge scheinen aber eine zentrale Rolle zu spielen (s. Plus 8.15). (B-Zell-Infiltrate vorherrschend bei Dermatomyositis, zytotoxische T-Zellen bei Polymyositis und Einschlußkörpermyositis).

PLUS

8.15 Pathophysiologie der Dermato-/Polymyositis

Ein unbekannter Auslösemechanismus setzt die lokale Expression von HLA-Klasse-II-Molekülen und von muskulären Autoantigenen in Gang. Die Stimulation CD4-positiver autoreaktiver T-Lymphozyten sowie die Zytokin-vermittelte Aktivierung von B-Lymphozyten führt zur Synthese zahlreicher Autoantikörper (Anti-Synthetase-Antikörper), die mit unterschiedlichen Krankheitsbildern einhergehen. CD8-positive zytotoxische T-Lymphozyten dringen zerstörend in Muskelfasern ein und führen zu deren Untergang. Dieser Mechanismus scheint bei der Polymyositis und der Einschlußkörpermyositis entscheidend zu sein.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik der Polymyositis

In den meisten Fällen kommt es zu einer über mehrere Monate langsam fortschreitenden schmerzlosen proximalen, seltener distalen, Muskelschwäche. Seltener tritt die Erkrankung akut bis subakut auf, wobei die Muskulatur, neben der Muskelschwäche diffus schmerzhaft sein kann. Weiteres charakteristisches Symptom ist Müdigkeit, während Fieber fast ausschließlich bei der Dermatomyositis vorkommt. Mitbetroffen ist die Nacken-, gelegentlich auch die Atemhilfsmuskulatur. In etwa einem Drittel der Fälle finden sich Gelenksymptome mit und ohne Arthritis, Verkalkungen der Subkutis nur bei schweren Verläufen. Atrophie der Muskulatur nach längerer Krankheitsdauer. Atrophie, Verhärtung und Kontrakturen weisen auf eine chronische Fibrosierung des Muskelgewebes hin. Kutikuläre Hypertrophien am Nagelfalz sowie Rhagadenbildung der Fingerspitzen mit Hautverdickung (sog. Mechanikerhände), weisen auf eine Myositis hin.



Abb. 8.10 Jugendliche Dermatomyositis – Symmetrische Schwellung der Fingermittelgelenke bei Arthritis

Symptomatik der Dermatomyositis

Zusätzlich zur Muskelschwäche finden sich typische Hautveränderungen wie rötliche bis lilafarbene Exantheme mit feiner Schuppung vorwiegend an sonnenexponierten Hautstellen, insbesondere periorbital, im Bereich der Wangen, der vorderen Brust, an den Streckseiten der Ellenbogen- und Kniegelenke sowie über den dorsalen Fingergelenken (s. Abb. 8.10). Sonderformen siehe Plus 8.16.

Komplikationen
Bei einem Teil der Patienten kann es zu kardiopulmonalen Komplikationen kommen. Eine Dyspnoe ist Ausdruck einer interstitiellen Alveolitis und Fibrose, einer Aspirationspneumonie bei pharyngealer Motilitätsstörung oder einer kardialen Myopathie. Ein leicht ausgeprägtes Raynaud-Phänomen ist häufig.

Diagnostisches Vorgehen

Verdächtig sind
- proximale Muskelschwäche ohne wesentliche Schmerzen
- typische Dermatitis mit lila Hautverfärbung der Augenlider, periorbitales Ödem sowie schuppende Hauterytheme über den Streckseiten der Gelenke

Sicherung der Diagnose

proximale Kraftmessung
- Objektivierung der symmetrischen Muskelschwäche
- erhöhte Serumwerte der Kreatinphosphokinase, Aldolase, Transaminasen, Laktatdehydrogenase und Myoglobin
- positives Elektromyogramm mit Myopathiemuster

Fibrillationspotentiale in Ruhe, kurzdauernde niedrige polyphasische Potentiale bei Kontraktion
- Muskelbiopsie
- entzündliche Infiltrate, vorwiegend perivaskulär und perifaszikulär
- Magnetresonanztomographie
- symmetrisches entzündliches Muskelödem

Kriterien zur Aktivitätsbeurteilung

- instrumentelle Muskelkraftmessung (Nackenflexion, Flexion in Ellbogen- und Kniegelenk, Extension in Knie- und Hüftgelenk)
- Bestimmung der Muskelenzyme

PLUS

8.16 Sonderformen der Dermato-/Polymyositis

Paraneoplastisches Syndrom
Im höheren Lebensalter ist für die Dermatomyositis eine erhöhte Assoziation mit malignen Tumoren nachgewiesen, nicht jedoch für die Polymyositis. Am häufigsten sind kleinzelliges Bronchialkarzinom und Mammakarzinom, gefolgt von Magen- und Ovarialkarzinom. Paraneoplastische Myositiden sind oft therapierefraktär (s. Abschnitt Endokrinologie).

Antikörper-assoziierte Myositis
Die größte Untergruppe bildet die Anti-Jo-1-Antikörper-assoziierte Myositis mit einem Anteil von 20% aller idiopathischen Myositiden. Diagnostisch wegweisend sind Myositis, fibrosierende Alveolitis und erosive Arthritis sowie Anti-Jo-1-Antikörper. Andere nicht Jo-1-assoziierte Antisynthetase-Syndrome sind viel seltener.

Einschlußkörperchen-Myositis
Bioptischer Nachweis von Vakuolen mit eosinophilen und zytoplasmatischen Einschlüssen. Der elektronenmikroskopische Nachweis von filamentären Einschlüssen ist beweisend. Von der Erkrankung sind überwiegend Männer über 50 Jahre betroffen. Neben der proximalen Muskulatur ist auch die distale beteiligt, es kommt zu einer frühen Muskelatrophie; Hauteffloreszenzen oder Myalgien bestehen nicht. Die Erkrankung ist zumeist therapierefraktär.

Differentialdiagnose

DD 8.6 Differentialdiagnose Dermato-/Polymyositis

Erkrankung	Befund/Hinweise
spinale Muskelatrophie amyotrophe Lateralsklerose	– Familienanamnese – Elektromyographie
Myasthenia gravis Eaton-Lambert-Syndrom	– Elektromyographie – normales Muskelenzymmuster
Glykogenspeicherkrankheit (z. B. McArdle)	– fehlender Laktatanstieg im Ischämietest – muskelbioptische Glykogenanhäufung – Enzymdefizienz
endokrine Myopathien (Hypothyreose, Hyperthyreose, Morbus Addison, Hypokaliämie)	– entsprechende Serumwerte
toxische Myopathien (Substanzen wie Penicillamin, Chloroquin)	– Anamnese – Auslaßversuch
Polymyalgia rheumatica	– BSG stark erhöht – normales Muskelenzymmuster – Schmerzen stärker als Muskelschwäche
virale Infektionen (z. B. Influenza A und B, Hepatitis B, Coxsackie, Röteln)	– milder klinischer Verlauf – selbstlimitierender Verlauf

Therapie

Behandlung der akuten Myositis

Primäres Behandlungsziel ist eine weitgehende Hemmung der entzündlichen Muskelzerstörung und Besserung der Muskelschwäche. Mittel der Wahl sind Kortikosteroide in hoher Dosierung für 4–6 Wochen. Bei gesicherter Diagnose sollte gleichzeitig eine Langzeittherapie mit Immunsuppressiva eingeleitet werden. Einzelheiten siehe Plus 8.17.

Langzeitbehandlung

Kortikosteroide sollten möglichst frühzeitig auf eine Erhaltungsdosis reduziert werden. Die Basistherapie erfolgt in erster Linie mit Methotrexat und Azathioprin. Aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts sollte diese Medikation möglichst frühzeitig begonnen werden. Regelmäßige Blutuntersuchungen zur Erkennung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, wie Knochenmarkdepression oder Leberschäden, sind notwendig.
Bei einer Dermatomyositis ohne wesentliche Myositis kann Hydroxychloroquin gegeben werden. Andere Therapieformen sind experimentell und erscheinen weniger wirksam (Cyclophosphamid) oder sind mit einer hohen Rate unerwünschter Wirkungen behaftet (Ciclosporin). Immunglobuline können bei Therapieresistenz überbrückend hilfreich sein. Einzelheiten siehe Plus 8.17.

Begleitende Maßnahmen

Von Beginn an sollten „knochenschützende" Maßnahmen, wie die Therapie mit Vitamin D und Kalzium, eingeleitet werden. In beschwerdefreien Phasen der Erkrankung sollte ein regelmäßiges, kräftigendes, der individuellen Situation angepaßtes Physiotherapieprogramm für Extremitäten und Rücken durchgeführt werden.

Verlauf und Prognose

Bei Dermato-/Polymyositis ohne Malignitätsassoziation liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 90%. Entscheidend für die Prognose ist der frühzeitige Beginn einer medikamentösen und physiotherapeutischen Behandlung (**cave!** Übertherapie, insbesondere mit Kortikosteroiden).

PLUS

8.17 Medikamentöse Therapie der Dermato-/Polymyositis

Akuter Schub
- hochdosiert Kortikosteroide, z. B. Prednison 60–100 mg/d, für 4–6 Wochen
- gleichzeitig Beginn einer Langzeittherapie mit Immunsuppressiva

Langzeittherapie
- Kortikosteroide frühzeitig auf Erhaltungsdosis reduzieren, z. B. Prednison 20 mg/d

Basistherapie mit Methotrexat und Azathioprin
- Methotrexat 10–15 mg/Woche peroral oder parenteral; ggf. Steigerung bis 25 mg/Woche notwendig
- Azathioprin 2 mg/kgKG/d
- ggf. Immunglobuline bei Therapieresistenz

cave!
Verzögerter Wirkungseintritt und unerwünschte Wirkungen, wie Knochenmarkdepression und Hepatotoxizität

Dermatomyositis ohne wesentliche Myositis
- Hydroxychloroquin 200–400 mg/d

Unterstützende Maßnahmen
„knochenschützende" Maßnahmen
- Vitamin D 600–800 E/d und Kalzium > 1000 mg/d;
  in beschwerdefreien Phasen Physiotherapieprogramm für Extremitäten und Rücken

Mischkollagenose

englisch: mixed connective tissue disease
Abkürzung: MCTD

Grundlagen

Bei den Mischkollagenosen finden sich klinisch Zeichen eines systemischen Lupus erythematodes, einer Sklerodermie und einer Polymyositis. Typisch sind hochtitrige Antikörper im Serum gegen U1-RNP. Wegen der Vielfalt der klinischen Symptome, ihrer Veränderungen während des Krankheitsverlaufs und der zahlreichen Autoantikörper ist eine exakte Erhebung epidemiologischer Daten nicht möglich. Die Prävalenz der Erkrankung liegt bei etwa 10 : 100000, Frauen sind etwa 9mal häufiger betroffen als Männer. Die Ätiologie ist unbekannt. Der Nachweis einer genetischen Assoziation konnte bisher nicht erbracht werden; Umweltfaktoren scheinen keine Bedeutung zu haben.

Klinisches Bild und Diagnostik

Verdächtig für eine Mischkollagenose sind
- die Kombination verschiedener, für Kollagenosen typische Manifestationen wie Myositis, Lungenfibrose, Polyarthritis mit hochtitrigen Anti-RNP-AK
- ausgeprägtes Raynaud-Phänomen und diffus geschwollene Hände und Finger

Symptomatik

Ein ausgeprägtes Raynaud-Syndrom ist typisch für die Erkrankung und kann anderen Manifestationen um Jahre vorausgehen (s. Tab. 8.20). Im Frühstadium ist eine diffuse Schwellung aller Finger einschließlich des Handrückens charakteristisch (s. Abb. 8.11). Die Arthritis ist aber wesentlich stärker ausgeprägt als beim SLE. Der Verlauf der Erkrankung ist durch das gleichzeitige, aber auch sequentielle Auftreten der verschiedensten Symptome einzelner Kollagenosen geprägt und führt über Monate oder Jahre zur Ausbildung einer klassischen systemischen Sklerose, seltener zu einem SLE. In den seltensten Fällen persistieren alle Krankheitsmanifestationen gleichzeitig über Jahre.



Abb. 8.11 „swollen hands“ bei Mischkollagenose

Tab. 8.20 **Mischkollagenose – Symptome und Befunde**

Symptome und Befunde	Häufigkeit (%)
– Allgemeinsymptome (Müdigkeit, Leistungsschwäche)	> 90
– Raynaud-Phänomen	> 90
– Arthralgien, Arthritiden (Befallmuster wie rheumatoide Arthritis)	> 90
– diffuse Finger-/Handschwellung im Frühstadium	> 90
– Myalgien, Myositis (vor allem proximal)	80
– Lungenbeteiligung (interstitielle Fibrose, pulmonale Hypertonie)	70
– Ösophago-gastrointestinale Motilitätsstörung (vielfach asymptomatisch)	70
– Lymphadenopathie, Hepato- und Splenomegalie	50
– Hautmanifestationen (Erythem, Exanthem, Teleangiektasien, Alopezie)	40
– Serositis	30
– Nierenbeteiligung (Nephritis, selten schwerer Verlauf)	10
– Neuropathie, ZNS-Befall (meist Trigeminusneuropathie, Meningitis)	10

Sicherung der Diagnose

Die typische Hypergammaglobulinämie zu Beginn der Erkrankung bildet sich im Laufe der Zeit zurück, während das Auftreten der charakteristischen Antikörper gegen U1-RNP unabhängig vom Krankheitsverlauf stark variiert; mitunter sind diese Antikörper auch gar nicht nachweisbar. Unspezifische Begleitbefunde sind positive Rheumafaktoren (60%), Anämie und Leukozytopenie (etwa 60%), fehlende bzw. niedrigtitrige Lupus-typische Autoantikörper gegen Sm-Antigen und dsDNS.

Differentialdiagnose Mischkollagenose

Differentialdiagnostisch stehen die klassischen Kollagenosen im Vordergrund. Nicht immer gelingt es, eine Mischkollagenose sicher von diesen bzw. einer noch undifferenzierten Kollagenose abzugrenzen.
Kommt es im Verlauf der Erkrankung zu neuartiger Organbeteiligung, müssen differentialdiagnostisch andere Ursachen, insbesondere Infekte, ausgeschlossen werden.

Therapie

Mischkollagenosen können nicht nach einem einheitlichen Schema behandelt werden; die Therapie richtet sich nach den einzelnen aufgetretenen Kollagenosen (systemische Sklerose, Lupus erythematodes, Polymyositis, rheumatoide Arthritis) und den Organmanifestationen. Bei vorwiegend entzündlichen Krankheitsprozessen (Arthritis, Myositis, Serositis usw.) sollten niedrigdosierte Glukokortikoide (5–15 mg/d) verabreicht werden. Eine immunsuppressive Therapie mit Methotrexat oder Azathioprin kommt bei persistierender Myositis in Betracht. Bei einer ausgeprägten Polyarthritis ist die Gabe von Methotrexat oder von Antimalariamitteln zu erwägen.

Sjögren-Syndrom

Auf einen Blick

englisch: Sjögren’s syndrome

Das Sjögren-Syndrom ist Ausdruck einer langsam fortschreitenden Autoimmunerkrankung mit vorwiegendem Befall der exokrinen Drüsen. Befallen sind vor allem die Tränen- und Speicheldrüsen, ferner die Schleimdrüsen im Magen-Darm-Trakt und in den Luftwegen. Das Versiegen der Drüsensekretion (Sicca-Syndrom) führt am Auge zu Tränenmangel und im Mund zu Verminderung der Speichelabsonderung mit Trockenheit und erschwertem Kauen und Schlucken. Ähnliche Veränderungen betreffen die Schleimhäute der Nase, der Trachea und des Ösophagus. Darüber hinaus kann es zu lymphozytären Infiltrationen in anderen Organen wie Lunge, Niere und Muskulatur kommen. Tritt das Sicca-Syndrom gemeinsam mit anderen Kollagenosen auf, wird dieses Krankheitsbild als sekundäres Sjögren-Syndrom bezeichnet. Die Diagnose wird durch eine Biopsie einer Glandula labialis sowie durch den positiven Schirmer-Test gesichert. Bei der Therapie steht die Behandlung der Trockenheitssymptome im Vordergrund. Begleitende Arthritiden und Myalgien sprechen gut auf Antimalariamittel an.

Grundlagen

Epidemiologie

Exakte Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Sjögren-Syndroms liegen nicht vor. Leichtere Formen eingerechnet, dürfte dieses Syndrom bei etwa 1–2% der Bevölkerung auftreten. Frauen erkranken etwa neunmal häufiger als Männer; das typische Manifestationsalter liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

Ätiopathogenese

Eine virale Ätiologie konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Bei der primären Erkrankungsform wird bei Frauen eine Assoziation mit HLA-B 8, -DR 3 und -DRW 52 gefunden. Pathohistologisches Charakteristikum ist eine lymphozytäre Infiltration der beteiligten Organe (s. Plus 8.18). T-Zell-Infiltrate finden sich nicht nur in exokrinen Drüsen und Lymphknoten, sondern auch in anderen Organen wie Lunge oder Nieren.
Sekundäre Sjögren-Formen treten vorwiegend im Verlauf einer rheumatoiden Arthritis auf, sind aber auch mit allen anderen Kollagenosen assoziiert, denn mehr als 20% der Patienten mit Kollagenosen klagen über Trockenheitssymptome oder weisen in der Biopsie charakteristische Lymphozyteninfiltrate der exokrinen Drüsen auf.

PLUS

8.18 Pathogenese des Sjögren-Sydroms

Die mikroskopische Untersuchung befallener Speicheldrüsen zeigt typische lymphoepitheliale Läsionen mit Ersatz des Speichelepithels durch Lymphozyten sowie die Ausbildung von myoepithelialen Inseln. Daneben finden sich fokale Lymphozyteninfiltrate. CD4-positive T-Helferzellen beherrschen das Zellbild des Infiltrates, während CD8-positive Suppressorzellen weniger häufig vorkommen. Aktivierte B-Zellen bilden lokale Antikörper der verschiedenen Immunglobulinklassen, wobei insbesondere Rheumafaktoren, Anti-SSA/Ro- und Anti-SSA/La-Autoantikörper nachweisbar sind.

Klinisches Bild und Diagnostik

Verdächtig für ein Sjögren-Syndrom sind Trockenheitssymptome (Augen, Mund, Vagina) ohne oder in Kombination mit typischen Autoantikörpern (SSA/Ro, SSB/La).

Symptome

Häufigste Symptome und Befunde
- Keratoconjunctivitis sicca (Xerophthalmie)
- trockene Mundschleimhaut (Xerostomie)

Seltener
- Allgemeinsymptome (Müdigkeit, Fieber)
- Speicheldrüsenschwellung
- Arthralgien, Arthritis (nicht erosiv, Gelenkdeviationen möglich)
- Raynaud-Phänomen (meist milder Verlauf)
- Lymphadenopathie
- Lungenbeteiligung (Xerotrachea mit trockenem Husten, interstitieller Fibrose)
- gastrointestinale Beteiligung (Dysphagie, atrophe Gastritis, primäre biliäre Zirrhose)
- Nierenbeteiligung (interstitielle Nephritis, tubuläre Azidose)
- Vaskulitis (palpable Purpura, Ulzerationen vorwiegend der Beine)
- Neuropathien (Polyneuropathie, Trigeminusneuropathie)

Diagnostisches Vorgehen

Sicherung der Diagnose

Schirmer-Test
- Messung der Tränendrüsenaktivität mit einem Filterpapierstreifen in der unteren Konjunktivalfalte nach 5 min $<$ 15 mm Befeuchtung

Biopsie der Speicheldrüsen
- fokale Lymphozyteninfiltrate mit myoepithelialen Inseln

Bei progredienter Speicheldrüsenschwellung, insbesondere bei einseitiger Manifestation, empfiehlt sich die MRT zum Nachweis bzw. Ausschluß eines malignen Lymphoms.

Laboruntersuchungen

Die BSG ist fast immer erhöht, ebenso das Gammoglobulin. Gefunden werden Autoantikörper Anti-SSA/Ro und Anti-SSB/La sowie Rheumafaktoren und antinukleäre Antikörper.

Differentialdiagnose

DD 8.7 Differentialdiagnose Sjögren-Syndrom

Erkrankung	Befund/Hinweise
Psychopharmakotherapie	– Anamnese
Sarkoidose	– bioptisch: Granulome – keine Autoantikörper
Amyloidose	– bioptisch: Amyloidnachweis – keine Antikörper
chronische Graft-versus-Host-Krankheit nach Organtransplantation	– Untergang von Schleimhautdrüsen lichenoide Veränderungen
HIV-Infektion	– Schwellungen der Parotis – Lymphadenopathie und Lungenbeteiligung – keine Autoantikörper gegen SSA/Ro oder SSB/La – Lymphozyteninfiltrate der Speicheldrüsen enthalten fast ausschließlich CD8-positive T-Zellen

Therapie

Eine kurative Behandlung des Sjögren-Syndroms gibt es nicht. Angriffspunkte der symptomatischen Therapie sind die trockenen Schleimhäute sowie die Verhinderung oder Behandlung auftretender Komplikationen im Krankheitsverlauf.
Arthralgien, Arthritiden und Myalgien sprechen in der Regel auf eine Langzeitbehandlung mit Antimalariamitteln, z.B. Hydroxychloroquin 200–400 mg/d, Chloroquin 250 mg/d, gut an.
Beim sekundären Sjögren-Syndrom richtet sich die Behandlung nach der Grunderkrankung. Bei schweren Komplikationen mit Organbeteiligung (interstitielle Pneumonie, Nephritis, Vaskulitis) kommen systemische Glukokortikosteroide (Prednison 0,5–1 mg/kg/d) und Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Azathioprin) zum Einsatz. Maligne Lymphome müssen onkologisch betreut werden.

Behandlung der Trockenheitssymptome

Bei der Keratoconjunctivitis sicca ist eine regelmäßige augenärztliche Betreuung und die regelmäßige Verabreichung von Augentropfen (Carbomethylzellulose, Polyvinylalkohol) wichtig. Mundtrockenheit ist schwer zu beheben; das Kauen von zuckerfreiem Kaugummi kann eine noch ausreichende Speichelsekretion zusätzlich anregen, Sprays und Gele zeigen in der Regel keine Wirkung. Optimale Mundhygiene und regelmäßige Kontrolle beugen dem erhöhten Kariesbefall vor. Für anticholinerge Medikamente wie Phenothiazine und trizyklische Antidepressiva gelten strenge Indikationen, da sie die Mundtrockenheit verschlimmern.

Verlauf und Prognose

Der Verlauf des Sjögren-Syndroms kann durch das Auftreten einer Vaskulitis oder von Lymphomen kompliziert werden. Der Übergang von Pseudolymphomen in maligne oder Non-Hodgkin-Lymphome verschlechtert die Prognose erheblich.

Polymyalgia rheumatica

Auf einen Blick

englisch: polymyalgia rheumatica
Abkürzung: PMR

Unter der PMR versteht man ein wenig bekanntes und deshalb häufig übersehenes entzündlich-rheumatisches Krankheitsbild, das klinisch durch Myalgien und laborchemisch durch eine Erhöhung der Akut-Phase-Proteine gekennzeichnet ist. Beweisende histopathologische Befunde sind nicht bekannt. Charakteristisch sind beidseitige Schulterschmerzen sowie Druckempfindlichkeit an beiden Oberarmen. Die Krankheit spricht gut auf eine symptomatische Behandlung mit Kortikosteroiden an.

Grundlagen

Epidemiologie

Als eigenständiges Krankheitsbild tritt die Polymyalgia rheumatica fast ausschließlich bei über 50jährigen auf, mit einer Hauptmanifestation zwischen dem 60. und 75. Lebensjahr. Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer. Die Inzidenz bei über 50jährigen wird auf 50 : 100 000 (Alter über 50 Jahre) geschätzt. Gelegentlich ist die Polymyalgie eine Begleiterkrankung anderer entzündlicher Krankheiten.

Ätiopathogenese

Die Ätiologie der Polymyalgie ist unbekannt. Obwohl die Frühsymptome viraler Erkrankungen beispielsweise einer Influenza ähnlich sind, konnte bisher kein Virus nachgewiesen werden. Ebenso ungeklärt ist, warum die Erkrankung die Altersgruppe der über 50jährigen bevorzugt. Obwohl es sich um eine hochentzündliche Erkrankung handelt, zeigen sich keine charakteristischen histopathologischen Veränderungen. Am häufigsten ist Polymyalgie rheumatica mit einer Arteriitis temporalis (Riesenzellarteriitis) assoziiert. Darüber hinaus kann eine Polymyalgie zu jedem Zeitpunkt im Verlauf einer systemischen Vaskulitis, einer rheumatoiden Arthritis (vor allem im Alter) oder einer Kollagenose auftreten. HLA-DR 4 scheint bei der Polymyalgie gehäuft aufzutreten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Plötzlich einsetzende Müdigkeit, depressive Verstimmung, eventuell Fieber, Gewichtsverlust. Die Krankheit wird oft über Nacht symptomatisch, äußert sich in heftigen diffusen Schmerzen im Nacken- und Schulterbereich, häufig sind Schulter- und Beckengürtel sowie die proximale Muskulatur der Extremitäten einbezogen. Die Beschwerden treten symmetrisch auf, ausgeprägt mit einer Morgensteifigkeit, die in der Regel über eine Stunde anhält. Die diffusen Schmerzen verstärken sich nach längeren Ruhephasen, Nachtschmerzen sind häufig. Bei der Untersuchung ist die Muskulatur diffus druckdolent, eine Muskelschwäche besteht nicht; allerdings ist die Muskelfunktionsprüfung bei starken Schmerzen erschwert. Zu Muskelatrophien kommt es erst bei längerdauernder Krankheit. Gelegentlich zeigen Knie-, Hand-, Schulter- und Sternoklavikulargelenke eine milde Synovialitis, die aber nur flüchtig und nie erosiv ist.
Zwischen der Polymyalgia rheumatica und der Arteriitis temporalis bestehen fließende Übergänge. Wegen der therapeutischen und prognostischen Konsequenzen muß deshalb nach Hinweisen für eine Arteriitis temporalis, wie plötzlich auftretende temporale Kopfschmerzen, Pulslosigkeit oder Druckschmerzhaftigkeit der Arteria temporalis, Claudicatio beim Kauen, Augenbeschwerden oder Ischämie der oberen Extremitäten, gesucht werden.

Diagnostisches Vorgehen

Verdächtig für eine Polymyalgia rheumatica sind
- plötzlich auftretende diffuse Schmerzen im Bereich des Schulter- und Beckengürtels, verbunden mit Morgensteifigkeit, Alter über 50 Jahre
- rasch einsetzende Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, depressive Verstimmung, Schulterschmerzen und stark erhöhte Blutsenkungsreaktion bei älteren Patienten

Zusätzliche Laboruntersuchungen können die Diagnose erhärten. Das Blutbild zeigt oft eine leichte Anämie. Die Blutsenkungsreaktion ist stark erhöht, ebenso das C-reaktive Protein sowie die α_1- und α_2-Globuline im Serum. Das Muskelenzymmuster im Serum ist unauffällig. Die alkalische Phosphatase kann erhöht sein.

Weitere diagnostisch wertvolle Hinweise

Ein rasches Ansprechen auf Kortikosteroide kann nach Ausschluß von Infekten und Tumoren als diagnostisches Kriterium gewertet werden. Kommt es 2–5 Tage nach der Kortikoidbehandlung zu keiner wesentlichen Besserung der Symptome, ist die Diagnose wieder in Frage zu stellen.

Differentialdiagnose

DD 8.8 Differentialdiagnose Polymyalgia rheumatica

Erkrankung	Befund/Hinweise
rheumatoide Arthritis im Alter	– Arthritis der kleinen Fingergelenke – ausgeprägte Synovialitis mit erosiven Veränderungen
Fibromyalgie	– keine Entzündungszeichen – keine diffusen muskulären Druckschmerzen – druckschmerzhafte Muskel- und Sehnenansatzstellen
Polymyositis	– Muskelschwäche ausgeprägter als Myalgie – pathologisches Muskelenzymmuster im Serum – elektromyographische Veränderungen
Endokarditis	– bakterielle Blutkulturen – Echokardiogramm
paraneoplastische Syndrome	– sehr selten assoziiert mit Polymyalgie – langsame Symptomentwicklung – unvollständiges Ansprechen auf Glukokortikoide
virale Myalgien	– flüchtiges Krankheitsbild
Kollagenosen	– Autoantikörper (ANA, ANCA)
Vaskulitiden	– Organbeteiligung

Therapie

Behandlung der Akutphase

Mittel der Wahl sind Glukokortikoide in einer Dosierung von 0,5–1 mg/kg/d Prednisonäquivalent. Zügige Reduktion der Dosis in wöchentlichen Schritten, entsprechend der Symptomatik und der Blutsenkungsreaktion. Beschwerden, die trotz eines raschen Rückgangs der Entzündungszeichen im Blutbild persistieren, sind eine Indikation für nichtsteroidale Antirheumatika.

Behandlung der chronischen Polymyalgia rheumatica

Ausgehend von ca. 15 mg/d Prednisonäquivalent langsam ausschleichende Reduzierung der Kortikoide in kleinen Schritten über Monate auf eine dem Patienten individuell angepaßte Dosis. Im allgemeinen ist eine Behandlung von insgesamt zwei Jahren angezeigt, aber auch fünf oder mehr Jahre sind keine Seltenheit. Wird die Steroiddosis zu rasch reduziert, droht eine erhöhte Rezidivgefahr. Neben der Kortikoidtherapie sollte frühzeitig mit einer Osteoporose-Prophylaxe (mindestens 1000 g/d Kalzium) und Vitamin D (Cholecalciferol 600–800 E/d) begonnen werden.
Bei anhaltender klinischer und laborchemischer Krankheitsaktivität unter Prednison (über 15–20 mg/d) kann eine Langzeitbehandlung mit Methotrexat (10–20 mg/Woche) versucht werden; in den meisten Fällen läßt sich damit die Steroiddosis senken.

Verlauf und Prognose

Nach einer zumeist akuten Frühphase nimmt die Krankheit einen chronischen Verlauf über 2–5 Jahre, seltener über mehr als 5 Jahre. Rezidive können noch nach vielen Jahren auftreten, wobei jedesmal eine Arteriitis temporalis ausgeschlossen werden muß.

Systemische Vaskulitiden

Unter systemischen Vaskulitiden werden klinisch und morphologisch Krankheitsbilder verstanden, die durch entzündliche Gefäßwandveränderungen charakterisiert sind. Ist die auslösende Ursache bekannt, spricht man von sekundären Vaskulitiden, andernfalls von primären bzw. idiopathischen Vaskulitiden. Die einzelnen Krankheitsbilder sind schwer voneinander abzugrenzen, da sie sich in ihrer Symptomatik und ihren klinischen Befunden überlappen können (s.

Tab. 8.21). Eine grobe Unterscheidung ist nach dem Gefäßbefallsmuster (große, mittelgroße, kleine Gefäße) möglich; variabel ist auch die Manifestation in anderen Organen. Bei etwa 30% aller Vaskulitiden dürfte eine sogenannte undifferenzierte Vaskulitis vorliegen, die keinem definierten Krankheitsbild zugeordnet werden kann. Diagnostische Marker stehen nur in Ausnahmefällen zur Verfügung; die Diagnose Vaskulitis setzt deshalb ein hohes Maß an klinischer Aufmerksamkeit voraus und wird oft erst mit einer zeitlichen Verzögerung gestellt. Obwohl die klassischen systemischen Vaskulitiden selten sind, müssen sie differentialdiagnostisch immer in die Abklärung entzündlicher und nichtentzündlicher Erkrankungen einbezogen werden.

Verdächtig für eine Vaskulitis ist die Kombination von
- systemischen Entzündungszeichen (Fieber, hohe BSG, Gewichtsverlust) und
- klinischen Zeichen einer Gewebe-Ischämie

Grundlagen

Ätiopathogenese

Die Ursache für die sogenannten primären Vaskulitiden ist weitgehend unbekannt. Einige Krankheitsbilder scheinen mit Virusinfektionen assoziiert zu sein, wie beispielsweise die Polyarteriitis nodosa mit Hepatitis-B-Antigenen oder die Kryoglobulinämie mit Hepatitis-C-Antigenen. Nach dem immunpathogenetischen Konzept lassen sich drei Vaskulitistypen unterscheiden, wobei durchaus auch hier Überlappungen vorkommen können (s. Tab. 8.22).

Tab. 8.21 **Systemische Vaskulitiden – Wichtigste differentialdiagnostische Kriterien**

Erkrankung/ typisches Alter	Symptome/ Befund	wegweisende Diagnostik	Therapie	beteiligte Arterien
Arteriitis temporalis 60–70 Jahre	– Allgemeinsymptome – Depression – plötzliche Kopfschmerzen – A. temporalis druckschmerzhaft und verdickt – Augen-Manifestationen – Kaumuskulatur-Claudicatio	BSG > 50 mm	Prednison – initial 1 mg/kgKG – Langzeit-therapie 5–7,5 mg/d zusätzlich alternativ – Methotraxat	extrazerebrale Arterien
Arteriitis Takayasu < 40 Jahre überwiegend Frauen	– Allgemeinsymptome – Kopfschmerz – Schwindel – Augensymptome – Synkopen – Parästhesien – Dyspnoe – Claudicatio	Arteriographie	Prednison wie oben zusätzlich alternativ – Methotraxat	Aorta und Äste
Polyarteriitis nodosa 40–60 Jahre überwiegend Männer	– Allgemeinsymptome – Arthralgien – Polyarthritis – Hautsymptome – Neuropathie – Hypertonie	– HBV-AG – HBV-AK – Biopsie – Angiographie	Prednison wie oben zusätzlich alternativ – Cyclo-phosphamid – Azathioprin	kleine und mittelgroße Arterien
Wegener-Granulomatose 30–50 Jahre	– chronische Otitis – chronische Sinusitis – Arthralgien – Lungeninfiltrate – Glomerulonephritis – Neuritis – Hautsymptome	– c-ANCA – (Antiproteinase-3-AK)	Prednison plus Cyclophosphamid – 2 mg/kgKG/d oral alternativ zu Cyclophosphamid – Methotrexat 15–25 mg/Woche	kleine und mittelgroße Arterien
Churg-Strauss-Syndrom 30–50 Jahre	Prodromalstadium – allergische Rhinitis – Polyposis nasi – Asthma bronchiale Übergangsstadium – Lungeninfiltrate – Gastroenteritis systemisches Stadium – Hautsymptome – Neuropathie – Arthralgien – Nephritis – Karditis	– Eosinophilie – IgE	Prednison – 40–60 mg/d alternativ, vor allem bei kardialer Beteiligung – Cyclophosphamid	kleine Arterien und Venolen

Tab. 8.22 **Primäre systemische Vaskulitiden – Mögliche Pathogenese**

Theorie	Pathomechanismus	Erkrankung
Immunkomplex- vermittelte Vaskulitis	– Immunkomplexe aus Antigen, Antikörper und Komplementkomponenten induzieren eine Endothelläsion	– Polyarteriitis nodosa – Hypersensitivitätsvaskulitis
ANCA-assoziierte Vaskulitis	– antineutrophile zytoplasmatische Autoantikörper schädigen die Gefäßendothelzelle über eine Aktivierung polymorphkerniger Neutrophiler	– Wegener-Granulomatose – Churg-Strauss-Syndrom
T-Zell-vermittelte Vaskulitis	– Infiltrate mononukleärer Zellen (u. a. CD4-positive T-Zellen) führen zu Entzündung und Granulombildung	– klassische Riesenzellarteriitis z. B. Arteriitis temporalis, Takayasu-Arteriitis

Klinisches Bild und Diagnostik

Bei begründetem Verdacht auf eine systemische Vaskulitis sollte die Diagnostik möglichst zügig erfolgen, um die Erkrankung bereits in einem frühen Stadium einer gezielten Behandlung zuzuführen (s. Abb. 8.12).
Sorgfältige Anamnese und klinische Befunde geben bereits entscheidende Hinweise. Fieber, Gewichtsverlust, ischämisch bedingte Organstörungen, rheumatische Beschwerden (Arthritis, Arthralgien, Myalgien) sind richtungweisend.

Obligat sind Thoraxröntgen, Bestimmung der Nierenwerte und der antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA); diagnostisch beweisend sind Gefäßbiopsie bzw. Angiographie.
Bestehen Zweifel am Vorliegen einer primären Vaskulitis, muß nach der Grunderkrankung, die mit einer sekundären Vaskulitis einhergehen kann, gesucht werden. Hier kommt den Autoantikörpern eine hohe diagnostische Bedeutung zu (andere Kollagenosen).

Verdacht systemische Vaskulitis – Diagnostisches Vorgehen

obligat	differential-diagnostische Warnsymptome	gezielte Untersuchung	assoziierte Krankheitsbilder
– Anamnese – klinische Untersuchung – Röntgen Thorax – Urin Status – Kreatinin – ANCA	Fieber	– Blutkultur – Echokardiographie	Endokarditis
↓	keine Akut-Phasen-Proteine	– Blut-/Urinprobe auf Noxen – Lipidstatus/Arteriosklerose-Abklärung – Echokardiographie	– Ergotismus – Cholesterinembolie – atriales Myxom
typisches Muster einer definierten Vaskulitis?	Kollagenosen-Symptomatik – Raynaudzeichen	ANA – Anti-Scl-70 – Anti-Centromer – Anti-RNP	– systemische Sklerose – Mischkollagenose
↓	– Alopezie – Exanthem	– Anti-DNS – C3 – C4	systemischer Lupus erythematosus
Sicherung der Diagnose – Biopsie – Angiographie	– Sicca-Symptomatik	– Anti-Ro – Anti-La – Rheumafaktoren	Sjögren-Syndrom

Abb. 8.12 Verdacht systemische Vaskulitis – Diagnostisches Vorgehen

Differentialdiagnose

DD 8.9 Differentialdiagnose systemische Vaskulitis

Erkrankung	Befund/Hinweise
bakterielle Endokarditis	– Fieber – vorangegangener bakterieller Infekt
systemische Sklerose	– ausgeprägtes Raynaud-Phänomen
Cholesterinembolie oder Vasokonstriktion	– negative Akut-Phase-Proteine – Anamnese (z. B. Ergotamin)
atriales Myxom	– Echokardiographie

Therapie

Ist der vaskulitische Charakter der Erkrankung durch eine Biopsie gesichert, sind das Ausmaß (stadienadaptiert) und die Aggressivität (aktivitätsadaptiert) der Erkrankung ausschlaggebend für die Wahl der Therapie. Auch nach Erreichen einer Vollremission muß noch nach Jahren mit Rezidiven gerechnet werden. In der Regel schließt sich an die Induktionstherapie, die sich am Ausmaß und an der Krankheitsaktivität orientiert, die Erhaltungstherapie an. Eingesetzt werden Glukokortikosteroide und Immunsuppressiva; bei der Erhaltungstherapie auch Substanzen, die einerseits weniger effektiv, dafür aber auch weniger toxisch sind.

Arteriitis temporalis

Synonym: Riesenzellarteriitis, Arteriitis cranialis
englisch: temporal arteritis, cranial arteritis, giant-cell arteritis

Die Arteriitis temporalis ist die klassische Vaskulitis des fortgeschrittenen Alters. Erkrankungen, die vor dem 50. Lebensjahr auftreten, sind eine Rarität. Bei 60–75jährigen beträgt die Inzidenz etwa 18 : 100000, Frauen erkranken dreimal häufiger als Männer.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

- plötzliche temporale oder okzipitale ein- oder beidseitige Kopfschmerzen
- druckschmerzhafte Temporal- und Okzipitalarterien
- Schultergürtelschmerzen mit Morgensteifigkeit

Die Hälfte der Patienten gibt eine Claudicatio beim Kauen als charakteristisches Symptom einer Temporalarteriitis an, ebenso können Schluckbeschwerden auftreten. Gefürchtet ist die vaskulitische Manifestation am Auge, die bei der Hälfte der Patienten auftritt. Es kommt zu Paresen der Augenmuskeln, zu einer Herabsetzung der Sehschärfe und in 5–10% der Fälle zu einem ischämischen Nervus opticus-Befall, der zur Erblindung führt.
In etwa 15% der Fälle manifestiert sich die Vaskulitis auch in der Aorta und den Stammarterien, mit der Gefahr von Aneurysmenbildung mit Dissektion und Ruptur. Armbeschwerden oder Schwindel sowie Gefäßgeräusche weisen ebenfalls auf eine vaskuläre Insuffizienz hin. Seltener sind Koronarinfarkt, zerebrale Insulte oder periphere Neuropathien.
Allgemeinsymptome wie Fieber, Müdigkeit, Gewichtsverlust und depressive Stimmung sind meist bereits in der Frühphase der Erkrankung ausgeprägt. Oft finden sich gleichzeitig oder fließend Übergänge zur Polymyalgia rheumatica (Schulter- und Beckengürtelschmerzen sowie ausgeprägte Morgensteifigkeit).

Diagnostisches Vorgehen

Verdächtig ist die Trias
- erstmalig auftretende starke Kopfschmerzen, Alter über 60 Jahre
- Zusammentreffen einer Claudicatio (Schmerzen) beim Kauen mit Augensymptomen oder auffälligen Arteria-temporalis-Befunden (Druckschmerz, fehlende Pulse)
- unklares Fieber und stark beschleunigte BSG

Fast immer ist die BSG auf über 50 mm erhöht, begleitet von einer leichten hypo- bis normochromen Anämie bei normalen Leukozyten; erhöhte Thrombozyten und erhöhte α_1- und α_2-Globuline sind Ausdruck einer unspezifischen Entzündung.
Gesichert wird die Diagnose durch eine Biopsie der Temporalarterie. Histologisch finden sich typischerweise riesenzellhaltige Rundzellinfiltrate, die alle Wandschichten durchdringen; eine unauffällige Biopsie schließt allerdings eine Arteriitis nicht aus (nur 30% positiv).

Differentialdiagnose

siehe Tabelle 8.21

Therapie

In der akuten Phase sind hochdosierte Kortikosteroide 1–2 mg Prednison pro kgKG/d die Behandlung der Wahl. Um ernsthafte Komplikationen wie Erblindung zu vermeiden, sollte die Therapie sofort einsetzen, auch wenn eine diagnosesichernde Biopsie erst später durchgeführt werden kann. Das Ansprechen der klinischen Symptomatik auf Kortikosteroide ist eindrücklich und darf als zusätzliche diagnostische Bestätigung gewertet werden. Eine Erhaltungstherapie mit 5–7,5 mg/d Prednison muß im allgemeinen 2–5 Jahre oder auch länger durchgeführt werden. Bei langsamer Reduzierung der Steroiddosis können längere Remissionen erzielt werden. Erfordert die Krankheitsaktivität höhere Prednisondosen über längere Zeit, kann eine frühe Kombination mit Methotrexat (10–20 mg/Woche) Kortikosteroide einsparen. Um das Osteoporoserisiko gering zu halten, sind präventiv Kalzium und Vitamin D indiziert.

Arteriitis Takayasu

Synonym: Aortenbogensyndrom
englisch: Takayasu's disease

Als Takayasu-Syndrom wird eine obliterierende Entzündung im Bereich des Aortenbogens und der vom Aortenbogen abgehenden Hauptäste verstanden, die überwiegend bei jungen Frauen, vor allem in Asien, mit einer Inzidenz von 2 : 1000000 auftritt.

Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Die Frühphase der Erkrankung ist durch unspezifische Allgemeinsymptome wie Unwohlsein, Müdigkeit und Fieber, Arthralgien und milde Arthritiden sowie erhöhte BSG, normochrome Anämie und Thrombozytose gekennzeichnet. Nach Wochen bis Monaten treten als Auswirkungen der progredienten zerebralen Durchblutungsstörungen
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Augensymptome
- Synkopen und
- Parästhesien

auf. Die Beschwerden der oberen Extremitäten gleichen denen einer typischen Claudicatio intermittens. Spätfolgen sind pulmonale Hypertonie und Herzinsuffizienz.

Diagnostisch wegweisend sind
- entzündliche Allgemeinerkrankung und Claudicatio-Symptomatik bei jungen Frauen

- Blutdruckdifferenz über 10 mmHg an beiden Armen
- Stenosegeräusche oder abgeschwächte oder fehlende Subklavia- oder Armpulse

Sicherung der Diagnose durch Ultraschall oder Arteriographie; arteriographisch sind glatte multiple Verengungen oder Verschlüsse oder Aneurismen der Aorta und der Stammarterien charakteristisch.
In der akut entzündlichen Phase besteht die Therapie in der Gabe von Glukokortikoiden. Bei Therapieresistenz oder langfristig sehr hohem Bedarf an Kortikoiden ist Methotrexat indiziert, in Ausnahmefällen auch Azathioprin oder Cyclophosphamid. Bei entsprechender Indikation kommen rekonstruktive gefäßchirurgische Maßnahmen in Frage.

Polyarteriitis nodosa

Synonym: Panarteriitis nodosa
englisch: polyarteritis nodosa
Abkürzung: PAN

Die Polyarteriitis nodosa ist eine seltene entzündliche nekrotisierende systemische Vaskulitis autoimmuner Genese, mit bevorzugtem Befall kleiner und mittelgroßer Arterien und einer Inzidenz von 5 : 1 000 000, die in Hepatitis-B-endemischen Gebieten höher liegt. Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, zeigt aber einen Gipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Pathologisch-anatomisch kommt es zu transmuralen fokalen und segmentalen gemischten Zellinfiltraten und fibrinoiden Nekrosen der Intima, der Media und der Adventitia. Die Folgen sind arterielle Verschlüsse oder Aneurysmabildung. Das Spektrum der Krankheitsmanifestationen ist breit und reicht vom leichten lokalisierten Gefäßbefall bis zur schweren, rasch fortschreitenden Multiorganerkrankung. Mit Ausnahme der Lunge kann jedes Organ betroffen sein. Die Erkrankung kann langsam progredient, aber auch akut und mit geballter Aktivität einsetzen. Allgemeinsymptome wie Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust und diffuse Schmerzen sind ebenso unspezifisch wie Arthralgien und Myalgien oder eine nichterosive Polyarthritis. Häufig sind eine palpable Purpura, eine Livedo reticularis und Hautnekrosen. Fortschreitende multiple Mononeuropathien (starke Schmerzen, Parästhesien, motorische Schwäche) führen mitunter zu einer schweren diffusen Polyneuropathie. Renovaskuläre Hypertonie, vaskulitische Darmnekrosen infolge mesenterialer Gefäßverschlüsse, Herzbeteiligung (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt), zerebrovaskuläre Insulte oder Hodenschmerzen bestimmen das klinische Bild.

Diagnostisch wegweisend sind
- ungeklärtes Fieber und Gewichtsverlust in Kombination mit einer Multiorganerkrankung
- multiple Mononeuropathien bei unklarer Allgemeinerkrankung

Weitere diagnostisch wertvolle Hinweise sind Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Antigene und -Antikörper im Serum.
Die BSG ist in der Regel erhöht, normochrome normozytäre Anämie, neutrophile Leukozytose sowie Thrombozytose sind unspezifisch.

Gesichert wird die Diagnose einer Polyarteriitis nodosa durch Angiographie sowie durch den bioptischen histologischen Nachweis akut-entzündlicher polynukleärer Leukozyteninfiltrate, die von Rundzellinfiltraten und gelegentlich Eosinophilen begleitet sind und die alle Gefäßwandschichten durchdringen. Differentialdiagnose siehe Tabelle 8.21.
Die Therapie mit Glukokortikoiden (Prednison) richtet sich nach dem Ausmaß und der Progredienz des Organbefalls. Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Azathioprin) kommen bei Therapieresistenz zum Einsatz.
Mit der Möglichkeit der Behandlung mit Kortikosteroiden hat sich die Prognose der Polyarteriitis wesentlich verbessert, mehr als die Hälfte der Patienten überleben den Beginn der Erkrankung länger als 5 Jahre. Den Verlauf der Erkrankung prägen die vaskulären Spätkomplikationen sowie die möglichen unerwünschten Wirkungen einer Steroidlangzeittherapie.

Wegener-Granulomatose

Die Wegener-Granulomatose ist eine seltene systemische nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis, die überwiegend kleine und mittelgroße Arterien aber auch Venen befällt. Die Diagnose wird meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr gestellt, Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Erkrankung beginnt in der Mehrzahl der Fälle lokal mit einer granulomatösen Entzündung im oberen Respirationstrakt und geht nach einer mehr oder weniger langen Zeitspanne in die systemische vaskulitische Phase über. Das typische Krankheitsbild zeigt in voller Ausprägung den Befall des oberen Respirationstrakts, der Lunge (Rundherde, Kavernen, Hämoptyse) und der Nieren (Glomerulonephritis). Die Gelenke sind als milde Oligo-/Polyarthritis beteiligt, die Hautveränderungen reichen von einer palpablen Purpura bis zu subkutanen Knoten und Nekrosen (s. Abb. 8.13). Gefürchtete Komplikationen sind Hörverlust, subglottische Stenose, respiratorische Insuffizienz und Nierenversagen sowie eine Beteiligung der Augen (Proptosis, Episkleritis) und des Nervensystems (Mononeuritis multiplex, zerebraler Insult, Diabetes insipidus). Ein foudroyanter Verlauf des pulmorenalen Syndroms ist lebensbedrohlich.



Abb. 8.13 Wegener-Granulomatose: vaskulitische Veränderungen am Zeigefinger. Die Läsionen sind unspezifisch und können bei jeder systemischen Vaskulitis auftreten

Symptomatik

Diagnostisch ist es wichtig, möglichst früh das initiale Krankheitsbild zu erkennen. Verdächtig sind in der Initialphase
- chronisch persistierende Otitis oder Sinusitis

in der generalisierten Phase
- Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust zusammen mit rheumatischen Beschwerden (Arthritis, Arthralgien, Myalgien)
- Entzündungszeichen im Serum
- pulmorenales Syndrom, pulmonale Rundherde und Kavernen bei nephritischem Urinsediment (Erythrozyturie, Eryzylinder)

Gesichert wird die Diagnose durch
- Bestimmung der c-ANCA- (Anti-Proteinase-3-Antikörper) Titer im Serum
- radiologisch nachweisbare Lungenveränderungen wie Rundherde oder Kavernen
- Biopsie im HNO- (Frühphase) oder Bronchialbereich

Beim typischen klinischen Bild darf der positive Nachweis von Anti-Proteinase-3-Antikörpern im Serum einer Biopsie gleichgestellt werden; die Titerhöhe korreliert nicht immer mit der Krankheitsaktivität, kann zur Verlaufskontrolle nur bedingt herangezogen werden.
Differentialdiagnostisch müssen septische Prozesse, insbesondere Lungeninfekte durch Pilze und Mykobakterien, ausgeschlossen werden.

Therapie

Die Behandlung erfolgt stadienadaptiert, die initiale lokoregionale Entzündung kann versuchsweise mit der Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol behandelt werden. Die aktive systemische Vaskulitis der Generalisationsphase sollte chemotherapeutisch bis zu einer stabilen Remission während der Dauer eines Jahres behandelt werden. Dabei scheint die intravenöse hochdosierte Pulstherapie mit Cyclophosphamid der oralen Therapie in Hinsicht auf die Rezidivhäufigkeit unterlegen zu sein.
Die langfristige Prognose der Wegener-Granulomatose wird auch durch die unerwünschten Wirkungen einer immunsuppressiven Langzeittherapie (Infektionen, Malignome) bestimmt.

Churg-Strauss-Syndrom

Synonym: Allergische Granulomatose
englisch: Churg-Strauss-Syndrome
Abkürzung: CSS

Diese ursprünglich als allergische Angiitis und Granulomatose beschriebene, sehr seltene Vaskulitis tritt bevorzugt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf. Die Erkrankung verläuft wahrscheinlich in mehreren Phasen.

Prodromalphase (Monate bis Jahre)
- allergische Rhinitis
- Poliposis nasi
- Asthma bronchiale

Übergangsphase
- Eosinophilie (Blut und Gewebe) mit wechselnden Lungeninfiltraten (Löffler-Syndrom)
- gelegentlich eosinophile Gastroenteritis

Systemische Vaskulitis
- Fieber und Gewichtsverlust als Zeichen für das Auftreten einer generalisierten Vaskulitis mit Multiorganbefall
- Rückgang des Asthma bronchiale

Das generalisierte Stadium ähnelt dem der Wegener-Granulomatose, ebenfalls mit Arthralgien, Arthritiden und Myalgien, wobei sowohl die Lungen- als auch die Nierenfunktion deutlich weniger eingeschränkt ist. Prognostisch limitierend ist eine Herzbeteiligung, die häufig übersehen wird.
Charakteristisch sind eine ausgeprägte Blut-Eosinophilie und ein erhöhtes Serum-IgE. Histologisch zeigen Biopsien kleine nekrotisierende Granulome bei nekrotisierender Vaskulitis von kleinen Arterien und Venolen. Die Infiltrate sind besonders reich an Eosinophilen.
Therapie der Wahl sind Glukokortikoide, initial in einer Dosierung von 40–60 mg Prednison/d. Der Stellenwert einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid ist unklar, erscheint jedoch bei Herzbeteiligung wegen der schlechten Prognose sinnvoll.

Mikroskopische Polyangiitis

Die ohne Granulombildung und Immunkomplexe einhergehende Erkrankung ähnelt der Wegener-Granulomatose. Beteiligt sind Augen, Haut, Nerven und Nieren. Die Glomerulonephritis, die als fokal nekrotisierende Entzündung einen raschen und schweren Verlauf nehmen kann, steht ganz im Vordergrund des Krankheitsbildes. Gleichzeitig oder isoliert kann sich eine Kapillaritis der Lunge als alveoläre Hämorrhagie manifestieren. Allgemeinsymptome (Fieber, Gewichtsabnahme) treten häufig zusammen mit Arthralgien und Myalgien auf.
p-ANCA mit perinukleärem Fluoreszenzmuster, meist durch Myeloperoxidase-Antikörper induziert, finden sich in 60–80% der Fälle, sind jedoch weniger spezifisch als die c-ANCA bei Wegener-Granulomatose.
Die Therapie entspricht der Behandlung der Wegener-Granulomatose.

Kutan betonte Vaskulitiden

- Hypersensitivitätsvaskulitis und
- Henoch-Schoenlein-Purpura

befallen bevorzugt Arteriolen, Venolen und Kapillaren. Charakteristisch ist das histologische Bild einer leukozytoklastischen Vaskulitis; je nach Stadium überwiegen polynukleäre oder Rundzellinfiltrate.

Hypersensitivitätsvaskulitis
Die Hypersensitivitätsvaskulitis (kutane leukozytoklastische Angiitis) ist auf die Haut begrenzt und tritt wahrscheinlich als Reaktion auf Medikamente oder Infektionserreger auf. Die akute Form ist durch eine palpable Purpura und die Entwicklung kutaner Nekrosen gekennzeichnet. Daneben können flüchtige Arthralgien oder Arthritiden, aber auch eine Darm- oder Nierenbeteiligung auftreten. Die Laborbefunde sind unspezifisch, meist findet sich eine erhöhte BSG. Diagnostisch beweisend ist der bioptische Nachweis einer Kleingefäßvaskulitis. Die Therapie richtet sich nach dem Organbefall. Meist genügt eine rein symptomatische Behandlung.

Henoch-Schoenlein-Purpura

Die Henoch-Schoenlein-Purpura ist eine Erkrankung des Kindesalters und durch Ablagerungen von IgA in Gefäßen und Nierengewebe gekennzeichnet. Meist geht der Erkrankung eine Infektion des Respirationstraktes voraus. Typisch sind Fieber, distalbetonte palpable Purpura vorwiegend der unteren Extremitäten, Arthralgien, Arthritiden (meist Sprung- und Kniegelenke), Abdominalkoliken mit blutigen Stühlen sowie eine Nephritis. BSG und Serum-IgA sind in der Regel erhöht. Meist genügt eine symptomatische Behandlung, die Therapie mit Glukokortikoiden ist schwereren Verlaufsformen vorbehalten.

Zu den kutan betonten Vaskulitiden wird auch eine Gruppe von Erkrankungen gezählt, die als Kryoglobulinämien klinisch vaskulitische Symptome zeigen. Davon abzugrenzen sind sekundäre Vaskulitiden, die beispielsweise bei Paraproteinämien (Purpura oft nicht palpabel) oder Malignomen (paraneoplastische Vaskulitis bei Haarzell-Leukämie und soliden Tumoren) auftreten.

SERVICE Kollagenosen und Vaskulitiden

Literatur

Gross WL et al.: ANCA-assoziierte Vaskulitiden (Wegener-Granulomatose, Churg-Strauss-Syndrom, mikroskopische Polyangiitis). Zeitschrift für Rheumatologie 54 (1995) 279–309

Hughes RV: Connective Tissue Diseases. 4 th ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1994

Umfassende Monographie über alle Aspekte der Konnektivitiden einschließlich der Vaskulitiden, mit kasuistischer Erläuterung.

Hunder GG et al.: The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of vasculitis. Arthritis Rheum 33 (1990) 1065–1144

Keywords

Churg-Strauss-Syndrome, connective tissue disease, cranial arteritis, giant-cell arteritis, immunosuppressive agents, polyarteritis nodosa, scleroderma, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, Takayasu's disease, temporal arteritis, vasculitis

Ansprechpartner

Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V., Ottostr. 15, 42289 Wuppertal, Tel & Fax 0202/559294, Internet http://www.lupus.rheumanet.org/leshg.htm, E-Mail: Lupus@RheumaNet.org

Schweiz. Vereinigung Lupus Erythematodes, Höhenstraße 2, CH-8304 Wallisellen

Selbsthilfegruppe Sklerodermie in Deutschland e.V., Friedhofstr. 16, 74076 Heilbronn, Tel 07131/161656, Fax 07131/161657, Internet http://members.aol.com/shgsklero/index2.htm

Skleroderma Liga e.V., Postfach 1244, 90506 Zirndorf, Tel 0911/605733, Fax 0911/6001185

Schweizerische Lupus-Vereinigung (SLEV), Höhenstr. 2, 8304 Wallisellen

Patientenliteratur

Lupus erythematodes, Information für Patienten, Angehörige und Betreuende. Steinkopff, Darmstadt 1993

8.4 Spondylarthropathien

Pius Brühlmann und Beat Michel

Auf einen Blick

Synonym: Spondylose, Spondylarthrose
englisch: spondylarthropathy

Unter dem Sammelbegriff Spondylarthropathien werden entzündliche meist chronisch verlaufende Erkrankungen des Bewegungsapparates zusammengefaßt, die durch gemeinsame klinische, radiologische, laborchemische und genetische Merkmale charakterisiert sind:

- periphere meist oligoartikuläre Arthritis
- entzündliche Veränderungen der Wirbelsäule mit Befall der Iliosakralgelenke (Spondylitis, Sakroiliitis)
- entzündliche Veränderungen an Insertionsstellen von Sehnen und Bändern (Enthesiopathie)
- Tendenz zur Knochenneubildung
- extraartikuläre Manifestationen, vorwiegend beteiligt sind Augen, Haut, Schleimhäute, seltener Herz
- familiäre Häufung
- häufige Assoziation mit HLA-B27 (Histokompatibilitätsantigen)
- fehlende Rheumafaktoren und Autoantikörper (seronegativ)

Die einzelnen, zu der Gruppe der Spondylarthropathien gehörenden Krankheiten sind mit ihren wichtigsten diagnostischen Charakteristika in Tabelle 8.23 aufgeführt. Nicht immer sind alle Merkmale der jeweiligen Krankheit ausgeprägt; in diesem Fall wird dann die Diagnose einer undifferenzierten Spondylarthropathie gestellt. Häufig wird im weiteren Verlauf der Erkrankung das klinische Bild vielfältiger, und die Erkrankung manifestiert sich vollständig, womit dann oft eine klar definierte Zuordnung möglich ist.

Um Wiederholungen zu vermeiden, werden Einzelheiten zur medikamentösen Behandlung der Spondylarthropathien in Plus 8.19 zusammengefaßt.

Tab. 8.23 **Spondylarthropathien – Differentialdiagnostische Kriterien**

Erkrankung	HLA-B27	Leitsymptome	radiologische Zeichen	systemische Manifestationen
Spondylitis ankylosans	95%	– nächtliche Kreuz- oder Gesäßschmerzen, in die Kniekehlen ausstrahlend – schmerzhafter Achillessehnenansatz, Sitzbeinhöcker	– beidseitige Iliosakralgelenkarthritis – Syndesmophyten Bambusstabform der Wirbelsäule	– Uveitis – Aortitis – Urethritis
Psoriasis-arthropathie	50% bei Wirbelsäulenbefall	– psoriatische Haut- und Nagelveränderungen – Oligoarthritis – Daktylitis – selten entzündlicher Wirbelsäulenbefall	– erosive und proliferative Knochenveränderungen – Pencil-in-cup-Zeichen an Händen und Füßen – Parasyndesmophyten – destruktive atlanto-dentale Veränderungen	– Uveitis, Konjunktivitis
Arthritis bei Enteropathien	50% bei Wirbelsäulenbefall	– am Bewegungsapparat wie Spondylitis ankylosans, weniger schmerzhaft – asymmetrische Oligoarthritis der unteren Extremitäten	– s. Spondylitis ankylosans	– Uveitis – Pyoderma gangraenosum – Erythema nodosum – orale Schleimhautulzera
reaktive Arthritis	50–70%	– akute asymmetrische Oligoarthritis der unteren Extremitäten – Daktylitis – intestinaler oder urogenitaler Infekt	– Weichteilschwellungen und gelenknahe Demineralisation – später Erosionen und Knochenproliferation – einseitige Iliosakral-Gelenk-arthritis – Parasyndesmophyten	– Keratoderma blennorrhagicum – Urethritis, Adnexitis – Uveitis, Keratitis – Konjunktivitis – orale Schleimhautulzera
SAPHO-Syndrom (Arthro-Osteitis)	40%	– einseitige schmerzhafte sternokostoklavikuläre Hyperostose mit palmoplantarer Pustulose – entzündlicher Wirbelsäulen-Befall – asymmetrische, nicht destruierende Oligoarthritis	– Hyperostose, Osteolyse, Sklerose, periostale Auflagerungen des Schlüsselbeins – Spondylarthritis, Spondylodiszitis, Spondylosklerose	– palmo-plantare Pustulose – Akne – Hidradenitis suppurativa

PLUS

8.19 Medikamentöse Behandlung der Spondylarthropathien

NSAR
Indikation
– nächtliche Schmerzen
Dosierung
– Naproxen 500–1000 mg/d
– Piroxicam 20 mg/d
– Diclofenac 50–150 mg/d
– Indometacin 50–150 mg/d
Besonderheit
– NSAR können psoriatische Hautmanifestationen verschlimmern

Glukokortikoide
Indikation
– bei therapierefraktärer Arthritis und Enthesiopathien
– systemisch bei Uveitis
Dosierung
lokal
– Triamcinolon 10–40 mg kristallin intraartikulär
10–20 mg kristallin oder löslich periartikulär
systemisch
– Prednisolon 40–60 mg/d
Besonderheit
– iatrogen kristallinduzierte Arthritis
– bei Psoriasis: nicht durch die Hautläsionen injizieren

Sulfasalazin
Indikation
– bei hoher Entzündungsaktivität peripherer Arthritiden
Dosierung
– initial 500 mg/d, wöchentliche Steigerung um 500 mg
– Erhaltungsdosis 2 g/d
– maximale Dosis 3 g/d
Besonderheit
– Beeinträchtigung der Spermiogenese

Methotrexat
Indikation
– bei fortschreitender Gelenkdestruktion
Dosierung
– initial 7,5–10 mg i.m. oder i.v./Woche
– Erhaltungsdosis 15–20 mg/Woche
– maximale Dosis 25 mg/Woche

Goldsalze
Indikation
– bei fortschreitender peripherer Gelenkdestruktion
Dosierung
– initial 10 mg i.m./Woche, wöchentliche Steigerung um 10 mg
– Erhaltungsdosis 50 mg/Woche
– maximale Dosis 100 mg/Woche
Besonderheit
– Fotosensibilisierung
– Exazerbation der Psoriasis

Antibiotika
Dosierung
– Doxycyclin 200 mg/d
Besonderheit
– Auswahl bei reaktiver Arthritis abhängig vom Erreger (Antibiogramm)

Spondylitis ankylosans

Synonym: Morbus Bechterew, Spondylarthritis ankylopoetica
englisch: ankylosing spondylitis

Die Spondylitis ankylosans ist eine abakterielle entzündliche Erkrankung von Bändern und Synovialis der Wirbelbogengelenke, der Rippenwirbelgelenke, der Iliosakralfugen sowie der Symphyse, die zur Verknöcherung und Versteifung der betroffenen Gelenke führt. Die Erkrankung tritt familiär gehäuft auf, beginnt vor dem 40. Lebensjahr, verläuft schubweise und ist eng HLA-B27 assoziiert. Leitsymptome sind nächtliche Schmerzen im Kreuzbein- oder Gesäßbereich, die in die Kniekehlen ausstrahlen, sowie Periostschmerzen am Brustbein, Fersenbein und Schambein. Begleitend treten oft rezidivierende Uveitiden auf. Radiologisch wegweisend sind eine doppelseitige Iliosakralgelenkarthritis, Syndesmophyten, vor allem am thorako-lumbalen Übergang, eine Spondylitis anterior sowie im Spätstadium die Bambusstabform der Wirbelsäule.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Spondylitis ankylosans zeigt eine sehr enge Assoziation mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B27. Da die Häufigkeit des HLA-B27 in verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen und geographischen Regionen sehr unterschiedlich ist, ist auch die Prävalenz der Erkrankung weltweit verschieden. In Deutschland beträgt die Prävalenz der Spondylitis ankylosans 1 %. Männer erkranken 2–4mal häufiger als Frauen. Die ersten Symptome treten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auf, bei Frauen verläuft die Erkrankung häufig milder und zum Teil atypisch.

Ätiologie

Die enge Assoziation der Krankheit mit dem HLA-B27 (bei ca. 95 % der Patienten) spricht für eine genetische Disposition. Da aber nicht alle Bechterew-Patienten HLA-B27-positiv sind und von eineiigen Zwillingen nur ungefähr die Hälfte erkranken, werden weitere Faktoren in der Krankheitsentstehung, bespielsweise Mikroorganismen diskutiert (s. Plus 8.20).

Pathogenese

Die Krankheit beginnt oft mit einer unspezifischen Entzündung im Bereich der Iliosakralgelenke. Erst im späteren Stadium kommt es über eine Knorpelmetaplasie zu Ossifikationsprozessen an Bändern, Bandscheiben und Gelenken.

Auf diese Weise entstehen die typischen überbrückenden Bandscheibenverknöcherungen (Syndesmophyten). Wirbelsäulengelenke können ebenso knöchern ankylosieren. Daneben gehören entzündlich-destruktive Veränderungen (Spondylitis, Spondylodiszitis) zur Spondylitis ankylosans.

PLUS

8.20 Ätiologie der Spondylitis ankylosans

Vereinzelt können in der Gelenkkapsel von Patienten mit Spondylitis ankylosans Yersinienantigene nachgewiesen werden; ursächlich werden auch vorangegangene Infektionen mit Klebsiella pneumoniae für möglich gehalten.
Zusätzlich gibt es Hinweise, daß HLA-B27-positive Merkmalsträger infektiöse Erreger durch die Darmschleimhaut weniger effizient eliminieren. An Tiermodellen konnte gezeigt werden, daß enterale Bakterien bei HLA-B27-Positivität die Entwicklung entzündlicher Wirbelsäulenerkrankungen begünstigen. So erkranken HLA-B27-transgene Tiere in keimfreier Aufzucht nicht, während Tiere, die unter normalen (nicht sterilen) Zuchtbedingungen gehalten werden, entzündliche Wirbelsäulen- und Gelenkveränderungen entwickeln.

Klinisches Bild und Diagnostik

Frühsymptomatik

Bei einigen Patienten tritt als erstes Symptom eine Mono- oder Oligoarthritis eines Hüftgelenks, seltener der Knie-, Sprung- und Schultergelenke, auf. Bei der juvenilen Form, die Kinder und Jugendliche vor dem 16. Lebensjahr befällt, treten Gelenkschmerzen an den unteren Extremitäten oft jahrelang vor dem Befall der Wirbelsäule auf (s. Plus 8.21). Die Diagnose ist dann oft schwer zu stellen und kann erst bei Auftreten entzündlicher Wirbelsäulenveränderungen gesichert werden.
Uncharakteristische Allgemeinsymptome, wie Müdigkeit, Gewichtsverlust und subfebrile Temperaturen, können den Beginn der Erkrankung begleiten.

Leitsymptomatik

- nächtliche tiefsitzende Kreuz- oder Gesäßschmerzen
- in die Kniekehlen ausstrahlend
- von dumpfem Charakter

Da sich die Schmerzen häufig gegen Morgen verstärken, zwingen sie den Patienten zum Aufstehen und Umhergehen. Es besteht zusätzlich eine morgendliche Steifigkeit der Wirbelsäule, die sich bei Bewegung bessert. Die Schmerzen beginnen schleichend und verlaufen oft schubartig.

Spätsymptomatik

Die zu Beginn der Erkrankung auf den lumbalen Bereich begrenzten Schmerzen können sich im Spätstadium über die gesamte Wirbelsäule ausbreiten. Im Lauf der Jahre kommt es zu einer Bewegungseinschränkung aller Wirbelsäulenabschnitte mit Ausbildung einer thorakalen Hyperkyphose. Kontrakturen der Muskelpartien und Versteifung der stammnahen Gelenke sind häufig die Folge. Entzündliche Veränderungen an Insertionsstellen von Sehnen und Bändern (Enthesiopathie), die auch mit Schwellungen einhergehen können, können ebenfalls äußerst schmerzhaft sein. Häufig betroffen sind die Ferse am Ansatz der Achillessehne und der Plantaraponeurose, die Sitzbeinhöcker und die Brustbeinregion. Zusammen mit den entzündlichen Veränderungen der Brustwirbelsäule führt dies zu gürtelförmigen Thoraxschmerzen und Brustwandstarre mit Atembehinderung.

Systemische Manifestationen

Die häufigste extraartikuläre und extravertebrale Organmanifestation ist eine Uveitis anterior (ca. 30% der Patienten). Sie ist meist einseitig lokalisiert, rezidiviert häufig und führt bei unverzüglicher Behandlung selten zu einer Einschränkung des Sehvermögens. Eine sterile Urethritis sowie kardiovaskuläre Störungen sind selten. Erst nach mehrjähriger Krankheitsdauer können Herzrhythmusstörungen sowie infolge einer Aortitis eine Aorteninsuffizienz auftreten. Bei ca. 1% der Patienten kommt es im Spätstadium zu einer meist beidseitigen, auf die Oberlappen begrenzten Lungenfibrose. Schmerzen und Schwäche in den Beinen, Reithosenanästhesie (S1–S4) sind Zeichen einer neurologischen Kompressionssymptomatik (s. Plus 8.22).

PLUS

8.21 Juvenile Spondylitis ankylosans

Bei Kindern mit folgender Konstellation
– chronische Oligoarthritis vor allem der unteren Extremitäten
– Rheumafaktoren negativ
– antinukleäre Antikörper negativ
empfiehlt sich die Bestimmung des HLA-B27.
Nicht selten ist die Arthritis bei dieser Konstellation die Erstmanifestation einer Spondylitis ankylosans, bei der erst im weiteren Verlauf die Wirbelsäulenbeteiligung auftritt. Diagnostisch wegweisend sind eine positive Familienanamnese und die häufig begleitenden entzündlich bedingten Sehnenansatzschmerzen (Enthesiopathien) im Bereich der Füße. Radiologisch ist bis zum Wachstumsabschluß die Beurteilung der Iliosakralgelenke hinsichtlich entzündlicher Veränderungen schwierig. Regelmäßige Augenuntersuchungen zur frühzeitigen Erfassung einer möglichen Uveitis anterior sind angezeigt.

8.22 Neurologische Komplikationen

Bei langjährigem Krankheitsverlauf führen bereits geringe traumatische Einwirkungen auf die ankylosierte Wirbelsäule zu Frakturen. Sind die Frakturen im Bereich der Halswirbelsäule lokalisiert, sind atlanto-dentale Subluxation oder basiläre Impression, zerebrale Durchblutungsstörungen und Querschnittssymptomatik mögliche Komplikationen. Bildgebend sind die Frakturen oft nur skelettszintigraphisch zu erkennen, eine operative Therapie häufig nicht zu umgehen. Ein Cauda-equina-Syndrom mit Schmerzen und Sensibilitätsstörungen der unteren Extremitäten sowie urethralen und rektalen Sphinkterstörungen ist selten.

Diagnostisches Vorgehen

Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung findet man eine Abflachung der Lendenwirbelsäulenlordose mit Bewegungseinschränkung, wobei im Frühstadium die Seitneigung und Ro-

tation, später auch die Flexion und Extension eingeschränkt sind. Als Ausdruck der Iliosakralgelenkarthritis kann bei mechanischer Verschiebung in diesem Bereich ein Schmerz im Gesäßbereich ausgelöst werden (Mennell-Test). Ein Maß für die eingeschränkte Beweglichkeit der Wirbelsäule gibt das Schober- und Ott-Zeichen: Beim stehenden Patienten werden von S1 10 cm nach kranial (Schober) und von C7 30 cm nach kaudal (Ott) markiert (s. Abb. 8.14). Bei maximaler Vorbeugung wird beim Bechterew-Patienten eine normale Streckung von 3 cm (Ott) und 5 cm (Schober) weit unterschritten.
Ein Befall der kostovertebralen und kostosternalen Gelenke führt zu einer eingeschränkten Thoraxbeweglichkeit, die als Umfangsdifferenz zwischen maximaler Ein- und Ausatmung gemessen wird. Gemessen über der Thoraxmitte, sollte die Umfangsdifferenz einen Wert von 6 cm bei jüngeren Patienten nicht unterschreiten.

Bildgebende Untersuchungen

Bei verdächtigem klinischen Bild ist der radiologische Nachweis entzündlicher Veränderungen an der Wirbelsäule insbesondere am Iliosakralgelenk diagnostisch richtungweisend (s. Abb. 8.15 und Tab. 8.24). Dazu genügt meist eine Aufnahme der Lendenwirbelsäule unter Einbeziehung der Iliosakralgelenke und des thorako-lumbalen Übergangs in zwei Ebenen (dorso-ventraler und seitlicher Strahlengang). Bei diagnostisch unklarem Befund kann eine Zielaufnahme der beiden Iliosakralgelenke (nach Barsony) weiterhelfen. Hier sieht man eine Gelenkspaltverbreiterung mit Erosionen, subchondralen Sklerosierungen und ankylosierenden Veränderungen (sog. buntes Bild). Nur selten ist ein CT oder MRT der Iliosakralgelenke notwendig. Die Skelettszintigraphie ist für die Diagnosestellung einer beidseitigen Iliosakralgelenkarthritis ungeeignet.
Die zu Beginn der Erkrankung häufig zu sehenden Syndesmophyten spiegeln eine Verknöcherung des Anulus fibrosus und der Ligamente wider. Eine Spondylodiszitis und Spondylitis anterior entsprechen einer meist umschriebenen Destruktion der Bandscheibe, der Wirbelabschlußplatte und der ventralen Wirbelkante mit umgebender Sklerosierung. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf führen die entzündlichen Veränderungen zu einer Ankylosierung der kleinen Wirbelgelenke sowie zur Verknöcherung des Bandapparates, radiologisch sichtbar als sog. Bambusstab (s. Abb. 8.16).
Bei Hinweisen auf eine Beteiligung des Hüftgelenks ist eine Beckenübersichtsaufnahme sinnvoll. Dabei spricht eine konzentrische Gelenkspaltverschmälerung mit subchondraler Sklerosierung für eine Koxitis.
Als Ausdruck der Enthesiopathie finden sich unscharfe Knochenbegrenzungen und Erosionen an den Sehnenansätzen, typische Lokalisationen sind Kalkaneus, Tuber ischiadicum, Trochanter major.

Tab. 8.24 **Spondylitis ankylosans – Typische radiologische Veränderungen**

- doppelseitige Iliosakralgelenkarthritis
- Syndesmophyten, besonders am thorakolumbalen Übergang
- Spondylodiszitis und Spondylitis anterior
- Bambusstabform der Wirbelsäule
- Knochenerosionen an Sehnenansätzen

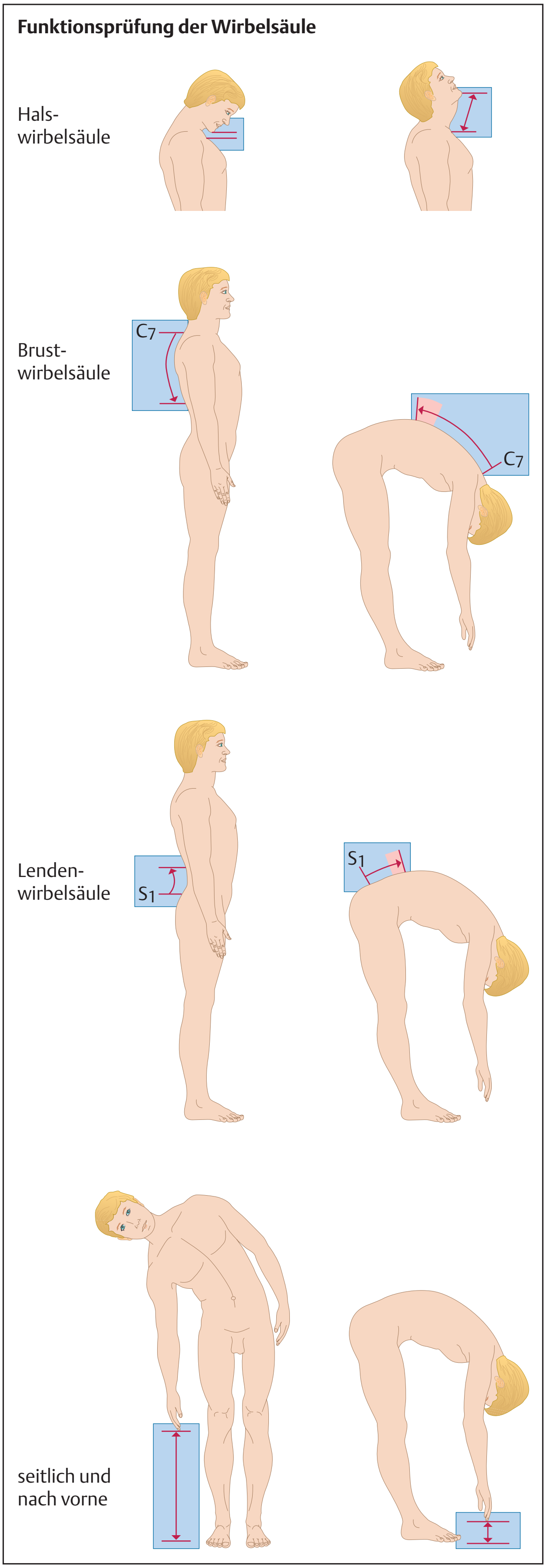


Abb. 8.14 Funktionsprüfung der Wirbelsäule

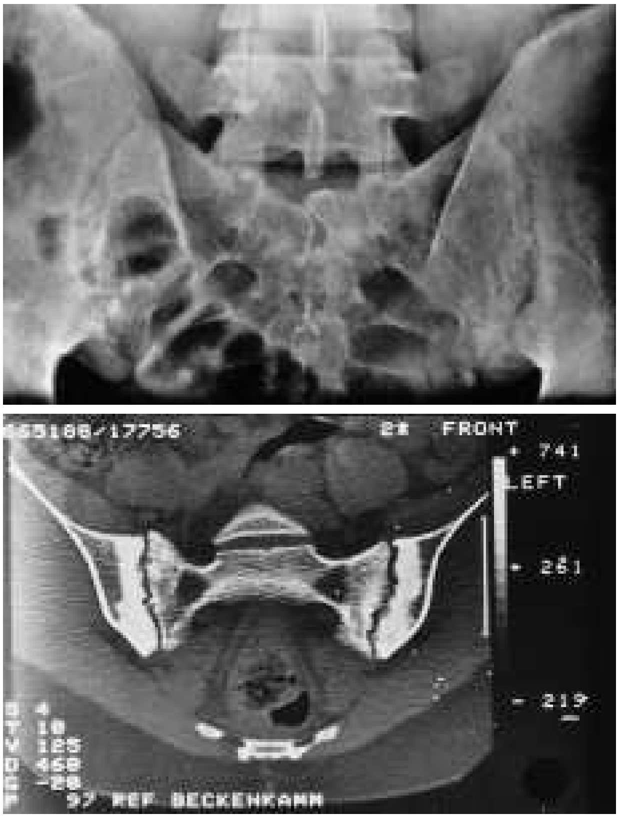


Abb. 8.15 Spondylitis ankylosans – Radiologische Veränderungen. oben: Beckenübersicht unten: CT

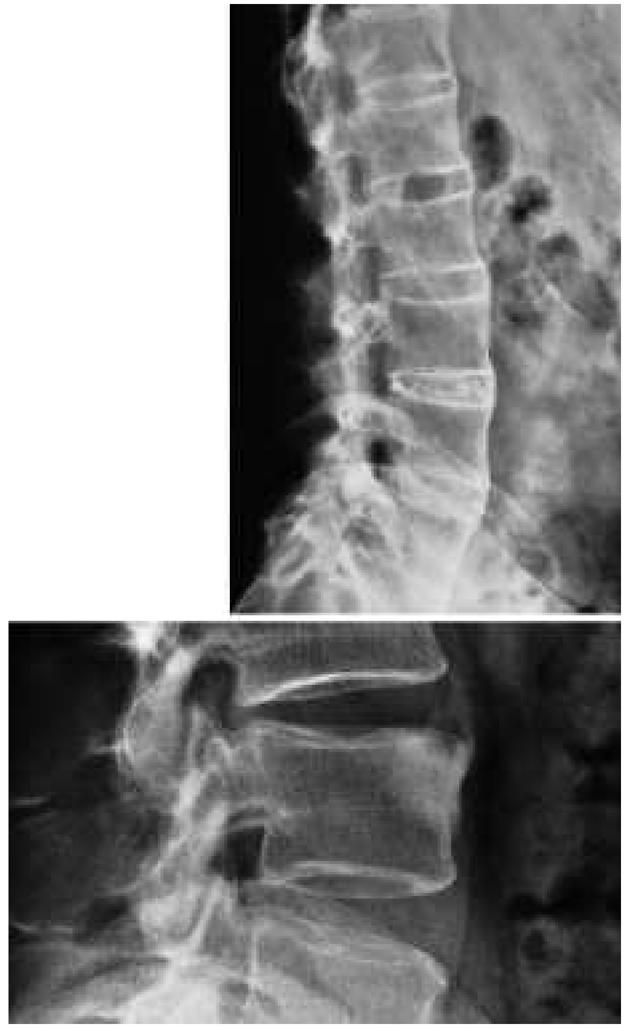


Abb. 8.16 Spondylitis ankylosans – Bambusstabform der Wirbelsäule

Differentialdiagnose

DD 8.10 Differentialdiagnose zu anderen Wirbelsäulenerkrankungen

Erkrankung	Befund/Hinweis
degenerative Wirbelsäulenerkrankungen	– Schmerzen, oft durch mechanische Faktoren ausgelöst und durch Belastung verstärkt – Besserung in Ruhe – selten Nachtschmerzen, abhängig von Position – keine Entzündungszeichen im Serum
infektiöse Spondylitis	– Dauerschmerzen, Verstärkung bei jeglicher Bewegung – ausgeprägte Nachtschmerzen
Wirbelsäulenmetastasen/-tumoren	– Dauerschmerzen, mechanisch nicht beeinflußbar – Nachtschmerzen
diffuse idiopathische skelettale Hyperostose	– höheres Alter – Schmerzen sehr selten – keine Entzündungszeichen im Serum – prädisponierende Faktoren: Glukoseintoleranz, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Adipositas

Therapie

Der Therapieplan der Spondylitis ankylosans umfaßt
- Information des Patienten
- medikamentöse Therapie
- Physiotherapie
- chirurgisch-orthopädische Maßnahmen

Bei Berufstätigen, die starken klimatischen Belastungen ausgesetzt sind oder die körperlich schwere Arbeit verrichten, sollte eine Umschulung frühzeitig in Betracht gezogen werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Von entscheidender Bedeutung für einen langfristigen Therapieerfolg ist nicht nur das Verständnis des Patienten für seine Krankheit, sondern auch seine aktive Mitarbeit. Voraussetzungen dafür sind
- umfassende Aufklärung über den chronischen Verlauf der Krankheit
- umfassende Aufklärung über die jahrelange medikamentöse Behandlung und physiotherapeutische Betreuung

Selbsthilfeorganisationen leisten dabei eine wesentliche Unterstützung.

Symptomatische Behandlung

Da die Ursache der Spondylitis ankylosans nicht bekannt ist, steht die symptomatische Behandlung der Schmerzen und die Entzündungshemmung am Skelettsystem im Vordergrund (s. Plus 8.19). Auf Grund der zirkadianen Schmerzrhythmik (frühmorgendliche Wirbelsäulenschmerzen und -steifigkeit) ist es sinnvoll, Substanzen mit langer Halbwertszeit oder in retardierter Form abends bzw. für die Nacht zu verordnen. Tagsüber ermöglichen oft erst schmerzlindernde Medikamente Alltagsaktivitäten oder die Durchführung krankengymnastischer Übungen oder Behandlungen. In Frage kommen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Analgetika und Glukokortikosteroide.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR können über eine Entzündungshemmung Schmerzen und Steifigkeit der Wirbelsäule und der peripheren Gelenke reduzieren. Kommt es zu unerwünschten zentralnervösen Störungen oder Magen-Darm-Beschwerden, kann auf eine chemisch andere Substanz innerhalb der NSAR gewechselt werden, da die individuelle Verträglichkeit der einzelnen Wirkstoffklassen sehr unterschiedlich ist.

Analgetika

Analgetika (Paracetamol, Tramadol) sind nur indiziert, wenn sich die Schmerzsymptomatik durch NSAR allein nur ungenügend beeinflussen läßt. Analgetika können NSAR nicht ersetzen und sollten nur ergänzend verabreicht werden.

Glukokortikosteroide

Indikation: Ausschließlich intraartikulär bei peripheren therapierefraktären Arthritiden sowie Enthesiopathien. Spricht eine Arthritis auf Glukokortikosteroide zwar vorübergehend gut an, rezidiviert jedoch wiederholt, ist eine Radionuklidsynoviorthese zu erwägen. Hochdosierte systemische Glukokortikoide sind bei rezidivierenden Uveitiden und Karditis indiziert.

Basistherapie

In Analogie zum Einsatz bei entzündlichen Darmerkrankungen mit Gelenkbefall hat Sulfasalazin auch bei der Spondylitis ankylosans bzw. bei anderen Spondylarthropathien, die sich durch eine hohe Entzündungsaktivität auszeichnen, eine gute Wirkung. Es scheint auch die Häufigkeit von Uveitiden zu reduzieren. Da es zu einer reversiblen Beeinträchtigung der Spermiogenese kommt, ist der Einsatz bei jungen Patienten kritisch abzuwägen.
Hohe Entzündungsaktivität und fortschreitende Gelenkzerstörung sind die Indikationen für den Einsatz von Methotrexat. Eine Beeinflussung des Krankheitsprozesses an der Wirbelsäule ist nicht belegt; bei erosiven Veränderungen peripherer Gelenke kann die Verordnung jedoch sinnvoll sein.

Physiotherapie

Die Ziele der physiotherapeutischen Behandlung sind
- Erhaltung oder Verbesserung der Beweglichkeit von Wirbelsäule und Gelenken
- muskuläres Kraft- und Ausdauertraining (Rücken-Schulter-Beckengürtel-Muskulatur)
- Atemgymnastik

Zentrale Bedeutung haben eine früh einsetzende aktive Krankengymnastik und ein entsprechendes, täglich konsequent durchgeführtes Übungsprogramm; sie sind für das Ausmaß der Funktionseinschränkung im weiteren Krankheitsverlauf, für die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität entscheidend. Sinnvoll ist eine individuelle krankengymnastische Betreuung und die Zusammenstellung eines persönlichen Trainingprogramms zu Beginn der Behandlung. Die Teilnahme an einer Gruppengymnastik trägt zur Abwechslung und zur gegenseitigen Motivation bei. Sportliche Betätigung kann außerdem die Ziele der Physiotherapie unterstützen. Günstig sind Sportarten wie Wandern, Radfahren, Skilanglauf, Schwimmen, Volleyball.
Eine balneologische Behandlung kann die medikamentöse Schmerztherapie unterstützen. Bewährt haben sich physikalische Maßnahmen wie Kryo- und Elektrotherapie. Nach Abklingen der akuten entzündlichen Symptomatik bewirken Wärmebehandlungen mit Packungen, Heißluft, Wickel, Bäder infolge ihres hyperämisierenden Effekts eine Schmerzlinderung durch Entspannung der Muskulatur.

Chirurgisch-orthopädische Maßnahmen

Extreme Kyphosen können durch Umstellungsosteomien statisch verbessert werden, Spondylodesen bei Subluxationen im oberen Halswirbelsäulenbereich sowie bei Frakturen indiziert sein. Eine Gelenkersatzoperation kann bei sekundärer Arthrose, häufig am Hüftgelenk, notwendig werden.

Verlauf und Prognose

Der Verlauf der Spondylitis ankylosans ist individuell sehr unterschiedlich und unter anderem auch abhängig von der aktiven Mitarbeit des Patienten. Es gibt keine verläßlichen Indikatoren, die beim einzelnen Patienten den späteren Verlauf voraussehen lassen. Die Lebenserwartung ist nur bei Auftreten schwerwiegender systemischer Manifestationen und Komplikationen eingeschränkt.
Die Krankheit verläuft chronisch, mit intermittierenden Entzündungsschüben und Remissionen. Über Jahre nehmen Bewegungseinschränkung und Formveränderung der Wirbelsäule in der Regel progredient zu. Bei Erkrankungsbeginn im Jugendalter ist mit einem insgesamt schwereren Verlauf zu rechnen, hier ist auch die Hüftgelenkbeteiligung häufiger. Bei Frauen verläuft die Erkrankung milder.
Die Erwerbsfähigkeit bleibt meist lange erhalten, oft mit Anpassungen des Arbeitsplatzes oder beruflicher Umstellung.
Wie bei allen chronischen Krankheiten kann es infolge der rezidivierenden und der chronischen Schmerzen sowie durch Veränderungen am Achsenskelett zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität kommen.

Psoriasisarthropathie

Auf einen Blick

Synonym: Arthritis (Spondylitis) psoriatrica, Psoriasis arthropathica
englisch: psoriatic arthritis

Bei der Psoriasisarthropathie kommt es zu einer entzündlichen Beteiligung verschiedener peripherer Gelenke und der Wirbelsäule. Die Arthropathie tritt in etwa 75% der Fälle bei schon bekannter Psoriasis auf, in 15% der Fälle gleichzeitig mit den Hautmanifestationen. In Ausnahmefällen kann die Gelenkbeteiligung auch Erstmanifestation sein, besonders bei Kindern. Typisch für den Beginn der Erkrankung ist eine Rheumafaktor-seronegative Mono- oder Oligoarthritis großer Gelenke, die von einer anamnestisch bekannten Psoriasis begleitet wird. An Händen und Füßen ist eine Daktylitis (Wurstfinger, Wurstzehen) oder nur der Befall der Endgelenke häufig. Eine Spondylitis, die sich erst im Krankheitsverlauf manifestiert und die in 50% der Erkrankungen HLA-B27-positiv ist, verläuft klinisch meist mild und nur langsam progredient.
Krankheitsmanifestationen außerhalb des Bewegungsapparates betreffen vornehmlich das Auge. In 20% der Fälle kommt es zu einer Konjunktivitis, bei gleichzeitigem Wirbelsäulenbefall haben 10 % der Patienten eine Uveitis.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz der Psoriasis beträgt in der weißen Bevölkerung etwa 1%. Die Prävalenz einer peripheren Psoriasisarthropathie beträgt bei diesen Patienten etwa 5%. Davon entwickeln etwa 20% zusätzlich entzündliche Veränderungen am Stammskelett (Spondylarthropathie). Die geschätzte Inzidenz der Psoriasisarthropathie liegt bei 50–100 : 100000 Personen und hat einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, kann aber in jedem Lebensalter auftreten. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Eine Wirbelsäulenbeteiligung ist bei Männern, bei gleichzeitiger HLA-B27-Assoziation, häufiger.

Ätiopathogenese

Für die Manifestation der Psoriasis und der Psoriasisarthropathie scheinen eine genetische Disposition und Umweltfaktoren eine Rolle zu spielen. Die MHC-Genprodukte HLA-B38 und HLA-DR4 prädisponieren zur Psoriasisarthropathie. HLA-DR3 ist häufig mit einem erosiven Krankheitsverlauf assoziiert, während HLA-DR4 mit einem symmetrischen polyartikulären Befall der Finger einhergeht. Darüber hinaus lassen sich die für die Psoriasis typischen Antigene HLA-B16, -B17 und -Cw6 nachweisen.
Histopathologisch ist der intraartikuläre Entzündungsprozeß durch eine starke Neubildung kollagener Fasern charakterisiert. Typisch ist das Nebeneinander teils osteoklastärer und teils osteoblastärer Veränderungen, also das Nebeneinander von Knochenabbau und Knochenanbau. Die Arthritis der peripheren Gelenke als auch der Wirbelsäulen- und Iliosakralgelenke ist durch das gleichzeitige Auftreten sowohl entzündlich-destruktiver als auch proliferativer Vorgänge gekennzeichnet.

Juvenile Psoriasisarthropathie
Eine Psoriasisarthropathie vor dem 16. Lebensjahr manifestiert sich häufig als akute Monarthritis des Kniegelenks. Typisch ist ein symmetrischer Befall der distalen und proximalen Interphalangealgelenke. Häufig sind die Nägel bereits psoriatisch verändert (Tüpfelnägel, Ölflecken, Onycholyse), während die Haut noch nicht beteiligt ist. Diagnostisch wegweisend ist eine positive Familienanamnese.

Psoriasisarthropathie und HIV-Infektion
Im Verlauf einer HIV-Infektion können nicht nur ausgeprägte psoriatische Hautveränderungen auftreten, sondern auch Spondylarthropathien mit besonders schwerem Verlauf. Pathogenetisch spielen dabei die CD4-T-Helferzellen, die bei einer HIV-Infektion vermindert sind, offenbar für die Expression der Psoriasisarthropathie nicht die entscheidende Rolle. Vor einer immunsuppressiven Behandlung der Psoriasisarthropathie sollte zumindest bei Risikopersonen eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Charakteristika der Psoriasisarthropathie sind
- oft Jahre vorausgehende intermittierende Arthralgien
- asymmetrische Oligoarthritis großer Gelenke
- Befall der distalen Interphalangealgelenke (sog. Transversalbefall)
- Befall aller Gelenke eines Fingers oder einer Zehe (sog. Strahlbefall oder Daktylitis, Wurstfinger, Wurstzehen, s. Abb. 8.17)

Eine symmetrische Polyarthritis der proximalen und distalen Interphalangeal- und Handgelenke ist selten; wenn sie auftritt, dann häufiger bei Frauen. Bei Befall der distalen Interphalangealgelenke sind psoriatische Nagelveränderungen häufig (Tüpfelnägel, Ölflecken, Onycholyse) (s. Abb. 8.17). Selten verläuft die Arthropathie mit schwerer Gelenkdestruktion und Osteolysen der angrenzenden Phalangen. Diese sogenannte Arthritis mutilans geht meist mit schweren Nagelveränderungen und Iliosakralgelenkbefall einher. Iliosakral- und Wirbelsäulengelenke sind nicht immer, häufig nur blande, beteiligt. Bevorzugt lokalisiert sind entzündliche Veränderungen an der Halswirbelsäule, typisch dafür ist ein langsamer progredienter Verlauf.
Symptomatische Psoriasisspondylarthropathien ähneln in ihrer Symptomatik dem Frühstadium des Morbus Bechterew. Die frühmorgendlichen in die Kniekehlen ausstrahlenden Kreuzschmerzen und Steifigkeit der Wirbelsäule sind geringer ausgeprägt. Differentialdiagnostisch ist deshalb bei der Untersuchung die Beurteilung von Haut- und Nagelveränderungen wichtig.
Entzündliche Enthesiopathien können äußerst schmerzhaft sein; ähnlich der Spondylitis ankylosans betreffen sie haupt-



Abb. 8.17 Psoriasisarthropathie
links: Nagelveränderungen
rechts: Daktylitis

sächlich den Ansatz der Achillessehne und die Plantaraponeurose.

Diagnostisches Vorgehen

Die Verdachtsdiagnose Psoriasisarthropathie kann aus dem Zusammentreffen von asymmetrischen Oligoarthritiden oder Daktilitiden und psoriatischen Hauterscheinungen gestellt werden. Röntgenaufnahmen beider Hände und Füße sowie der klinisch betroffenen Gelenke sind diagnostisch richtungweisend (s. Abb. 8.18). Eine Beteiligung der Iliosakralgelenke kann durch einen positiven Mennell-Test (s. Beitrag Spondylitis ankylosans) bestätigt werden.

Anamnese

Anamnestisch tritt eine Psoriasisarthritis nicht selten nach einem Trauma auf, was eine korrekte Diagnosestellung oft verzögert.

Die Diagnostik ist in diesen Fällen erschwert und beruht auf einer positiven Familienanamnese und dem typischen Gelenkbefallsmuster. Nicht selten kann dabei die Suche nach versteckten Psoriasisveränderungen im Kapillitium, der Rima ani oder im Nabelbereich die Diagnose sichern helfen.

Charakteristische radiologische Befunde

- Nebeneinander erosiver und proliferativer Knochenveränderungen (Arthropathie)
- Pencil-in-cup-Veränderungen an Händen und Füßen, wobei die osteolytisch zugespitzte proximale Phalanx auf die hypertrophierte distale Phalanx trifft
- Gelenkdestruktion mit Knochenfusion (Ankylose) und Knochenresorption kleiner Röhrenknochen (Arthritis mutilans)
- Fehlen gelenknaher Osteopenie (im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis)



a
b
c

Abb. 8.18 Psoriasisarthropathien – Radiologische Veränderungen
a) Hände
b) Füße
c) Wirbelsäule

Eine Mitbeteiligung der Wirbelsäule und der Iliosakralgelenke (Spondylarthropathie) zeigt sich radiologisch
- als einseitig oder asymmetrisch ausgeprägte Iliosakralarthritis
- in paradiskalen intervertebralen Knochenneubildungen, häufig am thorakolumbalen Übergang (Parasyndesmophyten, s. Abb. 8.17)
- als Spondylarthritis (HWS bevorzugt) mit destruktiven atlantodentalen Veränderungen

Skelettszintigraphisch können bereits entzündliche Veränderungen bei klinisch noch stummen Gelenken sowie entzündliche Veränderungen in Weichteilen (Enthesiopathie) ohne ausgeprägte klinische Befunde nachgewiesen werden.

Laboruntersuchungen

Die Aktivitätsbeurteilung der Erkrankung beruht vorwiegend auf anamnestischen und klinischen Befunden. Die Bestimmung des HLA-B27 ist diagnostisch selten notwendig, da es nur bei Wirbelsäulenbefall bei etwa der Hälfte der Fälle zu finden ist. Bei den Laboruntersuchungen sind auffällig
- eine nur gering erhöhte BSG
- eine milde normochrome normozytäre Anämie
- erhöhte Harnsäurewerte
- negative Rheumafaktoren

Bei der klinischen Untersuchung fühlen sich die entzündlich veränderten Gelenkkapseln nicht sulzig weich, sondern derb an (Abgrenzung gegenüber der rheumatoiden Arthritis).

Differentialdiagnose

DD 8.11 Differentialdiagnose Psoriasisarthropathie

Erkrankung	Befund/Hinweise
rheumatoide Arthritis	– Gelenkbefallsmuster: distale Interphalangealgelenke und Iliosakralgelenke sehr selten, keine Daktylitis – weiche sulzige Synovialitis – im Röntgenbild keine proliferativen Kochenveränderungen
Fingerpolyarthrose	– Gelenkbefallsmuster: distale und proximale Interphalangealgelenke und Daumensattelgelenk – keine Kraftlosigkeit – im Röntgenbild Gelenkspaltverschmälerung und Osteophyten
reaktive Arthritis	– vorausgegangene intestinale oder urogenitale Infektionen – mukokutane Veränderungen: orale Ulzerationen, Urethritis, Balanitis, Keratoderma blenorrhagicum
Kristallarthritis	– meist Monarthritis mit Rötung und Weichteilschwellung – Kristallnachweis im Gelenkpunktat
Infektarthritis	– meist Monarthritis großer Gelenke mit Rötung und Überwärmung – Erregernachweis im Gelenkpunktat

Therapie

Die Behandlung der Psoriasisarthropathie ist unabhängig von der Therapie der psoriatischen Hautmanifestationen; ein Rückgang der Hautsymptomatik bedeutet nicht gleichzeitig auch einen Rückgang der arthritischen Prozesse.
Ziel der Behandlung ist es, die entzündliche Aktivität zu beeinflussen, die fortschreitenden Gelenk- und Wirbelsäulenveränderungen aufzuhalten und die Berufsfähigkeit zu erhalten. Dazu muß der Patient von Anfang an über die Erkrankung selbst und den Verlauf der Erkrankung aufgeklärt und in den Therapieplan miteinbezogen werden.
Da weder die Ursache der Psoriasis noch die der Gelenk- und Wirbelsäulenbeteiligung bekannt ist, steht die medikamentöse symptomatische Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Glukokortikoiden im Vordergrund. Basistherapeutika wie Sulfasalazin, Gold, Methotrexat oder Ciclosporin werden bei peripheren Arthropathien, die nur ungenügend auf NSAR ansprechen, und bei erosiven Veränderungen frühzeitig eingesetzt (s. Plus 8.19).
Eine Radionuklidsynoviorthese ist nur bei monoarhritischen Prozessen und bei Versagen medikamentöser Maßnahmen angezeigt.
Aktive Krankengymnastik zur Prophylaxe von Versteifungen und zur Lockerung der Muskulatur unterstützen einen günstigen Krankheitsverlauf.

Medikamentöse Behandlung

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind die Grundlage jeder medikamentösen Therapie. Über die Entzündungshemmung kommt es zu einer Verringerung der peripheren Schmerzen und der Steifigkeit der Wirbelsäule. Bei Langzeittherapie ist es sinnvoll, Substanzen mit langer Halbwertszeit oder in retardierter Form zu verordnen. Unabhängig von der Substanzklasse können NSAR eine Psoriasis verschlimmern.
Glukokortikosteroide werden lokal artikulär (periphere Arthropathie) oder an Weichteilstrukturen (Enthesiopathie) verabreicht. Wegen erschwerter Desinfektion sollte grundsätzlich nicht durch eine psoriatische Hautläsion hindurch punktiert werden.
Erosive Veränderungen oder ein ungenügendes Ansprechen auf NSAR sind die Indikationen für einen frühzeitigen Einsatz von Basismedikamenten. Gold (parenteral) zeigt bei peripherer Arthropathie eine gute Wirkung, wobei als unerwünschte Wirkung Fotosensibilität, seltener eine Exazerbation der Psoriasis auftreten können.
Sulfasalazin beeinflußt neben der Arthropathie auch die Psoriasis günstig und kann oral verabreicht werden. Da es zu einer reversiblen Beeinträchtigung der Spermiogenese kommt, ist der Einsatz bei jungen Patienten kritisch abzuwägen.

Indikationen für den Einsatz von Methotrexat sind hohe Entzündungsaktivität und fortschreitende Gelenkschädigung; unter der Therapie bessern sich häufig die Hautmanifestationen. Ebenfalls einen guten Effekt auf die Psoriasis hat Ciclosporin; der Stellenwert als Basismedikament bei Gelenkbefall läßt sich noch nicht klar definieren.

Verlauf und Prognose

Nur in seltenen Fällen kommt es zu schweren destruktiven Gelenkveränderungen mit Einschränkung der Funktionsfähigkeit; die Patienten bleiben meist erwerbsfähig.

8.4.1 Enteropathische Spondylarthropathien

Synonym: enteropathische (Spond-) Arthritis
englisch: enteropathic arthritis

Einige gastrointestinale Erkrankungen können mit entzündlichen Veränderungen der Wirbelsäule (Spondylarthropathie) und der peripheren Gelenke (Arthropathien) einhergehen. Hierbei handelt es sich um chronisch-entzündliche Enteropathien sowie um einige seltene Darmerkrankungen wie Morbus Whipple oder Zöliakie. Abgegrenzt hiervon werden die infektiös-eitrigen Arthritiden, die durch eine nachweisbare intraartikuläre bakterielle Infektion verursacht werden, und bei denen im Gelenkpunktat Erreger nachweisbar sind. Zu unterscheiden sind auch die reaktiven Arthritiden, die als Komplikation einer extraartikulären intestinalen oder urogenitalen Infektion auftreten, und bei denen die Erreger mit den herkömmlichen Methoden im Gelenkpunktat nicht nachgewiesen werden können. Zu den Enteropathien, die zu Spondylarthropathien führen können, zählen

- Colitis ulcerosa
- Morbus Crohn
- Morbus Whipple
- gastrointestinale Bypass-Operation
- glutensensitive Enteropathie (Zöliakie)

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn wird auf 50 bis 100 pro 100000 Personen geschätzt. Als häufigste extraintestinale Manifestation tritt eine Arthropathie in bis zu 20% bei beiden Erkrankungen auf. Ein Wirbelsäulenbefall ist bei Colitis ulcerosa in bis zu 20% nachweisbar, bei Morbus Crohn nur in etwa 5%. Eine Assoziation mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B27 besteht nur bei entzündlicher Wirbelsäulenbeteiligung mit einer Häufigkeit von etwa 50%.

Ätiopathogenese

Es ist nicht bekannt, welche pathogenetischen Mechanismen im Rahmen von chronischen Darmerkrankungen zu einer Spondylarthropathie führen. Neben genetischen Faktoren werden eine erhöhte intestinale Permeabilität für bakterielle Antigene zusammen mit einer lokalen autoimmunen Störung des Gastrointestinaltraktes diskutiert.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Bei der Colitis ulcerosa tritt die Arthropathie meist zeitlich nach der Darmsymptomatik und unabhängig von der Krankheitsdauer auf. Beim Morbus Crohn ist der Befall der Gelenke nicht selten eine Erstmanifestation, wobei oft endoskopisch schon entzündliche Veränderungen im unteren Gastrointestinaltrakt nachweisbar sind.
Die Arthropathie ist bei beiden Enteropathien durch eine oft transiente, asymmetrische, nichtdestruktive Oligoarthritis der Knie- und Sprunggelenke, seltener der Hüft- und Schultergelenke, die meist bei zusätzlicher Spondylarthropathie betroffen sind, sowie kleiner Finger- und Zehengelenke charakterisiert.
Bei zusätzlicher Spondylarthropathie, die der Darmsymptomatik oftmals Jahre vorausgehen kann, entsprechen die klinischen und radiologischen Befunde einer klassischen Spondylitis ankylosans, jedoch meist in milder Ausprägung (s. Abschnitt Spondylitis ankylosans).
Die peripheren und axialen Manifestationen scheinen unabhängig voneinander zu verlaufen. Die Aktivität der peripheren Arthropathie spiegelt im allgemeinen die intestinale Entzündungsaktivität wider.
Entzündliche Veränderungen an Insertionsstellen von Sehnen und Bändern können vor allem im Bereich der Ferse (Achillessehne und plantare Aponeurose) schmerzhaft sein.
Zusätzliche systemische Manifestationen

- Uveitis anterior (bis 10%, meist mit Wirbelsäulenbefall)
- schmerzhafte Stomatitis ulcerosa
- Erythema nodosum
- Pyoderma gangraenosum (kann von vaskulitisch verursachten Ulzera nur bioptisch unterschieden werden)

Diagnostisches Vorgehen

Die bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sowie bei der Spondylitis ankylosans auftretenden peripheren Arthropathien und Spondylarthopathien ähneln sich sehr, sowohl in ihrem klinischen Erscheinungsbild als auch in der radiologischen Diagnostik. Da bei den Enteropathien die Manifestationen am Bewegungsapparat oft zeitlich früher auftreten als die gastrointestinale Symptomatik, wird die Unterscheidung zudem noch erschwert. Beim Auftreten von asymmetrischen Oligoarthritiden und frühmorgendlichen tiefsitzenden Kreuzschmerzen muß also sowohl an eine Spondylitis ankylosans als auch an eine Spondylarthropathie bei einer chronischen Darmerkrankung gedacht werden. Die Oligoarthritis bei Enteropathien fällt jedoch häufig durch ihren

wandernden Charakter auf und dauert in der Regel nur Tage bis einige Wochen. Die Sakroiliitis ist im Gegensatz zum Morbus Bechterew bei den Darmerkrankungen meist symptomlos und wird als Zufallsbefund bei radiologischen Untersuchungen entdeckt.
Differentialdiagnostisch fallen dann die extraartikulären Manifestationen an der Haut, besonders das Erythema nodosum oder das Pyoderma gangraenosum, ins Gewicht. Eine Endoskopie des unteren Gastrointestinaltraktes mit Gewebeentnahme und histologischer Untersuchung zeigt sehr häufig entzündliche Schleimhautläsionen, die jedoch noch nicht die typischen Zeichen einer Colitis ulcerosa oder eines Morbus Crohn zeigen müssen. Beim Auftreten eines Erythema nodosum kommt auch eine reaktive Arthritis nach Yersinien-Infekt differentialdiagnostisch in Frage. Hier ist jedoch ein gastrointestinaler Infekt vorausgegangen.
Die Laborbefunde sind nur schwach diagnostisch richtungweisend und spiegeln meist die Aktivität der Grundkrankheit wider
- erhöhte BSG
- Eisenmangelanämie
- Thrombozytose (typisch bei Morbus Crohn)

Differentialdiagnose

DD 8.12 Differentialdiagnose von anderen asymmetrischen Oligoarthritiden mit Erythema nodosum

Erkrankung	Befund/Hinweis
Sarkoidose mit Befall des Bewegungsapparats	– keine entzündlichen Wirbelsäulenveränderungen – sehr häufig Lungenbeteiligung
Morbus Behçet	– kein entzündlicher Wirbelsäulenbefall – orale, häufig auch genitale Schleimhautulzerationen – kutane Pathergie

Therapie

Die Behandlung der Grundkrankheit (Colitis ulcerosa oder des Morbus Crohn) steht im Vordergrund. Häufig bessert sich dadurch auch die Arthropathie, während der Wirbelsäulenbefall meist unbeeinflußt bleibt. In den meisten Fällen ist daher eine Behandlung mit Sulfasalazin, welches in der Regel bei den entzündlichen Darmveränderungen eingesetzt wird, ausreichend (s. Plus 8.19).

Physikalische Maßnahmen wie Kryotherapie können arthritische Symptome positiv beeinflussen.
Periphere Arthritiden und entzündliche Wirbelsäulenveränderungen werden symptomatisch mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt. Nicht selten kommt es dabei zur Exazerbation der gastrointestinalen Symptomatik.
Glukokortikosteroide werden systemisch vorwiegend zur Behandlung der entzündlichen Darmerkrankung und lokal bei persistierender Arthritis und bei Enthesiopathien eingesetzt.

Morbus Whipple

Synonym: Lipodystrophia intestinalis
englisch: Whipple's disease

Der Morbus Whipple ist eine seltene systemische Infektion mit Befall aller Organe einschließlich des ZNS, des Lymphsystems sowie der Gelenke; Erreger ist das Bakterium Tropheryma whippelii, vorwiegend betroffen sind Männer im mittleren Alter, zu HLA-B27 besteht eine schwache Assoziation. Im Verlauf der Erkrankung kann eine Spondylarthropathie auftreten. Die Diagnose wird auf Grund des seltenen Vorkommens und der vielfältigen Krankheitsmanifestationen oft erst nach längerer Krankheitsdauer gestellt.

Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Klinische Leitsymptome und -befunde
- Abdominalbeschwerden mit Diarrhoe und Gewichtsverlust
- subfebrile Temperaturen
- Lymphadenopathie
- Hyperpigmentation
- vordere und hintere Uveitis
- Augenmuskelparesen
- Enzephalopathie

Symptome am Bewegungsapparat sind häufig und können anderen Manifestationen über Jahre vorausgehen. Charakteristisch sind
- Arthralgien
- symmetrische Polyarthritis kleiner und großer Gelenke, häufig transient und nicht destruierend
- selten Wirbelsäulenbefall mit Iliosakralgelenkarthritis und Spondylarthritis

Diagnosesichernd ist der histologische (PAS-positive Makrophagen) oder molekularbiologische (PCR) Nachweis des Erregers in Dünndarmbiopsien.
Therapeutisch ist eine antibiotische Therapie der Grunderkrankung mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol über zwölf Monate notwendig. Zusätzlich kann eine physikalische Therapie einen positiven Einfluß auf die arthralgische Symptomatik haben.

Spondylarthropathien nach intestinaler Bypass-Operation und bei Zöliakie

Nach gastrointestinalen Bypass-Operationen kommt es fast in der Hälfte der Fälle zu Arthralgien und Arthritiden. Pathogenetisch wird ein vermehrtes intestinales Bakterienwachstum in der blinden Darmschlinge, welches eine immunologische Systemreaktion auslöst, vermutet.
Bei Zöliakie können ebenfalls anfallsweise periphere Arthritiden auftreten, die sich in den meisten Fällen unter glutenfreier Diät wieder zurückbilden.

- Klinische Befunde
- symmetrische nichtdestruierende Polyarthritis großer und kleiner Gelenke, ausgeprägte Schmerzen, milde Synovialitis
- Arthritis der Kniegelenke, Handgelenke, Finger- und Zehengelenke, seltener der Iliosakralgelenke und Spondylarthritis
- Hautmanifestationen (bis 75%), teils vesikuläre, teils pustulöse Veränderungen oder Erythema nodosum

Therapeutisch wirksam sind Antibiotika und nichtsteroidale Antirheumatika (s. Plus 8.19); eine anhaltende Remission bringt nur die chirurgische Sanierung der blinden Darmschlinge.

Reaktive Arthritiden

Synonym: infektreaktive bakterielle Arthritiden, postinfektiös-reaktive Arthritiden einschließlich Reiter-Syndrom
englisch: reactive arthritis
Abkürzung: ReA

Als reaktive Arthritiden werden nichtinfektiöse Arthritiden und entzündliche Wirbelsäulenveränderungen sowie Systemmanifestationen nach klinisch und/oder mikrobiologisch dokumentierten intestinalen oder urogenitalen Infektionen bezeichnet. Das Reiter-Syndrom ist eine Sonderform, definiert durch die Trias reaktive Arthritis, Urethritis und Konjunktivitis. Im Unterschied zu bakteriellen Arthritiden werden im Gelenkpunktatreaktiver Arthritiden keine kultivierbaren Erreger gefunden.

Grundlagen

Epidemiologie

Die reaktive Arthritis ist eine weltweit verbreitete Krankheit. 1–5% der vorher an einem gastrointestinalen oder urogenitalen Infekt Erkrankten entwickeln eine Arthritis. Die Prävalenz der Erkrankung wird auf 4, die jährliche Inzidenz auf 30–40 : 100000 geschätzt. Genetisch besteht eine enge Assoziation mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B27, welches in bis zu 75% nachgewiesen werden kann. Das typische Manifestationsalter liegt zwischen 20–40 Jahren. Die Geschlechtsverteilung ist nach enteralen Infekten ausgeglichen, nach urogenitalen Infekten erkranken Männer häufiger.

Ätiopathogenese

Auslöser einer reaktiven Arthritis sind intestinale oder urogenitale Infekte, wobei bisher die in Tabelle 8.25 aufgeführten Mikroorganismen sicher zugeordnet werden konnten.

Tab. 8.25 **Reaktive Arthritis – Erreger**

gastrointestinal
– Salmonellen
– Shigellen
– Campylobacter
– Yersinien

urogenital
– Chlamydien

Über welche pathogenetischen Mechanismen diese Erreger zu entzündlichen Veränderungen an typischen Zielorganen (Gelenke, Haut, Auge) führen, ist nicht bekannt. Gemeinsames Merkmal der genannten Erreger ist, daß sie in Zellen eindringen und persistieren können. Über immunologische Mechanismen kommt es bei genetischer Prädisposition zur Formation von Immunkomplexen, die sich im Gelenk nachweisen lassen. Lebende Mikroorganismen hingegen konnten bisher weder im Gelenk noch in anderen Organen gefunden werden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Das klinische Bild reaktiver Arthritiden ist unabhängig vom Erreger sehr ähnlich.
Erste Symptome einer reaktiven Arthritis treten typischerweise wenige Wochen nach einer meist klinisch und/oder mikrobiologisch dokumentierten intestinalen oder urogenitalen aber auch blanden Infektion auf. Die klinische Präsentation ist vielfältig, oft zeigen sich nur einzelne Manifestationen.
Müdigkeit und Fieber sind uncharakteristische Symptome, der Bewegungsapparat ist unterschiedlich einbezogen

- meist akute asymmetrische Oligoarthritis großer Gelenke, vorwiegend der unteren Extremitäten, mit schmerzhafter Schwellung, lokaler Überwärmung und Einschränkung der Beweglichkeit, besonders morgens, im Tagesverlauf Besserung
- Befall einzelner Finger oder Zehen mit livider Hautverfärbung, sog. Daktylitis (Wurstfinger, Wurstzehen) (s. Abb. 8.19)
- Spondylarthropathie mit frühmorgendlichen Kreuzschmerzen und Steifigkeit der Wirbelsäule, oft einseitige Iliosakralgelenkarthritis
- entzündliche Veränderungen von Sehnenscheiden und peritendinärem Gewebe, vorwiegend im Sprunggelenkbereich
- entzündliche schmerzhafte Veränderungen an Insertionsstellen von Sehnen und Bändern, vor allem Achillessehnenansatz und Plantaraponeurose (s. Abb. 8.19)



a b c

Abb. 8.19 Reaktive Arthritiden
a) Daktylitis
b) Stomatitis ulcerosa
c) Achillessehnenenthesiopathie (oder -peritendinitis)

Die begleitenden extraartikulären Symptome betreffen vorwiegend Haut und Schleimhäute, Augen, Urogenital- und Magen-Darm-Trakt

- Keratoderma blennorrhagicum im Hand- und Fußsohlenbereich
- Erythema nodosum (besonders nach Yersinien-Infektion)
- oft schmerzlose Stomatitis ulcerosa (s. Abb. 8.19)
- Konjunktivitis, selten Keratitis und vordere Uveitis
- sterile Urethritis, Balanitis, Zystitis, Adnexitis, Salpingitis
- Enteritis, unspezifische Kolitis

Diagnostisches Vorgehen

Bildgebende Untersuchungen

Im Frühstadium zeigen konventionelle Röntgenaufnahmen der klinisch betroffenen Gelenke eine Weichteilschwellung und eine gelenknahe Demineralisation. Im Krankheitsverlauf können dann Erosionen und Proliferationen mit Periostreaktion an den Gelenken sowie unscharfe Knochenbegrenzungen und Erosionen, aber auch Knochenproliferationen an Sehnenansätzen als Ausdruck der Enthesiopathie (typische Lokalisation am Kalkaneus) auftreten.
Ein Wirbelsäulenbefall (Spondylarthropathie) zeigt sich durch eine einseitig oder asymmetrisch ausgeprägte Iliosakralgelenkarthritis und durch paradiskale intervertebrale Knochenneubildungen (Parasyndesmophyten).

Laboruntersuchungen

Diagnostisch sichernd ist der mikrobiologische und serologische Erregernachweis, wobei negative Ergebnisse eine reaktive Arthritis nicht ausschließen

- Serum: Bestimmung von Antikörper gegen mögliche Erreger
- Stuhl: Kultur und PCR gastrointestinale Erreger
- Urin: PCR Chlamydien
- evt. Abstrich Zervix, urethral: Kultur Chlamydien

Erhöhte BSG, normochrome normozytäre Anämie sowie leichte Leukozytose, eventuell Thrombozytose, sind zwar unspezifisch, weisen aber auf einen entzündlichen Krankheitsprozeß hin.
HLA-B27, das in 50–70% der Fälle positiv ist, ist zwar diagnostisch richtungweisend, eignet sich aber nicht für die differentialdiagnostische Abgrenzung zu den anderen Spondylarthritiden.
Erhöhte Antikörpertiter (vor allem IgG und IgA) können einen Zusammenhang zwischen einem vorausgegangenen urogenitalen oder enteralen Infekt begründen. Da aber die arthritischen Beschwerden meist zeitlich später als der ursächliche Infekt auftreten, ist der auf eine akute Infektion hinweisende IgM-Titer-Anstieg meist nicht mehr zu messen.

Differentialdiagnose

DD 8.13 Differentialdiagnose reaktive Arthritis

Erkrankung	Befund/Hinweise
Infektarthritis	– meist Monarthritis mit Rötung und Überwärmung – Erregernachweis im Gelenkpunktat
Kristallarthritis	– meist Monarthritis mit Rötung und Weichteilschwellung – Kristallnachweis im Gelenkpunktat
rheumatoide Arthritis	– symmetrischer Gelenkbefall meist kleiner Fingergelenke – kein Befall der Sakroiliakalgelenke – radiologisch keine Knochenproliferationen
Psoriasisarthropathie	– keine Urethritis – psoriasiforme Veränderungen an Haut, Nägeln

Therapie

Obwohl die Ursache der reaktiven Arthritis eine Infektion des Darm- oder Urogenitaltrakts ist, lassen sich zum Zeitpunkt der Gelenksymptomatik die auslösenden Mikroorganismen gewöhnlich nicht mehr nachweisen. Eine erregerspezifische antibiotische Therapie ist deshalb nur bei Erregernachweis indiziert; der pathologische Immunprozeß läßt sich dadurch aber kaum mehr beeinflussen. Chlamydien-induzierte reaktive Arthritiden nehmen unter einer antibiotischen Langzeittherapie (Tetracyclin 2 x 100 mg/d über 3 Monate) einen günstigen Verlauf.

Symptomatische Behandlung

NSAR sind die Grundlage der medikamentösen Therapie (s. Plus 8.19). Über die Entzündungshemmung wirken sie auch lindernd auf die Schmerzsymptomatik. Für die Langzeittherapie macht es Sinn, Substanzen mit langer Halbwertszeit oder in retardierter Form zu verordnen.
Glukokortikosteroide werden fast ausschließlich intraartikulär bei persistierender Entzündungsaktivität einzelner Gelenke sowie lokal bei Enthesiopathien eingesetzt. Beim Auftreten akuter, stark entzündlicher Schübe mit Befall mehrerer Gelenke sowie beim Auftreten einer Uveitis ist eine vorübergehende systemische Behandlung sinnvoll.

Basistherapie

Sulfasalazin ist indiziert bei ungenügendem Ansprechen auf NSAR oder bei erosiven Arthritiden außerdem, wenn differentialdiagnostisch eine andere Erkrankung aus der Gruppe der Spondylarthropathien nicht ausgeschlossen werden kann.
Hohe Entzündungsaktivität und schwere fortschreitende Gelenkschädigungen sind die Indikation für Methotrexat. Wegen der individuell unterschiedlichen intestinalen Resorption ist zu Beginn der Behandlung die parenterale Verabreichung vorzuziehen.
Begleitend zur medikamentösen Therapie können physikalische Maßnahmen, insbesondere Kryotherapie, Iontophorese und aktive und passive krankengymnastische Übungen die Symptomatik und Funktionsfähigkeit der befallenen Gelenke positiv beeinflussen.

Verlauf und Prognose

Obwohl eine reaktive Arthritis bei den meisten Patienten nach einem einmaligen Krankheitsschub innerhalb weniger Monate zur Ausheilung kommt, läßt sich der individuelle Verlauf nicht voraussagen. Rezidive, auch noch nach mehreren symptomfreien Jahren, werden in 30% der Fälle beobachtet, chronische Verläufe in 20%. Schwere destruierende Veränderungen des Bewegungsapparats und bleibende Augenveränderungen mit Visuseinschränkung sind sehr selten.

SAPHO-Syndrom (Arthro-Osteitis)

Hauterkrankungen, die mit entzündlichen Veränderungen des Bewegungsapparates (Gelenke, Knochen) einhergehen, werden als eigenständiges Krankheitsbild unter dem sog. SAPHO-Syndrom (Synovitis-Akne-Pustulosis-Hyperostose-Osteomyelitis) zusammengefaßt.
Betroffen sind sowohl Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene, wobei Erkrankungen nach dem 60. Lebensjahr sehr selten sind. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

Ätiopathogenese

Die Ursache des SAPHO-Syndroms ist unbekannt. Die Assoziation zur Akne und histologisch entzündliche Veränderungen vor allem in Knochen lassen eine infektiöse Genese vermuten. Ein sicherer Erregernachweis ist bisher nicht gelungen. Für eine zusätzlich genetisch determinierte Krankheitsdisposition spricht die Assoziation mit HLA-B27.

Pathologisch-anatomisch finden sich in Knochenbiopsien je nach Krankheitsdauer und -aktivität einerseits Entzündungszeichen mit polynukleären und monozytären Infiltraten und andererseits fibrotische Veränderungen und Hyperostose.

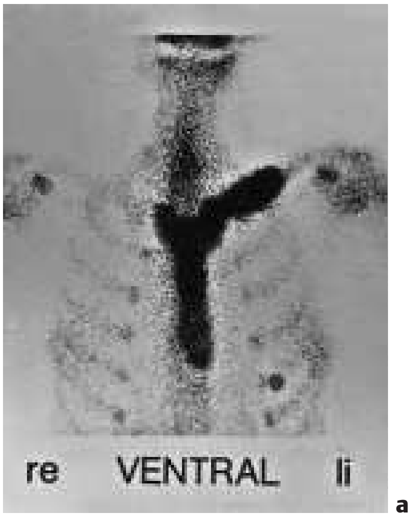
Klinisches Bild und Diagnostik

Leitbefund des SAPHO-Syndroms ist eine meist einseitig betonte schmerzhafte Schwellung im sternokostoklavikulären Bereich (s. Abb. 8.20).

Typisch ist die Kombination
- sternoklavikuläre Hyperostose
- palmoplantare Pustulose
- entzündlicher Wirbelsäulenbefall
- Arthralgien, periphere Oligoarthritis



Abb. 8.20 SAPHO-Syndrom – Einseitig betonte schmerzhafte Schwellung im sternokostoklavikulären Bereich



a



b

Abb. 8.21 SAPHO-Syndrom
a) Skelettszintigraphie
b) Typische radiologische Befunde

Häufig sind nur einzelne Manifestationen entwickelt. Die Beteiligung des Stammskeletts äußert sich in tiefsitzenden Kreuzschmerzen, Wirbelsäulensteifigkeit sowie Gesäßschmerzen, die entlang der Oberschenkelrückseite bis zum Kniegelenk ausstrahlen.
Die palmoplantare Pustulose ist charakterisiert durch gut abgrenzbare Bläschen oder Pusteln und oberflächliche Schuppung der Hand- und Fußinnenflächen. Eine Abgrenzung gegen psoriatische Hautveränderungen ist weder klinisch noch histologisch einfach; es fehlen typische psoriatische Veränderungen wie Erythem oder Hyperkeratose. Selten ist eine schwere Akne oder Hidradenitis suppurativa.
Enteropathien wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa können Jahre nach dem Skelettbefall auftreten.

Diagnostisches Vorgehen

Skelettszintigraphisch sind die Aktivitätsanreicherungen an typischer Stelle (asymmetrisch sternokostoklavikulär, lange Röhrenknochen, Mandibula, große Gelenke, Iliosakralgelenke) diagnostisch wegweisend (s. Abb. 8.21).

Radiologisch
- Hyperostose, Osteolyse, Sklerose und periostale Auflagerungen an langen Röhrenknochen und der Mandibula, die als infektiöse Osteomyelitis oder Neoplasie fehlgedeutet werden können

Differentialdiagnose

DD 8.14 Differentialdiagnose SAPHO-Syndrom

Erkrankung	Befund/Hinweise
infektiöse Osteomyelitis	– meist nur eine Lokalisation – bioptischer Erregernachweis
infektiöse Spondylodiszitis	– meist nur in einem Segment – ausgeprägte Nachtschmerzen – humoral ausgeprägte Entzündungsparameter – bioptischer Erregernachweis
Knochentumor	– nur eine Lokalisation – andauernde oder progrediente Schmerzen – typische Histologie
Morbus Paget	– ältere Patienten – erhöhte alkalische Phosphatase
reaktive Arthritis mit Keratoderma blennorrhagicum	– anamnestisch Darm- oder Urogenitalinfekt – weitere mukokutane Veränderungen Schleimhautulzerationen Urethritis, Balanitis Konjunktivitis

- meist nichtdestruierende, asymmetrische Oligoarthritis großer Gelenke und des Akromioklavikulargelenks
- in etwa 30% Wirbelsäulenbefall mit Spondylarthritis, Spondylodiszitis und Spondylosklerose mit zum Teil überbrückenden paravertebralen hyperostotischen Verknöcherungen

Unspezifische Entzündungsparameter wie BSG und C-reaktives Protein sind mäßig erhöht.
Komplikationen der Hyperostose können eine Kompression und Thrombosierung der Vena subclavia oder der Vena cava superior sein.

Therapie

Nichtsteroidale Antirheumatika bilden die Grundlage der medikamentösen Therapie (s. Plus 8.19). Über die Entzündungshemmung wirken sie auch analgetisch. Die Therapiedauer richtet sich nach dem klinischen Krankheitsverlauf.
Bei ausgeprägter Krankheitsaktivität können Glukokortikosteroide lokal oder systemisch sowie Methotrexat eingesetzt werden. Antibiotika beeinflussen den Krankheitsverlauf nicht!

Verlauf und Prognose

Der Verlauf ist durch eine wechselnde Symptomatik und Krankheitsmanifestation gekennzeichnet, wobei die Hyperostose radiologisch meist persistiert. Eine frühzeitige Diagnose hilft, die Patienten vor unwirksamen antibiotischen Langzeittherapien und unnötigen chirurgischen Eingriffen zu bewahren.

SERVICE Spondylarthropathien

Literatur

Fellmann N, Spring H: Spondylitis ankylosans – Morbus Bechterew. Verlag Hans Huber, Bern 1989

Schmied P, Baumberger H: Morbus Bechterew, der entzündliche Wirbelsäulen-Rheumatismus. Verlag Gustav Fischer, Stuttgart 1995

Keywords

ankylosing spondylitis, enteropathic arthropathy, psoriatic arthritis, reactive arthritis, spondylarthropathy, Whipple's disease

Ansprechpartner

Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e.V. (DVMB), Metzgergasse 16, 97421 Schweinfurt, Tel 09721/22033, Fax 09721/22955, Internet http:www.dvmb.rheumanet.org

Schweizerische Vereinigung Morbus Bechterew, Röntgenstraße 22, CH-8005 Zürich, Tel. (0041) 01-2727866, Fax (0041) 01-2727875

8.5 Degenerative Gelenkerkrankungen

Hans Jörg Häuselmann und Gerold Stucki

Arthrosen

Synonyme: Arthrosis deformans, Arthronose, degenerative Gelenkerkrankung
englisch: osteoarthritis, osteoarthrosis

Als Arthrosen oder degenerative Gelenkerkrankungen werden Gelenkveränderungen bezeichnet, die durch eine Destruktion des Gelenkknorpels sowie durch eine Sklerosierung des subchondralen Knochens und durch Schmerzhaftigkeit, chronischen Verlauf sowie zunehmende funktionelle Behinderung gekennzeichnet sind. Der Knorpelabbau entsteht hauptsächlich infolge eines Mißverhältnisses zwischen Beschaffenheit und Beanspruchung der jeweiligen Knorpelsubstanz. Der Begriff Arthrose steht für eine Gruppe ätiopathogenetisch heterogener Gelenkerkrankungen und wird für gemeinsame pathologisch-anatomische, radiologische und klinische Charakteristika verwendet. Die Einteilung erfolgt allgemein in primäre und sekundäre Arthrosen (s. Tab. 8.26). Je nach Verlaufsform und/oder radiologischem Befund wird auch von aktivierter, erosiver, hypertropher, atropher oder destruktiver Arthrose gesprochen. Eine Sonderform ist die Polyarthrose der Fingergelenke, die

- als Heberden-Arthrose die distalen Interphalangealgelenke
- als Bouchard-Arthrose die proximalen Interphalangealgelenke
- als Rhizarthrose das Daumensattelgelenk

befällt.

Grundlagen

Epidemiologie

Die meisten Menschen über 65 Jahre weisen radiologisch Zeichen einer Arthrose auf, ohne dabei Beschwerden zu haben. Die jährliche Inzidenz degenerativer Knie- und Hüftgelenkveränderungen beträgt in der Altersgruppe der 40–49jährigen ca. 0,1–0,2% und bei den über 60jährigen 1%. Bei der Hüftarthrose sind Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen. Bei Hand- und Kniegelenkarthrosen schwankt das Verhältnis weiblich/männlich je nach Untersuchung zwischen 1,5 : 1 bis 4 : 1.

Ätiologie

Die Ätiologie der primären idiopathischen Arthrose ist bis heute ungeklärt. Molekularbiologisch konnten in den letzten Jahren über 30 Genmutationen in der α_1-Kette des Kollagen-Typ-II-Moleküls, die mit einer herabgesetzten Reißfestigkeit der Kollagenfibrillen infolge einer Änderung der Aminosäuresequenz einhergehen, gefunden werden. Ausschließlich familiäres Auftreten, Beginn im frühen Erwachsenenalter und unterschiedlich ausgeprägte Arthrosen und Wirbelsäulenveränderungen (spondyloepiphysäre Dysplasien) kennzeichnen das seltene Krankheitsbild. Für die primäre nichtfamiliäre Arthrose konnte zudem gezeigt werden, daß zusätzliche Mutationen anderer Gene für das Entstehen dieses heterogenen Krankheitsbildes verantwortlich sind. Obwohl die primäre Arthrose mit zunehmendem Alter häufiger auftritt, scheint die Erkrankung, histopathologischen Untersuchungen zufolge, nicht nur die Folge einer altersbe-

Tab. 8.26 **Arthrose-Ursachen**

Sekundäre Arthrose
angeborene Entwicklungsstörung und Gelenkdeformitäten
– kongenitale Hüftgelenkluxation
– Coxa vara/valga
– Protrusio acetabuli
– enchondrale Dysostosen
– Chondromatose
– Fußfehlstellungen (Klumpfuß)
Gelenkerkrankungen im Wachstumsalter
– Morbus Perthes
– Epiphysiolysis capitis femoris
– aseptische Epiphysennekrose
– Osteochondrosis dissecans
– posttraumatische und postinfektiöse Wachstumsstörungen
altersunabhängige Gelenkerkrankungen
– chronische Polyarthritis
– Spondylarthritiden
– bakterielle Arthritis
– idiopathische Nekrosen von Hüftkopf-, Schulter-, Kniegelenken
– Kristallarthropathien
systemische, metabolische und endokrine Erkrankungen
– Morbus Wilson
– Morbus Paget
– Hämochromatose
– Akromegalie
– Hyperparathyreoidismus
– Hämophilie
neurologische Erkrankungen
– Charcot-Arthrose (Tabes dorsalis)
– Syringomyelie
– Polyneuropathie bei Diabetes mellitus
Überlastungsschäden durch Beruf und Sport
posttraumatische Veränderungen
– Achsenfehlstellung nach Frakturen
– Knorpel-, Meniskus-, Band- und Kapselverletzung
außerdem
– unerwünschte Wirkung intraartikulärer Injektion von Kortikosteroiden

dingten Abnützung des artikulären Knorpels zu sein, weil sich die histopathologischen Veränderungen des alten Knorpels nicht mit denjenigen des arthrotischen Knorpels dekken.
Sie befällt vor allem periphere Gelenke und Gelenke der Wirbelkörper.
Die sekundäre Arthrose entwickelt sich, in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Ursache, zeitlich früher als die primäre (s. Tab. 8.26). Arthrosehäufigkeit und Schweregrad stehen u. a. in Bezug zum Körpergewicht. Überlastungsschäden durch Beruf und Sport haben einen Einfluß auf die Lokalisation der Arthrose (s. Abb. 8.22), instabile und hypermobile Gelenke begünstigen die Verschleißvorgänge. In seltenen Fällen kann eine sekundäre Arthrose auch iatrogen infolge zu häufiger intraartikulärer Kortikoidinjektionen nach aseptischer Nekrose verursacht werden.

Pathogenese

In der Anfangsphase der Erkrankung kommt es infolge absoluter oder relativer Überbelastung der vorgeschädigten bzw. den Anforderungen nicht genügenden Knorpelstruktur zu einer Auffaserung der oberflächlichen Knorpelschichten. In der Folge entsteht durch fortgesetzte Gelenkbewegung,

Arthrosen – Prädilektionsstellen und Gelenkbefallmuster bei beruflicher oder sportlicher Überlastung

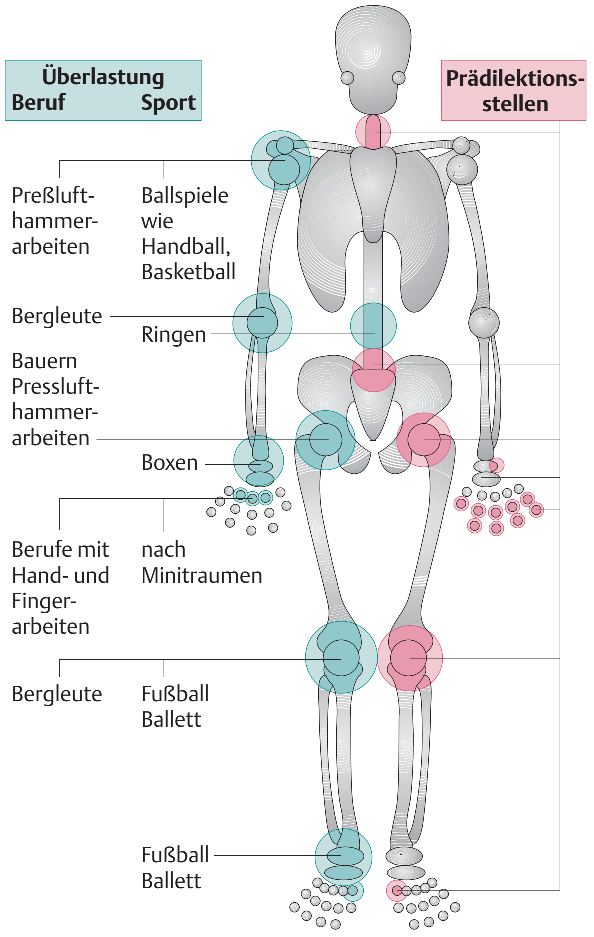


Abb. 8.22 Prädilektionsstellen und Gelenkbefallsmuster bei beruflicher und sportlicher Überlastung

PLUS

8.23 Pathophysiologie der Arthrose

Hypermetabole Phase (erhöhter Aufbau und Abbau von Matrixbestandteilen)
Die Initialzündung für die Entstehung einer Arthrose ist der Verlust von Proteoglykanen aus der Knorpelmatrix, der von einem irreversiblen Abbau von Kollagenfaserbündeln begleitet ist. Es kommt zu einer vermehrten Wasseraufnahme und zu einer ebenfalls irreversiblen und persistierenden Knorpelschwellung. Die Knorpelzellen selbst reagieren auf den Verlust der Matrixbestandteile mit Zellteilung und, im Sinn einer versuchten Reparatur, mit einer überstürzten kompensatorischen Überproduktion und Abbau von Baustoffen. Im Verlauf der Erkrankung synthetisieren die Chondrozyten außerdem gelenkknorpelfremde Moleküle (Kollagen Typ I, III und X), die sich zu einem ungeordneten Faserknorpel zusammenlagern, der biomechanisch weniger beanspruchbar ist als der ursprüngliche hyaline Gelenkknorpel.

Phase der Dekompensation (Abbau überwiegt Aufbau)
Nach einer unterschiedlich langen Phase der Kompensation dekompensieren die Reparationsmechanismen mit der Folge eines unterschiedlich schnellen Nettoverlusts der Knorpelbestandteile. Es entstehen die typischen, regional unterschiedlich ausgeprägten Knorpelfissuren und Rhagaden bis hin zum vollständigen Verlust des Knorpels.

Druck und Reibung trotz versuchter Reparatur eine zunehmende Schädigung auch tieferer Knorpelstrukturen mit Verlust von oberflächlicher Knorpelsubstanz (s. Plus 8.23, hypermetabole Phase und Phase der Dekompensation). Sowohl an der initialen als auch an der persistierenden Zerstörung der Knorpelmatrix sind neutrale und saure Proteasen beteiligt, die die Knorpelmatrix in der direkten Nachbarschaft der Zelle zerstören (chondrozytäre Chondrolyse). Neben Alterationen im Knorpelgewebe sind weitere pathologische Veränderungen wie

- eine Sklerosierung des subchondralen und metaphysären Knochens
- eine sekundär entzündliche Reaktion der Synovialschleimhaut (aktivierte Arthrose, s. u.)
- Überbelastung, Reizung und Verdickung von Bursen, Ligamenten und Gelenkkapseln
- eine Hypotrophie oder Atrophie der gelenkkontrollierenden Muskulatur
- eine verminderte Beweglichkeit der gelenkumgebenden Haut

für die Entwicklung des komplexen Krankeitsbilds verantwortlich.

Obwohl die zeitliche Reihenfolge der pathologischen Mechanismen noch nicht definitiv geklärt ist, steht fest, daß der Verlust des artikulären Knorpels zu Gelenkinkongruenz, extraartikulären Deformitäten (s. Röntgenuntersuchungen) und letztendlich zum Verlust der Gelenkfunktion führt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Zum Zeitpunkt der ersten klinischen und radiologisch sichtbaren Befunde sind die Veränderungen der Gelenkstruktur und vor allem der Knorpelabbau schon ausgeprägt und meist irreversibel. Mit anderen Worten, die gängigen diagnostischen Möglichkeiten, vor allem die Röntgenuntersu-

Tab. 8.27 **Arthrose – Diagnostische Zuordnung klinischer Befunde**

Symptome und Befunde	morphologische Veränderung
– < 30 min dauernde Steifigkeit nach Inaktivitätsperioden, Krepitation, Reibegeräusch, Anlaufschmerzen, Bewegungseinschränkung des Gelenks	– Knorpelverlust
– unspezifische intraartikuläre Schmerzen	– subchondrale Sklerose
– Gelenkkonturveränderungen, Druckschmerzhaftigkeit periartikulärer Strukturen durch mechanische Dehnung/Überlastung, Bewegungseinschränkung des Gelenks	– Osteophytose
– unspezifische intraartikuläre Schmerzen, plötzlich auftretende subjektive Schmerzzunahme, evtl. Gelenkerguß, Unsicherheits- und Instabilitätsgefühl	– subchondrale Knochenzysten, Zysteneinbruch
– Steifigkeitsgefühl, Endphasenschmerz, Bewegungseinschränkung	– Gelenkkapselverdickung und -schrumpfung
– plötzliches Auftreten von Ruhe- und Nachtschmerzen, Zunahme des Steifigkeitsgefühls nach Inaktivität, Zunahme der Bewegungs- und Ermüdungsschmerzen, Gelenkerguß	– intermittierende leichte synoviale Gelenkentzündung
– Zunahme der Anlauf-, Belastungs- und Ermüdungsschmerzen, Kraftverminderung, Instabilitäts- und Unsicherheitsgefühl	– Muskelatrophie und Muskelverkürzung
– plötzliche oder allmähliche Zunahme der Anlauf-, Belastungs-, Ermüdungsschmerzen, Auftreten von Ruhe- und Nachtschmerzen mit konsekutiver Bewegungseinschränkung, Muskelatrophie und Muskelverkürzung wegen schmerzbedingter Reduktion der Gelenkbeweglichkeit und Beanspruchung	– Reizung und biomechanische Überlastung periartikulärer Strukturen – Bursen – Sehnenscheiden – Bänder – Sehnenansätze – Gelenkkapsel

Tab. 8.28 **Arthrose – Typische Funktionseinschränkungen (disability) im Alltag**

- Strümpfe an- und ausziehen
- ins Bad steigen
- vom Stuhl/Bett aufstehen
- längere Distanzen gehen
- längere Zeit stehen
- Treppensteigen
- Sitzen auf zu niedrigen Stühlen
- schnelles Gehen
- Hand- und Fingergeschicklichkeit
- Mühe bei Haushalts- und Gartenarbeiten
- Ein- und Aussteigen in öffentliche und private Verkehrsmittel
- Einschränkungen beim Geschlechtsverkehr

chung, eine Arthrose bereits im Frühstadium der Erkrankung zu erkennen, sind viel zu unempfindlich. Am häufigsten sind die Kniegelenke, gefolgt von Hüftgelenken, Fingerend- und Mittelgelenken, Daumensattelgelenk und Großzehengrundgelenk betroffen (s. Abb. 8.22).

Symptomatik

Die Kardinalsymptome der Arthrose sind Schmerz und Bewegungseinschränkung.
Die Krankheit beginnt mit

- Spannungsgefühl und Steifigkeit in den betroffenen Gelenken
- kurzzeitigen Anlaufschmerzen (weniger als 15–30 min)
- belastungs- und ermüdungsabhängigen Schmerzen

Nur bei aktivierter Arthrose können auch Ruhe- und Nachtschmerzen auftreten, die im Verlauf der Erkrankung in einen Dauerschmerz übergehen. Das klinische Bild ist abhängig vom betroffenen Gelenk, einzelne Symptome lassen sich diagnostisch der entsprechend pathologisch veränderten Struktur zuordnen (s. Tab. 8.27). Schmerzen und Gelenkveränderungen behindern, je nach Ausprägung und Dauer, auch tagtägliche Verrichtungen wie Anziehen und Körperpflege oder Einkaufen und führen zu einer eingeschränkten Mobilität (Treppensteigen, Ein- und Aussteigen in private und öffentliche Verkehrsmittel) (s. Tab. 8.28).

Diagnostisches Vorgehen

Funktionsprüfungen der befallenen Gelenke geben nicht nur Aufschluß über die aktive und passive Bewegungseinschränkung, sondern auch über die Beteiligung umgebender Strukturen. Bildgebende Verfahren und Arthroskopie sind diagnostisch und differentialdiagnostisch wegweisend (s. Tab. 8.29).

Typische Befunde im Röntgenbild

- Gelenkspaltverschmälerung
- subchondrale Knochensklerosierung
- marginale Osteophytenbildung
- subchondrale Knochenzysten
- im Spätstadium großflächige ossäre Erosionen bis hin zu Nekrosen

Laboruntersuchungen

Blut- und Urinuntersuchungen sind bei der primären Arthrose in der Regel unauffällig, gehören aber zur Abklärung der Erkrankung, vor allem dann, wenn eine Hämochromatose, eine primär entzündliche Form der Arthritis, eine septische Arthritis oder eine Akromegalie als Ursache einer sekundären Arthrose ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden müssen (s. Tab. 8.26).
Die Analyse der Synovialflüssigkeit ist eine einfache und auch differentialdiagnostisch hilfreiche Untersuchung. Typisch für die Arthrose sind

Tab. 8.29 **Arthrose – Diagnostik mit bildgebenden und minimal-invasiven Maßnahmen**

Methode	Indikation	Aussage/Befund
Röntgen	– anamnestischer und klinischer Verdacht – Verlaufskontrolle, Hilfe für therapeutische Entscheidungen Hinweis: Kniegelenke ausschließlich im Stehen röntgen	– Gelenkspaltverschmälerung, Osteophyten, subchondrale Knochensklerose, subchondrale Knochenzysten, großflächige ossäre Erosionen bis Nekrosen im Spätstadium
Ultraschall	– Hilfe bei Punktionen zu diagnostischen Zwecken mit therapeutischer Intervention – Differentialdiagnose: Gelenkerguß /synoviale Verdickung – Beurteilung bindegewebiger periartikulärer Strukturen (intakte bzw. rupturierte Baker-Zyste popliteal)	– Sichtbarmachung kleiner Gelenkergüsse, insbesondere Hüftgelenk – zuverlässige Diagnostik von punktierbaren Flüssigkeitsansammlungen bei Bursitis, Tenosynovitis – entscheidende Untersuchung zur DD zwischen rupturierter Baker-Zyste oder Phlebothrombose des Unterschenkels
Skelettszintigraphie	– diagnostische/ differentialdiagnostische Hilfe bei Komplikationen (Knochennekrose)	– hilfreich für die Differentialdiagnose ossärer Prozesse
MRT	– Differentialdiagnose von Binnenstrukturläsionen und frühzeitige Diagnose von Komplikationen (Meniskusläsion, Kreuzbandruptur, Chondromatose, aseptische Knochennekrosen, seltene synoviale und ossäre Gewebetumoren)	– hohe Sensitivität und Spezifität bei Meniskusläsionen, Kreuzbandläsionen, atraumatischen und traumatischen Osteonekrosen sowie lokalisierten größeren Knorpelläsionen
Arthroskopie	– unklare Diagnose trotz vorheriger Abklärung – gezielte histopathologische Untersuchung – Diagnostik unklarer Läsionen von Binnenstrukturen	– zuverlässigste Untersuchung zur Diagnose der Knorpelerweichung (Frühsymptom der Arthrose) – optimale Aussagekraft durch direkte makroskopische und histopathologische Befunderhebung

- klares strohgelbes Punktat mit normaler Viskosität (normaler Fadentest von mind. 10 cm Länge)
- Zellzahl $< 500/\mu l$, mononukleäre Zellen
- gelegentlich Knorpel- oder Knochenfragmente
- Kristalle (bei kristallinduzierter Synovialitis infolge Kalzium-Pyrophosphat-Dihydrat- und Hydroxyapatit-Kristallen)

Obwohl biochemische Marker des Knorpelmetabolismus (Keratansulfat) seit Jahren im Einsatz stehen, können sie auf Grund ihrer niedrigen Spezifität nicht für die routinemäßige Diagnostik empfohlen werden. Weitere Knorpelmarker wie Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP), denaturiertes Kollagen Typ II und Chondroitinsulfat - Epitop 846 werden derzeit experimentell auf ihre diagnostische Tauglichkeit hin überprüft.

Hinweis
Eine Biopsie der Synovialschleimhaut ist nur bei unklarer Diagnose z. B. Differentialdiagnose zwischen reaktiver Arthritis und aktivierter Arthrose und bei Verdacht auf eine seltene sekundäre Arthrose (z. B. Ochronose, Morbus Wilson) indiziert.

Sicherung der Diagnose

- typische Anamnese und Schmerzmuster
- Gelenkspaltverschmälerung, Osteophyten, Knochensklerose im Röntgenbild
- unauffällige Synoviaanalyse

Therapie

Noch gibt es keine spezifische Therapie, die nachgewiesenermaßen beim Menschen den Krankheitsprozeß der Arthrose signifikant beeinflußt. Die therapeutischen Ziele liegen in der Prävention sowie prophylaktischen Maßnahmen zur Eindämmung der degenerativen Veränderungen und in der Behandlung der manifesten Erkrankung, vor allem der Schmerzbeseitigung, wobei sich die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten gegenseitig ergänzen und der Wert der Physiotherapie und der orthopädischen Hilfsmittel nicht unterschätzt werden darf (s. Tab. 8.30, 8.31 und 8.32). Zum richtigen Zeitpunkt durchgeführt, können korrektive Osteotomien den Arthroseprozeß zumindest zum Stillstand, in einigen Fällen sogar zum Rückgang bringen. Der operative Gelenkersatz bedeutet für viele Patienten das Ende unerträglicher Schmerzen und behindernder Funktionseinschränkungen. Die medikamentöse Behandlung ist eher symptomorientiert und zielt auf eine Beseitigung der Schmerzen hin. Zum Einsatz kommen außerdem

- physikalische Behandlungen mit Wärme- oder Kälteanwendungen, Bäder
- funktionelle Behandlungen wie Krankengymnastik sowie
- Lagerungs- und Extensionsmaßnahmen

Bei übergewichtigen Patienten mit einer Kniegelenkarthrose besteht die primäre und die sekundäre Prophylaxe in einer Gewichtsabnahme.

Medikamentöse Behandlung

Nichtsteroidale Antiphlogistika sollten nicht über einen längeren Zeitraum und nur bei Vorliegen einer entzündlichen Aktivität verordnet werden. Der therapeutische Erfolg hängt von einer optimalen Dosierung und von der Auswahl eines Präparats mit der auf Entzündungsschub und Schmerzen abgestimmten Halbwertszeit ab. Wegen der unerwünschten Wirkungen dieser Substanzen sollte bei älteren Patienten vor der Verordnung Risiko und Nutzen gegeneinander abgewogen werden.
Antimalarika können bei hartnäckig entzündlicher Aktivität von Fingerpolyarthrosen versuchsweise als antiphlogistisch aktive Medikamente eingesetzt werden. Eine Infiltrationsbehandlung der schmerzhaften periartikulären Areale mit *Lokalanästhetika* hat sich in vielen Fällen als positiv erwie-

sen. Hierbei werden die Schmerzrezeptoren und afferenten Schmerzbahnen blockiert, was zu einer kurzzeitigen Lockerung der Muskulatur und verbesserten Durchblutung führt. Bei stark schmerzhaften Entzündungsvorgängen an Synovien, Bursen, Sehnen und Bändern kann eine Kortikoid-Kristallsuspension *als intra- und periartikuläre Injektionstherapie* indiziert sein. Um Gelenkinfektionen zu vermeiden, muß die intraartikuläre Injektion immer unter streng sterilen Bedingungen geschehen. Außerdem sollte bei mehrfacher Injektion in das gleiche Gelenk an das mögliche Auftreten von Nekrosen gedacht werden. Zur Therapie mit Chondroprotektiva und Hyaluronsäure siehe Plus 8.24 und 8.25

Tab. 8.30 **Arthrose – Allgemeine Maßnahmen**

Maßnahme	Indikation	Ziel
Aufklärung des Patienten und seines familiären Umfelds – bei Diagnoseerstellung – regelmäßig im Verlauf der Erkrankung		– Abbauen von falschen Vorstellungen und übertriebenen Ängsten, Übernehmen von Eigenverantwortung, Anwenden von nebenwirkungsfreien Hausmitteln, Verbesserung der Compliance
Physikalische und funktionelle Therapie – aktive Bewegungstherapie	– reduzierte Gelenkbeweglichkeit ohne schwere Gelenkdestruktion – Muskelschwäche, Muskelatrophie, Gelenkinstabilität – Fehlstellung der Gelenke – Schmerzen	– Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit, der Muskelkraft, der Gelenkbiomechanik, der Stabilität und Gelenkkontrolle – Reduktion von Schmerzen, Steifigkeitsgefühl – Verbessern der funktionellen Kapazität
– passive Bewegungstherapie	– vor der aktiven Physiotherapie	– Vorbereitung und Unterstützung der aktiven Physiotherapie
– Hydrotherapie	– reduzierte Gelenkbeweglichkeit bei zum Teil bereits ausgeprägter Gelenkdestruktion und Muskelkontrakturen	– Abnahme der Schmerzen und der Behinderung komplexer Funktionen, Aufrechterhaltung/Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit und der Muskelkraft, Aufbau von Kompensationsstrategien
– aktivierendes Trainingsprogramm	– allgemeine Dekonditionierung des Patienten	– Verbesserung der allgemeinen physischen Leistungsfähigkeit
Orthopädisch-technische Maßnahmen – Schuhwerk mit stoßdämpfenden Einlagen und/oder Absätzen – Ausgleich von Achsenfehlstellungen – Gehhilfen	– Schmerzen – Funktionsstörung	– Stoßdämpfung, muskuläre Gelenkstabilisierung, Gelenkentlastung
– stabilisierende Orthesen – Wärmeschoner	– Mühe beim Aufstehen vom Sitzen, Schmerzen, reduzierte Gelenkfunktion und physische Funktionsfähigkeit	– Schmerzlinderung, Entlastung

Tab. 8.31 **Arthrose – Medikamentöse Behandlung**
Ziel: Linderung der Symptome, Verringerung der gelenkspezifischen Befunde, Abbau der behinderten physischen Funktionsfähigkeit

Analgesie	Indikation
lokale Maßnahmen – Gels und Pflaster mit nichtsteroidalen Antiphlogistika – Capsaicin – warme Wickel	– leichte bis mäßige Schmerzen
systemisch wirkende Substanzen – periphere und zentrale Analgetika – nichtsteroidale Antiphlogistika	– ausgeprägte Schmerzen – zunehmender Belastungs- und Ermüdungsschmerz – Ruhe- und Nachtschmerz
intraartikuläre Injektion von Kortikosteroiden	– synoviale Zeichen von Entzündung – Ruhe- und Nachtschmerz
lokale periartikuläre (loco dolenti) Injektion von Kortikosteroiden	– Periarthropathie: Tenosynovitis, Bursitis, ligamentäre und kapsuläre Reizung sowie Überlastungszeichen

Tab. 8.32 **Arthrose – Indikation zur operativen Behandlung**

konventionelle und arthroskopische Gelenkspülung
– hartnäckige, konservativ und medikamentös nicht zu behandelnde Schmerzen

radiochemische Synoviorthese
– hartnäckig aktivierte Arthrose mit persistierender synovialer Entzündung und Gelenkerguß

arthroskopisches Gelenk-Débridement
– hartnäckige, konservativ und medikamentös nicht zu behandelnde Schmerzen, oberflächliche Knorpelauffaserung

Umstellungsosteotomien
– jüngere Patienten mit regional (z. B. laterales tibio-femorales Kompartiment) noch gut erhaltenem Gelenkknorpel

künstlicher Gelenkersatz
– konservativ nicht zu behandelnde Schmerzen mit zunehmender Einschränkung der Gelenkfunktion und komplexen Funktionsstörungen

Verlauf und Prognose

30–50% der Arthrosen verlaufen progredient unter anhaltenden Schmerzen. Die mehr oder minder starken Einschränkungen und Behinderungen im Alltag und im Berufsleben reduzieren die Lebensqualität beträchtlich. Ein operativer Gelenkersatz bringt nicht nur Schmerzfreiheit, sondern auch Lebensqualität zurück.
Eine regelmäßige und auf das jeweilige Beschwerdebild bzw. auf die individuelle körperliche Leistungsfähigkeit abgestimmte Bewegung ist sowohl eine therapeutische als auch eine präventive Maßnahme bei den ersten Arthroseanzeichen. Dabei sind gelenkbelastende Sportarten wie Handball, Basketball, Squash, Tennis, Alpinski u.s.w. ungünstig. Schwimmen, Radfahren, Skilanglauf, aktive und passive Bewegungstherapie hingegen schonen die Gelenke durch Muskelaufbau und Dehnung der Gelenkstrukturen bei gleichzeitigem Vermeiden von unphysiologisch starken Schlägen auf den Knorpel. Zudem tragen sie zu einer verbesserten körperlichen Aktivität bei. Bei Adipositas bringt eine Gewichtsreduktion eine erhebliche Entlastung vor allem der Knie- und Hüftgelenke.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Jüngere Menschen, die entweder eine präarthrotische Deformität wie die kongenitale Hüftgelenkdysplasie mitbringen oder beruflich oder sportlich Überlastungsschäden ausgesetzt sind, gezielt aufklären
- Präarthrotische Deformitäten oder bereits zu erkennende Arthrosen bei der Berufswahl oder der Wahl des Arbeitsplatzes berücksichtigen

PLUS

8.24 Chondroprotektiva

Die klinische Wirksamkeit von Chondroprotektiva ist bisher noch nicht eindeutig geklärt und wird kontrovers diskutiert. Sie sind glykosaminhaltige Substanzen, die die Aktivität noch intakter Chondrozyten steigern sollen. Auf Grund der vorliegenden klinischen Studien ist ein symptomatischer Effekt, d. h. eine Schmerzlinderung möglich. Hinweise für eine echte Chondroprotektion liegen bis heute beim Menschen jedoch nicht vor. Werden solche Substanzen beim Menschen eingesetzt, sollten in Abhängigkeit vom Wirkstoff folgende Hinweise beachtet werden
- Mukopolysaccharid-Polyschwefelsäureester dürfen nicht im akuten schmerzhaften Entzündungsschub intraartikulär appliziert werden, da es in manchen Fällen zu einer reaktiven Synovialitis kommen kann
- bei Chondroprotektiva mit einem Glykosaminglykan-Peptid-K-Komplex muß auf allergische Reaktionen hingewiesen werden

Kontraindikationen für diese Wirkstoffgruppe sind offene Wunden, Diabetes mellitus, Pankreaserkrankungen, Koronarsklerose und Herzinfarkt sowie Heparinunverträglichkeit und Blutgerinnungsstörungen.

8.25 Hyaluronsäure

Experimentelle Untersuchungen zeigen, daß die immer wieder beschriebene Ersatzfunktion von Hyaluronsäure als Gelenkschmiere (Viskosupplementation) wenig begründet ist. Allenfalls scheint ein pharmakologischer Effekt durch Adsorption der schmerzverursachenden Substanzen mit Hemmung der Prostaglandinsynthese möglich. Die vor allem in den letzten Jahren durchgeführten randomisierten und kontrollierten Studien zeigen widersprüchliche Resultate. Bei über 60jährigen Patienten mit mäßig bis beträchtlicher Einschränkung der Funktionsfähigkeit konnte ein symptomatischer, d. h. ein schmerzlindernder Effekt erzielt werden, vor allem dann, wenn kein signifikanter Gelenkerguß vorliegt.

Polyarthrose der Fingergelenke

Synonyme: Heberden-Arthrose (DIP), Bouchard-Arthrose (PIP), Rhizarthrose (CMC I)
englisch: Heberden's disease

Grundlagen

Epidemiologie

Die Finger-Handgelenk-Arthrose tritt deutlich häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Abhängig vom Befall der jeweiligen Fingergelenke, werden drei Formen der Fingerarthrose unterschieden, wobei die Heberden-Arthrose am häufigsten ist (s. Tab. 8.33). Es gibt eine typische familiäre Häufung aller Formen bei genetischer Prädisposition.

Tab. 8.33 **Häufigkeit Finger-Handgelenk-Arthrose**

Arthrose-Form	Gelenkbefall	Häufigkeit*	Geschlechtsverteilung
Herberden-Arthrose	distales Interphalangealgelenk (DIP)	70%	♀ > ♂
Rhizarthrose	Daumensattelgelenk oder Karpo-Metakarpal-Gelenk I (CMC I)	40–60%	♀ > ♂
Bouchard-Arthrose	proximales Interphalangealgelenk (PIP)	35%	♂ = ♀

* bei über 70jährigen im Röntgenbild, wesentlich seltener im Sinne einer kumulativen Schmerzprävalenz

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Charakteristischerweise beginnt die Heberden-Arthrose meist bei adipösen Frauen in der Menopause und ist häufig mit der patello-femoralen Kniearthrose assoziiert. Wegen des symmetrischen Befalls der proximalen Fingergelenke bei der Bouchard-Arthrose könnte sie mit der chronischen Polyarthritis verwechselt werden (siehe Differentialdiagnose). Entscheidend ist aber, daß die Fingergrundgelenke bei der Polyarthrose der Fingergelenke nicht befallen sind.
Typisch für die Polyarthrose der Fingergelenke sind derbe, supero-lateral lokalisierte, knotige Schwellungen im Bereich der DIP- und PIP-Gelenke (s. Abb. 8.23). Meist sind die Gelenkverdickungen nicht schmerzhaft, oder äußern sich in flüchtigen Schmerzen, Steifigkeitsgefühl, Kraftlosigkeit, Parästhesien und Kälteempfindlichkeit. Echte Versteifungen und ernste Funktionseinschränkungen sind aber im Gegensatz zur chronischen Polyarthritis selten. In Ausnahmefällen kann es zum Auftreten einer postentzündlichen Fusion der Gelenke mit konsekutiver Einschränkung der Fingerbeweglichkeit kommen.
Typisches klinisches Erscheinungsbild der Daumensattelgelenkarthrose, die einseitig, aber auch doppelseitig auftreten kann und in den meisten Fällen als Folge einer anlagebedingten Bandlockerung auftritt, sind
- schlecht lokalisierbare Spontanschmerzen im Thenar-Handgelenkbereich
- Schmerzen beim Daumenkreisen bzw. Kraftlosigkeit beim Spitz- bzw. Pinzettengriff
- Schwierigkeiten beim Öffnen von Flaschen und Dosen mit Drehverschlüssen
- deutliche Krepitation, leichte volare Schwellung

und im Spätstadium Subluxation und Instabilität mit typischer Fehlstellung (Hyperextension der proximalen Daumenphalanx).



Abb. 8.23 Typisches klinisches Erscheinungsbild arthrotischer Veränderungen an distalen (DIP, Heberden-Arthrose) und proximalen (PIP, Bouchard-Arthrose) Interphalangealgelenken mit spindelförmiger und knotiger Auftreibung der Gelenke

Diagnostisches Vorgehen

Röntgenuntersuchungen

Radiologische Untersuchungen zeigen häufig unterschiedlich starke, aber durchgehende erosive Veränderungen an den subchondralen Knochenplatten mit Osteophytenbildung (Möwenflügel-Deformation der distalen DIP-Gelenkfläche). Der Gelenkspalt ist häufig verschmälert. Bei milden Verlaufsformen der DIP/PIP-Arthrose sind nur wenig erosive Veränderungen zu sehen.

Hinweis
Leichte Gelenkspaltverschmälerungen im DIP/PIP sind im Alter auch ohne Arthrose zu sehen.

Differentialdiagnose

DD 8.15 **Differentialdiagnose Polyarthrose der Fingergelenke**

Erkrankung	Befund/Hinweise
rheumatoide Polyarthritis	Befall vor allem der Fingergrundgelenke, längere Morgensteifigkeit, typische erosive Veränderungen im Bereich des lateralen Knorpel-Knochen-Übergangs, Schmerzen und Bewegungseinschränkungen erheblich stärker
Psoriasis-Arthropathie	typisch asymmetrisch strahlenförmiger Befall eines Fingers mit proliferativen ossären Veränderungen im Röntgenbild, Mausohren-Veränderungen
bakterielle Gelenkinfektion (sehr selten)	starke Rötung und Entzündung

Therapie

Die Behandlung der Fingerarthrose entspricht im wesentlichen der der allgemeinen Gelenkarthrose. Bei einer starken Deviation der Endgelenke kann aus kosmetischen Gründen entweder eine Versteifung in Funktionsstellung oder selten auch eine Umstellungsosteotomie vorgenommen werden. Wenn konservative Maßnahmen bei der Rhizarthrose (siehe unter Therapie der Arthrose) zu keiner Besserung in bezug auf Schmerzen führen, entschließt man sich in manchen Fällen zu einer Entfernung des Multangulum majus mit Sehneninterpositionsplastik. Die Belastbarkeit des operierten Gelenks bleibt aber reduziert.

Verlauf und Prognose

Die Polyarthrose der Fingergelenke ist gekennzeichnet durch einen wellenförmigen Beginn der Beschwerden, teilweise mit erheblicher Entzündungsaktivität (starke Ruhe-, Nacht- und Bewegungsschmerzen, Rötung, Schwellung und Überwärmung). Nach einigen Jahren wird meist das Endstadium erreicht mit relativ schmerzarmer derber Schwellung der einzelnen Gelenke, zeitlich bei den einzelnen Gelenken unterschiedlich. Bei kompliziertem Verlauf können stark erosive Formen, die möglicherweise durch intraartikulär verabreichte Kortikosteroide verstärkt werden, vorkommen.

Kniegelenkarthrose

Synonym: Gonarthrose
englisch: gonarthrosis

Das Kniegelenk ist ein komplexes Gelenk, das aus einem medialen und lateralen tibio-femoralen und einem patello-femoralen Kompartiment besteht. Die arthrotischen Veränderungen können in einem Kompartiment (uni-kompartimental) oder kombiniert (bi- bzw. trikompartimental) auftreten. Der isolierte Befall im medialen tibio-femoralen Kompartiment (in 75% aller Kniegelenkarthrosen) und der kombinierte Befall medial tibio-femoral und patello-femoral sind am häufigsten.

Grundlagen

Epidemiologie

Die kumulative Schmerzprävalenz bei über 70jährigen Männern und Frauen beträgt zwischen 30–50%.

Ätiopathogenese

Eine totale Meniskektomie und Bandrupturen verändern Lokalisation sowie Ausmaß der maximalen Knorpelbelastungen und gelten deshalb als signifikante Risikofaktoren für eine sekundäre Kniegelenkarthrose. Der Gelenkschaden progrediert unterschiedlich schnell in Abhängigkeit von der vorbestehenden oder sich im Verlauf der Arthrose entwickelnden Varus- oder Valgusfehlstellung.
Übergewicht und Meniskektomie erhöhen das Risiko, an tibio-femoraler Arthrose zu erkranken, um das 6- bzw. 9fache. Eine Heberden-Arthrose birgt ein 6faches Risiko, gleichzeitig eine patello-femorale Arthrose zu entwickeln. Bei der Mehrzahl der Patienten fehlen aber offensichtliche Risikofaktoren oder Assoziationen.
Für die Ausbildung einer Kniegelenkarthrose gibt es zwei Risikopatientengruppen
- jüngere Männer mit anamnestischer Angabe eines Knietraumas und/oder operativen Eingriffs
- Frauen im mittleren bis fortgeschrittenen Alter, die häufig an einer zusätzlichen Fingergelenkpolyarthrose leiden und die nicht selten adipös sind

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Typische Funktionseinschränkungen bei der Gonarthrose siehe Tabelle 8.28. Darüber hinaus zeigen sich bei der klinischen Untersuchung
- typisches Steifigkeitsgefühl beim Vom-Stuhl-Aufstehen
- Quadrizepsatrophie, Gelenkumfangvergrößerung und -konturveränderung
- Periarthropathia genu; v.a. betroffen sind medial gelegene Bursa anserina, Gelenkkapsel, Sehnenansätze
- Patellaverschiebeschmerz
- kleiner Erguß bei nur wenig überwärmtem Gelenk
- Instabilität und Achsenfehlstellung im Spätstadium (s. Abb. 8.24)



Abb. 8.24 Arthrotische Veränderungen beider Kniegelenke – Typisches Erscheinungsbild mit Gelenkkonturvergröberung und Varus-Achsenfehlstellung

Diagnostisches Vorgehen

siehe Tabelle 8.29

Beachten
Kniegelenke immer in stehender Position röntgen

Differentialdiagnose Kniegelenkarthrose

Am wichtigsten ist der Ausschluß einer Kniegelenkinfektion durch die Untersuchung des Punktats, bei einer Gonarthrose ist die Synovialflüssigkeit eiter- und erregerfrei. Außerdem sind im Röntgenbild die typischen Arthrosezeichen wie Gelenkspaltverschmälerung, Knochenveränderungen und Osteophyten zu erkennen.

Therapie

Konservative Behandlung siehe Tabellen 8.30 und 8.31. Die operativen Maßnahmen richten sich nach dem Schweregrad der Gonarthrose sowie nach dem Alter und dem Beruf des Patienten. Man unterscheidet
- gelenkerhaltende (Abtragen von Randwülsten, sparsames Entfernen degenerierten Knorpels, Umstellungsosteotomien bei X- oder O-Bein-Stellungen oder Torsionsfehlern)
- gelenkersetzende (Teil- oder Totalendoprothese)
- gelenkversteifende (Arthrodese)

Eingriffe.

Verlauf und Prognose

In mehr als 50% der Fälle zeigt sich ein jahrelanger stabiler und wenig symptomatischer Verlauf mit gelegentlichem Auftreten von intermittierend, Tage bis Wochen dauernden Schmerzschüben und Zeichen erhöhter entzündlicher Aktivität (Ruhe- und Nachtschmerzen, Gelenkerguß). Ein kleiner Teil der Patienten zeigt innerhalb von 5–10 Jahren eine stark progrediente Entwicklung mit zahlreichen Schmerzschüben und starker Funktionseinschränkung, was eine Gelenkersatzoperation notwendig macht. Schwere Komplikationen sind bei der Gonarthrose äußerst selten. Sie können bestehen in plötzlich auftretender subjektiver Schmerzzunahme (z.T. von stechendem Charakter) mit radiologischem Nachweis einer Knochennekrose (häufig erst nach Wochen) mit oder ohne subchondralen Knocheneinbruch des medialen Femurkondylus oder Tibiaplateaus.

Hüftgelenkarthrose

Synonym: Koxarthrose
englisch: coxarthrosis

Grundlagen

Epidemiologie

Die kumulative Schmerzprävalenz bei über 70jährigen Männern und Frauen beträgt zwischen 20–30%.

Ätiopathogenese

Die primäre Form der Koxarthrose, der eine angeborene Minderwertigkeit des Gelenkknorpels als alleinige Ursache zugrunde liegt, ist selten.
Lokale Risikofaktoren sind charakteristisch und entscheidend für die Pathogenese der sekundären Hüftgelenkarthrose, die sich auf dem Boden einer präarthrotischen Deformierung des Hüftkopfes entwickeln. Dazu gehören angeborene Leiden (z.B. kongenitale Hüftgelenkdysplasie, Coxa vara congenita), Wachstumsstörungen (Morbus Perthes, Epiphyseolysis capitis femoris), ausgeheilte entzündliche Hüftgelenkerkrankungen (Säuglingskoxitis) und posttraumatische Zustände. Übergewicht ist im Gegensatz zur Kniegelenkarthrose ein weniger wichtiger Risikofaktor. Die konzentrische Form der Koxarthrose wird in der Regel gemeinsam mit arthrotischen Veränderungen an anderen Gelenken angetroffen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Koxarthrose verläuft über Jahre symptomlos. Erste Anzeichen sind Belastungsschmerzen mit Lokalisation in Leiste, Gesäß, ventralem Oberschenkel und im medialen Kniegelenkbereich sowie morgendliches Steifheitsgefühl mit Anlaufbeschwerden. Die zunehmende Bewegungseinschränkung macht sich bei Alltagstätigkeiten wie An- und Ausziehen, insbesondere Schuhe anziehen, sowie beim Treppensteigen bemerkbar. Die Gelenkbewegungen sind beeinträchtigt; zuerst ist eine Innenrotation, dann die Abduktion und Extension nicht mehr möglich. Die Leistenregion ist druckschmerzhaft mit und ohne zusätzliche Bursitis der Leisten- und Trochanterregion im Sinne einer Periarthropathia coxae. Es kommt zum typischen antalgischen Hüfthinken (Duchenne-Hinken mit Trendelenburg-Zeichen) und nicht so häufig zum Verkürzungshinken bei scheinbarer Beinverkürzung infolge Adduktorenkontraktur. Zunehmende Schmerzen und Bewegungseinschränkungen zwingen den Patienten im Spätstadium, Gehhilfen zu benutzen. Die Verrichtung der Alltagsaktivitäten sind jetzt nur noch mit fremder Hilfe möglich.

Diagnostisches Vorgehen

Röntgenuntersuchung
Radiologisch können gemäß der anatomischen Kompartimente des Hüftgelenks drei Erscheinungsformen der Koxarthrose unterschieden werden (s. Abb. 8.25)
- supero-laterale Form (Häufigkeit 60%, M>F, mit Tendenz zur lateralen Subluxation)
- medial-inferiore Form (Häufigkeit 25%, F>M, mit Tendenz zur eher seltenen Protrusio acetabuli)
- konzentrische Form (Häufigkeit 15%, F>M, das ganze Gelenk betreffend)

Der Befall des infero-posterioren Gelenkanteiles ist selten.

Hüftgelenkarthrose – Verteilungsmuster

Lokalisation superior-lateral	Lokalisation inferior-medial	Lokalisation konzentrisch
Häufigkeit 60 %	Häufigkeit 25 %	Häufigkeit 15 %
M > F	F > M	F > M

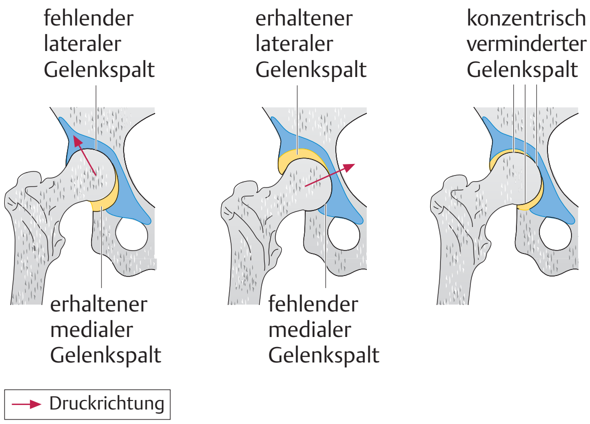


Abb. 8.25 Hüftgelenkarthrose – Verteilungsmuster
a) supero-laterale Arthrose
b) medial-inferiore Arthrose
c) konzentrische Arthrose

Im Röntgenbild finden sich Veränderungen, die den Symptomen und dem klinischen Bild meist vorauseilen. Die ersten typischen röntgenologischen Veränderungen bei Koxarthrose sind

- Gelenkspaltverschmälerung
- reaktive Sklerosierungen der subchondralen Knochenstruktur in den Hauptbelastungszonen von Kopf und Pfanne
- Zystenbildung
- Osteophytenbildung

Im fortgeschrittenen Stadium zeigt sich röntgenologisch eine zunehmende Destruktion des Gelenks mit Deformierung des Hüftkopfs und Bildung von Geröllzysten im Kopf- und Pfannenbereich, die im Spätstadium ihren Höhepunkt erreicht. Das Gelenk ist dann so stark destruiert, daß röntgenologisch keine Konturen mehr zu erkennen sind.

Differentialdiagnose

DD 8.16 Differentialdiagnose Hüftgelenkarthrose

Erkrankung	Befund/Hinweise
sekundäre Arthrose	Ausschluß von bekannten Ursachen (s. Tab. 8.31)
aseptische Knochennekrose	bei Kortikosteroidgabe und Alkoholabusus
isolierte Bursitis	im Leistenbereich (eher selten)
subakute Hüftgelenkfrakturen	v.a. bei Osteoporose, Osteomalazie mit gleichzeitiger Beckenringfraktur

Therapie

Bei Verdacht auf eine Koxarthrose bzw. bei vorhandenen Risikofaktoren und ersten röntgenologischen Anzeichen können prophylaktische Maßnahmen wie Reduzierung körperlicher Überbelastung, berufliche Umstellung auf eine sitzende Tätigkeit, evtl. Reduzierung des Körpergewichts, durchgeführt werden. Bei schon persistierender Koxarthrose können medikamentöse, physikalisch-balneologische und krankengymnastische Behandlungen die Schmerzen lindern, die Gelenkmobilität erhalten und eine Kontrakturbildung vermeiden (Einzelheiten siehe Therapie der Arthrose). Ziel einer operativen Therapie ist die Schmerzfreiheit und die Wiederherstellung der Gelenkfunktion. Dabei sind die Methoden so ausgereift, daß sich der totalprothetische Hüftgelenkersatz zu einem Standardverfahren entwickelt hat, der bei Patienten aller Altersklasssen eingesetzt werden kann und der im Spätstadium der Koxarthrose die Therapie der Wahl ist. Die wiedergewonnene Beweglichkeit ohne Schmerzen bedeutet für die Patienten einen ungeahnten Gewinn an neuer Lebensqualität.

Verlauf und Prognose

Der Krankheitsverlauf der Hüftgelenkarthrose ist sehr variabel und meist durch eine stabile Phase von bis zu 10 Jahren gekennzeichnet. Als Ausdruck der progredienten Knorpelzerstörung können bei einem eher kleineren Patientenkollektiv kürzer dauernde symptomreichere Intervalle, die wenige Monate bis einige Jahre anhalten, auftreten, was dann in den meisten Fällen zur Hüftersatzoperation führt. Spontanheilungen kommen in ca 5 % der Fälle vor. Die beste Prognose hat die konzentrische und hypertrophe Form.
Als Komplikation kann es zu einer schmerzhaften Osteonekrose mit Kollaps des subchondralen Knochens beider Gelenkanteile kommen. Die Rolle der nichtsteroidalen Entzündungshemmer als (mit)verursachende Faktoren wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

SERVICE Degenerative Gelenkerkrankungen

Literatur

Hochberg MC et al: Guidelines for the medical management of osteoarthritis, Part I. Osteoarthritis of the Hip. Arthritis Rheum 38 (1995) 1535–1540

Hochberg MC et al: Guidelines for the medical management of osteoarthritis, Part II. osteoarthritis of the Knee. Arthritis Rheum 38 (1995) 1541–1546

Klippel JH, Dieppe PA: Rheumatology, 2nd ed. Mosby-Year Book Europe Ltd, 1997

Kuettner KE, Goldberg VM: Osteoarthritic Disorders. Workshop, Monterey, California, April 1994. American Academy of Orthopaedic Surgeons 1995

Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP, Altman R: Guidelines for testing slow acting drugs in arthritis, addendum. J Rheumatol 22 (1995) 1442

Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ: Osteoarthritis. In: Moskowitz RW: Diagnosis and Medical/Surgical Management. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia 1992

Van Saase JLCM, Van Romunde LKJ, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA: Epidemiology of Osteoarthritis: Zoetermeer Survey. Comparison of Radiological Osteoarthritis in a Dutch Population with that in 10 other Populations. Ann Rheum Dis 48 (1989) 271–280

Wagenhäuser FJ: Die Rheumamorbidität – Eine klinisch-epidemiologische Untersuchung. Hans-Huber-Verlag, Bern 1969

Keywords

arthrosis, gonarthrosis, Heberden's disease, osteoarthritis, osteoarthrosis, oxarthrosis

Ansprechpartner

Deutsche Arthrosehilfe e.V., 60040 Frankfurt, Postfach 110551, Tel 06831/6324

Patientenliteratur

Thomann K-D: Wenn das Knie schmerzt. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-142-3

Thomann K-D: Wirksame Hilfe bei Arthrose. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-421-X

8.6 Kristallarthropathien

Pius Brühlmann und Stefan Mariacher

Hinweis
In den Beiträgen Gicht, Chondrokalzinose und Apatitkrankheit wird auf die Auswirkungen der einzelnen Erkrankungen auf den Bewegungsapparat und nicht auf die pathophysiologischen Stoffwechselveränderungen eingegangen; siehe dazu Abschnitt Endokrinologie, Stoffwechselstörungen.

Kristallarthropathien sind Gelenkveränderungen, die als Folge von Ablagerungen unterschiedlicher Kristalle sowohl in Gelenken als auch in periartikulären Geweben unter dem Krankheitsbild der Gicht, der Pseudogicht oder der Apatitkrankheit auftreten. Gemeinsame Merkmale dieser Erkrankungen (s. Tab. 8.34) sind

- akute, meist monoartikulär auftretende Arthritis und/oder Entzündung des periartikulären Gewebes wie Sehnen, Bänder und Schleimbeutel
- die Tendenz zu rezidivierenden Attacken
- heftige Schmerzen, Schwellung, Rötung, Überwärmung und Funktionseinschränkung
- Arthropathie und/oder periartikuläre Gewebezerstörung als Folge der Kristallablagerungen

Tab. 8.34 **Kristallarthropathien – Hauptcharakteristika**

Gicht
Manifestationsalter
– 40–50 Jahre
Verteilung
– ♂ : ♀ 2–7 : 1
Hauptlokalisation
– Großzehengrundgelenk
radiologisch artrikuläre/periartikuläre Verkalkungen mit
– Tophi in Weichteilen und Knochen
– Gelenkerosion durch Tophus
Natriumuratkristalle
– nadelförmig 5–25 µm
– negativ doppelbrechend

Chondrokalzinose
Manifestationsalter
– > 60 Jahre
Verteilung
– ♂ : ♀ 4 : 1
Hauptlokalisation
– Kniegelenk
– Handgelenk
radiologisch Kalkablagerungen in
– Gelenkknorpel
– Faserknorpel (Meniskus, Discus triangularis, Symphyse)
– Sehnen und Bänder
Arthrose mit hypertrophen Osteophyten
Kalzium-Phosphat-Dihydrat-Kristalle
– rechteckig, länglich 2–10 µm
– positiv doppelbrechend

Apatitkrankheit
Manifestationsalter
– Periarthropathie 30–50 Jahre
– Arthropathie > 70 Jahre
Verteilung
– Periarthropathie ♂ > ♀
– Arthropathie ♂ : ♀ 1 : 9
Hauptlokalisation
– Schulter
– Hüfte
– Finger
radiologisch periartikuläre Verkalkungen
– Rotatorenmanschette
– Trochanter major
Knorpel-Knochen-Destruktion (nur in 10 %)
Hydroxyapatit-Kristalle
– Alizarin-Rot-Färbung
– rundliche Kristallanhäufungen

Gicht

Auf einen Blick

Synonym: Arthritis urica, Harnsäurekristallablagerung
englisch: gout

Bei der Gicht handelt es sich um eine metabolische Störung des Purinstoffwechsels mit Ablagerung von Harnsäurekristallen vor allem in Gelenken, in Knochen, Weichteilen, Nieren und ableitenden Harnwegen. Neben einer Vielzahl extraartikulärer Manifestationen zeigt sich die Gicht am Bewegungsapparat als akute kristallinduzierte Gelenkentzündung (Arthritis) und/oder akute Entzündung periartikulärer Strukturen (vor allem Bursitis), selten als destruktive Arthropathie.

Diagnosesichernd sind der Nachweis von Natriumuratkristallen in der Synovialflüssigkeit oder aus den Tophi sowie der radiologische Nachweis von Knochentophi im fortgeschrittenen Stadium.

Manifestationen der Erkrankung können
- eine asymptomatische Hyperurikämie
- der akute Gichtanfall
- ein symptomfreies Intervall und
- die chronisch-tophöse Gicht mit Organbeteiligung

sein.

Da eine Hyperurikämie als Begleiterkrankung myeloproliferativer Erkrankungen, Neoplasien, chronischer Nierenerkrankungen oder iatrogen als unerwünschte Arzneimittelwirkung auftreten kann, ist aus therapeutischen Gründen eine Unterscheidung in eine primäre und eine sekundäre Form notwendig.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Häufigkeit der Gicht ist in verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen und geographischen Regionen unterschiedlich. Neben genetischen Faktoren sind dafür vor allem Ernährungsgewohnheiten verantwortlich; man kann aber davon ausgehen, daß mehr als 10% der Bevölkerung einen erhöhten Harnsäurespiegel haben. Die Prävalenz der Gicht ist altersabhängig und beträgt in Europa bei Männern 0,5–2,8%, bei Frauen 0,1–0,6%, Männer sind etwa 10mal häufiger betroffen als Frauen. Das typische Manifestationsalter liegt bei Männern zwischen dem 40. und 50., bei Frauen nach dem 60. Lebensjahr.

Ätiopathogenese

Eine Hyperurikämie tritt entweder bei vermehrter Produktion und/oder bei einer verminderten Harnsäureausscheidung durch die Nieren auf. Ursache der primären genetisch bedingten Hyperurikämie ist fast immer eine verminderte renale Harnsäureausscheidung, nur in Ausnahmefällen sind es Enzymdefekte des Purinstoffwechsels mit vermehrter Harnsäureproduktion. Bei der sekundären Hyperurikämie liegen häufig Erkrankungen vor, die entweder mit einem erhöhten Anfall von Harnsäure oder mit einer verminderten Ausscheidung einhergehen (s. Tab. 8.35).

Bei steigendem Harnsäurespiegel mit Überschreiten der pH-abhängigen Löslichkeitsgrenze kommt es zu kristallinen Uratablagerungen in verschiedenen Geweben, vor allem in Gelenken. Werden die Kristalle von polynukleären Leukozyten phagozytiert, kommt es über die Freisetzung von Entzündungsmediatoren zu einer akuten entzündlichen Reaktion. Diese akute Gichtattacke läuft häufig direkt im Gelenk ab, es können jedoch auch periartikuläre Strukturen wie Schleimbeutel, Sehnenscheiden oder andere Weichteile betroffen sein.

Tab. 8.35 **Sekundäre Hyperurikämie – Ursachen**

vermehrte Harnsäureproduktion
Ernährung
– eiweißreiche Nahrung
– Alkohol
hämatopoetische Erkrankungen
– myeloproliferative Störungen
– Polycythämia vera
– Leukämie
Systemerkrankungen
– Psoriasis
– Sarkoidose
– Chemo- oder Radiotherapie bei Tumoren
verminderte Harnsäureausscheidung
Medikamente
– Diuretika
– Acetylsalicylsäure
– Pyrazinamid
– Ciclosporin
Niereninsuffizienz
Laktazidose
– Hypoxämie
– Diabetes mellitus unter Therapie mit Biguaniden
Ketoazidose
– Diabetes mellitus
– Fasten
Adipositas

Bei der chronischen Gicht kommt es meist nach jahrelangem Krankheitsverlauf zu Ablagerungen von Uratkristallen (Tophus) in Gelenken, Weichteilen und Organen. Dies kann zu destruierenden Gelenkveränderungen und mechanischen Irritationen bis hin zu Ulzerationen der Weichteiltophi führen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik der akuten Gichtarthritis

Der akute Gichtanfall manifestiert sich in bis zu 90% monoartikulär, typischerweise im Großzehengrundgelenk (Podagra). Charakteristisch ist das akute Auftreten eines heftigen Gelenkschmerzes mit Rötung, Überwärmung und starker Schwellung über die Gelenkgrenze hinaus. Das Gelenk ist stark berührungsempfindlich und schmerzbedingt in seiner Beweglichkeit eingeschränkt (s. Abb. 8.26). Allgemeinsymptome wie Fieber und Schüttelfrost können die Arthritis begleiten. Alle Gelenke können von einer Gichtarthritis befallen werden, wobei neben dem Großzehengrundgelenk auch die Mittelfußgelenke sowie die Sprung- und Kniegelenke häufig betroffen sind. In Ausnahmefällen können mehrere Gelenke gleichzeitig entzündlich verändert sein, primär können auch extraartikulär Schleimbeutel (Bursitis) oder Sehnen (Tendosynovitis, Peritendinitis) einen akuten Gichtanfall erleiden.

Als auslösende Faktoren werden oft opulente Mahlzeiten oder Alkoholkonsum, aber auch Fasten und die Einnahme von Medikamenten (Diuretika) angegeben. Der akute Gichtanfall klingt nach wenigen Tagen auch ohne Therapie vollständig ab.

Symptomatik der chronischen Gicht

Verbesserte therapeutische Möglichkeiten machen heute eine chronische Gicht zur Seltenheit. Meist nach mehrjähriger Krankheitsdauer entwickeln sich

- Uratablagerungen in Weichteilen und Knochen (Tophi) und eine
- destruktive Arthropathie

Die Bildung von Tophi ohne vorausgehende wiederholte Gichtarthritis ist selten. Die Tophi sind bei mechanischer Irritation lokal schmerzhaft, neigen zu Ulzerationen und bilden sich unter harnsäuresenkender Therapie wieder zurück. Typische Lokalisationen sind

- periartikulär an Händen und Füßen
- Schleimbeutel (Bursa olecrani)
- Ohrmuschel



Abb. 8.26 Akuter Gichtanfall im rechten Zeigefingergrundgelenk; die Entzündung geht über die Gelenkgrenzen hinaus



Abb. 8.27 Gichtarthropathie – Arthrose des Großzehengrundgelenks mit teils randständigen Knochentophi (lateral), Weichteiltophus mit Kalkschatten und erosiven Konturveränderungen am Metatarsale-Köpfchen (medial)

Die Gichtarthropathie manifestiert sich mit rezidivierenden akuten Arthritiden als auch durch persistierende Gelenkentzündungen meist der Finger- und Zehengelenke (s. Abb. 8.27). Morphologisch zerstören die Kristallablagerungen Knorpel- und Knochenstrukturen, radiologisch sichtbar als Erosionen und Gelenkdeformationen.
Der Nachweis von Harnsäurekristallen in der Gelenkflüssigkeit, aus Schleimbeuteln sowie aus Tophi sichert die Diagnose. Die im Polarisationsmikroskop negativ doppelbrechenden Harnsäurekristalle sind nadelförmig und können sowohl intra- als auch extrazellulär liegen (s. Abb. 8.28).

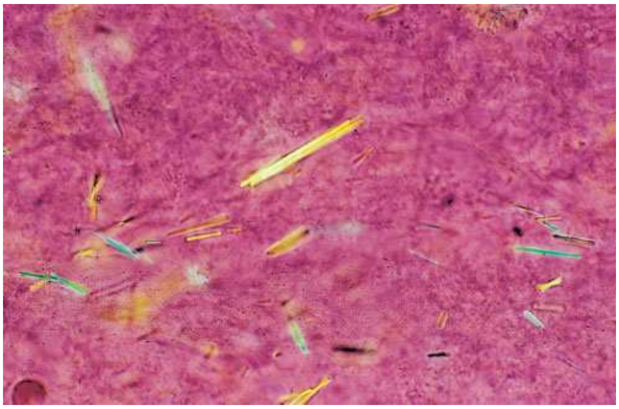


Abb. 8.28 Negativ doppelbrechende nadelförmige Harnsäurekristalle

Obwohl Gichtpatienten häufig eine Hyperurikämie aufweisen, ist die alleinige Bestimmung der Harnsäurekonzentration im Serum zur Diagnosestellung nicht ausreichend. Die Messung der Harnsäureausscheidung im Urin ist für die Diagnose nicht notwendig. Beim akuten Gichtanfall finden sich häufig allgemeine Entzündungszeichen wie erhöhte BSG oder Leukozytose.

Bildgebende Verfahren

Bei der akuten Gichtarthritis ist der Gelenkbefund, bis auf eine Weichteilschwellung, meist normal. Charakteristisch für die Gelenkarthropathie sind
- Weichteiltophi mit diskreter Transparenzminderung und stacheliger Periostreaktion
- Knochentophi als scharf begrenzte Knochendefekte
- Arthrosezeichen und Erosionen (destruktive Gichtarthropathie)

Weitere diagnostisch wertvolle Hinweise sind assoziierte Erkrankungen wie Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidämie, Niereninsuffizienz und Alkoholismus.

Differentialdiagnose

DD 8.17 Differentialdiagnose Gicht

Erkrankung	Befund/Hinweise
akute Manifestation	
Infektarthritis	– meist Monarthritis großer Gelenke – Erregernachweis im Gelenkpunktat, auch Blutkultur
Psoriasisarthropathie	– Oligoarthritis mit Befall aller Gelenke eines Fingers oder einer Zehe (Daktylitis) – psoriatische Veränderungen an Haut und Nägeln
aktivierte Fingerpolyarthrose	– knotige Verdickungen, meist doppelhöckerig über Fingermittel- und Fingerendgelenken
reaktive Arthritis	– vorausgehende intestinale oder urogenitale Infektion – mukokutane Veränderungen (orale Ulzerationen, Urethritis, Balanitis, Keratoderma blenorrhagicum)
chronische Manifestation	
Fingerpolyarthrose	– Fingermittel- und Fingerendgelenke – Daumensattelgelenk – im Röntgenbild keine Tophi – keine Entzündungszeichen (BSG und Leukozyten normal)
rheumatoide Arthritis	– ausgeprägte Morgensteifigkeit und Kraftlosigkeit – Tenosynovitis – keine Tophi im Röntgenbild – gelenknahe Osteopenie – kein Kristallnachweis im Gelenkpunktat

Therapie

Therapeutisches Ziel ist die Behandlung des akuten schmerzhaften Gichtanfalls, die Prophylaxe weiterer Attacken sowie die Normalisierung der Gesamtkörperharnsäure und der Harnsäurekonzentration im Serum bei der chronischen Gicht. Eine einmalige Gichtattacke ist keine Indikation für eine Langzeittherapie.

Behandlung des akuten Gichtanfalls

Neben allgemeinen Maßnahmen wie Ruhigstellung, Kälteapplikation und Entlastungspunktion bei Gelenkerguß ist der rasche Einsatz einer medikamentösen Entzündungshemmung mit
- nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)
- Glukokortikoiden, lokal intraartikulär oder systemisch
- Colchicin

notwendig.

Mit Ausnahme von Acetylsalicylsäure, die mit einer verminderten Harnsäureausscheidung im Urin einhergeht, können alle NSAR eingesetzt werden. Glukokortikosteroide sollten nur bei gesicherter kristallinduzierter Monarthritis intraartikulär oder systemisch, während weniger Tage verabreicht werden. Colchicin hemmt die phagozytotische Aktivität der Leukozyten und dadurch den kristallinduzierten Entzündungsprozeß. Wegen häufiger unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen und des Risikos einer Knochenmark- oder Leberschädigung sollte Colchicin nur zur Anwendung gelangen, wenn NSAR oder Steroide kontraindiziert sind. Harnsäuresenkende Medikamente sind bei der Behandlung der akuten Gicht kontraindiziert, weil Veränderungen der Harnsäurekonzentration im Serum eine Arthritis auslösen oder unterhalten können.

Behandlung der chronischen Gicht

Therapeutische Strategie ist es,
- einerseits rezidivierende akute Gichtattacken zu vermeiden und
- andererseits Ablagerungen von Harnsäurekristallen durch Reduktion der Gesamtharnsäuremenge zu verhindern

Nichtsteroidale Antirheumatika oder Colchicin in niedriger Dosierung (0,5–2 mg/d) als Langzeittherapie verringern die Häufigkeit von Gichtattacken, Urikostatika (Hemmung der Harnsäuresynthese) oder Urikosurika (Steigerung der Harnsäureausscheidung) normalisieren die Harnsäurekonzentration im Serum. (Einzelheiten siehe Abschnitt Stoffwechselerkrankungen).
Eine monoartikuläre Gichtarthritis ist die Indikation für eine intraartikuläre Injektion von Glukokortikosteroiden, beispielsweise kristallines Triamcinolon 10–40 mg, abhängig von Gelenkgröße; ein protrahierter therapierefraktärer Verlauf die Indikation für eine kurzfristige orale Steroidgabe, beispielsweise 20–40 mg Prednison. Eine Infektarthritis oder eine kristallinduzierte Arthritis sind äußerst seltene Komplikationen, Kontraindikation ist eine infizierte Injektionsstelle.
Allgemeine Maßnahmen zur Prophylaxe akuter Gichtattakken umfassen
- Normalisierung des Körpergewichts
- reichliche Flüssigkeitszufuhr (Vermehrung der Diurese)
- Einschränkung des Alkoholkonsums
- Verzicht auf üppige Mahlzeiten mit purinreichen Nahrungsmitteln wie Innereien und Wild
- Verzicht auf Medikamente, die die Harnsäureausscheidung vermindern, insbesondere Diuretika

Verlauf und Prognose

Nicht selten tritt eine akute Gicht nur einmalig oder in Intervallen von Monaten oder Jahren auf. Rezidivierende akute Gichtattacken sowie Weichteil- und Knochentophie und Uratkristallablagerungen in Nieren und Harnwegen lassen sich unter konsequenter medikamentöser Behandlung sowie Veränderung der Ernährungs- und Trinkgewohnheiten vermeiden. Kristallbedingte arthrotische und destruktive Gelenkveränderungen bilden sich nicht zurück.

Chondrokalzinose

Auf einen Blick

Synonym: Kalzium-Pyrophosphat-Arthropathie, Pseudogicht
englisch: calcium pyrophosphate crystal deposition disease
Abkürzung: CPPD

Bei der Chondrokalzinose handelt es sich um Ablagerungen von Kalzium-Pyrophosphat-Dihydrat-Kristallen im hyalinen und im faserigen Knorpel. Da die meisten Erkrankungen asymptomisch verlaufen, ist die Entdeckung der Verkalkungen häufig ein radiologischer Zufallsbefund. Therapeutisches Ziel ist die Verhinderung von Funktionseinschränkungen.
Manifestationen
- akute kristallinduzierte Arthritis
- Periarthropathie
- seltener als Arthropathie

Assoziationen mit anderen Erkrankungen werden als sekundäre Chondrokalzinose bezeichnet

Grundlagen

Epidemiologie und Ätiologie

Die Pseudogicht ist eine Erkrankung des älteren Menschen, wobei die Prävalenz mit dem Alter zunimmt. Radiologisch sind Knorpelverkalkungen vor dem 50. Lebensjahr selten, in der Altersgruppe der 65–75jährigen in 10–15%, bei über 85jährigen in bis zu 60% nachweisbar; Frauen erkranken häufiger als Männer. Ein familiäres Vorkommen der Chondrokalzinose ist bekannt, wobei die Erkrankung dann bereits schon vor dem 50. Lebensjahr symptomatisch ist.
Der primären Chondrokalzinose liegt ein genetischer Defekt zugrunde, die sekundäre Chondrokalzinose tritt assoziativ mit anderen Erkrankungen auf (s. Tab. 8.36)

Tab. 8.36 **Chondrokalzinosen – Assoziation mit anderen Erkrankungen**

sicher
- Hyperparathyreoidismus
- Hämochromatose
- Hypophosphatasie
- Hypomagnesiämie
- Morbus Wilson

möglich
- Gicht
- Ochronose

Pathogenese

Bei der Chondrokalzinose kommt es zu artikulären, aber auch periartikulären Ablagerungen von Kalzium-Pyrophosphat-Kristallen (s. Plus 8.26). Dabei sind sowohl der hyaline als auch der fibröse Gelenkknorpel, die Synovialis sowie Sehnen und Bänder betroffen. Meist handelt es sich um Kalzium-Pyrophosphat-Dihydrat (CPPD)-Ablagerungen, seltener um Kalzium-Phosphat-Dihydrat. Die Ursache der Kristallbildung ist nicht bekannt. Die Kristalle bilden sich im Knorpel selbst und können durch Fissuren im geschädigten Knorpel oder durch Ablösung von der Oberfläche in den Gelenkraum gelangen, aber auch durch Makrophagen in der Synovialis abgelagert werden.
Die Phagozytose der Kalzium-Pyrophosphat-Kristalle (vorwiegend durch polynukleäre Leukozyten) löst eine akute Entzündungsreaktion im Gelenk aus, kann aber auch auf periartikuläre Gewebe wie Schleimbeutel und Sehnen beschränkt sein. Nicht selten entwickelt sich aus der Chondrokalzinose eine Arthropathie, die durch eine Arthrose mit hypertropher Knochenreaktion charakterisiert ist. Die Folge ist eine fortschreitende Gelenkdestruktion vor allem der Schulter-, Knie- und Hüftgelenke.

Klinisches Bild und Diagnostik

Bei älteren Menschen ist die Chondrokalzinose häufig ein Zufallsbefund auf Röntgenaufnahmen (Hände, Knie, Becken) ohne klinische Manifestation. Die klinische Symptomatik unterscheidet sich kaum von der eines akuten Gichtanfalls, weshalb die Chondrokalzinose auch als Pseudogicht oder Phosphatgicht bezeichnet wird. Verdächtig sind
- akute stark schmerzhafte Monarthritis (häufig Knie- oder Handgelenk) mit Rötung und periartikulärer Weichteilschwellung
- chronische Arthritis eines großen Gelenks (ausgeprägte Arthrosezeichen) und symmetrische Beteiligung der Zeige- und Mittelfingergrundgelenke

PLUS

8.26 Pyrophosphat-Metabolismus

Anorganisches Pyrophosphat fällt bei vielen intrazellulären metabolischen Prozessen im Körper an. Ubiquitär vorkommende Pyrophosphatasen, vor allem die alkalische Phosphatase, wandeln Pyrophosphat rasch in Orthophosphat um, so daß die intra- und extrazelluläre Konzentration von Pyrophosphat konstant bleibt. Daher ist die Pyrophosphatkonzentration im Serum normal, in den betroffenen Gelenken aber deutlich erhöht. Pyrophosphate entstehen aus Nukleosid-Triphosphaten und werden extrazellulär mit Kalzium zu Kristallen geformt. Dieser Prozeß wird offenbar durch Magnesium verhindert und durch Eisen gefördert, was möglicherweise eine Erklärung für die Assoziation der Chondrokalzinose mit Hypomagnesiämie und Hämochromatose ist.

Akute Monarthritis

Das betroffene Gelenk ist stark berührungsempfindlich und, schmerzbedingt, in seiner Bewegung deutlich eingeschränkt. Lokalisationen
- Kniegelenk (am häufigsten)
- Hand-, Schulter-, Sprung- und Ellenbogengelenke





Abb. 8.29 Chondrokalzinose
a) Kniegelenk, Verkalkung des medialen und lateralen Meniskus, lineare Verkalkung des hyalinen Knorpels
b) Handgelenk, Verkalkung des Discus triangularis und des Radiokarpalgelenks, Arthrose zwischen Os scaphoideum und trapezium

selten Zwischenwirbelgelenke, Bandscheiben oder Bänder (s. Abb. 8.29). Allgemeinsymptome wie Fieber und Schüttelfrost können die Arthritis begleiten. Der akute Anfall klingt meist auch ohne Therapie nach einigen Tagen vollständig ab. Attacken können spontan auftreten, als auslösende Faktoren sind Traumen, operative Eingriffe oder begleitende Erkrankungen (Sepsis, Therapie mit Schilddrüsenhormon) bekannt.

Chronische Arthritis

Betroffen sind vor allem ältere Frauen, wobei die chronische Arthritis durch akute Entzündungsphasen unterbrochen werden kann. Charakteristisch ist eine Oligoarthritis mit morgendlichen Gelenkschmerzen, Morgensteifigkeit, Gelenkerguß sowie ausgeprägten Arthrosezeichen (Konturvergröberung, Gelenkgeräuschen) und Funktionseinschränkung. Der Befall der Zeige- und Mittelfingergrundgelenke ist typisch neben dem der Knie-, Hand-, Schulter-, Ellenbogen- und Hüftgelenke. Dies ist differentialdiagnostisch zur Abgrenzung einer Fingerpolyarthrose, bei der die Grundgelenke nicht befallen sind, ein wertvoller Hinweis. Selten kommt es zu einer rasch fortschreitenden Gelenkdestruktion, vor allem an Schulter-, Knie- oder Hüftgelenken.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose einer Kalzium-Pyrophosphat-induzierten Kristallarthropathie wird mikroskopisch durch den Nachweis von Kalzium-Pyrophosphat-Kristallen im Gelenkpunktat und radiologisch durch Knorpelverkalkungen gesichert.
Eine Gelenkpunktion ist zum Nachweis der Kristallarthritis und zum Ausschluß einer Infektarthritis immer indiziert. Die im Polarisationsmikroskop sichtbaren, positiv doppelbrechenden Kristalle sind rechteckig geformt und liegen häufig intrazellulär (s. Abb. 8.30).

Typische radiologische Befunde

- dünne punktförmige Verkalkungslinien parallel zum subchondralen Knochen als Ausdruck einer Verkalkung des hyalinen Knorpels
- Verkalkungen des Faserknorpels in den Menisci der Kniegelenke, im Discus triangularis, der Symphyse oder den Bandscheiben
- lineare Verkalkungen von Ligamenten und Sehnen, z. B. Achillessehne und Sehne des M. supraspinatus

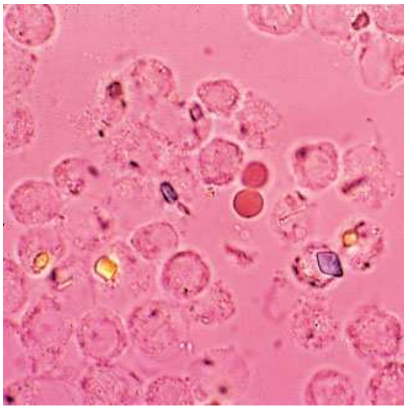


Abb. 8.30 Chondrokalzinose – Positiv doppelbrechende Kalzium-Pyrophosphat-Kristalle im Polarisationsmikroskop

Differentialdiagnose

DD 8.18 Differentialdiagnose Chondrokalzinose

Erkrankung	Befund/Hinweise
akute Manifestation	
Infektarthritis	s. Differentialdiagnose Gicht, DD 8.17
aktivierte Arthrose	– keine Rötung und Weichteilschwellung – selten primär an Schulter-, Hand- und Sprunggelenk – kein Kristallnachweis im Gelenkpunktat
reaktive Arthritis	s. Differentialdiagnose Gicht
chronische Manifestation	
rheumatoide Arthritis	s. Differentialdiagnose Gicht, DD 8.17
Fingerpolyarthrose	s. Differentialdiagnose Gicht, DD 8.17
neuropathische Arthropathie	– neurologische Befunde – Symptomatik im Vergleich zur radiologisch sichtbaren Zerstörung meist gering – kein Kristallnachweis im Gelenkpunktat

Therapie

Therapeutisches Ziel ist die rasche Behandlung der akuten Arthritis sowie die Prophylaxe weiterer Attacken. Eine destruierende Arthropathie ist die Indikation für eine Gelenkersatzoperation.
Neben allgemeinen Maßnahmen wie Ruhigstellung und Kälteapplikation werden Schmerzen und Entzündung durch Entlastungspunktion des Gelenkergusses und, ähnlich wie bei der Gichtarthritis, mit
- nichtsteroidalen Antirheumatika
- Glukokortikoiden (lokal intraartikulär, selten systemisch)
- Colchicin

medikamentös behandelt. Bei sekundären Chondrokalzinosen ist die Behandlung der Grunderkrankungen notwendig, bereits bestehende Verkalkungen werden dadurch nicht beeinflußt.

Verlauf und Prognose

Im Gegensatz zur Gicht lassen sich die Kalzium-Pyrophosphat-Ablagerungen nicht medikamentös auflösen. Neben rezidivierenden akuten Attacken entwickelt nur ein kleiner Teil der Patienten eine Arthropathie mit rasch fortschreitender Gelenkdestruktion; die prädisponierenden Faktoren für diese Verlaufsform sind unbekannt.

Hydroxyapatitkrankheit

Auf einen Blick

Synonym: Apatitkrankheit
englisch: apatite depositon disease

Bei der Apatitkrankheit handelt es sich überwiegend um periartikuläre, teilweise auch intraartikuläre Ablagerungen von Hydroxyapatitkristallen; die Verkalkungen werden häufig als Zufallsbefund im Röntgenbild entdeckt.

- Auftreten als akute kristallinduzierte Arthritis, seltener als rasch fortschreitende Arthropathie
- Assoziation mit verschiedenen Soffwechselerkrankungen oder entzündlichen Bindegewebserkrankungen als sekundäre Apatitkrankheit
- typisch sind die radiologisch sichtbaren Verkalkungen in Bursen, Sehnen und Gelenkkapseln
- therapeutische Ziele sind Schmerzbeseitigung, Entzündungsbehandlung und Verhinderung artikulärer Funktionseinbußen

Grundlagen

Epidemiologie

Periartikuläre Ablagerungen von Apatitkristallen sind häufig im Bereich des Schultergelenks lokalisiert und können bei etwa 7% der Erwachsenen nachgewiesen werden; ein Drittel dieser radiologisch sichtbaren Verkalkungen macht klinische Beschwerden. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, Auftreten zwischen dem 30.–60. Lebensjahr. Das typische Manifestationsalter einer apatitbedingten Arthropathie liegt nach dem 70. Lebensjahr; Frauen sind ebenfalls häufiger betroffen als Männer.

Ätiopathogenese

Periartikulär, selten auch intraartikulär, werden Hydroxyapatitkristalle abgelagert. Periartikulär sind der Sehnenansatzbereich, vor allem die Sehne des M. supraspinatus, seltener Schleimbeutel und Bänder, betroffen. Da der Sehnenansatz dieses Muskels nur wenig vaskularisert ist, werden ursächlich lokale Nekrosen mit anschließender Verkalkung vermutet. In arthrotisch veränderten Gelenken können Apatitkristalle nachgewiesen werden, unklar ist der pathogenetische Zusammenhang.
Bei mechanischer Irritation lösen die Kristallablagerungen eine akute Entzündungsreaktion aus, wobei die Entzündung häufiger im periartikulären Bereich und seltener im Gelenk stattfindet. Nur in Ausnahmefällen entwickelt sich eine destruktive Arthropathie, die durch eine rasch fortschreitende Gelenkzerstörung gekennzeichnet ist. Den dabei freiwerdenden Enzymen, vor allem Kollagenasen, wird eine entscheidende destruktive Rolle zugeschrieben.
Die sekundäre Apatiterkrankung ist mit Erkrankungen wie

- Niereninsuffizienz (häufig unter Hämodialyse)
- Diabetes mellitus
- Kollagenosen (systemische Sklerose, Dermatomyositis)

assoziiert, außerdem iatrogen nach lokaler Injektion von Glukokortikosteroiden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Häufig finden sich apatitbedingte Verkalkungen als Zufallsbefund auf Röntgenaufnahmen und bleiben klinisch asymptomatisch.

Periartikuläre Manifestation

Lokalisationen

- Rotatorenmanschette des Schultergelenks
- Sehnenansätze am Trochanter major und an beiden Epikondylen des Humerus
- Hand- und Kniegelenke
- Ligamente der Fingergelenke

Am häufigsten ist die akute Periarthropathie der Rotatorenmanschette des Schultergelenks, mit extrem heftigen Schmerzen, die in den Oberarm ausstrahlen. Der betroffene Arm wird in einer entlastenden Schonstellung gehalten und ist, schmerzbedingt, in seiner Bewegungsfreiheit vollständig eingeschränkt. Die Schulterregion ist leicht geschwollen, überwärmt und diffus druckempfindlich. Dazu kommen häufig Allgemeinsymptome wie Fieber, das von einer erhöhten BSG und Leukozytose begleitet ist. Auslöser der entzündlichen Reaktion ist meist ein Einbruch von Kalkablagerungen in die Bursa subacromialis (Kristallbursitis) oder direkt ins Glenohumeralgelenk (Kristallarthritis). Radiologisch ist in dieser Phase eine Auflockerung der Verkalkung mit unscharfer Begrenzung zu sehen, die später sogar vollständig verschwinden kann.
Periartikuläre Verkalkungen der Schulter können auch zu einer tendopathischen Periarthropathie mit Bewegungs- und Belastungsschmerzen führen. Klinisch finden sich entsprechend der Lage der Verkalkung schmerzhafte Resistenzen im betroffenen Sehnenanteil.
Außerhalb der Schulterregion finden sich akute kristallinduzierte periartikuläre Entzündungen im Bereich

- der Fingergelenke
- des Trochanter major
- des Epicondylus humeri sowie
- am Handgelenk und ums Kniegelenk

Intraartikuläre Manifestation

In arthrotischen Gelenken können häufig Apatitkristalle nachgewiesen werden, wobei die Bedeutung der Kristalle für die Symptomatik und Entwicklung der Arthrose unklar ist.
Die häufigste intraartikuläre Manifestation ist eine destruierende Arthropathie mit zunehmenden Bewegungs-, später auch Ruheschmerzen sowie rascher Funktionseinschränkung. Im Gegensatz zur akuten Arthritis fehlen Rötung und Überwärmung, häufig findet sich jedoch ein hämorrhagischer Erguß. Betroffen sind überwiegend das Schultergelenk, seltener Hüft-, Knie- und andere mittelgroße Gelenke.

Diagnostisches Vorgehen bei symptomatischer Apatitkrankheit

Verdächtig sind
- akute Periarthropathie des Schultergelenks
- rezidivierende tendopathische Periarthropathie mit Beteiligung der Supraspinatussehne
- rasch progrediente schmerzhafte Funktionseinschränkung eines Schulter- oder eines Hüftgelenks bei älteren Patientinnen

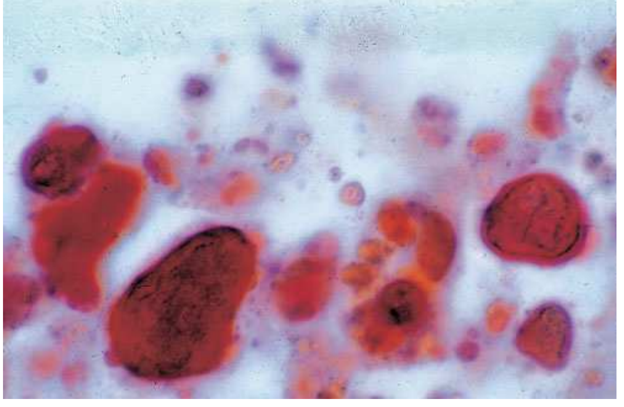


Abb. 8.31 Hydroxyapatitkristalle in kugelförmigen Haufen, Alizarin-Rot-Färbung

Diagnostisch sichernd ist der mikroskopische Nachweis von Hydroxyapatitkristallen im Gelenkpunktat oder in periartikulären Verkalkungen (Färbung mit Alizarin, s. Abb. 8.31).
Bei der akuten periartikulären und intraartikulären Manifestation können sowohl BSG als auch Leukozyten erhöht sein; die Bestimmung von Kalzium und Phosphat im Serum ist meist unnötig.
Radiologisch typisch sind periartikuläre rundliche Verkalkungen, die meist im distalen Bereich der Sehnen liegen (s. Abb. 8.32). In der Phase der akuten Entzündung können die Verkalkungen auflockern (unscharfes, wolkiges Aussehen) und später auf dem Röntgenbild sogar vollständig fehlen. Differentialdiagnostisch zeigen periartikuläre Gewebestrukturen bei der Chondrokalzinose ein lineares streifiges Bild, im Gegensatz dazu besitzen Ossikel (Knöchelchen) eine Kortikalis und eine Spongiosa.
Die destruktive Form der Apatitarthropathie ist radiologisch durch
- schwerste Gelenkdestruktion mit Knochenresorption und
- Destruktion der periartikulären Weichteile mit Instabilitätszeichen

charakterisiert.

Differentialdiagnose

DD 8.19 Differentialdiagnose Apatitkrankheit

Erkrankung	Befund/Hinweise
akute Periarthropathie	
Infektarthritis	s. Differentialdiagnose Gicht, DD 8.17
aktivierte Fingerpolyarthrose	s. Differentialdiagnose Gicht, DD 8.17
destruktive Arthropathie	
neuropathische Arthropathie	s. Differentialdiagnose Gicht, DD 8.17
Osteonekrose	– radiologisch Gelenk nur teilweise betroffen – kein Kristallnachweis im Gelenkpunktat



Abb. 8.32 Hydroxyapatitkrankheit
links: rundliche Verkalkung des Sehnenansatzes
des M. supraspinatus, linkes Schultergelenk
rechts: ovaläre periartikuläre Verkalkung am rechten Daumengelenk

Therapie

Asymptomatische Verkalkungen sind häufig ein Zufallsbefund im Röntgenbild, sie bedürfen keiner Therapie. Zur Behandlung der akuten Periarthropathie stehen neben allgemeinen Maßnahmen wie kurzzeitige Ruhigstellung und lokale Kälteanwendung die rasche medikamentöse Entzündungshemmung im Vordergrund.

Nichtsteroidale Antirheumatika

NSAR führen rasch über eine Entzündungshemmung zur Schmerzfreiheit und sollen zu Beginn der Behandlung maximal dosiert werden; bei akuter Periarthropathie genügen meist wenige Tage.

Lokale Behandlung

Bei rezidivierender periartikulärer Symptomatik kann eine Ultraschalltherapie sinnvoll sein, bei persistierenden Verkalkungen ist selten eine chirurgische Entfernung indiziert, statt dessen sollte das sog. Needling (Irritation durch eine Punktionsnadel) versucht werden.
Nicht selten ist es in der akuten Phase möglich, periartikuläre Verkalkungen durch Punktion zu aspirieren und anschließend mit Glukokortikosteroiden zu infiltrieren. Allerdings können lokal applizierte Glukokortikosteroide wiederum Verkalkungen verursachen.

Destruktive Arthropathien sind äußerst schmerzhaft und benötigen deshalb in den meisten Fällen NSAR oder Analgetika. Bei nachgewiesenem Gelenkerguß ist eine Entlastungspunktion sinnvoll, dabei sollte neben dem diagnostischen Kristallnachweis differentialdiagnostisch immer eine Infektarthritis über eine mikrobiologische Kultur ausgeschlossen werden.
Fortgeschrittene Arthropathien der Hüft- und Kniegelenke sind eine Indikation zur Gelenkersatzoperation. Beim Schultergelenk sind die postoperativen Ergebnisse häufig unbefriedigend, da die Rotatorenmanschette bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung nachhaltig geschädigt ist.

Verlauf und Prognose

Im Gegensatz zur Gicht ist bei der Apatitkrankheit keine spezifische Therapie bekannt. Auch gibt es bisher keine Möglichkeit, Apatitablagerungen medikamentös aufzulösen. In vielen Fällen resorbieren sich Apatitverkalkungen nach akuten Attacken spontan. Nur ein kleiner Teil der Patienten, überwiegend ältere Frauen, entwickelt eine rasch fortschreitende destruierende Arthropathie, die im Schulterbereich rasch zu deutlichen funktionellen Einschränkungen führt.

SERVICE Kristallarthropathien

Literatur

Emmerson BT: The management of gout. N Engl J Med 334 No. 7 (1996) 445–451
Gröbner W, Walter-Sack I: Gichttherapeutika, Medizinisch-pharmakologisches Kompendium. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1993, ISBN 3-8047-1279-7

Keywords

hyperuricaemia, gout, gouty arthritis, chondrocalcinosis, pseudogout, calciumpyrophosphate dihydrate deposition disease, pyrophophate arthropathy, crystal arthritis, crystal-associated arthritis hydroxyapatite deposition disease

Patientenliteratur

Wolfram G, Husemeyer I: Ernährung bei Gicht. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-162-8

8.7 Rückenschmerzen

Gerold Stucki und Andreas Klipstein

Auf einen Blick

Die physiologisch aufrechte Haltung ist ein individuelles Ergebnis der Wechselwirkungen zwischen morphologisch-statischen und funktionell-dynamischen Elementen. Zu den morphologisch-statischen Elementen, die die Haltungsstruktur bestimmen, gehören die Form der Wirbelsäule, des Thorax, des Beckens, der Extremitäten und der Gelenke; die Haltungsleistung bestimmen funktionelle-dynamische Elemente wie Muskelkraft, Gelenkfunktion, Atmung, Sinnesorgane und psychische Konstitution. Abweichnungen von der Normalhaltung der Wirbelsäule, die sich auf einen bestimmten Abschnitt oder die gesamte Wirbelsäule beziehen, werden in Fehlhaltungen (funktionell, reversibel) und Fehlformen (morphologisch-strukturell, irreversibel) unterteilt.
Die häufigsten Ursachen von Rückenschmerzen sind
- funktionelle (bei Fehlhaltung, Haltungsinsuffizienz, segmentaler Dysfunktion)
- degenerative
- entzündliche (Spondarthropathie, Spondylodiszitis)
- metabolische (Osteoporose)
- neoplastische
- traumatische (Frakturen)

Störungen des Achsenskeletts. Infolge neurophysiologischer Verbindungen können Erkrankungen oder Störungen innerer Organe ebenfalls eine Schmerzausstrahlung in die Wirbelsäule verursachen (referred pain). Morphologische und funktionelle Störungen des Achsenskeletts auf Grund von Fehlhaltung, Haltungsinsuffizienz, segmentaler Dysfunktion oder degenerativen Veränderungen werden als Vertebralsyndrome bezeichnet.
- die Prävalenz von Rückenschmerzen in der Gesamtbevölkerung beträgt etwa 20%; im Lauf eines Lebens leidet praktisch jeder Mensch mindestens einmal an einem Vertebralsyndrom
- Männer und Frauen sind ungefähr gleich häufig betroffen
- chronische Rückenschmerzen sind die häufigste Ursache von Arbeitsunfähigkeit im Erwerbstätigenalter sowie von Funktionseinschränkungen in der 2. Lebenshälfte
- bei den meisten Schmerzepisoden kommt es innerhalb von 6 Wochen zu einem Rückgang der Beschwerden, bei einigen Patienten entwickeln sich chronische Schmerzen (Dauer über 3 Monate)

Pathogenetisch relevante Befunde und Kofaktoren variieren je nach Alter, ebenso unterschiedlich sind die Krankheitsauswirkungen in den verschiedenen Lebensphasen. Deshalb hat es sich bewährt, sich zur Beurteilung und Behandlung von Rückenschmerzen an den altersspezifischen Problemen zu orientieren (s. Tab. 8.37), und zwar:
- Rückenschmerzen bei Jugendlichen
- Rückenschmerzen im erwerbstätigen Alter
- Rückenschmerzen in der 2. Lebenshälfte

Tab. 8.37 **Pathogenese, Krankheitsauswirkungen und therapeutische Ansätze bei Rückenschmerzen in den verschiedenen Lebensphasen**

	Adoleszenz	Erwerbstätigenalter	2. Lebenshälfte
funktionelle und/oder strukturelle Störungen des Achsenskeletts	statisch-dynamische Wirbelsäulenstörungen (Fehlhaltung, Haltungsinsuffizienz)	wie Adoleszenz, zusätzlich – segmentale Dysfunktion – muskuläre Dysbalance	wie Erwerbstätigenalter, zusätzlich – degenerative Veränderungen – muskuläre Insuffizienz
pathogenetisch wichtige Kofaktoren	passives Verhalten fehlende ausgleichende sportliche Betätigung	Einschränkung der allgemeinen Fitneß psychosoziale Probleme schlechte Ergonomie im Haushalt und am Arbeitsplatz	Osteoporose DISH
neuromuskuläre Funktionsstörungen	selten	sensomotorisches Ausfallsyndrom bei radikulärer Kompression (Diskushernie)	sensomotorisches Ausfallsyndrom und/oder Claudicatio spinalis bei polyradikulärer Kompression (enger Spinalkanal)
Krankheitsauswirkungen	verminderte Belastbarkeit	vorübergehende Arbeitsunfähigkeit potentiell Chronifizierung mit Erwerbsunfähigkeit	Einschränkung der Selbständigkeit Pflegebedürftigkeit
allgemeine Behandlungsziele	Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit	Wiedererlangen und Erhaltung der Arbeitsfähigkeit	Erhaltung der physischen Funktionsfähigkeit und Selbständigkeit

Fortsetzung ►

Tab. 8.37 *Fortsetzung*

	Adoleszenz	Erwerbstätigenalter	2. Lebenshälfte
spezifische Behandlungsziele	Haltungskorrektur Verbesserung der muskulären Halteleistung	Mobilisation der segmentalen Dysfunktion Verbesserung der muskulären Balance Verbesserung der allgemeinen Fitneß	muskuläre Entspannung und Kräftigung Reduktion entzündlicher Reizerscheinungen bei degenerativen Veränderungen
Behandlungsmethoden	Beratung – polysportive Betätigung Physiotherapie – spezifische Trainingsbehandlung	Physiotherapie – spezifische Trainingsbehandlung – ergonomische Maßnahmen Rehabiliationsteam – psychosoziale Interventionen	Physiotherapie – physikalische Maßnahmen (Wärme, Elektrotherapie) – gymnastisches Heimprogramm Arzt – Steroidinjektionen Beratung – Selbsthilfegruppen

Grundlagen

Klassifikation

Da vertebrale Syndrome weder einer einzigen Ursache noch einer eindeutigen Ätiopathogenese zugeordnet werden können, gibt es keine allgemeingültige oder international verbindliche, anerkannte Klassifizierung. In der Praxis hat sich eine beschreibende und pathogenetisch orientierte Einteilung bewährt.
Schmerzen und segmentale Funktionsstörungen einzelner Wirbelsäulenabschnitte
- Lumbovertebral-Syndrom, LWS-Syndrom
- Thorakovertebral-Syndrom, BWS-Syndrom
- Zervikovertebral-Syndrom, HWS-Syndrom

Bei zusätzlicher, nicht dermatombezogener Schmerzausstrahlung in die Extremitäten und Störungen der muskulären Funktionskette wird dies zusätzlich erwähnt, beispielsweise Lumbovertebral-Syndrom mit Ausstrahlung.
Bei zusätzlicher, dermatombezogener Schmerzausstrahlung und/oder neurologischen Defiziten wird von einem vertebralen Syndrom gesprochen. Je nach Wirbelsäulenabschnitt also von einem
- lumboradikulären Syndrom
- thorakoradikulären Syndrom
- zervikoradikulären Syndrom

Der beschreibenden Klassifikation werden morphologische und/oder funktionelle Befunde nach ihrer vermuteten Wichtigkeit bei der Entstehung vertebraler Syndrome zugeordnet, beispielsweise
- Lumbovertebral-Syndrom bei Fehlhaltung und Haltungsinsuffizienz
- Lumbovertebral-Syndrom mit Ausstrahlung bei muskulärem Ungleichgewicht und segmentaler Dysfunktion
- lumboradikuläres Syndrom bei mediolateraler Diskushernie L4/5 rechts

Anatomie und Pathophysiologie

Für das Verständnis von Rückenschmerzen ist eine genaue Kenntnis der Anatomie und der Funktion des Bewegungssegments notwendig (s. Abb. 8.33). Schädigungen an einer Stelle des Bewegungssegments ziehen nicht nur das gesamte Segment, sondern auch die Wirbelsäule, umgebende Strukturen und Extremitäten in Mitleidenschaft. Pathologisch-anatomische Begriffe und Röntgenbefunde degenerativer Wirbelsäulengelenkveränderungen siehe Abbildung 8.34.

Vertebrales Bewegungssegment

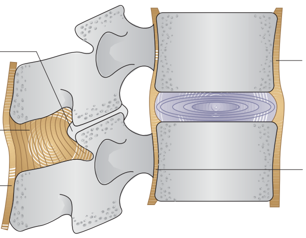


Abb. 8.33 Vertebrales Bewegungssegment

Diagnostisches Vorgehen

Zur Abklärung von Rückenschmerzen ist in der Regel keine aufwendige Diagnostik erforderlich. Anamnese und körperliche Untersuchung genügen meist, um die Ursache der Schmerzen herauszufinden. Gezielte Anamnese und klinische Untersuchung erlauben beispielsweise die relativ sichere Identifikation einer radikulären Dysfunktion, wobei der entsprechende Test in Hinblick auf seine Sensitivität und Spezifität interpretiert werden muß.

Beispiel am Phänomen der Schmerzausstrahlung:
Gleichseitiges Lasègue-Zeichen
hohe Sensitivität
- bei Nervenwurzelkompression kommt es mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auch zu einer Schmerzausstrahlung ins Bein, das Fehlen einer Symptomatik macht dementsprechend eine relevante Wurzelkompression höchst unwahrscheinlich

Veränderungen der Wirbelsäule

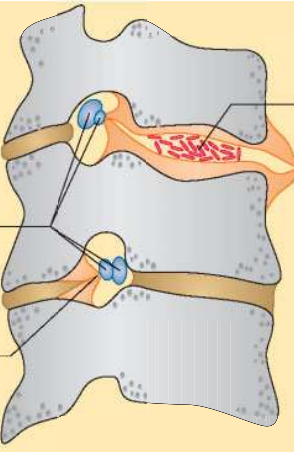
Begriff	pathologisch-anatomischer Befund	Röntgenbefund
		
Chondrose	Degeneration der Bandscheibe mit Dehydratation des Nucleus pulposus, Rißbildungen der Bandscheibe sowie des Anulus fibrosus	Verschmälerung des Bandscheibenraums
Osteochondrose	verstärkte Degeneration der Bandscheibe und Veränderung der angrenzenden Deck- und Grundplatten der Wirbelkörper	Verschmälerung des Bandscheibenraums und Sklerose der angrenzenden Wirbelkörper-Abschlußplatten
Spondylose	Knochenneubildung an den Wirbelkörperrändern	ossäre Zacken- oder Wulstbildung an den Wirbelkörperrändern
Spondylarthrose	Arthrose der Intervertebralgelenke meist als Folge der Inkongruenz durch die Bandscheibendegeneration	Arthrosebefunde an den Intervertebralgelenken

Abb. 8.34 Pathologisch-anatomische Begriffe und Röntgenbefunde bei degenerativen Veränderungen der Wirbelsäulengelenke

geringe Spezifizität
- nicht nur radikuläre, sondern auch vertebrale Symptomatik zeigt eine Schmerzausstrahlung ins Bein

gekreuztes Lasègue-Zeichen
geringe Sensitivität
- nur 1/4 aller Patienten zeigen eine Wurzelkompression

hohe Spezifizität
- fast ausschließlich bei Patienten mit einer Wurzelkompression

Indikationen für weitergehende technische Untersuchungen sind
- das Vorliegen von Risikofaktoren
- über 4 Wochen anhaltende Beschwerden

Grundsätzlich muß jede Abklärung individuell und problemorientiert geplant werden.

Elektrophysiologische Untersuchungen

Nadelelektromyographie
- zur diagnostischen Sicherung einer fraglichen Nervenwurzelkompression
- unnötig bei Radikulopathien, die klinisch klar zuzuordnen sind

Bildgebende Untersuchungen

Konventionelle Röntgenaufnahmen

Indikationen
- Verdacht auf Infektion
- Verdacht auf maligne Erkrankung
- anhaltende Rückenschmerzen über 4 Wochen, vor allem bei älteren Patienten
- diagnostische Sicherung degenerativer Veränderungen wie Spondylarthrose oder Neoarthrose
- zur Dokumentation einer Spondylolisthesis oder klinisch erfaßter Wirbelsäulenfehlformen

Hinweis
Unauffällige Röntgenaufnahmen schließen eine Infektion oder einen Tumor nicht aus, deshalb sind bei entsprechenden klinischen Zeichen weitere Labor- und bildgebende Untersuchungen notwendig.
Zur Vermeidung unnötig hoher Strahlenbelastung und wegen des geringen zusätzlichen Informationswerts kann auf Schrägaufnahmen in der Regel verzichtet werden. Ausnahme: Nachweis einer Spondylolyse bei Spondylolisthesis und nicht eindeutiger Beurteilung der Lyse auf der seitlichen Aufnahme.

CT, MRT, Myelographie und CT-Myelographie

Der Verdacht auf ein Cauda-equina-Syndrom ist immer eine Indikation für eines der genannten Verfahren; da oftmals eine chirurgische Intervention notwendig ist, sollte das Ver-

fahren mit dem Chirurgen abgesprochen werden. Bei Verdacht auf eine Infektion, einen Tumor oder eine Fraktur sollte das Verfahren ebenfalls mit dem Radiologen abgesprochen werden.
Weitere Indikationen
- Radikulopathie mit fortbestehender Symptomatik über 4 Wochen, wobei gleichzeitig seltene nicht-diskogene Ursachen (z. B. Neurinom) ausgeschlossen und präoperative Informationen gewonnen werden können
- postoperativ fortbestehende Symptomatik oder erneute radikuläre Beschwerden nach operativer Entfernung einer Diskushernie; zur Differentialdiagnose Rezidiv oder Narbengewebe ist eine MRT notwendig
- funktionelle MRT-Untersuchung zur präoperativen Planung, beispielsweise bei engem Spinalkanal zur Lokalisation der funktionell relevanten Höhe

Knochenszintigraphie

Die Diagnostik eines einfachen Vertebralsyndroms ist keine Indikation zur Knochenszintigraphie!
Indikation
- Differenzierung eines zugrundeliegenden spinalen Tumors, einer Infektion oder einer Fraktur

Nach Lokalisation erfolgt die gezielte Darstellung nach Absprache mit den Radiologen entweder konventionell durch Röntgenaufnahmen oder durch CT oder MRT.
Nadelelektromyographie oder Untersuchung mit sensorischen evozierten Potentialen
- sinnvoll bei Verdacht auf eine Polyradikulopathie bei engem Spinalkanal und Fehlen einer typischen Claudicatio-spinalis-Symptomatik
- differentialdiagnostische Abgrenzung peripherer Polyneuropathien

Differentialdiagnose

In den meisten Fällen handelt es sich bei neu auftretenden Rückenschmerzen um ein Vertebralsyndrom im Sinne einer Funktionsstörung des Bewegungsapparats. Relativ selten sind entzündliche Erkrankungen und Neoplasien sowie fortgeleitete Schmerzen bei Pathologien der angrenzenden Strukturen oder inneren Organe (z. B. Pyelonephritis, Prostatatumor, Perivaskulitis der Aorta, referred pain).

Neoplasien

Rückenschmerzen können sowohl in der Adoleszenz als auch im Erwerbstätigenalter oder in der 2. Lebenshälfte durch Neoplasien bedingt sein. Bei Jugendlichen finden sich vor allem Knochentumoren (z. B. Osteoid-Osteom), bei älteren Menschen sind Knochenmetastasen am häufigsten. Wichtig ist die Erfassung typischer Risikofaktoren wie
- Alter >50
- frühere Krebserkrankung
- unerklärlicher Gewichtsverlust
- keine Besserung der Beschwerden innerhalb von 4 Wochen unter Therapie
- keine Besserung der Schmerzen oder fehlende Schmerzfreiheit bei Bettruhe
- anhaltende Schmerzen über mehr als 4 Wochen

Entzündliche Erkrankungen

Rückenschmerzen sind das Leitsymptom bei Spondylodiszitis und Spondarthropathie. Ruheschmerzen, Nachtschmerzen und Schmerzen in den frühen Morgenstunden weisen generell auf eine entzündliche Ursache hin.

Traumen

Frakturen zeigen in der Regel Ruhe- und Nachtschmerzen, weitere Hinweise gibt eine genaue Anamnese. Traumen treten gehäuft, auch ohne Osteoporose, in der 2. Lebenshälfte auf. Bei der in dieser Altersgruppe häufigen Osteoporose kann es bereits nach banalen Anlässen wie einer starken Thoraxflexion (Seniorengymnastik), glimpflich verlaufenden Stürzen oder unsanfter Lagerung im Rahmen einer medizinischen Intervention zu einer Fraktur kommen.

Viszerale Schmerzausstrahlung (referred pain)

Auf Grund der entwicklungsgeschichtlich bedingten segmentalen Innervation können Erkrankungen innerer Organe zu Rückenschmerzen führen. Typische Phänomene sind
- Schmerzausstrahlung in den thorako-lumbalen Übergangsbereich bei Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni
- Schmerzausstrahlung nach lumbal bei Nierenerkrankungen
- Schmerzausstrahlung nach thorakal beim Hinterwandinfarkt
- Schmerzausstrahlung nach thorakal oder lumbal bei Aortenaneurysmen oder Perivaskulitis der Aorta (Morbus Ormond)
- Schmerzausstrahlung nach thorakal und reflektorische Ruhigstellung mit Skoliosierung der Wirbelsäule im Thoraxbereich bei Pneumonie

Vertebralsyndrome bei Jugendlichen

Grundlagen

Epidemiologie

Rückenprobleme beim Adoleszenten unterscheiden sich in bezug auf Pathogenese und Klinik grundsätzlich von Rükkenproblemen beim Erwachsenen und beim älteren Menschen. Jugendliche verbringen während einer immer längeren Schul- und Ausbildungszeit einen Großteil ihrer Zeit sitzend, weshalb Rückenbeschwerden im Rahmen von statisch-dynamischen Störungen zugenommen haben. Die Prävalenz von lumbalen Rückenschmerzen bei 12–17jährigen Schülern beträgt 20% und ist in etwa gleich mit der Prävalenz von Rückenschmerzen in der Gesamtbevölkerung. Die Hälfte aller Schüler leidet in dieser Altersphase mindestens einmal an Rückenbeschwerden.
Es besteht kein gesicherter Zusammenhang zwischen Rükkenproblemen in der Wachstumsphase und der Entwicklung degenerativer Veränderungen oder einer späteren Invalidität. Allerdings ist das Auftreten von Rückenbeschwerden bereits in der Adoleszenz mit einer Häufung von Rükkenbeschwerden in späteren Lebensphasen verbunden. Wichtiger als die Behandlung der meist auch spontan abklingenden Schmerzepisoden ist deshalb eine wirksame Sekundärprävention.

Pathophysiologie

Statisch-dynamische Störungen

Morphologisch-statisch

Die häufigste Ursache einer morphologisch-statischen Störung ist der Morbus Scheuermann, bei dem es infolge dysplastischer Wirbelkörper zu einer Hyperkyphose der Brustwirbelsäule oder zu einer Abflachung und Skoliose der Lendenwirbelsäule kommt.

Häufig ist auch ein Beckenschiefstand bei Beinlängendifferenz, der zu einer kompensatorischen Fehlhaltung (Skoliosierung) der Wirbelsäule führt. Eine frühzeitige Korrektur durch Schuheinlagen kann nicht nur die Fixation bzw. den Übergang in die Fehlhaltung, sondern auch die Folgen, eine Fehlform (Skoliose), verhindern.

Auf die pathogenetische Bedeutung von Belastungen weist die Spondylolyse (Lyse der Interartikularportion des Wirbelbogens) hin, die typisch für Sportarten mit Sprüngen und sich rasch wiederholenden Extensionen und Rotationen im Grenzbereich der physiologischen Beweglichkeit (Kunstturnen, Fußball, Golf, Volleyball, Tennis) ist. Nicht jede Spondylolyse muß auch zu einer Spondylolisthesis (Wirbelgleiten) führen, die vor allem um das 6. Lebensjahr herum auftritt und in Höhe von L5 (90%) lokalisiert ist. Ein bestehendes Wirbelgleiten verstärkt sich bei Jugendlichen und bei degenerativen Bandscheibenveränderungen, weniger bei Erwachsenen.

Funktionell-dynamisch

Die wichtigste funktionell-dynamische Störung ist eine insuffiziente Haltemuskulatur mit der Folge einer Fehlhaltung (s. Abb. 8.35).

Während Morbus Scheuermann, Beckenschiefstand oder Spondylolisthesis nur zu einem geringen Prozentsatz überhaupt Beschwerden machen, ist die Beeinträchtigung der funktionellen Halteleistung und die entsprechende funktionelle Kompensation bezüglich ihrer klinischen Auswirkung folgenschwer. Es ist deshalb sinnvoll, Jugendliche mit einer Haltungsinsuffizienz und/oder Fehlhaltung durch Screeninguntersuchungen (beispielsweise Aufrichtetest mit vorgehaltenen Armen) zu identifizieren sowie gezielt und damit wirksam zu behandeln. Dazu ist eine differenzierte Diagnostik notwendig. Wichtig ist das Erkennen eines Hohlrundrückens, einer Skoliose, aber auch eines Flachrückens mit oft eingeschränkter Halteleistung.

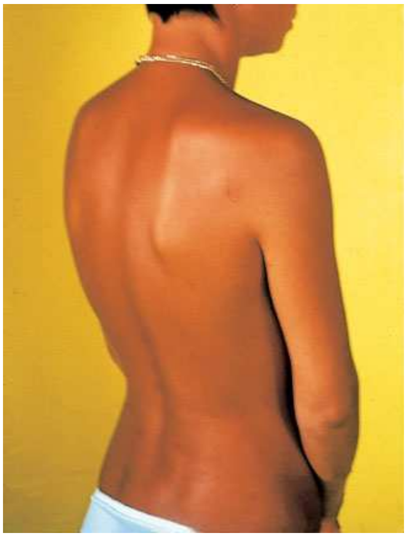


Abb. 8.35 Patientin mit Haltungsinsuffizienz

Tab. 8.38 **Statisch-dynamische Wirbelsäulenstörungen bei Jugendlichen – Symptome und Befunde**

Symptome	
	– Schmerzen nach Belastung – fehlende Belastbarkeit
Befunde	
– Fehlhaltung	– Hypo-/Hyperkyphosierung – Hypo-/Hyperlordosierung – Skoliosierung
– Fehlform	– Hypo-/Hyperkyphose – Hypo-/Hyperlordose – Skoliose
– Beckenschiefstand	Kennzeichen: – asymmetrisches Taillendreieck (Raum zwischen hängendem Arm und Rumpf) – unterschiedliche Höhe der Cristae iliacae
– Haltungsinsuffizienz	Kennzeichen: – Aufrichtetest mit vorgehaltenen Armen pathologisch (Abweichen mit dem Oberkörper nach hinten)
– Instabilität bei Spondylolisthesis	Kennzeichen: – Abstützen beim Wiederaufrichten – Ausweichbewegung des Oberkörpers beim Wiederaufrichten

Klinisches Bild und Diagnostik

Im Vordergrund stehen Fehlhaltungen als Folgen der Haltungsinsuffizienz (s. Tab. 8.38 und Abb. 8.35). Sie sind initial nicht fixiert und können zumindest teilweise ausgeglichen werden. Eine typische Fehlhaltung findet sich bei Beckenschiefstand im Rahmen einer (häufigen) Beinlängendifferenz. Dabei kommt es zu einer S-förmigen Skoliosierung. Durch versuchsweises Unterlegen von 5 mm dicken Brettchen unter das verkürzte Bein kann die Skoliosierung aufgehoben werden.

Bei morphologisch-statischen Störungen wie dem Morbus Scheuermann findet sich eine Fehlform, also eine fixierte Störung. Typisch ist eine Hyperkyphose der BWS und/oder eine Hypolordose und/oder Skoliose lumbal (s. Tab. 8.38). Eine fixierte Skoliose läßt sich durch eine Veränderung der Beinlänge nicht korrigieren.

Diagnostisches Vorgehen

Individuell, siehe Grundlagen.

Therapie

Die Differenzierung zwischen Haltungs- und Haltungsleistungsstörungen ist wichtig für die gezielte und damit wirksame Behandlung. Operative Maßnahmen sind selten notwendig und sollten beispielsweise zur Stabilisierung einer Spondylolisthesis bei sich rasch verstärkendem Wirbelgleiten diskutiert werden.

Im Vordergrund der Behandlung von Rückenbeschwerden steht die allgemeine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit in bezug auf

- Beweglichkeit
- Kraft
- Ausdauer und
- Koordination

Daneben sind
- eine frühzeitige und konsequente Haltungs- und Bewegungsschulung und
- das gezielte Auftrainieren der mehrbelasteten Muskulatur

zur Bewältigung der höheren Haltungsleistung wichtig. Dies gilt sowohl für morphologisch-statische Störungen (Morbus Scheuermann, Spondylolyse) als auch für die häufigen funktionellen Störungen mit verminderter Halteleistung.
Ein Verbot einzelner Sportarten sollte grundsätzlich nur mit großer Zurückhaltung angeordnet werden. Die Befreiung vom Sportunterricht muß klar begründet sein oder beispielsweise in Hinblick auf eine Vermeidung ungünstiger Belastungen eingegrenzt werden. Meist sind Beschränkungen nur vorübergehend und für definierte Belastungssituationen sinnvoll und sollten dem Trainingsfortschritt entsprechend modifiziert bzw. auch wieder aufgehoben werden.

Haltungs-, Bewegungs- und Gangschulung

Ziel der Haltungs-, Bewegungs- und Gangschulung ist die ursächliche Behebung der Funktionsstörung durch Abwandlung der gestörten Haltungs- und Bewegungsmuster. Entscheidend ist dabei die Identifikation und Korrektur individueller Muster, die zu Über- und Fehlbelastung führen, anstelle der Annäherung an eher theoretische „Normen". Der Effekt der Behandlung hängt wesentlich von der Motivierbarkeit, von Körpersprache und Körpergefühl und den intellektuellen Möglichkeiten des Patienten ab. Sowohl für die Motivation als auch für die Entwicklung eines differenzierten Körpergefühls und einer verbesserten Körperkontrolle hat sich der Einbau spielerischer und sportlicher Elemente in die trainingsorientierte Behandlung bewährt.
Ein typisches Beispiel ist die Korrektur einer vorgeschobenen Kopfhaltung, die durch chronische Überlastung der Haltemuskulatur zu Nackenschmerzen und zervikozephalen Beschwerden führt. Voraussetzung für eine Änderung der Kopfhaltung ist eine Korrektur der gestörten Haltungsmuster des Rumpfs, weshalb die Behandlung in der Regel mit Übungen zur Kontrolle des Beckens und der Beckenbeweglichkeit beginnt. Trainingsorientierte Behandlung heißt hier, daß die neuen Bewegungsmuster in die Übungen einbezogen und gefestigt werden.
Bei der Korrektur einer Skoliosierung bei Beinlängendifferenz durch Schuheinlagen muß der Patient schrittweise durch gleichzeitige Instruktion und Haltungsschulung an die veränderte Dynamik gewöhnt werden, da sonst die Gefahr groß ist, daß die Einlagen im Alltag nicht konsequent getragen werden.

Medizinische Trainingstherapie

Die medizinische Trainingstherapie ist ein problemorientiertes und differenziert dosiertes Gerätetraining, dessen Intensität fortlaufend der aktuellen Situation des Patienten angepaßt wird. Behandlungsziele sind:
- Steigerung der Belastungstoleranz bestimmter Muskelgruppen, Sehnen und Bänder
- Verbesserung der Beweglichkeit und der Koordination
- Steigerung der lokalen Ausdauer, der Kraftausdauer sowie Verbesserung der Rohkraft
- Verbesserung der kardiovaskulären Ausdauer insgesamt

Durchführung

Im Idealfall wird die Behandlung in einer medizinischen Institution begonnen und nach entsprechender Instruktion und Erfahrung des Patienten in einem geeigneten Fitneß-Center weitergeführt. Zur Durchführung der medizinischen Trainingsbehandlung eignen sich besonders kleine Gruppen.
Die Übungen gestalten sich entsprechend der Funktionsstörung (Haltung, Haltungsinsuffizienz usw.) und sollten 3x pro Woche über 6–24 Wochen durchgeführt werden. Training des Kraft-Ausdauer-Bereichs:
- 15–30 Wiederholungen mit 50–75% der Maximalkraft
- 1–2 Minunten Pause
- 3–5 Serien

Wichtig ist die kontinuierliche Anpassung der Parameter
- Gewicht/Widerstand und Anzahl der Wiederholungen
- Bewegungsbahn
- Körperhaltung und Hebelverhältnisse
- Geschwindigkeit der Übungsduchführung
- Behandlungsfrequenz

Vertebralsyndrome im Erwerbstätigenalter

Grundlagen

Epidemiologie

Die Prävalenz von Rückenbeschwerden bei der erwerbstätigen Bevölkerung liegt bei 50%, das heißt, jährlich leidet mindestens jeder 2. Erwerbstätige einmal an Rückenbeschwerden. Banale Rückenschmerzen klingen in 80–90% der Fälle innerhalb von 6 Wochen ab; allerdings ist die Rezidivrate mit 50–60% bei Patienten, die bereits einmal eine Schmerzepisode erlebt haben, hoch. Banale Rückenbeschwerden sind der häufigste Grund für eine Arbeitsunfähigkeit bei unter 45jährigen. Sozioökonomisch haben allerdings die 10% der Rückenschmerzen, die in chronifizierte Beschwerden (länger als 3 Monate) übergehen, eine weit größere Bedeutung, denn sie verursachen bis zu 90% aller durch lumbale Rückenprobleme verursachten Kosten. Der größte Anteil dieser Kosten geht nicht zu Lasten der medizinischen Abklärung, Betreuung und Behandlung, sondern betrifft die sozialen Kosten durch Arbeitsunfähigkeit. Nach einer längerdauernden Arbeitsunfähigkeit nehmen immer weniger Patienten ihre Arbeit überhaupt wieder auf, nach 6monatiger Arbeitsunfähigkeit nur noch 50%, nach 2 Jahren nur noch 2%.

Pathophysiologie

Die Pathogenese bleibt beim einzelnen Patienten oft unklar. Bis vor wenigen Jahren wurden degenerative Veränderungen verantwortlich gemacht. Epidemiologische Studien haben allerdings gezeigt, daß das Ausmaß degenerativer Veränderungen bei Menschen mit und ohne Rückenbeschwerden gleich ist. Eine wesentliche Rolle scheinen

- Fitneß
- muskuläres Ungleichgewicht
- segmentale Funktionsstörungen

zu spielen. Ein wichtiger Kofaktor ist der allgemeine Gesundheits- und Fitneßzustand.

Allgemeine Fitneß

Allgemeine Fitneß und körperliche Aktivität ist von Bedeutung sowohl für die Entstehung von Rückenbeschwerden als auch das Auftreten von Rezidiven. Umgekehrt wird die allgemeine Fitneß durch Schonverhalten, beispielsweise im Rahmen einer früher oft empfohlenen Bettruhe, beeinträchtigt. Im Sinne eines Circulus vitiosus werden damit die Rückenbeschwerden unterhalten, und es kommt zur Dekonditionierung. Ein Hauptziel in der Behandlung des Patienten mit einem vertebralen Syndrom ist also das Vermeiden der Dekonditionierung und die frühzeitig kontrollierte Wiederaufnahme der sportlichen Aktivitäten insbesondere im Ausdauerbereich.

Muskuläres Ungleichgewicht (Dysbalance)

Die Muskulatur spielt eine zentrale Rolle bei der Schmerzentstehung. So sind muskuläre Verspannungen oft die wichtigste Schmerzursache bei vertebralen Syndromen. Die muskuläre Dysfunktion ist auch wichtig bei der Entstehung von segmentalen Funktionsstörungen der Wirbelsäule, welche wiederum Schmerzen verursachen können. Eine Funktionsstörung des Muskels kann sich als Abschwächung, Verkürzung oder Verspannung äußern. Zu einem muskulären Ungleichgewicht kommt es durch ein Ungleichgewicht von verkürzten und abgeschwächten Muskelgruppen. Das relativ neue Konzept der muskulären Balance hat therapeutisch dazu geführt, daß Muskelgruppen nicht nur auf ihre Kraft hin analysiert und auftrainiert, sondern auch auf ihre Länge und Dehnfähigkeit getestet und behandelt werden.

Segmentale Funktionsstörung

Aus manualmedizinischer Perspektive wird die Wichtigkeit der segmentalen Funktionsstörung betont. Dabei wird angenommen, daß durch einen bestimmten Reiz (z.B. eine Fehlbelastung, Schmerzen im Rahmen einer muskulären Verspannung) eine reversibel verminderte Beweglichkeit im Bereich der Bewegungssegmente auftritt. Dabei kann es zu einer Ausbreitung der Funktionsstörung auf andere Wirbelsäulenabschnitte und in die Extremitäten kommen (s. Plus 8.27). Therapeutisch wird dementsprechend eine Mobilisation auf Höhe des vermindert beweglichen Segments vorgenommen. Dadurch kann oft eine schnellere Schmerzfreiheit erzielt werden. Inwieweit dadurch allerdings der Langzeitverlauf beeinflußt wird, ist unklar.

Spezielle Situationen

Diskushernie

Eine der wenigen ätiologisch und pathogenetisch definierten Ursachen von Rückenbeschwerden ist die Kompression von Nervenwurzeln durch Bandscheibenmaterial. Diskusprotrusionen (Vorwölbung des Discus intervertebralis in den Wirbelkanal) und Diskushernien (Luxation von Bandscheibengewebe) finden sich bei sehr vielen Menschen. Per se verursachen weder Diskusprotrusionen noch Diskushernien Rückenschmerzen. Hingegen kann es durch Einengung einer Nervenwurzel- oder durch eine Medullakompression zu neurologischen Funktionsstörungen und einem Vertebralsyndrom mit Ausstrahlung in die Extremitäten kommen. Ob und wie stark eine Nervenwurzelkompression sich auswirkt, hängt von zusätzlichen Faktoren ab. Wichtig sind insbesondere

- allgemeine Fitneß
- muskuläres Gleichgewicht
- segmentale Funktionsstörungen

Trotz korrekter Indikationsstellung und Durchführung einer operativen Entlastung der Nervenwurzeln wird deshalb oft keine oder keine vollständige Beschwerdefreiheit erreicht. Durch eine konsequente Schmerzbehandlung und Beeinflussung von modifizierbaren Kofaktoren (muskuläre Balance und segmentale Störungen) kann zudem oft durch nichtoperative physikalisch-medizinische Maßnahmen ein der operativen Therapie vergleichbares Resultat erzielt werden.

PLUS

8.27 Pathophysiologie des Vertebralsyndroms mit Ausstrahlung

Durch die Fortleitung über Myotome und Head-Zonen werden vom Bewegungssegment ausgehende Schmerzen und Sensibilitätsstörungen vom Patienten im Bereich der Extremitäten wahrgenommen. Diese Phänomene werden oft auch als spondylogen oder pseudoradikulär bezeichnet. Klinisch finden sich initial Muskelverspannungen. Dadurch kommt es entlang von Muskelfunktionsketten zu Reizzuständen der Sehnenansätze (Kettentendinosen). Typische Tendinosen der unteren Extremitäten finden sich im Bereich der Glutealmuskulatur, des Trochanter major, des Tractus ileotibialis und des Pes anserinus.
Neben der Ausbreitung in die Extremitäten kommt es oft auch zu einer Ausbreitung entlang des Achsenskeletts. Entsprechend klagen Patienten über generalisierte, sich ausbreitende Rückenschmerzen. Klinisch finden sich Muskelverspannungen und Kettentendinosen entlang der autochthonen Rückenmuskulatur. Dabei sind vor allem die Übergangsregionen zwischen Lordose und Kyphose, beispielsweise zervikothorakal oder lumbothorakal, betroffen.
Von spezieller Bedeutung ist der zervikozephale Übergang. Infolge der dichten Versorgung mit peripheren und vegetativen Nerven und Gefäßen sowie der anatomischen Beziehung zu den Sinnesorganen kommt es zu einer eigenen Symptomatik.
Das Verständnis des Achsenskeletts als Funktionseinheit und seine Beziehungen zu den Extremitäten und den Sinnesorganen ist wichtig, um dem oft schwierig zu führenden Patienten mit einer Ausbreitung seiner Beschwerden und multiplen, primär gar nicht dem Achsenskelett zuordnungsbaren Symptomen gerecht zu werden.

Psychosoziale Faktoren

Mit biomechanischen und anatomischen Konzepten lassen sich Rückenbeschwerden oft nur ungenügend erklären. Psychische und soziale Faktoren spielen insbesondere bei der Chronifizierung von Rückenbeschwerden eine wichtige Rolle.

Wichtige psychische Faktoren sind
- Depressivität
- allgemeine Lebensangst
- Furcht vor Schmerzen
- persönliche Lebenseinstellung

Wichtige soziale Faktoren sind
- Bildungsstand
- Existenz- und Arbeitssituation

Mit einer Chronifizierung assoziiert sind monotone Arbeit, hohe Arbeitsbelastung (high-perceived-work-load), Zeitdruck, fehlende Zufriedenheit mit der Arbeit, Arbeitsplatzunsicherheit und das Fehlen von sozialer Unterstützung durch Kollegen (s. Plus 8.28).

PLUS

8.28 Abnormes Krankheitsverhalten

Bei einigen Patienten mit Rückenschmerzen kann das Ausmaß der Beschwerden nicht ausreichend durch die funktionelle und morphologische Organstörung erklärt werden. Diese Patienten wirken oft hypochondrisch, hysterisch oder depressiv, und es entsteht der Eindruck der Aggravation oder Simulation. Selten läßt sich bei der psychiatrischen Beurteilung allerdings eine entsprechende Psychopathologie objektivieren. Hingegen findet sich bei diesen Patienten eine Verarbeitungsstörung oder abnormes Krankheitsverhalten. Das heißt, der Patient reagiert in problemverstärkender Weise auf seine Rückenbeschwerden. Ein abnormes Krankheitsverhalten entsteht vor allem, wenn eine Besserung sich aus der – unbewußten – Sicht des Patienten negativ auswirkt. Dabei spielen sowohl Persönlichkeitsfaktoren als auch äußere Umstände eine Rolle

- längerdauernde Arbeitsunfähigkeit und Existenzangst
- Bezug einer Teilrente oder Rente eines Familienmitglieds
- Probleme im Betrieb
- überprotektives Verhalten von Familienmitgliedern
- Immigrationsprobleme

Bei der gezielten Befragung finden sich folgende Symptome und Befunde:

- konstant starkes Ausmaß der Schmerzen
- zeitlich und lokalisatorisch unpräzise Schilderung der Symptome
- fehlende Assoziation mit Bewegungen, belastenden und entlastenden Maßnahmen (z. B. Abliegen)
- mögliche Behandlungsansätze (z. B. ergonomische Maßnahmen) werden im Alltag nicht umgesetzt
- generelle Unzufriedenheit mit bisherigen Behandlungen („nichts wirkt")
- fehlendes Verständnis für die eigene Krankheit („ich weiß nicht, was mir fehlt, ich bin kein Arzt")
- schlechte Selbsteinschätzung hinsichtlich Gesundheit und Berufstätigkeit („es kann nur noch schlimmer werden")
- hohe Erwartungshaltung zur Verbesserung der Situation durch Fremdhilfe und Verzicht auf Eigeninitiative („Sie sind Doktor, Sie müssen mir helfen")
- hohe Erwartung in bezug auf eine medizinisch-kurative und nicht auf eine funktionell-berufliche Verbesserung („ich möchte gern wieder arbeiten, zuerst muß ich aber gesund sein")
- fehlende berufliche Perspektive sowie das Gefühl, in Zukunft Rentenleistungen zu benötigen

Bei der Untersuchung finden sich oft anatomisch-funktionell nicht erklärbare Befunde. Dabei kann es während der Untersuchung zu einer demonstrativen Ausdehnung der Beschwerden kommen. Ein typisches Beispiel ist die Sensibilitätsprüfung. Beim Patienten mit Ausstrahlung der Schmerzen in die Extremität versucht der Arzt, dermatombezogene und nicht-dermatombezogene Sensibilitätsstörungen abzugrenzen. Wegen initial unpräziser Angaben des Patienten ist der Arzt versucht, diese durch noch gezieltere Befragung und Prüfung zu differenzieren. Der Patient fühlt sich bald in die Enge getrieben und gibt an, im Bereich des ganzen Beines nichts oder kaum etwas zu spüren. Der Arzt versucht nun, die Grenze der Sensibilitätsstörung des Beines gegenüber dem Rumpf zu finden. Dies provoziert die Angabe einer verminderten Sensibilität auf der ganzen betroffenen Körperseite, welche sich in differenzierenden Tests verständlicherweise nicht objektivieren läßt.

Die Behandlung besteht in erster Linie darin, ein unangepaßtes Krankheitsverhalten erst gar nicht entstehen zu lassen oder in der Entstehungsphase zu bremsen. Ärzten kommt deshalb eine wichtige Verantwortung zu. Folgende Grundsätze sollen beachtet werden:

- frühzeitiges Erkennen einer Anpassungsstörung
- Vermeiden von unnötigen Abklärungen. Abklärungen zum „Ausschluß einer nicht spezifizierbaren Pathologie" zur Beruhigung des Patienten wirken sich meist negativ aus
- rascher stufenweiser Wiedereinstieg in die Arbeit
- nicht als Helfer in der Not auftreten, der alle Lösungen in der Hand hält, sondern als Berater; der Patient soll Entscheidungen selbst treffen

Ist ein abnormes Krankheitsverhalten bereits Realität und sind die Beschwerden chronifiziert, gilt es, die Behandlung auf eine möglichst breite Basis zu stellen. Das Ziel der Behandlung ist die Wiederaufnahme der Alltagstätigkeit, das heißt in der Regel die Wiederaufnahme der Arbeitstätigkeit.

- Rekonditionierung des Patienten im Rahmen eines aufbauenden allgemeinen Fitneßprogramms
- verhaltenstherapeutische Maßnahmen
- Hilfestellung bei der Lösung sozialer oder familiärer Probleme
- bei Bedarf Antidepressiva zur Schmerzdistanzierung
- arbeitsbezogenes Training zur Ergonomisierung von Bewegungsabläufen und Verbesserung der Belastungstoleranz

Arbeitsplatzintervention unter direktem Miteinbezug des Arbeitgebers und der Arbeitskollegen. Stufenweiser Wiedereinstieg und gegebenenfalls Arbeitsplatzanpassungen (ergonomische Intervention).

Klinisches Bild und Diagnostik

Vertebralsyndrom

- Bewegungs-, Belastungs- und Ermüdungsschmerz
- eingeschränkte Beweglichkeit
- eingeschränkte Funktionsfähigkeit im Alltag

Befunde

- wie statisch-dynamische Wirbelsäulenstörungen
- segmentale Dysfunktion: Hypo- oder Hypermobilität
- tendomuskuläre Dysfunktion: Muskelhartspann, Druckdolenz der Ligamente und Sehnenansätze
- verminderte Kraft und Kraftausdauer

Vertebralsyndrom mit Ausstrahlung

Die Symptome und Befunde entsprechen dem des vertebralen Syndroms, zusätzlich

- Schmerzausstrahlung in die Extremitäten
- nicht-dermatombezogene Sensibilitätsstörungen (Dysästhesien)

Befunde
- Muskelhartspann und Druckdolenzen der Sehnen und Ligamente entlang der muskulären Funktionsketten

Radikuläres Syndrom

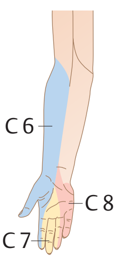
Rückenschmerzen können zumindest initial ganz fehlen. Innerhalb von Tagen treten Beschwerden wie beim vertebralen Syndrom mit Ausstrahlung auf. Zusätzlich charakterisieren
- sehr starke Schmerzen
- Dauerschmerz auch nachts
- segmentale Schmerzausstrahlung im Ausbreitungsgebiet der betroffenen Wurzeln, scharf, stechend, schneidend, verstärkt durch Bewegungen, Husten, Niesen und Pressen

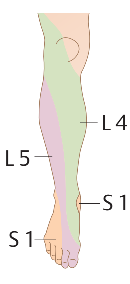
das radikuläre Syndrom (s. Abb. 8.36).

Befunde
- Sensibilitätsstörungen mit Hypalgesie und Hypästhesie im zugehörigen Dermatom
- motorische Ausfälle entsprechend der radikulären Innervation, z. B. Zehenheberschwäche bei L5
- Reflexstörungen im Bereich der betroffenen Wurzel

Diagnostisch wegweisend ist der Dehnungsschmerz im Bereich des peripheren Nervs bei Dehnung der betroffenen Extremität (s. Tab. 8.39).
Lasègue-Zeichen: Flexion des gestreckten Beines im Hüftgelenk unter Vermeidung von Ausweichbewegungen. Auslösung von Schmerzen über die Knie hinaus und Bewegungsstop bei weniger als 60 Grad Flexion.
Gekreuzter Lasègue: Im Bereich des peripheren Nervs bei Dehnung der kontralateralen Extremität.

Radikuläre Zeichen





	Wurzel	Sensibilität	Kennmuskel	Reflex
Halswirbelsäule (HWS)	C 6		M. biceps brachii M. brachio-radialis	Bizeps-Sehnen-Reflex
	C 7		M. triceps brachii M. pronator teres M. pectoralis major	Trizeps-Sehnen-Reflex
	C 8		kleine Handmuskeln	Trizeps-Sehnen-Reflex
Lendenwirbelsäule (LWS)	L 4		M. quadriceps femoris	Patellar-Sehnen-Reflex (Quadrizepsreflex)
	L 5		M. extensor hallucis longus	Tibialis-posterior-Reflex (nur verwertbar, wenn Reflex auf Gegenseite auslösbar)
	S 1		M. biceps femoris M triceps surae	Achilles-Sehnen-Reflex (Triceps surae-Reflex)

Abb. 8.36 Radikuläre Zeichen

Tab. 8.39 **Nervenwurzelkompression bei Rückenschmerzen mit Ausstrahlung in das Bein – Diagnostischer Wert klinischer Zeichen**

Test	Sensitivität (echt pos. Rate)	Spezifität (echt neg. Rate)	Kommentar
gleichseitiger Lasègue	0,8	0,4	positiv – bei Flexion < 60 Grad ausstrahlender Schmerz
gekreuzter Lasègue	0,25	0,9	positiv – kontralateraler Schmerz
Fußheberschwäche	0,35	0,7	Diskushernie L4/5 (80 %)
Großzehenheberschwäche	0,5	0,7	Diskushernie L5/S1 (60 %), L4/5 (30 %)
abgeschwächter Achillessehnenreflex	0,5	0,6	Diskushernie L5/S1 fehlender Reflex erhöht die Spezifität
verminderte Sensibilität	0,5	0,5	Lokalisation ist ein schlechter Prädiktor für die Höhe der Diskushernie
Patellarsehnenreflex	0,5	NA	Diskushernie obere LWS
Plantar-Flexionsschwäche	0,06	0,95	–
Quadrizepsschwäche	< 0,01	0,99	–

Differentialdiagnose radikuläres Syndrom

Wichtig ist die Unterscheidung einer radikulären, durch eine Dysfunktion im Bereich der Nervenwurzel verursachten Ausstrahlungssymptomatik von einem Vertebralsyndrom mit Ausstrahlung. Während sich bei einer radikulären Dysfunktion die Schmerzsymptomatik und die sensiblen Störungen (Dysästhesien, Hypästhesien) entlang der anatomisch vorgezeichneten Dermatome ausbreiten, ist die Schmerzausstrahlung und Sensibilitätsstörung beim Vertebralsyndrom mit Ausstrahlung nicht dermatombezogen und verläuft generell eher entlang der Muskelfunktionsketten. Sensibilitätsstörungen im Sinne von Dysästhesien sind beim Vertebralsyndrom mit Ausstrahlung typisch, hingegen findet sich anders als bei der radikulären Dysfunktion keine objektivierbare Verminderung der Oberflächen- und Tiefensensibilität. Beim Vertebralsyndrom mit Ausstrahlung finden sich auch keine motorischen Ausfälle oder Reflexdefizite, wie sie für die radikuläre Symptomatik typisch sind. Ein Spezialfall eines Vertebralsyndroms mit Ausstrahlung ist das HWS-Syndrom, das vor allem nach Distorsionstraumen der HWS als sogenanntes Schleudertrauma auftritt (s. Tab. 8.40). Eine schwere Komplikation des radikulären Syndroms ist das Cauda-equina-Syndrom, das einer sofortigen Behandlung bedarf. Wichtig ist daher die diagnostische Suche bzw. Beachtung entsprechender Warnzeichen.

Cauda-equina-Syndrom

Als Cauda-equina- oder Kauda-Syndrom werden schlaffe Lähmungen mit Schmerzen und Sensibilitätsstörungen der unteren Extremitäten, oft mit Blasen- und Mastdarmstörungen, nach Läsion der Cauda equina bezeichnet. Das Syndrom kann unabhängig vom Alter bei allen vertebralen Syndromen auftreten, nicht nur bei Frakturen, Bandscheibenvorfall oder Tumoren. Das klinische Bild ist von der Segmenthöhe der Schädigung abhängig. Wichtig ist es, frühzeitig eine sich entwickelnde akute Einengung des Duralsacks und der Cauda equina zu erkennen und sie einer sofortigen Therapie zuzuführen. Gezielte Anamnese und Sensibilitätsprüfung sind entscheidend für die Diagnose.

Tab. 8.40 **HWS-Syndrom – Symptomatik**

HWS-Syndrom – Symptomatik
okzipitale Kopfschmerzen
Schwindel
Nausea
Konzentrationsstörungen
aurikuläre Symptome bei negativem otologischem Befund – Ohrensausen – Parakusis
okuläre Symptome bei negativem ophthalmologischem Befund – Orbitalschmerz – wechselnde Sehstörungen – Augenflimmern – Tränenfluß
pharyngeale Symptome bei negativem laryngoskopischem Befund – Schluckbeschwerden – Würgen – brennendes Gefühl

Therapie

Behandlung des Vertebralsyndroms

Akute Phase

Im Vordergrund stehen die Schmerzbehandlung und die Aufklärung über den gutartigen natürlichen Verlauf. Wichtig ist die Behandlung des Muskelhartspanns, der oft wesentlich an der Schmerzentstehung beteiligt ist. Wenn notwendig, sollen körperliche Aktivitäten beschränkt werden.

Medikamentöse Maßnahmen
- einfache Analgetika wie Paracetamol
- bei starken Schmerzen nichtsteroidale Antirheumatika für wenige Tage
- bei Verordnung von Muskelrelaxantien muß der Patient über die sedierende Wirkung aufgeklärt werden (cave: Autofahren, Bedienung von Maschinen!)

Allgemeine Maßnahmen
- muskeldetonisierende Kältepackungen (z. B. mit im Kühlschrank gekühlten Cold-Hot Packs)
- Lösen von Verspannung durch vorsichtige Beckenkippbewegungen im Liegen oder im Stehen
- Selbstmassage der verspannten Muskulatur
- Anpassung der Alltagsaktivitäten

Das Heben schwerer Objekte sollte grundsätzlich vermieden werden. Beim Heben von Gewichten sollte auf Drehen und Bücken verzichtet werden. Günstig sind dagegen häufige Positionsänderungen und häufige Kurzpausen zur Unterbrechung von statischen Arbeiten wie beispielsweise das Tragen von Lasten. Bettruhe ist nur bei sehr starken Schmerzen für höchstens 48 h indiziert, sogenannte gelockerte Bettruhe. Zur Vermeidung von Thrombosen dient gelegentliches Aufstehen, Gelenkkreisen und regelmäßiges Anspannen/Entspannen der Muskulatur.

Subakute und chronische Phase

In der subakuten Phase werden entsprechend der für die individuelle Problematik relevanten Pathophysiologie verschiedene Ansatzpunkte verfolgt. Im Vordergrund stehen dabei die allgemeine Fitneß, das muskuläre Ungleichgewicht, segmentale Funktionsstörungen sowie ergonomische Maßnahmen. Die frühzeitige Mitberücksichtigung von arbeitsspezifischen und psychosozialen Faktoren, entsprechend der im Verlauf ungünstiger werdenden Prognose in bezug auf die Wiederaufnahme der Arbeit, ist dabei vordringlich.

Allgemeine Fitneß
Die gewohnten Arbeits- und Freizeitaktivitäten sollten frühzeitig wiederaufgenommen werden. Dadurch dann der prognostisch ungünstige Circulus vitiosus von Inaktivität und Schmerz vermieden werden. Ein zusätzliches Herz-Kreislauf-Training verkürzt die Schmerzphase und vermindert die Rezidivhäufigkeit. Die Wahl des geeigneten Trainingsmittels (Fahrradergometer, Laufband, Schwimmen, Laufen oder Joggen im Wasser) richtet sich nach der bezüglich Schmerzen am besten tolerierten Haltung und den Präferenzen des Patienten. Ein Weiterführen des Ausdauertrainings mit dem Ziel einer gegenüber dem Vorzustand verbesserten Fitneß senkt die Rezidivneigung (Sekundärprävention). Die Teilnahme an einer angeleiteten Patientengruppe (back school) mit Instruktion von ergonomisch günstigen Verhaltensweisen und einem gemeinsamen rückenspezifischen und allgemeinen Ausdauertraining ist günstig. In ausgewählten Fällen, vor allem mit einer verminderten Bela-

stungstoleranz, ist neben einem allgemeinen Ausdauertraining die Durchführung einer medizinische Trainingstherapie sinnvoll.

Muskuläres Ungleichgewicht
Die abgeschwächte Muskulatur wird in der Regel durch ein Kraftausdauertraining gekräftigt, die verkürzte Muskulatur durch geeignete Dehnungsübungen „verlängert" (Stretching). Kernpunkt dabei ist die Motivation des Patienten zur regelmäßigen Durchführung eines „Heimprogramms" oder Training in einem geeigneten Fitneß-Center.
am häufigsten abgeschwächte Muskulatur:
- Musculus erector spinae (lumbosakraler Anteil)
- Musculus transversus und obliquus abdominis
- Glutealmuskulatur

am häufigsten verkürzte Muskulatur:
- Musculus iliopsoas
- Musculus quadratus lumborum
- ischiokrurale Muskulatur

Vor und nach Durchführung von kräftigenden Übungen oder einem Ausdauertraining sollten Dehnungsübungen gemacht werden (jeweils 30 s, ohne Wippen). Durch vorgängige isometrische Kontraktion der entsprechenden Muskulatur wird die Dehnung erleichtert. Das Zusammenspiel der Muskulatur (inter- und intramuskuläre Koordination) wird durch Koordinationsübungen und Einüben von Komplexfunktionen, beispielsweise Treppensteigen, Aufstehen aus der Hocke, kontrolliertes Heben von Gewichten usw., gefördert. Weitere am muskulären Ungleichgewicht beteiligte Muskeln werden am besten im Rahmen einer Trainingstherapie behandelt.

Segmentale Funktionsstörungen
Im Zentrum des Begriffes der segmentalen Funktionsstörung steht das Bewegungssegment (s. Abb. 8.33). Ziel der Behandlung ist die Wiederherstellung des angulären physiologischen Bewegungsumfanges. Dabei werden verschiedene Methoden angewandt
- Gelenkmobilisation mit oder ohne Impuls in Richtung der akzessorischen Gelenkbewegungen (Translation, Distraktion)
- manuelle Dehnung der Muskulatur unter Ausnutzung von neuromuskulären Reflexen

Ergonomische Maßnahmen
Protrahierte Rückenbeschwerden stehen häufig in Zusammenhang mit dem Arbeitsplatz. Oft findet sich eine Diskrepanz zwischen der bei der Arbeit geforderten Belastung und der Belastbarkeit des Patienten. Ergonomische Interventionen zielen in der Regel auf einen Ausgleich dieses Ungleichgewichts ab.
Monotone statische Belastungen und biomechanisch ungünstige Positionen lassen sich oft durch Änderung des Mobiliars, dessen Einstellung sowie durch einfache Änderungen im Arbeitsablauf beeinflussen. Zur Aufdeckung entsprechender Belastungsfaktoren sollte eine genaue Arbeitsanamnese und eventuell eine Abklärung direkt am Arbeitsplatz vorgenommen werden.
Die Austestung der Belastbarkeit kann aufgrund einer subjektiven Einschätzung durch den Patienten selbst oder auf Grund objektiver Messungen bestimmt werden. Solche in neuester Zeit eingeführte Messungen sind komplex, aufwendig und noch nicht Standard. Sie erlauben aber eine von der subjektiven Sicht des Patienten weitgehend unabhängige Beurteilung der Arbeitskapazität („Evaluation der arbeitsbezogenen funktionellen Leistungsfähigkeit").
Die Beinflussung der Belastbarkeit geschieht im Rahmen von Rehabilitationsprogrammen, die die Reintegration am Arbeitsplatz zum Ziel haben. Sie schließen auch psychosoziale Behandlungselemente ein.

Behandlung des radikulären Syndroms

Allgemeine Maßnahmen

Initial empfiehlt sich eine gelockerte Bettruhe
- Kombination mit einer Lagerung in Hüft- und Knieflexion, zur Aufhebung der lumbalen Lordose geeignet
- maximal 14 Tage

Versuch einer Behandlung mit apparativen Extensionen oder manuellen Traktionen der HWS oder LWS.

Elektrotherapie
- initial Erschöpfung der schmerzleitenden Fasern mit galvanisierenden Strömen
- im Verlauf Überspielen der Schmerzreize (Gate-control-Mechanismus) mit einem auch zu Hause selbst anwendbaren TENS-Gerät (transdermale elektrische Nervenstimulation)

Epidurale Applikation von lang wirksamen Anästhetika und Kortikosteroiden:
- bei sehr starken Schmerzen oder verzögertem Verlauf
- Applikation epidural oder via Hiatus sacralis (Sakralblock)

Bewegungstherapie
Zur Anwendung kommen analgetisch wirksame Beckenkippungsübungen, aktive Extensions- und Flexionsübungen und Übungen zur Dehnung verschiedener Weichteilstrukturen.
Der Spontanverlauf von radikulären Syndromen im Zusammenhang mit Diskushernien ist ähnlich günstig wie derjenige von banalen Rückenschmerzen. Die oben aufgeführten Behandlungskonzepte sind auch für die Behandlung von Patienten mit radikulären Syndromen anwendbar.

Operative Maßnahmen

Indikationen
- Cauda-equina-Syndrom , sofortige operative Intervention
- rasch progrediente sensomotorische Defizite; in diesen Fällen kann die frühzeitige Entlastungsoperation das Ausmaß der neuromuskulären Defizite begrenzen
- Therapieresistenz trotz bestmöglicher physikalisch-medizinischer Behandlung; große Zurückhaltung, da gerade bei chronischen Verläufen psychosozialen Faktoren eine wichtige Rolle spielen

Als Verfahren kommen
- Hemilaminektomie
- mikrochirurgische Techniken
- Spondylodese

zur Anwendung.

Vertebralsyndrome in der 2. Lebenshälfte

Grundlagen

Bei über 50jährigen sind Rückenprobleme sehr häufig und die Hauptursache chronischer Schmerzen und eingeschränkter physischer Funktionsfähigkeit. Während Rükkenschmerzen bei jüngeren Menschen vor allem sozioökonomische Konsequenzen in bezug auf die Arbeitsfähigkeit haben, sind es bei älteren Menschen die eingeschränkte Selbständigkeit und eventuell die Notwendigkeit, in einer Pflegeeinrichtung weiterzuleben.

Pathophysiologie

Statisch-dynamische Wirbelsäulenstörungen, segmentale und muskuläre Dysfunktionen sowie psychosoziale Faktoren spielen ätiopathogenetisch eine Rolle; degenerative Veränderungen stehen im Vordergrund.

Degenerative Veränderungen

Obwohl Bandscheibendegenerationen wahrscheinlich sehr früh beginnen, spielen sie erst in der zweiten Lebenshälfte eine Rolle (Ausnahme: Diskushernie bei Erwerbstätigen). Die Abnahme der Höhe führt zu einer segmentalen Dysfunktion. Bei starker Verschmälerung kommt es zum Wirbelgleiten (Pseudospondylolisthesis), im Sinne einer Kompensation zu einer reaktiven Spondylose. Im Bereich der kleinen Wirbelgelenke führt die segmentale Dysfunktion zur Spondylarthrose. Zwischen den sich annähernden Processi spinosi können sich Neoarthrosen ausbilden (s. Abb. 8.34).
Die degenerativen Veränderungen sind oft nicht direkt für die Auslösung von Rückenschmerzen verantwortlich. Schmerzen sind sekundär bedingt durch
- muskuläre Dysbalancen
- Myogelosen
- Ligamentosen
- Tendinosen

Allerdings kann eine entzündliche Irritation der kleinen Wirbelgelenke oder einer Neoarthrose zu starken, auch in Ruhe vorhandenen Schmerzen führen.
Radiologisch finden sich gelegentlich ausgeprägte reaktive osteophytäre Veränderungen im Rahmen einer diffusen idiopathischen skelettalen Hyperostose (DISH), die von degenerativen Veränderungen abzugrenzen sind (s. Plus 8.29).

Einengung des Spinalkanals und der Recessus laterales

Durch die Arthrose der kleinen Wirbelgelenke, aber auch die Spondylose der Wirbelkörper-Hinterkanten sowie eine degenerative reaktive Verdickung des Ligamentum flavum kommt es im Alter oft zu einer Einengung des Spinalkanals und des Recessus lateralis. Dies kann insbesondere bei Patienten mit einem kongenital engen Kanal zu einer Kompression der Nervenstrukturen führen. Verengungen im Bereich des Spinalkanals führen zu einer Einengung des Duralsacks, im Bereich der Recessus laterales oder im Bereich der Foramina intervertebralia zur Kompression von Nervenwurzeln.
Neurologische Defizite, die teilweise durch multisegmentale Kompression und polyradikuläre Ausfallssymptomatik bedingt sind, führen oft zu schweren funktionellen Einschränkungen. Da sich neuromuskuläre Funktionen im Alter überhaupt verschlechtern und beispielsweise durch Erkrankungen wie Diabetes mellitus akzentuiert werden, können diese zusätzlichen Defizite zu massiven Einschränkungen führen. Bedingt durch die so verminderte Muskelkraft, können Patienten nicht mehr Treppen steigen und ihre eigene Wohnung nicht mehr benutzen, nicht selbständig einkaufen gehen und möglicherweise auch nicht mehr aus der Badewanne steigen.

Osteoporose

Die Verminderung der Knochendichte im Alter ist eine wichtige Ursache von akuten und chronischen Schmerzen sowie Funktionsunfähigkeit beim älteren Menschen. Das Zusammensintern der Wirbelsäule führt zu einer funktionellen Dekompensation des Halteapparats. Aus Angst, durch körperliche Aktivitäten Schmerzen auszulösen oder erneute Frakturen zu riskieren, nimmt die physische Aktivität ab. Im Sinne eines Circulus vitiosus schreitet die funktionelle Dekompensation fort. Neben einer medikamentösen Therapie, die die Knochendichte beeinflußt, ist deshalb ein tägliches Trainingsprogramm von großer Wichtigkeit.

PLUS

8.29 Diffuse idiopathische skelettale Hyperostose (DISH)

Bei der DISH kommt es bereits im Erwerbstätigenalter zu charakteristischen produktiven osteophytären Reaktionen im Bereich des Achsen- und peripheren Skeletts. Die Prävalenz bei den über 65jährigen beträgt 8–10%. Bei über 65jährigen Patienten sind die Männer häufiger betroffen. Pathogenetisch scheinen Wachstumsfaktoren (Insulin) eine wichtige Rolle zu spielen. Dies erklärt die Assoziation des DISH mit endokrinen Störungen (Diabetes mellitus Typ II, Hyperurikämie, Hyperlipidämie, Adipositas). Typisch sind
- ausgeprägte Spondylophyten
- ausgeprägte Osteophyten
- Verknöcherungen von Ligamenten und Sehnenansätzen

Die diffuse idiopathische skelettale Hyperostose ist meist asymptomatisch. Wie bei den degenerativen Veränderungen können Symptome durch die sekundäre Funktionsstörung mit muskulärem Ungleichgewicht, segmentaler Dysfunktion, Tendinosen und Ligamentosen entstehen. Klinisch findet sich eine ausgeprägte Bewegungseinschränkung des Achsenskeletts in allen Bewegungsrichtungen, wie man sie sonst nur bei Spondarthropathien beobachtet (für die Differentialdiagnose vgl. entsprechender Abschnitt im Kapitel zur Spondarthropathie). Durch die starken proliferativen Veränderungen kann es zur Kompression des Duralsacks und von Nervenwurzeln mit einer Myelopathie oder der Symptomatik des engen Spinalkanals kommen. Auch peripher führen osteophytäre Reaktionen gelegentlich zu neurologischen Kompressionssyndromen (z. B. Karpaltunnelsyndrom) und biomechanischen Funktionsstörungen. Typisch ist das Impingement der Rotatorenmanschette bei akromio-klavikulärer Hyperostose. Gelegentlich führt eine ausgeprägte Spondylose auch zur Dysphagie.

Klinisches Bild und Diagnostik

Häufig sind Symptome einer chronischen Polyradikulopathie im Rahmen eines degenerativ engen Spinalkanals. Mit zunehmendem Alter treten die mit der Osteoporoseassoziierten Probleme häufiger auf. Die akute radikuläre Symptomatik ist zunehmend selten.

Symptomatik bei engem Spinalkanal

Die Symptome und Befunde entsprechen denen des vertebralen Syndroms, zusätzlich treten eine Claudicatio intermittens der Cauda equina, sogenannte Claudicatio spinalis, Einschränkungen von seiten des Bewegungsapparats und neurologische Symptome auf.

Claudicatio intermittens der Cauda equina
- Schmerzauslösung beim Aufstehen und Aufrichten aus dem Sitzen
- Schmerzausstrahlung in die unteren Extremitäten
- beidseitig, seltener einseitig
- Schmerzcharakter: krampfartig, schneidend
- Schmerzen ausgelöst durch Lordosierung der LWS
- Test: gehaltene Extension (30 s),
- Belastung durch Stehen oder Gehen
- Schmerzlinderung durch Kyphosierung der LWS
- Bücken, Absitzen
- keine Schmerzauslösung bei Belastung in beugender Stellung
- Radfahren

Bewegungsapparat
- vornübergeneigte Haltung
- abgeflachte LWS
- oft massive Einschränkung der Beweglichkeit (v.a. Extension)

neurologische Zeichen
- oft breitbasiger Gang
- gestörtes Gleichgewicht
- Dysästhesien, Parästhesien
- oft bis in Unterschenkel und Füße
- Beinschwäche, die beim Gehen zunimmt
- sensomotorische Ausfälle können fehlen
- in 70% der Fälle ist L5 mitbetroffen



Abb. 8.37 Tannenbaumfältelung bei Osteoporose

Symptomatik bei Osteoporose

In der Anamnese finden sich oft Hinweise auf frühere Frakturen oder ein Bagatelltrauma. Zeichen einer frischen Wirbelkörperfraktur sind
- akute starke und andauernde Schmerzen
- Nachtschmerz
- Schmerzen, die sich durch Bewegung verstärken
- meist thorakale oder thorakolumbale Lokalisation
- Achsenstoß- und Thoraxkompressionsschmerz
- Klopfschmerzhaftigkeit der Processus spinosi

Neben der akuten Symptomatik findet sich oft ein chronisches Vertebralsyndrom, gegebenenfalls auch mit radikulären Ausfällen. Zeichen einer vorbestehenden Osteoporose ist das „Tannenbaumphänomen" (s. Abb. 8.37)
- abnehmende Körpergröße
- Aufliegen der Rippen auf dem Beckenkamm
- thorakolumbale Hyperkyphose
- Haltungsinsuffizienz

Therapie

Beim älteren Menschen kommen oft verschiedene gesundheitliche Probleme zusammen, es wird dann von Komorbidität gesprochen. Ein möglichst guter allgemeiner Gesundheits- und Fitneßzustand trägt entscheidend dazu bei, die funktionellen Auswirkungen der oft nur bedingt behandelbaren Multimorbidität zu begrenzen. Im Gegensatz zur Primärprävention (Anstrengungen zur Verhütung von Krankheiten) wird zur Zeit noch zu wenig Gewicht auf die Sekundärprävention gelegt (Verhinderung bzw. Verminderung der Krankheitsauswirkungen bei bereits bestehender Morbidität).

Trainingsprogramme müssen die eingeschränkte Belastbarkeit des Achsenskeletts berücksichtigen. Bei Patienten mit Osteoporose sollten Rumpfflexionen, vor allem in Verbindung mit Rotationen, vermieden werden. Der Trainingsaufbau muß eng kontrolliert und die Trainingsdauer und -intensität entsprechend angepaßt werden.

Patienten mit einem degenerativ engen Spinalkanal sollten zu einem Konditionstraining auf einem Fahrrad, Heimfahrrad, Liegefahrrad oder Ruderergometer motiviert werden.

Stationäre Behandlung

Die stationäre Behandlung ist trotz zunehmender Einschränkung der finanziellen Mittel oft sinnvoll, da eine ambulante Behandlung für ältere Patienten oft sehr belastend ist (Anreise). Die intensivere und längere Instruktion ist, ebenso wie das Erkennen und Behandeln des häufig nur geringen, aber trotzdem wichtigen Behandlungsspielraums, oft nur stationär möglich. Eine um 10–20% verbesserte Kraft und eine erhöhte Sicherheit beim Gehen können die Selbständigkeit in den eigenen vier Wänden statt abhängiger Pflege in einer entsprechenden Institution bedeuten.

Rumpfstabilisierung

Beim älteren Menschen ist eine optimale muskuläre Rumpfstabilisierung oft nicht möglich. Gründe dafür sind Rektusdiastase, schwere Skoliosen oder degenerativ bedingte Einschränkungen der Wirbelsäulenbeweglichkeit. In solchen Situationen ist das Tragen einer einfachen Bauchbinde mit Klettverschluß zur Erhöhung des intraabdominalen Drucks und damit Verbesserung der Rumpfstabilität oft sinnvoll. Ein Stützkorsett ist auch bei Älteren selten indiziert.

Hilfsmittel

Bedingt durch degenerative Veränderungen (Wirbelsäule, Knie, Hüften), schränken Vertebralsyndrome die Alltagsaktivitäten ein. Deshalb können einfache, in der Regel oft kostengünstige Hilfsmittel Tätigkeiten wie Socken anziehen, sich waschen und Haushaltsführung erleichtern.

Physikalische Maßnahmen

Aktive physiotherapeutische Techniken können starke muskuläre Verspannungen oft nur ungenügend behandeln. Im Gegensatz dazu sind einfache Maßnahmen wie warme Wikkel, Bäder oder Duschen oft gut wirksam. Deshalb sollte mit der Verordnung balneologischer Behandlung bei älteren Patienten großzügig umgegangen werden.
Apparative Extensionen können im Sinne eines Therapieversuchs angewandt werden.

Injektionsbehandlung

Irritationszustände degenerativer Veränderungen, beispielsweise im Bereich der kleinen Wirbelgelenke, sprechen oft gut auf lokale Steroidinjektionen an; Wiederholung 2–3x jährlich möglich. Indikationen für eine epidurale Steroidinjektion sind entzündliche Irritationen im Bereich der kleinen Wirbelgelenke bei Einengung des Duralsacks bzw. der Nervenwurzeln; bei Bedarf 2–3x jährlich. Durch lokale Infiltrationen von Myogelosen (im Sinne von Triggerpunkten), Tendinosen, Ligamentosen und Bursitiden lassen sich Schmerzen beeinflussen. Bei Bedarf kann dem Lokalanästhetikum ein Steroid zugesetzt werden (≤ 10 mg Triamcinolon-Acetonid).

Medikamentöse Behandlung

Als unterstützende Maßnahme sind Analgetika vom Typ Paracetamol oder Tramadol oft hilfreich. Im Falle einer entzündlichen Aktivierung degenerativer Wirbelsäulenveränderungen sind auch nichtsteroidale Antirheumatika, kurzzeitig oder intermittierend gegeben, sinnvoll. Zu beachten ist allerdings das erhöhte Risiko von Nebenwirkungen bei über 50jährigen.

Operative Behandlung

Einem operativen Vorgehen ist grundsätzlich große Zurückhaltung entgegenzubringen. Indikation zur operativen Dekompression ist ein degenerativ enger Spinalkanal, der trotz intensiver konservativer Maßnahmen über Monate weder Schmerzlinderung noch verbesserte Funktionsfähigkeit zeigt; oft sind allerdings infolge der anhaltenden Schädigung der Nervenwurzeln die Ergebnisse enttäuschend.
Operative Maßnahmen verbessern am ehesten das Auftreten akuter Schmerzen bei Belastung (Gehen, Stehen, Extension mit Einengung des Wirbelkanalquerschnitts) im Sinne einer Claudicatio spinalis; eine Verbesserung in Hinblick auf die neuromuskulären Defizite läßt sich kaum erzielen. Es ist deshalb wichtig, daß Patient, betreuender Hausarzt und Chirurg gemeinsam eine ausgewogene rationale Therapieentscheidung treffen.

SERVICE Rückenschmerzen

Literatur

Frymoyer JW (ed): The Adult Spine: Principles and Practice. Vol. 1. 2nd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia PA

Klippel JH, Dieppe PA: Rheumatology. Mosby-Year Book Europe Limited, London 1997

Primer on the Rheumatic Diseases. 10 th ed. Arthritis Foundation, Atlanta 1997

Keywords

low back pain, physical education and training

Ansprechpartner

Bundesverband Skoliose Selbsthilfe e.V., An der Kreuzkapelle 4, 41352 Korschenbroich, Tel & Fax 02161/644226

Gesellschaft für Wirbelsäulenforschung e.V., Orthopäd. Univ.-Klinik, Paul-Memberg-Str. 1-7, 35392 Gießen, Tel 0641/99429-10, Fax 0641/99429-99

Selbsthilfegruppe Schmerz, Herr Rolf Fahnenbruck Marwick 20, 46487 Wesel, Tel 02859/711, Fax 02859/289

Wirbelsäule Rückenschule e.V., Südring 180, Villa Nonnenbusch, 42579 Heiligenhaus, Tel 02056/3836, Fax 02056/23807

Patientenliteratur

Leibold G: Rückenschmerzen. Falken-Verlag GmbH, Niedernhausen/Ts.1996, ISBN 3-635-60059-8

Spring H: Dehn- und Kräftigungsgymnastik. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-691004-4

Thomann K-D: Das Rückenbuch. Trias, Stuttgart 1998, ISBN 3-89373-450-3

Zauner R: Mein Rücken schmerzfrei und beweglich. Rückenschmerzen natürlich behandeln. Gräfe und Unzer Verlag, München 1998, ISBN 3-7742-3730-1

8.8 Weichteilrheumatismus

Stefan Mariacher und Urs Schlumpf

Auf einen Blick

Synonym: Fibromyalgie, generalisierte Tendomyopathie, generalisierter Weichteilrheumatismus, Fibrositis (Syndrom)
englisch: fibromyalgia (syndrome), soft tissue rheumatism, muscular rheumatism, fibrositis, myofascial pain syndromes

Unter dem Sammelbegriff „Weichteilrheumatismus" wird eine heterogene Gruppe schmerzhafter, funktionsbeeinträchtigender Erkrankungen der Weichteile des Bewegungsapparates einschließlich peripherer Neuropathien zusammengefaßt. Man unterscheidet eine generalisierte Ausprägung von lokalisierten Formen. Diese manifestieren sich extraartikulär an Sehnen, Sehnenscheiden, Sehnenansätzen, Bändern, Muskeln oder Schleimbeutel oder im Sinne einer Periarthropathie. Periartikulär heißt dabei, daß auch alle Strukturen, die ein Gelenk umgeben, mitbeteiligt sind. Am häufigsten sind Schultergelenk, Hüft-, Knie- und Ellenbogengelenk betroffen (s. Abb. 8.38).

Generalisiertes Fibromyalgie-Syndrom
- generalisierte Form des Weichteilrheumatismus, eine Ausschlußdiagnose
- überwiegend Frauen zwischen dem 30.–50. Lebensjahr, ♂ : ♀ = 1 : 7, Prävalenz bei 2%
- anatomisch-topographisch genau definierte, symmetrische punktförmige Druckschmerzhaftigkeit (tender points) der Muskulatur der oberen und unteren Extremitäten sowie der Skelettmuskulatur im Rumpfbereich
- gesicherte Fibromyalgie, wenn 11 von insgesamt 18 definierten Druckpunkten schmerzhaft palpiert werden können
- Begleitsymptome sind chronische (> 3–6 Monate) und generalisierte Myalgien sowie allgemeine konstitutionelle Symptome (Müdigkeit, Schlafstörungen, Morgensteifigkeit, Colon irritabile, Kopfschmerzen, Depression)
- unauffällige Labor- und Röntgenbefunde
- eine spezifische Therapie ist nicht bekannt
- wichtig ist eine umfassende Betreuung und Stützung des Patienten durch Information und Aufklärung unter Einbezug seines sozialen Umfelds
- medikamentös können vorübergehend trizyklische Antidepressiva, insbesondere Amitriptylin (z. B. Saroten), eine Besserung erzielen
- Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika sind beim akuten Schmerzschub indiziert, Benzodiazepine und Morphinpräparate sollten vermieden werden
- physiotherapeutisch stehen Kreislauftraining und eine aktive Therapie mit Ausdauercharakter im Vordergrund

Lokale Schmerzsyndrome
- betroffen sind Sehnen, Sehnenansätze, Muskeln, Bänder und Schleimbeutel, vorwiegend im Bereich der Extremitäten
- Ursachen sind meist mechanische Überlastungen, die zu lokalen Schmerzen, insbesondere im Bereich der Arme (z. B. Epikondylopathien), des Beckens (z. B. Adduktorenmuskulatur) und der Beine (z. B. Pes anserinus) führen
- bei Kompressionen von Nerven an anatomischen Engstellen kann es zu lokalisierten Schmerzen mit Ausstrahlungen nach proximal und distal sowie zu neurologischen Ausfällen kommen (z. B. Karpaltunnelsyndrom mit Kompression des N. medianus im Bereich des Handgelenks durch das Retinaculum flexorum)

Periarthropathien
- Schmerzen mit Lokalisation in den periartikulären Strukturen (Bänder, Sehnenansätze, Muskeln, Haut und Unterhaut)
- Ursachen: Arthrose, Arthritis, Tendinitis, Peritendinitis, Insertionstendinopathie, Myosen und Tendomyosen, Ligamentosen, Verkalkung, Bursitis
- Periarthropathien der Schultern treten bei über 70jährigen Patienten in mehr als 20% der Fälle auf, wobei es vor allem zu einer Schädigung der Rotatorenmanschette, insbesondere des M. supraspinatus, kommt
- diagnostisch steht die radiologische Abklärung (konventionelles Röntgen, Ultraschall, Computertomographie, Kernspintomographie) im Vordergrund
- differentialdiagnostisch kommen Veränderungen der benachbarten anatomischen Strukturen, insbesondere der mitbeteiligten Gelenke und der Wirbelsäule, die zu Ausstrahlungen nach proximal oder distal führen können, in Frage
- die Therapie richtet sich nach der Manifestation; im akuten entzündlichen Schub sind physikalisch eine Kältebehandlung sowie kurzzeitige Ruhigstellung hilfreich, medikamentös eignen sich nichtsteroidale Antirheumatika oder die periartikuläre oder intraartikuläre Infiltration von Steroiden
- Ziel gymnastischer Übungen und Wärmeanwendungen ist es, die Gelenkbeweglichkeit zu verbessern, die Schrumpfung der Gelenkkapsel zu verhindern und die chronischen Schmerzen zu lindern

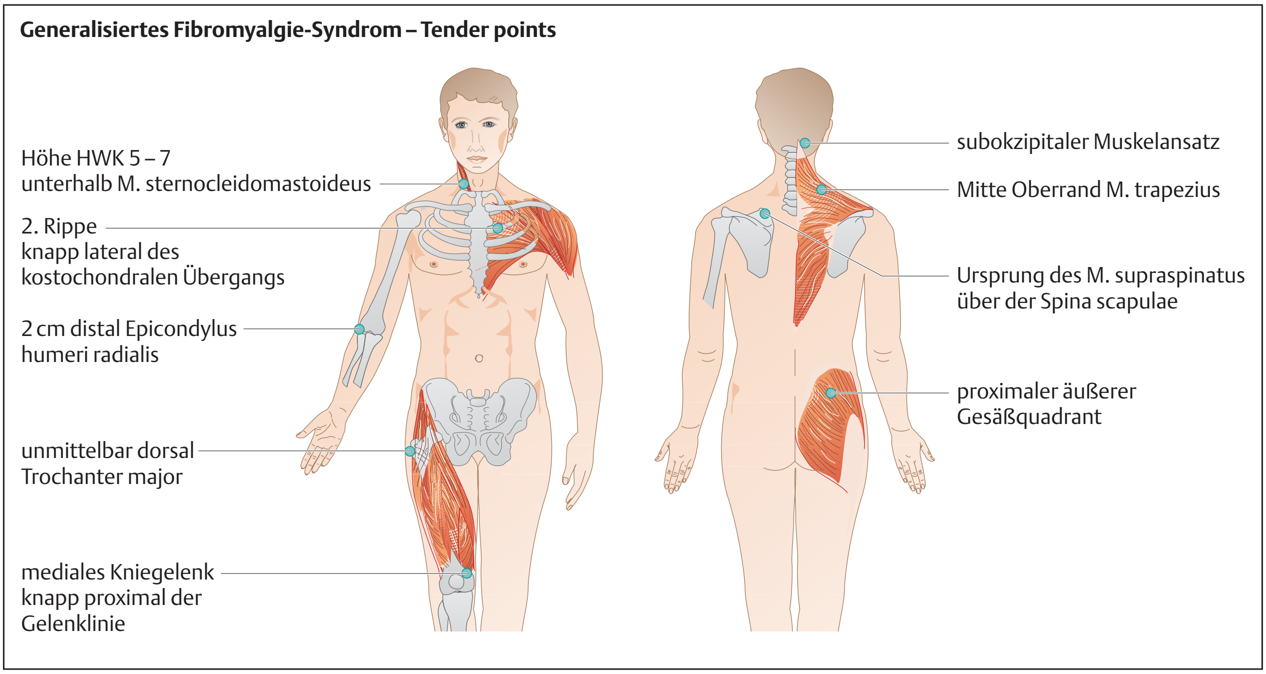


Abb. 8.38 Fibromyalgie – tender points (nach Goldenberg)

Generalisiertes Fibromyalgie-Syndrom

Die Fibromyalgie tritt typischerweise bei Frauen mittleren Alters zwischen dem 30.–50. Lebensjahr auf. Die Prävalenz liegt in der mitteleuropäischen Bevölkerung bei 2%. Frauen sind gegenüber Männern im Verhältnis von 7 : 1 wesentlich häufiger betroffen. In den Industrieländern zeigen sich keine regionalen Unterschiede.
Die Krankheitsursachen sind nicht geklärt. Körperliche und seelische Traumata sowie übermäßige Arbeitsbelastung spielen bei der Krankheitsgenese keine herausragende Rolle. Anamnestisch kann bei Fibromyalgie-Patientinnen gelegentlich sexueller Mißbrauch in der Jugend eruiert werden. Meist zeigen sich ohne äußere Veranlassung zunächst lokale Schmerzen, die sich im Laufe von Monaten bis Jahren langsam über den ganzen Körper ausbreiten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Patientinnen mit einem Fibromyalgie-Syndrom klagen meist über Schmerzen im Bereich des Schulter- und Beckengürtels, des Nackens, der Wirbelsäule (lumbal gehäuft) und des Sakrums. Die Schmerzen verstärken sich bei kühlem und feuchtem Wetter, besonders während der kalten Jahreszeit, und gehen durch Wärme zurück. Es finden sich typische druckempfindliche Stellen, sog. „tender points“, an genau definierten Körperstellen (s. Abb. 8.38). Die Patientinnen fühlen sich kraftlos und sind oft nicht in der Lage, ihren Beruf in vollem Umfang auszuüben.
Begleitsymptome sind
- allgemeine Müdigkeit
- Schlafstörungen
- Morgensteifigkeit
- Taubheitsgefühl
- Kopfschmerzen
- Colon irritabile
- Depression

Nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR 1990) gilt die Diagnose Fibromyalgie als gesichert,
- wenn Schmerzen länger als drei Monate im Bereich der linken und rechten Körperseite, der Wirbelsäule und der Thoraxwand sowie der oberen und unteren Extremitäten bestehen und
- mindestens 11 von insgesamt 18 definierten „tender points“ druckschmerzhaft palpiert werden können.

Diagnostisches Vorgehen

Da entzündliche, neoplastische oder endokrine Erkrankungen die Beschwerden eines Fibromyalgie-Syndroms imitieren können, müssen Anamnese und körperliche Untersuchung sehr sorgfältig erhoben und im Rahmen einer ersten Abklärung Entzündungsparameter im Serum, Blutbild und Schilddrüsenfunktion bestimmt und durch eine Röntgen-Thoraxaufnahme sowie eine Sonographie des Abdomens ergänzt werden.
Anamnese, negative Labor- und Röntgenbefunde sowie klinische Untersuchung sichern die Diagnose.

Klinische Untersuchung

Die Palpation der folgenden Druckpunkte gehört zu jeder Untersuchung.
- okzipital: subokzipitale Muskelansätze
- tiefzervikal: auf Höhe des Intertransversalraumes C5–C6
- M. trapezius: ab der Mitte des Oberrandes des M. supraspinatus, am Ursprung oberhalb der Spina scapulae

- 2. Rippe ventral: Übergang sternokostal auf Höhe der 2. Rippe
- Epicondylus humeri radialis/lateralis: ca. 2 cm distal des Epikondylus
- Glutealmuskulatur bds.: im Bereich des oberen äußeren Quadranten
- Trochanter major bds.: posterior am Trochanter major
- Knie bds.: proximal vom medialen Kniegelenkspalt auf Höhe des Fettkörpers

Differentialdiagnose generalisiertes Fibromyalgie-Syndrom

Ausgehend von der lokalisierten Schmerzhaftigkeit, müssen differentialdiagnostisch das sog. myofasziale Schmerzsyndrom (myofascial pain-syndrome, Travell J. 1950) sowie das repetitive Überlastungssyndrom (repetitive strain-syndrome, injury-syndrome, occupational-overuse-syndrome) von der Fibromyalgie abgegrenzt werden. Müdigkeit ist ein Symptom, das häufig krankheitsbedingt, aber auch physiologischerweise registriert wird und daher als unspezifisch einzuordnen ist (1–3% aller Patienten in einer Allgemeinpraxis klagen über lähmende Müdigkeit). Aber auch ein Chronic-Fatigue-Syndrome sollte differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Myofasziales Schmerzsyndrom
Beim myofaszialen Schmerzsyndrom können die klassischen Triggerpunkte mit gesetzmäßig vorkommenden Projektionsschmerzen nachgewiesen werden. Es handelt sich dabei um muskuläre Druckpunkte, die palpatorisch als Verdichtungszone imponieren und ein bestimmtes, fortgeleitetes Schmerzmuster aufweisen. Diese Schmerzirritation ist nicht segmental und muß nicht unbedingt im gleichen Dermatom oder Myotom wie der Triggerpunkt liegen. Durch die rollende Palpation der Triggerpunktzone kann eine kurze, umschriebene Muskelkontraktion ausgelöst werden.

Repetitives Überlastungssyndrom
Das repetitive Überlastungssyndrom (kumulatives Traumasyndrom) entspricht einem regionalisierten Schmerzsyndrom, das typischerweise vom Handgelenk oder Vorderarm ausgeht und sich innerhalb von Tagen bis Wochen über den Oberarm, Schultergürtel und Nacken ausbreitet. Dieses berufliche Überlastungssyndrom ist verbunden mit Schlafstörungen, Angst und depressiven Gefühlen sowie mit Krankheitsüberzeugung, wobei wahrscheinlich die psychosozialen Variablen pathogenetisch wichtiger sind als die damit verbundene repetitive, stereotype Arbeitsbelastung. Die Schmerzprovokation durch Überdehnung der Hand- oder Ellenbogengelenkkapsel bei Fehlen einer Synovialitis, die verminderte Faustschlußkraft und die Hautempfindlichkeit über dem oberen Anteil des M. trapezius sind hinweisende Befunde. Eine Generalisierung bis zu einer Fibromyalgie ist möglich.

Chronic-Fatigue-Syndrome
Beim Chronic-Fatigue-Syndrome (CFS) stehen diffuse Myalgien und eine anhaltende, lähmende Müdigkeit bei unauffälligen körperlichen Untersuchungsbefunden im Vordergrund. Das Syndrom wird meist im Anschluß an eine grippeähnliche, höchstwahrscheinlich virale Erkrankung manifest. Der Beginn der Erkrankung ist typischerweise plötzlich. Nicht selten wird die Müdigkeit begleitet von einer Verminderung kognitiver Fähigkeiten (Wortfindungsstörungen, Konzentrationsschwäche, gestörtes Kurzzeitgedächtnis). Es können auch Fieber, Pharyngitis und eine Lymphadenopathie damit verbunden sein. Spezifische Laborbefunde fehlen, die üblichen blutserologischen Abklärungen bleiben negativ. Es sind vor allem Frauen zwischen dem 30.–40. Lebensjahr betroffen. Im Unterschied zur Fibromyalgie weisen höchstens 70% dieser Patientinnen Druckpunkte in der Skelettmuskulatur auf. Das Fibromyalgie-Syndrom, das Chronic-Fatigue-Syndrom und die Depression sind Erkrankungen, die eng miteinander verknüpft sind und deren Differenzierung schwer sein kann.
Darüber hinaus müssen bei gesteigerter Müdigkeit und gleichzeitig persistierenden Arthralgien Infektionskrankheiten ausgeschlossen werden (s. Tab. 8.41)

Tab. 8.41 **Chronic-Fatigue-Syndrome – Ursachen**

Erkrankungen, die mit dem Kardinalsyndrom Müdigkeit einhergehen
- chronisch entzündliche Systemerkrankungen, z. B. chronische Polyarthritis
- chronische Infektionskrankheiten, z. B. virale Infekte (Hepatitis, chronische Epstein-Barr-Infektion)
- Autoimmunerkrankungen
- endokrine Störungen
- chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- psychische Erkrankungen (Depressionen)
- psychosomatische Erkrankungen
- Tumoren

Infektionskrankheiten, die ein Chronic-Fatigue-Syndrom vortäuschen können
- Yersiniose (Y. pseudotuberculosis, Y. enterocolitica)
- Borreliose
- Brucellose
- Hepatitis A, B und C, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virusinfektionen
- Chlamydieninfektionen
- Campylobacterinfektionen
- Shigellose

außerdem
- postoperativ
- medikamentös (Sedativa)
- Alkoholismus

Therapie

Es ist wichtig, die Patienten über den Charakter ihrer Erkrankung zu informieren. Die therapeutische Begleitung der Betroffenen über Jahre verlangt vom behandelnden Arzt Geduld, Einfühlungsvermögen und Ausdauer. Das soziale Umfeld, insbesondere die Familie, sollte gesprächsweise in den Therapieplan mit einbezogen werden.
Anxiolytika und trizyklische Antidepressiva helfen kurzfristig und können begleitend eingesetzt werden. Nichtsteroidale Antirheumatika und Analgetika beeinflussen die Schmerzen kaum. Morphinpräparate, Barbiturate und Benzodiazepine sind kontraindiziert.
Aktive Programme mit Ausdauercharakter und intensiver Gymnastik, wie sie bei der kardiovaskulären Rehabilitation eingesetzt werden, bringen als einzige therapeutische Maßnahme eine entscheidende Änderung der Beschwerden und gegebenenfalls Heilung. Passive Maßnahmen wie Massagen, warme Wickel und Elektrotherapie führen vor allem im akuten Schmerzschub für einige Stunden zur Linderung der Schmerzen. Längerfristig können sie die Schmerzen aber nicht wesentlich beeinflussen. Spezielle Entspannungstechniken (progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, autoge-

nes Training) können für die Bewältigung der chronischen Schmerzen hilfreich sein.
Psychotherapeutische Langzeittherapien sollten vermieden werden, da sie möglicherweise die Selbständigkeit der Patienten beeinträchtigen sowie die Abhängigkeit fördern und die Krankheitsüberzeugung verstärken. Ein wesentlicher Rückgang der Schmerzen ist damit nicht zu erreichen.

Verlauf und Prognose

Die meisten Patienten leiden über Jahre unter chronischen Schmerzen, die in ihrer Intensität und Dauer stark variieren können. Ziel ist es, die Arbeitsfähigkeit möglichst zu erhalten; gegebenenfalls sollte versucht werden, den Arbeitsplatz den individuellen Bedürfnissen der Betroffenen anzupassen.

Lokale Schmerzsyndrome

Lokale Schmerzsyndrome können sich peripher
- an Sehnen als Insertionstendopathien (Sehnenansätze) oder Peritendopathien (Sehnenscheiden)
- an Muskeln als Tendomyosen oder Epikondylopathien
- an Bändern als Ligamentosen und
- an Schleimbeuteln als Bursitis

manifestieren (s. Plus 8.30).

PLUS

8.30 Prädilektionsstellen häufig vorkommender lokaler Schmerzsyndrome

Schulter-Arm-Bereich
- Tendovaginitis stenosans de Quervain (Peritendinitis der Sehne des M. abducens pollicis longus)
- schnellender Finger (kurzstreckige Verdickung der Flexorsehne, die nicht mehr gut durch das Ringband gleiten kann)
- Epicondylopathia humeri radialis/lateralis (Tennisellenbogen)
- Epicondylopathia humeri ulnaris/medialis (Golferellenbogen)
- Entzündung der Bursa olecrani
- Ansatztendinopathie an der Tuberositas humeri des M. deltoideus
- Ansatztendinopathie der Bizepssehne an der Tuberositas radii
- Ansatztendinopathie der Supraspinatussehne am Tuberculum majus humeri
- Ansatztendinopathie der kurzen Bizepssehne am Processus coracoideus

Becken-Bein-Bereich
- M. iliopsoas: Ansatz am Tuberculum minus femoris (distaler Ansatz)
- Mm. adductores: Ursprung am Os ischii
- M. gracilis: Ursprung am Os ischii
- Mm. glutaei (abductores): Ansatz am Trochanter major, Tractus iliotibialis
- M. quadriceps: oberer und unterer Patellapol
- M. biceps femoris: Capitulum fibulae
- Mm. semitendinosus, sartorius, gracilis: Ansatz am Pes anserinus (tibial, unterhalb des Kniegelenks)
- M. tibialis anterior: Tibiavorderkante
- M. gastrocnemius: Tuber calcanei, Insertion der Achillessehne (M. triceps surae)

Grundlagen

Die Inzidenz einer Tendinitis oder Bursitis ist abhängig vom Lebensalter. Sie beträgt für die Altersgruppe der 25–44jährigen 1,2% pro Jahr und steigt in der Altersgruppe der 45–64jährigen auf 1,7% pro Jahr an.
Wesentliche Ursachen sind mechanische Überlastungen bei beruflichen oder sportlichen Tätigkeiten mit monotonen stereotypen Bewegungsabläufen (s. Tab. 8.42). Ätiologisch kommen außerdem
- Unterkühlung/Überwärmung
- metabolische und endokrine Störungen
- gehäufte Mikrotraumen
- lokale Durchblutungsstörungen

in Frage.

Tab. 8.42 **Lokale Schmerzsyndrome – Berufliches Risiko** (nach A. Silmann, 1993)

Beruf	relatives Risiko
Metzger	
– Vorderarmschmerz	11,9
– Epikondylopathien am Ellenbogen	11,4
Packer	
– Vorderarmschmerz	10,1
– Epikondylopathien am Ellenbogen	7,2
Büroangestellte	
– Vorderarmschmerzen	0,8
– Epikondylopathien am Ellenbogen	0,4
Textilzuschneider	
– Schulterschmerzen	2,2
– Ellenbogenschmerzen	2,4
– Handgelenkschmerzen	3,9
– Handschmerzen	2,7
Montagearbeiter	
– Schulterschmerzen	3,4
– Handschmerzen	2,8
Zahnarzt	
– Schulter-Arm-Schmerzen	2,2
Teppichleger	
– Bursitis der Bursa praepatellaris	3,2
Kassiererin	
– Schmerzen und Müdigkeit in Armen und Händen	2,0
Schwerarbeiter	
– Tendinitis oder Peritendinitis	12,0 ♂ 30,0 ♀
– Epikondylopathien am Ellenbogen	6,0 ♂ 9,0 ♀

Klinisches Bild und Diagnostik

Jeder Sehnen- oder Muskelansatz kann durch mechanische Überbeanspruchung, durch ein lokales Trauma oder durch eine lokale Entzündung zu Schmerzen führen. Die Patienten klagen über lokale Belastungsschmerzen am Muskelansatz, die entlang des Muskels nach distal oder proximal ausstrahlen. Bei der Funktionsprüfung lassen sich die Schmerzen durch isometrische Muskelkontraktion provozieren. Des weiteren zeigen sich lokale Druckschmerzen direkt am Muskelansatz und in den angrenzenden Muskel- oder Sehnenstrukturen. Laboruntersuchungen sind unauffällig. Radiologisch findet man vor allem im Beckenbereich verkalkte oder verknöcherte Sehnenansätze.

Epicondylopathia humeri lateralis/radialis (Tennisellenbogen)
Die Symptomatik einer Epicondylopathia humeri radialis zeigt sich in umschriebenen Schmerzen am Epicondylus humeri lateralis vor allem bei Beanspruchung der Vorderarmextensoren und ausgesprochenem Druckschmerz am Epicondylus humeri lateralis bis zum Muskel-Sehnen-Übergang. Bestätigen läßt sich die Diagnose durch die Schmerzverstärkung bei der Prüfung der Pronation und Dorsalextension gegen Widerstand am Handgelenk sowie an der Extension gegen Widerstand des Mittelfingers. Lokale Schwellung, Rötung oder Überwärmung fehlen. Laboruntersuchungen sind negativ und damit unnötig. Konventionelle Röntgenaufnahmen des Ellenbogengelenks sind unauffällig, gelegentlich kann die Kortikalis am Ansatz der Extensorenmuskeln etwas unscharf sein; differentialdiagnostisch können periartikuläre Verkalkungen ausgeschlossen werden.

Epicondylopathia humeri medialis/ulnaris (Golferellenbogen)
Die Symptomatik einer Epicondylopathia humeri ulnaris äußert sich in Schmerzen vor allem bei Beanspruchung der Flexoren am medialen Epikondylus und im deutlichen Druckschmerz des Epicondylus humeri medialis bis zum Muskel-Sehnen-Übergang. Die Diagnose läßt sich bestätigen durch eine Schmerzverstärkung bei Prüfung der Supination und Volarflexion des Handgelenkes gegen Widerstand.

Tendovaginitis stenosans de Quervain
Die Tendovaginitis stenosans de Quervain ist eine Sehnen- und Sehnenscheidenentzündung mit Krepitationen bei Bewegung, lokaler Überwärmung, leichter Rötung, Schwellung und lokalem Druckschmerz. Ursachen können eine mechanische Überbeanspruchung oder Entzündung im Bereich des Extensorsehnenfachs der Sehnen der Mm. abductor pollicis longus und extensor pollicis brevis sein. Gelegentlich strahlen die Schmerzen proximal bis zur Ellenbeuge aus. Der Finkelstein-Test kann die Diagnose bestätigen. (Finkelstein-Test: Durch eine Ulnarabduktion im Handgelenk mit eingeschlagenem Daumen kommt es zu einer schmerzhaften Dehnung der Sehnen der Mm. extensor abductor pollicis longus und extensor pollicis brevis im Bereich des Retinakulums.) Laboruntersuchungen und Röntgen sind unauffällig. Im Ultraschall sind Veränderungen der Sehnen, des Sehnenfachs sowie der umgebenden Weichteile zu erkennen, die Diagnose wird aber im allgemeinen klinisch gestellt.

Differentialdiagnose lokaler Schmerzsyndrome

Bei lokalen Schmerzen im Bereich der Arme bzw. Beine müssen in die differentialdiagnostischen Überlegungen die gesamte Extremität und die angrenzenden Wirbelsäulenabschnitte einbezogen werden (s. Tab. 8.43). Der Arm ist als funktionelle Einheit mit dem Schultergürtel und der Halswirbelsäule zu betrachten, die Beine mit dem Beckengürtel und der Lendenwirbelsäule. Mischbilder von fortgeleiteten (spondylogenen = pseudoradikulären) und lokalen Schmerzen werden häufig gefunden. So gehört beispielsweise bei der Befunderhebung von Armschmerzen auch die ausführliche rheumatologische und neurologische Untersuchung der Schulter und des dazugehörigen Wirbelsäulensegments dazu. Dem Ruhe- und Nachtschmerz muß immer eingehend nachgegangen werden, insbesondere bei therapierefraktärem und progredientem Verlauf.

Tab. 8.43 **Differentialdiagnose lokaler Schmerzsyndrome**

Anatomische Strukturen	Befund/Hinweise
obere Extremitäten	
Halswirbelsäule	– zervikospondylogenes Syndrom, zervikoradikuläres Syndrom
Brustwirbelsäule	– thorakospondylogenes Syndrom
Schultern	– Periarthropathia humeroscapularis, Schultergürtelkompressionssyndrom, Projektionsschmerzen innerer Organe (Lungenspitzen, Herz, Gallenblase u. a.), axilläre Prozesse
Ellenbogen	– Epikondylopathie, Sulcus-ulnaris-Syndrom (proximales Ulnariskompressionssyndrom)
Vorderarm	– Pronator-teres-Syndrom (Kompression des N. medianus durch den M. pronator teres)
Hand	– Karpaltunnelsyndrom, Loge-de-Guyon-Syndrom, Tendovaginitis stenosans de Quervain, Styloiditis radii
untere Extremitäten	
Lumbalwirbelsäule	– lumbospondylogenes Syndrom, lumboradikuläres Syndrom
Trochanter major	– Periarthropathia coxae (z. B. bei beginnender Koxarthrose)
Bursae trochanterica und iliopectinea	– Bursitis (z. B. bei rheumatoider Arthritis)
Hüftkopf	– transitorische Osteoporose (Algodystrophie der Hüfte, Femurkopfnekrose)
Sakrum, Ilium	– Metastasen (Prostata- oder Ovarialkarzinom, malignes Lymphom), Iliosakralgelenk-Arthritis, Iliosakralgelenk-Blockierung
proximale Kompressionssyndrome	– Meralgia paraesthetica nocturna, Ilioinguinalissyndrom
Hernien	– Inguinal- und Femoralhernien
Knie	– (s. Plus 8.30)
Ferse	– Enthesiopathie bei seronegativer Spondylarthropathie, Bursitis achillea bei chronischer Polyarthritis
Fuß	– Tarsaltunnelsyndrom (N.-tibialis-Kompressionssyndrom), Morton-Metatarsalgie (Plantariskompression in zwei fibularen Interdigitalräumen)

Therapie

In der akuten Phase werden lokal bzw. perkutan wirkende nichtsteroidale Antirheumatika in Form von Gel, Salbe oder Pflaster appliziert. Systemisch kommen nichtsteroidale Antirheumatika (z.B. Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Nimesulid) in Frage, die konsequent über 5–10 Tage eingenommen werden sollten. Bei Unverträglichkeit kann auf Analgetika (z.B. Paracetamol, Tramadol) ausgewichen werden.

Lokale Kälteapplikationen (Eispackungen, Wickel) sowie Ultraschallanwendungen zur Penetration eines Pharmakons durch die Haut (Sonophorese, Phonophorese) und Elektrotherapie (Reizstromtherapiemit diadynamischen Strömen als Iontophorese) vervollständigen den Maßnahmenkatalog. Gegebenenfalls können auch orthopädietechnische Hilfsmittel wie beispielsweise Ellenbogenspangen eingesetzt werden.

In der chronischen Phase kann die lokale Applikation von Steroiden in wasserlöslicher oder niedrigdosiert in kristalliner Form in Kombination mit Lokalanästhetika und die intermittierende systemische Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika versucht werden.

Dehnungsübungen, Lockerungsübungen für die verkürzten Extensoren und die überlastete Muskulatur, die täglich mehrmals, auch zu Hause, durchgeführt werden können, haben einen herausragenden Stellenwert. Die tiefe Quermassage (deep friction) verbessert die lokale Trophik. Bei der Epicondylopathia humeri lateralis kann der Arm z.B. über eine volare Vorderarmschiene in leichter Dorsalflexionsstellung des Handgelenks (30–45°) für 3–4 Wochen ruhiggestellt werden.

Monotone Arbeitsbelastung sollte reduziert und gegebenenfalls der Arbeitsplatz entsprechend angepaßt werden.

Verlauf und Prognose

Wenn innerhalb von 6–12 Monaten mit Hilfe aller getroffener Maßnahmen keine merkliche Besserung erreicht wird, sollte, insbesondere bei der Diagnose einer Epicondylopathia humeri lateralis, ein operatives Vorgehen in Betracht gezogen werden (Desinsertion und/oder Denervation).

Periarthropathien

Der Begriff der Periarthropathie ist eine rein phänomenologische Bezeichnung für akute oder chronische extraartikuläre Schmerzen ohne ätiologische Aussage. Jede Periarthropathie kann akut oder chronisch verlaufen; danach richten sich die therapeutischen Maßnahmen.

Periarthropathie der Schulter

Grundlagen

Die Periarthropathia humeroscapularis faßt als Begriff die häufigsten Sehnensyndrome am Schultergelenk zusammen, ohne anatomische Strukturen, Ätiologie, funktionelle oder radiologische Befunde zu berücksichtigen (s. Tab. 8.44).

Periarthropathien der Schulter haben im mittleren Alter eine Prävalenz von 15–20%, die bei über 70jährigen auf über 20% ansteigt. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Längere Ruhigstellung führt zu einer fibrösen Schrumpfung der Gelenkkapsel mit nachfolgender Periarthropathie. Ursachen siehe Tabelle 8.44.

Die Palpation der folgenden Druckpunkte gehört zu jeder Schulteruntersuchung
- Tuberculum majus mit Ansatz der Mm. supraspinatus, infraspinatus, teres minor
- Tuberculum minus mit Ansatz des M. subscapularis
- Sulcus intertubercularis mit der langen Bizepssehne
- Korakoid mit Ansatz der kurzen Bizepssehne
- Tuberositas deltoidea humeri mit Ansatz des M. deltoideus
- Bursa deltoidea

Tab. 8.44 **Periarthropathie der Schulter – Ursachen**

Ursachen
– längere Ruhigstellung (Immobilisationsschaden)
– Arthritis
– Ruptur oder Teilruptur der Rotatorenmanschette
– Diabetes mellitus
– Myokardinfarkt
– Hemiplegie
– Periarthropathia humeroscapularis calcarea

Klinisches Bild

Periarthropathia humeroscapularis tendopathica

Bei der Periarthropathia humeroscapularis tendopathica handelt es sich vor allem um umschriebene Beschwerden und weniger um Funktionseinbußen, die von den Sehnen oder sehnigen Muskelanteilen (insbesondere Muskelansatzstellen) der Schulter ausgehen (sog. Insertionstendopathien).

Die Patienten klagen über einen Spontan-, Bewegungs- und Belastungsschmerz, eventuell mit einer schmerzhaft eingeschränkten Funktionsbehinderung. Je nach Lokalisation kommt es zu Ausstrahlungen entlang der Sehne oder des Muskels (s. Abb. 8.38).

Die aktive und passive Prüfung der Schulterbeweglichkeit sowie die isometrischen Muskeltests geben Auskunft, welche Muskeln der Rotatorenmanschette beteiligt sind und als Ursache der Periarthropathia humeroscapularis tendopathica in Frage kommen. Der wichtigste Raum für die Schulterbewegung liegt zwischen dem Humeruskopf und dem Akromion. Wird dieser Gleitraum zu eng, kommt es zu Schmerzen beim Einsatz des M. supraspinatus und zwar zwischen 80–120°, Abduktion des Armes (schmerzhafter Bogen, painful arc). Veränderte periartikuläre Strukturen wie
- Bursitis der Bursa subacromialis und/oder der Bursa subdeltoidea (beide Bursae kommunizieren häufig miteinander)
- Ödeme oder Verkalkungen im Bereich von Sehne oder Muskelgewebe des M. supraspinatus

können den subakromialen Gleitraum einengen. Artikulärossäre Veränderungen wie

- Instabilität des humeroskapulären Gelenkes (beispielsweise nach Luxationen oder wiederholten Subluxationen)
- ossäre Einengung durch Osteophytenbildungen am Akromion

führen zu einer Volumenabnahme des subakromialen Gleitraums.
Differentialdiagnostisch kann eine Infektarthritis zu Beginn ähnliche Symptome wie eine Periarthropathie der Schulter zeigen.

Periarthropathia humeroscapularis calcarea acuta (verkalkende Schulter, Tendinosis calcarea)
Die Periarthropathia humeroscapularis calcarea acuta ist charakterisiert durch plötzlich auftretende und intensive Ruhe- und Bewegungsschmerzen (auch Nachtschmerzen), die eine aktive und passive Bewegung der Schulter im humeroglenoidalen Gelenk kaum zulassen. Die Patienten weisen meist einen Schulterhochstand (Schonhaltung) auf und unterstützen dabei oft den Ellenbogen, damit weniger Spannung auf der erkrankten Schulter liegt. Eine diskrete lokale Schwellung und Überwärmung kann vorhanden sein. Der Druckschmerz ist meist diffus, häufig aber mit einem Maximum subakromial im Bereich des Tuberculum majus humeri entsprechend dem distalen Ansatz des M. supraspinatus.
Ursache der akuten Beschwerden ist eine Entzündung der um die Sehne oder im M. supraspinatus selbst gelegenen Verkalkungen. In der Folge brechen die Kalkablagerungen (Hydroxyapatit) in die Bursa subacromialis oder Bursa subdeltoidea, seltener in den subakromialen Gleitraum ein.

Periarthropathia humeroscapularis pseudoparetica
Durch eine Ruptur der Rotatorenmanschette (s. Tab. 8.45), meistens des M. supraspinatus, gelegentlich in Kombination mit einer Ruptur des M. infraspinatus, können die Patienten den Arm bei passiver freier Beweglichkeit nicht mehr aktiv abduzieren und sind in ihren alltäglichen Verrichtungen erheblich eingeschränkt. Gegenstände können außerdem nicht mehr über Schulterhöhe gehoben werden; es fehlt die Kraft, um Arbeiten auf oder über Schulterhöhe durchzuführen. Die Elevation nach vorn bleibt erhalten. Nach passiver Abduktion über 120° kann der Arm in maximaler Abduktionsstellung gehalten werden. Bei der Rückkehr des Arms in die Normalstellung fehlt die Kraft, den Arm unter 120° abduziert zu halten (Jobe-Test zur Beurteilung der Supraspinatusbeteiligung: Abduktion gegen Widerstand bei 90°, Abduktion und 30° Zirkumduktion und Innenrotation; entscheidend ist die Seitendifferenz!).

Tab. 8.45 **Isometrische Funktionsprüfung der Rotatorenmanschette im Schultergelenk**

- M. subscapularis
  (Innenrotation)
  schmerzhafte Innenrotation gegen Widerstand
- N. supraspinatus
  (Abduktion)
  schmerzhafte Abduktion gegen Widerstand
- M. infraspinatus
  (Außenrotation)
  schmerzhafte Außenrotation gegen Widerstand
- M. teres minor
  (Außenrotation)
  schmerzhafte Außenrotation gegen Widerstand

Bei einer Läsion des M. infraspinatus besteht eine Einschränkung und Schwäche der Außenrotation. Inspektorisch fällt eine deutliche Atrophie des M. supraspinatusund/oder des M. infraspinatus auf.
Eine Ruptur der Rotatorenmanschette im Bereich der Mm. supraspinatus und infraspinatus kann durch ein Trauma (Sturz auf die Schulter oder den Arm) oder degenerativ bedingte Veränderungen am distalen Teil des M. supraspinatus (wiederholte kleine Traumata, altersbedingt) oder osteophytäre Veränderungen am Akromion (Einengung des subakromialen Raumes) auftreten. Eine Rotatorenmanschettenruptur beginnt häufig im medialen Abschnitt des M. supraspinatus und dehnt sich dann langsam nach lateral über den M. supraspinatus hinaus bis in den Bereich des M. infraspinatus aus. Die isolierte Schädigung des M. infraspinatus kommt selten vor.
Differentialdiagnostisch müssen die Läsionen der Rotatorenmuskulatur von neurologischen Erkrankungen (motorisch bedingte Schwäche) abgegrenzt werden. Eine Läsion des N. axillaris oder des N. suprascapularis führt ebenfalls zu Schmerzen und einer Bewegungseinschränkung der Schulter. Die neuralgische Schulteramyotrophie beginnt mit akuten, sehr starken Schulterschmerzen sowohl in Ruhe wie bei Bewegung und zeigt nach ein paar Tagen eine Schwäche oder Lähmung der Schultermuskulatur mit einer rasch eintretenden, oft sehr eindrücklichen Atrophie, eine Abnahme der Reflexe sowie eine Störung der Sensibilität im Versorgungsgebiet der Nervenwurzel C5 und C6. Die Schmerzen verschwinden meist nach 1–2 Wochen, die Schwäche hingegen bildet sich erst langsam innerhalb von Monaten zurück. Charakteristisch ist eine obligat damit verbundene Muskelatrophie.

Periarthropathia humeroscapularis ankylosans (frozen shoulder, Schultersteife)
Die Patienten entwickeln langsam und ohne große Schmerzen eine progrediente Einschränkung der aktiven und passiven Schulterbeweglichkeit in allen Ebenen. Zunächst wird eine Einschränkung der Außenrotation und Behinderung in der Abduktion, später eine Einschränkung der Elevation und Innenrotation bemerkt. Da zusätzlich die Gelenkkapsel schrumpft, kommt es allmählich zu einer vollständigen Einschränkung im humeroglenoidalen Gelenk. Sowohl die Außen- als auch die Innenrotation sind damit vollständig blokkiert. Die Beweglichkeit im skapulothorakalen Gleitlager bleibt bestehen, weshalb noch eine geringe Elevation, Abduktion und Retroversion möglich ist. Durch die massive Bewegungseinschränkung entwickelt sich eine gut sichtbare Atrophie der Schultermuskulatur.

Diagnostisches Vorgehen

Als Untersuchungsmethode hat sich bei einer Periarthropathie die funktionelle Ultraschalluntersuchung der periartikulären und artikulären Strukturen bewährt. Damit können Ergußbildungen und Hämatome im Gelenk und in den Schleimbeuteln, Verkalkungen oder Rupturen in der Muskulatur oder in den Sehnen sowie Usuren und Osteophyten dargestellt werden.
Radiologisch können Verkalkungen, degenerative und entzündliche Gelenk- sowie ossäre Strukturveränderungen und posttraumatischen Zustände beurteilt werden (s. Abb. 8.39). Anterio-posteriore (ap) Aufnahmen der Schulter sowie der Gegenseite in maximaler Innen- und Außenrotationsstellung können durch eine Y-Aufnahme zur Darstellung des

subakromialen Raumes sowie zur Erfassung der Subluxations- oder Luxationsstellung des Humeruskopfes ergänzt werden.
Laboruntersuchungen sind bei einer Periarthropathie in der Regel unauffällig. Die Bestimmung von BSG, CRP, Leukozyten, Blutbild und Harnsäure erfassen die differentialdiagnostisch möglichen Erkrankungen.
Ein Schulter-CT oder -MR sollte erst nach Absprache mit einem rheumatologischen oder orthopädischen Spezialarzt erfolgen.



Abb. 8.39 Akute Periarthropathia humeroscapularis calcarea. Verkalkung im Bereich des M. supraspinatus

Differentialdiagnose Periarthropathie der Schulter

Jede Periarthropathia humeroscapularis acuta muß durch Anamnese, klinisches Bild und ergänzende Laboruntersuchungen, bei Bedarf auch durch Gelenkpunktion und Röntgenthoraxbild gegenüber folgenden Krankheitsbildern abgegrenzt werden:

- Infektarthritis (nach vorausgegangener Gelenkpunktion!)
- Kristallarthropathie (Pseudogicht, Hydroxyapatit, Gicht)
- Arthritis bei seronegativer Spondylarthropathie, z. B. Spondylitis ankylosans (M. Bechterew) mit peripherem Gelenkbefall
- Erstmanifestation einer rheumatoiden Arthritis (sehr selten)
- extraartikuläre Ursachen
  - pulmonal bedingte Projektionsschmerzen (Pneumothorax, Tumorinfiltrationen in den Plexus brachialis, Lungenspitzenprozeß)
  - kardial bedingte Projektionsschmerzen (Angina pectoris, Myokardinfarkt)
  - gastrointestinal bedingte Projektionsschmerzen (Gallenkolik)

Therapie

Neben lokaler Kälteanwendung (stündliche Eiswickel für 5–10 min) sind zur Schmerzbekämpfung sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase nichtsteroidale Antirheumatika (oral, selten intramuskulär oder subkutan) Mittel der Wahl, bei Unverträglichkeit Analgetika (Paracetamol, Tramadol, Dextropropoxyphen). Steroide mit Lokalanästhetika können periartikulär oder intraartikulär bzw. subakromial appliziert werden. Je nach Lokalisation können bei periartikulären Verkalkungen Needling bzw. Spülungen mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt werden.
Das Gelenk darf nur für wenige Tage ruhiggstellt werden. Um die Beweglichkeit zu erhalten, sollten auch in der akuten Phase mehrmals täglich Pendelübungen durchgeführt werden. Heilgymnastik darf sich nicht allein auf das humeroglenoidale Gelenk beschränken, sondern muß das thorakoskapuläre Gleitlager mit einbeziehen. Patienten sollten instruiert werden, entsprechende Übungen zu Hause selbst durchzuführen (z. B. San-Antonio-Programm).
Die akute Periarthropathia humeroscapularis calcarea ist eine Indikation für eine hochdosierte systemische Steroidtherapie über 3 Tage.
In der chronischen Phase werden zur Dehnung und Mobilisierung der Muskulatur und der Gelenkkapseln physikalische Maßnahmen eingesetzt: Wärmebehandlung (Heublumen-, Fangowickel), Kältebehandung zur Mobilisierung (frozen shoulder), Ultraschall evtl. in Kombination mit Sonophorese. Beschwerden, die sich unter konservativen Maßnahmen nicht oder nur ungenügend bessern, sind eine Indikation zur Arthroskopie des Schultergelenks mit gleichzeitiger Gelenkmobilisierung. Eine Schultermobilisation in Narkose wird heute nicht mehr durchgeführt (Luxations- und Frakturgefahr).

Periarthropathie der Hüfte

Bei der Periarthropathie der Hüfte handelt es sich um Weichteilschmerzen im Bereich der Glutealmuskulatur, des Trochanter major femoris, der Leiste und der Adduktorenmuskulatur.
Am häufigsten tritt eine Periarthropathia coxae bei einer Koxarthrose, oft schon im Frühstadium, oder nach Überlastung auf.
Die meisten Insertionstendinopathien findet man an den Ansatzstellen der einzelnen Hüftgelenkmuskeln. Folgende „tender points“

- Spina iliaca anterior superior: Ansatz Mm. tensor fasciae latae und sartorius
- Os pubis: Ansatz der Adduktorenmuskulatur
- Tuber ischii: Ansatz Mm. semitendinosus, semimembranosus, Caput longum bicipitis
- Trochanter major femoris: Ansatz Mm. glutaeus medius, piriformis
- Bursa: Bursa trochanterica und iliopectinea

Klinisches Bild und Diagnostik

Die lokalen Schmerzen können nach distal, ventral und lateral am Oberschenkel, gelegentlich bis zum Knie, ausstrahlen. In die klinische Untersuchung müssen immer das gesamte Becken sowie die lumbale Wirbelsäule einbezogen werden. Die Palpation der o. g. Druckpunkte gehört zu jeder Hüftgelenkuntersuchung.
In der Beckenübersichtsaufnahme wird nach degenerativen oder entzündlichen Veränderungen im Bereich der Hüftgelenke, der Iliosakralgelenke und der Symphyse gesucht, außerdem sind die Knochenstrukturen (Osteolysen, Osteoporose) und die periartikulären Weichteile (Verkalkungen, Os-

sifikationen) zu beurteilen. Die Laboruntersuchungen sind bei einer unkomplizierten Periarthropathia coxae unauffällig.

Differentialdiagnose Periarthropathia coxae

Folgende Krankheitsbilder können mit Schmerzen, die ins Gesäß und die übrigen periartikulären Hüftstrukturen projiziert werden, verbunden sein
- lumbospondylogenes Syndrom bei degenerativen Wirbelsäulenveränderungen
- Bandscheibenvorfall
- Blockierungen oder Entzündungen im Bereich der Iliosakralgelenke
- eingekeilte Schenkelhalsfraktur
- Schambeinastfraktur
- Sakrumlängsfrakturen (bei Osteoporose)

Wenn die klinische Untersuchung keine genaue Zuordnung der Schmerzen zuläßt, kann die intraartikuläre Injektion eines Lokalanästhetikums differentialdiagnostisch klären, ob ein artikulärer Schmerz vorliegt: Nach Injektion bessern sich artikulär bedingte Schmerzen schlagartig für die Dauer einiger Stunden.

Therapie

Medikamentös kommt die orale Gabe nichtsteroidaler Antirheumatika, bei Bedarf auch die lokale Infiltrationsbehandlung mit Lokalanästhetika und Steroiden in Betracht. Ultraschall in Kombination mit Sonophorese am Trochanter major femoris oder an den Muskelansätzen (am Os pubis, inguinal und gluteal) führt zur Schmerzreduktion. Weitere physikalische Maßnahmen sind: Unterwasserstrahlmassage, lokale Wärmebehandlung (Fango-, Heublumenwickel, Warmluft, Hochfrequenztherapie mit Diathermie), klassische detonisierende Massage, deep friction (Trophik verbessernd), Dehnungs-und Kräftigungsübungen für die Hüftmuskulatur (speziell Tractus iliotibialis, Mm. piriformis, iliopsoas). Daneben sollten die Patienten lernen, die entsprechenden dehnenden oder mobilisierenden Übungen zu Hause selbst durchzuführen.

Periarthropathie des Knies

Bei der Periarthropathia genu handelt es sich um lokalisierte Schmerzen periartikulärer Kniestrukturen, die von den Bändern (Seitenbänder, Lig. patellae), Sehnen (Pes anserinus), Muskeln oder Schleimbeuteln (Bursa praepatellaris und infrapatellaris) des Kniegelenks ausgehen.
Periartikuläre Knieschmerzen sind häufig die ersten Symptome einer Hüftgelenkarthrose, können aber auch Ausdruck einer Kniebinnenläsion sein. Sie treten meist gemeinsam mit einer Gonarthritis, nach Traumen oder nach operativen Eingriffen an folgenden Strukturen auf:
- Lig. patellae
- Ligg. collaterale mediale (tibiale) und laterale (fibulare)
- Pes anserinus (Ansatz Mm. sartorius, gracilis an der medialen Tibiafläche, darunter Bursa anserina)
- Muskelansätze der Mm. rectus femoris, semimembranosus und semitendinosus, Adduktoren, triceps surae
- Bursa praepatellaris oder infrapatellaris
- infrapatellarer Fettkörper (Hoffa-Fettkörper)

Klinisches Bild und Diagnostik

Typisch sind Schmerzen bei maximaler Flexion oder Extension mit oder ohne Belastung.
Im Röntgenbild wird nach degenerativen oder entzündlichen Gelenkveränderungen, nach Verkalkungen der Weichteile, der Menisken, der Knorpel oder nach dysplastischen Strukturveränderungen gesucht. Mit der funktionellen Ultraschalluntersuchung lassen sich Erguß, Synovialitis, Baker-Zyste (popliteal gelegene Gelenkzyste), Bursitis, Verkalkungen, Hämatome sowie Muskel-, Seitenbänder- und Subkutisveränderungen nachweisen.

Differentialdiagnose Periarthropathie des Knies

Periartikuläre Knieschmerzen können bei folgenden Schädigungen oder Erkrankungen auftreten
- Meniskusschaden (Blockierung)
- Schädigung des Kapselbandapparates
- Hypermobilität
- Koxarthrose mit Projektion der Schmerzen ins Kniegelenk
- Thrombophlebitis
- Erysipel
- hohe lumbale Diskushernie
- ossäre Metastasierung

Therapie

Bei geringen Beschwerden ist die lokale perkutan wirksame Applikation nichtsteroidaler Antirheumatika ausreichend, bei akuten Schmerzen die orale Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika. Als pysikalische Therapie bieten sich Ultraschall der Muskelansätze (Mm. quadriceps femoris, triceps surae am Pes anserinus), evtl. in Kombination mit Sonophorese, Elektrotherapie (Mittelfrequenztherapie, z. B. Wymoton zur muskulären Relaxation des Quadrizeps, Hochfrequenztherapie, z. B. Diathermie zur Durchwärmung), lokale Wärmeapplikation (warme Wickel, Fango, Warmluft, Rotlicht), klassische Massage (detonisierend), zur Verbesserung der Trophik (deep friction) oder Triggerpunktmassagen an. Dehnung und Kräftigung der Oberschenkel- und Unterschenkelmuskulatur mobilisieren adhärente periartikuläre Kniestrukturen und tragen so zu einer Verbesserung der Gelenkfunktion bei. Entsprechende Übungen können mehrmals täglich auch zu Hause durchgeführt werden.
Chronische Insertionstendinosen sind die Indikation für eine lokale Infiltrationsbehandlung mit Lokalanästhetika und Steroiden, eine chronische Bursitis die Indikation zur Bursektomie. Meniskus- oder Kreuzbandschäden werden durch ein MRT oder eine Arthroskopie abgeklärt bzw. behandelt.

Periphere Kompressionssyndrome

Das häufigste periphere Kompressionssyndrom ist das Karpaltunnelsyndrom (20% aller peripheren Nervenkompressionssyndrome). Dabei kommt es zu einer Kompression des N. medianus im Karpaltunnel durch Ödembildung (Schwangerschaft), Flexorsehnenscheidenentzündung (rheumatoide Arthritis), Infiltrate (Leukämie) oder Ablagerungen (Amyloid). Symptome sind Sensibilitätsstörungen im Versorgungsgebiet des N. medianus (vom Daumen palmar bis Ringfinger radialseits) und motorische Schwäche des M. abductor pollicis brevis.

Seltene Nervenkompressionssyndrome

Loge-de-Guyon-Syndrom
Kompression des N. ulnaris auf Höhe des Handgelenks mit Schmerzen und Hypästhesien im Versorgungsgebiet des N. ulnaris
Meralgia paraesthetica nocturna
Kompression des N. cutaneus femoris lateralis an seiner Austrittsstelle 3 cm unterhalb der Crista iliaca anterior auf Höhe des Leistenbandes, mit Schmerzen und Hypästhesien im Bereich des proximalen Oberschenkels ventrolateral (vor allem nachts).
Tarsaltunnelsyndrom
Kompression des N. tibialis im Tarsaltunnel unterhalb des Malleolus medialis mit Parästhesien und Brennen im Bereich der gesamten Fußsohle und der Zehen mit Ausstrahlung nach proximal.
Morton-Metatarsalgie (Plantaris-Kompressionssyndrom)
Kompression der Digitalnerven zwischen dem 3.–4. Metatarsalköpfchen.

Differentialdiagnose

DD 8.20 **Differentialdiagnose periphere Kompressionssyndrome**

Beschwerden	Karpaltunnel	CRS C6	CRS C7	Pronator-teres-Syndrom
Hyposensibilität	Dig. I–IV volarseits bis Hälfte Ringfinger	Dig. I–II volar- und dorsalseits	Dig. II–IV	Dig. I–IV volarseits bis Hälfte Ringfinger
Kraftverminderung	M. abductor pollicis brevis	Mm. biceps brachii, brachioradialis	Mm. triceps brachii, pronator teres	M. abductor pollicis brevis
Reflexe	normal	evtl. BSR ↓	evtl. TSR ↓	normal
Druckschmerz	Tinel-Zeichen pos.	Wurzel C6 HWS lateral	Wurzel C7 HWS lateral	M. pronator teres

Therapeutisches Vorgehen

Therapeutisch steht die Behandlung der Grundkrankheit (z. B. rheumatoide Arthritis, Hypothyreose) im Vordergrund. Zur Abschwellung und Schmerzlinderung können nichtsteroidale Antirheumatika eingesetzt werden; bei Bedarf lokale Infiltrationsbehandung mit Lokalanästethika und Steroiden. Daneben kommen entsprechende Lagerung sowie ergotherapeutische Maßnahmen in Frage. Beschwerden, die sich unter konservativen Maßnahmen nicht oder nur ungenügend bessern, legen ein operatives Vorgehen nahe.

SERVICE Weichteilrheumatismus

Literatur

Buchwald D: Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: similarities and differences. Rheum Dis Clin North Am 22 (1996) 219–243

Goldenberg DL: Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and myofascial pain syndrome. Curr Opin Rheumatol 9 (1997) 135–143

Hoffmann A: Fibromyalgie-Syndrom und Chronic-Fatigue-Syndrom. Dtsch Med Wochenschr 121 (1996) 1165–1168

International Conference, October 1997, Bad Nauheim, Germany: Fibromyalgia syndrome – An interdisciplinary challenge of basic and clinical science. Z Rheumatol 56 (1997) 351–371

Keel PJ: Fibromyalgie. Fischer, Stuttgart 1995

Masi AT: Fibromyalgia and myofascial pain syndromes. Bailliere's Clin Rheumatol 8 (1994)

Müller W: Generalisierte Tendomyopathie (Fibromyalgie). Steinkopff 1991

Russell IJ: Clinical overview and pathogenesis of the fibromyalgia syndrome, myofascial pain syndrome and other pain syndromes. Haworth Pr 1996

Keywords

fibromyalgia (syndrome), fibrositis, myofascial pain syndromes, soft tissue syndromes

Ansprechpartner

Association Suisse des Fibromyalgiques, Case Postale 25, 1605 Chexbres, Tel. (0041) 021-9463903

Patientenliteratur

Wess T: Schmerzen überall – Fibromyalgie. Südwest 1997

8.9 Entzündliche Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen

Andreas Schaffner und Urs Schlumpf

Auf einen Blick

Synonym: infektiös-eitrige Arthritis, infektiöse Arthritis
englisch: bacterial arthritis, septic arthritis

Unter einer septischen Arthritis wird die Infektion eines oder mehrerer Gelenke als Folge einer hämatogenen Besiedlung, intraartikulärer Inokulation oder Ausbreitung von Keimen aus benachbarten Weichteilen oder Knochen verstanden. Die Gelenkinfektion kann eigenständig oder sekundär beispielsweise bei Gonokokkensepsis oder Endokarditis auftreten und ist am häufigsten bakteriell bedingt, in seltenen Fällen sind Pilze die Ursache.
Die akute septische Arthritis ist ein medizinischer Notfall; die sofortige adäquate Behandlung ist für die Prognose der Gelenkfunktion ganz wesentlich.

- bei jeder akut auftretenden Monoarthritis sollte immer zuerst an eine bakterielle Arthritis gedacht werden
- die häufigsten Erreger sind Staphylokokken, Gonokokken befallen bei Gonokokkensepsis meist mehrere Gelenke
- Risikofaktoren sind bereits bestehende Gelenkerkrankungen wie chronische Polyarthritis oder Gelenkprothesen
- wichtigste Methode zur mikrobiellen Erregerdiagnostik ist die Gelenkpunktion
- Grundpfeiler der Therapie sind antibiotische Behandlung, Entlastungspunktion und in ausgewählten Fällen Spüldrainagen und arthroskopisches Débridement; eine Arthrotomie ist selten indiziert

Septische Arthritis

Grundlagen

Epidemiologie

Die Inzidenz der septischen Arthritis beträgt jährlich 2–5 : 100000, bei rheumatoider Arthritis ca. 30–40 : 10000 und bei Gelenkprothesen 40–70 : 100000. Mit steigender Lebenserwartung und zunehmendem Einsatz von Gelenkimplantaten nimmt die Häufigkeit bakterieller Arthritiden bei den über 60jährigen zu.

Ätiologie

Die septische Arthritis ist entweder Folge
- einer hämatogenen Besiedlung der gut vaskularisierten Synovialis (Bakteriämie)
- einer Inokulation von Bakterien in das Gelenk durch penetrierende Verletzungen, Gelenkpunktion, arthroskopische Eingriffe oder Arthrotomie oder
- eines Einbruchs benachbarter Infektionsherde in ein Gelenk

wie beispielsweise am häufigsten durch eine Osteomyelitis. Vorgeschädigte Gelenke, am ausgeprägtesten bei chronischer Polyarthritis, werden häufiger befallen als normale Gelenke, sei es wegen einer vermehrten Vaskularisation der Synovialis oder auf Grund von Mikroblutungen infolge erhöhter Gefäßbrüchigkeit. Gelenkprothesen haben das höchste Infektrisiko, wobei der Behinderung der lokalen Infektabwehr durch den Fremdkörper, neben Veränderungen der Synovialis, eine zentrale Rolle zufällt. Abwehrstörungen des Wirts, immunsuppressive Therapie oder immunkompromittierende Grundkrankheit, aber auch Alter (Kinder, über 60jährige) sowie der intravenöse Drogenmißbrauch, bei welchem repetitiv Bakterien in die Blutbahn eingebracht werden, sind weitere Risikofaktoren. Erreger siehe Tabelle 8.46.

Tab. 8.46 **Septische Arthritis – Erreger**

- Streptokokken
- Staphylokokken
- Neisseria gonorrhoeae
- Neisseria meningitidis
- Haemophilus influenzae
- Escherichia coli
- Klebsiella pneumoniae
- Mycobakterien
- Salmonellen
- Enterobacter

Pathogenese

Die intraartikuläre Infektion führt zu einer akuten entzündlichen Reaktion mit Infiltration der Synovialis und Ausbildung eines eitrigen Gelenkergusses (s. Plus 8.31). Experimentelle Untersuchungen zeigen, daß in dieser Phase der Entzündung die Gelenkinfektion noch häufig durch die Selbstheilungskräfte des Körpers überwunden werden kann. Gelingt dies nicht, kommt es im weiteren Verlauf zur irreparablen Gelenkschädigung. Bereits drei Tage nach Infektion wird eine Knorpelschädigung bemerkbar, die schließlich zur Gelenkdestruktion führt. Im Spätverlauf kommt es außerdem zu einer synovialen Pannusbildung. Endzustände nach septischer Arthritis sind eine komplette Gelenkzerstörung und eine Versteifung des Gelenks.
Die chronisch proliferative bakterielle Arthritis nimmt einen anderen Verlauf; hier stehen synoviale Proliferationen im

PLUS

8.31 Pathophysiologie der septischen Arthritis

Das Fehlen einer Basalmembran im Bereich der synovialen Kapillaren begünstigt die Absiedlung von Bakterien in Gelenken. Traumen, entzündliche oder degenerative Gelenkveränderungen führen zusätzlich zu einer Störung der synovialen Gefäßintegrität, ebenso mikrobielle Faktoren. Staphylococcus aureus beispielsweise besitzt eine Affinität zu Sialoproteinen der Gelenkstrukturen und ist im Vergleich zu anderen Bakterien relativ resistent gegen phagozytäre Abwehrmechanismen. Für andere Bakterien (Neisserien), fehlen Erklärungen für die Gelenkaffinität, doch begünstigt bei arthritogenen Stämmen eine Komplementresistenz die ursächlich zugrunde liegende Bakteriämie. Auf der Wirtsseite sind es phagozytäre und humorale Immundefekte, die septische Arthritiden begünstigen oder endokrine Faktoren, wie offensichtlich bei der Gonokokkenarthritis, da Frauen in der Schwangerschaft und während der Menstruation eine erhöhte Disposition aufweisen.
Peptidoglykane grampositiver Bakterien oder Lipopolysaccharide gramnegativer Keime führen innerhalb von 24 Stunden zu einer akut-eitrigen Entzündungsreaktion. Ultrastrukturell läßt sich bereits zu diesem Zeitpunkt eine Knorpelschädigung nachweisen. Innerhalb von zwei Tagen treten dann typische klinische Entzündungszeichen auf. Nach drei Tagen kommt es im Gelenkknorpel zu einem Verlust von Glykosaminoglykanen, mit der Folge einer Knorpelverschmälerung und Ausbildung von Fissuren. Eine synoviale Pannusbildung tritt nach 10 Tagen auf und kann ebenfalls zu Gelenkerosionen führen. Nach 3–5 Wochen ist das Gelenk komplett zerstört.

Vordergrund, akut-entzündliche Veränderungen fehlen weitgehend. Häufigster Erreger ist das Mycobacterium tuberculosis, doch kommen auch andere Mykobakterien und Pilze ursächlich in Frage.

Mikrobiologie

Sinnvoll ist eine Einteilung in verschiedene Kategorien:
- septische Arthritiden, die durch Bakterien hervorgerufen werden, außer Neisserien
- Arthritiden bei disseminierter Gonokokken- oder Meningokokkeninfektion
- infizierte Gelenkprothesen
- postinterventionelle Arthritiden
- infektiöse „chronisch-proliferative" Arthritiden
- Lyme-Arthrititis (siehe Abschnitt Infektionskrankheiten)

Weitere spezielle Formen der bakteriellen Arthritis sind die Polyartikuläre Arthritis und die Arthritis bei Drogenabusus (s. Plus 8.32).

Bakterielle Arthritiden, nicht Neisserien-bedingt
Über die Hälfte der bakteriellen Arthritiden (in Mitteleuropa die häufigste Form der septischen Arthritis) werden durch Staphylococcus aureus hervorgerufen, gefolgt von verschiedenen Streptokokken und gramnegativen Bakterien. Beim Kleinkind ist Haemophilus influenzae am häufigsten für eine akute bakterielle Arthritis verantwortlich. Meistens ist ein einzelnes Gelenk befallen, doch können im Rahmen der hämatogenen Aussaat simultan oder sequentiell mehrere Gelenke betroffen sein. Prädisponierende Faktoren in absteigender Häufigkeit sind
- systemische Steroidtherapie
- vorbestehende nichtinfektiöse Arthritis
- Infektionen (insbesondere im Bereich der Haut)
- Diabetes mellitus oder
- Trauma

Nur jeder 10.–20. Patient weist keinen Risikofaktor auf. Das Kniegelenk ist doppelt so häufig befallen wie das Hüftgelenk, gefolgt von Schulter-, Hand-, Fuß- und Ellbogengelenk; Sternoklavikular-, Sakroiliakal- und Manubriosternalgelenke können ebenfalls betroffen sein.

Bakterielle Arthritiden bei Neisserien
Sowohl Gonokokkämie als auch Meningokokkämie können eine septische Arthritis hervorrufen. Während die Meningokokken-bedingten Arthritiden eher selten sind, treten in urbanen Zentren, vor allem in den USA, gehäuft Gonokokken-Arthritiden auf. Klinisch gehen einem febrilen Prodromalstadium flüchtige Arthralgien und Tendosynovitiden voraus, ehe sich eine akute purulente Polyarthritis ausbildet. Häufig sind mehrere Gelenke gleichzeitig betroffen. Die Mehrheit der Patienten zeigt zudem eine Dermatitis mit papulösen, aber auch bullösen, vesikulären und pustulösen Hautläsionen (Dermatitis-Arthritis-Syndrom). Betroffen sind vorwiegend junge gesunde Erwachsene.

Infizierte Gelenkprothesen
Gelenkprothesen können
- intraoperativ im Rahmen der Implantationsoperation mit oder ohne Wundinfektion oder
- hämatogen zu einem späteren Zeitpunkt nach der Implantation

infiziert werden; entsprechend unterscheidet sich auch das Keimspektrum. Perioperativ überwiegen Staphylokokken, am häufigsten koagulase-negative Staphylokokken der Haut oder Staphylococcus aureus. Das Keimspektrum der hämatogen fortgeleiteten Infektionen ist dagegen breit, je nach Eintrittspforte des Erregers (Haut, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt oder Zähne).
Klinisch unterscheiden sich Gelenkprotheseninfektionen von akuten septischen Arthritiden durch einen weniger fulminanten Verlauf. Fieber fehlt häufig, bei ca. einem Drittel der Fälle kommt es neben lokalen Schmerzen und Schwellungen zusätzlich zu Fisteln oder Wundinfektionen. Weiter werden Prothesenlockerung, osteolytische oder periostale Reaktionen in der Nachbarschaft der Prothese beobachtet.

Infektionen nach Gelenkeingriffen
Arthrozentese, intraartikuläre Injektionen von Steroiden, Arthroskopie oder Arthrotomie können ätiologisch für eine septische Arthritis verantwortlich sein (s. Plus 8.33). Erreger sind in der Regel Hautkeime wie Staphylococcus aureus, seltener Candida albicans. Die Komplikation einer septischen Arthritis ist nach einfacher Punktion oder lokaler Injektion deutlich seltener (1 : 30000) als nach Arthrotomie oder Arthroskopie. Der Verlauf von postinterventionellen Arthritiden unterscheidet sich klinisch kaum von hämatogen entstandenen. Begleitende entzündliche Reaktionen sowie die eigentliche Grundkrankheit können möglicherweise eine frühzeitige Diagnose erschweren.
Bei offenen traumatischen Gelenkverletzungen muß neben Hautkeimen auch mit Pseudomonas aeruginosa, bei Bißverletzungen mit Keimen der Mundflora als Erreger gerechnet werden. Bei ins Gelenk einbrechenden Osteomyelitiden wird am häufigsten Staphylococcus aureus nachgewiesen.

Chronische monoartikuläre Arthritiden
Es handelt sich um langsam progrediente Infektionen, die in der Regel mit einer granulomatösen Gewebereaktion einhergehen. Sie führen, nach meist hämatogener Gelenkbesiedlung, zum Teil unter Einbeziehung der Sehnenscheiden, zur langsamen Gelenkzerstörung. Als Erreger kommen Mykobakterien, seltener Bruzellen, Nocardia asteroides oder Pilze in Frage.

PLUS

8.32 Spezielle Formen der bakteriellen Arthritis

Polyartikuläre septische Arthritis
Bei dieser schweren Erkrankung handelt es sich um eine Infektion von simultan zwei bis mehr als zehn Gelenken als Folge einer Bakteriämie, in der Regel mit Staphylococcus aureus. Grundsätzlich kann jedes Gelenk, auch das Akromioklavikular- und Sternoklavikulargelenk, befallen sein. Doch sind auch hier die großen Gelenke, besonders das Kniegelenk, am häufigsten betroffen. Einen besonders schweren Verlauf nimmt die polyartikuläre septische Arthritis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Mortalität der polyartikulären septischen Arthritis bei vorbestehender rheumatoider Arthritis wird mit 30–40% angegeben.

Bakterielle Arthritis bei intravenösem Drogenabusus
Bei Patienten mit intravenösem Drogenabusus tritt gehäuft eine Infektion der sternoklavikularen, sakroiliakalen und manubriosternalen Gelenke auf. Neben Staphylococcus aureus wird nicht selten Pseudomonas aeruginosa als Erreger gefunden. Wahrscheinliche Ursache ist hierbei eine hämatogene Streuung der Bakterien durch wiederholte unsterile intravenöse Injektionen.

8.33 Arthrozentese

Die Punktion akut infizierter Gelenke erfordert strenge sterile Kautelen mit sorgfältiger Desinfektion.
In der Regel ist eine rasche gezielte Punktion weniger schmerzhaft als eine Lokalanästhesie. Als Prämedikation können zentral wirksame Analgetika eingesetzt werden. Die Nadel sollte großkalibrig (mindestens 18 G) gewählt werden, die Punktion unter sonographischer oder röntgenologischer Kontrolle erfolgen. Für die Punktion des Iliosakralgelenks empfiehlt sich eine computertomographische Überwachung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik der akuten bakteriellen Arthritis

- Schwellung
- Überwärmung
- Schmerzen
- Rötung und
- Funktionseinschränkungen

lenken die Aufmerksamkeit auf das befallene Gelenk. Meist ist ein fluktuierender Gelenkerguß vorhanden.

Leitsymptom

Das Leitsymptom aller bakteriellen Arthritiden ist eine Funktionseinbuße im Sinn einer schmerzhaft eingeschränkten aktiven und passiven Beweglichkeit. Diese Funktionseinbuße ist zugleich das wichtigste differentialdiagnostische Kriterium zur Abgrenzung einer Bursitis oder Zellulitis ohne Gelenkbefall. Der Vergleich mit dem nicht befallenen Gelenk der Gegenseite hilft, auch diskrete Veränderungen zu objektivieren. Bei einer polyartikulären Ausbildung auf Grund einer Staphylokokkensepsis, bei Gelenkbefall im Rahmen einer Meningokokkenmeningitis oder einer Endokarditis dominieren meist die Symptome und das klinische Bild der übergeordneten Infektionskrankheit. Bei infizierten Gelenkprothesen und bei der chronisch-granulomatösen bakteriellen Arthritis sind die klinischen Veränderungen oft diskreter, der Beginn der Beschwerden ist schleichender.

Diagnostisches Vorgehen

Siehe Abbildung 8.40.

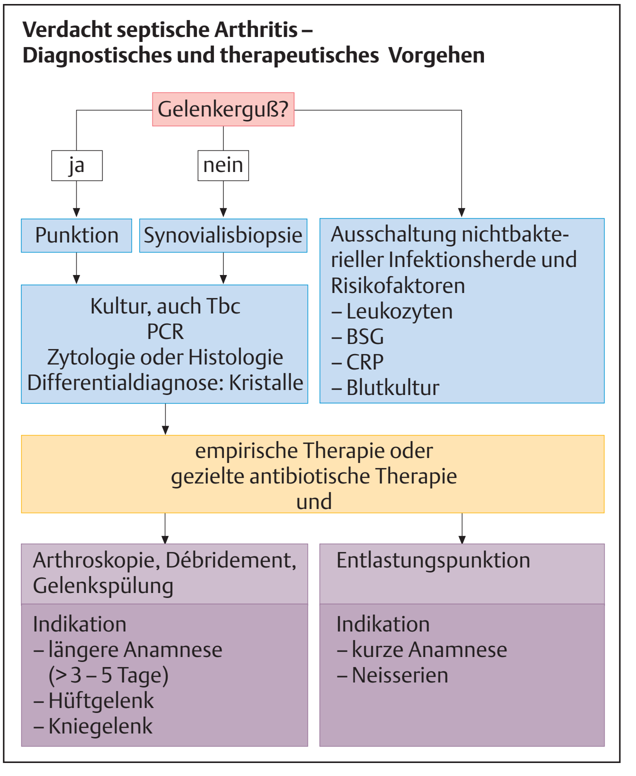


Abb. 8.40 Verdacht bakterielle Arthritis – Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

Anamnestisch finden sich bei über 90% der Patienten Risikofaktoren für eine bakterielle Arthritis wie vorbestehende Gelenkveränderungen, Traumata, Interventionen am Gelenk, immunkompromittierende Grunderkrankungen oder, im Fall einer Gonokokkenarthritis, Promiskuität.

Gelenkpunktion

Eckpfeiler der Diagnostik ist beim Verdacht einer septischen Arthritis die Gelenkpunktion mit Aspiration von Gelenkflüssigkeit und anschließender mikrobiologischen Untersuchung (s. Abb. 8.40, zur Technik siehe Plus 8.34). Gramfärbung, Bakterien- oder Pilzkultur sichern rasch die Diagnose und ermöglichen die Einleitung einer gezielten antibiotischen Therapie. Ein positives Grampräparat in 50–75% der Fälle und ein kultureller Bakteriennachweis sind diagnostisch richtungweisend. Bei Neisserien sind jedoch negative bakteriologische Resultate häufiger.

Mikrobiologische Untersuchungen

- Leukozyten > 50000/ul
- überwiegend Granulozyten
- Laktat > 100 mg/dl

im Gelenkpunktat bestätigen die Diagnose einer septischen Arthritis; zur Abgrenzung von Kristallarthropathien Untersuchung auf Kristalle; außerdem Blutkulturen und Kulturen von möglichen Infektionsherden, die als Erregerquelle in Frage kommen, auch bei afebrilen Patienten. Bei Verdacht einer disseminierten Gonokokkeninfektion Erregernachweis aus Zervix- und Urethraabstrich.

außerdem
Blutbild, BSG und C-reaktives Protein als Ausgangswerte für spätere Therapiekontrollen

Sicherung der Diagnose

Eine arthroskopische Synovialisbiopsie vor Therapiebeginn ist indiziert

- bei unklarem Ergebnis der Gelenkpunktion
- bei negativer Punktion

Bei Verdacht auf eine granulomatöse bakterielle Arthritis ist ein Erregernachweis meist nur aus Synovialisbiopsiematerial möglich.

Radiologische Untersuchungen

Röntgenbild des befallenen Gelenks in zwei Ebenen als Ausgangsbefund zur Erfassung arthritisbedingter Folgeerscheinungen wie subchondrale Knochenerosionen, periartikuläre Osteopenie oder Gelenkspaltverschmälerung infolge von Knorpeldestruktion (s. Abb. 8.41). Nur bei der schwer zu diagnostizierenden Sakroiliitis ist es ratsam, zur Sicherung der Diagnose MR, CT oder Knochenszintigraphie einzusetzen.



Abb. 8.41 Verlauf einer verschleppten bakteriellen Kniegelenkarthritis, Verletzung durch Katzenkrallen und Infektion mit Pasteurella multocida (von li. nach re.). Ohne Behandlung Gelenkzerstörung innerhalb von drei Wochen. Nach arthroskopischem Débridement und antibiotischer Behandlung weitere Gelenkzerstörung mit völligem Funktionsverlust.

Differentialdiagnose

DD 8.21 Differentialdiagnose septische Arthritis

Erkrankung	Ursache	Befund/Hinweise
Lyme-Arthritis	Borrelia burgdorferi	Serologie, borrelienspezifische DNA im Biopsiematerial
virale Arthritis	Röteln, Mumps, HBV, HIV, EBV, Parvovirus-B19	Serologie, evtl. PCR
reaktive Arthritis	intestinale oder urogenitale Infektion	Stuhlbakteriologie, Serologie, Chlamydien-PCR
Kristallarthropathien	Pseudogicht, Gicht	Kristallnachweis im Gelenkpunktat
aktivierte Arthrose	Arthrose, Überbelastung, Trauma, Knochennekrose	Anamnese, Röntgenbild
Trauma, Hämarthros	Trauma, Hämophilie	Anamnese, blutige Synovialflüssigkeit
Arthritiden bei rheumatischen Erkrankungen	rheumatoide Arthritis, Psoriasis, SLE, M. Behçet, M. Reiter, Serumkrankheit, M. Still	Anamnese, klinische und/oder serologische Diagnose der Grundkrankheit

Therapie

Behandlungsziele sind

- medikamentöse Elimination der Erreger
- Druckentlastung des betroffenen Gelenks

Antimikrobielle Behandlung

Grundlage ist eine systemisch wirksame antibakterielle Therapie (s. Plus 8.34). Da fast alle Antibiotika über eine gute Gelenkpenetration verfügen, ist die lokale Instillation antimikrobieller Substanzen überflüssig. Die Auswahl richtet sich nach dem nachgewiesenen oder vermuteten Erreger. Um eine komplette Erregerelimination zu erreichen, muß die Therapie ausreichend lange durchgeführt werden; dies kann, in Abhängigkeit vom Erreger, bis zu sechs Wochen, bei Tuberkulose auch bis zu neun Monaten notwendig sein.

Hinweis
Ein fehlender Erregernachweis darf die Therapie nicht verzögern! Um keine Zeit zu verlieren, wird nach Abschluß der diagnostischen Maßnahmen zunächst eine Breitbandantibiotikum-Therapie eingesetzt. Bei entsprechender Wirksamkeit kann diese Therapie in eine orale und ambulante Behandlung umgewandelt werden.

Druckentlastung

Zur Druckentlastung wird das betroffene Gelenk täglich mit einer großlumigen Kanüle punktiert, die mikrobiologische Untersuchung der Punktatflüssigkeit erlaubt dabei eine Verlaufskontrolle. Bei anhaltender Symptomatik oder bei rezidivierenden Gelenkergüssen trotz 5–7tägiger antibiotischer Therapie und Druckentlastung durch tägliche Punktion ist ein arthroskopisches Débridement indiziert. Dabei werden durch Gelenkspülung Bakterienbestandteile, Entzündungs-

zellen, nekrotisches Material und Debris, das die Entzündung und damit die Gelenkzerstörung unterhält, entfernt. Arthrotomie mit Débridement und Einlage einer Spülsaugdrainage ist chronischen Verlausformen, insbesondere mit Pannusbildung, oder einer begleitenden septischen Osteomyelitis vorbehalten. Ein destruktiver Synovialispannus ist wegen der Gefahr der fortschreitenden Gelenkzerstörung die Indikation zu einer operativen Resektion.

Verlauf und Prognose

Durch Neisserien verursachte bakterielle Arthritiden zeigen meist einen gutartigen Verlauf ohne nachfolgende funktionelle Ausfälle, so daß meist auf eine chirurgische Intervention verzichtet werden kann. Bei Infektion von Gelenkprothesen ist fast immer eine Explantation des synthetischen Materials notwendig. Als Alternative bietet sich nur eine lebenslange Suppressionstherapie bei nichtgelockerter Prothese an.

In der akuten Phase empfiehlt sich als begleitende Maßnahme in der Regel eine Ruhigstellung des befallenen Gelenks; diskutiert wird, ob eine passive Gelenkbewegung den Heilungsprozeß fördert. Bei Schmerzen werden NSAR, wie Ibuprofen oder Diclofenac, die nicht nur analgetisch, sondern auch entzündungshemmend wirken, eingesetzt. Bei Kontraindikationen und starken Schmerzen sind Opiate angezeigt.

PLUS

8.34 Antimikrobielle Therapie bei bakterieller Arthritis

Dosierungen bei normaler Nierenfunktion

Akuttherapie

Staphylokokken
- Flucloxacillin 4–6 x 2 g/d über 6 Wochen

Hinweis
bei Methicillinresistenz: Vancomycin, bei Penicillin-G-Empfindlichkeit: Penicillin G i. v., bei entsprechender Empfindlichkeit und Ausschluß einer Endokarditis ist nach 2–3 Wochen eine orale Therapie (z. B. mit Ciprofloxacin kombiniert mit Rifampicin) möglich

Streptokokken
- 12–18 Mio U Penicillin G/d über 3–6 Wochen

nach 2wöchiger parenteraler Therapie und Ausschluß einer bakteriellen Endokarditis Übergang auf orale Behandlung

gramnegative Stäbchen
- Antipseudomonas-Penicillin oder Cephalosporine der 3. oder 4. Generation über 3–6 Wochen

je nach Empfindlichkeit nach 2–3 Wochen orale Therapie mit Ciprofloxacin oder Cotrimoxazol

(noch) unbekannte Erreger
- Flucloxacillin 4–6 x 2 g/d plus 2 x 500 mg Ciprofloxacin oral über 3–6 Wochen

Hinweis
bei hoher Rate von Methicillinresistenz statt Flucloxacillin 2 x 1 g Vancomycin/d

Gonokokken
- Ceftriaxon 2 g i. v./d über 1 Woche

nach Abklingen der Symptome und verläßlicher Einnahme Cefuroxime axetil 2 x 500 mg/d oral

Neisseria meningitidis
- Penicillin G 12 Mio U/d über 10 Tage

Infizierte Gelenkprothesen

koagulasenegative Staphylokokken
- Vancomycin 2 x 1 g/d i. v., evt. kombiniert mit Rifampicin und Aminoglykosid

Staphylococcus aureus
- Flucloxacillin 6 x 2 g/d

andere Erreger
- nach Empfindlichkeit

Hinweis
die Therapiedauer muß im Einzelfall festgelegt werden, in der Regel zweizeitiges Vorgehen nach 2–3wöchiger Vorbehandlung (Entfernung der Prothese, 2. Behandlungsphase über 2–4 Wochen, Implantation der neuen Prothese); unter Umständen lebenslange orale Suppressionsbehandlung nach Antibiogramm ohne Prothesenwechsel

Tuberkulöse Arthritis

tuberkulostatische Kombinationstherapie über 6–9 Monate, je nach Resistenzlage
- initial Viererkombination
- Kurztherapie von 6 Monaten mit bakterizider Dreierkombination
- sonst 9 Monate

Bakterielle Spondylitis und Spondylodiszitis

Auf einen Blick

Synonym: Spondylitis purulenta
englisch: spondylitis, vertebral osteomyelitis, spondylodiscitis und discitis

Unter einer infektiösen Spondylitis wird eine Osteomyelitis des Wirbelkörpers verstanden, hervorgerufen durch Bakterien oder Pilze. Das Übergreifen der Osteomyelitis auf den Discus intervertebralis, allenfalls mit Befall auch der benachbarten Etage, wird als Spondylodiszitis bezeichnet. Bei Kindern, sehr selten bei Erwachsenen, findet man auch eine scheinbar isolierte spontan auftretende Diszitis; postoperative Diszitiden treten nach Interventionen im Zwischenwirbelraum auf. Auf Grund der wichtigen statischen Funktionen der Wirbelsäule und der benachbarten Strukturen (Rückenmark) können Spondyl(odisz)itiden schwerwiegende Komplikationen wie Instabilität der Wirbelsäule und neurologische Ausfälle mit sich bringen.

- Leitsymptome bzw. Leitbefunde einer infektiösen Spondylitis sind Rückenschmerzen (vor allem auch nachts), Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Fieber und lokale Entzündungszeichen
- Infektionen der Wirbelsäule sind meist hämatogen, seltener direkt durch Inokulation von Keimen bei chirurgischen Eingriffen oder Punktion des Intervertebralraums, fortgeleitet
- Erregerspektrum: Staphylococcus aureus, Streptokokken, gramnegative Bakterien und Mycobacterium tuberculosis
- diagnostischer Eckpfeiler ist die Magnetresonanztomographie, die in der Mehrzahl der Fälle die definitive Diagnose einer Infektion der Wirbelsäule zuläßt
- zur Identifikation des verantwortlichen Erregers sind Blutkulturen obligat, Punktate und Biopsien aus dem betroffenen Wirbelkörper werden ebenfalls herangezogen
- zur Sterilisierung genügt meist eine konsequente antimikrobielle Behandlung des Infektionsherdes über 3–4 Monate
- eine chirurgische Therapie ist bei neurologischen Ausfällen, bei schwerwiegender Instabilität der Wirbelsäule und beim Versagen der konservativen Therapie indiziert

Grundlagen

Epidemiologie

Während die Häufigkeit der tuberkulösen Spondylitis in den Industrieländern abnimmt, steigt die Zahl der Spondylitiden, die durch andere Bakterien hervorgerufen werden. Gründe hierfür mögen die technische Weiterentwicklung, die nicht nur immer mehr chirurgische Intervention an der Wirbelsäule, sondern auch eine verbesserte Diagnostik ermöglicht, sowie die Zunahme immundefizienter und älterer Patienten sein. Nach chirurgischen Interventionen treten Spondylitiden in bis zu 7% der Fälle auf. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer mit einer möglichen Bevorzugung der über 60jährigen. In Entwicklungsländern ist die tuberkulöse Form der Spondyl(odisz)itis dominierend.

Ätiopathogenese

In den meisten Fällen erfolgt die Besiedelung des Wirbelkörpers hämatogen, wobei der ventrale Bereich in der Nähe der Endplatte besonders anfällig zu sein scheint. Eine weitere Infektionsquelle sind chirurgische Eingriffe oder Punktionen der Zwischenwirbelräume mit direkter Inokulation von Mikroorganismen. Selbst nach einfacher Spinalanästhesie kann eine Diszitis auftreten. Mit Ausnahme der iatrogenen Inokulation in den Diskus ist die Diszitis wahrscheinlich immer Folge einer Ausbreitung der Infektion aus dem benachbarten Wirbelkörper.

Pathophysiologie

Nach Embolisation von bakterienhaltigem Material in den Wirbelkörper kommt es beim Versagen der lokalen zellulären Abwehrmechanismen über eine mikrobielle Proliferation zu einer enzymatischen, später durch Belastung auch zu einer mechanischen Zerstörung der Knochenbälkchen der Endplatte und des Knorpels. Die Folgen sind Frakturierung, Einbrüche in den Zwischenwirbelraum und Übergriff der Infektion auf paravertebrale Weichteile und Einbruch in den Spinalkanal in ca. 10% der Fälle. Bei abszedierenden Infektionen entstehen so Senkungs- und Epiduralabszesse (s. Plus 8.35).

Erregerspektrum

- Staphylococcus aureus (80%)
- gramnegative Bakterien (Urogenitaltrakt) 10–20%
- bei Endokarditis: Streptokokken und Enterokokken
- postinterventionell: vor allem Hautkeime

Eine besondere Affinität für das muskuloskelettale System scheinen Brucellen und ebenso Salmonellen zu besitzen. Seltene Erreger siehe Plus 8.36.

PLUS

8.35 Pathophysiologische Mechanismen

Untersuchungen der vertebralen Mikrozirkulation zeigen, daß in der Nachbarschaft der vertebralen Endplatte die Endäste der ernährenden Arterien eine enge 180° Schlaufe bilden und in diesem Bereich auch in den engen Tunnels der Knochenbälkchen verlaufen, die nicht nur starr sind, sondern auch den Flüssigkeits- und Zellaustausch mit dem benachbarten Gewebe behindern. Aus diesem Grund ist dieser Bereich dazu prädisponiert, kleine bakterielle Emboli abzufangen und den Mikroorganismen während der ersten Proliferationsphase eine schwer zu erreichende Nische zu geben. Deshalb nimmt die vertebrale Osteomyelitis typischerweise ihren Anfang in der Nähe der Deckplatten und im ventralen Wirbelkörperbereich, wo diese engen Verhältnisse am ausgeprägtesten sind. Da der ventrale Bereich der Wirbelkörper eine reiche arterielle, aber geringe venöse Blutversorgung aufweist, gelten Vorstellungen einer retrograden venösen Infektion mittlerweile als veraltet.

PLUS

8.36 Seltene Erreger

Bei immundefizienten Patienten wie Transplantatträgern, Patienten mit akuter Leukämie oder solchen mit Phagozytendefekten kommen als Erreger einer Sponylodiszitis insbesondere opportunistische Pilze wie Aspergillus-Spezies oder Candida in Frage. Bei Patienten mit defizienter T-Zell-Immunität (z. B. HIV-Infekt) finden sich zudem Infektionen mit Kryptokokken. An Salmonellen ist besonders bei Patienten mit Sichelzellanämie zu denken. In Ländern mit Viehherden, die nicht brucellenfrei sind, stellen verschiedene Brucellen-Spezies einen großen Anteil des Erregerspektrums dar. Bei Patienten mit intravenösem Drogenabusus müssen neben Staphylokokken auch Candida albicans oder Pseudomonas als wahrscheinliche Erreger in Betracht gezogen werden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Leitsymptom sind Rückenschmerzen mit folgender Schmerzcharakteristik
- Ruheschmerz, keine Beeinflussung durch Ruhigstellung
- Zunahme bei Bewegung, Belastung oder Erschütterung
- strenge Lokalisation, nicht ausstrahlend oder fortgeleitet
- allmählicher Beginn

Bei der klinischen Untersuchung sind die befallenen Wirbelkörper klopfschmerzhaft und reagieren mit Rüttelschmerz, meist ist die Körpertemperatur erhöht.

Befallsmuster
- meist ein Wirbelkörper, gelegentlich auch zwei benachbarte, oder simultaner Befall auf verschiedener Höhe
- lumbal 70%
- thorakal (Th5–Th12) 25%
- zervikal 6%

Postinterventionelle Spondyl(odisz)itiden sind gelegentlich schwer von den direkten, d. h. nicht infektionsbedingten Folgen des Eingriffs selbst zu unterscheiden. Ein limitierter Wundinfekt, Blutergüsse und Serome sowie postoperative oder persistierende Schmerzen verschleiern häufig eine beginnende Infektion.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnestisch sind Risikofaktoren wie
- Diabetes mellitus
- Steroidtherapie
- hohes Alter
- vorangegangene Wirbelsäulenveränderungen
- bakterielle Endokarditis
- Tuberkulose

zu erfragen. Beschleunigte BSG, erhöhtes CRP und Leukozytose weisen auf eine Entzündung hin. Spätestens zwei Wochen nach Krankheitsbeginn kann die Diagnose durch die MRT der Wirbelsäule, eine Untersuchung, die eine Sensitivität von >95% und eine Spezifität von >90 % aufweist und außerdem die Erfassung von Weichteil- und Epiduralabszessen erlaubt, gesichert werden (s. Abb. 8.42). Eine Röntgenaufnahme in zwei Ebenen sollte nach Diagnosestellung als Ausgangsbefund zur weiteren Verlaufsbeurteilung angefertigt werden. Andere bildgebende Verfahren sollten nur dann zum Einsatz kommen, wenn kein MRT zur Verfügung steht. Die 3-Phasen-Technetium-Szintigraphie ist wenig spezifisch, die Gallium-Szintigraphie liefert in der Frühphase häufig falsch negative Ergebnisse. Ein CT ist der MRT unterlegen, genügt jedoch im fortgeschrittenen Stadium meist ebenfalls zur Diagnosestellung.

Mikrobiologische Untersuchungen

Die Erfassung des verantwortlichen Erregers erfolgt am besten nach einem Stufenschema. Blutkulturen sind obligat. Zeigt das Ergebnis die typischen Keime wie Staphyloccocus aureus, Streptokokken oder gramnegative Stäbchen, kann auf eine weitere Diagnostik verzichtet werden. Ist das Ergebnis der Blutkultur negativ oder unklar, erfolgt eine CT-gesteuerte Punktion des befallenen Wirbelkörpers bzw. Discus intervertebralis. Die Punktion einer begleitenden Weichteilschwellung ergibt in der Regel keinen positiven Befund und ist daher nicht sinnvoll.
Führen Direktnachweis, kulturelle Untersuchungen und PCR mit tuberkulosespezifischen Primern innerhalb von 48 Stunden zu keinem Resultat, sollte, soweit dem Patienten

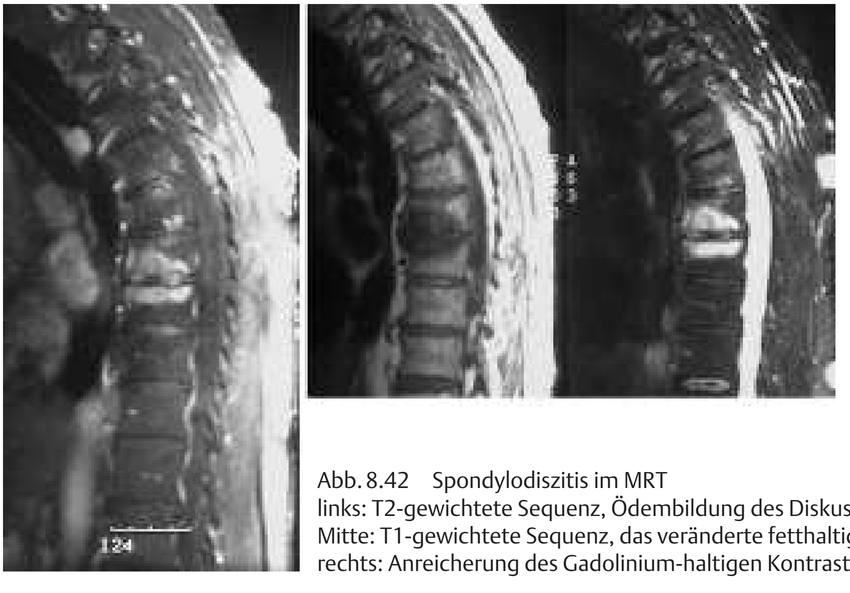


Abb. 8.42 Spondylodiszitis im MRT
links: T2-gewichtete Sequenz, Ödembildung des Diskus und der befallenen Wirbelkörper
Mitte: T1-gewichtete Sequenz, das veränderte fetthaltige Knochenmark erscheint schwarz
rechts: Anreicherung des Gadolinium-haltigen Kontrastmittels im Bereich der Entzündung

zumutbar, eine CT-gesteuerte Nadelbiopsie oder eine offene transkutane Wirbelkörperbiopsie durchgeführt werden. Selbst nach Ausschöpfung aller diagnostischen Möglichkeiten können in etwa 30% der Fälle die Erreger nicht identifiziert werden, weshalb bei diesen Patienten die Behandlung empirisch erfolgen muß.

Differentialdiagnose bakterielle Spondylitis und Spondylodiszitis

- erosive Osteochondrose
- Zustand nach Chemonukleolyse
- Gichtbefall der Wirbelsäule
- malignes Lymphom
- SAPHO-Syndrom

Therapie

Die antibiotische Therapie ist erregerspezifisch und richtet sich streng nach dem Antibiogramm (s. Plus 8.37). Die empfohlene Mindestdauer für nichttuberkulöse Spondylitiden beträgt 3–4 Monate. Nach einer initialen intravenösen Behandlung von etwa 4 Wochen hat sich die Überleitung in eine orale Therapie bewährt. Neben allgemeinen Maßnahmen wie Bettruhe in der Initialphase und Mobilisierung bis zur Schmerzgrenze bei stabiler Wirbelsäule werden bei Schmerzen nichtsteroidale Antirheumatika und nur in Ausnahmefällen Opiate eingesetzt; eine Thromboseprophylaxe ist bei Ruhigstellung notwendig. Neurologische Ausfälle und Instabilität der Wirbelsäule sind die Indikation für eine chirurgische Intervention, wobei darauf geachtet werden muß, kein Fremdmaterial in infiziertes Gewebe einzubringen; ein lokales chirurgisches Débridement ist selten erforderlich.

Verlauf

Zur regelmäßigen Verlaufskontrolle eignen sich BSG, CRP und Leukozyten, außerdem konventionelle Röntgenaufnahmen. Eine Zunahme der Knochenläsionen ist auch bei einer erfolgreichen Therapie in den ersten Monaten die Regel. MRT und CT geben Aufschluß bei anhaltenden Schmerzen oder anderen Zeichen, die auf ein mögliches Nichtansprechen der Therapie bzw. auf eine Progression hinweisen.
Die Prognose ist bei konsequenter Therapie gut, doch plagen nicht selten Restbeschwerden die Patienten noch Jahre nach Ausheilung der Infektion.

PLUS

8.37 Antibiotische Behandlung bei Spondylitis und Spondylodiszitis

Dosierungen bei normaler Nierenfunktion

Staphylokokken
- Flucloxacillin 6 x 2 g/d über 2–4 Wochen

weiter mit
- Ciprofloxacin 2 x 500 mg plus Rifampicin 2 x 450 mg/d über 4–5 Monate

Streptokokken
- Penicillin G 18–20 MioU/d über 4–6 Wochen

nach Resistenzbestimmung orale Therapie für 3–4 Monate
Hinweis
bei Endokarditis initial MIC und bei Bedarf Aminoglykoside

Enterobakteriaceen
- Ceftriaxon 2 g/d mit oder ohne Aminoglykosid über 2–4 Wochen

weiter mit
- Ciprofloxacin 2 x 500 mg/d oder Cotrimoxazol über 3–4 Monate

Pseudomonas aeruginosa
- Ceftazidim 3 x 2 g/d mit oder ohne Ciprofloxacin

weiter mit
- Ciprofloxacin 2 x 500–750 mg/d über 4–5 Monate

Mycobacterium tuberculosis
- Isoniazin plus Rifampicin plus Pyrazinamid über 6 Monate

(noch) unbekannte Erreger (postinterventionell)
- Vancomycin plus Rifampicin plus Ciprofloxacin

weiter mit
- Rifampicin plus Ciprofloxacin

Hinweis
erfaßt Hautkeime wie koagulasenegative Staphylokokken oder Pseudomonas

(noch) unbekannte Erreger
- Ciproxin plus Rifampicin plus INH oral über 6 Wochen

weiter mit
- Rifampicin plus Isoniazin plus Pyrazinamid über 4 Monate

Hinweis
erfaßt S.aureus und M. tuberculosis sowie gramnegative Keime

Virale Arthritis

Unter viralen Arthritiden werden im weiteren Sinne Gelenkentzündungen verstanden, die im Verlauf zahlreicher viraler Infekte auftreten und auf einer Infektion der Gelenkstrukturen oder auf Ablagerungen von Immunkomplexen oder bisher nicht bekannten Pathomechanismen beruhen. Die meisten Virusarthritiden haben einen gutartigen, selbstlimitierenden Verlauf.

Grundlagen

Arthralgien und passagere Arthritiden sind häufig. Man kann davon ausgehen, daß bis zu 5% aller Erwachsenen, vor allem Frauen, irgendwann unklare oder passagere Gelenkschmerzen oder eine Morgensteifigkeit als flüchtige Begleitsymptome eines akuten Virusinfekts bemerken.

Für die rheumatoide Arthritis und den systemischen Lupus erythematodes werden latente Virusinfektionen als Ursache diskutiert.
Sowohl DNA- als auch RNA-Viren lösen Arthritiden aus (s. Tab. 8.47). Dabei kommt es beispielsweise bei etwa der Hälfte der erwachsenen Frauen nicht nur bei Rubeolen als Komplikation zu Gelenkbeschwerden, sondern auch nach einer Impfung mit dem Rubeola-Lebendimpfstoff. Bei Männern und bei Kindern sind beide Komplikationen wesentlich seltener. Auch bei Hepatitis B treten bei einem Viertel der Erkrankungen polyartikuläre oder monoartikuläre Gelenkbeschwerden auf.

Tab. 8.47 **Die häufigsten arthritogenen Viren**

DNS-Viren	
Adenoviren	– Adeno Typ 7, Typ 1
(Hepatitis-)Hepadnaviren	– Hepatitis B
Herpesviren	– Zytomegalie – Epstein-Barr – Herpes simplex – Varicella zoster
Parvoviren	– Parvo B19
Picornaviren	– ECHO – Coxsackie B
Pockenviren	– Pocken – Pockenvaccinia
RNS-Viren	
Retroviren	– HIV
Togaviren	
Rubiviren	– Rubella
Alphaviren	– Chikungunya – O'Nyong-nyong – Mayaro – Ockelbo, Pogosta – Ross-River – Sindbis

Pathogenese

Der Mechanismus, der zu den entzündlichen Gelenkerscheinungen führt, ist unklar. Da Gelenksymptome häufig erst zum Zeitpunkt des Antikörperanstiegs im Serum im Sinn einer Immunantwort auftreten, liegt die Vermutung nahe, daß es sich um eine immunkomplex-bedingte Erkrankung handelt; allerdings ist der Nachweis von Immunkomplexen bis heute nicht sicher gelungen.

Rubella-Virus, Varicella-zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus, EBV und CMV können durch einen direkten Gelenkbefall zu Arthalgien und Arthritiden führen. Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-A-Virus und Adenoviren führen im Sinn einer Serumerkrankung zur Immunkomplexablagerung und damit indirekt zu entzündlichen Gelenkveränderungen. Für Mumps-Virus, HIV-Virus, Enteroviren und Parvo-Virus B19 ist der Pathomechanismus, der zur Gelenkentzündung führt, unklar.

Klinisches Bild und Diagnostik

Das klinische Erscheinungsbild und der Verlauf sind vielfältig und unspezifisch (Poly-, Oligo-, seltener Monoarthritis), meist treten die Gelenkerscheinungen während des für jede Virusinfektion charakteristischen Prodromalstadiums auf.

Die BSG ist normal, das CRP höchstens geringgradig erhöht, Gelenkergüsse zeigen hohe Zellzahlen mit einem vermehrten Anteil polymorphkerniger oder mononukleärer Leukozyten. Die Sicherung der Diagnose erfolgt serologisch; bei der Blutentnahme ist der Zeitpunkt wegen des diagnostischen Fensters zwischen Krankheitsbeginn und dem Auftreten von Antikörpern wichtig.

Therapie und Verlauf

Die Behandlung ist symptomatisch, eingesetzt werden NSAR wie Ibuprofen oder Diclofenac.

Die Prognose der Arthritiden ist gut, Gelenkzerstörungen treten nicht auf. Entzündungszeichen und Beschwerden können jedoch zum Teil Monate oder Jahre anhalten.

SERVICE Entzündliche Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen

Literatur

Baker DG, Schumacher HR: Acute Monoarthritis. N Engl J Med 329 (1993) 1013–1020

Dubost JJ, Fis I, Denis P, Lopitaux R, Soubrier M, Ristori JM, Bussiere JL, Sirot J, Sauvezie B: Polyarticular septic arthritis. Medicine 72, Baltimore (1993) 296–310

Esterhai JL, Gelb I: Adult septic arthritis. Orthopedic Clin North Am 22 (1991) 503–514

Goldenberg DL: Bacterial arthritis. Curr Opinion Rheum 7 (1994) 310–314

Kaandorp CJE, van Schaardenburg D, Krijenen P, Habbema JDF, van de Laar MAFJ: Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. Arthritis Rheum 38 (1995) 1819–1825

Mangi RJ: Viral arthritis: The lessons of parvovirus B19. Hosp Pract Off ed 30 (1995) 65–72

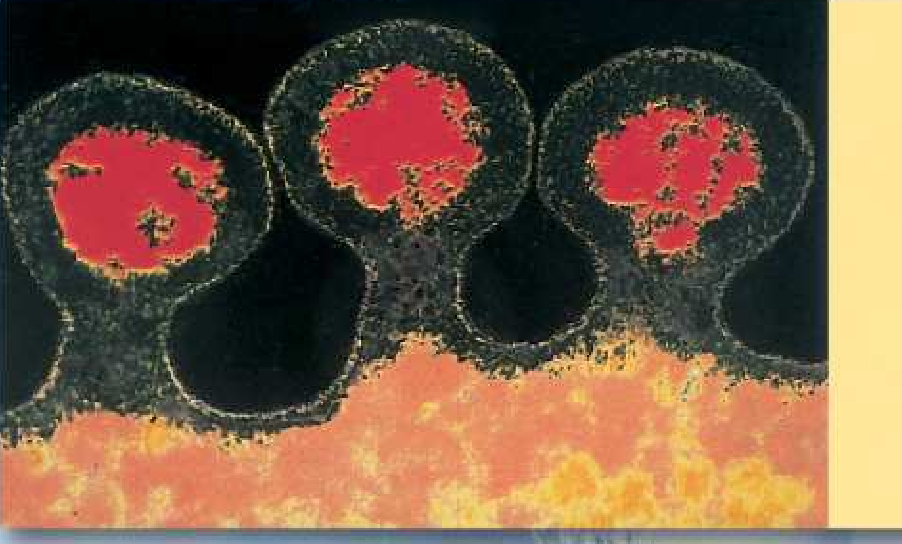
Meier JL, Beekmann SE: Mycobacterial and fungal infections of bone and joints. Curr Oppinion Rheum 7 (1995) 329–336

Wisneski RJ: Infectious Disease of the Spine. Diagnostic and Treatment Considerations. Orthopedic Clin North Am 22 (1991) 491—501

Keywords

bacterial arthritis, discitis, septic arthritis, spondylitis, spondylodiscitis, vertebral osteomyelitis

9 Infektionen



9.1 Infektionsprophylaxe 1725
Christian Ruef und Andreas Schaffner

Impfungen 1725
Christian Ruef und Andreas Schaffner

Prophylaxe nosokomialer Infektionen 1733
Christian Ruef und Andreas Schaffner

Antibiotische und chemotherapeutische Prophylaxe 1737
Christian Ruef und Andreas Schaffner

Service: Infektionsprophylaxe 1738

9.2 Prinzipien der Infektionsdiagnostik 1739
Jacques Gubler und Martin Krause

Mikrobiologische Diagnostik 1739
Morphologische Diagnostik 1742
Kulturelle Diagnostik 1744
Resistenzprüfung 1745
Serologische Diagnostik 1746
Molekulare Diagnostik 1748
Meldepflichtige Erkrankungen in Deutschland, Österreich, Schweiz 1749
Service: Prinzipien der Infektionsdiagnostik 1749

9.3 Antimikrobielle Therapie 1750
Werner Zimmerli und Christian Ruef

Auswahl des Antibiotikums 1750
Antibakterielle Substanzen 1753
Betalaktame 1754
Aminoglykoside 1758
Fluorochinolone 1759
Tetrazykline 1760
Makrolide 1760
Rifampicin 1761
Clindamycin, Lincomycin 1762
Metronidazol, Ornidazol 1762
Vancomycin, Teicoplanin 1763
Fusidinsäure 1763
Sulfonamide, Trimethoprim 1764
Chloramphenicol, Thiamphenicol 1764
Antimykobakterielle Substanzen 1764
Isoniazid 1765
Rifampicin 1765
Pyrazinamid 1765
Rifabutin 1766
Ethambutol 1766
Antivirale Substanzen 1766
Aciclovir 1767
Valaciclovir 1768
Famciclovir, Penciclovir 1768
Ganciclovir 1768
Foscarnet 1768
Cidofovir 1769
Ribavirin 1769
Amantadin 1769
Antimykotische Therapie 1770
Amphotericin B 1770
Flucytosin 1771
Ketoconazol 1771
Fluconazol 1771
Itraconazol 1772
Antiparasitäre Therapie 1773
Amöbiasis 1773
Giardiasis 1773
Blastocystis hominis 1773
Antihelminthika 1773
Service: Antimikrobielle Therapie 1774

9.4 Infektionen bei älteren Menschen 1775
Andreas Schaffner und Werner Zimmerli

Pneumonie 1776
Harnwegsinfektionen 1777
Gastrointestinale Infektionen 1777
Tuberkulose 1778
Infektionen mit Herpes-zoster-Virus 1778
Service: Infektionen bei älteren Menschen 1778

9.5 Infektionen bei Immunschwäche (nicht HIV) 1779
Andreas Schaffner und Werner Zimmerli

Infektionen bei Neutropenie 1779
Infektionen bei Glukokortikoidtherapie und beim Cushing-Syndrom 1784
Infektionen bei Antikörper- und Komplementmangelzuständen 1785
Infektionen nach Splenektomie 1786
Infektionen nach Organ- oder Knochenmarktransplantationen 1787
Zytomegalie-Virus-Infektion 1788
Weitere Virusinfektionen 1789
Bakterielle Infektionen 1790

INHALTS-ÜBERSICHT

Pilzinfektionen 1790
Parasitäre Infektionen 1791
Infektionen bei Diabetes mellitus 1791
Infizierter diabetischer Fuß 1792
Otitis externa maligna mit P. aeruginosa 1792
Rhino-fazio-zerebrale Mukormykose 1792
Infektionen bei Alkoholismus 1793
Infektionen bei intravenösem Drogenkonsum . . 1794
Haut- und Weichteilinfektionen 1794
Endokarditis 1794
Weitere Infektionen 1795
Service: Infektionen bei Immunschwäche (nicht HIV) 1796

9.6 Infektionen durch Implantate und Fremdkörper 1797
Werner Zimmerli und Andreas Schaffner
Endokarditis nach Herzklappenersatz 1797
Infektionen von implantierten Schrittmachern und automatischen Defibrillatoren 1799
Infektionen durch Gefäßprothesen 1800
Infektionen bei intravaskulären Verweil-kathetern 1801
Infektionen nach neurochirurgischer Implan-tation von Shunts 1802
Infektionen bei peritonealem Verweilkatheter . . 1803
Infektionen durch orthopädische Fremdkörper . 1804
Service: Infektionen durch Implantate und Fremdkörper 1806

9.7 Systemische Infektionen 1807
Martin Krause und Jacques Gubler
Sepsis 1807
Gramnegative Sepsis 1810
Grampositive Sepsis 1812
Systemische Pilzinfektionen 1815

9.7.1 Typhus, Listeriose, Brucellose und Lepto-spirose 1817
Typhus 1818
Listeriose 1819
Brucellose 1820
Leptospirose 1822
Lyme-Borreliose 1823
Rickettsiosen 1825
Bartonella-Infektionen 1826
Toxoplasmose 1828
Service: Systemische Infektionen 1829

9.8 Virale Infektionen 1830
Andreas Schaffner und Christian Ruef
Influenza-Virusinfektion 1832
Epstein-Barr-Virusinfektionen 1835
Zytomegalie-Virusinfektionen 1837
Hämorrhagisches Fieber 1839
Gelbfieber 1840
Denguefieber 1840
Lassafieber 1841
Ebolafieber 1841
Hantafieber 1841
Virale Zoonosen – Allgemeine Bemerkung . . 1842
Service: Virale Infektionen 1843

9.9 Infektionen des Zentralnervensystems 1844
Christian Ruef und Andreas Schaffner
Meningitis 1844
Meningokokkenmeningitis 1846
Pneumokokkenmeningitis 1847
Tuberkulöse Meningitis 1847
Enzephalitis 1848
Hirnabszeß und Epiduralabszeß 1850
Service: Infektionen des Zentralnerven-systems 1853

9.10 Haut- und Weichteilinfektionen 1854
Martin Krause und Jacques Gubler
Bakterielle Infektionen 1854
Furunkel 1855
Erysipel 1855
Phlegmone 1855
Gasbrand 1856
Tetanus 1856
Nekrotisierende Fasziitis 1856
Virale Infektionen 1857
Herpes-simplex-Viren 1858
Varizella-Zoster-Virus 1860
Humanes Herpes-Virus 6 1862
Humanes Herpes-Virus 8 1862
Service: Haut- und Weichteilinfektionen . 1862

9.11 Infektionen mit Exanthem 1863
Martin Krause und Jacques Gubler
Masern 1865
Röteln 1865

Scharlach 1866

Ringelröteln 1866

Service: Infektionen mit Exanthem 1867

9.12 Infektionen bei Reiserückkehrern 1868
Jacques Gubler und Martin Krause

Fieber und unspezifische Symptome 1868

Diarrhoe 1869

Malaria 1870

Amöbiasis 1874

Leishmaniose 1876

Schistosomiasis 1877

Afrikanische Trypanosomiasis 1878

Amerikanische Trypanosomiasis 1879

Zystizerkose 1879

Seltene Parasitosen 1879

Service: Infektionen bei Reiserückkehrern 1880

9.13 Sexuell übertragbare Erkrankungen 1881
Alfred Eichmann

Gonorrhoe 1881

Erkrankungen durch Chlamydia trachomatis (Serotypen D–K) 1882

Syphilis 1882

Ulcus molle 1884

Herpes genitalis 1884

Condylomata acuminata 1885

Trichomoniasis 1885

Candidiasis genitalis 1886

Skabies 1886

Pediculosis pubis 1887

Service: Sexuell übertragbare Erkrankungen 1887

9.14 HIV-Infektion und AIDS 1888
Manuel Battegay und Bernard Hirschel

Zugang zu Erkrankungen bei HIV-Infektion 1889

HIV-Infektion und Schwangerschaft 1894

HIV-Infektion und gynäkologische Erkrankungen 1894

HIV-Infektion im Kindesalter 1894

HIV-Primärinfekt und Latenzphase der HIV-Infektion (Kategorie A) 1895

Fortgeschrittene HIV-Infektion und AIDS (Kategorie B und C) 1897

Neurologische Erkrankungen 1898

Seltenere Krankheitsmanifestationen an der Lunge bei AIDS 1898

Hauterkrankungen 1899

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts 1900

Veränderungen am hämatopoetischen System, an Herz, Gelenken und Nieren 1900

Wichtigste Infektionen bei fortgeschrittener HIV-Infektion und AIDS-definierende Infektionen 1901

Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PcP) 1901

Zerebrale Toxoplasmose 1903

Weitere Protozoen-Infektionen 1904

Tuberkulose 1904

Atypische Mykobakteriosen 1906

Bakterielle Pneumonien 1907

Candida-Infektion 1907

Kryptokokkeninfektion 1908

Zytomegalievirus- (ZMV-) Infektion 1909

Varizella-Zoster-Virus-Erkrankungen 1910

Andere Viruserkrankungen 1910

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) 1910

Wichtigste opportunistische HIV-assoziierte Neoplasien 1911

Kaposi-Sarkom 1911

Maligne Lymphome 1912

Service: HIV-Infektion und AIDS 1913

9.1 Infektionsprophylaxe

Christian Ruef und Andreas Schaffner

Die Prävention von Infektionskrankheiten nimmt seit Jahrzehnten einen hohen Stellenwert ein. Trotz der erzielten Fortschritte sowohl bei Impfungen als auch bei der Prävention nosokomialer Infektionen bleiben noch zahlreiche Fragen, wie die Entwicklung von Impfstoffen gegen HIV oder Malaria, ungelöst. Neue Probleme, wie die zunehmende Antibiotikaresistenz bestimmter Erreger, treten auf. Schutzimpfung, Krankenhaushygiene und prophylaktische Antibiotikatherapie sind die drei wesentlichen Strategien zur Prävention von Infektionskrankheiten.

Impfungen

Christian Ruef und Andreas Schaffner

Als Folge der breiten Anwendung von Impfungen in den industrialisierten Ländern wurden die sogenannten Kinderkrankheiten wie Masern, Mumps und Röteln zu einer Seltenheit. Auch die bakteriellen Infektionskrankheiten Diphtherie, Tetanus und Pertussis werden in Ländern mit einem hohen Anteil geimpfter Personen an der Bevölkerung nur noch sehr sporadisch angetroffen. Im Falle der Pocken konnte durch eine globale Impfstrategie sogar die Krankheit weltweit zum Verschwinden gebracht werden.

In letzter Zeit beobachten praktizierende Ärzte eine Abnahme der Impfbereitschaft in der Bevölkerung. Die Ursachen für diese Entwicklung sind nicht eindeutig. Viele Infektionskrankheiten sind heute infolge der generellen Impfung selten und haben bei der Bevölkerung ihren Schrecken verloren. Möglicherweise wird die ablehnende Haltung durch die oft von Laien geäußerte Vorstellung unterstützt, daß durchgemachte Kinderkrankheiten bei den betroffenen Kindern wichtige Entwicklungsschritte auslösen. Die kompetente ärztliche Beratung und Aufklärung über die nachgewiesene Wirksamkeit der Impfung bzw. die Korrektur von wissenschaftlich nicht belegten Vorstellungen sind für eine bessere Impfakzeptanz von entscheidender Bedeutung. In Gesprächen mit den Patienten sollte auch auf die epidemiologische Bedeutung von Impfungen hingewiesen werden. Dieser Gesichtspunkt gewinnt beispielsweise hinsichtlich des epidemischen Auftretens der Diphtherie in Osteuropa an Bedeutung.

Grundlagen

Die wichtigste Grundlage jeglicher Impfstrategie ist die Fähigkeit des Immunsystems, ein Antigen als fremd zu erkennen, auf die Exposition gegenüber diesem Antigen gezielt mit einer Immunantwort zu reagieren und schließlich, sich bei Reexposition an das Antigen zu erinnern (immunologisches Gedächtnis). Das Hauptziel der Impfung ist die Verhinderung von Infektionskrankheiten, verursacht durch Erreger, die durch den jeweiligen Impfstoff repräsentiert sind. Dieses Ziel kann auf zwei Wegen erreicht werden.

Passive und aktive Immunisierung

Die passive, parenterale Verabreichung von fremden Antikörpern (Immunglobulinpräparate) gegen einen bestimmten Infektionserreger, die sogenannte passive Immunisierung, führt zu einer schnell einsetzenden, jedoch zeitlich befristeten Immunität. Eine körpereigene Antikörperproduktion findet nicht statt. Die Gabe von Immunglobulinen gegen Hepatitis B bei ungeimpften Personen als Sofortmaßnahme nach parenteraler Erregerexposition ist ein Beispiel für diese passive Impfung.

Die aktive Immunisierung basiert hingegen auf der Verwendung von Antigen und erfordert die aktive Reaktion des Immunsystems und die Produktion eigener, erregerspezifischer Antikörper. Bei bestimmten Erregern setzt, sofern eine vollständige Grundimmunisierung erreicht ist, auch eine zellvermittelte Immunreaktion ein. Um eine länger anhaltende Immunantwort zu erreichen, ist wiederholte Antigenexposition notwendig.

Neuere Impfstrategien siehe Plus 9.1.

Impfstofftypen

Die Palette der verwendeten Antigene ist sehr breit und reicht von lebenden, vermehrungsfähigen, durch wiederholte Passagen in Zellkulturen attenuierten Viren über inaktivierte Ganzviren bis zu Untereinheiten von Viren oder Bakterien, zum Beispiel Oberflächenantigenen und abgewandelten Toxinen (s. Tab. 9.1).

Verschiedene Impfstoffe können simultan appliziert werden, ohne daß dadurch die Immunreaktion auf einzelne Antigene beeinträchtigt wird. Schließlich ist das Immunsystem täglich gezwungen, auf eine Vielzahl von Antigenen zu reagieren. Einige Impfstoffe enthalten bereits eine Kombination von Antigenen, beispielsweise die Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus oder Pertussis. Bei der Kombination mehrerer parenteraler Impfstoffe empfiehlt sich die Injektion des zweiten Impfstoffs auf der kontralateralen Seite.

Um eine ausreichende Immunantwort auszulösen, müssen einige Antigene wiederholt verabreicht werden. Dabei ist die Einhaltung der korrekten zeitlichen Abstände zwischen den Impfungen wichtig.

Lebendimpfstoffe weisen im Vergleich zu Totimpfstoffen Vorteile auf:

Tab. 9.1 **Verfügbare Impfstofftypen zur Prävention viraler und bakterieller Infektionskrankheiten**

	Viruserkrankungen	bakterielle Erkrankungen
Lebendimpfstoffe		
attenuiert	Masern, Röteln, Mumps, Polio (Sabin), Varizellen, Gelbfieber	Tuberkulose (BCG), Typhus, Cholera
Totimpfstoffe		
komplette Erreger	Polio (Salk), Influenza, Hepatitis A, Tollwut, FSME	
Antigenfraktionen (Subunit-, Spalt-, Polysaccharidimpfstoffe)	Influenza	Haemophilus influenzae Typ B, Pertussis, Meningokokken, Pneumokokken
gentechnische Antigenproduktion	Hepatitis B	
Toxoidimpfstoffe		Diphtherie, Tetanus

PLUS

9.1 Zukünftige Impfstrategien

Neuere Impfstrategien basieren auf der Verwendung sogenannter DNA-Vakzine, welche aus nackter DNS bestehen. Diese DNS-Sequenzen kodieren RNS, welche die Synthese immunogener mikrobieller Proteine bewirken. Nach intramuskulärer Applikation nackter DNS-Sequenzen übernimmt der menschliche Organismus die Steuerung der Proteinsynthese dieser Antigene. Das Immunsystem erkennt diese Antigene als fremd und reagiert mit der Produktion von Antikörpern. Erste klinische Erfahrungen mit dieser Impfstrategie wurden mit HIV gesammelt. Andere pathogene Mikroorganismen, wie zum Beispiel Plasmodien, Influenzaviren, Mykobakterien, werden in naher Zukunft ebenfalls mit dieser Strategie angegangen.

- eine ausreichende Immunantwort wird für einige Erreger bereits durch eine einmalige Impfung hervorgerufen
- die Dauer der Immunität hält länger an

Andererseits sind Lebendimpfstoffe hitzeempfindlich, was den Einsatz in tropischem Klima erschwert. Bei Schwangeren und bei Immunsuppression sind sie kontraindiziert, da sie in diesen Fällen klinisch manifeste Infektionskrankheiten auslösen können. Die Weiterverbreitung des Impfvirus durch Geimpfte ist ebenfalls möglich.

Indikationen und Kontraindikationen

Regelimpfungen (s. Tab. 9.2) sind durch die Gesundheitsbehörden empfohlen und sollten bei einem möglichst großen Teil der Bevölkerung durchgeführt werden. Indikationsimpfungen sind dann indiziert, wenn Beruf oder Freizeit oder Reisen (Reiseimpfungen) ein erhöhtes Infektionsrisiko darstellen.

Kontraindikationen Lebendimpfstoffe:

- Schwangerschaft
- Immunsuppression
- HIV-Infektion

Kontraindikationen Totimpfstoffe:

- Allergien gegen Hühnerproteine, Thiomersal, Aluminium
- Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation
- akute Erkrankungen mit hohem Fieber
- frühere anaphylaktische oder auffällige Reaktionen (Kollaps, hohes Fieber, Krämpfe) bei Verwendung des azellulären Pertussisimpfstoffs.

Gesundheitliche Relevanz

Durch die routinemäßige Schutzimpfung gegen die Kinderkrankheiten Masern, Mumps, Röteln, Pertussis und Poliomyelitis sind diese Krankheiten in industrialisierten Ländern selten geworden. Die Impfungen gegen Diphtherie und Tetanus schützen wirksam gegen zwei Infektionskrankheiten, die in der Dritten Welt immer noch weit verbreitet sind und eine hohe Mortalität aufweisen. Durch die gezielte, global eingesetzte Pockenimpfung konnte diese Infektionskrankheit ausgerottet werden. In den vergangenen Jahren konnte die Häufigkeit invasiver Infektionen durch Haemophilus influenzae Typ B bei Kindern dramatisch gesenkt werden. Impfungen gegen Grippe und Pneumokokken (ältere Menschen oder Patienten mit besonderen Grunderkrankungen) beziehungsweise Hepatitis A (Reisende in tropische Länder) senken in den Zielgruppen die Morbidität und Erkrankungshäufigkeit in eindrucksvoller Weise. Durch systematische Impfung aller im Medizinalbereich arbeitenden Personen gegen Hepatitis B kann dieses relevante Berufsrisiko vermieden werden. Diesen großen Fortschritten im Bereich der Impfprävention müssen einige Rückschläge beziehungsweise Mißerfolge gegenübergestellt werden. Die Impfung gegen Tuberkulose weist eine unzureichende protektive Wirkung auf. Trotz der vor allem in der Dritten Welt großen Bedeutung der Malaria und der HIV-Infektion verliefen Anstrengungen zur Entwicklung von Impfstoffen gegen diese Krankheiten bisher enttäuschend. Die Notwendigkeit für die Aufrechterhaltung eines umfassenden Impfprogrammes, das eine möglichst lückenlose Erfassung der Bevölkerung garantiert, wird dadurch illustriert, daß vermeintlich besiegte Infektionskrankheiten in den letzten Jahren in verschiedenen Teilen der Welt wieder vermehrt auftraten. So wurde in Rußland und anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion eine dramatische Zunahme von Diphtheriefällen registriert. Auch in der industrialisierten westlichen Welt führen Lücken in Impfprogrammen zu einer Häufung von Infektionen. In der älteren Bevölkerung der USA werden regelmäßig Tetanusfälle registriert, die auf das Versäumen der Auffrischimpfung zurückzuführen sind.

Tab. 9.2 **Impfplan für Regelimpfungen (modifiziert nach STIKO, Juli 1991)**

Zeitpunkt	Impfung gegen	Anmerkungen
ab 3. Lebensmonat	**Diphtherie – Pertussis – Tetanus (DPT)** 3 x im Abstand von 4 Wochen	alle Säuglinge und Kleinkinder Pertussis: sorgfältige Risikoabwägung bei neurologischen Erkrankungen
	Haemophilus influenzae Typ B 2 Injektionen im Abstand von mindestens 6 Wochen, z.B. mit der 1. und 3. DPT-Impfung (Die Injektion erfolgt kontralateral zur Injektion gegen DPT)	alle Säuglinge und Kleinkinder
	Poliomyelitis 2 x trivalente Schluckimpfung im Abstand von mindestens 6 Wochen, mit der 1. und 3. DPT-Impfung oder Teilnahme an Impfaktionen der Gesundheitsämter im folgenden Winter (November/Januar)	alle Säuglinge und Kleinkinder (alternative Impfung mit TIPV ist möglich und u.U. indiziert)
2. Lebensjahr (nicht vor dem 15. Lebensmonat)	**Masern, Mumps und Röteln** (Kombinationsimpfstoff) **Diphtherie – Pertussis – Tetanus** 4. Injektion (Abschluß der Grundimmunisierung) **Haemophilus influenzae Typ B** 3. Injektion, ggf. in Verbindung mit der 4. DPT-Impfung (Die Injektion erfolgt kontralateral zur Injektion gegen DPT)	alle Kleinkinder und Kinder
	Poliomyelitis 3. trivalente Schluckimpfung	(alternative Impfung mit TIPV* ist möglich u.U. indiziert)
ab 6. Lebensjahr	**Masern, Mumps und Röteln** (Wiederimpfung) **Tetanus – Diphtherie** (Auffrischimpfung, gegen Diphtherie d-Impfstoff für Erwachsene verwenden, zweckmäßigerweise als Kombination Td)	alle Kinder
	Nachholimpfungen (bisher versäumte Impfungen außer gegen Pertussis und Haemophilus influenzae B; bei Erstimpfung gegen Diphtherie d-Impfstoff für Erwachsene verwenden, zweckmäßigerweise als Kombinationsimpfung mit Td-Impfstoff)	alle Kinder
ab 10. Lebensjahr	**Poliomyelitis** (Wiederimpfung) trivalente Schluckimpfung	alle Kinder
11.–15. Lebensjahr	**Röteln**	alle Mädchen, auch wenn im Kleinkindesalter bereits gegen Röteln geimpft
	Tetanus (Auffrischimpfung) **Diphtherie** (Auffrischimpfung mit d-Impfstoff für Erwachsene; zweckmäßig als Kombinationsimpfung mit Td-Impfstoff) Der Abstand zur letzten Auffrischungsimpfung sollte nicht kürzer als 5 Jahre sein	alle Kinder und Jugendliche
etwa alle 10 Jahre ggf. bei Reisen	**Tetanus (+ Diphtherie)** **Poliomyelitis**	Td-Kombinationsimpfstoff für Erwachsene verwenden
vor einer Schwangerschaft	**Röteln** monovalent	für Frauen ohne Röteln-Antikörper (Wochenbettimpfung; Kontrazeption; Impferfolgskontrolle)

* TIPV = trivalenter Polio-Adsorbat-Totimpfstoff

Einzelimpfungen

Die Indikationen zur Grundimmunisierung sind in der Tabelle 9.2 zusammengefaßt. Diese Impfserien sollten möglichst im Kindesalter den Empfehlungen entsprechend durchgeführt werden. Während die Impfungen gegen Pertussis und Haemophilus influenzae Typ B nur bei Kindern indiziert sind, sollte bereits ab früher Kindheit und später ein ausreichender Impfschutz gegen Diphtherie, Tetanus, Masern, Mumps und Röteln erreicht werden.
Obwohl die Grundimmunisierung der Bevölkerung vor allem im Kleinkindes- und Kindesalter stattfindet, spielen Impfungen auch in der präventiven Betreuung Erwachsener eine wichtige Rolle. Impfstoffempfehlungen für besonders gefährdete Bevölkerungsgruppen siehe Tabelle 9.3.

Cholera

Erreger: Vibrio cholerae, Vibrio El Tor. Cholera wird seit den 90er Jahren in Südamerika, Afrika und Asien in epidemischer Form und häufiger beobachtet.

Übertragungsmodus: Die Trinkwasserkontamination als Folge schlechter sanitärer Verhältnisse begünstigt das epidemische Auftreten; die Kontamination kann von asymptomatischen Dauerausscheidern ausgehen.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Lebendimpfstoff mit abgeschwächtem Vibrio-cholerae-Stamm. Die Impfung ist indiziert für Erwachsene und Kinder > 2 Jahren, die sich während Reisen unter ungünstigen sanitären Bedingungen in Endemieregionen aufhalten. Das Vorliegen angeborener

Tab. 9.3 **Impfempfehlungen für gefährdete Bevölkerungsgruppen**

Indikationen	jeder Erwachsene	Heil- und Pflegeberufe	Beruf* und Freizeit	Ältere und chronisch Kranke	Reisende	Anmerkungen
Diphtherie	●				●	Auffrischung alle 10 Jahre (Td-Impfstoff)
FSME			●		●	Personen, die sich ständig oder vorübergehend in Endemiegebieten aufhalten
Hepatitis A					●	passive Immunisierung kurz vor Abreise, aktive Immunisierung: 2. Impfung spätestens 7 Tage vor Abreise
Hepatitis B		●				(●) Impfung für Angehörige chronisch infektiöser Hepatitis-B-Patienten, Transplantationskandidaten
Influenza		●		●	(●)	Auffrischung jährlich; ältere Reisende, v.a. Gruppenreisende
Masern/Mumps	●					seronegative Personen
Pneumokokken				●		Auffrischung frühestens nach 5 Jahren
Poliomyelitis	●				●	Auffrischung alle 10 Jahre
Röteln		●				im 11.–15. Lebensjahr; alle seronegativen Frauen im gebärfähigen Alter
Tetanus	●		●	●	●	Auffrischung alle 10 Jahre (Td-Impfstoff)
Tollwut			●			nach Grundimmunisierung Auffrischung alle 2–5 Jahre
länderspezifische Infektionen					●	Cholera, Gelbfieber, Malaria, Typhus

* Land- und forstwirtschaftliche Berufe

oder erworbener Immundefizite bzw. die Überempfindlichkeit gegen den Impfstoff gilt als Kontraindikation.

Vorgehen: Perorale Einnahme spätestens 8 Tage vor Abreise. Wiederholung nach 6 Monaten bei längerem Aufenthalt im Endemiegebiet (siehe Impfschutz).

Impfschutz: Der Impfschutz hält mindestens 6 Monate an. Die Wirksamkeit der Impfung ist variabel und wird durch gleichzeitige Einnahme von Antibiotika beeinträchtigt.

Unerwünschte Wirkungen: In ca. 2% der Fälle kann im Anschluß an die Impfung leichter Durchfall, evtl. verbunden mit Abdominalkrämpfen, auftreten.

Passive Immunisierung: nicht verfügbar.

Diphtherie

Erreger: Corynebacterium diphtheriae; die Diphtherie wird durch Stämme verursacht, die ein hitzelabiles Exotoxin bilden.

Übertragungsmodus: Tröpfchenübertragung von Mensch zu Mensch. Typischerweise geht die Übertragung von klinisch Erkrankten aus, seltener können auch asymptomatisch Kolonisierte Ausgangspunkt von kleineren Epidemien sein.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Gereinigtes und adsorbiertes Diphtherie-Formoltoxoid. Die Bildung eines Depots an der Injektionsstelle bewirkt einen immunisierenden Dauerreiz. Das Diphtherie-Formoltoxoid ist sowohl als monovalenter Impfstoff als auch in Kombination mit Tetanus-Toxoid bzw. zusätzlich Pertussis-Impfstoff verfügbar. Die Impfung ist Teil der Regelimpfungen und ohne Einschränkungen indiziert. Während der Schwangerschaft sollte die Kombination von Diphtherie und Tetanus-Impfstoff verwendet werden.

Vorgehen: Basisimmunisierung ab dem 3. Lebensmonat, als Kombinationsimpfstoff Diphtherie-Tetanus-Pertussis, 3 Injektionen im Abstand von 4 Wochen. Die 3. Impfung kann auch erst 3 Monate nach der 2. Impfung appliziert werden. Die empfohlene Diphtherie-Toxoidkonzentration beträgt für diesen Impfzyklus 30–50 IE. Auffrischimpfungen sind ca. im 6./7. Lebensjahr sowie alle weiteren 10 Jahre indiziert (Diphtherie-Tetanus mit einem Diphtherie-Toxoidanteil von 5 IE).

Impfschutz: Nach vollständiger Immunisierung beträgt der Impfschutz über 90%, Impfschutzdauer 5–10 Jahre. Während die Basisimmunisierung eine gute Akzeptanz hat und zur beinahe lückenlosen Impfung der Bevölkerung geführt hat, gelangt nur eine Minderheit der Erwachsenen in den

Genuß der empfohlenen Auffrischimpfungen. Der Anteil der erwachsenen Bevölkerung mit ungenügender Immunität gegen Diphtherie dürfte erheblich sein. Dieser Umstand kann das Auftreten von lokalen Epidemien nach Einschleppen des Krankheitserregers aus Endemiegebieten begünstigen.

Unerwünschte Wirkungen: Abgesehen von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schmerzhaftigkeit, evtl. regionale Lymphknotenschwellung) wird die Impfung gut toleriert.

Passive Immunisierung: Die Anwendung von humanem Diphtherie-Immunglobulin ist indiziert bei relevanter Exposition gegenüber Erkrankten sowie zur Therapie der klinisch manifesten Diphtherie in der Frühphase. Das Immunglobulin ist nur in der Lage, freies Toxin zu binden. Aus diesem Grund ist die Therapie möglichst frühzeitig zu beginnen.

FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis, tick-borne encephalitis)

Erreger: Flavivirus

Übertragungsmodus: Durch Stich virusinfizierter Zecken. Der Zeckenbefall konzentriert sich auf geographisch weit gestreute Naturherde in Zentral- und Osteuropa. In Deutschland und der Schweiz finden sich Naturherde in Bayern, Baden-Württemberg sowie Regionen der Nordostschweiz.

Impfstoff, Indikation und Kontraindikation: Inaktivierter Vollvirusimpfstoff mit Adjuvans (Aluminiumhydroxid) sowie Konservierungsmittel und Humanalbumin. Das Risiko, nach einem Zeckenstich an FSME zu erkranken, ist gering und hängt von der Durchseuchungsrate der lokalen Zeckenpopulation ab. Impfempfehlungen sollten deshalb auf der Kenntnis dieses epidemiologischen Risikofaktors beruhen. Die aktive Impfung gegen FSME wird für Personen empfohlen, die während Aktivitäten in Beruf oder Freizeit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, in einem FSME-Virusendemiegebiet von Zecken gestochen zu werden. Es sind keine Kontraindikationen bekannt.

Vorgehen: Die Grundimmunisierung erfolgt durch dreimalige i.m. Injektion zum Zeitpunkt 0, 1–3 Monate sowie 9–12 Monate. Nach 3 Jahren ist eine Auffrischimpfung notwendig.

Impfschutz: Der Impfschutz ist bei einer Serokonversionsrate von über 80% bereits nach der zweiten Impfung als gut zu betrachten. Die Serokonversionsrate steigt mit 3 Impfungen auf praktisch 100% an.

Unerwünschte Wirkungen: Abgesehen von lokalen Impfreaktionen und seltenen systemischen Symptomen (Fieber, Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit) sind weitere Nebenwirkungen sehr selten.

Passive Immunisierung: Die Gabe eines Gammaglobulins mit einem hohen Titer an FSME-Antikörpern ist sehr selten indiziert. Bei eindeutiger Exposition (Zeckenstich in Hochendemiegebiet) kann dieses Vorgehen erwogen werden.

Gelbfieber

Erreger: Gelbfiebervirus (Flavivirus). Endemiegebiete in Afrika (zwischen dem 15. nördlichen und 10. bis 15. südlichen Breitengrad) und Südamerika (von Panama bis etwa zum 15. südlichen Breitengrad) im sogenannten Gelbfiebergürtel.

Übertragungsmodus: Das Virus wird durch Arthropoden übertragen, in der urbanen Form durch Aedes aegypti von Mensch zu Mensch (Virämiephase während ersten 5 Tagen). Ausbrüche urbanen Gelbfiebers wurden in den letzten Jahren in Südamerika beobachtet. In ländlichen Gegenden erfolgt die Übertragung durch verschiedene Stechmücken innerhalb von Affenpopulationen. Auch der Mensch kann durch diese Stechmücken infiziert werden.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Der Impfstoff enthält gemäß den Bestimmungen der WHO das Äquivalent von $\geq 1000\ LD_{50}$ Mäuseeinheiten des in seiner Virulenz abgeschwächten Gelbfiebervirus-Impfstammes 17 D. Der Impfstoff wird in Hühnerembryonen hergestellt und anschließend lyophilisiert.
Abgesehen von der Impfung der Wohnbevölkerung in Risikozonen beschränkt sich die Impfindikation auf Reisende in Endemiegebiete. Die Gelbfieberimpfung wird nicht selten von Ländern in diesen Zonen als Voraussetzung für die Einreise verlangt. Personen, die auf frühere Impfungen mit diesem Impfstoff mit einer schwerwiegenden Nebenwirkung reagiert haben, sollten nicht geimpft werden. Ebenfalls kontraindiziert ist die Impfung für Kinder unter 9 Monaten, für Schwangere sowie für Personen mit Immunsuppression.

Vorgehen: Der aufgelöste Impfstoff (0,5 ml) wird subkutan appliziert.

Impfschutz: Der Impfschutz beträgt praktisch 100% und hält lange an, so daß eine Wiederholung erst nach 10 Jahren notwendig wird. Die Impfung wird im internationalen Reiseverkehr 10 Tage nach Injektion gültig.
Nebenwirkungen: Die Verträglichkeit ist in der Regel sehr gut. Fälle von Enzephalitis oder allergische Reaktionen sind extrem selten.

Haemophilus influenzae Typ B

Erreger: Haemophilus-influenzae-Bakterien des Kapsel-Serotyps B verursachen über 90% der Infektionen durch Haemophilus influenzae; besonders häufig sind Meningitis und Epiglottitis bei Kindern.

Übertragungsmodus: Direkter Kontakt oder Tröpfcheninfektion.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Konjugat des gereinigten Haemophilus influenzae Typ B-Polysaccharids mit Tetanusprotein oder Diphtherietoxoid. Regelimpfung! Eine möglichst lückenlose Impfung der Kleinkinder führt zu einem drastischen Rückgang der Erkrankung. Die Überempfindlichkeit gegen einen der Impfstoffbestandteile (z. B. Tetanustoxoid) gilt als Kontraindikation.

Vorgehen: Ab dem 2. Lebensmonat. Nach 2 Injektionen im Abstand von 2 Monaten Boosterinjektion mit 15 Monaten.

Impfschutz: Sehr guter Schutz gegen Haemophilus influenzae Typ B. Die Impfung ersetzt aber keineswegs die weiterhin notwendige Impfung gegen Diphtherie bzw. Tetanus.

Unerwünschte Wirkungen: Lokale Impfreaktionen wie Hautrötung sowie Schmerzen an der Einstichstelle werden beobachtet, selten anaphylaktische Reaktionen.

Passive Immunisierung: Bei Kindern mit humoralen Immundefekten können chronische Lungenerkrankungen und andere Krankheitsmanifestationen durch Gabe von humanen Immunglobulinen therapiert werden.

Hepatitis A

Erreger: Hepatitis-A-Virus (Picornaviridae)
Übertragungsmodus: Fäkal-oral; sanitäre und hygienische Bedingungen spielen bei der Übertragung eine große Rolle. Die Virusausscheidung erfolgt nach Infektion während einigen Tagen bis wenigen Wochen, wobei bezüglich Übertragung vor allem der Ausscheidung während der Inkubationsphase eine große Bedeutung zukommt.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Formalin-inaktivierte Viren, die vorgängig auf Diploidzellkulturen gezüchtet wurden. Die Impfung sollte bei Personen durchgeführt werden, die sich aus einem Land mit niedriger Endemie bezüglich Hepatitis A in Regionen mit erhöhter Prävalenz dieser Infektionskrankheit begeben. Dies gilt sowohl für Reisen als auch länger dauernde Aufenthalte. Kontraindikation ist eine bekannte Allergie gegen die im Impfstoff enthaltenen Stoffe.

Vorgehen: Grundimmunisierung mit Einmaldosis, Auffrischimpfung nach 1 Jahr, wenn die Expositionsgefahr weiterhin gegeben ist.

Impfschutz: Bereits 14 Tage nach Injektion, Dauer 1 Jahr.

Unerwünschte Wirkungen: Lokal Schmerzen, Rötung, Schwellung oder Induration der Injektionsstelle, systemische Reaktionen wie Kopfschmerzen, Unwohlsein, Appetitlosigkeit oder Übelkeit werden beobachtet.

Passive Immunisierung: Ist ein Schutz gegen Hepatitis A unmittelbar erforderlich, kann die aktive Impfung mit der Gabe von spezifischem Gammaglobulin kombiniert werden. Dieses sollte aber an einer anderen Stelle injiziert werden.

Hepatitis B

Erreger: Hepatitis-B-Virus (HBV)

Übertragungsmodus: Natürlicher Wirt für das Virus ist der Mensch. Epidemiologisch relevant sind parenterale, sexuelle und konnatale Übertragung.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Gentechnisch hergestellte Subunitvakzine, die HB_S-Antigen enthalten. Die Impfung gegen Hepatitis B gehört in vielen mitteleuropäischen Ländern und den USA zum Katalog der Grundimmunisierung. 1. Dosis in den ersten Lebenswochen, 2. Dosis nach 1 Monat, 3. Dosis nach 6 Monaten. Auffrischung mit 11–12 Jahren empfohlen. Die von der WHO empfohlene Strategie verfolgt das Ziel eines lückenlosen Schutzes der Bevölkerung vor Hepatitis B. So hat sich beispielsweise die Schweiz 1998 entschieden, die Impfung bei 13–15jährigen einzuführen.

Vorgehen: Zur präexpositionellen Prophylaxe zwei i.m.-Injektionen im Abstand von 4–8 Wochen, 3. Injektion nach 5 weiteren Monaten.

Impfschutz: In der Regel gut; bei über 90% gesunder Impflinge tritt eine Serokonversion auf, während bei immunsupprimierten und Dialysepatienten die Serokonversionsraten deutlich niedriger sind (evtl. durch Dosiserhöhung Antikörperproduktion induzieren).

Unerwünschte Wirkungen: Die Impfung ist sehr gut verträglich, Allgemeinreaktionen sind selten.

Passive Immunisierung: Nach relevanter Exposition Ungeimpfter gegenüber Blut oder anderen Körpersekreten zusätzlich zum Beginn der aktiven Immunisierung möglichst frühzeitig homologes Hyperimmunglobulin geben; dies gilt auch für Neugeborene HB_S-Antigen-positiver Mütter.

Influenza

Erreger: Influenzaviren A und B (Orthomyxoviren)

Übertragungsmodus: Aerogen durch Tröpfchenübertragung. Es handelt sich um eine saisonale, epidemisch vorkommende Infektionskrankheit. Die jährlich in den Wintermonaten auftretenden Infektionen werden durch Viren verursacht, die von Jahr zu Jahr ihre Antigenzusammensetzung in kleinerem („antigenic drift") oder größerem Ausmaß („antigenic shift") verändern. Die in längeren Zeitabständen auftretenden markanten Antigenveränderungen (shift) führen in der Regel zu großen Epidemien mit erheblicher Morbidität und Mortalität in der nichtimmunen Bevölkerung.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Sowohl inaktivierte Ganzvirusimpfstoffe als auch Spaltimpfstoffe (immunologisch bedeutsame Antigene sind die Oberflächenrezeptoren Hämagglutinin und Neuraminidase). Die Impfstoffe werden jährlich auf der Grundlage epidemiologischer Studien der WHO über die im Frühjahr in Asien zirkulierenden Virusstämme zusammengesetzt und enthalten typischerweise zwei A-Stämme sowie einen B-Stamm. Die Grippeimpfung ist indiziert bei über 65jährigen sowie bei Herz- und Lungenerkrankungen, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Immunschwäche. Zusätzlich sollten sich alle impfen lassen, die im Gesundheitswesen arbeiten oder häufigen Personenkontakt (Behörden, Bank usw.) haben. Die Allergie gegen Hühnereiweiß gilt als Kontraindikation.

Vorgehen: Die Impfung erfolgt i.m. oder tief subkutan und sollte im Herbst, d. h. vor Beginn der Grippesaison, durchgeführt werden. Bei Kindern 2 Dosen (jeweils eine halbe Dosis) im Abstand von 4 Wochen.

Impfschutz: Die Schutzwirkung beschränkt sich auf die im Impfstoff enthaltenen Stämme und ist bei Immunkompetenz gut; bei älteren Menschen beträgt der Impfschutz ca. 70%. Aufgrund des jährlichen Wandels der zirkulierenden Viren ist die Impfung jährlich zu erneuern.

Unerwünschte Wirkungen: Lokale unerwünschte Wirkungen wie Schmerzen oder Druckdolenz bei ca. 20% der Geimpften; systemische Reaktionen sind seltener.

Masern

Erreger: Masernvirus (Paramyxovirus)

Übertragungsmodus: Das Virus ist hochkontagiös, die Übertragung erfolgt aerogen und ist mit einer hohen Erkrankungsrate bei exponierten Personen ohne vorbestehende Immunität assoziiert.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Attenuierter Lebendimpfstoff, der nach Viruskultur hergestellt wird. Neben einem monovalenten Impfstoff gibt es Kombinationsimpfstoffe mit attenuierten Mumpsviren sowie die Masern-Mumps-Röteln-Impfkombination. Alle Impfstoffkombinationen können geringe Mengen an Antibiotika (Neomycinsulfat) aus der Gewebekultur sowie Humanalbumin als Stabilisator enthalten. Hauptindikation: Regelimpfung bei Kindern nach dem 15. Lebensmonat, gegebenenfalls mit einem Kombinationsimpfstoff. Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen Hühnereiweiß oder Neomycin. Aus prinzi-

piellen Überlegungen sollte während der Schwangerschaft nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden.

Vorgehen: Die Impfung erfolgt subkutan.

Impfschutz: Die Serokonversionsrate beträgt über 95%. Die Impfung dient dem Individualschutz zur Vermeidung möglicher schwerer Impfkomplikationen. Gleichzeitig kann bei lückenloser Impfung in der Kindheit das Ziel der Eradikation der Wildmasern ins Auge gefaßt werden. Mitarbeiter in Krankenhäusern sollten nachweislich (Titerkontrolle) gegen Masern immun sein; bei ungenügendem oder negativem Titer ist eine Nachimpfung notwendig.

Unerwünschte Wirkungen: Zwischen dem 5. und 12. Tag bei ca. 10% der Geimpften Impfmasern, die sich mit Fieber, seltener mit einem Exanthem manifestieren. Die postvakzinale Enzephalitis ist äußerst selten.

Passive Immunisierung: Die Indikation für eine postexpositionelle Gabe von humanem Masern-Immunglobulin beschränkt sich auf immunsupprimierte Personen.

Mumps

Erreger: Mumpsvirus (Paramyxovirus)

Übertragungsmodus: Aerogen durch Tröpfchen von Mensch zu Mensch.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Attenuierte Impfviren. Eine Mumps-Monovakzine ist erhältlich, in der Regel erfolgt die Impfung jedoch mit einem Masern-Mumps- bzw. Masern-Mumps-Röteln-Kombinationsimpfstoff. Die Impfung gehört zu den Regelimpfungen im Kindesalter; seronegative Erwachsene sollten ebenfalls geimpft werden. Immunsuppression gilt als Kontraindikation, ebenso die Allergie auf Komponenten des Impfstoffs.

Vorgehen: Subkutane Injektion.

Impfschutz: Bei korrekt durchgeführter Impfung ist mit einer Serokonversionsrate von über 90% zu rechnen. Durch die Impfung werden Komplikationen im Kindesalter (Enzephalitis, Gehörschäden) und im Erwachsenenalter (Orchitis, Oophoritis) vermieden.

Unerwünschte Wirkungen: Sowohl lokale als auch systemische Komplikationen nach Mumps-Schutzimpfung sind außerordentlich selten.

Passive Immunisierung: Die Applikation von Mumps-Hyperimmunglobulin im Rahmen einer postexpositionellen Prophylaxe wird nicht empfohlen.

Meningokokken

Erreger: Neisseria meningitidis. Weltweit 11 Serotypen.

Übertragungsmodus: Durch Tröpfchen. Neben Erkrankten können asymptomatische Träger diese Infektionserreger übertragen. Besondere klimatische Bedingungen begünstigen das epidemische Auftreten. In Europa werden Krankheitsfälle gehäuft in den Wintermonaten beobachtet.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Subunitimpfstoff, bestehend aus Polysaccharidanteilen der beiden Serotypen A und C. Eine Impfung gegen die vor allem bei epidemischem Auftreten sehr relevante Serogruppe B ist z.Z. nicht möglich. Deshalb beschränkt sich die Impfindikation auf Reisende in Endemiegebiete (Subsahara, Nepal, Indien, Teile Südamerikas). Kontraindikationen sind nicht bekannt.

Vorgehen: Die Impfung erfolgt subkutan als Einmaldosis.

Impfschutz: Die Schutzwirkung ist aufgrund des „unvollständigen" Impfstoffs unbefriedigend. Kinder unter 2 Jahren entwickeln auch gegen die C-Komponente des Impfstoffs keine ausreichenden Antikörper.

Unerwünschte Wirkungen: Abgesehen von gelegentlichen Lokalreaktionen und seltenem Fieber wird die Impfung gut toleriert.

Pertussis

Erreger: Bordetella pertussis. Der Erreger bildet mehrere Toxine, Hämagglutinine und weitere biologisch aktive Proteine mit wahrscheinlich pathogener Bedeutung.

Übertragungsmodus: Durch Tröpfchen, die von Erkrankten ausgeschieden werden. Gesunde Träger werden nicht gefunden.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Die wichtigsten Pertussisantigene wie Hämagglutinin, Pertussistoxoid sowie Fimbrien- und Membranproteine sind im azellulären Impfstoff enthalten; zusätzlich Thiomersal und Aluminium. Die Impfung gegen Pertussis gehört zu den Regelimpfungen. Kontraindikationen zur Impfung sind bekannte Überempfindlichkeiten gegen Bestandteile des Impfstoffs.

Vorgehen: Die Grundimmunisierung wird ab dem 2. Lebensmonat mit 3 Impfungen im Abstand von mindestens 6 bis höchstens 10 Wochen durchgeführt. Eine Auffrischimpfung erfolgt im Alter von 15–24 Monaten. Schließlich wird der Impfzyklus im Kindesalter mit einer weiteren Dosis im Alter von 4–7 Jahren abgeschlossen.

Impfschutz: Bereits nach der 2. Dosis besteht Teilimmunität; Auffrischimpfungen auch im Erwachsenenalter alle 10 Jahre, um einen ausreichenden Impfschutz sicherzustellen.

Unerwünschte Wirkungen: Lokale unerwünschte Wirkungen sind relativ häufig (40–50%), vor allem bei subkutaner Injektion. Seltene Komplikationen sind Krampfanfälle und Kreislaufdysregulation.

Passive Immunisierung: Der Stellenwert von humanem Pertussis-Immunglobulin als Prophylaxe bzw. Frühtherapie bei Pertussisexposition kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

Pneumokokken

Erreger: Streptococcus pneumoniae, über 80 Serotypen.

Übertragungsmodus: Meist durch Tröpfchen, ausgehend von erkrankten Menschen. Menschenansammlungen oder enge Wohnverhältnisse begünstigen die Übertragung.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Polysaccharidantigen der 23 häufig auftretenden Serotypen. Die Impfindikation deckt sich weitgehend mit der der Influenzaimpfung. Hinzu kommen Patienten mit Alkoholismus oder Status nach Splenektomie. Kinder unter 6 Monaten sollten nicht geimpft werden.

Vorgehen: Die Impfung wird als Einmaldosis i.m. oder s.c. appliziert.

Impfschutz: Die Schutzrate der Impfung dürfte bei ca. 60% liegen. Die Ansprechrate ist höher, falls die Impfung vor einer eventuellen Splenektomie durchgeführt wird. Die Dauer

des Schutzes ist nicht zuverlässig bekannt, dürfte aber mindestens 3–5 Jahre betragen.

Unerwünschte Wirkungen: Die Verträglichkeit der Impfung ist gut; Lokalreaktionen bei ca. 30% der Geimpften.

Poliomyelitis

Erreger: Poliovirustypen 1–3

Übertragungsmodus: Fäkal-oral, aber auch Tröpfcheninfektion.

Impfstoffe, Indikation, Kontraindikation: Attenuierter trivalenter Lebendimpfstoff (TOPV) nach Sabin und trivalenter Adsorbat-Totimpfstoff (TIPV) nach Salk. Die Impfung mit dem Lebendimpfstoff ist auf Kinder zu beschränken, da durch Spontanmutationen eine Impfpolio ausgelöst werden kann. Dieses Risiko ist bei nichtimmunen Erwachsenen höher als bei Kindern. Die Impfindikationen richten sich nach den Empfehlungen der Gesundheitsämter der einzelnen Länder. Immunsuppression ist eine absolute Kontraindikation für die Impfung mit dem Lebendimpfstoff.

Vorgehen: Die orale Schluckimpfung erfolgt durch dreimaliges Impfen im Abstand von mindestens 6 Wochen ab dem 3. Lebensmonat.

Impfschutz: Beide Polio-Impfstoffe haben in den Ländern, in denen sie konsequent angewendet werden, durch Individualschutz und Herdimmunität innerhalb weniger Jahre zu einem völligen Verschwinden der Poliomyelitis geführt.

Unerwünschte Wirkungen: Beide Impfungen sind gut verträglich; Impfpoliomyelitis bei Verwendung des oralen Impfstoffs ist selten.

Passive Immunisierung: Bei Kontaktpersonen von Patienten mit akuter Poliomyelitis kann die Verwendung von spezifischem Immunglobulin erwogen werden.

Röteln

Erreger: Rötelnvirus (Togavirus)

Übertragungsmodus: Aerogen von Infizierten ca. 2–3 Wochen lang mit einem Maximum an den Exanthemtagen. Infektion mittlerer Kontagiosität (enger Kontakt nötig), Epidemien verlaufen häufig in mehreren Wellen.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Verschiedene attenuierte Lebendimpfstoffe. Die Impfung der Kinder beiderlei Geschlechts wird ab dem 15. Lebensmonat empfohlen. Typischerweise wird die Impfung in Kombination mit der Impfung gegen Masern und Mumps durchgeführt. Eine Wiederholungsimpfung im 6. Lebensjahr sowie bei Mädchen zwischen dem 11. und 15. Lebensjahr garantierten eine ausreichende Immunität. Zusätzlich wird Frauen empfohlen, ihren Impfstatus vor einer geplanten Schwangerschaft zu überprüfen und bei ungenügender Immunität eine Nachimpfung durchzuführen. Kontraindikation: Schwangerschaft.

Impfschutz: Die Serokonversionsrate liegt bei über 95%. Da die Impfimmunität jedoch nicht sicher lebenslang hält, sind bei Mädchen Nachimpfungen vor dem Eintritt ins gebärfähige Alter vorzunehmen.

Unerwünschte Wirkungen: Gelegentlich wird über geringes Fieber, Lymphadenopathie und flüchtiges Fieber ca. 1–3 Wochen nach der Impfung berichtet.

Passive Immunisierung: Präexpositionell und an den ersten 6 Tagen postexpositionell (mit abnehmender Erfolgsrate) mit einem Röteln-Hyperimmunglobulin möglich, wichtig zur Vermeidung von Embryopathien rötelnexponierter seronegativer Frauen in der Frühschwangerschaft.

Tetanus

Erreger: Clostridium tetani. Der Erreger ist ubiquitär.

Übertragungsmodus: Parenteral; besonders gefährlich sind tiefe verschmutzte Wunden, Wunden mit Fremdkörpereintritt, Verbrennungen oder (vor allem in Entwicklungsländern) Nabelinfektionen.

Impfstoff, Indikation, Kontraindikation: Formoltoxoid-Adsorbatimpfstoff. Nach Möglichkeit sollte jeder bereits in der frühen Kindheit eine Tetanus-Grundimmunisierung erhalten, sie kann aber in jedem Alter nachgeholt werden. Auffrischimpfung im Verletzungsfall bzw. alle 10 Jahre, idealerweise mit der Impfung gegen Diphtherie (Kombinationsimpfstoff) verbinden. Kontraindikationen sind, abgesehen von Überempfindlichkeit gegen eine der im Impfstoff enthaltenen Komponenten, nicht bekannt.

Vorgehen: Die Grundimmunisierung erfolgt im frühen Kindesalter in Kombination mit der Pertussis- und Diphtherie-Schutzimpfung. Auffrischimpfungen sind bei Verletzung oder alle 10 Jahre durchzuführen.

Impfschutz: Die Grundimmunisierung führt bei über 90% der Geimpften zu einem 1–2 Jahrzehnte anhaltenden protektiven Antitoxintiter.

Unerwünschte Wirkungen: Lokale Rötung, Schwellung, Induration und Schmerzhaftigkeit sowie Anschwellen regionaler Lymphknoten.

Passive Immunisierung: Im Verletzungsfall mit homologem Immunglobulin als Aktiv-/Passiv-Simultanimpfung mit kontralateraler Injektion von Antitoxin.

Prophylaxe nosokomialer Infektionen

Christian Ruef und Andreas Schaffner

Auf einen Blick

Nosokomiale Infektionen komplizieren den Krankenhausaufenthalt von 5–7% aller Patienten, verursachen eine beträchtliche Morbidität und Mortalität und erhöhen die Letalität der Grunderkrankung. Zum Schutz des Patienten sowie aller im Krankenhaus arbeitenden Personen werden von der Einrichtung Krankenhaushygiene verschiedene Strategien angeboten, die auf den einzelnen Patienten abgestimmt sind (Isolierung), aber auch im präventiven Sinn versuchen, das Risiko der nosokomialen Infektionen generell zu reduzieren. Das Spektrum der nosokomialen Infektionen ist breit und umfaßt unter anderem Harnwegsinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Pneumonien und Infektionen, die von Fremdkörpern (zentralvenösen Kathetern) ausgehen. Die dabei am häufigsten anzutreffenden Erreger sind E. coli, Staphylococcus aureus und Pseudomonas. Nosokomiale Infektionen treten einerseits sporadisch auf (in Intensivstationen 2–5mal häufiger als in Normalstationen), können aber auch als Folge von direkter oder indirekter Übertragung zwischen Patienten zu Epidemien im Krankenhaus führen. Als zusätzliche Risikofaktoren gelten Alter, dispositionelle Faktoren, Grunderkrankungen, bestimmte medikamentöse Therapien sowie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Des weiteren muß berücksichtigt werden, daß nosokomiale Erreger auch beim medizinischen Personal zu asymptomatischer Kolonisation oder klinisch relevanter Infektion führen und daß diese Keime im Rahmen von Patientenkontakten auf weitere Patienten übertragen werden. Die Problematik der nosokomialen Infektionen hat sich im Laufe der Jahrzehnte nicht entschärft. Insbesondere an Universitätskliniken stellen sich durch den hohen Anteil an Patienten mit Immunsuppression oder schweren Grundkrankheiten zahlreiche Probleme. Die moderne Intensivmedizin und die Transplantationsmedizin haben ihre Behandlungsmöglichkeiten verbessert, aber gleichzeitig das Infektionsrisiko als Folge von Immunsuppression und invasiven Maßnahmen gesteigert. Parallel dazu erfolgt vielerorts ein Anstieg des Antibiotikaverbrauchs und in direktem Zusammenhang damit eine Zunahme der Antibiotikaresistenz (s. Plus 9.2).

Grundlagen

Ätiologie und Häufigkeit

Allen Infektionen ist in der Regel gemeinsam, daß sie normale anatomische Barrieren wie Haut oder Schleimhäute durchbrechen. Diese Lücken ermöglichen den Zutritt pathogener Mikroorganismen in normalerweise sterile Bereiche. Tabelle 9.4 faßt die häufigsten nosokomialen Infektionen sowie ihre Auswirkungen auf die Aufenthaltsdauer bzw. die Prognose der betroffenen Patienten zusammen.

Einige nosokomiale Infektionen wie beispielsweise die Harnwegsinfektion treten sehr häufig auf, haben jedoch nur einen vergleichsweise geringen Einfluß auf den Verlauf der ursprünglichen Erkrankung oder die Letalität. Im Gegensatz dazu stehen nosokomiale Infektionen, die zwar relativ selten auftreten, dafür aber unter Umständen sehr ungünstige Konsequenzen in bezug auf eine erhöhte Morbidität und eventuell sogar Mortalität haben (Pneumonie, Bakteriämie).

Tab. 9.4 **Häufigste nosokomiale Infektionen – Infektionsrate, prozentuale Verteilung und Auswirkungen**

Infektion	Infektionsrate (Anzahl/ 100 Patienten)	% Anteil	Verlängerung der stationären Aufenthaltsdauer (Tage)	% der Todesfälle als Folge der Infektion
Harnwegsinfektion	2.39	42	1.0	0.10
Wundinfektion	1.39	24	7.3	0.64
Pneumonie	0.60	11	5.9	3,12
Bakteriämie	0.27	5	7.4	4.37
andere Infektionen	1.07	18	4.8	0.80
insgesamt	5.72	100	4.0	0.90

PLUS

9.2 Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionen

Die Problematik der Antibiotikaresistenz ist insbesondere in den folgenden Bereichen akut: die Resistenz von Enterobacteriaceae gegen Breitspektrum-Betalaktame, die Methicillinresistenz von Staphylococcus aureus (MRSA) und die Resistenz von Enterokokken gegen Glykopeptide, besonders gegen Vancomycin (VRE). Während der Resistenz gegen Breitspektrum-Betalaktame meistens durch ein Ausweichen auf andere Substanzklassen wie beispielsweise Chinolone begegnet werden kann, sind die therapeutischen Möglichkeiten bei der Methicillin- bzw. Glykopeptidresistenz bei den erwähnten grampositiven Keimen sehr eingeschränkt. In der Regel stehen zur Therapie von MRSA-Infektionen nur Glykopeptide zur Verfügung. Der In-vivo-Transfer der Glykopeptidresistenzgene von VRE auf MRSA würde auch diese Option zunichte machen. Bis jetzt wurden noch keine klinischen Staphylococcus-aureus-Isolate mit Methicillin- und Glykopeptidresistenz berichtet. Aus Japan wurden im Jahre 1997 bereits erste Isolate von S. aureus berichtet, die auf Vancomycin nur intermediär empfindlich waren. Da der Gentransfer in vitro möglich ist, muß mit dieser Möglichkeit auch in der Klinik gerechnet werden. Dieses Szenario der Nichttherapierbarkeit von Staphylokokkeninfektionen ist der Hauptgrund dafür, daß Patienten mit MRSA oder VRE aus epidemiologischen und krankenhaushygienischen Gründen isoliert werden sollten.

Erregerreservoir und Entstehungsmechanismus

Die meisten nosokomialen Infektionen gehen, qualitativ hochstehende Hygienestandards vorausgesetzt, von der endogenen Flora des einzelnen Patienten aus. Das Risiko einer endogenen Infektion ist schwer zu beeinflussen, in 70% nicht zu vermeiden.
Die Übertragung nosokomialer Infektionen kann auf zwei Arten stattfinden. Erstens können Patienten mit kontagiösen Infektionskrankheiten die Pathogene direkt auf Mitpatienten oder medizinisches Personal übertragen (sog. direkte Übertragung). Zweitens kann im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten bei medizinischem Personal eine Kolonisation der Hände durch Erreger nosokomialer Infektionen auftreten. Die Übertragung dieser Keime auf weitere Patienten (sog. indirekte Übertragung) stellt den ersten Schritt für die epidemische Ausbreitung eines bestimmten Keimes im Krankenhaus dar. Die korrekte Händehygiene vor jedem Patientenkontakt verhindert das Entstehen dieser Übertragungskette. Dieses Risiko kann durch striktes und konsequentes Einhalten der seit Semmelweis bekannten Grundregeln der Händedesinfektion vermieden werden.

Risikofaktoren

Risikofaktoren für das Auftreten nosokomialer Infektionen sind
- hohes Alter
- vorbestehende Grundkrankheiten (z.B. Diabetes mellitus, Kachexie, Alkoholismus)
- Immunsuppresion durch Kortison, Zytostatika, Immunsuppressiva
- der Aufenthalt im Krankenhaus

Bei invasiven Maßnahmen (chirurgische Eingriffe, Einlage von Kathetern, mechanische Beatmung) erhöht sich das Risiko spezifischer, mit diesen Maßnahmen assoziierter nosokomialer Infektionen.
Infektionsrisiken für das Personal können von Patienten mit folgenden Krankheiten ausgehen: offene Lungentuberkulose, durch Blut übertragbare Infektionen (HIV, Hepatitis B, C) sowie, bei Personen mit fehlender Immunität, Röteln, Masern, Varizellen, Mumps, Influenza. Da diese Infektionskrankheiten am Arbeitsplatz übertragen werden können, ist aus epidemiologischen Gründen und zum Selbstschutz die Überprüfung des Impfschutzes bei medizinischem Personal ratsam. In Endemiegebieten und bei Rückkehrern aus solchen Gebieten muß auch die Übertragungsmöglichkeit von Diphtherie, Ebola, Pest und anderen seltenen Infektionskrankheiten in Betracht gezogen werden.

Nosokomiale Krankheitsbilder

Je nach Zusammensetzung des Krankengutes treten die oben erwähnten nosokomialen Infektionskrankheiten unterschiedlich häufig auf. Bei chirurgischen Patienten spielen postoperative Wundinfektionen eine wichtige Rolle, während bei Patienten einer internmedizinischen Klinik Harnwegsinfektionen, Katheterinfektionen oder Pneumonien im Vordergrund stehen.

Einlage und Pflege venöser Katheter (Prävention der Bakteriämie)

Das Hauptrisiko der Katheterinfektion ist die vom infizierten Katheter ausgehende Bakteriämie oder Fungämie. Dieses Risiko steigt mit zunehmender Liegedauer kontinuierlich an. Trotzdem wird das routinemäßige Wechseln der Katheter in einem fixen Intervall wie zum Beispiel alle 7 Tage nicht empfohlen, da das Risiko potentieller Komplikationen als Folge einer erneuten Punktion den zu erwartenden präventiven Nutzen übertrifft. Die Inzidenz von Katheterinfektionen kann durch Berücksichtigung der folgenden Erkenntnisse reduziert werden.
Das Einlegen des Katheters sollte unter möglichst aseptischen Bedingungen erfolgen. Zur Einlage von Kathetern, die voraussichtlich länger als 3 Tage verwendet werden, empfiehlt sich die Abdeckung des Patienten mit großen sterilen Tüchern sowie die Verwendung steriler Schürzen, Kopfbedeckung, von Mundschutz und Handschuhen. Falls keine Kontraindikationen bestehen, sollte der V. subclavia gegenüber der V. jugularis interna oder V. femoralis der Vorzug gegeben werden, da die Infektionsrate bei Einlage in die V. subclavia signifikant niedriger ist. Bei der Hautdesinfektion sollte auf eine ausreichende Einwirkzeit des Desinfektionsmittels geachtet werden. In einer randomisierten Studie wurde mit Chlorhexidin eine signifikant niedrigere Infektionsrate beobachtet als mit PVP-Iod. Leider ist die wässerige Chlorhexidinlösung nicht kommerziell erhältlich.
Der Verband sowie das Infusionsschlauchsystem sollten alle 48 Stunden gewechselt werden. Die Verwendung von Folienverbänden hat gegenüber den Gazenverbänden den potentiellen Vorteil, daß die Punktionsstelle bezüglich Infektionszeichen beurteilt werden kann. Es ist jedoch darauf zu achten, daß die Punktionsstelle unter dem Folienverband trocken und frei von Blutrückständen ist.

Prävention der nosokomialen Pneumonie

Die nosokomiale Pneumonie ist bei mechanisch beatmeten Patienten auf Intensivpflegestationen und bei immunsup-

primierten Patienten, insbesondere bei Patienten mit Neutropenie, ein gefürchtetes Krankheitsbild mit hoher Morbidität und Mortalität. Bei beatmeten Patienten wird die Infektion typischerweise durch Keime der endogenen Flora des Patienten verursacht, während neutropenische Patienten neben diesem Risiko zusätzlich durch die aerogene Akquisition von Aspergillussporen gefährdet sind.
Da die Kolonisation der unteren Atemwege mit typischerweise gramnegativen Enterobacteriaceaen beim beatmeten Patienten in der Regel die direkte Folge der Kolonisation von Oropharynx und Magen ist, zielen die präventiven Anstrengungen auf eine Verhinderung dieser Sequenz. Die Hochlagerung des Oberkörpers soll die Regurgitation von Magensaft mit anschließender Aspiration in die Atemwege verhindern. Anstelle von H_2-Rezeptorenblockern, die als Folge der Erhöhung des Magensaft-pH die bakterielle Kolonisation des Magens begünstigen, empfiehlt sich die Verwendung von Sucralfat zur Streßulkusprophylaxe. Nichtresorbierbare Antibiotika und Mykostatika reduzieren die Kolonisationsdichte in Oropharynx und Magen. Kontrollierte Studien weisen auch eine signifikante Reduktion der Inzidenz nosokomialer Pneumonien auf. Da die Mortalität nicht beeinflußt wird und da dieses Vorgehen einen Selektionsdruck auf die endogene Flora bezüglich Resistenzentwicklung ausübt, wird diese teure Form der Prophylaxe nicht empfohlen. Die Übertragung nosokomialer Keime zwischen Patienten wird durch konsequentes Einhalten der Händehygiene insbesondere auch beim endotrachealen Absaugen verhindert. Da die nosokomiale Pneumonie beim beatmeten Patienten in der Regel nicht vom Beatmungsschlauchsystem ausgeht, ist das Wechseln des Systems im wöchentlichen Rhythmus vertretbar und kostengünstig.

Prävention der postoperativen Wundinfektion

Postoperative Wundinfektionen verursachen ebenfalls erhebliche Morbidität und Mortalität. Die Konsequenzen sind besonders schwerwiegend bei Operation mit Implantation von Fremdmaterial, wie beispielsweise Klappen- oder Gelenkprothesen, da Infektionen im Bereich des Fremdmaterials in der Regel eine Reoperation notwendig machen.
Die Inzidenz postoperativer Wundinfektionen wird durch verschiedene Risikofaktoren beeinflußt. Der Status der Wunde spielt diesbezüglich eine entscheidende Rolle. Sogenannte aseptische Operationen erlauben einen Eingriff ohne Kontakt mit Schleimhäuten oder infiziertem Gewebe. Mit Ausnahme der Hautflora kommt der Operateur nicht mit Mikroorganismen in Kontakt. Das andere Ende des Spektrums der Wundklassifizierung wird durch sogenannte septische Operationen besetzt, bei denen der Eingriff als infiziert zu betrachtendes Gewebe umfaßt.
Neben diesem lokalen Risikofaktor wird das Infektionsrisiko zusätzlich entscheidend durch die Operationsdauer sowie durch den Gesundheitszustand des Patienten beeinflußt. Längerdauernde Eingriffe bei Patienten mit schweren, insbesondere akuten Grundkrankheiten weisen ein besonders hohes Infektionsrisiko auf.
Die erwähnten Risikofaktoren lassen sich nur teilweise beeinflussen oder vermeiden. Deshalb sind zusätzliche Präventionsmaßnahmen notwendig. Strukturelle Vorkehrungen wie lüftungstechnische Maßnahmen und Sicherstellung eines sterilen Instrumentariums gehören zur Grundinfrastruktur. Die Vorbereitung des Operationsgebietes umfaßt die Rasur, die erst unmittelbar präoperativ durchgeführt werden sollte, sowie die sorgfältige Hautdesinfektion unter Beachtung einer ausreichenden Einwirkungszeit. Für verschiedene Eingriffe ist eine präoperative Antibiotikaprophylaxe indiziert. Intraoperativ ist auf eine gute Blutstillung zu achten bei möglichst atraumatischer Operationstechnik. Die Bildung postoperativer Hämatome stellt ebenfalls ein erhöhtes Infektionsrisiko dar. Aus diesem Grund sollten Redons nicht vor Sistieren größerer Nachblutungen entfernt werden.

Maßnahmen

Betriebliche Maßnahmen

Die sogenannten Standardmaßnahmen zum Schutz vor Übertragung von Erregern gelten im Kontakt mit allen Patienten (Händedesinfektion vor und nach Exposition) oder infektiösem Material wie Blut, allen Körperflüssigkeiten außer Schweiß, verletzter Haut und Schleimhäuten (hier Handschuhe, wenn nötig Maske oder Schutzbrille, s. Plus 9.3).
Infekte, die nur durch direkten Kontakt übertragen werden, können so vermieden werden. Für die Prävention von aerogenen oder durch Tröpfchen übertragenen Infektionen ist die Isolierung des Patienten sowie das Tragen von Schutzmasken notwendig (s. Plus 9.4, Plus 9.5).

Organisatorische Maßnahmen: Krankenhaushygiene, Hygienekommission

Die Klinikhygieneabteilung kann als Stabsstelle im Krankenhaus bezeichnet werden. Sie übernimmt Aufgaben, die einerseits als Dienstleistung, andererseits als Qualitätskontrollfunktion zu betrachten sind.
Die Aufgaben der Klinikhygiene lassen sich in drei Hauptbereiche unterteilen. An erster Stelle zu erwähnen ist die Beratung der in der Betreuung und Behandlung von Patienten beschäftigten Mitarbeiter aus ärztlichem und Pflegedienst über die wichtigsten Maßnahmen zur Reduktion des Risikos nosokomialer Infektionen in der Klinik. Dies umfaßt insbesondere auch das Erstellen von Richtlinien zu hygienischen Fragen, die in einem in der Praxis gut zugänglichen Hygienehandbuch zusammengefaßt werden sollten.
Der zweite Bereich befaßt sich mit der Beurteilung verschiedener Technologien und Produkte, die direkt oder indirekt einen Einfluß auf die Rate nosokomialer Infektionen haben. Im Rahmen der zunehmend wichtiger werdenden Qualitätssicherung kommt der adäquaten Beurteilung von neuen Geräten, wie beispielsweise Automaten zur Desinfektion von Endoskopen, von Abdeckmaterialien im OP, neuen Verbandsstoffen, neuen intravenösen Kathetern, eine große Bedeutung zu. Auch die Evaluation von Desinfektions- und Sterilisationsverfahren gehört in diesen Bereich, der im angelsächsischen Sprachraum als „technology assessment“ bezeichnet wird.
Der dritte Bereich, als „infection control“ bekannt geworden, kann nur ungenau mit Infektionskontrolle übersetzt werden. In diesen Bereich gehört einerseits die epidemiologische Aufarbeitung möglicher nosokomialer Übertragungen relevanter Infektionserreger, andererseits nimmt die Arbeit der Infektionserfassung hier eine zentrale Stellung ein. Auch bei der Infektionserfassung handelt es sich um eine Tätigkeit, die in die Kategorie der Qualitätssicherung eingeordnet werden kann. Mittels prospektiver Erfassung der Inzidenz nosokomialer Infektionen in definierten Bereichen soll die Qualität der medizinischen Leistung evaluiert werden. Im

Quervergleich mit anderen Kliniken oder mit Angaben aus der Literatur können mögliche Schwachpunkte, die sich durch eine erhöhte Infektionsrate auszeichnen, erkannt und korrektive Maßnahmen getroffen werden.
Idealerweise führt jedes Krankenhaus eine Hygienekommission, die sich aus Vertretern der Klinikverwaltung, des Pflegedienstes und des ärztlichen Dienstes sowie der Klinikhygieneabteilung zusammensetzt. Diese Kommission wird in regelmäßigen Sitzungen durch den Klinikhygieniker über aktuelle Hygieneprobleme informiert und setzt die für den ganzen Klinikbetrieb verbindlichen Hygienerichtlinien in Kraft.
Zur Unterbringung besonderer Patientengruppen siehe Plus 9.6.

PLUS

9.3 Standardmaßnahmen der Infektionsprävention

Die häufigste Übertragungsart nosokomialer Keime ist die Übertragung durch direkten Kontakt via Berührung kolonisierter Körperstellen oder kontaminierter Oberflächen. Die bezüglich Prävention der Übertragung wirksame Maßnahme der Händedesinfektion wurde oben bereits erläutert. Im Rahmen der Maßnahmen zur Risikoreduktion bezüglich der Übertragung von HIV und anderen durch Blut übertragbaren Krankheiten wurde in den vergangenen zehn Jahren das Prinzip der Händedesinfektion vor und nach Kontakt mit potentiell infektiösen Sekreten oder Körperstellen erweitert auf alle Patienten, unabhängig von ihrem Infektionsstatus. Dieses Konzept brachte jedoch gewisse Nachteile mit sich. Das Ziel des Personalschutzes vor durch Blut übertragbaren Krankheiten verdrängte teilweise das Ziel der Prävention nosokomialer Infektionen generell. Durch das Tragen von Handschuhen vermeintlich geschützt, vernachlässigte das medizinische Personal die Risiken, die von kontaminierten Handschuhen bezüglich Übertragung auf weitere Patienten ausgingen. Tatsächlich konnten Epidemien dokumentiert werden, die sich, nicht selten in Intensivstationen lokalisiert, auf die Kreuzkontamination zwischen Patienten via Kontamination der Handschuhe zurückführen ließen.

9.4 Isolierung

Die Isolierung spielt als Präventionsmaßnahme bei nosokomialen Infektionen neben den Standardmaßnahmen eine ergänzende Rolle. Bei Patienten mit leicht übertragbaren Infektionskrankheiten kommen Isolationsmaßnahmen dann zur Anwendung, wenn Standardmaßnahmen zur Verhinderung der Krankheitsübertragung nicht ausreichen. Die Indikation zur Isolation von Patienten ist gegeben, falls folgende Infektionen diagnostiziert oder vermutet werden: offene Lungen-oder Larynxtuberkulose, Varizellen, andere hoch-kontagiöse, aerogen übertragene Infektionen (z. B. Pestpneumonie, Diphtherie, Masern, Mumps). Zusätzlich wenden viele Institutionen Isolationsmaßnahmen an bei Feststellen einer Kolonisation oder Infektion durch multiresistente Keime (Methicillin-resistente Staphylococcus aureus [MRSA], Vancomycin-resistente Enterokokken [VRE], gramnegative Keime mit Resistenz gegen Betalaktame mit erweitertem Spektrum).
Die Dauer der Isolierungsmaßnahmen ist abhängig vom Erreger und der klinischen Situation. Grundsätzlich sollten diese Maßnahmen angewandt werden, solange der Patient als kontagiös betrachtet werden muß. In der Regel deckt sich dies mit der Dauer des Nachweises von Keimwachstum.

9.5 Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)

Die Kombination von epidemiologischen Gründen (HIV, Obdachlose) mit therapeutischen Limitationen im Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten von multiresistentem Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB) hat dazu geführt, daß insbesondere in den USA die Richtlinien zur Isolation und Betreuung von Patienten mit MDR-TB-Infektionen verschärft wurden. Diese Richtlinien umfassen weitgehende Vorschriften bezüglich Lüftung und Druckverhältnissen in den Isolierungszimmern sowie hinsichtlich Schutzmasken und jährlichen Personaluntersuchungen. Patienten mit offener MDR-TB stellen ein erhebliches Risiko für Personal und Mitpatienten dar und müssen deshalb in Unterdruckzimmern isoliert bleiben, solange Mykobakterien mikroskopisch nachweisbar sind.
In Westeuropa sind Fälle mit MDR-TB weiterhin selten. Diese günstige Situation kann durch verschiedene Präventionsmaßnahmen aufrechterhalten werden. Dazu gehört die Sicherstellung einer adäquaten Isolierung und Therapie von Patienten mit offener Tuberkulose. Das Einhalten der Therapie sollte überwacht werden, um die durch partielle oder unterbrochene Therapie begünstigte Resistenzbildung zu vermeiden.

9.6 Unterbringung neutropenischer Patienten

Bei neutropenischen Patienten besteht ein erhebliches Risiko für infektiöse Komplikationen in der Klinik. Die Aspergilluspneumonie entsteht nach Inhalation von Aspergillussporen. Die Luftkonzentration dieser Sporen steht in direkter Proportion zur Inzidenz der Aspergilluspneumonie. Bau- und Renovationsarbeiten in der und um eine Klinik sind die häufigsten Ursachen für erhöhte Sporenkonzentrationen in der Luft. Es ist deshalb unumgänglich, daß solche Aktivitäten von baulichen Schutzmaßnahmen begleitet werden. Idealerweise sollten immunsupprimierte Patienten in Räumen untergebracht sein, die mit filtrierter Luft versorgt werden. Dies ist jedoch nicht in jedem Fall möglich. Deshalb muß bei neutropenischen oder anderen immunsupprimierten Patienten mit Fieber und pulmonalen Infiltraten die Differentialdiagnose der Aspergilluspneumonie frühzeitig erwogen werden.

Antibiotische und chemotherapeutische Prophylaxe

Christian Ruef und Andreas Schaffner

Auf einen Blick

Die dritte Strategie zur Prävention von Infektionskrankheiten basiert auf der prophylaktischen Anwendung von Antibiotika. Die präoperative Antibiotikaprophylaxe reduziert bei bestimmten chirurgischen Eingriffen die Rate postoperativer Wundinfektionen signifikant. Die Endokarditisprophylaxe bei Patienten mit vorbestehenden Herzkrankheiten wird zum Beispiel bei Zahneingriffen empfohlen. Die dritte Art der Prophylaxe hat zum Ziel, das Auftreten sogenannter opportunistischer Infektionen bei Patienten mit Störungen der Immunabwehr durch Krankheit oder Therapie zu verhindern.

Grundlagen

Das Ziel der antibiotischen Prophylaxe ist die Prävention von Infektionskrankheiten, die als Folge von invasiven Eingriffen oder auf Grund gewisser prädisponierender Faktoren bzw. Umstände auftreten. Der Entscheid zur Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe sowie die Wahl des einzusetzenden Antibiotikums wird von verschiedenen Faktoren beeinflußt. Idealerweise stützt sich die antibiotische Prophylaxe auf die Resultate prospektiver Studien, die einen Vorteil bezüglich Infektionsrate durch die Prophylaxe nachweisen. Eine antibiotische Prophylaxe ist dann sinnvoll, wenn das zu verhindernde Ereignis, beispielsweise die postoperative Wundinfektion, ohne Prophylaxe relativ häufig eintritt oder dadurch schwerwiegende Schäden zu erwarten sind. Zu diesen Schäden zählen eine erhöhte Morbidität durch eventuell notwendig werdende Reoperationen, das Auftreten sekundärer Organschäden ohne direkten Zusammenhang mit dem primären Eingriff (z. B. bakterielle Endokarditis nach Zahneingriffen) oder das Auftreten sogenannter opportunistischer Infektionen bei Immunsuppression mit assoziierter Morbidität oder Mortalität. Die Wirksamkeit der gewählten Prophylaxe sollte durch Resultate kontrollierter Studien dokumentiert sein.

Systemische Maßnahmen

Präoperative Prophylaxe

Bei der präoperativen Antibiotikaprophylaxe wird die im Operationsbereich zu erwartende mikrobielle Flora berücksichtigt. Da die meisten Eingriffe eine Penetration der Haut umfassen, sollte das verwendete Antibiotikum eine ausreichende Aktivität gegen die wichtigsten Vertreter der Hautflora, insbesondere gegen Staphylokokken, aufweisen. Eingriffe, die die Schleimhäute und insbesondere den Magen-Darm-Trakt oder den Urogenitaltrakt mitbetreffen, erfordern ein Antibiotikum mit erweiterter Aktivität gegen gramnegative Keime und unter Umständen Anaerobier. Die präoperative Antibiotikaprophylaxe wird parenteral durchgeführt. Die erste Dosis muß innerhalb der letzten 60 Minuten vor Operationsbeginn appliziert werden, um eine optimale präventive Wirkung zu erzielen. Sowohl die verfrühte Gabe als auch die Applikation nach Operationsbeginn sind im Vergleich zur genannten zeitlich korrekten Gabe mit einer signifikant höheren Infektionsrate assoziiert. Die Wahl des Antibiotikums basiert auf publizierten klinischen Studien für die jeweilige Indikation und berücksichtigt die pharmakokinetischen Eigenschaften. In der Regel ist eine einzelne präoperative Dosis ausreichend. Bei längerdauernden Eingriffen ist, insbesondere bei Verwendung eines Antibiotikums mit kurzer Halbwertszeit, eine zweite intraoperativ applizierte Dosis rational begründbar. Eine längerdauernde, vor allem mehrtägige Antibiotikaprophylaxe ist hingegen für diese Indikation nicht mit Studiendaten belegt.

Endokarditisprophylaxe

Im Gegensatz zur präoperativen Antibiotikaprophylaxe, deren Ziel die Verhinderung postoperativer Komplikationen im Operationsgebiet ist, zielt die Endokarditisprophylaxe auf die Prävention der bakteriellen Endokarditis bei vorbestehenden Klappenläsionen. Die wichtigsten Erreger der bakteriellen Endokarditis in Zusammenhang mit invasiven Eingriffen sind vergrünende Streptokokken als Vertreter der Mundflora sowie Streptococcus bovis und Enterokokken als Vertreter der intestinalen Flora. Die Endokarditisprophylaxe ist deshalb bei Patienten mit vorbestehenden Klappenläsionen für zahnärztliche, kieferchirurgische, intestinale und urologische Eingriffe indiziert. Letztere umfassen auch Endoskopien im Bereich des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes. Im Gegensatz zur präoperativen Prophylaxe erfolgt die Endokarditisprophylaxe nach Möglichkeit peroral. Auch in dieser Situation sollte die erste Dosis, in der Regel ein Aminopenicillin (bei subdiaphragmalen Eingriffen kombiniert mit der parenteralen Gabe eines Aminoglykosids), kurz vor dem Eingriff eingenommen werden. Mit einer weiteren Dosis 6 Stunden später ist die Prophylaxe abgeschlossen.

Prophylaxe bei Immunsuppression

Die Antibiotikaprophylaxe bei Immunsuppression basiert in der Regel auf einer Risikoabschätzung, die sich wiederum auf die Beurteilung der zellulären Immunität, eventuell gekoppelt mit serologischen Daten, stützt. Bei HIV-infizierten Patienten wird die Indikation zur Prophylaxe der Pneumocystis-carinii-Pneumonie bei einer CD4-Lymphozytenzahl von unter 200 Zellen/μl gestellt. Bei einer CD4-Zellzahl von $< 100/\mu l$ besteht zusätzlich die Indikation zur Prophylaxe der disseminierten Infektion durch atypische Mykobakterien. Auch die Prophylaxe der Reaktivierung der zerebralen Toxoplasmose ist bei HIV-infizierten Patienten mit positiver Serologie gegeben. Neben der Primärprophylaxe dieser opportunistischen Infektionen kommt der Rezidivprävention mittels Dauersuppressionstherapie bei diesen Infektionen ebenso wie bei der Zytomegalie-Virus-Retinitis große Bedeutung zu.

Etwas anders präsentiert sich die Indikationsstellung bei or-

gantransplantierten Patienten. Die Inzidenz opportunistischer Infektionen ist in der frühen posttransplantären Phase besonders hoch. Diese Erkenntnis hat dazu geführt, daß die Prophylaxe verschiedener Infektionskrankheiten, insbesondere aber der Zytomegalie-Virus-Pneumonie, in der frühen Phase nach Transplantation sowie in Phasen verstärkter Immunsuppression (z.B. während Abstoßungstherapien mit OKT3) durchgeführt wird. Da die Immunsuppression sowohl bei HIV-infizierten Patienten als auch nach Organtransplantation in der Regel persistiert, ist bei diesen Patientenkollektiven eine Dauerprophylaxe indiziert. Diese erfolgt nach Möglichkeit peroral. Die Prophylaxe der Pneumocystis-carinii-Pneumonie wird vorzugsweise mit niedrig dosiertem Cotrimoxazol durchgeführt. Hingegen erfordert die Sekundärprophylaxe der Zytomegalie-Virus-Retinitis eine parenterale Dauersuppression mit Ganciclovir oder Foscarnet. Ersteres steht auch in oraler Galenik zur Verfügung.

Lokale Maßnahmen

Neben der systemischen Infektionsprophylaxe werden für verschiedene Indikationen lokale Antibiotikaprophylaxemethoden verwendet. Die selektive Darmdekontamination durch nichtresorbierbare Antibiotika reduziert die Zahl der intestinalen Pathogene und senkt das Infektionsrisiko, ausgehend von einer Translokation von Keimen oder Endotoxinen durch die Darmwand, insbesondere bei neutropenischen Patienten. In der orthopädischen Chirurgie trägt die Beimengung von Aminoglykosiden zum Knochenzement zu einer Reduktion des Infektionsrisikos insbesondere für Reimplantationen von Gelenkprothesen bei. Neuere Entwicklungen umfassen die Verwendung von Antibiotika-imprägnierten zentralvenösen Kathetern bei Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko. Dieser Kategorie zuzuordnen sind Patienten mit Knochenmarktransplantation und voraussichtlich langer Liegedauer der Katheter. Schließlich verdient die intraokuläre Implantation von Ganciclovir-Depots zur Rezidivprophylaxe nach CMV-Retinitis Erwähnung. Diese Beispiele zeigen, daß parallel zur Zunahme der Zahl immunsupprimierter Patienten auch die Zahl der Möglichkeiten und Verfahren zur Infektionsprophylaxe ansteigt.

SERVICE Infektionsprophylaxe

Literatur

Garner JS: The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for Isolation Precautions in Hospitals. Infect Control Hospital Epidemiology 17 (1996) 53–80
Diese Publikation enthält die aktuellen, revidierten Richtlinien zu Vorsichtsmaßnahmen und Isolation von Patienten in der Klinik sowie eine Diskussion der Entwicklung der Philosophie bezüglich Prävention übertragbarer Krankheiten.

Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance. Infect Control Hospital Epidemiolology 16 (1995) 105–113
Die Zunahme der Glykopeptidresistenz bei Enterokokken sowie die zur Eindämmung notwendigen Kontrollmaßnahmen sind detailliert dargestellt.

Mayhall CG (ed): Hospital Epidemiology and Infection Control. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo 1996
Fachbuch über Klinikshygiene mit aktuellem Literaturverzeichnis.

Keywords

nosocomial infection, vaccination

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V., Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel 030/45053638, Fax 030/45053911, Internet http://www.dgi.mwn.de/index.htm, E-Mail: dgi@ukrv.de

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Postf. 830231, 81702 München, Tel. 089/671088, Fax 089/6701434

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg, Tel. 06221/568310/-11, Fax 06221/565857

Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie e.V., Moltkestr. 43, 76133 Karlsruhe, Tel 0721/843226 oder 0721/9741801, Fax 0721/849309

Patientenliteratur

Illing S: Impfungen. 2. Aufl, Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-343-4

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Alexander M, Raettig H: Infektionskrankheiten, Epidemiologie, Klinik, Immunprophylaxe. 5. neubearb. u. erw. Aufl., Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-441305-1

Heininger U: Die Neubewertung von Pertussis und Parapertussis, Untersuchungen zur Diagnostik, Symptomatik, Epidemiologie und Impfprophylaxe der heutigen Pertussiserkrankungen. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104211-7

Spiess H: Impfkompendium. 5. neubearb. Aufl., Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-498905-0

9.2 Prinzipien der Infektionsdiagnostik

Jacques Gubler und Martin Krause

Aufgabe der Infektionsdiagnostik ist der Nachweis und die Identifikation von Erregern sowie die Ermittlung der Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Substanzen. Entscheidend für den diagnostischen Erfolg ist die Wahl des geeigneten Probenmaterials, der rasche und sachgerechte Transport, die Qualität des Labors sowie die ausführliche Übermittlung von

- klinischer Symptomatik
- klinischer Verdachtsdiagnose
- vermuteten Erregern
- aktueller Therapie

Die meisten Parasiten lassen sich bereits mikroskopisch nachweisen, bei bakteriellen Infektionen finden sich wichtige Hinweise auf den Erreger.
Die Bakterienkultur ist die Grundlage zur biochemischen oder molekulargenetischen Artbestimmung und zur Prüfung auf Empfindlichkeit gegenüber antibakteriellen Substanzen. Die Virenkultur ist aufwendig und daher speziellen Fragestellungen vorbehalten.
Die Resistenzprüfung bei Bakterien gibt Anhaltspunkte für die Auswahl geeigneter Medikamente.
Serologische Untersuchungen weisen den Erreger mittels Test-Antikörpern nach oder dienen dem Nachweis einer Antikörperbildung gegen den Erreger im Wirt. Der Nachweis der Infektion wird mit Verzögerung erbracht, da die Anwesenheit von Antikörpern nur dann beweisend ist, wenn ein zeitlicher Titeranstieg bzw. Titerablauf vorhanden ist. Der Titerablauf dient bei einzelnen Erkrankungen zur Therapiekontrolle.
Die molekulare Diagnostik (Gensonden, PCR u.ä.) ist erst für wenige Erreger in der Routinediagnostik etabliert, sie wird in Zukunft jedoch immer mehr an Gewicht gewinnen.

Mikrobiologische Diagnostik

Mikrobiologische Untersuchungen sind indiziert, wenn sich aus dem Resultat

- therapeutische
- prognostische
- epidemiologische

Konsequenzen ziehen lassen. Die Identifizierung des Erregers und die Empfindlichkeitstestung (bei Bedarf) bilden die Grundlage einer rationalen Therapie. Die gezielte Suche nach speziellen Erregern kann aus epidemiologischen Gründen gerechtfertigt sein, wenn die Gefahr einer Ausbreitung besteht (beispielsweise Poliomyelitis, multiresistente Krankenhauskeime, Diarrhoe bei Mitarbeitern in einer Küche).
Bei Virusinfektionen liegt der diagnostische Wert oft weniger in therapeutischen Konsequenzen als vielmehr in der Vermeidung unnötiger diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen (ungezielter Antibiotikaeinsatz). Der Virusdiagnostik kommt häufig eine wichtige prognostische und erhebliche epidemiologische Bedeutung zu.

Die Interpretation mikrobiologischer Untersuchungen hängt von den Testeigenschaften (Sensitivität und Spezifizität) und von der Prävalenz der Erkrankung im untersuchten Kollektiv ab. Mit steigender Prävalenz steigt die Aussagekraft eines positiven Testresultats (positiver Voraussagewert). Damit hat die klinische Wahrscheinlichkeit einer Diagnose vor Veranlassung einer Untersuchung einen direkten Einfluß auf die Aussagekraft des Resultats (s. Tab. 9.5).

- je höher die Sensitivität eines serologischen Tests, desto höher die Wahrscheinlichkeit, alle Individuen mit der gesuchten Erkrankung zu erfassen
- je höher die Spezifizität eines Tests, desto höher die Wahrscheinlichkeit, daß das Testresultat dem wirklichen Infektionszustand entspricht

Bei immundiagnostischen Tests wird der Begriff „Sensitivität" oder „Empfindlichkeit" auch für die minimale Menge Antigen oder Antikörper gebraucht, die mit dem Test erfaßt werden kann.
Mit dem Begriff „Spezifizität" oder „Genauigkeit" kann auch die Fähigkeit des Tests gemeint sein, das gesuchte Antigen bzw. den gesuchten Antikörper von anderen Antigenen und Antikörpern zu unterscheiden.

Tab. 9.5 **Berechnung von Testeigenschaften in serologischen Untersuchungen**

$$\% \text{ Sensitivität} = \frac{\text{echt positive}}{\text{echt positive + falsch negative}} \times 100$$

$$\% \text{ Spezifizität} = \frac{\text{echt negative}}{\text{echt negative + falsch positive}} \times 100$$

$$\% \text{ positiver Voraussagewert} = \frac{\text{echt positive}}{\text{echt positive + falsch positive}} \times 100$$

$$\% \text{ negativer Voraussagewert} = \frac{\text{echt negative}}{\text{echt negative + falsch negative}} \times 100$$

Probengewinnung und Transport

Das Ergebnis einer mikrobiologischen Untersuchung ist entscheidend abhängig von

- Probenwahl
- Probengewinnung
- Transport
- umfassender Information

Welche Proben für mikrobiologische Untersuchungen geeignet sind siehe Tabelle 9.6.
Der Stellenwert der dem Labor übermittelten Informationen kann nicht genug betont werden; sie sind entscheidend für eine erfolgreiche Diagnostik. Unerläßlich sind Angaben über

- klinische Symptome
- Art der Probe
- Ort der Probenentnahme
- Verdachtsdiagnose
- bereits begonnene antimikrobielle Therapie

Die Mitteilung der Verdachtsdiagnose ermöglicht es nicht nur, seltene Erreger zu finden, sondern nötigenfalls auch Vorsichtsmaßnahmen bei sehr ansteckenden Krankheiten zu treffen.

Repräsentatives Material
Die Probenentnahme sollte möglichst vor der Behandlung mit antimikrobiellen Substanzen und direkt am Infektionsherd unter Verhinderung der Kontamination mit normaler Flora erfolgen. Eiter aus der Tiefe eines Abszesses ist aussagekräftiger als Sekret aus einer oberflächlich mündenden Fistel.

Genügende Materialmenge
Da die Zahl der Mikroorganismen sehr gering sein kann, müssen genügend große Probenmengen entnommen werden. Gewebeproben oder Flüssigkeiten sind Abstrichen vorzuziehen. Tupferabstriche sollten nur für oberflächliche Haut- oder Schleimhautproben verwendet werden.

Sachgerechter Transport
Der Transport ins Labor hat sofort und auf schnellstem Weg zu erfolgen; sterile, bruchsichere und nötigenfalls mit speziellen Transportmedien versehene Behältnisse verhindern eine Kontamination der Probe und sichern das Überleben besonders empfindlicher Mikroorganismen.

Untersuchungsauftrag
Die Wahl der Untersuchungstechnik hängt ganz wesentlich vom Untersuchungsauftrag ab. Eine „Nachbestellung" ist nach der Erstverarbeitung selten möglich.

Sicherheit der Mitarbeiter
Der Sicherheit des Personals vor Ansteckung ist durch flüssigkeitsdichte Behälter (Drehverschluß) und Verzicht auf gefährliche Zusätze (aufgesetzte Nadeln usw.) Rechnung zu tragen.

Erregernachweis im Respirationstrakt

Die Luftwege sind normalerweise bis zum Kehlkopf mit Bakterien besiedelt, bei Intubation oder Tracheotomie bis zur Trachea und zu den Hauptbronchien. Die diagnostische Schwierigkeit besteht darin, echte, krankheitsverursachende Erreger von der Normalflora oder Kontaminationen zu unterscheiden.

- Nasenabstrich ausschließlich zur Suche von Trägern spezieller Keime (Staphylokokken usw.)
- Mundabstrich bestenfalls für den mikroskopischen Nachweis von Hefen geeignet
- Nasopharyngealsekret zum Nachweis von Bordetella pertussis (Keuchhusten), Corynebacterium diphtheriae (Diphtherie oder echter Croup), Respiratory syncytial virus (RSV) oder Parainfluenzaviren
- Rachenabstrich für β-hämolysierende Streptokokken, bei entsprechender Klinik oder Exposition Diphtherie oder Gonokokken

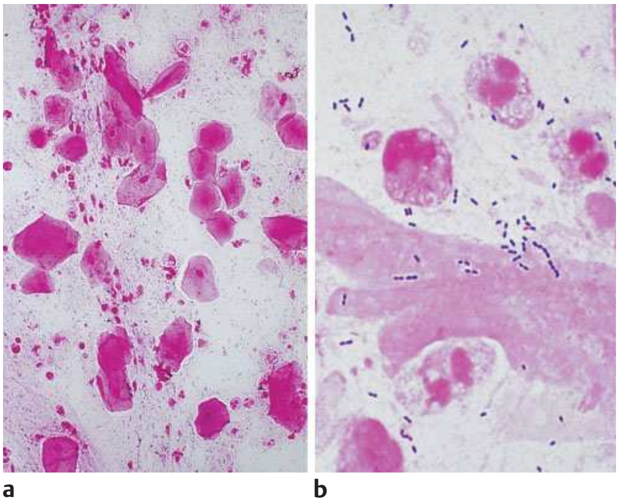
Für Streptokokken der Gruppe A sind kommerzielle Antigen-Suchtests erhältlich, die eine Sensitivität von 45–100% und eine Spezifizität von fast 100% erreichen. Ein positiver Test darf als diagnostisch relevant betrachtet werden, bei negativem Test muß bei entsprechender Klinik eine Infektion mit der Kultur ausgeschlossen werden. Diese Tests sind besonders für die ambulante Medizin geeignet, da sie ein positives Resultat innerhalb von Minuten anzeigen und damit den Transport ins Labor sparen.

Sputum

Die Mikroskopische Sputumuntersuchung ist indiziert bei Verdacht auf
- Mykobakterien
- Pneumocystis carinii
- Legionellen (Immunfluoreszenz)

Richtige Sputumgewinnung
- Mund mit Wasser spülen (Gebißprothesen entfernen)
- tief husten unter Anleitung und Überwachung
- Probe direkt ins Untersuchungsgefäß husten
- sofort zur Untersuchung weiterleiten

Durch Reizinhalation mit 2 ml 3% NaCl kann eine tiefe Expektoration zusätzlich gefördert werden.
Sputum ist oft mit Mundflora kontaminiert und daher, außer bei der Suche nach Mykobakterien oder Legionellen, von fraglicher Relevanz. Die häufigsten Erreger einer Pneumonie, nach denen im Sputum gesucht wird, besiedeln normalerweise den Mund- und Rachenraum. Eine Kontamination mit Mundflora kann dann angenommen werden, wenn mikroskopisch bei 100facher Vergrößerung pro Gesichtsfeld mehr als 25 Plattenepithelien gefunden werden (s. Abb. 9.1). Solche Proben sollten nicht weiter untersucht werden.



a b

Abb. 9.1 Infektionsdiagnostik – Gramfärbung
a) mit Mundflora kontaminierte Sputumprobe, pro Gesichtsfeld >25 Plattenepithelien und verschiedene Keime
b) Sputum bei Pneumokokken-Pneumonie, massenhaft Leukozyten sowie charakteristische grampositive Diplokokken

Trachealsekret und Bronchialsekret

Werden diese Sekrete durch transorale Aspiration, über einen Intubationstubus oder durch Bronchoskopie gewonnen, eignen sie sich nur für die Suche nach Erregern, die immer pathogen sind (Mycobacterium tuberculosis, Pneumocystis carinii, Legionellen). Für aussagekräftiges Untersuchungsmaterial zur Pneumoniediagnostik eignet sich das Doppelkatheterverfahren oder eine Bronchiallavage. Diese Art der Probengewinnung ist bei nosokomialer Pneumonie oder Verdacht auf Anaerobier indiziert.
Eine gut untersuchte, mit minimalen Komplikationen behaftete und erfolgreiche alternative Methode ist die transtracheale Punktion und Sekretgewinnung.

Tab. 9.6 **Eignung von Proben für mikrobiologische Untersuchungen**

	Mikroskopie	Kultur Bakterien	Kultur Pilze	Kultur Viren	PCR	Hinweise
Respirationstrakt						
Nasenabstrich	–	(+)	–	–	–	nur zur Suche von Trägern multiresistenter Keime, von Staphylokokken und eventuell Diphtherie-Nachweis
Nasopharyngealsekret	–	(+)	–	+	(+)	speziell für Suche von Bordetella pertussis, Respiratory Syncytial- und Influenzaviren
Mundabstrich	(+ Pilze)	–	–	–	–	ungeeignete Probe
Rachenabstrich	–	++	+	+	–	Streptokokken A: Antigentests
Sputum	++	+ ++ für Tbc	+	(+)	(+) Tbc, Legionellen	Kontamination mit Mundflora häufig
Tracheal- und Bronchialsekret	++	(+) ++ für Tbc	+	(+)	(+) Tbc, Legionellen	Kontamination mit Mundflora häufig
bronchoalveoläre Lavage	++	++	+	+	++ Tbc, Legionellen	
Nasennebenhöhlenpunktat	+	++	(+)	–	–	
Körperhöhlensekrete						
Liquor	++	++ inkl. Tbc	++	(+)	+ ++ für Herpes	Spezialuntersuchungen für Tbc und einzelne Bakterien
Pleurapunktat	++	++ inkl. Tbc	++	–	–	
Aszitespunktat	+	++	++	–	–	Probenentnahme in Blutkulturflaschen!
Gelenkpunktat	++	++ inkl. Tbc	+	(+)	(+)	
Gewebeproben	++	++ inkl. Tbc	++	(+)	+	besser geeignet als Abstrichtupfer
Wundsekret						
oberflächliche Wunde	–	(+)	+	++	–	häufig Kontamination mit normaler Hautflora
tiefe Wunde	++	++	++	+	+	
Blut	nur Parasiten	++	++	++	++	
Stuhl	nur Parasiten	++	(+)	+	+	
Urin						
Mittelstrahlurin	nur Sediment	++ inkl. Tbc	+	+	(+) LCR +	für den mikroskopischen Nachweis der Tbc ungeeignet
Dauerkatheterurin	–	–	–	–	–	meist ungeeignetes Material (Ausnahme: Pyelonephritis)
Genitalabstriche						
männliche Urethra	(+)	nur Gonokokken	–	evtl. Herpes	++ (und LCR)	evtl. Chlamydien, Mykoplasmen
Zervix / Vagina	+	+	+	(+)	++ (und LCR)	Mikroskopie zur Diagnose der bakteriellen Vaginose wichtig

++ gut geeignet
+ mäßig geeignet
(+) beschränkt geeignet für Einzelfälle
– ungeeignet

Erregernachweis in den Harnwegen

Hinweis
Eine sorgfältige Instruktion der Patienten ist erforderlich. Urin muß innerhalb einer Stunde verarbeitet werden, da sich die vorhandenen Bakterien stark vermehren, längere Wartezeiten können durch Kühlung bei 4 °C überbrückt werden.

Mittelstrahlurin eignet sich für die bakteriologische Untersuchung am besten, fehlende Epithelzellen im Sediment bestätigen die Qualität.
24 h-Sammelurin eignet sich nur für die Suche nach Parasiten, Urin aus Dauerkatheter ist immer bakteriell verunreinigt, ohne daß eine Indikation zur Therapie besteht.

Spezialfälle (Infektionen der äußeren Genitals, Anaerobierinfektionen) sind die Indikation für eine suprapubische Punktion.
Als Screening für Harnwegsinfektionen eignen sich Streifentests (Leukozyten-Esterase oder Nitrit). Die Benetzung von Eintauchmedien unmittelbar nach dem Lösen stellt eine elegante Methode dar, um semiquantitative Angaben über den Bakteriengehalt des Urins zu erhalten.
Liegen Symptome einer Infektion vor, stellen normalerweise Reinkulturen mit Bakterien $> 10^4$/ml Urin klinisch relevante Befunde dar. Dieser Wert darf jedoch nicht als absolute Grenzschwelle angesehen werden, da bei jungen Frauen mit akutem Dysurie-Syndrom 100 Bakterien/ml, bei Männern 1000 Bakterien/ml Urin signifikant sein können.
Für den Nachweis von Hefen im Urin bestehen keine mit der Bakteriurie vergleichbare Korrelationen zwischen Keimzahl und Harnwegsinfektion. Der Befund ist in jedem Fall individuell zu werten.
Sollen Viren, Mykobakterien, Brucellen, Leptospiren oder Mykoplasmen im Urin nachgewiesen werden, gelten die gleichen Ansprüche an Probengewinnung und Transport, für die spezielle Verarbeitung muß mit dem entsprechenden Labor Kontakt aufgenommen werden.

Erregernachweis in Blutkulturen

Der Nachweis von Erregern im Blut hat in der Infektionsdiagnostik einen hohen Stellenwert, da er häufig mit einer schweren Infektion gleichzusetzen ist. Die Blutentnahme zur Kultur hat nach sorgfältiger Desinfektion der Einstichstelle unter Asepsis zu geschehen, um eine Kontamination des Bluts mit Hautkeimen und damit falsch positive Resultate zu verhindern.
Bakteriämien sind häufig intermittierend (Ausnahme: kontinuierliche Bakteriämie bei Endokarditis) und von geringer Bakteriendichte. Die Entnahme von 2 Blutkulturen pro 24 Stunden genügt in den meisten Fällen. Kommen Hautkeime als Erreger in Frage oder soll die kontinuierliche Bakteriämie bewiesen werden, sind maximal 3 Blutkulturen indiziert. Die meisten Bakteriämien (außer bei Kleinkindern) haben eine geringe Bakterienkonzentration. Daher ist die Entnahme eines ausreichenden Blutvolumens wichtig. Für Erwachsene werden pro Kultur 15–20 ml Blut entnommen, meist auf eine aerobe and eine anaerobe Blutkulturflasche verteilt. Da Fieber ein zwar häufiges, aber keineswegs obligates Symptom bei Bakteriämien darstellt, darf für die Indikationsstellung zur Blutkulturentnahme keinesfalls allein auf eine erhöhte Temperatur geachtet werden. Bei Verdacht auf spezielle Erreger muß die entsprechende Fragestellung dem Labor mitgeteilt werden da Blutkulturen, beispielsweise bei der Suche nach Brucellen oder gewissen Endokarditiserregern, länger als üblich bebrütet werden, oder spezielle Kulturmedien (Bartonella henselae, Mykobakterien) benötigen. Zur Viruskultur wird Blut mit Heparin versetzt weitergeleitet.

Morphologische Diagnostik

Die mikroskopische Untersuchung von Proben dient
- einer ersten Suche nach Bakterien bis zum Erhalt der Kulturergebnisse
- der morphologischen Einteilung von Bakterien anhand ihrer Form und ihres Färbeverhaltens und damit der Wahl der primären Therapie
- dem Nachweis und der Artbestimmung von Parasiten in Blut, Stuhl, Urin und anderen Körperflüssigkeiten
- dem Nachweis einzelner Viren (Elektronenmikroskopie)

Neben ungefärbten Nativpräparaten kommen verschiedene Färbemethoden zur Anwendung (s. Tab. 9.7).

Tab. 9.7 **Häufig verwendete Färbungen zum Nachweis von Mikroorganismen**

Färbung	gesuchte Erreger
– Gram	– Bakterien, Hefen
– Methylenblau	– Bakterien, Hefen
– Tusche	– Kryptokokken im Liquor
– Ziehl-Neelsen	– Mykobakterien
– Auramin-Rhodamin	– Mykobakterien (empfindlicher als Ziehl-Neelsen)
– modifizierte säurefeste Färbung	– Nocardien, Cryptosporidien
– Giemsa	– Plasmodien, Leishmanien, Trypanosomen, Filarien
– Silberfärbung	– Pneumocystis carinii, Pilze (Pathologie)
– Toluidinblau	– Pneumocystis carinii

Mikroskopische Untersuchungen sind in der Regel schnell und ohne großen Aufwand durchführbar. Neben der Lichtmikroskopie werden die Phasenkontrast- und Dunkelfeldmikroskopie sowie die Fluoreszenzmikroskopie eingesetzt. Bakterien werden erst ab 1000facher Vergrößerung im Lichtmikroskop sichtbar, wobei Keimzahlen von mind. 10 000–100 000/ml notwendig sind. Raster- und Elektronenmikroskopie dienen dem Nachweis von Viren. Bei entsprechender Klinik kann eine Verdachtsdiagnose gestellt werden, die die Wahl der primären Therapie entscheidend beeinflußt.

Nachweis von Bakterien

In ungefärbten Nativpräparaten, hauptsächlich von Urin, können Bakterien lebend nachgewiesen werden; Kontrasterhöhung durch Dunkelfeld- und Phasenkontrastmikroskopie. Daneben kommen die Einfachfärbung (Methylenblau) und die Differentialfärbung (nach Gram und Ziehl-Neelsen) zur Anwendung (s. Tab. 9.8). Anhand der Anfärbbarkeit des Erregers können Aussagen über den Wandaufbau getroffen werden, was wichtige Implikationen für die Pathogenese und die Therapie der Erkrankung hat.
Manche Bakterien wie Rickettsien, Chlamydien oder Legionellen lassen sich lichtmikroskopisch schwer nachweisen. Mit Fluoreszenzfärbungen lassen sich diese Erreger mit größerer Empfindlichkeit suchen (Auraminfluoreszenz bei der Darstellung von Mykobakterien). Die Methode wird durch die Verwendung spezieller Antikörper in der Immunfluoreszenz verfeinert.

Nachweis von Viren

Der elektronenmikroskopische Virusnachweis ist aufwendig und wird nur in speziellen Fällen wie Tollwutverdacht angewandt. Für die Hauptindikation, den Nachweis von Herpesviren, ist dieses Verfahren durch molekulare Methoden ersetzt (s. Tab. 9.9).

Tab. 9.8 **Identifizierung von Bakterien**

morphologisch	physiologisch	biochemisch/molekularbiologisch
– Form (Kugel, Stäbchen, Spirale) – Pseudozellverbände (Haufen, Ketten, Diplokokken) – Färbeverhalten (grampositiv, gramnegativ) – Flagellen (Vorhandensein, Anordnung) – Kapsel (ja, nein) – Sporen (Form, Bildung)	– Enzyme – Endprodukte des Stoffwechsels (z. B. organische Säuren) – Resistenz/Empfindlichkeit gegenüber chemischen Noxen – Merkmale im anabolen Stoffwechsel (z. B. Zitrat als alleinige Kohlenstoffquelle)	– DNA-Struktur (Basensequenz) – Aufbau des Mureins der Zellwand – Antigenstruktur (z. B. Kapselquellung mit spezifischen Antikörpern bei Pheumokokken) – mit Antikörpern nachweisbare Feinstrukturen (z. B. von Geißelprotein oder Polysacchariden der Zellwand oder Kapsel)

Tab. 9.9 **Virologische Diagnostik**

	Methode	Nachweis von
Isolierung	– Anzüchten in Zellkulturen usw.	– Infektiosität – Pathogenität
direkter Nachweis	– Elektronenmikroskopie, EIA, IF, PCR usw. – In-situ-oder Filterhybridisierung	– Viruspartikel – Antigen – Genom
Serologie	– EIA, IF, RIA usw.	– Antikörper

Nachweis von Parasiten

Die wichtigste parasitologische Untersuchungstechnik ist der direkte, mikroskopische Nachweis des Erregers bzw. von dessen Larven und Eiern. Endoparasitenwerden meist mikroskopisch im Stuhl, Urin oder Blut, seltener im Gewebe nachgewiesen (s. Tab. 9.10). Die häufigsten Protozoen wie Amoeben, Lamblien, Plasmodien, Trypanosomen und Leishmanien lassen sich mit einfachen Methoden anfärben, während für die vor allem bei HIV-Infizierten vorkommenden Stuhlerreger der Familie Cyclospora (Kryptosporidien, Mikrosporidien usw.) spezielle Färbungen notwendig sind. Von Würmern werden im Stuhl Wurmteile oder Eier, im Blut die Larvenformen gefunden. Die mikroskopische Untersuchung ermöglicht die Artbestimmung, Kulturen sind nur selten möglich. Der Wert serologischer Untersuchungen ist abhängig vom gesuchten Parasiten.

Tab. 9.10 **Diagnostik der parasitären Erkrankungen**

Erreger	Krankheit	Blut	Stuhl	Urin	Duodenalsaft	Punktion oder Biopsie	Kultur	Serologie
Entamoeba histolytica	intestinale Amöbiasis extra-intest. Amöbiasis	–	+++ +	– –	– –	Dickdarm Leber	+ +	++ ++++
Giardia lamblia	Lambliasis	–	++++	–	++++	–	–	–
Plasmodium falciparum	Malaria tropica	++++	–	–	–	–	+	–
Plasmodium vivax Plasmodium ovale	Malaria tertiana	++++	–	–	–	–	–	–
Plasmodium malariae	Malaria quartana	++++	–	–	–	–	–	–
Toxoplasma gondii	Toxoplasmose	+	–	–	–	Lymphknoten	+	++++
Leishmania tropica u.a.	kutane Leishmaniose	–	–	–	–	Haut	+++	–
Leishmania braziliensis	Schleimhautleishmaniose	–	–	–	–	Schleimhaut	+++	++
Leishmania donovani u.a.	viszerale Leishmaniose (Kala Azar)	–	–	–	–	Knochenmark, Milz	+++	+++
Trypanosoma gambiense	afrikanische Trypanosomiasis	+++	–	–	–	Lymphknoten, Liquor	+++	+++
Trypanosoma rhodesiense	Schlafkrankheit							
Trypanosoma cruzi	Chagas Krankheit	+++	–	–	–	Liquor	++	+++
Ankylostoma duodenale Necator americanus	Hakenwurmkrankheit	–	++++	–	+	–	–	–
Strongyloides stercoralis	Strongyloidiasis	–	++++	–	++++	–	+	+
Ascaris lumbricoides	Ascaridiasis	–	++++	–	–	–	–	–
Trichuris trichiura	Trichuriasis	–	++++	–	–	–	–	–
Enterobius vermicularis	Oxyuriasis	–	++++	–	–	–	–	–
Trichinella spiralis	Trichinosis	–	–	–	–	Muskeln	–	++++
Loa Loa	Loasis, Filariose	++++	–	+	–	–	–	+++

Tab. 9.10 *Fortsetzung*

Erreger	Krankheit	Blut	Stuhl	Urin	Duodenalsaft	Punktion oder Biopsie	Kultur	Serologie
Onchocerca volvulus	Onchocercosis	–	–	++	–	Skin-Snips	–	+++
Wucheria bankrofti Brugia malayi	lymphatische Filariose	++++	–	++	–	–	–	+++
Schistosoma haematobium	Blasenbilharziose	–	+	++++	–	Rektum, Blase	–	+++
S. mansoni	Darmbilharziose	–	+++	–	–	Rektum	–	+++
S. japonicum	hepatolienale Bilharziose	–	+++	–	–	Rektum	–	+++
Taenia solium Taenia saginata	Taeniasis (Bandwurmkrankheit)	–	++++	–	–	–	–	–
Taenia solium	Cysticercosis	–	–	–	–	Muskel	–	++
Echinococcus species	Echinokokkose	–	–	–	–	–	–	++++

++++ Methode der Wahl
+++ gute Methode
++ Methode mit mässiger diagnostischer Ausbeute
+ nur für Spezialfälle – ungeeignete Methode

Kulturelle Diagnostik

Die Kultur eines Erregers ist der stichhaltigste Nachweis für sein Vorhandensein und seine Lebensfähigkeit im Probenmaterial. Sie ist die Grundlage für die Artbestimmung und die Resistenzprüfung. Erst nach der Isolierung eines Erregers in der Kultur sind weitere Untersuchungen, beispielsweise nach pathogenen Eigenschaften oder genetischer Verwandtschaft bei der Untersuchung von Epidemien, möglich. Bereits bevor eine definitive Identifikation des Isolats vorliegt, können präliminäre Tests den Arzt bei der Interpretation führen (s. Plus 9.7).

- Bakterien wachsen, von einzelnen Ausnahmen abgesehen, auf unbelebten Kulturmedien, bei strikten Anaerobiern darf die Atmosphäre keinen Sauerstoff enthalten; Kulturmedien; Temperatur und Bebrütungsdauer unterscheiden sich je nach Bakterienart
- Pilze sind meist anspruchslos, brauchen für das Wachstum jedoch längere Zeit (5–10 Tage); Pilze, die systemische Krankheiten verursachen, wachsen bei 37 °C, apathogene Saprophyten oft nicht
- Viren wachsen wie Rickettsien auf Zellkulturen
- für den Nachweis von Parasiten ist die Kultur unnötig
- manche Bakterien (Treponemen) oder Viren (HPV) lassen sich zwar mikroskopisch oder molekulardiagnostisch nachweisen, ihre Kultur ist bis jetzt jedoch nicht gelungen

Bakterienkulturen

Wachstum von Bakterien läßt sich am Auftreten von Kolonien auf festen Medien oder Trübung von Flüssigmedien erkennen, Wachstum von Rickettsien wird an den zellschädigenden (zytopathischen) Effekten in der Zellkultur nachgewiesen. Die Dauer bis zum sichtbaren Nachweis ist von der Erregermenge in der Probe (Inokulum) sowie von der Wachstumsgeschwindigkeit abhängig. Für die häufigsten pathogenen Bakterien ist ein Wachstum nach spätestens 48 Stunden sichtbar. Mykobakterien brauchen wegen ihrer niedrigen Wachstumsrate oft mehrere Wochen bis zum Nachweis.

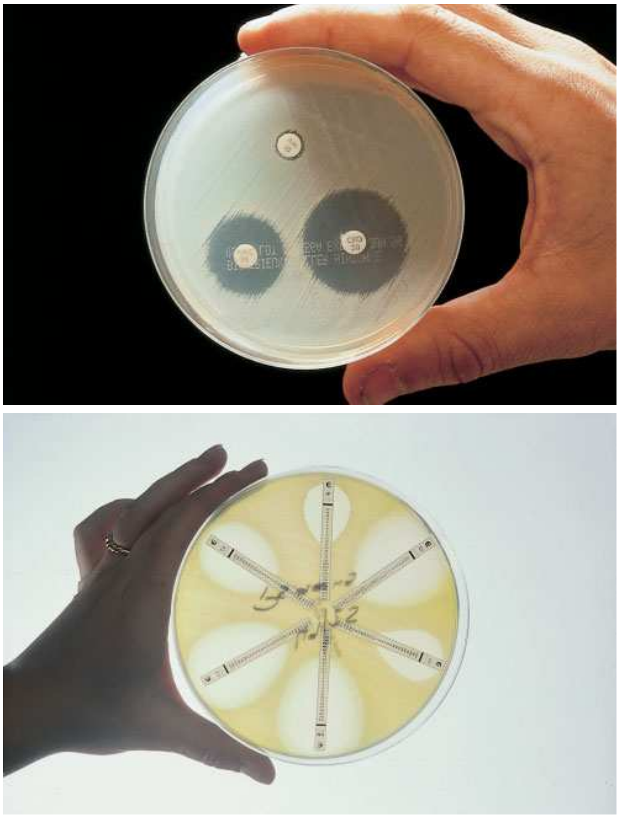
Das Wachstumsverhalten in bezug auf Sauerstoff unterteilt Bakterien in obligate Aerobier (Sauerstoff notwendig) und obligate Anaerobier (Sauerstoff toxisch). Die meisten klinisch relevanten Bakterien wachsen sowohl in Anwesenheit wie in Abwesenheit von Sauerstoff und werden den fakultativen Anaerobiern zugerechnet. Anaerobier finden sich bei schleimhautnahen Infektionen, insbesondere im Bereich des Mundes, des Abdomens und des Genitals.
Beim Vorliegen einer Reinkultur können Bakterien identifiziert (s. Tab. 9.8) und auf die Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika getestet werden (s. Abb. 9.2). Aus der Summe der Reaktionen, der Morphologie und des Verhaltens in der Gramfärbung folgt die Identifikation, die in vielen Fällen mit einem charakteristischen Krankheitsbild verbunden ist.

PLUS

9.7 Erregerinterpretation

Als erste Information von in Kultur nachweisbaren Erregern steht das Resultat der Gramfärbung zur Verfügung. Bei grampositiven Kokken kann die Art der Hämolyse auf Blutagarplatten Rückschlüsse auf den Erreger erlauben. Eine klare Hämolysezone oder β-Hämolyse wird bei Staphylokokken sowie bei Streptokokken vor allem der Serogruppen A und B beobachtet. Vergrünende oder α-Hämolyse kommt vor bei Pneumokokken und vielen Viridans-Streptokokken. Mittels Zusatz von Wasserstoffperoxid kann der Katalase-Test durchgeführt werden, der bei Staphylokokken positiv, bei Streptokokken negativ ausfällt. S. aureus unterscheidet sich von koagulasenegativen Staphylokokken durch die Fähigkeit, zugesetztes Plasma zu verklumpen. Für die Durchführung eines Schnelltests stehen Latex-Agglutinations-Verfahren zur Verfügung (s. Abb. 9.3), allerdings muß das Resultat durch eine zweite Testmethode wie Koagulation im Röhrchen bestätigt werden. Gramnegative Stäbchen lassen sich durch die Vergärung von Laktose auf gewissen Medien preliminär näher definieren. Der Oxidase-Test unterscheidet positive Pseudomonaden von den negativen Enterobacteriaceae.
Wesentliche Rückschlüsse und Konsequenzen für die Therapie lassen sich somit schon in diesem frühen Stadium der Erregeridentifikation ziehen, wenn alle Informationen zwischen Bakteriologielabor und Klinik ausgetauscht werden.

Die Kultur besonders kontagiöser Erreger wie Chlamydien und Rickettsien ist Speziallabors mit entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen vorbehalten.



a

b

Abb. 9.2 Infektionsdiagnostik – Resistenzprüfung
a) Plättchentest (disk-diffusion nach Kirby-Bauer)
b) Streifentest

Interpretation der Ergebnisse

Wird Bakterienwachstum in der Kultur beobachtet, besteht die erste Aufgabe in der Interpretation der Wertigkeit des Isolats. Die Besiedelung von Körperoberflächen und Schleimhäuten mit Erregern, ohne krankmachende Wirkung oder entzündliche Reaktion, bezeichnet man als Kolonisation. Der Nachweis solcher Keime darf deshalb nicht auf eine Infektion schließen lassen.
Um isolierte Bakterien als Ursache einer Infektion zu betrachten, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:
- das Bakterium kommt in mehr als einer Probe einer ansonsten sterilen Körperflüssigkeit vor oder gehört nicht zu den häufigen Kontaminanten
- die klinischen Symptome der Infektion sind mit dem Isolat vereinbar

Der Kliniker muß immer das Krankheitsbild, den Ort und die Art der Probenentnahme, den Erreger sowie dessen Menge miteinander in Verbindung bringen, bevor definitive Schlüsse gezogen werden. An die Möglichkeit einer Kontamination muß immer gedacht werden. Eine Kontamination der Probe kommt während der Entnahme, beim Transport oder der Verarbeitung zustande. Häufige Kontaminanten sind
- Keime der Normalflora wie koagulasenegative Staphylokokken
- Keime des Oropharynx wie vergrünende Streptokokken
- Umgebungskeime wie Bacillaceae

Viruskulturen

Proben zur Virus-Isolierung müssen so früh wie möglich im Krankheitsverlauf entnommen werden, da die Virusproduktion im Organismus bereits vor Einsetzen der körperlichen Symptomatik stattfindet. Es muß genügend Material entnommen werden, das in einem mit Antibiotika versetzten Kulturmedium rasch und gekühlt transportiert werden sollte. Da ein klinisches Symptom durch verschiedene Viren hervorgerufen werden kann, ist die Festlegung auf das zu suchende Virus und damit die Zellkulturart oft schwierig. Viren wachsen vor allem auf menschlichen und tierischen Zellkulturen. Das virale Wachstum ist nach 2–14 Tagen sichtbar.
Viren werden auf Grund ihrer Infektiosität und Pathogenität nachgewiesen (s. Tab. 9.9). Die Virusvermehrung in der Zellkultur führt zu morphologischen Veränderungen durch Schädigung der Zellen, die als zytopathischer Effekt mikroskopisch nachgewiesen wird und zur ersten diagnostischen Einteilung dient. Läßt sich der Effekt durch Zugabe spezifischer Antikörper blockieren, so ist die Bestimmung des Virustyps möglich. Infizierte Zellen können an ihrer Oberfläche Virusantigene aufweisen, noch bevor zytopathische Effekte nachweisbar sind. Durch Darstellung dieser Antigene mit Immunfluoreszenz kann der Erreger in kurzer Zeit nachgewiesen werden (s. Tab. 9.9). Diese Methode liegt beispielsweise dem Nachweis des early-Antigens bei Infektionen mit dem Zytomegalievirus zugrunde. Bei negativem Ergebnis kann eine Infektion nicht ausgeschlossen werden, da nur reife, d. h. infektiöse Viren erfaßt werden. Latente Viren in den Zellen werden nicht nachgewiesen. Bei Viren, die zur Latenz befähigt sind (z. B. Herpesviren), muß zur Differenzierung zwischen Primärinfektion und Rekurrenz der Nachweis einer Serokonversion, d. h. der Übergang von einer frühen (IgM-Antikörper) in eine späte (IgG-Antikörper) Immunantwort, erfolgen.

Resistenzprüfung

Mit der Resistenzprüfung wird versucht, in vitro Aussagen über die Wirkung von Medikamenten auf Erreger in vivo zu gewinnen. Die Resistenzprüfung kann nur ein Hilfsmittel bei der Wahl von Medikamenten sein und garantiert keineswegs den klinischen Erfolg einer Therapie. Die Wirksamkeit einer Substanz steht in vivo unter dem Einfluß von
- Pharmakokinetik
- Abwehrlage des Patienten
- Penetration an den Infektionsherd
- Interaktion mit anderen Erregern

Eine Resistenzprüfung ist indiziert, wenn ein Erreger aus einer normalerweise sterilen Probe (Blut, Liquor, Gewebe ohne Schleimhautkontakt usw.) isoliert wird, und bei Erregern wie Enterobacteriaceae, deren Resistenzverhalten stark variiert. Bei Anaerobiern ist sie auf Grund des erheblichen Aufwands nur bei schwerwiegenden Infektionen indiziert.

Prinzip

In Kultur isolierte Erreger werden unter genau definierten standardisierten Bedingungen verschiedenen Konzentrationen antimikrobieller Substanzen ausgesetzt. Wächst der Erreger oberhalb einer definierten Konzentration, wird er als resistent für diese Substanz bezeichnet.

minimale Hemmkonzentration (MHK)
- Konzentration einer Substanz, die einen Erreger am Wachstum hindert, ohne ihn abzutöten

minimale bakterizide Konzentration (MBK)
- Konzentration einer Substanz, die ausreicht, um einen Erreger abzutöten

Da diese Tests sehr arbeitsintensiv sind, wird in Routinelabors meist die disk-diffusion nach Kirby-Bauer angewandt. Mit dieser Methode sind nur qualitative Aussagen wie „empfindlich", „resistent" oder „intermediär" möglich (s. Abb. 9.2). „Empfindliche" Erreger können mit einer adäquaten Dosis der geprüften Substanz erfolgreich behandelt werden, „intermediäre" erfordern außergewöhnlich hohe Konzentrationen, „resistente" werden durch die Prüfsubstanz wenig beeinflußt.

Spezielle Prüfmethoden

Während für die meisten Infektionen qualitative Angaben genügen, ist bei schweren Infektionen wie Endokarditis, Osteomyelitis und Implantatinfektionen die quantitative Bestimmung der Empfindlichkeit (MHK) notwendig. Klassischerweise werden Dilutionsmethoden eingesetzt, seit wenigen Jahren steht auch ein Streifentest mit integriertem Konzentrationsgradienten zur Verfügung (s. Abb. 9.2). Durch den Vergleich von MHK und erreichbaren Konzentrationen in Serum und Gewebe läßt sich eine optimale Therapie planen.
Die Bestimmung der Serumbakterizidie, d. h. der Nachweis, daß Patientenserum in Verdünnung die verantwortlichen Bakterien abzutöten vermag, hat eine beschränkte Aussagekraft und findet nur in Spezialfällen Anwendung (außergewöhnliche Erreger oder Infektionen, inadäquates Therapieansprechen).

Resistenzprüfung bei bakteriellen Erregern

Die Resistenzprüfung ist indiziert bei S. aureus, Enterobacteriaceae, Pseudomonas und bei Erstisolation von Mycobacterium tuberculosis, unnötig ist sie bei Bakterien, die erfahrungsgemäß für ein bestimmtes Antibiotikum empfindlich sind, wie Meningokokken oder β-hämolysierende Streptokokken für Penicillin.
Die Resistenzentwicklung einzelner Erreger gegenüber antibiotischen Substanzen, beispielsweise Pneumokokken auf Penicillin, macht jedoch eine dauernde Anpassung dieser generellen Empfehlung notwendig. Mit dem Aufkommen grampositiver multiresistenter Keime wie den Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) oder Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) gewinnt die routinemäßige Resistenzprüfung dieser Erreger auch aus epidemiologischen Gründen immer mehr an Bedeutung. Als Auslöser nosokomialer Epidemien sind MRSA, VRE, multiresistente tuberkulöse Mykobakterien und gramnegative Erreger, die Breitspektrum-Betalaktamasen bilden (Resistenz gegen 3. Generation-Cephalosporine), besonders gefürchtet.
Anaerobier werden nur selten auf ihre Resistenz gegenüber antimikrobiellen Substanzen geprüft. Sinnvoll ist dies, wenn es sich um schwerwiegende Infektionen wie Hirnabszesse, Fremdkörperimplantate u. ä. handelt.
Die Resistenzprüfung von Keimen der Normalflora, die Proben kontaminiert haben, ist nicht sinnvoll.

Resistenzprüfung bei Viren und Pilzen

Die Resistenzprüfung bei Pilzen und Viren ist nicht standardisiert. Für Viren erfordert sie eine aufwendige Viruskultur, die nur in Speziallabors durchgeführt wird. Pilze können mit den gleichen Methoden wie Bakterien geprüft werden, für die Resultate bestehen jedoch weniger klare Standardisierungskriterien oder Angaben zur klinischen Relevanz.

Serologische Diagnostik

Die serologische Diagnostik findet vor allem zum Nachweis viraler Erkrankungen Verwendung, ist jedoch auch bei bestimmten parasitären oder bakteriellen Erkrankungen (Lues) von Nutzen (s. Tab. 9.10 und Tab. 9.11). Die Bedeutung des Antikörpernachweises liegt vor allem in der Absicherung der Diagnose und Beurteilung des Therapieverlaufs.

Tab. 9.11 **Sinnvolle serologische Untersuchungen bei Bakterien**

Erreger	Erkrankung	Befunde
Legionellen	Legionellen-Pneumonie	Titeranstieg gelegentlich erst nach 5–6 Wochen! Serologie vor allem für L. pneumophila (für den häufigen Serotyp I ist der Antigennachweis im Urin hochempfindlich und spezifisch)
Mykoplasmen	Mykoplasmen-Pneumonie	hohe IgG-Titer können über 1 Jahr persistieren
Chlamydia pneumoniae	Chlamydien-Pneumonie	vierfacher IgG-Titeranstieg oder IgM-Titer > 1 : 16 spricht für akute Infektion
Rickettsien	Q-Fieber: akute Pneumonie chronische Endokarditis	für chronische Infektionen (Endokarditis) Antikörper gegen Phasen-I- und Phasen-II-Antigen
Bartonella henselae	Katzenkratzkrankheit bakterielle Angiomatose	serologische Untersuchungsmethoden nur beschränkt etabliert
Leptospiren	Leptospirose (M. Weil)	verschiedene Serovare
Brucellen	Brucellose (M. Bang)	Kreuzreaktionen mit Yersinien, Francisella oder Vibrionen
Treponema pallidum	Syphilis	Titerverlauf zur Therapiekontrolle möglich
Borrelia burgdorferi	Borreliose Lyme-Krankheit	Titerverlauf zur Therapiekontrolle nicht geeignet Sensitivität und Spezifizität der Untersuchung variabel Aussagekraft der Serologie beschränkt

Prinzip

Die serologische Diagnostik beruht auf der spezifischen Bindung eines Antikörpers (AK) an das entsprechende Antigen (AG). Diese Bindung wird im Testverfahren auf unterschiedliche Art und Weise sichtbar gemacht.
Bei der Suche nach einem Antigen, meist ein Bestandteil der Oberfläche eines Erregers wie Kapsel-Polysaccharid, wird der Probe ein spezifischer, häufig monoklonaler Antikörper zugesetzt. In der Immunpräzipitation wird der AG-AK Komplex zum Ausfällen gebracht; in den Enzym-Immunoassays (EIA, ELISA) bewirken an Antikörper gebundene Enzyme durch eine chemische Reaktion einen meßbaren Farbumschlag im Testsystem (s. Abb. 9.4). Sind die Antikörper mit festen Partikeln, einem Farbstoff (z. B. Immunfluoreszenz) oder Enzymen verbunden, läßt sich die Bindung darstellen. Die Agglutination natürlicher (z. B. Erythrozyten) oder künstlicher (z. B. Latexkügelchen) Partikel macht die brükkenbildende AG-AK-Reaktion für das Auge sichtbar (s. Abb. 9.3); in der Komplementbindungsreaktion (KBR) unterbleibt die Hämolyse von Testerythrozyten, wenn Komplement an einen AG-AK-Komplex gebunden wird.

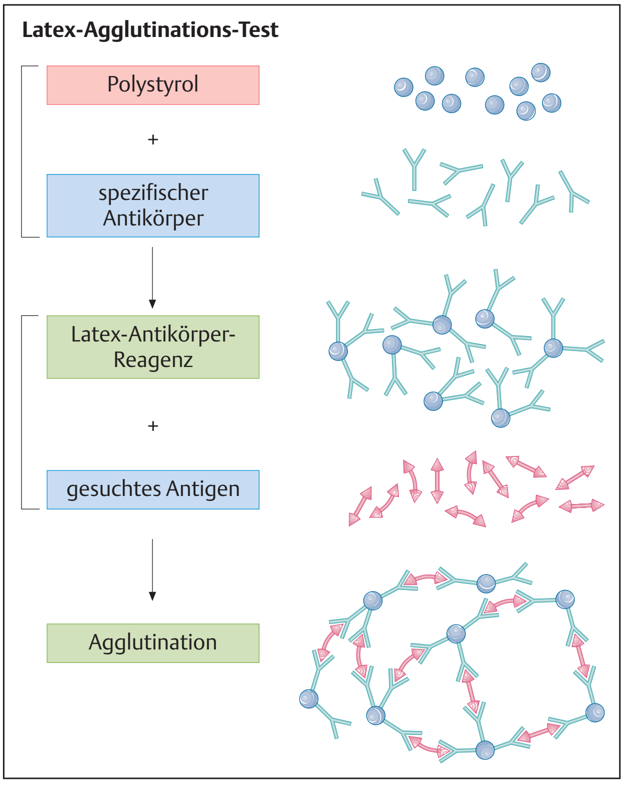


Abb. 9.3 Latex–Agglutinationstest

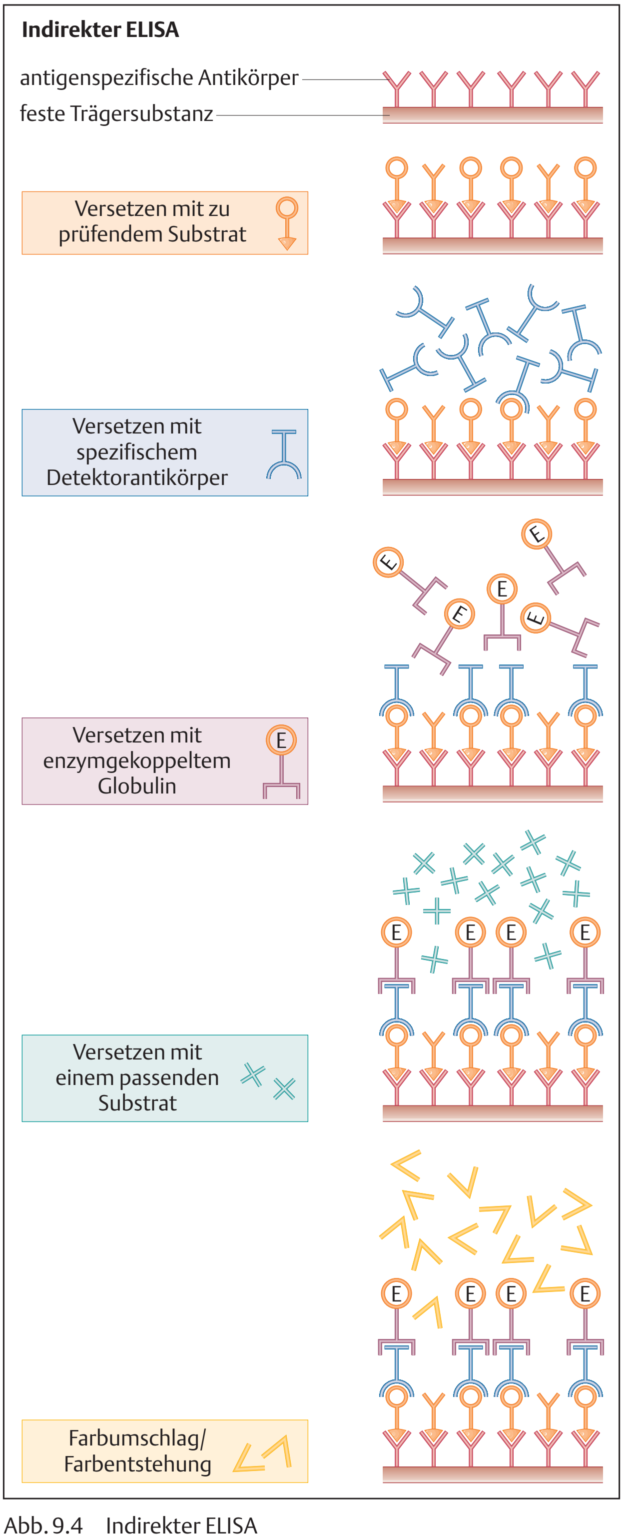


Abb. 9.4 Indirekter ELISA

Interpretation der Ergebnisse

Zur Interpretation von serologischen Resultaten sind Kenntnisse über die Empfindlichkeit (Sensitivität) und Genauigkeit (Spezifizität) der angewandten Methode unerläßlich (s. Tab. 9.5). Die Aussagekraft eines Testresultats hängt nicht nur von den Testeigenschaften, sondern auch von der klinischen Wahrscheinlichkeit der Erkrankung ab. Daneben muß die Möglichkeit von Kreuzreaktionen, die Persistenz von Antikörpern und falsch negativer Resultate bei einem Überschuß des gesuchten Antigens oder Antikörpers (Prozonen- oder Postzonen-Effekt) in Betracht gezogen werden.

Mit einer einzelnen Untersuchung kann eine früher durchgemachte Infektion anhand der vorhandenen IgG-Antikörper bestätigt werden. Für die Diagnose einer akuten Infektion genügt eine einzelne Untersuchung höchstens beim Antigen-Nachweis oder in bestimmten Fällen (z. B. Hepatitis A und B) bei der Bestimmung der IgM-Antikörper. In allen anderen Fällen ist eine Wiederholung der Untersuchung im Abstand von 7–14 Tagen nötig, um einen Titerablauf zu do-

kumentieren. Meist gilt ein vierfacher Titeranstieg in zwei Proben, die mindestens mit einer Woche Abstand entnommen wurden, als beweisend für eine frische Infektion. Als Ausnahme gilt der positive Ausfall einer einmaligen serologischen Untersuchung bei parasitären Erkrankungen, wenn die Betroffenen sich mehrheitlich außerhalb der Endemiegebiete aufhalten und typische Krankheitssymptome aufweisen.

Molekulare Diagnostik

In der molekularen Diagnostik werden Teile der Erbsubstanz von Mikroorganismen nachgewiesen. Molekulare Diagnosemethoden und insbesondere Amplifikationsmethoden können auch ohne Kultur der gesuchten Erreger auskommen. Sie sind sehr empfindlich. In der Routinediagnostik haben sich wegen des technischen Aufwandes und der Kontaminationsmöglichkeit erst wenige Testverfahren etabliert.

- mit Amplifikationsmethoden (PCR, LCR) wird vorhandene Erbsubstanz (DNA oder RNA) von Mikroorganismen soweit vermehrt, daß sie nachweisbar ist
- mit Sequenziermethoden wird die Reihenfolge der Basen der nachgewiesenen Erbsubstanz bestimmt. Das Resultat wird mit bereits vorhandenen Informationen verglichen und gibt Anhaltspunkte über die Art der analysierten Substanz oder Verwandtschaften
- mit molekularen Typisierungsmethoden können DNA-Fragmente dargestellt und beispielsweise in epidemiologischen Untersuchungen verglichen werden

Prinzip

Die Erbsubstanz eines jeden Organismus besteht aus Abschnitten, die mit verwandten Organismen identisch sind, sowie Abschnitten, die für die jeweilige Art spezifisch sind. Gelingt die Darstellung eines solchen erregerspezifischen Abschnitts, so kann ein spiegelbildlicher „Abdruck“, ein Primer, hergestellt werden. Wird dieser Primer markiert (Radioisotop, Fluoreszenzfarbstoff usw.) und einer Probe zugesetzt, die entsprechende DNA enthält, so kann er sich an den gesuchten, komplementären DNA-Abschnitt binden (Gensonde) und diesen sichtbar machen. Dieser Vorgang wird als Hybridisierung bezeichnet. Bei dieser Untersuchungsmethode muß der gesuchte DNA-Abschnitt in ausreichender Menge vorhanden sein. Das erfordert meist die Kultivierung des zu identifizierenden Erregers.

Gensonden

Gensonden suchen nach spezifischen DNA-Abschnitten eines Mikroorganismus, seltener nach Abschnitten der ribosomalen RNA. Ist ein gesuchter Erreger in einer Patientenprobe in ausreichender Menge vorhanden, kann er direkt mit der Gensonde nachgewiesen werden. Solche Tests stehen für Urogenitalproben zum Nachweis von Chlamydien und Gonokokken zur Verfügung.
Häufiger kommen Gensonden zum Einsatz, um Erreger, die in Kultur gewachsen sind, rasch zu identifizieren. Dies braucht vor allem bei langsam wachsenden Mikroorganismen wie Mykobakterien bedeutend weniger Zeit als konventionelle biochemische Methoden (2–4 Stunden statt mehrere Wochen). Erreger, für die kommerziell erhältliche Gensonden eingesetzt werden, siehe Tabelle 9.12.

Tab. 9.12 **Gensonden zum Nachweis von Erregern (Auswahl)**

direkter Nachweis in Patientenproben
- Chlamydia trachomatis
- Legionella pneumophila
- Neisseria gonorrhoeae

Identifikation in der Kultur
- Mycobacterium
  - tuberculosis complex
  - avium complex
  - avium
  - intracellulare
  - gordonae
- Neisseria gonorrhoeae

Amplifikationsuntersuchungen

Amplifikationsmethoden, von denen die Polymerasen-Ketten-Reaktion (PCR) die geläufigste ist, kommen zur Anwendung, wenn die gesuchten Erreger nicht oder nur schwer zu kultivieren sind oder wenn die Zeit des kulturellen Nachweises für therapeutische Konsequenzen zu lange dauern würde (z. B. Herpes-Enzephalitis). Sie bedienen sich primär auch eines Primers, um einen bestimmten DANN-Abschitt zu lokalisieren (s. Beitrag Hämatologische Diagnostik).
Ausgehend von dieser ersten Bindung am aufgebrochenen Doppelstrang, wird mit Hilfe eines Enzyms, der Polymerase und dem Zusatz von Basen im Testsystem der Primer spiegelbildlich verlängert, bis wiederum zwei DNA-Doppelstrangkopien vorhanden sind. Hier beginnt der Vorgang von neuem, bis genügend Kopien hergestellt sind, um diese mit einer Gensonde darzustellen. Die Methode läßt sich sinngemäß auch zum Nachweis einzelner RNA-Abschnitte verwenden.

Restriktionsuntersuchungen

Restriktionsuntersuchungen werden angewendet, wenn beispielsweise untersucht werden soll, inwieweit Erreger einer nosokomialen Epidemie dem gleichen Klon und somit einer einzelnen Ursprungsquelle angehören. Restriktionsenzyme schneiden die DNA an Stellen auf, die durch eine definierte Sequenz von meist 4–8 Basenpaaren bestimmt ist. Läßt man diese Restriktionsenzyme auf die ganze chromosomale DNS oder Teile davon einwirken, entstehen DNS-Bruchstücke oder Fragmente, deren Länge sich je nach Lage der bestimmenden Basensequenzen unterscheiden. Diese Fragmente können auf einem Agarose-Gel durch Auftrennung in einem elektrischen Spannungsfeld dargestellt werden. Die Darstellung der unterschiedlichen Fragmentstücke wird „restriction fragment length polymorphism“ genannt, die Auftrennung mittels elektrischer Spannung „pulsed field gel elektrophoresis“.

In-situ-Hybridisierung

Bei der In-situ-Hybridisierung wird die Gensonde direkt am histologischen Material angesetzt (s. Beitrag Hämatologische Diagnostik). Dies erlaubt, den morphologischen Zusammenhang zwischen nachgewiesenem Erreger und der von ihm verursachten Veränderungen im Gewebe darzustellen. Nachweisen lassen sich beispielsweise das Zytomegalie-Virus, das Epstein-Barr-Virus, das Herpes-simplex-, das HIV- und das Hepatitis-B-Virus.

Meldepflichtige Erkrankungen in Deutschland, Österreich, Schweiz

Meldepflichtige Erkrankungen	D	A	CH	Meldepflichtige Erkrankungen	D	A	CH
Botulismus	+	+	+	Ornithose (C. psittaci)	+	+	L
Brucellose	+	+	+	Paratyphus A, B, C	+	+	L
Campylobacter jejuni		+	L	Pest	+	+	+
Cholera	+	+	+	Poliomyelitis	+	+	+
Creutzfeldt-Jakob-Erkankung		+	+	Puerperalsepsis	+	+	
Diphtherie	+	+	+	Q-Fieber	+		L
infektiöse Enteritis (inkl. Salmonellose)	+	+	+	Röteln	+		+
Fleckfieber	+	+		Rückfallfieber	+	+	
Gelbfieber	+	+	+	Scharlach	+	+	L
hämorrhagisches Fieber	+		+	Shigellose	+	+	L
HIV-Infektion / AIDS		+	+	Tetanus	+		+
Influenza (Grippe)	+		L	Toxoplasmose	+		+
Keuchhusten (B. pertussis)	+	+		Tollwut (inkl. Exposition)	+	+	+
Legionellose			L	Trachom	+	+	
Lepra	+	+	L	Trichinose	+	+	
Leptospirose	+	+	L	Tuberkulose	+	+	+
Listeriose			L	Tularämie	+	+	+
Lues (Syphilis)	+		L	Typhus abdominalis	+	+	+
Malaria	+	+	+	Virushepatitis A, B, C	+	+	L
Masern	+		L	Zeckenenzephalitis (FSME)	+		L
Meningitis	+	+	+	Zytomegalie	+		+
Milzbrand (Anthrax)	+	+	+				

Meldepflichtige Infektionskrankheiten durch den Arzt oder das Labor (L). Die Art der Meldepflicht (Verdacht, Erkrankung, Tod, angeborene Erkrankung usw.) hängt von der Krankheit und der Gesetzgebung des jeweiligen Landes ab.

SERVICE Prinzipien der Infektionsdiagnostik

Literatur

Mobley HLT, Warren JW: Urinary Tract Infections. Molecular Pathogenesis and Clinical Management. American Society for Microbiology, Washington 1996
Monographie über alle Aspekte von Harnwegsinfektionen inklusive Probenverarbeitung und Interpretation von Resultaten.

Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH (eds): Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology, Washington D.C. 1995
Standardwerk der klinischen Mikrobiologie, das in übersichtlicher Art und Weise detaillierte Angaben sowohl zu den Aspekten der Probenbehandlung (Entnahme, Transport, Lagerung usw.) als auch über die einzelnen Untersuchungsmethoden macht.

Woods GL, Washington JA: The clinician and the microbiology laboratory. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, New York (1995) 169–199
Einführungskapitel in die Möglichkeiten und Bedürfnisse des Mikrobiologielabors mit Besprechung der einzelnen Untersuchungsmethoden.

Keywords

bacteriological techniques, microbial sensitivity tests, microbial techniques, sensitivity, serodiagnosis, specificity, specimen handling

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Burkhardt F: Mikrobiologische Diagnostik. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3-13-743601-X

9.3 Antimikrobielle Therapie

Werner Zimmerli und Christian Ruef

Die Wahl einer antimikrobiellen Substanz zur Behandlung von Infektionen darf sich nicht allein auf das Ergebnis einer Routineresistenzprüfung stützen. Für eine optimale antimikrobielle Therapie müssen Wirkspektrum, lokale Resistenzlage, Besonderheiten des Patienten (Alter, Anamnese, Grundleiden usw.), pharmakokinetische Überlegungen, Toxizität und Metabolismus der Substanz sowie klinische Studien und wirtschaftliche Gesichtspunkte Berücksichtigung finden.

Zu Beginn der 50er Jahre wurden vor allem antibakterielle Substanzen entwickelt, die heute in großer Auswahl zur Verfügung stehen. Heute steht vor allem die Entwicklung antiviraler Substanzen wegen zunehmender Bedeutung opportunistischer Infektionen im Vordergrund. Bedingt durch Reisen in subtropische und tropische Länder, werden auch antiparasitäre Medikamente immer wichtiger.

Voraussetzungen

Die Basis jeder antimikrobiellen Therapie ist eine solide Diagnostik (s. Beitrag Prinzipien der Infektionsdiagnostik). Je nach Krankheitsbild sind zur Identifizierung des Erregers unterschiedliche diagnostische Maßnahmen, von der mikroskopischen Untersuchung eines Nativpräparats bis hin zu molekularbiologischen Techniken (PCR), erforderlich (s. Tab. 9.13). Nur selten, wie bei einer Otitis media oder einer Sinusitis, können Infektionen allein auf Grund des klinischen Bildes diagnostiziert werden.

Tab. 9.13 **Erregernachweis**

mikroskopisch – beispielsweise Gonokokken (Urethralabstrich), Borrelia recurrentis (Blut), Pneumocystis carinii (Bronchiallavage), Plasmodien (Blutausstrich)
kulturell – beispielsweise aus Blut, Urin, Sputum, Exsudat, Gewebe, Abstrich
immunologisch – Antigennachweis, beispielsweise Zytomegalie-Virus, Cryptococcus neoformans, Legionella – Antikörpernachweis, beispielsweise Borrelia burgdorferi, Coxiella burneti, Treponema pallidum, Mycoplasma pneumoniae
molekularbiologisch – Nukleinsäurenachweis (PCR), z. B. Borrelia burgdorferi, Toxoplasma gondii, Mycobacterium tuberculosis, Tropheryma Whippelii, quantitative HIV-RNS

Kultureller Erregernachweis

Mikrobiologische Kulturen als therapeutische Grundlage sind unverzichtbar bei
- lebensgefährlichen Infektionen
- empirisch nicht bekannten Keimen
- voraussichtlich multiresistenten Keimen
- Infektionen, die eine Langzeittherapie erfordern (beispielsweise Spondylitis, Arthritis, Tuberkulose)
- Infektionen mit hoher Rezidivgefahr (konservativ behandelte Abszesse)

Technisch bedeutet dies, daß invasive diagnostische Verfahren, wie CT- oder ultraschallgesteuerte Punktionen, Biopsien, bronchoalveoläre Lavage oder eine chirurgische Revision, vor Therapiebeginn notwendig sein können.

Mikrobiologische Kulturen sind nicht indiziert, wenn die Abklärung teurer als die Therapie ist, beispielsweise bei einfachen weiblichen Harnwegsinfekten; hier kann sich die Therapie auf den typischen klinischen Befund (Dysurie, Pollakisurie) und das pathologische Urinsediment (Leukozyturie) stützen.

Hinweis
Kulturergebnisse können auch irreführen: Korreliert beispielsweise das kulturelle Ergebnis bei einer Exazerbation einer chronischen Bronchitis nicht mit dem Direktpräparat, muß an der Relevanz der nachgewiesenen Keime gezweifelt werden. Stützt sich in dieser Situation die Therapie allein auf den kultivierten Keim, verleitet das zum unnötigen Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika wie Chinolonen.

Indirekter Erregernachweis über Antikörper

Der Nachweis positiver Antikörper ist in der Mehrzahl der Fälle unspezifisch und daher zumeist überflüssig. Als Ausnahme kann die Lyme-Borreliose gelten, denn Anamnese, typisches Krankheitsbild und positive Antikörper begründen die Entscheidung zur antimikrobiellen Therapie. Einschränkend muß allerdings gesagt werden, daß auf Grund der positiven IgG-Antikörper die Indikation für eine antimikrobielle Therapie zu oft gestellt wird.

Auswahl des Antibiotikums

Oft besteht zwischen der Empfindlichkeit eines Keimes in der Routineresistenzprüfung und der Empfindlichkeit im Organismus des Patienten eine erhebliche Diskrepanz, die von besonderen Eigenschaften des Erregers abhängen kann.

Erregerlokalisation

Entscheidend für die Wahl des Antibiotikums ist die Lokalisation des Mikroorganismus. Eindrucksvolles Beispiel dafür ist das Versagen von Amoxicillin/Clavulansäure bei der Le-

gionellose. Legionella pneumophila ist in vitro gut empfindlich auf diese Substanzen, spricht aber in vivo auf die Therapie nicht an, weil die Substanzen den intrazellulären Erreger im Phagozyten nicht erreichen können. Auch andere obligat intrazelluläre Keime können nur durch Substanzen wie Tetrazykline, Chloramphenicol, Rifampicin, Clindamycin, Trimethoprim, Chinolone und Makrolide eliminiert werden, die in die Zellen eindringen und unter den zellulären Bedingungen antimikrobiell wirksam bleiben. Clindamycin und Makrolide wie Azithromycin oder Clarithromycin werden in den Phagozyten durch einen aktiven Transportprozeß sogar angereichert, d. h. sie erreichen intrazellulär bedeutend höhere Konzentrationen als extrazellulär. Betalaktame, Glykopeptide und Aminoglykoside sind intrazellulär weitgehend inaktiv.

Die Penetration eines Antibiotikums in die Zelle ist jedoch keine Garantie für die intrazelluläre Wirksamkeit. Entscheidend ist, ob der Keim und das Antibiotikum im gleichen Kompartiment sind und ob die Substanz bei den entsprechenden Bedingungen (beispielsweise niedriger intraphagolysosomaler pH) überhaupt wirken kann.

Für die Wahl des optimalen Antibiotikums muß auch bekannt sein, welches Organ infiziert ist, denn nicht alle Substanzen erreichen in erforderlicher Konzentration alle Kompartimente wie Liquor (Meningitis), Gehirn (Enzephalitis), Knochen (Osteomyelitis) oder Prostata (chronische Prostatitis). Neben der Gewebepenetration beeinflussen die Milieuverhältnisse am Infektionsherd, lokaler pH-Wert, Sauerstoffpartialdruck und lokale Entzündungsprozesse entscheidend die Wirksamkeit antibiotischer Substanzen. So bindet beispielsweise DNS aus lysierten Granulozyten Aminoglykoside, weshalb von diesen Substanzen in einem Abszeß keine ausreichende antimikrobielle Wirkung erwartet werden kann.

Keimdichte

Ein anderes wichtiges Kriterium für die Empfindlichkeit eines Erregers ist die Keimdichte. Da einige Antibiotika (beispielsweise Betalaktame) bei hoher Keimzahl eine viel schlechtere Wirkung haben (Inokulumeffekt), muß diese Situation bei der Therapie berücksichtigt werden.

Keimwachstum

Adhärent wachsende Keime bei bestimmten Infektionen wie Osteomyelitis oder Fremdkörperinfektionen charakterisieren eine langsame Zellteilung bzw. niedrige Wachstumsrate (s. Abb. 9.5). Zellwandaktive Antibiotika sind deshalb in diesen Situationen schlecht wirksam. Die Abtötungsrate adhärierender Keime kann nicht mit der Routineresistenzprüfung vorausgesagt werden.

Resistenzentwicklung

Das Risiko für eine Mutation und somit der Resistenzentwicklung ist zum einen von der Keimzahl zu Beginn der Therapie und zum anderen von der Dauer der Therapie abhängig. Durch eine Kombination mit mehreren Substanzen läßt sich diese Entwicklung verhindern. Bewährt hat sich die Kombinationstherapie bei Pseudomonasinfektionen (Bronchiektasen, Mukoviszidose) und der Behandlung der Tuberkulose.

Staphylokokken zeigen gegenüber Betalaktamen keine Resistenzentwicklung, weshalb eine Monotherapie mit einem Penicillinase-resistenten Penicillin (Staphylokokkenpenicillin) adäquat ist. Im Gegensatz dazu ist das Risiko einer Resistenzentwicklung von Staphylokokken unter einer Monotherapie mit Rifampicin oder Fusidinsäure sehr groß, weshalb diese Substanzen nur in Kombination eingesetzt werden dürfen.

Beim Auftreten multiresistenter Keime (Methicillin-resistente Staphylokokken, multiresistente gramnegative Keime) genügt es nicht, den Patienten mit einem wirksamen Antibiotikum zu behandeln. Zusätzlich muß die Verbreitung der Keime durch Isolationsmaßnahmen verhindert werden (s. Beitrag Infektionsprophylaxe).

wichtig

Bei vielen Infektionskrankheiten sind neben der Resistenzprüfung die Ergebnisse klinischer Studien in Hinblick auf die Wahl der optimalen Substanz notwendig: so bei Meningitis, Endokarditis, Staphylokokkensepsis, Osteomyelitis, Arthritis, Implantatinfektionen, Fieber bei Neutropenie, Legionellose, Brucellose, Tuberkulose. Werden solche Infektionen nicht nach den Richtlinien klinischer Studien behandelt, ist das Risiko für Therapieversager oder Rezidive erhöht; häufig nach inadäquater Therapie einer Enterokokkenendokarditis, einer S.-aureus-Sepsis, einer Implantat-assoziierten Infektion oder einer Brucellose.

Klinische Situation

Bei der Wahl des Antibiotikums und der Dosierung sind die Schwere der Erkrankung sowie der Allgemein- und Abwehrzustand des Patienten zu berücksichtigen.

Anamnestisch müssen

- vorausgegangene Operationen mit tiefen Wundinfektionen
- schwierig zu diagnostizierende oder persistierende Infektionen nach Implantationen (Fremdkörper)



Abb. 9.5 Adhärenz von S. aureus an einem Teflon-Implantat; rasterelektronenmikroskopisches Bild einer experimentellen Fremdkörperinfektion

- nosokomiale Infektionen bei vorausgegangener Hospitalisation
- vorausgegangene Infektionen mit Komplikationen (Leberabszeß, Hirnabszeß)
- Rezidive einer Infektion (Endokarditis)

erfragt werden. Auslandsreisen lassen Rückschlüsse auf die Epidemiologie der Erreger und die mögliche Resistenzlage zu.

Medikamentöse Suppression der zellvermittelten Immunität nach Organtransplantation, Neutropenie nach zytotoxischer Chemotherapie oder eine Langzeittherapie mit Kortikosteroiden beeinträchtigen die Immuninkompetenz und sind ebenso zu berücksichtigen wie das Alter des Patienten oder bestehende Grunderkrankungen. Niereninsuffizienz oder Leberinsuffizienz muß für die korrekte Dosierung antimikrobieller Substanzen bekannt sein.

Therapie

Die Entscheidung, ob die Antibiotikatherapie sofort, also empirisch, zu erfolgen hat oder ob das Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung abgewartet werden kann, ist

- vom Schweregrad der Krankheit
- von der Krankheitsprogression
- von der Möglichkeit einer Entnahme für den Erregernachweis abhängig (s. Tab. 9.14).

Tab. 9.14 **Empirische und gezielte antimikrobielle Therapie bei Infektionen**

Indikationen zur empirischen Therapie	Indikationen zur gezielten Therapie
– Meningitis – Fieber bei Neutropenie – Pneumonie – schwere Weichteilinfektionen (Gasbrand, nekrotisierende Fasziitis) – Otitis media – Enzephalitis bei Toxoplasmose – infektiöse Arthritis	– subakute Endokarditis – Osteomyelitis, Spondylitis – Hirnabszeß – infektiöse Enterokolitis – Gonorrhoe – Lues

Empirische Therapie

Bei lebensbedrohlichen Infektionen ist die Prognose vom Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängig, weshalb eine unverzügliche empirische Behandlung indiziert ist. Bei der infektiösen Arthritis wird der Gelenkknorpel durch die Infektion rasch zerstört, weshalb mit der Therapie so früh wie möglich begonnen und das Antibiogramm nicht abgewartet werden muß. Eine Otitis media oder die Toxoplasmoseenzephalitis wird nicht aus prognostischen Gründen empirisch behandelt, sondern weil die mikrobiologische Diagnostik nicht üblich ist. Fällt die Entscheidung für eine empirische Therapie, dann müssen neben dem Spektrum des Antibiotikums – Breitspektrum oder Schmalspektrum – auch die damit verbundenen Vor- und Nachteile berücksichtigt werden.

Schmalspektrum-Antibiotikum

Wird ein Schmalspektrum-Antibiotikum bevorzugt, ist der Selektionsdruck geringer, und die physiologische Flora bleibt weitgehend erhalten. Voraussetzung ist allerdings, daß die Erreger der zu behandelnden Infektion mit großer Sicherheit vorausgesagt werden können und in die Entscheidung neben lokalen epidemiologischen Gegebenheiten auch die neueste Literatur einbezogen wird. Dies gilt vor allem für die empirische Therapie nosokomialer Pneumonien denn, je nach Vorherrschen der nosokomialen Keime kann ein und dasselbe Antibiotikum in einer Klinik genau richtig und in einer anderen völlig falsch sein. Wird eine empirische Therapie bei einer zu Hause erworbenen Pneumonie eingesetzt, muß in erster Linie die Resistenzlage der Pneumokokken bekannt sein. So stellen sich beispielsweise in Deutschland, der Schweiz und in Österreich keine Resistenzprobleme, während sich in Ungarn oder Spanien erworbene Pneumokokken durch eine hohe Penicillinresistenz auszeichnen.

Breitspektrum-Antibiotikum

Wenn eine empirische Therapie mit einem Breitspektrum-Antibiotikum (beispielsweise Imipenem) eingeleitet werden muß, sollte die Therapie nach dem Antibiogramm-Erhalt optimiert werden; das gilt auch dann, wenn es dem Patienten unter der initial gewählten Therapie besser geht. Auch wenn Resistenzprobleme erst später im Krankheitsverlauf auftreten und nur Nachteile für die epidemiologische Situation im Krankenhaus und nicht für den einzelnen Patienten bringen, ist dies stets ein Grund für einen gezielten Wechsel auf eine Substanz mit einem möglichst schmalen Keimspektrum.

Gezielte Therapie

Die subakute Endokarditis muß immer mikrobiologisch abgeklärt werden. Nach einer antibiotischen Vorbehandlung kann es länger als eine Woche dauern, bis der Patient wieder bakteriämisch wird. Deshalb ist es sinnvoller, die Therapie erst nach Eintreffen der positiven Blutkulturresultate zu beginnen, um das Risiko falsch negativer Resultate zu vermeiden.

Bei der Spondylitis ist das Ergebnis von Blutkulturen selten positiv; auch CT-gesteuerte Punktionen können falschnegative Ergebnisse liefern. Aus diesen Gründen soll das Kulturresultat ebenfalls abgewartet werden, da bei fehlendem Keimwachstum die mikrobiologische Diagnostik mit einer offenen Biopsie wiederholt werden muß.

Hirnabszesse sind häufig Mischinfektionen. Da es nur wenige Substanzen gibt, die die Blut-Liquor-Schranke passieren, und außerdem eine Langzeittherapie durchgeführt werden muß, ist die Kenntnis der Keime und deren Resistenz von Vorteil.

Bei der infektiösen Enterokolitis kann meist das Kulturergebnis abgewartet werden, da nicht immer eine antibiotische Therapie indiziert ist. Wenn bei einem unkomplizierten Harnwegsinfekt oder einer chronischen Bronchitis bakteriologische Untersuchungen notwendig sind, können aufgrund der Resistenzprüfung einfachere Antibiotika mit engerem Spektrum eingesetzt werden.

Applikationsart

Ob eine Therapie parenteral oder oral erfolgen soll, hängt im wesentlichen von den pharmakokinetischen Eigenschaften einer Substanz und vom Zustand des Patienten (Schluckfähigkeit, Magen-Darm-Motilität) ab. Aus wirtschaftlichen Gründen sollte, soweit es die Indikation erlaubt, die orale Applikationsform der parenteralen vorgezogen werden.

Meningitis oder Linksherzendokarditis werden ausschließlich parenteral behandelt, da die für die entsprechenden Erreger geeigneten Antibiotika nur unvollständig in den Infektionsherd penetrieren. Serumspiegel, die mit oralen Betalaktamen erreicht werden können, liegen etwa 10mal niedriger

als bei parenteraler Applikation. Im Gegensatz dazu können schwere Infektionen (beispielsweise Urosepsis ohne Erbrechen) auch oral und damit ambulant, beispielsweise mit Chinolonen, behandelt werden; dasselbe gilt für Cotrimoxazol.

Ein besonderes Problem ist die Staphylokokkensepsis, die meist auf nosokomiale Katheterinfektionen zurückzuführen ist. Die Entscheidung, ob eine mehrwöchige parenterale Therapie mit Betalaktamen durchgeführt werden soll oder eine orale, nichtadäquate mit ungenügend hohen Serumspiegeln und der Gefahr von Rezidiven, ist schwierig; klinische Studien für die orale Therapie liegen bisher nicht vor.

Therapieversagen

Versagt eine antibiotische Therapie, sollte nicht einfach eine andere Substanz aus dem Antibiogramm gewählt werden. Durch erneute und systematische Evaluierung kann die Chance eines sekundären Ansprechens optimiert werden. Dieses Vorgehen ist nicht zuletzt aus epidemiologischen Gründen wichtig, da beim blinden Wechsel meist Antibiotika mit einem sehr breiten Spektrum gewählt werden und so der Resistenzentwicklung Vorschub geleistet wird.

Die erste Frage gilt der klinischen Diagnose

Hinweis

Virale Infektionen, insbesondere akute Bronchitis oder Pharyngitis, werden häufig antibiotisch behandelt, eine Therapie, die nicht wirksam ist.

Hält die Diagnose bakterielle Infektion der Überprüfung stand, sollte als nächstes gesichert werden, daß die üblichen Erreger der diagnostizierten Infektion auf das verabreichte Antibiotikum empfindlich sind. Resistenzen können verbreitet (beispielsweise Penicillinresistenz von S. aureus) oder auch nur lokal prävalent (beispielsweise Methicillinresistenz von S. aureus) sein. Erreger können unter der laufenden Therapie ausnahmsweise resistent werden; dies wird vor allem bei nosokomialen Problemkeimen wie beispielsweise Pseudomonas aeruginosa gesehen. Häufiger ist ein Superinfekt mit resistenten Bakterien oder mit Pilzen durch eine Selektion dieser Erreger.

Die zweite Frage gilt den pharmakokinetischen Eigenschaften

Unkenntnis der pharmakokinetischen Eigenschaften eines Präparats kann zu Therapieversagen führen; so darf eine S.-aureus-Sepsis nicht oral mit Flucloxacillin behandelt werden, da die erreichbaren Serum- und Gewebespiegel ungenügend sind. Werden Infektionen in einem speziellen Kompartiment behandelt, muß die Penetration des Antibiotikums in den entsprechenden Herd bekannt sein. Besonders kritisch ist dies bei einer Meningitis, einem Hirnabszeß oder einer chronischen Prostatitis. Interaktionen zwischen den Phagozyten, den Bakterien und den antimikrobiellen Substanzen können ebenfalls ein Therapieversagen erklären. So wirken beispielsweise Chinolone bei sauren Milieubedingungen nur ungenügend, und Aminoglykoside werden lokal durch Eiteransammlungen inaktiviert, was bei der konservative Therapie abszedierender Infektionen berücksichtigt werden muß.

Antibakterielle Substanzen

Antibakterielle Substanzen blockieren den Stoffwechsel von Bakterien (s. Abb. 9.6). Hauptangriffspunkte sind die
- Tetrahydrofolsäuresynthese
- Mureinsynthese (Zellwandsynthese)
- DNS-Synthese (Gyrase-Hemmer)
- Transkription (DNS-Polymerase-Hemmer)
- Translation (Proteinsynthese-Hemmer)

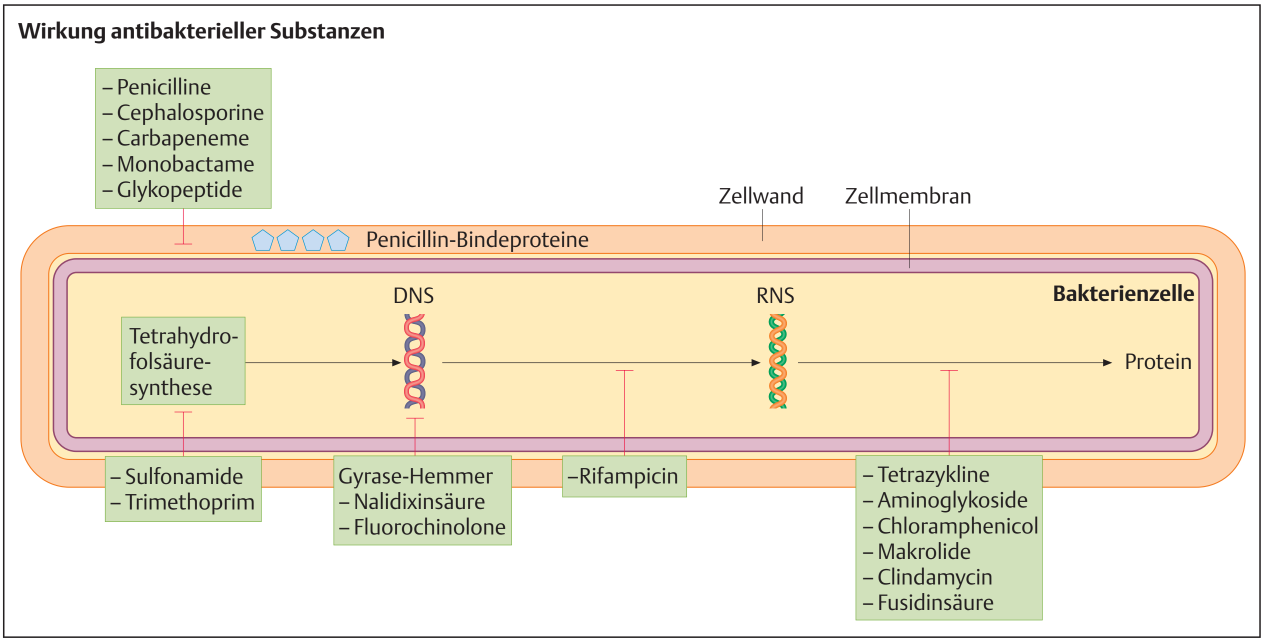


Abb. 9.6 Wirkung antibakterieller Substanzen

Betalaktame

Die Betalaktame können die Transpeptidation bei der Zellwandsynthese blockieren. Zu diesem Zweck bindet sich das Antibiotikum kovalent und irreversibel mit dem Transpeptidaseenzym, das auch Penicillin-bindendes Protein genannt wird. Die meisten Betalaktame wirken degenerativ bakterizid (Bakterizidie nur während der Vermehrungsphase). Sie werden eingeteilt in
- Penicilline
- Cephalosporine
- Carbapeneme
- Monobactame
- Betalaktamase-Inhibitoren

Die hydrolytische Spaltung des Betalaktamrings durch Betalaktamasen ist der häufigste Resistenzmechanismus. Aus diesem Grund werden einige Betalaktame mit Betalaktamase-Inhibitoren kombiniert.

Penicilline

Benzylpenicilline

- nicht penicillinasefest
- schmales Spektrum
- nicht säurestabil, nur i.v. Gabe

Penicillin G ist gegen die meisten Streptokokken noch wirksam. Hauptindikationen sind die Pneumokokkenpneumonie, Aspirationspneumonie und subakute Endokarditis mit Viridans-Streptokokken. Auch die Meningokokken- und Pneumokokkenmeningitis sind etablierte Indikationen bei nachgewiesener Erreger-Empfindlichkeit. In verschiedenen Ländern Europas (so Spanien, Ungarn) und anderen Teilen der Welt ist ein erheblicher Anteil der Pneumokokken penicillinresistent. Dort darf Penicillin G nicht mehr für die empirische Therapie der Meningitis eingesetzt werden.
Depotpenicilline wie Benzathinpenicillin werden intramuskulär verabreicht und halten über 3–4 Wochen einen wirksamen Serumspiegel. Die einzigen Indikationen für Depotpenicilline sind die Behandlung der Lues und die Sekundärprophylaxe des rheumatischen Fiebers.

Phenoxypenicilline

- nicht penicillinasefest
- identisches Spektrum wie Penicillin G
- säurestabil, orale Gabe möglich

Hauptindikation ist die Tonsillopharyngitis mit β-hämolysierenden Streptokokken bei Kindern. Heute werden für diese Indikation neben Penicillin V und Propicillin häufig Amoxicillin oder Cephalosporine eingesetzt, da Amoxicillin eine bessere Bioverfügbarkeit als Penicillin V hat und mit Cephalosporinen eine bessere Keimeradikationsrate erreicht wird.

Penicillinase-resistente Penicilline

- schmales Spektrum
- Einsatz ausschließlich gegen Staphylokokken
- i.v. und oral

Die Wirkung der Staphylokokkenpenicilline (Flucloxacillin, Oxacillin, Dicloxacillin) ist, in Abhängigkeit der Applikation, sehr unterschiedlich. Mit 2 g Flucloxacillin i.v. werden 6–7mal höhere Serumspiegel erreicht als mit einer oralen Standarddosis von 0,5 g. Aus diesem Grund kann bei Indikation einer parenteralen Therapie (beispielsweise Sepsis oder Osteomyelitis) nicht auf eine orale Weiterbehandlung gewechselt werden.

Aminopenicilline

- nicht penicillinasefest
- breites Spektrum
- säurestabil, orale Gabe möglich

Amoxicillin hat wegen seiner besseren Bioverfügbarkeit das Ampicillin vollständig verdrängt. Bacampicillin-HCl ist ein verestertes Ampicillin, das unter hydrolytischer Spaltung praktisch vollständig resorbiert wird. Hauptindikationen: Enterokokken und gramnegative Keime wie Haemophilus influenzae oder Salmonellen (falls keine Betalaktamase-Bildner).

Carboxypenicilline

- nicht penicillinasefest
- sehr breites Spektrum, einschließlich Pseudomonas aeruginosa

Die Carboxypenicilline Carbenicillin und Ticarcillin sind kaum mehr im klinischen Gebrauch. Carbenicillin ist wegen seiner 2–4fach schlechteren Pseudomonasaktivität obsolet und nicht mehr im Handel. Ticarcillin ist heute nur noch in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor (Clavulansäure) erhältlich. Es kann nur parenteral verabreicht werden und wird vor allem bei febrilen Neutropenien in Kombination mit einem Aminoglykosid eingesetzt.

Ureidopenicilline

- nicht penicillinasefest
- sehr breites Spektrum

Piperacillin ist in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor (Tazobactam) im Handel. Azlocillin und Piperacillin sind im Gegensatz zu Mezlocillin wirksam gegen Pseudomonas aeruginosa. Mezlocillin hat zwar ein etwas breiteres Spektrum, jedoch keine klinischen Vorteile gegenüber Aminopenicillinen. Azlocillin und Piperacillin, kombiniert mit oder ohne Tazobactam, sind bei febrilen Neutropenien oder bei nachgewiesener Pseudomonas-aeruginosa-Infektion indiziert. Wegen des Risikos der Resistenzentwicklung von Pseudomonas aeruginosa ist meist eine Kombination mit Aminoglykosiden notwendig.

Dosierung

Die meisten Penicilline werden je nach Indikation sehr unterschiedlich dosiert (s. Tab. 9.15).

Unerwünschte Wirkungen

Häufig sind allergische Reaktionen (3–5%), die sich als
- Exanthem
- medikamentöses Fieber
- anaphylaktischer Schock

manifestieren können. Das Risiko einer Kreuzallergie mit Cephalosporinen beträgt 5–10%, mit Monobactam und Carbapenemen ist es etwas geringer. Bei einer Soforttyp-Allergie auf Penicillin dürfen trotz seltener Kreuzallergie wegen der Gefährlichkeit keine anderen Betalaktame eingesetzt werden. Leukopenien und Thrombopenien können allergisch oder kumulativ toxisch auftreten. Eine leichte Transaminasenerhöhung ist selten und reversibel. Antibiotika-assoziierte Durchfälle und pseudomembranöse Kolitis kommen vermehrt unter Breitspektrum-Penicillinen mit Anaerobierwirkung vor. Mit epileptischen Anfällen ist praktisch nur bei akzidenteller Überdosierung, vor allem bei der Meningitistherapie und zunehmender Niereninsuffizienz, zu rechnen.

Tab. 9.15 **Penicilline – Indikationen und Dosierung (Auswahl)**

Substanz/Indikation	Dosierung	Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz
Penicillin G		
– Pneumonie	4x1 Mio E/d	
– Sepsis	4x2,5 Mio E/d	
– Endokarditis	4x5 Mio E/d	Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
– Meningitis	4x6 Mio E/d	Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
Flucloxacillin, Oxacillin, Dicloxacillin		
– Hautinfektionen	4x0,5 g/d oral (Flucloxacillin)	nicht notwendig
– Sepsis, Endokarditis	4x2 g/d i.v.	Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
– Meningitis	6x2 g/d i.v.	Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
Amoxicillin		
– Infektionen im HNO-Bereich	3x750 mg/d oral	nicht notwendig
– Enterokokkensepsis/-endokarditis	4x2 g/d i.v.	Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
– Meningitis	6x2 g/d i.v.	Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
Piperacillin		
– Harnwegsinfekte	3x2 g/d i.v.	nicht notwendig
– Sepsis, Pneumonie	3–4x4 g/d i.v.	Kreatinin-Clearance < 30 ml/min

Resistenzprobleme

S. aureus und koagulasenegative Staphylokokken sind heute mehrheitlich resistent auf Penicillin G. Die Empfindlichkeit auf Oxacillin (oder Methicillin) ist sehr unterschiedlich für beide Keime. Während bei koagulasenegativen Staphylokokken in den meisten europäischen Ländern mit einer Oxacillinresistenz bei über 30% der Isolate gerechnet werden muß, ist die Situation bei S. aureus ganz anders. Die Oxacillinresistenz ist in südlichen Ländern mit liberaler Antibiotikapolitik und bei nosokomialen Isolaten viel häufiger. Die Unterschiede können sogar innerhalb eines Landes sehr groß sein; so variiert die Oxacillinresistenz des S. aureus an den Universitätskliniken der Schweiz von 1%–24%. Dies zeigt deutlich, daß es für die Behandlung bestimmter Erreger keine generellen Empfehlungen geben kann, sondern daß entsprechend den lokalen epidemiologischen Gegebenheiten behandelt werden muß.

Cephalosporine

Die Cephalosporine werden entsprechend dem Zeitpunkt ihrer Markteinführung, nach ihrem Spektrum und ihrer Betalaktamase-Stabilität in verschiedene Generationen eingeteilt. Diese Einteilung ist zwar zum Teil etwas arbiträr, hilft jedoch, das Spektrum der verschiedenen Substanzen rasch abzuschätzen.

1. Generation

Wirksam gegen grampositive Kokken (außer Enterokokken) und gegen gramnegative Stäbchen (außer Pseudomonas spp., Serratia spp., Enterobacter spp. und andere nosokomiale Keime). Hauptindikation ist die chirurgische Prophylaxe, bei der am häufigsten Cefazolin eingesetzt wird. Zusätzlich sind diese Substanzen als Alternative bei Penicillinallergie (nicht Soforttyp) gegen Staphylokokken indiziert.

2. Generation

Etwas günstigeres Spektrum gegenüber gramnegativen Keimen. Cefamandol und Cefuroxim sind mindestens ebenso wirksam gegen Staphylokokken wie die 1.-Generations-Cephalosporine; deshalb häufiger Einsatz in der perioperativen Prophylaxe. Anstelle von Cefoxitin werden heute Carbapeneme (Imipenem, Meropenem) zur Behandlung von Anaerobierinfektionen eingesetzt.

3. Generation

Deutlich bessere Wirkung gegen gramnegative Keime als die 1.- und 2.-Generations-Cephalosporine. Dank der guten Liquorgängigkeit ist Ceftriaxon oder Cefotaxim bei der empirischen Therapie der Meningitis indiziert. Ceftriaxon penetriert auch in das Hirngewebe und hat deshalb das Chloramphenicol in der Therapie des Hirnabszesses ersetzt. Weitere Indikationen sind neutropenisches Fieber, meist mit Ceftazidim behandelt, da es eine gute Pseudomonasaktivität hat; dagegen wirkt es bei grampositiven Keimen wie Staphylokokken, vergrünende Streptokokken und Pneumokokken nur schlecht. Bei nosokomialen Infektionen mit multiresistenten Keimen werden die Cephalosporine der 3. Generation entweder allein oder in Kombination mit einem Aminoglykosid eingesetzt. Bei der Therapie von intraabdominellen Infektionen müssen sie mit einem Antibiotikum gegen Anaerobier kombiniert werden. Ihr Einsatz für diese Indikation ist ohnehin nicht optimal, da sie, wie alle anderen Cephalosporine, keine Wirkung gegen Enterokokken haben.

4. Generation

Cefepim und Cefpirom sind in erster Linie gegen gramnegative Keime mit einer „extended spectrum betalactamase" (ESBLA)-Produktion indiziert. Sie sind ebenfalls wirksam gegen Pseudomonas aeruginosa; S. aureus und koagulasenegative Staphylokokken werden besser als durch 3.-Generations-Cephalosporine erfaßt. Allerdings sind sie ebenfalls inaktiv gegen Methicillin-resistente Staphylokokken. Wegen ihrer schlechten Anaerobierwirkung und fehlenden Enterokokkenaktivität sollten sie nicht als Monotherapie bei Abdominalsepsis angewendet werden.

Indikationen

Das klinische Anwendungsgebiet dieser Substanzen ist sehr groß; auf Grund des breiten Spektrums und der geringen Toxizität werden sie häufig empirisch eingesetzt. Wünschenswert wäre jedoch ein zurückhaltender Gebrauch, da die häufige Anwendung und das breite Spektrum eine Resistenzentwicklung fördern. Für die in Tabelle 9.16 erwähnten Indikationen sind die oralen Cephalosporine somit vorwiegend als Alternativen zu verstehen, die erst dann verwendet werden sollten, wenn Substanzen mit schmalerem Spektrum wie Penicillin V oder Amoxicillin (bei Pharyngotonsillitis), Amoxicillin/Clavulansäure (bei Sinusitis oder Bronchitis) oder Cotrimoxazol (bei Harnwegsinfektionen) kontraindiziert sind.

Tab. 9.16 **Cephalosporine – Indikation und Dosierung**

	parenteral			oral	
1. Generation Cefalothin Cefazolin Cefazedon	3 x 2 g	– chirurgische Prophylaxe – S. aureus Infektion bei Penicillinallergie	Cefalexin Cefadroxil	4 x 1 g	– Hautinfektionen
2. Generation Cefamandol Cefotiam Cefoxitin Cefuroxim Cefotetan	3 x 2 g 3 x 1,5 g 2 x 3 g	– wie 1. Generation – Cefotetan und Cefoxitin: – gute Wirkung gegen Anaerobier – schlechte Wirkung gegen Staphylokokken	Cefaclor Cefuroxim-Axetil	3 x 0,5 g 2 x 0,5 g	– Pharyngitis – Otitis media – Sinusitis – chronische Bronchitis – Pneumonie
3. Generation Cefotaxim Ceftazidim Ceftriaxon Cefoperazon	3 x 2 g 2 x 2 g	– Meningitis – febrile Neutropenie – nosokomiale Infektionen	Cefpodoxim-Proxetil Cefixim Cefetamet-Pivoxil	2 x 0,2 g 2 x 0,5 g	– komplizierte Harnwegsinfekte – chronische Bronchitis – Pneumonie
Cefsulodin	3 x 2 g	– nur gegen Pseudomonas aeruginosa			
4. Generation Cefepim Cefpirom	3 x 2 g 2 x 2 g	– wie 3. Generation – wirksamer gegen Enterobacteriaceae – keine Daten für Meningitis			

Unerwünschte Wirkungen

Cephalosporine sind sehr gut verträglich. Bei der parenteralen Gabe sind lokale Phlebitiden das häufigste Problem. Allergische Reaktionen mit Exanthem, Fieber und/oder Eosinophilie werden bei etwa 2% der Patienten beobachtet; sie sind jedoch bei bekannter Penicillinallergie etwa 5mal häufiger, weshalb mit einer Kreuzallergie gerechnet werden muß. Patienten mit Soforttypallergie auf Penicillin (anaphylaktischer Schock, Larynxödem, Bronchospasmus) darf kein Cephalosporin verabreicht werden. Im Gegensatz dazu ist bei anamnestischem Arzneimittelexanthem auf Penicilline der Einsatz von Cephalosporinen bei Indikationen, in denen sie bezüglich Wirksamkeit als beste Alternative zu Penicillinen betrachtet werden, also beispielsweise Pneumokokken- oder Meningokokkenmeningitis oder Streptokokkenendokarditis, gut vertretbar. Nausea, Diarrhoe und Abdominalschmerzen sind häufiger bei oralen Cephalosporinen. Die pseudomembranöse Kolitis muß vor allem bei wäßrigen Durchfällen gesucht werden. Leichte Transaminasenerhöhungen werden gelegentlich beobachtet. Eine früher vermutete Nephrotoxizität konnte nie eindeutig der Substanzgruppe zugeordnet werden. Bei langer und hochdosierter Therapie muß das Blutbild wöchentlich kontrolliert werden, da die kumulative Myelotoxizitätzu einer schweren reversiblen Neutropenie führen kann. Unter Cefamandol kann eine Blutungsneigung durch Abfall der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren auftreten. Unter hochdosiertem Ceftriaxon wurden vor allem bei Neugeborenen reversible Gallensteinbildungen beobachtet.

Resistenzprobleme

Oxacillin-resistente Staphylokokken oder Enterokokken sind primär resistent auf Cephalosporine. Das Antibiogramm kann jedoch eine falsche Sensibilität der Oxacillin-resistenten Staphylokokken für Cephalosporine angeben. Andere Keime zeigen ein unterschiedliches Resistenzverhalten, je nach Cephalosporin-Generation. Das bedeutet, daß nach einer initialen empirischen Cephalosporintherapie die Weiterbehandlung gemäß Antibiogramm angepaßt werden muß. Besonders problematisch ist die Resistenzentwicklung unter Therapie. Bei großzügigem Einsatz von Cephalosporinen im Krankenhaus und besonders auf Stationen mit großem Übertragungsrisiko (Intensivstationen) können multiresistente Enterobacteriaceae wie Enterobacter cloacae selektioniert werden, die rasch auch auf die Betalaktamase-stabilen Cephalosporine der 3. Generation resistent werden. Besonders gefürchtet sind Erreger mit „extended spectrum betalactamases" (ESBLA), die nur noch von Carbapenemen und den 4.-Generations-Cephalosporinen erfaßt werden. In Europa werden diese multiresistenten Erreger bisher in den meisten Labors nur sporadisch, an wenigen Zentren jedoch bereits gehäuft beobachtet.

Carbapeneme

Therapeutischer Stellenwert

Carbapeneme haben das breiteste Spektrum aller heute verfügbaren Antibiotika. Grampositive und gramnegative aerobe Keime (Non-Fermenter) wie Acinetobacter spp., Pseudomonas aeruginosa und Anaerobier sind in ihrem Spektrum enthalten. Staphylokokken und Enterokokken sind empfindlicher auf Imipenem, während gramnegative Keime einschließlich Pseudomonas aeruginosa bereits bei niedrigeren Konzentrationen von Meropenem gehemmt werden. Die Wirkung gegen Anaerobier ist vergleichbar. Nicht oder nur ungenügend erfaßt werden Stenotrophomonas maltophilia, einige Pseudomonas-Spezies und Enterokokkenstämme sowie Methicillin-resistente Staphylokokken.

Pharmakologische Wirkung

Carbapeneme wirken bakterizid und sind außerordentlich stabil gegen Plasmid-kodierte und chromosomale Betalaktamasen. Da Imipenem nicht stabil gegen die renale Dehydropeptidase ist, muß es mit Cilastatin, einem Dehydropeptidase-Hemmer, kombiniert werden. Meropenem ist stabiler gegenüber der renalen Dehydropeptidase und deshalb als Monosubstanz wirksam.
Carbapeneme werden im periplasmatischen Raum nicht hy-

drolysiert und interagieren dort mit den Penicillin-bindenden Proteinen. Imipenem, und noch ausgeprägter Meropenem, haben einen postantibiotischen Effekt, d.h. sie wirken länger, als ein inhibitorischer Spiegel nachweisbar ist. Inwieweit dies eine klinische Bedeutung hat, ist allerdings unklar.

Klinische Wirkung

Invasive Pseudomonasinfektionen sollen wegen der Gefahr von Resistenzentwicklung nicht mit Carbapenemen allein, sondern in Kombination mit einem Aminoglykosid behandelt werden. Bei Sepsis, nosokomialer Pneumonie oder intraabdomineller Infektion bringt die Kombination mit einem Aminoglykosid keine Vorteile. Die Kombination mit Metronidazol erübrigt sich ebenfalls, da die Wirkung gegen Anaerobier ausreichend gut ist.

Indikationen

- polymikrobielle Sepsis
- lebensbedrohliche intraabdominelle Infektionen
- Sepsis mit unbekannten Erregern
- nosokomiale Pneumonien
- Fieber bei Neutropenie
- lebensbedrohliche gynäkologische Infektionen

Die Behandlung erfolgt parenteral mit einer Dosierung um 2 x 0,5–4 x 1 g je nach Schweregrad der Infektion, Anpassung bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min. Aufgrund von mikrobiologischen Untersuchungsergebnissen kann gelegentlich von einem Carbapenem auf ein anderes Antibiotikum gewechselt werden. Dies ist insofern von Bedeutung, als der Selektionsdruck für multiresistente nosokomiale Keime wie Stenotrophomonas maltophilia oder MRSA und die Kolonisation und Superinfektion mit Candida spp. mit zunehmender Anwendung von Antibiotika mit extrem breitem Spektrum zunimmt.

Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen entsprechen denen anderer Betalaktame
- lokale Entzündung an der Injektionsstelle
- Nausea
- Erbrechen
- Arzneimittelexanthem

Unter den Blutbildveränderungen sind vor allem eine Thrombopenie (2%) und eine Erhöhung der Transaminasen (5%) zu beobachten. Die Kreuzallergie mit Penicillinen oder Cephalosporinen ist selten, jedoch beschrieben. Bei einer Penicillinallergie vom Soforttyp dürfen keine Carbapeneme eingesetzt werden.

Resistenzprobleme

Die Resistenzlage gegen Carbapeneme hat sich erstaunlicherweise in den Jahren seit der Einführung von Imipenem nicht wesentlich verändert. Allerdings sind Problemkeime wie Pseudomonas aeruginosa und Enterokokken durch häufigen Carbapenem-Einsatz beispielsweise auf Verbrennungs- und Intensivstationen vermehrt resistent. Problematischer ist die Selektion von resistenten Keimen. Typischerweise können unter Carbapenem-Behandlung Superinfektionen mit Methicillin-resistenten Staphylokokken, mit Stenotrophomonas maltophilia oder mit Candida spp. auftreten. Diese Gefahr ist bei der Behandlung von beatmeten Patienten, solchen mit multiplen Abdominaldrains oder mit persistierendem Darmleck besonders groß.

Monobactame

Aztreonam wirkt ausschließlich gegen gramnegative aerobe Keime einschließlich Pseudomonas aeruginosa. Die Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Erregern beruht auf der starken Affinität zum Penicillin-Bindeprotein 3, der Stabilität gegenüber Betalaktamasen und der geringen Betalaktamase-Induktion. Aztreonam penetriert gut in Pleura- und Synovialflüssikeit sowie Knochen und Nieren, im Bronchialsekret sind die Spiegel relativ niedrig. Die erreichbaren Liquorkonzentrationen sind weder bei normalen noch bei entzündeten Meningen ausreichend. Gegen die meisten Stämme von Pseudomonas aeruginosa kann ein Synergismus zusammen mit Aminoglykosiden erwartet werden.
Hauptsächliche Indikationen
- obere und untere Harnwegsinfektionen
- Pneumonien
- Bakteriämien

Bei der Behandlung von gynäkologischen und anderen intraabdominellen Infektionen muß Aztreonam mit einem anderen Antibiotikum kombiniert werden. Die Behandlung erfolgt parenteral mit einer Dosierung von 2 x 0,5 g–3 x 2 g je nach Schweregrad der Infektion, Anpassung bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.

Betalaktamase-Inhibitoren

Durch Kombination von Betalaktamase-Inhibitoren, die selbst nur minimal oder gar nicht antimikrobiell wirken, mit Breitspektrum-Betalaktamen, entstanden Präparate, die auch Keime mit extensiver Betalaktamasebildung abtöten. Die wichtigsten Betalaktamase-Inhibitoren sind
- Clavulansäure
- Sulbactam
- Tazobactam

Feste Kombinationen
- Amoxicillin/Clavulansäure
- Ticarcillin/Clavulansäure
- Ampicillin/Sulbactam
- Piperacillin/Tazobactam

Sulbactam ist auch als Monosubstanz zur freien Kombination mit einem Betalaktam der Wahl verfügbar. Die Kombinationen wirken nicht in jedem Mischungsverhältnis optimal, und das Verhältnis ist in jedem Kompartiment unterschiedlich. Deshalb sollten Kombinationspräparate mit Betalaktamase-Inhibitoren nur gegen Infektionen eingesetzt werden, bei denen in klinischen Studien die Wirksamkeit gezeigt werden konnte; Studien über die Behandlung von S.-aureus-Sepsis, Endokarditis und Meningitis fehlen.
Die Kombination von Ticarcillin/Clavulansäure ist speziell für die Behandlung der Neutropenie entwickelt worden. Ticarcillin hat ein sehr breites Spektrum, und ist besonders gut wirksam gegen Pseudomonas aeruginosa. Durch die Kombination mit Clavulansäure erweitert sich das Spektrum insbesondere gegen Staphylokokken und Anaerobier.

Clavulansäure, Sulbactam

Clavulansäure und Sulbactam sind wirksame Hemmer vieler Plasmid-kodierter Betalaktamasen von S. aureus und gramnegativen Keimen. Auch chromosomale Betalaktamasen von Bacteroides spp., Proteus mirabilis und vulgaris sowie einigen anderen gramnegativen aeroben Keimen werden inaktiviert. Die Kombination eines Aminopenicillins mit diesen Substanzen ist vom Spektrum her besonders günstig als em-

pirische Therapie bei respiratorischen Infektionen und Hautinfektionen. Bei diesen Infektionen spielen einerseits Amoxicillin-sensible, andererseits Betalaktamase-produzierende S. aureus, Anaerobier, Haemophilus influenzae oder Moraxella catarrhalis eine wichtige Rolle.

Tazobactam

Tazobactam hat eine gute Affinität und hemmende Aktivität gegen Penicillinasen und einige Cephalosporinasen. Es hemmt die meisten Betalaktamasen besser als Clavulansäure und Sulbactam. In der Kombination mit Piperacillin verbessert sich das antibakterielle Spektrum gegen S. aureus, S. epidermidis, Escherichia coli, Bacteroides fragilis, Haemophilus influenzae, Proteus spp. und Klebsiella pneumoniae. Die Wirksamkeit gegen Pseudomonas aeruginosa bleibt relativ schlecht, eine Kombination mit einem Aminoglykosid ist deshalb notwendig. Methicillin-resistente Staphylokokken und Piperacillin-resistente Stämme von Pseudomonas aeruginosa, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens und Stenotrophomonas maltophilia u. a.m. bleiben trotz der Zugabe von Betalaktamase-Inhibitoren resistent.

Kombinationen

Amoxicillin/Clavulansäure
Für die orale Gabe ist diese Kombination in einem Verhältnis von 2 : 1 (250/125 mg), 4 : 1 (500/125 mg) und 7 : 1 (875/125 mg) verfügbar. Die niedrigere Dosis ist nur bei Harnwegsinfektionen indiziert.
Bei den parenteralen Formen beträgt das Verhältnis 5 : 1 (1000/200 mg) oder 10 : 1 (2000/200 mg). Das Verhältnis kann wegen der dosislimitierenden unerwünschten Wirkungen von Clavulansäure nicht für alle Dosierungen gleich gewählt werden.

Sulbactam
Sulbactam ist als Monosubstanz verfügbar; Dosierung 1 g 3–4 x/d i. v. In der fixen Kombination mit Ampicillin beträgt das Verhältnis 2 : 1 für alle Dosierungen. Die orale Dosierung wird, je nach Schweregrad der Krankheit, mit 2 x 375–750 mg/d, die intravenöse mit 3–4 x 0,75–3 g/d empfohlen.

Unerwünschte Wirkungen

Gastrointestinale Beschwerden wie
- Nausea
- Erbrechen
- Diarrhoe

sind vor allem bei oraler Gabe und bei Kindern relativ häufig (4–10%). Wegen der Wirkung auf die physiologische Darmflora und der Resistenz von Clostridium difficile muß nicht nur häufig mit einer Diarrhoe, sondern auch mit einer pseudomembranösen Kolitis gerechnet werden. Die übrigen unerwünschten Wirkungen unterscheiden sich nicht von denjenigen der anderen Betalaktame.

Aminoglykoside

Therapeutischer Stellenwert

Aminoglykoside wirken absolut bakterizid gegen die meisten gramnegativen aeroben Stäbchen, vor allem Enterobakterien und Pseudomonas aeruginosa. Indikationen und Behandlungsdauer siehe Tabelle 9.17.
Durch die Einführung neuer Substanzen mit guter Wirkung gegen gramnegative Erreger haben die Aminoglykoside an Bedeutung verloren. Trotzdem sind sie in der Behandlung der Streptokokkenendokarditis und der invasiven Enterokokkeninfektionen indiziert, da gegen diese Erreger zellwandaktive Antibiotika, wie Betalaktame und Glykopeptide nur in Kombination mit Aminoglykosiden bakterizid wirken.

Pharmakologische Wirkung

Aminoglykoside sind sehr hydrophil und penetrieren daher schlecht lipidhaltige Zellmembranen. Sie wirken, verglichen mit den Betalaktamen, auch über der minimalen Hemmkonzentration dosisabhängig bakterizid; deshalb müssen möglichst hohe Spitzenspiegel im Infektionsherd erreicht werden. Aminoglykoside müssen von der bakteriellen Zelle aufgenommen werden, damit sie an der ribosomalen Bindungsstelle wirken können. Die fehlende Penetration der Membran von Enterokokken und einigen Streptokokken erklärt die Resistenz dieser Keime in der Routineresistenzprüfung.
Aminoglykoside haben einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt, d. h. das Keimwachstum wird auch nach Unterschreiten der minimalen Hemmkonzentration noch einige Stunden unterdrückt. Diese Eigenschaft, zusammen mit der dosisabhängigen Bakterizidie, hat dazu geführt, daß für Aminoglykoside Dosisintervalle geprüft wurden, die in keiner Weise durch die Pharmakokinetik vorgegeben sind.

Klinische Wirkung

Der Synergismus von Aminoglykosiden mit Betalaktamen ist in der Behandlung der Endokarditis mit Viridans-Streptokokken besonders wichtig. Die zusätzliche Gabe eines Aminoglykosids erlaubt eine Therapieverkürzung von 4 auf 2 Wochen. Der Synergismus ist absolut notwendig für die Therapie einer bewiesenen oder vermuteten Enterokokkenendokarditis oder einer außerhalb des Krankenhauses erworbenen Enterokokkensepsis ohne faßbaren Primärherd. Auch bei febriler Neutropenie oder schwerer S.-aureus-Sepsis ist die rasche Bakterizidie von Aminoglykosiden erwünscht.
Da mit einer Resistenzentwicklung bei invasiven Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen vermehrt zu rechnen ist, wird normalerweise ein Aminoglykosid mit einem Pseudomonas-Betalaktam (z. B. Ceftazidim, Cefepim oder Piperacillin) kombiniert. Amikacin, Gentamicin, Netilmicin und Tobramycin sind zwar weitgehend austauschbar, dennoch gibt es einige klinisch bedeutende Unterschiede. Unter Amikacin tritt am wenigsten Aminoglykosidresistenz auf. Gentamicin eignet sich besonders für die Behandlung der Endokarditis mit Enterococcus faecium. Netilmicin und Amikacin sind häufiger gegen Methicillin-resistente Staphylokokken wirksam als Gentamicin und Tobramycin. Tobramycin hat die beste In-vitro-Aktivität gegen Pseudomonas aeruginosa.
Andere Aminoglykoside haben heute praktisch wenig Bedeutung. Streptomycin wird nur noch gegen Mycobacterium tuberculosis, Neomycin für die Darmdekontamination und Spectinomycin gegen Betalaktam-resistente Gonokokken eingesetzt. Paromomycin hat für die Behandlung der Kryptosporidiose neue Bedeutung erlangt.

Dosierung

Für die meisten Indikationen hat sich die Einmalgabe der gesamten Tagesdosis durchgesetzt. Die Toxizität ist tendenziell geringer; Serumspiegel erübrigen sich bei normaler Nierenfunktion und Therapiedauer von höchstens 7 Tagen.

Tab. 9.17 **Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden – Indikationen und Behandlungsdauer**

Indikationen	Behandlungsdauer*
Endokarditis	
– S. aureus	3–5 Tage
– Viridans-Streptokokken	2 Wochen
– Enterokokken	4–6 Wochen
Neutropenie mit Fieber > 5 Tage	
– ohne dokumentierte Bakteriämie	3–5 Tage
– mit gramnegativer Bakteriämie	volle Behandlungsdauer
schwere Sepsis und septischer Schock	2–3 Tage**
pädiatrische Infektionen	volle Behandlungsdauer
– Sepsis und Meningitis bei Neugeborenen	
– Mukoviszidose	
– Abdominalsepsis	
– Urosepsis	
invasive Infektion mit Pseudomonas aeruginosa	volle Behandlungsdauer

* bezieht sich nur auf die Dauer der Aminoglykosidkombination
** je nach Erreger (beispielsweise bei Pseudomonas aeruginosa) ist eine längere Kombinationstherapie notwendig

Unerwünschte Wirkungen

Auf Grund der Nephro- und Ototoxizität haben Aminoglykoside nur eine geringe therapeutische Breite.
Die neuromuskuläre Blockade, die für alle Aminoglykoside in Einzelfällen beschrieben worden ist, tritt wahrscheinlich nur bei gleichzeitiger Gabe von anderen Medikamenten, die auch die neuromuskuläre Transmission hemmen, oder bei entsprechenden neurologischen Krankheiten auf.
Das Risiko für eine Nephrotoxizität ist bei Volumendepletion, Hypotension, hohem Alter, länger dauernder Therapie (> 3 Tage) und Kombination mit nephrotoxischen Begleittherapien (Vancomycin, Ciclosporin, Cisplatin) erhöht. Die Nephrotoxizität ist reversibel und kann durch die periodische Kontrolle des Serumkreatinins wirksam vermieden werden.
Die Ototoxizität betrifft den cochlearen und den vestibulären Anteil des Ohrs und ist häufig irreversibel. Das Risiko ist besonders hoch, wenn die Aminoglykosidtherapie trotz Niereninsuffizienz weitergeführt wird. Sie kann jedoch auch unabhängig von der Nephrotoxizität auftreten. Da es kaum Frühsymptome gibt, sollte bei Tinnitus, Schwindel oder Nausea die Therapie sofort abgesetzt und eine Audiometrie bzw. eine Vestibularisabklärung veranlaßt werden.

Resistenzprobleme

Die Aminoglykosidresistenz kann durch verschiedene Mechanismen zustande kommen
- gestörte Aufnahme durch den Erreger
- enzymatische Inaktivierung durch Adenyltransferasen
- Störung der Bindung an die Ribosomen

Die enzymatische Modifikation ist die häufigste Resistenzursache. Da nicht alle Aminoglykoside von den gleichen Enzymen inaktiviert werden, besteht keine strikte Kreuzresistenz zwischen den einzelnen Substanzen. Die Resistenzrate ist abhängig von der Anwendungshäufigkeit. Dies konnte vor allem für Gentamicin, weniger für Amikacin gezeigt werden.

Fluorochinolone

Therapeutischer Stellenwert

Alle Fluorochinolone haben ein breites Spektrum und wirken als Gyrasehemmer bakterizid. Sie sind gegen enteropathogene Keime, wie Salmonellen, sehr gut wirksam. Auch Erreger von Harnwegsinfektionen wie Escherichia coli sind außerordentlich empfindlich. Gegen Pseudomonas aeruginosa ist Ciprofloxacin die wirksamste Substanz. Ältere Chinolone erfassen grampositive Erreger schlecht, Sparfloxacin, Levofloxacin und Trovafloxacin haben dagegen eine gute Wirksamkeit gegen S. aureus und koagulasenegative Staphylokokken. In den letzten Jahren sind vermehrt Chinolon-resistente Staphylokokken aufgetreten. Insbesondere der MRSA ist Chinolon-resistent oder wird es unter der Behandlung, so daß die Chinolon-Monotherapie gegen diesen Erreger kontraindiziert ist. Pneumokokken galten bisher als schlecht empfindlich; Sparfloxacin, Levofloxacin und Trovafloxacin haben jedoch eine gute mikrobiologische und klinisch belegte Wirkung gegen diesen Erreger.

Pharmakologische Wirkung

Fluorochinolone sind synthetische Derivate der Nalidixinsäure. Norfloxacin war die erste Substanz dieser Gruppe; heute gibt es europaweit neben dem Norfloxacin Pefloxacin, Sparfloxacin, Lomefloxacin, Grepafloxacin (nur orale Formen), Ofloxacin, Ciprofloxacin, Fleroxacin, Trovafloxacin und Levofloxacin (orale und parenterale Formen). Die Unterschiede liegen im Spektrum, in der Pharmakokinetik und in der Art der unerwünschten Wirkungen.

Indikationen

Infektionen der ableitenden Harnwege
Bei Harnwegsinfektionen ist vor allem die hohe Konzentration aller Chinolone im Urin und im Nierengewebe günstig. Ofloxacin, Fleroxacin und Sparfloxacin sind gegen die nichtgonorrhoische Urethritis geprüft, Tetrazykline oder die neueren Makrolide (z. B. Azithromycin) sind hier jedoch vorzuziehen.

Außerdem:
- Gonorrhoe
- akute und chronische Prostatitis

Gastrointestinaltrakt
Ofloxacin, Ciprofloxacin und Fleroxacin werden eingesetzt bei
- febriler Enterokolitis
- Typhus, Paratyphus
- Salmonellendauerausscheidung

Ein zunehmendes Problem ist der resistente Campylobacter jejuni.

Knochen und Gelenke
Für die Anwendung bei der Osteomyelitis und Arthritis gibt es vor allem Daten aus Studien mit Ciprofloxacin, Ofloxacin und Pefloxacin. Ciprofloxacin und Ofloxacin sind für die Behandlung von
- Gelenkinfektionen
- Knocheninfektionen

zugelassen. Ein Einsatz bei Osteomyelitis ist nicht unproblematisch, da häufig eine Resistenzentwicklung von S. aureus und Pseudomonas aeruginosa beobachtet wird.

Atemwege
Für die Behandlung von chronischer Bronchitis und Pneumonie sollten nur Sparfloxacin, Levofloxacin, Grepafloxacin oder Trovafloxacin eingesetzt werden, da Pneumokokken schlecht empfindlich auf andere Chinolone sind. Für diese Indikationen sind allerdings Betalaktame und Makrolide immer noch die Substanzen der ersten Wahl.
Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin und Sparfloxacin sind auch, allerdings klinisch noch ungenügend dokumentiert, gegen Mycobacterium tuberculosis und nichttuberkulöse Mykobakterien wirksam.

Hinweis
Gegen Anaerobier sind alle Chinolone außer Trovafloxaxin unwirksam, sie können daher bei Abdominalinfektionen nur in Kombination eingesetzt werden.

Unerwünschte Wirkungen

- ZNS-Symptome (Schlafstörungen, Alpträume, Müdigkeit, Unruhe, selten Konvulsionen)
- gastrointestinale Symptome (Nausea, Erbrechen, Diarrhoe
- Hautsymptome (Exanthem, Pruritus, Photosensitivität)

Die Photosensitivität ist besonders häufig unter Fleroxacin und Sparfloxacin. Wegen der potentiell gefährlichen Lichtempfindlichkeit sollten die Patienten angewiesen werden, direkte Sonnenbestrahlung während der Therapie zu meiden. Unter Sparfloxacin werden geringgradige Verlängerungen des QT-Intervalls beobachtet, weshalb Wechselwirkungen mit Substanzen wie Erythromycin, Terfenadin, Astemizol, Disopyramid berücksichtigt werden müssen.

Resistenzprobleme

Nach anfänglicher Euphorie bezüglich des günstigen Spektrums, der vorteilhaften Pharmakokinetik und der relativ guten Verträglichkeit wurden Chinolone in vielen Ländern sehr unkritisch eingesetzt. Die Folge war eine zunehmende Chinolonresistenz, am häufigsten bei Pseudomonas aeruginosa und S. aureus. Klinisch relevant ist dies bei der Langzeitbehandlung von Knocheninfektionen, die daher meist eine Kombinationstherapie erfordern. Die Selektion resistenter Mutanten spielt auch bei der perioperativen Prophylaxe oder Darmdekontamination bei Neutropenie oder in der Intensivmedizin eine wichtige Rolle. Klinisch wichtig ist die zunehmende Resistenzentwicklung bei Campylobacter jejuni. Diese Erreger sind zunehmend resistent, seit in einigen Ländern in der Geflügelzucht Chinolone (beispielsweise Enrofloxacin) eingesetzt werden. Das Auftreten einer gestörten Permeabilität durch die Porine der äußeren Bakterienmembran kommt häufig als Kreuzresistenz mit anderen Substanzen wie Betalaktamen vor. Am besten dokumentiert ist dieser Resistenztyp für Pseudomonas aeruginosa.

Tetrazykline

Therapeutischer Stellenwert

Tetrazykline sind bakteriostatische Antibiotika mit sehr breitem Spektrum, das auch ungewöhnliche Erreger einschließt. Trotz des breiten Spektrums sind Tetrazykline gegen einige seltene Infektionen immer noch die Medikamente der Wahl. Indikationen siehe Tabelle 9.18.

Kontraindikationen

Tetrazykline sind während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bis zum Alter von 8–10 Jahren kontraindiziert.

Tab. 9.18 **Tetrazykline – Indikationen (Auswahl)**

- Brucellose (in Kombination mit Rifampicin)
- Chlamydieninfektionen
- Cholera
- Leptospirose
- Lyme-Borreliose (frühe Stadien)
- Mycoplasma pneumoniae-Infektionen
- Rückfallfieber
- Rickettsiose
- unspezifische Urethritis oder Zervizitis
- Morbus Whipple
- außerdem als Alternative bei
  - schwerer Akne
  - beispielsweise chronischer exazerbierter Bronchitis

Pharmakologische Wirkung

Die neueren Tetrazykline haben eine sehr gute Bioverfügbarkeit (95%) und lange Halbwertszeit (16–18 h). Die Dosis muß bei Niereninsuffizienz nicht angepaßt werden. Die Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird durch Milch, Aluminiumhydroxid, Kalzium oder Magnesium infolge Chelatbindung beeinträchtigt.

Unerwünschte Wirkungen

- Hemmung des Knochenwachstums
- irreversible Zahnverfärbung

sind die wichtigsten unerwünschten Wirkungen. Allergische Reaktionen treten selten auf. Photosensitivität, gastrointestinale (Nausea, Erbrechen, Diarrhoe) und zentralnervöse Störungen (Schwindel, Tinnitus) sowie Superinfektionen (Candidavaginitis, Staphylokokkenenteritis) sind beschrieben.
Wegen der Interaktion mit oralen Kontrazeptiva muß bei Langzeittherapie eine andere Methode der Antikonzeption empfohlen werden.

Makrolide

Therapeutischer Stellenwert

Makrolide haben in den letzten Jahren eine Renaissance erlebt, was auf ihr relativ schmales Spektrum (vorwiegend grampositive Keime und atypische Erreger), ihre verbesserte Verträglichkeit (Schonung der natürlichen Magen-Darm-Traktflora) und die günstige Pharmakokinetik zurückzuführen ist. Während Infektionen mit grampositiven Anaerobiern (Streptokokken, Propionibacterium acnei) gut auf Makrolide ansprechen, müssen gramnegative (Bacteroides fragilis, Fusobacterium sp.) als resistent beurteilt werden.
Zur Zeit sind europaweit 5 Makrolide zugelassen: der Prototyp Erythromycin und die Derivate Josamycin, Roxithromycin, Clarithromycin und Azithromycin; Erythromycin und Clarithromycin können auch parenteral gegeben werden.

Klinische Wirkung

Makrolide wirken gegen alle Keime im Respirationstrakt (Streptokokken und Pneumokokken), einschließlich Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen. Clarithromycin und Azithromycin sind besonders wirksam gegen nicht-tuberkulöse Mykobakterien, (z.B. Mycobacterium avium-intracellulare) Clarithromycin gegen Legionellen und Chlamydia pneumoniae. Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum und Borrelia burgdorferi sind sensibel auf alle Makrolide, ebenso wie Moraxella catarrhalis und Bordetella

pertussis (hochempfindlich), während Mycoplasma hominis nur auf Azithromycin empfindlich ist.
Die Empfindlichkeit von Haemophilus influenzae ist deutlich besser auf Azithromycin als auf die anderen Substanzen, Josamycin ist unwirksam.
Helicobacter pylori und Campylobacter jejuni sind auf alle Makrolide sensibel, vereinzelt kommen aber resistente Campylobacter-Isolate vor.

Indikationen und Dosierung

- ambulant erworbene Pneumonie
- Atemwegsinfektionen
- Hautinfektionen
- venerische Infektionen
- gastrointestinale Infektionen
- Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien
- Alternative bei Penicillinallergie

Da Pneumonien meist empirisch behandelt werden, sollten Clarithromycin und Azithromycin auf Grund der besseren Haemophilus-influenzae-Wirkung bevorzugt werden. Bei der Legionellenpneumonie ist Erythromycin (3 x 1 g/d als Kurzinfusion) das am besten geprüfte Medikament. Clarithromycin (3 x 0,5 g/d als Kurzinfusion) hat allerdings die bessere In-vitro-Wirkung und hat sich nach unserer Erfahrung bei kulturell dokumentierter Legionellose bewährt. Azithromycin ist das einzige Makrolid, das als Kurztherapie für Atemwegsinfektionen erfolgreich geprüft wurde. Eine Therapie mit 500 mg/d über 3 Tage hat die gleiche Wirksamkeit wie eine Behandlung über 7–10 Tage mit einem Vergleichspräparat.
In der Behandlung der Chlamydienurethritis ist die Einmaldosis (1 g) von Azithromycin ebenso wirksam wie eine 10 tägige Therapie mit Doxycyclin.
Clarithromycin und Azithromycin werden zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen mit Mycobacterium avium-intracellulare bei der HIV-Infektion eingesetzt.
Bei Penicillinallergie sind Makrolide bei Infektionen der oberen Luftwege wie Pharyngitis, Otitis media und Sinusitis sowie bei Hautinfektionen (Erysipel) eine Alternative. Tierexperimente und kleine Fallserien zeigen die Wirksamkeit der Kombination von Clarithromycin oder Azithromycin mit Pyrimethamin bei der Toxoplasmoseenzephalitis, bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit der Standardtherapie.

Unerwünschte Wirkungen

Gastrointestinale Störungen wie Bauchschmerzen, Krämpfe, Übelkeit und Erbrechen treten unter Erythromycin häufig auf, weil die Substanz die gastrointestinale Motilität stimuliert; eine intrahepatische Cholestase tritt fast ausschließlich unter Erythromycin auf. Allergische Reaktionen wie Fieber und Exanthem sind selten, reversible Hörstörungen werden unter hohen Dosierungen beobachtet.
Erythromycin hat klinisch relevante Wechselwirkungen mit Substanzen, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden; Erythromycin erhöht die Theophyllinkonzentration, verstärkt die Wirkung von Kumarinderivaten und interferiert mit dem Metabolismus von Carbamazepin und Ciclosporin. Klinisch relevant ist die Interaktion von Clarithromycin mit Rifabutinbei der Therapie der Mycobacterium-avium-intracellulare-Infektion, bei der es durch einen Anstieg des Rifabutinspiegels zu einer reversiblen Uveitis kommen kann. Daher beträgt die maximale Rifabutin-Tagesdosis in Kombination mit Clarithromycin oder Azithromycin 300 mg.

Resistenzprobleme

Wegen der zunehmenden Anwendung sind in vielen Ländern (beispielsweise Finnland, Italien, Frankreich) Streptokokken und Pneumokokken resistent geworden. Staphylokokken sind zum Teil resistent und werden von Makroliden nur gehemmt, nicht abgetötet, weshalb selbst bei nachgewiesener Empfindlichkeit nur leichtere Staphylokokkeninfektionen wie Hautinfektionen mit Makroliden behandelt werden sollten.
Die Langzeitanwendung von Makroliden zur Prophylaxe von Mycobacterium-avium-intracellulare-Infektionen bei HIV-Infizierten wird das Resistenzproblem in Zukunft noch verschärfen. Bisher ist es nicht gelungen, die Kreuzresistenz der verschiedenen Substanzen zu durchbrechen.

Rifampicin

Therapeutischer Stellenwert

Rifampicin ist eine der wichtigsten Substanzen gegen Mycobacterium tuberculosis, umfaßt jedoch auch grampositive Bakterien wie Staphylokokken (einschließlich Methicillin-resistente), Streptokokken, Pneumokokken und Listerien. Gegen Enterokokken ist die Aktivität nur mäßig. Gramnegative Keime sind meist resistent; Ausnahme: Neisseria meningitidis (hoch empfindlich).

Pharmakologische Wirkung

Die orale Bioverfügbarkeit ist sehr gut. Rifampicin wird in der Leber metabolisiert und weitgehend über die Galle ausgeschieden. Die Penetration in Kompartimente, wie Liquor cerebrospinalis (22 %) oder Gehirngewebe (3 %), sowie die Konzentration in den meisten Körperflüssigkeiten ist gut. Die Speichelkonzentration ist so hoch, daß Meningokokken oder β-hämolysierende Streptokokken aus der Rachenflora eliminiert werden können.
Auf Grund der raschen Resistenzentwicklung wird Rifampicin niemals als Monosubstanz verabreicht.

Indikationen und Dosierung

In Kombination mit Chinolonen in einer Dosierung von 2 x 450 mg/d bei Staphylokokkeninfektionen (Protheseneendokarditis, Osteomyelitis und Implantatinfektionen), bei ZNS-Infektionen 2 x 600 mg/d i. v. Bei der Brucellose ist die Kombination von Doxycyclin mit Rifampicin ebenso wirksam wie die mit Streptomycin.

Unerwünschte Wirkungen

Rifampicin verursacht, vor allem bei Älteren, häufig
- Nausea
- Anorexie
- Abdominalschmerzen

Körperflüssigkeiten wie Urin, Speichel und Tränen werden orange-rot verfärbt, weshalb weiche Kontaktlinsen permanent geschädigt werden können. Exantheme, zentralnervöse Störungen oder Blutbildveränderungen wie Leukopenie oder Thrombozytopenie sind seltener. Besonders unangenehm ist das „grippeähnliche Syndrom" mit Fieber, Myalgien und Kopfschmerzen, das bei intermittierender Behandlung auftreten kann.
Auf Grund einer Enzyminduktion wird der Metabolismus verschiedener Medikamente beschleunigt. Praktische Bedeutung haben Interaktionen mit hormonalen Kontrazeptiva, oralen Antikoagulanzien, Prednison, Opiaten, HIV-Protease-Inhibitoren und Ciclosporin. Die Dosierung der ge-

nannten Substanzen muß zu Beginn und nach Abschluß der Komedikation entsprechend angepaßt werden.

Clindamycin, Lincomycin

Therapeutischer Stellenwert

Clindamycin und Lincomycin können oral, intravenös und intramuskulär verabreicht werden. Das Spektrum umfaßt grampositive Aerobier, insbesondere
- Streptokokken (hämolysierende und Viridans-Streptokokken, Pneumokokken)
- Staphylokokken

Gegen Streptokokken kann Clindamycin bakterizid sein, gegen Staphylokokken wirkt es immer nur bakteriostatisch. Methicillin-resistente Staphylokokken müssen unabhängig vom Resultat der In-vitro-Resistenzprüfung als resistent betrachtet werden. Bei den Anaerobiern umfaßt das Spektrum sowohl gramnegative als auch grampositive Keime; Bacteroides fragilis ist meist sensibel. Opportunistische Erreger wie Toxoplasma gondii und Pneumocystis carinii sind auf eine Kombinationstherapie mit Pyrimethamin empfindlich.

Pharmakologische Wirkung

Clindamycin hat ein ähnliches Spektrum und eine ähnliche Wirkung wie die Makrolide; es bindet an die Ribosomen und hemmt dadurch die Proteinsynthese. Clindamycin wird zu 60–80% in der Leber metabolisiert. Die Halbwertszeit beträgt 3 h und steigt bei schwerer Niereninsuffizienz auf 5 h an, ohne daß eine Dosisanpassung notwendig wird. Die Penetration in verschiedene Kompartimente einschließlich Knochen ist gut, im Liquor sind nur minimale Konzentrationen nachweisbar. Klinische Erfahrungen bei zerebraler Toxoplasmose deuten auf eine gute Penetration bei Enzephalitis hin.

Indikationen

- abszedierende Pneumonie
- mögliche Alternative bei Penicillinallergie bei Streptokokkeninfektionen
- S.-aureus-Infektionen bei Kindern
- bei Aspirationspneumonie als Alternative zu Penicillin
- Toxoplasma-gondii-Enzephalitis, Pneumocystis-carinii-Pneumonie Kombination von Clindamycin mit Pyrimethamin bzw. mit Primaquin als vollwertiges Alternativregime
- Endokarditisprophylaxe (als Ersatz für Makrolide)
- toxischer Schock bei Streptokokken und Gasbrand in Kombination mit Penicillin

Schwere Staphylokokkeninfektionen sollten wegen der bakteriostatischen Wirkung nicht mit Clindamycin behandelt werden. Ausnahme: chronische S.-aureus-Osteomyelitis, bei welcher tierexperimentell Clindamycin das wirksamste Antibiotikum ist.
Für die Kombinationsbehandlung anaerober abdominaler oder gynäkologischer Infektionen ist Clindamycin weitgehend durch Antibiotika mit einem breiten aerob-anaerobem Spektrum (beispielsweise Imipenem) oder durch die Kombination Amoxicillin/Clavulansäure verdrängt worden.

Unerwünschte Wirkungen

Allergische Reaktionen oder Transaminasenanstieg und Ikterus sind selten, gelegentlich bis häufig sind gastrointestinale Störungen wie
- Nausea
- Erbrechen
- Diarrhoe

Bei anhaltenden Durchfällen muß an eine pseudomembranöse Kolitis gedacht und das Präparat abgesetzt werden.

Metronidazol, Ornidazol

Therapeutischer Stellenwert

Metronidazol und Ornidazol sind Nitroimidazolderivate mit identischem Spektrum; sie erfassen die Protozoen
- Entamoeba histolytica
- Giardia lamblia
- Trichomonas vaginalis

und bei den gramnegativen Anaerobiern vor allem
- Bacteroides fragilis
- Fusobacterium spp

Helicobacter pylori ist empfindlich, unter Therapie kommt es allerdings zum Auftreten resistenter Stämme. Die Wirkung auf anaerobe grampositive Kokken ist weniger gut, mit Ausnahme von Clostridium difficile sind Clostridien und nichtsporenbildende grampositive Stäbchen wenig empfindlich.

Pharmakologische Wirkung

Die Bioverfügbarkeit von Metronidazol und Ornidazol ist mit > 80% ausgezeichnet, Verabreichung in der gleichen Dosierung i. v. und oral. Die Diffusion in Gewebe, besonders ins Gehirn, und verschiedene Körperflüssigkeiten ist gut.

Indikationen

Infektionen mit anaeroben Keimen, zumeist in Kombination mit einem Antibiotikum gegen Aerobier, z. B. Chinolon oder Cephalosporin. Eine Kombination mit Imipenem, Amoxicillin/Clavulansäure oder Piperacillin/Tazobactam ist wegen der guten eigenen Wirkung gegen Anaerobier nicht sinnvoll. Bei Anaerobier-Infektionen der Mundflora (beispielsweise Aspirationspneumonie) sollte Clindamycin dem Metronidazol vorgezogen werden.

Monotherapie
- vaginale Infektionen (Gardnerella)
- Infektionen mit Protozoen, vor allem Amoebiasis, Giardiasis, Trichomoniasis

Kombinationstherapie
- Ulcus ventriculi oder duodeni durch Helicobacter pylori, Metronidazol in Kombination mit zwei zusätzlichen Substanzen (Bismuth, Tetrazyklin, Amoxicillin, Clarithromycin, Ranitidin, Omeprazol)
- Hirnabszesse, Metronidazol mit Penicillin G oder einem Cephalosporin der 3. Generation (z. B. Ceftriaxon)

Bei Clostridium-difficile-assoziierter Kolitis ist Metronidazol oral ebenso wirksam wie Vancomycin oder Teicoplanin. Wegen des Selektionsdrucks der Glykopeptide für Vancomycin-resistente Enterokokken und aus wirtschaftlichen Erwägungen sollte Metronidazol vorgezogen werden.

Dosierung

Metronidazol 3 x 500 mg/d oral oder i. v.
Ornidazol 2 x 500 mg/d oral oder i. v.
Bei Trichomonadeninfektionen Partnerbehandlung notwendig. Die Einmaldosis mit 2 g Metronidazol oder 1,5 g Ornidazol ist ebenso wirksam wie die systemische Therapie

mit 2x250 mg Metronidazol über 10 Tage, kombiniert mit Vaginalovula.

Unerwünschte Wirkungen

Gastrointestinale Störungen wie
- Nausea
- Abdominalschmerzen
- Durchfall (selten)

Vancomycin, Teicoplanin

Therapeutischer Stellenwert

Vancomycin und Teicoplanin sind komplexe Glykopeptide mit einem sehr schmalen Spektrum, das ausschließlich gegen grampositive Keime gerichtet ist. Glykopeptide sind vor allem auf Grund ihrer Wirkung gegen Methicillin-resistente Staphylokokken für den klinischen Einsatz wichtig. Außerdem werden
- S. aureus
- koagulasenegative Staphylokokken
- Streptokokken einschließlich Penicillin-resistente Pneumokokken
- Enterokokken (Ausnahme: Enterococcus faecium und andere resistente Enterokokken)
- manche Diphtheroide und Corynebakterien
- Clostridium difficile

erfaßt. Staphylokokken sind häufiger Teicoplanin- als Vancomycin-resistent.
Durch den unkritischen Einsatz als empirische Therapie bei immunkompromittierten Patienten und zur Darmdekontamination treten in den letzten 5–10 Jahren weltweit zunehmend multiresistente Glykopeptid-resistente Enterokokken auf, eine Entwicklung, die nur durch eine rigorose Anwendungseinschränkung aufgehalten werden kann. Auf den prophylaktischen Einsatz in der Chirurgie, als empirische Therapie der febrilen Neutropenie und als Therapie der Antibiotika-assoziierten Kolitis sollte verzichtet werden.

Indikationen

Infektionen mit Methicillin-resistenten
- S. aureus
- koagulasenegativen Staphylokokken

Bei Betalaktam-Allergie müssen auch schwere Infektionen wie Endokarditis und Sepsis mit sensiblen Staphylokokken oder Streptokokken mit Glykopeptiden behandelt werden. Für die Behandlung der Staphylokokkenendokarditis ist Vancomycin dem Teicoplanin vorzuziehen, da die Dosierung von Teicoplanin für diese Indikation noch nicht klar definiert und die klinische Erfahrung ungenügend ist. Bei Versagen von Metronidazol kommen Glykopeptide für die Therapie der pseudomembranösen Kolitis in Frage.

Dosierung

Vancomycin 2x1 g über 30–60 min i.v.
Die Serumhalbwertszeit beträgt bei normaler Kreatinin-Clearance 4–8 h, bei Anurie etwa 1 Woche, so daß die Dosis angepaßt werden muß. Vancomycin wird durch einige Hämodialysemembranen nicht eliminiert.
Teicoplanin i.v. oder i.m., die Erhaltungstagesdosis ist abhängig vom Schweregrad der Infektion und liegt zwischen 200–600 mg. Die Serumhalbwertszeit beträgt bei normaler Nierenfunktion etwa 44 h. Die Serumeiweißbindung ist mit 90% sehr hoch, weshalb zum raschen Erreichen der therapeutischen Spiegel am 1. Tag die doppelte Menge (Ladedosis) gegeben werden muß.

Unerwünschte Wirkungen

Die Toxizität von Vancomycin und Teicoplanin ist unterschiedlich. Teicoplanin ist deutlich besser verträglich; beschriebene Komplikationen sind eine Phlebitis (selten), Nephrotoxizität und Ototoxizität sind Raritäten.
Vancomycin kann subjektiv unangenehme und konzentrationsabhängige Wirkungen wie
- Fieber
- Schüttelfrost
- Phlebitis

verursachen. Die Störungen sind seltener bei langsamer Infusionsgeschwindigkeit und starker Verdünnung, eine Phlebitis kann durch zentralvenöse Applikation verhindert werden. Das „red-man"-Syndrom, ein Erythem, das unter Infusion auftreten kann, darf nicht als Allergie fehlinterpretiert werden. Ursache ist eine konzentrationsabhängige Histaminausschüttung, die mit Beendigung der Infusion aufhört. Komplikationen der Langzeittherapie sind Ototoxizität (Tinnitus) und selten Nephrotoxizität (meist bei Kombination mit anderen nephrotoxischen Substanzen). Tritt Tinnitus auf, kann Vancomycin beispielsweise durch Teicoplamin ersetzt werden.

Resistenzprobleme

Seit Beginn der 90er Jahre treten Resistenzprobleme auf, und es werden klinische Isolate mit Teicoplanin- und neuerdings auch Vancomycinresistenz beschrieben. Koagulase-negative Staphylokokken zeigen vereinzelt Resistenzen gegen beide Glykopeptide.
Ein neueres Problem ist das Auftreten von Glykopeptid-resistenten Enterokokken. Die Vancomycin-Resistenz hat zwischen 1989 und 1993 in den USA von 0,3 auf 7,9% zugenommen. Es gibt 4 verschiedene Resistenztypen, die z.T. induzierbar (VanA, VanB) und z.T. konstitutiv sind. Die VanA-Resistenz ist eine Hochresistenz, meist von Enterococcus faecium, die sowohl Vancomycin als auch Teicoplanin umfaßt. Isolate mit VanB- oder VanC-Resistenz bleiben sensibel gegen Teicoplanin. Glykopeptid-resistente Enterokokken sind in der Regel multiresistent, es steht kein alternatives bakterizides Regime zur Verfügung.
Befürchtet wird eine Übertragung des Plasmid-kodierten VanA-Gens auf S. aureus. Dies ist in vitro möglich, jedoch bisher klinisch noch nicht beobachtet worden. Aus diesem Grund ist der Prävention der Glykopeptidresistenz höchste Priorität zuzuordnen. Dies geschieht durch strikte Kontrolle des Glykopeptidverbrauchs sowie durch epidemiologisch-klinikhygienische Maßnahmen beim Auftreten von Fällen mit Glykopepidresistenz (s. Beitrag Infektionsprophylaxe).

Fusidinsäure

Therapeutischer Stellenwert

Wirksam bei
- Staphylokokken, auch bei Methicillin-Resistenz
- Clostridien, einschließlich Clostridium difficile
- Corynebakterien
- Meningokokken
- Gonokokken
- anaerobe Streptokokken

Viridans-Streptokokken und Pneumokokken sind nur mäßig empfindlich. Die Resistenzentwicklung von Staphylokokken ist problematisch, weshalb Fusidinsäure bei schweren Staphylokokkeninfektionen nur in Kombination eingesetzt werden sollte. Kreuzresistenzen sind nicht bekannt.

Pharmakologische Wirkung

Fusidinsäure ist ein steroidähnliches Antibiotikum, das die Proteinsynthese hemmt. Die Bioverfügbarkeit von Fusidinsäure ist mit 90% ausgezeichnet, die Proteinbindung beträgt 95%. Die Ausscheidung erfolgt nach hepatischer Metabolisierung biliär mit einer Halbwertszeit von 4–6 h. Die Penetration in die meisten Gewebe ist gut. Im Gehirngewebe sind therapeutische Spiegel nachweisbar, im Liquor nicht.

Indikationen und Dosierung

Fusidinsäure ist bei Penicillinallergie indiziert gegen Staphylokokkeninfektionen, sollte aber wegen Resistenzentwicklung mit Clindamycin, Rifampicin oder Cotrimoxazol kombiniert werden. Klinische Erfahrung besteht für die Behandlung von Pneumonien, Hautinfektionen, Knocheninfektionen, Septikämien und Endokarditis. In der Neurochirurgie, wo Infektionen mit koagulasenegativen Staphylokokken eine wichtige Rolle spielen, ist Fusidinsäure als prophylaktische Einmaldosis wirksam.
Orale und intravenöse Dosierung sind identisch und betragen für schwere Infektionen 3 x 500 mg/d. Bei stark gestörter Leberfunktion muß die Dosis reduziert werden.

Unerwünschte Wirkungen

Gastrointestinale Störungen wie
- Nausea
- Erbrechen
- Diarrhoe

Bei intravenöser Gabe können Hämolysen auftreten.

Sulfonamide, Trimethoprim

Sulfonamide und Trimethoprim hemmen die Folsäuresynthese von Bakterien.

Sulfonamide

Als Monotherapie haben Sulfonamide kaum mehr Bedeutung, sind jedoch als Kombinationspartner bei Toxoplasmose (4–6 g/d zusammen mit Pyrimethamin) und Nocardiose (zusammen mit Amikacin) unentbehrlich.
Infektionen mit Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Meningokokken sind keine Indikationen, da die Wirkung der Sulfonamide gegen diese Keime unzuverlässig ist.
Kristallurie mit Nierensteinbildung und Niereninsuffizienz bei hoher Dosierung können durch Hydrierung und Alkalisierung des Urins verhindert werden. Exantheme oder das Steven-Johnson-Syndrom treten häufiger unter langwirksamen Sulfonamiden als unter Sulfadiazin auf.

Trimethoprim

Das Spektrum umfaßt zahlreiche grampositive aerobe Kokken, außer Enterokokken, und ein breites Spektrum von gramnegativen Stäbchen, außer Pseudomonas aeruginosa. Trimethoprim hat eine gute Bioverfügbarkeit und wird renal ausgeschieden mit entsprechend hohen Urinkonzentrationen. Gut belegte Indikationen für Trimethoprim sind Harnwegsinfektionen, Prostatitis und in Kombination mit Dapson die Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Allergische Reaktionen sind seltener als mit Cotrimoxazol; bei hoher Dosierung muß mit einer myelotoxischen Wirkung gerechnet werden.

Kombination Trimethoprim/ Sulfamethoxazol

Die häufig eingesetzte Kombination Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) hemmt die Folsäuresynthese an zwei verschiedenen Stellen, wodurch ein Synergismus (In-vitro-Bakterizidie) und weniger Resistenzentwicklungen zu erwarten sind. Das Keimspektrum ist dem von Trimethoprim vergleichbar. Cotrimoxazol wird gelegentlich auch gegen ungewöhnliche nosokomiale Problemkeime wie Stenotrophomonas maltophilia oder MRSA eingesetzt.

Indikationen
- Harnwegsinfektionen
- gastrointestinale Infektionen
- Listerienmeningitis
- exazerbierte chronische Bronchitis
- Pneumocystis-carinii-Pneumonie
- Nocardiose (in Kombination mit Aminoglykosid)

Bei HIV-infizierten Patienten mit weniger als 200/μl CD4-Lymphozyten ist Cotrimoxazol die wirksamste Prophylaxe gegen Pneumocystis-carinii-Pneumonie und Toxoplasmose. Cotrimoxazol hat die unerwünschte Wirkung der Einzelsubstanzen. Besonders gefürchtet ist die Nephrotoxizität bei gleichzeitiger Therapie mit Ciclosporin nach Transplantationen. Gastrointestinale Störungen und Leukopenie sind häufiger als unter Trimethoprim.

Chloramphenicol, Thiamphenicol

Chloramphenicol und Thiamphenicol hemmen die Proteinsynthese. Durch die Entwicklung wirksamerer und weniger toxischer Medikamente zur Behandlung von gramnegativer Meningitis, Hirnabszeß und Typhus abdominalis ist die klinische Bedeutung dieser Substanzen völlig zurückgegangen. Der Einsatz von Chloramphenicol ist wegen der zwar sehr seltenen, jedoch irreversiblen und somit potentiell letalen Komplikation einer aplastischen Anämie inzwischen obsolet. Auf Grund des geringen Preises wird es allerdings in der dritten Welt vor allem bei Typhus abdominalis eingesetzt. Da jedoch Salmonellen nicht mehr zuverlässig sensibel sind, muß eine Resistenzprüfung die Indikation absichern.

Antimykobakterielle Substanzen

Die antimykobakteriellen Substanzen umfassen die Tuberkulostatika im engeren Sinn sowie zahlreiche Substanzen mit Wirkung gegen nichttuberkulöse Mykobakterien (s. Tab. 9.19). Die wichtigsten sind
- Isoniazid
- Rifampicin
- Pyrazinamid

Diese Substanzen dringen in Makrophagen ein und wirken bakterizid. Dadurch werden die intrazellulär persistierenden Mykobakterien erreicht und die Keimdichte rasch vermindert, was die Resistenzentwicklung reduziert. Durch die 3er-Kombinationstherapie der Tuberkulose während der ersten zwei Monate und die Weiterbehandlung mit Isoniazid und Rifampicin konnte die Behandlungsdauer von 9 auf 6 Monate reduziert werden. Heute wird initial meist eine mit zusätzlich Ethambutol empfohlen, bis das Resultat der Resistenzprüfung vorliegt. Notwendig ist die 4er-Kombination, falls eine Isoniazid- oder gar Multiresistenz vermutet wird. Bei Rifampicinresistenz kann in manchen Fällen Rifabutin eingesetzt werden, da keine absolute Kreuzresistenz besteht.

Streptomycin oder Amikacin können als Zweitwahlmedikamente bei Multiresistenz oder Mehrfachallergie eingesetzt werden, sind jedoch auf Grund ihrer ototoxischen und nephrotoxischen Wirkung nicht optimal. Zudem penetrieren sie nicht in Makrophagen und wirken nur in hoher Konzentration mykobakterizid.

Zur Behandlung nichttuberkulöser Mykobakteriosen stehen zusätzlich
- Chinolone (Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin)
- Makrolide (Clarithromycin, Azithromycin)
- Amikacin und
- Clofazimin

zur Verfügung.

Tab. 9.19 **Antimykobakterielle Substanzen – Indikation und Dosierung** (* bei nichttuberkulösen Mykobakterien ist die Resistenzprüfung unzuverlässig; die Behandlung muß sich deshalb an klinischen Studien orientieren)

Substanz* Indikation	Dosierung
Isoniazid	
Mycobacterium	– 5–10 mg/kgKG/d, Einmaldosis
– tuberculosis	– Gesamtdosis 300 mg/d
– bovis	
– gordonae	
Rifampicin	
Mycobacterium	– 10 mg/kgKG/d, Einmaldosis
– tuberculosis	– Gesamtdosis 600 mg/d
– bovis	
– kansasii	
– marinum	
– ulcerans	
– gordonae	
– leprae	
Rifabutin	
Mycobacterium	– 300–600 mg/d, Einmaldosis
– tuberculosis	
– avium-intracellulare	
– xenopi	
Pyrazinamid	
Mycobacterium	– 25 mg/kgKG/d, Einmaldosis
– tuberculosis	– Maximaldosis 2,5 g/d
Ethambutol	
– wie Isoniazid	– 15–25 mg/kgKG/d, Einmaldosis
	– Maximaldosis 2,5 g/d
Streptomycin	
– wie Pyrazinamid	– 15 mg/kgKG/d, Einmaldosis
	– Maximaldosis 1 g/d

Isoniazid

Das Wirkspektrum des mykobakteriziden Isoniazid ist in Tabelle 9.19 zusammengefaßt. Isoniazid ist gut gewebegängig und erreicht im Liquor etwa 20% der Plasmakonzentration. Seine Metabolisierung ist genetisch determiniert; Serumhalbwertszeit bei Schnellacetylierern 1–2 Stunden, bei Langsamacetylierern 2–7 Stunden. Die Dosis beträgt 7 mg/kgKG/d oral oder 300 mg/d i. v., kann jedoch bei Meningitis tuberculosa auf das Doppelte erhöht werden. Unerwünschte Wirkungen sind
- Lebertoxizität
- periphere Neuropathie
- ZNS-Störungen

Die Hepatotoxizität ist häufiger bei vorbestehender Hepatopathie und bei älteren Menschen. Gleichzeitiger Alkoholkonsum sollte vermieden werden.

Rifampicin

Das Spektrum des mykobakteriziden Rifampicin ist in Tabelle 9.19 zusammengefaßt. Die Resistenzentwicklung ist bei Mykobakterien seltener als bei Staphylokokken. Intrazelluläre Konzentrationen, Bioverfügbarkeit und Gewebegängigkeit sind gut. Es penetriert ausreichend in den nichtentzündeten und sehr gut in den entzündeten Liquor. Die Dosis beträgt 10 mg/kgKG/d oral. oder 600 mg/d i. v. in einer Gabe. Bei Meningitis tuberculosa kann die Dosis verdoppelt werden. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen sind
- gastrointestinale Symptome (Nausea, Erbrechen, Durchfall)
- Exanthem
- verminderte Bilirubinexkretion
- Leukopenie
- hämolytische Anämie (selten)

Bei intermittierender Gabe muß mit einem grippeähnlichen Syndrom (Fieber, Myalgien) sowie einer interstitiellen Nephritis gerechnet werden. Tränenflüssigkeit und Urin werden orange-rot verfärbt, ein Phänomen, das als Complianceekontrolle nützlich ist. Patienten mit weichen Kontaktlinsen müssen auf eine irreversible Verfärbung der Linsen aufmerksam gemacht werden. Hormonelle Kontrazeptiva können durch Enzyminduktion unwirksam werden.

Pyrazinamid

Pyrazinamid wirkt bakterizid gegen Mycobacterium tuberculosis, besonders bei saurem pH. Bei Verdacht auf eine bovine Tuberkulose oder eine Infektion mit Mycobacterium kansasii sollte Pyrazinamid in der initialen Therapie durch Ethambutol ersetzt werden. Gewebe- und Liquorgängigkeit sind gut, die Serumhalbwertszeit beträgt 5–10 h. Die Dosis beträgt 25 mg/kgKG/d oral, maximal 2,5 g/d in einer Gabe. Die wichtigste unerwünschte Wirkung ist die Hepatotoxizität. Die fast obligate Hyperurikämie ist meist asymptomatisch.

Rifabutin

Rifabutin ist wirksam gegen Mycobacterium tuberculosis und nichttuberkulöse Mykobakterien. Die Wirksamkeit in vitro und bei der experimentellen Mycobacterium-tuberculosis-Infektion ist besser als die von Rifampicin, die klinische Überlegenheit konnte jedoch bisher nicht dokumentiert werden. Während der prophylaktische und therapeutische Einsatz bei nichttuberkulöser Mykobakteriose unbestritten ist, ist Rifabutin in vielen Ländern für die Tuberkulose nicht zugelassen. Die Tagesdosis für den Erwachsenen beträgt 300–600 mg je nach Indikation (Prophylaxe oder Therapie).

Hinweis
- Maximale Tagesdosis bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin oder Azithromycin 300 mg.

Hauptsächliche unerwünschte Wirkungen
- gastrointestinale Symptome
- Leukopenie
- Thrombopenie
- Myalgien
- Arthralgien

Bei Überdosierung, wie sie unter Kombination mit Clarithromycin durch Interaktion vorkommen kann, kann eine Uveitis auftreten.

Ethambutol

Ethambutol wirkt nur mykobakteriostatisch; sein antimykobakterielles Spektrum ist breit (s. Tab. 9.19), die Resorption gut; die Dosis (initial 25 mg/kgKG/d) ist für die orale und die intravenöse Gabe identisch. Der größte Teil wird mit einer Halbwertszeit von 4–6 h renal ausgeschieden, nur ca. 10% werden metabolisiert.
Die wichtigste unerwünschte Wirkung ist die Neuritis des Sehnervs, was aber durch periodische fachärztliche Kontrollen frühzeitig erkannt werden kann. Andere unerwünschte Wirkungen sind selten. Insbesondere muß keine Hepatotoxizität befürchtet werden, weshalb es ein wichtiges Tuberkulostatikum bei Patienten mit schwerer Leberstörung geblieben ist.

Antivirale Substanzen

Antivirale Substanzen können auf verschiedene Art und Weise wirken (s. Abb. 9.7)
- direktes Abtöten der Viren (nur lokal anzuwenden; z.B. Detergenzien, organische Lösungsmittel oder Desinfektionsmittel)
- Blockierung der Virusreplikation in der Wirtszelle (alle heute verfügbaren systemischen Medikamente gegen das Human Immunodeficiency Virus [HIV] und gegen Viren der Herpesgruppe)
- Stärkung der Wirtsabwehr durch Viruselimination (Immunstimulanzien wie Interferon-α, das bei chronischer Hepatitis B und C mit Erfolg angewendet wird)

Wirksame systemische antivirale Substanzen sind verfügbar gegen Viren der Herpesgruppe (Herpes-simplex-Virus [HSV], Varicella-Zoster-Virus [VZV], Zytomegalie-Virus [CMV]), gegen das HIV, gegen das Respiratory syncytial virus (RSV), gegen Influenza-A-Viren und gegen Hepatitis-B-(HBV) und -C-Viren (HCV). Die antiretroviralen Substanzen werden im Beitrag HIV-Infektion und das Interferon-α sowie Lamivudin im Beitrag Hepatitis vorgestellt. Weiterführende klinische Angaben über virale Syndrome sind im Beitrag „Virale Infektionen" zu finden. Tabelle 9.20 faßt die Indikationen und Dosierung der antiviralen Substanzen gegen Herpesviren zusammen.

Tab. 9.20 **Antivirale Therapie bei Infektionen mit Herpesviren**

Substanz	Indikation	Dosierung	
Aciclovir	– mukokutane Infektionen mit Herpes simplex – rezidivierende Herpes-simplex-Infektionen (Suppressionstherapie) – Infektionen mit Herpes Zoster – Herpes-simplex-Enzephalitis – Herpes Zoster bei Immunsuppression – Varizellen beim Erwachsenen	– 5 x 200 mg/d – 2 x 400 mg/d – 5 x 800 mg/d – 3 x 10 mg/kgKG/d – 3 x 5–10 mg/kgKG/d	oral oral oral i. v. i. v.
Valaciclovir	Infektionen mit – Herpes Zoster – Herpes genitalis	 – 3 x 1000 mg/d – 2 x 1000 mg/d	 oral oral
Famciclovir	Infektionen mit Herpes Zoster	– 3 x 500 mg/d	oral
Penciclovir	Infektionen mit Herpes Zoster	– 3 x 5 mg/kgKG/d	i. v.
Ganciclovir	CMV-Infektionen – Primärprophylaxe und Suppressionstherapie bei Retinitis – bei Immunsuppression (Retinitis, Kolitis, Pneumonie, systemische Infektion)	 – 3 x 1000 mg/d – 2 x 5 mg/kgKG/d	 oral i. v.
Foscarnet	– CMV-Infektionen bei Immunsuppression – Herpes-simplex-Infektion bei Aciclovir-Resistenz (nicht Enzephalitis)	– 2 x 100 mg/kgKG/d	i. v.
Cidofovir	– CMV-Retinitis bei AIDS (Alternativtherapie)	– 5 mg/kgKG pro Woche (initial)	i. v.

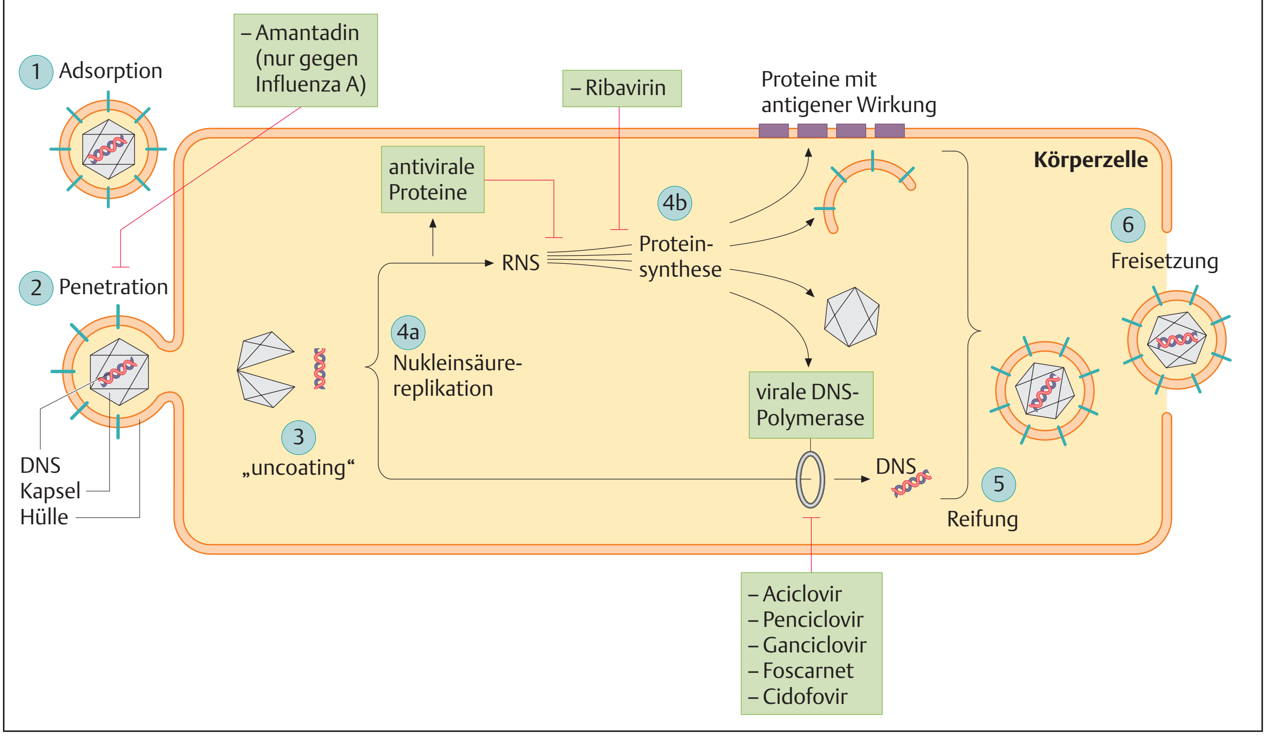


Abb. 9.7 Wirkung antiviraler Substanzen

Aciclovir

Therapeutischer Stellenwert

Das Spektrum umfaßt
- HSV Typ 1 und 2
- VZV

Diese Erreger können bei immunkompromittierten Patienten unter der Therapie resistent werden, was durch eine Mutation mit Verlust der Thymidinkinase zustandekommt.

Pharmakologische Wirkung

Aciclovir ist ein Guanosinderivat mit einer azyklischen Seitenkette. Damit es antiviral wirksam ist, muß es von der Herpes-spezifischen Thymidinkinase phosphoryliert werden. Aciclovir hat eine sehr schlechte Bioverfügbarkeit von nur 15–30%. Deshalb können mit der oralen Therapie nicht die gleichen Spiegel wie parenteral erreicht werden. Die Elimination verläuft über glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion. Die Halbwertszeit beträgt ca. 3 h. Bei Niereninsuffizienz muß die Dosis angepaßt werden.

Indikationen

Eine suppressive Therapie des rezidivierenden Herpes genitalis ist sinnvoll, falls mehr als 6 Episoden pro Jahr auftreten. Die ideale Dosis ist individuell unterschiedlich. Nach 6 Monaten sollte versuchsweise das Medikament abgesetzt werden; allerdings treten bei vielen Patienten die Symptome wieder auf, so daß gelegentlich eine jahrelange Suppressionstherapie notwendig wird. Die sehr frühzeitige Therapie kann beim Herpes Zoster die Dauer der akuten Symptome um wenige Tage verkürzen. Da die postherpetische Neuralgie nur minimal beeinflußt wird, ist die Indikation nur bei älteren Patienten und bei Patienten mit Zoster ophthalmicus gegeben.

Die HSV-Enzephalitis muß immer hoch dosiert-intravenös behandelt werden. Auf Grund der Nephro- und Neurotoxizität müssen der Patient gut hydriert, das Kreatinin periodisch kontrolliert und die Dosis an die aktuelle Nierenfunktion angepaßt werden. Die Therapiedauer beträgt 10 Tage und muß während der ganzen Zeit intravenös erfolgen.

Die Varizelleninfektion beim Erwachsenen sollte wegen der erhöhten Gefahr von Pneumonitis und viszeraler Dissemination bei schwerem Krankheitsverlauf behandelt werden, falls der Patient innerhalb von 24 h nach Krankheitsbeginn erfaßt werden kann.

Beim immunkompromittierten Patienten sollte jeder HSV- und VZV-Infekt behandelt werden. Bei fehlendem Therapieansprechen, wie es gelegentlich beim chronisch erosiven perianalen Herpes simplex des HIV-Infizierten beobachtet wird, muß an eine Resistenzentwicklung gedacht werden. In dieser Situation ist nur der Wechsel auf Foscarnet sinnvoll.

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen treten fast ausschließlich bei der hochdosierten intravenösen Gabe auf. Am häufigsten ist die reversible Niereninsuffizienz. Die ZNS-Toxizität mit Verwirrtheit, Delir oder sogar Koma ist schwer interpretierbar, wenn sie im Rahmen der Therapie einer Herpes-Enzephalitis auftritt. In dieser Situation darf bei einer neurologischen Verschlechterung die Dosis nicht unkritisch erhöht werden, da eine Neurotoxizität ebenso wahrscheinlich ist wie eine Verschlechterung der Enzephalitis. Hilfreich für die Differentialdiagnose sind die Kreatinin-Clearance (Toxizität) und das Schädel-CT (Hirnödem).

Valaciclovir

Bisher wurde Valaciclovir erst beim Herpes Zoster des Immunkompetenten und beim Herpes genitalis (2 x 1000 mg/d) klinisch geprüft. Sobald alle Indikationen klinisch belegt sind, wird Valaciclovir das orale Aciclovir vollständig ersetzen.
Valaciclovir ist ein „Prodrug" von Aciclovir; der L-Valinester wird rasch und fast vollständig zur Wirkform Aciclovir hydrolysiert. Die Bioverfügbarkeit von Aciclovir aus Valaciclovir beträgt 54% und ist nahrungsunabhängig. Bei Niereninsuffizienz muß die Tagesdosis reduziert werden. Die Dosis für die Behandlung des Herpes Zoster beträgt 3 x 1000 mg/d. Bei einer Kreatinin-Clearance von 15–30 ml/min wird das Dosisintervall auf 12 h und bei < 15 ml/min auf 24 h erhöht.

Famciclovir, Penciclovir

Das Spektrum umfaßt
- HSV Typ1 und 2
- VZV
- CMV (weniger empfindlich)
- Hepatitis B-Virus

Die Wirksamkeit von Famciclovir ist bisher beim HSV-Infekt (Primärinfekt und rezidivierender Herpes genitalis) und beim Herpes Zoster dokumentiert.
Famciclovir ist ein „Prodrug" von Penciclovir; bei der enteralen Resorption wird es in die aktive antivirale Substanz Penciclovir umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Famciclovir beträgt 77% und ist somit besser als diejenige von Valaciclovir oder Aciclovir. Wegen der weitgegend renalen Elimination muß die Dosis bei Niereninsuffizienz angepaßt werden.
Die Dosis beträgt 3 x 250 mg/d oder 2 x 500 mg/d gegen Herpes simplex und 3 x 500 mg/d gegen Herpes Zoster. Die Dosis des intravenösen Penciclovir gegen Herpes Zoster beträgt 5 mg/kgKG alle 8 h.

Ganciclovir

Therapeutischer Stellenwert

Das Spektrum umfaßt
- CMV
- HSV Typ 1 und 2
- VZV
- HHV-6

Da der Wirkungsmechanismus dem von Aciclovir entspricht, besteht Kreuzresistenz. Resistente HSV- und CMV-Stämme wurden bei immunkompromittierten Patienten beobachtet; sie können normalerweise erfolgreich mit Foscarnet behandelt werden.

Pharmakologische Wirkung

Ganciclovir ist ein Nukleosidanalog von Guanin, das die Replikation von Herpesviren hemmt. Für die antivirale Wirksamkeit muß Ganciclovir intrazellulär durch die virale Kinase zur aktiven Triphosphatform phosphoryliert werden.
Da nach oraler Gabe von Ganciclovir die Bioverfügbarkeit nur 2–8% beträgt, wird es für alle therapeutischen Indikationen parenteral verabreicht. Wegen des hohen pH-Werts (9–11) darf die Substanz nur streng intravenös, nicht i.m. oder s.c. verabreicht werden. Bei normaler Nierenfunktion beträgt die terminale Plasmahalbwertszeit ca.3 h. Bei gestörter Nierenfunktion muß die Dosis angepaßt werden.

Indikationen

Ganciclovir ist toxischer als Aciclovir und deshalb nur bei Infektionen mit dem CMV indiziert. Die Primärinfektion beim Immunkompetenten ist nicht behandlungsbedürftig, da die Toxizität größer ist als der potentielle Nutzen. Belegt sind die in Tabelle 8 zusammengefaßten Indikationen. Die klinische Erfahrung erstreckt sich auf Infektionen bei AIDS, sowie nach Knochenmark- und Organtransplantation.

Dosierung

Ganciclovir wird für die Induktionsbehandlung mit 12stündlichen Kurzinfusionen von 5 mg/kgKG für 2–3 Wochen verabreicht. Anschließend muß bei der CMV-Retinitis, jedoch nicht bei den anderen Manifestationen eine suppressive Langzeittherapie durchgeführt werden. Die Erhaltungstherapie wird mit einer einmal täglichen Gabe der halben Tagesdosis an 5 Tagen pro Woche durchgeführt. Diese parenterale Langzeittherapie wird in der Regel über einen implantierten Katheter wie Port-a-Cath verabreicht. Die Erhaltungstherapie (Suppressionstherapie) kann auch mit Ganciclovir-Kapseln oral, mit intraokulären Ganciclovir-Implantaten (slow release) oder seltener mit wöchentlichen intraokulären Injektionen durchgeführt werden.
Die orale Form ist bisher nur als Sekundärprophylaxe bei der CMV-Retinits genügend dokumentiert, bei welcher die orale Gabe ähnlich wirksam ist wie die einmal tägliche Infusion. Allerdings muß die Compliance der Patienten kontrolliert werden. Bei der großen Anzahl von Kapseln (3 x 4 Kapseln pro Tag) ist die Therapie nicht bei allen Patienten durchführbar.
Die günstige Wirkung der CMV-Primärprophylaxe bei HIV-Patienten mit < 50/µl CD4-Lymphozyten mit Ganciclovir-Kapseln wird kontrovers beurteilt und deshalb in den meisten Zentren nicht durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

Die wichtigste unerwünschte Wirkung ist die Myelotoxizität; sie ist dosisabhängig und reversibel. Bei Granulozytenzahlen < 1000/µl muß die Ganciclovirdosis reduziert, bei 500/µl die Medikation abgesetzt bzw. auf Foscarnet gewechselt werden. Während der Induktionstherapie sollten myelosuppressive antiretrovirale Substanzen (beispielsweise Zidovudin) gestoppt werden. Bei Neutropenie unter der Dauertherapie sind gelegentlich niedrige Dosen G(M)-CSF erforderlich.

Foscarnet

Therapeutischer Stellenwert

Das Spektrum umfaßt
- CMV
- HSV Typ 1 und 2
- VZV
- HHV-6
- HHV-8

Eine Wirkung gegen HIV ist nur in Kombination mit Zidovudin angezeigt. Da der Wirkmechanismus anders ist als der von Aciclovir und Ganciclovir, werden auch resistente HSV-, VZV- und CMV-Stämme gehemmt.

Pharmakologische Wirkung

Foscarnet hemmt als Pyrophosphat-Analog selektiv die DNS-Polymerase von Herpesviren und die Reverse-Transkriptase von HIV.
Foscarnet wird oral kaum resorbiert und steht deshalb nur in intravenöser Form zur Verfügung. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1 h in der ersten und 4 h in der zweiten Phase. Daraus folgt, daß gemäß neuerer Studien das 8 h-Dosisintervall auf 12 h verlängert werden kann. Foscarnet wird in der Knochenmatrix eingelagert, weshalb die terminale Halbwertszeit bei knapp 100 h liegt.

Indikationen

Foscarnet ist indiziert bei CMV-Infektionen des immunkompromittierten Patienten, insbesondere bei HIV-Infizierten oder Transplantierten. Die wichtigste Indikation ist die CMV-Retinitis des HIV-Patienten. Die Wirkung ist derjenigen von Ganciclovir vergleichbar, jedoch konnte in einer Studie ein Überlebensvorteil unter Foscarnet gezeigt werden. Foscarnet ist bei Patienten mit einer myelotoxischen Zusatzbehandlung oder mit Leukopenie dem Ganciclovir vorzuziehen. Umgekehrt ist es bei Niereninsuffizienz wegen seiner Nephrotoxizität ungünstiger als Ganciclovir. Foscarnet wirkt auch gegen klinisch resistente HSV- oder VZV-Infektionen des Immunkompromittierten. Die Rolle gegen Herpesvirus Typ 8 (HHV-8) beim Kaposi-Sarkom des HIV-Infizierten ist noch nicht klar. Bei Enzephalitis scheint die Wirkung ungenügend.

Dosierung

Foscarnet wird bei der Induktionstherapie der CMV-Retinitis mit 12stündlichen Infusionen von 90–100 mg/kgKG/d für 2–3 Wochen verabreicht. Vor der über 1 h durchzuführenden Infusion ist eine ausreichende orale oder parenterale Vorhydrierung zum Vermeiden der Nephrotoxizität nötig. Bei CMV-Ösophagitis, Kolitis oder Pneumonie wird mit identischer Dosis behandelt. Eine suppressive Dauerbehandlung ist nur bei der CMV-Retinitis notwendig. Sie wird mit der halben Tagesdosis (100 mg/kgKG alle 24 h) an 5 Tagen der Woche durchgeführt. Bei einer Niereninsuffizienz muß die Dosis der Kreatinin-Clearance angepaßt werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz sollte Ganciclovir dem Foscarnet vorgezogen werden.

Unerwünschte Wirkungen

Die wichtigste unerwünschte Wirkung ist die Nephrotoxizität; sie kann aber durch gute Hydrierung vermieden werden. Nausea, Erbrechen und andere gastrointestinale Symptome können symptomatisch behandelt werden. Eine reversible Hyper- oder Hypokalzämie und Hyperphosphatämie können bei rascher Erkennung problemlos korrigiert werden. Während der Foscarnet-Therapie können Ulzerationen am Penis auftreten, die durch die lokal toxische Wirkung der Substanz auf das Epithel im Glansbereich verursacht werden; sie können durch sorgfältige Hygiene verhindert werden. Foscarnet ist nicht myelotoxisch.

Cidofovir

Vorteil von Cidofovir ist die praktische Anwendung für die suppressive Langzeittherapie (einmal wöchentlich), Nachteil die noch wenig untersuchte Nephrotoxität.

Pharmakologische Wirkung

Cidofovir ist ein Cytidin-Nukleosid-Analogon, das durch zelleigene Kinasen zum biologisch aktiven Triphosphat phosphoryliert wird. Es hat eine gute In-vitro-Wirksamkeit gegen CMV bei gleichzeitig minimaler zytotoxischer Wirkung gegen Humanzellen. Die orale Bioverfügbarkeit ist < 3 %, weshalb die Substanz nur parenteral verfügbar ist. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2,5 h, die intrazelluläre Halbwertszeit ist nach präklinischen Daten viel länger (ca. 20–60 h).

Indikationen und Dosierung

Cidofovir ist indiziert zur Behandlung der CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von Ganciclovir und Foscarnet. Die Dosis beträgt 5 mg/kgKG in einwöchigem Intervall für zwei Dosen (Induktion), anschließend in gleicher Dosierung alle zwei Wochen. Zum Schutz vor Nephrotoxizität müssen 2 g Probenecid vor und 1 g Probenecid 8 h nach Cidofovir verabreicht werden.

Unerwünschte Wirkungen

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen sind Proteinurie (bis 32 %) und Niereninsuffizienz, die durch Probenecid reduziert werden können. Mit einer Neutropenie ist in 28 % der Fälle zu rechnen.

Ribavirin

Sein Spektrum umfaßt viele Doppelstrang-RNS-, DNS-Viren und HIV-1.
Ribavirin ist ein synthetisches Guanosinanalogon. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Im Gegensatz zu Aciclovir wird Ribavirin nicht durch die virusspezifische Kinase, sondern durch Enzyme der Wirtszelle phosphoryliert. Auf Grund der hohen Toxizität wird Ribavirin praktisch nur als Aerosol bei RSV-Bronchiolitis und Pneumonie eingesetzt. Dazu muß ein spezieller Kleinstpartikelgenerator (beispielsweise Virazole SPAG-2 Generator) verwendet werden. Der Applikationsmodus ist bei schweren Influenza- oder Parainfluenzavirusinfektionen beschrieben, wurde jedoch nicht systematisch geprüft. Im allgemeinen werden 12–20stündige Aerosolapplikationen mit einer Reservoirkonzentration von 20 mg/ml Ribavirin über 3–5 Tage durchgeführt. Bei schwerer RSV-Infektion des Knochenmarktransplantierten und bei hämorrhagischem Fieber (vor allem schwerem Lassafieber) wurde Ribavirin sporadisch auch intravenös (4 g/d) verabreicht.
Toxizität (Anämie, gastrointestinale und ZNS-Symptome), mutagene Potenz und Teratogenität verhindern die breite systemische Anwendung dieses Medikaments.

Amantadin

Amantadin-HCl hat eine spezifische Wirkung gegen Influenza-Typ-A-Viren. Es wird postuliert, daß die Substanz das Eindringen der Viren in die Wirtszellen verhindert. Seine Wirkung konnte nur in der Prophylaxe und therapeutisch bei Gabe ab den ersten 2 Krankheitstagen gezeigt werden. Die Dosierung beträgt 2 x 100 mg/d und ist prophylaktisch während der ganzen Expositionszeit (eine bis mehrere Wochen) und therapeutisch über 1 Woche einzunehmen. In Westeuropa wird Amantadin sehr selten eingesetzt; die alljährliche Grippeimpfung von gefährdeten Personen wird bevorzugt.

Zanamivir

Zanamivir ist ein selektiver Hemmer der viralen Neuraminidase von Influenza A und B. Es ist prophylaktisch und therapeutisch wirksam, falls es vor bzw. innerhalb von 36 Stunden nach Beginn der Grippe verabreicht wird.

Antimykotische Therapie

Durch die zunehmende Anzahl immunkompromittierter Patienten (Transplantierte, HIV-Infizierte) sind Pilzinfektionen häufiger geworden. Dies hat eine rasche Entwicklung von neuen Therapien und antimykotischen Substanzen nach sich gezogen (s. Tab. 9.21 und Abb. 9.8). Bei den Pilzinfektionen sind epidemiologische Gesichtspunkte und die Art der Immuninkompetenz des Wirts sehr wichtig. Viele invasive Pilzinfektionen können in Europa gar nicht erworben werden, so daß eine präzise Reiseanamnese durchgeführt werden muß. Patienten mit einer gestörten zellvermittelten Immunität, wie beispielsweise Transplantierte oder HIV-Infizierte, haben vorwiegend Oberflächenmykosen, während Patienten mit Neutropenie eher an einer invasiven Pilzinfektion erkranken. Durch die vermehrte prophylaktische Anwendung von Antimykotika sind in den letzten Jahren Azol-resistente Candidosen aufgetreten. Da in der Regel keine Resistenzprüfungen für Pilze gemacht werden, muß mit der Anamnese die Möglichkeit einer resistenten Pilzinfektion evaluiert werden. Dies ist wichtig für die Wahl der initialen antimykotischen Substanz.

Wirkung antimykotischer Substanzen

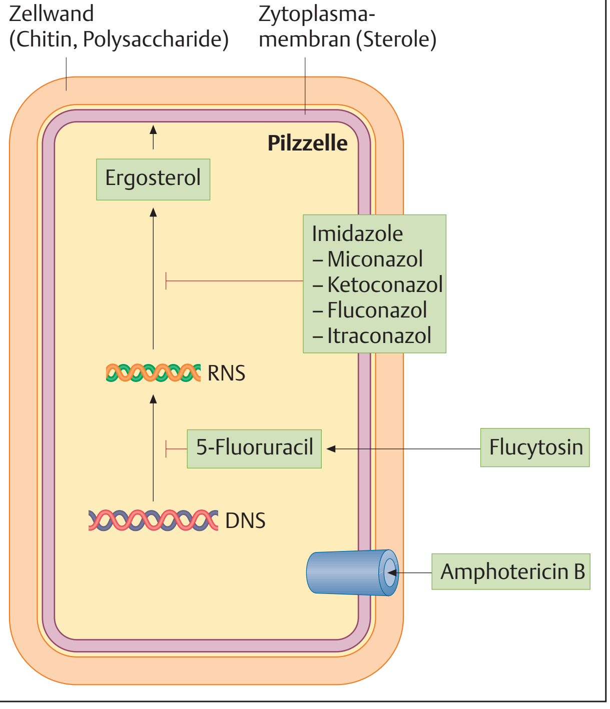


Abb. 9.8 Wirkung antimykotischer Substanzen

Tab. 9.21 **Antimykotische Substanzen – Indikationen und unerwünschte Wirkungen**

Substanz	unerwünschte Wirkungen
Amphotericin B (i. v., topisch) – Candida – Aspergillus – Mucor – Cryptococcus – Histoplasma – Sporothrix – Blastomyces – Penicillium marneffei	– Fieber – Schüttelfrost – Thrombophlebitis – nephrotoxisch – Hypokaliämie
Flucytosin (oral, i. v.) – Candida – Cryptococcus – Aspergillus	– Myelosuppression – gastrointestinale Störungen – Erhöhung der Leberenzyme
Miconazol (i. v., topisch) – Dermatophyten – Blastomyces – Candida – Cryptococcus – Histoplasma	– gastrointestinale Störungen
Ketoconazol (oral, topisch) – Candida – Cryptococcus – Histoplasma – Dermatophyten – Penicillium marneffei	– gastrointestinale Störungen – Hemmung der Steroidsynthese mit Impotenz, Gynäkomastie
Fluconazol (oral, i. v.) – Candida albicans – Cryptococcus – Dermatophyten	– gastrointestinale Störungen
Itraconazol (oral) – Candida – Cryptococcus – Dermatophyten – Blastomyceten – Histoplasma – Aspergillus – Penicillium marneffei	– gastrointestinale Störungen

Amphotericin B

Therapeutischer Stellenwert

Wird Amphotericin B mit Flucytosin kombiniert, darf gegen verschiedene Pilze wie Kryptokokken und Aspergillus spp. ein synergistischer Effekt erwartet werden. Die Kombination mit Ketoconazol und möglicherweise auch anderen Azolen ist antagonistisch gegen Aspergillus spp. und sollte deshalb vermieden werden. Mit einer Resistenzentwicklung unter der Behandlung muß nicht gerechnet werden.

Zwei neue galenische Formen von Amphotericin B sind weniger toxisch, da sie vorwiegend im retikuloendothelialen System anstatt in der Niere angereichert werden. Die eine Form ist das lipidkomplexierte Amphotericin B (Abelcet), die andere das liposomal verpackte Amphotericin B (AmBisom). Durch Schütteln in Lipidlösungen entsteht ebenfalls eine Art liposomale Form, die jedoch auf Grund nicht reproduzierbarer Pharmakokinetik keine Verwendung finden sollte.

Pharmakologische Wirkung

Amphotericin B wirkt an der Zellmembran, indem es an Ergosterol, das primäre Sterol der Zytoplasmamembran, bindet. Dadurch wird die Membran geschädigt, und die Pilzzelle stirbt ab.
Amphotericin B wird nicht resorbiert und muß deshalb für die systemische Therapie intravenös verabreicht werden. Es

wird in verschiedenen Organen gespeichert und wirkt dort nach Sistieren der Therapie weiter. Die terminale Halbwertszeit beträgt 15 Tage; die Metabolisierung ist nicht bekannt; die Ausscheidung erfolgt biliär und zu ca. 5% renal; die Halbwertszeit beträgt 20–24 h.

Indikationen

Die wichtigsten Indikationen für Amphotericin B umfassen
- systemische Candidiasis
- Kryptokokkenmeningitis
- Sepsis
- Histoplasmose
- Aspergillose
- Mukormykose

In der Behandlung der hämatogenen Candidiasis ist Amphotericin B weitgehend durch das gleichwertige Fluconazol verdrängt worden. Bei Infektionen mit Fluconazol-resistenten Candidaspecies, wie C. krusei und Torulopsis glabrata, bleibt Amphotericin B die Therapie der Wahl. Zusätzlich gibt es Daten zu verschiedenen endogenen amerikanischen oder afrikanischen Mykosen. Allerdings wird für die Therapie der disseminierten Histoplasmose und der Blastomykose Itraconazol bei mindestens gleichwertiger Wirkung dem Amphotericin B vorgezogen.

Dosierung

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte Amphotericin B aus Toxizitätsgründen mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine Dosisanpassung ist bei entsprechender Indikation nicht notwendig. Das liposomale Amphotericin oder der Lipidkomplex kann bei gestörter Nierenfunktion vorteilhaft sein. Amphotericin B wird in einer Dosis von 1 mg/kgKG als Infusion über eine oder mehrere Stunden verabreicht. In der Regel wird eine Testdosis von initial 1–5 mg gegeben und anschließend bei guter Verträglichkeit die Therapie mit voller Tagesdosis weitergeführt. Hohes Fieber und Schüttelfrost während der Infusion können mit einer Prämedikation mit Hydrokortison (25–50 mg), Antihistaminika und Pethidin verhindert werden. Da eine Prämedikation zur Verhinderung des Schüttelfrosts aber bei vielen Patienten nicht notwendig ist, sollte sie nicht routinemäßig verabreicht werden.
Die äquipotente Dosis des lipidkomplexierten Amphotericin B beträgt 4 mg/kgKG/d. Liposomales Amphotericin B ist 4–8 x weniger aktiv als Amphotericin B Deoxycholat.
Die Therapiedauer ist abhängig von der behandelten Mykose und der Immuninkompetenz des Wirts. Es müssen deshalb die Angaben bei der entsprechenden Mykose konsultiert werden (s. Beitrag Systemische Infektionen und HIV-Infektionen).

Unerwünschte Wirkungen

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen sind
- Fieber
- Schüttelfrost
- Nephrotoxizität
- Hypokaliämie
- Hypomagnesiämie

Die Elektrolytstörungen kommen durch einen renal-tubulären Defekt zustande, der durch ausreichende Vorhydratation mit NaCl-Infusion minimal gehalten werden kann. Fieber und Schüttelfrost sind vor allem während der initialen Therapiephase häufig und können durch Prämedikation verhindert werden.

Flucytosin

Flucytosin ist ein zytostatisch wirksames Antimykotikum, das von empfindlichen Pilzen in 5-Fluorouracil umgewandelt wird und in dieser Form die Proteinsynthese hemmt. Das Spektrum umfaßt
- Candida spp.
- Cryptococcus neoformans
- Aspergillus

Wegen der raschen Resistenzentwicklung soll Flucytosin nur in Kombination mit anderen Antimykotika eingesetzt werden.
Die orale Bioverfügbarkeit ist ausgezeichnet, 90% der Substanz werden unverändert renal ausgeschieden. Die Penetration in die verschiedensten Gewebe und Körperflüssigkeiten, einschließlich Liquor, ist sehr gut. Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Serumhalbwertszeit 3–4 h, bei stark eingeschränkter Nierenfunktion steigt sie auf mindestens 24 h an.
Flucytosin wird oral oder intravenös in der Dosis von 150 mg/kgKG/d verabreicht. Bei Niereninsuffizenz muß das Dosisintervall verlängert werden.
Da es sich um ein Zytostatikum handelt, muß mit Leukopenie und Thrombopenie gerechnet werden. Zusätzlich treten gastrointestinale Beschwerden wie Nausea, Erbrechen, Abdominalschmerzen und Durchfälle auf. Die Erhöhung der Leberenzyme ist reversibel.

Ketoconazol

Ketoconazol ist ein Imidazolderivat, das seit Einführung der neuen Triazole an Bedeutung verloren hat. Sein Spektrum umfaßt u. a.
- Candida spp. (außer C. glabrata)
- Blastomyces
- Histoplasma capsulatum
- Cryptococcus neoformans
- Dermatophyten
- Pseudallescheria

Ketoconazol ist für die systemische Therapie obsolet. Bei seborrhoischer Dermatitis oder chronischer mukokutaner Candidiasis wird Ketoconazol nur lokal als Creme oder Shampoo angewendet.

Fluconazol

Therapeutischer Stellenwert

Das Spektrum umfaßt
- Candida spp. (außer C. glabrata und C. krusei)
- Cryptococcus neoformans
- Dermatophyten

Die Wirksamkeit gegen Aspergillus spp. ist in der üblichen Dosierung (200–400 mg/d) ungenügend.

Pharmakologische Wirkung

Fluconazol ist ein Triazolderivat, das selektiver als Ketoconazol die Ergosterolsynthese der Pilze durch Hemmung eines Cytochrom-P450-Enzyms verhindert.
Die Bioverfügbarkeit ist mit über 90% sehr gut, die Penetration in Speichel, Bronchialsekret, Vaginalsekret, Urin und Liquor ausreichend. Die Serumhalbwertszeit beträgt bei nor-

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

maler Nierenfunktion 25–30 h; sie steigt bei starker Niereninsuffizienz auf 100 h an. Die Dosis muß bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min reduziert werden.

Dosierung

Fluconazol kann parenteral und oral verabreicht werden. Die orale Einzeldosis von 150 mg ist indiziert zur Behandlung der akuten Candidavaginitis und der Candidastomatitis des immunsupprimierten Patienten (Transplantierte, HIV-Infizierte, Patienten mit Chemotherapien). Nach mehreren Behandlungen oder bei Infektionen während prophylaktischer Fluconazolgabe ist eine Einmaldosis oft nicht mehr wirksam, und es muß eine einwöchige Therapie mit 50–200 mg/d durchgeführt werden. Bei der ersten Episode einer Candidaösophagitis kann eine Einmaldosis von 400 mg versucht werden. Bei Persistenz der Symptome ist eine Behandlung mit 200 mg/d über 5–7 Tagen wirksamer.
In verschiedenen Fallserien und prospektiven vergleichenden Studien konnte die Äquivalenz von Fluconazol mit Amphotericin B bei der hämatogenen Candidiasis gezeigt werden. Nach einer initialen Dosis von 400 mg wird die Therapie mit 200–400 mg/d weitergeführt. Die Therapiedauer ist abhängig vom Ansprechen und von der Grundkrankheit des Patienten. Bei einer Kathetersepsis ohne Sekundärherde ist bei raschem Ansprechen eine Therapiedauer von 7–10 Tagen genügend.
Fluconazol ist auch indiziert bei der Candidaperitonitis und beim symptomatischen Harnwegsinfekt mit Candida albicans. Für die Peritonitis sollte eine hohe Dosis von 400 mg/d gewählt werden. Für die Kryptokokkenmeningitis des HIV-Infizierten scheint Amphotericin Bin der initialen Therapiephase wirksamer als Fluconazol zu sein. Nach 14 Tagen Amphotericintherapie kann die Langzeitsuppression mit oralem Fluconazol (200 mg/d) weitergeführt werden. Im Gegensatz dazu ist bei HIV-Negativen mit und ohne Grundleiden die initiale Therapie mit Fluconazol mindestens gleich wirksam wie diejenige mit Amphotericin B.

Unerwünschte Wirkungen

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen sind
- Nausea
- Abdominalschmerzen
- Durchfall
- Exanthem
- reversibler Anstieg der Leberenzyme (selten)

Medikamenteninteraktionen sind seltener als bei Ketoconazol und Itraconazol, bei hohen Dosen muß allerdings damit gerechnet werden. Die Wirkung oraler Antikoagulanzien, oraler Antidiabetika, von Phenytoin und von Ciclosporin kann verstärkt werden. Mit resistenten Candidastämmen durch Selektion der Flora (C. krusei) oder durch Resistenzentwicklung muß gerechnet werden.

Itraconazol

Therapeutischer Stellenwert

Itraconazol ist ein Triazolderivat mit etwas anderem Spektrum als Fluconazol, es erfaßt
- Candida spp. (außer C. glabrata)
- Cryptococcus neoformans
- Histoplasma capsulatum
- Blastomyces
- Aspergillus spp.

Von Itraconazol gibt es ausschließlich orale Formen.
Die Bioverfügbarkeit beträgt 40–60%. Für die optimale Resorption ist Magensäure notwendig. Durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder durch Cola wird die Bioverfügbarkeit deutlich verbessert.

Indikationen und Dosierung

Die wichtigsten Indikationen für Itraconazol sind
- Histoplasmose
- Blastomykose
- Aspergillose

Itraconazol ist gegen die disseminierte Histoplasmose die wirksamste Sustanz sowohl in der Primärtherapie als auch für die suppressive Langzeitbehandlung. Die Kryptokokkenmeningitis darf wegen der schlechten Liquorgängigkeit nicht mit Itraconazol behandelt werden. Bei der Aspergillose ist Itraconazol eine Alternativtherapie, die nach Knochenmarktransplantation nicht initial gewählt werden soll. Da solche Patienten sehr viele Medikamente (einschließlich H_2-Blocker) erhalten und durch die Konditionierung und die GvHD die Mukosa des Gastrointestinaltraktes gestört ist, kann nicht mit einer optimalen Resorption gerechnet werden. Deshalb sind bei Nephrotoxizität die Lipidformen von Amphotericin dem Itraconazol vorzuziehen. Allerdings ist für die Langzeittherapie der invasiven Aspergillose Itraconazol das derzeit einzige verfügbare orale Medikament. Itraconazol ist gegen die oropharyngeale und ösophageale Candidiasis wirksam. Bei Therapieresistenz auf Fluconazol kann es mit Erfolg eingesetzt werden, da keine absolute Kreuzresistenz besteht.
Die Standarddosis beträgt 1–2 x 200 mg/d oral. Bei schweren Infektionen sollte in den ersten 3 Tagen die Dosis auf 3 x 200 mg/d erhöht werden.

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen sind
- Nausea
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- allergische Reaktionen
- reversible Leberenzymerhöhung

Bei hoher Dosierung muß mit Hypokaliämie und Nebenniereninsuffizienz gerechnet werden.
Eine simultane Therapie mit Phenytoin, Rifampicin oder Barbituraten vermindert die Plasmakonzentration von Itraconazol und sollte deshalb vermieden werden. Antazida, Didanosin oder H_2-Blocker dürfen wegen der Reduktion der Itraconazolresorption nicht gleichzeitig verabreicht werden. Digoxin, Ciclosporin, Phenytoin, Terfenadin, orale Antikoagulanzien und Astemizolwerden unter Itraconazol in vermindertem Maß metabolisiert und müssen deshalb in der Dosis reduziert werden.

Antiparasitäre Therapie

Amöbiasis

Die klinisch harmloseste Form der Amöbiasis ist die asymptomatische Kolonisation des Darms mit Zysten. In dieser Situation ist eine Therapie nicht unbedingt notwendig, wird jedoch aus epidemiologischen Gründen in Europa und USA meist durchgeführt. Durch eine 10tägige Therapie mit Diloxanidfuroat (3 x 500 mg/d) sistiert die Zystenausscheidung. War der Patient davor mit Durchfall symptomatisch, wird zusätzlich eine Einmaldosis von 2 g Ornidazol oder Metronidazol verabreicht.
Eine akute Dysenterie oder eine extraintestinale Amöbiasis wird mit einem Nitroimidazol behandelt: 2–3 x 500 mg/d Ornidazol oder 3–4 x 500 mg/d Metronidazol über 5–10 Tage. Die Dosis und die Therapiedauer sind vom Schweregrad der Krankheit anhängig.
Bei einer extraintestinalen Amöbiasis (z.B. Leberabszeß) wird höher dosiert (3 x 750 mg/d) und eine längere Therapiedauer von 10 Tagen gewählt. Im Anschluß an die Behandlung mit Nitroimidazol sollte auch bei fehlendem Zystennachweis im Stuhl zur Prophylaxe einer Reinfektion die Therapie mit einem Kontaktamöbizid (Diloxanidfuroat 4 x 500 mg/d im Abstand von 10 Tagen) abgeschlossen werden; bei persistierenden Symptomen eines Colon irritabile muß, aber nur beim Nachweis von persistierenden Zysten, damit weiter behandelt werden.
In anderen Fällen ist die Therapie symptomatisch. Beim Amöben-Leberabszeß hängt die Therapiedauer nicht vom Verschwinden der Abszeßhöhle oder der negativen Serologie ab. Beides kann trotz erfolgreicher Therapie viele Monate in Anspruch nehmen. Ein chirurgisches Vorgehen (CT-gesteuerte Punktion oder chirurgische Drainage) ist im allgemeinen nur aus diagnostischen Gründen notwendig und sollte erst nach serologischem Ausschluß einer Echinokokkose durchgeführt werden.
Bei Nitroimidazol-Unverträglichkeit kann ein Therapieversuch mit Chloroquin (initial 600 mg, anschließend 300 mg/d) über 3 Wochen versucht werden. Ein alternatives Kontaktamöbizid ist Paromomycin, das über 7 Tage in der Dosis von 25–30 mg/kgKG/d verabreicht wird.

Giardiasis

Die Infestation mit Giardia intestinalis ist nur selten symptomatisch. Die Krankheit kann sich als

- Inappetenz
- Durchfall mit Flatulenz
- Nausea
- Erbrechen

manifestieren. Bei langer Dauer der Infestation muß besonders bei Kindern mit einem Malabsorptionssyndrom gerechnet werden.
Die Therapie ist aus epidemiologischen Gründen in jedem Fall indiziert. Es werden 2–3 x 500 mg Ornidazol oder Metronidazol über 5 Tage verabreicht. In der Schwangerschaft kann als Alternative mit Paromomycin (25–30 mg/kgKG/d) über 7 Tage behandelt werden.

Blastocystis hominis

Dieser Erreger kann ohne Krankheitswert den Dickdarm besiedeln. Ein Therapieversuch ist nur bei symptomatischen Immunsupprimierten, wie HIV-Infizierten und Transplantierten, notwendig. Er wird mit Metronidazol mit 3 x 750 mg/d über 5–10 Tage durchgeführt.

Antihelminthika

Wurmparasiten sind komplexe mehrzellige Organismen mit differenziertem Nervensystem und Organen. Im Gegensatz zu Protozoen, Bakterien und Viren vermehren sich die meisten Würmer nicht direkt im Körper, sondern ihre Eier oder Larven müssen sich außerhalb des menschlichen Körpers weiterentwickeln.
Antihelminthika wirken meist auf sehr komplexe Systeme des Parasiten, wie die Mikrotubulusbildung oder neuromuskuläre Funktionen. Entsprechend ist die Resistenzentwicklung viel langsamer als beispielsweise die bakterielle. Durch die vermehrte Reisetätigkeit und Flüchtlingsströme aus tropischen Ländern sind Infestationen und Infektionen auch mit seltenen tropischen Würmern häufiger geworden. Zu den wichtigsten Antihelminthika zählen die vorwiegend gegen intestinale Nematoden wirkenden Substanzen

- Mebendazol
- Albendazol
- Thiabendazol

Mebendazol

Mebendazol blockiert irreversibel die Glukoseaufnahme der Wurmparasiten bei

- Ascariasis
- Trichuriasis
- Enterobiasis
- Hakenwurminfektion

Nur eine geringe Menge des Medikaments wird resorbiert. Unerwünschte Wirkungen sind Durchfall, Abdominalschmerzen und bei hohen Dosen selten auch Leukopenie und Agranulozytose.

Albendazol

Albendazol hat ein breites Spektrum gegen intestinale Nematoden wie

- A. lumbricoides
- T. trichiura
- E. vermicularis
- Hakenwürmer

Trotz etwas erratischer Resorption werden auch Gewebsinfektionen, wie die Strongyloidose, die Echinokokkose, die Neurozystizerkose und die Toxocariose, sowie auch Infektionen mit Protozoen, wie die Giardiasis und Mikrosporidiose, mit Albendazol behandelt.
Albendazol wird mit großer interindividueller Variation resorbiert. Infolge eines First-pass-Metabolismus in der Leber kann im Blut nur der Sulfoxidmetabolit nachgewiesen werden. Die Ausscheidung erfolgt renal.

Als unerwünschte Wirkungen wurden Durchfall, Bauchschmerzen, Leukopenie und Transaminasenerhöhung beobachtet.

Thiabendazol

Thiabendazol wird enteral gut resorbiert und deshalb nicht gegen intestinale Wurmparasiten, sondern Gewebehelminthen eingesetzt. Belegt ist die Wirkung gegen
- Toxocariose
- Strongyloidose

Häufige unerwünschte Wirkungen sind Nausea, Erbrechen und Schwindel. Seltener muß mit psychischen Störungen, Geruchsmißempfindungen, Epilepsie, Cholostase und Leukopenie gerechnet werden.

Ivermectin

Ivermectin wirkt gegen die Onchozerkose, eine Gewebenematose. Gegen andere Filiariosen ist die Wirkung nicht genügend dokumentiert. Wegen seiner breiten Wirkung gegen intestinale Nematoden kann Ivermectin auch als Alternative bei Ascariasis, Trichuriasis, Enterobiasis und Strongyloidose eingesetzt werden.

Diäthylcarbamazin

Diäthylcarbamazin ist ein filarizides Piperazinderivat zur Behandlung von Gewebsnematoden. Entsprechend wird es beispielsweise bei der lymphatischen Filariose (Wuchereria bancrofti) und der kutanen Filariose (Loa loa) eingesetzt. Zusätzlich ist es gegen die viszerale Larva migrans (Toxocariose) wirksam.

Praziquantel

Praziquantel ist ein Pyrazionchinolin mit einem breiten Spektrum gegen Trematoden und Zestoden. Es wird in erster Linie bei Bilharziose sowie Leber-, Lungen- und intestinalen Egeln eingesetzt. Darüber hinaus ist es bei intestinalen Bandwürmern und Zystizerkose wirksam.

SERVICE Antimikrobielle Therapie

Literatur

Crumpacker CS: Molecular targets of antiviral therapy. N Engl J Med 321 (1989) 163–172
Umfassende Übersicht über Prinzipien der Wirkungsmechanismen von antiviralen Substanzen.

Donowitz GR, Mandell GL: Betalactam antibiotics (Part 1& 2). N Engl J Med 318 (1988) 419—426, 490–500
Kompletteste z. Z. verfügbare Übersichtsarbeit über Betalaktame mit 413 Referenzen; allerdings fehlen Angaben über die neuesten Substanzen (Meropenem, 4. Generations-Cephalosporine und Tazobactam).

Hoopeer DC, Wolfson JS.: Fluoroquinolone antimicrobial agents. N Engl J Med 324 (1991) 384–394
Übersicht über Wirkungsmechanismus, Resistenz, in-vitro Aktivität, Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit von 7 Chinolonen.

Liu LX, Weller PF: Antiparasitic drugs. N Engl J Med 334 (1996) 1178-1184
Gut referenzierte (100 Referenzen) Übersicht über Medikamente gegen Helminthen und gegen Protozoen.

Uzun O, Anaissie EJ: Problems and controversies in the management of hematogenous candidiasis. Clin Infect Dis 22 (Suppl. 2) (1996) 95–101
Diskussion kontroverser Fragen über die Therapie der hämatogenen Candidiasis: Welches Medikament? Wie lange behandeln? Katheter entfernen? Rolle der Lipidformen von Amphotericin B? Rolle von GM-CSF als Begleittherapie?

Zimmerli W, Lew DP and the Swiss Society of Infectious Diseases: Use of aminoglycosides: the Swiss consensus. Schweiz med Wochenschr 126 (Suppl. 76) (1996) 5–8
Angaben zur Indikation, Substanzwahl, Applikationsart und dem Monitoring von Aminoglykosiden; reflektiert die Meinung der Schweiz. Gesellschaft für Infektiologie.

Keywords

antibiotics, antiviral substances, antimycotics, antiparasitic substances

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Helwig H: Antibiotika, Chemotherapeutika. Grundlagen, Anwendung, Gefahren. Ein Leitfaden für die Praxis. 4. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1989, ISBN 3-13-462704-3

9.4 Infektionen bei älteren Menschen

Andreas Schaffner und Werner Zimmerli

Auf einen Blick

englisch: infections of older persons

Betagte Patienten erkranken häufiger an bestimmten Infektionskrankheiten als jüngere Erwachsene, und die Prognose ist im Senium weniger günstig. Ein mitigierter Verlauf mit weniger oder uncharakteristischen Manifestationen kann die Infektionsdiagnose verzögern und damit die Prognose beeinträchtigen. Weil alte Menschen häufig an relevanten Grundkrankheiten leiden, sind bei ihnen neben physiologischen Alterungsprozessen zusätzliche Leiden wesentlich an der Präsentation von Infektionskrankheiten beteiligt.

- mit hohem Alter verbunden sind eine physiologische Immunschwäche (s. Plus 9.8) sowie strukturelle Störungen und Grundkrankheiten, die zu Infektionen prädisponieren
- gestörte kognitive und kommunikative Funktionen sowie eine verminderte lokale oder systemische Entzündungsreaktion führen zur Verzögerung der Infektionsdiagnose und verschlechtern die Prognose
- das Erkennen von Infektionen verlangt deshalb bei betagten Patienten den vermehrten Einsatz von Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren
- bei der Aufstellung eines Behandlungsplanes für Infektionen im Senium müssen eingeschränkte Kooperationsfähigkeit, verzögerte Medikamentenelimination sowie im Hinblick auf eine Hospitalisation Pflegebedürftigkeit und eine höhere Komplikationsrate berücksichtigt werden

Grundlagen

Epidemiologie

Über 65 Jahre alte Menschen machen etwa ¼ der Weltbevölkerung aus. Die Altersgruppe der >85jährigen zeigt die größte relative Zuwachsrate. Die Hälfte der Gesundheitskosten wird bis zum Jahr 2000 durch geriatrische Patienten verursacht, und die Mehrzahl von Klinik- und Pflegebetten wird durch diese Altersgruppe beansprucht. Infektionskrankheiten, insbesondere auch nosokomiale Infektionen, spielen dabei eine wesentliche Rolle und gehören zu den häufigsten Gründen für eine Klinikeinweisung. Im Senium wird die bakterielle Pneumonie als die vierthäufigste Todesursache genannt, die Tuberkulose ist bei >65jährigen Patienten doppelt so häufig wie bei jüngeren. Zahlreiche andere Infektionen treten im Alter vermehrt auf (s. Tab. 9.22).

PLUS

9.8 Besonderheiten des Immunsystems bei betagten Menschen

Das Immunsystem unterliegt während des Alterungsprozesses Veränderungen, wie aus Untersuchungen unselektierter geriatrischer Populationen hervorgeht: Die Produktion naiver Lymphozyten in den zentralen lymphatischen Organen, Thymus und Knochenmark, nimmt ab. Dadurch wird das Repertoire von Lymphozyten, welche mit neuen Antigenen reagieren können, vermindert. Durch Verminderung von T-Lymphozyten, die für bestimmte Antigenepitope von anamnestisch erkannten Erregern spezifisch sind, nimmt zudem die Fähigkeit des Immunsystems ab, eine Reaktivierung von chronischen Infektionen, wie der Tuberkulose oder der Varizellen, zu verhindern. Auch die T-Zell-abhängige Antikörperbildung unterliegt einer Verarmung während des Alterungsprozeses. Mit zunehmendem Alter wird eine erhöhte Reagibilität des Immunsystems gegenüber Autoantigenen festgestellt; hierfür ist der Begriff der senilen Immundysregulation geprägt worden. Untersucht man jedoch gesunde, gut ernährte 100jährige, sind die Veränderungen des Immunsystems wesentlich weniger ausgeprägt, so daß andere Alterungsprozesse als die, die das Immunsystem betreffend, wahrscheinlich wesentlicher sind. Hierzu gehören in erster Linie strukturelle Veränderungen des Respirations-, Harn- und Gastrointestinaltraktes, neuropsychologische und metabolische Störungen sowie psychosoziale Faktoren, die Ernährung (Malnutrition) und Hygiene beeinflussen.

Tab. 9.22 **Infektionen in höherem Lebensalter**

häufig	**verzögert diagnostizierte Infektionen**
bakterielle Pneumonie – Pneumokokken – Enterobacteriaceae – Aspirationspneumonie Tuberkulose Salmonellensepsis Harnwegsinfekte/Urosepsis intraabdominelle Sepsis – Cholezystitis/Cholangitis – Divertikulitis – Appendizitis – Sepsis bei Kolonkarzinom septische Arthritis periphere Gangrän Influenza Influenza mit Pneumonie Postinfluenza-Pneumonie Herpes zoster	Cholezystitis Appendizitis Divertikulitis Meningitis Endokarditis Tuberkulose **Infektionen mit erhöhter Letalität** Pneumokokkenpneumonie und Sepsis gramnegative Pneumonie gramnegative Sepsis Influenza bakterielle Meningitis **außerdem** dentogene Sepsis Otitis externa maligna (P. aeruginosa) infizierte Dekubitalgeschwüre ischämiebedingte Gangrän

Pneumonie

englisch: pneumonia

Veränderungen in der Immunität, z. B. der humoralen T-Zell-abhängigen Immunität gegen Pneumokokken, strukturelle Veränderungen der Luftwege und Lungen wie Emphysem, chronische Bronchitis und Bronchiektasen sowie ein gestörter Schluckakt oder gestörte Atemwegsschutzmechanismen (Hustenreflex, Glottisschluß) sind Ursachen für die erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Pneumonien. Auch die Prädisposition zur Influenza- oder Postinfluenzapneumonie ist erhöht.

Typische Erregersituation

Pneumokokken sind mit 25–50% die häufigsten Erreger der im häuslichen Milieu erworbenen Pneumonie, gefolgt von Haemophilus influenzae, Moraxella catharrhalis sowie Enterobacteriaceae. Legionella pneumophila kann je nach epidemiologischer Situation einen beträchtlichen Anteil am Erregerspektrum ausmachen. Staphylococcus aureus, beispielsweise als Erreger einer Postinfluenzapneumonie, ist wegen der notwendigen gezielten Therapie trotz relativer Seltenheit wichtig. Mycoplasma pneumoniae ist im Senium ein eher ungewöhnlicher Erreger. Bei institutionalisierten Patienten sind gramnegative Bakterien wegen der üblichen Kolonisation des Oropharynx mit Enterobacteriaceae oft für Pneumonien verantwortlich, zudem können in Pflegeheimen nosokomiale RS-Virus-Pneumonien auftreten. Aspirationspneumonien werden normalerweise durch Anaerobier aus dem Oropharynx verursacht.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die typischen Symptome, die auf eine Pneumonie hinweisen, wie
- Fieber
- Schüttelfrost
- Husten
- Pleuraschmerz
- purulentes Sputum

sind im Senium seltener und weniger ausgeprägt als bei jüngeren Patienten.
- Apathie
- Verwirrtheit
- Delir
- Tachypnoe

können einzige Hinweise für eine Pneumonie sein.
Neben der Klinik spielt das Thoraxröntgenbild die Hauptrolle. Eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins sowie eine Leukozytose weisen auf ein Entzündungsgeschehen hin. Blutkulturen, die auch in fieberfreiem Zustand abgenommen werden sollten, sind bei bis zu 25% der Patienten mit bakterieller Pneumonie positiv. Auch die Sputum-Gramfärbung leistet, falls initial überhaupt Sputum produziert werden kann, wertvolle Dienste. Eine Legionellenpneumonie ist am rationellsten durch einen Antigennachweis im Urin zu diagnostizieren.

Diagnostisches Vorgehen

Bei der physikalischen Untersuchung kann ein ausgeprägtes Emphysem die klinischen wie auch radiologischen Befunde verschleiern. Rasselgeräusche oder eine Dämpfung können leicht mit den Folgen einer Linksherzinsuffizienz verwechselt werden. Eine Kombination von Linksherzinsuffizienz und Pneumonie ist überdies im Senium häufig.

beachten
Eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins sowie eine Leukozytose sind auch beim Lungeninfarkt und, weniger ausgeprägt, beim Lungenödem zu beobachten!

Therapie

Hauptpfeiler der Behandlung sind Antibiotika. Bei schweren Fällen sollte initial ein Breitspektrum-Antibiotikum parenteral verabreicht werden, das gegen die wahrscheinlichsten Erreger gerichtet ist. Bewährt hat sich wegen seiner Aktivität gegen Pneumokokken, Hämophilus, Moraxella und Enterobacteriaceae zur empirischen Therapie Ceftriaxon, das zudem in einer einzigen Tagesdosis von 2 g auch ambulant ver-

abreicht werden kann. Falls aus epidemiologischen Gründen auch eine Legionellenpneumonie vorliegen könnte, sollte, insbesondere bei bedrohlichen Situationen, ein Makrolid-Antibiotikum damit kombiniert werden. Nach Besserung oder wenn eine spezifische Ätiologie feststeht, sollte die Behandlung vereinfacht und nach Entfieberung auf eine orale Therapie umgestellt werden.
Neben der antibiotischen Therapie sind im Senium oft weitere Maßnahmen zur Behandlung von Exsikkose oder Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, deliranten Zuständen sowie entgleistem Diabetes mellitus notwendig. Patienten mit instabilen vitalen Funktionen, Befall von mehreren Lungenlappen, fehlender Gewährleistung der Medikamenteneinnahme, unsicherer Diagnose, relevanten konkomitierenden Erkrankungen (z. B. Insulin-abhängiger Diabetes, Herzinsuffizienz), großen Pleuraergüssen oder Abszedierung sollten hospitalisiert werden. Bereits ein Alter von > 65 Jahren stellt ein Risiko für einen komplizierten Verlauf dar und wird z. T. als Hospitalisationsindikation angesehen. Eine Studie zur alterspezifischen Letalität von bakteriämischen Pneumokokkeninfektionen untermauert diese Empfehlung: Bei Patienten von < 40 Jahren betrug die Letalität 8 %, bei > 60jährigen 29 % und bei > 80 jährigen 54 %.

Prophylaxe

Bei Menschen über 60 Jahre ist eine Impfung mit Kapselpolysacchariden der häufigsten Pneumokokken-Serotypen (z. B. Pneumovax) indiziert.

Harnwegsinfektionen

englisch: urinary tract infections

Die Häufung von symptomatischen Harnwegsinfektionen bei betagten Männern und Frauen ist in erster Linie Folge von strukturellen und funktionellen Veränderungen des Harntraktes, die mit einer Störung der Blasenentleerung oder selten einer Urinstase im Bereich der oberen Harnwege einhergehen. Beim Mann stehen die Prostatahyperplasie, bei der Frau der Blasenvorfall und bei beiden Geschlechtern neurogene Blasenentleerungsstörungen (diabetische Neuropathie, spinale oder zerebrale Läsionen) im Vordergrund.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatische Bakteriurie

Die Beurteilung einer Bakteriurie mit Leukozyturie erweist sich bei uncharakteristischen Symptomen wie Verwirrung, Allgemeinzustandsverschlechterung oder Fieber als problematisch. Obwohl die Kombination von Bakteriurie und Leukozyturie für sich keine Therapieindikation darstellt, sollte im Anschluß an eine erfolglose Suche anderer Ursachen solcher Symptome ein gezielter Therapieversuch unternommen werden. Gelegentlich kann hier auch die Computertomographie weiterhelfen, um evtl. pyelonephritische Veränderungen zu dokumentieren, besonders wenn lokale Befunde wie Flankenschmerz und Klopfdolenz fehlen.

Asymptomatische Bakteriurie

Von den symptomatischen, behandlungsbedürftigen Infektionen ist unbedingt die asymptomatische Bakteriurie des Betagten zu unterscheiden. Bei 10–30 % der weiblichen und 5–10 % der männlichen geriatrischen Patienten kann eine asymptomatische Bakteriurie mit ≥ 105 Keimen/ml Urin gefunden werden. Auch wenn bei Frauen eine Assoziation mit asymptomatischen Infektionen des oberen Harntraktes diskutiert wird, ist dieser Befund für sich nicht behandlungsbedürftig, während jedoch bei Schwangeren, bei Nierentransplantierten und evtl. auch bei insulinabhängigen Diabetikern antibiotisch behandelt werden muß. Die asymptomatische Bakteriurie ist statistisch mit einer Übersterblichkeit assoziiert. Eine antibiotische Behandlung ändert jedoch an diesem Umstand nichts und führt lediglich zu Therapienebenwirkungen.

Therapie

Eine mit einem Blasenkatheter assoziierte Bakteriurie ist nur dann behandlungsbedürftig, wenn eine symptomatische Infektion, meist mit Fieber, vorliegt. Hingegen hat es sich als nützlich und kosteneffizient erwiesen, nach Entfernung eines Blasenverweilkatheters ohne weitere diagnostische Maßnahme eine kurze Therapie mit Co-Trimoxazol oder einem Quinolon durchzuführen, um eine sich in ca. ¼ der Fälle einstellende symptomatische Harnwegsinfektion zu verhindern. Während beim jüngeren Patienten dazu eine Einmaldosis genügt, ist im Senium evtl. eine längere Therapie notwendig. Eine Antibiotikaprophylaxe ist beim Wechsel eines Dauerkatheters nicht sinnvoll, da Bakteriämien sehr selten und asymptomatisch sind.

Gastrointestinale Infektionen

englisch: gastrointestinal infections

Eine kryptische Präsentation ist bei intraabdominellen Infektionen geriatrischer Patienten ein wichtiges Problem. In einer großen Serie von geriatrischen Patienten wurde nur bei 47 % zu Lebzeiten eine Peritonitis vermutet, Abdominalschmerzen wurden nur von 55 % geklagt, eine Druckdolenz bei 73 % und eine Défense nur bei 34 % gefunden. Solche Untersuchungen unterstreichen, wie wichtig Wachsamkeit und Argwohn bei der Beurteilung des senilen Abdomens sind und wie notwendig aussagekräftige Zusatzuntersuchungen wie Ultraschall und CT sind, um intraabdominelle Infektionsherde wie Appendizitis, Cholezystitis, Divertikulitis oder Darmperforationen zu erfassen. Gelegentlich ist es nur der Nachweis einer Bakteriämie mit Darmkeimen, der auf einen intraabdominellen Fokus hinweist.

Febrile Durchfallserkrankungen sind ebenfalls beim alten Patienten von größerer Bedeutung, weil diese viel eher mit einer Exsikkose, gefolgt von Synkopen, Stürzen oder Verwirrungszuständen, begleitet sein können. Bei der Salmonellenenteritis treten zudem häufiger Bakteriämien auf, die behandelt werden sollten, weil sie zu schwerwiegenden endovaskulären Infektionen von arteriosklerotischen Läsionen (evtl. mit Ausbildung eines mykotischen Aneurysmas) führen können.

Tuberkulose

Synonym: Tuberculosis
englisch: tuberculosis
Abkürzungen: Tb, Tbc, Tbk

Da im Alter vermehrt mit Tuberkulosefällen, meist als Folge einer Reaktivierung, zu rechnen ist, sollte auch bei atypischer Präsentation an diese Diagnose gedacht und kulturelle und molekularbiologische Untersuchungen zur Erfassung von M. tuberculosis veranlaßt werden. Dies gilt besonders für Oberlappenpneumonien und andere therapieresistente Pneumonien. Auch bei Befunden wie Panzytopenie, ungeklärtes Fieber, subakute oder chronische Arthritis (auch bei Gelenkprothese) sollte eine Tuberkulose in Erwägung gezogen werden.

Infektionen mit Herpes-zoster-Virus

Synonym: Zona
englisch: herpes zoster, zoster, zona
Abkürzung: HZV

Die durch das Herpes-zoster-Virus hervorgerufene Gürtelrose ist typisch für das Alter als Ausdruck einer abnehmenden Immunität gegenüber im Nervensystem persistierenden HZ-Viren. Die Infektion führt einerseits zu großen Schmerzen in der Akutphase sowie zu der über Monate persistierenden Postzosterneuralgie nach Abheilen der typischerweise gruppiert auftretenden Hautbläschen. Im Rahmen eines Zoster ophthalmicus kann eine Keratitis auftreten, die es, wie auch die otogenen Komplikationen des Zoster oticus, zu verhindern gilt. Diese zwei Formen der HZV-Infektion stellen deshalb eine unbestrittene Indikation zu antiviralen Therapie mit 3 x 1000 mg Valciclovir oral dar. Hinweise mehren sich jedoch, daß es auch beim Befall anderer Dermatome von Vorteil ist, zu behandeln, falls man früh genug damit beginnen kann. Mit einer in den ersten 24–48 h nach Auftreten der Hautbläschen einsetzenden Therapie kann nicht nur die akute Schmerzphase abgekürzt und die Abheilung der Hautläsionen beschleunigt, sondern auch das Ausmaß und die Häufigkeit der Postzosterneuralgie vermindert werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Im Rahmen der Gesundheitsberatung sollte betagten Patienten neben einer einmaligen Pneumokokkenimpfung alljährlich im Herbst eine Influenzaimpfung empfohlen werden.

SERVICE Infektionen bei älteren Menschen

Literatur

Bregenzer T, Frei R, Widmer AF, Seiler W, Probst W, Mattarelli G, Zimmerli W: Low risk of bacteremia during catheter replacement in patients with long-term urinary catheter. Arch Intern Med 1996

Brown RB: Community-acquired pneumonia: Diagnosis and therapy in older adults. Geriatrics 48 (1993) 43–50

Evans GJ: General medicine and geriatrics, where is the difference? The example of infectious diseases. Schweiz Med Wochenschr 125 (1995) 1847–1854

Franceschi C, Monti D, Sansoni P, Cossarizza A: The immunology of exceptional individuals the lesson of centenarians. Immunology Today 16 (1996) 12–16

Louria DB, Sen P, Sherer CB, Farrer WE. Infections in older patients: a systematic clinical approach. Geriatrics 48 (1993) 28–34

Keywords

geriatric infections, infections in older patients

9.5 Infektionen bei Immunschwäche (nicht HIV)

Andreas Schaffner und Werner Zimmerli

Die Zahl immundefizienter Patienten nimmt mit der Überalterung der Bevölkerung, der Zunahme aggressiver medizinischer Behandlungen, der vermehrten Implantation von Fremdkörpern und vor allem auch mit der Verbesserung der Prognose zahlreicher, die körpereigene Abwehr beeinträchtigender Grundkrankheiten stetig zu. Während bei uncharakteristischem Fieber beim Erwachsenen nach ergebnisloser klinischer Untersuchung abzuwarten und die weitere Entwicklung zu beobachten ist, bedarf es beim abwehrgestörten Risikopatienten der sofortigen weitergehenden Abklärung (z.B. Blut-, Urinkulturen, Thoraxröntgenbild). Auf keinen Fall dürfen empirische Antibiotikatherapien ohne mindestens eine Vermutungsdiagnose und vorherige mikrobiologische Abklärung eingeleitet werden.

Die Assoziation zwischen Infektionsart respektive Erreger und Art der Immundefizienz ist meist nicht zufällig. Durch Kenntnis dieser Zusammenhänge kann häufig das Spektrum der für eine meist bedrohliche Infektion verantwortlichen Erreger eingegrenzt und eine gezielte, wenn nötig aggressive Diagnostik sowie eine angepaßte empirische Behandlung eingeleitet werden.

Infektionen bei Neutropenie

Auf einen Blick

englisch: infections occurring with neutropenia

Epidemiologie, Verlauf, Behandlung und Prognose von Infektionen bei Neutropenie unterscheiden sich wesentlich von Infektionen bei anderen Patientengruppen. Sowohl die Zahl der neutrophilen Granulozyten im Blut als auch deren Verlauf sind kritische Parameter für die Beurteilung von infizierten neutropenischen Patienten. Aus infektiologischer Sicht wird eine Neutropenie mit Granulozytenzahlen $<1000/\mu l$ als bedeutungsvoll gewertet, bei $<500/\mu l$ liegt in der Regel eine kritische Neutropenie vor. Bei fallenden Neutrophilenwerten und bei Granulozyten $<100/\mu l$ ist die Prognose von bakteriellen und mykotischen Infektionen noch ungünstiger. Da Neutropenien meistens mit anderen, die körpereigene Abwehr schwächenden Veränderungen vergesellschaftet sind, ist diesen bei der Beurteilung Rechnung zu tragen.

- eine antineoplastische Chemotherapie ist die häufigste Ursache einer Neutropenie mit Granulozyten $<500/\mu l$, sie führt regelmäßig zur gleichzeitigen Beeinträchtigung der mukosalen Barriere im Gastrointestinaltrakt und damit zur Risikokumulation
- eine Neutropenie mit Granulozyten $<500/\mu l$ Blut prädisponiert zu opportunistischen bakteriellen Infekten
- bei Neutropenie von mehr als 5–10 Tagen und Granulozyten $<100/\mu l$ ist jeder bakterielle Infekt eine akute ernsthafte Bedrohung; gleichzeitig besteht eine Prädisposition zu opportunistischen Pilzinfektionen
- Glukokortikoide können bei neutropenischen Patienten das Infektrisiko zusätzlich erhöhen
- bei jeder sog. febrilen neutropenischen Episode, d.h. bei jedem Fieberzustand ($>38\,°C$ in zwei Messungen innerhalb von 12 h oder $>38{,}3\,°C$ in einer Messung) bei neutropenischen Patienten (Granulozyten $<500/\mu l$), ist bis zum Beweis des Gegenteils eine Infektion als Ursache anzunehmen
- lokale respektiv Organinfekte mit Pilzen und Bakterien präsentieren sich bei Neutropenie in bezug auf Entzündungszeichen und Eiterbildung atypisch; Infektionen werden deshalb leicht verkannt oder falsch eingeschätzt
- wegen der hohen Mortalität von bakteriellen und mykotischen Infektionen bei schwerer Neutropenie ist bei Infektverdacht nach Durchführung diagnostischer Maßnahmen unverzüglich eine empirische antimikrobielle Behandlung einzuleiten

Grundlagen

Die Granulozytopenie stellt den wichtigsten Risikofaktor für eine Infektion mit Bakterien oder Pilzen dar (s. Plus 9.9). Es besteht eine inverse Korrelation zwischen Granulozytenzahl und der Häufigkeit von Infektionen.

Epidemiologie

Je nach Ausmaß, Dauer und Begleitumständen einer Granulozytopenie muß bei Chemotherapie-induzierter Neutropenie bei 30–80% von neutropenischenen Episoden mit einer Infektion gerechnet werden. Ca. 50% der Patienten mit einer Chemotherapie-induzierten Neutropenie von 5–6 Tagen Dauer machen eine febrile neutropenische Episode durch. Praktisch alle Patienten, die für mehr als 3 Wochen Granulozyten $<100/\mu l$ haben, entwickeln einen Infekt. In einer Un-

tersuchung von 920 neutropenischen Tumorpatienten (Granulozyten < 1000/µl) trat bei 48,3% eine Infektion auf, bei 13,5% eine bakteriämische Infektion, bei 5,7% eine Pneumonie. Auch eine Neutropenie im Rahmen einer aplastischen Anämie stellt ein erhebliches Infektrisiko dar. Bei einer großen Serie von Patienten trat bei der Mehrzahl in Korrelation mit der Granulozytenzahl im Verlauf mindestens eine infektiöse Komplikation auf. Bei den bakteriellen Infektionen fand sich in den letzten Jahren in allen Zentren eine Zunahme grampositiver Keime, welche heute ca. ⅔ der mikrobiologisch dokumentierten bakteriellen Infektionen ausmachen, nachdem noch vor 1–2 Jahrzehnten ⅔ der Infektionen durch gramnegative Bakterien verursacht würden.
Neben bakteriellen Infektionen werden bei 5–18% der Patienten mit hämatologischen Neoplasien und intensiver Chemotherapie mit oder ohne nachfolgende Knochenmarktransplantation Pilzinfektionen beobachtet, die wegen ihrer hohen Sterblichkeitsquote besonders gefürchtet sind. Je nach Zentrum dominieren Candida spp. oder Aspergillen. In einem Kollektiv von neutropenischen Tumorpatienten bleiben knapp 40% der Fieberepisoden auch nach sorgfältiger Evaluation ungeklärt. Etwa 5% der febrilen Episoden können einer nichtinfektiösen Ursache zugeordnet werden.

Typische Erregersituation

Die Mehrzahl der während einer neutropenischen Phase auftretenden Infektionen werden durch Keime der körpereigenen Flora des Gastrointestinaltrakts, des Oropharynx und des Integuments verursacht. Hierzu tragen Barrierenstörungen bei, wie sie bei Chemotherapie-bedingter Mukositis oder dem Einbringen von Kathetern ins Blutgefäßsystem entstehen, sowie Veränderungen der endogenen Flora, die bei hospitalisierten Patienten auch ohne vorangegangene antimikrobielle Therapie auftreten. Eine vorherige Besiedelung des Patienten mit nosokomialen, unter Umständen therapieresistenten Keimen spielt dabei eine wichtige Rolle. Infektionen mit Schimmelpilzen erfolgen normalerweise aerogen über die Einatmungsluft, die ohne besondere Maßnahmen (Luftfilter) zwangsläufig Pilzsporen enthält. Das Erregerspektrum hängt von der jeweiligen Eintrittspforte respektiv Prädilektionsstelle ab (s. Abb. 9.9).

Neutropenie – Prädilektionsstellen wichtiger Erreger

Oropharynx, Periodontium:
Streptokokken, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae, Candida albicans, Herpes simplex
Periodontium: zusätzlich Anaerobier

intravenöse Zugänge:
koagulasenegative Staphylokokken, Staphylococcus aureus, Corynebakterien, gramnegative Stäbchen (Acinetobacter, Citrobacter, Xanthomonas)

Nasennebenhöhlen, Lunge:
Schimmelpilze, z.B. Aspergillen und Mucoraceae, gramnegative Stäbchenbakterien, Pseudomonas aeruginosa, respiratorisch pathogene bakterielle Erreger (z.B. Legionellen)

Ösophagus:
Candida albicans, Herpes simplex, Varizella-Zoster-Virus

Gastrointestinaltrakt bis anorektaler Übergang:
Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Candida spp., Streptokokken, Enterokokken, Clostridium difficile

Harnwege:
Enterobacteriaceae, Enterokokken, koagulasenegative Staphylokokken

Haut:
Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Streptokokken, Schimmelpilze

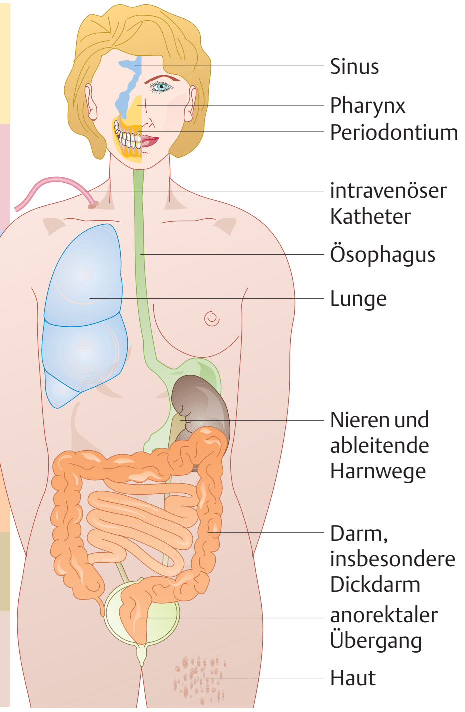


Abb. 9.9 Neutropenie – Prädilektionsstellen wichtiger Erreger. Zudem bei allogener Knochenmark- und Stammzellentransplantation, teilweise auch bei aggressiver Lymphomtherapie ohne Transplantation: Zytomegalie-Virus (Lunge, Gastrointestinaltrakt, systemisch), Pneumocystis carinii (Lunge), Toxoplasma gondii (Gehirn, systemisch)

PLUS

9.9 Ätiopathogenese

Bei einer gleichzeitigen Beeinträchtigung der durch T-Lymphozyten vermittelten Immunität kommt es gehäuft zur Reaktivierung von endogenen, d.h. „schlafenden" Infektionen. Wichtige Beispiele sind nach Knochenmarktransplantation Zytomegalie-Krankheit, Pneumozystis-Pneumonie oder Toxoplasmose.
Noch häufiger werden Infektionen mit Herpes simplex oder Varizella-Zoster-Virus reaktiviert, die bei neutropenischen Patienten Integument und Schleimhäute oder bei zusätzlicher Immunsuppression auch innere Organe befallen können.
Da viele Patienten zusätzlich Blutprodukte erhalten, muß bei dieser Patientengruppe auch mit blutübertragenen Infektionen (z.B. Hepatitis C, Zytomegalie-Krankheit) gerechnet werden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Am häufigsten macht sich eine Infektion als unklares Fieber bemerkbar. Nicht selten treten zudem im Initialstadium einer Neutropenie eine Pharyngitis/Stomatitis oder Hautinfektionen nach oberflächlichen Verletzungen auf. In der Aplasie sind kryptogene Bakteriämien (in der Mehrzahl wahrscheinlich von der geschädigten Darmmukosa ausgehend), Weichteilinfektionen und Pneumonien die am häufigsten beobachteten Infektionen.
Bei erkannter Neutropenie erfolgt eine Abklärung einer Fieberepisode am besten nach einem etablierten Schema (s. Tab. 9.23). Besondere Aufmerksamkeit verdienen, vor allem bei langdauernder und ausgeprägter Neutropenie, der obere und der untere Respirationstrakt wegen der Möglichkeit einer Schimmelpilzinfektion (s. Abb. 9.10). Bei Nachweis einer Fieberquelle oder eindeutigen Symptomen wie schmerzhafte, evtl. geschwollene Nasennebenhöhlenregion mit Klopfdolenz, pleuralen Schmerzen oder Husten ist eine intensive weitere Abklärung (Punktion der befallenen Nasennebenhöhle, Computertomogramm der Nebenhöhlen oder Lungen oder Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage) abzuwägen. Einige infektiöse Komplikationen wie Perianalphlegmonen, Typhlitis, Ecthyma gangraenosum und chronische disseminierte Candidiasis sind typischerweise mit der schweren Neutropenie assoziiert (s. Plus 9.10 und Abb. 9.11). Unmittelbar nach Abschluß der zügig vorzunehmenden Diagnostik ist bei Patienten mit Granulozyten < 500/µl oder Granulozyten < 1000/µl und nach Chemotherapie rasch fallenden Granulozytenzahlen eine empirische Therapie einzuleiten.

Tab. 9.23 **Abklärung febriler neutropenischer Episoden**

Granulozyten < 500/µl
einmalig Fieber > 38,3 °C oder zweimalig > 38,0 °C

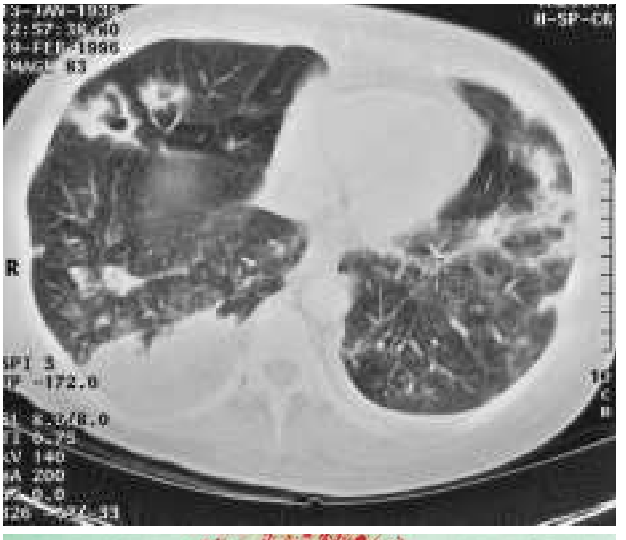
klinische Untersuchung
fragen nach
- Mund-, Schluck-, Kauschmerz
- Kopfschmerzen
- Husten
- atemabhängigen Brustschmerzen
- Schmerzen im abdominellen Bereich
- Durchfall
- Dysurie
- Defäkationsschmerz

sehen nach
- klopfschmerzhaften Nasennebenhöhlen
- Peridontitis, Gingivitis
- Stomatitis, Mundsoor
- schmerzhaften Lymphknotenschwellungen
- pulmonale Befunde
- abdomineller Resistenz
- perianalem Druckschmerz
- Hautläsionen
- Kathetereinstichstellen, Kathetertunnel

mikrobiologische Untersuchungen
- aerobe und anaerobe Blutkulturen
- Urinkultur
- Kultur und mikroskopische Untersuchung aller Infektionsherde

radiologische Untersuchungen
- Thoraxröntgenbild
- CT bei Verdacht Pneumonie, Typhlitis, Sinusitis


a


b

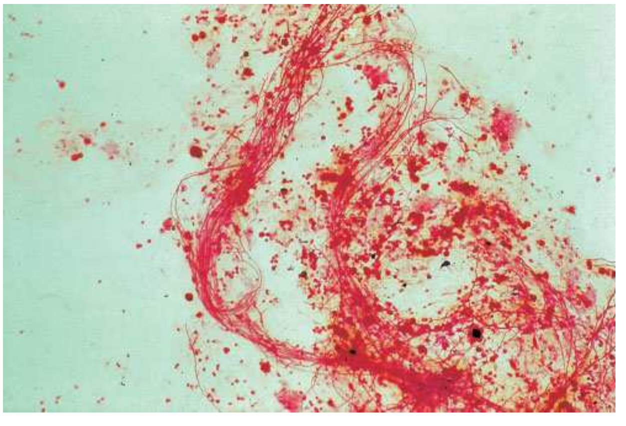

c

Abb. 9.10 Aspergilluspneumonie
a) Thoraxröntgenbild mit fortgeschrittener nekrotisierender und kavernenbildender Pneumonie
b) CT der Lunge bei nekrotisierender Aspergilluspneumonie, typischerweise liegen multiple, teilweise gefäßbezogene Infiltrate vor. In einer der Kavernen findet sich vermutlich ein Pilzballen
c) Sputum mit Schimmelpilzmyzelien (Gramfärbung)

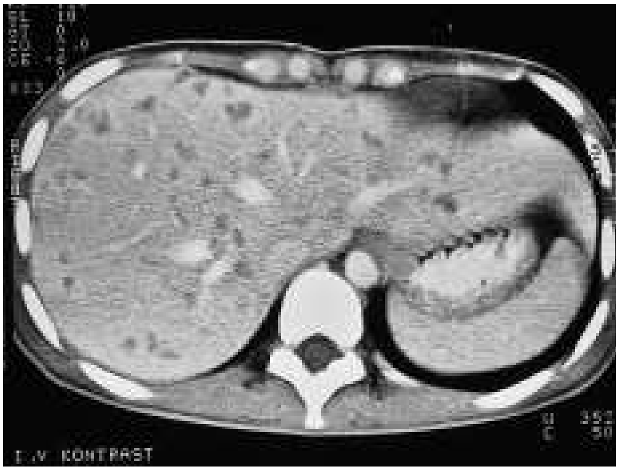


Abb. 9.11 Disseminierte Candidiasis nach Agranulozytose. Chemotherapie-indizierte Agranulozytose mit Entzündungszeichen und hohem Fieber; multiple, bis 1 cm große Läsionen in der Leber, im Punktat Nachweis von Candida albicans

PLUS

9.10 Komplikationen bei Neutropenie

Perianalphlegmone
Perianalphlegmone können, ausgehend von Analfissuren, einerseits zu Bakteriämien, andererseits zu beschwerdereichen und zum Teil bedrohlichen Lokalinfektionen führen, die auf den Beckenboden übergreifen können. Initialsymptom ist normalerweise ein Defäkationsschmerz. Neben dem Einsatz von Antibiotika werden eventuell aufgetretene infizierte Exsudate chirurgisch angegangen, nötigenfalls unter Thrombozytensubstitution.

Typhlitis
Eine weitere, von Darmkeimen mitverursachte Komplikation ist die neutropenische Typhlitis, bei der es durch die Chemotherapie-bedingte Schädigung der Darmmukosa zur Translokation und Infektion der Ileozökalregion kommen kann. Klinisch erinnern die Befunde z. T. an eine Appendicitis acuta, ebenfalls in der Aplasie auftretend. Die neutropenische Typhlitis ist jedoch häufig von Durchfall begleitet. Diagnostisch zeigen Bildschichtverfahren ein lokales, die Darmwand betreffendes Ödem. Eine chirurgische Intervention ist nicht angezeigt, es sei denn, es liegt eine Perforation vor.

Ecthyma gangraenosum
Das Ecthyma gangraenosum ist eine schmerzhafte, nekrotisierende Infektion von Hautgefäßen durch gramnegative Stäbchen, am häufigsten durch Pseudomonas aeruginosa. Es zeigen sich charakteristische rundliche blau-schwarze Hautinfarkte, die von durch Schimmelpilzembolien hervorgerufene Nekrosen nötigenfalls bioptisch abgegrenzt werden müssen.

Chronisch disseminierte Candidiasis
In der Erholungsphase von Chemotherapie-bedingten Aplasien kann eine chronische disseminierte Candidiasis mit
- Fieber
- Oberbauchschmerzen
- Transaminasen-Anstieg
- Cholestaseparametern

auftreten. Bei dieser Infektion werden Leber, Milz und andere parenchymatöse Organe während der granulozytopenischen Phase hämatogen mit Candida albicans infiziert. Die Krankheit wird aber als solche erst manifest, wenn sich bei Wiederanstieg der Granulozytenzahlen Abszesse ausbilden. Die Diagnose beruht auf der Klinik zusammen mit der CT, welche typische runde hypodense Herde mit randständiger Kontrastmittelanreicherung in Leber und Milz zeigt. Auch andere Organe wie Niere, Herz, Lungen sind oft mitbefallen (s. Abb. 9.11). Deshalb erscheint die ältere Bezeichnung hepatolienale Candidiasis nicht ganz zutreffend. Die mikrobiologische Diagnose aus dem Leberpunktat bleibt nicht selten negativ, sollte jedoch bei Thrombozytenzahlen > 80–100 000/µl angestrebt werden. Die heute zur Verfügung stehenden serologischen Untersuchungen sind wertlos. Die Therapie besteht aus hochdosiertem Fluconazol, bei Therapieversagern aus Amphotericin B, kombiniert mit Flucytosin bis zum Verschwinden der Läsionen in der CT.

Therapie

Die Therapieempfehlungen bei febrilen neutropenischen Episoden stützen sich auf große klinische Studien (s. Abb. 9.12).

Behandlung bei Fieber unklarer Genese

Bei Fieber unbekannter Ursache bei Neutropenie erfolgt die initiale empirische Behandlung mit einem Zellwand-aktiven Breitspektrum-Antibiotikum mit Wirksamkeit gegen gramnegative (einschließlich Ps. aeruginosa) und grampositive Bakterien. Klinisch erprobt sind Piperacillin/Tazobactam, Carbapeneme sowie Cephalosporine der 3. und 4. Generation. Die empirische Behandlung ist auf Grund mikrobiologischer Daten, insbesondere Resultaten von Resistenzprüfungen, zu ergänzen oder zu ersetzen. Bei Nachweis von Aminoglykosid-empfindlichen gramnegativen Bakterien empfiehlt sich eine Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid. Bei Nachweis von Betalaktam-resistenten grampositiven Bakterien erfolgt in der Regel der Einsatz eines Glykopeptid-Antibiotikums.

Behandlung bei Pneumonie

Pneumonien bei Patienten mit Granulozyten > 100–200/µl von mehr als 5–10 Tagen Dauer oder bei gleichzeitiger Immunsuppression mit Glukokortikoiden sind verdächtig für das Vorliegen einer Schimmelpilzpneumonie. In dieser Situation ist eine empirische antimykotische Therapie mit Amphotericin B indiziert.

Behandlung bei anhaltendem Fieber

Bei fortdauernder Neutropenie und Fieber, das trotz Breitspektrum-Antibiotika für 4 oder mehr Tage persistiert, ist zusätzlich eine empirische Behandlung mit Amphotericin-B-Infusionen ratsam.
Zentrumspezifische epidemiologische Faktoren sind bei der Anwendung von solchen Richtlinien unbedingt zu berücksichtigen. Eine noch offene Frage ist, ob neutropenische Patienten verschiedenen Risikogruppen zugeordnet werden können. Entsprechend könnte eine große Zahl von Patienten mit Chemotherapie-induzierter Neutropenie mit soliden Tumoren und erwartungsgemäß kurzer Aplasiedauer (< 5–7 Tage) mit einem Nadir von Granulozyten > 100–200/µl oral

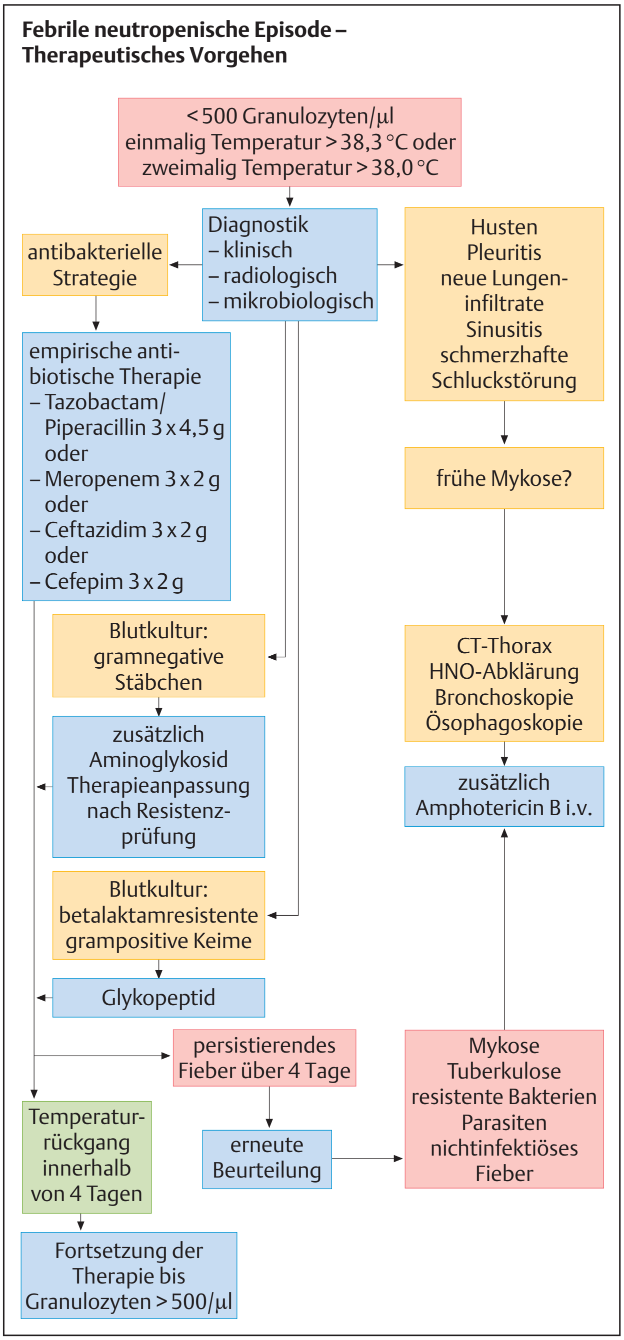


Abb. 9.12 Febrile neutropenische Episode – Therapeutisches Vorgehen

und damit häufig ambulant, beispielsweise mit einer Kombination von Ciprofloxacin und Amoxicillin/Clavulansäure, behandelt werden.

Weitere therapeutische Optionen

Wachstumsfaktoren wie G-CSF und GM-CSF, zur schnelleren Regeneration von Phagozyten im Knochenmark, können durch Verkürzung der Aplasiedauer und Anhebung des Granulozytennadirs febrile neutropenische Episoden verhindern oder verkürzen. Zu prüfen bleibt, ob solche Zytokine nicht nur in der Prophylaxe, sondern auch in der Therapie einen Platz finden. Auch wenn der therapeutische Einsatz von Wachstumsfaktoren bei manifesten Infektionen nicht etabliert ist, scheint er bei bedrohlichen Infektionen wie Pilzpneumonien gerechtfertigt. Auch eine supportive Therapie mit Granulozytentransfusionen kann bei unkontrollierten Infektionen, die auf Antibiotika und Fungistatika resistent sind, erwogen werden, falls auf Grund des Knochenmarkbefundes eine rasche Erholung nicht zu erwarten ist.

Prophylaxe

Zur Prophylaxe von Infektionskomplikationen haben sich verschiedene Maßnahmen bewährt, andere sind umstritten bzw. nur unter bestimmten epidemiologischen Bedingungen zu empfehlen. Eine antimykotische Prophylaxe muß den lokalen epidemiologischen Verhältnissen und dem Patientenrisiko angepaßt sein.
Eine konsequente Mundhygiene mit 6–8maligen täglichen Mundspülungen mit 0,5% Chlorhexidin, alternierend mit anderen lokal wirksamen Spüllösungen, gehört zur Standardpflege in der Aplasie und ist gegen bakterielle wie mykotische Infektionen im Bereich der Mundhöhle gerichtet. Eine Prophylaxe mit systemisch wirksamen antibakteriellen Substanzen ist unwirksam (z. B. Co-Trimoxazol oder Ciproxin) oder zumindest äußerst problematisch (Aplasieverlängerung, gehäuftes Auftreten von Candidainfektionen, häufiger Infektionen mit multiresistenten Keimen) und kann nicht allgemein empfohlen werden. Einer oberflächlichen oder tiefen Candidiasis kann oral mit Fluconazol vorgebeugt werden. Schimmelpilzinfektionen können damit jedoch nicht verhütet werden, und es gibt Befürchtungen, daß sie unter Azolprophylaxe vermehrt auftreten können. Darüber hinaus gibt es Hinweise, daß Azole oral eine Aplasie verlängern. Zur Prophylaxe der meist aerogen erworbenen Schimmelpilzinfektionen hat sich bis heute lediglich die Filtration der Umgebungsluft mit Hochleistungsfiltern bewährt. Amphotericin-B-Infusionen bis zu 1 mg/kgKG/d waren in kontrollierten Studien zur Verhütung von Schimmelpilzmykosen nicht erfolgreich.

Infektionen bei Glukokortikoidtherapie und beim Cushing-Syndrom

Auf einen Blick

Synonym: Infektionen bei Hyperkortizismus
englisch: infections during glucocorticoid therapy, infections occuring with Cushing's syndrome

Glukokortikoide beeinträchtigen durch Einflüsse auf unspezifische und spezifische Abwehrmechanismen die körpereigene Abwehr gegen zahlreiche Mikroorganismen. Dadurch unterliegen Patienten, die hochdosiert Glukokortikoide erhalten oder endogen bei Cushing-Syndrom vermehrt Kortisol produzieren, einem erhöhten Infektrisiko.

- das Infektrisiko ist von der täglichen Steroiddosis abhängig und kann bei einer Tagesdosis von < 10 mg Prednison und einer kumulativen Dosis von < 700 mg vernachlässigt werden
- ein endogener Hyperkortizismus bedarf eines gewissen Ausmaßes, um eine Infektgefährdung zu verursachen, und spielt deshalb vor allem bei ektoper ACTH-Bildung eine Rolle
- typische Opportunisten bei Hyperkortizismus sind Nocardia asteroides, Aspergillus fumigatus und Pneumocystis carinii, die größere Rolle spielen jedoch bakterielle und virale Erreger
- bei Transplantaten und immunsuppressiver Therapie sind Glukokortikoide der wichtigste exogene Faktor für das Infektrisiko

Grundlagen

Epidemiologie

Die Infektrate nimmt bei Patienten mit einheitlicher Grundkrankheit proportional der Steroiddosis zu. Beispielsweise steigt die Infektionsrate beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) ab einer Prednison-Tagesdosis von 20–40 mg um den Faktor 2,5, wobei es sich in diesem Dosisbereich hauptsächlich um Infektionen mit Primärpathogenen, wie Staphylokokken, Pneumokokken, Enterobacteriaceae, Salmonellen oder dem Herpes-zoster-Virus, handelt. Erst ab einer Tagesdosis von 40–100 mg Prednison und darüber treten bei einer insgesamt 5fach höheren Infektionsrate typische Opportunisten wie Nocardia asteroides, Aspergillus fumigatus, Pneumocystis carinii (s. Abb. 9.13), Kryptokokken, Toxoplasma gondii und das Zytomegalie-Virus auf.

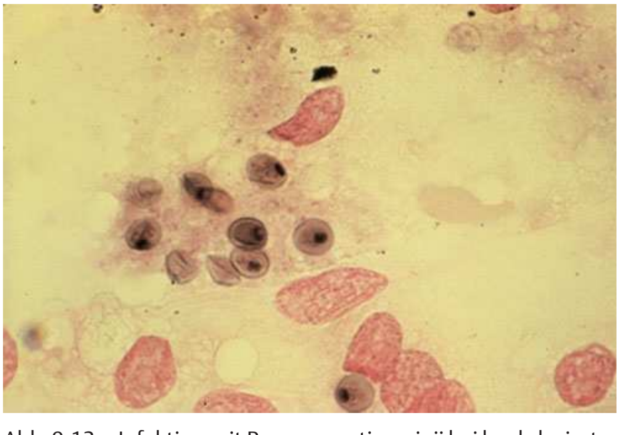


Abb. 9.13 Infektion mit Pneumocystis carinii bei hochdosierter Glukokortikoidtherapie

Typische Erregersituation

Weil Glukokortikoide sowohl die unspezifische als auch die spezifische Abwehr beeinträchtigen, können grundsätzlich fast alle Primärpathogenen und Opportunisten als Erreger für Glukokortikoid-assoziierte Infektionen in Frage kommen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Vor Einleitung einer empirischen Therapie sollte der verantwortliche Erreger diagnostiziert werden. Bei unklaren Fieberzuständen sind stets
- Blutkulturen
- Urinstatus
- Thoraxröntgenbild zum Ausschluß von Lungeninfiltraten

anzuordnen. Liegen lokale Befunde und Symptome vor, sollte aus nötigenfalls mit invasiven Methoden gewonnenem Material, mittels Mikroskopie, Kultur, Antigennachweis oder molekularen Methoden, der Erregernachweis angestrebt werden. Ist der Urinbefund positiv oder tritt Durchfall auf, ist Urin oder Stuhl anzuzüchten.
Bei Lungeninfiltraten empfiehlt es sich, eine bronchoalveoläre Lavage oder Lungenbiopsie durchzuführen und mikrobiologisch untersuchen zu lassen oder pulmonale Läsionen im CT näher zu definieren. Bei Verdacht auf Infektionen des Gehirns muß ein Schichtbildverfahren eingesetzt werden, bei Verdacht auf Infektion der Hirnhäute eine Lumbalpunktion. Die vom Patienten in den Tagen vor Auftreten der aktuellen Symptomatik eingenommene Glukokortikoiddosis hilft zu entscheiden, ob typische Opportunisten als Erreger in Betracht zu ziehen sind. Differentialdiagnostisch ist zu überprüfen, ob für die entzündlichen Manifestationen evtl. die Grundkrankheit verantwortlich ist.

Therapie

Bei der Therapie Glukokortikoid-assoziierter Infektionen ist immer zu prüfen, ob die Immunsuppression noch notwendig ist oder ob wenigstens die Steroiddosis reduziert werden kann. Dies ist bei schwer zu beherrschenden Infektionen, wie der invasiven Aspergillose oder bei durch Nocardia verursachten Hirnabszessen, prognostisch entscheidend, während bei andereren Erregern (z. B. Mycobacterium tuberculosis) die Potenz der antimikrobiellen Therapie eine unverminderte Immunsuppression zuläßt.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie ist der Patient auf die Möglichkeit von Infektionskomplikationen hinzuweisen und zu orientieren, daß bei Infektionen resp. Fieberzuständen eine rasche Infektabklärung notwendig ist. Bei länger dauernder Behandlung mit Prednisondosen von mehr als 0,5–1 mg/kg/Tag ist eine Pneumocystis-carinii-Prophylaxe mit Co-Trimoxazol in Erwägung zu ziehen.

Infektionen bei Antikörper- und Komplementmangelzuständen

Auf einen Blick

englisch: infections occuring with antibody or complement deficiency

Bei Antikörpermangelzuständen handelt es sich um angeborene oder erworbene Störungen der humoralen Immunität mit Verminderung oder Fehlen einer Immunglobulinklasse (IgG, IgA oder IgM) oder einer der IgG-Subklassen mit erhöhter Infektneigung. Komplementmangelzustände sind angeborene Störungen mit Fehlen einer der 19 Komplementkomponenten oder Synthese eines funktionell gestörten Proteins. Um sich funktionell auszuwirken, müssen mit Ausnahme von Properdin (X-chromosomal) beide Allele für eine bestimmte Komponente betroffen sein.

- primäre und sekundäre Antikörpermangelzustände sind mit Infektionen vor allem im Bereich der oberen Luftwege, der Nasennebenhöhlen und des unteren Respirationstraktes mit H. influenzae, S. pneumoniae, S. aureus, und β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A assoziiert. Je nach Art der Störung gesellen sich weitere Infektneigungen hinzu
- durch eine regelmäßige Substitution von Gammaglobulinen kann das Infektrisiko vermindert werden
- homozygote Komplementmangelzustände führen zu einem erhöhten Risiko für Infektionen mit N. meningitidis, H. influenzae und S. pneumoniae sowie bakteriämischen Infektionen mit N. gonorrhoeae. Komplementmangelzustände führen jedoch auch vermehrt zu Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes (SLE), Glomerulonephritis u. a. m.
- Patienten mit Komplementmangelzuständen sollten mit polyvalenten Meningokokken- und Pneumokokkenimpfstoffen sowie gegen Haemophilus influenzae B geimpft werden

Grundlagen

Epidemiologie

Unter primären Immundefizienzsyndromen, variabler Immundefizienz, „common variable immunodeficiency" CVI, IgA-Mangel und IgG-Subklassenmangel wird eine heterologe Gruppe von Störungen zusammengefaßt, die durch das vermehrte Auftreten von Infektionen, verbunden mit einem Antikörpermangel, charakterisiert ist. Unter den primären Antikörpermangelzuständen wird CVI bei Männern und Frauen etwa gleichhäufig beobachtet. Sie ist die dritthäufigste Störung nach dem selektiven IgA-Mangel (~1 : 1500) und selektivem IgG-Subklassen-Mangel. Trotz des Attributes „common" ist die CVI jedoch mit einer Prävalenz von 1 : 50000–1 : 200000 selten. Die anderen primären Antikörpermangelzustände (X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie, Hyper-IgM-Syndrom und schwere kombinierte Immundefizienz) sind noch viel seltener. Sekundäre Antikörpermangelzustände, z. B. bei chronischer lymphatischer Leukämie oder bei Multiplem Myelom, sind wesentlich häufiger und komplizieren regelmäßig fortgeschrittene Stadien dieser Erkrankungen.

Komplementmangelzustände sind in der unselektionierten Bevölkerung sehr selten. In ausgewählten Patientengruppen finden sich jedoch gehäuft homozygote Mangelzustände, bespielsweise bei Erwachsenen mit sporadischer Meningokokkenmeningitis in 10–25% oder bei Patienten mit SLE in 5,9%. Einzelheiten zur Ätiopathogenese siehe Plus 9.11.

PLUS

9.11 Ätiopathogenese infektiöser Antikörper- und Komplementmangelzustände

Antikörpermangelzustände

Bei der CVI sind die Serum-IgG- und normalerweise die IgA- und IgM-Spiegel erniedrigt. Verwandte von CVI-Patienten weisen gehäuft einen IgA-Mangel auf. Ein oder mehrere Gene des MHC-Komplexes sind wahrscheinlich in der Pathogenese von IgA-Mangel und CVI beteiligt. Bei einer Mehrzahl der Patienten mit CVI wird ein gestörtes Zusammenspiel zwischen T- und B-Lymphozyten als Ursache angenommen. Auch ein Mangel in IgG-Subklassen ist wahrscheinlich meist Ausdruck einer grundlegenderen Störung des Immunsystems. Auch hier sind gelegentlich Autoimmunerkrankungen beschrieben. In Kombination mit einem IgA-Mangel kann auch eine „Spielart" der CVI angenommen werden. Die X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie, das Hyper-IgM-Syndrom mit fehlendem IgA und massiv vermindertem IgG sind weitere seltene primäre Antikörpermangelsyndrome, die, wie auch die schwere kombinierte Immundefizienz, im Kindesalter in Erscheinung treten.

Komplementmangelzustände

Invasive Infektionen mit N. meningitidis und N. gonorrhoeae sind typisch für Mangelzustände, die das terminale Komplementsystem C5, C6, C7, C8, C9 betreffen. Etwa 40% der Patienten mit Komplementmangel in diesem Teil der Komplementkaskade erleiden irgendeinmal in ihrem Leben mindestens eine bakteriämische Neisserieninfektion, und zwar

nicht im Alter von 3–8 Jahren, wie immunkompetente Individuen, sondern am häufigsten als Jugendliche. Erneute Infektionen werden bei etwa 45% gesehen. Mangelzustände des frühen klassischen Komplementsystems (C1, C4, C2) führen vor allem zu Autoimmunerkrankungen, aber auch zu wiederholten Infektionen mit Haemophilus influenzae, Neisserien und Pneumokokken. Ein C3-Mangel ist mit Autoimmunerkrankungen sowie Pneumokokken-und Neisserieninfektionen assoziiert.

Klinisches Bild und Diagnostik

Das Krankheitsbild ist nicht einheitlich, es handelt sich um vielerlei Störungen. Die Erkrankung manifestiert sich am häufigsten im 2. und 3. Lebensjahrzehnt
- Sinusitiden
- Otitis media
- Bronchitis und Pneumonien mit Pneumokokken und Haemophilus influenzae

sind die initial auftretenden Infektionen. Ohne entsprechende Behandlung bilden sich später irreversible Veränderungen des Respirationstrakts mit Bronchiektasen und sekundären Infektionen mit S. aureus und P. aeruginosa aus.
Gastrointestinale Infektionen sind gehäuft bzw. führen zu schwereren Erkrankungen. Typischerweise bei IgA-Mangel führt Giardia lamblia zu persistierenden, mit langdauernden Durchfällen und Malabsorption assoziierten Infektionen mit Rezidivneigung. Vereinzelt treten auch schwerwiegende Virusinfektionen auf, wie chronische Enterovirusinfektion mit ZNS-Befall (eher bei der X-chromosomal vererbten Agammaglobulinämie zu beobachten), oder es kommt zu schweren rezidivierenden Herpes-Virus-Infektionen. Treten andere Infektionen wie eine P.-carinii-Pneumonie auf, muß eine komplexe, auch T-Lymphozyten betreffende Immunstörung angenommen werden.

Die CVI ist bei bis zu 20% der Fälle mit einer oder mehreren Autoimmunerkrankungen assoziiert (autoimmune Hämatozytopenie, perniziöse Anämie, autoimmune Schilddrüsenerkrankung, chronische Polyarthritis, SLE, Sjögren-Syndrom, Sprue). Auch maligne Lymphome und entzündliche Darmerkrankungen treten bei CVI-Patienten häufiger auf.
Der IgA-Subklassenmangel, z.T. mit IgG-Subklassenmangel, kann zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber respiratorischen Infekten führen. Diese Patienten haben auch häufiger chronische Durchfälle mit Giardia lamblia. Der Verlauf ist durchwegs milder als bei CVI. Ähnliches gilt für den IgG-Subklassenmangel.

Therapie

Wie bei anderen Formen der schweren Agammaglobulinämie besteht die Behandlung der CVI in der intravenösen Gabe von Gammaglobulinenin einer Dosis von 300–600 mg/kgKG alle 3–4 Wochen. Die Substitutionstherapie vermindert die Zahl infektiöser Komplikationen. Auf eine zwar seltene, auf Anti-IgA-Antikörpern der IgE-Klasse beruhende Anaphylaxie Sekunden bis Stunden nach Infusionsbeginn muß geachtet werden. Erhöhte Infektneigung durch strukturelle Veränderungen im Bereich des Respirationstraktes als Folge vorangegangener rezidivierender Infektionen läßt sich nicht mehr supprimieren. Auch bei sekundären Antikörpermangelzuständen, insbesondere bei Antikörperbildungsstörungen (maligne B-Zell-Lymphome, chronisch lymphatische Leukämie, Kinder mit HIV-Infektion), hat sich die Substitutionstherapie als wirkungsvoll erwiesen. Weniger sicher ist ihre Wirkung, wenn bei grundsätzlich intakter Immunglobulinbildung vermehrt Antikörper verloren werden. Eine Substitutionstherapie bei IgG-Subklassenmangel und IgA-Mangel sollte nur bei relevanter Infekthäufung versucht werden.

Infektionen nach Splenektomie

Auf einen Blick

englisch: infections after splenectomy

Bei splenektomierten Patienten kann zu irgendeinem Zeitpunkt eine fulminante bakteriämische Infektion (Postsplenektomiesepsis), am häufigsten durch S. pneumoniae, aber auch durch E. coli oder Haemophilus influenzae, auftreten.

- die Postsplenektomiesepsis kann in Stunden zu einer lebensbedrohlichen Situation mit Schock, Multiorganversagen und hoher Letalität führen
- bei Fieber mit Allgemeinzustandsverschlechterung bei einem Splenektomierten sollte nach Entnahme von Blutkulturen eine empirische antibiotische Behandlung mit einem Betalaktam eingeleitet werden. Die Therapie sollte, auch wenn Blutkulturen nicht möglich sind, nicht verzögert werden
- bei weitem häufigste Erreger der Postsplenektomiesepsis sind Pneumokokken, seltener Haemophilus influenzae, E. coli oder andere Keime
- es gibt Hinweise dafür, daß eine Impfung gegen Pneumokokken vor oder nach einer Splenektomie, zumindest wenn keine gewichtige zusätzliche Immunsuppression vorliegt, nützlich ist

Epidemiologie

In einer großen australischen Studie wurde für Splenektomierte (alle Indikationen) eine Rate für die fulminante Postsplenektomiesepsis von 0,04 pro 100 Personenjahre gefunden und eine Rate von schweren Infektionen von 0,42% und einer Letalitätsrate von 0,08%. Für schwere bakteriämische Infektionen wurde ein im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung 12,6mal höheres Risiko errechnet. Falls die Splenektomie posttraumatisch erfolgte, halbierte sich das Risiko ge-

genüber Patienten mit Splenektomie aus anderen Indikationen. Eine fulminante Postsplenektomiesepsis als Splenektomiefolge trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach Splenektomie auf, die Mehrheit nach >2 Jahren und >40% sogar nach mehr als 5 Jahren.

Prophylaxe

Alle splenektomierten Patienten sollten mit einem polyvalenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (z. B. Pneumovax) immunisiert werden. Falls eine Splenektomie notfallmäßig erfolgen muß, soll bis zur Erholung von der Operation, im gegebenen Fall auch bis zum Abschluß einer immunsuppressiven oder zytotoxischen Therapie, mit der Impfung zugewartet werden. Falls zusätzlich zur Splenektomie ein schwerer Immundefekt vorliegt, kann überbrückend bis zur Immunisierung eine Antibiotikaprophylaxe erwogen werden.

Therapeutisches Vorgehen

Die Therapie der Postsplenektomiesepsis folgt den Richtlinien für die Behandlung von Bakteriämien (s. Beitrag Systemische Infektion). Für die initiale empirische Behandlung eignen sich Ceftriaxon 1 x 2 g/d i. v. oder 3 x 2,2 g Amoxicillin/Clavulansäure.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Patienten sollten über die Möglichkeit einer fulminanten Postsplenektomiesepsis unterichtet und über entsprechende Alarmsymptome (Fieber, Zerfall des Allgemeinzustandes, Kollapsneigung) und die Notwendigkeit einer unverzüglichen Arztkonsultation informiert sein. Zudem sollte bei abgelegenem Wohnort oder für Reisen in abgelegene Gebiete eine Ausrüstung mit Antibiotika zur Eigentherapie (z. B. Amoxicillin 3 x 750 mg/d oder Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 625 mg/d) erwogen werden.

Infektionen nach Organ- oder Knochenmarktransplantationen

Auf einen Blick

englisch: infection in the transplant recipient

Wegen der steigenden Zahl von Organ- und Knochenmarktransplantationen muß auch jeder Grundversorger gewisse Prinzipien der Transplantationsmedizin kennen. Infektiöse Komplikationen sind eine wesentliche Begrenzung der immunsuppressiven Möglichkeiten; sie bestimmen die Prognose von Transplantat- und Patientenüberleben.

- das Risiko für Infektionskomplikationen hängt wesentlich von der aktuellen Intensität der immunsuppressiven Therapie ab (Abstoßungsprophylaxe oder Therapie von Abstoßungskrisen)
- Erreger wie Zytomegalie-Virus (CMV), Toxoplasma gondii, Hepatitis B-, Hepatitis C-, Epstein-Barr-, HI-Virus (HBV, HBC, EBV, HIV) können durch Transplantate vom Spender auf den Empfänger übertragen werden
- weil eine etablierte Immunität gegen einen bestimmten Erreger nach durchlaufener Infektion einer Immunsuppression gegenüber relativ resistent ist, muß man wissen, ob ein Empfänger die entsprechende Infektion bereits früher durchgemacht hat. Nach prätransplantär durchgemachter CMV-Infektion oder Toxoplasmose ist der Empfänger von Solidorganen mindestens teilresistent gegenüber diesen Keimen. Eine Reaktivierung einer Infektion mit diesen Keimen oder eine Neuinfektion über das Transplantat verläuft in vielen Fällen mild oder subklinisch. Demgegenüber hat eine unbehandelte Primärinfektion mit dem CMV oder mit T. gondii meist fatale Folgen
- weil die allogene Knochenmarktransplantation (KMT) auch eine anamnestische Immunität auszulöschen vermag, spielt hier die Reaktivierung von latenten endogenen Infektionen wie der CMV-Infektion oder Toxoplasmose eine große Rolle
- vor jeder Organtransplantation sollte der Serostatus von Spender und Empfänger in bezug auf die wichtigsten Infektionen, allen voran der Toxoplasmose, CMV- und EBV-Infektion, erhoben und jedesmal bei der Beurteilung von Fieber und infektiösen Komplikationen berücksichtigt werden
- das EBV ist häufig ursächlich an der Entstehung von posttransplantär auftretenden lymphoproliferativen Störungen bzw. malignen Lymphomen beteiligt und kann peritransplantär durch das Transplantat oder Bluttransfusionen auf seronegative Empfänger übertragen werden
- in der posttransplantären Phase muß mit Doppel- und Mehrfachinfektionen gerechnet werden. Dies gilt vor allem für die CMV-Infektion, die selbst immunsuppressiv wirkt und oft andere Infektionen, z. B. mit Bakterien und Pilzen, nach sich zieht
- 6–12 Monate nach autologer und allogener Knochenmarktransplantation sind systematische Revakzinationen mit DTP + TIPV vorzunehmen (siehe Beitrag Infektionsprophylaxe)

Grundlagen

Epidemiologie

Die Inzidenz von posttransplantären Infektionen hängt von zahlreichen Faktoren ab (s. Tab. 9.24). Schwere Infektionen treten meist innerhalb der ersten 3–4 Monate nach Transplantation auf, wenn maximal immunsuppressive Therapie, perioperative Infektionsrisiken, Infektübertragung durch Transplantat oder Bluttransfusionen und bei KMT die unausweichliche Neutropenie und Mukosaschädigung durch die Konditionierung zusammentreffen. Etwa 40–60 % der Patienten mit KMT werden mindestens eine nachgewiesene infektiöse Komplikation durchmachen, die Mehrzahl der anderen zu irgendeinem Zeitpunkt eine ungeklärte febrile Episode. Bakteriämische Infektionen und Pneumonien machen den Hauptanteil der ernsthaften Infektionen aus, und die Infektmortalität kann in gewissen Serien bis zu 10% der Trans-

plantierten betragen. Nach unserer und der Erfahrung anderer liegt sie jedoch in den letzten 10 Jahren deutlich unter 5%. Die Transplantation solider Organe ist im ersten Jahr mit einer Infektionsrate von 50% belastet, wobei z. B. bei Nierentransplantierten einfach zu beherrschende Infektionen des Harntraktes den Hauptanteil ausmachen. Die Infektmortalität sollte bei Nierentransplantierten < 1% und bei Herztransplantierten < 3–4% liegen. Nach Lungen- und Pankreastransplantation ist die Rate schwerwiegender Infektionen und damit die Mortalitätsrate höher.

Tab. 9.24 **Infektionen nach Organ- und Knochenmarktransplantationen – Risikofaktoren**

allogene Knochenmark- und Stammzelltransplantation
- intensive Immunsuppression
- Granulozytopenie*
- funktionelle Granulozytendefekte
- weitgehender Verlust der zellulären Immunität*
- stark beeinträchtigte humorale Immunität*
- häufig umgekehrte Abstoßungsreaktion (GvHD)
- CMV- und T.-gondii-Infektionen können reaktiviert werden

Nierentransplantation
- Harntraktinfektionen
- Übertragung von CMV, HIV, HBV, HCV

Herztransplantation
- Übertragung von CMV, T. gondii, HBV
- intensive Immunsuppression, weil Abstoßung lebensbedrohlich

Lungentransplantation
- häufig pulmonale Infektionen
- gehäuft CMV-Reaktivierung/ Reinfektion
- intensive Immunsuppression, weil Abstoßung lebensbedrohlich

Lebertransplantation
- aszendierende Infektionen im Bereich der biliären Anastomose
- gehäuft virale Hepatitiden
- vermehrt Pilzinfektionen
- intensive Immunsuppression, weil Abstoßung lebensbedrohlich

Spender
- latente oder manifeste, mit dem Transplantat übertragbare Infektionen (CMV, HBV, HCV, EBV, HV6, HIV, T. gondii)
- bei KMT: Zellgehalt des Transplantats (je geringer der Zellgehalt, desto höher das Infektionsrisiko)

Empfänger
- bestehende latente Infektionen (CMV, Toxoplasmose bei KMT, CMV bei Lungentransplantation, VZV, HSV bei allen Transplantationen, Mycobacterium tuberculosis)
- fehlende anamnestische Immunität für CMV, HBV, T. gondii, HSV, EBV
- Z. n. Splenektomie
- anatomische Probleme wie Analfissuren, Bronchiektasen usw.
- Diabetes mellitus

GvHD-Prophylaxe
- intensive Immunsuppression mit hochdosierten Steroiden begünstigt virale, bakterielle und Pilzinfektionen, anti-Lymphozytenglobuline begünstigen virale Infektionen

GvHD
- intensive Steroidbehandlung
- Malnutrition
- Maldigestion
- Barrierenstörungen im Bereich von Haut und Schleimhäuten sind ein erhebliches Infektrisiko für Candidiasis, bakterielle Infektionen und die Reaktivierung endogener Infektionen

Operationsdauer
- mit zunehmender Dauer des Eingriffs nimmt das Infektionsrisiko zu

* gilt auch für autologe Stammzellretransfusion

Zytomegalie-Virus-Infektion

Grundlagen

Ätiopathogenese

Nach allen Organtransplantationen können CMV-Infektionen auftreten. Beim seronegativen Transplantatempfänger liegt eine Bereitschaft zu einem Primärinfekt vor, der über das Transplantat, über Blutprodukte oder, was im Spätverlauf wichtig ist, auch auf anderem Weg (akut erkrankte Kleinkinder, Sexualpartner) übertragen wird. Demgegenüber kann beim seropositiven Transplantatempfänger die latent vorhandene CMV-Infektion aktiviert werden oder eine Reinfektion über das Transplantat erfolgen. Die Reaktivierung ist besonders bei allogener KMT ein Problem, weil sie die intensivste Immunsuppression bedingt. Bei Solidorgan-Transplantierten besteht dann ein CMV-Reaktivierungsproblem, wenn potente anti-Lymphozytenglobuline, wie der anti-OKT3-Antikörper, eingesetzt werden. Die Akquisition eines neuen CMV-Stammes mit dem Transplantat bei CMV-positivem Spender und Empfänger ist aus unbekannten Gründen problematisch bei der Lungentransplantation. Praktisch wichtig ist, ob eine Aktivierung oder Reinfektion zur klinisch relevanten CMV-Krankheit oder nur zur subklinischen Virusvermehrung mit Virusausscheidung ohne Krankheitswert (CMV-Infektion) führt. Im Gegensatz zu dieser Situation führt die Primärinfektion beim Transplantatträger, auch in der späten posttransplantären Phase, zur manifesten, in der Regel behandlungsbedürftigen Erkrankung. Eine besondere Verlaufsform der CMV-Krankheit ist das CMV-assoziierte Hämophagozytose-Syndrom (s. Plus 9.12).

PLUS

9.12 CMV-assoziiertes Hämophagozytose-Syndrom

Das CMV-assoziierte Hämophagozytose-Syndrom ist beim Primärinfekt bei Transplantatträgern nicht selten. Hier wird durch eine fehlgeleitete Immunantwort auf das CMV eine übermäßige Aktivierung des Makrophagensystems ausgelöst, die zur Vermehrung von Makrophagen im retikulohistiozytären System und zur kannibalischen Phagozytose von Blutzellen und deren Vorläufern, Gerinnungsaktivierung, Leberschädigung und zur Ausbildung einer systemischen Entzündungsreaktion führt. Klinisch können oft beim febrilen Patienten eine dolente Hepatomegalie und ein flüchtiges Exanthem oder Enanthem gefunden werden. Die Laborkonstellation mit Erhöhung der Transaminasen, der Laktatdehydrogenase, des Bilirubins mit Verminderung einer oder mehrerer geformter Blutelemente, Zeichen der aktivierten Gerinnung mit Nachweis von Fibrinogenspaltprodukten erhärten den Verdacht. Der Nachweis der Hämophagozytose im Knochenmarkaspirat rundet das Bild ab. Die Behandlung richtet sich gegen das auslösende Agens, in diesem Fall gegen das CMV.

Klinisches Bild und Diagnostik

Klinisch manifestiert sich die CMV-Erkrankung mit
- Fieber
- Abgeschlagenheit
- evtl. Husten

- selten bei Enzephalitis mit zentralnervösen Symptomen
- bei der gastrointestinalen Form mit Abdominalschmerzen oder einer intestinalen Motilitätsstörung

Diagnostisches Vorgehen

Im Labor finden sich häufig
- Thrombozytopenie
- Leukopenie
- Erhöhung der AST
- Erhöhung der ALT

Bei der CMV-Pneumonie finden sich radiologisch diffuse, häufig interstitiell betonte Infiltrate, eine verminderte CO-Diffusion und in schweren Fällen eine Hypoxie mit Tachypnoe.
Die Diagnose erfolgt beim Primärinfekt am einfachsten durch den Nachweis der Virusausscheidung im Urin oder in der Rachenspülflüssigkeit mittels Antigennachweis, PCR oder Zellkultur. Im Verlauf von Wochen kommt es beim Primärinfekt zur Serokonversion, erst in der IgM-, später in der IgG-Fraktion. Beim prätransplantär seropositiven Patienten sind diese Untersuchungen wertlos, da die regelmäßig nach Transplantation auftretende Virusausscheidung und das Auftreten von IgM-Antikörpern nicht zwischen bedeutungsloser Reaktivierung und CMV-Krankheit unterscheiden lassen. In den letzten Jahren hat sich die regelmäßige, in 1–3wöchigem Abstand stattfindende Untersuchung auf CMV-Viren, sei es durch Nachweis von Antigen (z.B. immediate early antigen) oder von DNS mittels PCR zum Monitoring von Transplantatträgern auf eine bedrohliche Reaktivierung, die in eine CMV-Krankheit ausmündet, bewährt. Die gleichen Methoden können auch zur Erfassung einer Primärinfektion eingesetzt werden. Zum Nachweis der gastrointestinalen CMV-Erkrankung, die sich auch ohne Virämie präsentieren kann, sollte endoskopisch nach Ulzera im oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt gesucht und im endoskopisch gewonnenen Biopsiematerial Einschlußkörperchen und mittels Gensonden oder PCR-Technik das CMV-Genom nachgewiesen werden.

Therapie

Zur Therapie stehen zwei hochwirksame Virostatika zur Verfügung: Ganciclovir, 10 mg/kgKG/d, aufgeteilt in zwei Dosen als Kurzinfusion; oder Foscarnet, bei normaler Nierenfunktion als Infusion über mindestens 1 Stunde in einer Tagesdosis von 180 mg/kgKG, aufgeteilt in 2–3 Gaben. Obwohl Ganciclovir potentiell knochenmarktoxisch ist, steigt eine durch CMV-Infektion bedingte erniedrigte Leukozyten- oder Thrombozytenzahl in wenigen Tagen unter der erfolgreichen Therapie an.

Prophylaxe

Verschiedene Beobachtungen weisen darauf hin, daß eine CMV-Infektion mit einer Transplantatabstoßung vergesellschaftet sein kann. Sowohl bei Leber- als auch bei Nierentransplantierten konnte gezeigt werden, daß insbesondere in CMV-assoziierten Spätabstoßungen eine Behandlung der CMV-Infektion in vielen Fällen für die Beherrschung der Abstoßungskrise entscheidend war. Bei Herztransplantierten wird zudem eine CMV-assoziierte Koronararteriitis und eine beschleunigte Transplantatarteriosklerose diskutiert.
Wegen der großen praktischen Bedeutung der CMV-Infektion sind verschiedene prophylaktische Strategien entwickelt worden, um der CMV-Erkrankung vorzubeugen. Ein einfaches Prinzip beruht darin, seronegativen Empfängern möglichst nur Organe vom seronegativen Spendern zu übertragen. Bei der Transfusion von Blutprodukten bei seronegativem Empfänger sollten Leukozytenfilter verwendet, welche durch Abfangen der virushaltigen Zellen eine Übertragung verhüten, oder Blutprodukte von seronegativen Spender eingesetzt werden. Durch die Entwicklung von potenten Medikamenten konnten in den letzten Jahren Strategien entwickelt werden, die auch die Transplantation von CMV-positiven Organen bei seronegativen Empfängern (sog. CMV-Risikokonstellation) erlauben. Einerseits ist eine vorsorgliche Behandlung z. B. mit Ganciclovir wirksam und verhindert eine große Zahl von CMV-Erkrankungen, andererseits kann mit regelmäßiger Überwachung der Virämie rechtzeitig eine gezielte Ganciclovirtherapie eingeleitet werden. Durch diese Maßnahmen hat die CMV-Erkrankung, welche noch vor 15 Jahren einen hohen Tribut gefordert hat, einen Teil ihrer Schicksalsrolle in der Transplantationsmedizin verloren.

Weitere Virusinfektionen

Epstein-Barr-Virus, Herpes-simplex-Virus, Varizella-Zoster-Virus, daneben Herpes-Virus 6, Adenoviren und besonders bei Knochenmarktransplantierten Respiratory Syncytial (RS-)Virus, Influenza- und Parainfluenzaviren können allesamt bei Transplantatträgern schwerwiegende Syndrome verursachen, müssen deshalb differentialdiagnostisch bei Infektionen in Betracht gezogen werden.
Das HIV, das HBV und HCV spielen eine besondere Rolle, weil sie meistens mit dem Transplantat übertragen werden. Organe von HBs-Antigen-positiven und von allen HIV-positiven Spendern dürfen deshalb grundsätzlich nicht verwendet werden. Zudem sind alle potentiellen Empfänger gegen HBV zu impfen. Ein besonderes Problem stellen die anti-HCV-positiven Spender dar, die zu einem sehr hohen Prozentsatz das HC-Virus übertragen. Im allgemeinen werden HCV-positive Spender ausgeschlossen. Über Langzeitverläufe der bei der Transplantation übertragenen HCV-Infektion ist noch zu wenig bekannt.

Epstein-Barr-Virus

Dem Epstein-Barr-Virus (EBV) kommt als Auslöser polyklonaler und monoklonaler lymphoproliferativer Störungen eine besondere Bedeutung zu. Bei EBV-seronegativen Patienten wurde eine 30–40fach erhöhte Inzidenz lymphoproliferativer Störungen gefunden. Im Rahmen der Primärinfektion, insbesondere auch in Spender-Lymphozyten bei seronegativen Patienten, kann ein lymphoproliferatives Syndrom auftreten.
Eine wirksame Therapie der EBV-Infektion steht nicht zur Verfügung.
Besonders nach Einsatz von OKT3 waren auch bei Seropositiven maligne Lymphome und polyklonale Lymphoproliferationen gehäuft.

Herpes-simplex-Virus

Herpes-simplex-Virus-Infektionen spielen bei Transplantatträgern als lokale mukokutane Infektionen, insbesondere im Bereich des Oropharynx und Ösophagus (HSV Typ I) und des äußeren Genitals (HSV Typ II), aber auch als potentiell gefährliche disseminierte Infektion mit Befall innerer Organe

eine praktisch wichtige Rolle. Bei vesikulären, erosiven und ulzerösen Prozessen im Bereich von Haut und Schleimhäuten ist stets eine HSV-Infektion in Betracht zu ziehen.
Ein Virusnachweis mittels EM-Schnelltest, PCR oder Kultur aus Bläscheninhalt oder Ulkusabstrichen ist anzustreben.
Praktisch wird man jedoch bei Verdacht auf HSV-Infektion eine Behandlung mit Aciclovir 3 x 5 mg/kgKG/d i.v. oder 5 x 400 mg oral oder 3 x 500 mg Valaciclovir einleiten. Bei Befall innerer Organe (Hepatitis, Tracheo-Bronchitis, Pneumonie, sehr selten Enzephalitis) ist immer eine parenterale Therapie mit hochdosiertem (3 x 10 mg/kgKG/d) Aciclovir durchzuführen. Als Alternativtherapie kommt Foscarnet in Frage.

Varizella-Zoster-Virus

Auch das Varizella-Zoster-Virus (VZV) spielt lokal als Gürtelrose, evtl. mit weiterreichender Ausbreitung in andere Dermatome, über die ganze Haut oder mit Befall innerer Organe (Lungen, Leber, Ösophagus), eine wichtige Rolle. Nicht selten läßt sich klinisch eine VZV- nicht von einer HSV-Infektion unterscheiden. Auch hier ist deshalb der Virusnachweis mittels PCR und/oder Kultur anzustreben.
Wegen der geringeren Empfindlichkeit des VZV gegenüber Aciclovir ist bei VZV-Infektionen stets eine höhere Dosierung von Aciclovir (3 x 10 mg/kgKG i.v.) oder Valaciclovir (3 x 1000 mg) notwendig. Auch hier sollte beim Befall innerer Organe oder bei Progression unter oraler Therapie die Behandlung intravenös durchgeführt werden.

Bakterielle Infektionen

Bakterielle Infektionen sind häufige infektiöse Komplikationen bei allen Transplantationen. Bei jedem Transplantationstyp treten dabei spezifische Infektionen auf (s. Tab. 9.25). Diagnostik und Therapie unterscheiden sich nicht von den entsprechenden Infektionen bei anderen immunkompromitierten Patienten. Bei der Beurteilung von Infektionen bei transplantierten Patienten muß jedoch das gegenüber der Normalbevölkerung leicht veränderte Keimspektrum berücksichtigt werden. Bei einem Transplantatträger mit Meningitis ist beispielsweise eine Listeriose wesentlich wahrscheinlicher oder eine infizierte Gelenkprothese eher Folge einer bakteriämischen Salmonellose als in der Normalbevölkerung.
Bei Nierentransplantierten hat sich eine 3–12 monatige posttransplantäre Prophylaxe mit Co-Trimoxazol bewährt. Damit werden nicht nur Harntraktinfektionen verhindert, sondern andere bakterielle Infektionen und die P.-carinii-Pneumonie.

Pilzinfektionen

Pilzinfektionen spielen vor allem nach Knochenmark- und nach Lebertransplantation eine große Rolle, komplizieren aber auch die Transplantationen solider Organe durch eine Katheter- oder Wundinfektions-bedingte Candidiasis resp. Candidämie. Besonders gefährdet sind Patienten mit Multiorganversagen, welche oft durch lange intensivmedizinische Behandlungen Infektionen mit Candida spp. entwikkeln. Ein zweites Problem stellen Schimmelpilzinfektionen der Lungen dar

- bei Solidorgan-Transplantierten im Rahmen der Abstoßungsbehandlung mit Steroiden
- bei Knochenmarktransplantierten vor allem bei Patienten mit Graft-versus-Host-disease (GvHD), die auch mit Steroiden behandelt werden

Tab. 9.25 **Bakterielle Infektionen in der posttransplantären Phase**

Lokalisation	Erreger
Knochenmarktransplantation	
Katheter-assoziierte Bakteriämie	Koagulase-negative Staphylokokken, C. jeikeium, S. aureus, gramnegative nosokomiale Keime
Neutropenie-assoziierte Bakteriämie	Enterobacteriaceae, Streptokokken, Pseudomonas
spät-posttransplantäre Bakteriämie	Pneumokokken, S. aureus, β-hämolysierende Streptokokken, Enterobacteriaceae, H. influenzae
früh-posttransplantäre Pneumonie	gramnegative nosokomiale Bakterien
spät-posttransplantäre Pneumonie	Pneumokokken, H. influenzae
Solidorgan-Transplantationen	
Katheter-assoziierte Bakteriämie	Koagulase-negative Staphylokokken, C. jeikeium, S. aureus, gramnegative nosokomiale Keime
Wundinfektion	Koagulase-positive und -negative Staphylokokken
Pneumonie	nosokomiale gramnegative Keime, Nocardia asteroides, Aspergillus, Legionella, Pneumokokken
Herztransplantation	
Sternuminfektionen	S. aureus, P. aeruginosa
Nierentransplantation	
Harnwegsinfektionen	Enterobacteriaceae, Enterokokken, Pseudomonas aeruginosa
Lebertransplantation	
Peritonitis	Darmkeime, Candida
Lungentransplantation	
Pneumonie	P. aeruginosa, andere gramnegative nosokomiale Keime, Aspergillus
systemisch	CMV-Infektion und Reaktivierung

Als prophylaktische Strategie hat sich gegen Schimmelpilzinfektionen in Knochenmarktransplantations-Stationen eine Filtration der Luft mit Sterilfiltern bewährt. Eine Fluconazolprophylaxe gegen Candidiasis, insbesondere auch invasive Formen, hat sich dort bewährt, wo die Inzidenz > 5–10% beträgt.
Die Behandlung besteht in Amphotericin-B-Infusionen mit oder ohne zusätzliche Flucytosinbehandlung oder bei der Candida-albicans-Sepsis in Fluconazol.
Sowohl die systemische Candidiasis bei Multiorganversagen, bei Knochenmarkstranplantierten als auch die Schimmelpilzinfektion bei Patienten mit GvHD sind mit einer schlechten Prognose behaftet.

Hinweis
Obwohl posttransplantär mit einer Beeinträchtigung der zellulären Immunität gerechnet werden muß, wird die Kryptokokkose in Mitteleuropa bei diesen Patienten nur selten gefunden. Dasselbe gilt für importierte systemische Mykosen wie die Histoplasmose oder Kokzidiomykose, die beide auch Jahre nach Verlassen eines Endemiegebiets reaktiviert werden können.

Parasitäre Infektionen

Unter den parasitären Infektionen spielen die Pneumocystis-carinii-Pneumonie und die Toxoplasmose die Hauptrolle. Andere Infektionen wie die systemische Strongyloidose können zwar ein bedrohliches Ausmaß annehmen, sind jedoch selten.
Nach KMT und nach intensiven Abstoßungsbehandlungen auch bei Solidorgan-Transplantierten ist eine konsequente Pneumocystis-carinii-Prophylaxe durchzuführen. Hierzu hat sich Co-Trimoxazol beispielsweise in 3x wöchenlicher Gabe am besten bewährt. Ein besonderes Problem stellt die Übertragung von T. gondii von seropositiven Spendern auf seronegative Empfänger dar. Bei Herztransplantationen ist bei einer solchen Risikokonstellation in > 50% mit einer Infektion des Empfängers zu rechnen. Deshalb ist in dieser Situation eine längere Co-Trimoxazol oder Pyrimethaminprophylaxe notwendig. Nach KMT kann eine Toxoplasmose reaktiviert werden. Bei allen Transplantierten muß bei unklaren ZNS-Infektionen an die Möglichkeit einer Toxoplasmose gedacht werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Transplantatträger sollten ihr erhöhtes Infektionsrisiko kennen und sich bei entsprechenden Zeichen an einen erfahrenen Hausarzt oder Spezialisten wenden. Nach 6–12 Monaten ist ein Revakzinationsprogramm mit Totvakzinen bei autologer und allogener Knochenmarktransplantation resp. Stammzellretransfusion zu empfehlen.

Infektionen bei Diabetes mellitus

Auf einen Blick

englisch: infections occurring with diabetes mellitus

Diabetiker zeigen eine erhöhte Disposition zu bestimmten Infektionen. Der infizierte diabetische Fuß, die Otitis externa maligna mit Schädelbasisosteomyelitis und die rhino-fazio-zerebrale Mukormykose sind typischerweise mit Diabetes mellitus assoziiert. Infektionen der Harnwege, Soor, Influenza- und Postinfluenzapneumonie treten bei Diabetikern gehäuft auf. Von über 1000 Patientinnen wurde anläßlich einer Konsultation einer Diabetesklinik in Kanada bei 6% eine Bakteriurie mit $>10^5$ Keimen aus dem unteren und bei 2% eine Infektion des oberen Harntrakts festgestellt. Ebenfalls gehäuft sind wahrscheinlich bei Diabetikern bakteriämische Infektionen beispielsweise mit E. coli und S. aureus sowie bakterielle Enteritiden.

- Weichteil- und Knocheninfektionen im Bereich der Füße sind häufige Spätkomplikationen des Diabetes mellitus mit potentiell tiefgreifenden Konsequenzen für die Lebensqualität des Betroffenen und die Gesundheitskosten
- Pyelonephritiden, die auch oligosymptomatisch verlaufen können, müssen differentialdiagnostisch bei uncharakteristischen Beschwerden, Allgemeinzustands-Verschlechterung und unerklärter hyperglykämischer Entgleisung aktiv gesucht werden
- uncharakteristisches Fieber ist die Indikation zu labordiagnostischen Abklärungen mit Blut- und Urinkulturen
- der Infektprophylaxe ist bei Diabetikern große Aufmerksamkeit zu schenken; neben einer Verhütung von Spätkomplikationen der Hyperglykämie durch optimale Diabeteseinstellung umfaßt diese
- eine jährlich vor Einsetzen der Grippezeit durchzuführende Influenza-Impfung
- eine fachgerechte Fußpflege, geeignetes Schuhwerk und regelmäßige Fußkontrollen; diese Maßnahmen verhindern eingewachsene Nägel, Schwielen, Blasen und Druckstellenbildung und lassen Wunden und Ulzera rechtzeitig erkennen
- weil mit Infektionen Blutzuckerentgleisungen verbunden sind, ist die Überwachung des Diabetes entsprechend zu intensivieren

Infizierter diabetischer Fuß

Epidemiologie

Nach amerikanischen Untersuchungen sind Weichteil- und Knocheninfektionen der häufigste Hospitalisationsgrund für Diabetiker. Der diabetische Fuß ist meist der Grund für eine Amputation im Bereich der unteren Extremität; bis zu 90% der Amputationen erfolgen bei Diabetikern, meist mitbegründet durch eine Infektion des diabetischen Fußes. Männer sind wegen Kofaktoren wie Rauchen häufiger betroffen. Die Amputationsrate in mehreren Staaten der USA betrug 59,7 : 100 000 Diabetiker, war auch bei unter 45jährigen beträchtlich und erreichte bei über 60jährigen 91,5 : 100 000.

Pathogenese

In der Pathogenese der Infektion des diabetischen Fußes spielen lokale Faktoren die entscheidende Rolle. Neuropathie und Mikro- und Makroangiopathie erhöhen das Risiko für Kompressionsulzera, traumatische Läsionen und trophische Hautstörungen mit Ausbildung von schlecht heilenden Wunden und der Gefahr einer Percontiguitatem-Ausbreitung der Infektion in ossäre und artikuläre Strukturen. Lokale Infektionen können sich oberflächlich als Zellulitis oder entlang von Faszien als (nekrotisierende) Fasziitis ausbreiten.

Typische Erregersituation

Blutkulturen zeigen oft einen unerwarteten Einbruch auch ins Blutsystem. Meistens sind zwei oder mehr Keime für die Infektion verantwortlich. In Kulturen aus Wund- und Fistelsekreten werden meist mehr Erreger nachgewiesen als aus Kulturen aus dem Bereich von betroffenen Knochen. Streptokokken, S. aureus, gramnegative Stäbchen inklusive P. aeruginosa und Anaerobier sind die wichtigsten Keime, welche in oberflächlichem und tiefem Material nachgewiesen werden. Kulturen und Antibiogramme sind demzufolge für die Einleitung einer antibakteriellen Therapie wichtig.

Diagnostisches Vorgehen

Die klinische Untersuchung hilft zu beurteilen, ob eine Osteomyelitis vorliegt. Findet sich ein bis auf den Knochen sondierbarer Fistelgang, ist eine solche praktisch sicher. Als ergänzende Untersuchung empfiehlt sich eine Knochenaufnahme, die Knochenarrosionen, Sequesterbildungen oder sklerotische Veränderungen zeigt und auf eine Osteomyelitis hinweisen kann. Eine MRT-Untersuchung oder (an Zentren mit genügender Expertise) szintigraphische Untersuchungen (Leukozytenszintigramm) können als Ergänzung hinzugezogen werden. Eine sorgfältige prospektive Untersuchung läßt jedoch vermuten, daß eine konsequente antibiotische Behandlung für 10 Wochen ohne Zusatzuntersuchungen effizienter ist als die Gewinnung vager Informationen.

Therapeutisches Vorgehen

Débridement und sparsame Amputation sind wichtige, die antibiotische Therapie ergänzende Maßnahmen zur Beherrschung der Lokalinfektion. Die Verzögerung einer unumgänglichen Amputation führt zu verlängerten Hospitalisationen und erhöht die Gefahr einer später weiterreichenden Amputation. Eine interdisziplinäre Behandlung sollte unbedingt auch eine angiologische Beurteilung und Therapie mit einbeziehen, da eine Revaskularisation bei Makroangiopathie wesentlich zur medikamentösen Beherrschung der Infektion und Wundheilung beiträgt. Bewährt haben sich Breitspektrum-Antibiotika i.v., wie z.B. Imipenem/Cilastin oder Tazobactam/Piperacillin, Amoxicillin/Clavulansäure (wenn kein P. aeruginosa vorliegt). Zur oralen Behandlung ist z.B. die Kombination von Ciprofloxacin und Clindamycin empfehlenswert. Therapiedauer ist im allgemeinen 10 Wochen oder bei oberflächlichen Infektionen der Zeitraum bis zur Reepithelisierung der Haut.

Otitis externa maligna mit P. aeruginosa

Dabei handelt es sich um eine nekrotisierende Infektion, welche sich vom Gehörgang auf benachbarte knorpelige und knöcherne Strukturen ausbreitet. Die Infektion manifestiert sich mit starken Schmerzen, welche die Aufmerksamkeit auf den entzündlich-nekrotischen Gehörgang lenkt. Bei Befall der Schädelbasisknochen und benachbarter Strukturen kommt es rasch zu Hirnnervenausfällen oder zur Ausbreitung der Infektion in den Sinus sigmoideus, Vena jugularis, Hirnhäute und Gehirn.

Die Behandlung besteht in einem lokalen Débridement im Bereich des Gehörganges und einer systemischen resistenzgerechten intravenösen Therapie gegen P. aeruginosa von mehreren Wochen, ein entsprechendes Antibiogramm vorausgesetzt, z.B. mit Ceftazidim oder Piperacillin, initial kombiniert für 1–2 Wochen mit einem Aminoglykosid, gefolgt von einer oralen Behandlung mit Ciprofloxacin für 5–6 Wochen. Falls eine Ausbreitung in benachbarte Strukturen vermutet wird, empfiehlt sich eine MRT-Untersuchung oder die Darstellung einer Osteomyelitis mittels Galliumszintigraphie. Bei Osteomyelitis ist die Dauer der Therapie auszudehnen. Als Verlaufsparameter hierzu hat sich die Galliumszintigraphie bewährt; zumindest wurde gezeigt, daß bei einer Behandlung bis zum Sistieren der Galliumanreicherung keine Rezidive auftreten.

Rhino-fazio-zerebrale Mukormykose

Die von den Nasennebenhöhlen ausgehende Infektion, begünstigt durch eine Ketoazidose, wird meist durch Rhizopus oryzae hervorgerufen. Klinisch findet man bei einem Patienten mit ketoazidotischer Entgleisung eine sich rasch entwikkelnde Sinusitis, meist im Bereich der Kieferhöhlen, die sich auf benachbarte Strukturen ausbreitet.

Die Diagnose muß bioptisch gestellt werden. Nicht selten wird bei der Rhinoskopie bereits ein Befall der Nasenmuscheln mit anämischen oder schwarz-nekrotischen Infarkten festgestellt. Charakteristischerweise bluten die Biopsiestellen wenig oder nicht. Da Mucoraceae oft in Kulturen von klinischem Material nicht wachsen, ist die morphologische Diagnose im Biopsiematerial entscheidend. Die kurze, für eine erfolgreiche Behandlung zur Verfügung stehende Zeit verlangt zwingend eine Schnelldiagnostik an Quetschpräparaten oder speziell auf Pilze gefärbten Schnellschnitten. Die Diagnostik ist mit einer MRT abzuschließen, die es erlaubt, die Ausdehnung im Hinblick auf die Chirurgie zu beurteilen. Die Behandlung muß aggressiv, beispielsweise mit Amphotericin-B-Deoxychdal 2 x 1 mg/kgKG über je 6 h in den ersten 24 h, gefolgt von 1–1,3 mg/kgKG/d sowie metabolisch (mit sonst unüblicher Azidosekorrektur mit Bikarbonat, Norma-

lisierung des Blutzuckers mit Insulininfusion) und chirurgisch mit möglichst komplettem Débridement erfolgen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Diabetische Patienten müssen auf eine sorgfältige Fußpflege hingewiesen und bei Sehbehinderung sowie in höherem Alter durch einen Podologen instruiert werden. Bei fortgeschrittener Neuropathie ist eine regelmäßige Fußinspektion auf Hautdefekte und Druckstellen notwendig. Hautläsionen sollten desinfiziert und durch Verbände versorgt werden. Im übrigen gelten gleiche Maßnahmen wie bei anderen Immunsupprimierten.

Infektionen bei Alkoholismus

Auf einen Blick

englisch: infections occurring with alcoholism

Bei chronischem Alkoholismus tragen Infektionen wesentlich zur Morbidität und Mortalität bei.

- typische Infektionen mit erhöhter Disposition sind bakterielle Pneumonien, bakteriämische Infektionen und Tuberkulose
- alkoholbedingte Erkrankungen, wie Leberzirrhose, alkoholische Hepatitis und Pankreatitis, führen zusätzlich zu weiteren komplizierenden Infekten
- Verwahrlosungserscheinungen, wie Parodontose, Karies, Dermatosen und Ektoparasitosen, sowie ein schlechter Ernährungszustand erhöhen das Risiko für Infektionen
- bei bestimmten Gruppen von Alkoholikern besteht ein erhöhtes Risiko für eine HIV-Infektion und venerische Erkrankungen
- die Beeinträchtigung von Atemschutzreflexen und der oft kombiniert bestehende Nikotinabusus mit gestörter bakterieller Clearance aus dem Respirationstrakt trägt wesentlich zum Pneumonierisiko bei
- durch Verzögerung der Arztkonsultation kann die Prognose von Infektionen ungünstig beeinträchtigt werden

Grundlagen

Alkoholiker erkranken häufig an pulmonalen Infektionen. Für die Lungentuberkulose wurde beispielsweise eine Verdoppelung der Infektionsrate im Vergleich zur Normalbevölkerung errechnet.
Pneumokokken sind mit Abstand die wichtigsten Erreger der Alkohol-assoziierten Pneumonie, doch werden auch gramnegative Keime wie Klebsiella pneumoniae und Acinetobacter sp., H. influenzae, E. coli, Enterobacter spp. oder Legionellen beobachtet. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bei Alkoholikern häufig gramnegative Stäbchen die oropharyngeale Flora mitbesiedeln, die die Sputumkulturen kontaminieren, wie Paralleluntersuchungen von transtrachealen Aspiraten zeigen.
Verschiedene Parameter der zellulären Immunität sind bei chronischen Alkoholikern, aber auch bei akuten Alkoholexzessen sowie in In-vitro-Untersuchungen pathologisch. Eine Pyelonephritis beispielsweise mit E. coli kann als xanthomatöse Pyelonephritis verlaufen, welche typischerweise nach initialer Organvergrößerung durch die entzündliche Reaktion zur Ausbildung von Schrumpfnieren führen kann. Anders gelagert ist wahrscheinlich die ungünstige Kombination von chronischer Hepatitis C und chronischem Alkoholismus, die das vorzeitige Auftreten einer Leberzirrhose begünstigt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Manifestation einer Pneumonie ist prinzipiell bei Alkoholikern und Nichtalkoholikern identisch, die Prognose jedoch schlechter: häufigere lokale (Einschmelzung, Empyeme) und extrapulmonale (Endokarditis, Meningitis, septische Arthritis) Komplikationen sowie erhöhte Letalität. Schwere Alkoholiker mit Pneumonie sollten stationär aufgenommen werden, zumal die Einnahme von Medikamenten und die Pflege außerhalb der Klinik nicht gewährleistet sind. Klinisches und radiologisches Bild lassen keinesfalls Rückschlüsse auf den Erreger zu, dies gilt besonders für die Klepsiellenpneumonie, deren Häufigkeit überschätzt wird.
Die Abklärung umfaßt ein Thoraxröntgenbild, wenn möglich in zwei Projektionen, eine Sputum-Gramfärbung, Blutkulturen und eine Untersuchung des Urins auf Legionellenantigen. Auch bei einer scheinbar banalen Pneumonie ist es ratsam, eine Sputumkultur auf Mykobakterien anzulegen.

Therapie

Kann auf Grund der Sputumfärbung eine Pneumokokkenpneumonie festgestellt werden, besteht die einfachste Therapie in Penicillin G oder bei erhöhter Inzidenz von Pneumokokken mit intermediärer Penicillinempfindlichkeit in Ceftriaxon. Bei unbekanntem Erreger kann auch Ceftriaxon, evtl. in Kombination mit Clarithromycin, eingesetzt werden. Eine Pneumonie, die auf die nach dorsal abhängenden Teile von Unter- und Oberlappen beschränkt ist, besonders wenn Einschmelzungen vorliegen, weist auf eine mögliche Aspirationspneumonie hin. Diese ist bei Alkoholikern gehäuft, wird durch Anaerobier verursacht und am besten mit Dalacin C oder Amoxicillin/Clavulansäure behandelt.

Infektionen bei intravenösem Drogenkonsum

Auf einen Blick

englisch: infections occurring with intravenous drug abuse
Abkürzung: IVDU

Infektionen sind ganz wesentlich an der Morbidität von i.v. Drogenkonsumenten beteiligt und häufigste Todesursache in dieser Patientengruppe. Beinahe ⅔ von IVDU, die sich mit einem Status febrilis auf einer Notaufnahme melden, leiden an schwerwiegenden Infektionen wie Weichteilinfektionen, Pneumonie oder Endokarditis. Bei ca. 10% der febrilen Patienten ohne Infektfokus liegt eine okkulte schwerwiegende Infektion vor, die sich am häufigsten durch Blutkulturen erfassen läßt. Weichteilinfektionen sind im hospitalisierten Krankengut 10mal häufiger als Endokarditiden, aber >5% der bakteriämischen Patienten leiden an einer Endokarditis. Zwischen 25–50% ungeimpfter i.v. Drogenbenutzer haben eine Hepatitis B durchgemacht, 5–12% leiden an einer chronischen Hepatitis B; in dieser Gruppe beträgt die Prävalenz der Hepatitis D bis zu 80%. Je nach Population der Drogensüchtigen sind 5–70% mit dem HI-Virus infiziert. Auch die Infektionsrate von HTLV I/II ist erhöht.

- die Durchbrechung der kutanen Barriere mit repetitiver Injektion von kontaminiertem Material ist der wesentliche prädisponierende Faktor, der zur Häufung von z.T. schweren Infektionen bei i.v. Drogenbenützern führt. Typische Infektionen bei IVDU sind Abszesse, Phlebitiden und die häufig rechtsseitige Endokarditis
- S. aureus ist bei IVDU der häufigste Erreger, einerseits weil diese Population häufig mit diesem Keim kolonisiert ist, andererseits wegen der häufigen Durchbrechung des Integuments, wodurch S. aureus ins Körperinnere eingebracht wird
- der Nadelaustausch unter Drogenbenutzern ist verantwortlich für die Übertragung von Virusinfektionen mit HIV, HepatitisB, C und D
- ein Leben in unhygienischen Verhältnissen fördert die Ausbreitung der Hepatitis A, der Krätze und der Impetigo (β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A)
- die Beschaffung von Geldmitteln durch Prostitution führt zum häufigeren Auftreten von sexuell übertragbaren Krankheiten
- in der Behandlung von IVDU mit schweren Infektionen ist es wichtig, daß man auf die oft lebensrettende Behandlung der Infektion fokussiert und nicht versucht, in der Akutphase der Erkrankung eine Entziehung durchzusetzen
- die Abgabe einer Ersatzdroge wie Methadon ist in der Regel zur Akutbehandlung von Drogenabhängigen in der Klinik notwendig und ermöglicht die Schaffung eines Vertrauensverhältnisses zwischen Klinikpersonal und Patienten
- es ist sinnlos, bei Drogenabhängigen mit Schmerzmitteln zu sparen, falls Schmerzen angegeben werden, oder um Methadondosen zu feilschen, solange keine übermäßige Sedierung erfolgt

Haut- und Weichteilinfektionen

Haut- und Weichteilinfektionen sind die häufigsten infektiösen Folgekrankheiten bei i.v. Drogenabusus. Abszesse oder phlegmonöse Infektionen können durch die paravenösen Injektionen von kontaminiertem Material auftreten, und sie sind an den Orten üblicher Injektionsversuche lokalisiert, d.h. im Bereich der oberen Extremitäten, der unteren Extremität und der großen Halsgefäße. Als Folge von benachbarten Abszessen können septische Thrombosen auftreten. Zur Definition der Ausdehnung von Infektionen eignen sich CT und Ultraschalluntersuchung. Für die Erfassung einer nekrotisierenden Fasziitis ist die MRT am besten geeignet.
Häufigste Erreger sind S. aureus, seltener Streptokokken und Enterobacteriaceae sowie Pseudomonas aeruginosa. Eine mikrobiologische Untersuchung von Eiter oder serösen Punktaten ist immer angezeigt und erbringt die zur Auswahl der definitiven Therapie notwendige Information. Abszesse sind auszuräumen und zu drainieren. Bei der nekrotisierenden Fasziitis ist eine Fasziektomie zu erwägen, bei Logensyndrom die Inzision der die versorgenden Gefäße einengenden Faszien.

Endokarditis

Symptomatik

Endokarditis beim IVDU betrifft öfter die rechte Herzseite und meist normale Herzklappen. Entsprechend ihrer Lokalisation sind Embolien in den kleinen Kreislauf, z.T. mit Ausbildung von Lungenabszessen, zu beobachten. Klassische Endokarditisbefunde im Bereich des großen Kreislaufs wie Osler-Knoten, Splinterblutungen oder Roth-Flecken werden selten gefunden. Hierzu trägt auch die meist akute febrile Präsentation bei. Bei der pulmonalen Lokalisation von Embolien bei rechtsseitiger Endokarditis ist Husten mit oder ohne Auswurf ein häufiges Leitsymptom. Ein atemabhängiger Schmerz kann auf eine Mitbeteiligung der Pleura hinweisen.

Diagnostisches Vorgehen

Die rechtsseitige Endokarditis kann bei der Untersuchung schwer faßbar sein, weil meist keine neuen Herzgeräusche hörbar werden. Eine Trikuspidalinsuffizienz kann nicht nur an einem typischerweise in der Inspiration lauter werdenden systolischen Rückströmungsgeräusch parasternal links oder rechts, sondern auch am Auftreten einer V-Welle mit venöser Pulsation bis in den Ohrbereich erkannt werden.
Wichtigste ergänzende Untersuchung ist die Entnahme von 3 Paar Blutkulturen, die ohne vorgängige Antibiotikabehandlung bei >95 % der Patienten mit bakterieller Endokar-

ditis den typischen Befund einer kontinuierlichen Bakteriämie ergeben. Bei den seltenen Endokarditiden mit Candida spp. ist die Sensitivität von Blutkulturen wesentlich geringer. Die transösophageale Echokardiographie dient einerseits als ergänzendes diagnostisches Verfahren und andererseits bei etablierter Diagnose zur Definition der anatomischen Ausdehnung der Endokarditis, die mehrere Klappen betreffen und von einer Abszedierung begleitet sein kann. S. aureus und Streptokokken machen ¾ des Erregerspektrums aus, mit Enterokokken, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae, Candida spp. als weitere wichtige Erreger.

Therapeutisches Vorgehen

Die Behandlungsprinzipien entsprechen weitgehend denjenigen der Endokarditis bei anderen Patienten. Abstinenz von i.v. Drogen ist nach einem Klappenersatz von größter Bedeutung, ja Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung, weil sonst ein außerordentlich großes Risiko für eine erneute Endokarditis besteht. Bei der Wahl des Klappentyps ist auch auf die notwendige Kooperation bei der Antikoagulation zu achten. In manchen Fällen ist ein Methadonersatzprogramm oder die Empfehlung eines alternativen Applikationsweges von Drogen sinnvoll. Ein positiver HIV-Antikörpertest sollte für sich allein keine Gegenanzeige zum Klappenersatz sein.

Weitere Infektionen

Auf Grund fehlender Atemschutzreflexe zum Zeitpunkt einer Intoxikation können Aspirationspneumonien auftreten. Das soziale Umfeld von Drogensüchtigen bedingt auch ein erhöhtes Risiko für pulmonale Tuberkulose-Erkrankungen, was bei pulmonalen Befunden, insbesondere aber bei Oberlappeninfiltraten, in Betracht zu ziehen ist.

Die intravenöse Einschwemmung von Candida kann zur Ausbildung einer Candida-Endophthalmitis führen. Diese die Sehkraft bedrohende Infektion, die ihren Ausgang von kleinen pilzhaltigen Embolien in retinale Gefäße nimmt, manifestiert sich mit Augenrötung, Visusstörungen und allenfalls Augenschmerzen. Die Diagnose basiert auf dem ophthalmoskopischen Befund bei bekanntem Drogenabusus.

Falls, eher selten, Hautpapeln auftreten, kann in diesen gelegentlich die ätiologische Diagnose mittels Punktion und Kultur gesichert werden. Die Therapie beinhaltet Amphotericin-B-Infusionen (0,7–1 mg/kgKG/d), kombiniert mit Flucytosin 100 mg/kgKG/d.

Auch Gelenk- und Skelettinfektionen sind bei i.v. Drogenabusus gehäuft, wobei neben bakteriellen Erregern auch Pilze in Betracht gezogen werden müssen.

Infektionen des ZNS, insbesondere Hirnabszesse und Meningitiden, sind ein weiteres Problem. In letzter Zeit beobachten wir auch z.T. rasch durch diffuses intrazerebrales Wachstum und Hirngefäßthrombosen charakterisierte Schimmelpilzinfektionen des Gehirns als Folge einer direkter Injektion von kontaminierten Drogen in die Karotiden. Probleme der HI-Virus-Infektion, die Hepatitiden und die wegen der Geldbeschaffung ebenfalls gehäuft auftretenden venerischen Erkrankungen werden in den entsprechenden Kapiteln diskutiert.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Man sollte Wert darauf legen, bei i.v.-Drogenabhängigen durch Abgabe von Spritzen den Tausch von Spritzbestecken zu vermeiden sowie HBV- und HBA-Impfungen durchzuführen. Patienten, die erfolgreich in ein Ersatzprogramm eingeschleust werden können, haben eine geringere Infektionsrate.

SERVICE Infektionen bei Immunschwäche (nicht HIV)

Literatur

Aucott JN: Glukokortikoids and Infection. Endocrinol Metab Clin North Am 23 (1994) 655–670

Buckley RH, Schiff RI: The use of intravenous immune globuline in immuneodefficiency diseases. N Engl J Med 325, 110–117

Carrel T, Schaffner A, Vogt P, Laske A, Niederhauser U, Schneider J, Turina M: Endocarditis in intravenous drug addicts and HIV infected patients: possibilities and limitations of surgical treatment. J Heart Valve Dis 2 (1993) 140–147

Figueroa J, Andreoni J, Densen P: Complement deficiency states and meningococcal disease. Immunol Res 12 (1993) 295–331

Frey FJ: Glukokortikoide und Infektion. Schweiz Med Wochenschr 122 (1992) 137–146

Gibbons GW, Habershaw GM: Diabetic foot infections. Anatomy and surgery. Infect Dis Clin North Am 9 (1995) 131–142

Glauser MP, Calandra T: Infections in immunocompromised oncological patients. Baillière‹s Clinical Infectious Diseases 1 (1994) 391–631

Grayson ML: Diabetic foot infections. Antimicrobial therapy. Infect Dis Clin North Am 9 (1995) 143–161

Haverkos HW, Lange R: Serious infections other than human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers. J Infect Dis 161 (1990) 894–902

MacGregor RR: Alcohol and immune defense. State of the Art/Review. JAMA 256 (1986) 1474–1479

Patterson JE, Andriole VT: Bacterial urinary tract infections in diabetes. Infect Dis Clin North Am 9 (1995) 25–51

Pizzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 328 (1993) 1323–1332

Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP: The primary immunodeficiencies. N Engl J Med 333, 431–440

Ross SC, Densen P: Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. Medicine 63 (1984) 243–273

Samet JH, Shevitz A, Fowle J, Singer DE: Hospitalization decision in febrile intravenous drug users. Am J Med 89 (1990) 53–57

Schaffner A, Schaffner M: Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. J Infect Dis 172 (1995) 1035–1041

Scheidegger C, Zimmerli W: Incidence and spectrum of severe medical complications among hospitalized HIV seronegative and HIV seropositive narcotic drug users. AIDS 10 (1996) 1407–1414

Sneller MC, Strober W, Eisenstein E, Jaffe JS, Cunningham-Rundles C: New Insights into common variable immunodeficiency. Ann Intern Med 118 (1993) 720–730

Styrt B: Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. Am J Med 88 (1990) 33 N–42 N

Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. BMJ 312 (1996) 430–434

Keywords

febrile neutropenic episode, infection in the neutropenic host, antibody deficiency, complement deficiency, overwhelming postsplenectomy sepsis, diabetic foot infection, infections in diabetic patients, infections in IVDU, infections in drug users

Ansprechpartner

Kuratorium für Immunschwäche, -Forschung und -Behandlung e.V., Mozartstr. 3, 80336 München, Tel 089/531233, Fax 089/5328651

9.6 Infektionen durch Implantate und Fremdkörper

Werner Zimmerli und Andreas Schaffner

Auf einen Blick

Chirurgische und anästhesiologische sowie technische Fortschritte ermöglichen in zunehmendem Maß den Ersatz von pathologisch veränderten Geweben und Organen mit natürlichen oder synthetischen Materialien. Ob einfaches Nahtmaterial, Katheter oder Kunstherz, seit über 50 Jahren werden in steigender Zahl implantierbare Prothesen eingesetzt. Während in der Chirurgie Fremdkörper zum Ersatz von geschädigten Organen oder zur Wiederherstellung von Funktionen meist definitiv implantiert werden, übernehmen die vom Internisten eingesetzten Fremdkörper oft nur eine vorübergehende Funktion (beispielsweise Katheter). Ersatzmaterialien, die nicht aus biologischem Material bestehen, werden als Fremdkörper bezeichnet.
Implantate erhöhen das Risiko einer Infektion. Die Infektionsanfälligkeit selbst bei geringer Keimzahl erklärt sich aus einer Änderung der Pathogenität der Bakterien

- durch Interaktionen von Abwehrmechanismen mit dem Implantat
- durch funktionelle Schädigung der Gewebsgranulozyten in unmittelbarer Nähe des Implantats
- durch Adhärenz der Mikroorganismen an den Fremdkörper via körpereigene Proteine wie Fibronectin, Fibrin, Laminin, welche den Fremdkörper nach Implantation überziehen

Erregerspektrum
Die häufigsten Erreger sind koagulasenegative Staphylokokken, S. aureus und gramnegative aerobe Enterobactericeae. Grundsätzlich können alle Mikroorganismen, auch als apathogen geltende, zu Implantatinfektionen führen; wenig pathogene Keime, wie koagulasenegative Staphylokokken, zeigen das klinische Bild einer „low grade infection".

Diagnostik
Da systemische Zeichen wie Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl fehlen können, wird die Diagnose häufig erst sehr spät gestellt. Die Infektion muß mit bildgebenden Verfahren (Antigranulozytenszintigramm oder MRT) aktiv gesucht werden. Für die mikrobiologische Sicherung der Diagnose ist meist ein invasives Vorgehen (Punktion, chirurgische Revision) notwendig.

Therapie
Implantat-assoziierte Infektionen müssen ausreichend lang antimikrobiell behandelt werden. Die langsame Teilungsrate der Bakterien am Implantat erklärt die Resistenz gegen Antibiotika, welche gemäß Antibiogramm wirksam sein sollten. In jedem Fall geht der Behandlung eine mikrobiologische Diagnostik mit Resistenzprüfung voran.
Die Wirkung zellwandaktiver Substanzen wie Betalaktame oder Glykopeptidantibiotika ist im allgemeinen schlecht. Rifampicin hat sich als besonders wirksam gegen adhärierende Staphylokokken erwiesen, vor allem in Kombination mit einem Chinolon bei orthopädischen Implantatinfektionen. Im Gegensatz dazu haben sich Chinolone als Monotherapie gegen gramnegative Infektionen mit adhärierenden Keimen in der stationären Wachstumsphase bewährt.

Endokarditis nach Herzklappenersatz

Synonym: Prothesenendokarditis
englisch: prosthetic valve endocarditis
Abkürzungen: PVE

Der operative Ersatz geschädigter Herzklappen ist heute ein häufiger Eingriff, der entweder elektiv (Klappenvitium) oder notfallmäßig (Dekompensation einer floriden infektiösen Endokarditis) durchgeführt wird. Das klinische Bild der Prothesenendokarditis (PVE) kann sowohl an mechanischen als auch Bioprothesen auftreten, beide Formen unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander.
Von Bedeutung ist dagegen der Unterschied bezüglich Mikrobiologie, klinischem Bild und Prognose zwischen einer frühen PVE ($\leq$2 Monate nach Klappenersatz) und einer späten PVE ($>$2 Monate postoperativ).

Grundlagen

Epidemiologie

Die Inzidenz der frühen PVE beträgt 0,5–2%; die Inzidenz der späten PVE ist schwieriger zu berechnen, da das Kollektiv der Patienten nicht vollständig erfaßt werden kann: Für den Vergleich ist es sinnvoller, die Inzidenz per 100000 Patiententage anzugeben. Auf diese Weise kann berechnet werden, daß der Gipfel der Inzidenz um den 15. postoperativen Tag bei 45 Fällen pro 100000 Patiententage liegt und nach dem 6. postoperativen Monat auf einen Fall pro 100000 Patiententage sinkt.

Erregerspektrum

Die häufigsten Erreger der frühen PVE sind Hautkeime wie koagulasenegative Staphylokokken, der späten PVE Streptokokken (s. Tab. 9.26).

Tab. 9.26 **Endokarditis nach Herzklappenersatz – Typische Erreger**

Frühendokarditis	
– koagulasenegative Staphylokokken	30%
– S. aureus	19%
– gramnegative Bakterien	18%
Spätendokarditis	
– Streptokokken	39%
– koagulasenegative Staphylokokken	22%
selten (früh oder spät)	
nichttuberkulöse Mykobakterien, Salmonellen, Listerien oder Legionellen	

Pathogenese

Die frühe PVE entsteht durch eine intraoperative Kontamination oder eine perioperative Bakteriämie. Ein zunehmend an Bedeutung gewinnender Pathomechanismus ist die Persistenz von Infektionen bei Patienten, bei denen noch vor Therapieabschluß einer aktiven Nativklappenendokarditis (NVE) oder PVE die Indikation für einen operativen Klappenersatz gegeben ist. In ca. 15–20% der Fälle ist das Risiko einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (NYHA IV) größer als das der PVE.
Die Gefahr der persistierenden Infektion bei Klappenersatz während einer aktiven NVE ist erstaunlicherweise mit 5,4–14% relativ gering. Das Risiko ist abhängig davon, ob auf der operierten Klappe noch vitale Keime nachweisbar sind oder nicht. Wird eine noch dokumentiert infizierte Klappe operiert, so ist das Risiko gemäß einer eigenen Untersuchung 25%, bei bereits negativer Klappenkultur beträgt die Infektrate lediglich 6,2%. Gelegentlich manifestiert sich die perioperativ erworbene PVE erst zwischen dem 2. und 12. Monat. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die Klappe mit Keimen von geringer Pathogenität infiziert ist.
Die späte PVE tritt wie die NVE meist nach akzidenteller Bakteriämie auf. Pathogenetisch wichtig ist die Keimadhärenz am Fremdkörper.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Diagnose der PVE ist unter Umständen schwierig, da Symptome wie Fieber, Bakteriämie und Embolien mehrdeutig sind; auch fehlt in der Frühphase der Infektion bei über der Hälfte der Fälle das Regurgitationsgeräusch.

Symptomatik

Das klinische Leitsymptom der frühen wie der späten PVE ist Fieber (94–100%). Die klassischen klinischen Befunde der subakuten NVE (Petechien, Osler-Knoten, Janeway-Läsionen, Roth-Flecken, systemische Embolien und Splenomegalie) werden bei weniger als einem Viertel der Patienten gefunden. Mit einer neuen kongestiven Herzfunktionsstörung ist bei knapp einem Drittel der Patienten zu rechnen.

Diagnostisches Vorgehen

Da die klinischen Symptome häufig nicht sehr hilfreich für die Diagnostik der PVE sind, müssen bei geringstem Verdacht Blutkulturen angelegt werden. Wie bei der NVE ist bei der PVE die Bakteriämie kontinuierlich, so daß der Zeitpunkt der Blutentnahme nicht entscheidend ist. Bei stabiler Hämodynamik ist es sinnvoll, über 24 h 4–6 anaerobe/aerobe Blutkulturen anzulegen. Bei kritischer Sepsis sollten vor Therapiebeginn innerhalb einer Stunde 3 Blutkulturen, eine Urinkultur sowie Kulturen von embolischen Herden und klinisch verdächtigen Läsionen gemacht werden.
Sowohl bei der NVE als auch bei der PVE ist die Sensitivität der transösophagealen Echokardiographie viel höher als die der transthorakalen. Mit dieser Technik werden nicht nur Vegetationen besser erfaßt, sie ist auch nützlich für die Diagnose von Myokardabszessen.

Differentialdiagnose

Isoliertes Fieber muß vor allem bei der frühen PVE differentialdiagnostisch gegen postoperatives Fieber anderer Genese abgegrenzt werden. Hilfreich ist dabei das Differentialblutbild, das bei der posttransfusionellen Zytomegalievirus-Infektion fast immer eine Monozytose und/oder Lymphozyten mit vermehrt atypischen Zellen zeigt; bei der PVE kommt es zu einer Linksverschiebung und toxischen Zeichen (Vakuolen, grobe Granula).
Neue Herzgeräusche treten nur in etwa der Hälfte der Fälle auf.

Therapie

Die Therapie der PVE unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen der NVE; allerdings ist die Therapiedauer mit 6 Wochen in der Regel länger. Während der gesamten Therapiedauer müssen die Antibiotika mit Ausnahme von Rifampicin parenteral verabreicht werden.

Medikamentöse Behandlung

Bei der empirischen Therapie ist entscheidend, wann die Klappe implantiert wurde. Im ersten postoperativen Jahr soll initial mit Vancomycin plus einem Aminoglykosid wie Amikacin und Rifampicin (2 x 450 mg/d i. v. oder oral) behandelt werden. Das Aminoglykosid und Vancomycin müssen gemäß dem Körpergewicht und der Kreatinin-Clearance dosiert werden. Einzelheiten siehe Plus 9.13.
Zu Beginn und beim Absetzen der Rifampicin-Therapie muß unbedingt und in jedem Fall die Prothrombinzeit wegen der Interaktion von Rifampicin mit Kumarinen engmaschig kontrolliert werden.

Operative Behandlung

Indikationen zum chirurgischen Klappenersatz bei PVE
- schwere Herzinsuffizienz NYHA III-IV (Prothesendysfunktion)
- invasive und destruktive paravalvuläre Infektion
- Bakteriämie unter adäquater Therapie
- Pilzinfektionen
- Rückfall nach adäquater Therapie
- persistierendes Fieber trotz empirischer Therapie bei kulturnegativer Endokarditis

Bei einigen Patienten kommt es allerdings trotz des Klappenersatzes zum Rückfall. Bei mehreren Rezidiven wird die Operation technisch immer schwieriger. Deshalb soll der Klappenersatz nach Möglichkeit erst nach abgeschlossener Antibiotikatherapie durchgeführt werden.

Prognose

Selbst bei optimaler antimikrobieller Therapie beträgt die Letalität zwischen 40–60%. Es gibt Hinweise, daß sich durch eine kombinierte antibiotisch-chirurgische Therapie die Le-

talität von 60% auf <25% senken läßt; kontrollierte Vergleichsstudien liegen bisher nicht vor.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Endokarditisprophylaxe bei Zahnarztbesuch und chirurgischen Eingriffen wichtig: Endokarditispaß abgeben
- Hautinfektionen (Akne, Furunkel) dürfen strikt nicht traumatisiert werden
- bei unklarem Fieber sofort Arzt konsultieren (Blutkulturen notwendig)

PLUS

9.13 Antimikrobielle Therapie der Prothesenendokarditis

Therapeutische Wertigkeit von Aminoglykosiden und Rifampicin
Amikacin und Netilmicin sind auch gegen Oxacillin-resistente, meist Gentamicin- und Tobramycin-resistente Staphylokokken wirksam. Bei der Viridans-Streptokokken-NVE wurde Netilmicin klinisch mit Erfolg getestet. Liegt eine Enterokokken-Endokarditis vor, sollte Gentamicin eingesetzt werden, da einige Enterococcus-faecium-Stämme Aminoglykosid-modifizierende Enzyme produzieren, deren Wirkung im Routinescreening nicht erfaßt wird. Diese Enzyme verhindern die synergistische Interaktion von Tobramycin, Netilmicin oder Amikacin mit Penicillin, Gentamicin dagegen wird von diesen Enzymen nicht inaktiviert und ist deshalb (auch bei nicht bekannter Enterokokkenspezies) das Aminoglykosid der Wahl. Die Rolle von Rifampicin ist klinisch nicht genau definiert; im Tiermodell und in vitro konnte eine Wirkung auf adhärierende Staphylokokken nachgewiesen werden, so daß Rifampicin als Begleittherapie bei der PVE sinnvoll ist.

Therapeutisches Vorgehen
Dosierungen entsprechend dem Körpergewicht bei normaler Nierenfunktion

Staphylokokken
Oxacillin-sensibel
– Flucloxacillin 6 x 2 g i. v. plus Rifampicin 2 x 450 mg/d (i.v oder oral) über 6 Wochen plus Aminoglykosid i. v. über 2 Wochen
Oxacillin-resistent
– Vancomycin i. v. plus Rifampicin 2 x 450 mg/d i. v. oder oral über 6 Wochen plus Aminoglykosid i. v. über 2 Wochen

Streptokokken
Penicillin-sensibel (≤ 0,1 µg/ml)
– Penicillin G 4 x 5 Mio E/d i. v. über 6 Wochen plus Aminoglykosid i. v. über 2 Wochen
Penicillin-resistent (MHK > 0,1 µg/ml)
– Penicillin G 4 x 5 Mio E/d i.v. plus Aminoglykosid i.v., 2 x/d über 6–8 Wochen

Enterokokken
– Amoxicillin 6 x 2 g/d i.v. plus Gentamicin (3 x/d) über 6–8 Wochen oder
– Penicillin G 4 x 5 Mio E/d i. v. plus Gentamicin über 6–8 Wochen

grampositive Keime bei Penicillinallergie
– Betalaktam durch Vancomycin ersetzen

übrige Keime
– individuelle Therapie nach Rücksprache mit einem Spezialisten

Infektionen von implantierten Schrittmachern und automatischen Defibrillatoren

englisch: infections associated with pacemakers, infections associated with implantable cardioverter defibrillator
Abkürzung: ICD

Zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen werden immer häufiger permanente Schrittmacher oder automatische Defibrillatoren (ICD) eingesetzt. Infektionen können entweder die Batterieloge, die Elektrode oder beide betreffen. Logeninfektionen sind leicht an lokalen Entzündungszeichen zu erkennen, Elektrodeninfektionen sind seltener und zeigen sich unter dem klinischen Bild einer unklaren systemischen Sepsis oder einer Rechtsherzendokarditis (selten). Die Behandlung der Schrittmacherinfektion ist ebensowenig standardisiert wie die der ICD-assoziierten Infektion. Ein konservatives Vorgehen ohne Entfernung des Implantats hat eine hohe Versagerrate. Bei positiven Blut- oder Wundkulturen sollte deshalb in der Regel alles Fremdmaterial entfernt werden.

Grundlagen

Ursache von Frühinfektionen (innerhalb von 14 Tagen postoperativ) ist vor allem eine perioperative Kontamination des Implantats. Bei den Spätinfektionen handelt es sich entweder um wenig symptomatische Frühinfektionen durch Keime mit geringer Virulenz oder um postoperative Infektionen von Hautnekrosen über der Batterieloge. Hämatogene Infektionen der Schrittmacherelektrode sind selten; prädisponierende Faktoren sind
- multiple Revisionen
- komplizierte Implantationen
- Logenhämatome
- Hautnekrosen
- Diabetes mellitus
- Therapie mit Kortikosteroiden

Häufigkeit:	<2%
Frühinfektionen	15%
2.–26. Woche	40%
nach 6 Monaten	45%

Klinisches Bild und Diagnostik

Wenn das klinische Bild durch lokale Entzündungszeichen der Batterieloge oder des Elektrodentunnels charakterisiert ist, ist die klinische Diagnose einfach. Bei einer unklaren systemischen Sepsis oder einer Rechtsherzendokarditis muß aktiv nach einem Schrittmacher-oder ICD-Infekt gesucht werden.

Diagnostisches Vorgehen

Der Batterielogeninfekt kann diagnostisch durch Differentialblutbild, C-reaktives Protein, mehrere Blutkulturen und eine Batterielogenaspiration bei vermutetem Exsudat gesichert werden. Eine kontinuierliche Bakteriämie oder ein verändertes Reizschwellenpotential spricht für eine Infektion der Elektrode. Mit der transösophagealen Echokardiographie lassen sich Vegetationen an der Trikuspidalklappe oder der Elektrode nachweisen.

Therapie

Grundlage der Behandlung ist die Entfernung des Fremdmaterials. Während die Batterie problemlos entfernt werden kann, ist die Entfernung eingewachsener Elektroden (>2 Monate postoperativ) mit einem hohen Risiko verbunden; der Eingriff sollte deshalb nur in entsprechend spezialisierten Zentren (herzchirurgischer Bereitschaftsdienst) vorgenommen werden.
Die empirische antibiotische Therapie wird in der Regel mit Flucloxacillin (2 g i.v. alle 4–6 Stunden), kombiniert mit einem Aminoglykosid, durchgeführt. Bei endemisch Methicillin-resistenten S.-aureus-Stämmen sollte Vancomycin (2 x 1 g/d als Kurzinfusion) anstelle von Flucloxacillin eingesetzt werden.
Dem Ergebnis der mikrobiologischen Resistenzprüfung entsprechend, muß die empirische Antibiotikatherapie optimiert werden. Die Dauer richtet sich nach dem klinischen Bild und dem Verhalten des C-reaktiven Proteins. Bei Ersatz des Implantats und Ausschluß einer Endokarditis ist eine intravenöse Therapie über 2 Wochen im allgemeinen ausreichend. Der Schrittmacher- bzw. ICD-Wechsel kann einzeitig oder, aus infektiologischer Sicht günstiger, zweizeitig durchgeführt werden. In jedem Fall muß eine andere anatomische Lage gewählt werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- bei Schmerzen oder Verfärbung (Rötung, Druckstelle) im Bereich der Batterieloge sofort Arzt konsultieren
- falls bei Schrittmacherinfekt die Elektrode belassen wird, muß Patient bei unklarem Fieber (Bakteriämie?) oder Rükkenschmerzen (Spondylitis?) sofort Arzt konsultieren

Infektionen durch Gefäßprothesen

englisch: infections associated with vascular grafts

Infektionen von Gefäßprothesen sind die schwerste Komplikation im Bereich der Gefäßchirurgie. Sie gefährden nicht nur die entsprechende Extremität, sondern sind häufig auch lebensgefährlich. Diese Infektionen können unmittelbar postoperativ oder zu jedem beliebigen Zeitpunkt nach der Operation auftreten.

Grundlagen

Die Inzidenz der Gefäßprotheseninfektionen ist unbekannt, da die Infektionen auch sehr spät nach der Operation auftreten können. Sie wird zwischen 1,3–6% geschätzt. Infektionen von Gefäßprothesen werden in frühe (≤2 Monate postoperativ) und späte (>2 Monate nach der Operation) Infektionen eingeteilt. Typische Erreger sind

Staphylococcus aureus	32%
koagulasenegative Staphylokokken	18%
Escherichia coli	13%
Streptokokken und Enterokokken	9%
verschiedene gramnegative Bakterien	17%
Anaerobe	3%
verschiedene Mikroorganismen	8%

Das Risiko ist je nach Lage des Implantats unterschiedlich, am höchsten bei femoropoplitealen Prothesen oder bei Prothesen mit Schnittführung in der Leiste. Risikofaktoren sind
- Diabetes mellitus
- präoperative Hautinfektion (Mal perforans)
- postoperative Harnwegsinfektionen
- prolongierter postoperativer Ileus
- vorübergehende Bakteriämie

Pathogenese

Frühinfektion

Bei zwei Dritteln der Infektionen tritt das erste Symptom unmittelbar postoperativ auf, mögliche Inokulationswege sind
- Kontamination des Implantats
- kontaminierte Wunde nach traumatischer Läsion
- unsterile Hautoberfläche
- infizierte drainierende Lymphe bei peripherer Infektion

Selten kann auch ein intraoperativ akzidentell verletztes Hohlorgan zu einer Infektion führen.

Spätinfektion

Spätinfektionen kommen entweder durch perioperative Kontamination des Implantats mit wenig virulenten Keimen oder durch eine Bakteriämie zustande. Das Risiko der hämatogenen Implantatinfektion nimmt im Laufe der Zeit ab, da sich postoperativ auf der Prothese eine Neointima bildet. Nach vollständiger Ausbildung dieser Intima ist die Infektionsanfälligkeit nicht größer als die eines nativen Gefäßes.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Hauptsymptome der Gefäßprotheseninfektion sind
- Fieber
- Wundinfektion
- Hämatom oder Abszeß
- Hautinfektion
- Fisteln oder Wunddehiszenz

Die Spätinfektion manifestiert sich als
- rezidivierende Wundinfektion (v.a. inguinal)
- Fistelung
- gastrointestinale Blutung
- ungeklärtes Fieber

Daneben kann sich die Protheseninfektion auch als unklares postoperatives Fieber manifestieren. Besonders wenn das Fieber mit einem freien Intervall erst mehrere Tage postoperativ auftritt, muß eine Protheseninfektion vermutet werden. Ein protrahierter Ileus durch eine Darmischämie ist nach einem Aortenersatz häufig. Infektionen von Gefäßprothesen können außergewöhnliche Manifestationen haben, wie beispielsweise eine gastrointestinale Blutung bei einer Prothesen-enterischen Fistel. Andere Symptome sind Fieber, Leistungsknick, septischer Schock oder Abdominalschmerzen.

Diagnostisches Vorgehen

Für die mikrobiologische Diagnose, die eine gezielte Therapie erlaubt, sind Blutkulturen und die Nadelaspiration eventueller Flüssigkeitskollektionen um die Prothese herum unentbehrlich. Die Diagnose der Protheseninfektion wird durch ein erhöhtes C-reaktives Protein und ein entzündliches weißes Differentialblutbild unterstützt.
Mit dem CT oder der Ultraschalluntersuchung kann Gas, eine Weichteilschwellung, ein falsches Aneurysma oder punktierbare Flüssigkeit entdeckt werden. Die Rolle des Leukozytenszintigramms ist kontrovers. Die Sensitivität ist mit über 80% gut, die Spezifität jedoch gering. Die MRT kann genaue Angaben über das Ausmaß der Entzündung oder Infektion geben. Eine periprothetische Flüssigkeitsansammlung über Wochen bis Monate findet sich häufig als postoperatives Residuum. Daher ist eine Diagnose mit den bildgebenden Verfahren allein meist nicht möglich.
Beim Verdacht auf eine Spätinfektion muß nach Zeichen peripherer septischer Embolien, Thrombosen, Geräusche, Fisteln oder Wundsekret aktiv gesucht werden.

Therapie

Ziel der Behandlung der Protheseninfektion ist die
- Verhütung von Blutungen
- Erhaltung der peripheren Blutzirkulation
- Elimination der Mikroorganismen

Die chirurgische Therapie muß immer mit einer hochdosierten Antibiotikabehandlung kombiniert werden, empirisch mit einem Breitspektrum-Antibiotikum wie Imipenem (4 x 0,5 g/d i.v.).

Behandlung infizierter Aortenprothesen

Bei infizierten Aortenprothesen muß häufig ein extraanatomischer Bypass durch ein nichtinfiziertes Gebiet angelegt oder großzügig exzidiert und mit einem Homograft ersetzt werden. Ist die Anastomosenstelle infiziert oder liegt eine infizierte Thrombose vor, muß die Prothese ausgewechselt werden.
Nach Eintreffen der mikrobiologischen Resultate muß die empirische Therapie optimiert werden; beim Nachweis von Staphylococcus aureus oder Staphylococcus epidermidis wird mit Flucloxacillin (4–6 x 2 g/d i.v.) oder Vancomycin (2 x 1 g/d i.v.) plus Rifampicin (2 x 450 mg/d oral oder i.v.) behandelt. Für die Langzeittherapie kann die orale Kombination eines Chinolons mit Rifampicin versucht werden (beispielsweise Ciprofloxacin plus Rifampicin). Wird das infizierte Implantat nicht ausgewechselt, muß die Behandlung für 2–3 Monate durchgeführt werden.

Behandlung infizierter peripherer Gefäßprothesen

Bei Infektion einer peripheren Gefäßprothese hängt die chirurgische Therapie vom funktionellen Zustand der distalen Gefäße und von der Möglichkeit eines Bypasses ab. Bei günstiger Situation wird die infizierte Prothese exzidiert und eine Revaskularisation mit autologem Material versucht. Bei schlechter Situation muß eine Amputation in Erwägung gezogen werden.
Die antibiotische Behandlung entspricht der bei infizierten Aortenprothesen. Eine antibiotische Therapie während potentieller Episoden von Bakteriämien (Zahnarbeiten, urogenitale und gastrointestinale Endoskopien) ist in den ersten 1–2 postoperativen Jahren sinnvoll.

Prognose

Die Letalität beträgt bei der Infektion einer Aortenprothese 25–75%. Bei einer Infektion peripherer Prothesen liegt die Letalität bei 5–10%, die Amputationsrate zwischen 30–60%.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- bei Fistel im Anastomosebereich (v.a. inguinal) unverzüglich Arzt konsultieren
- bei gastrointestinaler Blutung unverzüglich Arzt konsultieren (Aorto-enterische Fistel verläuft häufig mehrzeitig!)

Infektionen bei intravaskulären Verweilkathetern

englisch: catheter related infection

Teilweise oder vollständig implantierbare Katheter für den intravenösen Zugang werden vor allem für die parenterale Ernährung, die antineoplastische oder antimikrobielle Chemotherapie und für die Hämodialyse verwendet.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Infektionsrate wird pro 100 Kathetertage angegeben; sie sollte für Bakteriämien und Fungämien 0,15 : 100 Kathetertage bei Hickmann- und Broviac-Kathetern und 0,05% bei total implantierbaren Kathetern wie Port-a-Cath nicht übersteigen; bei Kindern ist die Infektionsrate 2–3mal höher; Stichkanal- oder Logeninfektionen weisen in etwa die gleiche Inzidenz wie Bakteriämien auf.

Erregerspektrum

Erreger von mehr als der Hälfte der Katheter-assoziierten Infektionen sind koagulasenegative Staphylokokken, seltener S. aureus oder Corynebakterien; ein Drittel ist durch gramnegative Enterobactericeae, die übrigen durch verschiedenste Mikroorganismen inklusive Candida verursacht.

Pathophysiologie

Mögliche Infektionswege sind
- Einstichstelle entlang des Katheters
- Innenfläche des Katheters über kontaminierte Infusionslösung oder über den kontaminierten Dreiwegehahn
- hämatogen (Bakteriämie oder Fungämie)

Bei den implantierten Kathetern ist die Infektionsrate auf Grund der subkutanen Tunnelierung des Katheters bzw. der vollständigen Implantation des Reservoirs relativ gering. Die luminale Kontamination dieser Implantate ist häufiger als eine Infektion, ausgehend von der Einstichstelle oder vom Reservoir.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Das klinische Bild hängt von der Art und vom Schweregrad der Infektion ab. Stichkanalinfektionen sind charakterisiert durch
- Ödem
- Schmerzhaftigkeit
- Induration
- meist Exsudat

Bei total implantierbaren Kathetern zeigt die Logeninfektion die gleichen klinischen Symptome. Zusätzlich kann gelegentlich eine Hautnekrose beobachtet werden.
Die Tunnelinfektion ist definiert als Entzündungszeichen mindesten 1 cm vom Stichkanal entfernt und Entzündungszeichen entlang des Katheterkanals.
Infektionen des intravaskulären Katheterteils können klinisch nicht diagnostiziert werden, da nur unspezifische Sepsissymptome vorliegen.
Eine septische Thrombophlebitis muß bei Fieber mit Gesichts-, Hals- oder Armschwellung und bei erhöhtem Druck in der Vena jugularis vermutet werden.
Eine seltene Komplikation ist die Rechtsherzendokarditis, die klinisch schwierig diagnostizierbar ist.

Diagnostisches Vorgehen

Für die mikrobiologische Diagnose werden von einem eventuellen Exsudat Kulturen für Bakterien, Mykobakterien und Pilze angelegt. Mit dem Grampräparat des Exsudats aus der Stichstelle oder aus der Loge des vollimplantierten Katheterreservoirs kann die mikrobiologische Diagnose gestellt werden; quantitative Blutkulturen sowohl aus dem Katheter als auch aus einer peripheren Vene erlauben eine Diagnose ohne Katheterentfernung. Bei einer Kathetersepsis hat das Katheterblut in der Regel eine 10mal höhere Keimzahl als das periphere Blut.
Der Verdacht auf eine septische Thrombophlebitis wird mit dem Venendoppler, der CT mit Kontrastmittel oder der MRT gesichtert.

Therapie

Die unverzügliche Entfernung des Katheters, begleitet von einer antibiotischen Behandlung, ist notwendig bei
- Logenabszeß
- Logennekrose
- purulenter Sekretion
- Hinweis auf infizierte Thrombose
- septischer Thrombophlebitis
- Endokarditis

oder beim Nachweis von
- S. aureus
- Pseudomonas aeruginosa
- Candida species
- multiplen Mikroorganismen

in der Blutkultur. Stichkanalinfektionen oder Katheter-assoziierte Bakteriämien können häufig ohne Katheterentfernung erfolgreich behandelt werden.
Die empirische Therapie sollte vom Resultat des Grampräparats geleitet werden; grampositive Kokken werden mit Vancomycin (2 x 1 g/d i.v.) plus Rifampicin (2 x 450 mg/d oral) behandelt, gramnegative Stäbchen am besten mit einem Cephalosporin der 3. Generation mit Antipseudomonaswirkung wie Ceftazidim (3 x 2 g/d i.v.). Spricht die Bakteriämie innerhalb von zwei Tagen nicht befriedigend auf die konservative Therapie an, sollte das Kathetersystem entfernt werden.
Bei einer Candidämie muß nach Katheterentfernung die Behandlung mit Amphotericin B oder Fluconazol über mindestens 2 Wochen durchgeführt werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Nach konservativer Therapie von Infektionen implantierter Katheter können Rezidive auftreten:
- bei Fieber sofort Arzt konsultieren (Blutkulturen notwendig)
- bei Schmerzen oder Verfärbung im Bereich des tunnelierten Katheters oder des implantierten „Ports“ sofort Arzt konsultieren

Infektionen nach neurochirurgischer Implantation von Shunts

englisch: infections associated with cerebrospinal fluid prosthetic devices

Neurochirurgische Shunts werden bei Störungen des Liquorflusses (Hydrocephalus internus) oder seltener für die intraventrikuläre Applikation von Medikamenten gebraucht. Die ventrikulo-peritoneale Ableitung wird heute dem ventrikulo-atrialen Shunt vorgezogen. In der Notfallchirurgie wird in der Regel temporär eine externe Ventrikeldrainage angelegt.

Grundlagen

Die Infektrate ist mit weniger als 3% bis mehr als 20% sehr variabel. Besonders häufig sind Infektionen bei Kleinkindern < 1 Jahr, bei Revisionschirurgie und bei externer Liquordrainage. Die Erreger von Liquorshuntinfektionen sind

koagulasenegative Staphylokokken	> 50%
S. aureus	20%
Streptokokken	10%
gramnegative Stäbchen	5–15%
anaerobe Diphtheroide	5–10%

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Ein Drittel der Shuntinfektionen tritt während der initialen Hospitalisation auf. Hauptsymptome der Shuntinfektion sind
- Fieber
- Reizbarkeit
- Anorexie
- Veränderungen im Verhalten

In der Regel dominieren Infektionssymptome; steht die Shuntobstruktion im Vordergrund, zeigen sich Symptome wie Kopfschmerzen und Erbrechen. Die chronische Shuntinfektion (meist koagulasenegative Staphylokokken) kann sich als Shuntnephritis (Immunkomplexnephritis) manifestieren.

Diagnostisches Vorgehen

Unmittelbar postoperativ ist die Diagnose oft schwierig, weil Fieber nach intrakraniellen Eingriffen oder neurochirurgisch versorgten Traumen nur eine geringe Spezifität hat.
Bei Nachweis eines Hydrozephalus (CT Schädel) oder einer peritonealen Zyste (abdominelle Ultraschalluntersuchung) muß eine Shuntinfektion vermutet werden.
Die Diagnose wird durch die direkte Punktion des Shuntreservoirs gesichert. Die Punktion muß unter sterilen Bedingungen und am besten durch einen Neurochirurgen erfolgen. Die Lumbalpunktion ist im Gegensatz zur direkten Shuntpunktion diagnostisch nicht in jedem Fall aussagekräftig. Typische Liquorveränderungen sind
- Zellzahl $> 5 \times 10^6$/l
- Glukose < 40% der Serumglukose
- Laktat > 4 mmol/l

Blutkulturen sind bei infizierten ventrikulo-atrialen Shunts häufig positiv, bei ventrikulo-peritonealen Shunts nur in < 25% der Fälle.

Therapeutisches Vorgehen

Wird eine Shuntinfektion vermutet, muß eine antibiotische Therapie sofort nach den Entnahmen für die mikrobiologischen Untersuchungen eingeleitet werden. Die empirische Therapie muß hoch dosiert und gegen die häufigsten Keime gerichtet sein; man beginnt in der Regel mit einer 3er-Kombination
- Vancomycin 2 x 1 g/d i. v.
- Rifampicin 2 x 600 mg/d i. v.
- Ceftriaxon 2 x 2 g/d i. v.

Ist die Shuntinfektion mikrobiologisch bewiesen, der Shunt aber noch notwendig, bieten sich verschiedene Möglichkeiten an:
- einzeitiger Wechsel des Shuntsystems, gleichzeitig hochdosiert Antibiotika gemäß Resistenzprüfung
- Entfernung des Shunts, vorübergehende externe Drainage, Shuntreimplantation wenn Liquor keimfrei, in der Regel nach 3–7 Tagen systemischer antibiotischer Therapie
- intravenöse Therapie über 3–6 Wochen ohne Shuntwechsel

Spricht die Infektion auf die systemische Therapie ohne Systemwechsel nicht an, muß eine intraventrikuläre Therapie in Erwägung gezogen werden, beispielsweise bei Nachweis von grampositiven Keimen; lokale Behandlung mit Teicoplanin (20 mg ins Shuntreservoir alle 1–2 Tage).

Prognose

Bei einem einzeitigen Wechsel bei kombinierter hochdosierter antibiotischer Therapie kann mit einer Heilungsrate von ca. 70% gerechnet werden, bei zweizeitigem Wechsel mit vorübergehender Ventrikulostomie liegt die Heilungsrate bei über 90%. Die systemische Therapie ohne Shuntwechsel ist in weniger als 40% der Fälle erfolgreich, sie sollte allenfalls bei Infektionen mit Rifampicin-sensiblem S. epidermidis eingesetzt werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- bei Abdominalschmerzen an Möglichkeit einer Infektion des peritonealen Katheters denken; Patient muß Notfallarzt darauf aufmerksam machen

Infektionen bei peritonealem Verweilkatheter

englisch: infections in continuous ambulatory peritoneal dialysis

Peritoneale Verweilkatheter werden für die intermittierende oder kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) eingesetzt. Peritonealkatheter sind häufig Ausgangspunkte einer infektiösen Peritonitis.

Grundlagen

Epidemiologie

Die Infektrate hat in den letzten 10 Jahren deutlich abgenommen und beträgt heute noch ungefähr eine Episode pro 15 Patientenmonate. Diese Abnahme ist zum einen auf eine bessere Instruktion der Patienten und technische Verbesserungen zurückzuführen, zum anderen darauf, daß durch die periodische Behandlung der Dialysepatienten mit Mupirocin-Nasensalbe S. aureus in der Nase eliminiert werden konnte.

Erregerspektrum

Peritonitisepisoden werden verursacht durch

S. aureus und S. epidermidis	50–80%
Streptokokken	10%
gramnegative Stäbchen	20%
Pilze oder Mykobakterien	selten

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Diagnose der Peritonealkatheter-assoziierten Infektion basiert auf der Trias
- Fieber
- Abdominalschmerzen
- trübes Dialysat

Beim Verdacht auf eine Peritonitis muß die Zellzahl im Dialysat untersucht werden. Die sensitivste Technik zur Kultur der Peritonealflüssigkeit ist die Injektion in eine Blutkulturflasche. Die normale Zellzahl im Auslauf beträgt $< 5 \times 10^7$/l. Während einer Peritonitis steigen die Zellzahlen auf $> 10^8$/l an (Zunahme der Granulozyten). Der zentrifugierte Dialysatauslauf ergibt mit dem Grampräparat in lediglich 10–40% der Fälle die Diagnose.
Im Ultraschall ist als Hinweis auf einen Tunnelinfekt eine Flüssigkeitsansammlung um den Katheter herum sichtbar.

Therapie

Die Behandlung der Peritonitis erfolgt intraperitoneal, Substanzen und Dosierung siehe Tabelle 9.27.

Hinweis
Aminoglykoside sind bei Langzeit- oder intermittierender Therapie ototoxisch.
In der Regel wird eine Peritonitis mit grampositiven Bakterien 10 Tage behandelt. Bei gramnegativen Bakterien wird eine 2wöchige Behandlung vorgeschlagen. Infektionen mit Pseudomonas oder Stenotrophomonas maltophilia müssen über mindestens 3 Wochen behandelt werden. Persistieren die Symptome unter 1wöchiger adäquater Antibiotikatherapie, sollte der Katheter entfernt werden. Dies ist meist auch bei Infektionen mit Pilzen, Mykobakterien oder Pseudomonas aeruginosa notwendig.

Tab. 9.27 **Chronische ambulante Peritonealdialyse (CAPD) – Intraperitoneale Therapie bei Peritonitis**

Antibiotikum	Anfangsdosis (mg/2 l-Beutel)	Erhaltungsdosis (mg/2 l-Beutel)
Cefazolin	500–1000	250
Cefamandol	1000	500
Ceftazidim	500	250
Imipenem	1000	400
Vancomycin	1000–2000	50
Teicoplanin	800	80
Gentamicin	8	4
Netilmicin	8	4
Tobramycin	8	4
Flucytosin	200	100

beachten
Fluconazol, Metroindazol, Rifampicin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Chinolone oral
Amphotericin B und Piperacillin i. v.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Wichtigkeit der Mupirocintherapie erklären; Elimination von S. aureus aus der Nase bedeutet weniger Peritonitisepisoden

Infektionen durch orthopädische Fremdkörper

englisch: infections associated with orthopedic implants

In der operativen Orthopädie werden Fremdkörper in Form von Osteosynthesematerialoder künstlichen Gelenken verwendet. Infektionen treten häufig nach Osteosynthese offener Frakturen und nur sehr selten nach Gelenkersatzoperationen auf.

Grundlagen

Epidemiologie

Nach Osteosynthese von geschlossenen Frakturen oder Hüftgelenkersatz liegt die Infektrate bei < 0,5%, nach Kniegelenkersatz um 2% und nach Ellenbogengelenkersatz zwischen 7–9%. Nach Osteosynthese offener Frakturen beträgt die Infektionsrate 1–5% bei erstgradiger und ≥ 10% bei drittgradiger offener Fraktur.

Erregerspektrum

S. aureus und koagulasenegative Staphylokokken sind mit mehr als 50% die häufigsten Erreger. Enterobacteriaceae, Streptokokken oder Anaerobier werden vor allem nach Osteosynthese offener Frakturen beobachtet.

Pathogenese

Infektionen nach Gelenkersatz werden in drei verschiedene Arten eingeteilt. Die Ursache einer frühen Infektion ≤ 3 Monate postoperativ ist üblicherweise ein infiziertes Hämatom. Die subakute oder „low grade" Infektion wird häufig erst nach Monaten bis zu 2 Jahren nach dem chirurgischen Eingriff bei persistierenden Schmerzen diagnostiziert. Hämatogene Infektionen können zu jedem Zeitpunkt nach der Chirurgie auftreten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Bei der frühen Infektion dominieren die Zeichen der lokalen Wundentzündung, die subakute Infektion („low grade"-Infektion) manifestiert sich typischerweise nur durch postoperative Schmerzen ohne Fieber oder lokale Entzündungszeichen, hämatogene Infektionen beginnen mit akuten Infektzeichen wie Fieber, lokalen Schmerzen und Entzündung, mit oder ohne Zeichen der Infektion am Primärherd. Frühe hämatogene Infektionen sind meist durch Harnwegsinfektionen verursacht, spätere durch Pyodermien, infektiöse Enterokolitis oder Pneumonie.
Das klinische Bild der Infektion nach Osteosynthese ist charakterisiert durch lokale Entzündungszeichen, Fisteln und Fieber.

Diagnostisches Vorgehen

Dank der oberflächlichen Lage des meisten Osteosynthesematerials ist die Diagnose klinisch einfach zu stellen.
Spezifische Labortests für die Diagnose von Implantat-assoziierten Infektionen gibt es nicht, unspezifische Zeichen sind die Leukozytose mit Linksverschiebung und ein postoperativ nicht rasch absinkendes oder sekundär wieder ansteigendes C-reaktives Protein.
Das Knochenszintigramm mit 99m-Technetium ist, während mehrerer Monate postoperativ nur kombiniert mit dem Leukozyten- oder Antigranulozytenszintigramm, diagnostisch nützlich.
In der Übersichtsröntgenaufnahme können Zeichen der Gelenklockerung nachgewiesen werden, in der Arthrographie oder einer Fisteldarstellung läßt sich die Knochen-Zement-Kontaktphase beurteilen.
Mit einer mikrobiologischen Probe aspirierter Flüssigkeit oder intraoperativen Gewebeproben kann die Infektion nachgewiesen werden.
Ist eine Revisionsoperation notwendig, sollten mehrere Gewebeproben, nicht Abstriche, ins Labor geschickt werden.

Therapie

Orthopädische Implantatinfektionen können nur konservativ behandelt werden, falls das Implantatmaterial nicht gelockert ist. Meist muß zusätzlich zur antibiotischen Behandlung eine Revisionsoperation mit Débridement durchgeführt werden. Instabiles Osteosynthesematerial muß entfernt und durch eine externe Stabilisation („fixateur externe") ersetzt werden. Bei Gelenkinfektionen hängt das Vorgehen von verschiedenen prognostischen Faktoren ab (s. Abb. 9.14).
Bei kurzer Infektionsdauer und stabiler Prothese kann eine Antibiotikabehandlung mit Revisionsoperation durchgeführt werden, bei einer Infektionsdauer von mehr als einem Jahr oder gelockerter Prothese muß das infizierte Implantat ersetzt werden. Bei wenig virulenten Mikroorganismen und günstigen Knochen- und Gewebeverhältnissen kann ein einzeitiger Wechsel vorgenommen werden, ansonsten ist ein zweizeitiger Prothesenwechsel notwendig. Die antibiotische Behandlung sollte bei Osteosynthesen und Hüftgelenkprothesen für mindestens 3 Monate, bei Kniegelenkprothesen für 6 Monate durchgeführt werden (s. Plus 9.14).

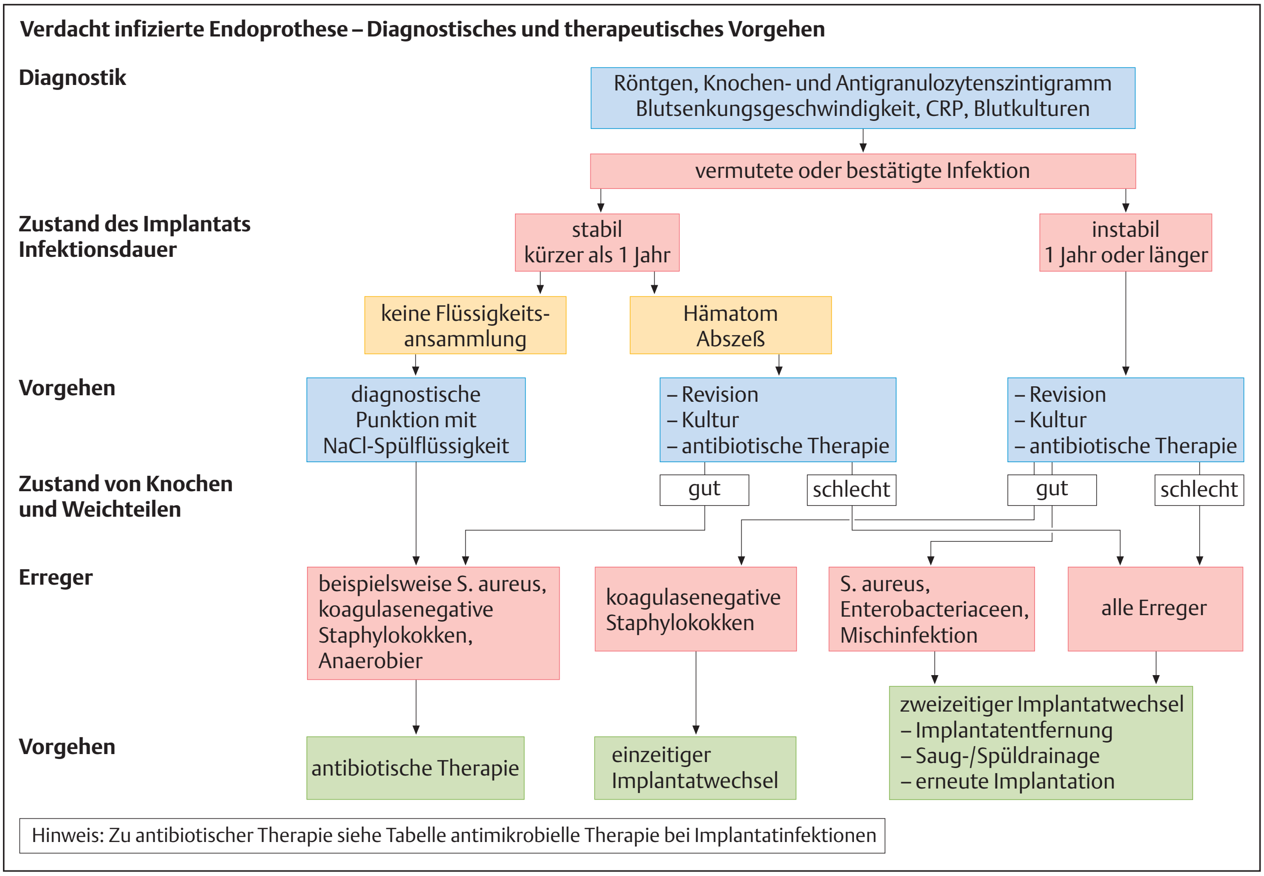


Abb. 9.14 Verdacht auf infizierte Endoprothese – Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen

PLUS

9.14 Antimikrobielle Therapie bei infizierten Gelenkprothesen

Staphylokokken (S. aureus oder koagulasenegative Staphylokokken)
Methicillin-sensibel
- Flucloxacillin 4 x 2 g/d i. v. plus Rifampicin 2 x 450 mg/d oral über 2 Wochen

anschließend
- Ciprofloxacin 2 x 750 mg/d oral* plus Rifampicin 2 x 450 mg/d oral*

Methicillin-resistent
- Vancomycin 2 x 1 g/d i. v. plus Rifampicin 2 x 450 mg/d oral über 2 Wochen

anschließend
- Ciprofloxacin 2 x 750 mg/d oral* oder Cotrimoxazol 3 x 1 Fortetablette plus Rifampicin 2 x 450 mg/d oral*

Streptokokken
- Penicillin G 20 Mio U/d i. v. über 4 Wochen

anschließend
- Amoxicillin 3 x 1 g/d oral*

Anaerobier
- Clindamycin 4 x 600 mg/d i. v. über 2–4 Wochen

anschließend
- Clindamycin 4 x 300 mg/d oral*

Chinolon-sensible gramnegative Stäbchen (außer Pseudomonas aeruginosa)
- Ciprofloxacin 2 x 750 mg/d oral*

Pseudomonas aeruginosa
- Ceftazidim 3 x 2 g/d i. v. plus Tobramycin über 2–4 Wochen

anschließend
- Ciprofloxacin 2 x 750 g/d oral*

Mischflora
- Imipenem 3 x 500 mg/d i. v. über 2 Wochen

anschließend
- individuelle Therapie gemäß Resistenzprüfung

*Therapiedauer
- mindestens 3 Monate bei Hüftprothesen, Osteosynthesen
- mindestens 6 Monate bei Kniegelenkprothesen

Nach Rückgang von CRP und klinischen Infektzeichen Fortführung der Therapie für mindestens 4 weitere Wochen.

*Therapiedauer
- mindestens 3 Monate bei Hüftprothesen, Osteosynthesen
- mindestens 6 Monate bei Kniegelenkprothesen

Nach Rückgang von CRP und klinischen Infektzeichen Fortführung der Therapie für mindestens 4 weitere Wochen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Eine antibiotische Langzeittherapie (3–6 Monate) braucht periodisch eine Motivation des Patienten. Wesentlich ist, die Notwendigkeit der Langzeittherapie immer wieder zu erklären, da Implantat-adhärierende Keime nur sehr langsam abgetötet werden. Bei jeder ärztlichen Konsultation sollte nach unerwünschten Wirkungen der Therapie gefragt und gegebenenfalls symptomatisch behandelt werden.
Überprüfung der Compliance: Frage nach Einnahme der Medikamente, Häufigkeit der Rezepte prüfen, Kontrolle der Urinfarbe unter Rifampicin-Therapie.

SERVICE Infektionen durch Implantate und Fremdkörper

Literatur

Arber NE, Pras Y, Copperman et al.: Pacemaker endocarditis. Medicine 73 (1994) 299–305
Retrospektive Analyse und Literaturübersicht über die Endokarditis als schwerste Komplikation der Schrittmacherinfektionen.

Keane WF, Alexander SR, Bailie GR et al.: Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 1996 update. Perit Dial Int 16 (1996) 557–573

Mayhall CG: Diagnosis and management of infections of implantable devices used for prolonged venous access. In: Remington JS, Swartz MS (eds): Current Clinical Topics in Infectious Diseases. Blackwell Scientific Publications, Boston 12 (1992) 83–110
Umfassender Buchartikel über die Diagnose und Behandlung der Infektionen von tunnelierten und implantierten Venenkathetern.

Morisette I, Gourdeau M, Francoeur J: CSF shunt infections: a fifteen-year experience with emphasis on management and outcome. Can J Neurol Sci 20 (1993) 118–122
Retrospektive Studie von 44 Episoden neurochirurgischer Shuntinfektionen bei 38 Patienten; eine Analyse verschiedener Behandlungsmöglichkeiten.

O'Brien T, Collin J: Prosthetic vascular graft infection. Br J Surg 79 (1992) 1262–1267
Übersichtsartikel über die Ätiologie, Diagnose und Behandlung von Gefäßprotheseninfektionen.

Von Graevenitz A, Amsterdam D: Microbiological aspects of peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Microbiol Rev 5 (1992) 36–48
Informative Übersicht über Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Prävention der Peritonitis bei CAPD Patienten.

Zimmerli W, Foiada M, Grädel E, Stulz P: Die Rolle der Antibiotika bei der operierten floriden Endokarditis. Schweiz med Wschr 122 (1992) 266–268
Retrospektive Analyse von 30 Patienten mit Herzklappenersatz vor Abschluß der antibiotischen Therapie einer Endokarditis.

Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z: Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 33 (1994) 959–967
Experimentelle Daten zur Einschätzung verschiedener Antibiotika (Chinolone, Glykopeptide, Rifampicin) bei Fremdkörperinfektionen; Hinweis auf die besondere Rolle von Rifampicin.

Zimmerli W, Widmer M, Blatter R, Frei PE, Ochsner PE for the Foreign-Body Infection Study Group: Role of rifampin in the treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: A randomized controlled trial. JAMA 279 (1998) 1537–1541
Placebo-kontrollierte Studie, die zeigt, daß orthopädische Implantatinfektionen mit Staphylokokken mit einer Langzeittherapie mit Ciprofloxacin plus Rifampicin geheilt werden können.

Zimmerli W: Die Rolle der Antibiotika in der Behandlung der infizierten Gelenkprothesen. Orthopäde 24 (1995) 308–313
Übersichtsartikel über die Diagnose und Therapie von infizierten Gelenkprothesen.

Keywords

catheter related infection, infection associated with cerebrospinal fluid prosthetic devices, infection associated with implantable cardioverter defibrillators, infection associated with orthopedic implants, infection associated with pacemakers, infection associated with vascular grafts, infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis, prosthetic valve endocarditis

9.7 Systemische Infektionen

Martin Krause und Jacques Gubler

Sepsis

Auf einen Blick

Synonym: systemisch inflammatorisches Syndrom
englisch: systemic inflammatory response syndrome, sepsis
Abkürzung: SIRS

Die Sepsis ist eine lebensbedrohliche Verlaufsform einer Infektion, die von Bakterien, Pilzen, Viren oder Protozoen ausgelöst wird. Sie kann durch Dissemination des Erregers, aber auch von begrenzten lokalen Infektionen ausgehen.
Der infizierte Organismus reagiert überschießend mit einer nicht aufzuhaltenden Aktivierung endogener Entzündungsmediatoren, die über ein systemisches inflammatorisches Syndrom in einen Schock mit irreversiblem Kreislauf- und Organversagen münden.
Der Übergang einer Sepsis in den septischen Schock ist durch Permeabilitätsstörungen, Veränderungen des Gefäßtonus, Hypovolämie und Hypotonie sowie durch intravasale Gerinnungsstörungen gekennzeichnet. Die klinischen Auswirkungen sind fortschreitende Organfunktionsstörungen mit Somnolenz und Verwirrung, Oligurie, Anstieg harnpflichtiger Substanzen, Hypoxämie und Blutungen. Wird ein septischer Schock überlebt, sind die Organfunktionsstörungen in der Regel vollständig reversibel.

Eckpfeiler der Therapie sind
- Korrektur der Hypotonie unter intensiv-medizinischer Überwachung (großzügige Volumensubstitution, Gabe von Vasopressoren)
- rascher Einsatz antimikrobieller Substanzen
- Aufrechterhaltung lebenswichtiger Funktionen durch maschinelle Beatmung und Hämofiltration

Kortikosteroide sind primär zur Behandlung der Sepsis nicht indiziert, der Einsatz von Immunoglobulinen wird kontrovers diskutiert.

Definitionen
Die oft unterschiedlich verwendeten Definitionen von „Sepsis“ machten eine einheitliche Nomenklatur notwendig. 1991 hat eine Konsensus-Konferenz (USA) festgelegt:

- Einteilung der Sepsis in 4 Stadien
- fließender Übergang der einzelnen Stadien
- der Begriff „Sepsis-Syndrom“ wird nicht mehr verwendet

Stadieneinteilung
Stadium I systemisches inflammatorisches Syndrom*
Stadium II Sepsis
Stadium III schwere Sepsis
Stadium IV septischer Schock*
* systemic inflammatory response syndrome, SIRS

Systemisches inflammatorisches Syndrom
- Fieber (> 38,3 °C) oder Hypothermie (< 35,6 °C)
- Tachykardie (Puls > 90/min)
- Tachypnoe (Atemfrequenz > 20/min)
- Leukozytose (> 12 000/µl) oder Leukopenie (< 4000/µl) oder Linksverschiebung > 10%

Auslösende Ursachen (s. Abb. 9.15) sind sowohl Infektionen als auch nichtinfektiöse Zustände wie
- Verbrennungen
- akute Pankreatitis
- Lymphome
- akute Kollagenosen

Sepsis
Systemisches inflammatorisches Syndrom, das mit einer Infektion assoziiert ist (s. Abb. 9.15).
Die Infektion kann mit einer Bakteriämie, Virämie oder Fungämie (Nachweis von Bakterien, Viren, Pilzen im Blut) einhergehen oder lokal beschränkt bleiben; bei lokalen Infektionen gelangen nicht die Mikroorganismen, sondern mikrobielle Toxine oder Zellbestandteile in den Kreislauf.

Schwere Sepsis
Sepsis mit Hypotonie und Zeichen der Minderdurchblutung von verschiedenen Organen.

Septischer Schock
Sepsis mit Hypotonie, die auch nach Volumensubstitution nicht reversibel ist.
In dieser Phase kommt es zu Funktionsschädigungen lebenswichtiger Organe.

Sepsis und systemisches inflammatorisches Syndrom

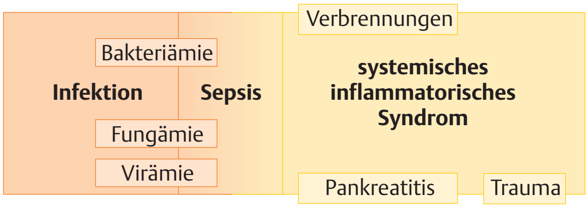


Abb. 9.15 Systemisches inflammatorisches Syndrom und Sepsis (nach Bone et al. 1992)

Grundlagen

Epidemiologie

Die Häufigkeit von Sepsis und septischem Schock hat zugenommen. Ende der 80erJahre wurden in den USA ca. 180 Sepsisepisoden/100000/Jahr registriert. Die Ursachen der steigenden Inzidenz sind vielfältig

- Zunahme invasiver Techniken (intravaskuläre Katheter, Blasenkatheter, Intubation)
- zahlenmäßig zunehmender Einsatz immunsuppressiver Maßnahmen (Zytostatika, Steroide)
- Auftreten virulenterer Mikroorganismen

Trotz des Einsatzes hochwirksamer Breitspektrumantibiotika und zunehmend verfeinerter intensivmedizinischer Techniken (Kreislaufüberwachung, maschinelle Beatmung, Nierenersatzverfahren) konnte die Letalität bisher nicht grundlegend gesenkt werden (30–70%); auf Intensivstationen ist der septische Schock die häufigste Todesursache.

Pathophysiologie

Aus historischen Gründen ist die Pathophysiologie des septischen Schocks mit gramnegativen Bakterien am besten untersucht. Neben gramnegativen können auch grampositive Bakterien, Pilze, Viren oder Protozoen kaskadenartig komplexe Entzündungsprozesse auf molekularer Ebene auslösen, die klinisch nicht voneinander zu unterscheiden sind (s. Abb. 9.16).
Die Entzündungskaskade wird durch mikrobielle Zellwandbestandteile (Endotoxine), durch Virus-, Pilz- oder Protozoenantigene oder über Exotoxine ausgelöst. Dabei kommt initial den Makrophagen die bedeutendste Rolle zu.
Der hauptsächliche Effekt der freiwerdenden Mediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Interleukin 1 (IL-1) ist auf das Endothel gerichtet, wo es zu Veränderungen der Gefäßpermeabilität, des Gefäßtonus und des Gerinnungssystems kommt. Die Permeabilitätszunahme bewirkt eine Verschiebung der Flüssigkeit ins Interstitium (capillary leak), der Tonusverlust der Arteriolen, eine Senkung des Blut- und Perfusionsdrucks, die lokale Vasokonstriktion sowie „shunting" eine ungenügende Durchblutung der Organe. Gerinnungsstörungen führen über Mikrothrombenbildung, TNF über eine Hemmung der Myokardkontraktilität zu einer weiteren Einschränkung der Zirkulation, ein Zustand, der auch durch Volumengabe nicht behoben werden kann.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

- Fieber (> 38,3 °C) oder Hypothermie (< 35,6 °C)
- Tachykardie (> 90/min)
- Tachypnoe (> 20/min)
- Benommenheit, Verwirrtheit

Ältere Patienten sind oft nur verwirrt, Tachykardie und Tachypnoe oder Entgleisung eines Diabetes mellitus sind gelegentlich die einzigen klinischen Hinweise auf eine Sepsis.
Die Übergänge von einer Sepsis in eine schwere Sepsis und in den septischen Schock sind fließend.

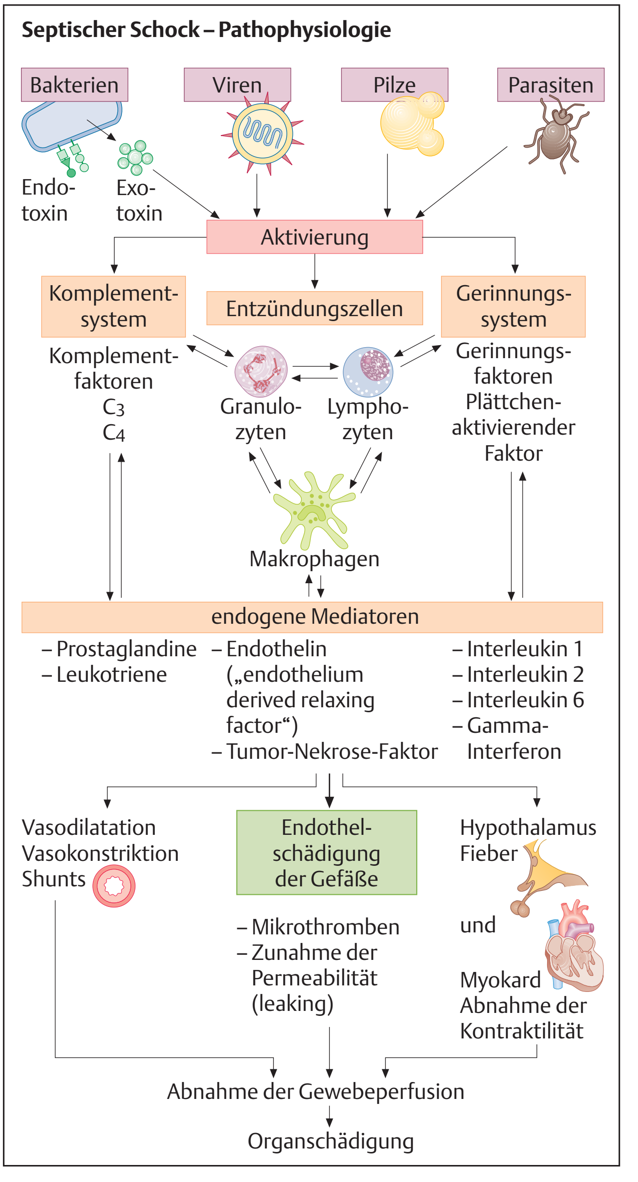


Abb. 9.16 Septischer Schock – Pathophysiologie

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose einer Sepsis ist bei dieser klassischen Präsentation einfach, bei Einzelsymptomen oder okkulten Infektionsherden gelegentlich sehr schwierig. Erreger im Blut lassen sich nur in ca. 30% der Fälle nachweisen. Da möglichst rasch eine antibiotische Therapie eingeleitet werden muß und bakteriologische Ergebnisse in der Anfangsphase meist fehlen, erfolgt die Diagnose oft nur auf Grund der Symptomatik (s. Tab. 9.28).
Bei Intensivpatienten, die über einen Pulmonaliskatheter überwacht werden, zeigen Abfall des peripheren Widerstands, Erhöhung des Herz-Minutenvolumens und Zunahme der peripheren Sauerstoffausschöpfung frühzeitig eine septische Entwicklung an.
Leukozytose oder Leukopenie, Linksverschiebung und Erhöhung der Akut-Phase-Proteine (C-reaktives Protein) sind typisch, in hyperakuten Fällen fehlen allerdings auch diese Veränderungen.

Tab. 9.28 **Septischer Schock – Symptome und Befunde**

kardiovaskulär
- Tachykardie
- verminderter peripherer Widerstand
- erhöhtes Herzminutenvolumen
- Permeabilitätsstörung der Endothelien mit Flüssigkeitsverschiebung in den interstitiellen Raum

renal
- Oligurie, Anurie, Tubulusnekrose, Nierenversagen

zentralnervös
- Verwirrtheit, Somnolenz
- Unruhe, Agitation

metabolisch
- Laktatazidose
- Hyperglykämie/Hypoglykämie

pulmonal
- Tachypnoe, Hyperventilation
- Hypoxämie, erhöhter alveolo-arterieller Gradient
- diffuse alveoläre Infiltrate (Flüssigkeitsaustritt) mit radiologisch bilateralen Verschattungen

gastrointestinal
- Subileus, paralytischer Ileus
- Darmischämie mit Erosionen/Ulzera

Laborwerte
- Erhöhung der Akut-Phase-Proteine (CRP, Ferritin)
- Leukozytose oder Leukopenie, Linksverschiebung
- Thrombozytopenie
- intravasale Gerinnung (Hypofibrinogenämie, Erhöhung der Fibrinspaltprodukte)
- Hyperbilirubinämie
- Erhöhung der Leberenzyme

Differentialdiagnostisch müssen nichtinfektiöse Zustände mit einem systemischen inflammatorischen Syndrom in Erwägung gezogen werden (s. Abb. 9.15).

Therapie

Die Behandlung hat eine Unterbrechung der Mediatoraktivierung zum Ziel und erfolgt grundsätzlich
- antimikrobiell
- kreislaufunterstützend
- organentlastend bzw. organersetzend

Die großen Hoffnungen, die in den letzten Jahren in spezifischen Behandlungsstrategien zur Unterbrechung der Mediatorenkaskade gesetzt wurden, haben sich bisher nicht erfüllt. Weder Kortikosteroide noch Substanzen gegen bakterielle Bestandteile oder Zytokine konnten klinisch überzeugen (s. Plus 9.15).

Antimikrobielle Behandlung

Die antimikrobielle Therapie sollte möglichst rasch nach Entnahme der notwendigen mikrobiologischen Proben beginnen. Da initial die mikrobiologischen Ergebnisse meist nicht vorliegen, richtet sich die Wahl der Substanzen nach den wahrscheinlichsten Erregern, die empirisch am besten auf die Kombination eines Betalaktams mit einem Aminoglykosid ansprechen. Die Therapie muß entsprechend dem Ergebnis der mikrobiologischen Kultur modifiziert werden.

Intensivmedizinische Maßnahmen

Kreislaufunterstützende Maßnahmen wie großzügige Volumensubstitution und der Einsatz von Vasopressoren (Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin, Adrenalin) werden am besten intensivmedizinisch durch einen Pulmonaliskatheter gesteuert. Bei gestörter Lungen- und Nierenfunktion wird heute großzügig maschinelle Beatmung bzw. Hämofiltration eingesetzt. Eine intravasale Gerinnung läßt sich durch die Gabe von niedrigdosiertem Heparin kontrollieren, bei schwerer Hypofibrinogenämie in Kombination mit Fibrinogen.

PLUS

9.15 Therapeutische Ansätze zur Unterbrechung der Mediatorenkaskade

Da Endotoxine auch nach dem Absterben gramnegativer Bakterien zirkulieren und die Mediatorenkette weiter aktivieren, erhoffte man sich, mit einer Endotoxinblockierung einen günstigen Effekt zu erzielen. Bisher wurden zwei monoklonale Antikörper gegen Endotoxin eingesetzt. Zur Neutralisation von Mediatoren wurden bisher Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten, monoklonale Anti-TNF-Antikörper und TNF-Rezeptoren klinisch getestet. Weder Anti-Endotoxin-Antikörper noch Neutralisation der Zytokine konnten bisher entscheidende Verbesserungen des Überlebens erbringen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die intensiv-medizinsche apparative Überwachung eines Sepsis-Patienten ist nicht nur für den Betroffenen, sondern auch für seine Angehörigen außerordentlich belastend.
- den Patienten und Angehörige über den Sinn aller apparativen Maßnahmen aufklären
- regelmäßige Gespräche auch mit Angehörigen führen
- Offenheit über Entwicklungen, Komplikationen und mögliche Folgeschäden

Gramnegative Sepsis

Auf einen Blick

Synonym: Blutvergiftung mit gramnegativen Bakterien
englisch: gram-negative sepsis

Eine gramnegative Sepsis ist eine schwere Erkrankung mit hoher Morbidität und Letalität. Gramnegative Bakterien besitzen in ihrer Zellwand ein Endotoxin, das ein potenter Aktivator der Makrophagen und der Mediatorenkaskade ist und eine zentrale Bedeutung für die Entstehung des septischen Schocks hat.

- der Nachweis gramnegativer Bakterien im Blut ist in jedem Fall Anlaß, nach der Infektionsquelle zu suchen
- nicht in der Klinik erworbene gramnegative Bakteriämien treten meist bei Pyelonephritis, Pneumonie, Cholangitis oder Enterokolitis auf
- nosokomiale gramnegative Bakteriämien werden bei Infektionen der Harnwege, des Respirationstrakts, bei Wund-, Brandwund- und Katheterinfektionen oder bei Darmischämien beobachtet; häufig werden Enterobakteriaceen, Pseudomonas aeruginosa, Xanthomonas maltophilia oder Acinetobacter isoliert
- eine Meningokokkensepsis ist durch ausgeprägte intravasale Gerinnungsstörungen mit intraarteriellen Thromben, Hautblutungen und Nekrosen der Akren und durch rasche Schockentwicklung charakterisiert
- eine Gonokokkensepsis kennzeichnet wandernde Arthralgien und ein papulopustulöses Exanthem
- Resistenzprobleme sind bei gramnegativen Stäbchenbakterien häufig, insbesondere bei nosokomial erworbenen Infektionen
- das Auftreten von Resistenzen unter der Behandlung ist selten (Pseudomonas aeruginosa; gewisse Enterobakterien)
- als wirksame Antibiotika werden Betalaktame, Fluorochinolone und Aminoglykoside eingesetzt

Grundlagen

Epidemiologie

Gramnegative Keime sind etwa in 30–40% aller Sepsiserkrankungen beteiligt. Sie treten sowohl außerhalb der Klinik als auch nosokomial auf. Erregerspektrum siehe Tabelle 9.29. Neutropenische Patienten entwickeln heute häufiger grampositive als gramnegative Bakteriämien. Meningokokkenerkrankungen treten vor allem bei Kindern oder jungen Erwachsenen auf, die eng in Gruppen zusammenleben (z.B. Kasernen, Internate). Eine Häufung wird in den Winter- und Frühlingsmonaten beobachtet.

Ätiologie

Die häufigsten Ursachen gramnegativer Bakteriämien sind lokale Infektionen wie Harnwegsinfekte, Pneumonien, Cholangitiden, Enterokolitiden oder Wunden (Brandwunden, Bißwunden).
Bakteriämische Harnwegsinfektionen werden durch liegende Urinkatheter oder behinderten Harnabfluß begünstigt; bei Pneumonien sind es herabgesetzte Atemschutzreflexe (Sedation, Narkose, maschinelle Beatmung), Cholangitiden durch Steine in den abfließenden Gallenwegen, Enterokolitiden durch pathologisch veränderte Darmabschnitte (z.B. Kolonkarzinom).
Salmonellenbakteriämien treten gehäuft bei Betagten oder Immunsupprimierten (Erstmanifestation einer HIV-Infektion!) auf.
Seltener gehen gramnegative Bakteriämien von intravaskulären Kathetern aus.

Krankheitsbilder

Meningokokkensepsis

Neisseria meningitidis kolonisiert den Nasopharynx in 5–15% der Bevölkerung. Im Nasendach und Nasopharynx befindet sich die Eintrittspforte für disseminierte Meningokokkeninfektionen. Dank spezifischer Antikörper, die mit zunehmendem Alter erworben werden, treten Infektionen beim Erwachsenen im Verhältnis zum Trägertum selten auf. Eine Meningokokkenbakteriämie kann sowohl im Rahmen einer Meningitis als auch isoliert ohne Lokalinfektion auftreten. Nach einer kurzen Phase von Fieber und Gliederschmerzen tritt ein generalisierter Hautausschlag an den Extremitäten und am Stamm auf, der erst makulös, dann petechial und in ausgedehnte flächenhafte Hautblutungen übergehen kann (s. Abb. 9.17).

Tab. 9.29 **Erregerspektrum bei gramnegativer Sepsis**

nicht-nosokomial
Pyelonephritis
- E. coli
- Klebsiella pneumoniae
- Proteus sp.

Pneumonie
- Hämophilus influenzae
- Klebsiella pneumoniae

Cholangitis
- E. coli
- Klebsiella
- Bacteroides Spezies

Enterokolitiden
- Salmonella
- selten Yersinien

Bißwunden
- Bacteroides spezies
- Pasteurella multocida
- Capnocytophaga canimorsus

nosokomial
Enterobacteriaceae
- E. coli
- Klebsiella
- Serratia
- Citrobacter
- Enterobacter

Pseudomonas aeruginosa
Xanthomonas maltophilia
Acinetobacter

nach Splenektomie
- Hämophilus
- Capnozytophaga
- Pasteurella

außerdem
- Meningokokken
- Gonokokken
- S. typhi
- Brucella sp.



Abb. 9.17 Hautläsionen bei Meningokokkensepsis – Charakteristische Petechien; rot-violette Läsionen unterschiedlicher Größe (2–15 mm Durchmesser), teilweise konfluierend; im Punktat Nachweis gramnegativer Diplokokken

Nebennierenblutungen sind charakteristisch und können zur akuten Nebenniereninsuffizienz führen. Die Morbidität und Letalität der Meningokokkensepsis ist hoch. Jeder 6. Patient stirbt oder überlebt mit schwerwiegenden bleibenden Schäden.
Weniger bekannt ist die chronische Form der Meningokokkenbakteriämie. Ihre Präsentation ist weniger akut und weniger bedrohlich. Intermittierendes Fieber, ein makulo-papulo-pustulöses Exanthem und wechselnde Arthralgien prägen das klinische Bild.

Gonokokkensepsis

Eine Gonokokkenbakteriämie (Erreger Neisseria gonorrhoeae) tritt in 0,5–3 % aller Gonorrhoefälle auf. Prädisponierend scheinen gleichzeitige Menstruation, Schwangerschaft und ein pharyngealer Primärinfekt zu sein. Die Bakteriämie tritt 7–30 Tage nach der primären Infektion auf, welche zu diesem Zeitpunkt oft kulturell nicht mehr nachweisbar ist. Klinisch sind Fieber, wechselnde asymmetrische Polyarthritiden und papulo-pustuläre Hautläsionen festzustellen (Arthritis-Dermatitis-Syndrom). Die Gelenkpunktionen sind in der Anfangsphase der Dissemination noch steril. Der kulturelle Nachweis im Blut ist wegen Hemmstoffen in den konventionellen Blutkulturenmedien oft schwierig.

Therapie

Bei der Erstbeurteilung des Patienten liegt eine mikrobiologische Diagnose oft noch nicht vor, so daß die empirische Initialbehandlung gegen gramnegative und grampositive Bakterien gerichtet sein muß. Allerdings kann die Erkennung eines lokalen Infekts als Ausgangspunkt der Sepsis bei der Antibiotikawahl sehr hilfreich sein (s. Tab. 9.15). Die Antibiotikawahl richtet sich grundsätzlich nach der Empfindlichkeit des Erregers und wird intravenös über 10–14 Tage durchgeführt.
Die disseminierte Gonokokkeninfektion wird mit Ceftriaxon 1 g/d über 7 Tage oder Ciprofloxacin 2 x 500 mg über 7 Tage behandelt.

Nosokomiale gramnegative Sepsis

Bei nosokomial erworbener gramnegativer Sepsis sind Resistenzprobleme häufig. Bei Pseudomonas aeruginosa und bei gewissen Enterobakterien (Enterobacter, Citrobacter, Serratien) ist wegen Resistenzentwicklung während der Therapie eine Behandlung mit zwei Substanzen zu empfehlen (Betalaktam + Aminoglykosid). Infizierte Katheter müssen entfernt werden. Bei Pyelonephritiden und Cholangitiden mit behindertem Harn- oder Gallenfluß ist die Wiederherstellung normaler Verhältnisse Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie.

Meningokokkensepsis

Disseminierte Meningokokkenerkrankungen sind Notfälle, die eine sofortige antibiotische Behandlung erfordern. Ob die Therapie bereits vor stationärer Aufnahme nach Blutkulturentnahme durch den Notarzt mit Penicillin 3 Mio. IE i. v. oder Ceftriaxon 2 g i. v. eingeleitet werden soll, ist umstritten. Stationär werden
- Penicillin 6 x 3 Mio. IE/d i. v.
- oder Ceftriaxon 1 x 2 g i.v

gegeben.

Prophylaxe bei Kontaktpersonen
- Rifampicin, insgesamt 4 Dosen à 600 mg im Abstand von 12 Stunden
- oder Ciprofloxacin 1 x 750 mg

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Auch bei disseminierter Gonokokkenerkrankung ist zur Unterbrechung der Infektkette der infizierende Geschlechtspartner zu eruieren und zu behandeln. Für die Prophylaxe bei Meningokokkensepsis ist es von großer Wichtigkeit, die Personen zu erfassen, die mit dem Patienten im gleichen Haushalt lebten. Nur kurze Kontakte (z. B. Ärzte und Pflegepersonal bei Aufnahme) gelten nicht als Risiko.

Grampositive Sepsis

Auf einen Blick

Synonym: Blutvergiftung mit grampositiven Kokken
englisch: gram-positive sepsis

Die klinische Präsentation der grampositiven Sepsis unterscheidet sich kaum von der gramnegativen Sepsis. Im Gegensatz zur gramnegativen Sepsis übernehmen nicht Endotoxine, sondern andere Zellbestandteile und Exotoxine die entscheidende Rolle bei der Aktivierung der entzündlichen Abwehrreaktion des Organismus.

- die bedeutendsten Erreger einer grampositiven Sepsis sind Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Enterokokken
- Staphylococcus aureus ist koagulasepositiv und kolonisiert Naseneingänge und Haut von Patienten und medizinischen Mitarbeitern im stationären Bereich
  - typische lokal-eitrige Infektionen sind Wundabszesse, Furunkel, Phlegmone, Mastitis und Sinusitis
  - disseminierte Infektionen manifestieren sich als Katheterinfektionen, Endokarditis, Osteomyelitis, Nierenkarbunkel und abszedierende Pneumonien
  - die Produktion des Toxic-Shock-Syndrome-Toxin 1 (TSST-1) führt zum Krankheitsbild des toxischen Schock-Syndroms mit Fieber, Hypotonie und Exanthem
  - die zunehmende Resistenzentwicklung gegenüber Penicillinase-festen Penicillinen macht erhebliche klinikhygienische und therapeutische Probleme
- koagulase-negative Staphylokokken sind wenig virulent, kommen normalerweise auf der Haut vor und verursachen vor allem Katheter- und Fremdkörperinfektionen; die Behandlung ist durch Resistenzbildung und die Fähigkeit, sich in Biofilme einzuhüllen, erschwert
- eine St.-pyogenes-Sepsis kommt bei Haut- und Weichteilinfektionen (Erysipel, Zellulitis, Fasziitis), bei intravenösem Drogenmißbrauch und der selten gewordenen Pueperalsepsis vor
- das toxische Streptokokken-Syndrom geht mit einer hohen Letalität einher
- vergrünende Streptokokken gehören zur Mundflora und werden häufig bei Endokarditis und Bakteriämien bei neutropenischen Patienten isoliert
- Bakteriämien durch Pneumokokken gehen vor allem von Pneumokokkeninfekten der Atemwege aus, nach Splenektomie oder funktioneller Asplenie verursachen Pneumokokken eine fulminante, meist letal verlaufende Sepsis; in einigen Ländern weisen Pneumokokken eine hohe Resistenz gegen Penicillin auf
- Bakteriämien durch Enterokokken treten typischerweise bei Endokarditis oder als nosokomiale Infektion unter Cephalosporinbehandlung auf

Grundlagen

Epidemiologie

Grampositive Bakteriämien haben in den letzten Jahren an Häufigkeit zugenommen. Insbesondere ist die nosokomial entstandene Sepsis heute in der Mehrzahl durch grampositive Kokken verursacht. Gerade bei Patienten mit zytostatisch bedingter Agranulozytose spielen grampositive Bakteriämien eine größere Rolle als früher.

Erregerspektrum

Dem Nachweis grampositiver Stäbchen wurde (außer Listerien) bisher nur wenig Beachtung geschenkt; obwohl grampositive Stäbchen oft als Kontaminanten von Kulturen anzusehen sind, sind invasive Infektionen gut dokumentiert. Erregerspektrum siehe Tabelle 9.30.

Reservoir und Pathogenese

Das natürliche Reservoir von S. aureus ist die Haut und die vordere Nasenhöhle. Staphylococcus aureus kann bei vielen gesunden Trägern von der Nase, vom Pharynx und in geringer Dichte von der Haut kultiviert werden. Koagulase-negative Staphylokokken gehören zur normalen Hautflora. Pneumokokken finden sich bei Gesunden in 10–40% im Nasen-Rachenraum. Enterokokken kommen natürlicherweise im Darm des Menschen vor. Sie gelten als nur wenig virulent, sind aber als nosokomiale Pathogene von zunehmender Bedeutung. Dabei spielt der häufige Einsatz von Cephalosporinen als Selektion eine Rolle, da Enterokokken gegen alle Cephalosporine resistent sind.
Die Produktion verschiedener Exotoxine, die als potente Substanzen die Entzündungskaskade aktivieren und als Promotoren die Adhäsion und Gewebeinvasion bewirken, bestimmt die Virulenz grampositiver Kokken (s. Plus 9.16). Pneumokokken besitzen eine Kapsel, die die Phagozytose erschwert. Vergrünende Streptokokken können sich besonders gut an Herzklappen heften. Koagulase-negative Staphylokokken (vor allem S. epidermidis) haben die Fähigkeit zur Adhäsion. Sie schützen sich an Fremdmaterialien durch die Absonderung einer schleimartigen Polysaccharidschicht (Biofilm).

Tab. 9.30 **Häufige im Blut nachgewiesene grampositive Bakterien**

grampositive Kokken
- S. aureus (koagulasepositiv)
- koagulasenegative Staphylokokken (am häufigsten S. epidermidis)*
- β-hämolysierende Streptokokken (Gruppe A, B und D)
- vergrünende Streptokokken (α-hämolysierend)
- Pneumokokken (St. pneumoniae)
- Enterokokken (E. faecalis, E. faecium)

grampositive Stäbchen
- Listeria monocytogenes
- Clostridien
- Corynebakterien (z. B.Corynebacterium diphtheriae und jeikeium)
- Propionibacterium acnes*

* als Kontaminanten in Betracht zu ziehen

PLUS

9.16 Virulenz grampositiver Kokken

S. aureus besitzt eine Koagulase, die zur Differenzierung von Staphylokokken verwendet wird und Fibrinogen in Fibrin umwandelt. Verschiedene Enterotoxine und das TSST-1 wirken als Superantigene. Diese lösen durch eine nichtspezifische Bindung an MHC-Klasse II-Rezeptoren eine polyklonale T-Lymphozytenstimulation und die Initiation der Mediatorenkaskade aus. Dabei können bereits kleine Infektionsherde ein toxisches Schock-Syndrom auslösen.
β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A bilden eine Reihe von Exotoxinen, die sowohl zur Virulenz beitragen als auch als Verursacher postinfektiöser Komplikationen gefürchtet sind. Pyrogene Exotoxine (SPE) können ebenfalls als Superantigene wirken und werden für das toxische Streptokokken-Syndrom verantwortlich gemacht.
Bei Pneumokokken erleichtert die Bildung einer IgA-Protease die Kolonisation durch die Zerstörung des sekretorischen Immunoglobulin IgA. Die Kapsel der Pneumokokken mit antiphagozytärer Wirkung ist einer der wichtigsten Virulenzfaktoren. Zur Abwehr von Pneumokokken sind sowohl spezifische Antikörper (Opsonine) als auch die phagozytäre Kapazität des retikuloendothelialen Systems von Wichtigkeit.

Krankheitsbilder

Staphylokokkensepsis

Staphylococcus aureus ist durch seine hohe Virulenz gekennzeichnet und ein typischer Erreger von eitrigen Infektionen wie Wundabszessen und Phlegmonen. Bakteriämien treten bei Endokarditis, abszedierenden Pneumonien, Osteomyelitis und Katheterinfektionen auf. Außerhalb der Klinik erworbene Bakteriämien ohne erkennbaren Infektherd sind verdächtig auf das Vorliegen einer Endokarditis. Diese sind gekennzeichnet durch ihren meist akuten und destruierenden Verlauf. Beim intravenösen Drogenmißbrauch sind Rechtsherzendokarditiden typisch, die durch Embolien in den kleinen Kreislauf Lungenabszesse verursachen. S. aureus im Urin ohne vorangehende Instrumentation ist verdächtig auf eine hämatogene Aussaat (s. Plus 9.17).

Bakteriämien mit koagulasenegativen Staphylokokken präsentieren sich meist als subakute, indolente Infektion, obwohl sich in 10–20% auch lebensbedrohliche Verläufe entwickeln können. Die Unterscheidung einer echten Bakteriämie von einer Kontamination ist im Einzelfall schwierig. Der Nachweis in mehreren Proben spricht gegen eine Kontamination. Folgende fokale Infektionen sind typisch

- Katheterinfektionen (am häufigsten)
- Endokarditis bei künstlichen Herzklappen, meist innerhalb der ersten 12 Monate nach Operation; eine Endokarditis bei Nativklappen ist selten
- intravaskuläre Graftinfektionen
- verschiedenste Fremdkörperinfektionen (Hüftgelenke, Schrittmacher, Dialysekatheter)
- Osteomyelitis (s. Plus 9.17)

PLUS

9.17 Staphylokokkensepsis – Pathophysiologie

Infektionen mit S. aureus
S. aureus-Infektionen der Haut und der Weichteile entstehen durch lokale Invasion verletzter Oberflächen während Infektionen des Endokards, des Knochenmarks, der Gelenke, der Nieren und des Zentralnervensystems in der Regel über den Blutweg entstehen. S. aureus ist eine seltene Kontaminante bei Blutentnahme. Bei jeder S. aureus-Bakteriämie ist eine Endokarditis ernsthaft in Betracht zu ziehen, unabhängig davon, ob ein Fokus klinisch erkennbar ist oder nicht. Die konstante Bakteriämie (alle Blutkulturen positiv) ist dabei ein hilfreicher Hinweis, zumal im Anfangsstadium einer Endokarditis echokardiographisch keine Läsionen an den Herzklappen erkennbar sind.
Das toxische Schock-Syndrom durch S. aureus ist durch Fieber, Hypotonie und generalisiertes Exanthem gekennzeichnet. Das toxische Schock-Syndrom wurde gehäuft bei jungen Frauen beobachtet, die Tampons verwendeten. Von den in der Vagina angesiedelten Staphylokokken wird das toxische Schock-Syndrom-Toxin 1 (TSST-1) produziert, welches über Aktivierung weiterer Zytokine die Schock-Symptomatik erzeugt.

Infektionen mit koagulasenegativen Staphylokokken
Koagulasenegative Staphylokokken sind nur wenig pathogen. Die häufigsten Spezies in Zusammenhang mit Infektionen beim Menschen sind S. epidermidis, S. saprophyticus, S. haemolyticus, S. hominis, S. lugdunensis, S. schleiferi und S. warneri. Bei nosokomial erworbenen Infektionen ist S. epidermidis in $>80\%$ am häufigsten nachzuweisen. Ob der Nachweis eines koagulasenegativen Staphylokokkus im Blut als Kontamination, als Kathetherinfekt oder im Rahmen einer Endokarditis anzusehen ist, ist bei jedem Einzelfall zu entscheiden. Der Nachweis von >15 Bakterienkolonien nach Abrollen des entfernten Katheters über eine Agarplatte gilt als Standardmethode zum Nachweis eines Katheterinfekts.

Streptokokkensepsis

β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A (S. pyogenes) verursachen hauptsächlich Pharyngitiden, Scharlach, Haut- und Weichteilinfektionen (Impetigo, Erysipel, Zellulitis), Pneumonien und Endometritiden. Bakteriämien kommen am häufigsten bei Haut- und Muskelinfekten, bei Drogenmißbrauch und bei der Endometritis vor. Die nekrotisierende Fasziitis kann mit dem Bild des toxischen Streptokokken-Syndroms vergesellschaftet sein (s. Beitrag Haut- und Weichteilinfektionen). Dank der Antibiotika sind Scharlach, die Endometritis (Pueperalsepsis) und die gefürchteten Folgeerkrankungen (rheumatisches Fieber) in den Industrieländern deutlich zurückgegangen. Aus noch nicht ganz geklärten Gründen haben seit den 80er Jahren sowohl invasive Streptokokkenerkrankungen als auch Folgekrankheiten wieder an Häufigkeit zugenommen. Bakteriämien mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe B (S. agalactiae) sind bei Neugeborenen und bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Leberzirrhose gehäuft. Bakteriämien mit Streptokokken der Gruppe D (S. bovis) sind in hohem Grade mit Neoplasien des Gastrointestinaltraktes assoziiert.
Vergrünende Streptokokken gehören zur normalen Mundflora. Bei ihrem wiederholten Nachweis im Blut ist in erster Linie eine Endokarditis auszuschließen. Bei neutropeni-

schen Patienten werden Bakteriämien mit Viridans-Streptokokken gehäuft beobachtet. Die klinische Symptomatik geht typischerweise mit Lungeninfiltraten einher.

Pneumokokkensepsis

Pneumokokkenbakteriämien treten vor allem bei Pneumonien (20–30%) und bei Meningitis, seltener bei Arthritiden und bei spontan bakterieller Peritonitis auf. Bakteriämien ohne Lokalinfektion sind beim Erwachsenen ebenso wie Endokarditiden selten. Letztere weisen einen akuten und destruierenden Verlauf auf. Bei Patienten mit fehlender Milz oder funktioneller Asplenie sind Pneumokokkeninfektionen gefürchtet, da eine hämatogene Dissemination sich perakut als schwerster septischer Schock manifestiert und die disseminierte intravasale Gerinnung rasch zu Extremitätennekrosen führt (Purpura fulminans). HIV-infizierte Patienten mit Hypogammaglobulinämie(multiples Myelom, chronisch lymphatische Leukämie) haben ein erhöhtes Risiko für schwere Pneumokokkeninfektionen.

Enterokokkensepsis

Enterokokken sind in erster Linie bei Bakteriämien ohne Fokus, bei Harnwegsinfektionen und bei Endokarditiden bedeutungsvoll. 5–15% aller Endokarditiden sind durch Enterokokken verursacht. Bei einer nosokomial erworbenen Enterokokkenbakteriämie entwickelt sich selten eine Endokarditis (ca. 1%), während sich in einem Drittel der ambulant erworbenen Enterokokkenbakteriämien eine Endokarditis findet.

Diagnostisches Vorgehen

Die Kultur von Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Enterokokken aus dem Blut ist einfach, vorausgesetzt, daß keine Antibiotikabehandlung vorausgegangen ist. Bei Herdbefunden (Abszesse u. ä.) kann die Gramfärbung bereits hilfreiche Hinweise auf den Erreger geben. Die morphologische Unterscheidung von Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken ist allerdings nicht immer einfach. Staphylokokken erscheinen rund in Haufen, Streptokokken und Enterokokken in Ketten und Pneumokokken als lanzenförmige Diplokokken, die eine Kapsel erkennen lassen. Bei Asplenie lassen sich Pneumokokken wegen der fehlenden Clearance bereits im Blutausstrich (Gramfärbung!) erkennen.

Therapie

Alle Bakteriämien mit grampositiven Kokken werden grundsätzlich mit Betalaktam-Antibiotika behandelt.
Liegen keine Resistenzen vor, ist Penicillin gegen Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken, Ampicillin gegen Enterokokken am wirksamsten. Bei Penicillinase-bildendem Staphylococcus aureus sind Penicillinase-stabile Penicilline einzusetzen. Ist ein S. aureus auch gegen diese resistent (Methicillin-resistente S. aureus, MRSA), sind Glykopeptide das Mittel der ersten Wahl. Diese werden vorzugsweise auch bei koagulasenegativen Staphylokokken eingesetzt, da diese im Klinikbereich meist Methicillin-resistent sind.
Die Kombination mit einem Aminoglykosid ist bei Endokarditiden mit S. aureus und Streptokokken zu erwägen, bei Endokarditiden mit Enterokokken oder koagulasenegativen Staphylokokken obligat. Neuerdings stellen Penicillin- und Vankomycin-resistente Enterokokken (VRE) ein therapeutisch beinahe unlösbares Problem dar.
In den letzten Jahren werden zunehmend Penicillin-resistente Pneumokokken isoliert, wobei in Spanien, Ungarn und Südafrika der Prozentsatz dieser Resistenzen sehr hoch ist. Bei einer minimalen Hemmkonzentration über 1 mg/l ist die Behandlung einer Meningitis mit Penicillin ungenügend. Als Alternative werden Glykopeptide, hochdosiertes Ceftriaxon oder Cefotaxim, evtl. in Kombination mit Rifampicin, empfohlen.
Nur gegen Pneumokokken existiert heute eine Aktivimpfung mit polyvalenten Kapselpolysacchariden. Sie ist in erster Linie bei Patienten mit

- chronischen Lungenerkrankungen
- Splenektomie
- HIV-Infektion
- Lymphomen

zu empfehlen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Vor allem Patienten mit fehlender Milz sind gefährdet, schwere Pneumokokkeninfekte zu entwickeln. Sie sind darauf aufmerksam zu machen, bei fieberhaften Erkrankungen rasch ärztliche Hilfe aufzusuchen, damit eine Antibiotikatherapie eingeleitet werden kann.

Systemische Pilzinfektionen

Auf einen Blick

englisch: systemic mycosis

Die häufigsten Systemmykosen werden in Westeuropa durch Candida sp., Aspergillus fumigatus, Pilze der Familie Mucoraceae und Cryptococcus neoformans verursacht; primär pathogene Pilze sind in Europa eine Seltenheit.

Candida-Infektionen sind am häufigsten. Sie kommen vor bei
- intravenösem Drogenmißbrauch
- intravaskulären Kathetern
- aplasierender Chemotherapie
- Breitbandantibiotika
- Steroidbehandlung

Die Prognose einer Erkrankung verschlechtert sich durch eine Candidämie signifikant. Typische Komplikationen sind
- Endophthalmitis
- Hautläsionen
- Osteomyelitis
- Endokarditis

Die hepatolienale Candidiasis tritt vor allem nach myeloablativen Zytostatikabehandlungen auf.
Aspergillen sind in der Natur weit verbreitet und werden nur bei gestörter Immunabwehr (langdauernde Neutropenie, hochdosierte Steroidbehandlungen) pathogen. Aspergillen werden selten im venösen Blut nachgewiesen, da sie den Kapillarfilter wegen ihrer Größe kaum passieren.

Mukormykosen
Ursachen
- Immunsuppression (vor allem Agranulozytose)
- schwerer metabolischer Azidose
- unter Chelatbinderbehandlung (Hämochromatose)

Das klinische Bild charakterisieren thrombotische Gefäßverschlüsse und Gewebenekrosen im Bereich des Gesichts, der Atemwege und im ZNS.

Kryptokokkose
- vor allem bei HIV-Infektionen
- Cryptococcus neoformans wird durch Inhalation aufgenommen
- die hämatogene Dissemination geht meist von einer inapparent verlaufenden Lungeninfektion aus
- hauptsächliche Manifestation als Meningoenzephalitis

Therapie opportunistischer Systemmykosen
- Kombination von Amphotericin B mit Flucytosin
- bei Candida und Cryptococcus scheint in vielen Situationen Fluconazol eine ebenbürtige Alternative
- Itraconazol zeigt gegen Aspergillus eine gewisse Aktivität

Grundlagen

Epidemiologie

Infektionen mit primär pathogenen Pilzen kommen vor allem in Nordamerika, Südamerika, Afrika und Asien vor. Zu diesen Mykosen gehören die Histoplasmose (Nordamerika, Afrika, Asien), Blastomykose (Nord- und Südamerika) und die Kokzidioidomykose (Südwesten von Nordamerika). In Europa werden diese Infektionen nur bei Rückkehrern aus den erwähnten Kontinenten diagnostiziert.
Opportunistische Pilzinfektionen sind in Europa mit Abstand die häufigsten Systemmykosen. Hauptsächliche Vertreter sind Candida, Aspergillus fumigatus, Pilze aus der Familie der Mucoraceen (Mucor, Absidia, Rhizopus) und Cryptococcus neoformans (s. Tab. 9.31).

Pathogenese

Bei der Entstehung von opportunistischen Pilzinfektionen spielen Defekte oder Fehlen der Leukozyten eine zentrale Rolle (s. Tab. 9.31). Candidainfektionen entstehen endogen durch Invasion der Schleimhäute in Mundhöhle oder Darm. Pathogenetisch und prognostisch sind lokale und disseminierte Candidainfektionen voneinander abzugrenzen.
Soor der Mundhöhle (häufigste lokal begrenzte Infektion)
- während oder nach Antibiotikabehandlung, die durch Eradikation der Bakterienflora eine Überwucherung von Candida zur Folge hat
- Störung der T-Zell-vermittelten Immunität (z. B. HIV-Infektion, Kortikosteroide)

Disseminierte Infektionen
- intravaskuläre Katheter, die für parenterale Ernährung und Breitbandantibiotika benutzt werden

Tab. 9.31 **Systemische Pilzinfektionen**

Pilzart	natürliches Vorkommen	Prädisposition für Invasivität
Candida sp. – C. albicans, tropicalis, parapsilosis, krusei, Torulopsis glabrata	Haut und Schleimhaut	intravaskuläre Katheter, Breitbandantibiotika, Neutropenie, parenterale Ernährung, Steroidmedikation
Aspergillus fumigatus	ubiquitär, Erdboden	Neutropenie, Steroidmedikation
Mucoraceae – Mucor, Absidia, Rhizopus	ubiquitär	Neutropenie, metabolische Azidose, Chelatbindertherapie
Cryptococcus neoformans	ubiquitär, konzentriert im Vogelmist	T-Lymphozyten-Defekte (HIV)

- Störung der Granulozyten (Agranulozytose, Kortikosteroide), Invasion über die Darmschleimhaut

Aspergillussporen werden normalerweise nach Inhalation durch Alveolarmakrophagen eliminiert. Wichtigste Abwehrzellen sind aber die Granulozyten, die eine hämatogene Dissemination verhindern. Myeloablative Therapien prädisponieren deshalb zur Lungenaspergillose mit hämatogener Aussaat.

Klinisches Bild und Diagnostik

Eine durch Fungämie verursachte Sepsis ist dem klinischen Bild der bakteriellen Sepsis ähnlich; ein septischer Schock entwickelt sich selten.

Symptomatik

Eine Candidämie verursacht metastatische Läsionen, die
- im Auge als Choreoretinitis/Endophthalmitis (häufigste Komplikation)
- auf der Haut als makronoduläre rötliche Erhabenheiten 0,5–1 cm groß (s. Abb. 9.18 a)
- an den Herzklappen als Endokarditis mit großen Vegetationen (selten)
- am Bewegungsapparat als Arthritis und Osteomyelitis (Spondylodiszitis)

auftreten.

Bei Granulozytopenie nach zytostatischer Chemotherapie verlaufen Candidämien symptomarm, Herdbefunde fehlen. Erst mit dem Wiederanstieg der Granulozyten werden Fieber und evtl. Abdominalschmerzen manifest und in Leber und Milz lassen sich multiple Läsionen (0,2–1 cm) im Ultraschall, CT oder MRI erkennen. Bei den Laborwerten ist eine erhöhte alkalische Phosphatase charakteristisch.

Diagnostisches Vorgehen

Candida und Kryptokokken lassen sich in Blutkulturmedien kultivieren. Aspergillus und Mucoraceae sind nur selten im venös entnommenen Blut nachzuweisen, da sie wegen ihrer Größe nur selten den Kapillarfilter passieren.
Bei disseminierten Candida-Infektionen sind die Blutkulturen nur intermittierend positiv, so daß die Diagnose aus metastatisch entstandenen Herden gesichert werden muß. Die Biopsie von Hautknoten oder von Herden in der Wirbelsäule ermöglicht sowohl eine histologische als auch kulturelle Diagnose (s. Abb. 9.18 b). Allerdings ist die Sensitivität dieser Methoden unbefriedigend. Insbesondere gelingt bei der disseminierten Candidiasis nach Aplasiebehandlung der Pilznachweis mittels Leber- oder Milzpunktion oft nicht. Diese diagnostischen Schwierigkeiten haben dazu geführt, alternative Methoden zum Nachweis von Pilzantigenen (z. B. Mannan, D-Arabinitol, Enolase) zu entwickeln, die sich allerdings bis heute klinisch nicht durchsetzen konnten. Die Choreoretinitis bedarf immer einer fachärztlichen Beurteilung. Sie läßt sich durch den typischen Aspekt mit den retinalen, paraarteriellen weißlichen Herden mit watteartigen Glaskörperinfiltrationen feststellen.

Therapie

Für die Behandlung der opportunistischen Systemmykosen stehen
- Amphotericin B
- Flucytosin sowie
- Fluconazol und Itraconazol

zur Verfügung. Amphotericin B ist auch heute noch das Fungistatikum der Wahl bei schweren Systemmykosen bei immunkompromittierten Patienten. Die Kombination mit Flucytosin hat einen additiven oder sogar synergistischen Effekt. Die Kombination von Amphotericin mit Imidazolen soll wegen eines möglichen Antagonismus vermieden werden. Auf Grund der unerwünschten renalen und subjektiv unangenehmen Wirkungen wird den Triazolen mehr Platz bei der Behandlung opportunistischer Systemmykosen eingeräumt; möglicherweise werden die Imidazole in den kommenden Jahren das Amphotericin B als Erstwahlmedikament verdrängen (s. Tab. 9.32). Therapieempfehlungen für systemische Candida-Infektionen siehe Plus 9.18.


a


b

Abb. 9.18 Candida-Sepsis – Typische Hautmetastasen bei einer 57jährigen Patientin
a) typische papulo-nodulöse Läsionen am Vorderarm
b) histopathologisch in der Crocott-Färbung typische Pseudohyphen und Hefen von Candida; kulturell Candida albicans

Tab. 9.32 **Fungistatika zur Therapie opportunistischer Pilzinfektionen (Einzelheiten zu Dosierung und unerwünschten Wirkungen s. Beitrag Therapeutische Prinzipien)**

Candida sp.
- Amphotericin B
  (nicht wirksam bei C. lusitaneae)
- Flucytosin
- Fluconazol
  (nicht wirksam bei C. krusei)
- Itraconazol

Aspergillus fumigatus
- Amphotericin B
- Flucytosin
- Itraconazol

Mucoraceae
- Amphotericin B

Cryptococcus
- Amphotericin B
- Flucytosin
- Fluconazol
- Itraconazol

PLUS

9.18 Therapeutische Empfehlungen bei Systemmykosen

Dosisangaben pro Tag, normale Nierenfunktion

bei normalen Neutrophilen

Katheter-assoziierte Candidose
- Katheterentfernung
- Fluconazol 400 mg über 2 Wochen i. v.
- anschließend 2 Wochen oral

Candidaendokarditis
- operativer Klappenersatz nach begonnener Therapie mit Amphotericin B
- Amphotericin B 1–1,2 mg/kgKG
- Gesamtdosis 2–4 g plus Flucytosin 3 x 50 mg/kgKG

Hinweis
Da Flucytosin eine dosisabhängige Leukopenie verursacht, sind Serumspiegelkontrollen indiziert.

Candidaendophthalmitis
- Amphotericin B 1 mg/kgKG bis klinische Besserung
- anschließend Fluconazol 400 mg oral über 2–3 Monate

Candidaspondylodiszitis
- Amphotericin B 1 mg/kgKG bis klinische Besserung
- anschließend Fluconazol 400 mg oral über 3–4 Monate

bei Neutropenie (< 500/ µl)

Katheter-assoziierte Candidiasis
- Katheterentfernung
- Amphotericin B 1 mg/kgKG bis Neutrophile > 500/ µl
- anschließend Fluconazol 400 mg oral über 1–2 Monate

hepatolienale Candidiasis (meist nach Aplasie)
- Fluconazol 400 mg oral über 2–3 Monate

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die zunehmende Bedeutung von Candida als Pathogen hat auch die Laienpresse beschäftigt. Leider hat dies dazu geführt, daß Candida für eine Reihe von unspezifischen Darm- und Allgemeinsymptomen verantwortlich gemacht wird (sogenannte „yeast-connection“). Dem Patienten sollte klargemacht werden,

- daß diese Zusammenhänge wissenschaftlich bisher nie belegt werden konnten
- daß Candida Opportunisten sind und nur bei faßbaren Immundefekten gefährlich sind
- daß Stuhlkulturen für den Candidanachweis irrelevant sind, da Candida zur normalen Darmflora gehört

9.7.1 Typhus, Listeriose, Brucellose und Leptospirose

Typhus, Listeriose, Brucellose und Leptospirose sind bakterielle Systemerkrankungen, die schon früh in der Medizingeschichte als eigenständige Krankheiten definiert wurden. Gemeinsames pathogenomisches Merkmal der Erreger von Typhus, Listeriose und Brucellose ist die Fähigkeit, sich intrazellulär in eukaryontischen Zellen zu vermehren.

Hinweis
Typhus, Listeriose, Brucellose und Leptospirose sind meldepflichtig!

Typhus

Auf einen Blick

englisch: typhoid fever

- Typhus wird durch das gramnegative Stäbchenbakterium Salmonella typhi verursacht
  - die Krankheitsbilder durch S. paratyphi A und B (Paratyphus) sind ähnlich
  - Typhus wird in Westeuropa fast nur noch bei Reiserückkehrern beobachtet
  - Infektionsquelle ist der Mensch, der über kontaminierte Nahrungsmittel die Krankheit überträgt
  - Kardinalsymptome beim Typhus sind Fieber, starke Abgeschlagenheit, Roseolen, Obstipation und Diarrhoe, Husten und Somnolenz
  - akute Darmblutungen oder Darmperforationen, septischer Schock und Koma komplizieren das Krankheitsbild
  - Antibiotika der Wahl sind Fluorochinolone
  - 2–4% der Erkrankten bleiben Dauerausscheider

Krankheitsverdacht, Erkrankung, Tod und Ausscheidung sind meldepflichtig!

Grundlagen

Epidemiologie

Der Typhus kommt weltweit mit schätzungsweise 12–13 Mio. Fällen pro Jahr vor. Die meisten Fälle treten in Asien, Afrika und Südamerika auf. In Europa ist der Typhus und Paratyphus in gewissen Mittelmeerländern (Italien, Griechenland) endemisch, in Mitteleuropa und Nordamerika tritt er praktisch nur noch als Reisekrankheit auf. S. typhi und S. paratyphi sind nur für den Menschen pathogen. Als Quelle ist deshalb immer ein menschlicher Ausscheider zu postulieren, der meist über Kontamination von Nahrungsmitteln die Krankheit überträgt. Die Infektionsdosis ist relativ hoch, sie beträgt beim Immungesunden $> 10^3$ Bakterien.

Pathogenese

Nach der oralen Aufnahme wird bereits im sauren Magenmilieu die Zahl lebender Salmonellen stark reduziert. Die Einnahme von Antazida ist wegen der Erniedrigung der zur Erkrankung notwendigen Infektionsdosis klinisch von Bedeutung. Erst in den Peyer-Plaques wird die Salmonelle durch die M-Zellen aufgenommen. Sie gelangen über die lymphatischen Bahnen in die Zirkulation und besiedeln die Makrophagen der retikuloendothelialen Organe. Der Erwerb sowohl zellulärer als auch humoraler Immunität ist für die Kontrolle des Typhus von Bedeutung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Bei jedem Reiserückkehrer mit Fieber sollte die Möglichkeit eines Typhus erwogen werden. Nach 5–21 Tagen Inkubationszeit beginnt die Symptomatik mit Fieber, allgemeiner Schwäche, übermäßigem Schwitzen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Muskelschmerzen und unproduktivem Husten. Abdominalsymptome sind
- uncharakteristische Bauchschmerzen
- Durchfall
- Verstopfung

typische zerebrale Symptome
- Somnolenz
- Verwirrung
- Psychosen (typhos = griechisch Nebel)

Die gelegentlich beobachtete relative Bradykardie ist für die Diagnose weder spezifisch noch sensitiv. Typisch sind makulo-papulöse Effloreszenzen, sog. Roseolen, die flüchtig und in wechselhafter Lokalisation auftreten. Bioptisch finden sich in diesen Läsionen mononukleäre Infiltrate und Mikroorganismen. Weitere Befunde sind Hepatosplenomegalie und ein diffus druckdolentes Abdomen.

Diagnostisches Vorgehen

Im Blutbild findet sich eine Leukopenie, Eosinophile fehlen. Häufig sind die Leberenzyme leicht erhöht. Eine aktivierte intravasale Gerinnung, Thrombozytopenie und Repolarisationsstörungen im EKG sind selten. Bis zur Einführung von Antibiotika waren Komplikationen wie Darmblutungen und -perforationen, die im Rahmen von Ulzerationen im Bereich der Peyerschen Plaques aufgetreten waren, häufig. Zu den schwersten Komplikationen gehören der septische Schock und das Koma.

Sicherung der Diagnose

Die Diagnose eines Typhus kann nur mit dem Erregernachweis etabliert werden. Leicht zugängliche Asservate für die Kultur sind Stuhl, Urin und Blut; die Sensitivität dieser Proben beträgt allerdings nur 50–70%. Diese wird über 90% erhöht, wenn Knochenmark oder Duodenalsaft zusätzlich kultiviert werden. Serologische Tests haben wegen ungenügender Sensitivität und Spezifität keinen Platz in der Typhusdiagnostik.

Therapie

Fluorochinolone sind die Therapie der Wahl. Dosierung
- Ciprofloxacin 2 x 500–750 mg oral/d
- oder 2 x 400 mg Ofloxacin oral/d
- Dauer der Behandlung 10–14 Tage

Obwohl nur durch eine einzige Studie belegt, scheinen Steroide (Dexamethason 4 mg/kgKG pro Tag während zwei Tagen) die Prognose bei schweren Komplikationen (septischer Schock oder Koma) deutlich zu verbessern. Akutbehandlung und Behandlung von Dauerausscheidern siehe Plus 9.19.
Zur Prophylaxe vor Reisen siehe Beitrag Infektionsprophylaxe.

PLUS

9.19 Therapie beim Typhus

Akutbehandlung

Resistenzentwicklungen in Mittel- und Südamerika, in Afrika und Asien beeinflussen die antibiotische Behandlung. Grundsätzlich sind Chloramphenicol, Betalaktame, Cotrimoxazol und Fluoroquinolone wirksam. Chloramphenicol ist wegen seiner Knochenmarktoxizität und wegen der häufigen Rezidive und Resistenzentwicklung kaum mehr zu empfehlen. Amoxicillin und vor allem Cotrimoxazol scheinen weniger häufig Rezidive zu verursachen, doch haben Resistenzprobleme den Einsatz auch dieser Substanzen eingeschränkt. Auch gegen Fluorochinolone sind in Indien und im Nahen Osten, wenn auch selten, Resistenzen aufgetreten.

Gegen Cephalosporine der 3. Generation sind bis heute keine Resistenzen beschrieben. Sie eignen sich zur Einleitung der Therapie, bedingen aber einen parenteralen Zugang. Cephalosporine der 1. und 2. Generation wirken zwar in vitro, aber nicht in vivo.

Dauerausscheider

Dauerausscheider (asymptomatische Ausscheidung von S. typhi > 1 Jahr) kommen etwa in 2–4% aller Typhusfälle vor. Die Annahme, daß die 10–14tägige Initialtherapie mit Chinolonen eine Dauerausscheidung verhindert, hat sich leider bisher nicht bestätigen lassen. Bei Dauerausscheidern soll eine 4–6wöchige Fluorochinolonbehandlung versucht werden (2 x 750 mg Ciprofloxacin oral/d). Bei erneutem Mißerfolg sollte die Gallenblase entfernt werden, die bei diesen Personen als Erregerreservoir dient. Hat ein Dauerausscheider an seinem Arbeitsplatz mit Lebensmitteln Kontakt (Kochpersonal, Servierpersonal usw.), besteht bei Nichteinhalten der üblichen Hygienevorschriften ein erhöhtes Risiko der Weiterverbreitung. Die gesetzlichen Vorschriften zur Beschäftigung von Dauerausscheidern in solchen „Risikoberufen" sind von Land zu Land unterschiedlich.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- bei Reisen in Länder mit endemischem Typhus Impfprophylaxe empfehlen
- in der Rekonvaleszenzphase hygienische Maßnahmen noch über Monate sehr wichtig; Verbreitung der Erreger vor allem über den Stuhl

Listeriose

Auf einen Blick

Synonym: Granulomatosis infantiseptica
englisch: listeriosis

Die Listeriose wird durch Listeria monocytogenes, ein grampositives Stäbchenbakterium, verursacht

- ubiquitäres Vorkommen
- Übertragung durch Nahrungsmittel wie Milchprodukte und Kohlgemüse
- hauptsächliche Manifestation ist bei Erwachsenen eine Meningitis oder Meningoenzephalitis mit hoher Letalität
- prädisponierend sind hämatologische Malignome, Leberzirrhose, Therapie mit Kortikosteroiden
- zur Therapie werden Aminopenicilline und Trimethoprim-Sulfamethoxazol eingesetzt
- die diaplazentare Infektion führt zum intrauterinen Fruchttod oder bei Neugeborenen zu schweren generalisierten Infektionen

Erkrankung und Tod durch Listeriose sind meldepflichtig!

Grundlagen

Listeria monocytogenes ist der dritthäufigste bakterielle Erreger einer Meningitis beim Erwachsenen. Das klinische Bild der Listerienmeningitis unterscheidet sich nicht von dem einer anderen bakteriellen Meningitis.

Epidemiologie

Listeria monocytogenes kommt ubiquitär vor und wird mit dem Kot vieler Tiere ausgeschieden. Die Infektion wird meist durch kontaminierte Nahrungsmittel wie Kabiskohl, Weichkäse oder Milchprodukte, seltener durch Tiere übertragen; die Erkrankung kann sporadisch oder in Epidemien auftreten. Epidemiologisch ist es wichtig zu wissen, daß Listerien bei Kühlschranktemperaturen wachsen und die Pasteurisierung von Milch überleben.

Trotz der weiten Verbreitung der Listerien sind Erkrankungen beim Gesunden auffallend selten. Gefährdet sind Ungeborene während der Schwangerschaft durch diaplazentare Übertragung sowie immuninkompetente Patienten (Neugeborene, maligne hämatologische Erkrankungen, Leberzirrhose, HIV-Infektion, Steroidmedikation).

Pathogenese

Listerien werden über den Darm aufgenommen. Im Intrazellulärraum von Enterozyten breiten sie sich von Zelle zu Zelle aus. Ein Großteil der Bakterien wird nach Durchtritt ins Gewebe rasch von Phagozyten abgetötet. Zur vollständigen Elimination kommt es durch die Sensibilisierung von T-Lymphozyten, die zusammen mit Interferon-γ die Makrophagen aktivieren. Antikörper spielen in der Abwehr der Listeriose nur eine untergeordnete Rolle.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Beim Erwachsenen präsentiert sich die Listeriose vor allem als eine Infektion des ZNS mit
- Meningitis oder Meningoenzephalitis
- Enzephalitis (diffuse Parenchyminfiltration)
- Rhombenzephalitis
- Hirnabszeß

oder als Bakteriämie ohne fokale Symptome (s. Plus 9.20).
Meningitische Zeichen sind
- Kopfschmerzen, Meningismus
- Fieber
- Verwirrung oder Eintrübung
- epileptische Anfälle
- erhöhter Liquordruck
- Pleozytose (Lymphozyten oder Granulozyten)
- erniedrigter Zucker
- erhöhte Proteine

Eine Zerebritis oder ein Hirnabszeß präsentieren sich gelegentlich ohne begleitende Meningitis. ¾ der Patienten mit intrakranieller Listerieninfektion weisen positive Blutkulturen auf.

Diagnostisches Vorgehen

Eine Listeriose kann nur kulturell diagnostiziert werden; bei 70% der Patienten sind die Blutkulturen positiv. Listeria monocytogenes läßt sich leicht auf konventionellen Medien züchten. Bei Liquorbeurteilung ist zu berücksichtigen, daß sie nicht immer lehrbuchmäßig als grampositive Stäbchen, sondern auch als kokkoide Formen auftreten und dann leicht mit Streptokokken verwechselt werden können.

Therapie

Wirksam sind Penicilline, Aminopenicilline, Cotrimoxazol, Makrolide (z.B. Erythromycin) und Glykopeptide (z.B. Vancomycin). Bei ZNS-Infektionen wird vor allem Ampicillin 6x2g i.v. eingesetzt. Die Therapie muß mindestens über 3 Wochen erfolgen, da die Bakterienelimination durch die häufig zugrundeliegende Immunsuppression verzögert ist und eine kürzere Behandlungsdauer zu Rezidiven führt.

PLUS

9.20 Listeriose ohne fokale Infektion

Rund ⅓ aller Patienten mit Listeriose haben eine Bakteriämie ohne fokale Infektion. Das klinische Bild ist uncharakteristisch mit Fieber, Müdigkeit und Abdominalsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Schwangere klagen gelegentlich über Flankenschmerzen, die zur Fehldiagnose „Pyelonephritis" verleiten. Immunsupprimierte Patienten sind gefährdet, eine progressive Sepsis mit Schock zu entwickeln. In allen Fällen muß eine Endokarditis in Betracht gezogen werden. Selten präsentiert sich eine Listeriose als Folge einer (asymptomatischen) Bakteriämie mit Befall eines Organs. So wurden wiederholt Fälle mit singulären oder multifokalen Leberabszessen, Pneumonie, Endophthalmitis, Osteomyelitis, Arthritis, Arteriitis und Peritonitis bei Leberzirrhose berichtet.

Ampicillin wird häufig mit einem Aminoglykosid kombiniert, bei Kontraindikationen (Allergie) bietet sich Trimethoprim-Sulfamethoxazol als Alternative mit guter Liquorgängigkeit an. Cephalosporine (z.B. Ceftriaxon) sind unwirksam!
Bei einer Bakteriämie ohne Fokus gelten bezüglich Antibiotikawahl und Therapiedauer dieselben Prinzipien. Bei Infektionen in der Schwangerschaft wird Ampicillin oder Erythromycin eingesetzt. Eine rasch eingeleitete Therapie verhindert eine intrauterine Schädigung.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Listerien wachsen auch bei Kühlschranktemperaturen. Im Gegensatz zur Meningokokkenmeningitis handelt es sich um eine Hirnhautentzündung, die keine Prophylaxe der Angehörigen oder Mitbewohner notwendig macht. Schwangere sollten zur Prophylaxe einer Listerieninfektion auf Weichkäse verzichten.

Brucellose

Auf einen Blick

Synonym: Febris undulans, Bang-Krankheit, Maltafieber, Schweinepest
englisch: brucellosis; undulant fever

Die Brucellose wird von Rindern, Schafen, Ziegen oder Schweinen auf den Menschen übertragen.
- Brucellen sind kleine gramnegative Stäbchenbakterien, die spezielle Wachstumsbedingungen benötigen und unter diesen Bedingungen auch nur langsam wachsen
- die Infektion tritt unter unspezifischen Symptomen wie Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust und Hepatosplenomegalie auf
- typische Komplikationen sind Iliosakralarthritis, Spondylodiszitis und Orchitis
- die Behandlung besteht in einer medikamentösen Kombinationstherapie mit Doxycyclin/Rifampicin über 6 Wochen

Erkrankung und Tod durch Brucellose sind meldepflichtig!

Grundlagen

Epidemiologie

Die Brucellose ist eine weltweit verbreitete Zoonose, die vor allem im Mittelmeerraum, in Spanien, Portugal, im Mittleren und Nahen Osten, in Indien und in Mittel- und Südamerika endemisch auftritt. Eine konsequente Kontrolle bzw. Sanierung der Viehbestände hat in Mitteleuropa die Brucellose praktisch elimiert.
Pathogene Brucella-Arten
- B. abortus (Kuh/Rind)
- B. melitensis (Schaf/Ziege)
- B. suis (Schwein)
- B. canis (Hund)

Übertragen wird die Infektion durch direkten Kontakt mit erkrankten Tieren oder durch kontaminierte Milchprodukte. Eintrittspforten sind Hautverletzungen, Nasen-Rachenraum und Magen-Darm-Trakt. Die Erreger sind sehr kontagiös, für eine Infektion genügen weniger als 10 Bakterien. Gefährdet sind Tierärzte, milch- und fleischverarbeitende Berufe sowie Mitarbeiter im Labor. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch kommt praktisch nicht vor.

Pathogenese

Brucellen zeigen eine auffallend hohe Resistenz gegenüber neutrophilen Phagozyten und können als fakultative intrazelluläre Pathogene in Makrophagen und im retikuloendothelialen System überleben. Eine kombinierte humorale und zelluläre Immunität scheint für die Kontrolle der Brucellose entscheidend.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Brucellose ist in Mitteleuropa eine Erkrankung des Reiserückkehrers; die Inkubationszeit beträgt 2–3 Wochen. Neben akuten sind chronische und rezidivierende Verlaufsformen bekannt.
Die akute Form präsentiert sich mit Fieber und unspezifischen Beschwerden wie Müdigkeit, Schwäche, Nachtschweiß, Arthralgien und Depression. Das Fieber hat einen undulierenden Charakter. Im Vordergrund chronischer Verläufe können psychovegetative Symptome stehen.
Häufige Komplikation sind Arthritis der Sakroiliakalgelenke oder lumbale Spondylitis (bevorzugt), selten dagegen Endokarditis, Pneumonie, Meningitis, Orchitis und Epididymitis.

Hinweis
Bei chronischem Fieber und Hepatosplenomegalie an eine Brucellose denken.

Diagnostisches Vorgehen

Bei der klinischen Untersuchung finden sich generalisierte Lymphknotenschwellungen und eine Hepatosplenomegalie (symptomarme Hepatitis). Das Blutbild zeigt typischerweise Leukopenie und Thrombozytopenie.
Bei Brucelloseverdacht ist immer der kulturelle Erregernachweis anzustreben, wobei das untersuchende Labor über die Verdachtsdiagnose informiert werden muß.
Die Diagnose wird meist serologisch gestellt, positiv sind Anti-Brucella-Antikörper-Titer ab 1 : 160. Blockierende Antikörper können zu falschnegativen Ergebnissen führen (Prozonen-Effekt). Da die Titer nach Infektion über Monate hoch bleiben, eignen sich Titerkontrollen nicht zur Beurteilung des klinischen Verlaufs.
Bei begleitender Hepatitis sind histologisch nicht-verkäsende Granulome oder Mikroabszesse typisch.

Therapie

WHO-Empfehlung
- antibiotische Therapie mit 200 mg Doxycyclin plus 600–900 mg Rifampicin täglich über 6 Wochen

Hinweis
Gelegentlich können zu Therapiebeginn Herxheimer-ähnliche Reaktionen auftreten.
Bei Spondylodiszitis ist eine Kombinationstherapie von Doxycyclin und Streptomycin vorzuziehen, bei Kindern oder Schwangeren hat sich die Kombination Cotrimoxazol/Rifampicin bewährt.
Bei Endokarditis oder Meningitis sollte die Therapie über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt werden. Endokarditiden müssen meist operiert werden.
Rezidive 3–6 Monate nach Therapie sind nicht selten. Die Symptomatik ist milder als bei der Ersterkrankung. Ursachen eines Rezidivs sind entweder zu kurze antibiotische Behandlung (< 5 Wochen) oder eine Monotherapie.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Vorsicht beim Verzehr von Milchprodukten in Spanien, Portugal und im Nahen Osten!
Die Therapie und Rekonvaleszenz kann einen recht langwierigen Verlauf nehmen. Um Rezidive zu verhindern, ist eine gute Compliance während der mehrwöchigen Antibiotikatherapie sehr wichtig.

Leptospirose

Auf einen Blick

Synonym: Morbus Weil, hämorrhagisches Fieber
englisch: leptospirosis

Die Leptospirose ist eine generalisierte Erkrankung nach Infektion durch Spirochäten (Leptospira interrogans). Leptospiren sind bei Tieren (Hunde, Nager) weit verbreitet und werden mit dem Urin ausgeschieden. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch kontaminiertes Wasser.

- biphasische Erkrankung
- initial febrile Phase mit unspezischen Allgemeinsymptomen
- im weiteren Verlauf generalisierte Blutungen und Mitbeteiligung von Leber, Nieren, Herz (Myokard) und ZNS (lymphozytäre Meningitis)
- sofortige Therapie mit Penicillin oder Doxycyclin über 7 Tage
- nach dem Erstbeschreiber wird die schwere Verlaufsform Weil-Erkrankung genannt

Erkrankung und Tod durch Leptospirose sind meldepflichtig!

Grundlagen

Epidemiologie

Leptospirosen treten vor allem in tropischen Zonen auf und werden in Westeuropa sporadisch bei Reiserückkehrern, aber auch autochthon beobachtet. Das Erregerreservoir sind freilebende Nager (Mäuse, Ratten), Haustiere (Hunde) und Nutztiere (Pferde, Schweine, Schafe, Rinder), die den Erreger mit dem Urin ausscheiden, ohne selbst manifest krank zu sein. Die Übertragung der Bakterien auf den Menschen erfolgt durch den Kontakt mit kontaminiertem Wasser über äußere Hautverletzungen oder über intakte Schleimhäute (Konjunktiven, Mundhöhle). Während der Sommermonate sind deshalb Badeepidemien beschrieben. Gefährdet sind vor allem Menschen, die beruflich mit Tieren, Gewässern oder Abwasser in Kontakt kommen (Tierärzte, Metzger, Fischer, Kanalarbeiter).

Pathogenese

Leptospira interrogans ist ein schmales korkzieherartig gewundenes Bakterium der Spirochätenfamilie, das sich in der Gramfärbung nicht darstellen läßt.
Nach Aufnahme durch Haut oder Schleimhaut gelangen die Leptospiren rasch in den Kreislauf. Nach einer Inkubationszeit von 3–20 Tagen beginnt die leptospirämische Phase, die durch unspezifische febrile Allgemeinsymptome gekennzeichnet ist. Für die 2. Phase der Erkrankung ist wahrscheinlich die Affinität der Leptospiren zu Endothelien entscheidend. Es kommt zu disseminierten vaskulitischen Läsionen mit Blutungen (hämorrhagisches Fieber) und schwersten Organfunktionsstörungen bis hin zum Multiorganversagen. Der Bakteriennachweis gelingt meist nur in den proximalen Tubuluszellen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik und Verlauf

Die Leptospirose verläuft biphasisch. Initial ist die Infektion durch
- hohes Fieber
- Schüttelfrost
- relative Bradykardie
- ausgeprägte Myalgien der unteren Extremitäten
- stammbetontes makulopapuläres Exanthem
- intensive Konjunktivitis

gekennzeichnet. Nach einem kurzen fieberfreien Intervall kommt es zu einer schweren generalisierten Erkrankung mit erneutem Fieber, generalisierten Haut- und Schleimhautblutungen, Myokarditis, ikterischer Hepatitis mit Gerinnungsstörungen, Meningitis mit lymphozytärer Pleozytose und akutem Nierenversagen mit Hämaturie und Leukozyturie.

Diagnostisches Vorgehen

Im Blutbild kaum Erhöhung der Leukozyten, häufig Anämie und Thrombozytopenie. Der direkte Nachweis der Leptospiren im Blut wird während der ersten Krankheitsphase meist verpaßt, da die initial unspezifische Symptomik nicht an eine Leptospirose denken läßt. In der zweiten Phase der Erkrankung lassen sich Leptospiren nur noch im Urin nachweisen. Serologisch ist jetzt die Diagnose durch Titeranstieg möglich.

Differentialdiagnose

Virales hämorrhagisches Fieber, virale Hepatitis, Meningokokkensepsis.

Therapie

Sofort
- Penicillin 6 x 3–4 Mio/d i. v.
- oder Doxycyclin 2 x 100 mg/d

über 7 Tage. Dieses Vorgehen scheint auch in der Phase der Organmanifestationen einen besseren Verlauf zu bewirken. Da die vaskulitischen Läsionen teilweise als immunologische Phänomene aufgefaßt werden, werden gelegentlich Kortikosteroide eingesetzt zum Einsatz; allerdings haben sie keinen sicheren Platz in der Therapie der Leptospirose.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei Tropenreisen: eine Impfung ist nicht möglich, am gefährlichsten ist barfüßiges Waten im Wasser.
- aktive Impfung von Hunden
- bei entsprechender beruflicher Exposition Schutzkleidung tragen

Lyme-Borreliose

Auf einen Blick

Synonym: Erythema-migrans-Krankheit
englisch: Lyme disease, borreliosis
Abkürzung: EMK

Die Lyme-Borreliose ist eine bakterielle Erkrankung mit unterschiedlichen Organmanifestationen, die interdisziplinär Internisten, Rheumatologen, Neurologen und Dermatologen beschäftigt. Eine Reihe neuropsychiatrischer Symptome wurde mit der Lyme-Borreliose assoziiert, was unglücklicherweise zu einem Mißbrauch dieser Diagnose für verschiedenste Gesundheitsprobleme führte.

- Erreger ist Borrelia burgdorferi, eine Spirochäte von 10–30 µm Länge mit Endoflagellen
- die Übertragung erfolgt durch Schildzecken (Ixodes Spezies), die Durchseuchung der Zecken beträgt in Europa 5–20%
- die Erkrankung verläuft in drei Stadien; das klinische Bild ist durch Hautmanifestationen, neurologische Störungen, Herzrhythmusstörungen und Gelenkmanifestationen gekennzeichnet
- die Diagnose ist schwierig und wird in erster Linie klinisch gestellt; der kulturelle Erregernachweis gelingt kaum, serologische Methoden haben eingeschränkte Spezifität und Sensitivität
- zur Behandlung werden Penicilline, Cephalosporine, Tetrazykline und Makrolide je nach Stadium und Organbefall oral (Stadium 1) oder parenteral (Stadium 2 und 3) eingesetzt, die Therapiedauer beträgt jeweils 10 Tage bis 3 Wochen

Stadieneinteilung
Stadium 1
Erythema chronicum migrans
Lymphadenosis cutis benigna
Allgemeinsymptome

Stadium 2
neurologische Manifestationen (Polyneuritis, Mononeuritis, Meningoenzephalitis)
kardiale Manifestationen (Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathie)
Arthralgien und Myalgien

Stadium 3
rezidivierende Mono- oder Oligoarthritiden
Acrodermatitis atrophicans
chronisch-progressive Enzephalitis

Grundlagen

Epidemiologie

Borrelia burgdorferi ist weltweit verbreitet und kommt sowohl bei wildlebenden als auch bei Haustieren vor. In Europa sind das Reservoir vor allem Waldmäuse oder größere Wildtiere wie Rehe und Hirsche. Die Durchseuchung der Zecken (Ixodes ricinus, dammini, pacificus), die für die Übertragung verantwortlich sind, liegt bei 5–20%. Lokal begrenzte Durchseuchungsherde, wie sie für die Frühsommermeningoenzephalitis charakteristisch sind, sind bei der Lyme-Erkrankung nicht bekannt.
Die Chance, in Europa nach einem Zeckenstich manifest zu erkranken, wird mit weniger als 1% angegeben. Die Zeckensaison erstreckt sich dabei von April/Mai bis September/Oktober.

Pathophysiologie

Die Infektion wird durch Larven, Nymphen und geschlechtsreife Zecken übertragen; je älter die Zecke ist, desto größer ist das Risiko der Infektion. Vom Biß bis zur Inokulation des Erregers vergehen etwa 24–48 Stunden, weshalb eine frühe Entfernung der Zecken eine Übertragung verhindern kann.
Das Bakterium breitet sich im Blut, in der Haut, im ZNS, in Gelenkflüssigkeiten und im Herzen aus und verursacht lympho-, histio- und plasmazelluläre Infiltrate und Plasmazellen. Im Verhältnis zur äußerst geringen Keimzahl fällt eine starke Entzündungsreaktion auf.
Die körpereigenen Immunmechanismen werden dadurch unterlaufen, daß der Erreger ständig seine Oberflächenproteine ändert und sehr schnell ins ZNS eindringt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Stadium 1, 2–5 Wochen nach Infektion

Im Vordergrund stehen Hautmanifestationen, charakteristisch ist das Erythema chronicum migrans (s. Abb. 9.19), ein zentrifugal wachsendes und zentral abblassendes Erythem. Multiple Läsionen sind selten, ebenso einzelne bräunliche livide prallelastische Knoten, die als Lymphadenosis cutis benigna bezeichnet werden. Daneben begleiten unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Müdigkeit und Kopfschmerzen die Hautmanifestationen.
Da Zeckenstiche schmerzlos sind, erinnert sich weniger als die Hälfte der Patienten an einen Stich.



Abb. 9.19 Lyme-Borreliose Stadium 1 – Erythema chronicum migrans mit zentrifugal sich ausbreitender Hautrötung, zentraler Abblassung und leicht erhobenem Rand

Stadium 2, Wochen bis Monate nach Stadium 1

Das zweite Stadium der Erkrankung ist durch neurologische, kardiale und rheumatologische Manifestationen gekennzeichnet.
Der Befall des Nervensystems äußert sich häufig als Radikulitis, Mono- oder Plexusneuritis und Hirnnervenausfällen (meist Fazialisparese), die mit starken Schmerzen einhergehen können. Meningitis, Myelitis, Enzephalitis oder zerebrale Vaskulitis kommen seltener vor. Im Liquor findet sich meist eine lymphozytäre Pleozytose.
Bei kardialer Beteiligung kommt es zu einer Minderung der myokardialen Pumpfunktion, im EKG zeigen sich AV-Block oder Repolarisationsstörungen.
Myalgien und Arthralgien treten nur vorübergehend auf und sind meist nicht objektivierbar.

Stadium 3, Monate bis Jahre später

Charakteristisch für das Spätstadium der Erkrankung ist eine chronische Beteiligung
- der Gelenke
- der Haut
- des ZNS

Von einer chronischen Monarthritis oder Oligoarthritis sind vor allem die großen Gelenke, zumeist Kniegelenke, betroffen; in ca. 10% der Fälle entwickelt sich eine destruierende Gelenkentzündung.
Zu den Spätmanifestationen an der Haut gehören livide Schwellungen der Akren und gelenknahe subkutane Knoten. Im Bereich der Extremitäten kommt es zur Ausbildung einer typischen Akrodermatitis atrophicans mit Zigarettenpapierähnlichem Aussehen und prominenter Venenzeichnung.
Im ZNS kann sich selten eine chronisch-progressive Enzephalitis entwickeln. Neuropsychiatrische Symptome, chronische Asthenie und Persönlichkeitsveränderungen gehören zu den Symptomen, die dabei typischerweise beobachtet werden.

Diagnostisches Vorgehen

Borrelien können aus Haut, Blut, Liquor oder aus Gelenkpunktaten kulturell gezüchtet werden. Die Methode ist technisch und zeitlich aufwendig, so daß sie nicht routinemässig angewandt wird. Wegen der geringen Zahl der Erreger im Gewebe ist der färberische Erregernachweis beispielsweise aus Synovialbiopsie ebenso schwierig.
Die Diagnose einer Lyme-Borreliose basiert auf klinischen Befunden und dem Nachweis von Antikörpern gegen Borrelia-Antigene (Enzym-Immunoassay und Westernblot).
Diagnostisch wegweisend sind im Stadium 1 Anamnese und charakteristische Hautbefunde. Da in dieser Phase sowohl IgM als auch IgG-Antikörper oft noch negativ sind, erübrigt sich bei typischem Erythema chronicum migrans eine Serologie. Im Stadium 2 und 3 sind Anamnese, klinisches Bild und eine positive Serologie für die Diagnose maßgebend. Viele Patienten erinnern sich spontan nicht mehr an das charakteristische Erythema chronicum migrans. Bei ZNS-Befall (Meningitis, Enzephalitis) ist die intrathekale Antikörperproduktion im Liquor entscheidend.
Im Gelenkspunktat finden sich vor allem Entzündungszellen (Granulozyten 5000–50 000/µl) und ausgeprägte lympho- und plasmazelluläre Infiltrationen.
Bei einer Lyme-Enzephalitis finden sich im MRI oft strukturelle Läsionen, die diffus verteilt sind.

Befundinterpretation

Falsch positive Antikörpertests kommen bei Gesunden (ca. 5–10% der Normalbevölkerung), aber auch bei anderen Infektionen durch Spirochäten, Viren (HIV, Epstein-Barr), Rikkettsiosen und nichtinfektiösen Arthritiden vor; ein signifikanter Titeranstieg ist allerdings sehr nützlich.
Große Zurückhaltung ist bei der Interpretation von serologischen Befunden bei neuropsychiatrischen Krankheitsbildern geboten. Gedächtnis- und Schlafstörungen, Konzentrationsschwierigkeiten und Persönlichkeitsveränderungen können zwar Ausdruck der chronischen Lyme-Enzephalopathie Stadium 3 sein, doch haben die häufig falsch-positiven serologischen Ergebnisse zur Folge, daß die Diagnose „Lyme-Borreliose“ zu oft gestellt und ungerechtfertigt über einen längeren Zeitraum eine antibiotische Behandlung durchgeführt wird.

Therapie

Borrelien sind auf Antibiotika wesentlich weniger empfindlich als andere Spirochäten. Grunsätzlich ist das klinische Ansprechen auf die Therapie langsam.
Im Stadium 1 sind Amoxycillin (4 x 500 mg), Tetrazyklin (z. B. Doxycyclin 1 x 200 mg) oder Makrolide oral therapeutisch ebenbürtig. Eine Therapiedauer von 10–14 Tagen genügt.
Für die Stadien 2 und 3 empfehlen sich intravenöses hochdosiertes Penicillin oder Ceftriaxon (1 x 2 gr iv). Eine Fazialisparese oder eine Arthritis können bei gutem Ansprechen auch peroral mit Amoxycillin oder Tetrazyklinen (Dosis wie bei Stadium 1) behandelt werden. Die Behandlungsdauer beträgt in Stadien 2 und 3 in der Regel 3 Wochen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Zecke immer rasch mit Pinzette entfernen, da Infektionsrisiko damit verringert
- eine prophylaktische Antibiotikatherapie nach Zeckenstich wird nur dann empfohlen, wenn der Saugakt der Zecke > 12 Stunden war (Antibiotika wie Stadium 1, 7–10 Tage).

Rickettsiosen

Auf einen Blick

Synonyme: Fleckfieber (Febris petechialis), Q-Fieber, Rickettsienpocken, Zeckenbißfieber
englisch: rickettsial diseases, boutonneuse fever, epidemic typhus, Indian tick typhus, Kenya tick typhus, Mediterranean spotted fever, Rocky mountain spotted fever, Scrub typhus, South african tickbite fever

Rickettsien werden durch Arthropoden auf den Menschen übertragen, Ausnahme: Coxiella burneti. In Europa können Erkrankungen mit R. conori und Coxiella burneti erworben werden. Abhängig vom Erreger äußern sich Infektionen mit Rickettsien als Fleckfieber, Zeckenbißfieber, Rickettsienpocken oder Q-Fieber. Tetrazykline sind gegen alle Rickettsien wirksam.

Zeckenbißfieber
- R. conori wird durch Schildzecken übertragen und verursacht das Zeckenbißfieber mit akut auftretendem Fieber, einem generalisierten makulo-papulo-petechialen Hautausschlag und einer „tache noire" an der Einstichstelle
- die Diagnose erfolgt durch den direkten Nachweis des Erregers in der Hautbiopsie oder indirekt durch Antikörpernachweis im Serum

Q-Fieber
- C. burneti wird durch Inhalation von erregerhaltigem Staub aufgenommen und verursacht das Q-Fieber
- der Verlauf ist oft asymptomatisch oder äußert sich in uncharakteristischem Fieber über mehrere Tage mit unspezifischen Symptomen
- chronische Verlaufsformen sind Hepatitis, Endokarditis und Osteomyelitis
- Diagnose der akuten Infektion durch Antikörperanstieg gegen C.-burneti-Phase-II-Antigene, bei chronischem Q-Fieber findet sich eine Erhöhung der Antikörper gegen Phase-I- und Phase-II-Antigene

Bei Fleckfieber sind Krankheitsverdacht, Erkrankung, Tod und Ausscheidung meldepflichtig!
Bei Q-Fieber sind Erkrankung und Tod meldepflichtig!

Grundlagen

Epidemiologie

Das klassische Fleckfieber (R. prowazekii) kommt heute nur noch selten in Afrika vor, während das murine Fleckfieber (R. mooseri) gelegentlich tropischen Ländern endemisch auftritt. Das Zeckenbißfieber wird durch verschiedene Rickettsienarten verursacht und ist ausschließlich im geographischen Verbreitungsgebiet der Tierreservoire anzutreffen (s. Tab. 9.33).
R. akari, der Erreger der Rickettsienpocken, und R. tsutsugamushi, der Erreger des japanischen Fleckfiebers, werden durch Milben übertragen. Die Rickettsienpocken kommen herdförmig in den USA, in Südostasien und Südafrika vor. Das japanische Fleckfieber wird in Asien und im Südpazifik beobachtet.
Coxiella burneti ist der Erreger des Q-Fiebers, das endemisch auf der ganzen Welt vorkommt. Die Infektion entsteht in erster Linie durch Inhalation von kleinen Partikeln, die aus Plazenten von verschiedenen infizierten Haustieren in die Luft gelangen. Selten wird C. burneti durch rohe Milch übertragen.

Ätiopathogenese

Rickettsien sind kleine pleomorphe ovale Mikroorganismen mit naher Verwandtschaft zu Bakterien. Fast alle Spezies sind obligate intrazelluläre Parasiten. Bis auf Coxiella burneti werden alle Rickettsien durch Arthropoden (Zecken, Flöhe, Läuse, Milben) übertragen (s. Tab. 9.33).
Rickettsien gelangen von der Stichstelle des Arthropoden ins Blut, wo sie sich in den Endothelzellen ansiedeln. Durch Lyse der Endothelzellen entstehen kleine Blutungen und lokale Thromben mit starker Einwanderung von Entzündungszellen (Vaskulitis).
Coxiella burneti durchläuft bei einer Infektion zwei Phasen. In der Natur oder im Tier liegt C. burneti in der hochinfektiösen Phase I vor. Ein einziges Bakterium kann bereits eine Infektion verursachen. Nach Eindringen in den Menschen geht C. burneti durch Änderung der Zellwandzusammensetzung in die nichtinfektiöse Phase II über.

Tab. 9.33 **Rickettsiosen**

Erreger	Krankheitsbild	Überträger	Vorkommen
R. rickettsii	„Rocky mountain spotted fever"	Zecken	USA
R. conorii	„Fievre boutonneuse"	Zecken	Mittelmeer, Kenia, Indien
R. sibirica	Fleckfieber	Zecken	Nordasien
R. australis	Fleckfieber	Zecken	Australien
R. akari	Rickettsienpocken	Milben	USA, Asien, Afrika
R. tsutsugamushi	„Scrub-typhus"	Milben	Japan
R. prowazekii	epidemisches Fleckfieber, Morbus Brill-Zinsser	Läuse	Afrika
R. mooseri	endemisches Fleckfieber	Rattenfloh	tropische Regionen
C. burneti	Q-Fieber	aerogen, Schafe, Rinder	weltweit

Klinisches Bild und Diagnostik

Zeckenbißfieber durch R. conorii

- akuter Beginn
- hohes Fieber
- Kopfschmerzen
- generalisiertes makulo-papulöses Exanthem

Das Exanthem (selten hämorrhagisch) zeigt sich zuerst an den Extremitäten und breitet sich zentripetal aus. An der Zeckenstichstelle bildet sich in der Hälfte der Fälle eine schwarz inkrustierte Läsion, die als „tache noire" bezeichnet wird. Die Hautbefunde werden oft von einer Thrombopenie und einer Transaminasenerhöhung begleitet.

Hinweis
Die disseminierte endotheliale Infektion kann rasch zum septischen Schock führen. Die Letalität beträgt 2–6%, weshalb eine rasche Diagnostik wichtig ist. Am schnellsten gelingt der immunhistologische Erregernachweis in Hautbiopsien; die meisten mikrobiologischen Labors verfügen über serologische Tests, die bei Antikörpernachweis (Titeranstieg) die Diagnose bestätigen.

Akutes Q-Fieber durch Q. burneti

In etwa 50–70% der Fälle verläuft die Infektion entweder asymptomatisch oder mit Fieber über mehrere Tage und unspezifischen Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit und Myalgien. Bekannt sind vor allem pulmonale (Pneumonie) oder neurologische (bis zu 20% der Fälle, Meningoenzephalitis) Komplikationen. Die Diagnose kann nur serologisch gestellt werden. Die Antikörperantwort richtet sich bei akuten Infektionen vor allem gegen Phase-II-Formen.
Bei zerebraler Beteiligung finden sich im Liquor eine mononukleäre Pleozytose, Eiweißerhöhung und normale Glukose.

Chronisches Q-Fieber durch Q. burneti

Chronische Verlaufsformen sind mit hohen Antikörpertitern gegen Phase-I- und Phase-II-Formen und unterschiedlichen Organbeteiligungen assoziiert.
- langandauerndes Fieber
- Hepatitis mit Hepatosplenomegalie
- generalisierte Lymphadenopathie
- Endokarditis (typische „kulturnegative" Endokarditis!)
- Osteomyelitis

Therapie

Tetrazykline sind gegen alle Rickettsien wirksam; meist genügt eine Behandlung über 7–10 Tage.
Das akute Q-Fieber wird über mindestens 14 Tage behandelt, neben Tetrazyklinen sind auch Chinolone (Ofloxacin, Ciprofeoxacin) wirksam. Pneumonien sprechen auf Makrolide an. Für die Behandlung des chronischen Q-Fiebers wird eine Kombinationstherapie von Chinolonen mit Rifampicin während 12–24 Monaten oder länger empfohlen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- gefährliche Infektion, die sehr einfach behandelt werden kann
- rasch ärztliche Hilfe aufsuchen, wenn nach Zecken-, Milben- oder Läusekontakt Fieber mit Hautausschlag auftritt

Bartonella-Infektionen

Auf einen Blick

Synonym: bazilläre Angiomatose, Katzenkratzkrankheit (Felinose), generalisierte Bartonellosis, Peliosis hepatis, wolhynisches Fieber
englisch: cat scratch disease, trench fever, Oroya fever

Die humanpathogenen Vertreter der Bartonellagruppe verursachen
- Katzenkratzkrankheit
- bazilläre Angiomatose
- Peliosis hepatis
- Bakteriämie und Endokarditis
- Fünftagefieber
- Oroyafieber (in Andentälern von Bolivien und Peru)

Die Katzenkratzkrankheit, die bazilläre Angiomatose und die Peliosis hepatis sind in Europa am häufigsten anzutreffen.

Katzenkratzkrankheit
- Bartonella henselae, selten auch Afipia felis, sind die Erreger der Katzenkratzkrankheit
- durch Kratzverletzungen der Hauskatzen entwickelt sich eine selbstlimitierende Infektion mit regionaler Lymphadenopathie mit stark vergrößerten schmerzhaften Lymphknoten, die einschmelzen können; die betroffene Lymphknotengruppe ist meist über Wochen vergrößert
- histologisch findet sich eine typische abszedierende granulomatöse Entzündung.
- in etwa 10% der Fälle verläuft die Erkrankung atypisch
- die Behandlung mit Antibiotika ist beim Immungesunden umstritten

Bazilläre Angiomatose und Peliosis hepatis
Die bazilläre Angiomatose und die Peliosis hepatis werden durch B. henselae und B. quintana verursacht und vor allem bei HIV-Erkrankten beobachtet.
- Kennzeichen sind erhabene gefäßreiche Papeln der Haut, die exophytisch wachsen; daneben können grundsätzlich auch Subkutis, Knochen und jedes viszerale Organ ähnliche Läsionen aufweisen
- histologisch imponieren Kapillarproliferationen, gemischtzellige Infiltrationen, Ablagerung von amorphem Material und Bakterien, die sich mit einer Silberfärbung erkennen lassen
- die Peliose entspricht einer bazillären Angiomatose, die in der Leber lokalisiert ist
- zur Behandlung werden Makrolide und Tetrazykline eingesetzt

Grundlagen

Epidemiologie

Die Katzenkratzkrankheit kommt bei Immunkompetenten vor; 80% der Erkrankten sind unter 20 Jahre alt. Als Überträger von B. henselae oder seltener Afipia felis kommen meist junge Katzen, aber auch Katzenflöhe und Hunde in Frage. Der Erreger wird durch eine kaum erinnerte Kratz- oder Bißverletzung übertragen.
Die bazilläre Angiomatose wird fast immer bei HIV-Erkrankten beobachtet. Sie wird sowohl durch B. henselae als auch durch B. quintana verursacht. Auch hier kann meist ein Kontakt mit Katzen eruiert werden.

Pathogenese

Bartonella sind kleine gramnegative pleomorphe Stäbchenbakterien. Eintrittspforten der Erreger sind Haut- oder Schleimhautverletzungen.
Bei Immungesunden heilt die Verletzungsstelle schnell ab. Ohne Lymphangiitis entwickelt sich in den ableitenden Lymphknoten eine chronisch-abszedierende granulomatöse Entzündung, wodurch eine weitere Dissemination verhindert wird.
Bei eingeschränkter Immunität (meist HIV-Patienten) disseminiert die Infektion, Herde finden sich praktisch in jedem Organ und im Blut. Die Gewebereaktion ist gekennzeichnet durch eine proliferative Angiogenese mit entzündlicher Infiltration.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Katzenkratzkrankheit

Nach Inokulation entwickelt sich bei ca. 50% der Patienten nach einer Woche eine papulopustulöse Primärläsion (2–5 mm), die schnell abheilt. Nach einer weiteren Woche tritt eine schmerzhafte Lymphknotenschwellung auf, die ein beträchtliches Ausmaß annehmen kann (5–10 cm Durchmesser). Bedingt durch die Lokalisation der Eintrittspforte befinden sich die vergrößerten Lymphknoten in über 80% axillär, epitrochlear, zervikal oder supraklavikulär. Einschmelzungen mit Rötung der Haut kommen vor, Fistelbildung ist selten. Ungefähr die Hälfte der Patienten klagt über Allgemeinsymptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Seltener kommen Halsschmerzen, Konjunktivitis, Hautausschlag und Arthralgien vor.
Atypische Präsentationen kommen in etwa 10% der Fälle vor, sie manifestieren sich als
- Parinaud-Syndrom (Konjunktivitis und präartikuläre Lymphadenopathie)
- Enzephalopathie mit epileptischen Anfällen
- Polyneuropathie (Hirnnervenläsion, Neuroretinitis mit Erblindung, Polyneuritis, Radikulitis, Myelitis)
- granulomatöse Hepatitis mit langandauerndem Fieber
- disseminierte Formen mit generalisierter Lymphadenopathie

Bei neurologischer Symptomatik (2% der Fälle) findet sich im Liquor eine Pleozytose mit Proteinerhöhung. Disseminierte Formen einer Kratzenkratzkrankheit sind charakterisiert durch hohes, langandauerndes Fieber, Hautausschläge, Gewichtsverlust und generalisierte Lymphknotenschwellungen, die vor allem peripankreatisch und perihepatisch lokalisiert sind. Selten ist eine granulomatöse Hepatitis ohne Lymphknotenschwellung mit Fieber die einzige Manifestationsform.

Bazilläre Angiomatose und Peliosis hepatis

Bei fortgeschrittener HIV-Infektion verursachen B. henselae und B. quintana dolente, gefäßreiche Läsionen, die praktisch in jedem Organ beobachtet worden sind. Auf der Haut sind einzelne oder zahlreiche rötliche Erhabenheiten von 0,5–3 cm Durchmesser zu erkennen (bazilläre Angiomatose). Ähnliche Läsionen finden sich häufig in der Leber (Peliosis hepatis).

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose kann bei typischer Präsentation mit dem anamnestischen Hinweis auf Kontakt mit Katzen meist klinisch gestellt werden. Bei der Katzenkratzkrankheit findet sich im Blutbild eine Leukozytose. Die Kultur von Bartonella aus dem Blut oder aus Lymphknotenpunktaten benötigt lange Bebrütungszeiten; die PCR ermöglicht eine raschere Diagnose. Der Antikörpernachweis im Serum ist bei Titeranstieg

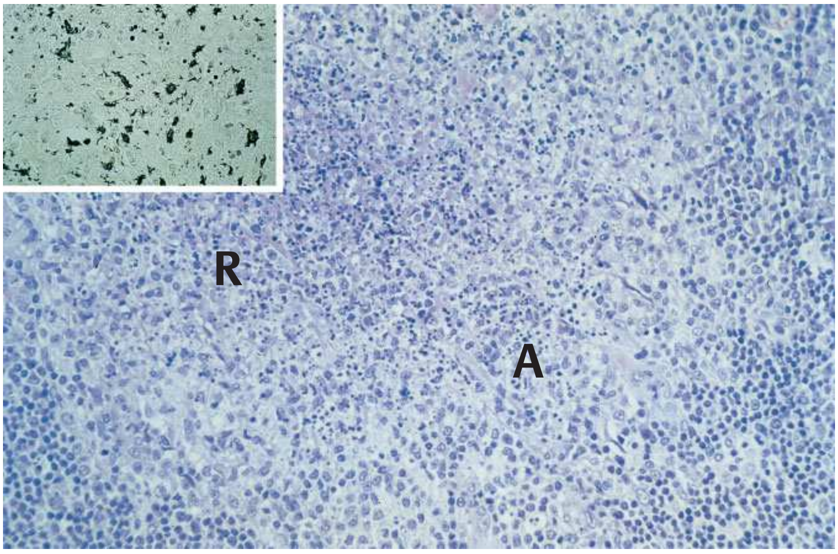


Abb. 9.20 Lymphadenopathie bei Katzenkratzkrankheit – Das abszedierende Zentrum (A) ist von einem retikulozytären Wall umgeben (R), der Erreger (Bartonella henselae) ist links oben in der Silberfärbung (Warthin-Starry) als kleiner, sich schwarz färbender Bakterienhaufen sichtbar (zur Verfügung gestellt von Dr. C.C. Dommann-Scherrer, Institut für Pathologie, Universitätsspital Zürich)

oder sehr hohen IgG-Titern ebenfalls hilfreich. Histologisch sind in den Lymphknoten retikulozytär-abszedierende Veränderungen typisch, die Bakterien lassen sich im Frühstadium mittels Silberfärbung erkennen (s. Abb. 9.20). Die früher propagierte Hauttestung ist heute obsolet.

Therapie

Die Katzenkratzkrankheit ist eine über Wochen bis Monate (selten bis Jahre) dauernde gutartige Erkrankung mit guter Prognose. Die Rolle einer Antibiotikabehandlung beim Immungesunden ist nicht geklärt, in vitro sind Trimethoprim-Sulfomethoxazol, Rifampicin, Fluorochinolone und Gentamycin wirksam. Beim Immunsupprimierten mit Bakteriämie, bazillärer Angiomatose oder Peliose werden Makrolide und Tetrazykline eingesetzt. Gelegentlich werden bei Einleitung der Behandlung Jarish-Herxheimer-Reaktionen beobachtet.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei Katzenkrankheit ist es wichtig, dem Patienten mit Lymphadenopathie die Harmlosigkeit und den Spontanverlauf (mit/ohne Antibiotika) dieser Infektion zu erklären.

Toxoplasmose

Auf einen Blick

englisch: toxoplasmosis

Die Toxoplasmose ist eine Protozoeninfektion, die hauptsächlich von Tieren auf den Menschen übertragen wird. Die Erstinfektion verläuft bei Immunkompetenten mild oder asymptomatisch. Nach durchgemachter Infektion persistieren die Toxoplasmen als intrazellluläre Ansammlungen in sog. Zysten, vor allem in Hirn-, Muskel- und Herzgewebe. Eine Verschlechterung der Immunlage kann jederzeit eine endogene Reinfektion auslösen.
Diese reaktivierten Toxoplasmoseinfektionen nehmen bei massiver Immunsuppression, wie beispielsweise nach Herzplantation, bei Tumorpatienten oder AIDS, einen schweren, unter Umständen sogar tödlichen Verlauf. Zunehmend werden auch bei Herztransplantationen infolge der Persistenz von Toxoplasmen im Spendergewebe beim Empfänger schwere disseminierte Toxoplasmoseinfektionen beobachtet.
Gefährdet sind auch Schwangerschaften (intrauterine Schädigung durch diaplazentare Infektion).

Die Ausscheidung der Erreger ist meldepflichtig!

Grundlagen

Der Erreger der Toxoplasmose Toxoplasma gondii ist der wichtigste humanpathogene Vertreter der zystenbildenden Kokzidien.

Epidemiologie

T. gondii ist weltweit verbreitet. Die Prävalenz durchgemachter Toxoplasmose-Infektionen variiert geographisch beträchtlich, in Mitteleuropa ist ca. die Hälfte der Bevölkerung seropositiv. Seronegative schwangere Frauen haben ein geschätztes Risiko von ca. 1% während der Schwangerschaft an einer Erstinfektion zu erkranken, ⅓ davon überträgt während der Schwangerschaft die Toxoplasmose auf ihre Kinder.

Pathophysiologie

Die Katze ist der einzige Endwirt, die von den Katzen ausgeschiedenen Oozysten sind für Zwischenwirte wie Säugetiere oder Vögel infektiös. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch den Verzehr zystenhaltigen Fleisches oder diaplazentar. Die aus den Oozysten freiwerdenden Toxoplasmen dringen durch das Darmepithel und gelangen über die Lymphe ins Blut. Sie vermehren sich als intrazelluläre Parasiten (Tachyzoiten) in den Zellen des retikuloendothelialen Systems. Im weiteren Verlauf bilden sich Zysten, hauptsächlich im Gehirn, in der Skelettmuskulatur und im Herzen. Als Entwicklung einer parasitenspezifischen zellulären Immunantwort aktiviert der Organismus Makrophagen, die die Tachyzoiten eliminieren. Die Zysten sind vor Antikörpern geschützt und entziehen sich einer medikamentösen Behandlung und verursachen so eine lebenslange chronische symptomlose Infektion. Eine Störung der zellulären Immunität führt zur Reaktivierung der Erkrankung, die sich vor allem im Gehirn und Herzmuskel abspielt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Bei Immungesunden
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Halsweh, zervikale Lymphadenopathie
- Arthalgien und Myalgien
- makulopapuläre Exantheme
- reaktive Lymphozytose

Bei prä- und postnatalen Erkrankungen
- verkalkende ZNS-Schädigungen
- Hydrozephalus
- Choreoretinitis

Die Choreoretinitis kann kurz nach der Geburt, aber auch erst Jahre später manifest werden. In ca. 1% der Fälle ist die Choreoretinitis das Hauptsymptom.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose einer Toxoplasmose wird normalerweise serologisch gestellt. Wenige Tage nach der Infektion treten IgM-Antikörper auf, die erst nach Wochen bis Monaten unter die Nachweisgrenze abfallen, IgG-Antikörper persistieren über

viele Jahre. Der DNA-Nachweis durch PCR dürfte in Zukunft die Diagnostik der Wahl sein.

Differentialdiagnose

Mononukleose, Zytomegalie, akute HIV-Infektion

Therapie

Indikation für eine Therapie sind
- Toxoplasmose-Enzephalitis bei AIDS
- serologischer Verdacht auf eine Primärinfektion in der Schwangerschaft
- konnatale Toxoplasmose

Standardbehandlung bei symptomatischer Toxoplasmose Immungesunder ist die Kombination von Pyrimethamin mit Sulfonamid (Sulfadiazin oder Sulfadoxin), bei Choreoretinitis zusätzlich Steroide (50–100 mg Prednison) zur Vermeidung einer lokalen Herxheimer-Reaktion.
Die Behandlung akuter Erstinfektionen in der Frühschwangerschaft mit Spiramycin 3 x 1 g, nach dem ersten Trimenon mit Pyrimethamin plus Sulfadiazin oder Pyrimethamin plus Clindamycin reduziert das Risiko einer fetalen Schädigung.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Impfung existiert nicht, Prophylaxe wichtig
- seronegative Schwangere sollten den Kontakt mit Katzenkot meiden und nur gründlich erhitztes Fleisch essen

SERVICE Systemische Infektionen

Literatur

Adal KA, Cockerell CJ, Petri WA: Cat scratch disease, bacillary angiomatosis and other infections due to Rochalimea. N Engl J Med 33 O (1994) 1509–1515
Übersichtsartikel, der allerdings noch die alte Nomenklatur (Rochalimea statt Bartonella) verwendet.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. (accp/sccm censensus conference) Chest (1992) 1011644–655
Originalbericht der Konsensuskonferenz über Definitionen der Sepsis.

Farr RW: Leptospirosis. Clin Infect Dis 21 (1995) 108
Übersichtsartikel über die Leptospirose.

Moellering RC Jr: Emergence of Enterococcus as a significant pathogen. Clin Infect Dis 14 (1992) 1173–1178
State of the art zur Bedeutung der Enterokokken als Pathogen.

O'Brien JP, Goldenberg DL, Rice PA: Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a reviwe of pathophysiology and immune mechanisms. Medicine 62 (1983) 395–406
Übersichtliche Zusammenstellung aller Aspekte disseminierter Gonokokkenerkrankungen.

Parillo JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock. N Engl J Med. 328 (1993) 1471–1477
Zusammenfassende Übersicht über die die Auswirkungen einer Sepsis auf das kardiovaskuläre System.

Peltola H: Early meningococcoal disease: advising the public and the profession. Lancet 342 (1993) 509–510
Kommentar zu Maßnahmen zur Senkung der Morbidität/Letalität von disseminierten Meningokokkenerkrankungen.

Rupp ME Archer GL: Coagulase-negative Staphylococci: pathogens associated with medical progress. Clinical Infect Dis 19 (1994) 231–245
State-of-the-art zu Pathogenese, Klinik und Therapie bei koagulasenegativen Staphylokokken.

Thaler M, Pastaki B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA: Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. Ann Intern Med 108 (1988) 88–100

Waldvogel FA: Staphylococcus aureus (including toxic shock syndrome) In: Mandell, Douglas, Bennett (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. (1995) 1754–1777

Young JY: An Overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 21 (1995) 283–290
State-of-the-art zu Epidemiologie, Klinik und Therapie der Brucellose.

Keywords

borreliosis, brucellosis, boutonneuse fever, cat scratch disease, epidemic typhus, Indian tick typhus, Kenya tick typhus, leptospirosis, listeriosis, Lyme disease, Mediterranean spotted fever, Oroya fever, rickettsial diseases, Rocky mountain spotted fever, Scrub typhus, sepsis, SIRS, South african tickbite fever, systemic mycosis, toxoplasmosis, trench fever, typhoid fever, undulant fever

Patientenliteratur

Maushagen-Schnaas E, Waldmann W: Pilzerkrankungen erkennen und behandeln. Wie Pilze sich im Körper auswirken. Die wichtigsten Testverfahren und Medikamente. Körperhygiene und spezielle Ernährung. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-717-0

Rost J: Candida-Mykose: Die Pilzerkrankung mit vielen Gesichtern, Krankheitsursachen. Behandlung mit Antimykotika. Biologische Therapie. Hinweise zu Hygiene und Ernährung. 2. Aufl. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-348-5

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Qadripur Said A: Pilze und Pilzerkrankungen, Ein Leitfaden für die Praxis. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-102041-5

9.8 Virale Infektionen

Andreas Schaffner und Christian Ruef

Humanpathogene Viren sind für eine Vielzahl von Erkrankungen verantwortlich (s. Tab. 9.34). Die meisten Menschen erkranken mindestens 1–3mal jährlich an banalen viralen Erkältungen, wobei Fieber, das mit einer Infektion der oberen Luftwege einhergeht, häufig der Anlaß für einen Arztbesuch ist. Bei Erwachsenen mit Kontakt zu Kleinkindern ist die Rate an Erkältungskrankheiten häufig erhöht.
Der Zustand „Uncharakteristisches Fieber" impliziert eine fehlende ätiologische Klärung und darf, wenn die Symptome oder die klinischen Zeichen einer Infektion der oberen Luftwege fehlen, nicht als banale Erkältung oder als „grippaler Infekt" abgetan werden (s. Abb. 9.21).
Der Ausdruck „grippaler Infekt" für einen uncharakteristischen Fieberzustand verleitet dazu, eine Gesundheitsstörung ätiologisch nicht korrekt zuzuordnen und möglicherweise sowohl diagnostisch als auch therapeutisch notwendige Maßnahmen zu verzögern. Darüber hinaus rechtfertigt uncharakteristisches Fieber keine ungerichtete antibiotische Behandlung, denn dadurch wird die spätere mikrobiologische Diagnostik behindert, außerdem werden die Folgen der eigentlichen, aber noch nicht erkannten lebensbedrohlichen Erkrankung (beispielsweise Malaria, Endokarditis) keineswegs abgewendet.

Zu den wichtigsten der über 100 verschiedenen Virusarten, die bei Erwachsenen Erkältungskrankheiten (common cold) auslösen, gehören
- Rhinoviren 20–40%
- Koronaviren 10–20%
- Parainfluenzaviren
- RS-Viren (respiratory syncytial Viren)
- Influenza-Viren A, B, C
- sowie Adeno- und Enteroviren

Das RS-Virus ist für nosokomiale Infektionen einschließlich Pneumonien in Alters- und Pflegeheimen verantwortlich.
Im folgenden werden Infektionen mit den Viren beschrieben, bei denen die übergreifende Erkrankung der Organe und die Beteiligung von Organsystemen im Vordergrund stehen:
- Influenza-Virus A
- Epstein-Barr-Virus
- Zytomegalie-Virus
- virale Zoonosen, die mit einem hämorrhagischen Fieber einhergehen

Tab. 9.34 **Virale Infektionen – Erreger und klinisches Bild**

Erreger	Subtyp	Charakteristika	Zielzellen	klinisches Bild
Herpes-Viren	Herpes simplex I	Doppelstrang-DNS, Zellmembranhülle	Epithelzellen (Haut > Gastrointestinal-, > Respirationstrakt), Neuronen, Leberzellen	Herpes labialis, Herpangina, Ösophagitis, Enzephalitis, Keratitis, Tracheobronchtis (Hepatitis)
	Herpes Simplex II	Doppelstrang-DNS, Zellmembranhülle	Epithelzellen (Genitale > Haut, Meningealzellen (?)	Herpes genitalis, Meningitis, Herpes neonatorum
	Varizella-Zoster Virus	Doppelstrang-DNS, Zellmembranhülle	respiratorische Epithelien (!), Epidermis, Neuronen	Varizellen, Herpes Zoster, Keratitis, Pneumonie, Ösophagitis
	Zytomegalievirus	Doppelstrang-DNS, Zellmembranhülle	Epithelien des Respirationstrakts, Speicheldrüsen, Nieren, (?) Leukozyten	Mononukleose-Syndrom, kongenitale Zytomegalie, bei Immundefizienz, Ösophagitis, Gastroinestinaltrakt, Pneumonie, Retinitis, ZNS
	Epstein-Barr Virus	Doppelstrang-DNS, Zellmembranhülle	Epithelien des oberen Oropharynx, der Speicheldrüsen und des Respirationstrakts, B-Zellen	infektiöse Mononukleose, lymphoproliferative Prozesse
	Herpes-Virus Typ 6	Doppelstrang-DNS, Zellmembranhülle	CD4+ T-Lymphozyten	Exanthema subitum, Pneumonie bei Immundefizienz
	Herpes-Virus Typ 7	Doppelstrang-DNS, Zellmembranhülle	CD4+ T-Lymphozyten, Speicheldrüsen	Exanthema subitum
	Herpes-Virus Typ 8	Doppelstrang-DNS, Zellmembranhülle	Lymphozyten, Endothelzellen	? Kaposisarkom, ? Castleman Erkrankung
Adenoviren	Adenovirus – 7 Subtypen – > 30 Serotypen	Doppelstrang-DNS, Proteinkapsid	zahlreiche humane Zelltypen	Rhinitis, Pharyngitis, Konjunktivitis, Tracheobronchitis, Pneumonie, Hepatitis bei Immundefizienz
Hepadnaviren	Hepatitis B Virus	zum Teil Doppelstrang-DNS, Hülle	Hepatozyt	Hepatitis
	Hepatitis D Virus	zum Teil Doppelstrang-DNS, Hülle	Hepatitis B infizierter Hepatozyt	Hepatitis, nur als Koinfektion mit HBV

Tab. 9.34 *Fortsetzung*

Erreger	Subtyp	Charakteristika	Zielzellen	klinisches Bild
Parvoviren	Parvovirus	Einzelstrang DNA, Hülle		Erythema infectiosum, aplastische Anämie, Polyarthritis
Papovaviren	Polyomaviren	zirkuläre Doppelstrang-DNS, keine Hülle	Zellen des Harntrakts, Astrozyten, Gliazellen	progressive multifokale Leukenzephalopathie bei Immundefizienz
Orthomyxoviren	Influenza A Influenza B	RNS-Virus, Hülle mit Hämagglutinin und Neuraminidase an Oberfläche	Epithelien des Respirationstrakts	epidemische und sporadische Grippe, Rhinitis (common cold), Pharyngitis
	Influenza C	RNS-Virus, Hülle nur Hämagglutinin an Oberfläche	Epithelien des Respirationstrakts	Rhinitis (common cold)
Paramyxoviren	Parainfluenzavirus 1–4b	RNS-Virus, Hülle, Hämagglutinin, Neuraminidase, Hämolysin	Epithelien des Respirationstrakts	Rhinitis (common cold)
	Mumpsvirus	RNS-Virus, Hülle, Hämagglutinin, Neuraminidase, Hämolysin	Epithelien exokriner Drüsen, Testes, Ovarien	Parotitis, Orchitis, Pankreatitis, Ovaritis, selten Meningitis, Meningoenzephalitis
	Masernvirus	RNS-Virus, Hülle, Hämagglutinin, Hämolysin	Epithelien des Respirationstrakts, lymphatisches Gewebe, Plattenepithelzellen, Glia	Masern (Exanthem, Koplik-Flecken, Konjunktivitis), Enzephalitis
Pneumoviren	Respiratory Syncytial (RS-)Virus	RNS-Virus, Hülle	Epithelien des Respirationstrakts	Rhinitis, Bronchitis, Pneumonien bei Immunsuppression
Picornaviren	Enteroviren – Poliovirus 1–3 – Coxsackievirus – Echoviren – humane Enteroviren	RNS-Viren, keine Hülle	Epithelien des Gastrointestinaltrakts, zum Teil Neuronen	Poliomyelitis, Myokarditis, Enteritis, Meningitis
	Hepatitis A Virus	RNS-Virus, keine Hülle	Hepatozyten	Hepatitis A
	Rhinoviren	RNS-Viren, keine Hülle	Epithelien des Respirationstrakts	Rhinitis (common cold)
Koronaviren	Koronavirus	RNS-Virus, Hülle	Epithelien des Respirationstrakts	Rhinitis (common cold)
Flaviviren	Dengue-Virus Gelbfiebervirus verschiedene Enzephalitisviren	RNS-Viren, Hülle	Endothelium, Makrophagen Hepatozyten Glia, Neuronen	zahlreiche durch Arthropoden übertragene geografisch beschränkte Infektionen
	Hepatitis C Virus	RNS-Virus, Hülle	Hepatozyten	Hepatitis
Rhabdoviren	Rabiesvirus	RNS-Virus, Hülle	Speicheldrüsen, Neuronen, Glia	Rabies
Filoviridae	Ebolavirus	RNS-Virus, Hülle	Endothelien, Leber	hämorrhagisches Fieber
Reoviren	Rotavirus	RNS-Viren, keine Hülle	Enterozyten	Enteritis bei Kleinkindern und Immundefizienz
Togaviren	Rubellavirus	RNS-Virus, Hülle	zahlreiche humane Zelltypen einschließlich Astrozyten	Rubeolen, kongenitale Syndrome
Bunyaviridae	Hantavirus	RNS-Virus, Hülle	multiple Organe, Zelltyp?	pulmonales Hantavirussyndrom, Hantavirus-Nephritis
Arenaviren	LCMV Lassavirus	RNS-Viren, Hülle	multiple Zelltypen, Makrophagen	Lymphozytäre Choriomeningitis, Lassafieber
Caliciviridae	Norwalkvirus	RNS-Virus, keine Hülle	Enterozyten	Enteritis
Retroviren	HIV-I, HIV-II HTLV-I, HTLV-III	RNS-Viren, Hülle	T-Lymphozyten, Makrophagen, dendritische Zellen	HIV – HIV-Erkrankung HTLV-I und -III – Myelopathie – Lymphome

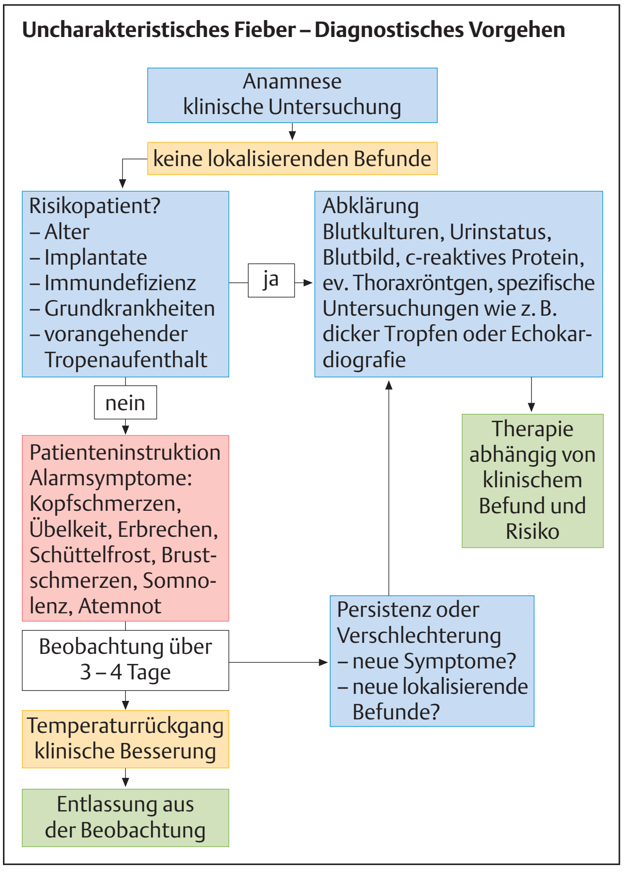


Abb. 9.21 Uncharakteristisches Fieber – Diagnostisches Vorgehen

Influenza-Virusinfektion

Auf einen Blick

Synonym: Grippe
englisch: common cold, influenza, flu

Erreger: Influenza-Virus A, B und C
Der Begriff Grippe ist ausschließlich für das Krankheitsbild reserviert, das durch das Influenza-A-Virus hervorgerufen wird und mit Rhinitis, Tracheobronchitis, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen und hohem Fieber einhergeht. Zielorgan der Influenzaviren ist der Respirationstrakt, gefürchtete Komplikationen sind die primäre Influenza-Pneumonie oder sekundäre bakterielle Pneumonien mit den Folgen kardiovaskulärer oder pulmonaler Dekompensation. Das Auftreten einer Influenza ist mit einer Übersterblichkeit verbunden, d. h. es kommt zu einem erheblichen Anstieg der Mortalität.
Mit der Möglichkeit einer Influenza-Epidemie muß in jedem Winter gerechnet werden, weshalb Risikopatienten zu Beginn der Saison geimpft werden sollten. Die Prävention in Form einer jährlichen Impfung ist nicht nur wegen der mit zunehmendem Alter ansteigenden Übersterblichkeit vertretbar, sondern auch in wirtschaftlicher Hinsicht wegen eingesparter Kosten, die sonst durch Arbeitsunfähigkeit und stationäre Behandlung anfallen.

Grundlagen

Pathogenese

Die Oberflächenproteine der Influenza-Viren Neuraminidase (N1, N2) und Hämagglutinin (H1, H2, H3) sind einerseits auf Grund ihrer periodisch auftretenden Veränderungen für die Virulenz des Erregers verantwortlich und dienen andererseits als antigene Zielstrukturen für die Antikörperantwort (s. Plus 9.21). Pathogenetische Bedeutung scheinen Influenza-A-Virusstämme zu haben, die ihre Oberflächenproteine langsam durch Mutation (antigenic shift) oder plötzlich als antigenic drift variieren können. Die alle 1–2 Jahre wiederkehrenden Epidemien werden durch den antigenic drift, die großen Pandemien durch den antigenic shift ausgelöst.
Beim häufigeren antigenic drift handelt es sich um Punktmutationen im H- oder N-Genom, beim antigenic shift um eine Doppelinfektion mit zwei verschiedenen Hämaggluti-

nin-Neuraminidase-Virustypen und Bildung einer neuen HN-Kombination. Da Influenza-Viren bei Säugetieren und Vögeln weit verbreitet sind, kann es es außerdem zu einer Rekombination zwischen humanen und tierischen Virusstämmen kommen. Die Pandemien beruhen darauf, daß der größte Teil der Bevölkerung noch nie mit der neuen HN-Kombination in Kontakt gekommen und deshalb dem neuen Erregerstamm gegenüber hochempfindlich ist. Dabei ist für die Immunität das Hämagglutininantigen offensichtlich wichtiger.

Epidemiologie

Bei der weltweiten Influenza-Pandemie 1957 war die gesamte Bevölkerung gegenüber dem Influenza-A-Virus (Hämagglutinin-Typ H2) empfindlich (nichtimmun). Die letzte Pandemie mit diesem Influenza-Typ lag über 70 Jahre zurück, weshalb das Antigen N2 über diesen Zeitraum weltweit nicht mehr zirkulierte. Für A/H1 N1 sind seit 1977, für A/H3 N2 seit 1968 jährliche antigenetic drifts bekannt. Influenza-B-Viren verursachen eine ähnliche, klinisch milder verlaufende Infektion, Influenza-C-Viren verfügen über keine Neuraminidase und lösen eine Rhinitis ohne Fieber aus.
Sowohl Pandemie als auch Epidemie gehen mit einer Übersterblichkeit einher, die auch junge, zuvor gesunde Menschen betrifft. Eine Analyse der Mortalitätsraten zeigt als Risikogruppen, die eine primäre Influenza-Pneumonie begünstigen,

- Herzkreislauferkrankungen (Mitralstenose, KHK, Hypertonie, Herzinsuffizienz)
- chronische Atemwegserkrankungen
- chronische Nierenerkrankungen
- Diabetes mellitus
- Immunschwäche
- Tumorerkrankungen
- Z. n. Organtransplantation
- höheres Alter (> 60 Jahre)
- Schwangerschaft

Für diese Gruppen empfiehlt sich möglichst zu Beginn der kalten Jahreszeit eine prophylaktische Impfung; dies gilt auch für alle, die beruflich einer erhöhten Infektionsgefahr ausgesetzt sind oder Infektionen auf andere übertragen können.
Ablauf einer „Grippewelle“ siehe Plus 9.22.

Klinisches Bild und Diagnostik

Übertragung

Die Übertragung des Influenza-A-Virus erfolgt durch Tröpfcheninfektion, die Inkubationszeit beträgt in Abhängigkeit von der Inokulumgröße 18–36 Stunden. Infektiöse Viruspartikel werden über Tage mit respiratorischen Sekreten ausgeschieden, wobei die Zahl der Viren 24–48 Stunden nach Krankheitsbeginn abnimmt. Vor Krankheitsausbruch ist die Viruskonzentration bereits so hoch, daß mit dem Einsetzen von Niesen und Husten die größte Infektionsgefahr besteht. Die explosionsartige Verbreitung der Grippe in einer empfindlichen (nicht-immunen) Population spricht für die sehr hohe Kontagiosität der Erreger.

Symptomatik

Nach einer kurzen Inkubationszeit (24–48 Stunden) treten plötzlich

- Fieber
- Kopfschmerzen
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Schüttelfrost (eventuell) und schweres Krankheitsgefühl

als uncharakteristische Symptome, gefolgt von spezifisch respiratorischen Veränderungen wie

- Rhinitis
- Tracheobronchitis mit Husten und Auswurf
- Schluckbeschwerden (seltener)

auf, die durch die gefürchtete Influenza-Pneumonie kompliziert werden können. Weitere Komplikationen sind Myokarditis, Perikarditis, Enzephalitis, Rhabdomyolyse und bei Kindern das Reye-Syndrom. Normalerweise dauert das Fieber nicht länger als 3 Tage, bei Persistenz über 8 Tage müssen Komplikationen oder eine andere Diagnose angenommen werden.
Die Influenza-A-Virusinfektion kann auch als milde Rhinitis ohne Begleitsymptome verlaufen. Diagnostisches Vorgehen bei uncharakteristischem Fieber siehe Abbildung 9.21. Die Sicherung der Diagnose stützt sich auf die Virusisolierung/Antigennachweis, Influenza-spezifische PCR und/oder den Nachweis eines Antikörperanstiegs.

PLUS

9.21 Erregervirulenz

Für die Virulenz von Influenza-Viren kommt dem Hämagglutinin, das die Adhäsion an die Wirtszelle vermittelt, große Bedeutung zu. Die größte protektive Wirkung haben Antikörper gegen Erregerstamm-spezifische Hämagglutinine. Die verminderte Virulenz des Influenza-C-Virus, das keine Neuraminidase besitzt, läßt vermuten, daß die Neuraminidase für die Virulenz eine wichtige Rolle spielt. Antikörper gegen Neuraminidase vermindern die Zahl freigesetzter Virionen. Nach durchgemachter Influenza persistieren neutralisierende Antikörper über Jahre, nach Impfung können protektive Antikörper länger als ein Jahr nachgewiesen werden.

9.22 Epidemiologische Situation

Während einer Influenza-Epidemie sind verschiedene Phänomene zu beobachten

- als erstes treten gehäuft respiratorische Infektionen bei Kindern auf
- kurze Zeit später melden Überwachungsprogramme eine vermehrte Isolation von Influenza-A-Viren
- als nächstes wird gehäuft Influenza A bei Erwachsenen festgestellt

Noch vor dem Höhepunkt der Epidemie steigt influenzabedingt bei der erwachsenen Bevölkerung die Todesrate (Exzeßtodesfälle, Übersterblichkeitsrate) durch Zunahme von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und respiratorischen Komplikationen an. Nach Ende der Epidemie sinkt die Todesrate nicht unter die Rate der normalen Todesfälle, d. h. die Exzeßtodesrate kann nicht durch eine kurzzeitige Verfrühung von Todesfällen erklärt werden.
In England wurde im Zeitraum von 1967/68 bis 1977/78 eine Übersterblichkeit von 120000 Todesfällen, in der Schweiz von 1969 bis 1985 eine Übersterblichkeit von 12202 Todesfällen registriert; die meisten Sterbefälle (> 75 %) betrafen über 70jährige.

Komplikationen

Primäre Influenza-Pneumonie

1–2 Tage nach Ausbruch der Grippe kommt es zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands mit tracheo-bronchitischen Symptomen, Tachydyspnoe und in fortgeschrittenen Stadien zu einer Zyanose. Auskultatorisch können Rasselgeräusche zu hören sein, verschärftes Atemgeräusch, Bronchophonie; Verstärkung des Stimmfremitus oder Dämpfung fehlt vielfach. Die Sputumuntersuchung zeigt kaum Leukozyten und keine vorherrschende Bakterienpopulation, im Thoraxröntgenbild ist meist eine retikulo-noduläre Zeichnungsvermehrung zu sehen.

Sekundäre bakterielle Pneumonie

Die häufigsten Erreger der Postinfluenza-Pneumonie sind Pneumokokken, immer häufiger werden S. aureus, Haemophilus spp., β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A sowie Enterobacteriaceae bei älteren Patienten nachgewiesen. Über die virale Schädigung des respiratorischen Epithels kommt es zu einer Desquamation des Flimmerepithels, die hämorrhagische nekrotisierende Tracheobronchitis bewirkt eine Aufhebung der mukoziliären Clearance, und die bakterielle Postinfluenza-Pneumonie kann einen fulminanten Verlauf nehmen.
Nach initialer Besserung steigt das Fieber erneut an, Husten und Sputumproduktion nehmen zu. Das Blutbild zeigt eine Leukozytose sowie toxische Veränderungen, das Thoraxröntgenbild Infiltrate. Der Bakteriennachweis erfolgt durch Gramfärbung im Sputum, Blutkulturen können positiv ausfallen.

Differentialdiagnose Influenza, Erkältungskrankheit und „Uncharakteristisches Fieber"

Im klinischen Alltag wird man außerhalb von Grippeepidemien auf die ätiologische Diagnose einer Infektion der oberen Luftwege verzichten. Während einer Grippeepidemie kann bei Vorliegen von katharrhalischen Symptome, respektive Symptomen und Befunden einer Tracheobronchitis verbunden mit Fieber, allenfalls Glieder- und Kopfschmerzen eine Grippe angenommen werden. Fehlen systemische Symptome, wird man auch in dieser Situation von einer banalen Erkältung sprechen, die durchaus auch durch das Influenzavirus hervorgerufen werden kann. Fehlen Katarrh oder Tracheobronchitis auch im Krankheitsverlauf, muß die Diagnose Grippe sogar während einer Grippeepidemie angezweifelt werden. In dieser Situation ist insbesondere auch außerhalb der Zeit mit erhöhter Influenzaaktivität der Begriff „Uncharakteristisches Fieber" vorzuziehen. Kopf- und Gliederschmerzen können mit verschiedensten zu Fieber führenden Krankheiten verbunden sein und bedürfen eines anderen diagnostischen Vorgehens als bei Grippe (Abb. 9.21). Auch muß darauf hingewiesen werden, daß es keine für Virusinfektionen typische Blutbildveränderungen gibt (s. Beitrag Mononukleose). Zahlreiche Virusinfektionen führen vor allem in der Initialphase zur Leukozytose oder Granulozytose. Ebenso können Leukopenie, Granulozytopenie oder Lymphozytose bakterielle Infektionen oder andere entzündliche Erkrankungen begleiten. Ebenfalls uncharakteristisch ist das Auftreten einer Thrombozytopenie, die sowohl bakterielle als auch virale Infektionen begleiten kann. Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins kann jedoch im klinischen Kontext hilfreich sein, um zwischen bakterieller Infektion mit deutlicher CRP-Erhöhung und anderen Fieberursachen wie Virusinfektionen mit geringerer CRP-Erhöhung zu unterscheiden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der CRP-Anstieg 12–18 h hinter dem klinischen Geschehen nachhinkt und deshalb zu Beginn einer bakteriellen Infektion noch nicht oder wenig erhöht ist. Daneben können auch andere entzündliche Prozesse wie Infarkte, eine Aortendissektion, Medikamentensensibilisierungen, Vaskulitiden zur deutlichen CRP-Erhöhung führen. Bei Risikopatienten und Tropenrückkehrern sind oft besondere Abklärungsgänge und allenfalls eine empirische Behandlung notwendig. Erfahrungsgemäß bieten hier die Endokarditis bei Endokarditisrisikopatienten und die Malaria bei Tropenrückkehrern die größte Mühe. In der ersten Patientengruppe sollten Antibiotika nicht vor Abnahme von Blutkulturen und klinischer Untersuchung auf Endokarditis eingesetzt werden. Bei Tropenrückkehrern ist umgehend eine Beurteilung von „Dickem Tropfen" und Blutausstrich zu veranlassen um eine bedrohliche Malaria tropica zu erfassen oder auszuschließen, bevor andere Maßnahmen eingeleitet werden.

Therapie

Behandlung der Influenza-Pneumonie

Bei einer Krankheitsdauer von weniger als 3 Tagen werden Virostatika eingesetzt, nach 3–5 Tagen wird auf eine spezifische Behandlung verzichtet.
- Ribavirin Aerosol 3–4 x 6–8 g/d (60 mg/ml)
- Rimantadin 2 x 100 mg/d oral
- Amantadin 2 x 100 mg/d oral

Werden Amantadin oder Rimantadin innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik verabreicht, sind beide Substanzen sowohl therapeutisch und bei Risikopatienten auch prophylaktisch wirksam.
Symptomatisch werden Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Codein, Ibuprofen, Diclofenac, Antihistaminika oder adstringierende Nasentropfen gegeben. Wegen der Gefahr eines Reye-Syndroms sollten Kinder nur Paracetamol als Antipyretikum erhalten.

Behandlung der sekundären bakteriellen Pneumonie

Auf Grund der schlechten Prognose ist eine empirische antibakterielle Therapie indiziert, Einzelheiten siehe Plus 9.23. Begleitende Maßnahmen sind Fiebersenkung, Sauerstoffgabe und bei respiratorischer Erschöpfung maschinelle Beatmung.

Grippeprophylaxe

Zur jährlichen Wiederholungsimpfung im Herbst stehen polyvalente Impfstoffe zur Verfügung. Obwohl die Rate der grippeartigen Erkrankungen durch die Impfung nur um ca. 35% abnimmt, können der Ausfall von Arbeitstagen um gut 60% und erkältungsbedingte Arztbesuche um 44% gesenkt werden. Wichtiger ist die Senkung
- der Mortalität bei über 64jährigen in der Grippesaison um 39–54%
- der Rückgang stationärer Behandlungen wegen Pneumonie um 48–57%, wegen Herzinsuffizienz um 37%

Die Impfung ist gut verträglich, in Doppelblindstudien konnte als einzige unerwünschte Wirkung ein wenige Tage andauernder Muskelschmerz im Bereich der Injektionsstelle nachgewiesen werden.

PLUS

9.23 Therapie der sekundären bakteriellen Influenza-Pneumonie

empirisch

Therapie der Wahl
- Amoxicillin/Clavulansäure 4 x 2,2 g/d i. v.

bei S. aureus Cephalosporin
- Cefotaxim, Cefuroxim, Cefamandol 3–4 x 2 g/d i. v.

nach Erregeridentifikation

(*Therapie der Wahl)

grampositive Kokken
- *Amoxicillin/Clavulansäure 4 x 2,2 g/d i. v.
- oder Cephalosporin mit guter Wirkung gegen S. aureus, z. B. Cefotaxim, Cefuroxim, Cefamandol 3–4 x 2 g/d i. v.

S. aureus
- *Flucloxacillin 6 x 2 g/d i. v.
- oder Cefazolin 3 x 2 g
- oder Glykopeptid-Antibiotikum plus Rifampicin 2 x 450 mg

Pneumokokken
- *Ceftriaxon 1 x 2 g
- oder Penicillin G 4 x 2 Mio E i. v. bei guter Empfindlichkeit

bei möglicher Penicillinresistenz
- Glykopeptid plus Rifampicin

β-hämolysierende Streptokokken
- *Penicillin G 4 x 2 Mio E i. v.
- oder Ceftriaxon 1 x 2 g

H. influenzae, K. pneumoniae
- *Ceftriaxon 1 x 2 g
- oder Amoxicillin/Clavulansäure

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Erwachsenen kann im gesundheitsberatenden Gespräch eine jährliche Grippeimpfung empfohlen werden. Bei Risikopatienten (COPD, Asthma, Herzinsuffizienz, insulinabhängigem Diabetes mellitus, HIV-Infektion) sowie nach dem 60. Lebensjahr sollte eine jährliche Grippeimpfung durchgeführt werden.

Epstein-Barr-Virusinfektionen

Auf einen Blick

Synonym: Pfeiffersches Drüsenfieber, infektiöse Mononukleose, Kuß-Krankheit
englisch: Epstein-Barr virus infection, kissing disease, infectious mononucleosis
Abkürzung: EBV-Infektion

Das Epstein-Barr-Virus ist ein human-pathogenes Herpes-Virus und verursacht im infizierten Organismus (B-Lymphozyten und Zellen des Oropharynx) eine lebenslang persistierende, intermittierend produktive Infektion.

- sporadisches oder endemisches Auftreten
- Übertragung durch Tröpfcheninfektion, nach Ausheilung meist Dauerimmunität
- Erkrankungsgipfel zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr, danach Durchseuchung mit EBV über 90%
- EBV-Infektionen spielen für die Entstehung des in Afrika endemischen Burkitt-Lymphoms sowie des nichtverhornenden naso-pharyngealen Karzinoms (Südchina) eine Rolle, ebenso für einen Teil der Hodgkin-Lymphome sowie für das Auftreten von Lymphomen bei HIV-Infektion oder nach Organtransplantion
- die häufigste klinische Manifestation der EBV-Infektion ist die Mononucleosis infectiosa
- das klinische Bild kennzeichnen hohes Fieber, Angina, auffällige Lymphadenitis im Halsbereich und Hepatosplenomegalie, begleitet von Exanthemen und Enanthemen
- die Diagnose erfolgt durch den Nachweis typischer Monozyten im Blutbild sowie serologisch durch den Nachweis von heterophilen Antikörpern (Monotest, Paul-Bunnell-Test) oder von IgM-anti-VCA (Antikörpern gegen das virale Capsidantigen)
- differentialdiagnostisch kommen Entzündungen anderer Genese im Oropharnyxbereich (beispielsweise Angina Plaut-Vincent-Angina, Diphtherie) oder Arzneimittelunverträglichkeiten in Frage
- eine kausale Therapie gibt es nicht; die In-vitro-Wirksamkeit von Aciclovir gegen EBV zeigt in kontrollierten Studien keine klinisch relevante Beeinflussung des Krankheitsbildes oder -verlaufs

Grundlagen

Epidemiologie

Die EBV-bedingte Mononucleosis infectiosa tritt in allen Altersgruppen auf, bevorzugt zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr. Bis zum 5. Lebensjahr verläuft die Infektion zumeist still, eine manifeste Erkrankung zeigen etwa die Hälfte der 7jährigen und 70% der über 15jährigen, danach sind Erwachsene lebenslang gegenüber einer akuten EBV-Reinfektion resistent. In Mitteleuropa kann bei den über 25jährigen mit einer Seropositivität gegenüber EBV von 90–95% gerechnet werden.
Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion asymptomatischer Ausscheider (10–20% der gesunden Bevölkerung) oder durch Speichelkontakt (kissing disease); bis zu 90% aller immundefizienten Patienten scheiden EBV im Speichel aus. Die Übertragung durch Blutprodukte und transplantierte Organe ist möglich.

Pathophysiologie

Die persistierende latente Infektion von B-Lymphozyten basiert auf der Bildung eines zirkulär angeordneten Episoms im Zellkern des B-Lymphozyten. Während der latenten Infektion werden mehrere Zell- und Virusproliferation-regulierende Peptide synthetisiert. Der Zustand der Latenz wird durch Synthese eines viralen Regulator-Proteins bewerkstelligt (EBNA-1), das mit viralen DNA-Sequenzen die Replikationsregion bindet. In vitro proliferieren derart EBV-transformierte B-Zellen uneingeschränkt. Für die In-vivo-Bildung von monoklonalen Proliferationen (Burkitt-Lymphom) scheinen mehrere Faktoren, wie chromosomale Translokationen zusammen mit einer latenten EBV-Infektion, notwendig zu sein.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptome der Mononucleosis infectiosa sind in Tabelle 9.35 zusammengestellt. Nach einer Inkubationszeit von 30–50 Tagen treten
- über 7–14 Tage anhaltendes hohes Fieber
- Angina bzw. Pharyngitis mit heftigen Schluckbeschwerden und Beeinträchtigung von Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme
- generalisierte Lymphgewebshyperplasie, auffällig im Bereich des Waldeyer-Rachenring, Lymphknotenvergrößerung
- Hepatosplenomegalie
- typische Blutbildveränderungen

auf; der Status febrilis kann über Wochen persistieren. In der Akutphase sind für die Patienten Schluckbeschwerden und Behinderung der Atmung oft die schwerwiegendsten Probleme.
Gruppierte hämorrhagische Effloreszenzen am harten Gaumen und ein Arzneimittelexanthem (50–75% der Patienten nach Gabe von Aminopenicillinen) können die EBV-Infektion begleiten, aber auch bei CMV- oder HIV- oder anderen Virusinfektionen vorkommen.

Komplikationen wie
- spontane Milzruptur
- Peri-, Myokarditis
- Meningitis, Meningoenzephalitis, Myelitis
- Guillain-Barré-Syndrom, Mononeuritis
- Pneumonitis, EBV-Pneumonie (extrem selten)
- Atemwegsobstruktion
- Leberversagen
- Pankreatitis
- hämolytische Anämie
- Verbrauchsthrombopenie

sind selten.

Diagnostisches Vorgehen

Die akute EBV-Infektion wird häufig durch den Nachweis von heterophilen IgM-Antikörpern diagnostiziert. Ein erneuter Nachweis von VCA-IGA-Antikörpern macht eine reaktivierte Infektion wahrscheinlich.

Differentialdiagnose (s. DD 9.1)

Tab. 9.35 **EBV-Mononukleose – Symptomatik, klinisches Bild und Diagnostik**

Symptome	
Schluckschmerzen	ca. 85%
Fieber	ca. 75%
Unwohlsein	ca. 60%
Kopfschmerzen	ca. 50%
Appetitlosigkeit	ca. 20%
Gliederschmerzen	ca. 20%
Übelkeit und Erbrechen	ca. 12%
Abdominalbeschwerden	ca. 10%
Husten	ca. 5%
Gelenkbeschwerden	ca. 2%
klinische Zeichen	
Lymphknotenschwellung	ca. 95%
Pharyngitis	ca. 85%
Milzvergrößerung	ca. 50%
Lidödem	ca. 25%
Lebervergrößerung	ca. 15%
Enanthem am Gaumendach	ca. 10%
Exanthem	ca. 10%
Ikterus	ca. 10%
Laborbefunde	
Vermehrung reaktiver Lymphozyten	100%*
Lymphozytose	ca. 70%
heterophile Antikörper	ca. 80%
anti-VCA-IgM	100%
anti-EA-IgM	ca. 70%
negativer IgG-anti-VCA ab der 2. Krankheitswoche	0%
LDH-, AST- oder ALT-Erhöhung	ca. 90%
alkalische Phosphatase-Erhöhung	ca. 60%
Hyperbilirubinämie	ca. 45%

* Bestandteil der Definition der Mononucleosis infectiosa

DD 9.1 Serologische Differentialdiagnose von EBV-Infektionen

heterophile AK positiv (Monotest, Paul-Bunnell-Test)
- akute EBV-Infektion

heterophile AK negativ
- akute Zytomegalie
- Hepatitis-Virusinfektionen
- HIV-Primärinfektion
- Toxoplasmose
- akute EBV-Infektion (nur IgM gegen VCA oder EA positiv)
- Röteln
- Adenovirusinfektionen
- HHV-6-Virusinfektion
- Arzneimittelsensibilisierung
- Trichinose
- bakterielle Infektionen

Therapie

Eine spezifische Behandlung steht nicht zur Verfügung. Während der Fieberphase sind Bettruhe und körperliche Schonung (Gefahr der Milzruptur) indiziert; Paracetamol, Ibuprofen oder Diclofenac lindern Schmerzen und Fieber, Schluck- und Atembehinderungen sollten mit Glukokortikoiden in rasch absteigender Dosierung (beispielsweise Prednison 0,5 mg/kgKG/d) behandelt werden.
Kardiale oder neurologische Komplikationen, Verbrauchsthrombopenie oder hämolytische Anämien mit der Bildung von antierythrozytären Antikörpern sollten ebenfalls mit Prednison (1 mg/kgKG/d) oder hochdosierten Gammaglobu-

linen i. v. behandelt werden; nichtsteroidale Antirheumatika sind bei Thrombopenie zu vermeiden.
Sehr selten treten ausgehend von lokalen bakteriellen Infektionen anaerobe Infektionen auf. Antibiotika sind zur Behandlung der Pharyngotonsillitis praktisch nie indiziert.
In klinischen Studien zeigten die Kombinationen von Immunglobulinen, Virostatika und/oder Prednison keine Wirksamkeit, Berichte über eine Verlängerung der Symptomatik unter dieser Therapie blieben unbestätigt.

Prognose

Die Prognose der Mononucleosis infectiosa ist, auch bei begleitender Myokarditis bzw. Enzephalitis, gut, innerhalb von zwei Monaten sind die meisten Patienten vollständig beschwerdefrei. Eine schwerwiegende Komplikation ist die spontane oder auf inadäquate Traumen zurückzuführende Milzruptur. Todesfälle sind außerordentlich selten.
Trotz der persistierenden EBV-Infektion gibt es, außer einer möglichen protrahierten Rekonvaleszenz, keine Hinweise auf eine chronische und klinisch manifeste Entzündung. Die Vermutung, das schwer faßbare „chronic fatigue syndrome" auf eine chronische EBV-Infektion zurückzuführen, ist zugunsten neuer, ebenfalls unbestätigter viraler Hypothesen in den Hintergrund gerückt.

Zytomegalie-Virusinfektionen

Auf einen Blick

Synonym: Speicheldrüsenviruskrankheit, Einschlußkörperchenkrankheit
englisch: cytomegalo virus infection, cytomegalic inclusion disease
Abkürzung: CMV-Infektion

Das Zytomegalie-Virus ist ein humanpathogenes Herpes-Virus und mit einer Durchseuchung der Bevölkerung von 40–100% weltweit verbreitet. Da das Virus promiskuid unterschiedliche Zellsysteme befällt und sowohl vertikal als auch horizontal übertragen wird, ist das klinische Bild der Zytomegalie außerordentlich variabel. CMV verursacht persistierende Infektionen, die endogen, beispielsweise bei Immunsuppression (HIV-Infektion, Organtransplantation), reaktiviert werden können.

- Übertragung durch Körperflüssigkeiten (beispielsweise Speichel, Zervikalsekret, Samenflüssigkeit), Blutprodukte und Transplantate, außerdem intrauterin oder konnatal
- die Erstinfektion verläuft bei Immungesunden meist asymptomatisch oder mononukleoseähnlich mit oder ohne Organbeteiligung
- nachfolgende Serokonversion und Persistenz des CMV in den befallenen Organen mit intermittierender Virusausscheidung
- Diagnose der Primärinfektion bei Seronegativen durch Virusnachweis in Rachenspülflüssigkeit, Urin oder Blut sowie serologisch durch Serokonversion oder IgM-Nachweis
- eine kausale Therapie mit Virostatika wie Ganciclovir oder Foscavir ist möglich, jedoch nur bei schwerwiegender Immundefizienz (HIV, Organtransplantierte) indiziert

Grundlagen

Epidemiologie

Abhängig vom sozialen Status, sind > 90% der erwachsenen Bevölkerung CMV-Träger. In Mitteleuropa beträgt die Prävalenz von Anti-CMV-Antikörpern bei erwachsenen Blutspendern 40–45%; Mitarbeiter und Kinder in Kinderkrippen sowie deren Eltern weisen eine erhöhte Rate mit CMV-Infektionen auf.
Eine weitere Infektionsquelle sind Blutprodukte (Risiko: seropositiver Spender, anti-CMV-Antikörper-positiv, seronegativer Empfänger, anti-CMV-negativ). Je nach Immunstatus des Empfängers (Neugeborene, Immunsuppression, Splenektomie) und Transfusionsmenge kommt es in 0,9–1,5%, vereinzelt in bis zu 40% der Fälle nach Transfusionen beim Empfänger zu einer symptomatischen Infektion. Durch Leukozytenfilter läßt sich die Übertragung verhindern.

CMV und Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft führen Primärinfektionen der Mutter mit CMV bei 1 : 500–2000 Geburten zu einer konnatalen Infektion (Serokonversion) des Neugeborenen; ¼ davon weisen 1–5 Jahre später permanente vor allem zerebrale Schäden auf. Es wird angenommen, daß Mütter mit vorbestehender CMV-Infektion durch diaplazentare Übertragung von IgG-anti-CMV-Antikörpern Fötus und Neugeborene, die sich vertikal mit dem CMV-Virus angesteckt haben, weitgehend vor schwereren Infektionen und ihren Folgen schützen können.

Ätiopathogenese

- Alter
- Sozialstatus
- Kontakt mit Kleinkindern
- Kontakt mit CMV-positiven Sexualpartnern

spielen bei der Übertragung eine Rolle.

Das CMV repliziert vorwiegend in den Epithelzellen des Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts und findet sich in Speichel, Zervikalsekret und Samenflüssigkeit. Die Ausbreitung erfolgt über eine zellassoziierte Virämie, wobei das CMV sowohl in Lymphozyten als auch Granulozyten nachgewiesen werden kann. Daneben sind weitere Zelltypen für das CMV permissiv und führen zu einer Organbeteiligung. Betroffen sind vor allem Nebennieren (Adrenalitis bei AIDS) und ZNS (Embryopathie, kongenitale Schwerhörigkeit, zerebrale Verkalkungen, funktionelle Enzephalopathie). Der ZNS-Befall scheint ebenfalls vom Immunstatus abhängig zu sein und tritt vorzugsweise intrauterin, bei Neugeborenen, bei AIDS, selten bei anderen Immunstörungen und sehr selten bei Immungesunden auf.

Viruspersistenz und Reaktivierung

Nach primärer Infektion persistiert das Virus latent in den befallenen Organen im Zytoplasma oder Zellkern in Plasmidform und scheidet intermittierend Viruspartikel aus. Bei Immunschwäche kommt es zu einer erneuten Virusreplikation und zu einer symptomatischen Reaktivierung der CMV-Infektion. Diese lösen bei AIDS schwere, CMV-verursachte Enzephalopathien, Retinitis oder hämorrhagische Enteritis aus, nach Knochenmarktransplantation und Organtransplantation scheinen sie eine Rolle bei der Transplantatabstoßung zu spielen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Das Auftreten schwerer CMV-Infektionen und Krankheitsverläufe bei polytransfundierten, polytraumatisierten oder splenektomierten Patienten zeigt, daß eine strenge Zuordnung der CMV-Infektion zu Immunkompetenz oder Immuninkompetenz nicht immer möglich ist.

CMV-Infektion bei Immunkompetenz

Die CMV-Infektion verläuft bei Immungesunden meist asymptomatisch oder unter dem Bild der CMV-Mononukleose zumeist ohne Beteiligung von Herz, Lunge, Haut, Leber, Gastrointestinaltrakt oder ZNS (s. Tab. 9.36). Die Infektion tritt spontan oder nach Übertragung infizierter Blutprodukte auf. Die Inkubationszeit beträgt 20–60 Tage, die Erkrankung selbst dauert 2–6 Wochen.
Anhaltend hohes Fieber über Wochen, Müdigkeit und körperliche Schwäche, verspätetes Auftreten reaktiver Lymphozyten im Blut (s. Abb. 9.22) sowie verzögerter Anstieg der Serumantikörper charakterisieren den klinischen Verlauf. Häufig sind Myalgien, Kopfschmerzen und Splenomegalie, selten dagegen (im Gegensatz zur Epstein-Barr-Mononukleose) Pharyngitis und zervikale Lymphadenitis. In seltenen Fällen kann ein Guillain-Barré-Syndrom den Verlauf komplizieren.

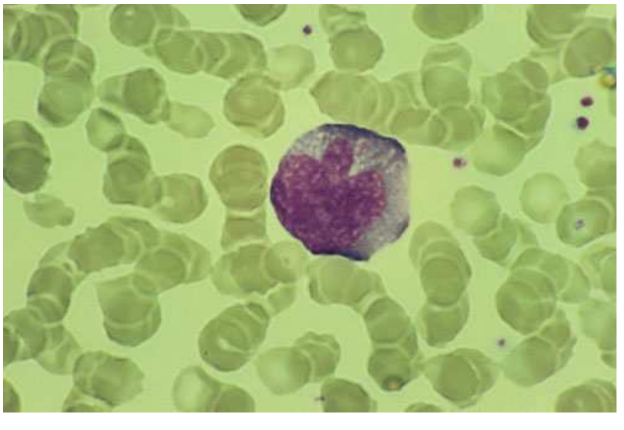


Abb. 9.22 CMV-Mononukleose – Reaktiver Lymphozyt (Differentialblutbild)

Komplikationen

Eine Leberbeteiligung ist bei klinisch manifester CMV-Infektion immer, eine massive Leberzellnekrose selten zu beobachten. Vereinzelt sind letale Hepatitisfälle beschrieben, ikterisch verlaufende granulomatöse Hepatitiden sind etwas häufiger. Den Verlauf komplizieren können

- Guillain-Barré-Syndrom
- Meningoenzephalitis oder Meningitis
- Myokarditis (bis 6%)
- Pneumonie
- Retinitis oder Uveitis
- Verbrauchszytopenie (einschließlich Granulozytopenie, hämolytische Anämie oder Verbrauchsthrombopenie)

Inwieweit die Coombs-Test-negative hämolytische Anämie bei Immunkompetenten auf ein Hämophagozytose-Syndrom zurückzuführen ist, ist bisher nicht geklärt; beim Immunkompromittierten ist diese Komplikation wesentlich häufiger. Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt mit Nachweis von CMV sind bei Immunkompetenten selten.

Tab. 9.36 **CMV-Mononukleose – Symptomatik, klinisches Bild und Laborbefunde**

Symptome	
Fieber	> 95%
Gliederschmerzen	> 60%
Kopfschmerzen	> 30%
Schluckbeschwerden	30–40%
Bauchschmerzen	7–10%
klinische Befunde	
Exanthem	6–30%
Lymphadenopathie	17–28%
Hepatomegalie	ca. 25%
Splenomegalie	13–38%
Tonsillitis	ca. 5%
Ikterus	ca. 3%
Laborbefunde	
reaktive Lymphozyten	
– zu Krankheitsbeginn	> 80%
– im Verlauf	100%
Erhöhung von	
– AST und ALT	> 90%
AP	40–60%
γ-GT	ca. 75%
LDH	> 85%
RF positiv	25–35%
antinukleäre Antikörper	2–3%
CMV-Serologie	
– IgM zu Krankheitsbeginn	95%
– IgM im Verlauf	ca. 100%

CMV-Infektion bei Immunsuppression

Bei Immunsupprimierten tritt die Zytomegalie als Primärinfektion (beispielsweise über Blutprodukte, Transplantate) oder nach Reaktivierung einer latenten Infektion auf. Auch hier muß zwischen asymptomatischer Zytomegalie und Zytomegaliekrankheit unterschieden werden.
Eine Primärinfektion unter immunsuppressiver Therapie (beispielsweise als Abstoßungsprophylaxe nach Organtransplantationen) oder bei HIV-Infektion verläuft meist als bedrohliche Zytomegaliekrankheit mit hohem Fieber, Leukopenie, Hepatitis, Pneumonitis, Ösophagitis, Gastritis, Kolitis und Retinitis, eine Reaktivierung oft subklinisch. Persistierende Virämie und Organbeteiligung sind für die Prognose entscheidend (s. Beiträge Infektionen durch Implantate und Fremdkörper, HIV).

Diagnostisches Vorgehen

Ohne vorbestehende prädisponierende Grundkrankheit: Falls ein Schnelltest auf heterophile Antikörper bei einem Mononukleodsesyndrom negativ ausfällt, sollten als näch-

stes Anti-CMV-IgM/und -IgG, sowie HIV-Antikörper und HIV-p24-Antigen gesucht werden. Bei isoliert positivem Anti-CMV-IgG scheidet eine CMV-Infektion als Diagnose aus. Bleiben alle Untersuchungen negativ, sollten Anti-EBV-IgM-Antikörper (seltene Fälle ohne heterophile Antikörper) gesucht und entweder das CMV oder dessen Bestandteile im Urin respektiv in der Rachenspülflüssigkeit (verspäteter Antikörperanstieg) gesucht werden. Zum Nachweis des CMV dienen die Zellkultur, der Nachweis von „early"- oder „immediate early"-Antigen sowie der Nachweis von CMV-DNA mittels PCR. Entscheidend ist es dabei zu wissen, daß der Exkretion von CMV-Virus im Urin, Speichel und respiratorischen Sekreten nur im Rahmen der Primoinfektion, also bei Anti-CMV-IgG negativen Individuen eine diagnostische Bedeutung zukommt. Die intermittierende CMV-Ausscheidung ist beim IgG-positiven latent CMV-infizierten Individuum üblich. Eine CMV-Primoinfektion kann bei verzögerter Serokonversion auch durch repetitive Antikörperbestimmungen erfolgen.

Therapie

Behandlung der Zytomegalie bei Immunkompetenz

Obschon mit Gancyclovir und Forscarnet 2 gegen CMV wirksame Medikamente zur Verfügung stehen, ist eine Therapie der Zytomegalie beim immunkompetenten Patienten nicht etabliert. Die Behandlung bei der kongenitalen Zytomegalie ist meist enttäuschend, gelegentlich können Besserungen erzielt werden. Für das Gillain-Barré-Syndrom liegen Einzelfallberichte vor, bei denen eine rasche Besserung der antiviralen Therapie zugeschrieben wird.
Behandlung der Zytomegaliekrankheit bei Immunkompromittierten siehe Beiträge Infektionen nach Organtransplantation, Zytomegalie bei HIV-Infektionen.

Hämorrhagische Fieber

Auf einen Blick

Arenaviren, Arboviren, Hantaviren sind für das Krankheitsbild des hämorrhagischen Fiebers, das oft einen tödlichen Verlauf nimmt, verantwortlich, siehe Tabelle 9.37. Viren der Hantagruppe sind weltweit verbreitet und führen in der Regel durch infizierte Nagetiere zu geographisch definierten Infektionen. Die bekanntesten Virusinfektionen sind das Lassafieber in Westafrika, das Ebolafieber im Südsudan, in Nordzaire, Uganda und Kenia, das Junifieber und das Mapuchofieber in Südamerika sowie das Hantafieber in Korea und China. Während des Bürgerkriegs in Jugoslawien (1991/1995) hat sich das Hantafieber auch nach Europa ausgebreitet.

- das natürliche Reservoir vieler Viren sind kleine Nager; die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch Körpersekrete und dann nosokomial von Mensch zu Mensch
- charakteristisch für diese Viren ist ein Endotheltropismus, pathophysiologisch im Vordergrund stehen Gefäßläsionen (capillary leak) mit Blutungen
- nach einer unterschiedlich langen Inkubationszeit plötzlicher Beginn mit hohem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzem, Myalgien, Konjunktivitis
- entweder milder Verlauf und Rückbildung oder, nach etwa 3 Tagen, hämorrhagischer Verlauf mit Hypotonie, Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Hämoptoe, Hämatemesis, Meläna, Petechien und Ekchymosen sowie Blutungen in fast alle viszeralen Organe, meist mit tödlichem Ausgang in der 2. Krankheitswoche
- milde Verläufe sind oft nur mit uncharakteristischem Fieber assoziiert
- vom Krankheitsbild und vom Verlauf her ist keine Unterscheidung zwischen einer Übertragung durch Arthropoden oder Nagetiere möglich
- die Diagnostik erfolgt serologisch durch Antikörpernachweis oder Virusisolation
- eine kausale Behandlung ist meist nicht möglich, Ausnahme: Ribavirin bei Lassafieber

Tab. 9.37 **Hauptsächliche geographische Verbreitung der hämorrhagischen Fiebers**

Krankheit	Verbreitung
– Gelbfieber	Südamerika, Afrika
– Denguefieber	Karibik, Südostasien, China
– Chikungunyafieber	Südostasien
– Kyasanur-Forest-Krankheit	Indien
– Omsk-hämorrhagisches-Fieber	ehemalige Sowjetunion
– Krim-Kongo-hämorrhagisches-Fieber	Afrika, Osteuropa, Mittlerer Osten, Asien
– Hantafieber	Korea, Japan, östliches China, Mandschurei, ehemalige Sowjetunion, Zentraleuropa
– Seoulfieber	Korea, Japan
– Puumalafieber	Skandinavien, Zentraleuropa
– Porogiafieber	europäisches Balkangebiet
– Marburgfieber	Uganda, Kenia, Simbabwe
– Ebolafieber	Zaire, Sudan
– Lassafieber	Westafrika
– Mapuchofieber	Bolivien
– Junifieber	Argentinien
– Guanaritoafieber	Venezuela

Gelbfieber

Synomym: sylvatisches Gelbfieber, Dschungelgelbfieber, urbanes Gelbfieber
englisch: yellow fever

Gelbfieber ist eine akute lebensbedrohliche Infektion, die durch das Gelbfiebervirus (Flavivirus) hervorgerufen und durch Aedes aegypti und verwandte Stechmücken übertragen wird. Im Vordergrund stehen Leber- und Nierenversagen, die Mortalität beträgt 5–20%.

Epidemiologie

Gelbfieber ist primär eine Affenseuche. Endemiegebiete in Afrika für das sylvatische Gelbfieber sind Burkina Faso, Ghana und Nigeria, in Südamerika für die sylvatische und urbane Form Bolivien, Brasilien, Equador, Kolumbien und Peru.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Erkrankung verläuft in zwei Phasen, befallen werden vor allem Leber und Nieren. Die Inkubationszeit beträgt 3–6 Tage.

Rote Phase

Schlagartiges Auftreten von hohem Fieber mit Erbrechen, Bauchschmerzen und Nasenbluten sowie zerebralen Symptomen. Charakteristisch ist ein erythematöses Exanthem und eine Überwärmung der Haut. Die Nierenbeteiligung zeigt sich in Albuminurie und Oligurie.
Am 3.–4. Tag kommt die Erkrankung entweder zum Stillstand oder geht nach einer kurzzeitigen Besserung in die

Gelbe Phase

über, die durch Ikterus, petechiale Blutungen, Vomito negro, Anurie und Koma gekennzeichnet ist und über ein Leber- und Nierenversagen innerhalb von wenigen Tagen zum Tod führt.

Diagnostisches Vorgehen

Antigennachweis, PCR

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei Reisen in Endemiegebiete nationale und internationale Impfbestimmungen beachten, daß die Impfung gegen Gelbfieber ca. 1 Monat vor der Abreise erfolgen sollte. Der Lebendimpfstoff hinterläßt eine lebenslange Immunität. Schwangerschaft und schwere Immundefekte sind die einzige Kontraindikation.

Denguefieber

Auf einen Blick

Synonym: Dengue, Sieben-Tage-Fieber, Pokalfieber
englisch: dengue fever, hemorrhagic fever, breakbone fever

Das Denguefieber wird durch Arthropoden (Stechmükken) übertragen und ist bei Reiserückkehrern die häufigste Ursache eines hämorrhagischen Fiebers sowie eine wichtige Differentialdiagnose zur Malaria.

- Endemiegebiete sind vor allem Südostasien, Indien, die Karibik und Südamerika
- pathophysiologisch im Vordergrund stehen die Schädigung endothelialer Strukturen und die Aufhebung der Gefäßintegrität mit spontanen Haut- und Schleimhautblutungen bis hin zu Hämokonzentration und akutem Blutungsschock
- das Fieber kann von uncharakteristischen Kopf- und Gliederschmerzen begleitet werden oder als hämorrhagisches Fieber mit Thrombopenie und Verbrauchskoagulopathie letal verlaufen
- in Endemiegebieten sind oligosymptomatische und chronische Krankheitsverläufe bekannt
- die Diagnostik stützt sich auf Anamnese, klinisches Bild, Virusisolation und/oder Antikörpernachweis
- eine kausale Therapie ist nicht bekannt

Epidemiologie

Das Dengue-Virus ist ein Flavivirus und nahe verwandt dem Gelbfiebervirus; die Übertragung erfolgt durch infizierte Stechmücken (beispielsweise Aedes aegypti), eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt, Hauptreservoir ist der Mensch.
Endemiegebiete sind Subtropen und Tropen, sporadische Fälle werden in der Karibik und in Südamerika beobachtet. Epidemien breiten sich zur Regenzeit besonders unter Kindern aus. In Thailand und Indien ist das Denguefieber in der hämorrhagischen Verlaufsform hyperendemisch, die meisten Infektionen bei Reiserückkehrern kommen aus diesen Regionen.

Symptomatik

Das klassische Denguefieber verläuft zweigipfelig; nach einer Inkubationszeit von 5–7 Tagen (3–15 Tagen) kommt es plötzlich und über ein kurzen Zeitraum zu einer heftigen Erkrankung mit hohem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Nausea und Erbrechen. Die 2. Phase der Erkrankung ist durch Fieber und Hautblutungen wie Petechien oder Echymosen, gelegentlich Nasenbluten oder Meläna, gekennzeichnet. Die initiale Neutropenie geht in eine Leukozytose über, in schweren Fällen treten Thrombozytopenie, seltener Gerinnungsstörungen auf. Die Diagnose kann serologisch durch Antikörpernachweis ab dem 4. Krankheitstag (Speziallabor) oder durch Virusnachweis im Blut mit PCR gesichert werden.

Differentialdiagnose Denguefieber

Malaria
- Nachweis dicker Tropfen, Blutausstrich

Typhus abdominalis
- Nachweis durch Blutkultur, Stuhlkultur, Urinkultur, Knochenmarkkultur

Gelbfieber und andere hämorrhagische Fieber
Infektionen mit Arboviren
- Nachweis durch PCR, Antigennachweis oder Serologie

Leptospirose
- Serologie

Therapeutisches Vorgehen

Die Behandlung erfolgt symptomatisch, bei unkomplizierten Verläufen eignet sich Paracetamol als Antipyretikum. Wegen der häufigen Thrombozytopenie sollten keine nichtsteroidalen Antirheumatika eingesetzt werden. Nach einer verzögerten Rekonvaleszenz heilt die Erkrankung ohne Folgen ab.
Beim hämorrhagischen Denguefieber ist eine intensivmedizinische Betreuung mit Blut-, Flüssigkeits- und Elektrolytersatz, bei Organversagen eine entsprechende Unterstützung indiziert. Je nach Schweregrad verlaufen 50% der Fälle letal.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Eine Impfung gibt es nicht. Bei Reisen in Endemiegebiete sollten Maßnahmen zum Schutz vor Mückenstichen (z.B. Moskitonetz) ergriffen werden.

Lassafieber

englisch: lassa fever

Lassafieber ist eine meldepflichtige Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität einhergeht. Die Infektion ist hochkontagiös, weshalb eine strikte Isolation bereits bei Verdacht (Anamnese, Laborexposition) unerläßlich ist.
- die Diagnose wird durch Virusnachweis oder serologisch gesichert
- die Lassa-Virusinfektion ist einer Ribavirin-Behandlung zugänglich

Epidemiologie

Das Lassafieber-Virus ist ein hochkontagiöses Arenavirus, das endemisch in Westafrika auftritt und nicht nur für größere Epidemien, sondern möglicherweise auch für nosokomiale Infektionen verantwortlich ist. Die jährliche Zahl an Todesfällen beträgt etwa 5000. Als Erregerreservoir konnten Nager, die als chronischer Träger das Virus mit dem Urin ausscheiden, identifiziert werden. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt vermutlich durch Tröpfcheninfektion über den Respirationstrakt, die Übertragung von Mensch zu Mensch (Krankenpflege) über Schleimhäute und Wunden, aber auch akzidentell durch infiziertes Blut oder Sekrete.

Symptomatik

Die Erkrankung beginnt nach einer Inkubationszeit von 6–21 Tagen mit einem uncharakteristischen Fieber, das oft mit Halsschmerzen verbunden ist. Nach einer initialen Krankheitsphase von mehreren Tagen kommt es innerhalb kurzer Zeit zur hämorrhagischen Phase mit Multiorganbefall (ulzeröse Tonsillitis, Hepatitis, Pleuritis, Enzephalopathie), bei 50% der Patienten zu einer hämorrhagischen Diathese und einem Multiorganversagen mit Hypovolämie und Schock.
Eine deutliche Erhöhung von AST im Serum sowie eine Virämie mit mehr als 10^4 infektiösen Einheiten sind mit einer Mortalität von > 80% verbunden.
Die Diagnose wird serologisch oder durch Virusnachweis gesichert.

Therapeutisches Vorgehen

Die Behandlung des Lassafiebers erfolgt mit Ribavirin über eine Dauer von 10 Tagen.
- initial 30 mg/kgKG i.v. alle 6 Stunden
- ab dem 5. Tag 15 mg/kgKG

Oral ist Ribavirin ebenfalls wirksam und kann zur Behandlung in Endemiegebieten eingesetzt werden.

Ebolafieber

englisch: ebola fever

Ebolafieber ist eine meldepflichtige Erkrankung, die mit einer erheblichen Mortalität einhergeht. Die Infektion ist hochkontagiös, weshalb bereits beim Verdacht einer Infektion eine strikte Isolation unerläßlich ist. Eine kausale Therapiemöglichkeit gibt es nicht.

Epidemiologie

Das Ebola-Virus ist endemisch in Ost- und Zentralafrika und führt periodisch zu Epidemien mit einer Mortalität von 50–90% der Betroffenen. Die Durchseuchung in Endemiegebieten beträgt bis zu 10% der Bevölkerung. Das natürliche Erregerreservoir ist bisher nicht identifiziert, eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist gesichert. Ein ernsthaftes Problem sind nosokomiale Ebola-Epidemien durch Kontakt mit infiziertem Blut oder anderen Körperflüssigkeiten. Eine Tröpfcheninfektion erscheint weniger wahrscheinlich, ist jedoch ernst zu nehmen.

Symptomatik

Bei der Ebola-Virusinfektion beträgt die Inkubationszeit in der Regel 6–9 Tage (2–21 Tage). Nach einem uncharakteristischen Fieber kann ein makulopapulöses Exanthem auftreten. Schwerwiegende Komplikationen sind Störungen der Gefäßpermeabilität, Blutungen, Hypovolämie und Schock.

Therapeutisches Vorgehen

Eine kausale Therapie des Ebolafiebers gibt es nicht; versuchsweise kann die Krankheit mit Rekonvaleszentenserum behandelt werden. Da die Mortalität zwischen 50–80% beträgt, ist die Verhinderung von sekundären Erkrankungen durch strikte Isolation von außerordentlicher Bedeutung.

Hantafieber

englisch: hantavirus infections

Das Reservoir der Hantaviren sind infizierte kleine Nagetiere ohne Krankheitszeichen. Sporadisch können Hanta-Virusin-

fektionen überall dort auftreten, wo es infizierte Nagetiere gibt. Für die weltweite Verbreitung der Hantaviren sind vor allem Ratten auf Hochseeschiffen verantwortlich. Das Virus wird über Speichel, Urin oder Fäzes ausgeschieden und führt zu einer direkten Infektion des Menschen; Arthropoden scheinen bei der Übertragung keine Rolle zu spielen.

Epidemiologie

Beim Koreafieber, das erstmals im Koreakrieg (1950/53) unter den US-Truppen ausbrach, wurden Hantaviren isoliert, ebenso bei Epidemien in China; Erkrankungsfälle in Rußland und Frankreich sind bekannt.
In Schweden ist die Nephropathia epidemica, eine durch das Puumala-Virus verursachte Nephritis, endemisch.
Im Südwesten der USA tritt deutlich gehäuft ein febriles pulmonales Syndrom ohne hämorrhagische Nephritis auf, das auf eine explosionsartige Zunahme infizierter Nagetierpopulation als Folge vermehrter Regenfälle zurückgeführt wird.

Symptomatik

Das hämorrhagische Koreafieber und die mildere Nephropathia epidemica zeigen einen ähnlichen Verlauf. Nach einem uncharakteristischen Initialstadium mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen entwickeln sich durch die zunehmende Gefäßschädigung
- Ödeme
- Proteinurie
- Hypotonie
- Oligurie mit nachfolgender Niereninsuffizienz
- petechiale Hautblutungen
- gelegentlich hämorrhagische Konjunktivitis

Bei den in den USA auftretenden pulmonalen Erkrankungsformen stehen klinisch
- Fieber
- Myalgien
- Kopfschmerzen
- Nausea
- Erbrechen
- Dyspnoe
- Husten

im Vordergrund; sie führen zu einem ARDS. Die wegweisenden Laborbefunde sind Leukozytose, Hämokonzentration, Thrombozytopenie, Proteinurie und Hypoproteinämie, radiologisch diffuse Lungeninfiltrate. Gerinnungsstörungen sind prognostisch ungünstig.

Differentialdiagnose (s. DD 9.2)

Differentialdiagnostisch müssen außerdem Krim-Kongo-Fieber und Marburgfieber in Betracht gezogen werden.
Das Krim-Kongo-Fieber ist in Osteuropa, Afrika und Asien verbreitet. Die Übertragung erfolgt durch Zecken, die Inkubationszeit beträgt 2–9 Tage. Eine kausale Behandlung ist nicht bekannt, die Mortalität beträgt 10–20%.
Das Marburgfieber ist ein seltenes hämorrhagische Fieber, das seinen Namen anläßlich einer Virusübertragung von Affen auf den Menschen erhielt; die Kontagiosität des Erregers scheint hoch, denn beim ersten Ausbruch der Erkrankung wurden mehrere sekundäre Erkrankungsfälle beobachtet.

Therapeutisches Vorgehen

Eine kausale Behandlung gibt es nicht. Für das Koreafieber ist die Wirksamkeit einer intravenösen Ribavirin-Behandlung nachgewiesen, bei den anderen Formen erscheint ein Therapieversuch mit Ribavirin trotz fehlender klinischer Studien angezeigt. Ateminsuffizienz oder Nierenversagen muß intensivmedizinisch behandelt und entsprechend unterstützt werden.
Für die hohe Letalität der Erkrankung ist Kreislaufversagen mit Schock verantwortlich, die Mortalität beträgt 5–30%.

Virale Zoonosen – Allgemeine Bemerkung

Zahlreiche Viren haben ihr ökologisches Reservoir in der Tierwelt und werden entweder durch direkten Kontakt mit infizierten Tieren erworben (Tollwut) oder durch Vektoren (Arthropoden, Nager) übertragen. So stellt der Mensch beim Denguefieber das Hauptreservoir für die Viren dar, Stech-

DD 9.2 Differentialdiagnose hämorrhagisches Fieber

Erkrankung	Befund/Hinweise
hämorrhagisches Fieber – Gelbfieber – Denguefieber – Lassafieber – Ebolafieber – Hantafieber	– überwiegend geographisch beschränktes Auftreten, Reiseanamnese
Rickettsiosen – Fleckfieber – Rocky–Mountain-Spotted Fever	– Reiseanamnese
Leptospirose	– ubiquitär, Exanthem meist im Hintergrund, Leber-, Nierenbeteiligung, ARDS, Schock
fulminante bakterielle Infektionen mit disseminierten intravasalen Gerinnungsstörungen – Meningokokkensepsis – akute bakterielle Endokarditis – bakterielle Septikämie	– ubiquitär
Malaria tropica	– Anamnese, im Vordergrund stehen Organmanifestationen (Nieren, Lunge, Gehirn), Hautblutungen

mücken dienen als Vektoren; Geflügel und Schweine spielen bei der Ausbreitung des Influenza-A-Virus eine wichtige epidemiologische Rolle.
Die meisten viralen Zoonosen sind geographisch auf definierte Endemiegebiete beschränkte Infektionskrankheiten; in Europa am häufigsten und bekanntesten die in Deutschland, Österreich und der Schweiz durch Flaviviren hervorgerufene Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME).

Einige Virusarten wie die humanpathogenen Erreger der Maul- und Klauenseuche (Rinder) oder der Newcastle-Krankheit (Geflügel) verursachen beim Menschen nur lokal begrenzte Erkrankungen oder, wie das Poxvirus, im Bereich der Hände und Finger noduläre (Melkerknötchen durch Rinder) oder ulzerierende (Orf durch Schafe) Läsionen.

SERVICE Virale Infektionen

Literatur

Cohen JI, Corey R: Cytomegalovirus Infection in the normal host. Medicine 64 (1985) 100–114

Douglas RG Jr.: Prophylaxis and treatment of influenza. N Engl J Med 322 (1990) 443–450

Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, Simpson GL, Tempest B, Zaki SR, Ksiazek TG, Rollin PE, Nichol S, Umland ET et al.: The Hantavirus Study Group. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. N Engl J Med 330 (1994) 949–951

Gubler JG, Luthy RM: Fieber ohne erkennbare Ursache in der Praxis: was tun? Ther Umsch 49 (1992) 263–267

Horwitz CA, Henle W, Henle G, Snover D, Rudnick H, Balfour HH, Mazur MH, Watson R, Schwartz B, Muller N: Clinical and Laboratory Evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Medicine 65 (1986) 124–134

Monto AS: Viral respiratory infections in the community: epidemiology, agents, and interventions. Am J Med 99 (1995) 24 S–27 S

Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M: The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. N Engl J Med 333 (1995) 889–893

Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J., Sternberg von T: The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. N Engl J Med 331 (1994) 778–784

Rubin RH: Cytomegalovirus infections: Epidemiology, diagnosis and treatment strategies. Rev Infect Dis 12 (1990) 691–849

Settah SG, Vernazza PL, Morant R, Schultze D: Importiertes Denguefieber in der Schweiz – Infektserologische Hinweise für bislang unerkannt hohe Prävalenz. Schweiz Med Wochenschr 125 (1995) 1673–1678

Shaw AC: Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. J Clin Pathol 44 (1991) 596–599

Strauss SE, Cohen JI, Tosato G, Meier J: Epstein-Barr Virus Infections: Biology, Pathogenesis and Management. Ann Intern Med 118 (1993) 45–58

Update: management of patients with suspected viral hemorrhagic fever – United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 44 (1995) 475–479

Keywords

common cold, (Congo-)Crimean hemorrhagic fever, cytomegalic inclusion disease, cytomegalo virus infection, cytomegaly, Dengue-fever, Ebola fever, Epstein-Barr virus infection, flu, hantavirus infections, hemorrhagic fever, infectious mononucleosis, influenza, kissing disease, korean hemorrhagic fever, Lassa fever, Marburg (virus) disease, urban, yellow fever

Ansprechpartner

Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V., Von-Stauffenberg-Str. 36 48151 Münster, Tel 0251/7793159, Fax 0251/7793104

Gesellschaft für Virologie (GfV), Prof. N. Müller-Lantzsch, Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universitätskliniken Haus 47, 66421 Homburg/Saar, Tel 06841/163931, Fax 06841/163980, Internet http://www.medizin.uni-Koeln.de/projekte/gfv/index.html

Patientenliteratur

Vetter C: Viren – harmlos bis tödlich, Grippe, Masern, Herpes, AIDS. Die medizinische Forschung im Wettlauf mit der Zeit. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-255-1

9.9 Infektionen des Zentralnervensystems

Christian Ruef und Andreas Schaffner

Infektionen des Zentralnervensystems können disseminiert (ZNS-Nokardiose, Neurobrucellose), als Meningitis, Enzephalitis, Enzephalomyelitis oder begrenzt als Hirnabszeß bzw. Epiduralabszeß auftreten. Das Erregerspektrum umfaßt Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten und ist ebenso vielfältig wie das klinische Bild. Die Ausbreitung der Erreger erfolgt am häufigsten hämatogen, aber auch neurogen (Varizella-Zoster, Lyssa) oder direkt durch Fortleitung aus benachbarten, entzündlich veränderten Strukturen. Infektionen des Zentralnervensystems sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität belastet.
Erkrankung oder Tod durch Meningitis ist nach dem Bundesseuchengesetz meldepflichtig.

Meningitis

Synonym: Hirnhautentzündung
englisch: meningitis

Als akute eitrige Meningitis wird eine Entzündung der Hirnhaut mit zumeist bakterieller Ursache bezeichnet, virale Infektionen, Tuberkulose oder Lues sind die Ursache einer subakuten nichteitrigen Meningitis.

Grundlagen

Epidemiologie und Erregerspektrum

Erwachsene (überwiegend)
- Meningokokken
- Pneumokokken

Kinder (überwiegend)
- Haemophilus influenzae

Risikofaktoren für das Auftreten einer Meningitis siehe Tabelle 9.38.
Streptococcus pneumoniae und Neisseria meningitidis sind in der Mehrzahl der Fälle die Erreger einer bakteriellen (eitrigen) Meningitis. Während vor der Impfung gegen Haemophilus influenzae dieser Erreger bei Meningitisfällen im Kindesalter eine wichtige Rolle spielte, ist die Inzidenz heute stark rückläufig. Meningokokken- und Pneumokokkenmeningitis treten vor allem epidemisch auf.
Bei einem atypischen klinischen Bild oder bei bestimmten Vorerkrankungen (Leberzirrhose, Immunsuppression), muß differentialdiagnostisch an eine Infektion mit Listeria monocytogenes oder Mycobacterium tuberculosis gedacht werden. Eine Kryptokokkenmeningitis ist häufig bei HIV-Infizierten.

Nosokomiale Meningitis

Im Erregerspektrum der nosokomialen Meningitis dominieren Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa und Staphylokokken. Chirurgische Eingriffe oder implantiertes Fremdmaterial (Sonden zur intrakraniellen Druckmeßung, externe oder peritoneale Liquorableitung) führen zu einer mechanischen Durchbrechung der Barrieren von Dura und Meningen und öffnen so den Weg für Infektionen. Die bakterielle Invasion des Liquorraums erfolgt per continuitatem während des Eingriffs oder in der postoperativen Phase.
Diagnostische Eingriffe wie die Myelographie werden in seltenen Fällen durch eine eitrige Meningitis kompliziert, alleinige Lumbalpunktionen kaum.

Tab. 9.38 **Bakterielle Meningitis – Risikofaktoren**

- Diabetes mellitus
- Alkoholismus
- Zustand nach Splenektomie
- Immunsuppression
- Pneumonie
- Sinusitis
- Endokarditis
- Schädel-Hirn-Trauma, Liquorrhoe
- neurochirurgische Eingriffe
- implantiertes Fremdmaterial, beispielsweise Ventrikeldrainagen

Pathophysiologie und Pathogenese

Die Invasion ins ZNS erfolgt in den meisten Fällen hämatogen über den Plexus choroideus. Der Bakteriämie geht eine Adhäsion der Bakterien an das nasopharyngeale Epithel voraus, seltener eine lokale Invasion von einem parameningealen Fokus.
Die pathogenetischen Mechanismen, die den klinischen und histopathologischen Manifestationen der Meningitis zugrunde liegen, sind nicht abschließend geklärt. Eine zentrale Rolle scheint bei der bakteriellen Meningitis die lokale Freisetzung von Zytokinen, insbesondere von TNF-α, zu spielen. Während die proinflammatorischen Zytokine TNF-α und Interleukin 8 (IL-8) ursächlich für die meningeale Entzündungsreaktion verantwortlich sind, wirken lösliche TNF-Rezeptoren als natürliche Antagonisten des TNF-α und hemmen die biologische Aktivität dieses Zytokins. Gleichzeitig führt die ausgeprägte granulozytäre Entzündungsreaktion im Liquorraum zu einer sekundären Schädigung des benachbarten Hirnparenchyms und, bei schweren Verläufen, zu einem Hirnödem. Auch Hirnnerven können von dem entzündlichen Prozeß betroffen werden.
Die Defizite einzelner Komplementfaktoren (C3, C5, C6, C7, C8), die bei Patienten mit rezidivierenden Meningokokkenmeningitiden oder chronischer Bakteriämie mit Neisseria meningitidis gefunden werden, zeigen, welche Rolle das

Komplementsystem für die Elimination der Erreger spielt. Auch Patienten mit hereditärem Komplementmangel (C6, C7 oder C8) weisen eine ungenügende Serumbakterizidie auf, die das Auftreten schwerer, rezidivierender Meningokokkenmeningitiden begünstigt.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die bakterielle Meningitis zeigt klinisch ein vielfältiges Bild (s. Tab. 9.39). Neben den Leitsymptomen

- rasch ansteigendes Fieber > 39 °C
- Meningismus
- Bewußtseinseinschränkung

können gleichzeitig fokale Hirnnervenausfälle auftreten. Die typischen kutanen Manifestationen der Meningokokkensepsis sowie die Schwere des Krankheitsbildes ermöglichen bereits die Blickdiagnose Meningokokkensepsis.
Eine Listerienmeningitis oder eine Meningitis durch Koagulase-negative Staphylokokken kann relativ oligosymptomatisch beginnen und einen schleppenden Verlauf nehmen.

Tab. 9.39 **Bakterielle Meningitis – Klinisches Bild**

häufige Symptome und Befunde
(80–90 % der Patienten)
- Kopfschmerzen
- Fieber
- Meningismus
- Bewußtseinsstörung

seltene Symptome und Befunde
(40 % der Patienten)
- Erbrechen
- epileptische Anfälle
- fokale neurologische Ausfälle (10–20 %)
- Papillenödem (< 1 %)

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose der bakteriellen Meningitis stützt sich auf das klinische Bild, Liquoruntersuchungen und bildgebende Verfahren; Blutkulturen sichern die Diagnose. Bei der klinischen Untersuchung muß auf ein Papillenödem geachtet werden.
Erste diagnostische Maßnahme ist die Lumbalpunktion.

Ausnahme:
Bei neurologischen Ausfällen und Papillenödem muß vorher ein CT erfolgen.

Liquoruntersuchung

Hinweis
Bei der Lumbalpunktion darauf achten, daß genügend Liquor punktiert wird, auch für zusätzliche Untersuchungen.

Typisch für eine akute Meningitis sind
- Pleozytose, überwiegend granulozytäre Zellen
- erhöhter Eiweißgehalt
- Glukose erniedrigt (< 50 % des gleichzeitig entnommenen Serumwerts)
- Laktat erhöht

Laktatwerte < 3,5 mmol/l machen eine bakterielle Meningitis unwahrscheinlich.

Typischer Liquorbefund bei chronischer Meningitis
- Zellzahl normal oder nur mäßig erhöht
- überwiegend mononukleäre Zellen
- ausgeprägte Eiweißerhöhung
- Glukose erniedrigt

Mikrobiologischer Erregernachweis
Rascher Erregernachweis durch Gramfärbung. Die mikrobiologische Liquorkultur ist zur präzisen Definition der Ätiologie und zur Resistenzprüfung notwendig.

Sicherung der Diagnose

Differentialdiagnostisch können virale und bakterielle Meningitis auf Grund des klinischen Bildes und der Liquorpunktionsergebnisse unterschieden werden. Die Differentialdiagnose ist schwierig, wenn zum Zeitpunkt der Erstbeurteilung im Grampräparat keine Mikroorganismen nachweisbar sind. Während in 25 % der bakteriellen Meningitiden die Gramfärbung negativ ausfällt, können initiale Liquorbefunde bei viraler Meningitis die Befunde einer bakteriellen Meningitis imitieren; hier kann die Laktatbestimmung bei der initialen Lumbalpunktion hilfreich sein.
Die Ergebnisse einer detaillierten Analyse der prädiktiven Bedeutung einzelner Laborparameter zeigen, daß nur Extremwerte (Leukozytose > 27 000/µl, Linksverschiebung stabförmiger Granulozyten > 15 %) als starke Hinweise auf das Vorliegen einer bakteriellen Meningitis gewertet werden können. Beträgt die Glukosekonzentration im Liquor weniger als 23 % der Serumkonzentration, muß diese Befundkonstellation als gewichtiges Argument für das Vorliegen einer bakteriellen Meningitis interpretiert werden. So führen Laboruntersuchungen in vielen Fällen zum Ausschluß einer viralen Meningitis, umgekehrt kann eine bakterielle Meningitis allein auf Grund von Laborbefunden nicht mit 100%iger Sicherheit ausgeschlossen werden.

Differentialdiagnose

DD 9.3 Differentialdiagnose bakterielle Meningitis

Erkrankung	Befund/Hinweise
Listerienmeningitis	– Immunsuppression, Dialyse, Vorerkrankungen, subakute bis akute Symptomatik wichtig: keine antibiotische Therapie ohne mikrobiologische Liquordiagnostik
tuberkulöse Meningitis	– kein Meningismus (häufig), chronische Kopfschmerzen, Hirnnervenausfälle
nosokomiale Meningitis	– nach neurochirurgischen Eingriffen, Fremdkörper
ZNS-Nokardiose	– selten meningitische Symptome, lange Latenzzeit, klinische Zeichen für einen Hirnabszeß oder Tumor, Histologie: Abszeß oder diffuse Entzündung
Neurobrucellose	– in Mitteleuropa selten, Anamnese (Reisen, Nahrungsmittel), Meningitis, Papillenödem, Polyradikulitis, meningovaskuläre Komplikationen, serologischer Nachweis

Therapie, Verlauf und Prognose

Die bakterielle Meningitis hat bei verspäteter oder unkorrekter Behandlung eine erhebliche Morbidität und Mortalität. Die empirischeTherapie sollte innerhalb von 30 Minuten nach stationärer Aufnahme eingeleitet werden.
Da die Empfindlichkeit von Pneumokokken gegen Penicillin nicht mehr vorausgesetzt werden kann, empfiehlt sich für die initiale Therapie der Einsatz von Ceftriaxon oder Cefotaxim. Bei Vorliegen einer Reiseanamnese (Länder mit einem hohen Anteil penicillinresistenter Pneumokokken) muß der Einsatz von Vancomycin in Kombination mit Rifampicin erwogen werden, da diese Stämme auch gegen Cephalosporine der 3. Generation vermindert empfindlich sind.
Die Prognose der tuberkulösen Meningitis ist bei länger dauernder Anamnese (>2 Monate) ungünstig, die Mortalität beträgt über 60%. Die nosokomiale Meningitis hat, bedingt durch die Virulenz der Erreger bzw. durch die limitierten therapeutischen Optionen als Folge einer vorliegenden Resistenz gegen viele der liquorgängigen Antibiotika, ebenfalls eine ungünstige Prognose.
Bei den meisten Virusmeningitiden beschränkt sich die Behandlung auf symptomatische Maßnahmen wie Fiebersenkung, Analgetika und bei Bedarf Bettruhe. Der Verlauf ist fast immer günstig.

Meningokokkenmeningitis

Synonym: Meningitis cerebrospinalis epidemica
englisch: meningococcal meningitis, epidemic cerebrospinal meningitis

Die Meningokokkenmeningitis ist eine leicht übertragbare Infektionskrankheit, die vorwiegend epidemisch auftritt und typischerweise gesunde jüngere Personen in geschlossenen Gruppen wie Rekrutenschulen, Internaten, Skilagern und Kinderkrippen befällt. Auf Grund einer konsequenten Chemoprophylaxe bei Kontaktpersonen sind epidemische Ausbrüche in Europa in den letzten Jahren selten. Gefürchtet ist die Meningokokkensepsis, die unter dem Krankheitsbild eines akuten Waterhouse-Friderichsen-Syndroms einen lebensgefährlichen Verlauf nehmen kann.

Grundlagen

Epidemiologie

Vor allem aus Afrika werden größere Epidemien gemeldet, die in den vergangenen 20 Jahren über 800000 Fälle umfaßten. Vor Reisen in Länder des sogenannten „Meningitis-Gürtels“ (südlich der Sahara) sollte deshalb prophylaktisch eine Schutzimpfung durchgeführt werden. Der verfügbare Meningokokkenimpfstoff bietet Erwachsenen und Kindern über 3 Jahren einen ca. 90%igen Schutz gegen Neisseria meningitidis A und C. Diese Serotypen sind für die meisten vorwiegend im nördlichen Indien, in Nepal und Afrika auftretenden Epidemien verantwortlich. Gegen Neisseria meningitidis B, in der Mehrzahl in Europa für die Meningokokkeninfektionen verantwortlich, bietet die Impfung keinen Schutz.
In der Schweiz liegt der Anteil der Serogruppe B bei 72,3%, die Inzidenz der invasiven Meningokokkeninfektionen bei ca. 17 : 1000000/Jahr. ⅓ der Fälle betrifft Kinder unter 5 Jahren, 30% die Altersgruppe der 15–24jährigen.

Pathogenese

Der Mensch ist das einzige bekannte Erregerreservoir (nasopharyngeale Kolonisation); die Bakterien werden durch Tröpfcheninfektion übertragen. Je nach epidemiologischer Situation schwankt die Kolonisationsrate in der Bevölkerung zwischen 1–50%. Längere Aufenthalte beispielsweise in Militäreinheiten oder Internaten begünstigen die Zunahme kolonisierter Personen. Die Erkrankung unterliegt jahreszeitlichen Schwankungen, 50% der Fälle treten zwischen Januar und April auf.

Klinisches Bild und Diagnostik

Typischerweise tritt die Meningokokkenmeningitis nach einer Inkubationszeit von 2–10 Tagen plötzlich mit
- Kopfschmerzen
- Meningismus
- hohem Fieber
- Erbrechen

auf.

Als Waterhouse-Friderichsen-Syndrom wird die lebensbedrohliche Verlaufsform einer Meningokokkensepsis bezeichnet, die mit Kreislaufkollaps und Nebenniereninsuffizienz einhergeht. Charakteristisch sind Hautveränderungen mit Petechien, Blutungen und Nekrosen (s. Abb. 9.23) sowie Krampfanfälle und Bewußtseinstrübungen neben der typischen meningitischen Symptomatik.



Abb. 9.23 Meningokokkensepsis – Hautmanifestationen. Multiple subkutane Hämorrhagien, teilweise Petechien und Suffusionen; Areale mit beginnender Hautnekrose

Therapie

Jede bakterielle Meningitis sollte innerhalb von 30 min nach Klinikaufnahme empirisch mit
- Ceftriaxon 1–2 x 2 g i. v.

begonnen werden. Zusätzlich kurz vor oder gleichzeitig mit Therapiebeginn
- Dexamethason 0,15 mg/kgKG alle 6 h über 4 Tage

Behandlung der akuten Meningokokkenmeningitis

Da Einzelfälle von Penicillinresistenz bekannt sind, sollte einem Cephalosporin der 3. Generation wie Ceftriaxon der Vorzug gegeben werden. Obwohl kontrollierte Studien über den Nutzen einer Dexamethasonbehandlung bei Erwachse-

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

nen fehlen, scheint der Einsatz, auch bei Kindern, gerechtfertigt.
Die Empfindlichkeit der Meningokokken gegenüber Ceftriaxon ist nach wie vor uneingeschränkt, Isolate zeigen sich mit 74,2% gegen Sulfonamide resistent.

Chemoprophylaxe bei Kontaktpersonen

Zur Prävention weiterer Krankheitsfälle ist bei Kontaktpersonen eine Chemoprophylaxe indiziert; dazu zählen auch behandelnde Ärzte und medizinische Mitarbeiter mit intensivem Kontakt zu Speichel oder Nasensekret eines Erkrankten.

Kinder erhalten
- Rifampicin 2 x 10 mg/kgKG oral über 2 Tage

Erwachsene
- Rifampicin 2 x 600 mg oral über 2 Tage oder Ciprofloxacin Einmaldosis 500–750 mg oral

Schwangere
- Einmaldosis Ceftriaxon 250 mg i.m.

Hinweis
Da unter der Prophylaxe mit Rifampicin in einem größeren Kollektiv (finnische Soldaten) vereinzelt Resistenzentwicklungen beobachtet wurden, sollte in solchen Situationen (Massenprophylaxe) vorzugsweise Ciprofloxacin eingesetzt werden.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Impfung für Pilgerreisen nach Mekka gesetzlich vorgeschrieben. Eine Rifampicinprophylaxe hebt die Wirkung der hormonellen Antikonzeption auf.

Pneumokokkenmeningitis

englisch: pneumococcal meningitis

Eine Pneumokokkenmeningitis wird häufiger bei Patienten mit Vorerkrankungen beobachtet (s. Tab. 9.38). Immunabwehr, Alkoholismus, chronische Lungen- und Herzkrankheiten sowie Zustand nach Splenektomie weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer systemischer Pneumokokkeninfektionen einschließlich Meningitis auf. Die Meningitis tritt einerseits isoliert oder im Rahmen einer Pneumonie oder Endokarditis auf. Da bakterielle Otitis media oder Mastoiditis heute üblicherweise frühzeitig antibiotisch behandelt werden, ist die Meningitis als Komplikation dieser Erkrankungen nur noch selten zu beobachten.
Normalerweise sind Pneumokokken gegen Penicillin G empfindlich, bei Penicillin-resistenten Stämmen Kombination eines Cephalosporins der 3. Generation mit Vancomycin.

Hinweis
In dieser Situation kann sich der Einsatz von Dexamethason ungünstig auswirken, da als Folge der Entzündungshemmung die Penetration von Vancomycin durch die Blut-Hirn-Schranke vermindert wird.

Tuberkulöse Meningitis

englisch: tuberculous meningitis

Etwa 50% der Patienten mit tuberkulöser Meningitis weisen Vorerkrankungen auf. Sowohl fortgeschrittene Immunsuppression bei HIV-Infektion als auch Alkoholismus werden häufig als prädisponierende Faktoren registriert.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die klinische Präsentation der tuberkulösen Meningitis ist unterschiedlich; bei Patienten mit chronischen Erkrankungen wird die Diagnose häufig erst beim Eintreten eines Komas gestellt. Symptomatik im fortgeschrittenen Stadium
- Fieber
- Hirnnervenparesen
- Hemiplegie
- Meningismus
- epileptische Anfälle (selten)

Abhängig von der untersuchten Patientengruppe weisen 40–66% der Fälle gleichzeitig mit der ZNS-Manifestation extrameningeale Lokalisationen der Tuberkulose auf (Lunge, ableitende Harnwege, Lymphknoten, Leber).

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose stützt sich auf den klinischen Verdacht und den Verdacht stützende Zusatzbefunde.
Bei etwa der Hälfte der Patienten sind im Schädel-CT eine Dilatation der Ventrikel sowie basale oder meningeale Kontrastmittelanreicherungen zu sehen; fokale intrazerebrale Herde sind selten.

Liquoruntersuchung
Mit der Diagnose tuberkulöse Meningitis sind
- erhöhte Zellzahl (vorwiegend lympho-monozytär)
- erhöhter Eiweißgehalt
- niedrige Glukosekonzentration

vereinbar, aber nicht beweisend. Der mikroskopische Erregernachweis mit der Ziehl-Neelsen-Färbung gelingt je nach untersuchtem Kollektiv nur in 3–87% der Proben.
Die Liquoruntersuchung mit PCR weist eine Sensitivität und Spezifizität von über 90% auf und ermöglicht deshalb eine wesentlich raschere Diagnosestellung als die langsam wachsenden Kulturen.

Therapie

Bei epidemiologischen Hinweisen auf das Vorliegen einer multiresistenten Tuberkulose sollte bis zum Ergebnis der Resistenzprüfung eine Kombinationstherapie mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol eingeleitet werden. Die antientzündliche Therapie mit Dexamethason erwies sich in zwei Studien als sinnvoll (geringere Letalität, weniger neurologische Komplikationen oder Langzeitfolgen). Eine antientzündliche Therapie mit Prednison (60–80 mg/d, langsam ausschleichend während 4–6 Wochen) wird deshalb insbesondere bei Patienten mit fokalen neurologischen Ausfällen oder Bewußtseinstrübungen empfohlen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Patienten darauf hinweisen, wie wichtig eine Einnahme der Medikamente über die Dauer von mindestens 6 Monaten ist.

Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Lungentuberkulose ist eine Nachkontrolle von Personen aus dem sozialen Umfeld des Patienten notwendig.

Enzephalitis

englisch: encephalitis

Als Enzephalitis wird eine Entzündung des Hirnparenchyms bezeichnet; geht diese sekundär von den Meningen auf das Hirnparenchym über, spricht man von einer Meningoenzephalitis.

Grundlagen

Als Erreger der Enzephalitis kommen hauptsächlich Viren, aber auch Bakterien und Parasiten in Frage (s. Tab. 9.40). Zur Klärung der Ätiologie tragen anamnestische Angaben zu Reisen, zu Aufenthalten in Regionen mit Frühsommermeningoenzephalitis sowie Vorerkrankungen bei. Endemiegebiete für FSME befinden sich in Österreich, Ost- und Süddeutschland, in der Schweiz und im Elsaß, außerdem in Tschechien, der Slowakei, Polen, Westrußland und Finnland.
Die Dissemination der Erreger ins ZNS erfolgt meist hämatogen, gelegentlich auch neurogen. Für die klinische Symptomatik der Enzephalitis sind sowohl die Schädigung von Ganglienzellen und Glia als auch vaskulitische Veränderungen verantwortlich.

Tab. 9.40 **Enzephalitis – Ursachen**

hämatogen
virale Enzephalitis
– Flavivirus
– Coxsackieviren
– Poliomyelitisvirus
– Echoviren
– Masernvirus
– Mumpsvirus
– EBV
– CMV
– HIV
bakterielle Enzephalitis
– infektiöse Endokarditis
– Rickettsien
– Bartonellen
parasitäre Enzephalitis
– Trypanosomen
neurogen
– Herpes-simplex-Virus
– Lyssa

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Einzeln oder in Kombination können
- Fieber
- Bewußtseinsstörungen, Benommenheit bis hin zum Koma, Verwirrtheit, Wesensveränderungen
- neurologische Herdsymptome und Krampfanfälle

auftreten; oft sind die Symptome nur diskret nachweisbar.

Diagnostisches Vorgehen

Bei akut verlaufender Enzephalitis ist für die Prognose die sofortige Einleitung einer Therapie entscheidend.

Bildgebende Verfahren

Bei Bewußtseinsstörungen sind CT, MRI und EEG zum Ausschluß raumfordernder Läsionen indiziert. Häufig ergeben diese Untersuchungen normale oder unspezifische Befunde wie Hirnödem oder Erweiterung der Ventrikel. Kontrastmittelanreicherung im Bereich des Temporallappens sowie pathologische EEG-Potentiale in diesem Bereich können als Indiz für das Vorliegen einer Herpes-simpex-Enzephalitis gewertet werden.

Laboruntersuchungen

Serologische Untersuchungen sind in der akuten Krankheitsphase nicht hilfreich, da die humorale Immunantwort auf die akute Infektion erst mit mehrwöchiger Verzögerung meßbar wird.
Für die PCR konnte in mehreren Studien eine gute Sensitivität und Spezifität für Herpes-simplex-Enzephalitis, CMV-Meningoenzephalitis und Toxoplasmose-Enzephalitis nachgewiesen werden.

EEG

Im EEG lassen sich allgemeine Veränderungen sowie epileptische Herde oder Verlangsamungsherde nachweisen.

Diagnostische Hirnbiopsie

Die diagnostische Hirnbiopsie zur histologischen Diagnosestellung ist durch PCR und MRI weitgehend verlassen. Bei unklarer Differentialdiagnose (Infektion, Neoplasie, seltene bakterielle oder parasitäre oder mykotische Infektion, Immunsuppression) muß wegen der therapeutischen Konsequenzen auf die Hirnbiopsie zurückgegriffen werden.

Differentialdiagnose (s. DD 9.4)

DD 9.4 **Differentialdiagnose Enzephalitis**

Erkrankung	Befund/Hinweise
Herpes-simplex-Enzephalitis	– Temporallappenbefall
FSME	– Sommermonate, Anamnese (Endemiegebiete)
EBV-Enzephalitis	– isoliertes Auftreten, akute manifeste EBV-Infektion
Borrelia burgdorferi	– Anamnese
Toxoplasmose-Enzephalitis	– „alte" Infektionen, Reaktivierung bei schwerer Einschränkung der zellulären Immunität
CMV-Enzephalitis	– Immunsuppression
ZNS-Infektionen mit Enteroviren	– Agammaglobulinämie
Arbovirus-Enzephalitis	– Anamnese (Aufenthalt in USA, Asien)
Katzenkratzkrankheit	– regionale Lymphadenopathie, Krampfanfälle, Bewußtlosigkeit
Tollwut	– Anamnese (Endemiegebiete, Tierbisse), in der Prodromalphase lokale Schmerzen oder Parästhesien im Bereich der Bißstelle, zentralnervöse Störungen

Herpes-simplex-Enzephalitis

Typisch ist die Trias
- akute fieberhafte Erkrankung
- entzündlich veränderter Liquor
- Herdbefund im Temporallappen

Die Herde lassen sich im EEG durch entsprechende Veränderungen sowie im CT oder durch MRI nachweisen. Die Angehörigen der Patienten berichten nicht selten über frisch aufgetretene Wesensveränderungen.

Frühsommermeningoenzephalitis

Synonym: Zentraleuropäische Enzephalitis
Abkürzung: FSME, CEE
englisch: spring-summer encephalitis, Central European Encephalitis

In Zentraleuropa wird die Arbovirus-Enzephalitis als Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) vor allem durch Zekken übertragen. Etwa 8 Tage nach der Infektion entwickelt sich eine neurologische Symptomatik mit Meningoenzephalitis, Meningitis, Meningomyelitis oder Meningoenzephalomyelitis. Eine spezifische Behandlung ist nicht bekannt, in der Mehrzahl der Fälle bilden sich die neurologischen Symptome ohne Komplikationen zurück, bei ca. 7% verbleiben Störungen, etwa 1% versterben.
Mit FSME-Immun und FSME-Vaccine-Behring steht eine wirksame aktive Immunisierung zur Verfügung.
Überträger der in den USA bekannten viralen ZNS-Infektionen California Serogroup Encephalitis (häufig), St. Louis Encephalitis, Western oder Eastern Equine-Encephalomyelitis (selten) sind Moskitos.

Tollwut

Synonym: Rabies, Lyssa
englisch: rabies, lyssa

Die Tollwut tritt geographisch in Abhängigkeit von zoonotischen Endemiegebieten auf, die den Gesundheitsbehörden bekannt sind. In Mitteleuropa wird das Virus durch Bisse infizierter Hunde, Katzen oder Füchse übertragen.
Die Letalität der manifesten Rabies-Erkrankung beträgt beinahe 100%. Da keine wirksame Therapie zur Verfügung steht, sollte bei Menschen mit entsprechender Exposition eine Prophylaxe (homologes Hyperimmunglobulin) durchgeführt werden. Nach Bissen von tollwutverdächtigen Tieren ist eine sofortige Simultanbehandlung, das heißt aktive Impfserie mit passiver Immunisierung, indiziert.
Die Inkubationszeit der Erkrankung kann zwischen wenigen Tagen und mehreren Jahren bis Jahrzehnten betragen (in 95% der Fälle < 1 Jahr). Während der Prodromalphase treten an der Bißstelle Schmerzen oder Parästhesien sowie unklare Kopfschmerzen, Unruhe und Fieber. Innerhalb weniger Tage entwickelt sich ein Exzitationsstadium mit schweren Krämpfen der Extremitäten-, Rumpf- und Atemmuskulatur und Wutanfällen, das rasch in ein Lähmungsstadium übergeht, der Patient verstirbt an respiratorischen oder kardialen Komplikationen.

ZNS-Nokardiose

englisch: nocardiosis

Die Nokardiose ist eine Infektionskrankheit mit ausgeprägter Prädilektion (45%) für eine Mitbeteiligung des ZNS. Die Prädilektion für die ZNS-Beteiligung beruht auf der Bindung der Nokardien an Rezeptoren im Gehirn (Kapillarendothelzellen). Hauptinfektionsquelle ist die Lunge, weshalb bei jedem Patienten mit pulmonaler Nokardiose eine ZNS-Beteiligung neuroradiologisch ausgeschlossen werden sollte. Die Diagnose wird manchmal erst als Zufallsbefund bei der Autopsie gestellt.

Klinisches Bild und Diagnostik
Charakterisch ist die lange Latenzzeit bis zum Auftreten zentralnervöser Symptome. Der Beginn ist oft schleichend. Akute und innerhalb kurzer Zeit progrediente neurologische Defizite schließen aber eine Nokardiose keineswegs aus; auch allmählich progrediente Paresen ohne Fieber oder Leukozytose, die sich über mehrere Monate entwickeln, sind mit der Diagnose Nokardiose vereinbar. Neben fokalen neurologischen Defiziten können auch Persönlichkeits- oder Verhaltensstörungen, Depression, Schizophrenie, Dyslexie, Amnesie, Tremor, Parkinsonismus, Krampfanfälle, Ataxie oder Meningoenzephalitis Ausdruck einer zentralnervösen Nokardieninfektion sein.
Typisch für das klinische Bild einer ZNS-Nokardiose sind die Symptome eines Hirnabszesses oder eines Tumors; eine meningitische Symptomatik ist selten.

Therapie
Die Behandlung besteht normalerweise in einer Langzeittherapie mit Sulfonamiden über 12 Monate; als Substanzen

haben sich Sulfadiazin und Sulfisoxazol bewährt. Häufig wird die Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol eingesetzt, obwohl Trimethoprim wahrscheinlich klinisch keine relevante Aktivität gegen Nokardien aufweist; möglicherweise ist auch mit einer gewissen Toxizität zu rechnen, ein Aspekt, der vor allem wegen der langen Anwendung berücksichtigt werden sollte. Als Alternativen bieten sich Minocyclin, Imipenem und Amikacin an.
Steroide sind zur Behandlung der ZNS-Nokardiose kontraindiziert; eine entsprechende vorbestehende Therapie sollte zu Behandlungsbeginn möglichst abgesetzt werden.

Katzenkratzkrankheit

Synonym: Felinose
englisch: cat scratch disease

Die Enzephalitis ist eine seltene Komplikation der durch Bartonella henselae verursachten Katzenkratzkrankheit, die in 1%–7% der Fälle mit einer Latenz von 2–6 Wochen auftritt und mit Krampfanfällen und Bewußtlosigkeit einhergeht. Die Diagnose wird serologisch gestellt. Der Einfluß der antibiotischen Therapie auf den Krankheitsverlauf ist unklar. Unter anderen wurden Chinolone und Makrolide eingesetzt.

Therapie

Die Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis kann durch eine frühzeitige Therapie mit Aciclovir günstig beeinflußt werden kann, für die meisten anderen Virusarten gibt es keine spezifische Therapie.

Behandlung der Herpes-simplex-Enzephalitis

Therapie der Wahl ist Aciclovir, das sowohl die Morbidität als auch die Mortalität senkt.

Dosierung
- 10 mg/kgKG i. v. alle 8 h über 14–21 Tage

Bei computertomographisch nachgewiesenem und klinisch relevantem Hirnödem ist der zusätzliche Einsatz von Dexamethason zu erwägen, beim Auftreten epileptischer Anfälle Antiepileptika.

Behandlung anderer viraler Enzephalitiden

CMV- und EBV-Enzephalitis gesunder Erwachsener haben eine gute Prognose und bedürfen keiner Therapie.
Hingegen sind die therapeutischen Erfahrungen bei HIV-Patienten mit CMV-Meningoenzephalitis ernüchternd. Der Krankheitsverlauf ist in der Mehrzahl der Fälle progredient, die Lebenserwartung beträgt nach Diagnosestellung nur wenige Monate.
Der Verlauf der HIV-Enzephalopathie wird durch die antiretrovirale Therapie mit Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke penetrieren (Zidovudin, Stavudine, Indinavir), günstig beeinflußt.
Die Rolle der Steroidtherapie bei der viralen Enzephalitis ist unklar. Bei erhöhtem Hirndruck sowie Vorliegen eines Hirnödems erscheint die zusätzliche Therapie mit Dexamethason gerechtfertigt.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Die Angehörigen der Patienten darauf hinweisen, daß die meisten akut auftretenden Formen von Enzephalitis im Spontanverlauf oder unter Therapie (H. simplex) mittelfristig zu einer restitutio ad integrum führen.

Hirnabszeß und Epiduralabszeß

Synonym: Encephalitis purulenta, Epiduralabszeß, Subduralabszeß
englisch: brain abscess, epidural abscess, subdural abscess

Umschriebene intrazerebrale Eiteransammlungen mit Untergang und Einschmelzung von Hirnparenchym werden als Hirnabszeß bezeichnet.
Epidurale Abszesse breiten sich zwischen Dura und Knochen aus und können sowohl intrakraniell als auch spinal lokalisiert sein; die Ursache ist meist eine hämatogene Infektion mit S. aureus.
Während Hirnabszesse zumeist antibiotisch erfolgreich und ohne chirurgische Intervention behandelt werden können, ist bei Epiduralabszessen zur Verhinderung von neurologischen Dauerschäden häufig ein kombiniertes Vorgehen notwendig.

Grundlagen

Ätiopathogenese

Die häufigste Ursache von Abszessen im ZNS ist eine hämatogene Streuung von Keimen im Rahmen von systemischen oder lokalen Infektionen. Bakteriämien mit Streptokokken, Anaerobiern, Staphylokokken und Enterobacteriaceae können von Lunge, Darm, ableitenden Harnwegen und Zahninfektionen ausgehen, pulmonale Rechts-links-Shunts begünstigen die arterielle Keimdissemination. Weniger häufig ist der Weg der direkten Fortleitung ins ZNS bei Infektionen benachbarter Organe wie Sinusitis, Otitis media oder Mastoiditis. Bei der Mehrzahl der Patienten mit hämatogenem Hirnabszeß läßt sich der Ursprungsort der Bakteriämie nicht mehr definitiv nachweisen.

Erregerspektrum

Bei Hirnabszessen können zumeist grampositive Anaerobier und Streptokokken als verantwortliche Erreger isoliert werden. Mischinfektionen sind häufig, anaerobe gramnegative Erreger eher selten. Hirnabszesse nach neurochirurgischen Eingriffen werden typischerweise durch S. aureus, Koagulase-negative Staphylokokken oder seltener durch Propionibacterium acnes verursacht.
Bei Epiduralabszessen werden fast immer S. aureus, seltener Infektionen durch Haemophilus oder Enterobacteriaceae (E. coli) identifiziert.
Während bei den meisten nichtnosokomialen Hirnabszessen die Quelle der Bakteriämie unklar bleibt, kann der Infektionsweg bei Epiduralabszessen in über 70% der Fälle aufgeklärt werden (Haut, Harnwege, untere Atemwege, Operationsgebiet).

Nosokomial erworbene Abszesse

Nosokomial erworbene Hirnabszesse werden gelegentlich als Komplikation diagnostischer oder therapeutischer neurochirurgischer Eingriffe sowie bei Patienten mit hämatologischen Grundkrankheiten beobachtet. Hauptsächliche Erreger sind Koagulase-positive oder Koagulase-negative Staphylokokken. Infektionen der frühen postoperativen Phase werden zumeist durch S. aureus verursacht. Wenig virulente Keime wie Koagulase-negative Staphylokokken, Propionibakterien oder Corynebakterien können oft erst nach Monaten zu klinisch faßbaren Infektionen führen, vor allem, wenn Fremdmaterial für z.B. ventrikuloperitoneale Shunts verwendet wird.

Klinisches Bild und Diagnostik

Hohes Fieber, Kopfschmerzen sowie Zeichen einer intrakraniellen Raumforderung charakterisieren das Krankheitsbild des Hirnabszesses. Diese Diagnose sollte jedoch auch beim afebrilen Patienten mit fokalen neurologischen Ausfällen erwogen werden. Rückenschmerzen, lokale Druck- oder Rüttelschmerzen, die vor neurologischen Ausfällen auftreten, sind für das Vorliegen einer Spondylodiszitis mit oder ohne Epiduralabszeß verdächtig und sollten diagnostische Maßnahmen veranlassen. Fokale neurologische Ausfälle sind nicht obligat.
Epiduralabszesse können intrakraniell oder spinal lokalisiert sein. Im Vordergrund stehen fokale Ausfälle, die bei spinalen Prozessen die Form eines Querschnittssyndroms annehmen können. In 30–60% der Fälle befindet sich der Epiduralabszeß im thorakalen, in 14–26% im zervikalen und in 20–44% im lumbalen Wirbelsäulenbereich. Etwas mehr als ⅓ der Patienten hat gleichzeitig eine vertebrale Osteomyelitis. Durch mechanische Nervenkompressionen oder thrombotische oder spastische Spinalarterien-Verschlüsse treten als Komplikationen neurologische Dauerschäden auf.

Diagnostisches Vorgehen

Fokale neurologische Ausfälle erfordern eine Notfalldiagnostik.
Für eine gezielte Therapie wäre die Kenntnis des verantwortlichen Erregers von Vorteil. Während beim Epiduralabszeß oder der Spondylodiszitis die mikrobiologische Diagnostik durch Punktion angestrebt wird, wird der Hirnabszeß häufig empirisch, das heißt ohne invasive Diagnostik behandelt.

Notfalldiagnostik

Zur Notfalldiagnostik gehören Blutkulturen, die Bestimmung von Entzündungsparametern (z.B. CRP) sowie bei Spondylodiszitis die CT-gesteuerte Abszeßpunktion.

Hinweis
Die Lumbalpunktion ist in der Regel kontraindiziert.

Sicherung der Diagnose

CT und MRT zeigen in typischer Weise die Abszesse als ringförmige Kontrastmittelanreicherungen (s. Abb. 9.24 und Abb. 9.25).
Ohne invasive diagnostische Maßnahmen ist häufig die ätiologische Diagnose von Hirnabszessen oder Abszessen im Sub- oder Epiduralbereich, außer bei Vorliegen von positiven Blutkulturen, nicht möglich.
Die offene Hirnbiopsie ist mit einer hohen Morbidität belastet, weshalb die Untersuchung nur bei Verdacht auf opportunistische Infektion oder unklarer Differentialdiagnose (Infektion versus Neoplasie) indiziert ist. Als Alternative zur offenen Biopsie sollte die stereotaktische Punktion als weniger invasive Untersuchung auch in diesen Fällen erwogen werden. Epiduralabszesse rechtfertigen ein aggressives Vorgehen, denn der kulturelle Erregernachweis (Blutkultur) gelingt nur in etwa der Hälfte der Fälle, während die CT-gesteuerte Abszeßpunktion in 60–80% zur mikrobiologischen Diagnose führt.

Therapie

Vorgehen beim Hirnabszeß

Hirnabszesse werden mehrheitlich empirisch behandelt. Therapie der Wahl ist die Kombination eines Penicillinase-festen Penicillins mit einem Breitspektrum-Cephalosporin und Metronidazol. Bei radiologischen Hinweisen auf ein bedrohliches Hirnödem (s. Abb. 9.24b) wird zusätzlich Dexamethason eingesetzt. Die Therapiedauer richtet sich nach dem klinischen Verlauf und den bildgebenden Kontrolluntersuchungen, eine optimale Therapiedauer ist nicht bekannt. Empfohlen wird eine parenterale Therapie über mindestens 4 Wochen.
Der Stellenwert neurochirurgischer Interventionen ist noch unklar und hängt vom mutmaßlichen Erreger sowie von der Größe und der Lokalisation des Abszesses ab. Nicht selten ist es vorteilhaft, große raumfordernde Hirnabszesse, insbe-

a b

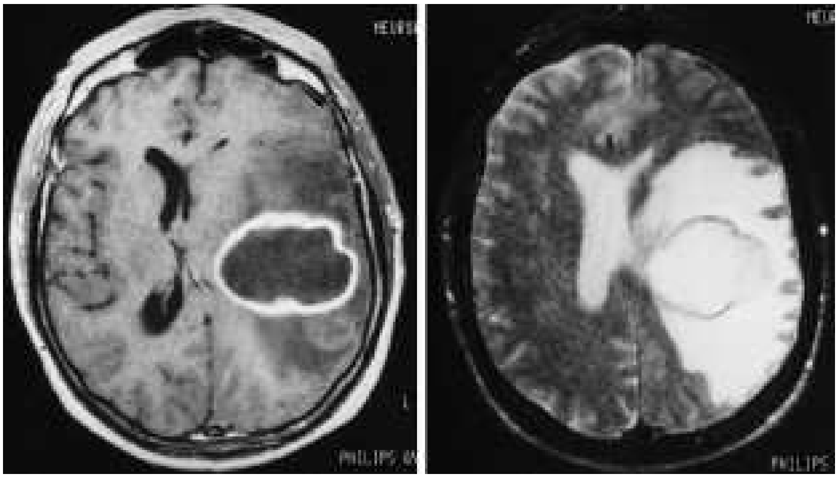


Abb. 9.24 MRT, Hirnabszeß li.parietal durch S. mitis
a) deutlich sichtbare Abszeßkapsel mit zentraler hypoechogener Flüssigkeit, Kompression des linksseitigen Ventrikelsystems und Verschiebung der Mittellinie nach rechts
b) ausgedehntes perifokales Hirnödem

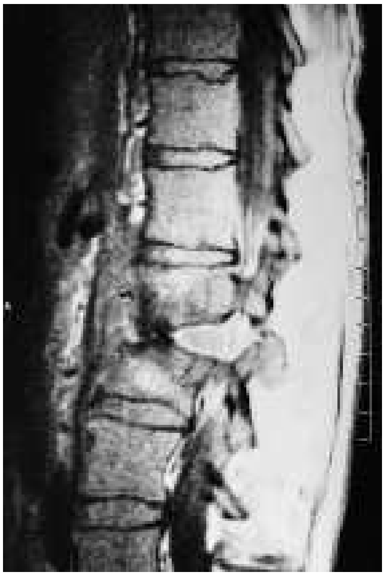


Abb. 9.25 MRT, Epiduralabszeß im Bereich von L_1/L_2. Deutlich sichtbare Destruktion der angrenzenden Wirbelkörper L_1 und L_2, Abszeßausbreitung nach dorsal in den Epiduralraum; S.-aureus-Bakteriämie bei intravenösem Drogenabusus mit Ausbildung einer Spondylodiszitis und Paraparese der unteren Extremitäten

sondere bei Kompression wichtiger Strukturen, zu punktieren und zu entlasten.

Vorgehen beim Epiduralabszeß

Epiduralabszesse ohne Kompression von Rückenmark oder Nervenwurzeln werden meist konservativ antibiotisch behandelt, ein Vorgehen, das eine sorgfältige tägliche Überprüfung der klinischen Befunde erfordert. Ausgeprägte oder neu auftretende Schmerzen oder die Progression neurologischer Symptome (radikuläre Zeichen, motorische Ausfälle) sind Indikationen, um die konservative antibiotische Therapie durch eine sofortige chirurgische Intervention zu ergänzen.
Die Erfolgsraten beim konservativen Vorgehen sind selbst bei relativ großen Abszessen gut. Eine parenterale, resistenzgerechte antibiotische Therapie sollte mindestens über 6–8 Wochen durchgeführt werden. Zurückgehende Temperaturen und Normalisierung der Entzündungsparameter sind Hinweise für einen günstigen Verlauf. Stellenwert und Wirksamkeit einer oralen Therapie (beispielsweise Chinolone) müssen zuerst in kontrollierten Studien etabliert werden.

Vorgehen bei nosokomial erworbenen Hirnabszessen

Nosokomial erworbene Hirnabszesse sind mit einer hohen Letalität assoziiert, weshalb eine möglichst optimale Therapie angestrebt werden sollte. Erregerdiagnostik und Resistenzprüfung erfordern in den meisten Fällen bereits ein invasives Vorgehen, ebenso wie Größe und Lage des Abszesses. Die chirurgische Abszeßausräumung ermöglicht eine zuverlässige mikrobiologische Diagnostik und damit die Anpassung der empirischen antibiotischen Therapie an den Erreger und die Resistenzlage.
Bei hämatologischen Krankheiten (Agranulozytose, Leukämien) verbietet sich ein agressives Vorgehen. Kommt es bei Neutropenie unter gezielter antibiotischer Therapie zu Fieber, fokalen Lungeninfiltraten oder zu einem Hirnabszeß, ist die Diagnose einer disseminierten Aspergillose sehr wahrscheinlich. In dieser Situation sollte unverzüglich mit einer antimykotischen Therapie begonnen und eine chirurgische Intervention zumindest aufgeschoben werden.

Verlauf und Prognose

Die Prognose des bakteriellen Hirnabszesses ist bei frühzeitiger Diagnosestellung und unter adäquater antibiotischer Therapie (mindestens 4 Wochen) in der Mehrzahl der Fälle gut. Kommt es unter der Behandlung zu einer Verschlechterung des klinisch-neurologischen Zustands, ist die Abklärung der Ursache durch ein CT notwendig. Eine Zunahme der Abszeßgröße oder des Hirnödems sollte Anlaß sein, die ätiologische Differentialdiagnose nochmals kritisch zu hinterfragen sowie die Indikation zur chirurgischen Abszeßdrainage zu diskutieren.
Epiduralabszesse können durch die antibiotische Therapie zur Abheilung gebracht werden, solange keine neurologischen Ausfälle vorbestehen oder über längere Zeit persistieren. Auch hier ist die interdisziplinäre Behandlung durch Internisten und Chirurgen von großer Bedeutung für die Prognose.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Patienten darauf hinweisen
- daß zur Behandlung sowohl des Hirn- als auch der Epiduralabszesses ein längerer Klinikaufenthalt erforderlich ist
- daß eine chirurgischen Intervention eventuell notwendig werden kann

SERVICE Infektionen des Zentralnervensystems

Literatur

Baker AS, Ojemann RG, Baker RA. Editorial response to Wheeler et al.: To decompress or not to decompress – spinal epidural abscess. Clin Infect Dis 15 (1992) 28–29

Desgrandchamps D: Invasive Meningokokkenerkrankungen in der Schweiz 1988 bis 1994. Bulletin Bundesamt für Gesundheitswesen 5–11 (25.12.95)

Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Sotuwick FS, Caviness VS Jr, Swartz MN: Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med 328 (1993) 21–28

Genton B, Berger JP: Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. Intensive Care Med 16 (1990) 196–200

Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA: Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. Pediatr Infect Dis J 10 (1991) 179–183

Koch S, Steffen R: Meningococcal disease in travelers. Vaccination recommendations. J Travel Med 1 (1994) 4–7

Lerner PI: Nokardiosis. Clin Infect Dis 22 (1996) 891–905

McLean DR, Russell N, Khan MY: Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. Clin Infect Dis 15 (1992) 582–590

Schliamser SE, Bäckman K, Norrby SR: Intracranial abscesses in adults: an analysis of 54 consecutive cases. Scand J Infect Dis 20 (1988) 1–9

Seay AR: Spinal cord dysfunction complicating bacterial meningitis. Arch Neurol 41 (1984) 545–546

Spanos A, Harrell FE, Durack DT: Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. JAMA 262 (1989) 2700–2707

Tunkel AR, Scheld WM: Acute bacterial meningitis. Lancet 346 (1995) 1675–1680

Verdon R, Chevret S, Laissy J-P, Wolff M: Tuberculous meningitis in adults. Review of 48 cases. Clin Infect Dis 22 (1996) 982–988

Wheeler D, Keiser P, Rigamonti D, Keay S: Medical management of spinal epidural abscesses: case report and review. Clin Infect Dis 15 (1992) 22–27

Keywords

brain abscess, cat scratch disease, Central European Encephalitis, encephalitis, encephalomeningitis, epidemic cerebrospinal meningitis, epidural abscess lyssa, meningitis, meningococcal meningitis, meningoencephalitis, nocardiosis, pneumococcic meningitis, purulent cerebritis, purulent encephalitis, rabies, spring-summer encephalitis, tuberculous meningitis

9.10 Haut- und Weichteilinfektionen

Martin Krause und Jacques Gubler

Bakterielle Infektionen

Die meisten bakteriellen Hautinfektionen präsentieren sich als flächenhaft ausbreitende Infektionen in der Epidermis, in Korium oder Subkutis oder als lokalisierte Infektionen, die mit Hautanhangsgebilden assoziiert sind. Die häufigsten pathogenen Erreger sind Streptokokken, Staphylokokken und verschiedene Anaerobier, die zur Normalflora der intakten Haut gehören. Kleine, kaum erkennbare Hautverletzungen genügen als Eintrittspforte. Die Bakterien weisen nach Durchdringen der Hornschicht ein hohes pathogenes Potential auf. Durch Ausbreitung und Eindringen in tiefere Schichten können rasch lebensbedrohliche Infektionen entstehen. Für Gasbrand und Gasödem besteht bei Erkrankung und/ oder Tod Meldepflicht!

Impetigo
- flächenhafte vesikulo-pustulöse Infektion der Epidermis mit gelben Verkrustungen

Furunkel
- herdförmiger, von Haarfollikeln oder Talgdrüsen ausgehender Infekt

Erysipel
- scharf begrenzte, hochrote, flächenhaft sich ausbreitende Streptokokkeninfektion der Dermis

Phlegmone
- eitrig sich ausdehnende Infektion der Korium- und Subkutisschichten

Gasbrand
- durch Exotoxinbildung von Klostridien bedingte schmerzhafte Gewebsnekrosen in den unteren Hautschichten, Faszien und Muskeln
- hohe systemische Toxizität

Fasziitis
- eitrige nekrotisierende Infektion entlang der Muskelfaszien mit rascher Ausbreitung

Die meisten Erreger von Oberflächen- und Weichteilinfektionen sind harmlose Kolonisten der Haut. Die Hautflora setzt sich zusammen aus
- anaeroben Bakterien (immer)
- Staphylococcus epidermidis (immer)
- Staphylococcus aureus (häufig)
- Streptokokken (gelegentlich nachweisbar)

Für den Großteil der Hautinfektionen sind Streptokokken und Staphylokokken verantwortlich, seltener Anaerobier. Bei vorbestehenden Ulzera der unteren Extremität oder vorangegangenen Operationen im Abdominal- und Urogenitalbereich kommen auch Enterobacteriaceae als Erreger von Weichteilinfektionen in Frage.

Pathophysiologie

Ursache von Weichteilinfektionen ist das Eindringen der Erreger durch die schützenden Hornschichten in Korium, Subkutis oder sogar ins Muskelgewebe. Die bakteriellen Exotoxine verursachen Gewebeschäden, die eine rasche Ausbreitung ermöglichen. Für die Virulenz anaerober Bakterien ist ein Milieu mit reduziertem Redoxpotential in abgestorbenem Gewebe Voraussetzung. Die Präsenz von aeroben Bakterien begünstigt durch Sauerstoffverbrauch die Bedingungen für Anaerobier (synergistische Gangrän). Als Erreger von anaeroben Weichteilinfektionen sind histotoxische Klostridien besonders gefürchtet.
Ihr Infektionsspektrum umfaßt
- harmlose Oberflächenkolonisation
- lokale Herdabszesse
- ausgedehnte Weichteilinfektionen mit Gasbildung
- schwerste Muskelnekrosen (Gasbrand)

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose oberflächlicher Infektionen wird immer klinisch gestellt. In tieferen Schichten sind bildgebende Verfahren (Ultraschall, CT, Kernspintomographie) sehr hilfreich, um die Ausdehnung in Breite und Tiefe zu erfassen. Gasbildung läßt sich sowohl klinisch (Krepitation) als auch röntgenologisch feststellen. Obwohl Gasbildung in Weichteilen vor allem mit Klostridien in Verbindung gebracht wird, handelt es sich keineswegs immer um einen „Gasbrand", da auch andere Mikroorganismen Gase freisetzen. Diese Gasbildung wird bei Diabetes mellitus besonders häufig beobachtet (s. Tab. 9.41).
Für den Erregernachweis sind Probenentnahmen aus der Tiefe notwendig, Wundabstriche von Oberflächen sind nicht repräsentativ und führen zu Fehlbeurteilungen.

Tab. 9.41 **Gasansammlung in Weichteilen**

bakterielle Ursachen
- Klostridien
- Escherichia coli
- Klebsiella
- St. pyogenes
- Bacteroides/Fusobakterien
- Mischflora

Differentialdiagnose
- Luftansammlung nach offenen Traumen oder nach Operationen
- Luftbildung nach ausgedehnten Spülungen mit H_2O_2
- abgekapselte Luft entlang von Kathetersystemen

Therapeutisches Vorgehen

Zur Behandlung oberflächlicher Infektionen eignen sich Antibiotika, die gegen Streptokokken und/oder Staphylokokken wirksam sind. Bei einer Phlegmone oder einer Fasziitis sowie beim Gasbrand ist immer die chirurgische Interventionen (Drainage) indiziert.

Furunkel

Ein Furunkel ist ein tief in der Haut liegender entzündlicher Knoten, der sich aus einer Follikulitis entwickelt; Erreger immer S. aureus. Bei Gesichtsfurunkeln besteht wegen der venösen Abflußwege (Vena angularis) die Gefahr einer septischen Sinus-cavernosus-Thrombose oder eines Hirnabszesses.
Diabetiker und stark schwitzende Menschen neigen zu rezidivierenden Furunkulosen, begünstigend ist außerdem mangelnde persönliche Hygiene.

Therapeutisches Vorgehen

Die meisten Furunkel heilen durch spontane Entleerung ab; eine antibiotische oder eine chirurgische Therapie ist nicht indiziert. Bei Fieber, Ausbreitung ins umliegende Gewebe oder bei Lokalisation im Gesicht oral Penicillinase-feste Penicilline. Furunkel mit großer zentraler Eiteransammlung (Fluktuation) werden inzidiert.
Rezidivierende Furunkulosen sind recht häufig. Ein Diabetes mellitus muß ausgeschlossen werden.
Allgemeine Maßnahmen bei häufigen Rezidiven

- tägliche, nicht übertriebene Körperpflege (keine alkalische Seife beim Duschen)
- regelmäßige Nagelpflege
- täglicher Kleiderwechsel
- Kleidung bei möglichst hohen Temperaturen waschen
- Eradikation von S. aureus aus der Nase (lokal mit Mupirocinsalbe)
- bei akuten Schüben Behandlung über 14 Tage mit einem oral gut verträglichen Antibiotikum mit Anti-Staphylokokken-Aktivitat (z. B. Clindamycin 3 x 300 mg/d)

Erysipel

Das Erysipel ist eine Infektion der oberflächlichen Hautschichten, die durch β-hämolysierende Streptokokken verursacht wird. Erysipele sind am häufigsten an den Unterschenkeln und im Gesicht lokalisiert. Eintrittspforten sind kleine Hautläsionen, die sorgfältig gesucht werden müssen; für das Erysipel am Unterschenkel ist oft ein Fußpilz verantwortlich.
Typisch sind flammendrote, leicht erhobene, scharfbegrenzte Verfärbungen der Haut, die sich schmirgelpapierartig anfühlen und schmerzhaft sind (s. Abb. 9.26). Nicht selten kommt es zu Spannungsblasen oder sekundären Einblutungen. Das Krankheitsbild tritt plötzlich auf und ist von hohem Fieber begleitet. Charakteristisch sind begleitende Lymphangitiden mit schmerzhafter Lymphadenopathie; ein behinderter Lymphabfluß begünstigt Rezidive.
Die Diagnose wird klinisch gestellt, ein kultureller Nachweis gelingt meist nicht. Diagnostisch wichtig ist die Abgrenzung (bildgebende Verfahren) zu tiefer liegenden Infektionen wie Phlegmone, Fasziitis, Myositis oder Osteomyelitis.

Differentialdiagnose

DD 9.5 Differentialdiagnose Erysipel

Erkrankung	Befund/Hinweise
akute tiefe Beinvenenthrombose	Homan-Zeichen positiv, keine Lymphadenopathie
Gesichtszoster	assoziierte Schmerzen stärker, kleine Bläschen, Augenbeteiligung
akute Gicht	über Gelenken oder Bursae lokalisiert, Schmerzen sehr stark
Kontaktdermatitis	kein Fieber, keine Lymphadenopathie
Erythema chronicum migrans	Zeckenbiß anamnestisch, zentrifugale Ausbreitung mit zentraler Ablassung



Abb. 9.26 Erysipel des Unterschenkels

Therapeutisches Vorgehen

- Penicillin (3 x 1 MioE), Erythromycin oder Clarithromycin oral über 7 Tage
- Hochlagerung der entsprechenden Extremität zur Schmerzminderung
- Antikoagulation während Immobilitätsphase
- Sanierung der Eintrittspforte (beispielsweise Fußpilz behandeln)

Bei rezidivierenden Erysipelen kann eine Prophylaxe mit Benzathin-Penicillin 1,2 MioE i.m. alle 4 Wochen über mehrere Monate durchgeführt werden.

Phlegmone

Eine Phlegmone ist eine eitrige Infektion der tieferen Hautschichten, die sich im unteren Korium und in der Subkutis

ausbreitet. Gelegentlich wird in Anlehnung an die englische Nomenklatur auch der Begriff „cellulitis“ verwendet.
Die phlegmonöse Entzündung ist gekennzeichnet durch eine rasche Ausbreitung in den Weichteilen, die auf fehlende anatomische Barrieren zurückzuführen ist. Sie geht aus von
- traumatischen Verletzungen (Bißwunden!)
- chirurgischen Wunden
- vaskulär-bedingten Hautulzera

Als Erreger werden Streptokokken, Staphylokokken, Anaerobier (anaerobe Zellulitis) und Enterobacteriaceae einzeln oder zusammen isoliert.
Die Symptomatik ist geprägt durch Schmerzen, unscharf begrenzte Hautrötung und Schwellung der betroffenen Region. Gelegentlich entsteht Gas im infizierten Gewebe (s. Tab. 9.41). Regionale Lymphadenopathie und Bakteriämien sind häufig, die Abgrenzung gegen Erysipel ist schwierig; die Diagnostik muß dann durch Ultraschall oder CT ergänzt werden.

Therapeutisches Vorgehen

Bei Phlegmonen ist die Kombination von chirurgischem Vorgehen (Drainage) und antibiotischen Substanzen indiziert. Antibiotika sind bei bekannten Erregern gezielt, bei unbekannten Erregern gegen grampositive Kokken und Anaerobier einzusetzen. Bei Phlegmonen, die durch Gewebsschwellung zur Behinderung der Durchblutung führen (Pulse tasten!), ist eine Fasziotomie angezeigt.

Gasbrand

Der Gasbrand ist die schwerste Form aller Weichteil- und Wundinfektionen. Verletzungen mit tiefgreifender Gewebszerstörung sind besonders Gasbrand-gefährdet.
Der Erreger ist meist Clostridium perfringens, selten andere Klostridien wie C. perfringens, C. ramosum, C. septicum oder C. sordellii. Die Virulenz wird durch verschiedene Toxine, vor allem durch eine Lezithinase, vermittelt. Nach einer Inkubationszeit von 8–72 h entwickeln sich zuerst starke lokale Schmerzen, zu denen sehr rasch die klinischen Zeichen der Sepsis und des septischen Schocks kommen. Die Haut über der betroffenen Region ist gelblich-bräunlich, bronzeähnlich verfärbt, im Infektionsgebiet sind Ödem- und Gasbildung typisch.
Das Aspirat zeigt reichlich grampositive Stäbchen und nur sehr wenige Leukozyten. Die Kultur benötigt mehrere Tage und ist für die Therapie, die sofort eingeleitet werden muß, nicht hilfreich.

Therapeutisches Vorgehen

Beim Gasbrand ist eine sofortige chirurgische Intervention mit großzügigem Débridement, evtl. sogar eine Amputation notwendig und lebensrettend. Antibiotikum der Wahl ist Penicillin, hochdosiert (20 MioE/d i. v.); Metronidazol ist ebenfalls wirksam. Gasbrandantitoxin und hyperbare Sauerstofftherapie werden empfohlen, die Wirksamkeit ist bisher nicht bewiesen.

Tetanus

Eine der gefürchtetsten Komplikationen von Weichteilverletzungen sind toxinbildende Clostridium tetani, der Erreger des Tetanus. Das durch den Erreger produzierte Tetanospasminist ein Neurotoxin, welches durch Hemmung inhibitorischer Neurone zu unkontrollierten Muskelkräften führt.
Die Inkubationszeit beträgt 2 Tage bis 2 Monate, durchschnittlich 2 Wochen, die Eintrittspforte ist bei Ausbruch der Erkrankung oft bereits abgeheilt. Typische Symptome sind
- Steifigkeit der Skelettmuskeln
- progrediente Muskelkrämpfe
- Schluckprobleme
- Trismus

Das klinische Bild ist der wichtigste Hinweis auf die Diagnose Tetanus, die heute schwierig geworden ist, da wegen der Impfprophylaxe das Krankheitsbild nur noch selten beobachtet wird. Nicht selten werden deshalb Patienten mit Tetanus von Kieferchirurgen oder Psychiatern konsiliarisch gesehen, ehe die richtigen Maßnahmen eingeleitet werden. Eine positive Impfanamnese und ein Antitoxin-Titer im Serum > 0,001 U/ml sprechen gegen einen Tetanus.

Therapeutisches Vorgehen

- Intensivüberwachung
- wenig Lärm/Licht, da diese Muskelkrämpfe auslösen
- i. v. Benzodiazepine, Sedation
- bei Aspiration/Atembehinderung Intubation und mechanische Beatmung
- Passivimpfung mit humanem Tetanus-Immunoglobulin 500 U i.m.
- Penicillin 3 x 4 MioE/d i. v. oder Metronidazol 3 x 500 mg/d oral
- aktive Tetanusimpfung, um Immunität sicherzustellen!

Die Dauer bis zur Erholung dauert meistens mehrere Wochen. In der Regel kommt es zu einem vollständigen Rückgang der neurologischen Symptomatik.

Prophylaxe

Tetanus kann durch die aktive Impfung mit dem Tetanus-Toxoid verhindert werden und gehört zum Routineimpfprogramm bei Kindern. Bei jeder Wundversorgung soll an Tetanus gedacht werden.
- Patient nie geimpft: aktive und passive Impfung gleichzeitig
- Patient vor > 5 Jahre geimpft: Auffrischimpfung
- Patient sicher vor < 5 Jahren geimpft: keine Auffrischimpfung
- im Zweifelsfall: Auffrischimpfung!

Nekrotisierende Fasziitis

Die nekrotisierende Fasziitis ist eine seltene, schwere phlegmöse Entzündung, die vor allem bei tiefen Weichteilverletzungen auftritt und lebensbedrohlich ist. Betroffen sind das subkutane Fettgewebe und die Muskelfaszien (s. Abb. 9.27). Durch Toxinbildung und Einbeziehung der Gefäße in den Entzündungsprozeß kommt es zu einer progredienten Nekrose des Fettgewebes, der Faszien und der Muskeln. Erreger sind β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A, S. aureus, Enterobacteriaceae oder Mischpopulationen von Aerobiern und Anaerobiern (synergistische Gangrän).
In den letzten Jahren werden vermehrt St. pyogenes als Erreger identifiziert, ohne vorhergehendes signifikantes Trauma. Betroffen sind junge Erwachsene, die aus voller Gesundheit heraus erkranken.



Abb. 9.27 Nekrotisierende Fasziitis – Ausgedehnte Fasziitis im Bereich der gesamten Oberschenkelmuskulatur, die Eröffnung der Haut zeigt große Areale von devitalisiertem Fett- und Muskelgewebe

Symptomatik

Charakteristisch ist der Beginn mit
- Schmerzen
- diffuser Schwellung und Rötung der betroffenen Region
- frühzeitig begleitenden Sepsiszeichen

Starke Schmerzen sind ein wichtiger Hinweis auf die tiefliegende Infektion, Spannungsblasen können auftreten, eine Krepitation fehlt, die Extremitäten sind am häufigsten betroffen. Als Fournier-Gangrän wird der Befall der Skrotalhaut, des Perineums, des Penis und der Abdominalwand bezeichnet.

Die lokale Infektion wird begleitet von Zeichen des septischen Schocks
- rasches Nierenversagen
- ARDS
- Leberenzymerhöhung
- aktivierte Gerinnung
- generalisiertes makuläres Exanthem, das später desquamieren kann

Das Krankheitsbild wird als Streptokokken-toxisches Schock-Syndrom bezeichnet; die Letalität liegt bei 30%.

Diagnostisches Vorgehen

Für den Erregernachweis müssen Kulturen aus tiefen Gewebebereichen angelegt (Aspirat oder Biopsie).
Bei den Laboruntersuchungen finden sich
- entzündliche Parameter (C-reaktives Protein, Leukozytose mit Linksverschiebung)
- erhöhte Kreatinkinasewerte
- Hypokalzämie

In Zweifelsfällen können CT und MRT die Diagnose erhärten (s. Abb. 9.28).

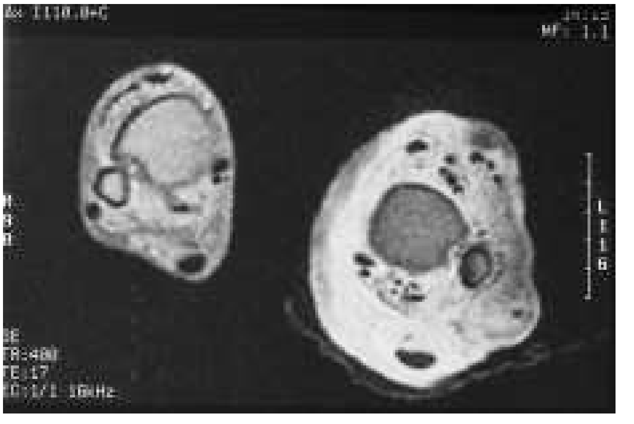


Abb. 9.28 Nekrotisierende Fasziitis – MRT Unterschenkel, starke Schwellung, im T_2-gewichteten Bild zeigen Faszien und Muskeln eine starke Signalintensität

Therapeutisches Vorgehen

Als Antibiotika werden Betalaktame eingesetzt. Da die hohe Bakteriendichte nur ein minimales Wachstum der Erreger erlaubt, ist die Bakterizidie dieser Substanzen reduziert (Eagle-Effekt). Da weiterhin Toxin produziert wird, werden zusätzlich Lincomycine (z. B. Clindamycin 3 x 600 mg/d i. v.) zur Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese empfohlen. Ein chirurgisches Débridement der abgestorbenen Gewebe ist in fast allen Fällen indiziert.

Virale Infektionen

Herpesviren sind DNS-Viren, die beim Menschen uneinheitliche Krankheitsbilder hervorrufen. Bisher konnten acht humane Herpesviren identifiziert werden, davon sind sechs gesichert humanpathogen. Die Durchseuchungsrate mit Herpesviren in der Gesamtbevölkerung ist mit 60–90% außerordentlich hoch. Allen Herpesviren ist gemeinsam, daß sie, einmal erworben, latente Infektionen verursachen, die unter gewissen Umständen wieder aufflackern können.

Herpes-simplex-Viren Typ 1 (HSV1) und Typ 2 (HSV2)
Die Herpes-simplex-Viren verursachen lokale Haut- und Schleimhautinfektionen, die durch Bläschenbildung gekennzeichnet sind. Durch Reaktivierung aus den sensiblen Dorsalganglien kommt es zu rezidivierenden Lokalinfektionen im Lippen-Mund-Nasen-Bereich (Herpes labialis) und Genitalbereich (Herpes genitalis). Komplikationen sind
- Keratokonjunktivitis
- Ösophagitis
- Proktitis
- Enzephalitis
- Erythema exsudativum multiforme

Varizella-Zoster-Virus (VZV)
Das Varizella-Zoster-Virus verursacht die Varizellen (Primärinfektion) und den Herpes zoster (Reaktivierung). Die Varizellen verlaufen bei Kindern gutartig; typisch ist ein generalisiertes Exanthem mit Vesikeln und Pusteln. Beim Erwachsenen verläuft die Erstinfektion schwerer, und viszerale Komplikationen wie Pneumonie oder Enzephalitis sind gehäuft. Der Herpes zoster tritt nur nach durchgemachten Varizellen auf. Charakteristisch sind gruppierte Bläschen in einem der Dermatome. Bei älteren Menschen kann der Herpes zoster nach der Hauteruption mit unerträglichen Schmerzen einhergehen (postherpetische Neuralgie).

Humanes Herpes-Virus 6 (HHV6)
Die durch das HHV6 verursachte Kinderkrankheit „Drei-Tage-Fieber“ (Roseola infantum, Exanthema subitum) ist harmlos. Reaktivierungen kommen vor allem bei Knochenmarktransplantierten vor (Pneumonie).

Humanes Herpes-Virus 8/Kaposi-Sarkom-assoziiertes Virus (HHV8 = KSHV)
Das kürzlich identifizierte HHV8 (KSHV) ist mit Kaposi-Sarkomen assoziiert. Die Symptomatik der Primärinfektionen ist bisher nicht bekannt. HHV8 scheint durch sexuellen Kontakt übertragen zu werden und ist im Tumorgewebe von Kaposi-Sarkomen und gewissen Lymphomen nachgewiesen worden.

Epidemiologie

Die humanen Herpesviren sind weltweit verbreitet und infizieren nur den Menschen. Unter den tierischen Herpesviren kann nur das Affen-B-Virus (Herpes simiae) auf den Menschen übertragen werden und zu der sehr gefährlichen Herpes-simiae-Infektion führen.
Die Erkrankungen durch das Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus werden im Beitrag Virale Infektionen ausführlich behandelt.

Pathogenese

Humanpathogene Herpesviren bestehen aus doppelsträngiger DNS, umgeben von einem eikosaedrischen Nukleokapsid, das von Lipoprotein umhüllt ist. Eine morphologische Unterscheidung ist nicht möglich.
Die Übertragung erfolgt durch Speichel oder genitale Sekrete über den Kontakt zwischen infizierter Haut und Schleimhaut. Einzige Ausnahme bildet das Varizella-Zoster-Virus, das aerogen mit einer außerordentlich hohen Infektiosität von > 95% übertragen wird (Windpocken). Das Zytomegalievirus kann durch Bluttransfusionen und Organspenden übertragen werden (s. Tab. 9.42).
Alle Herpesviren hinterlassen eine Immunität, die sich serologisch mittels IgG-Antikörpern nachweisen läßt, jedoch keine Kreuzimmunität; eine frisch durchgemachte HSV1-Infektion schützt nicht vor einer HSV2-Infektion. Nach der Erstinfektion gehen sie über Jahre oder lebenslang in den Wirtszellen in ein Latenzstadium über und entziehen sich so dem Immunsystem (s. Tab. 9.42). Herpesviren werden nicht eliminiert; durch Reaktivierung entstehen akute Rezidivinfektionen, die mehrmals auftreten können.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose der HSV-, VZV- und HHV6-Infektionen wird klinisch gestellt. Serologische Untersuchungen sind nur bei Erstinfektionen (IgM-, IgG-Titeranstieg) oder zur Unterscheidung von durchgemachten HSV1- versus HSV2-Infektionen sinnvoll. Bei Reaktivierungen sind serologische Untersuchungen nicht indiziert. Durch Untersuchung des Bläscheninhalts kann ein „Herpes“ rasch diagnostiziert werden:
- Tzanck-Test (Giemsafärbung mit mehrkernigen Riesenzellen und intranukleären Einschlüssen)
- Elektronenmikroskop (Herpesviren erkennbar)
- Immunfluoreszenz/ELISA (Nachweis von Herpesantigenen)

HSV und VZV lassen sich durch Viruskultur unterscheiden. Der zytopathische Effekt von HSV ist nach zwei Tagen, der von VZV erst nach zwei Wochen erkennbar.
Eine HSV-Enzephalitis kann nur mit PCR diagnostiziert werden.

Therapie

Das Virostatikum der Wahl gegen HSV1, HSV2 und VZV ist Aciclovir. Beim Immungesunden sind viszerale Infektionen mit HSV1, gentiale Infektionen mit HSV2 und VZV-Infektionen bei Personen > 50 Jahre oder Hirnnervenbefall Indikation für eine antivirale Therapie. Bei immunsupprimierten Patienten sind HSV- und VZV-Infektionen durch ausgedehntere Läsionen und die Gefahr der Dissemination charakterisiert; eine antivirale Behandlung ist daher immer indiziert. Beim Immungesunden ist die Indikation für eine Aciclovirbehandlung oder -Prophylaxe nicht immer gegeben.

Herpes-simplex-Viren

Die Herpes-simplex-Viren Typ 1 und Typ 2 verursachen vor allem im orolabialen und genitalen Bereich lokale Haut- und Schleimhautinfektionen. Beide Viren können dieselben Erkrankungen auslösen, doch ist

Tab. 9.42 **Herpesviren – Übertragung, Latenzstadium und klinisches Bild**

Virus	Übertragung	Latenzstadium	klinisches Bild
HSV1	Speichel	sensible Nervenganglienzellen, vorwiegend im Trigeminusbereich	Herpes labialis, Ösophagitis, Enzephalitis
HSV2	Sexualverkehr	sensible Nervenganglienzellen, Sakralbereich	Herpes genitalis
VZV	aerogen	sensible Nervenganglienzellen, thorakal > Trigeminus > lumbal	Herpes zoster
CMV	Speichel, Blut, Organtransplantation	Leukozyten und andere Zellen	Status febrilis, Retinitis, Kolitis, Pneumonie, Enzephalitis, Ösophagitis, Gastritis
HHV6	Speichel	Speicheldrüsen, Monozyten	Pneumonie
HHV7	Speichel	Speicheldrüsen	
EBV	Speichel	B-Lymphozyten	Lymphome (B-Zell, Burkitt, Hodgkin, akutes lymphoproliferatives Syndrom), nasopharyngeale Karzinome, Tumoren der glatten Muskulatur
HHV8	Sexualverkehr	spermatische Organe	Kaposi-Sarkome, Lymphome seröser Oberflächen

- Typ 1 in 70–80% (Typ 2 in 20–30%) im Gesichtsbereich
- Typ 2 in 60–70% (Typ 1 in 30–40%) im Genitalbereich nachweisbar

Bei immunsupprimierten Patienten verlaufen HSV-Erstinfektionen und HSV-Reaktivierungen schwerer. Die Läsionen sind ausgedehnter, und die Heilungszeit ist trotz antiviraler Therapie wesentlich länger. Bei Neutropenie und T-Zell-Defekten ist besonderes das Risiko einer Dissemination signifikant erhöht.
Am Infektionsort entwickeln sich zuerst Bläschen auf gerötetem Grund, die aufplatzen und in schmerzhafte ulzeröse Läsionen übergehen.

Herpes-simplex-Virus Typ 1

Die Erstinfektion mit HSV1 findet fast immer im Kindesalter statt. Klinisch ist sie meist asymptomatisch. Selten entsteht eine aphthöse Gingivostomatitis, geprägt durch eine lokale Lymphadenopathie, schlechten Mundgeruch (Mundfäule), Schmerzhaftigkeit und die Unfähigkeit zu essen, ist selten. Die Symptome dauern über mehrere Tage bis 3 Wochen an.
Differentialdiagnostisch abzugrenzen
- Stomatitis bei Neutropenie
- Herpangina Coxsackie
- akute HIV-assoziierte Gingivitis
- Pharyngitis bei Mononukleose
- Steven-Johnson-Syndrom
- Morbus Behçet
- orale Geschlechtskrankheiten

Die Symptome bei Reaktivierung sind milder und von kürzerer Dauer, werden aber wegen ihrer häufigen Rezidive und kosmetischen Störung als sehr lästig empfunden. In der industrialisierten Welt sind 20–40% der Bevölkerung betroffen. Trigger für eine Reaktivierung sind
- Sonnenexposition
- Menses
- Streß
- Fieberzustände
- andere Infektionen
- Traumata
- Immunsuppression

Die Viren wandern entlang der sensiblen Nerven zurück in den Lippen-Mund-Nasen-Bereich, wo sich nach prodromalen Schmerzen und Jucken in wenigen Stunden bis Tagen Bläschen entwickeln (Fieberblase). Durch Platzen der Bläschen entstehen Erosionen und Ulzera, die sich bakteriell superinfizieren können.
Der durch HSV1 verursachte Herpes genitalis scheint weniger häufig Rezidive zu verursachen.

Herpes-simplex-Virus Typ 2

HSV2 wird meist durch Sexualverkehr übertragen; Erstinfektion in oder nach der Adoleszenz. Zuerst entstehen Bläschen auf gerötetem Grund, die aufplatzen und in Erosionen und Ulzera übergehen. Die genitalen Läsionen sind beim Mann an der Glans oder am Schaft des Penis lokalisiert, bei Homosexuellen im Perianal- oder Analbereich (Proktitis), bei Frauen im Vulvabereich, in der Vagina oder an der Zervix. Gelegentlich ist auch die Urethra betroffen. Nicht selten werden sowohl Erstinfektionen als auch Reaktivierungen von einer gutartig verlaufenden Meningitis oder sakralen Polyradikulitis begleitet. Die Symptome bei Reaktivierung aus den sakralen Ganglien sind in der Regel milder und kürzer. Differentialdiagnostisch sind stets auch andere Geschlechtskrankheiten zu erwägen.

Weitere Herpes-simplex-Infektionssyndrome

Keratokonjunktivitis

Die Infektion wird fast immer durch HSV1 verursacht. Typisch sind unilateral auftretende, dendritisch verzweigte Ulzera auf der Hornhaut. Bei Reaktivierungen können durch Vernarbungen und abnorme Vaskularisation bleibende Visusverluste auftreten. Die Gabe von Kortikosteroid-haltigen Augentropfen ist kontraindiziert.

Herpes-Ösophagitis

Diese Infektion wird häufig bei Immunsuppression beobachtet, kommt aber auch bei normaler Immunlage, beispielsweise bei lang liegenden Magensonden, vor.
Leitsymptome sind
- Thoraxschmerzen
- Odynophagie
- Dysphagie

Die Diagnose kann nur durch eine Ösophaguskopie mit Biopsie gestellt werden.

Herpes-Tracheobronchitis

- Manifestation als therapierefraktäre obstruktive Bronchitis
- Diagnose bronchoskopisch

Fingerherpes

Selten kommen auch Primärinfektionen an einem Finger vor. Sie sind durch beide HSV-Typen verursacht und werden oft als bakterielle Infektion verkannt. Kennzeichen sind (s. Abb. 9.29)
- Bläschen
- Schmerzen
- fehlendes Ansprechen auf Antibiotika
- Rezidive



Abb. 9.29 Herpes simplex –Fingerbefall

Fazialis-Parese (Bell-Lähmung)

HSV1 konnte in der endoneuralen Nervus-facialis-Flüssigkeit bei mehr als 75% der Patienten mit Bellscher Parese nachgewiesen werden.

Meningoenzephalitis

Während HSV1 für schwere zerebrale Infektionen verantwortlich ist, treten Meningoenzephalitiden durch HSV2 meist in Begleitung mit Genitalläsionen auf und sind durch ihren gutartigen, eventuell auch rezidivierenden Verlauf gekennzeichnet.

Disseminierte Herpesinfektionen

Die Dissemination erfolgt entweder nur in die Haut (bei vorbestehenden Hauterkrankungen wie Ekzempatienten oder Verbrennungen häufig) oder in verschiedene viszerale Organe wie die Leber (bei Suppression der T-Zell-vermittelten Immunität wie bei Organtransplantation, Lymphom, AIDS). Neugeborene sind speziell anfällig, systemische HSV2-Infektionen zu entwickeln, die perinatal von der Mutter übertragen werden.

Erythema exsudativum multiforme

Die mit HSV-Infektionen assoziierte Erkrankung ist selten (<2%). 1–2 Wochen nach der HSV-Infektion treten die typischen kokardenartigen Läsionen auf den Streckseiten der Extremitäten auf. HSV-haltige Immunkomplexe weisen auf ein immunologisch-allergisches Phänomen hin. Etwa ⅙ aller Erythema exsudativum multiforme sind HSV-assoziiert.

Therapeutisches Vorgehen

Gegen HSV1 und HSV2 wirksame Virostatika
- Vidarabin
- Aciclovir
- Valaciclovir
- Famciclovir
- Ganciclovir
- Foscarnet

Mittel der Wahl ist Aciclovir auf Grund guter Verträglichkeit und langjähriger Erfahrung. Herpes-labialis-Rezidive müssen nur in Ausnahmefällen mit Aciclovir behandelt werden; bei Immungesunden
- Keratokonjunktivitis
- Ösophagitis
- Proktitis
- Enzephalitis

bei Immunsupprimierten
- jede Herpesinfektion (s. Plus 9.24).

Bei chronischer Aciclovirbehandlung besteht ein erhöhtes Resistenzrisiko; hier ist die Gabe von Foscarnet indiziert.

> **PLUS**
>
> **9.24 Einsatz von Aciclovir bei HSV**
>
> **Therapie bei Immungesunden**
> Herpes labialis
> – keine Therapie indiziert
> Erste Episode von Herpes genitalis
> – 5% Creme 6x/d oder 5x200 mg/d oral (10 Tage)
> Herpes-Proktitis
> – 5x400 mg/d oral (10 Tage)
> Herpes-Keratitis
> – topisches Aciclovir
> Herpes-Ösophagitis
> – 5x400 mg/d oral (10 Tage)
> Herpes-Enzephalitis
> – 3x10 mg/kgKG i.v. (10 Tage)
>
> **Prophylaxe bei Immungesunden**
> Rezidiver Herpes genitalis
> – 2x400 mg/d oral (Dauertherapie)
> Rezidivierendes HSV-getriggertes Erythema exsudativum multiforme
> – 2x400 mg/d oral
>
> **Therapie bei Immunsupprimierten**
> Herpes labialis/genitalis
> – 5% Creme 6x/d oder 5x400 mg/d oral
> oder
> – 3x5 mg/kgKG i.v. (10 Tage)
> als Dauertherapie
> – 2x400 mg/d oral
> Herpes-Ösophagitis
> – 3x5 mg/kgKG/d i.v.
> Viszerale Herpesinfektion
> – 3x10 mg/kgKG i.v.

Varizella-Zoster-Virus

Das VZV ist der Erreger der Varizellen (Windpocken) und des Herpes zoster. Die Varizellen sind eine Kinderkrankheit, die meist in kleinen Epidemien auftritt. Das Virus wird aerogen mit extrem hoher Kontagiosität übertragen. Die Inkubationszeit beträgt 11–21 Tage. Über den Respirationstrakt gelangt das Virus ins Blut und schließlich in die Haut, wo sich ein leicht zu erkennendes, juckendes Exanthem mit Papeln, Vesikeln und Pusteln in unterschiedlichen Stadien entwikkelt. Das Exanthem ist stammbetont, befällt auch Gesicht und Extremitäten sowie selten die Handflächen und Fußsohlen. Enorale aphthöse Veränderungen sind häufig. Das Blutbild zeigt eine reaktive Lymphozytose. Sobald die Mehrzahl der Hautläsionen verkrustet ist, ist der Patient nicht mehr ansteckend.
Komplikationen sind bei Kindern selten; durch Kratzen können sich die Läsionen bakteriell superinfizieren, häufig sind sekundäre Streptokokken-Bakteriämien. Zerebelläre Symptome (Ataxie) sind gutartig und vorübergehend. Zerebrale Vaskulitiden mit bleibenden Parenchymausfällen oder das Reye-Syndrom (**cave!** Aspirin) sind eine Rarität.

Varizellen beim Erwachsenen

Bei Erwachsenen verlaufen Varizellen schwerer mit einer Letalität von 0,6‰, die 20–30mal höher als bei Kindern ist. Der Allgemeinzustand ist oft deutlich reduziert, die Hautläsionen weisen einen eindrücklich disseminierten Befall auf (s. Abb. 9.30). Varizellen bei immunsupprimierten Patienten (Leukämie, Lymphom, Kortikosteroide) haben eine Letalität von rund 30%.



Abb. 9.30 Varizellen – Ausgedehnter Hautbefall am Rücken

Komplikationen

Viszerale Komplikationen kommen bei Erwachsenen gehäuft vor.

Pneumonie: Bilaterale kleinfleckige Verschattungen, die mit Abheilen der kutanen Läsionen rasch zurückgehen und residuelle Mikroverkalkungen hinterlassen (s. Abb. 9.31).

Hepatitis: Meist nur harmlose Leberenzymerhöhung ohne Einschränkung der Syntheseleistung.

Enzephalitis/Myelitis: Entweder als direkter zytopathischer Viruseffekt oder mit zeitlicher Verzögerung als Folge von vaskulitischen Läsionen kleiner Zerebralgefäße.

Myokarditis: Selten; erkennbar an Repolarisation- und/oder Rhythmusstörungen.



Abb. 9.31 Varizellenpneumonie beim Erwachsenen

Therapeutisches Vorgehen bei Varizellen

Mittel der Wahl ist Aciclovir. Da die Hemmkonzentrationen ca. 10mal höher als bei HSV1 liegen, müssen höhere Dosen eingenommen werden. Bei immungesunden Kindern und Erwachsenen sind Varizellen keine Indikation für eine antivirale Behandlung. Behandlung spezieller Situationen siehe Plus 9.25.

Ein VZV-Impfstoff steht als Prophylaxe zur Verfügung. Sein routinemäßiger Einsatz wird zur Zeit evaluiert.

PLUS

9.25 Therapeutisches Vorgehen bei speziellen Varizella-Zoster-Virusinfektionen

Varizellen mit viszeralen Komplikationen wie Pneumonie oder Enzephalitis
- Aciclovir
- 3 x 10 mg/kgKG i. v. (10 Tage)

Post-Expositionsprophylaxe während Schwangerschaft
- Bei Exposition in den ersten 20 SSW und negativem IgG Anti-VZV-Immunoglobuline (innerhalb 72 h)

Erkrankung während Peripartalperiode
- 5 Tage vor /2 Tage nach der Geburt
  Anti-VZV-Immunoglobuline + Aciclovir 3 x 10 mg/kgKG/d i. v. für Neugeborenes

Varizellen bei Immunsuppression wie Leukämien, Steroide oder HIV
- Aciclovir 3 x 10 mg/kgKG i. v. (10 Tage)

Varizellen in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft gehen Varizellenpneumonien mit einer Letalität von 40% für die Mutter einher. In den ersten 20 Schwangerschaftswochen ist das Risiko fetaler Schädigungen wie Hypoplasie von Extremitäten, Hautvernarbungen oder Augenmißbildungen erhöht. Erkrankt eine Schwangere fünf Tage vor oder zwei Tage nach der Geburt an Varizellen, ist anzunehmen, daß das Neugeborene ebenfalls an Varizellen erkranken wird. Bei fehlenden Vorbeugemaßnahmen ist bei Neugeborenen mit einer hohen Letalität zu rechnen (30%).

Herpes zoster

Ätiopathogenese

Durchgemachte Varizellen sind Voraussetzung zur Entwicklung eines Herpes zoster, der durch Reaktivierung des Virus in den Dorsalganglien entsteht. Der Herpes zoster tritt gehäuft unter Immunsuppression auf, kann aber auch bei gesunden jungen Menschen mit normaler Immunlage beobachtet werden. Eine verminderte Abwehr birgt die Gefahr einer kutanen (>25 Läsionen außerhalb des befallenen Dermatoms) und/oder viszeralen Dissemination in sich. Ein hohes Disseminationsrisiko haben Patienten mit Leukämien und Lymphomen, die zytostatisch behandelt werden. In der Schwangerschaft ist das Risiko zur Dissemination nicht signifikant erhöht. Eine Gefährdung des Fetus besteht wegen vorhandener IgG-Antikörper der Mutter nicht.

Klinisches Bild

Die Erkrankung ist einfach zu erkennen an den gruppierten Bläschen innerhalb scharf umschriebener Erytheme, die oft konfluieren und auf wenige Dermatome begrenzt sind (s. Abb. 9.32). In abnehmender Häufigkeit sind thorakale>zervikale>lumbale>sakrale Dermatome befallen. Auch Hirnnerven können bei VZV-Reaktivierungen miteinbezogen sein
- Zoster ophthalmicus (Gesichts- und Augenbefall)
- Zoster oticus (Gehörgangsbefall und Ausfall verschiedener Hirnnerven)

Die Verkrustung der Bläschen erfolgt in 7–10 Tagen, der Ausschlag kann von starken Schmerzen begleitet sein („Zoster-assoziierte Schmerzen"), die als brennende, tiefsitzende oder neuralgiforme Schmerzen im Dermatom empfunden werden. In bezug auf das Exanthem treten die Schmerzen vorher (Tage bis Wochen = präherpetisch), während (= Beginn Erythem bis 1 Monat nach Verkrustung) oder nachher (>1 Monat nach Verkrustung = postherpetisch) auf.

Besonders invalidisierend sind die postherpetischen Schmerzen, die auf die meisten Analgetika nicht ansprechen. Sie nehmen mit zunehmendem Alter an Häufigkeit zu und betreffen 75% aller Patienten, die älter als 70 Jahre sind. Selten treten im Rahmen von Zoster-Reaktivierungen motorische Lähmungen im Dermatomgebiet, Meningoenzephalitiden, Myelitiden, Grenzstrangläsionen und Sudeck-Dystrophien auf.

Therapeutisches Vorgehen bei Herpes zoster

Die Rolle von antiviralen Substanzen beim Herpes zoster ist noch nicht abschließend definiert. Der Einfluß auf die Abheilung des Exanthems (schnellere Verkrustung) ist unwesentlich. Die Risikoreduktion der postherpetischen Neuralgie durch Aciclovir wird unterschiedlich beurteilt, Valaciclovir und Famciclovir scheinen einen positiven Effekt zu haben.



Abb. 9.32 Herpes zoster – Hautrötung und großflächige Hauterosionen beim älteren Patienten

Eine antivirale Therapie kann empfohlen werden bei
- Zoster ophthalmicus oder oticus
- Alter > 50 Jahre
- intensivem Befall mehrerer Dermatome
- starken Schmerzen bei Exanthem

Empfohlene Substanzen
- Valaciclovir 3 x 1 g/d oral (x 10 Tage)
- Famciclovir 3 x 750 mg/d oral (x 10 Tage)
- Aciclovir 5 x 800 mg/d oral (x 10 Tage)

Die Behandlung sollte innerhalb von 3 Tagen nach Auftreten der ersten Bläschen begonnen werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Kortikosteroiden hat einen günstigen Effekt auf die Schmerzen in der Akutphase, jedoch keinen Einfluß auf die postherpetische Neuralgie.
Die Behandlung der postherpetischen Neuralgie ist außerordentlich schwierig. Analgetika, Antidepressiva, Carbamazepin und Neuroleptika sowie lokale Anästhetika und Capsaizin werden mit sehr unterschiedlichem Erfolg eingesetzt. Manchmal bringen erst neurochirurgische Maßnahmen wie Chordotomie, Elektrokoagulation von sensiblen Ganglien oder Thalamusstimulation die gewünschte Linderung.

Humanes Herpes-Virus 6

Das Roseola infantum (= Drei-Tage-Fieber, Exanthema subitum) ist das häufigste infektiöse Exanthem, das bei Kindern unter 2 Jahren vorkommt. Erreger ist das humane Herpes-Virus 6. Die Inkubationszeit beträgt 15 Tage; eine Exposition läßt sich oft nicht ausmachen. Die Erkrankung beginnt abrupt mit hohem Fieber über 40 °C, das etwa drei Tage persistiert. Das Kind bleibt in einem auffallend guten Allgemeinzustand. Beim Rückgang des Fiebers tritt ein makulopapulöser Ausschlag auf, der vorwiegend am Stamm lokalisiert ist und sich zentrifugal auf das Gesicht und die Extremitäten ausbreitet. Das Exanthem dauert nur wenige Tage an, manchmal fehlt es ganz.
Im Blutbild finden sich Leukopenie und relative Lymphozytose. Komplikationen sind bei Roseola infantum außerordentlich selten. Die größte Gefahr stellen die Fieberkrämpfe dar, die prophylaktisch mit Antipyretika behandelt werden sollten. Selten manifestieren sich HHV6-Erstinfektionen als Mononukleose-ähnliches Syndrom oder als Hepatitis. Bei Knochenmarktransplantierten wurde HHV6 als Erreger von Pneumonien und Enzephalitiden identifiziert.

Humanes Herpes-Virus 8

Das humane Herpes-Virus 8, auch Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpes-Virus genannt, wurde vor kurzem entdeckt. Genetisch besitzt es signifikante Homologien mit dem Epstein-Barr-Virus. Bisher wurde es in den Geweben verschiedenster Kaposi-Sarkome nachgewiesen (Mittelmeer-Typ, Afrika-Typ und bei AIDS), aber auch in B-Zell-Lymphomen bei AIDS-Patienten gefunden, die pleural, perikardial oder peritoneal lokalisiert waren. Auf Grund der heutigen Daten muß angenommen werden, daß KSHV durch den Sexualverkehr übertragen wird, zumal in der Samenflüssigkeit und im Prostatagewebe von Immungesunden dieses Virus häufig nachgewiesen werden kann. Obwohl noch nicht ganz gesichert, scheint das KSHV sein Latenzstadium in spermatischen Zellen zu verbringen. Seine Rolle als Onkogen oder als Kofaktor in der Onkogenese der obengenannten Malignome ist noch nicht geklärt.

Therapeutisches Vorgehen

Für HHV6 und HHV8 werden bisher keine antiviralen Substanzen routinemäßig eingesetzt.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

- Fieberblasen: Prophylaxe (Sonnenexposition) wirkungsvoller als teure antivirale Salben, deren Wirksamkeit fraglich ist
- Gürtelrose: rasch ärztliche Hilfe aufsuchen, da antivirale Therapie innerhalb der ersten 3 Tage sinnvoll

SERVICE Haut- und Weichteilinfektionen

Literatur

Kost RG, Straus SE: Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment and prevention. N Engl J Med 335 (1996) 32–42
Hervorragende Übersicht über die aktuelle Therapiemöglichkeiten des Herpes Zoster mit Richtlinien basierend auf dem heutigen Wissen.

Stevens DL: Invasive group A Streptococcus infections. Clin Infect Dis 14 (1992) 2–13
Übersichtsartikel über Streptokokkeninfektionen mit schwerem Verlauf mit spezieller Berücksichtigung der nekrotisierenden Fasziitis und dem Streptokokken toxischen Schock Syndrom.

Swartz MN: Skin and soft tissue infections. In: Mandells, Douglas, Benett: Principles and practise of infectious Diseases. 4th ed. Chap. 72–73 (1995) 909–936
Vollständige Abhandlung von Klinik und Therapie der Haut- und Weichteilinfektionen.

Keywords

boil, chickenpox, erysipelas, furuncle, gas gangrene, herpes simplex, herpes zoster, necrotizing fasciitis, phlegmon, shingles, tetanus, varicella, zoster, zona

9.11 Infektionen mit Exanthem

Martin Krause und Jacques Gubler

Auf einen Blick

Infektionskrankheiten sind sehr häufig mit Hautmanifestationen assoziiert. Exantheme entstehen direkt durch kutane Invasion des Erregers, indirekt über immunologische Prozesse oder als unerwünschte Wirkung antimikrobieller Medikamente.
Da bei den verschiedenen Infektionen die kutanen Veränderungen zentraler Bestandteil der Symptomatik sind, ist eine sorgfältige Inspektion des gesamten Integuments bei Verdacht auf eine Infektionskrankheit von entscheidender diagnostischer Bedeutung.

Hilfreich für die Diagnose und Differentialdiagnose sind
- Typ der Läsion (Makula, Papel, Pustel, Vesikel, Petechien, Urtikaria)
- Zeitpunkt des ersten Auftretens im Zusammenhang mit anderen Symptomen
- Lokalisation und zeitlicher Verlauf der Ausbreitung
- Assoziation mit Medikamenten

Zu den bakteriellen Infektionen, die häufig mit disseminierten Hautbefunden einhergehen, gehören
- Endokarditis
- disseminierte Meningokokkeninfektion
- Gonokokkeninfektion

Klassische exanthematöse Kinderkrankheiten sind Masern, Röteln, Scharlach, Varizellen, Erythema infectiosum und Exanthema subitum, die meist auf Grund der Hautbefunde und des typischen zeitlichen Ablaufs erkannt werden können.

Infektionen mit Exanthem bei Reiserückkehrern
- Rickettsiosen
- hämorrhagische Fieber (Dengue, Lassa-, Ebola- und Marburg-Virus)
- Leptospirosen
- Masern

Wichtige Differentialdiagnosen exanthematöser Infektionen bei Erwachsenen
- Lues (Stadium II)
- Lyme-Borreliose
- akute HIV-Infektion
- Mononukleose
- medikamentös induzierte Hautausschläge
- Vaskulitiden

In Zweifelsfällen soll mit der Hautbiopsie zur weiteren Klärung nicht gezögert werden; sie ist einfach durchzuführen und hat selten Komplikationen.

Grundlagen

In den industrialisierten Ländern sind die klassischen exanthematösen Kinderkrankheiten wie Masern, Röteln und Scharlach auf Grund der Impfprogramme und des Antibiotikaeinsatzes selten geworden. Leider ist damit auch die ärztliche Kunst, diese Krankheiten an ihrer „kutanen Visitenkarte" zu erkennen, etwas verblaßt.

Pathophysiologie

An der Entstehung infektiöser Exantheme sind verschiedene Mechanismen beteiligt.
- Tropismus des Mikroorganismus zur Haut
  - Meningokokken bei Meningokokkensepsis
  - Gonokokken bei disseminierter Gonokokkenerkrankung
  - Candida bei disseminierter Candidiasis
  - Rickettsien bei Erkrankungen durch die Erreger des Zekkenbißfiebers
  - Herpesviren (Varizellen/Herpes simplex)
- Mikrobielle Toxine
  - erythrogene Toxine A, B, C bei Streptokokken (Scharlach)
- Hautblutungen durch mikrobiell ausgelöste Gerinnungsstörungen (intravasale Gerinnung, Thrombopenie)
- immunologische Phänomene in der Haut, die im Rahmen von Infekten auftreten (Immunkomplexe, Vaskulitis). In der Biopsie findet sich oft eine leukozytoklastische Vaskulitis
- unerwünschte kutane Wirkungen von antimikrobiellen Substanzen

Generalisierte Hautveränderungen sind in der Diagnostik von Infektionskrankheiten in zweierlei Hinsicht hilfreich
- die Charakteristik der einzelnen Hautläsionen, ihre Verteilung und der zeitliche Ablauf des Auftretens liefern wichtige differentialdiagnostische Hinweise oder sogar die Diagnose
- bioptische Entnahmen zur Kultur und Histologie sind denkbar einfach

Morphologie

Klinisch leicht zu unterscheiden sind
- makulopapulöse Exantheme
- vesikopustulöse Exantheme
- petechiale Exantheme (Purpura)
- urtikarielle Exantheme

Die meisten Exantheme sind makulopapulös, weshalb sich differentialdiagnostisch sehr viele Möglichkeiten ergeben (s. Tab. 9.43). Sie sind entweder stammbetont, gesichtsbetont oder an den Extremitäten lokalisiert und breiten sich zentrifugal (vom Gesicht/Stamm auf die Extremitäten) oder zentripetal (von den Extremitäten auf den Stamm) aus. Die Dif-

ferentialdiagnose bei vesikulösen oder pustulösen Exanthemen ist beschränkt (s. Tab. 9.43). Petechiale, purpuriforme Exantheme können bei allen Infektionen vorkommen, die eine disseminierte intravasale Gerinnung auslösen. Urtikarielle Exantheme kommen bei Helminthosen, am häufigsten aber in Assoziation mit Medikamenten (Antibiotika) vor.

Tab. 9.43 **Haut- und Schleimhautmanifestationen der häufigsten infektiösen Exantheme**

makulopapulös
Röteln
Masern
Scharlach
Parvoviren
HHV6
EBV (vor allem nach Medikamenten)
HIV
Enteroviren
Toxoplasmose
Salmonellen (Roseolen)
Lues
toxisches Schocksyndrom
Leptospirose
Ehrlichiosis
vesikulös-pustulös
Herpes simplex
Varizellen-Zoster
Coxsackie (Hand-Fuß-Mund)
Pseudomonas aeruginosa
Rickettsia akari
Gonokokken (Pocken)
Enteroviren
Lues II
petechial/Purpura (+/- DIC)
Echoviren
Adenoviren
Rickettsien der Zeckenbißgruppe
Meningokokken
Pneumokokken bei Splenektomie
Endokarditis
hämorrhagische Fieber
Enteroviren
Lues II

Hautbefunde bei Endokarditis

Charakteristischerweise ist die Endokarditis von Hautbefunden begleitet

- Petechien finden sich an den Extremitäten, subungual als Splitterblutungen (s. Abb. 9.33), in den Konjunktiven, enoral oder bei der Fundoskopie retinal
- Janeway-Läsionen sind größere rötlich-hämorrhagische Flecken der Hand- und Fußflächen, die nicht schmerzhaft sind
- Osler-Knoten sind schmerzhafte, subkutane Knötchen, die violett verfärbt sind und vorwiegend in den Fingerkuppen auftreten

Die Hautläsionen entstehen durch septische Mikroembolien oder immunologisch vermittelte Vaskulitiden der kleinen Gefäße.

Exantheme bei Kokkeninfektionen

Ein entscheidendes Erkennungsmerkmal von Meningokokkeninfektionen sind purpuriforme Läsionen, die zu flächenhaften Blutungen konfluieren. In den schwersten Fällen entwickeln sich durch thrombotische Verschlüsse der kleinen



Abb. 9.33 Subunguale Splitterblutung bei einer Endokarditis

Gefäße Nekrosen der Akren (Purpura fulminans). Sehr ähnlich können sich Pneumokokken- und Hämophilusbakteriämien bei Splenektomierten präsentieren.
Bei disseminierten Gonokokkeninfektionen sind papulo-pustulöse Hautläsionen in Kombination mit Arthritiden typisch.

Differentialdiagnose Exanthem

Bei Verdacht auf eine Infektionserkrankung ist eine sorgfältige Inspektion des gesamten Integuments und der Schleimhäute entscheidend.

Medikamentös bedingte Exantheme

Häufig sind Hautausschläge bei Infektionskrankheiten die Folge von antimikrobiellen Medikamenten. Bei den Antibiotika sind vor allem Betalaktame, Cotrimoxazol und Sulfonamide für unerwünschte kutane Wirkungen verantwortlich, doch kommt grundsätzlich jedes Medikament in Frage.
Die Reaktionen können allergischer (IgE-vermittelt, Serumkrankheit) oder nichtallergischer Natur sein. Am häufigsten kommen makulopapulöse Exantheme vor, die an Masern, Röteln oder Scharlach erinnern. Zeitlich treten die Hautausschläge 3–14 Tage nach Therapiebeginn auf. Die Verteilung ist meist stammbetont, symmetrisch und in den großen Hautfalten verstärkt. Ein typisches Ausbreitungsmuster wie beispielsweise bei Masern ist nicht erkennbar. Bei einer Mononukleose führt die Einnahme von Amoxicillin regelmäßig zu einem makulopapulösen Exanthem.
Am zweithäufigsten sind die leicht an ihren juckenden, rötlich-ödematösen Herden erkennbaren urtikariellen Exantheme, denen meist ein allergischvermittelter Pathomechanismus zugrunde liegt.
Medikamentösinduzierte vesikulopustulöse Exantheme sind seltener. Das Erythema multiforme ist durch rötlich-violette Targetläsionen, evtl. mit zentraler Bulla, charakterisiert und tritt bevorzugt an den Streckseiten der distalen Extremitäten auf (s. Abb. 9.34).
Das Lyell-Syndrom zeigt großflächige Nekrolysen der Haut, die die schwersten unerwünschten kutanen Wirkungen von Antibiotika darstellen. Das Lyell-Syndrom tritt vor allem nach Sulfonamidgabe (auch Cotrimoxazol) auf und weist eine hohe Letalität auf.

Parainfektiöse Exantheme

Exantheme können post- oder parainfektiös nach abgeheilter Infektion auftreten und sind eigenständige Krankheitsbilder, die auch durch andere, nichtmikrobielle „Trigger" ausgelöst werden. Differentialdiagnostisch sind sie von Hautausschlägen bei dermatologischen Erkrankungen abzugrenzen (s. Tab. 9.44).



Abb. 9.34 Erythema exsudativum multiforme

Tab. 9.44 **Nichtinfektiöse Exantheme mit Fieber**

- Erythema exsudativum multiforme
- pustuläre Psoriasis
- Reiter-Syndrom
- Morbus Behçet
- idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Sweet-Syndrom
- ATRA-Syndrom
- thrombotische thrombozytopenische Purpura
- Schoenlein-Henoch-Purpura
- leukozytoklastische Vaskulitis
- Kollagenosen
- rheumatisches Fieber
- Kawasaki-Syndrom

Therapie

Neben der für die Infektionskrankheit spezifischen antimikrobiellen Therapie sind für die Hautaffektionen gelegentlich lokale oder systemische Maßnahmen notwendig. Bei ulzerierenden Läsionen (aufgeplatzte Bullae) sind Schüttelmixturen indiziert. Bei juckenden Exanthemen sollten Antihistaminika versucht werden.
Bei klinisch milden Arzneimittelexanthemen muß die Substanz nicht unbedingt sofort ersetzt werden, sondern erst bei eindeutiger Progredienz der Hautbefunde. Kortikosteroide sind nur in Ausnahmefällen indiziert.

Masern

Masern werden durch ein Paramyxovirus verursacht und gehören weltweit immer noch zu den bedeutendsten Kinderkrankheiten. In Entwicklungsländern sterben über eine Million Kinder jährlich an Masern (Letalität bei Mangelernährung 3–15%). In den Industriestaaten sind Masern durch die Impfprophylaxe selten geworden, werden jedoch gelegentlich bei Reiserückkehrern beobachtet. Diese können Kontaktpersonen wegen der hohen Kontagiosität leicht anstekken. Die Morbidität von Masern ist hoch.

Symptomatik

Ca.10 Tage nach Exposition treten
- hohes Fieber
- Husten
- (blutiger) Schnupfen





Abb. 9.35 Masernexanthem

- Konjunktivitis
- Kopfschmerzen

auf. Pathognomonisch sind Koplik-Flecken, weiße, im Durchmesser 1–2 mm große Läsionen auf stark geröteter Mukosa, die an der Innenseite der Wangen auf Molarhöhe und an der Unterlippe lokalisiert sind. 4–5 Tage nach den Erstsymptomen tritt ein makulopapulöses Exanthem mit der Tendenz zu konfluieren auf (s. Abb. 9.35). Es beginnt hinter den Ohren und am Haaransatz und breitet sich auf den Stamm und zentrifugal auf die Extremitäten aus.
Die Diagnose der Masern wird serologisch bestätigt. Ein Titeranstieg ist beweisend; es findet sich eine Leukopenie.

Impfmasern

Unter „Impfmasern" versteht man die Masernerkrankung, die bei Nachlassen der Immunität auftreten kann. Das Krankheitsbild ist den klassischen Masern sehr ähnlich, verläuft aber viel abgeschwächter. Das Exanthem ist ähnlich, die makulopapulösen Läsionen konfluieren weniger.

Komplikationen

Komplizierend sind Verläufe mit Pneumonie oder Enzephalitis (1 : 1000) durch das Masernvirus selbst. Durch die transiente Immunsuppression durch das Masernvirus verursacht, werden bakterielle Superinfektionen begünstigt. In erster Linie sind Otitis media und Pneumonien mit Staphylokokken gefürchtet, die mit einer hohen Letalität einhergehen. Eine seltene Spätfolge (1 : 10^6) ist die subakut sklerosierende Panenzephalitis, bei der sich Nukleokapside intrazerebral akkumulieren, ohne daß das Masernvirus noch vermehrungsfähig ist.

Röteln

Die Röteln werden durch das Rötelnvirus, das zu den Togaviren gehört, verursacht. Der Verlauf ist normalerweise mild. Wegen ihrer Teratogenität sind sie jedoch bei Schwangeren von Bedeutung (Rötelnembryopathie).



a b

Abb. 9.36 Röteln
a) im Gesicht erscheint der Ausschlag schmetterlingsförmig über dem Nasenrücken
b) die Flecken sind etwa stecknadelkopfgroß und etwas kleiner als beim Masernexanthem

Symptomatik

Ca. 17 Tage nach Exposition tritt ein juckendes, makulopapulöses Exanthem auf, das sich erst im Gesicht, dann am Hals und anschließend am Rumpf zentrifugal auf die Extremitäten ausbreitet (s. Abb. 9.36). Den Ausschlag begleiten
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Halsschmerzen
- Arthralgien und Arthritiden
- Lymphknotenschwellungen

Die Lymphknotenschwellungen sind retroaurikulär und okzipital und sollten, zusammen mit dem juckendenden Ausschlag oder Arthritiden, die Diagnose „Röteln" vermutet, lassen. Die Schleimhäute sind kaum beteiligt.
Das Blutbild zeigt eine Vermehrung der Plasmazellen bis auf 10–20%. Der serologische Nachweis von IgM-Antikörpern oder ein Anstieg der IgG-Antikörper bestätigt die Diagnose.

Röteln und Schwangerschaft

Bei jedem Ausschlag bei Schwangeren müssen differentialdiagnostisch Röteln erwogen werden. In den ersten Schwangerschaftsmonaten trägt der Fötus sonst schwere Schädigungen wie
- Mikrozephalie
- Augenmißbildungen
- Innenohrschwerhörigkeit
- Herzmißbildungen

davon. Eine wirkungsvolle Methode, die Rötelnembryopathie zu verhindern, ist die Impfung von Mädchen vor der Geschlechtsreife. Es handelt sich um einen abgeschwächten Lebendimpfstoff, der während einer Schwangerschaft nicht verabreicht werden darf. Der Impfstoff ist rein prophylaktisch gut verträglich.
Andere Infektionen mit Exanthemen, die während der Schwangerschaft auf Infektionskrankheiten mit möglicher fetaler Gefährdung hinweisen, sind
- Toxoplasmose
- Erythema infectiosum (Parvoviren)
- Varizellen
- Masern

Scharlach

Der Scharlach ist heute sehr selten. Im Rachen lokalisierte β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A produzieren erythrogene Toxine, die für das generalisierte Scharlach-Exanthem verantwortlich sind.

Die Erkrankung beginnt plötzlich mit
- Fieber
- Halsschmerzen
- Erbrechen
- flammend rotem Rachen

Nach 2–4 Tagen tritt ein Exanthem auf, das aus dicht-stehenden stecknadelgroßen Läsionen besteht. Die Haut wird dadurch gerötet, etwas rauh und greift sich „samtartig" an. Das Exanthem ist im Gesicht und stammbetont lokalisiert. Typisch sind die periorale Blässe und die Betonung in den großen Hautfalten. Des weiteren sind Mundwinkelrhagaden, eine „Himbeerzunge" und bei Mädchen eine leichte Vulvitis festzustellen. Im Blutbild zeigt sich eine deutliche Eosinophilie. Nach 2–3 Wochen tritt eine Hautschuppung auf, die vor allem an den Handtellern und Fußohlen zu großlamellären Abschilferungen führt.
Die Diagnose des Scharlachs muß klinisch gestellt werden. Der Nachweis der Streptokokken aus dem Rachen gelingt durch den Latex-Schnelltest (Nachweis des Gruppenantigens A) oder durch Kultur. Abgelaufene Infekte lassen sich durch den Nachweis des Antistreptolysin-Titers feststellen.
Differentialdiagnostisch ist das Erythema infectiosum abzugrenzen, das dem Scharlach sehr ähnlich ist. Schuppungen der Hand- und Fußflächen werden auch beim toxischen Schocksyndrom bei Staphylokokken und beim Kawasaki-Syndrom beobachtet.
Therapie der Wahl ist Penicillin (10 Tage), das auch die gefürchtete postinfektiöse Komplikation Rheumatisches Fieber weitgehend verhindert.

Ringelröteln

Die Ringelröteln (=Erythema infectiosum) sind eine schon lange bekannte exanthematöse Kinderkrankheit, die erst vor kurzem einem Erreger, nämlich dem Parvovirus B12, zugeordnet werden konnte. Das Virus ist ein einsträngiges DNS-Virus. Bei Immungesunden verursacht es eine harmlose Kinderkrankheit, bei Personen mit chronisch hämolytischer Anämie aplastische Krisen, bei Immunsupprimierten chronisch-hypogenerative Anämien und bei Schwangeren Aborte. Das Virus repliziert vor allem in Erythroblasten, die das P-Blutgruppen-Antigen exprimieren. Das Parvovirus wird in erster Linie als Kinderkrankheit bei Schulkindern verbreitet, mit zunehmendem Alter nimmt die Seroprävalenz zu. Selten ist von nosokomialen Erkrankungen berichtet worden. Das Virus wird wahrscheinlich infolge Tröpfcheninfektion durch engen Kontakt verbreitet.



Abb. 9.37 Ringelröteln
a) die Wangen zeigen eine scharf gezeichnete Rötung
b) an den Extremitäten erscheint das Exanthem ringartig

Symptomatik

Das Exanthem durchläuft drei Phasen. Zu Beginn treten starke Wangenrötungen mit perioraler Blässe auf. Danach erscheint ein makulopapulöses Exanthem an den Extremitäten, das auf den Stamm übergeht und ein retikuläres, ringförmiges Muster aufweist (s. Abb. 9.37). Dieses Exanthem kann in einer dritten Phase noch über Wochen wechselhaft sichtbar sein und sich bei Temperaturwechsel oder Sonnenbestrahlung verstärken.
Häufig klagen die Patienten über Gelenkschmerzen, und es können echte Arthritiden der Hände und Knie festgestellt werden. Die aplastischen Krisen bei Hämolysen lassen sich leicht mit der zytotoxischen Wirkung der Viren auf die Erythroblasten erklären, die im Knochenmark als riesige Pronormoblasten erkennbar sind. Eine Persistenz der Infektion ist bei Immunsupprimierten beobachtet worden, die eine chronische Anämie entwickeln. Selten enstehen bei Organtransplantierten schwere Pneumonien.
Die Diagnose beruht auf der Serologie. Wirksame antivirale Medikamente sind nicht bekannt. Schwangere sollten den Kontakt mit erkrankten Kindern meiden.

Ringelröteln und Schwangerschaft

Bei Schwangeren führt die fetale Infektion in den ersten 20 Schwangerschaftswochen zu fetalen Schäden, die sich als Anämie, Hydrops und Herzinsuffizienz manifestieren und schließlich zum Tod führen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Bei Hautausschlägen mit Fieber aus prognostischen und epidemiologischen Gründen immer rasch ärztliche Hilfe aufsuchen!

SERVICE Infektionen mit Exanthem

Literatur

Cherry J.D.: Contemporary infectious Exanthems. Clin Infect Dis 1993;16:199–207
State-of-the-art Artikel über die etwas in Vergessenheit geratenen Kinderkrankheiten, die sich mit klassischen Hautausschlägen präsentieren.

Keywords

exanthema, measles, rubella, roeteln, German measles, scarlet fever, scarlatina, fifth disease

9.12 Infektionen bei Reiserückkehrern

Jacques Gubler und Martin Krause

Auf einen Blick

Reisende können sowohl an Infektionen erkranken, die in ihrer Heimat vorkommen, als auch an Krankheiten, die praktisch nur in den Tropen und Subtropen übertragen werden. Bei fieberhaften Erkrankungen nach Reisen muß schematisch vorgegangen werden, da die Symptome tropischer Infektionskrankheiten weder der Bevölkerung noch dem medizinischen Personal geläufig sind.
Erste Aufgabe ist der Ausschluß von potentiell gefährlichen und von hochansteckenden Krankheiten mit gravierenden Folgen bei Weiterverbreitung.

Der Schlüssel zur Diagnose ist die genaue Anamnese. Dabei sind

- Reiseorte
- Verweildauer
- Unterkunfts- und Reiseverhältnisse
- Sexualkontakte
- Impfanamnese
- medikamentöse Vorsorgemaßnahmen

zu klären. Nur wenige Laborbefunde sind für Tropenkrankheiten typisch. Eine Eosinophilie im Blutbild weist auf Wurmerkrankungen mit Gewebeformen hin, sie fehlt weitgehend bei Erkrankungen durch Protozoen wie Plasmodien oder Amöben.
Bei jedem Fieber nach einer möglichen Exposition muß eine Malaria ausgeschlossen werden. Die durch Plasmodien verursachte Malaria gehört zu den gefährlichsten Infektionen, die auf Reisen akquiriert werden können. Sie wird oft als „grippaler Infekt" verkannt. Bei Nichtimmunen kann insbesondere die Malaria tropica durch Hirnbefall, Lungenödem, Niereninsuffizienz und andere Komplikationen zum Tode führen, wenn sie nicht rechtzeitig behandelt wird. Eine korrekte medikamentöse Prophylaxe vermittelt einen gewissen Schutz vor der schweren Erkrankung.

Bei entsprechenden Befunden ist immer an

- hämorrhagisches Fieber
- bakterielle Meningitis
- Typhus
- Cholera

zu denken. Vorsichtsmaßnahmen sind bereits nach dem ersten Kontakt mit dem Patienten zu treffen.
Die häufigste Erkrankung während und nach Reisen außerhalb der Industrieländer betrifft die Reisediarrhoe. Es handelt sich um eine meist selbstlimitierende Erkrankung, am häufigsten verursacht durch toxinbildende E.-coli-Stämme. Seltenere Ursachen von Durchfallserkrankungen sind Viren, andere bakterielle Erreger (Shigellen, Salmonellen, Aeromonas, Campylobacter) oder Parasiten (Giardia lamblia, Amöben, Kryptosporidien).
Infektionen mit Entamoeba histolytica können die Ursache einer Dickdarmentzündung oder von Leberabszessen sein. Viel häufiger ist jedoch die Besiedelung mit E. dispar, die apathogen ist und sich morphologisch nicht von E. histolytica unterscheiden läßt. Der serologische Nachweis von Antikörpern ist ein wichtiger Hinweis für invasive Amöbeninfektionen.
Seltene Ursachen von Fieber bei Reiserückkehrern sind die Rickettsiosen, Arbovirosen, die Leishmaniose, die Bilharziose, die afrikanische Trypanosomiasis, die verschiedenen Filarienformen sowie spezielle Erreger von Lungenentzündungen in Nordamerika (Histoplasmose, Kokzidioidomykose) oder Südostasien (Melioidose).

Fieber und unspezifische Symptome

Bevölkerung und auch medizinisches Personal sind mit den Symptomen und Befunden von Infektionskrankheiten, mit welchen sich Reisende anstecken können, im allgemeinen wenig vertraut. Deshalb vergeht bis zur Diagnose und Einleitung der Therapie oft viel Zeit – mit zum Teil fatalen Folgen. In Entwicklungsländern der Tropen und Subtropen kommen aber nicht nur typische Tropenkrankheiten vor, sondern auch einige in Europa wohlbekannte Infektionskrankheiten; allerdings häufiger und daher mit erhöhter Ansteckungsgefahr als zuhause: z.B. Tuberkulose, HIV-Infektion, Salmonellosen, virale Hepatitis usw. Ähnliches gilt für die sog. Kinderkrankheiten (z.B. Masern). Fieber ist aber auch bei Reiserückkehrern viel häufiger die Folge einer üblichen Infektion (Grippe, Pharyngitis, Pneumonie usw.) als einer nur in den Tropen oder Subtropen endemischen Krankheit. Neben den Reisen in tropische Länder bergen auch Nordamerikareisen ein Infektionsrisiko mit für Europa ungewöhnlichen Pilzen, Protozoen und Bakterien (s. Tab. 9.45).
Die erste Aufgabe zur Abklärung von Fieber bei Reiserückkehrern ist die Erkennung akut lebensbedrohlicher Zustände und gegebenenfalls die Einleitung intensiv-medizinischer Maßnahmen. Daneben müssen hochansteckende oder potentiell lebensgefährliche Erkrankungen ausgeschlossen werden. Unter die hochansteckenden Krankheiten fallen Arbovirosen, wie das Lassa- oder das Ebola-Fieber, aber auch Erkrankungen wie Masern. Vorsichtsmaßnahmen im Kontakt mit Körpersekreten sind darum bei Patienten mit Fieber nach Tropenreisen besonders angezeigt. Da die Krankheitssymptome bei Malaria völlig unspezifisch sein können, muß eine Plasmodieninfektion gesucht bzw. mittels Blutaus-

Tab. 9.45 **In Nordamerika vorkommende und für Westeuropa ungewöhnliche Infektionskrankheiten**

Erkrankung	Erreger	Vorkommen
Histoplasmose	Histoplasma capsulatum	Mittlerer Westen
Kokzidioidomykose	Coccidioides immitis	Südwesten (Arizona, Süd-Kalifornien)
Rocky Mountain Spotted Fever	Rickettsia rickettsii	vor allem im Südosten und Mittleren Westen der USA
Babesiose	Babesia microti	Küstenregion Neuenglands
Tularämie	Francisella tularensis	vor allem zentrale Südstaaten der USA

strich ausgeschlossen werden. Kommt keine Diagnose zustande, muß in regelmäßigen Abständen eine Re-Evaluation durchgeführt und insbesondere die Untersuchung auf Malaria wiederholt werden.
Importierte Infektionskrankheiten lassen sich auf Grund ihrer Inkubationsperiode einteilen (s. Tab. 9.46). Die meisten Reisekrankheiten lassen sich durch Vorsorgemaßnahmen verhindern. Eine kompetente Beratung und korrekte Impf- und Medikamentenprophylaxe sind deshalb obligat (s. Beitrag Infektionsprophylaxe).

Tab. 9.46 **Inkubationszeiten für „tropische" Infektionskrankheiten**

kurze Inkubationszeit* (< 10 Tage)
Typhus, Paratyphus
Arbovirosen inklusive Gelbfieber und Dengue
Leptospirosen
disseminierte Gonorrhoe
Masern

mittlere Inkubationszeit* (10–21 Tage)
Malaria (P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae)
hämorrhagische Fieber inklusive Lassa, Ebola, Marburg
Rickettsiosen
afrikanische Trypanosomiasis (Schlafkrankheit)
Brucellose

längere Inkubationszeit* (> 21 Tage)
virale Hepatitis (A, B, C, E)
humanes Immundefizienz Virus (HIV)- Infektion
viszerale Leishmaniose
Amöben-Leberabszeß
Filariose
Schistosomiasis (Bilharziose)
Tuberkulose

* die Inkubationszeiten können stark variieren und sind nicht als Absolutwerte zu nehmen

Diarrhoe

Epidemiologie

Etwa 8% der Reisenden aus Westeuropa entwickeln Durchfall bei Aufenthalt in Nordamerika, Australien oder Neuseeland, 8–20% im nördlichen Mittelmeerraum, Karibik und Pazifik, während bis zu 50% bei Reisen nach Zentral- und Südamerika, Asien oder Afrika an Diarrhoe erkranken. Verantwortlich sind in erster Linie enterotoxinbildende Stämme von E. coli, seltener andere Erreger. Die Übertragung erfolgt durch kontaminierte Nahrungsmittel und Wasser. Junge Touristen und Reisende, die Nahrungsmittel mit hohem Kontaminationsrisiko konsumieren (Salate, ungekochtes Gemüse, Eiswürfel, Nahrung von Straßenhändlern), erkranken häufiger. Reisende mit fehlender Magensäureproduktion und gestörter Abwehr des Darmes sowie solche, bei denen Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen schwerwiegende Folgen haben können (Herzkranke unter Diuretikatherapie, Patienten nach Schlaganfall, Niereninsuffiziente usw.), sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Kleinkinder erkranken häufiger, schwerer und sind länger symptomatisch als Erwachsene.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Reisediarrhoe tritt bald nach Ankunft im Reiseland auf, mit einem Maximum am 3. Tag und häufig zweiter Erkrankungsphase zwischen dem 10. und 30. Tag. Sie kann auch erst nach Rückkehr auftreten. Die Symptome dauern 2–4 Tage. Meist besteht ein milder Verlauf mit weniger als 5 Stuhlentleerungen pro Tag. Beschwerden wie Bauchkrämpfe sind häufig (50%), Nausea, Erbrechen und geringgradiges Fieber seltener (10–25%). Dem Stuhl kann Schleim und Blut beigemischt sein, was zusammen mit Fieber als dysenteritische Form der Diarrhoe bezeichnet wird. Da die Erkrankung meist selbstlimitierend verläuft, sind bei akuten Fällen initial keine diagnostischen Maßnahmen notwendig. Eine Abklärung wird nötig, wenn die Diarrhoe in ihrer dysenteritischen Form persistiert oder nach Rückkehr länger als 14 Tage anhält (bei etwa 1% der Reisenden). In solchen Fällen sind Amöben, Lamblien, bakterielle Erreger sowie vereinzelt Helminthen zu finden, doch bleiben zwei Drittel auch nach ausgedehnten Untersuchungen ätiologisch ungeklärt.
Der mikroskopische Nachweis von Leukozyten im Stuhl sowie ein positiver Test für okkultes Blut sind Hinweise für eine dysenteritische Erkrankung und sollten vor allem bei Fieber an invasive Erreger denken lassen (Shigellen, Salmonellen, enteroinvasive und enterohämorrhagische E. coli, Campylobacter jejuni, Aeromonas und Plesiomonias, selten Amöben). Bei vorheriger Antibiotikagabe kommt auch eine pseudomembranöse Kolitis, verursacht durch Clostridium difficile, in Betracht.
Differentialdiagnostisch muß bei Durchfall in tropischen Gebieten auch an eine Malaria, an die Initialsymptome eines Abdominaltyphus oder (sehr selten) an Cholera gedacht werden.

Therapie

Auf Grund des selbstlimitierenden Charakters der Reisediarrhoe sind primär keine spezifischen Maßnahmen notwendig. Reisenden kann die Selbsttherapie empfohlen werden (s. Abb. 9.38). Neben einer ausreichend großen Flüssigkeitsmenge müssen Zucker und Salz zugeführt werden. Diese Flüssigkeitszufuhr kann durch Antiemetika unterstützt werden. Als durchfallhemmendes Mittel hat sich das symptomatisch wirkende Loperamid bewährt. Es ist jedoch wegen

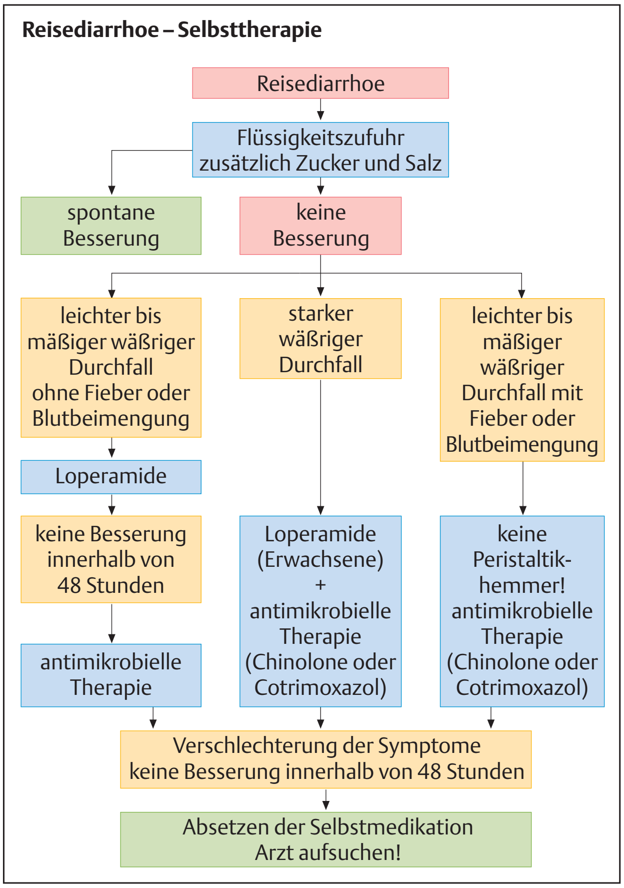


Abb. 9.38 Reisediarrhoe – Selbsttherapie (nach Steffen 1996)

eventueller Verschlechterung der Symptome bei dysenterischen Formen als Monotherapie kontraindiziert. Calmodulin-Hemmer, wie Zaldaride, erwiesen sich in Tests ebenfalls wirksam, sind jedoch nicht im Handel erhältlich. Bei blutiger Diarrhoe mit Fieber scheint eine empirische Antibiotikatherapie sinnvoll.

Prophylaxe

Zur Prophylaxe von Reisediarrhoe sind Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit Nahrungsmitteln und Trinkwasser zwar wirkungsvoll, jedoch für die meisten Reisenden schwer einzuhalten. Neben rohem Gemüse, nicht selbst geschälten Früchten, Leitungswasser oder Eiswürfeln beinhalten roher Fisch, nicht durchgekochtes Fleisch sowie Nahrungsmittel, die von Straßenhändlern angeboten werden, ein hohes Infektionsrisiko. Eine medikamentöse Prophylaxe mit Wismuth-Salizylat ist wirksam, aber nicht immer erhältlich und unangenehm. Im allgemeinen ist von einer Antibiotikaprophylaxe wegen der Nebenwirkungen und Resistenzentwicklung abzuraten. Eine Ausnahme sind Menschen mit erheblichem Risiko und solche, die durch eine Diarrhoeepisode nicht beeinträchtigt werden wollen oder können. In diesen Fällen ist eine Prophylaxe mit Cotrimoxazol, Doxycyclin oder Chinolonen zu erwägen.

Malaria

Grundlagen

Epidemiologie

Malaria ist weltweit die wichtigste parasitäre Erkrankung, an der pro Jahr zwischen 1,5–2,7 Mio Menschen sterben. Nach Schätzungen der WHO lebten 1993 ein Drittel der Weltbevölkerung oder 2 Milliarden Menschen in Gebieten, in denen Malaria übertragen wird. Dies betrifft in erster Linie die Länder Afrikas südlich der Sahara, Teilgebiete Asiens, Zentral- und Südamerikas sowie des Südpazifiks. Die Übertragungsrate kann innerhalb eines Landes regions- und jahreszeitlich abhängig variieren. In westlichen Industrieländern, in denen z. T. noch bis Mitte dieses Jahrhunderts Malaria endemisch vorkam, treten in neuerer Zeit Malaria-Erkrankungen vorwiegend bei Reiserückkehrern aus tropischen Gebieten auf. Das Ansteckungsrisiko ist dabei vor allem in Ost- und West-Afrika hoch mit 7–24 Fällen pro 100 Reisenden und Monat ohne Prophylaxe, wobei die Mortalität pro 100000 Personen und Monat bis zu 480 Todesfälle betragen kann. Selten wird Malaria durch eingeschleppte Anopheles-Mücken in Europa direkt als sog. Flughafen-Malaria übertragen. Über einzelne Ausbrüche, bei denen sich einheimische Anopheles-Mücken an Malaria-Trägern infizierten und die Infektion weitergaben, wurde in westlichen Ländern berichtet. Eine Übertragung durch infizierte Blutprodukte ist möglich, aber selten.

Ätiopathogenese

Malaria wird durch 4 Arten von Plasmodien (einzellige Parasiten) verursacht: Plasmodium falciparum als Erreger der Malaria tropica, Plasmodium vivax und Plasmodium ovale der Malaria tertiana, Plasmodium malariae der Malaria quartana. Entwicklungszyklus und Übertragung siehe Abbildung 9.39, Pathogenese der Malariainfektion Plus 9.26.
Die Erreger werden von Stechmücken der Gattung Anopheles auf den Menschen übertragen und entwickeln sich zuerst ohne klinische Symptome in der Leber (kurze Leberphase), um dann Erythrozyten zu befallen. Die Vermehrung und Reifung der Parasiten (Schizogonie) führt schließlich zum Platzen der roten Blutkörperchen, zur Freisetzung der Erreger und zur erneuten Erythrozyteninfektion. Nach einigen Zyklen entwickeln sich sexuelle Formen (Gametozyten), die sich selbst nicht mehr weiterentwickeln, jedoch die Grundlage für die Infektion der Anopheles-Mücken bilden (s. Abb. 9.39, Phase 1–5). Die erythrozytäre Entwicklungszeit der Parasiten ist artabhängig und beträgt 72 h für P. malariae, 48 h für die anderen Arten. Bei einer Synchronisation der Parasitenentwicklung kommt es zu dem chrakteristischen Ver-

lauf mit Fieberattacken, bei der Malaria quartana alle 4 Tage, bei der Malaria tertiana alle 3 Tage. Bei der Malaria tropica ist eine Synchronisation nicht bekannt.
Bei P. ovale und P. vivax können Leberformen (Hypnozoiten) über mehrere Monate bis zu Jahren asymptomatisch bleiben und später zu Rückfällen führen. Die Ursache von P.-malariae-Rezidiven nach Verlassen des Malariagebiets sind nicht spezielle Leberformen, sondern die Reaktivierung einer latenten nicht manifesten Infektion.

Malaria – Übertragung und Entwicklungszyklus

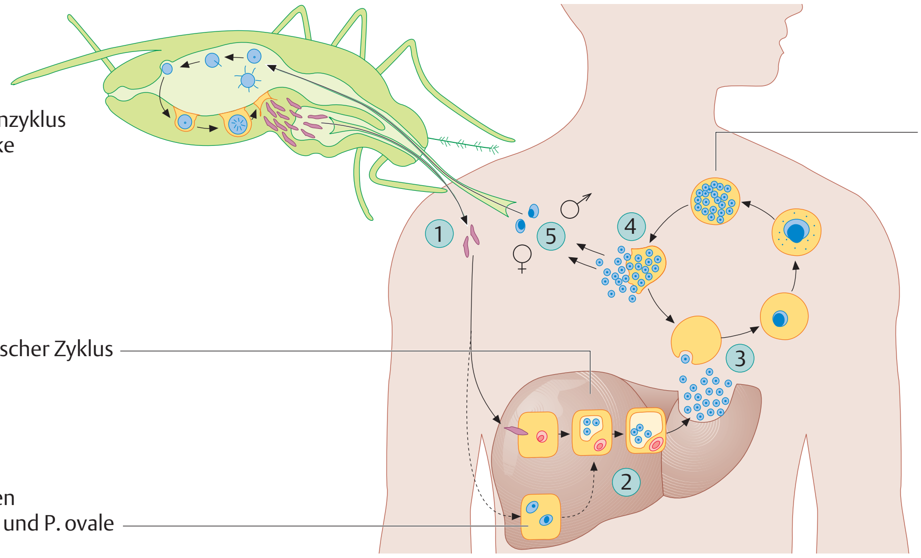


Abb. 9.39 Malaria – Übertragung und Entwicklungszyklus

PLUS

9.26 Pathogenese der Malariainfektion

Das Eindringen der Plasmodien in die roten Blutzellen ist abhängig von der Bindung an spezifische Rezeptoren.
Für P. vivax sind dies Oberflächen-Antigene der Erythrozyten (Duffy-Faktor). Westafrikanische Bevölkerungsgruppen, denen dieser Faktor fehlt, erkranken deshalb nicht an P.-vivax-Malaria.
Vererbte Blutkrankheiten, wie die β-Thalassämie, die Sichelzellanämie oder die melanesische Ovalozytose, scheinen in ihrer heterozygoten Form eine verstärkte Resistenz gegenüber der Infektion mit Malariaerregern zu bewirken. Dieses Phänomen führt zu einem Selektionsvorteil für das Sichelzell-Gen in malariaexponierten Bevölkerungsgruppen und erklärt das häufige Vorkommen des Gens bei den Nachkommen der in die Neue Welt entführten schwarzafrikanischen Sklaven.
Von P. falciparum befallene Erythrozyten zeigen an ihrer Oberfläche Vorwölbungen (engl. „knobs“). Diese erleichtern das Ankleben an Endothelzellen in Kapillaren und postkapillären Venolen von Gehirn, Nieren und anderen Organen. Diese Zytoadhärenz hängt von spezifischen Rezeptoren an den Endothelzellen ab. Zytokine, wie der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), deren Produktion durch Plasmodien stimuliert wird, begünstigen das Vorhandensein dieser Endothelrezeptoren. Die Zytoadhärenz ist Bedingung für die Sequestration von parasitierten Erythrozyten in den Kapillaren und erklärt die Tatsache, daß bei einer schweren Malaria tropica nur junge Formen im peripheren Blut vorzufinden sind. Sie ist auch der Grund, weshalb das Ausmaß der Parasitämie im peripheren Blut nur eine beschränkte Aussage über den wirklichen Parasitenbefall zuläßt.
Bei der Infektion mit den übrigen Plasmodienformen fehlt diese Zytoadhärenz. Plasmodien, die von Patienten mit zerebraler Malaria isoliert wurden, zeigen als zusätzliches Phänomen eine Rosettenbildung, die dadurch entsteht, daß Plasmodienbefallene Erythrozyten andere ohne Plasmodien an sich binden. Auf diese Art können in den Kapillaren obstruierende Konglomerate entstehen, die die Mikrozirkulation zusätzlich behindern.

Klinisches Bild und Diagnostik

Der typische Fieberverlauf bei der Malaria ist nicht obligat, weshalb bei jedem Fieber eine Malaria in Betracht gezogen werden muß; das klinische Bild der Malaria ist von der Erregerart abhängig (s. Tab. 9.47).

Tab. 9.47 **Klinisches Bild der Malaria**

	P. falciparum	P. vivax	P. ovale	P. malariae
klinische Form	Malaria tropica	Malaria tertiana	Malaria tertiana	Malaria quartana
Schwere der Erkrankung	+++	++	++	+
tödlicher Verlauf	möglich	selten	selten	selten
Rückfälle	keine	möglich	möglich	möglich
latente Leberformen	keine	vorhanden	vorhanden	keine
Chloroquin-Resistenz	häufig	selten	selten	keine

Symptomatik

Im Frühstadium manifestiert sich die Malaria mit unspezifischen Symptomen wie
- Kopf- und Muskelschmerzen
- Abgeschlagenheit
- spätem Fieber

Lokalisierende Symptome wie Husten, Schmerzen oder Diarrhoe sind nicht selten und können die Diagnose verschleiern. Innerhalb weniger Tage kommt es zur Entwicklung von Fieberschüben.

Phase 1
- Schüttelfrost über Minuten bis einige Stunden oft zusammen mit
- starken Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Brechreiz

Phase 2
- rascher Fieberanstieg mit Temperaturen bis zu 40 °C durch Hämolyse und Freisetzung der Merozoiten

Phase 3
- ausgiebiges Schwitzen mit Fieberabfall

Tachykardie, Tachypnoe, Hypotension sind die begleitenden klinischen Befunde

Schwere Malariaformen werden durch Plasmodium falciparum vor allem bei Nicht-Immunen verursacht. Besonders gefährdet sind
- einheimische Kinder
- Schwangere
- Reisende aus Ländern ohne endemische Malaria
- frühere Bewohner der Malariagebiete, die nach längerer Abwesenheit bei der Rückkehr erkranken

Die schwere und insbesondere die zerebrale Malaria sind auf Grund der hohen Mortalität gefürchtet. Der Organbefall durch Sequestration von parasitenbeladenen Erythrozyten in den kleinen Kapillaren führt zu Koma, Niereninsuffizienz, Lungenödem und Abdominalsymptomen. Ferner können, verstärkt durch die Therapie, schwere Hypoglykämien auftreten (s. Tab. 9.48).
Infektionen durch die anderen Plasmodienarten führen zwar zur fieberhaften Erkrankung, verlaufen jedoch weniger schwer. Hauptkomplikation ist die Milzruptur des akut geschwollenen Organs.
Chronische Malariaerkrankungen führen zur hämolytischen Anämie und Milzvergrößerung bis hin zur tropischen Splenomegalie.
P. malariae kann eine Immunkomplex-Glomerulonephritis verursachen.

Tab. 9.48 **Schwere Malaria – Kriterien**

- zerebrale Malaria
  Bewußtseinsstörung
- schwere normozytäre Anämie
  Hämoglobin < 5 g/dl, Hämatokrit < 15 %
- Niereninsuffizienz
  Oligurie < 400 ml/24 h oder Kreatinin > 265 mmol/l
- Lungenödem oder ARDS (acute respiratory distress syndrome)
- Hypoglykämie
  Blutglukose < 2,2 mmol/l
- Kreislaufkollaps, Schock
  systolischer Blutdruck < 70 mmHg
- spontane Blutungen, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
- wiederholte generalisierte Krampfanfälle
- Azidose
  pH arteriell < 7,25, Bikarbonat im Plasma < 15 mmol/l
- makroskopische Hämoglobinurie

Die genannten Kriterien erfüllen bei Vorhandensein von asexuellen Plasmodienformen im Blut jedes für sich die Definition einer schweren Malaria. Zusätzlich können die folgenden Zustände bei schwerer Malaria auftreten

- ausgeprägte Schwäche
  Unmöglichkeit zu Sitzen oder zu Stehen ohne andere Ursache
- Hyperparasitämie
  > 5 % befallene Erythrozyten in Nicht-Immunen
- Ikterus
  klinisch feststellbarer Ikterus oder Serum-Bilirubin > 50 µmol/l
- Hyperpyrexie
  rektale Temperatur > 40 °C
  (adaptiert nach WHO)

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose der Malaria beruht auf dem Nachweis der Parasiten im Blut. Die typische Morphologie erlaubt dabei die Artbestimmung, wobei stets an die Möglichkeit einer Infektion mit zwei verschiedenen Parasitenarten gedacht werden muß. Da Malaria-Symptome auftreten können, bevor eine nachweisbare Menge von befallenen Erythrozyten vorhanden ist, muß die Untersuchung mehrmals im Abstand von 8–12 h wiederholt werden. Zum Nachweis der Parasiten werden Blutausstriche und sog. dicke Tropfen angefertigt (s. Abb. 9.40). Eine Artbestimmung ist im dicken Tropfen nicht möglich. Die Quantifizierung der befallenen Erythrozyten erlaubt zwar gewisse prognostische Aussagen, kann aber wegen der Sequestration von befallenen Erythrozyten in den Kapillaren (falsch niedrige Befallsraten im peripheren Blut) irreführend sein. Für P. falciparum stehen inzwischen einfache Antigen-Suchteste zur Verfügung (Parasight, ICT Malaria P.f.). Serologische Untersuchungsmethoden für Antikörper sind für die Diagnose einer Akuterkrankung wenig hilfreich.

Differentialdiagnose

Laboruntersuchungen

Beim akuten Anfall finden sich häufig
- Anämie
- Thrombopenie
- Neutropenie
- Erhöhung von Leberenzymen und Bilirubin
- Erhöhung der Entzündungsparameter (z.B. C-reaktives Protein)

Erhöhte Serum-Kreatininwerte können sowohl Folge der prärenalen Niereninsuffizienz durch Exsikkose wie auch Zeichen der renalen Mikrozirkulationsstörung sein.
Da für die Malaria keine pathognomonischen klinischen Befunde zu erheben sind, muß differentialdiagnostisch eine Vielzahl von Erkrankungen erwogen werden. Dabei kommen sowohl einfache virale Erkrankungen des Respirationstraktes in Frage als auch schwerere Erkrankungen, wie z.B. Typhus, Rickettsiosen, Meningitis und Arbovirosen. Bei Vorliegen von Ringformen im peripheren Blutausstrich ohne entsprechende Expositionsanamnese muß auch an die seltene Möglichkeit einer Babesiose gedacht werden.

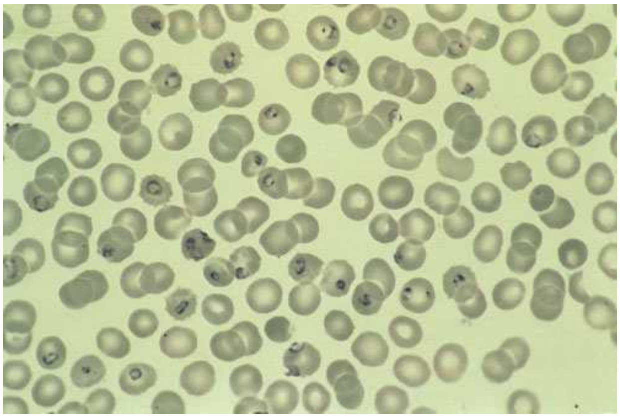


Abb. 9.40 Erythrozytenbefall durch Plasmodium falciparum (Malaria tropica). Deutlich erkennbare Ringformen, Trophozoiten

Therapie

Alle nichtimmunen Patienten mit Malaria müssen behandelt werden (s. Plus 9.27). Ausnahmen bilden fieberfreie Vorbehandelte, bei denen nur noch Gametozyten gefunden werden, sowie asymptomatische Immune in den Malariaendemiegebieten. Resistenzentwicklungen machen die Malariatherapie schwierig. P. falciparum verhält sich gegenüber vielen Malariamitteln resistent, wobei die Resistenzlage je nach geographischer Region variiert und zum Teil rasante Entwicklungen durchmacht. Für den schweren akuten Malaria-Anfall bleibt das Mittel der Wahl Chinin. Da damit nicht alle Plasmodienstadien getroffen werden, muß ein zweites Malariamittel begleitend oder nachfolgend eingesetzt werden. Nach Sicherung der ersten Therapiemaßnahmen empfiehlt sich für den Unerfahrenen die Kontaktaufnahme mit einem spezialisierten Zentrum (s. Service). Die nicht durch P. falciparum verursachten Malariaerkrankungen können im allgemeinen mit Chloroquin behandelt werden, auch wenn vereinzelt Resistenzentwicklungen auch für P. vivax beschrieben worden sind. Wegen der Rezidivgefahr durch Leberformen (Hypnozoiten) muß auf die Chloroquintherapie bei P. vivax und P. ovale eine Primaquin-Therapie folgen. Zuvor muß bei den Patienten ein Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausgeschlossen werden, da sonst bedrohliche Hämolysen erfolgen können. Die frühzeitige Malariatherapie führt zur Heilung, ohne Behandlung hat eine schwere Malaria tropica eine Letalität von 25–50%.

Prophylaxe

Die Malariaprophylaxe beruht auf dem Schutz vor Mückenstichen und der medikamentösen Vorsorge. Anopheles-Mücken sind nachtaktiv, Schutzmaßnahmen sind vor allem ab der Dämmerung bis zum Sonnenaufgang zu treffen. Einen Schutz vor Mückenstichen vermitteln lange Kleidung, insektenabweisende Hautmittel („Repellents"), Moskitonetze oder Mückengitter an Fenstern und Türen. Die korrekt durchgeführte medikamentöse Prophylaxe bietet einen wirksamen Schutz vor der schweren Malariaerkrankung. Da für Reisende in Malaria-Gebiete das Infektionsrisiko sehr hoch sein kann, ist eine kompetente Beratung und der Beginn einer Medikamenten-Prophylaxe rechtzeitig vor Abreise unbedingt zu empfehlen.

PLUS

9.27 Therapie der Malaria

Behandlung der einfachen Malaria

Plasmodium falciparum
Chloroquin (Nivaquine, Resochin)
- 600 mg Base oral, gefolgt von 300 mg Base nach 6 h
- Wiederholung nach 24 h und 48 h

Hinweis
Nur in vereinzelten geographischen Regionen möglich auf Grund weitverbreiteter Resistenz.
Mefloquine (Lariam)
- 3 Tbl zu 250 mg oral, gefolgt von 2 Tbl zu 250 mg oral nach 6 h
- zusätzlich 250 mg nach weiteren 8 h bei Patienten > 60 kg

Hinweis
ZNS-Nebenwirkungen wie Nausea, Gleichgewichtsstörungen, Sinusbradykardie. Eventuell psychische Störungen.
Pyrimethamin - Sulfadoxin (Fansidar)
- 3 Tbl zu 25/500 mg

cave!
Sulfonamid-Unverträglichkeit
Hinweis
Resistenz in Asien und Zentral-/Ostafrika
Halofantrin (Halfan)
- 3 Dosen zu 500 mg oral alle 6 h

Hinweis
QT-Verlängerung, EKG-Kontrollen obligatorisch. Nicht nach Mefloquine-Therapie.
Kombinationstherapie
- Chininsulfat oral 3 x 600 mg/d für 7 Tage, gefolgt von Doxycyclin (Vibramycin) oral 200 mg/d für 7 Tage

Plasmodium malariae
Chloroquin (Nivaquine, Resochin)

– 600 mg Base oral, gefolgt von 300 mg Base nach 6 h
– Wiederholung nach 24 h und 48 h

P. vivax, P. ovale
– anschließend Primaquine 15 mg/d oral für 14 Tage
vorher Ausschluß eines Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels

Behandlung der schweren Malaria tropica

Chinin-dihydrochlorid
(kombiniert mit 4 x 600 mg Clindamycin [Dalacin C] i.v.)
initial
– 20 mg/kg i.v. über 4 h (keine Ladedosis, falls Vorbehandlung mit Chinin, Chinidin oder Mefloquine innerhalb 12-24 h)
Erhaltungsdosis
– 10 mg/kg i.v. über 4 h alle 8 h
– Maximum 1800 mg/d
– perorale Therapie sobald möglich
Dosisanpassung
– Reduktion parenterale Dosis ab 3. Tag um 30–50% (5–7 mg/kg alle 8 h) sowie bei Niereninsuffizienz
Therapiedauer
– 7 Tage, Abschlußbehandlung nötig (Doxycyclin, Mefloquin, Sulfadoxin-Pyrimethamin)
Nebenwirkungen
– Hypoglykämie (vor allem Schwangere, Kinder)
– Rhythmusstörungen bei i.v.-Injektion
– QT-Verlängerung
– Tinnitus
– selten Hypotension
– Thrombopenie
– hämolytische Anämie

Chinidin-sulfat
initial
– 10 mg/kg iv über 4 h (keine Ladedosis, falls Vorbehandlung mit Chinin, Chinidin oder Mefloquin innerhalb 12–24 h)
Erhaltungsdosis
– Dauerinfusion 0,02 mg/kgKG/min
– perorale Therapie mit anderem Präparat sobald möglich
Dosisanpassung
– Reduktion der parenteralen Dosis um 30–50%
– ab 3. Tag sowie bei Niereninsuffizienz
Nebenwirkungen
– nie intravenöse Bolus-Injektion wegen Rhythmusstörungen!
– Verlängerung des QT-Intervalls (EKG-Überwachung). Hypoglykämien

Amöbiasis

Synonym: Amöbenruhr
englisch: amebiasis

Grundlagen

Die Amöbiasis ist eine der häufigsten parasitären Erkankungen des Menschen. Nach Schätzungen sind bis zu 10% der Weltbevölkerung Amöbenträger. Die Amöben werden fäkal-oral über kontaminiertes Trinkwasser oder Nahrungsmittel übertragen. Am häufigsten sind untere soziale Schichten in Entwicklungsländern betroffen (Mangel an sanitären Einrichtungen und sauberem Trinkwasser, hohe Wohndichte). In den Industrieländern besteht ein Infektionsrisiko bei psychiatrischen Langzeitpatienten sowie Homosexuellen. Für Reisende in Entwicklungsländer ist das Infektionsrisiko abhängig von Reiseart und Reisedauer.
Der Erreger der Amöbiasis ist ein Darmprotozoon der Spezies Entamoeba histolytica; nur der Mensch ist als Wirt bekannt. Der Parasit kommt entweder in der vegetativen Form als Trophozoit oder als Zystenform vor. Von E. histolytica ist die ca. 10mal häufigere E. dispar abzugrenzen, eine morphologisch identische, aber apathogene Form. Die beiden Formen können bislang nur durch Spezialuntersuchungen (Isoenzym-Untersuchungen, PCR) unterschieden werden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Da nur ca.10% der mit E. histolytica Infizierten manifest erkranken, wird schätzungsweise nur jeder hundertste Ausscheider von mikroskopisch nachgewiesenen Amöbenzysten wirklich krank. Organmanifestationen siehe Abbildung 9.41.

Intestinale Amöbiasis-Formen

Bis zu 90% der E.-histolytica- und alle durch E. dispar verursachten Infektionen präsentieren sich als asymptomatisches Trägertum mit nachweisbaren Zysten im Stuhl. Diese Ausscheidung verschwindet in der Regel spontan innerhalb von Monaten.

Amöbenkolitis

Eine Amöbenkolitis entwickelt sich schleichend über 1–4 Wochen. Sie ist gekennzeichnet durch
- Abdominalschmerzen
- Tenesmen
- wäßrige, schleimig-blutige Durchfälle
- in mehr als 30% der Fälle Fieber
- häufig tiefsitzende Rückenschmerzen

Im Gegensatz zur bakteriellen Ruhr sind die Patienten nur selten in ihrem Allgemeinzustand beeinträchtigt. Komplikationen sind selten. Bei Kleinkindern, Schwangeren oder unter Kortikosteroidtherapie kann die Amöbenkolitis jedoch einen fulminanten Verlauf zeigen. Die Sterblichkeit steigt dann von $<1\%$ auf $>40–50\%$ an.
Bedenkliche Zeichen sind
- schwere allgemeine Beeinträchtigung (Fieber $>40\,°C$, Dehydration, Schwäche)
- klinisch akutes Abdomen
- radiologischer Nachweis eines toxischen Megakolons mit oder ohne Perforation

Eine Peritonitis durch freie Perforation oder bakterielle Durchwanderung durch die entzündete Darmwand sowie Strikturen sind seltene Folgen ($<1\%$). Eine gelegentlich beobachtete Komplikation ist das Post-Dysenterie-Syndrom, das sich mit chronischer Diarrhoe und Abdominalschmerzen, die trotz vorangegangener adäquater Therapie auftre-

ten, manifestiert. Ein Erregernachweis gelingt nicht mehr. Weder anti-parasitäre noch andere Therapieformen beeinflussen den Verlauf. Die Prognose ist nach 1–2 Jahren gut.

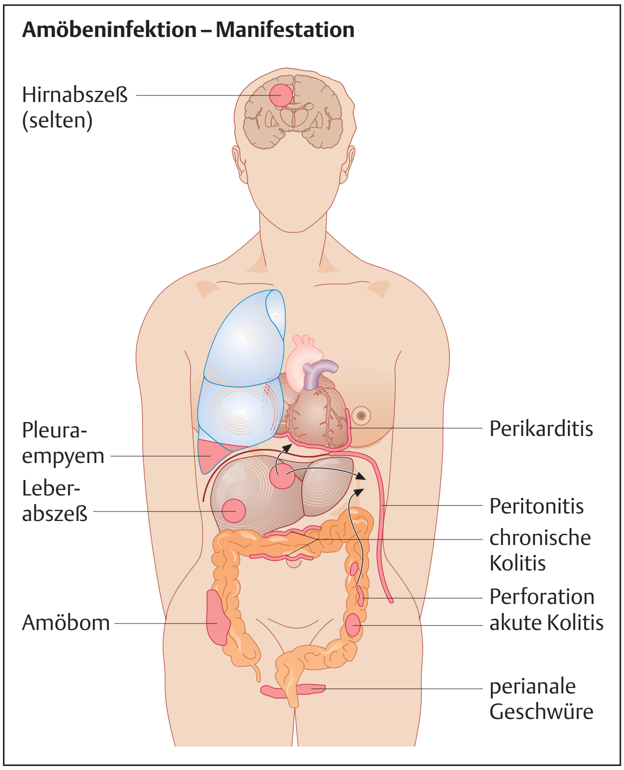


Abb. 9.41 Klinische Manifestationen der Infektion mit Entamoeba histolytica. Am häufigsten ist der intestinale Befall mit akuter und chronischer Kolitis, extraintestinal stehen Leberabszesse im Vordergrund

Chronische intestinale Amöbiasis-Formen

Chronische Amöbenkolitis

Die chronische Form einer Amöbenkolitis (nicht-dysenteritische Kolitis) ist in ihrer Manifestation ähnlich einer chronischen idiopathischen Darmentzündung und auch endoskopisch nur schwer davon zu unterscheiden. Es ist deshalb äußerst wichtig, vor der Therapie einer Colitis ulcerosa oder eines Morbus Crohn eine Amöbeninfektion auszuschließen.

Amöbom

Eine chronische granulomatöse Entzündung der Dickdarmschleimhaut kann zur Ausbildung eines Pseudotumors oder Amöboms führen. Es liegt meist im Zökum und ist klinisch nicht von malignen Tumoren zu unterscheiden. Die Diagnose wird mit einer Biopsie gesichert.

Extraintestinale Infektionen

Leberabszeß

Der Leberabszeß stellt die häufigste Form der extraintestinalen Amöbeninfektionen dar. Zwei Drittel der Patienten haben weniger als 10 Tage Symptome mit Fieberund rechtsseitigen Oberbauchschmerzen. Hauptbefund ist in allen Fällen eine schmerzhaft vergrößerte Leber, die besonders empfindlich auf Erschütterungen reagiert. Ein Durchbruch in die Bauchhöhle ist möglich. Ein Drittel der Patienten erkrankt subakut mit Beschwerden über zwei Wochen, wo nicht das Fieber, sondern Gewichtsverlust, allgemeine Malaise sowie die Lebervergrößerung im Vordergrund stehen. Gastrointestinale Symptome wie Nausea, Erbrechen oder Durchfall sind selten.

Lungenabszesse

Ein Pleuraerguß ist häufig Zeichen einer sympathischen Pleuraentzündung, kann aber auch Ausdruck eines Pleuraempyems auf Grund einer Infektionsausbreitung sein. Ein Perikardreiben oder peritoneale Symptome sind Zeichen einer Abszeßperforationin den Herzbeutel oder in die freie Bauchhöhle.

Kutane Amöbiasis

Nach Darmperforation oder Operation sowie durch Schmierinfektion im Perianalbereich kann es selten zu einer chronischen Hautentzündung kommen.

Diagnostisches Vorgehen

Zur Diagnose einer Amöbenkolitis muß bei entsprechender Expositionsanamnese und Klinik der Erregernachweis im Stuhl oder in kolonoskopisch entnommenen Schleimhautbiopsien angestrebt werden. Nur eine dreimalige Stuhluntersuchung erbringt in > 90 % den Amöbennachweis. Die Endoskopie zeigt das Bild einer ulzerösen Kolitis mit einer relativ typischen, aber nicht spezifischen Präsentation.
Serologische Untersuchungen weisen in > 85–95 % der Patienten mit invasiver intestinaler Amöbiasis bei einer Krankheitsdauer von mehr als einer Woche eine Antikörperbildung nach. Sie fallen bei Infektion mit E. dispar negativ aus. Stuhluntersuchungen auf Leukozyten sind wenig aussagekräftig, da diese aufgelöst werden, hingegen fällt bei einer invasiven Darmamöbiasis die Suche nach okkultem Blutpositiv aus. ELISA-Tests im Stuhl zum Nachweis der 170-kD-Untereinheit des Adhäsionsproteins von E. histolytica werden z. Z. evaluiert. Sie könnten eine Unterscheidung zwischen E. histolytica und E. dispar ermöglichen.
Die Diagnose eines durch Amöben verursachten Leberabszesses beruht auf der Ultraschalluntersuchung oder der Computertomographie (etwas höhere Treffsicherheit) und gleichzeitigem Antikörpernachweis im Blut. Dabei muß beachtet werden, daß Antikörper zu Krankheitsbeginn fehlen können. Nur etwa ein Drittel der Patienten mit Leberabszeß scheidet gleichzeitig E. histolytica im Stuhl aus. Die diagnostische Abszeßpunktion ist selten zum Ausschluß eines pyogenen Abszesses nötig.
Sicherung der Diagnose Amöbiasis
- typische Klinik und Anamnese
- Nachweis von Trophozoiten mit phagozytierten Erythrozyten im Stuhl
- typischer endoskopischer Aspekt der Kolitis
- sonographischer oder computertomographischer Abszeßnachweis in der Leber
- positive Serologie

Differentialdiagnose (s. DD 9.6)

DD 9.6 Differentialdiagnose Amöbeninfektion

Amöbenkolitis
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- invasive bakterielle Kolitis (Shigellen, Campylobacter, Yersinien, Salmonellen, enteroinvasive und enterohämorrhagische E. coli, Clostridium difficile, Tuberkulose)

Amöbom
- Kolonkarzinom
- perityphlitischer Abszeß
- Tuberkulose

Amöben-Leberabszeß
- pyogener Leberabszeß (häufig ältere Patienten mit Gallenwegserkrankungen)
- Echinococcus-Zyste
- maligne Leberveränderungen (hepatozelluläres Karzinom, Nachweis durch Tumormarker wie α-Fetoprotein)
- benigne Leberveränderungen (Leberzirrhose, Hämangiome, Adenome, Zysten usw.)

Therapie

Wegen der bislang nur schwer möglichen Unterscheidung zwischen E. histolytica und E. dispar gilt als Regel, daß in Endemiegebieten nur symptomatische Personen mit Amöbennachweis im Stuhl therapiert werden. Bei asymptomatischen Ausscheidern in Industriestaaten empfiehlt sich der serologische Antikörpernachweis. Fällt dieser positiv aus, so ist die Indikation für eine Therapie (außer bei Vorgeschichte einer invasiven Amöbenerkrankung mit adäquater Therapie) ebenso gegeben wie bei symptomatischen Patienten. Medikamente der Wahl sind die Nitroimidazole (Metronidazol, Ornidazol). Zur Elimination von Zystenformen muß bei der intestinalen Amöbiasis eine Therapie mit intraluminal wirkenden Medikamenten angeschlossen werden. Die Punktion oder Drainage ist gelegentlich bei großen, insbesondere im linken Leberlappen oder subkapsulär liegenden Leberabszessen indiziert. Die medikamentöse Therapie ist in Plus 9.28 zusammengefaßt.

PLUS

9.28 Therapie der Amöbeninfektion

Leberabszeß
Metronidazol
Dosierung
- 3 x 750 mg/d oral für 10 Tage
- 4 x 500 mg/d i. v. für 10 Tage
- 2,4 g oral Einmaldosis für 1–2 Tage

oder
Ornidazol
- 2 x 500 mg/d oral für 10 Tage

schwere Kolitis
Metronidazol
Dosierung
- 3 x 750 mg/d oral für 10 Tage

oder
Ornidazol
- 2 x 500 mg/d oral für 10 Tage

leichte Kolitis
Tetracyclin*
Dosierung
- 3 x 250 mg/d oral für 10 Tage

oder
Erythromycin*
- 4 x 500 mg/d oral für 10 Tage

zusätzlich für alle Infektionen
Diloxanide furoate
Dosierung
- 3 x 500 mg/d oral für 10 Tage

oder
Paramomycin
- 3 x 10 mg/kgKG/d oral für 10 Tage

* falls Unverträglichkeit für Nitroimidazole. Sorgfältige Überwachung zum Ausschluß einer Leberinfektion

Leishmaniose

Synonyme: Kala Azar, Orientbeule, Uta, Espundia, Baghdad-Ulkus usw.
englisch: leishmaniasis

Grundlagen

Die Leishmaniose wird durch weltweit verbreitete Protozoen verursacht. Überträger der Leishmanien sind Sandmükken (Phlebotominae). Es wird zwischen systemischen (viszeralen) und lokalen Infektionen unterschieden. Die viszerale Leishmaniose, auch Kala Azar genannt, wird in Indien und Afrika vorwiegend durch L. donovani, im Mittelmeerraum inklusive Südeuropa mit Spanien, Frankreich und Italien durch L. infantum und in Lateinamerika durch L. chagasi verursacht. Bei der lokalen kutanen Leishmaniose wird die Form der Alten Welt (vor allem verursacht durch L. tropica, L. major und L. aethiopica) von derjenigen der Neuen Welt (mit L. mexicana, L. braziliensis und anderen Spezies) abgegrenzt. Leishmanien sind intrazelluläre Parasiten der Makrophagen. Ihre Abtötung beruht auf der durch T-Lymphozyten vermittelten zellulären Immunität.

Klinisches Bild und Diagnostik

Viszerale Leishmaniose

Nach einer Inkubationszeit von einigen Monaten entwickelt sich meist schleichend eine Symptomatik mit
- Fieber
- allgemeiner Schwäche
- Gewichtsverlust

Nur etwa 1/6 der Infizierten erkranken, betroffen sind vorwiegend Kinder. Klinisch imponieren
- Hepatosplenomegalie
- ein leichter Ikterus
- vergrößerte Lymphknoten

Labormäßig stehen die Panzytopenie und die Hypergammaglobulinämie im Vordergrund. Bei längerem Verlauf treten Kachexie und Hypalbuminämie auf, wodurch Superinfektionen begünstigt werden.
Die viszerale Leishmaniose bei HIV-Infizierten wurde vor allem in Spanien und Italien beobachtet (L. infantum). Neben klassischen Formen kommen auch atypische Präsentationen vor ohne vergrößerte Milz und mit diffusem Organbefall. Die Erreger können in den Makrophagen der Lunge, der Darmschleimhaut und der Haut nachgewiesen werden.
Die Diagnose der Leishmaniose beruht auf dem mikroskopischen Nachweis der amastigoten (unbegeißelten) Erreger in Makrophagen der Gewebe oder insbesondere des Knochenmarks (Donovan-Körperchen). Eine Alternative stellt die Kultur dar, die in Speziallabors angeboten wird. Die Artdifferenzierung ist sehr aufwendig. Indirekt kann die Infektion auch mittels serologischem Nachweis von Antikörpern nachgewiesen werden. Abbildung 9.42 zeigt das Beispiel einer Knochenmarkinfiltration.

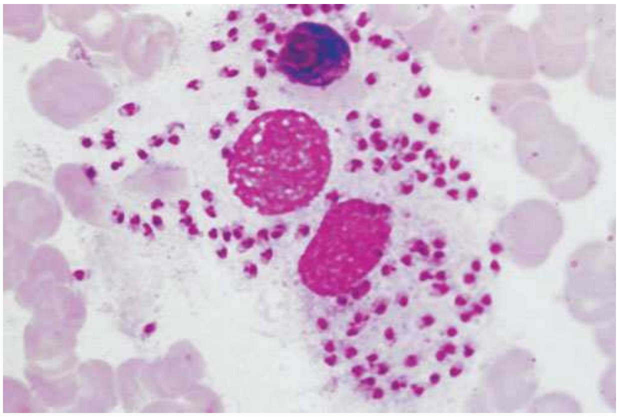


Abb. 9.42 Knochenmarkbefall durch Leishmanien. Amastigote einzellige Parasiten in Makrophagen (Donovan-Körperchen)



Abb. 9.43 Hautbefall mit Leishmania mexicana
Typisches verkrustendes, wenig nässendes, immer wieder aufbrechendes chronisches Hautulkus an der Hand (nach Zentralamerikareise)

Lokale Leishmaniose

Die kutanen Formen der Leishmaniose sind sehr vielfältig und reichen von einzelnen oberflächlichen Ulzera bis zu disseminierten Knötchen. An der Stichstelle tritt erst ein kleines Knötchen auf, das nach Wochen größer wird und schließlich ulzeriert. Die Ulkusränder sind leicht erhaben, der Ulkusgrund ist naß belegt oder verkrustet. Systemische Symptome wie Fieber sind selten. Die Läsionen heilen nach Monaten unter Narbenbildung meist spontan ab. In Abbildung 9.43 ist eine kutane Leishmaniose dargestellt, wie sie sich bei einem jungen europäischen Touristen manifestierte. In Lateinamerika kommt eine seltene Form der Schleimhaut-Leishmaniose vor, die durch L. braziliensis verursacht wird. Sie kann zu ausgedehnten Gewebezerstörungen im Gesichtsbereich führen.

Therapie

Bei der viszeralen Leishmaniose werden Antimonpräparate eingesetzt, die mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind. Eine Resistenzentwicklung der Erreger ist zunehmend zu beobachten; alternativ kommen Amphotericin B, Pentamidin und auch das auf experimenteller Basis bereits getestete Interferon-γ in Frage. Die kutane Leishmaniose wird wegen der spontanen Heilungstendenz vorwiegend aus kosmetischen Gründen behandelt, zum Einsatz gelangen je nach Art des Erregers Antimonpräparate, Amphotericin B, Ketokonazol oder Allopurinol.

Schistosomiasis

Synonym: Bilharziose
englisch: schistosomiasis, bilharziasis

Grundlagen

Die Schistosomiasis wird durch Egel der Gattung Schistosoma verursacht. Sie kommt weltweit vor allem in Gebieten mit intensiven Bewässerungskulturen vor (S. japonicum und S. mekongi in Asien; S. haematobium in Afrika und dem Mittleren Osten; S. intercalatum in West- und Zentralafrika; S. mansoni in Afrika, der arabischen Halbinsel und Südamerika). Zwischenwirt sind Süßwasserschnecken, Endwirt der Mensch, seltener Haustiere. Während die chronische Infektion Einheimische und meist Kinder betrifft, können auch Reisende nach dem Baden in verseuchten Gewässern akut erkranken. Die Ansteckung erfolgt durch das Eindringen von Zerkarien durch die Haut. Die adulten Würmer leben in Venen des Pfortadersystems oder der Blasenwand, wo sie durch die Eiablage eine entzündliche Fibrose hervorrufen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Das Eindringen der Larvenformen (Zerkarien) führt selten zu starkem Juckreiz und leichtem Hautausschlag.
Nach variabler Inkubationszeit von 2–12 Wochen (S. japonicum) bzw. 3–7 Wochen (S. mansoni) entwickelt sich ein akutes Krankheitsbild, das sog. Katayama-Fieber, mit

- hohem Fieber
- Schüttelfrost
- generalisierten Muskelschmerzen
- Kopfschmerzen
- Husten
- urtikariellem Hautausschlag
- Appetitlosigkeit
- Bauchschmerzen
- Durchfall

Bei der Untersuchung finden sich eine schmerzhafte Leber und vergrößerte Milz sowie auskultatorisch Rasselgeräusche über den Lungen. Eine Bluteosinophilie ist praktisch immer nachweisbar. Neurologische Ausfälle sind Ausdruck des ZNS-Befalls, insbesondere im Rückenmarkbereich.
Langzeitkomplikationen sind von der Art der Schistosomen abhängig. Bei S. haematobium stehen Harnwegssymptome mit Hämaturie und rezidivierende Infektionen im Vordergrund, die im Spätstadium zu Niereninsuffizienz und Urämie führen können. Blasenkarzinome treten gehäuft auf.
Die intestinalen Bilharziosen (S. mansoni, S. japonicum) führen zu wenig Symptomen, die sich in chronischer Diarrhoe manifestieren. Bei schweren Verlaufsformen bilden sich Pseudopolypen, die zu erheblichem Proteinverlust und Malnutrition führen können. Nicht selten ist das erste Symptom des chronischen Leberbefalls mit fibrotischem Umbau die akute Blutung aus Ösophagusvarizen als Ausdruck des Umgehungskreislaufs bei portaler Hypertonie. Die Leberfunktion ist erhalten. Gelangen durch den portosystemischen Umgehungskreislauf Eier in den kleinen Kreislauf, kann dies zu einer pulmonal-arteriellen Hypertonie und einem Cor pulmonale führen.
Die Diagnose der Schistosomiasis beruht auf dem Nachweis der Eier in Stuhl, Urin oder Darmschleimhaut; einen indirekten Hinweis liefert die positive Serologie. Die chronische Schistosomiasis geht häufig mit einer ausgeprägten Bluteosinophilie einher.

Therapie

Das Mittel der Wahl ist Praziquantel. Die Therapie wird sehr gut vertragen und führt zur Heilung, aber es bleiben fibröse Gewebeveränderungen oder Organschäden zurück. Zur Prophylaxe der Schistosomiasis gehört das Meiden einer Hautexposition mit Süßwasser in den gefährdeten Gebieten.

Afrikanische Trypanosomiasis

Synonym: Schlafkrankheit
englisch: sleeping sickness

Grundlagen

Die Erkrankung wird durch begeißelte Protozoen der Spezies Trypanosoma brucei, Subspezies gambiense oder rhodesiense, verursacht, die in Gebieten Äquatorialafrikas durch Tsetse-Fliegen übertragen werden. Sie verläuft in zwei Stadien

- hämatolymphatisches Stadium I mit Befall viszeraler Organe
- Stadium II mit Befall des ZNS

Ohne adäquate Therapie endet das Stadium II dieser Erkrankung letal. Die Infektion mit dem vor allem in Ostafrika übertragenen T.b.rhodesiense verläuft akuter und führt früher zum ZNS-Befall als die Infektion mit T.b.gambiense. Sie kann insbesondere Touristen betreffen, die in Tierreservaten Ostafrikas von Tsetse-Fliegen gestochen wurden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die klinischen Manifestationen der Infektion sind relativ unspezifisch.
Am Ort des Stiches der Tsetse-Fliege kann ein Ulkus (Chancre) mit regionaler Lymphknotenvergrößerung entstehen.

Das hämatolymphatische Stadium ist charakterisiert durch

- intermittierende Fieberschübe
- Kopfschmerzen
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- flächenhaftes Hautexanthem
- häufig Juckreiz
- passagere Schwellungen von Gesicht, Knöchel oder Handgelenken

Der Befall des Herzens insbesondere durch T.b.rhodesiense kann zu

- Tachykardie
- EKG-Veränderungen
- Herzinsuffizienz

führen.
T.b.gambiense führt zu prominenten Lymphknotenschwellungen, die bei T.b.rhodesiense meist fehlen.
Der Übergang ins Stadium II mit ZNS-Befall findet bei T.b.rhodesiense innerhalb von Tagen bis Wochen statt, bei T.b.gambiense schleichend über Wochen bis Monate. Die Symptome der meningoenzephalitischen Phase beinhalten

- Persönlichkeitsstörungen
- Störungen des Schlafrhythmus mit zunehmender Apathie
- Schlafbedürfnis auch tagsüber
- zunehmende neurologische Ausfälle bis zum Koma

Die Diagnose beruht auf dem Nachweis der Erreger oder serologischen Befunden. Die Trypanosomen können im frühen Stadium aus dem Inokulationsulkus, dem Blut oder den Lymphknoten isoliert werden, im Stadium II aus dem Liquor. Ein Befall des ZNS muß auch schon bei Liquorpleozytose oder Erhöhung des Liquoreiweißes angenommen werden.

Therapie

Die Therapie sollte im Frühstadium erfolgen, da das bei der ZNS-Form verwendete Arsenpräparat z.T. schwere Nebenwirkungen mit sich bringt. Eingesetzt werden im Frühstadium Pentamidin und Suramin, im Spätstadium beider Erreger Melarsoprol. Für T.b.gambiense steht für beide Stadien Eflornithin als Alternative zur Verfügung.

Amerikanische Trypanosomiasis

Synonym: Chagas-Krankheit
englisch: trypanosomiasis

Grundlagen

Erreger ist das begeißelte Protozoon Trypanosoma cruzi. Die Übertragung erfolgt durch Kontamination von Schleimhäuten oder Hautverletzungen mit den parasiteninfestierten Exkrementen der übertragenden Wanzenarten. Weitere Übertragungsmöglichkeiten sind infizierte Bluttransfusionen von asymptomatischen Trägern und die kongenitale Infektion.
T. cruzi befällt vor allem Säugetiere und ist in ländlichen Gebieten Zentral- und Südamerikas von der Südgrenze der USA bis in den mittleren Teil Argentiniens verbreitet. Nach Schätzungen der WHO sind 16–18 Mio Menschen mit T. cruzi infiziert, und jährlich sterben daran etwa 50000 Personen.

Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Die Primärinfektion am Auge führt zur Lid- und Orbitaschwellung (Romana's Zeichen), die etwa 10 Tage anhalten kann. An anderen Körperstellen kann die lokale Vermehrung der Erreger zu einer papulösen Veränderung, dem Chagom, führen. Die akute Erkrankung betrifft vorrangig Kinder und verläuft häufig auf Grund der milden Symptome unerkannt. Die einmalige Parasitämie geht mit

- Fieber
- Unwohlsein
- Appetitlosigkeit
- ödematösen Schwellungen des Gesichtes und der Extremitäten

einher. Selten ist der akute Befall des Herzens, der als Myokarditis mit EKG-Veränderungen und Herzinsuffizienz letal verlaufen kann; er dominiert jedoch den Verlauf des chronischen Stadiums, das sich erst nach Jahren oder gar Jahrzehnten zeigt. Eine progressive Kardiomyopathie mit rechtsbetonter Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen ist das Leitsymptom. Der chronische Befall anderer Organe kann zu Megaösophagus oder Megakolon mit entsprechenden Funktionsstörungen führen. Die chronische Chagas-Erkrankung kann sich bei Immunsuppression durch Medikamente oder das HIV-Virus akut verschlimmern.
Im akuten Stadium beruht die Diagnose auf dem Erregernachweis im Blut. Serologische Untersuchungen sind wegen der mehrwöchigen Verzögerung des Antikörperanstieges von geringer Bedeutung, bilden jedoch die diagnostische Grundlage im chronischen Stadium.
Eine wirksame medikamentöse Therapie steht derzeit nicht zur Verfügung; die chronischen Organschäden werden supportiv behandelt.

Zystizerkose

Als Zystizerkose wird die Gewebeinfektion mit Larven des Schweinebandwurmes, Taenia solium, bezeichnet. Die Infektion erfolgt durch die orale Aufnahme von Wurmeiern, aus denen nach der Magenpassage die Larven schlüpfen und durch Wanderung in die verschiedenen Organe gelangen. Die Eier werden von Bandwurmträgern entweder selbst aufgenommen (Autoinfektion) oder auf andere übertragen. Die Zystizerkose kann deshalb auch bei Personen vorkommen, die kein Schweinefleisch essen. Infektionsgebiete sind die Verbreitungsregionen des Schweinebandwurms: Zentral- und Südamerika, Südostasien und die Philippinen.
Der Befall des ZNS spielt klinisch die bedeutendste Rolle. Leitsymptome einer Neurozystizerkose sind Krampfanfälle, bei intraventrikulärer Lokalisation der Hydrozephalus oder durch meningeale Reizung fokale Ausfälle der Hirnnerven oder des Hirnstammes.
Die Diagnose beruht auf dem Nachweis meist multipler Hirnzysten durch die bildgebenden Verfahren (Computertomographie oder Kernspintomogramm). Die serologische Diagnose ist möglich, jedoch schließt eine negative Serologie bei typischen Befunden eine Neurozystizerkose nicht aus.
Zur Therapie werden Praziquantel und Albendazol eingesetzt.

Seltene Parasitosen

Filariosen

Filariosen werden durch Nematoden-Larven verursacht. Sie werden ausschließlich in tropischen Gebieten durch Insekten übertragen, da zur Entwicklung der Würmer in den Mücken eine hohe Umgebungstemperatur nötig ist.

Lymphatische Filariosen

Zu den Erregern der lymphatischen Filariosen zählen Wucheria bancrofti (weitverbreitet in den Tropen), Brugia malayi (Ost- und Südostasien, Südindien, Indonesien) und B. timori (Indonesien). Die adulten Würmer leben in den Lymphgefäßen und Lymphknoten, von wo nach einer Inkubationszeit von 3–8 Monaten die Mikrofilarien ins Blut gelangen. Die Manifestationen der akuten Filariose sind die febrile Lymphadenitis und Lymphangitis, vor allem in der Inguina und am Skrotum lokalisiert. Rezidivierende Entzündungen an Samenstrang und Skrotum führen zu Hydrozele. Die chronische Infektion kann zu Lymphödem bis hin zur Elephantiasis mit vorwiegendem Befall der unteren Extremitäten führen. Die tropische pulmonale Eosinophilie als allergische Reaktion auf die chronische Infektion manifestiert sich mit vor allem nächtlichen asthmatischen Anfällen und sehr hoher Bluteosinophilie.
Die Diagnose beruht im Frühstadium auf dem Nachweis von Mikrofiliarien im Blut, das zwischen 21.00 und 03.00 Uhr entnommen wird. Eine serologische Diagnose ist möglich.
Die Therapie wird mit Diethylcarbamazine durchgeführt.

Vorsicht ist bei möglicher Infektion mit anderen Filarien (Onchozerkose, Loase) geboten, wegen der Gefahr einer akuten Herxheimer-Reaktion.

Onchozerkose

Onchocerca volvulus ist der Erreger der Onchozerkose, die zur sog. Flußblindheit führen kann. Die Krankheit ist in Äquatorialafrika mit Schwerpunkt Westafrika sowie in Gebieten Zentral- und Südamerikas endemisch. Die adulten Würmer leben in subkutanen Knoten, die vorwiegend über dem Beckenkamm, den Hüften oder den Scapulae sowie frei in der Haut zu finden sind. Die Mikrofilarien wandern in die Haut, ins Blut und ins Auge. An der Haut führt die Onchozerkose zu einer Dermatitis mit ausgeprägtem Juckreiz, die an eine Krätze erinnern kann, sowie zu Pigmentstörungen und Atrophie. Subkutane Granulome um die adulten Würmer sind als Knoten palpierbar. Am Auge führt die Entzündungsreaktion um die Mikrofilarien zur Keratitis, Iridozyklitis und Atrophie des Augennervs. Die Onchozerkose ist in den Tropen häufig Ursache für eine Erblindung.
Die Diagnose beruht auf dem Nachweis von Mikrofilarien in Hautbiopsien und serologischen Tests.
Zur Therapie hat Ivermectin wegen geringerer Nebenwirkungen das früher eingesetzte Diethylcarbamazine weitgehend abgelöst.

Blutfilariose (Loa loa)

Die Loa loa ist in Teilen West- und Zentralafrikas verbreitet und wird durch tagaktive Stechfliegen übertragen. Die adulten Würmer wandern ohne klinische Manifestation in der Haut, aber auch in den Konjunktiven und anderen Organen umher. Die Mikrofilarien sind vor allem tagsüber im Blut zu finden. Klinische Hauptmanifestationen sind passagere, schmerzlose lokalisierte Schwellungen (Calabar-Schwellung) an Handgelenken oder Knöchel, seltener Müdigkeit, generalisierter Juckreiz oder Arthralgien.
Die Diagnose erfolgt durch Nachweis von Mikrofilarien im Blut, das um die Mittagszeit entnommen wird, oder serologisch.
Zur Therapie werden Diethylcarbamazine oder Ivermectin eingesetzt.

SERVICE Infektionen bei Reiserückkehrern

Literatur

Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schär M: Health problems after Travel to developing countries. J Clin Inf Dis 156 (1987) 84–91
Klassische Studie, die die Häufigkeit von Erkrankungen nach Reisen außerhalb Westeuropas anhand der Befragung von mehr als 10 000 Touristen untersucht.

Reisediarrhoe
DuPont HL, Ericsson CD: Prevention and treatment of traveler's diarrhea. N Engl J Med 328 (1993) 1821–1827
Übersichtsarbeit, die wesentlich zur Erklärung von Ätiologie, Prävention und Therapie der Reisediarrhoe beiträgt; faßt die Ergebnisse der verschiedenen Methoden zur Prophylaxe des Reisedurchfalls übersichtlich und gut dokumentiert zusammen.

DuPont HL, Capsuto EG: Persistent diarrhea in travelers. Clin Inf Dis 22 (1996) 124–128
Stellt die (spärliche) Literatur zur prolongierten Reisediarrhoe zusammen und gibt Anleitung für ein praktisches diagnostisches und empirisch-therapeutisches Vorgehen.

Malaria
White NJ: The treatment of malaria. N Engl J Med 335, 11 (1996) 800–806
Konzise Zusammenfassung der heutigen Therapiemodalitäten für Malaria.

Wyler DJ: Malaria. Overview and Update. Clin Inf Dis 16 (1993) 449–458
State of the art zu Pathogenese und Klinik der Malaria.

WHO: Severe and Complicated Malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 84, Suppl. 2 (1990) 1–65
Ausführliche Zusammenfassung einer WHO-Expertengruppe zur schweren Malaria.

Miller LH, Good MF, Milon G: Malaria Pathogenesis. Science 264 (1994) 1878–1883
Übersicht über den Wissensstand zur Pathogenese der Malaria.

Amöbiasis
Ravdin JI: Amebiasis. Clin Inf Dis 20 (1995) 1453–1466
State of the art zur Amöbeninfekton in übersichtlicher Form.

Leishmaniose
Pearson RD, de Queiroz Sousa A: Clinical Spectrum of Leishmaniasis. Clin Inf Dis 22 (1996) 1–13
State of the art zur Klinik und Therapie der Leishmaniose.

Schistosomiasis
Davis A: Schistosomiasis. In: Cook GC (ed): Manson's Tropical Diseases. 20 th ed. WB Saunders, London (1996) 1413–1456

Keywords

amebiasis, bilharziasis, cysticercosis, diarrhea, filariasis, leishmaniasis, loa loa, loiasis, malaria, onchocerciasis, schistomasiasis, sleeping sickness, trypanosomiasis

Ansprechpartner

Beratungsstellen
Deutschland
Bernhard-Nocht Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg, Tel 040/31182401, Fax 040/31182400

Institut für Infektions- und Tropenmedizin, Leopoldstr. 5, 80802 München, Tel 089/398844, Fax 089/336112

Schweiz
Schweizerisches Tropeninstitut, Socinstr. 57, 4002 Basel, Tel 061/2848111, Fax 061/2718654

Patientenliteratur

Kretschmer H, Kaiser M: Gesund reisen in fernen Ländern. Gesund leben in warmen Klimazonen. Anleitung zu Selbstdiagnose und Behandlung. Die richtige Reiseapotheke. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-345-0

Medizinischer Reiseratgeber. Herausgabe und Vertrieb: Schweizerische Gesundheitsstiftung RADIX, Stampfenbachstr. 161, 8006 Zürich
Nützliche Angaben zu Vorsorge, Verhalten bei Erkrankung, Reiseapotheke und Adressen von Beratungsstellen in der Schweiz.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Diesfeld HJ, Krause G: Praktische Tropenmedizin und Reisemedizin, Hinweise zur Patientenberatung und Empfehlungen zur Diagnose und Therapie von Tropenkrankheiten. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-108341-7

Lang W: Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-785803-8

9.13 Sexuell übertragbare Erkrankungen

Alfred Eichmann

Auf einen Blick

Synonym: Venerische Krankheiten
englisch: sexually transmitted diseases
Abkürzung: STD

Alle sexuell übertragbaren Krankheiten haben folgende gemeinsame Eigenschaften:
- Infektiosität
- Übertragung überwiegend durch sexuelle Kontakte
- primäre Manifestation hauptsächlich in der Anogenitalregion
- keine Immunität nach Erstinfektion

Die klinische Symptomatik ist, unabhängig vom Erreger, immer gleichbleibend
- Urethritis beim Mann
- Fluor vaginalis und Zervizitis
- anogenitale Ulzerationen
- lokalisierte und disseminierte Exantheme
- gutartige Epitheliome

Die Primärsymptome treten nach unterschiedlichen Inkubationszeiten meist an der Eintrittsstelle des Erregers auf, die Diagnostik erfolgt durch Erregernachweis aus den Läsionen oder spezifischen Antikörpernachweis im Blut. Die Therapie ist erregerspezifisch; aus epidemiologischen Gründen müssen der oder die Sexualpartner in die Behandlung einbezogen werden.

Erregerspektrum
Bakterielle Infektionen
- Gonorrhoe, Lymphogranuloma inguinale, Syphilis, Ulcus molle

Virale Infektionen
- Herpes genitalis, Condylomata acuminata

Infektionen durch Protozoen
- Trichomoniasis

Pilzinfektionen
- genitale Candidiasis

Parasitäre Infektionen
- Skabies
- Pediculosis

Gonorrhoe

Synonym: GO, Tripper
englisch: gonorrhea, clap

Erreger: Neisseria gonorrhoeae
Inkubationszeit: 2–5 (bis 14) Tage
Infektionsmodus: Übertragung der Gonokokken durch Sekret von Schleimhaut zu Schleimhaut
Meldepflicht: anonym für Erkrankte, namentliche Meldepflicht für Therapieverweigerer!

In Deutschland ist bei Neugeborenen die Prophylaxe nach Credé mit 10% Silbernitrat gesetzlich vorgeschrieben (Gono-Blennorrhoe).

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Gonorrhoe ist die häufigste bakterielle Geschlechtskrankheit mit hoher Dunkelziffer. Primär werden Urethra (beim Mann), Zervix, Rektum sowie Pharynx und Tonsillen infiziert. Beim Neugeborenen ist eine Übertragung während der Geburt, beim Erwachsenen eine Übertragung durch Schmierinfektion möglich.
Ca. 10% der Männer und 50–70% der Frauen, die einer Ansteckung ausgesetzt waren, zeigen keine Krankheitssymptome, sie sind asymptomatische Träger der Infektion (unerkannte Infektionsquellen!).

Symptomatik

Bei Männern kommt es zur eitrigen Urethritis mit typischem Brennen beim Wasserlassen, die unbehandelt zu aszendierenden Infektionen (Prostatitis, Deferentitis, Epididymitis) führt. Bei doppelseitiger Deferentitis kann es durch Obliteration der Samenstränge zur Sterilität kommen. Frauen erkranken an einer Zervizitis, eine gleichzeitige symptomatische Urethritis ist eher selten. Unbehandelt aszendiert die Infektion (Endometritis, Salpingitis, Oophoritis, Pelveoperitonitis, Perihepatitis); eine doppelseitige Salpingitis kann durch Obliteration ebenfalls zur Sterilität führen.
Weitere Manifestationen sind Bartholinitis mit Abszeßbildung, pharyngeale Gonorrhoe nach Fellatio oder Proktitis nach Analverkehr, mögliche Fernkomplikationen Gonokokkensepsis, Arthritis, Endokarditis.

Diagnostisches Vorgehen

Entweder mikroskopischer und/oder kultureller Erregernachweis; in Zweifelsfällen Nachweis der Gonokokken-DNA mit Hybridisierungstechnik, PCR oder Ligase-CR. Im gramgefärbten Ausstrichpräparat von Urethra oder Zervix sind die Neisserien mikroskopisch als intrazelluläre gramnegative Diplokokken zu erkennen. Beweisend ist der Nachweis von N. gonorrhoeae auf einem selektiven Medium wie beispielsweise Thayer-Martin.

Differentialdiagnose

Urethritis/Zervizitis durch Chlamydia trachomatitis, Mykoplasmen, Ureaplasmen, Trichomonaden oder andere Bakterien. An eine Doppelinfektion, beispielsweise mit Lues oder HIV, muß immer gedacht werden, weshalb bei allen Patienten nicht nur eine serologische Luesdiagnostik vor und 6 Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt werden sollte, sondern auch das Angebot einer entsprechenden HIV-Diagnostik.

Therapie

Bei der unkomplizierten Gonorrhoe ist eine Einmaldosis ausreichend, Partnerbehandlung!

- Ceftriaxon 250 mg i.m
- oder Spectinomycin 2 g i.m
- oder Ciprofloxacin 500 mg oral

Bei der Neugeborenenkonjunktivitis muß die antibiotische Therapie systemisch erfolgen, lokale Anwendung reicht nicht aus!

Verlaufskontrolle

Kulturell eine Woche nach Behandlungsbeginn.

Erkrankungen durch Chlamydia trachomatis (Serotypen D–K)

Synonym: Chlamydia-trachomatis-Infektion
englisch: Chlamydia infection

Erreger: Chlamydia trachomatis, Serotypen D–K
Inkubationszeit: 7–14 (bis 30) Tage
Infektionsmodus: Übertragung der Chlamydien durch Sekret von Schleimhaut zu Schleimhaut (sexuell, perinatal)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die klinischen Symptome der Chlamydieninfektion entsprechen denen der Gonorrhoe, sind aber im Vergleich dazu eher abgeschwächt und protrahiert. Der Anteil asymptomatischer und oligosymptomatischer Infektionen ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern höher als bei der Gonorrhoe.
Die nichtgonorrhoische männliche Urethritis äußert sich in Dysurie, Schmerzen und Ausfluß aus der Urethra. Als Komplikationen können Prostatitis oder Epididymitis auftreten.
Bei Frauen verläuft die Urethritis durch C. trachomatis meist abgeschwächt bis symptomlos. Als Komplikationen können sich Adnexitis und tuboovariale Abszesse entwickeln, des weiteren Verwachsungen im kleinen Becken, Tubenverschluß (Sterilität, Extrauteringravidität) oder eine von einer Adnexitis ausgehende Perihepatitis. Als Spätkomplikation gelten reaktive Arthritiden, meist HLA-B27-assoziiert.

Diagnostisches Vorgehen

Erregernachweis am Ort der Infektion, entweder kulturell oder direkt mit monoklonalen Antikörpern, Elisa, DNS-Hybridisierung, PCR oder Ligase-CR; serologische Methoden sind nur bei systemischen Komplikationen wie Pelveoperitonitis oder Perihepatitis aussagekräftig. Die Zellkultur nach McCoy (früher Goldstandard) wurde durch PCR und LCR abgelöst.

Differentialdiagnose

Genitalinfektionen durch Mykoplasmen, Gonokokken. Doppelinfektionen möglich.

Therapie

Bei unkomplizierter Chlamydieninfektion ist eine Einmaldosis ausreichend, Partnerbehandlung!
Bei Erwachsenen Tetracyclin oder Chinolone, bei Kindern Erythromycin.

- Azithromycin 1 g oral
- Doxycylin 2 x 100 mg oral, 7 Tage

Im allgemeinen ist die Prognose der Erkrankung gut, da sie auch ohne Behandlung meist folgenlos ausheilt.
Bei Neugeborenen tritt die Chlamydieninfektion als sog. Einschlußkonjunktivitis 5 bis 14 Tage nach der Geburt auf und kann sich auch als afebrile Pneumonie manifestieren.

Syphilis

Synonym: Lues venerea
englisch: syphilis, lues

Erreger: Treponema pallidum
Inkubationszeit: 3 Wochen (10–90 Tage)
Meldepflicht: namenlos (chiffriert) für Erkrankte, namentliche Meldepflicht für Therapieverweigerer!

Ärztliche Verpflichtung, Kontaktpersonen ebenfalls zu diagnostizieren und zu behandeln, außerdem auf die Risiken einer HIV-Infektion hinweisen.

Die Syphilis ist eine zyklische Infektionskrankheit, die als Frühsyphilis (bis 1 Jahr nach Infektion) und Spätsyphilis (mehr als 1 Jahr nach Infektion) verläuft und entweder durch direkten Kontakt (meist sexuell) oder intrauterin (Lues connata) übertragen wird. Hochinfektiös sind die nässenden Haut-oder Schleimhauterosionen und Ulzerationen der Frühsyphilis. Die Übertragung erfolgt durch Haut- oder Schleimhautepitheldefekte, während Manifestationen im Spätstadium nicht oder kaum mehr kontagiös sind. Unbehandelt führt die Infektion zu schweren Organschäden und zum Tod; da die Erkrankung keine Immunität hinterläßt, besteht das Risiko einer erneuten Infektion.

Stadieneinteilung
– Lues I
– Lues II
– primäre, sekundäre und frühlatente seropositive Syphilis

Spätsyphilis
– Lues III
– Lues IV
– spätlatente FTA-ABS positive Syphilis

Klinisches Bild und Diagnostik

Frühsyphilis

Primärstadium, Lues I
Ungefähr drei Wochen nach Infektion entwickelt sich an der Eintrittspforte der Erreger ein hartes, schmerzloses, gerötetes, nässendes und hochinfektiöses Ulkus (harter Schanker, Primäraffekt), 1–2 Wochen später eine begleitende einseitige regionale Lymphknotenschwellung (syphilitischer Primärkomplex). In den meisten Fällen bildet sich der Primäraffekt auch ohne antibiotische Behandlung wieder zurück.

Sekundärstadium, Lues II
Der Übergang zum Sekundärstadium erfolgt ab der 9. Woche nach Infektion mit grippeartigen Allgemeinsymptomen. Hämatogen und lymphogen kommt es zu einer generalisierten Ausbreitung der Spirochäten (Spirochätämie), die fast alle Organe und Gewebe einbezieht. Charakteristisch ist das Auftreten von Exanthemen verschiedenster Morphe (Eruptionsstadium) und wechselhaften Veränderungen; generalisierten makulösen Roseolen folgen stammbetonte makulopapulöse Exantheme, die sich auch ohne Therapie nach Wochen spontan zurückbilden können. Begleitet werden die Hauterscheinungen von einer generalisierten Lymphknotenschwellung, von Schleimhautveränderungen (Plaques muqueuses), Condylomata lata (intertriginös) und einem diffusen kleinfleckigen Haarausfall (Alopecia diffusa areolaris); als Komplikationen werden Iridozyklitis, Hepatitis, Nephritis, Meningitis oder Periostitis beobachtet.
Das Stadium der Frühlatenz ist gekennzeichnet durch eine Rückbildung der klinischen Erscheinungen bei positiv bleibenden serologischen Reaktionen. Zu einem ersten Rezidiv kann es bereits nach Wochen kommen, nach Abklingen des Rezidivs und einer weiteren Periode ohne klinische Zeichen zu weiteren Rezidiven. Die Symptomatik nimmt ab, ebenso die Kontagiosität, im allgemeinen verläuft die sekundäre Lues über 2–3 Jahre.

Spätsyphilis

Unbehandelt kommt es bei ⅓ aller Syphiliserkrankungen nach 2–5 Jahren zu Organmanifestationen. Tertiäre Erscheinungen sind nicht mehr kontagiös, der Erregernachweis fällt negativ aus.
Typisch ist das syphilitische Granulom, eine zur Nekrose neigende spezifische granulomatöse Entzündung. Gummen können überall auftreten, an der Haut, in Organen, in Knochen (Sattelnase), in Gefäßen und im ZNS. Einschmelzung, nekrotischer Zerfall und lokale Gewebezerstörung führen je nach Topographie zu entsprechender Symptomatik. Kardiovaskuläre Komplikationen sind bei der Mesaortitis luica die Ausbildung lebensbedrohender Aneurysmen und Herzinfarktsymptomatik bei Schädigung der Reizleitung.
Die Neurosyphilis tritt meist 10–20 Jahre nach Infektion auf. Intellektueller Abbau bis zur Demenz (progressive Paralyse) ist die Folge einer chronischen Enzephalitis, verminderte Reflexe, Ataxie und Schmerzattacken sind Ausdruck einer Demyelinisierung der Hinterstränge des Rückenmarks (Tabes dorsalis).
Im Verlauf der Erkrankung kommt es bei 60% der Infizierten zur Spontanheilung, bei rund 10% wird die Syphilis zur primären Todesursache.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose der Syphilis setzt sich aus Anamnese, Klinik und serologischem Erregernachweis zusammen. Ein direkter Erregernachweis im Dunkelfeldmikroskop (erkennbar an den 8–12 korkenzieherähnlichen Windungen und den Rotations- und Knickbewegungen) aus dem Sekret des Primäraffekts ist zwar möglich, aber technisch sehr anspruchsvoll.

Serologische Nachweismethoden

Such- und Ausschlußtest
- Treponema-pallidum-Hämagglutinations-Test (TPHA), reaktiv ab der 4.–5. Woche nach Infektion, jahrelang positiv, spezifisch

Bestätigungstest
- Fluoreszenz-Treponema-Antibody-Absorptions-Test (FTA-abs), reaktiv ab der 3. Woche nach Infektion, jahrelang positiv, hochspezifisch

Verlaufstest zur Beurteilung der Aktivität
- Cardiolipintest

als VDRL-Reaktion (Veneral Disease Research Laboratory Test) oder Komplementbindungsreaktion, unspezifisch, Nachweis von Lipoidantikörpern, positiv 4–6 Wochen nach Infektion, wobei die Höhe des IgM-Titers von der Krankheitsaktivität abhängt. Nach erfolgreicher Therapie fällt der Test im Regelfall nach wenigen Monaten negativ aus, niedrige Titer persistieren selten.
Neugeborene gelten dann als infiziert (Lues connata), wenn IgM-Antikörper (IgM-TPAH, IgM-ELISA) nachgewiesen werden.

Differentialdiagnose

Primärstadium
- Ulcus molle, neoplastisches Ulkus

Sekundärstadium
- infektiöse und nichtinfektiöse Exantheme

Tertiärstadium
- granulomatöse Erkrankungen wie Tuberkulose oder Sarkoidose

Die Möglichkeit einer gleichzeitigen Infektion mit Gonorrhoe und HIV-Infektion oder unspezifischer Urethritis bedenken!

Therapie

Mittel der Wahl ist Penicillin; eine Partneruntersuchung und Behandlung muß das Anliegen eines jeden Arztes sein!

Frühsyphilis
- einmalig 2,4 ME Benzathin-Penicillin G i.m.

Spätsyphilis (nicht Neurosyphilis)
- 3 x 2,4 ME Benzathin-Penicillin G i.m.

3 Injektionen als Serie im Abstand von einer Woche

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Neurosyphilis
- 12–24 ME Penicillin G i.v./d

Bei Penicillin-Unverträglichkeit Behandlung mit Tetracyclin oder Erythromycin

Frühsyphilis
- 2 x 100 mg Doxycyclin oral, 15 Tage

Spätsyphilis
- 2 x 100 mg Doxycyclin oral, 30 Tage

Komplikationen

Als Reaktion auf Toxine, die beim Zerfall von Treponema pallidum durch die antibiotische Behandlung entstehen, kommt es in der Hälfte der Fälle 2–8 h nach Therapiebeginn zur Jarisch-Herxheimer-Reaktion (grippale Symptome, Temperaturerhöhung, Verschlechterung oder Auftreten vorher nicht sichtbarer klinischer syphilitischer Läsionen, vor allem bei Behandlung im Frühstadium).

Therapiekontrolle

Nach Therapieabschluß sollten über 24 Monate regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden! Bei der Spätsyphilis ist eine Neurolues in Betracht zu ziehen (Lumbalpunktion). Bei pathologischer Lumbalpunktion sollte eine Behandlung als Neurosyphilis erfolgen. Nach 14 Tagen > 12 ME Penicillin i.v. sind praktisch keine Rezidive zu erwarten (Ausnahme: HIV-Infizierte; häufig ist jedoch eine Reinfektion).

Ulcus molle

Synonym: weicher Schanker
englisch: chancroid, soft chancre

Erreger: Hämophilus Ducreyi
Inkubationszeit: 3–6 Tage
Meldepflicht: wie Syphilis!
Infektionsmodus: direkter genitaler Kontakt, in Endemiegebieten ist die Zahl asymptomatisch infizierter Frauen relativ hoch

Der Erreger des Ulcus molle kommt hauptsächlich in Afrika, Südostasien, Lateinamerika sowie in europäischen Hafenstädten vor.

Klinisches Bild und Diagnostik

An der meist genitalen Eintrittspforte kommt es einige Tage nach Infektion zur Ausbildung linsen- bis münzgroßer weicher schmerzhafter Ulzera. Regionär bilden sich 1–2 Wochen später schmerzhafte Lymphadenopathien, Einschmelzung und Fistelbildung können folgen.
Da ein serologischer Erregernachweis nicht möglich ist, sichert der Direktnachweis des Erregers aus der Primärläsion (Ulkusabstrich, Lymphknotenpunktat) die Diagnose. Gram- und/oder Giemsafärbung zeigen fischzugartig angeordnete, plumpe gramnegative Stäbchen, die als Kultur auf Spezialmedien (mit Faktor X) gezüchtet werden können.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch müssen der syphilitische Primäraffekt und die Donovanose (Calymmatobacterium granulomatis) ausgeschlossen werden.

Donovanose
klinisch keine Lymphadenopathie, Inkubationszeit Wochen bis Monate

Lymphogranuloma venereum
Nicolas-Favre-Erkrankung (Chlamydia trachomatis Serotyp L1–3), flüchtige genitale Primärläsion (2–3 Tage), massive Lymphadenopathie, Erregernachweis direkt durch Zellkultur oder serologisch

Therapie

Partnerbehandlung!
- Ceftriaxon 250 mg i.m.
- Azithromycin als Einmaldosis 1 g oral

Herpes genitalis

Synonym: Fieberbläschen, Herpes progenitalis
englisch: genital herpes

Erreger: HSV-Typ II
Inkubationszeit: 2–5 Tage
Infektionsmodus: Übertragung durch genitale Sekrete, meist rezidivierend, das heißt endogene Aktivierung einer latenten Infektion

Klinisches Bild und Therapie

Zumeist stecknadelkopfgroße prallgefüllte Bläschen an der Haut-/Schleimhautgrenze, isoliert oder gruppenförmig, die nach einigen Tagen platzen und innerhalb von 8–10 Tagen ohne Narbenbildung abheilen.
Während die Behandlung von sich entwickelnden Herpesläsionen nur eine marginale Effizienz zeigt (z.B. Aciclovir 2 x 500 mg) ist eine suppressive Behandlung mit 2 x 400 mg Aciclovir erfolgreicher. Valaciclovir und in Zukunft Famciclovir sind aussichtsreiche Alternativen. Geringe Hoffnungen werden in die Entwicklung eines HSV-II-Impfstoffs gesetzt, der die Rezidivneigung herabzusetzen scheint.

Besonderheiten

HSV-II-Infektionen bei Schwangeren können ein Problem darstellen, weil sich Neugeborene beim Durchtritt durch

den Geburtskanal infizieren können (Herpes generalisatus neonatorum). Das Vorgehen in dieser Situation ist im Einzelfall mit einem kompetenten Geburtshelfer abzusprechen (antivirale Prophylaxe bei Mutter und Kind, eventuell Kaiserschnitt bei intakter Fruchtblase, usw).

Condylomata acuminata

Synonym: Feigwarzen
englisch: venereal wart, acuminate wart

Erreger: HPV 6 und HPV 11
Inkubationszeit: 4 Wochen bis mehrere Monate
Infektionsmodus: überwiegend Sexualkontakte, disponierende Faktoren sind lokale genitale Entzündungen mit Fluor sowie Immunsuppression

Von den Humanen Papillom-Viren (HPV) sind derzeit über 70 Genotypen bekannt, die verschiedene gutartige epitheliale Proliferationen an Haut und Schleimhäuten hervorrufen können.

Klinisches Bild und Diagnostik

Typisch sind einzelne, konfluierende, beetartige oder „blumenkohlähnliche" spitze Kondylome in der gesamten Anogenitalregion; Vagina und Zervix sind selten befallen.
Das klinische Bild ist meist so typisch, daß ein Erregernachweis nicht notwendig ist. Schwieriger zu diagnostizieren sind flache kondylomatöse Veränderungen, die durch Touchierung mit Essigsäure (3–5% für 5 min) sichtbar gemacht werden können. Diagnostisch unklare Situationen lassen sich elektronenmikroskopisch oder molekularbiologisch (DNA-Hybridisierung oder PCR) klären.
Pigmentierte bowenoide Papeln (überwiegend durch HPV 16, 18, 33) mit dem histologischen Bild eines Morbus Bowen gelten als Carcinoma in situ.

Differentialdiagnose

Syphilitische Läsionen (Serologie)
Plattenepithelkarzinome (Histologie)
Bowen-Karzinome (Histologie)

Therapie

Partnerbehandlung und Nachkontrolle!
Lokal konservativ: Läsionen mit Podophyllin 4–25%ig in alkoholischer Lösung betupfen, nach 4–8 h abwaschen
außerdem: Kryotherapie, Elektrokoagulation oder CO_2-Laser-Therapie, antivirale oder immunmodulatorische Behandlung mit Interferon

Besonderheiten

Es gibt zahlreiche Hinweise, daß bestimmte HPV-Typen ätiologisch bei der zervikalen epithelialen Neoplasie (CIN) eine wesentliche Rolle spielen.

Trichomoniasis

englisch: trichomoniasis

Erreger: Trichomonas vaginalis (mehrgeißlige Protozoen)
Inkubationszeit: 3–30 Tage
Infektionsmodus: Sexualkontakt oder Schmierinfektion. Da Trichomonas vaginalis nur fakultativpathogen ist, sind zusätzliche Faktoren, beispielsweise Störung der Vaginalflora, erforderlich, damit es zu einer Infektion kommt.

Klinisches Bild und Diagnostik

10–50% der befallenen Frauen zeigen eine Kolpitis mit weißlich-schaumigem und übelriechendem Fluor vaginalis, die Infektion bleibt meist auf Vagina und Harnröhre beschränkt.
Bei der Mehrzahl der Männer verläuft die Infektion stumm, gelegentlich tritt milde Urethritis oder Prostatitis auf.
Der mikroskopische Erregernachweis sichern die Diagnose (begeißelte bewegliche Erreger im Nativpräparat). In Zweifelsfällen ist eine Kultur auf Spezialmedien möglich.

Differentialdiagnose

Andere Formen der Vaginitis und Urethritis, die kulturell oder im gramgefärbten Direktpräparat nachgewiesen werden können.

Therapie

Partnerbehandlung!
Beseitigung disponierender Faktoren
2 g Metronidazol oral als Einmaldosis

Candidiasis genitalis

Synonym: Genitale Candidose
englisch: Candidiasis

Erreger: in 90% aller Infektionen Candida albicans
Infektionsmodus: Normalerweise besiedeln Hefepilze als Saprophyten die Genitalschleimhäute; führen prädisponierende Faktoren zu einem Ungleichgewicht des vaginalen Milieus, kommt es zu einer raschen Vermehrung von Candida albicans und zu einer entsprechenden Infektion.

Prädisponierende Faktoren
Schwangerschaft, östrogenhaltige orale Kontrazeptiva, Diabetes mellitus, systemische und topische Therapie mit Antibiotika oder Kortikosteroiden, Immunschwäche

Klinisches Bild und Diagnostik

Rötung, Schwellung und Entzündung von Vulva und Vagina bzw. Glans und Präputium. Die Candida-Vulvovaginitis äußert sich in weißen Belägen, weißlich-krümeligem Fluor vaginalis und quälendem Juckreiz. 10–30% der männlichen Sexualpartner zeigen eine Balanoposthitis mit weißlichen Pusteln und Belägen, die abschuppen, sowie lokalen Entzündungszeichen und Juckreiz. Die Erkrankung verläuft zum Teil chronisch-rezidivierend.
Nachweis der Myzelien im Direktpräparat (Methylenblaufärbung) oder Schnellkultur, Ergebnis nach 72–96 h.

Therapie

Am einfachsten Einzeldosis
- Fluconazol 150–200 mg oder
- Itraconazol 200 mg

an 2 aufeinanderfolgenden Tagen.

topisch
- zahlreiche Imidazol-Derivate, galenisch als Creme oder Suppositorien

Bei schwerem Befall, chronischer Candidiose oder häufigen Rezidiven systemisch
- Fluconazol 150 mg/Woche für 6 Wochen oder
- Itraconazol

Immer prädisponierende Faktoren eliminieren.

Skabies

Synonym: Krätze
englisch: scabies

Erreger: Sarcoptes scabiei hominis (Milbe)
Infektionsmodus: enger körperlicher Kontakt mit infizierten Personen

Infektiös sind Weibchen, Larven und Nymphen auf der Hautoberfläche. Größe der Skabiesmilbe ca. 0,2 mm. Weibchen graben Gänge in die oberflächlichen Hautschichten und legen dort Eier.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Trias
- Milbengänge
- Pyodermie durch Kratzen
- generalisierts Ekzem mit überwiegend nächtlichem Juckreiz

ist beweisend für eine Scabiesinfektion. Bevorzugt sind Skabiesgänge an den Händen interdigital, in Achselfalten, im Bereich der Gürtellinie, in der Genitalregion lokalisiert; bei Frauen außerdem in der Mamillenregion, bei Männern im Bereich des Penis und des Skrotums. Bakterielle Sekundärinfektionen sind häufig.

Variationen sind die
- Scabies norvegica/crustosa bei herabgesetzter Immunabwehr, die zur Erythrodermie führen kann sowie die
- Scabies discreta (symptomarm) bei sehr guter Körperhygiene

Milben, Eier oder Skybalae aus der Epidermis können direkt unter dem Mikroskop nachgewiesen werden.

Differentialdiagnose

Pruriginöse Dermatosen (Ekzem, Pyodermie), andere Milbenerkrankungen

Therapie

Alle Partner und Familienmitglieder gleichzeitig behandeln! Zugleich entzündliche Reaktionen und Sekundärinfektionen symptomatisch behandeln. Bett- und Leibwäsche müssen am Ende der Behandlung gewaschen werden.
Mittel der Wahl ist die lokale Anwendung von Gamma-Hexachlorcyclohexan 0,3–1% als Creme oder Lotion, bei Kleinkinden und Schwangeren Crotamiton-Lotion oder Benzoylbenzoat 33%ig.

Pediculosis pubis

Synonym: Filzläuse
englisch: crab louse

Erreger: Phthirus pubis
Infektionsmodus: enger körperlicher Kontakt mit infizierten Personen und Gegenständen (Bettwäsche)

Beachtung der gesetzlichen Bestimmungen des Bundesseuchengesetzes
Die Weibchen befestigen ihre Eier am Haarschaft, aus denen sich ovale Nissen und später Läuse entwickeln. Die erwachsene Laus ernährt sich durch Punktion von Blutkapillaren.

Klinisches Bild und Diagnostik

Läuse und Nissen setzen sich am Haarschaft fest, meist in Schamhaaren, aber auch in der Axilla oder an Wimpern oder Brust- und Bauchhaaren. Blutextravasate zeigen sich nach Läusebissen als stark juckende, kleine oberflächliche Hautflecken. Kratzeffekte können in ein pruriginöses Exanthem übergehen; Sekundärinfektionen sind möglich. Ausgewachsene Läuse und Nissen kann man mit der Lupe erkennen.

Therapie

Die Behandlung soll Läuse und Eier abtöten. Nicht nur die Mitbehandlung von Kontaktpersonen ist notwendig, sondern auch die Reinigung verlauster Gegenstände wie Kleidungsstücke oder Bettwäsche.
Als Creme oder Gel kommen zur Anwendung
- Gamma-Hexachlorcyclohexan 0,3%ig 48 h einwirken lassen oder
- Malathion oder
- Permethrin

SERVICE Sexuell übertragbare Erkrankungen

Literatur

Adimora AA, Hamilton H, Holmes KK, Sperling PF: Sexually Transmitted Diseases. Companion Handbook. 2nd ed. McGraw Hill 1994

Elsner P, Eichmann A (eds): Sexually Transmitted Diseases. Advances in Diagnosis and Treatment. Karger, Basel 1996

Keywords

acuminate wart, bubo, chancroid, chlamydie trachomatis infections climatic bubo, clap, genital herpes, gonorrhea, lues, pediculosis, scabies, sexually transmitted diseases, soft chancre, syphilis, trichomoniasis, ulcer molle, venereal wart

Ansprechpartner

Gesellschaft für praktische Sexualmedizin, Arnold-Heller-Str. 12, 24105 Kiel, Tel 0431/5973650, Fax 0431/5973612

Infektiologische Abteilungen an Kliniken für Innere Medizin

Sexualmedizinisches Informationszentrum Frankfurt, Postfach 180265, 60083 Frankfurt, Tel 069/95513929, Fax 069/95513930

Universitätskliniken für Dermatologie und Venerologie

9.14 HIV-Infektion und AIDS

Manuel Battegay und Bernard Hirschel

Auf einen Blick

Synonym: erworbenes Immundefektsyndrom
englisch: human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome
Abkürzung: HIV-Infektion

Nach der Erstbeschreibung von AIDS 1981 wurde als verursachender Erreger 1983 das Human Immunodeficiency Virus, ein Retrovirus, isoliert. Das Virus befällt selektiv Zellen des menschlichen Immunsystems, insbesondere die $CD4^+$-Lymphozyten, und führt zu deren Funktionsverlust und Zerstörung. In Europa und Nordamerika wird AIDS nahezu ausschließlich vom HIV Typ 1 (HIV-1) hervorgerufen; ein zweites, weniger pathogenes und infektiöses Virus – HIV-2 genannt – tritt in Westafrika auf. Eine Infektion mit HIV verläuft in der Regel in mehreren Stadien, weist aber große interindividuelle Schwankungen auf. Die initiale akute HIV-Erkrankung kann innerhalb von Monaten, aber auch erst nach einer oft über 10 Jahre währenden oligo- bis asymptomatischen immunkompetenten Phase in das Vollbild AIDS übergehen. Das klinische Bild der Erkrankung ist unmittelbar von der Immunkompetenz des Betroffenen abhängig.

- eine Übertragung erfolgt über virushaltige Körpersekrete wie Blut, Sperma oder Muttermilch; eine Infektion ist um so wahrscheinlicher, je höher der Virusgehalt des Sekrets ist
- Antikörper sind erst einige Wochen nach der Infektion im Serum meßbar
- die Serokonversion geht in etwa der Hälfte der Fälle mit Fieber, Hautveränderungen, Lymphknotenschwellungen und neurologischen Symptomen einher (akute HIV-Infektion)
- die klinische Symptomatik geht nach Tagen bis Wochen zurück; die Infektion wird asymptomatisch (klinische Latenzphase)
- in der Latenzphase wird das Immunsystem weiter geschädigt, das Ausmaß läßt sich an der Verminderung der $CD4^+$-Lymphozyten und der Virusmenge messen
- das Vollbild AIDS tritt mehrere Monate bis über 10 Jahre nach der Infektion auf und ist von rezidivierenden opportunistischen Infektionen und Neoplasien geprägt
- typisch sind die Pneumocystis-carinii-Infektion, die zerebrale Toxoplasmose, Infektionen mit Mykobakterien und das Kaposi-Sarkom
- unabhängig von opportunistischen Erkrankungen kann das HIV selbst schwere Erkrankungen, beispielsweise des Nervensystems, hervorrufen
- als Basistherapie werden antiretrovirale Substanzen eingesetzt, die selektiv die Virusvermehrung im Körper hemmen und dadurch den Ausbruch von AIDS verzögern können
- die unerwünschten Wirkungen der antiretroviralen Therapie sind zum Teil erheblich
- Behandlungsziel in fortgeschrittenen Stadien ist die Prophylaxe bzw. Therapie der opportunistischen Erkrankungen; die dazu notwendigen Medikamente können mit der notwendigen antiretroviralen Therapie interagieren
- derzeit gibt es weder eine kurative Behandlung noch eine Prophylaxe durch Impfung
- die Prognose hat sich in den letzten Jahren drastisch verbessert. Die Letalität ist zurückgegangen, eine Heilung bis jetzt jedoch noch nicht dokumentiert; limitierend sind vor allem opportunistische Infektionen und Neoplasien.

Tab. 9.49 **HIV-Infektion – Klassifikation nach CDC 1993**

$CD4^+$-Lymphozyten	**Kategorie A** (asymptomatisch, akute HIV-Infektion, persistierende Lymphadenopathie)	**Kategorie B** (symptomatisch, weder A noch C; s. Tab. 9.50)	**Kategorie C** (AIDS-definierende Erkrankungen; s. Tab. 9.51)
$>500/\mu l$	A1	B1	C1
$200–500/\mu l$	A2	B2	C2
$<200/\mu l$	A3	B3	C3
AIDS-Definition			
Europa	C1, 2 oder 3		
USA	C1, 2 oder 3, zusätzlich A3 und B3		

Klassifikation

In Europa wird AIDS über klinische Komplikationen definiert; das Vollbild AIDS gilt als gegeben, wenn bei nachgewiesener HIV-Infektion sogenannte AIDS-definierende Erkrankungen auftreten (s. Tab. 9.51). In den USA wird die Diagnose AIDS gestellt, sobald ein HIV-Positiver weniger als 200 CD4⁺-Lymphozyten/μl aufweist, auch ohne klinische Symptomatik.
Klassifizierung der HIV-Infektion nach CDC 1993, siehe Tabelle 9.49.

Tab. 9.50 **Kategorie B: Nicht-AIDS-definierende Erkrankungen bei HIV-Infektion (alphabetisch)**

- Angiomatose, bazilläre
- Entzündungen im kleinen Becken (z. B. Komplikationen eines Tuboovarialabszesses)
- Haarleukoplakie (oral)
- Herpes zoster (Befall mehrerer Dermatome, Rezidive in einem Dermatom)
- idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Kandidainfektionen (oropharyngeal)
- Kandidainfektionen (vulvovaginal; > 4 Wochen oder schlecht therapierbar)
- Konstitutionelle Symptome (z. B. Fieber > 38, 5 °C, Diarrhoe > 4 Wochen)
- Listeriose
- Neuropathie (peripher)
- Zervixdysplasien oder Carcinoma in situ (durch HPV-Infektionen)

Tab. 9.51 **Kategorie C: AIDS-definierende Krankheiten (alphabetisch)**

- Candidaösophagitis
- Enzephalopathie durch HIV
- Herpes-simplex-Infektionen mit einem persistierenden (> 4 Wochen) Ulkus auf Haut oder Schleimhäuten oder mit Befall der Atemwege oder des Ösophagus
- Histoplasmose (disseminiert)
- Isospora-belli-Infektionen mit langdauerndem Durchfall (> 4 Wochen)
- Kachexie (Gewichtsverlust von > 10 % des ursprünglichen Körpergewichts, Durchfall > 3 Wochen oder Fieber > 3 Wochen)
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose (disseminiert)
- Kryptokokkose (Meningitis, disseminiert)
- Kryptosporidiose mit Durchfall während (> 4 Wochen)
- progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Lymphome vom B-Typ oder mit unbestimmbarer Typisierung
- Lymphome des ZNS
- disseminierte Infektionen mit Mykobakterien (atypische Mykobakterien)
- Pneumocystis-carinii-Pneumonie
- rezidivierende Pneumonien (mehr als 2 Episoden/Jahr)
- wiederholte Salmonellen-Sepsis
- Toxoplasmose (Gehirnabszeß)
- Tuberkulose (Lunge, disseminiert)
- Zervixkarzinom (invasiv)
- Zytomegalievirus (ZMV)-Infektionen, besonders Enteritis und Retinitis (außer Befall von Leber, Milz, Lymphknoten)

bei Kindern unter 13 Jahren

- mindestens 2 schwere Infektionen durch Haemophilus influenzae oder andere pyogene Bakterien
- interstitielle lymphoide Pneumonie

Zugang zu Erkrankungen bei HIV-Infektion

Epidemiologie

Weltweit sind wahrscheinlich mehr als 30 Millionen Menschen mit HIV infiziert und ca. 20% davon an AIDS erkrankt; etwa alle 10 Sekunden kommt eine weitere Infektion hinzu. Der Frauenanteil liegt insgesamt etwa bei ⅓. 95% der Infizierten leben in Ländern der sog. Dritten Welt, besonders betroffen sind Afrika und Südostasien. Rasche Zunahmen werden auch aus Indien gemeldet. Der Frauenanteil liegt in diesen Ländern bei etwa 50%; dort sind heterosexuelle Kontakte der häufigste Übertragungsweg.
In Europa und Nordamerika stellen noch immer homo- und bisexuelle Männer sowie i. v. -Drogenabhängige den größten Anteil der Infizierten. Frauen infizieren sich hauptsächlich über die Drogensucht. Die Übertragung durch heterosexuelle Kontakte nimmt stetig zu und damit auch der Anteil infizierter Frauen (Schweiz: 1985 bei 5%, 1995 bei 20%, neueste Erhebungen bei 32%). Die meisten infizierten Frauen sind im Fortpflanzungsalter.
Aufklärungskampagnen und Präventionsmaßnahmen haben bewirkt, daß die Anzahl der Neuinfektionen nur noch langsam steigt. Die Zahl der durch Transfusion von Blut oder Blutprodukten übertragenen HIV-Infektionen ist auf Grund des inzwischen möglichen und vorgeschriebenen Screenings nahezu ausgeschlossen.
Genaue Studien über die Prävalenz der HIV-Infektion sind problematisch, da eine Zufallsauslese der Gesamtbevölkerung fast unmöglich ist. Vermutet wird in Europa und den USA eine Prävalenz von < 1% der Allgemeinbevölkerung; bei Homosexuellen und i. v. -Drogenabhängigen schwankt sie zwischen 10 und 70%.

Übertragung

Das HIV findet sich in allen Körperflüssigkeiten. Als Hauptübertragungswege gelten

- ungeschützte Sexualkontakte mit Infizierten
- vertikale Übertragung von der Mutter auf ihr Kind während der Schwangerschaft, bei der Geburt oder über die Muttermilch
- Inokulation von infiziertem Blut, beispielsweise über Transfusion oder kontaminierte Injektionsbestecke

Die Infektiosität schwankt in den verschiedenen Phasen der Infektion und hängt direkt vom Ausmaß der Viruslast ab. Diese ist während der akuten HIV-Infektion und bei ausgeprägter Immundefizienz am größten. Ein AIDS-Kranker gilt deshalb generell als infektiöser als ein asymptomatischer Seropositiver.
Man nimmt an, daß beim Geschlechtsverkehr das Übertragungsrisiko von einem infizierten Mann auf die Frau größer ist als umgekehrt. Ulzera im Genitalbereich begünstigen die Ansteckung, bei beschnittenen Männern scheint das Risiko vermindert. HIV wird vor allem bei Sexualpraktiken mit erhöhtem Verletzungsrisiko der Schleimhäute übertragen (Anal- und Vaginalverkehr).
Eine Übertragung durch sog. Alltagskontakte (Berühren, An-

husten, dasselbe Eßbesteck benutzen) sowie durch Insektenstiche findet nicht statt.

Pathophysiologie

CD4$^+$-Lymphozyten (sog. T-Helferzellen) haben zentrale Funktionen bei der Induktion sowohl der spezifischen zellulären als auch der humoralen Immunabwehr des menschlichen Körpers. Ihr CD4-Molekül auf der Zelloberfläche dient dem HIV als Rezeptor, das deshalb fast ausschließlich diese T-Lymphozyten befällt (theoretisch aber jede Körperzelle, die CD4 auf ihrer Oberfläche trägt, z.B. Makrophagen, Langerhans-Zellen der Haut und andere, s. Plus 9.29). Inzwischen wurden weitere Rezeptoren auf der Zelloberfläche von Makrophagen und CD4$^+$-Lymphozyten identifiziert, welche für das Eindringen des Virus in die Zelle wichtig sind. Der HIV-Befall der T-Lymphozyten bewirkt eine qualitative Dysfunktion und ihren quantitativen Verlust durch Zerstörung. Der resultierende zelluläre Immundefekt führt bei Abfall der CD4$^+$-Zellzahl unter eine kritische Grenze zu sog. opportunistischen Erkrankungen, d.h. Infektionen und/oder malignen Neoplasien, die bei Immunkompetenz nicht oder nur sehr selten vorkommen. Diese typischen Komplikationen können innerhalb weniger Monate, im Durchschnitt aber erst ca. 10 Jahre nach der Infektion auftreten und definierendas Krankheitsbild AIDS (s. Tab. 9.51). Die HIV-Infektion verläuft interindividuell sehr variabel; die pathogenetischen Vorgänge sind zum Teil auch heute noch nicht erklärbar.

Inkubationszeit: Die Inkubationszeit der HIV-Infektion beträgt einige Wochen bis mehrere Monate. In mehr als 90% der Fälle bilden sich innerhalb von 3 Monaten Antikörper gegen das Virus aus und sind im Serum nachweisbar (Serokonversion, s. Abb. 9.44). In fast der Hälfte der Fälle geht die Serokonversion mit der sogenannten akuten HIV-Infektion einher.

Akute HIV-Infektion: Die Patienten zeigen ein akutes Krankheitsbild mit unspezifischen Symptomen, die an die infektiöse Mononukleose erinnern können (mononucleosis-like illness). Die akute HIV-Infektion geht in der Regel mit einer ausgeprägten Virämie einher. Die Symptome dauern Tage bis mehrere Wochen (s. Abb. 9.44).

Asymptomatische Phase: Phase der klinischen Latenz der HIV-Infektion. Der Infizierte bleibt seropositiv, d.h. die Antikörper bleiben ebenso wie das Virusgenom nachweisbar (s. Abb. 9.44). Das Virus persistiert und vermehrt sich in den meist lymphknotenständigen Lymphozyten und Makrophagen, weshalb in dieser Phase bei ca. ⅔ der Seropositiven fast alle Lymphknotenstationen permanent vergrößert sind

PLUS

9.29 Viruseigenschaften und -replikation

Nachdem das HIV in die menschliche Zelle eingedrungen ist, wird sein aus RNS bestehendes Genom mit Hilfe des virusspezifischen Enzyms Reverse Transkriptase in DNS umgewandelt. Die DNS wandert in den Zellkern der Wirtszelle und wird dort in die Zell-DNS eingebaut. Dort kann sie latent verbleiben oder aber die Produktion und Abgabe neuer HIV induzieren. Die CD4$^+$-Zelle wird vermutlich durch direkte zytopathische Effekte des HIV, durch anti-CD4-Antikörper oder durch Apoptose, den sog. programmierten Zelltod, zerstört.

HIV-Infektion – Immunantwort und serologische Parameter im Krankheitsverlauf

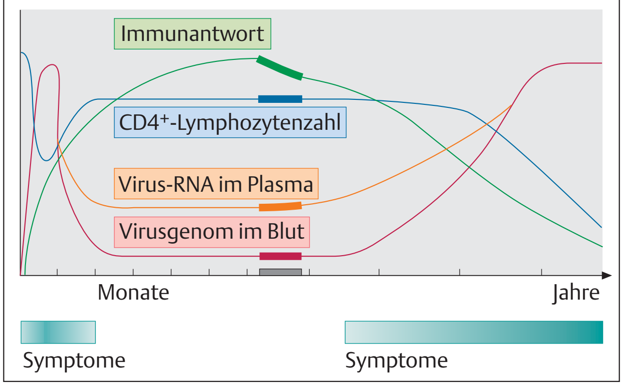


Abb. 9.44 HIV-Infektion – Immunantwort und serologische Parameter im Krankheitsverlauf

(s. Abb. 9.46). Während der asymptomatischen Phase wird das Immunsystem je nach Viruslast und anderen, noch ungeklärten Faktoren mit unterschiedlicher Geschwindigkeit zerstört. Die genauen Zerstörungsmechanismen sind nicht bekannt.
Das Fortschreiten der Zerstörung kann über die abnehmende Zahl der CD4$^+$-Zellen erfaßt werden. Mit dem Absinken der CD4$^+$-Zellen unter den kritischen Wert von 200/µl steigt das Risiko opportunistischer Erkrankungen enorm. Der Betroffene entwickelt das

Vollbild AIDS: Das AIDS-Stadium tritt im Durchschnitt 10 Jahre nach der Primärinfektion ein, ist von opportunistischen Erkrankungen geprägt und kann mehrere Jahre dauern. Die Wahrscheinlichkeit verschiedener Erkrankungen korreliert mit der CD4$^+$-Zellzahl (s. Abb. 9.47). Die Prognose hängt von der Viruslast und der CD4$^+$-Zellzahl ab und ist ohne Therapie infaust.

Prävention

Da sich das HIV als sehr mutationsfreudig zeigt und die einzelnen Subtypen erhebliche genetische Unterschiede aufweisen, ist nach wie vor ungewiß, ob eine Impfung zur Prävention der Erkrankung zur Verfügung stehen wird. Die heutige Prävention muß sich deshalb darauf konzentrieren, den Kontakt mit infizierten Körpersekreten bzw. ihre Inokulation zu vermeiden. Konkrete Vorbeugungsmaßnahmen sind in Tabelle 9.52 aufgezeigt.
Eine Postexpositionsprophylaxe mit antiretroviral wirksamen Medikamenten muß erwogen werden, wenn es trotz Vorsichtsmaßnahmen zu einer Stich- oder Schnittverletzung mit HIV-kontaminierten Instrumenten kam, insbesondere bei Verletzungen mit Hohlnadeln oder sichtbar mit Blut benetzten Instrumenten bzw. bei tiefen Verletzungen (s. Plus 9.30).
Auf Grund präventiver Maßnahmen hat sich die Infektionsrate homosexueller Männer und Drogenabhängiger in Europa deutlich verringert, so daß innerhalb der nächsten Jahre auch eine Abnahme der AIDS-Fälle in diesen Risikogruppen zu erwarten ist.

Diagnostisches Vorgehen

Serologische Initialdiagnostik der HIV-Infektion

Im allgemeinen wird die Diagnose der HIV-Infektion durch serologische Untersuchungen gestellt. Der Patient muß in die Blutabnahme einwilligen.

Tab. 9.52 **Vorbeugende Maßnahmen gegen AIDS**

- breitenwirksame Aufklärung über das HIV bzw. AIDS, die Übertragungswege und sinnvolle präventive Maßnahmen
- „safer Sex" durch korrekte und konsequente Anwendung von Kondomen
- Vermeidung des „Spritzen-Sharing" durch Drogenersatzprogramme (z. B. Methadon) und Verteilung sauberer Spritzenbestecke an Drogensüchtige
- konsequente Schutzmaßnahmen beim Umgang mit infiziertem Material bzw. Verrichtungen mit potentiellem Viruskontakt
- virusdichte Handschuhe für alle Arbeiten mit Sekretkontakt und bei Blutabnahmen
- zusätzlich Maske und Schutzbrille bei Verrichtungen, bei denen Spritzer möglich sind
- virusdichte, bruchsichere und verschließbare Behälter zum Transport virushaltiger Sekrete
- Verwendung sog. geschlossener Blutabnahmesysteme (wie Vacutainer®) und Verzicht auf das Zurückstecken gebrauchter Nadeln in die Schutzhülle wegen erhöhter Verletzungsgefahr
- Abwurf kontaminierter scharfer Einweginstrumente in dafür geeignete Behälter
- Desinfektion und Sterilisation wiederverwendbarer Instrumente
- Benutzung von Beatmungshilfen im Falle einer Reanimation
- Hepatitis-B-Impfung aller Mitarbeiter in Berufen, die möglicherweiser Blutkontakt haben
- erhöhte Vorsicht und konsequentes Tragen von Handschuhen bei Hautveränderungen
- sofortige Desinfektion verunreinigter Haut mit virusabtötenden alkoholischen oder Polyvidonjod-haltigen Lösungen

PLUS

9.30 Postexpositionsprophylaxe

- Inspektion der Verletzung (Tiefe, Blutung?) und des verursachenden Instrumentes
- sofortige Wundreinigung mit Seife unter fließendem Wasser
- Desinfektion mit einem virusabtötenden Desinfektionsmittel (Haut) oder gründliches Spülen der betroffenen Schleimhaut mit Wasser oder 20–30 %iger Alkohollösung (Mund)
- möglichst sofort über 14–28 Tage
  - AZT 2 x 250 mg/d
  - Lamivudin 2 x 150 mg/d
  - Indinavir 800 mg alle 8 Stunden oder Nelfinavir 750 mg alle 8 Stunden
- aktive und passive Immunisierung gegen Hepatitis B, wenn kein Impfschutz vorliegt
- Überprüfung und Dokumentation des Infektionsstatus für HIV und Hepatitis: sofort, nach 6 Wochen sowie nach 3 und 6 Monaten

Antikörper gegen das Hüllprotein ENV sind frühestens nach 2 – 3 Wochen (Western Blot) bzw. nach ca. 1 – 2 Monaten (ELISA) nachweisbar. Jeder positive Suchtest muß zur Diagnosesicherung durch eine zweite Blutprobe mit einer anderen Testmethode bestätigt werden. Im allgemeinen werden als Suchtest die ELISA- und als Bestätigungstest die Western Blot-Methode eingesetzt. Während des sog. immunologischen Fensters, der Zeit zwischen Ansteckung und Serokonversion, kann die Infektion durch Nachweis des viralen Antigens p24 (spezifische ELISA-Methode) bereits wenige Tage nach der Ansteckung verifiziert werden.

Tab. 9.53 **Serologische Verlaufsuntersuchungen**

direkter Virusnachweis

HIV-p24-Antigen
- Nachweis des Virushüllen-Antigens mit spezifischem ELISA
- nur in der Frühphase und bei fortgeschrittener HIV-Infektion im Blut vorhanden
- nach der Frühphase nur für wissenschaftliche Fragestellungen indiziert

Reverse Transkriptions-Polymerase Kettenreaktion (RT-PCR)
- HIV-Genomnachweis (entspricht HIV-RNA, Viruslast, viral load, Virämie) nach Amplifikation
- Nachweisgrenze ab 100 Genomen/ml, Schwankungsbreite um 0, 5 log; ultrasensitive Tests weisen < 20 Genome/ml nach
- zur Diagnosesicherung bei unklarer Serologie und zur Verlaufs- und Therapiekontrolle indiziert
- Aussage: je größer die Viruslast, desto schneller die CD4+-Zellverminderung, desto schlechter die Prognose (**cave:** Prognose schwankt individuell erheblich)

Viruskultur
- nur für wissenschaftliche Fragestellungen

Surrogatmarkerdiagnostik

CD4+-Zellzahl
- prognostischer Parameter und zur Indikationsstellung therapeutischer Maßnahmen indiziert
- normal: > 800/μl; schwerer Immundefekt: < 200/μl
- intraindividuelle Schwankungsbreite der Werte beträgt ca. 20 %
- Verlauf: innerhalb 1, 5 Jahren nach Serokonversion Verminderung um 30 %, sehr langsame Abnahme für weitere 4 – 8 Jahre, schnelle Verminderung in den 1, 5 Jahren vor dem AIDS-Stadium

CD4/CD8-Ratio
- zur Abschätzung des Immundefekts
- normal: > 1; schwerer Immundefekt: < 0, 1

Neopterin
- Parameter für die Aktivierung des Immunsystems
- normal: < 10nmol/l; schwerer Immundefekt: > 30nmol/l
- heute außerhalb spezieller Fragestellungen obsolet

β_2-Mikroglobulin
- Parameter, der durch Aktivierung oder Zerstörung von Lymphozyten vermehrt auftritt
- wird in der Regel erst bei fortgeschrittener HIV-Infektion positiv
- heute außerhalb spezieller Fragestellungen obsolet

Weitere Untersuchungen zum Nachweis einer HIV-Infektion stellt der Virusgenomnachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR von HIV-RNA) dar, der jedoch sehr aufwendig und teuer ist und besonderen Fragestellungen vorbehalten bleibt: z. B. bei unklarer Serologie oder zur Abgrenzung infizierter von wahrscheinlich gesunden Neugeborenen, die diaplazentar mütterliche anti-HIV-Antikörper erhalten haben und deshalb seropositiv sind.

Die Virusanzucht ist sehr aufwendig und teuer und bleibt weitgehend wissenschaftlichen Zwecken vorbehalten.

Serologische Verlaufsdiagnostik bei HIV-Infektion

Im Laufe der HIV-Infektion werden verschiedene serologische Methoden für die
- Indikationsstellung therapeutischer Maßnahmen
- Therapiekontrolle
- prognostischen Fragestellungen

angewendet. Auswahl und Häufigkeit der Untersuchungen richten sich nach dem Infektionsstadium und den Vorbefunden. Die Methoden und ihre Eigenschaften sind in Tabelle 9.53 aufgezeigt.

Antiretrovirale Therapie

Ziel der antiretroviralen Therapie ist es, die Replikation des HIV so weit zu hemmen, daß sie unterhalb der Nachweisgrenze bleibt, ohne dem Gesamtorganismus größeren Schaden zuzufügen. Der Vermehrungszyklus des Virus bietet dafür verschiedene Angriffspunkte (s. Abb. 9.45). Inzwischen stehen mehrere potente Substanzen zur Verfügung, die selektiv die virale Reverse Transkriptase (RT-Inhibitoren) oder die virale Proteinase (Proteinase-Inhibitoren) hemmen und in der Regel kombiniert angewandt werden.

Antiretrovirale Therapie – Angriffspunkte im Replikationszyklus

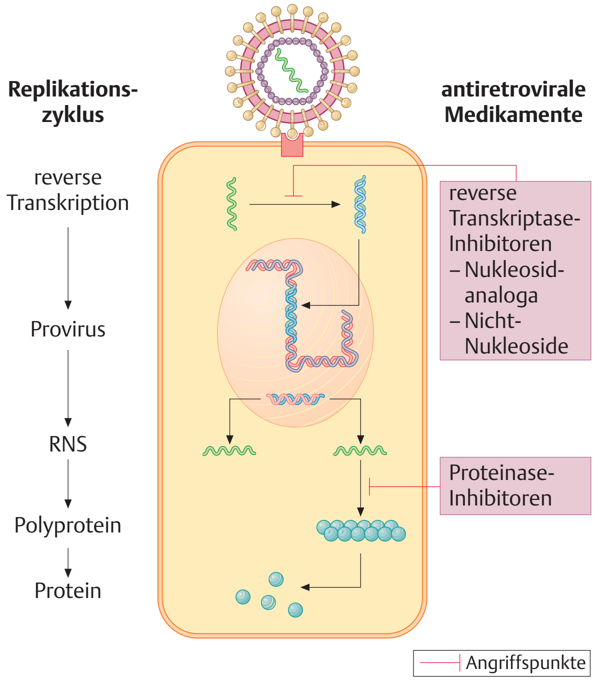


Abb. 9.45 Antiretrovirale Therapie – Angriffspunkte im Replikationszyklus

Indikationen

Jede Indikationsstellung zur retroviralen Therapie stellt eine Individualentscheidung dar, die sich unter anderem daran orientiert, ob der Patient symptomatisch oder asymptomatisch ist, welche Laborwerte zur Viruslast und $CD4^+$-Zellzahl vorliegen und wie sie sich zeitlich entwickeln. Die Dringlichkeit einer Therapieindikation weist entsprechend fließende Grenzen auf (s. Tab. 9.54).

Durchführung

Die Initialtherapie HIV-Seropositiver wird meist mit einer Kombination aus 2 Nukleosidanaloga mit einem Proteinase-Inhibitor durchgeführt (s. Tab. 9.55).

Tab. 9.54 **Antiretrovirale Therapie – Indikationen**

asymptomatische Patienten
- $CD4^+$-Zahl < 350 – 500/µl oder Viruslast > 10 000 – 20 000 Kopien/ml (einige Fachgesellschaften: > 5000)
- $CD4^+$-Zahl < 350/µl, unabhängig von der Viruslast
- $CD4^+$-Zahl > 350 – 500/µl, Viruslast nicht meßbar oder gering (eingeschränkte Indikation)
- es gilt: je höher die Viruslast und je rascher der Abfall der $CD4^+$-Zahlen, desto dringlicher die Therapieindikation

symptomatische Patienten
- akute HIV-Infektion (CDC-Kategorie A): zur raschen Senkung der Viruslast, unabhängig vom Immunstatus (in Absprache mit spezialisiertem Zentrum)
- alle Patienten der CDC-Kategorien B und C: zur Verlangsamung der Krankheitsprogression, unabhängig vom Immunstatus

Tab. 9.55 **Empfehlungen für die Initialtherapie**

- Zidovudin + Lamivudin + Indinavir
- Zidovudin + Didanosin + Ritonavir
- Zidovudin + Lamivudin + Nelfinavir
- Stavudin + Lamivudin + Saquinavir (Softgel)
- Saquinavir (Hartgel) + Ritonavir

Therapieüberwachung

Die Wirksamkeit einer neu eingeleiteten antiretroviralen Therapie kann nach ca. 4 Wochen vorläufig und nach 3 – 6 Monaten endgültig beurteilt werden. Dazu werden Messungen
- der Viruslast und
- der $CD4^+$-Zellzahlen

herangezogen. Primäres Behandlungsziel ist ein Abfall der Viruskonzentration unter die Nachweisgrenze auch der sensitivsten Methoden; Kontrollen der Werte sind in dreimonatigem Abstand indiziert. Bleibt die HIV-Replikation auch nach mehrmonatiger Therapie nachweisbar, sollte das Therapieregime geändert oder ergänzt werden; ebenso, wenn massive Nebenwirkungen auftreten (s. Plus 9.31 und 9.32).
Eine Behandlung kann primär oder – nach anfänglich guter Wirksamkeit – sekundär versagen, wenn das HIV durch Punktmutationen gegen die Medikamente resistent wird oder seltener, wenn beim Patienten ein Complianceverlust oder eine Einschränkung der Bioverfügbarkeit eintritt. Hinweise auf einen Wirkungsverlust geben signifikant abfallende $CD4^+$-Werte um ca. 30%, ein Wiederanstieg der Viruslast (ca. 0, 5 – 0, 7 log) und die klinische Progression des Krankheitsbildes (s. Tab. 9.56).
Nicht eindeutig verwertbar sind Meßwerte, die bei einer interkurrenten Stimulation des Immunsystems, z. B. durch Infekte oder Impfungen, erhoben werden. In diesem Falle sind Kontrollen in etwa 4wöchigem Abstand indiziert. Die Wirksamkeit einer geänderten Therapie hängt entscheidend von Art und Ausmaß etwaiger Vortherapien ab und bleibt oft unbefriedigend.

Tab. 9.56 **Umrechnungstabelle zur Virusreduktion**

Reduktion der Viruslast								
um log-Stufen	0, 5	1, 0	1, 5	2, 0	2, 5	3, 0	3, 5	4, 0
entspricht in %	68, 4	90, 0	96, 8	99, 0	99, 7	99, 9	99, 97	99, 99
eine Veränderung der Virämie								
um Faktor	2	3	4	5	7	10	50	100
entspricht log-Stufen	0, 3	0, 48	0, 6	0, 7	0, 85	1	1, 7	2

Nachteile und unerwünschte Wirkungen

Die wichtigsten Probleme bei der retroviralen Therapie stellen einerseits die rasche Resistenzentwicklung des Virus (Punktmutationen in der Reversen Transkriptase und besonders der HIV-Proteinase) und andererseits multipel vorbehandelte Patienten dar, bei denen die Therapie häufig frühzeitig versagt. Deshalb ist für den weiteren Therapieverlauf besonders wichtig, daß die Initialbehandlung HIV-Seropositiver greift und eine Absenkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze auch sehr sensitiver Methoden bewirkt.
Außerdem schränken erhebliche unerwünschte Wirkungen und die Einhaltung der meist komplizierten Therapieschemata die Lebensqualität und damit oftmals die Compliance des Patienten erheblich ein. Die unerwünschten Wirkungen antiretroviraler Medikamente und von Therapeutika gegen opportunistische Erkrankungen können sich addieren, so daß im Einzelfall ggf. zeitweise auf die retrovirale Therapie verzichtet werden muß.

Prophylaxe

HIV-Seropositive haben ein hohes Risiko, an eher selteneren Infektionen zu erkranken, die meist einen unüblich schweren Verlauf aufweisen. Abhängig vom Krankheitsstadium (symptomatisch/asymptomatisch) werden deshalb Schutzimpfungen empfohlen (s. Tab. 9.57):

PLUS

9.31 Retrovirale Therapie mit Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Nukleosidanaloga

Wirkung
- Nukleoside sind für die Virusreplikation in der Wirtszelle unerläßlich
- die RT-Inhibitoren sind Nukleosiden strukturell sehr ähnlich, jedoch unwirksam
- deshalb wird durch das Einschleusen der Nukleosidanaloga in die Wirtszellen der Kreislauf der Virusreplikation durchbrochen
- die heute verwendeten Nukleosidanaloga verhindern die Virusvermehrung, sind aber gegen ruhende und latente Viren sowie Proviren unwirksam

Tagesdosis (bei normaler Nierenfunktion und > 60 kgKG)
- Zidovudin (AZT, Retrovir) 2 x 250–300 mg
- Didanosin (DDI, Videx) 2 x 200 mg
- Zalcitabin (DDC, Hivid) 3 x 0,75 mg
- Stavudin (D4 T, Zerit) 2 x 40 mg
- Lamivudin (3 TC, Epivir) 2 x 150 mg
- Abacavir (1592 U89, Ziagen) 2 x 300 mg

wichtigste unerwünschte Wirkungen
- Zidovudin: Neutropenie, Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Drug fever
- Didanosin: Pankreatitis, Neuropathie (periphere Dys- und Parästhesien), Übelkeit, Diarrhoe, Myelosuppression, Transaminasenanstieg
- Zalcitabin: periphere Neuropathie, seltener orale Ulzera und Stomatitis, Transaminasenanstieg, Leukopenie
- Stavudin: periphere Polyneuropathie, Pankreatitis
- Lamivudin: Kopfschmerzen, Haarausfall
- Abacavir: Überempfindlichkeitsreaktionen

wichtige Kontraindikationen
- Zidovudin: (relativ) gleichzeitige Therapie mit myelotoxischen Substanzen (Sulfonamide, Pyrimethamin, Trimethoprim, Ganciclovir), vorbestehende Myelosuppression, Leberinsuffizienz
- Didanosin: Pankreatitis in der Anamnese, vorbestehende Neuropathie, Alkoholabusus, Schwangerschaft, Stillzeit
- Zalcitabin: Neuropathie, orale Ulzera, Schwangerschaft, Stillzeit
- Stavudin: Neuropathie, Pankreatitis
- Lamivudin: Kopfschmerzen
- Abacavir (absolut): wiederholte Exposition nach Überempfindlichkeitsreaktion (tödliche Verläufe!)

nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Tagesdosis (bei normaler Nierenfunktion und > 60 kgKG)
- Nevirapin (Viramune) 2 x 200 mg
- Delavirdin (Rescriptor) 3 x 400 mg
- Efavirenz (DMP 266, Sustiva) 1 x 600 mg

wichtigste unerwünschte Wirkungen
- Arzneiexantheme
- Nevirapin: Wirkungsverminderung von Proteinase-Inhibitoren, Rifampicin, Rifabutin, Kontrazeptiva
- Delavirdin: Wirkungsverstärkung von Indinavir

9.32 Retrovirale Therapie mit Proteinase-Inhibitoren

Wirkung
- Interaktion mit der HIV-Proteinase und damit Inhibition der Produktion der zur Virusreplikation notwendigen Strukturproteine
- in vitro stärkste antiretrovirale Wirksamkeit
- alle Proteinase-Inhibitoren inhibieren das Cytochrom P450, insbesondere Ritonavir

Tagesdosis (bei normaler Nierenfunktion und > 60 kgKG)
- Indinavir (Crixivan) 3 x 800 mg
- Nelfinavir (Viracept) 3 x 750 mg
- Saquinavir (Invirase: 3 x 600 mg, Fortovase: 3 x 1200 mg)
- Ritonavir (Norvir) 2 x 600 mg

wichtigste unerwünschte Wirkungen
- Indinavir: Nephrolithiasis, Hyperbilirubinämie, Übelkeit, Nausea, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Müdigkeit
- Nelfinavir: Übelkeit, Diarrhoe, Kopfschmerzen
- Saquinavir: Übelkeit, Diarrhoe (meist nur gering), Neutropenie, Kopfschmerzen
- Ritonavir: Übelkeit, Diarrhoe, Nausea, Hypertriglyzeridämie; Induktion von Isoenzymen, Schwäche
- alle: Wechselwirkungen mit Astemizol, Cisaprid, Ergotamin, Rifampicin, Terfenadin; rasche Resistenzentwicklung, Transaminasenanstieg, häufig Erhöhung des Serumcholesterinspiegels; ggf. kardiovaskuläre Komplikationen, Lipodystrophie

Tab. 9.57 **Schutzimpfungen bei HIV-Infektion**

möglichst frühzeitig
- Pneumokokken-Impfung
- Influenza-Impfung

nur bei asymptomatischen Patienten
- Masern (bei erhöhter Gefährdung)
- Mumps
- Röteln
- Lebendimpfstoffe allgemein

bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten
- inaktivierte Impfstoffe, Toxoide allgemein
- Polioimpfung nach Salk (bei allen Familienmitgliedern immer nur inaktivierte Stämme)

kontraindiziert bei HIV-Infektion
- BCG-Impfung

HIV-Infektion und Schwangerschaft

Nahezu alle HIV-infizierten Frauen sind im Fortpflanzungsalter. Ein HIV-Screeningin der Schwangerschaft ist heute obligat, darf jedoch nur mit Einwilligung der Schwangeren durchgeführt werden. Durch retrovirale Kombinationsprophylaxe, Geburt per Sectio caesarea und Verzicht auf das Stillen konnte das Übertragungsrisiko seropositiver Schwangerer auf ihr Kind auf weniger als 5% gesenkt werden – im Vergleich zu einer Rate von 10–35% ohne prophylaktische Maßnahmen. Dabei erhöht sich das Risiko mit fortschreitender Symptomatik, dem Nachweis von p24 im mütterlichen Blut oder einer hochgradigen Virämie.
Die Schwangerschaft beschleunigt die Entwicklung des Vollbildes AIDS nicht. Umgekehrt wird auch der Schwangerschaftsverlauf durch eine asymptomatische HIV-Infektion der Mutter nicht beeinträchtigt. Bei symptomatischer Infektion erhöhen sich jedoch Frühgeburtenrate, intrauterine Wachstumsretardierung und perinatale Sterblichkeit.

Diagnostisches Vorgehen und Therapie

Die initialen Maßnahmen nach Feststellung der HIV-Infektion unterscheiden sich nicht vom Vorgehen bei nichtschwangeren Seropositiven, einschließlich der Zervixzytologie zur Aufdeckung einer Dysplasie oder eines Karzinoms. Bei Immundefizienz sollten dieselben Infektionsprophylaxen gegeben werden wie bei Nichtschwangeren; das fötale Risiko ist in der Regel allenfalls gering. Unter der Geburt sind zusätzlich Maßnahmen zu ergreifen, die das Infektionsrisiko für das Kind minimieren
- Entbindung durch Sectio caesarea
- antiretrovirale Therapie der Mutter (ab 2. Trimenon):
  - 2 x 250–300 mg/d Zidovudin oral
  - 1 mg/kgKG 7 h i. v. unter der Geburt
- Verzicht auf die Skalp-Elektrode
- Verzicht auf die Mikroblutuntersuchung
- Baden sofort nach der Geburt
- Verzicht auf das Anlegen direkt nach der Geburt
- Stillverzicht

Eine antiretrovirale Therapie während der Schwangerschaft verhindert die perinatale HIV-Transmissionsrate um mindestens 70% und sollte ab dem 2. (spätestens 3.) Trimenon durchgeführt werden. Je höher die Viruslast, desto eher ist eine Kombinationstherapie einschließlich AZT und eines Proteinase-Inhibitors indiziert. Grundsätzlich ist ein interdisziplinäres Vorgehen erforderlich (HIV-Spezialisten, Gynäkologen, Neonatologen).

HIV-Infektion und gynäkologische Erkrankungen

Bei seropositiven Frauen häufen sich genitale Läsionen, die mit dem HPV (Human papilloma virus) verursacht werden
- Condylomata acuminata durch HPV 6 und 11
- intraepitheliale Dysplasien (CIN I-III) durch HPV 16 und 18

Sie können unabhängig von der HIV-Infektion entstehen, werden aber durch den Immunmangel gefördert. Symptomatische Frauen erkranken häufiger als asymptomatische und nichtinfizierte. Die Behandlung erfolgt wie bei Seronegativen.

HIV-Infektion im Kindesalter

Weltweit sind etwa 5%, in Europa ca. 2% der HIV-Infizierten Kinder; fast alle wurden perinatal durch die Mutter angesteckt. Etwa 25% der betroffenen Kinder sterben innerhalb von 3 Jahren an AIDS.
Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung von der Mutter auf das Kind beträgt in Europa ohne Therapie um 25%, in Afrika ca. 40% und findet wahrscheinlich am häufigsten im dritten Trimenon statt. Begünstigend wirken eine ausgeprägte Virämie und niedrige $CD4^+$-Zellzahlen bei der Mutter.

Klinisches Bild

Die Krankheitsentwicklung beim infizierten Kind ist extrem variabel. Bei ca. ¼ der Fälle entwickelt sich AIDS mit einer Immunschwäche oder Enzephalopathie schon im 1. Lebensjahr, manchmal schon ab Geburt. Diese Kinder haben eine sehr schlechte Prognose: etwa 50% sterben innerhalb der ersten 3 Lebensjahre.
Klinische Merkmale dieser ungünstigen Entwicklung sind
- virale und bakterielle Infektionen
- verzögerte Entwicklung des Kindes
- Hypertonie
- Spastik der unteren Extremitäten

Bei der Mehrheit der Kinder entwickelt sich das Krankheitsbild langsamer. Erste Symptome treten oft erst Jahre nach der Geburt auf. Zeichen einer gutartigen Lymphozytenproliferation als starke Immunantwort sind
- vergrößerte Lymphknoten
- Vergrößerung von Leber und Milz
- chronische Parotitis
- interstitielle lymphozytäre Pneumonie

Sie korrelieren mit einem langjährigen Überleben dieser Kinder (bekannt sind infizierte Kinder von über 15 Jahren). Die Wahrscheinlichkeit, das Vollbild AIDS zu entwickeln, korreliert allerdings mit dem Gesundheitszustand der Mutter.

Diagnostisches Vorgehen und Therapie

Ein Nachweis der HIV-Infektion beim Neugeborenen ist direkt nach der Geburt nahezu unmöglich. Erst im Alter von 3 Monaten erreicht die Empfindlichkeit der PCR-Methode annähernd 100%. Antikörperuntersuchungen werden erst aussagekräftig, wenn die Leihantikörper der Mutter aus dem Blut des Kindes verschwunden sind.
Die Aussagen der Immunschwäche-Parameter bei Erwachsenen können nicht auf HIV-infizierte Kinder übertragen werden. Häufig entwickeln sich bei letzteren schon opportu-

nistische Infektionen, obwohl die CD4⁺-Zahl noch hoch ist. Aussagekräftiger sind
- Viruslast
- fehlende Immunantwort gegenüber verschiedenen Antigenen, z. B. Impfstoffen.

Zur Überwachung von Kindern HIV-positiver Mütter in den ersten Lebensmonaten siehe Tabelle 9.58.
Die Behandlung HIV-positiver Kindern ruht auf 2 Säulen: der Stärkung des geschwächten Immunsystems durch
- Immunglobulingaben
- Infektionsprophylaxe mit Antibiotika

und der eigentlichen antiviralen Therapie. Zur Infektionsprophylaxe erhalten
- alle HIV-positiven Kinder Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hämophilus influenzae B und Polio (nach Salk, kein Lebendimpfstoff!)
- asymptomatische Kinder mit 15 Monaten die üblichen Impfungen gegen Masern, Röteln und Mumps und nach dem 3. Lebensjahr die Influenza-Impfung.

Auch bei Kindern hat die Kombinationstherapie mit Reverse Transkriptase- und Proteinase-Inhibitoren zu einer drastischen Verbesserung der Prognose geführt.

Tab. 9.58 **Überwachung von Kindern HIV-positiver Mütter in den ersten Lebensmonaten**

erste Lebenstage
- ggf. Hepatitis B-Prophylaxe: aktive und passive Impfung
- ggf. Instruktion und Beratung der Eltern über Umgang mit dem Kind, Impfungen; Aufklärung über HIV

nach 3 Monaten
- Differentialblutbild, HIV-Antikörper, Viruslast, Lymphozytentypisierung, β_2-Mikroglobulin, Immunglobuline im Serum
- Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Polio (Salk), Hämophilus influenzae B

nach 4 und 5 Monaten
- dieselben Impfungen wie nach 3 Monaten

nach 6 Monaten
- Laboruntersuchungen wie nach 3 Monaten
- Immunantwort auf Impfungen überprüfen

HIV-Primärinfekt und Latenzphase der HIV-Infektion (Kategorie A)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Primärinfektion mit dem HIV und die Immunantwort des Körpers können völlig symptomlos oder mit unspezifischen Allgemeinsymptomen ablaufen. In etwa 50% der Infektionen geht die Serokonversion mit einer akuten HIV-Infektion einher, die nach einigen Wochen in das asymptomatische Latenzstadium übergeht.

Akute (primäre) HIV-Infektion

Die akute HIV-Infektion (akutes HIV-Syndrom) tritt einige Wochen bis mehrere Monate nach der Infektion auf und geht mit der Serokonversion, das heißt dem Auftreten spezifischer Antikörper einher. Die häufig an eine Mononukleose (mononucleosis-like illness) erinnernden oder unspezifischen Symptome werden oft verkannt. Sie persistieren wenige Tage bis 3 Monate und variieren stark (s. Tab. 9.59).
Eine Meningitis ist Symptom der schon in diesem Frühstadium stattfindenden ZNS-Infektion mit HIV. Seltener zeigt sie sich durch Hirnnervenläsionen oder diffuse Enzephalopathien.

Tab. 9.59 **Akute HIV-Infektion – Symptome und Befunde**

häufig
- Fieber, Müdigkeit und Schluckbeschwerden (50–80%)
- Muskel-, Kopf-, Bauch- und Gelenkschmerzen (ca. 30%)
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen (ca. 30%)
- Lymphknotenschwellungen
- erythematöse Flecken (Roseolen), makulopapulöses Exanthem oder Urtikaria-ähnliche Veränderungen vor allem am Körperstamm (ca. 70%)
- schmerzhafte Ulzera in Mund, Pharynx und Genitalbereich

seltener
- aseptische Meningitis mit Kopfschmerzen, Nackensteife und Photophobie
- Verwirrtheit, unterschiedliche neuropsychiatrische Befunde
- subklinische Hepatitis

Latenzphase der HIV-Infektion

An die symptomatisch verlaufende Serokonversion schließt sich im allgemeinen die asymptomatische Latenzphase der HIV-Infektion an. Eine schmerzlose generalisierte Lymphknotenvergrößerung persistiert in etwa ⅔ der Fälle (Lymphadenopathiesyndrom LAS, persistierende generalisierte Lymphadenopathie, PGL; s. Abb. 9.46). Sie bleibt vom Betroffenen oft unbemerkt.



Abb. 9.46 HIV-Infektion – Zervikale Lymphadenopathie bei Drogenmißbrauch

Diagnostisches Vorgehen

Nach der Erstdiagnostik zum Nachweis einer HIV-Infektion richtet sich das weitere diagnostische Vorgehen nach dem Ausmaß des Immundefekts und schließt in Abhängigkeit vom klinischen Bild standardisierte Screening-Untersuchungen auf opportunistische Komplikationen ein.

Untersuchung nach positivem Antikörpertest

Die Erstuntersuchung dient der Dokumentation der körperlichen und immunologischen Ausgangssituation und der

Feststellung prognostisch wichtiger Parameter. Sie umfaßt eine gezielte Anamnese (s. Tab. 9.60), die großes Einfühlungsvermögen erfordert, da sich der Patient nach Mitteilung des Testergebnisses meist in einer psychischen Ausnahmesituation befindet und ein Vertrauensverhältnis erst aufgebaut werden muß.
Prognostisch wichtig ist die Frage nach Krankheitszeichen, die für die HIV-Infektion sprechen: wie langanhaltendes Fieber oder Durchfall, Gewichtsverlust, Mundsoor, Gürtelrose, chronischer Herpes. Zur Initialdiagnostik gehören ferner

- eine Ganzkörperuntersuchung, insbesondere die sorgfältige Exploration von Haut, Schleimhäuten (Mundhöhle), Lymphknoten, Milz und Leber
- Laboruntersuchungen, die eine Einschätzung des Immunstatus und der klinischen Kategorie erlauben und als Verlaufskontrollen dienen
- apparative Untersuchungen, die Röntgen-Thorax und evtl. EKG, BGA, Abdomensonographie, kraniales Computertomogramm, Funduskopie umfassen
- bei Frauen gynäkologische Untersuchung mit Zervixzytologie

Wichtig ist zu Beginn außerdem, sich über den Wissensstand des Patienten über HIV-Infektion und AIDS zu informieren und ihn gegebenenfalls aufzuklären. Gefragt und dokumentiert werden sollte außerdem, wer über die Seropositivität informiert ist und wem der Arzt evtl. Auskunft geben darf.

Laboruntersuchungen umfassen

- als allgemeinorientierende Untersuchungen das Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte, Eiweiß und Eiweiß-Elektrophorese und das CRP als Entzündungsparameter
- als HIV-spezifische Untersuchungen die $CD4^+$-Lymphozytenzahl, die Lymphozytentypisierung (CD4/CD8-Ratio) und die Viruslast (RT-PCR; s. Tab. 9.54)
- zum Nachweis von latenten Infektionen (IgG-Antikörper) serologische Untersuchungen auf Hepatitis A, B und C, Syphilis, Toxoplasmose und Zytomegalie
- Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux

Tab. 9.60 **Wichtige Fragen zur Erstanamnese**

Infektionsanamnese
– Zeitpunkt der Infektion
– Übertragungsweg
– mögliche Infizierung anderer Personen
– Testung des unmittelbaren sozialen Umfeldes
Eigenanamnese
– Tuberkulose
– Syphilis
– Herpes genitalis
– Hepatitis
– Zytomegalie
– Toxoplasmose
– weitere Erkrankungen
– Drogenabusus
– bekannte Allergien gegen Sulfonamide oder andere Medikamente
– Impfung gegen BCG, Pneumokokken oder Influenza
Reiseanamnese
– Infektion mit Tropenkrankheiten, z. B. Leishmaniose, Histoplasmose
Sozialanamnese
– Krankenversicherung. Wichtig: wurden Versicherungen abgeschlossen, nachdem die Seropositivität schon bekannt war?
– sind bei Arbeitsunfähigkeit finanzielle Probleme zu erwarten?
– sind Familienangehörige sozial abgesichert?

Verlaufskontrollen

Ziel der Verlaufskontrollen ist, neue Infektionen zu vermeiden, die Veränderung prognostischer Faktoren zu erfassen, Komplikationen zu erkennen und möglichst frühzeitig die Indikationen für vorbeugende und/oder therapeutische Maßnahmen zu stellen.
Die Anamnese umfaßt immer die

- aktuelle Krankheitsanamnese
- Exploration des psychischen Zustands, inklusive Fragen zur Suizidalität

Labor- und apparative Untersuchungen richten sich nach dem Immunstatus und den Symptomen.

Asymptomatische Patienten mit mehr als 500 $CD4^+$-Lymphozyten/μl sollten jährlich 2mal untersucht werden

- Blutbild
- Lymphozytentypisierung (CD4/CD8)
- HIV-Virämie

Bei Vorliegen prognostisch ungünstiger Faktoren sind vierteljährliche Untersuchungen sinnvoll. Waren Toxoplasmose- und ZMV-Serologie bei der Erstuntersuchung negativ, sollte der serologische Status alle 2 Jahre überprüft werden. Verlaufskontrollen unter Therapie siehe antiretrovirale Therapie.

Therapie

Betreuung des HIV-positiven Patienten

Die Diagnose „HIV-seropositiv" bedeutet in den meisten Fällen eine grundlegende Veränderung im Leben des Betroffenen, die mit einer lebenslangen Betreuung durch einen Arzt verbunden ist. Diese Betreuung beinhaltet unter anderem

- die psychologische Unterstützung und Begleitung
- die Ermittlung und Abschätzung prognostischer Faktoren, z. B. über Anamnese, Labor- und apparative Untersuchungen
- die Einleitung vorbeugender und therapeutischer Maßnahmen

Die Betreuung eines HIV-infizierten Menschen erfordert viel Zeit für Diskussionen und Gespräche, Aufklärung und Beratung. Sie beinhaltet die Empfehlung vorbeugender Maßnahmen und Informationen über medizinische und paramedizinische Organisationen, z. B. Selbsthilfegruppen und Beratungsstellen für rechtliche oder versicherungstechnische Fragestellungen.

Verlauf und Prognose

Prognostisch ungünstig ist vor allem das Auftreten von Symptomen, was in der Regel mit einer weitgehend verminderten Immunkompetenz einhergeht, sich mit reduzierten $CD4^+$-Zahlen und ansteigender Virämie schon einige Monate im voraus ankündigen kann und den Übergang der HIV-Infektion in die klinische Kategorie B oder C anzeigt. Demgegenüber hat die persistierende Lymphadenopathie keine oder nur geringe prognostische Aussagekraft.

Fortgeschrittene HIV-Infektion und AIDS (Kategorie B und C)

Auf einen Blick

Mit Fortschreiten der Immundefizienz werden HIV-Infizierte nach scheinbar guter Gesundheit symptomatisch und entwickeln Wochen, Monate oder Jahre nach Erstinfektion das Vollbild AIDS. Die entweder direkt durch das HIV oder durch die fehlende Immunabwehr opportunistischer Keime und Tumoren verursachten Erkrankungen betreffen hauptsächlich Lunge, Magen-Darm-Trakt, ZNS und Haut.

Je nach Virusaktivität und Immunstatus treten ohne antiretrovirale Therapie nach durchschnittlich 7–10 Jahren die ersten klinischen Komplikationen auf.
- Müdigkeit
- Konzentrationsschwäche
- Leistungsknick
- vermehrtes Schlafbedürfnis
- Nachtschweiß

sind meist unspezifische Symptome und können sowohl auf eine beginnende organische Erkrankung als auch auf psychische Probleme hinweisen.
- Fieber
- Durchfall
- Gewichtsverlust

sind alarmierende Symptome, die opportunistischen Infektionen unmittelbar vorausgehen oder bereits durch sie verursacht sind. Daneben treten AIDS-definierende Neoplasien und direkt durch HIV verursachte Komplikationen auf. Multiple asymptomatische und symptomatische Infektionen können gleichzeitig vorliegen, die das klinische Bild diffus und uneindeutig verändern und die Diagnostik erschweren.

Diagnostische Maßnahmen richten sich nach den Symptomen des Patienten, apparative und labortechnische Verlaufskontrollen nach dem Immunstatus sowie seiner Therapie (s. Abb. 9.47).
Anamnestische und klinische Kontrollen sollten bei schwerer Immundefizienz ($CD4^+$-Zellen < 200/µl) in 3monatigen Abständen durchgeführt werden: Anamnese (siehe oben), Inspektion des Mundes (Haarleukoplakie, Candidiasis?), neurologische und pneumologische Untersuchungen. Bei Patienten mit $CD4^+$-Zellen < 100/µl muß bei klinischen Hinweisen auf eine Zytomegalieinfektion der Augenhintergrund untersucht werden.

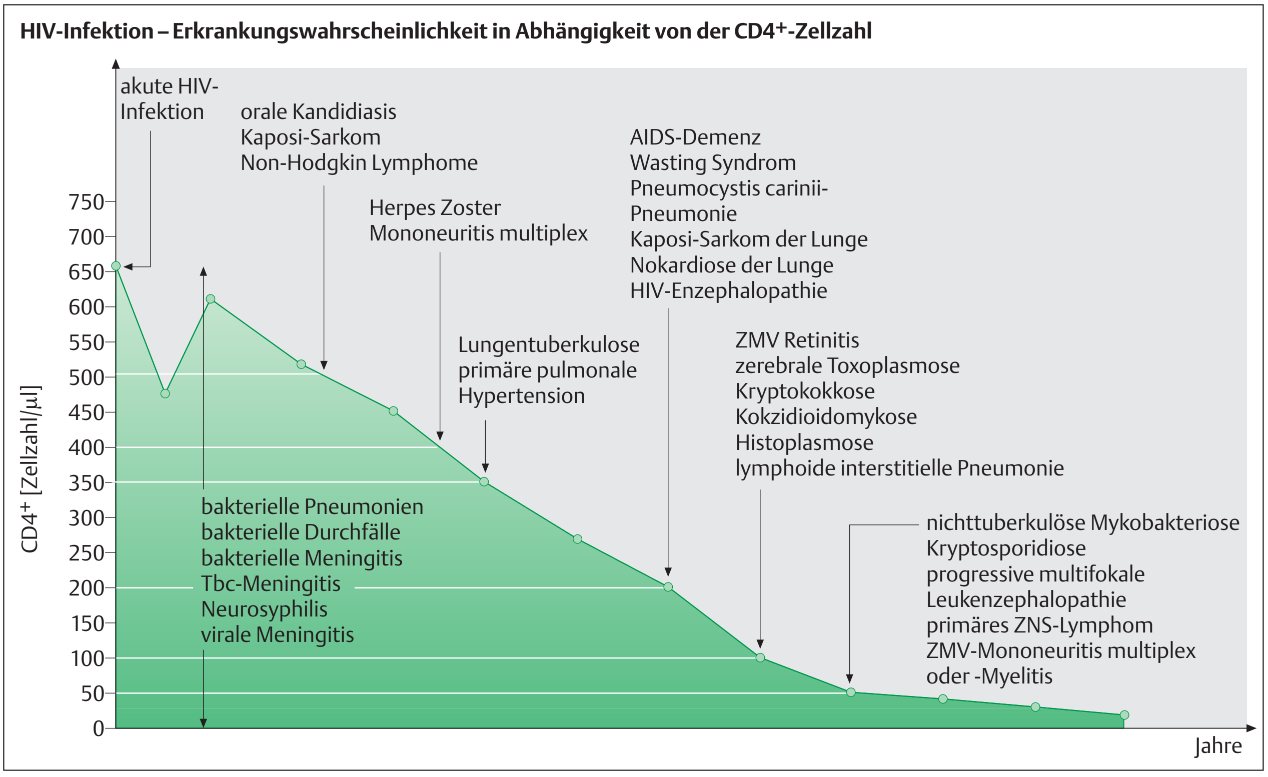


Abb. 9.47 HIV-Infektion – Erkrankungswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der CD4+-Zellzahl

Neurologische Erkrankungen

Die HIV-Infektion wird sehr häufig von neurologischen Komplikationen begleitet, die je nach Krankheitsstadium und Immunstatus variieren. Zu Beginn des AIDS-Stadiums haben 10%, im Endstadium 40–75% der Betroffenen neurologische Symptome. In der Autopsie werden bei über 90% neuropathologische Befunde erhoben.

Typische Erkrankungen im Frühstadium sind
- aseptische Meningitis
- demyelinisierende entzündliche Polyneuropathie

im Verlauf der akuten HIV-Infektion. Die Polyneuropathie gleicht einem Guillain-Barré-Syndrom.
Im Spätstadium kann HIV einen spezifischen Hirnschaden verursachen, der sich in einer progredienten Demenz äußert, der subakuten HIV-Enzephalopathie.
Weitere Erkrankungen bei fortgeschrittener Immundefizienz sind
- Mononeuritis multiplex
- symmetrische distale chronische Neuropathie
- Myopathien (eher spät)
- vakuoläre Myelopathie (eher spät)

Subakute HIV-Enzephalopathie

Häufigste neurologische Komplikation der HIV-Infektion, die auch als AIDS Dementia Complex (ADC) oder AIDS-related Dementia (ARD) bezeichnet wird. Frühsymptome sind eine psychomotorische Verlangsamung, zunehmendes soziales Desinteresse und Gedächtnisstörungen, gefolgt von einer Reduktion des Allgemeinzustandes, Fieber, Gewichtsverlust und opportunistischen Infektionen. Die neuropsychiatrischen Symptome nehmen im Sinne einer Demenz zu. In Spätstadien treten gravierende motorische und neurovegetative Beschwerden sowie Kopfschmerzen und epileptische Anfälle auf.
Die Diagnose wird meist klinisch gestellt. Im kranialen Kernspintomogramm wird häufig eine zunehmende zerebrale Atrophie sichtbar. Im Liquor finden sich eine Eiweißvermehrung und eine mäßige mononukleäre Pleiozytose mit vermindertem $CD4^+/CD8^+$-Quotienten.
Differentialdiagnostisch müssen infektiöse und tumorale Krankheiten ausgeschlossen werden. Die Prognose der schweren HIV-Enzephalopathie ist ohne antiretrovirale Therapie mit wenigen Monaten Überlebenszeit schlecht.

Symmetrische distale chronische Neuropathie

Diese Erkrankung tritt in der Regel nur im AIDS-Stadium auf und ist meist mit der subakuten HIV-Enzephalopathie assoziiert. Hauptsymptome sind Parästhesien und Dysästhesien in Händen und Füßen sowie Hyporeflexie und Schwäche der Beinmuskulatur.
Die Liquorbefunde ähneln denen bei Enzephalopathie; die Therapie erfolgt symptomatisch mit Amitriptylin und Carbamazepin.

Mononeuritis

Ausfall eines Nervs infolge einer durch zirkulierende Immunkomplexe ausgelösten Vaskulitis. Keine Therapie.

Myopathien

Eher seltene proximale Muskelschwäche mit Myalgien und erhöhten Muskelenzymen, die möglicherweise nach langdauernder AZT-Therapie vermehrt auftritt. Die Pathogenese ist unbekannt, als Therapie kann die Gabe von Prednison (1–2 mg/kg KG/d) versucht werden.

Vakuoläre Myelopathien

Häufig mit der akuten HIV-Enzephalitis assoziiertes Krankheitsbild.
Hauptsymptome sind
- spastische Paraparese
- Ataxie
- Verlust der Sphinkterkontrolle

Man vermutet, daß das HIV selbst die Erkrankung hervorruft. Histologisches Korrelat sind spongiöse Läsionen der dorsalen und lateralen Stränge im Rückenmark. Kausale Therapien sind nicht bekannt.

Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Die Inzidenz zerebrovaskulärer Erkrankungen ist bei HIV-Seropositiven ca. 40mal höher als bei altersgleichen Nichtinfizierten. Die Ätiologie bleibt meist unbekannt, seltener führen
- die HIV-assoziierte Thrombozytopenie zu Hirnblutungen
- mykotische Aneurysmen zu Blutungen und Hirninfarkten
- das HIV selbst zu einer Vaskulitis mit Synzytien, die das Lumen der Zerebralgefäße verschließen können

Differentialdiagnostisch sollte bei jungen Menschen mit zerebrovaskulärem Insult immer an eine HIV-Infektion gedacht werden.

Seltenere Krankheitsmanifestationen an der Lunge bei AIDS

Disseminierte Toxoplasmose

Die disseminierte Toxoplasmose tritt bei schwer immunsupprimierten Patienten im Endstadium auf. Obwohl alle Organe betroffen sind, dominieren klinisch respiratorische Syndrome mit Atemnot und Lungeninfiltraten. Die Serologie ist oft negativ, häufig finden sich massiv erhöhte LDH-Werte (3000–20000 E/ml) im Serum. Diagnose über broncho-alveoläre Lavage, Therapie wie bei zerebraler Toxoplasmose.

Aspergillose

Die Lungen-Aspergillose ist eine terminale Komplikation. Im AIDS-Stadium kommt entweder eine obstruktive Form (Myzelien verschließen die Bronchien) vor oder – häufiger – die Dissemination mit Befall von Endokard und Gehirn.

Disseminierte Histoplasmose

Bei Patienten mit Reiseanamnese (Zentralafrika, Nord- und Südamerika) kommt auch die disseminierte Histoplasmose vor. Allgemeinsymptome (Gewichtsverlust, Fieber, Anämie, Leukopenie) stehen im Vordergrund, außer der Lunge können viele andere Organe betroffen sein (z. B. der Gastrointestinaltrakt mit Ulzera, Hepatosplenomegalie; Haut, Augen). In der Lunge finden sich oft retikulonoduläre Infiltrate, manchmal mit, manchmal ohne Symptome. Diagnostiziert wird die Erkrankung durch Knochenmarkbiopsie, die Behandlung erfolgt mit Amphotericin i. v. und mit Ketoconazol.

Disseminierte Kokzidioidomykose

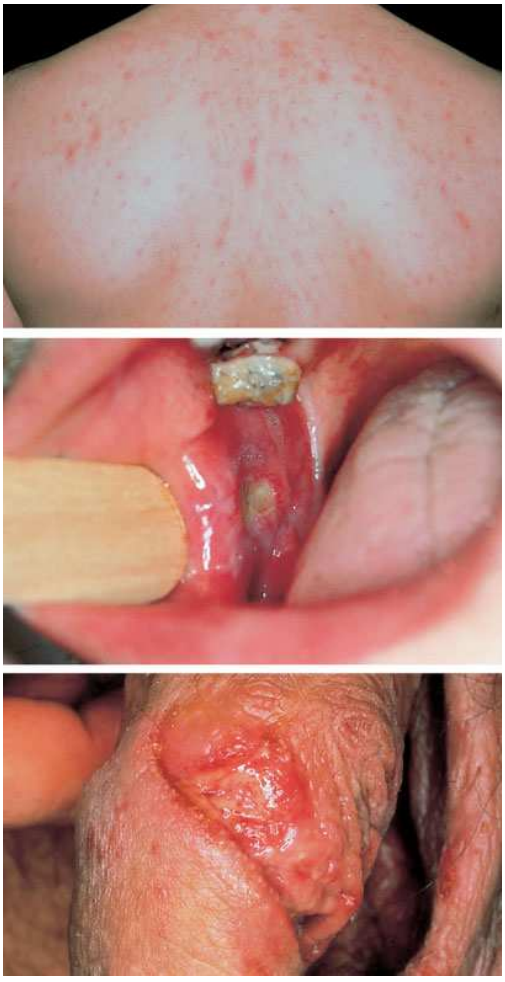
Die disseminierte Kokzidioidomykose verursacht Husten, Fieber und retikulonoduläre Lungeninfiltrate. Der Erreger findet sich nur im Südwesten der Vereinigten Staaten, in Zentral- und Südamerika. Diagnose durch Untersuchung von Sputum oder Bronchialflüssigkeit, Behandlung mit Amphotericin B.

Atypische Mykobakteriose

Mycobacterium kansasii verursacht bei HIV-Positiven eine tuberkuloseähnliche Krankheit mit Fieber, Husten, Gewichtsverlust und Spitzeninfiltraten. Dünnwandige Kavernen und pneumonische Bilder sind seltener. Ein Hautbefall ist möglich. Klassische Tuberkulostatika (Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol) sind in der Regel wirksam und Mittel der Wahl.

Pneumonie durch Nocardia asteroides

Nocardia asteroides verursacht einerseits chronische Pneumonien, andererseits isolierte Rundherde, meist in der Peripherie der Lunge. Die Diagnose ergibt sich aus dem Direktpräparat und der Kultur des Sputums: zarte, verzweigte Filamente, die die Gramfärbung unregelmäßig annehmen. Wenn aber periphere Läsionen mit den Bronchien in keiner Verbindung stehen, bleiben die Laboruntersuchungen oft negativ. Fast alle Patienten sind schwer immunsupprimiert mit weit weniger als 100 CD4-Lymphozyten/μl. Andere Lokalisationen – Gehirn, Nieren – sind möglich. Behandlung durch hohe Dosen Cotrimoxazol (6 x 800/160 mg/d über 6 – 12 Wochen), bei Intoleranz auch mit Amikacin, Amoxiclav oder Ciprofloxacin.



a b c

Abb. 9.48 Hauterscheinungen bei HIV-Infektion
a) Roseola-ähnlicher Ausschlag
b) idiopathisches HIV-Ulkus an der Mundschleimhaut (zur Verfügung gestellt von der Dermatologischen Universitätsklinik Basel)
c) genitales Ulkus

Hauterkrankungen

Hauterkrankungen sind bei HIV-Infektion sehr häufig; an sich banale Hautkrankheiten verlaufen bei HIV-Seropositiven bei mäßiger bis starker Immunschwäche besonders schwer oder atypisch, beispielsweise

- seborrhoische Dermatitis
- Medikamentenexantheme (Sulfonamide)
- unspezifische papulöse Dermatitis mit Juckreiz

Die Xerodermie ist die häufigste Hautaffektion und tritt in allen Infektionsstadien auf. Sie ist meist mit einem Xerostomie-Xerophthalmie-Syndrom assoziiert. Häufige opportunistische Infektionen der Haut werden durch

- Candida albicans
- Herpes simplex-Virus
- Varizella-Zoster-Virus
- Rochalimea
- HHV8

verursacht (s. Abb. 9.48).

Seborrhoische Dermatitis

Tritt bei der Mehrheit der HIV-Patienten auf. Typische Symptome sind erythematöse, schuppende Läsionen an Gesicht und Thorax (s. Abb. 9.49). Ätiologisch ist vermutlich Pityrosporon ovale beteiligt. Je stärker die Immunschwäche, desto ausgeprägter die Dermatitis, die dann entzündlich werden und sich auf den gesamten Körper ausbreiten kann, insbesondere auf Stamm und intertriginöse Areale. Therapeutisch werden topische Imidazole (z. B. Ketoconazol) eingesetzt.

Staphylokokkeninfektionen

Staphylokokken können eine persistierende Dermatitis mit erythematösen Flecken, Desquamation, Fieber, Hypotension, Nierenversagen und Verwirrungszuständen verursachen. Vermutet wird eine Variante des Toxic shock-Syndroms. Die Letalität ist hoch.

Bazilläre Angiomatose

Betrifft Patienten mit schwerer Immunsuppression. Symptome sind papulöse bis tumoröse rötlich-braune Hautläsionen, die durch Rochalimea quintana oder henselae hervorgerufen werden. Andere Organe sind ebenfalls betroffen, besonders Knochen und Leber. Die Behandlung erfolgt mit Doxycyclin (200 mg/d über 4 – 8 Wochen) oder Ciprofloxacin (2 x 500 mg/d).



Abb. 9.49 HIV-Infektion – seborrhoische Dermatitis (zur Verfügung gestellt von der Dermatologischen Universitätsklinik Basel)



Abb. 9.50 Mollusca contagiosa (zur Verfügung gestellt von der Dermatologischen Universitätsklinik Basel)

Molluscum contagiosum

Das Molluscum-contagiosum-Virus befällt bei Immuninkompetenz disseminiert das Gesicht und die äußeren Geschlechtsorgane (s. Abb. 9.50). Die Läsionen werden mittels Kürettage mechanisch oder durch Elektrokoagulation in Lokalanästhesie (z. B. EMLA-Creme) entfernt.

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts

Viele gastrointestinale Krankheiten bei fortgeschrittener HIV-Infektion sind nicht eindeutig opportunistischen Erregern zuzuordnen, sondern vermutlich durch das HIV selbst verursacht. Dazu gehören

- Aphthen des Pharynx und des Ösophagus
- AIDS-Cholangiopathie
- ungeklärte chronische Diarrhoe

Aphthen

Aphthen und Erosionen in Mund, Pharynx und Ösophagus sind sehr schmerzhaft und erschweren die Nahrungsaufnahme. Als Verursacher kommen HSV und ZMV in Frage, oft findet sich kein Erreger. Die Therapie ist in diesem Fall besonders schwierig. Als wirksam hat sich Thalidomid erwiesen, das Frauen im gebärfähigen Alter jedoch nicht gegeben werden sollte.

AIDS-Cholangiopathie

Symptome der HIV-bedingten Cholangitis sind über Wochen bis Monate anhaltendes Fieber, Müdigkeit, Übelkeit und Appetitmangel sowie Spontan- und Druckschmerz im rechten Oberbauch. Ursächlich kommen Infektionen mit ZMV, Krypto- oder Mikrosporidien in Frage. Die alkalische Phosphatase ist massiv, die Transaminasen und Bilirubin mäßig bis nicht erhöht. Die Abdomensonographie und die retrograde Cholangiographie zeigen segmentäre Verengungen und Erweiterungen der Gallenwege sowie eine stenosierte Papilla vateri (s. Abb. 9.51). Therapeutisch können die endoskopische Papillotomie und die Dilatation der Stenosen hilfreich sein; eine operative Cholezystektomie hat eine 50%ige Letalität.

Ätiologisch ungeklärte Diarrhoe

Ca. 50% der Fälle von Gewichtsverlust und chronischer Diarrhoe bleiben ohne Erklärung und werden dann als AIDS-Enteropathie bezeichnet. Der daraus resultierende, oft



Abb. 9.51 AIDS-Cholangiopathie – retrograde Pankreatikocholezystographie mit segmentärer Dilatation und Stenosen (Pfeile) der Gallenwege

20–30 kg umfassende Gewichtsverlust führt zur Kachexie. Dieser Zustand wird auch als „slim disease“ bezeichnet. Als mitverursachende Faktoren werden eine Nebenniereninsuffizienz oder die Überproduktion von TNF angenommen. Die Behandlung ist schwierig; Erfolge wurden mit Megesteronacetat, Somatostatin und Androgenen sowie einer Ernährung mit hochkalorischen Konzentraten erzielt.

Veränderungen am hämatopoetischen System, an Herz, Gelenken und Nieren

Hämatopoetisches System

Anämie, Leukopenie und/oder Thrombozytopenie sind im AIDS-Stadium häufige Befunde mit unterschiedlicher klinischer Bedeutung. Als Ursachen kommen in Frage:

- spezifische Infektionen, z. B. Kala-Azar
- Tumoren, z. B. Lymphome
- Medikamente, z. B. Antibiotika, Zytostatika, AZT
- das HIV selbst, z. B. durch Infektion des Knochenmarks mit konsekutiver Blutbildungsstörung

Die Leukopenie wird in der Regel gut vertragen.

Anämien

Werden je nach Ausprägung mit Erythropoetingaben oder Transfusionen behandelt, gegebenenfalls muß eine AZT-Therapie unterbrochen werden.

Thrombozytopenie

Kann bereits im asymptomatischen Stadium bestehen. 3–10% der Seropositiven haben weniger als 100000/μl. Selten führen weiter absinkende Werte zu Blutungen, die dem Bild einer thrombozytopenischen Purpura ähneln. Therapiert wird mit Prednison (0, 7–1, 5 mg/kgKG/d) oder AZT (500–1000 mg/d). In Notfällen können die Plättchenzahlen durch Immunglobulin-Infusionen rasch angehoben werden. Ultima ratio ist die Splenektomie, die eine Remission von 1–2 Jahren bewirkt. Der Krankheitsverlauf von AIDS wird durch Steroide oder Splenektomie nicht beschleunigt.

Herz

Veränderungen am Herzen sind autoptisch bei etwa 50% der AIDS-Toten nachgewiesen, jedoch nur wenige Patienten haben tatsächlich klinische Symptome. Häufig ist die lymphozytäre Myokarditis, die meist asymptomatisch bleibt und nicht therapiebedürftig ist. Selten sind Endokarditiden durch Staphylokokken oder Aspergillus und Fälle von idiopathischer pulmonaler Hypertension.

Gelenke

Zwei Arten von Arthritis werden mit HIV in Verbindung gebracht: zum einen das Reiter-Syndrom, bei dem die Arthritis stark destruierend verläuft und nur schwer behandelbar ist. Die oft notwendigen immunsuppressiven Medikamente Methotrexat oder Azathioprin scheinen den Ausbruch von AIDS zu beschleunigen. Ein zweiter Arthritis-Typ betrifft vor allem die unteren Extremitäten, ist nicht mit HLA-B27 assoziiert und leichter zu behandeln: auf steroidale Antiphlogistika kann weitgehend verzichtet werden.

Nieren

Im Verlauf schwerer opportunistischer Infektionen kann die Nierenfunktion des AIDS-Patienten durch Dehydratation, Hypovolämie und Hypoxie sowie durch Medikamentenwirkungen vermindert sein. Das HIV selbst kann zu einer Nephropathie führen, die sich als Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom und rasch fortschreitender Niereninsuffizienz äußert. In Europa selten.

Wichtigste Infektionen bei fortgeschrittener HIV-Infektion und AIDS-definierende Infektionen

Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PcP)

Grundlagen

Die PcP ist die häufigste opportunistische Infektion und tritt bei ⅓–⅔ der AIDS-Patienten auf. Durch die Effizienz der primären Prophylaxe und der antiretroviralen Therapie sind die Zahlen rückläufig.

Ätiopathogenese

Wahrscheinlich handelt es sich bei der PcP meist um die Reaktivierung einer endogenen latenten Infektion nach weitgehender Zerstörung der zellulären Immunität, da vor allem die Lungenmakrophagen an einer Elimination des Erregers beteiligt sind. Diskutiert wird auch die Übertragung durch Tröpfcheninfektion. Die Diagnose PcP impliziert weitreichende Konsequenzen:
- eine Therapie, die oft unerwünschte toxische Wirkungen hat
- eine Prophylaxe, die lebenslang weitergeführt werden muß
- eine große psychische Belastung, da eine PcP oft Indikator für das nun eingetretene AIDS-Stadium ist

Erfahrungsgemäß besonders gefährdet sind Patienten, deren CD4⁺-Lymphozytenzahl weniger als 200/μl beträgt: Das Risiko für asymptomatische Personen mit diesen CD4⁺-Werten beträgt etwa 20% pro Jahr, das Risiko für einen Rückfall nach der ersten Erkrankung 40% nach 6 Monaten. Durch konsequente Behandlung konnte die Mortalität der PcP von durchschnittlich 30% innerhalb 30 Tagen zu Beginn der AIDS-Epidemie auf heute unter 5% gesenkt werden.
Extrapulmonale Manifestationen einer Pneumozystose können Leber, Milz, Lymphknoten, Augen und Knochen betreffen. Diese disseminierte Form der Pneumozystose kann nach einer Inhalationsprophylaxe mit Pentamidin auftreten.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Im allgemeinen ist die PcP eine subakute Krankheit mit einer Anamnese von mehreren Wochen oder sogar Monaten. Die ersten Symptome können sich als
- Gewichtsverlust
- hohes Fieber
- große Müdigkeit

oder andere Allgemeinerscheinungen bemerkbar machen. Typische pulmonale Symptome sind
- trockener Husten
- Dyspnoe (evtl. nur unter Belastung)
- Thoraxschmerzen (sehr selten)
- Pleuraergüsse (sehr selten, s. Abb. 9.52c)

Diagnostisches Vorgehen

Die Auskultation ist normal oder unspezifisch pathologisch. Für die PcP typisch ist ein bilaterales diffuses, evtl. asymmetrisches retikulonoduläres Infiltrat im Thoraxröntgenbild (s. Abb. 9.52a, b). Unter Prophylaxe mit Pentamidin sind oft besonders die Lungenspitzen betroffen; zystische Veränderungen sind selten (s. Abb. 9.52d). In der Blutgasanalyse fallen eine Hypoxie, im Blutbild eine Lymphopenie und manchmal eine Thrombozytopenie auf. Die Thoraxröntgenaufnahme zeigt häufig ein retikulonoduläres diffuses interstitielles Infiltrat, kann aber auch völlig normal sein.

Hinweis
Bei Verdacht auf PcP muß wegen der therapeutischen und sekundär-prophylaktischen Konsequenzen immer der Erreger im induzierten Sputum oder noch besser im durch bronchoalveoläre Lavage gewonnenen Bronchialsekret nachgewiesen werden. Durch Spezialfärbung mit Silbersalzen oder nach Giemsa bzw. durch Immunfluoreszenz werden die Erreger sichtbar.

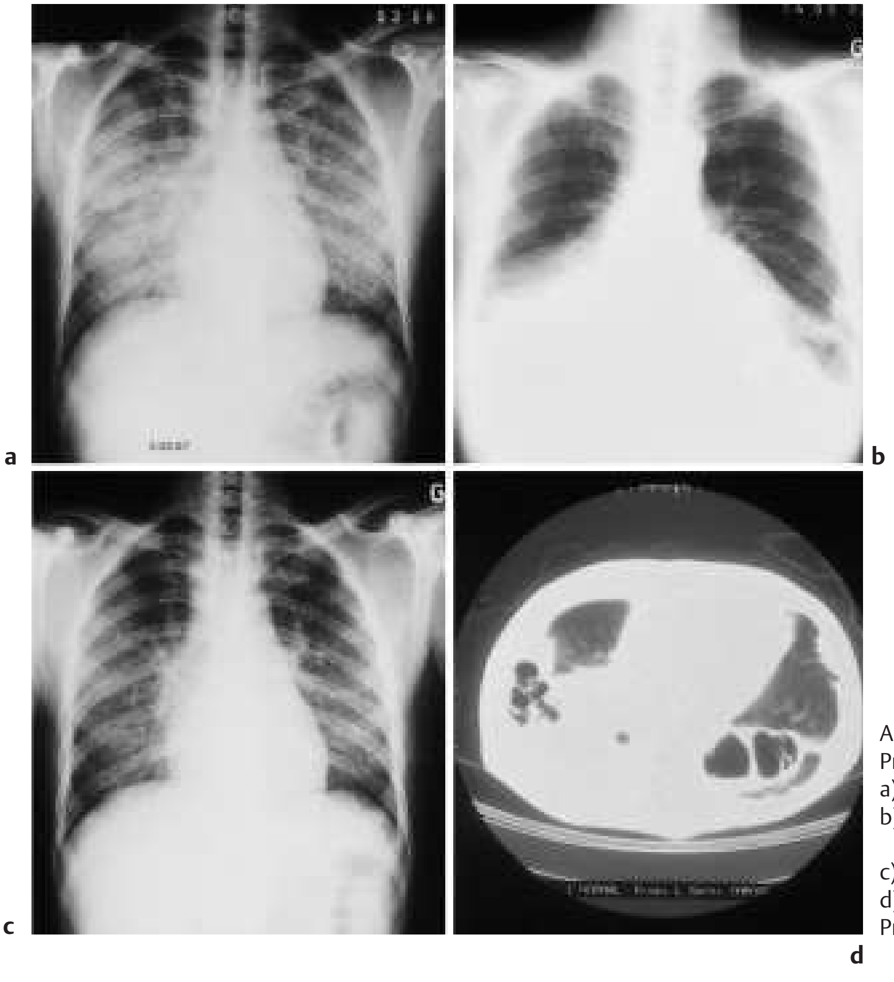


Abb. 9.52 AIDS – Pneumocystis-carinii-Pneumonie
a) typisches retikulonoduläres Infiltrat
b) Befund nach Behandlung mit Cotrimoxazol und Prednison
c) Pleuraerguß
d) zystische Veränderungen im CT und Pneumothorax

Differentialdiagnose

DD 9.7 Differentialdiagnose Pneumocystis-carinii-Pneumonie

Erkrankung	Befund/Hinweise
häufig	
– Pneumokokken-Pneumonie	– wichtigste Differentialdiagnose, meist akuter Beginn, Pleurabeteiligung, lobäre Infiltrate im Röntgenbild, Ansprechen auf Penicillin
– weitere bakterielle Pneumonien	– akutes Auftreten von Fieber, Dyspnoe, Husten, Thoraxschmerzen; Leukozytose, Linksverschiebung; Therapie je nach Erreger (Sputum- und Blutkulturen)
– Tuberkulose	– reduzierter Allgemeinzustand, Fieber, Husten, Nachtschweiß; Sputumkultur oft positiv, evtl. Kulturen von Lymphknoten, Leber oder Blut anlegen; im Röntgenbild Spitzeninfiltrate, seltener Kavernen, oft normal oder atypisch; mediastinale Lymphadenopathien
selten	
– Kaposi-Sarkom	– asymptomatisch außer bei massivem Befall; selten Hämoptysen, meist Haut und Magen-Darm-Trakt gleichzeitig betroffen; noduläre Infiltrate in Hilusnähe; Radio- oder Chemotherapie bei Befall der großen Bronchien
– interstitielle lymphoide Pneumonie	– Ätiologie unbekannt; Fieberschübe, Dyspnoe, retikulonoduläre Infiltrate, evtl. mit spontaner Besserung. Ausschlußdiagnose! Keine spezifische Therapie bekannt

Therapie

Behandlung der Wahl mit einer Wirksamkeit von mehr als 85% ist Cotrimoxazol (6 g Sulfamethoxazol und 1, 2 g Trimethoprim/d) über 3 Wochen oral, bei Auftreten von Übelkeit und Erbrechen evtl. auch i. v.

Unerwünschte Wirkungen

In etwa der Hälfte der Fälle treten unerwünschte Wirkungen auf: Hautausschläge, die meist gutartig, manchmal aber mit Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten (Stevens-Johnson-Syndrom) verlaufen. Schwere Hautkomplikationen,

ausgeprägte Zytopenien, toxische Nieren- und Leberschäden sowie Unverträglichkeiten im Magen-Darm-Trakt zwingen in über ⅕ der Fälle zur Therapieunterbrechung. Leichte unerwünschte Wirkungen wie eine mäßige Leuko- und Thrombopenie, leichte Haut- und vorübergehende gastrointestinale Erscheinungen sollten in Kauf genommen werden. Ggf. kann die Therapiedauer bei günstiger Krankheitsentwicklung auf 2 Wochen verkürzt werden.

Alternativen

Therapiealternativen stellen
- Pentamidin 300 mg/d i. v.

oder die Kombination von
- Clindamycin 4 x 600 mg/d
- Primaquin (30 mg/d)

sowie
- Atovaquon 3 x 750 mg/d

dar. Eine initiale Verschlechterung der Lungenfunktion in den ersten Behandlungstagen kann durch die gleichzeitige Gabe von Kortikosteroiden verhindert werden.

Prophylaxe

Eine Primärprophylaxe gegen Pneumocystis carinii ist indiziert, sobald die CD4⁺-Lymphozytenzahl unter 200/μl gesunken ist, die Sekundärprophylaxe nach dem ersten Auftreten einer PcP. Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol (480 mg/d). Im Falle nicht tolerabler unerwünschter Wirkungen kommen alternativ Pentamidin-Inhalationen (300 mg alle 4 Wochen) oder Dapson (50 mg/d) plus Pyrimethamin (75 mg/Woche) in Frage.

Verlauf und Prognose

Patienten mit einer Sauerstoffsättigung über 90% können ambulant betreut werden (< 20% der Fälle). Bei einem Sauerstoffpartialdruck < 70 mmHg verbessert eine frühe Therapie mit Prednison die Prognose. Nach wie vor kann eine PcP letal verlaufen, vor allem bei später Diagnosestellung.

Zerebrale Toxoplasmose

Grundlagen

Die zerebrale Toxoplasmose wird durch das Protozoon Toxoplasma gondii verursacht und ist in Europa und Afrika der häufigste Grund für intrazerebrale raumfordernde Prozesse bei AIDS. Meist handelt es sich um die Reaktivierung einer kongenitalen latenten Infektion; deshalb findet man bei etwa 60 % der HIV-Seropositiven IgG-Antikörper gegen Toxoplasmen im Serum. Davon erkranken etwa 40% an einer zerebralen Toxoplasmose. Die Erkrankung hat eine niedrige Mortalität, führt aber in etwa 50% zu bleibenden neurologischen Defiziten. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei negativer Toxoplasmose-Serologie ist gering. Sehr selten kann sich eine Toxoplasmose außerhalb des ZNS manifestieren. Die Häufigkeit der Toxoplasmose hat durch die antiretrovirale Therapie deutlich abgenommen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

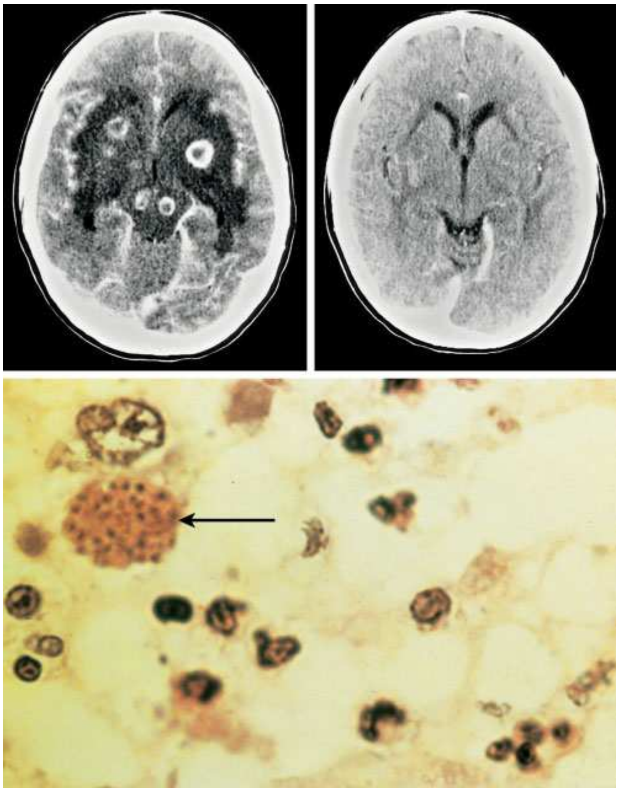
Die Symptome der zerebralen Toxoplasmose sind meist unspezifisch: unklares Fieber, reduziertes Allgemeinbefinden, Kopfschmerzen. Fokale neurologische Ausfälle oder Krampfanfälle prägen eher seltener das Bild.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnostik stützt sich primär auf bildgebende Verfahren, deren Aussagekraft durch Kontrastmittelgabe verstärkt wird. Im kranialen CT und oftmals noch besser im Kernspintomogramm zeigen sich meist multiple Läsionen, besonders in den Basalganglien und am Übergang Hirnrinde–Hirnmark: Typisch für die zerebrale Toxoplasmose sind von einem Ödem umgebene Ringstrukturen (s. Abb. 9.53a, b). In atypischen oder therapieresistenten Fällen kann eine stereotaktische Hirnbiopsie den Erkrankungsbeweis liefern (s. Abb. 9.53c). Eine Liquorpunktion ist wegen allenfalls unspezifischer Laborbefunde und der Einklemmungsgefahr in der Regel nicht indiziert.

Differentialdiagnose zerebrale Toxoplasmose

- Hirnabszeß
- ZNS-Lymphom
- progressive multifokale Leukenzephalopathie



a b c

Abb. 9.53 Zerebrale Toxoplasmose
a), b) kraniale Computertomographie vor und 2 Wochen nach Therapie mit Clarithromycin und Clindamycin (zur Verfügung gestellt von der Abteilung für Infektiologie, Universitätsklinik Basel)
c) Hirnbiopsie: Toxoplasma-gondii-Zyste

Therapie

Standardtherapie

- Pyrimethamin 50–100 mg/d
- Sulfadiazin 1–1, 5 g alle 6 Stunden

Eine eindeutige Besserung tritt in etwa 75 % der Fälle ein. Um die häufige Myelosuppression unter Sulfadiazin zu verringern, sollte Folinsäure(5–15 mg/d) gegeben werden. Zusätzlich verabreichte Kortikosteroide (z.B. Dexamethason 4x4 mg/d) vermindern das perifokale Ödem und die Einklemmungsgefahr.
Sind die unerwünschten Wirkungen auf das Knochenmark oder die Haut (Exantheme, Stevens-Johnson-Syndrom) nicht tolerierbar, steht als Alternative Clindamycin (4x600–900 mg/d) in Kombination mit Pyrimethamin zur Verfügung. Atovaquon gilt als Reservemittel. Da Pyrimethamin die Krampfschwelle senkt, sind ggf. auch Antikonvulsiva indiziert, z. B. Phenytoin oder Carbamazepin.

Hinweis
Medikamente gegen Toxoplasma gondii sind im allgemeinen auch gegen Pneumocystis carinii wirksam. Bei Patienten unter chronisch-suppressiver Behandlung mit Sulfadiazin und Pyrimethamin ist es deswegen überflüssig, noch zusätzlich Cotrimoxazol oder Pentamidin-Inhalationen zur PcP-Prophylaxe zu geben.

Prophylaxe

Wegen der Häufigkeit bleibender neurologischer Defizite nach zerebraler Toxoplasmose sollte immer eine Primärprophylaxe begonnen werden, wenn die $CD4^+$-Zellzahl unter 100/µl fällt. Geeignet sind Cotrimoxazol (480 mg/d) oder die Kombination von Pyrimethamin (75 mg/Woche) mit Dapson (200 mg/Woche oder 50 mg/d). Nach Ersterkrankung an zerebraler Toxoplasmose ist eine Sekundärprophylaxe obligatorisch, um Rezidiven vorzubeugen. Diese besteht in der Gabe von Pyrimethamin (25 mg 2 x/Woche), kombiniert mit Dapson (100 mg 2 x /Woche).

Verlauf und Prognose

Die Beschwerden und neurologischen Defizite bessern sich unter Therapie meist innerhalb von Tagen; Residuen können erhalten bleiben. Spätestens zu diesem Zeitpunkt sollte auch eine retrovirale Therapie begonnen werden.
Die Prognose der zerebralen Toxoplasmose ist ohne Therapie infaust!

Weitere Protozoen-Infektionen

Weitere AIDS-typische Protozoen-Infektionen werden durch Isospora belli und Cryptosporidien verursacht. Die Häufigkeit dieser opportunistischen Erkrankungen variiert erheblich: 50% aller AIDS-Kranken in Haiti und Afrika sind betroffen, etwa 15 % in den USA und nur weniger als 5 % in der Schweiz.
Meist gehen die Infektionen mit zum Teil erheblichen Durchfällen einher, die monatelang andauern und massiven Gewichtsverlust sowie Elekrolytstörungen verursachen können. Die Erreger sind im Stuhl nachweisbar.

- Kryptosporidien werden nach Kinyon- oder Auramin-Färbung unter dem Mikroskop als kleine Kugeln von 4–8 µm Durchmesser sichtbar
- Isospora belli ist ein etwa 15 x 25 µm großes säurefestes Oval, das im Frischpräparat oder nach Kinyoun-Färbung mikroskopiert werden kann

Therapeutisches Vorgehen

Die Behandlung einer Kryptosporidiose ist schwierig und kann mit Spiramycin (3 x 3 MioE/d) oder Paromomycin (4 x 500 mg/d) versucht werden. Isospora belli spricht im allgemeinen gut auf eine 10 tägige Therapie mit Cotrimoxazol (4 x 960 mg/d) an; Rückfälle können durch die Einnahme kleinerer Dosen verhindert werden.
Differentialdiagnostisch kommt bei Durchfallerkrankungen von AIDS-Patienten eine Vielzahl von weiteren Erregern in Betracht; eine Zahl, die ständig zunimmt: Bakterien (z. B. Salmonellen), Parasiten, Viren (z. B. CMV). Relativ häufig lassen sich Mikrosporidien nachweisen: 1–2 µm kleine Organismen, die sich im Stuhlpräparat nur mit Spezialfärbungen sichtbar machen lassen. Neben Diarrhoen verursachen sie Cholangitiden und in Einzelfällen Infektionen von Lungen- und Harntrakt. Mikrosporidien werden mit Metronidazol (3 x 500 mg/d) oder Albendazol (400 mg/d) behandelt.

Tuberkulose

Grundlagen

Die durch Mykobakterien verursachte Tuberkulose tritt besonders häufig bei HIV-positiven Drogensüchtigen oder Patienten aus Ländern der Dritten Welt auf. In Europa besteht ein ausgesprochenes Nord-Süd-Gefälle. Sowohl symptomatische Primärinfekte (s. Abb. 9.54) als auch die bei HIV-Infizierten besonders häufige Reaktivierung alter Herde kommen vor. Extrapulmonale Formen oder eine Dissemination des Erregers sind häufig und treten vor allem bei fortgeschrittener Immundefizienz auf. Ein besonderes Problem stellen die sog. multirestistenten Tbc-Erreger dar, die gegen die üblichen Tuberkulostatika, vor allem Isoniazid und Rifampicin, resistent sind. Bei HIV-positiven Patienten verläuft eine solche Infektion in mehr als 50% tödlich.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Typische Symptome der chronisch oder subakut verlaufenden Erkrankung sind Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß, seltener Husten oder Hämoptysen, weshalb die Lungentuberkulose oft erst recht spät entdeckt wird.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnostik kann schwierig sein, da die Tuberkulintestung wegen der Immundefizienz meist negativ verläuft (Anergie) und auch die Thoraxröntgenbilder evtl. nicht aussagefähig sind. Bei Reaktivierung alter Herde sind unter Umständen nur spezifische Residuen ohne Anzeichen einer „frischen“ Erkrankung zu sehen. Vorhandene Lungenbefunde sind oft atypisch in den Unterfeldern, aber auch in den Lungenspitzen lokalisiert. Kavernen sind selten, da zu ihrer Entstehung eine normale zelluläre Immunität notwendig ist. Beweisend für die Erkrankung ist der Keimnachweis, der je nach vermuteter Infektlokalisation aus Sputum, Bronchialsekret, Magensaft, Urin, Punktionsmaterial oder Liquor erfolgen kann. Bei Lungenbefall ist der Mykobakterien-Nach-

weis meist einfach, da sie sich bei Immunsuppression schnell vermehren und deshalb in großer Zahl vorliegen. Bei disseminierten Formen sind ggf. Blutkulturen oder Leberbiopsien erfolgreich. Zum Nachweis befallener Lymphknoten eignen sich Thorax-CT und Abdomen-Sonographie. Besonders typisch ist die Assoziation von hohem Fieber mit positiven Blutkulturen und dem Nachweis mediastinaler Lymphknoten.

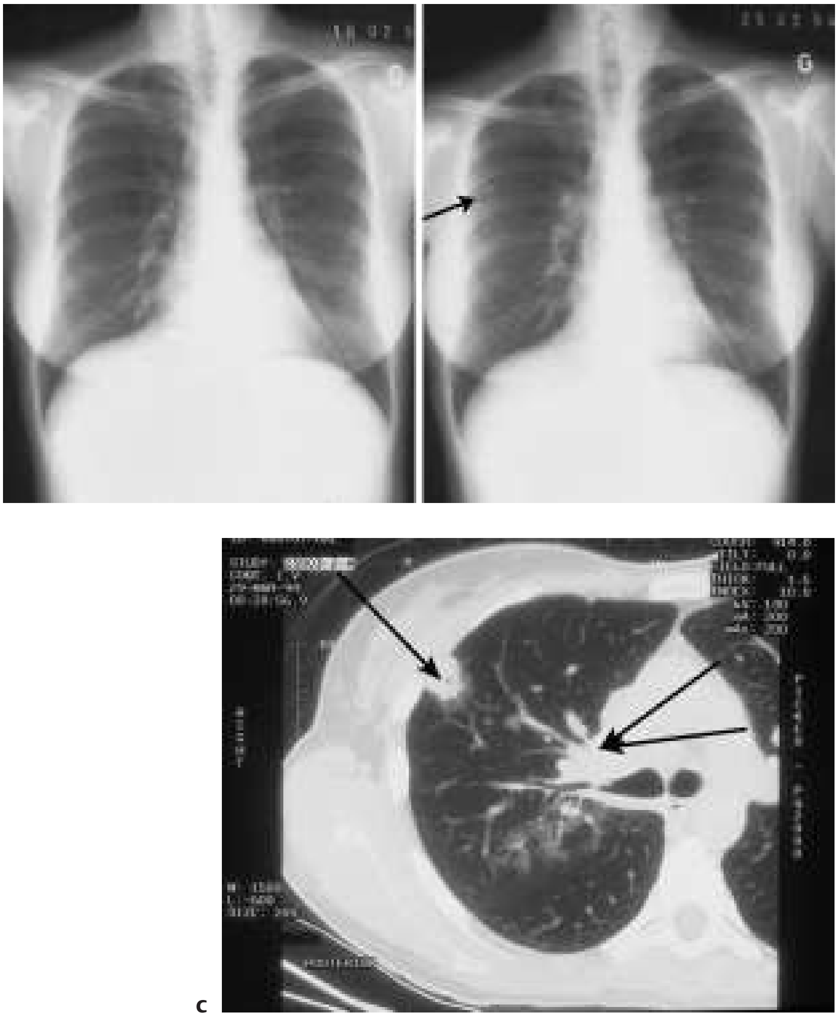


Abb. 9.54 Lungentuberkulose – symptomatischer Primärinfekt
a) Normalbefund
b) Röntgenbefund derselben Patientin bei Symptomatik (hohes Fieber, Gewichtsverlust): Primärherd in der Spitze des rechten Unterlappens (Pfeil)
c) CT: vergrößerte Lymphknoten am Lungenhilus

Differentialdiagnose Lungentuberkulose

Differentialdiagnosen der Lungentuberkulose sind vor allem unspezifische bakterielle Pneumonien, die Kryptokokkose, die Histoplasmose und die Aspergillose. Bei disseminiertem Befall sollte an eine Infektion mit atypischen Mykobakterien oder CMV gedacht werden.

Therapie

Die Initialtherapie mit einer Vierfachkombination von Tuberkulostatika (s. Plus 9.33) unterscheidet sich nicht von der Behandlung immunkompetenter Tbc-Patienten. Unerwünschte Wirkungen führen häufig zur Non-Compliance, was die Therapieüberwachung um so wichtiger macht, um die Entwicklung resistenter Keime zu vermeiden. Das Auftreten massiver Medikamenteninteraktionen, z. B. mit antiretroviralen Substanzen, kann die Therapie erschweren.
Zur Primärprophylaxe siehe Plus 9.33; eine Sekundärprophylaxe nach erfolgreichem Therapieabschluß ist nicht notwendig.

Verlauf und Prognose

Viele Patienten erleiden nach erfolgreicher Therapie Rezidive oder Reinfektionen, die erneut therapiert werden müssen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Eine eingehende Aufklärung des Patienten über Therapieschema, -dauer und mögliche Nebenwirkungen kann die Compliance fördern.

PLUS

9.33 Tuberkulostatische Therapie bei HIV-Infektion

Die Erreger sollten keine Resistenzen aufweisen
Initialbehandlung
- Isoniazid (INH) 300 mg/d
- Rifampicin (RIF) 600 mg/d
- Ethambutol (EMB) 900 mg/d
- Pyrazinamid (PZA)1200 mg/d

Hinweis: alle 4 Medikamente werden in den ersten 2 Monaten gegeben, danach über weitere 7 Monate nur INH und RIF
bei Resistenz gegen INH und RIF
- EMB 900 mg/d
- PZA 1200 mg/d
- Ciprofloxacin 1500 mg/d
- Amikacin i. v. oder i. m. 800 mg/d (Nierenfunktion normal)

Hinweis: Amikacin solange geben, wie der Patient es toleriert; die oralen Medikamente über 2 Jahre
Prophylaxe bei positiver Tuberkulinreaktion
- INH 300 mg/d
- Pyridoxin (Vitamin B6) 25 mg/d

Prophylaxe nach Infektion mit resistenten Erregern
- EMB 900 mg/d
- PZA 1200 mg/d

Hinweis: prophylaktische Maßnahmen über 6–12 Monate durchführen
Cave: Interferenz von Rifampicin mit antiretroviraler Therapie; evtl. Rifabutin erwägen!

Atypische Mykobakteriosen

Bei Patienten mit weniger als 50 CD4⁺-Zellen/μl beträgt das Risiko einer Infektion mit dem häufigsten nichttuberkulösen Mykobakterium – M. avium-intracellulare (MAI) – etwa 30% nach einem Jahr. Ebenfalls recht häufig sind M. genavense und andere Mykobakterien. Allen ist gemeinsam, daß sie bei Immunkompetenten so gut wie nie Erkrankungen auslösen. Auch bei AIDS-Patienten sind große Erregermengen erforderlich, um krankheitsauslösend zu wirken. Dann aber handelt es sich fast immer um disseminierte Infektionen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Symptome sind mit Fieber, Anorexie und Diarrhoen meist unspezifisch. Trotz disseminierter Infektion finden sich die Mykobakterien besonders im Magen-Darm-Trakt, in Leber (s. Abb. 9.55) und Milz, was die gastrointestinalen Symptome erklärt.

Diagnostisches Vorgehen

Wichtig für eine erfolgreiche Therapie ist die frühestmögliche Diagnose. Beweisend für die Erkrankung ist der Erregernachweis in Blutkulturen, Knochenmarkkulturen oder Leber- bzw. Duodenalbiopsaten, nicht aber in Stuhl oder Sputum!
Bei Patienten mit den Symptomen Fieber und Anorexie sind Blutkulturen indiziert, die bei Befall mit MAI nach 10–40 Tagen positiv werden. Ein schnelleres Ergebnis können unter Umständen moderne Schnelltests (Bactec) bringen, die die Freisetzung von radioaktivem CO_2 nach Metabolisierung radioaktiver Fettsäuren durch die Bakterien messen. Die Diagnose ist ebenfalls sehr wahrscheinlich, wenn sich im Leber- oder Dünndarmbiopsat Makrophagen voller säurefester Stäbchen finden (s. Abb. 9.56).

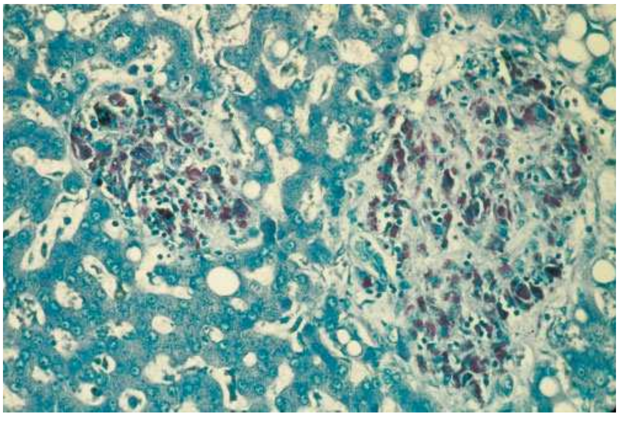
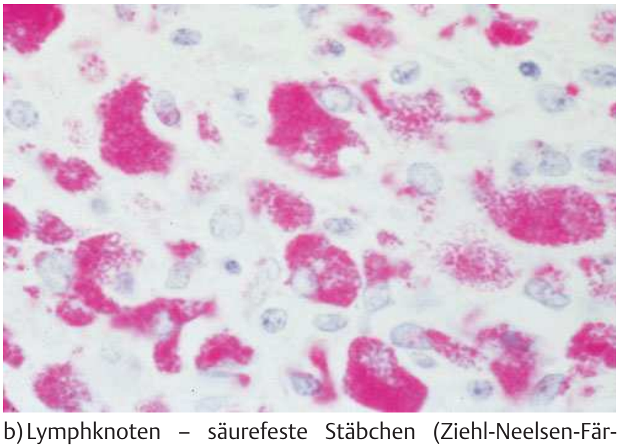


Abb. 9.55 Infektion mit Mycobacterium avium-intracellulare – granulomatöse Hepatitis



Abb. 9.56 Atypische Mykobakteriose
a) CT des Abdomens – Lymphome



b) Lymphknoten – säurefeste Stäbchen (Ziehl-Neelsen-Färbung): Mykobakterium Genavense
(zur Verfügung gestellt von der Abteilung für Infektiologie, Universitätsklinik Basel)

Therapie

Die Behandlung atypischer Mykobakteriosen ist schwierig, da Resistenzen gegen die üblichen Tuberkulostatika nicht selten sind. Einheitliche Schemata existieren nicht; üblich ist eine Kombinationsbehandlung mit 3 und mehr Medikamenten über mindestens 2–3 Monate. Eine zur Behandlung einer MAI-Infektion geeignete Dreierkombination besteht aus Clarithromycin (1 g/d), Ethambutol (900 mg/d) und Rifabutin (600 mg/d über 4 Wochen, danach 300 mg/d). Bei stationärer Therapie kann noch Amikacin (1 g/d i. v.) hinzugefügt werden. Weitere geeignete Medikamente sind Azithromycin, Clofazimin und Gyrasehemmer.

Prophylaxe

Zur Sekundärprophylaxe nach erfolgreicher Therapie über mindestens ein Jahr sind Rifabutin (300 mg/d), Clarithromycin (1 g/d) oder Azithromycin (1, 2 g/Woche) geeignet. Bei Patienten mit einer $CD4^+$-Zahl unter 100/µl kann so eine MAI-Bakteriämie in etwa 60% verhindert werden.

Verlauf und Prognose

Die Prognose nach atypischer Mykobakteriose hat sich seit Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie drastisch verbessert (vorher 6–12 Monate mittlere Überlebenszeit). Diskutiert wird, ob die Sekundärprophylaxe bei einem Anstieg der $CD4^+$-Zellzahlen auf > 200/µl nach 12 Monaten beendet werden kann.

Bakterielle Pneumonien

Bakterielle Pneumonien bei Erwachsenen sind AIDS-definierende Erkrankungen (2 oder mehr Episoden pro Jahr) und bei HIV-Positiven viel häufiger als bei Nichtinfizierten, insbesondere die Pneumokokken-Pneumonie. Sie beginnen plötzlich mit Fieber, Husten und oft auch Pleuraschmerzen. Das Lungenbild zeigt ein lobäres oder segmentäres Infiltrat (s. Abb. 9.57), aber interstitielle und retikulonoduläre Bilder sind ebenfalls möglich. Die Blutkulturen sind oft positiv. Behandelt wird gemäß isoliertem Erreger; bei Pneumokokken genügen im allgemeinen mäßige Dosen Penizillin (z. B. 4 x 1 MioE/d i. m. oder i. v.) über 10 Tage.

Kavitäre Pneumonien werden häufig von Rhodococcus equi verursacht; ein Kontakt mit Pferden ist in etwa ⅓ der Fälle eruierbar. Die Behandlung erfolgt mit Erythromycin, Vancomycin und/oder Rifampicin; die Prognose ist schlecht.

Candida-Infektion

Die orale Candidiasis ist die häufigste opportunistische Infektion und betrifft nahezu alle HIV-Seropositiven. Der Verursacher Candida albicans (seltener Candida krusei) ist ein ubiquitär vorkommender und auch bei Gesunden regelmäßig im Mund nachweisbarer Saprophyt, der in der Regel bei eingeschränkter Immunkompetenz pathogen wird. Bei fortgeschrittener Immundefizienz (in der Regel unter 200 $CD4^+$-Lymphozyten/µl) befällt er auch „tiefere Etagen" des Magen-Darm-Trakts: Deshalb gilt erst die Candida-Ösophagitis als AIDS-definierende Erkrankung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Bei der oralen Candidiasis finden sich an Gingiva, Rachenhinterwand und bukkal weißliche abwischbare Beläge, die nicht zwingend Symptome verursachen müssen und deshalb gelegentlich einen Zufallsbefund darstellen. Außer dieser typischen Form gibt es auch erythematöse und pseudomembranöse Schleimhautveränderungen. Der Patient klagt evtl. über einen pelzigen Geschmack und Foetor ex ore. Die Candida-Ösophagitis kann mit schweren Dysphagien und konsekutivem Gewichtsverlust, Übelkeit und retrosternalem Brennen einhergehen.

Diagnostisches Vorgehen

Bei typischen oralen Läsionen ist die orale Candidiasis eine Blickdiagnose, bei der man in der Regel auf weitere Untersuchungen verzichten kann (s. Abb. 9.58a). Die Candida-Ösophagitis wird durch eine Ösophagoskopie gesichert, insbesondere, wenn die Symptomatik darauf hinweist, sich aber keine typischen oralen Veränderungen zeigen (s. Abb. 9.58b).

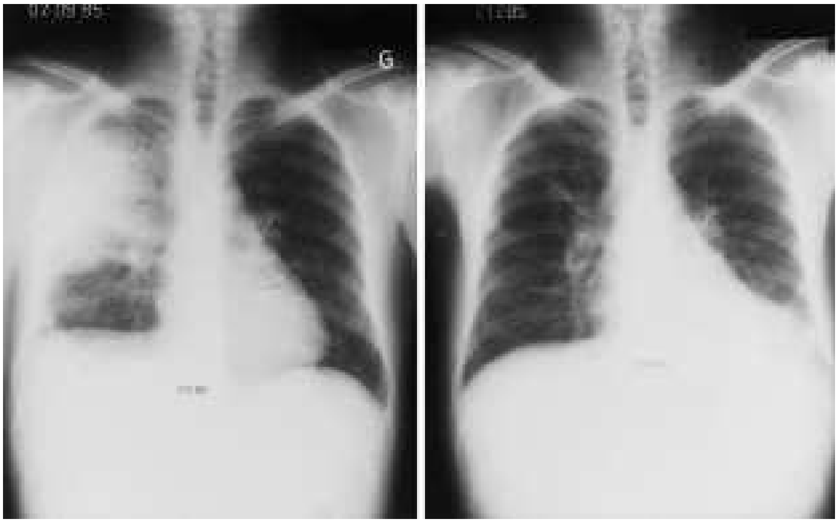


Abb. 9.57 Pneumokokken-Pneumonie – lobäre Pneumonien im rechten Ober- und linken Unterlappen





Abb. 9.58 Candida-albicans-Infektion
a) Stomatitis (zur Verfügung gestellt von der Dermatologischen Universitätsklinik Basel)
b) Ösophagitis (zur Verfügung gestellt von der Abteilung für Infektiologie, Universitätsklinik Basel)

Therapie

Bei mäßig ausgeprägter Candida-Stomatitis genügen oft allgemeine Maßnahmen (gute Mundhygiene, Bikarbonatlösung) und topische Antimykotika wie Nystatin, Amphotericin oder Miconazol mehrmals täglich. Reichen diese Maßnahmen nicht mehr aus oder liegt eine Candida-Ösophagitis vor, sind systemische Azol-Derivate wie Fluconazol (100–200 mg/d oral) indiziert, bei eingeschränkter Nierenfunktion in verringerter Dosis. Fluconazol-resistente Stämme sprechen oft auf Itraconazol (als Suspension) an. Ultima ratio ist die i. v. Gabe von Amphotericin B (0, 5–1 mg/kgKG/d) über 1–2 Wochen. Die massiven unerwünschten Wirkungen (Fieber, Nephrotoxizität) lassen sich durch Auflösung in Fettemulsion (z. B. Intralipid 500 ml) oder liposomale Verkapselung (dann 2, 5–5 mg/kgKG/d) vermindern.

Prophylaxe

Eine Prophylaxe kann bei häufigen Rezidiven mit Fluconazol (150–400 mg einmalig alle paar Wochen) versucht werden.

Cave: Nach monate- bzw. jahrelanger Anwendung verliert Fluconazol seine Wirksamkeit.

Kryptokokkeninfektion

Grundlagen

In den USA und in Afrika häufiger als in Europa tritt bei schwer immunsupprimierten HIV-Seropositiven die Kryptokokkenmeningitis auf, die meist von Cryptococcus neoformans, einem weltweit verbreiteten Sproßpilz, verursacht wird. Der Erreger findet sich vor allem in Vogelexkrementen, die Übertragung erfolgt in der Regel inhalativ. Durch Dissеminierung gelangen die Kryptokokken zu den Meningen und verursachen deren subakut oder akut verlaufende Entzündung; bei Männern erfolgt außerdem ein Befall der Prostata. Da die meisten AIDS-Patienten wegen einer Candidiasis ohnehin mit Antimykotika behandelt werden, die auch gegen Kryptokokken wirksam sind, ist die Erkrankung hierzulande sehr selten geworden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Schleichend oder akut entwickeln sich als typische Symptome Nackensteife, Fieber und Kopfschmerzen. Unabhängig von der Meningitis können Kryptokokken auch papulöse Hautausschläge verursachen.

Diagnostisches Vorgehen

Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch Liquorpunktion: Die Untersuchung ergibt eine wechselnde Pleiozytose und erhöhten Proteingehalt. Die Kryptokokken werden durch einfache Tusche- oder Giemsafärbung sichtbar (s. Abb. 9.59). Bei Männern eignet sich außerdem das Prostataexprimat zum Keimnachweis. In fast allen Fällen kann im Blut und/oder Liquor das Kryptokokkenantigen nachgewiesen werden. Der Antigennachweis dient auch der Kontrolle des Therapieerfolgs. Kraniales CT oder Kernspintomogramm sind zum Nachweis eines Kryptokokkoms bzw. zum Ausschluß einer anderen Krankheitsursache sinnvoll.

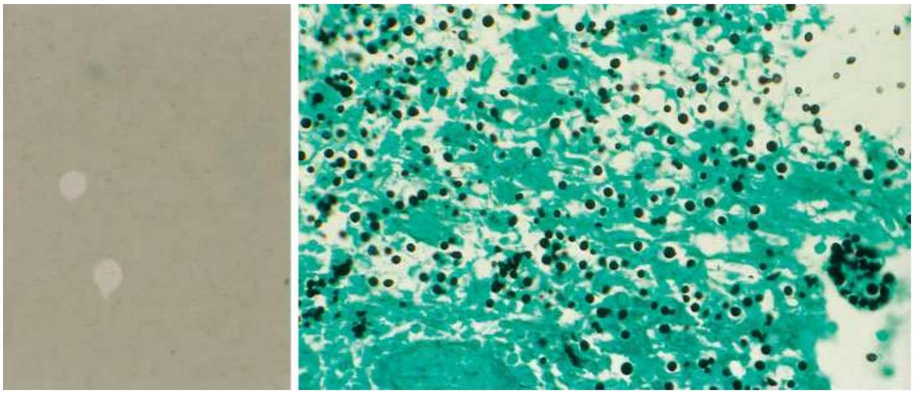


Abb. 9.59 Kryptokokkenmeningitis –
a) Kryptokokken im Liquor cerebrospinalis (Färbung durch Tusche)
b) Kryptokokken im Subarachnoidalraum (Silberfärbung)

Therapie

Die Standardtherapie besteht in der i.v. oder oralen Gabe von Fluconazol (400 mg/d) über 6 Wochen, alternativ liposomales Amphotericin. Itraconazol kann nicht angewendet werden, da es nicht liquorgängig ist. Eine Erregerelimination findet durch die Therapie nicht statt; insbesondere die Prostata gilt als Erregerreservoir. Deshalb muß eine lebenslange Prophylaxe vorzugsweise mit Fluconazol (100–200 mg/d) erfolgen, die gleichzeitig gegen Rückfälle einer Candidiasis wirksam ist.

Zytomegalievirus- (ZMV-) Infektion

Grundlagen

Mehr als 90 % der gesunden Homosexuellen sind für ZMV seropositiv, das in latenter Form intrazellulär persistiert. Bei Immunsuppression kann sich das Virus reaktivieren und schwere Krankheiten verursachen; andererseits kann es aber auch vor allem im Bronchialsekret und im Urin nachweisbar sein, ohne Symptome hervorzurufen. Die Reaktivierung einer ZMV-Infektion findet in aller Regel erst im Endstadium der HIV-Infektion statt, wenn die $CD4^+$-Zahl weniger als 50/μl beträgt, und stellt eine der häufigsten Todesursachen bei AIDS dar. Die Inzidenz beträgt in diesem Stadium etwa 45 %. Typischerweise manifestiert sich die ZMV-Infektion als Entzündungen und Ulzera des Ösophagus, Kolitis, Retinitis, Enzephalitis und Radikulitis. Die Manifestation als Pneumonitis ist dagegen bei AIDS-Patienten selten. Nicht geklärt ist, inwieweit ZMV auch Cholangitiden verursachen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die ZMV-Infektion geht meist mit unspezifischen Symptomen wie hohem Fieber und unter Umständen massiver Gewichtsabnahme einher. Die diagnostischen Maßnahmen richten sich nach den spezifischen Zeichen (s. Tab. 9.61).

Therapie

Die Behandlung der ZMV-Krankheit ist schwierig und nebenwirkungsreich. Zur Akuttherapie wird Foscarnet (2 x 100 mg/kgKG/d) oder Ganciclovir (2 x 5 mg/kgKG/d) i.v. über 2 bis 4 Wochen verabreicht, gefolgt von einer lebenslangen Erhaltungstherapie von 100 mg/kgKG/d Foscarnet oder 5 mg/kgKG/d Ganciclovir als Sekundärprophylaxe. Eine forcierte Hydratation mit mindestens einem Liter NaCl 0, 9 %

Tab. 9.61 **ZMV-Krankheit – Symptome, Befunde und Differentialdiagnose**

Retinitis
- Schleiersehen, rasche Visusverminderung bis -verlust
- Funduskopie: polymorphe Retinitis mit Blutungen, Exsudaten, Atrophie (s. Abb. 9.60)
- Retinitis anderer Genese

Ösophagitis
- Dysphagie
- Ösophagoskopie, Biopsie
- Candidaösophagitis

Kolitis
- Tenesmen; profuse, ggf. blutige Durchfälle
- Endoskopie mit Biopsien
- nicht ZMV-bedingte Kolitis

enterale Ulzera
- blutige Durchfälle
- Endoskopie; histologisch „Eulenaugen"
- Ulzera anderer Genese

Enzephalitis
- Affektverflachung, evtl. Hirnnervenausfälle
- Liquorpunktion: Virusnachweis mit PCR; evtl. kraniales CT, Kernspintomogramm
- Enzephalitis durch andere opportunistische Erreger oder HIV selbst; zerebrale Lymphome
- **cave:** völlig symptomloser Verlauf ist möglich; oft erst autoptische Verifizierung der Erkrankung

Radikulitis
- radikuläre Symptome
- Liquorpunktion: PCR positiv, granulozytäre Pleozytose

Nebennierenbefall
- Morbus Addison-artige Symptome (Adynamie, Hypotension)

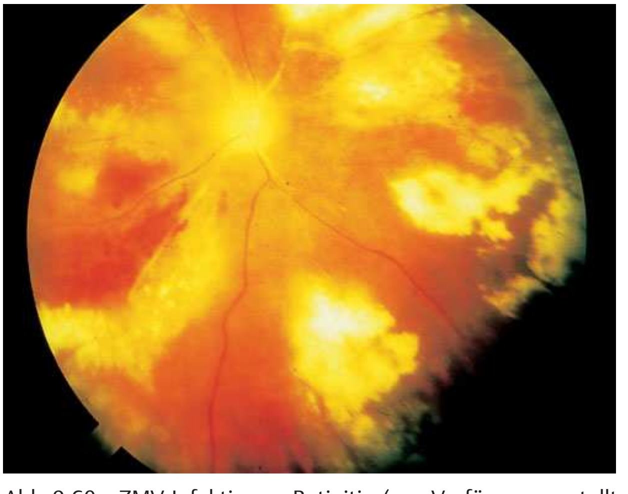


Abb. 9.60 ZMV-Infektion – Retinitis (zur Verfügung gestellt von der Abteilung für Infektiologie, Universitätsklinik Basel)

bei jeder Foscarnet-Applikation schützt die Nieren. Weitere unerwünschte Wirkungen von Foscarnet sind Störungen des Elektrolythaushalts mit Abfall der Serumwerte für Magnesium, Kalzium, Kalium und Phosphat sowei Übelkeit und Erbrechen. Unerwünschte Wirkungen von Ganciclovir sind Neutro- und Thrombopenie, die in der Regel mit einer gleichzeitigen AZT-Therapie nicht vereinbar sind. Eine Kombination beider Medikamente kann die Nebenwirkungsrate verringern. **Cave:** Nur Foscarnet ist ausreichend liquorgängig; eine Monotherapie mit Ganciclovir ist deshalb bei Infektion des Nervensystems und bei Retinitis kontraindiziert. Beide Medikamente können bei Retinitis auch direkt in den Glaskörper injiziert werden.

Verlauf und Prognose

Gegenwärtig haben alle Optionen der ZMV-Behandlung schwere Nachteile, sowohl bezüglich der Verträglichkeit als auch der Wirksamkeit. Forschungsresultate jedoch lassen hoffen:

- Cidofovir ist ein Nukleosid mit langdauernder Wirkung, das wöchentlich intravenös angewandt wird. Hauptsächliche unerwünschte Wirkung: Nephrotoxizität, die durch forcierte Flüssigkeitszufuhr gemindert wird. Intraokulare Anwendung ist ebenfalls möglich
- Isis 902, eine gegen-Sinn-RNS „anti-sense", verhindert die Transkription von ZMV-Genen nach intraokularer Injektion. Erste Resultate sind vielversprechend
- Adofovir (PMEA) wirkt sowohl gegen HIV als auch gegen ZMV. Diese Substanz ist ähnlich wie Foscarnet, aber Adofovir wird oral verabreicht und ist weniger toxisch
- Lobucavir hemmt alle Viren der Herpes-Gruppe (auch das Epstein-Barr-Virus). In Tierversuchen wird das Medikament gut resorbiert und zeigt keine wesentliche Toxizität

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Eine Zytomegaliekrankheit bedeutet für den Patienten eine schwere Belastung. Besonders wichtig ist neben der intensiven Therapie die psychologische Begleitung.

Varizella-Zoster-Virus-Erkrankungen

Der Herpes zoster tritt als typische Reaktivierung einer latenten Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus bei HIV-Seropositiven deutlich häufiger und früher auf als in der Allgemeinbevölkerung. Da er stets mit einer Einschränkung der Immunkompetenz verbunden ist, sollte er bei jungen, bisher asymptomatischen Patienten immer an eine zugrundeliegende HIV-Infektion denken lassen.

Diagnostisches Vorgehen

Auch bei HIV-Patienten ist der Zoster auf die Haut beschränkt und zeigt die typischen, häufig hämorrhagischen Läsionen. Oft erstrecken sich diese jedoch über mehrere benachbarte oder bilaterale Dermatome oder generalisieren sogar; letzteres insbesondere bei fortgeschrittener Immundefizienz. Außerdem geht der HIV-assoziierte Zoster häufiger als bei Nicht-Infizierten mit starken Schmerzen einher.

Therapeutisches Vorgehen

Therapie der Wahl ist bei leichten Fällen die orale Gabe von Valaciclovir (3 x 1 g/d) über 7 Tage, in schweren Fällen i.v. (dann 3 x 10 mg/kgKG/d). Bei Therapieresistenz ist in den meisten Fällen Foscarnet wirksam.
Im allgemeinen heilen die Läsionen gut, und postzosterische Schmerzen sind eher selten. Manchmal wird die Krankheit jedoch chronisch und kann dann atypische hyperkeratotische, warzenförmig erscheinende Läsionen aufweisen.

Cave! Erstinfektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus verlaufen oft letal und müssen radikal therapiert werden.

Andere Viruserkrankungen

Das Herpes-simplex-Virus (HSV) verursacht bei immunsupprimierten HIV-seropositiven Patienten monatelang persistierende Läsionen, die als AIDS-definierende Erkrankung oft den Beginn des AIDS-Vollstadiums darstellen (s. Abb 9.61a, b). Die häufig bei HIV-Infektion auftretende orale Haarleukoplakie wird durch das Ebstein-Barr-Virus (EBV) hervorgerufen (s. Abb 9.61c, d).

Diagnostisches Vorgehen

HSV Typ 1 tritt vor allem als Herpes labialis mit typischer perioraler Bläschenbildung, aber auch mit ulzerierenden Läsionen in Erscheinung, die auf die Wangen und den Nasenbereich übergreifen können; eine Ausdehnung auf Mundhöhle und Ösophagus kann zu massiven Ernährungsproblemen durch Dysphagie führen. Selten treten die Herpesläsionen an den Fingern auf.
HSV Typ 2 ruft perianal und -genital schlecht heilende ulzerierende Hautläsionen hervor. Seltener sind verruköse Läsionen durch HSV, die auch vom Zytomegalie- oder Varizella-Zoster-Virus verursacht sein können.
Bei der oralen Haarleukoplakie („hairy leucoplakia") findet man vornehmlich an den Zungenrändern, gelegentlich aber auch an der Wangenschleimhaut fest haftende, weißlich-streifige Auflagerungen, die nicht wegwischbar sind. In den Läsionen können EBV nachgewiesen werden.

Therapeutisches Vorgehen

Durch HSV verursachte Läsionen werden mit Aciclovir (4 x 400 mg/d), Valaciclovir (3 x 500 mg/d) oder Penciclovir (3 x 250 mg/d) behandelt. Bei Therapieresistenz kann Foscarnet versucht werden.
Tritt die orale Haarleukoplakie bei Seropositiven auf, die noch nicht an AIDS erkrankt sind, ist dies als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten: Bei etwa 40% der Betroffenen ist mit einem Ausbruch von AIDS innerhalb der 2 folgenden Jahre zu rechnen. Eine Therapie ist im allgemeinen nicht notwendig; am wirksamsten sind Pinselungen mit 25%iger Podophyllin-Lösung in Alkohol-Aceton. **Cave:** Resorption!

Verlauf und Prognose

Der Verlauf einer HSV-Infektion ist meist benigne; Rezidive sind unter antiretroviraler Therapie deutlich seltener geworden, eine orale Haarleukoplakie (teilweise) reversibel.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die PML wird durch Reaktivierung einer latenten JC-Virus-Infektion verursacht (JC = Initialen des Patienten, bei dem die



Abb. 9.61 Infektion mit Herpesviren
a) HSV Typ 1 – Läsionen an der Nase
b) HSV Typ 2 – Läsionen an der Rima ani
c), d) Orale Haarleukoplakie – vor und nach Bepinselung mit Podophyllin (zur Verfügung gestellt von der Dermatologischen Universitätsklinik Basel)

Erkrankung erstmalig diagnostiziert wurde) und führt meist innerhalb weniger Monate zum Tode. Etwa 75% der Erwachsenen-Bevölkerung haben Antikörper gegen dieses Polyoma-Virus; die Erstinfektion verläuft in der Regel inapparent. Etwa 4% der HIV-Infizierten sind in Spätstadien ihrer Erkrankung betroffen.

Symptomatik

Das Krankheitsbild entwickelt sich langsam und zunächst unspezifisch mit Veränderungen des Bewußtseins. Dann folgen – ggf. erst diskret – fokale neurologische Ausfälle: Aphasie, Ataxie, Hemiparese und/oder epileptiforme Anfälle. Mit Fortschreiten der Erkrankung weichen die kognitiven Fähigkeiten des Patienten einer zunehmenden Demenz.

Diagnostisches Vorgehen

Im Liquor ist das Virusgenom, aber keine weiteren spezifischen Veränderungen nachweisbar. Im kranialen CT und noch eindeutiger im Kernspintomogramm zeigen sich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien hypodense Läsionen in der weißen Substanz („white matter lesions“), die für die Diagnose meist ausreichen. Beweisend ist allerdings erst der histologische Befund des Hirnbiopsats: fokale Demyelinisierung mit weitgehender Verschonung der axonalen Zylinder. Differentialdiagnostisch müssen zerebrale Lymphome oder eine Toxoplasmose ausgeschlossen werden.

Therapeutisches Vorgehen

Eine Therapie des Krankheitsbildes ist nicht bekannt. Vereinzelte und noch nicht abschließend beurteilbare Erfolge wurden mit Cytosin-Arabinosid- oder AZT-Gaben erzielt.

Verlauf und Prognose

Im allgemeinen ist der Verlauf progredient und führt innerhalb von Monaten zum Tode.

Wichtigste opportunistische HIV-assoziierte Neoplasien

Kaposi-Sarkom

Grundlagen

Das HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom befällt im nördlichen Europa und in Nordamerika fast ausschließlich homo- und bisexuelle Männer. Seine Entstehung wird mit einem Herpesvirus („Kaposi-Virus“, KSV oder HHV8) in Verbindung gebracht, das eine Promotor-Rolle zu spielen scheint; die genaue Enwicklung ist noch unklar; viele Indizien deuten darauf hin, daß Zytokine und Hormone eine Rolle spielen. Die Wahrscheinlichkeit eines Kaposi-Sarkoms nimmt mit zunehmender Immunschwäche zu. Es disseminiert sehr oft und ist meist an der Haut, aber auch – besonders bei fortgeschrittenem Immundefekt – an anderen Organen wie den Schleimhäuten des Magen-Darm-Trakts, der Lunge, den Lymphknoten und seltener der Leber zu finden. Bei etwa 50% der Patienten mit kutanem Kaposi-Sarkom ist auch der Magen-Darm-Trakt befallen.

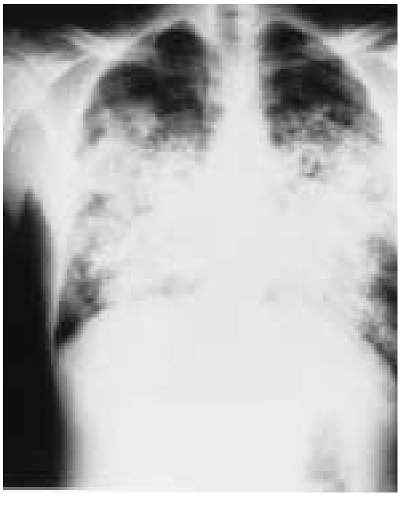
Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Erhabene, rötlich-livide bis bräunliche indolente Knoten finden sich hauptsächlich im Verlauf der Hautspaltlinien (s. Abb. 9.62a). Bei Befall der regionalen Lymphknoten ist die Entwicklung eines Lymphödems möglich.
Extrakutane Kaposi-Sarkome (s. Abb. 9.62b) sind meist asymptomatisch. Selten äußern sich gastrointestinal lokalisierte durch Blutungen, Obstruktionen, Invaginationen und Perforationen. Im Terminalstadium kann die Obstruktion der mesenterialen Lymphgefäße zu Diarrhoe mit Malabsorption, Hypoproteinämie und massiven Ödemen führen.



a



b

Abb. 9.62 Kaposi-Sarkom – typische Aspekte
a) Anordnung in den Hautspaltlinien
b) Kaposi-Sarkom der Lunge

Diagnostisches Vorgehen

Der klinische Aspekt bei Hautbefall ist meist typisch. Die Diagnose wird bei unklarem Bild und bei nichtkutanem Befall histologisch gestellt, was im Anfangsstadium der Erkrankung schwierig sein kann. Biopsien werden bei extrakutanem Befall endoskopisch gewonnen. Bei Lungenbefall zeigt das Thoraxröntgenbild noduläre Infiltrate, besonders in Hilusnähe.

Therapie

Die Therapiewahl hängt von verschiedenen Faktoren ab:
- Progredienz (Läsionen bleiben in manchen Fällen monate- und jahrelang stabil)
- Lokalisation (kosmetische Aspekte stehen für viele Patienten im Vordergrund)
- gleichzeitige Präsenz von opportunistischen Infektionen und schwerer Immunsuppression

In den Frühstadien wird das Kaposi-Sarkom gar nicht therapiert oder ggf. die antiretrovirale Therapie – oft zusammen mit mäßig dosiertem Interferon – begonnen. Zusätzlich kommen lokale Behandlungsmethoden wie
- intraläsionale Injektion von Zytostatika
- Radiotherapie
- Kryotherapie
- Lasertherapie
- Exzision der Herde

zur Anwendung.
Disseminierte kutane Kaposi-Sarkome und schwerer viszeraler Befall werden mit hochdosiertem Interferon oder Chemotherapeutika behandelt. Die Grenzen der Therapiemöglichkeiten werden bei opportunistischen Infektionen und den typischen Nebenwirkungen der Chemotherapeutika erreicht.
Die antiretrovirale Therapie hat möglicherweise einen präventiven Effekt auf die Entstehung des Kaposi-Sarkoms.

Verlauf und Prognose

Unter antiretroviraler Therapie häufig stationärer und regredienter Verlauf, Prognose ungewiß.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Für die Patienten stellt das Kaposi-Sarkom eine der schwersten Belastungen im Rahmen der HIV-Infektion dar, da sie sich bei Hautbefall häufig stigmatisiert fühlen.

Maligne Lymphome

Grundlagen

Bei den HIV-assoziierten Lymphomen handelt es sich meist um hochmaligne NHL der B-Zellreihe. Sie treten unabhängig vom Immunstatus bei ca. 5 % der AIDS-Patienten auf und haben häufig eine schlechte Prognose. Ein primär zerebraler Befall findet sich ausschließlich bei HIV-Infektion. Extrazerebrale Lokalisationen sind der Magen-Darm-Trakt, Lunge und Leber.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Die Symptome des malignen Lymphoms variieren mit der Lokalisation des Tumors erheblich. Häufigere Symptome siehe Tabelle 9.62.

Tab. 9.62 **Malignes Lymphom –Symptome**

unspezifisch
– Fieber
– Gewichtsverlust
– Nachtschweiß
primäres zerebrales Lymphom
– Bewußtseinsveränderungen
– psychomotorische Verlangsamung
– fokale neurologische Zeichen
– Kopfschmerzen
– epileptische Anfälle

Diagnostisches Vorgehen

Wegen der häufig extranodalen Lokalisation ist das HIV-assoziierte maligne Lymphom meist schwer zu diagnostizieren. Bei Verdacht ist ein umfangreiches apparatives Staging erforderlich:

- Computertomogramme von Kopf, Thorax, Abdomen
- Abdomensonographie
- Lumbalpunktion mit Liquordiagnostik
- Knochenmarkpunktion

Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch histologische und immunhistochemische Untersuchungen des Biopsates. Als häufigste und schwierigste Differentialdiagnose des zerebralen Lymphoms muß die zerebrale Toxoplasmose ausgeschlossen werden, ggf. durch Hirnbiopsie.

Therapie

Die HIV-assoziierten malignen Lymphome werden mit den für diese Tumoren üblichen Chemotherapeutika, z.B. nach dem CHOPP-Schema, behandelt. Die Auswahl des Schemas orientiert sich an der Tumorprogredienz, am Verlauf der HIV-Infektion und am Immunstatus des Patienten. Zerebrale Tumoren werden primär mit einer Dosis von 3000–4000 rad in 2–3 Wochen bestrahlt.

Die Prognose ist meist ungünstig. Insbesondere bei primärem ZNS-Befall und bei ausgeprägter Immundefizienz beträgt die Überlebenszeit oft nur wenige Monate.

Unter antiretroviraler Therapie werden regelmäßig auch mehrjährige komplette Remissionen beobachtet.

SERVICE HIV-Infektion und AIDS

Literatur

Sanford JP et al.: The Sanford Guide to HIV/AIDS. Antimicrobial Therapy 7th ed., Inc. Hyde PARK, VT USA 1998

Zeitschriften

- Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology
- AIDS
- AIDS Weekly Plus
- AIDS Newsletter

Keywords

HIV, AIDS, antiretroviral, reverse transkriptase, protease, pneumocystis carinii pneumonia, toxoplasmosis

Ansprechpartner

Internet-Adressen, Datenbanken

- http: \\www. hivinsite. ucsf. edu
- http: \\www. hivnet. ch\anais\e\ATN. cgi
- http: \\www. hiv. ch

deutschsprachige Infosites:

- http: \\www. hivnet\hiv\index. htm
- http: \\www. hivnet. ch (Schweiz)
- http: \\www. dig. net (Deutschland)

AIDS-Hilfen

Deutsche AIDS-Hilfe e. V., Dieffenbachstr. 33, 10967 Berlin, Tel 030/6900870, Fax 030/6900842, Internet: http: \\www. aidshilfe. de

AIDS-Informationszentrale Austria, Fechtergasse 19–20, 1090 Wien, Tel 0043/(0)1/3154204, Fax 0043/(0)1/31542046

AIDS-Hilfe Schweiz, Postfach 141, 8031 Zürich, Tel 0041/(0)1/2734242, Fax 0041/(0)1/2734262

Patientenliteratur

Miller D: Leben mit AIDS und dem HIV, Lebenshilfe für HIV-Infizierte, Angehörige und Freunde. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3–89373–141–5

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Dancygier H: AIDS. Ein klinischer Leitfaden. 2. neubearb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3–13–731002–4

Jäger H: Virus Load und AIDS, Bedeutung der Virusbelastung für die Therapie der HIV-Erkrankung. Mit Beiträgen in engl. Sprache. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3–13–107761–1

Möller AA, Backmund H: HIV-Infektion und Nervensystem. Eine multidisziplinäre Darstellung. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3–13–756201–5

Reeders JWAJ: Diagnostic Imaging of AIDS. Thieme, Stuttgart 1992, ISBN 3–13–767001–2

10 Neurologie



10.1 Zerebrale Durchblutungsstörungen 1917
Hans-Christoph Diener
Zerebrale Ischämie 1917
Akuter ischämischer Insult 1919
Sonderformen 1923
Zerebrale Blutung 1923
Subarachnoidalblutung 1924
Andere zerebrale Durchblutungsstörungen 1926
Service: Zerebrale Durchblutungsstörungen 1927

10.2 Kopf- und Gesichtsschmerzen 1928
Hans-Christoph Diener
Migräne 1928
Spannungskopfschmerz 1931
Clusterkopfschmerz und chronisch-paroxysmale Hemikranie 1932
Posttraumatischer Kopfschmerz 1933
Kopfschmerzen bei zerebralen Durchblutungsstörungen und anderen Raumforderungen; andere Ursachen 1933
Medikamenteninduzierte Kopfschmerzen 1934
Trigeminusneuralgie 1934
Atypische Gesichtsschmerzen 1935
Service: Kopf- und Gesichtsschmerzen . . 1936

10.3 Schwindel 1937
Hans-Christoph Diener
Grundlagen 1937
Krankheitsbilder 1938
Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel 1938
Morbus Menière 1938
Akuter Labyrinthausfall (Neuritis oder Neuropathia vestibularis) 1938
Schwindel bei anderen neurologischen Erkrankungen 1938
Schwindel als unerwünschte Wirkung von Medikamenten 1939
Häufige und harmlose Schwindelformen . . . 1939
Phobischer Schwindel 1940
Service: Schwindel 1940

10.4 Neurologische Alkoholfolgekrankheiten 1941
Hans-Christoph Diener
Alkoholentzugsdelir 1942
Alkoholhalluzinose 1942
Wernicke-Enzephalopathie 1942
Korsakow-Psychose 1943
Alkoholische Kleinhirnatrophie 1943
Alkoholische Hirnrindenatrophie 1943
Alkoholische Polyneuropathie 1943
Alkoholische Myopathie 1944
Alkoholische Epilepsie 1944
Service: Neurologische Alkoholfolgekrankheiten 1944

10.5 Polyneuropathie und Polyneuritis 1945
Hans-Christoph Diener
Polyneuropathie 1945
Diabetische Polyneuropathie 1946
Metabolische Polyneuropathien 1946
Toxische Polyneuropathien 1946
Hereditäre Polyneuropathien 1946
Polyneuritis 1946
Landry-Guillain-Barré-Syndrom (GBS) 1946
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis 1947
Bannwarth-Syndrom 1947
Polyneuritis bei HIV-Infektion 1947
Service: Polyneuropathien und Polyneuritis 1948

10.6 Schmerztherapie 1949
Hans-Christoph Diener
Grundlagen 1949
Medikamentöse Schmerztherapie 1951
Lokale Schmerztherapie 1954
Operative Verfahren 1954
Physikalische Verfahren 1954
Psychotherapeutische Verfahren 1955
Service: Schmerztherapie 1955

INHALTS-ÜBERSICHT

10.1 Zerebrale Durchblutungsstörungen

Hans-Christoph Diener

Auf einen Blick

Synonym: Apoplektischer Insult (sollte nicht mehr verwendet werden)
englisch: TIA, ischemic stroke, cerebral hemorrhage, subarachnoidal hemorrhage

Bei den zerebralen Durchblutungsstörungen unterscheidet man zerebrale Ischämien mit flüchtiger (transiente ischämische Attacke, TIA) oder bleibender Symptomatik (ischämischer Insult), zerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutungen (SAB) sowie Durchblutungsstörungen bei zerebralen Venen- und Sinusthrombosen oder Durchblutungsstörungen bei Vaskulitiden. Dem klinischen Bild des Schlaganfalls liegt in 85% der Fälle eine zerebrale Ischämie, in 10% eine zerebrale Blutung und in 5% eine Subarachnoidalblutung zugrunde. Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung zerebraler Durchblutungsstörungen sind in Tabelle 10.1 zusammengefaßt.

Tab. 10.1 **Zerebrale Durchblutungsstörungen – Risikofaktoren (Häufigkeit in abnehmender Reihenfolge)**

Risikofaktoren
– Alter
– Hypertonie
– Rauchen
– Diabetes mellitus
– Lipidstoffwechselstörung
– chronischer Alkoholismus
– Übergewicht
– Bewegungsmangel
– Herzrhythmusstörungen

- bei der transienten ischämischen Attacke (TIA) klingen die neurologischen Ausfälle innerhalb von 24 Stunden wieder vollständig ab
- beim reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (RIND) kommt es zu einer Vollremission nach mehr als 24 Stunden
- unter einem leichten Schlaganfall (engl.: minor stroke) versteht man persistierende neurologische Symptome, die aber die Funktion im Alltag nicht behindern
- das Risiko, einen Schlafanfall zu erleiden, beträgt nach einer TIA 5%/Jahr
- das Risiko, nach einem Schlaganfall einen erneuten Schlaganfall zu erleiden, beträgt 10%/Jahr
- diagnostisches Verfahren der Wahl, ob eine Ischämie, eine Blutung oder eine Subarachnoidalblutung vorliegt, ist das Computertomogramm (CT)
- bei Ischämien müssen nach klinischen und CT-Kriterien Ischämien im Bereich der A. carotis von vertebrobasilären Ischämien differenziert werden
- die Sekundärprävention nach TIA orientiert sich an der Pathophysiologie
- bei vermuteter Thromboembolie erfolgt die Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern
- bei vermuteter kardialer Embolie ist eine Antikoagulation indiziert
- Karotisstenosen, die über 70% des Lumens einengen, werden endarteriektomiert
- die wichtigste Maßnahme bei akuten ischämischen Insulten ist eine Stabilisierung der physiologischen Parameter wie Blutdruck, Blutzucker, Temperatur und Flüssigkeitshaushalt
- die Wiederherstellung des Blutflusses erfolgt durch Thrombolyse, Schadensbegrenzung durch Neuroprotektiva
- zerebrale Blutungen werden konservativ behandelt
- raumfordernde Blutungen mit klinischer Verschlechterung sind die Indikation für eine Operation
- die Behandlung der Subarachnoidalblutung erfordert intensivmedizinische Betreuung
- nachgewiesene Aneurysmen werden, wenn klinisch vertretbar, einer frühen Klippung zugeführt
- typische Sekundärkomplikationen der Subarachnoidalblutung sind angiospastische Insulte, ein Hydrocephalus aresorptivus oder eine Nachblutung

Zerebrale Ischämie

Grundlagen

Die Inzidenz des Schlaganfalls beträgt pro Jahr 500–800 : 100000 Einwohner. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter exponentiell zu. Das kumulative Erkrankungsrisiko bis zum 85. Lebensjahr beträgt bei Männern 24%, bei Frauen 18%, die Ein-Monats-Letalität zwischen 17– 24%. In der Hälfte der Todesfälle ist die Ursache eine direkte Folge des Schlaganfalls. Die Ein-Jahres-Letalität beträgt etwa 40%. Als transiente ischämische Attacken (TIA) werden Symptome bezeichnet, die meist nur flüchtig, für Minuten, auftreten und nach 24 Stunden wieder vollständig abgeklungen sind. Halten die Symptome länger als 24 Stunden an, bilden sich aber vollständig zurück, spricht man von einem reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (RIND). Ein leichter Schlaganfall (minor stroke) ist durch persistierende neuro-

logische Ausfälle, die aber im Alltagsleben zu keiner Behinderung führen, gekennzeichnet. Ein schwerer Schlaganfall (major stroke) führt zu Hilfs- bzw. Pflegebedürftigkeit.

Risikofaktoren

Das relative Risiko, einen ischämischen Infarkt zu erleiden, ist in Tabelle 10.2 für typische vaskuläre Risikofaktoren und begleitende Erkrankungen dargestellt. Die Kombination mehrerer Risikofaktoren führt nicht zu einer additiven, sondern zu einer exponentiellen Erhöhung des Risikos.

Tab. 10.2 **Ischämischer Hirninfarkt – Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und relative Risikoerhöhung**

Risikofaktor	**relatives Risiko** (erhöht um den Faktor x)
Alter 45–54 Jahre	1,0
Alter 55–64 Jahre	2,5
Alter 65–74 Jahre	6,5
Alter 75–80 Jahre	11,9
arterielle Hypertonie	6–8
transiente ischämische Attacke	6–7
Rauchen	1,5–2
Diabetes mellitus	2–3
Lipidstoffwechselstörung	2
koronare Herzerkrankung	2–3
AVK der Beine	3
chronischer Alkoholmißbrauch	2–3
hormonelle Kontrazeption, Übergewicht, Rauchen und Migräne	4
Übergewicht	1,5

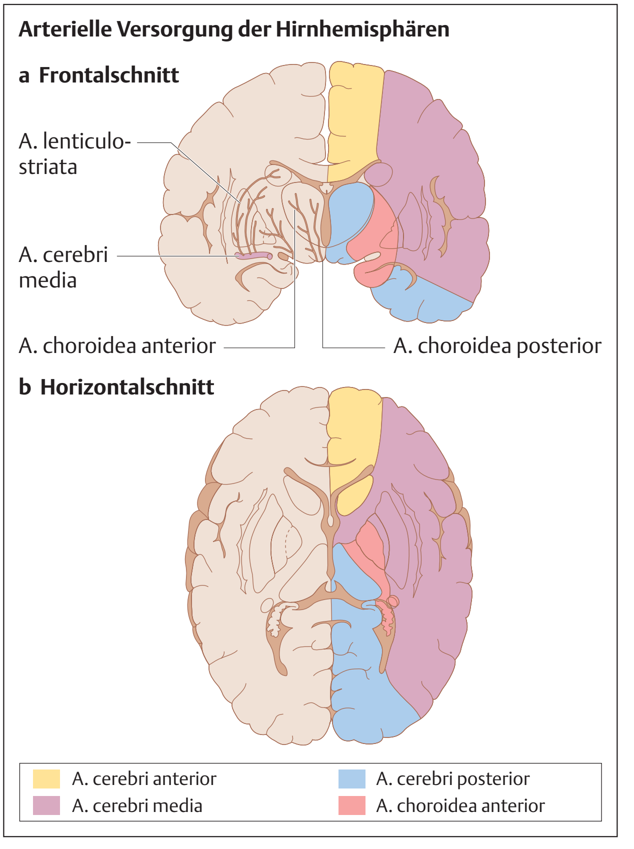


Abb. 10.1 Arterielle Versorgung der Hirnhemisphären in Höhe der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels
a) Frontalschnitt b) Horizontalschnitt

Klinisches Bild und Diagnostik

Ischämien im Versorgungsgebiet der A. carotis interna und damit der A. cerebri media (s. Abb. 10.1) und gegebenenfalls der A. cerebri anterior führen zu einer kontralateralen Hemiparese, einer Hemihypästhesie und einer homonymen Hemianopsie.
Im Akutstadium besteht eine konjugierte Blickparese zur Gegenseite. Bei Durchblutungsstörungen der dominanten Seite kommt es zu Aphasie sowie Störungen beim Lesen, Schreiben und Rechnen; bei der nichtdominanten Seite kommt es zu einem Neglect des kontralateralen Gesichtsfeldes, einer Anosognosie (Nichtwahrnehmung der neurologischen Ausfälle) und Störungen des räumlichen Sehens.
Eine isolierte Ischämie im Versorgungsgebiet der A. cerebri anterior (s. Abb. 10.1) führt zu einer beinbetonten kontralateralen Hemiparese, einer Parese der Schultermuskulatur und Sensibilitätsstörungen im kontralateralen Bein. In der Akutphase bestehen Inkontinenz und fehlender Sprachantrieb.
Ischämien im vertebrobasilären Stromgebiet führen zu Drehschwindel, Doppelbildern, bilateralen Sensibilitätsstörungen oder Paresen, gekreuzten motorischen und/oder sensiblen Symptomen (ipsilaterale Hirnnervenausfälle, kontralaterale Parese an den Extremitäten), bilateralen Sehstörungen bis zur Amaurose, Gangunsicherheit, Extremitätenataxie und vorwiegend okzipitalen Kopfschmerzen. Die neurologische Untersuchung zeigt nukleäre Blickstörungen, Blickrichtungs- oder Spontannystagmus, Ataxie in den Zeigeversuchen, Ataxie beim Stehen und Sitzen, homonyme Hemianopsie und bilaterale oder gekreuzte motorische bzw. sensible Ausfälle.
Bei der isolierten Ischämie im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior (s. Abb. 10.1) kommt es zu einer kontralateralen homonymen Hemianopsie und meist zu einer Hemihypästhesie. Ist die dominante Hemisphäre betroffen, kommt es häufig noch zu einer Alexie und zu amnestischen Symptomen.
Der frische Verschluß der A. basilaris führt zu einer rasch progredienten Tetraparese, zur Läsion des N. oculomotorius (Ptose, weite Pupille) und des N. abducens, zu einem vertikalen Spontannystagmus, einer Bulbärparalyse und progredienter Bewußtseinsstörung bis zum Koma.
Lakunäre Infarkte betreffen die kleinen penetrierenden Arterien des Marklagers und können zu isolierter Hemiparese, isolierter Hemihypästhesie oder einer Kombination von Hemihypästhesie, Ataxie und Dystonie führen.

Therapie

Primäre Prävention bei asymptomatischer Karotisstenose

Die Schlaganfallhäufigkeit asymptomatischer Karotisstenosen mit einer Lumeneinengung von >50% schwankt zwischen 0,2–3,3%/Jahr. Das Schlaganfallrisiko für die Seite, auf der die Karotisstenose vorliegt, beträgt zwischen 0,5–0,8%/Jahr. Das Risiko erhöht sich bei rasch zunehmendem Stenosegrad.

Die Operation einer asymptomatischen Karotisstenose hat zwar statistisch einen signifikanten, klinisch aber kaum einen relevanten prophylaktischen Effekt. Deswegen sollten nur rasch progrediente Stenosen einer Operation unterzogen werden. Der prophylaktische Nutzen einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern (Azetylsalizylsäure) ist bezüglich des Schlaganfalls und des Myokardinfarkts nicht gesichert.

Primäre Prävention bei Vorhofflimmern und absoluter Arrhythmie

Das Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern und absoluter Arrhythmie ist auf das Fünffache erhöht; die Schlaganfallhäufigkeit beträgt 4–5%/Jahr. Bei rheumatischen Klappenerkrankungen und Vorhofflimmern ist das Schlaganfallrisiko um das Siebenfache erhöht. Patienten mit isoliertem Vorhofflimmern ohne zusätzliche koronare Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz haben kein erhöhtes Schlaganfallrisiko.
Die prophylaktische Gabe von Antikoagulanzien führt zu einer Reduktion des Schlaganfallrisikos um 60–80%. Ist eine Antikoagulation kontraindiziert, sollten 300 mg/Tag Azetylsalizylsäure gegeben werden, was zu einer Abnahme des Schlaganfallrisikos um 42% führt (empfohlene Prävention s. Plus 10.1).

PLUS

10.1 Prävention zerebraler Ischämien bei absoluter Arrhythmie und Vorhofflimmern

absolute Arrhythmie und Vorhofflimmern, kardial sonst gesund
– keine Prävention
absolute Arrhythmie und Vorhofflimmern, Diabetes, keine neurologischen Zeichen
– Antikoagulation mit Quickwerten zwischen 25–40%, INR 2–3
absolute Arrhythmie und Vorhofflimmern, Diabetes, keine neurologischen Zeichen, Antikoagulation kontraindiziert
– Azetylsalizylsäure 300 mg/d
absolute Arrhythmie und Vorhofflimmern, TIA oder leichter Schlaganfall
– Antikoagulation mit Quickwerten zwischen 15–25%, INR 3–4,5

Akuter ischämischer Insult

Ursachen

Intraarterielle Embolien

Arteriosklerotische Plaques oder eine Dissektion einer hirnversorgenden Arterie können zu arterioarteriellen Embolien führen (s. Abb. 10.2). Das Embolisationsmaterial besteht entweder aus Plättchenaggregaten, Erythrozyten-Fibrin-Thromben, Cholesterinkristallen oder Anteilen arteriosklerotischer Plaques. Emboliequelle in diesen Fällen ist die Aorta ascendens, der Abgang der A. carotis interna oder der A. vertebralis oder der Siphonbereich der A. carotis interna. Das embolische Material kann eine größere oder terminale intrakranielle Arterie verstopfen und so zu einem Territorialinfarkt führen.

Klinische Zeichen, die auf eine arterioarterielle Embolie hinweisen
- Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie als Risikofaktoren für eine Arteriosklerose
- Stenosen oder Plaques extra- oder intrakranieller Arterien (Doppler-Sonographie, Duplexsonographie)
- wiederholte transiente ischämische Attacken in dem betroffenen Gefäßgebiet

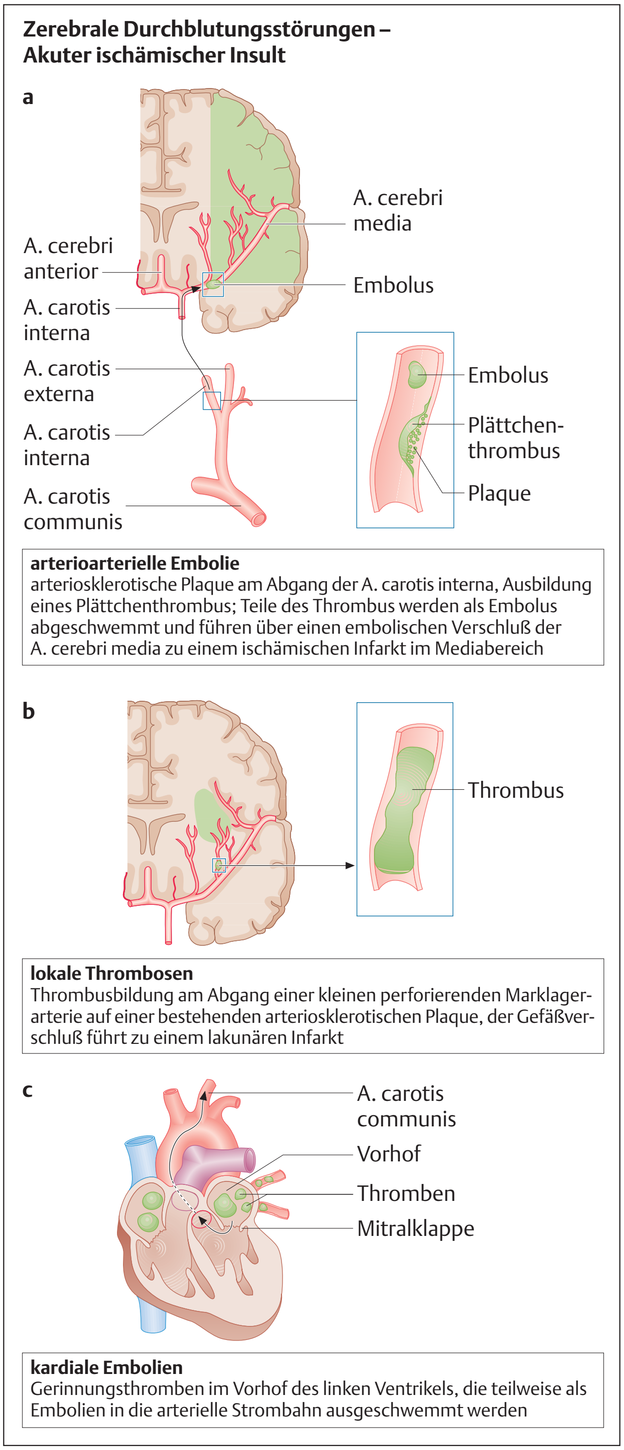


Abb. 10.2 Zerebrale Durchblutungsstörungen – Pathophysiologie des akuten ischämischen Insultes

Lokale Thrombosen

Lakunäre kleine Infarkte beruhen auf einem Verschluß oder einer hochgradigen Stenose kleiner perforierender Hirnarterien (s. Abb. 10.2). Ursachen sind vorbestehende Thrombosen oder arteriosklerotische Veränderungen, die zu einem Gefäßverschluß führen.

Kardiale Embolien

Diese können in abnehmender Häufigkeit durch absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern, Myokardinfarkte, Aneurysmen des linken Ventrikels, rheumatische Klappenerkrankungen, künstliche Herzklappen oder eine Kardiomyopathie entstehen (s. Abb. 10.2). Kardiale Embolien können bei Herzerkrankungen, multiplen Infarkten oder TIA in unterschiedlichen Gefäßterritorien mit geringen oder fehlenden arteriosklerotischen Veränderungen extra- oder intrakranieller Arterien (Duplexsonographie) vermutet werden.

Hämodynamische Ursachen

Daneben können hochgradige Stenosen oder Verschlüsse extrakranieller oder großer intrakranieller Arterien bei gleichzeitig unzureichender Kollateralisation und Blutdruckabfall oder Hypovolämie zu zerebralen Ischämien führen. Diese finden sich im Grenzgebiet zwischen A. cerebri posterior und A. cerebri media sowie zwischen den A. cerebri media und A. cerebri anterior (sogenannte Grenzzoneninfarkte).
Seltene Ursachen eines akuten ischämischen Infarkts siehe Tabelle 10.3.

Tab. 10.3 **Akuter ischämischer Infarkt – Seltene Ursachen**

- Vaskulitis bei Autoimmunerkrankung
  z. B. Lupus erythematodes
- granulomatöse Angiitis
  z. B. Arteriitis temporalis
- bakterielle Meningitis
- traumatische oder spontane Dissektion der A. carotis interna oder A. vertebralis
- Gerinnungsstörungen mit Hyperkoagulabilität
- Polyglobulie
- Medikamente oder Drogen
  z. B. Ergotamin, Kokain, Heroin
- komplizierte Migräne
- radiogene Schäden
- fibromuskuläre Dysplasie
- Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
- Amyloidose
- iatrogen
  z. B. Angiographie, Ballondilatation, Karotisoperation

Diagnostik

Die Diagnostik soll folgende Fragen beantworten:
- handelt es sich um eine Ischämie oder um eine intrakranielle Blutung
- beruht das Ereignis auf einer nichtvaskulären Veränderung (Tumor, Enzephalitis)
- wo ist die Schädigung lokalisiert, und wie stellen sich die bildmorphologischen Veränderungen dar
- wie ausgedehnt ist die Läsion
- welche abnormen Laborparameter liegen vor
- gibt es Veränderungen in Hirnfunktion und Metabolismus, die mit Hilfe der konventionellen bildgebenden Diagnostik (CT) nicht nachweisbar sind
- gibt es Veränderungen im Blutfluß, die doppler-sonographisch und angiographisch nachweisbar sind

Diagnostische Maßnahmen

Neben der klinischen und neurologischen Untersuchung kommen für die Akutdiagnostik Notfall-Labor, Ultraschall, EKG und Computertomographie (s. Abb. 10.3) zum Einsatz, zur Sicherung der Diagnose Duplexsonographie, transkranielle Doppler-Sonographie, Kernspintomographie, Angiographie, EEG und Echokardiographie. Einzelheiten siehe Tabelle 10.4.

Differentialdiagnose (s. DD 10.1)

DD 10.1 **Diffentialdiagnose des akuten ischämischen Infarkts**

Erkrankung	Befund/Hinweise
– Migräne mit Aura	– Hemianopsie, Aphasie oder Hemiparese entwickeln sich langsam und setzen vor den Kopfschmerzen ein
– Herpes-simplex-Enzephalitis	– rasch progrediente Aphasie und deutlicher Herdbefund im EEG temporal, epileptische Anfälle
– Blutung in einen Tumor oder in eine Metastase	– apoplektiform einsetzende fokale Symptome, häufig mit fokalen epileptischen Anfällen, Nachweis durch CT
– postparoxysmale Lähmung	– Parese nach einem epileptischen Anfall, wesentlich ist hier die Fremdanamnese

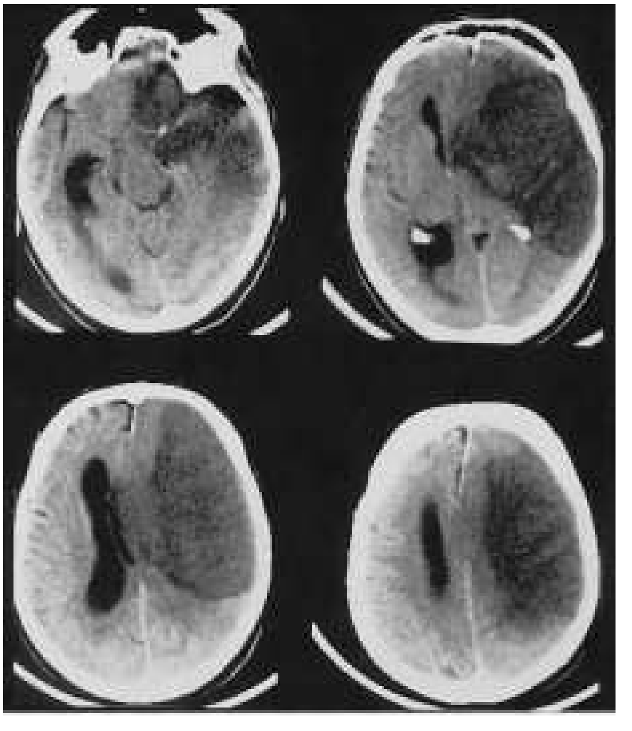


Abb. 10.3 Frischer Mediainfarkt links im CT; großes hypodenses Areal, das gesamte Mediastromgebiet betreffend, erhebliche Raumforderungswirkung mit Kompression des linken Seitenventrikels, Mittellinienverlagerung nach rechts mit Foramen-Monroi-Blockade und konsekutiver Erweiterung des rechten Seitenventrikels, verstrichene kortikale Sulkuszeichnung; die linksseitige A. cerebri media zeigt sich hyperdens, was auf eine ursächliche Thrombose schließen läßt

Tab. 10.4 **Akuter ischämischer Infarkt – Diagnostische Maßnahmen**

Maßnahmen	Fragestellung
Sofortmaßnahmen	
– Notfall-Labor (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, TPZ, PTT, CK/CK-MB, GPT, GOT, Albumin, Glukose, Elektrolyte, Nierenretentionswerte)	– Polyglobulie, Diabetes mellitus, akute Entzündung, Gerinnungsstörung, Exsikkose, frischer Myokardinfarkt, Leberfunktionsstörung, Niereninsuffizienz
– Dopplersonographie	– hochgradige Stenose, Verschluß
– EKG	– Myokardinfarkt, Rhythmusstörung
– CT	– intrazerebrale/subarachnoidale Blutung, Hirnödem, Ausmaß und Lokalisation des Infarkts
elektive Maßnahmen	
– großes Labor, einschließlich Autoantikörper	– metabolische Ursachen, Ausschluß einer Immunvaskulitis
– Duplexsonographie	– Ausmaß der Arteriosklerose
– Kernspintomographie	– anatomische Zuordnung des Infarktareals – Nachweis ischämischer Läsionen im Bereich des Hirnstamms – Ausschluß einer Sinusvenenthrombose
– Angiographie	– Ausmaß von Gefäßstenosen, Spasmen bei SAB, Aneurysmen, arteriovenöse Malformationen, Angiitis, Sinusvenenthrombose
– EEG	– Herdbefund, epilepsietypische Potentiale
– Echokardiographie (wenn möglich transösophageal)	– Ausschluß kardialer Emboliequellen

Therapie

Versorgung vor Ort

- venöser Zugang und Infusion
- bei Ateminsuffizienz Intubation und begleiteter Transport in ein Krankenhaus mit Intensivstation
- bei Bewußtseins- und Schluckstörungen Einweisung in ein Krankenhaus mit Intensivstation
- bei stabilem Kreislauf, typischen Paresen, Sensibilitäts- oder Sprachstörungen Einweisung in eine neurologische Klinik zur weiteren Diagnostik und Therapie
- bei Symptomen einer TIA mit flüchtigen Ausfällen mit monokulärer Blindheit, Sprachstörung, Paresen oder Sensibilitätsstörungen umgehende diagnostische Abklärung und Einleitung einer Sekundärprävention

Klinische Notfalltherapie

- Atmung überwachen, gegebenenfalls Pulsoxymetrie oder Blutgasanalyse
- bei bewußtseinsgetrübten oder komatösen Patienten mit Anstieg des pCO_2 Intubation und Beatmung
- EKG bei Aufnahme, Behandlung von Herzrhythmusstörungen
- keine generelle Blutdrucksenkung
- häufig normalisiert sich der Blutdruck innerhalb weniger Stunden spontan
- Therapie nur, wenn diastolische Werte > 110 mmHg oder systolische Werte > 220 mmHg über mehrere Stunden bestehen
- Blutdruck um ≤ 20% gegenüber dem Ausgangswert senken
- bei wiederholt erhöhten Blutzuckerwerten vorübergehend Therapie mit Altinsulin

Einzelheiten zur Basisversorgung siehe Plus 10.2

PLUS

10.2 Basisversorgung des akuten ischämischen Infarkts

Blutgasanalyse
- bei $pO_2 < 90$ mmHg Sauerstoff
- bei $pO_2 < 50$ mmHg Intubation
- bei $pCO_2 > 55$ mmHg Intubation

Körpertemperatur
- > 38,5 °C Eisbeutel, Wickel, Paracetamol 500–1000 mg

Blutzucker
- > 200 mg/dl Altinsulin 4–24 IE
- Blutzucker auf < 150 mg/dl einstellen

Flüssigkeitshaushalt
- bei Exsikkose Ringerlösung

Polyglobulie
- Hb > 16 mg/dl
- Hk > 50%
  Hämodilution durch 500 ml Aderlaß, Verdünnung mit Ringerlösung bis Hk < 40

Blutdruck
- systolisch > 220 mmHg
- diastolisch > 120 mmHg
  vorsichtig senken, z. B. mit Urapidil 10–50 mg als Bolus i. v.
- anschließend Dosierung den Blutdruckwerten entsprechend anpassen
- systolisch < 90 mmHg
  vorsichtig anheben mit Ringerlösung

Embolieprophylaxe
- Low-dose Heparin, z.B. Monoembolex, 1 Amp. s.c.

Kardiale Embolie
- bei Frührezidiv Vollheparinisierung
- täglich 2 x PTT-Kontrolle

Hirndrucksymptomatik

Hirnödem
- Oberkörperhochlagerung (30°)
- Mannit i. v., Osmofundin initial 2 x 50 g
- anschließend alle 4 Stunden 50 g

Hydrocephalus internus
- neurochirurgische Shuntanlage

Raumforderung hintere Schädelgrube (Infarkt)
- neuchirurgische Dekompression und Shuntanlage

Klinische Überwachung und Prophylaxe

- tägliche Kontrolle der Elektrolyte in den ersten drei Tagen
- Ausgleich einer Exsikkose, bei bewußtseinsgetrübten Patienten über zentrale Venenkatheter
- bei schweren Schlaganfällen Herzkreislauf- und Atmungsmonitoring
- auf Hirndruckzeichen achten (sekundäre Eintrübung, Stauungspapille, Pupillendifferenz)
- Magensonde bei Schluckstörungen
- zur Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolie 3 x 5000 IE Low-dose-Heparin, Durchbewegen der Beine
- bei erhöhter Temperatur Wadenwickel und Paracetamol

Pflegerische Maßnahmen

- bei Inkontinenz Blasenkatheter, Lagerung nach Bobath, regelmäßiges Umlagern und Dekubitusprophylaxe
- Unterstützung des Schultergelenks bei Hemiplegie
- Kontrakturprophylaxe
- Krankengymnastik 2x15 min täglich, frühzeitige Mobilisierung
- logopädische Betreuung bei Sprachstörungen

Spezifische Therapie

- bei malignen Hirnödemen mit rasch progredienter Bewußtseinstrübung Verlegung auf die Intensivstation, Intubation, leichte Hyperventilation, Lagerung des Oberkörpers in einem Winkel von 30°
- bei manifesten Hirnödemen Osmotherapie (initial 125 ml Mannit 20%, anschließend 0,15–0,5 g/kgKG)
- Vollheparinisierung bei Basilaristhrombose, rezidivierenden und mit einer progredienten Symptomatik einhergehenden Hirnstamminsulten, embolischen Insulten mit kardialer Emboliequelle sowie Karotisdissektion (2–2,5fache Erhöhung der Ausgangs-PTT)
- Kontraindikationen: zerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung, raumfordernder Infarkt, schlecht eingestellte Hypertonie
- lokale Lyse bei Basilarisverschluß

Zukünftige Therapiemöglichkeiten

- Fibrinolyse mit rt-PA (rekombinanter Gewebeplasminogenaktivator) beim frischen embolischen Mediaverschluß innerhalb von drei Stunden nach Beginn der Symptome in ausgewählten Schlaganfallzentren

Kontraindikation
- raumfordernde Infarkte im CT oder sichtbare Hypodensität von mehr als $\frac{1}{3}$ des Mediaterritoriums

Unwirksame oder kontraindizierte therapeutische Maßnahmen

- Hämodilution
- Antikoagulation mit Dicumarolderivaten
- Hirnödembehandlung mit Kortison oder Dexamethason
- Gabe von Vasodilatatoren oder Vasokonstriktoren
- systemische Gabe von Uro- oder Streptokinase
- Karotisoperation in der Akutphase

Sekundärprävention nach ischämischem Infarkt

Nach einer transienten ischämischen Attacke (TIA) beträgt das jährliche Schlaganfallrisiko 5–6%, am höchsten ist es innerhalb der ersten drei Monate. Das jährliche Schlaganfallrisiko nach einem Schlaganfall beträgt 10%.

Die Sekundärprävention richtet sich
- nach Art, Lokalisation und Schwere der ursächlichen Läsion. Es kann sich um eine vaskuläre Läsion (Stenose, Plaques oder Verschluß der extrakraniellen oder großen intrakraniellen Arterien), eine Erkrankung der kleinen penetrierten Hirnarterien, eine kardiale Ursache oder eine hämatologische Erkrankung, die mit einer erhöhten Koagulabilität einhergeht, handeln
- nach dem Mechanismus der Ischämie (hämodynamisch, embolisch, Mikroangiopathie)
- nach dem Zustand des Hirngewebes, das entweder normal, irreversibel oder reversibel geschädigt sein kann

Einzelheiten und Durchführung siehe Abbildung 10.4.

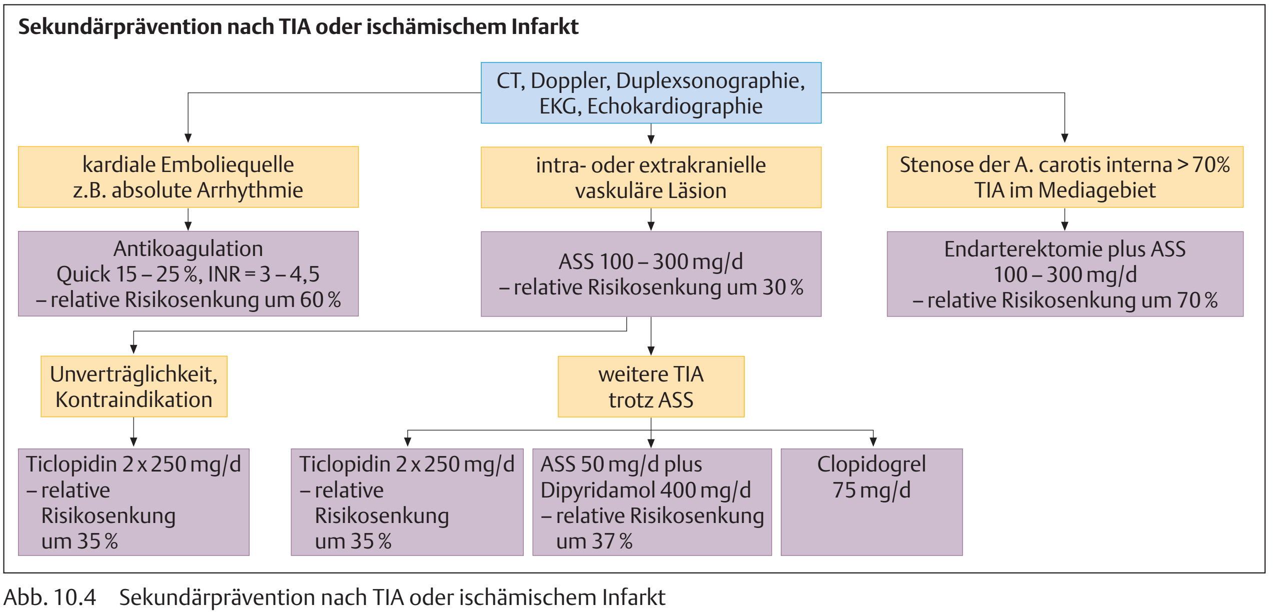


Abb. 10.4 Sekundärprävention nach TIA oder ischämischem Infarkt

Sonderformen

Vaskuläre Demenz

Die vaskuläre Demenz ist gekennzeichnet durch die Symptomentrias Demenz, Gangapraxie mit kleinschrittigem Gang und zentrale Blasenstörungen; häufige Begleitsymptome sind Schluck- und Sprechstörungen, häufigste Begleiterkrankung ein Hypertonus.
Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 57 Jahren und reicht von 40–80 Jahren. Die Prävalenz in der Altersgruppe der über 50jährigen beträgt 3,8–6,7%.
Anatomisch findet man eine Hyalinose der kleinen penetrierenden Hirnarterien, deren genaue Pathophysiologie nicht bekannt ist. Im CT finden sich typischerweise periventrikuläre Dichteminderungen und lakunäre Infarkte. In einem Drittel der Fälle kommt es ohne Vorwarnung zu einem lakunären Infarkt mit einer reinen Hemiparese, reiner Hemihypästhesie oder Kombination von Hemiparese und Ataxie bzw. isolierten Hirnstammsymptomen.
Zur Prophylaxe können Thrombozytenfunktionshemmer gegeben werden, wichtig ist eine optimale Einstellung der Hypertonie.

Differentialdiagnose

DD 10.2 Differentialdiagnose der vaskulären Demenz

Erkrankung	Befund/Hinweise
Parkinson	Tremor und Rigor
progressive nukleäre Blickstörung	vertikale Blickparese
Alzheimer-Erkrankung	Überlappungsbereich 30%
Normaldruckhydrozephalus	CT – erweiterte Ventrikel – weite Rindenfurchenzeichnung im Temporallappen – normale Rindenfurchenzeichnung im Parietalbereich Besserung der Symptomatik nach Liquorpunktion

Zerebrale Blutung

Grundlagen

Zerebrale Blutungen verursachen 10–15% aller Schlaganfälle. Die Inzidenz beträgt pro Jahr 11–15 Neuerkrankungen: 100000. Ursachen und Risikofaktoren sind in Tabelle 10.5 zusammengestellt.
Am häufigsten sind Blutungen in die Stammganglien bei Hypertonie, gefolgt von Blutungen in den Thalamus und in den subkortikalen Bereich. Antikoagulation oder Thrombolyse sind verantwortlich für iatrogene Blutungen, und zwar

- bei Dicumarolderivaten mit zu niedrigen Quick-Werten
- bei Vollheparinisierung ischämischer Infarkte (1%)
- bei Fibrinolyse von Myokardinfarkten mit Streptokinase (0,18%)
- bei Gabe eines Gewebeplasminogenaktivators (rt-PA) (0,5%)
- bei Thrombolyse des ischämischen Insultes (15%)

Tab. 10.5 **Zerebrale Blutung – Ursachen und Risikofaktoren (in abnehmender Reihenfolge)**

– Hypertonie
– chronischer Alkoholismus
– Behandlung mit Antikoagulanzien oder Thrombolyse
– Blutung in zerebrale Tumoren oder Metastasen
– Blutungen aus Aneurysmen oder arteriovenösen Malformationen
– zerebrale Amyloidangiopathie

außerdem
– Kokain- und Heroinmißbrauch

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Ausmaß und Schwere der klinischen Symptome hängen davon ab, wieviel Hirnparenchym durch die Blutung zerstört wurde. Die Blutung selbst und das später entstehende begleitende Ödem führen darüber hinaus zu einem erhöhten Hirndruck, ein möglicher Ventrikeleinbruch zu Liquorzirkulationsstörungen. Art und Auftreten der Bewußtseinsstörung sind die wichtigsten prognostischen Parameter, denn initial bewußtlose Patienten weisen eine Letalität von über 50% auf.
Bei Blutungen in die Stammganglien kommt es zu Bewußtseinsstörung, Blickwendung zur Gegenseite, ausgeprägter Hemiparese bis hin zur Hemiplegie. Blutungen in den Thalamus zeigen eine motorische oder sensible Halbseitensymptomatik, häufig kombiniert mit einem Horner-Syndrom oder einer vertikalen Blickparese. Temporale oder parietale Lobärblutungen führen zu einer Hemiparese, einer Hemihypästhesie und in der dominanten Hemisphäre zu einer Aphasie, in der nichtdominanten zu einem halbseitigen Neglect sowie frühzeitig zu epileptischen Anfällen; frontale Hämatome verursachen Antriebsstörungen und eine beinbetonte Hemiparese, okzipitale Hämatome bedingen eine homonyme Hemianopsie.
Kleinere zerebelläre Blutungen führen zur Stand- und Gangataxie, zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Dysarthrie, Kompression des Hirnstamms verursacht einen raschen Bewußtseinsverlust. Bei Blutungen in den Pons kommt es nach einer kompletten horizontalen Blicklähmung zur Bulbärparalyse und Tetraplegie, außerdem entwickelt sich innerhalb weniger Minuten ein tiefes Koma mit Atemstillstand.

Diagnostik

Die apparative Diagnostik erfolgt mit dem Computertomogramm (s. Abb. 10.5). Besteht der Verdacht einer arteriovenösen Malformation oder einer Blutung aus einem Aneurysma, muß die Diagnostik durch eine frühe Angiographie ergänzt werden (s. Abb. 10.6).

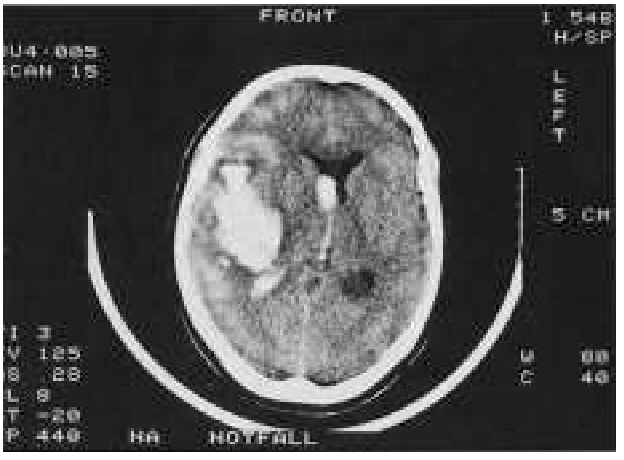


Abb. 10.5 CT einer intrazerebralen Massenblutung mit Schwerpunkt im Bereich der rechtsseitigen Basalganglien, Ausdehnung bis in die Inselregion und Einbruch in das Ventrikelsystem sowie erhebliche Raumforderungswirkung mit Verlagerung der Mittellinie nach links. Die Blutung bildet sich deutlich hyperdens ab. Charakteristisches Bild für eine hypertensive Blutung mit Ruptur lentikulostriärer Äste der A. cerebri media

Therapie

Konservative Behandlung

Kleine Hämatome ohne erhöhten Hirndruck benötigen keine spezifische Therapie. Erhöhte Blutdruckwerte über 200 mmHg systolisch und über 100 mmHg diastolisch sollten mit Nifedipin, Clonidin oder Urapidil gesenkt werden. Bei inadäquater Ventilation muß früh eine Intubation oder kontrollierte Beatmung erfolgen. Epileptische Anfälle werden durch die intravenöse Gabe von Diphenylhydantoin behandelt. Wichtig ist auch eine frühzeitige Behandlung erhöhter Temperaturen.
Die Behandlung des erhöhten Hirndrucks erfolgt durch Intubation, Beatmung und Hyperventilation sowie die Gabe osmotisch wirksamer Substanzen wie Mannit. Idealerweise sollte der Hirndruck unter der Therapie durch eine periduraIe Druckmessung überwacht werden. Nach der intensivmedizinischen Phase können die Patienten rasch mobilisiert werden.

Chirurgische Behandlung

Bisher hat sich mit wenigen Ausnahmen in kontrollierten Studien keine Überlegenheit der chirurgischen gegenüber der konservativen Therapie ergeben. Lobärhämatome, bei denen es sekundär zu Hirndruck und Bewußtseinstrübung kommt, sind einer Kraniektomie und Hämatomentfernung zugänglich. Thalamusblutungen oder Blutungen in den Stammganglien sollten bevorzugt konservativ behandelt werden. Unumstritten ist der Wert der operativen Hämatomentfernung bei Kleinhirnblutungen mit einem Durchmesser von über 3 cm, da hier eine deutlich erhöhte Mortalität entweder durch direkte Kompression des Hirnstamms oder Entwicklung eines Hydrocephalus occlusus besteht. Der Wert neuer operativer Verfahren wie des stereotaktischen Absaugens von Blutungen im Frühstadium oder der endoskopischen Lyse mit Thrombolytika und anschließendem Absaugen des Blutes kann noch nicht ermessen werden.

Subarachnoidalblutung

Grundlagen

Epidemiologie und Risikofaktoren

Ursache einer spontanen Subarachnoidalblutung ist in der Regel die Ruptur eines Aneurysmas oder die Blutung aus einer arteriovenösen Malformation mit Anschluß an den Subarachnoidalraum. Die jährliche Inzidenz liegt bei 6–15 : 100000 Einwohner. Risikofaktoren sind Hypertonie, chronischer Alkoholmißbrauch und Behandlung mit Antikoagulanzien.

Pathophysiologie

Über 90% aller Aneurysmen finden sich im vorderen Anteil des Circulus arteriosus Willisii und am Anfangsteil der A. cerebri media, 10% der Aneurysmen im vertebrobasilären System. In Autopsiestudien konnten bei 3–8% der Todesfälle nichtrupturierte Aneurysmen gefunden werden.

Wird die initiale Blutung überlebt, drohen als weitere Komplikationen
- Nachblutungen mit einem Gipfel in den ersten 10–14 Tagen und einer hohen Letalität
- Entwicklung eines Hydrocephalus aresorptivus durch blutig verstopfte Pacchioni-Granulationen oder eines Hydrocephalus occlusus als Folge einer Blutung in die Ventrikel
- Vasospasmen und vasospastische Infarkte in den basalen Anteilen der hirnversorgenden Arterien. Die Spasmen verlaufen in ⅔ der Fälle asymptomatisch und führen bei ⅓ der Fälle zu ischämischen Infarkten. Die Spasmen setzen am 3.–4. Tag nach der Blutung ein und erreichen am 7.–10. Tag ihren Höhepunkt; Ursache ist das Blut im Subarachnoidalraum

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

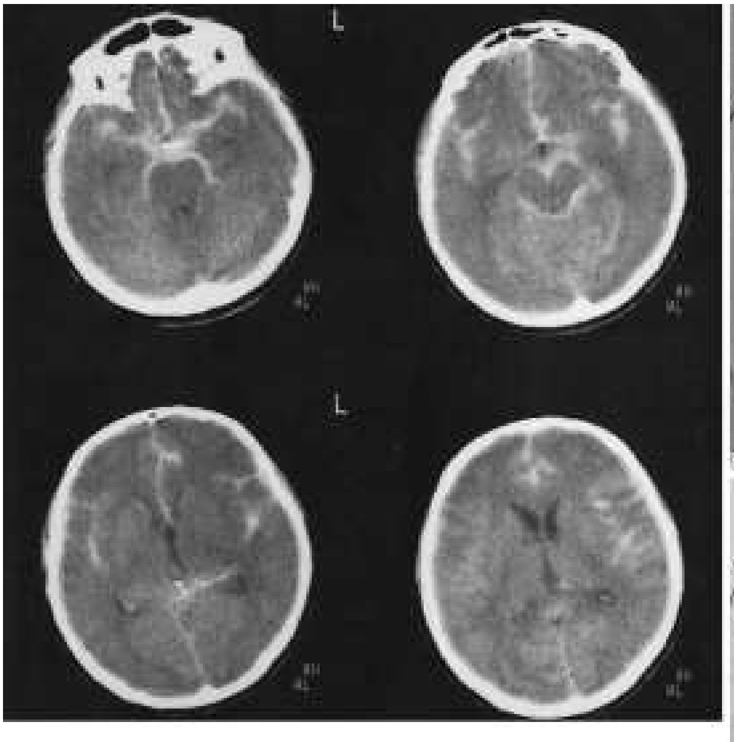
Initialsymptom ist der plötzliche, bis dahin nicht gekannte, rasende, heftigste okzipitalbetonte Kopfschmerz, der häufig bei schwerer körperlicher Betätigung oder beim Koitus auftritt. Unmittelbare Begleitsymptome sind Übelkeit und Erbrechen. Etwa die Hälfte der Patienten wird initial bewußtlos. Nur bei etwa 20% der Patienten finden sich neurologische Fokalsymptome.
Klinische Stadieneinteilung siehe Tabelle 10.6.

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt durch das Computertomogramm, das in über 90% der Fälle Blut im Subarachnoidalraum nachweist. Ist das CT normal, die Anamnese aber typisch, wird die Diagnose durch eine Lumbalpunktion (frisch blutiger Liquor) gesichert. Bei klinischem Stadium I–IV muß eine sofortige Angiographie zum Nachweis des Aneurysmas durchgeführt werden (s. Abb. 10.6).

Tab. 10.6 **Subarachnoidalblutung – Klinische Stadieneinteilung (nach Hunt und Hess), Bewertung nach der Glasgow-Koma-Skala**

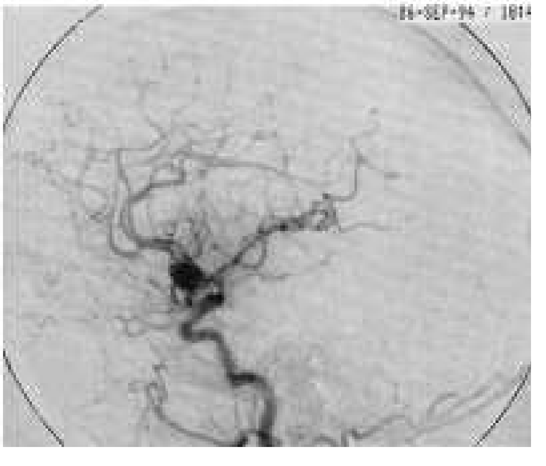
Stadium		Bewertung
Stadium I	Kopfschmerzen leichter Meningismus	15
Stadium II	starke Kopfschmerzen starker Meningismus	14–13
Stadium III	somnolent, desorientiert leichte fokale neurologische Symptome	14–13
Stadium IV	nicht ansprechbar ausgeprägte fokale neurologische Ausfälle	12–7
Stadium V	tiefes Koma	6–3



a



b



c

Abb. 10.6 a CT-Nachweis einer Subarachnoidalblutung. Blutwertige Dichteanhebungen im Bereich der basalen Zisternen, prä- und para-pontin, suprasellär; im rostralen Interhemisphärenspalt und im Bereich der Inselzisternen rechtsbetont. Ein direkter Aneurysmanachweis ist nicht möglich, ein Hydrozephalus besteht (noch) nicht
b, c Angiographischer Nachweis eines großen Aneurysmas der A. communicans anterior: b) koronare Projektion, c) laterale Projektion
Das Aneurysma zeigt eine breitbasige Beziehung zur A. communicans anterior, so daß eine intravasale Ausschaltung (z. B. mit Coils) nahezu unmöglich ist

Differentialdiagnostisch kommen die Erstmanifestation einer Migräne, die durchaus mit Nackenschmerzen einhergehen kann, eine blande virale Meningoenzephalitis mit Meningismus und starken Kopfschmerzen oder eine Synkope in Betracht.

Therapie

Patienten mit Subarachnoidalblutungen sollten bevorzugt in neurochirurgische Abteilungen oder neurologische Kliniken mit einer Intensivstation eingewiesen werden.

Verhinderung von Nachblutungen

Diagnostisch gesicherte Aneurysmen werden neurochirurgisch geklippt. Blutungen im klinischen Stadium IV und V werden zunächst konservativ behandelt, denn die Klippung des Aneurysmas sollte erst nach der kritischen Phase, in der sich möglicherweise Vasospasmen entwickeln (bis zum 14. Tag), erfolgen.
Ergänzend zur chirurgischen Behandlung und bei großen Aneurysmen ohne Aneurysmahals haben sich neuroradiologische interventionelle Therapieverfahren etabliert. Hier werden über arterielle Katheter Coils in das Lumen der Aneurysmen eingeführt, die nach Ablösung zu einer Thrombosierung des Aneurysmas führen.
Patienten mit Aneurysmen, die einer Operation nicht zugänglich sind oder bei denen kein Aneurysmanachweis gelingt, müssen strenge Bettruhe einhalten. Dabei dürfen hypertensive Blutdruckwerte nur vorsichtig gesenkt werden; zur Vorbeugung einer tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie wird niedrigdosiertes Heparin eingesetzt.
Entwickelt sich ein Hydrozephalus, muß ein passageres oder permanentes Shuntsystem angelegt werden.

Prävention des Vasospasmus und des vasospastischen Infarkts

Vasospasmen lassen sich mit der transkraniellen Doppler-Sonographie nachweisen. Bei geklippten Aneurysmen und Vasospasmen mit flüchtiger neurologischer Symptomatik wird der Blutdruck hypervolämisch und/oder durch Katecholamine angehoben. Bei Aneurysmen, die nicht geklippt werden können, erfolgt eine Prävention des Vasospasmus mit Kalziumantagonisten (z. B. Nimodipin 60 mg alle 6 Stunden). Die neuroradiologische Ballondilatation der großen basalen Hirnarterien befindet sich derzeit noch im experimentellen Stadium.

Andere zerebrale Durchblutungsstörungen

Zerebrale Venen- und Sinusthrombosen

Sinusvenenthrombosen entwickeln sich entweder bei bakteriellen Infektionen (Abszeß, Meningitis, Otitis media) oder einer Sepsis, aber auch als Komplikationen bei Schwangerschaften in der Spätphase oder unter der Geburtsphase sowie bei Gerinnungsstörungen. Die Symptome treten meist langsam oder schubförmig auf, Leitsymptom ist der Kopfschmerz. Später kommt es zu fokalen oder sekundär generalisierten epileptischen Anfällen, Stauungspapillen, fluktuierenden neurologischen Herdsymptomen wie Paresen, Sensibilitätsstörungen oder neuropsychologischem Defizit sowie zu einer zunehmenden Bewußtseinsstörung.
Ein Drittel aller Fälle weist im CT eine zerebrale Blutung meist mit untypischer Lokalisation und Hirnödem auf. Die Diagnose sichert die Kernspintomographie oder die Katheterangiographie.
Unter einer Vollheparinisierung mit anschließender oraler Antikoagulation über 6–12 Monate ist die Prognose relativ günstig.

Vaskulitiden

Vaskulitiden sind entzündiche Erkrankungen der zerebralen Gefäße. Primäre Vaskulitiden umfassen die Arteriitis nodosa, die Churg-Strauss-Angiitis, die Wegener-Granulomatose, die isolierte Angiitis des Zentralnervensystems, die Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis) sowie begleitende Vaskulitiden eines Behçet-Syndroms. Sekundäre Vaskulitiden finden sich bei Kollagenosen wie Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie und rheumatoider Arthritis.
Klinisch manifestieren sich diese Erkrankungen durch wiederholte, meist leichte Schlaganfälle, Zeichen einer vaskulären Enzephalopathie (Demenz, Gangstörung) oder epileptische Anfälle.
Im Kernspintomogramm finden sich multiple ischämische Läsionen, die Laborbefunde sind meist unspezifisch. Der spezifische Nachweis erfolgt angiographisch und zeigt typischerweise Kalibersprünge.
Therapeutisch werden, analog zu den systemischen Kollagenosen, in der Akutphase Kortikosteroide und als Langzeittherapie Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Azathioprin oder Cyclosporin gegeben.

SERVICE Zerebrale Durchblutungsstörungen

Literatur

Bogousslavsky J, Caplan LR (eds): Stroke syndromes. Cambridge University Press, Cambridge 1995

Caplan LR: Stroke. A clinical approach. Butterworth, Heinemann, Oxford 1993

Caplan L, Diener HC: Cerebral ischemia. In: Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C (eds): Neurological Disorders. Course and Treatment. Academic Press, San Diego (1996) 257–276

Diener HC, Hacke W: Thrombolyse beim Schlaganfall. Internist 37 (1996) 613–618

Mauritz K-H: Rehabilitation nach Schlaganfall. Kohlhammer, Stuttgart 1994

Mäurer HC, Diener HC (Hrsg): Der Schlaganfall. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-102491-7

Moskowitz M, Caplan LR (eds): Cerebrovascular diseases. Butterworth-Heinemann, Boston 1995

Keywords

cerebral hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal hemorrhage, TIA

Ansprechpartner

Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, Carl-Bertelsmann-St. 256, 33335 Gütersloh, Postf. 104, 33311 Gütersloh, Tel 05241/97700, Fax 05241/702071

Patientenliteratur

Diehm C, Wilhelm C: Leben mit Gerinnungshemmern. Bei Herzrythmusstörungen, Herzinfarkt, Raucherbein, Schlaganfall, Venenthrombose, Lungenembolie. Ein Patientenbuch der Deutschen Herzstiftung e.V., Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-386-8

Diener HC: Wie beuge ich dem Schlaganfall vor? Informationen und Ratschläge. Serie Gesundheit Piper, München 1994

Krämer G: Dem Schlaganfall vorbeugen. Wie Durchblutungsstörungen des Gehirns entstehen, Warnsignale erkennen und Risikofaktoren abbauen. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-366-3

Mäurer HC, Mäurer R: Der Schlaganfall, Ursachen, Vorbeugung, die Behandlung im Krankenhaus, Rehabilitation und Rückkehr in den Alltag. Ein Ratgeber für Patienten und Angehörige. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-148-2

10.2 Kopf- und Gesichtsschmerzen

Hans-Christoph Diener

Auf einen Blick

englisch: headache, facial pain

Bei Kopfschmerzen unterscheidet man die idiopathischen Kopfschmerzen wie Migräne, Spannungskopfschmerz und Clusterkopfschmerzvon symptomatischen Kopfschmerzen, die nach einem Trauma auftreten können oder durch einen ischämischen Insult, durch zerebrale Raumforderungen (Blutung oder Tumor), durch entzündliche Erkrankungen oder durch die Einnahme bestimmter Medikamente ausgelöst werden (s. Tab. 10.7).
Bei den Gesichtsschmerzen wiederum wird die typische Trigeminusneuralgie mit ihren blitzartig einschießenden triggerbaren Schmerzen vom atypischen Gesichtsschmerz mit diffuser dumpf-drückender Schmerzsymptomatik und Punctum maximum im Bereich der Wange differenziert.

Tab. 10.7 **Kopf- und Gesichtsschmerzen – Einteilung**

Kopfschmerzen
idiopathisch
– Migräne ohne Aura
– Migräne mit Aura Sonderform: Basilarismigräne
– Spannungskopfschmerz
– Clusterkopfschmerz
symptomatisch
– nach Traumen
– bei zerebralen Durchblutungsstörungen
– bei zerebraler Raumforderung
– Infektionen
– Medikamente, Analgetika
Gesichtsschmerzen
– Trigeminusneuralgie
– atypische Gesichtsschmerzen

Migräne

Grundlagen

Die Prävalenz der Migräne beträgt 6–8% bei Männern und 16–24% bei Frauen. Nur 50% der Migränepatienten suchen jemals wegen der Migräne einen Arzt auf. Die Migräne bei Erwachsenen beginnt meistens während der Pubertät, und der Gipfel der Prävalenz wird zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr erreicht. Allgemeine Charakteristika siehe Abbildung 10.7.

Pathophysiologie

Messungen der regionalen Hirndurchblutung während der Auraphase von Migräneattacken mit den überwiegend visuellen Symptomen zeigen eine Abnahme der Durchblutung zunächst im Okzipitalpol und eine langsame Wanderung dieser Oligämie von okzipital nach parietal und temporal. Das Ausbreitungsmuster dieser Oligämie, die sich nicht an kortikale Versorgungsgebiete zerebraler Arterien hält, entspricht am ehesten der „spreading depression". Bei der „spreading depression", einem elektrophysiologischen Phänomen, kommt es nach einem kurzen Exzitationsimpuls zu einer Hemmung der kortikalen neuronalen Aktivität, die sich mit einer Geschwindigkeit von 2–3 mm/min über die Hirnrinde ausbreitet. Dieses Phänomen könnte am besten die langsame Entwicklung der Aurasymptome erklären.
Die Entstehung der Kopfschmerzen wird im Rahmen eines trigemino-vaskulären Mechanismus erklärt. Ein „Migränegenerator" im Hirnstamm führt über eine Enthemmung zentraler schmerzmodulierender Systeme zum efferenten Impulsstrom in Fasern des Nervus facialis und Nervus trigeminus. Diese Fasern innervieren die Wände von Duraarterien und zerebralen Arterien. Dies führt zu einer Gefäßerweiterung, Auswanderung gefäßaktiver Substanzen und zu einer aseptischen perivaskulären Duraentzündung. Durch die Freisetzung des vasoaktivem intestinalen Polypeptids (VIP), Substanz P (SP) und Calcitonin gene-related peptide (CGRP) kommt es zur Stimulation afferenter C-Fasern, die den Schmerz vermitteln.

Formen

- Migräne ohne Aura (einfache Migräne)
- Migräne mit Aura (früher klassische Migräne)

Als Migräne mit prolongierter Aura werden Kopfschmerzen verstanden, die nicht länger als eine Woche andauern und wieder völlig abklingen.
Eine Sonderform der Migräne ist die Basilarismigräne, seltene Formen sind die ophthalmologische Migräne mit inkompletter Abduzens- oder Okulomotoriusläsion sowie die retinale Migräne mit monokulärer Erblindung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Migräne ohne Aura

- rezidivierende Kopfschmerzattacken (Dauer zwischen 4–72 h)
- pulsierend-pochende halbseitige Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Licht- und Lärmempfindlichkeit
- allgemeines Krankheitsgefühl

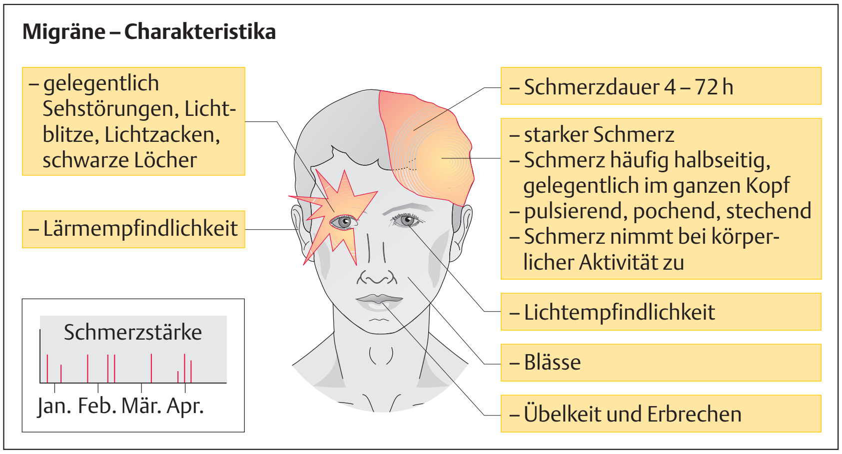


Abb. 10.7 Migräne – Charakteristika

Migräne mit Aura
- Flimmerskotom vor oder unmittelbar zu Beginn der Kopfschmerzen
- halbseitige Sensibilitätsstörungen
- Paresen
- Sprech- oder Sprachstörungen

Die pulsierend-pochenden Kopfschmerzen sind in mehr als der Hälfte der Attacken halbseitig lokalisiert, während der Attacken oder zwischenzeitlich können die Seiten auch wechseln.
Typische Triggerfaktoren
- Regelblutung
- Alkoholgenuß
- Änderung des Schlaf-Wach-Rhythmus
- während oder nach streßreichen Situationen
- Abfall des Koffein-Spiegels
- gelegentlich auch Nahrungsmittel

Übelkeit, Erbrechen, Licht-, Lärm- und Geruchsüberempfindlichkeit sind charakteristische Begleitsymptome. Bei Kindern stehen die vegetativen Begleitsymptome im Vordergrund.
Bei der Basilarismigräne handelt es sich um eine Sonderform der Migräne mit Aura, wobei es neben meist hemianopischen Sehstörungen zu Drehschwindel, Tinnitus, Hörstörungen, Doppelbildern, Ataxie und einer Paraparese der Beine oder einer Tetraparese kommen kann.

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose kann aus der Anamnese und der körperlichen und neurologischen Untersuchung gestellt werden. Zusatzuntersuchungen durch bildgebende Verfahren wie CT und Kernspintomographie sind bei unauffälligen neurologischen Befunden nicht notwendig.

Differentialdiagnose

DD 10.3 Differentialdiagnose der Migräne ohne Aura

Erkrankung	Befund/Hinweise	Vorgehen
HWS-Syndrom	– Auflösung der Schmerzen durch Kopfbewegung oder Haltungsänderung – keine vegetativen Symptome	– Anamnese – Röntgen HWS nicht hilfreich
Sinusitis maxillaris und frontalis	– Sekretabfluß – dumpfer Schmerz morgens – keine Photophobie	– Röntgen Nasennebenhöhlen
Hypertonie	– erhöhter Blutdruck	– Blutdruck messen
hypertensive Krise	– > 120 mmHg diastolisch – > 240 mmHg systolisch	
Kiefergelenkmyathropathie	– Schmerzen vor allem beim Kauen und nach dem Essen	– Kieferbewegung abtasten
Subarachnoidalblutung	– äußerst heftige Kopfschmerzen – gelegentlich Bewußtseinstrübung	– CT – Liquorpunktion

DD 10.4 Differentialdiagnose der Migräne mit Aura

Erkrankung	Befund/Hinweise	Vorgehen
Migräneaura	– graduelle Entwicklung der Symptome über 10–20 min	– Anamnese
transiente ischämische Attacke (TIA)	– apoplektiforme Symptome – vaskuläre Risikofaktoren	– Doppler-Sonographie – eventuell CT
fokaler epileptischer Anfall	– Entwicklung neurologischer Ausfälle über wenige Minuten	– Anamnese – EEG – evtentuell CT

Therapie

Akute Migräneattacke

Die meisten Patienten leiden während der Migräneattacke unter gastrointestinalen Symptomen. Die Gabe von Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon bessert nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern führt über eine Wiederanregung der zu Beginn der Migräneattacke zum Erliegen gekommenen Magenperistaltik zu einer besseren Resorption und Wirkung der Analgetika.
Azetylsalizylsäure, Ibuprofen und Paracetamol sind die Analgetika erster Wahl bei leichten und mittelgradigen Migränekopfschmerzen (s. Tab. 10.8). Spezifische Migränemittel wie Ergotamintartrat, Dihydroergotamin (DHE) oder Sumatriptan sollten schweren Migräneattacken vorbehalten bleiben. Die regelmäßige oder tägliche Einnahme von Ergotamin, DHE oder Ergotamintartrat kann zu gehäuften Migräneattacken und Dauerkopfschmerzen führen (medikamenteninduzierter Dauerkopfschmerz). Sumatriptan wirkt im Gegensatz zu Ergotamin zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke. Ein Problem aller Migränemittel ist, daß bei lange dauernden Attacken gegen Ende der pharmakologischen Wirkung einer Substanz die Migränekopfschmerzen erneut auftreten können (sogenannte headache recurrence).

Migräneprophylaxe

Die Indikation zu einer medikamentösen Migräneprophylaxe ergibt sich bei mehr als 2–3 Migräneattacken/Monat, bei Migräneattacken, die länger als 48 Stunden anhalten, Migräneattacken, die vom Patienten subjektiv als unerträglich empfunden werden, und Attacken, die nicht ausreichend auf eine Akuttherapie ansprechen. Ziel der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduzierung von Häufigkeit und Schwere der Attacken und die Prophylaxe des analgetikainduzierten Dauerkopfschmerzes. Eine optimale Migräneprophylaxe erreicht eine Reduktion von Anfallshäufigkeit, -intensität und -dauer von bis zu 50%. Die einzelnen Substanzen zur Migräneprophylaxe können der Tabelle 10.9 entnommen werden. Bei der zyklusgebundenen Migräne kann eine Prophylaxe mit Naproxen 4 Tage vor bis 3 Tage nach der Periode versucht werden. Hormonpräparate sind unwirksam. Bei der kindlichen Migräne werden Betablocker eingesetzt.
Die meisten nichtmedikamentösen (Akupunktur, Massagen etc.) oder naturheilkundlichen Therapieverfahren (Homöopathie) gehen in ihrer Wirksamkeit nicht über einen ausgeprägten Placeboeffekt hinaus, Verhaltenstherapie kann sinnvoll sein.

Tab. 10.8 **Akute Migräneattacke – Therapie**

Substanz	Dosierung mg	unerwünschte Wirkungen	Kontraindikationen
Antiemetika			
– Metoclopramid – Domperidon	10–20 mg 20–30 mg	– extrapyramidal-dyskinetisches Syndrom – Unruhezustände	– Kinder unter 14 Jahren – Hyperkinesen – Epilepsie
Analgetika			
– Paracetamol	500–1000 mg	– Leberschäden – Niereninsuffizienz	– Leberschäden
– Azetylsalizylsäure – Ibuprofen	500–1000 mg 400–800 mg	– Magenschmerzen – Tinnitus	– Magen-Darm-Ulzera – Asthma bronchiale – Hypakusis – Blutungsneigung
spezifische Migränemittel			
– Ergotamin – Dihydroergotamin – Sumatriptan – Zolmitriptan – Naratriptan	2–4 mg oral 1–2 mg s.c. 25–100 mg oral 6 mg s.c. (Autoinjektor) 2,5 mg oral 2,5 mg oral	– Übelkeit und Erbrechen – Kältegefühl – Muskelschmerzen – Druck-, Wärme-, Kälte-, Schweregefühl – Brustschmerzen – Atemnot – allgemeines Schwächegefühl – lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	– koronare Herzerkrankung – arterielle Verschlußkrankheit – Hypertonie – Schwangerschaft und Stillzeit – Kinder unter 12 Jahren, Erwachsene >65 Jahre – Migräneaura – Angina pectoris – Myokardinfarkt – Morbus Raynaud – Prophylaxe mit DHE oder Methysergid – Ergotaminmißbrauch

Tab. 10.9 **Substanzen zur Migräneprophylaxe**

Substanz	Dosierung mg	unerwünschte Wirkungen	absolute Kontraindikationen
Metoprolol Propranolol	50–200 30–240	– Müdigkeit – Hypotonie – Schwindel	– AV-Block – Bradykardie – Herzinsuffizienz – Sick-Sinus-Syndrom – Asthma bronchiale
Flunarizin	5–10	– Müdigkeit – Gewichtszunahme	– Depression – fokale Dystonie – Stillzeit
Cyclandelat	1200–1600	– Müdigkeit	
Valproinsäure	500–600	– Schwindel – Haarausfall	– Leberfunktionsstörungen – Schwangerschaft
Pizotifen	1–3	– Müdigkeit – Gewichtszunahme – Hunger	– Glaukom – Prostatahyperplasie
Dihydroergotamin	1,5–6	– Übelkeit – Parästhesien – Kopfschmerzen	– Schwangerschaft – Hypertonie – koronare Herzkrankheit – arterielle Verschlußkrankheit
Magnesium	600	– Durchfall	– keine

Spannungskopfschmerz

Die Prävalenz des episodischen Spannungskopfschmerzes beträgt 40–50%. Männer und Frauen sind im Gegensatz zur Migräne fast gleich häufig betroffen. Die Prävalenz des chronischen Spannungskopfschmerzes (mehr als 15 Tage im Monat oder mehr als 180 Tage im Jahr) beträgt 2–3%. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt mit 25–30 Jahren höher als das der Migräne.
Pathophysiologisch wird eine Funktionsstörung der zentralen Schmerzschwelle angenommen. Ein Zusammenhang mit erhöhter Muskelspannung der perikraniellen Muskulatur oder Fehlhaltung der HWS besteht nicht.

Klinisches Bild und Diagnostik

Der episodische Spannungskopfschmerz (früher vasomotorischer Kopfschmerz) tritt nur gelegentlich für ein bis zwei Tage auf. Der Spannungskopfschmerz geht mit dumpf drükkenden, bilateralen Kopfschmerzen einher, die teilweise frontal, teilweise okzipital, auch bitemporal oder holokraniell lokalisiert sind (s. Abb. 10.8). Er ist von mittelschwerer Intensität und schränkt die Arbeitsfähigkeit meist nicht wesentlich ein. Vegetative Begleiterscheinungen fehlen oder sind nur gering ausgeprägt.
Wie bei den anderen Kopfschmerzen kann die Diagnose rein klinisch durch die Anamneseerhebung gestellt werden. Im

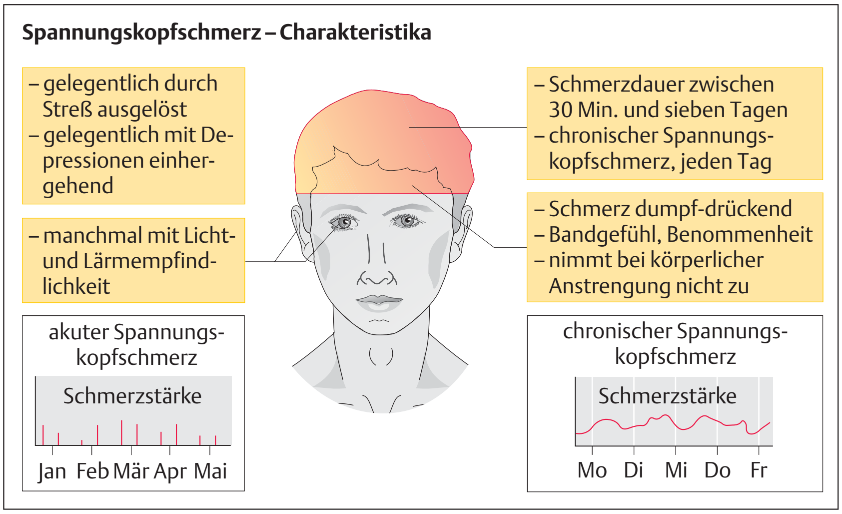


Abb. 10.8 Spannungskopfschmerz – Charakteristika

DD 10.5 Differentialdiagnose Spannungskopfschmerz

Formen	Lokalisation	Alter ♀ : ♂	Charakteristik
medikamentös induzierter Kopfschmerz	– diffus – holokraniell	40 Jahre 8 : 1	– dumpf – drückend – Anamnese (tägliche Einnahme von Migränemitteln oder Analgetika)
posttraumatischer Kopfschmerz	– diffus – holokraniell	> 15 Jahre 2 : 1	– dumpf – drückend – Anamnese
postpunktioneller Kopfschmerz	– bitemporal – nuchal	20–55 Jahre 2 : 1	– heftig – pulsierend – Besserung im Liegen
Arteriitis temporalis	– bitemporal – frontal	> 60 Jahre	– heftig – BSG erhöht – Leukozytose

Unterschied zur Migräne sind vegetative Begleiterscheinungen (z. B. Erbrechen) selten und nur gering ausgeprägt. Ein Computertomogramm ist nur notwendig bei therapieresistenten Schmerzen und beim Auftreten fokaler neurologischer Ausfälle.

Differentialdiagnose (s. DD 10.5)

Therapie

Der akute Spannungskopfschmerz wird physikalisch mit Eisbeuteln behandelt. Ist er von ausgeprägterer Intensität, werden peripher wirksame Analgetika wie Azetylsalizylsäure, Paracetamol oder nichtsteroidale Antirheumatika wie Ibuprofen eingesetzt. Kombinationspräparate, die zusätzlich Koffein, Codein, Muskelrelaxantien oder Antihistaminika enthalten, sind nicht indiziert. Spezifische Migränemittel wie Ergotamin, Dihydroergotamin und Sumatriptan sind nicht wirksam.

Chronische Spannungskopfschmerzen werden mit trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin behandelt (Einzelheiten s. Beitrag Prinzipien der Schmerztherapie). Die Therapieerfolge sind mäßig. Werden unkontrolliert Schmerzmittel eingenommen, kann es zum chronischen Analgetikaabusus kommen, der den Kopfschmerz langfristig verschlimmert.

Bei den nichtmedikamentösen Therapieverfahren hat sich das muskuläre Relaxationsverfahren nach Jacobson bewährt (s. Beitrag Prinzipien der Schmerztherapie). Unwirksam sind lokale Injektionen in den Nacken und in die Kopfhaut und chiropraktische oder manualtherapeutische Maßnahmen an der Halswirbelsäule.

Clusterkopfschmerz und chronisch-paroxysmale Hemikranie

Grundlagen

Clusterkopfschmerz (früher Bing-Horton-Syndrom) und chronisch-paroxysmale Hemikranie (CPH) sind extrem selten. Die Pathophysiologie ist weitgehend unverstanden. Eine wichtige Rolle scheinen eine aseptische Entzündung und Vasodilatation im Sinus cavernosus zu spielen. Männer sind 5mal häufiger betroffen als Frauen; in 10 % der Fälle ist der Clusterkopfschmerz chronisch. Gehäuft treten die Schmerzattacken im Frühjahr und im Herbst (in Clustern) auf.

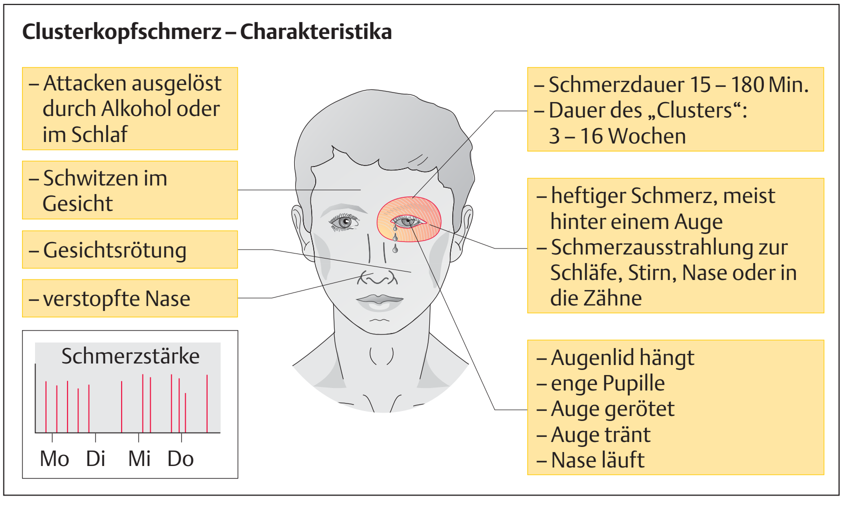


Abb. 10.9 Clusterkopfschmerz – Charakteristika

Klinisches Bild und Diagnostik

Beim Clusterkopfschmerz kommt es zu immer streng einseitigen heftigen Schmerzattacken mit Punctum maximum periorbital, retroorbital oder temporal (s. Abb. 10.94). Bei der chronisch-paroxysmalen Hemikranie ähneln Schmerz und Begleitsymptome dem des Clusterkopfschmerzes, die Attakken sind aber deutlich kürzer (10 min), häufiger, treten meist bei Frauen auf und sprechen auf eine Behandlung mit Indometacin an. Die heftigen Schmerzattacken beim Clusterkopfschmerz dauern zwischen 15–180 min, treten meist einmal pro Nacht (bzw. pro Tag) auf, begleitet von einer konjunktivalen Injektion, Tränenfluß, Schwellung der Nasenschleimhäute, Rhinorrhö, Miosis, Ptosis und einem Ödem des ipsilateralen Augenlides.

Therapie

Die Behandlung der akuten Clusterattacken ist schwierig, da die meisten zentral oder peripher angreifenden Analgetika unwirksam sind. Für die Therapie stehen zur Verfügung: die Inhalation von 100%igem Sauerstoff (7 l/min), oder Sumatriptan zur Injektion (6 mg s.c.). Die Prophylaxe besteht in der Gabe von Prednison (initial 80 mg), gegebenenfalls in Kombination mit Verapamil (3–4x80 mg/d) oder Methysergid; in Einzelfällen auch Lithium.

Posttraumatischer Kopfschmerz

Grundlagen

Der akute posttraumatische Kopfschmerz tritt innerhalb von acht Tagen nach einem leichten oder mittelgradigen Schädel-Hirn-Trauma auf (Bewußtseinsverlust, amnestische Lücke > 10 min, eventuell fokal neurologische Ausfälle) und klingt innerhalb von acht Wochen spontan wieder ab. Beim chronischen posttraumatischen Kopfschmerz, beispielsweise nach Schleudertraumen der Halswirbelsäule, halten die Kopfschmerzen länger als acht Wochen an. Es besteht ein umgekehrtes Verhältnis zwischen der Schwere des initialen Schädel-Hirn-Traumas und dem Ausmaß und der Dauer der posttraumatischen Kopfschmerzen (schwere Hirnkontusionen führen seltener zu Kopfschmerzen).

Klinisches Bild und Diagnostik

Meist handelt es sich um einen dumpf drückenden Schmerz, der sich über den gesamten Kopf ausbreitet, den ganzen Tag anhält und durch Lageänderung oder körperliche Aktivität verstärkt wird. Vegetative Begleitsymptome sind nur gering ausgeprägt. Vorbestehende Kopfschmerzen wie Migräne oder Spannungskopfschmerzen machen das Auftreten eines posttraumatischen Kopfschmerzes wahrscheinlicher. Längere Immobilisation oder das Tragen einer Halskrawatte sowie die tägliche Gabe von Analgetika verlängern den Zeitraum der Beschwerden.

Kopfschmerzen im Rahmen eines akuten epiduralen oder subduralen Hämatoms mit rascher Zunahme von Schmerzen, Entwicklung einer Halbseitensymptomatik, Pupillendifferenz und rascher Bewußtseinstrübung bis zum Koma dürfen nicht übersehen werden. Diese Symptome können sich auch schleichend beim chronischen subduralen Hämatom entwickeln. Ein chronisch posttraumatischer Kopfschmerz darf nur dann diagnostiziert werden, wenn nach klinischen Kriterien und/oder mit Hilfe des Computertomogramms ein chronisch subdurales Hämatom ausgeschlossen ist.

Therapie

Kopfschmerzen, die nur einige Tage anhalten, werden mit Paracetamol oder Ibuprofen behandelt, länger anhaltende Kopfschmerzen, analog dem chronischen Spannungskopfschmerz, mit trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin.

Kopfschmerzen bei zerebralen Durchblutungsstörungen und anderen Raumforderungen; andere Ursachen

Beim ischämischen Insult kommt es vor allem bei Durchblutungsstörungen in der hinteren Schädelgrube und im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior zu ausgeprägten, vorwiegend okzipitalen Kopfschmerzen. Bei intrazerebralen Blutungen steht der Kopfschmerz im Vordergrund der klinischen Symptome. Arteriovenöse Fehlbildungen führen zu Kopfschmerzen, wenn sie ein hohes Shuntvolumen aufweisen. Heftige Kopfschmerzen, die von Schmerzen in der lateralen Halsregion begleitet sind, mit einem Horner-Syndrom und einem pulssynchronen Tinnitus einhergehen und von transienten ischämischen Attacken begleitet werden, weisen auf eine Karotisdissektion hin. Langsam über Tage bis Wochen zunehmende Kopfschmerzen mit epileptischen Anfällen, Stauungspapillen und fokalneurologischen Zeichen sprechen für eine Sinusvenenthrombose. Akute Blutdruckerhöhungen, vor allem im Rahmen einer hypertensiven Enzephalopathie, gehen mit pulsierenden Kopfschmerzen einher. Die Riesenzellarteriitis führt neben den typischen temporalen Kopfschmerzen zu einer Verdickung der extrakraniellen Arterien, Sehstörungen, Schmerzen beim Kauen und einer deutlich erhöhten Blutsenkung.

Im Gegensatz zu den Erwartungsängsten der meisten Patienten kommt es nur bei 1 % aller Hirntumoren ohne zusätzliche neurologische oder psychopathologische Auffälligkeiten zu isolierten Kopfschmerzen. Die benigne intrakranielle Hypertension (Pseudotumor cerebri) führt neben diffusen Kopfschmerzen zu bilateralen Stauungspapillen und gelegentlich einer Abduzensparese. Beim Verschlußhydrozephalus oder beim Hydrozephalus aresorptivus nehmen die Kopfschmerzen innerhalb kurzer Zeit an Intensität zu. Außerdem kommt es zu Hirndruckzeichen wie Nüchternerbrechen, Stauungspapillen und zunehmender Bewußtseinstrübung.

Der typische postpunktionelle Kopfschmerz tritt 24–48 h

nach einer Lumbalpunktion auf. Hier sind die Kopfschmerzen streng lageabhängig, nehmen im Sitzen und Stehen deutlich zu und klingen im Liegen ab. Häufige Begleiterscheinungen sind Nackensteifigkeit, Hörstörungen, Tinnitus und Schwindel.

Medikamenteninduzierte Kopfschmerzen

Grundlagen

Medikamenteninduzierte Kopfschmerzen treten unmittelbar nach oder bei längerer Einnahme von Medikamenten, insbesondere Schmerz- oder Migränemitteln, auf. Bei Patienten mit vorbestehender Migräne können Ergotamin, Dihydroergotamin und Sumatriptan auch Migräneattacken auslösen. Akute medikamenteninduzierte Kopfschmerzen sind bekannt bei Nitraten, Kalziumantagonisten, Theophyllin, 5-HT3-Antagonisten (zur Behandlung des Zytostatika-induzierten Erbrechens) und nichtsteroidalen Antirheumatika (Indometacin). Chronische Einnahme von Schmerzmitteln, Antihistaminika, Barbituraten, Benzodiazepinen und Glykosiden kann ebenfalls zu Kopfschmerzen führen. Vor allem bei Patienten mit vorbestehenden idiopathischen Kopfschmerzen kann die regelmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, auch Opioiden und/oder Mutterkornalkaloiden, zu Dauerkopfschmerz führen. Mischpräparate sind in dieser Hinsicht besonders gefährlich. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die dumpf drückenden, gelegentlich auch pulsierenden holokraniellen Kopfschmerzen treten täglich auf. Bei vorbestehender Migräne und Mißbrauch von Migräne-spezifischen Präparaten kommt es zusätzlich in den Morgenstunden zu pulsierend-pochenden Kopfschmerzen mit vegetativer Begleitsymptomatik.

Therapie und Prophylaxe

Therapie der Wahl ist der Medikamentenentzug. Ein ambulanter Entzug kann versucht werden, wenn analgetische Mischpräparate ohne gleichzeitige Einnahme von Codein oder Tranquilizern benutzt wurden, eine hohe Motivation besteht und Mithilfe durch Familie und Freunde vorausgesetzt werden kann. Ein stationärer Medikamentenentzug ist bei zusätzlicher Einnahme psychotroper Substanzen oder ausgeprägter Begleitdepression indiziert.
Während der Entzugsphase werden Antiemetika und Analgetika parenteral gegeben. Nach dem akuten Entzug Prophylaxe des ursprünglich bestehenden Kopfschmerzes.

Trigeminusneuralgie

Grundlagen

Bei der Trigeminusneuralgie kommt es zu schlagartigen, für Sekunden oder Sekundenbruchteile einschießenden heftigsten Schmerzen im Bereich eines oder mehrerer Trigeminusäste (s. Abb. 10.10). Am häufigsten sind über 50jährige betroffen. Man unterscheidet idiopathische und symptomatische Formen.
Bei der idiopathischen Trigeminusneuralgie wird ein trigeminovaskulärer Mechanismus mit enger räumlicher Assoziation einer kleinen Gefäßschlinge mit dem Nervenstamm in der hinteren Schädelgrube vermutet. Ursache der symptomatischen Trigeminusneuralgien, aber auch der Dauerschmerzen im Bereich des N. trigeminus, ist eine Demyelinisierung bei Multipler Sklerose, postzosterischer Neuralgie und Tolosa-Hunt-Syndrom (granulomatöse Entzündung des Sinus cavernosus). Neurinome des Nervus trigeminus sind eine Rarität und führen neben den Schmerzen zu Sensibilitätsstörungen im Gesicht und zu einer Atrophie der Kaumuskulatur.

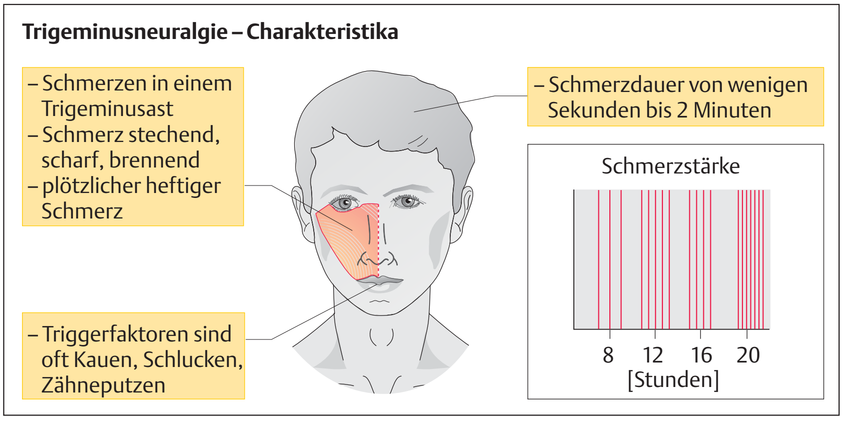


Abb. 10.10 Trigeminusneuralgie – Charakteristika

Tab. 10.10 **Diagnose der Trigeminusneuralgie nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft**

streng einseitige paroxysmale Schmerzattacken im Gesichts- und Stirnbereich, Dauer wenige Sekunden bis 2 Minuten
der Schmerz erfüllt mindestens vier der nachfolgenden Kriterien
– Schmerzausbreitung entsprechend eines oder mehrerer Trigeminusäste – plötzlicher, heftiger, scharfer, oberflächlicher, stechender oder brennender Schmerz – hohe Schmerzintensität – Auslösung über Triggerfaktoren wie Essen, Sprechen, Gesichtsreinigung oder Zähneputzen – komplette Beschwerdefreiheit zwischen den einzelnen Schmerzepisoden
kein neurologisches Defizit
individuelles stereotypes Muster der Schmerzattacken
Ausschluß anderer Ursachen durch Anamnese und körperliche Untersuchung, bei Bedarf weitere Untersuchungen

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Schmerzen sind stechend, scharf und „wie ein Blitz“. Typische Triggermechanismen sind Essen, Kauen, Schlucken, Sprechen oder Zähneputzen. Zwischen den einzelnen Schmerzattacken sind die Patienten schmerzfrei. Diagnostische Kriterien siehe Tabelle 10.10.

Therapie

Die akute Attacke dauert nur Sekunden und ist daher einer direkten Therapie nicht zugänglich. Medikamentöse Prophylaxe der Wahl sind Antikonvulsiva wie Carbamazepin (3x200–400 mg/d) und, etwas weniger wirksam, Phenytoin (3x100–400 mg/d). Bei Therapieresistenz kommen operative Verfahren zum Einsatz. Bei jüngeren Menschen wird die mikrovaskuläre Dekompression nach Janetta durchgeführt, bei der über eine subokzipitale Trepanation der Nervus trigeminus unter dem Operationsmikroskop von assoziierten kleinen Arterien oder Venen freipräpariert wird. Bei älteren Menschen empfiehlt sich die perkutane Thermokoagulation des Ganglion Gasseri. Unwirksam sind Zahnextraktionen oder Operationen im Bereich der Kieferhöhle.

Atypische Gesichtsschmerzen

Grundlagen

Der atypische Gesichtsschmerz ist charakterisiert durch persistierende orofaziale, überwiegend unilaterale Schmerzen (s. Abb. 10.11) ohne organische Ursachen. Der atypische Gesichtsschmerz ist demnach eine Ausschlußdiagnose. Ätiologie und Pathogenese sind nicht geklärt. Am wahrscheinlichsten besteht ein ähnlicher Mechanismus wie beim Spannungskopfschmerz, d. h. eine Veränderung der zentralen Schmerzschwelle. Erstauslöser der Schmerzsymptomatik können Operationen oder Verletzungen im Gesichts- oder Kieferbereich sein (Zahnextraktion, Operation einer Kieferhöhlenentzündung, lokale Injektionen). Operative Eingriffe in jeder Form und destruierende lokale Injektionen akzentuieren das Krankheitsbild nach einer im besten Fall nur initialen klinischen Besserung.

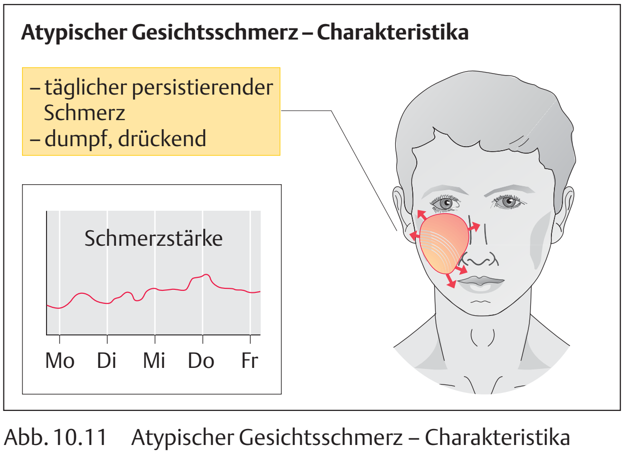


Abb. 10.11 Atypischer Gesichtsschmerz – Charakteristika

Bei zwei Drittel der Betroffenen handelt es sich um Frauen zwischen dem 30.–50. Lebensjahr. Die häufig begleitende Depression ist wahrscheinlich eine Folge des chronischen Schmerzes und nicht die ätiologische Ursache.

Klinisches Bild und Diagnostik

Es handelt sich um einen auf ein begrenztes Gebiet des Gesichtes beschränkten Schmerz (meist in der Wangenregion), der sich aber auch auf den Ober- oder Unterkiefer oder weitere Bereiche des Gesichtes und Halses ausbreiten kann. In den meisten Fällen ist der Schmerz einseitig, eher oberflächlich und insgesamt schlecht lokalisierbar. Überwiegend besteht ein täglicher Schmerz mit gleichbleibender, gelegentlich fluktuierender Intensität.

Therapie

Zur Behandlung der Schmerzepisoden werden peripher wirksame Analgetika wie ASS, Paracetamol oder Ibuprofen eingesetzt. Die Prophylaxe erfolgt in Analogie zum Spannungskopfschmerz mit trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin. Als Alternative kommen Imipramin in Kombination mit Carbamazepin in Frage. Das Ausmaß der Schmerzlinderung unter thymoleptischer Therapie beträgt 20–50 %. Zusätzlich kommen verhaltenstherapeutische Verfahren wie die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson und die transkutane Nervenstimulation (TENS) zum Einsatz. Unwirksam sind operative Eingriffe an Zähnen, Kieferhöhlen, Ober- oder Unterkiefer oder Nasennebenhöhlen sowie Akupunktur.

SERVICE Kopf- und Gesichtsschmerzen

Literatur

Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C (Hrsg): Neurological disorders: Course and treatment. Academic Press, San Diego 1996

Diener HC, Kopf- und Gesichtsschmerzen. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-104741-0

Diener HC, Brune K, Gerber WD, Göbel H, Pfaffenrath V: Behandlung der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. Dtsch Ärztbl 94 (1997) A3092-A3102

Diener HC, Limmroth V: The treatment of migraine. Rev Contemp Pharmacother 5 (1994) 271–284

Diener HC, Peatfield RC: Migraine. In: Brandt T, Caplan LR, Diener HC, Kennard C: Neurological disorders: Course and treatment, Academic Press, San Diego (1996) 1–16

Diener HC, Wilkinson M (Hrsg): Drug induced headache. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1988

Ensink FBM, Soyka D (Hrsg): Migräne. Springer, Berlin 1994

Göbel H, Diener HC, Grotemeyer KH, Pfaffenrath V: Therapie des Clusterkopfschmerzes. Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. Schmerz 12 (1998) 39–52

Langohr HD, Keidel M, Göbel H, Baar H, Wallasch TM: Kopfschmerz nach Schädel-Hirn-Trauma und HWS-Distorsion. Münch Med Wochenschr 137 (1995) 515–520

Olesen J, Diener HC: Tension-type and cervocogenic headache. In: Brandt T, Caplan RL, Dichgans J, Diener HC, Kennard C: Neurological disorders: Course and treatment, Academic Press, San Diego (1996) 29–36

Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (Hrsg): The headaches. Raven Press, New York 1993

Pfaffenrath V, Brune K, Diener HC, Gerber WD, Göbel H: Die Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp. Nervenheilkunde 17 (1998) 91–100

Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, van Schayck R, Coenen HH, Diener HC: Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nature Medicine 1 (1995) 658–660

Welch KMA: Drug therapy of migraine. N Engl J Med 329 (1993) 1476–1482

Keywords

headache, migraine, tension-type headache, cluster headache, posttraumatic headache, drug-induced headache, trigeminal neuralgia, atypical facial pain

Ansprechpartner

Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V., Niemannsweg 147, 24105 Kiel, Tel & Fax 0431/5972603

Migräne Liga e.V., Westerwaldstr.1, 65462 Ginsheim-Gustavsburg, Tel & Fax 06144/2211

Patientenliteratur

Diener HC: Migräne: Informationen und Ratschläge. 5. Aufl., Chapman & Hall, Weinheim 1997

Diener HC, Brauer KG: Kopfschmerz, Migräne – was tun? Edition medpharm, Stuttgart 1994

Göbel H: Kopfschmerzen. Springer, Berlin 1994

Peikert A: Kopfschmerzen. Alles über chronische Kopfschmerzen, Migräne, Neuralgien. Wirksame Behandlungsmöglichkeiten mit und ohne Medikamente. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-402-3

Peikert A: Migräne und Kopfschmerzen: Verstehen, behandeln, bewältigen, Entstehung und Ursachen von Kopfschmerzen. Zahlreiche verschiedene Arten. Strategien gegen das Leiden. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-727-8

Pfaffenrath V: Migräne und Kopfschmerzen. Wort & Bild Verlag, Baierbrunn 1994

Stiftung Warentest: Kopfschmerzen Migräne. Stiftung Warentest, Berlin 1993

10.3 Schwindel

Hans-Christoph Diener

englisch: vertigo

Grundlagen

Schwindel ist Ausdruck einer Orientierungsstörung des Menschen im Raum. Er tritt immer dann auf, wenn in einem der drei sensorischen Systeme (vestibuläres, visuelles, somatosensorisches System) eine Störung eintritt oder die Sinnesinformationen nicht kongruent sind. Meistens ist Schwindel von vegetativen Begleiterscheinungen wie

- Übelkeit
- Erbrechen
- Herzklopfen
- Schwitzen
- Angst

begleitet. Schwindel, der durch Störungen oder Läsionen des peripheren oder zentralen vestibulären Systems hervorgerufen wird, geht mit Nystagmus und einer Fallneigung im Stehen und Unsicherheit im Gehen einher (Ataxie). Patienten interpretieren allerdings häufig eine Gangunsicherheit oder eine allgemeine Störung des Wohlbefindens als „Schwindel".

Unterschieden werden systematische und unsystematische Formen von Schwindel. Beim systematischen Schwindel handelt es sich vorwiegend um Störungen im Bereich des Vestibularapparats und unmittelbar zugehöriger Bahnen, unsystematischer Schwindel tritt beispielsweise bei Irritation des vestibulookulären Reflexes oder bei Kleinhirnschädigung auf, also bei Schädigungen höher gelegener Zentren oder Bahnen, die mit dem Vestibularissystem in Verbindung stehen.

Physiologie

Unsere Orientierung im Raum beruht auf Informationen, die von den Gleichgewichtsorganen, dem visuellen System und den Rezeptoren in Haut, Muskeln und Gelenken kommen. Die visuelle Wahrnehmung ermöglicht sowohl die Feststellung der Position des Kopfes und des Körpers im Vergleich zum Erdboden als auch die Wahrnehmung von Bewegungen mit konstanter Geschwindigkeit, die von den Gleichgewichtsorganen nicht erfaßt wurden. Rezeptoren in der Haut, in der Fußsohle und in den Beinmuskeln sowie in den Gelenken vermitteln dem Hirnstamm Informationen über die Stellung der Gelenke im Raum sowie die Verteilung des Körpergewichtes auf der Fußsohle. Wichtig sind auch Sinnesmeldungen aus der Nackenmuskulatur und den Gelenken der Halswirbelsäule. Vestibularorgan und visuelles System sind eng miteinander verknüpft und durch Reflexe aneinander gekoppelt (vestibulo-okulärer Reflex).

Pathophysiologie

Schwindel entsteht häufig auf Grund sensorischer Konflikte.

Störungen des visuellen oder propriozeptiven Systems

Plötzliche Änderungen in den Abbildungsverhältnissen der Außenwelt auf der Netzhaut beispielsweise durch eine neue Brille, den Wechsel von Brillengläsern auf Kontaktlinsen oder einen Zustand nach Operation einer Katarakt führen zu einer veränderten Bewegungswahrnehmung und damit zu Schwindel. Auch bei bestehenden Doppelbildern im Rahmen des Schielens, von Entzündungen oder traumatischen Läsionen der Hirnnerven III, IV und VI kommt es zu einem visuell ausgelösten Schwindel. Neurologische Erkrankungen wie Polyneuropathien stören die afferente Information aus den Füßen und Beinen. Dies erklärt, warum es bei der alkoholischen Polyneuropathie und beim Diabetes mellitus häufig zu Gangunsicherheit und Schwindel kommt. Auch nach einem Schleudertrauma der Halswirbelsäule kommt es zu teilweise lang anhaltendem Schwindel. Hier handelt es sich allerdings nicht um einen Drehschwindel, sondern um einen unsystematischen Schwindel und eine Gangunsicherheit. Dieser Schwindel wird am ehesten durch eine Schädigung der Sensoren in den Nackenmuskeln (Muskelspindeln) und den Gelenken der Halswirbelsäule hervorgerufen. Die üblichen degenerativen Veränderungen der HWS führen allerdings nicht zu Schwindel.

Höhenschwindel

Höhenschwindel tritt bei manchen Personen auf, wenn sie von hohen Gebäuden oder einer steil abfallenden natürlichen Struktur wie einer steilen Wand in den Bergen hinunterschauen. Dieser Höhenschwindel ist von Standunsicherheit, Angstgefühl und Herzklopfen begleitet. Er hat üblicherweise eine natürliche Funktion, da er den Menschen vor gefährlichen Positionen warnen soll. Der Schwindel kommt zustande, da die minimalen Körperschwankungen durch den weit entfernten Horizont vom visuellen System nicht wahrgenommen werden, das propriozeptive und vestibuläre System dies allerdings kann. Aus dem sensorischen Konflikt (mismatch) resultiert „Schwindel". Personen, die zum Höhenschwindel neigen, sollten sich in den beschriebenen Situationen an einem Geländer oder an einer anderen Person festhalten.

Bewegungskrankheit

Bewegungskrankheit tritt typischerweise auf, wenn der Mensch passiv fortbewegt wird, sei es im Auto, Omnibus, auf einem Schiff oder im Flugzeug. Ursache ist ein Wahrnehmungskonflikt zwischen den drei Sinnessystemen Auge, Gleichgewichtsorgan und Lagesinn. Ein typisches Beispiel ist das Lesen in einem Kraftfahrzeug. Hier melden die Augen Ruhe und die Gleichgewichtsorgane Bewegung. Typische Symptome der Bewegungskrankheit (Kinetose) sind Gähnen, Müdigkeit und leichter Schwindel, später Schweißausbrüche, Herzklopfen, Blässe, Übelkeit und Erbrechen.

Therapeutisches Vorgehen

Ist die Ursache einer visuellen Störung bekannt, muß die Grunderkrankung behandelt werden; bei Doppelbildern wird ein Auge abgedeckt.
Propriorezeptiver Schwindel, Schwindel nach Schleudertraumen und bei Höhenkrankheit sind einer medikamentösen Therapie nicht zugänglich.

Durch Bewegung kann man dem Wahrnehmungskonflikt der Bewegungskrankheit vorbeugen, beispielsweise auf einem Schiff an Deck bleiben; als medikamentöse Prophylaxe können Antihistaminika, z.B. Dimenhydrinat oder Scopolamin (0,5 mg), als Membranpflaster eingesetzt werden.

Krankheitsbilder

Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel

Der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel ist der häufigste Schwindel. Etwa 5% aller Menschen leiden einmal im Leben an dieser Schwindelform. Der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel tritt aus völliger Gesundheit heraus frühmorgens beim Aufwachen, bei der ersten Lageänderung im Bett oder beim Versuch auf, aufzustehen. Der heftige Drehschwindel ist begleitet von Übelkeit und Erbrechen. Der Schwindel klingt meist innerhalb einiger Sekunden, spätestens aber nach einer Minute langsam ab. Der Schwindel wird meist im Laufe des Tages etwas besser. Pathophysiologisch handelt es sich um eine Kupulolithiasis bzw. Kanalolithiasis, eine pathologische Ablagerung von Otolithenmaterial im Bogengang.
Bei der neurologischen Untersuchung findet sich unter der Frenzelbrille ein rotatorischer Nystagmus bei Seitenlage, der zum nach unten liegenden Ohr schlägt und rasch adaptiert. Meist reicht aber die Schilderung des Patienten aus, um die Diagnose zu stellen.

Therapeutisches Vorgehen

Lagetraining nach Brandt
- Sitzen auf der Bettkante für 30 sec
- rasche Seitenlagerung, bis Schwindel abklingt
- 10 x mit Seitenwechsel wiederholen
- alle 3 h trainieren
- nach 2 tägigem schwindelfreiem Intervall abbrechen

Abbildung 10.12 zeigt als Alternative ein Befreiungs-Lagemanöver, mit dem es gelegentlich gelingt, den Schwindel zu beheben. Eine medikamentöse Behandlung ist nicht notwendig.

Morbus Menière

Bei der Menière-Erkrankung tritt der Schwindel attackenweise auf und geht mit Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Herzklopfen und Blässe, einem Druckgefühl auf dem Ohr, einer Hörminderung während der Attacke und Tinnitus einher. Die einzelnen Attacken dauern Stunden, selten Tage und haben einen Abstand von Wochen bis Monaten. Die Pathophysiologie ist ungeklärt. Bisher wurde ein Lymphhydrops im Innenohr angenommen. Derzeit wird eine Störung eines Ionenkanals wie bei anderen paroxysmalen Erkrankungen diskutiert.
Therapie der Wahl ist die parenterale Gabe von Antiemetika wie Domperidon, Metoclopramid oder Trifluorpromazin. Danach werden Antihistaminika (Dimenhydrinat), Kalzium-Antagonisten (Flunarizin, Cinnarizin) oder Neuroleptika (Sulpirid) verabreicht. Nach 3–4 Tagen werden die Medikamente abgesetzt (Rekompensation wird durch Medikamente behindert). Zur Vorbeugung weiterer Menière-Attacken wird Betahistin gegeben.

Akuter Labyrinthausfall (Neuritis oder Neuropathia vestibularis)

Beim akuten Labyrinthausfall besteht ein heftiger, über Tage anhaltender Drehschwindel mit Fallneigung im Sitzen und Stehen zur Seite des betroffenen Ohres. Bei der neurologischen Untersuchung findet sich ein ausgeprägter Spontannystagmus, der mit der schnellen Phase in die Gegenrichtung des betroffenen Ohres schlägt.
Therapiert wird analog der Menière-Attacke. Nach Absetzen der medikamentösen Therapie folgt krankengymnastische Übungsbehandlung mit Gleichgewichtstraining.

Schwindel bei anderen neurologischen Erkrankungen

Tumoren des N. vestibulocochlearis (VIII)

Meist handelt es sich um Neurinome. Typische Symptome sind eine progrediente Innenohrschwerhörigkeit und eine Stand- und Gangunsicherheit. Apparative Diagnostik: Labyrinthausfall im Elektronystagmogramm, ausgefallener Peak I in den akustisch evozierten Hirnstammpotentialen (AEHP), Erweiterung des Meatus acusticus internus im Knochenfenster des CT, Darstellung des Tumors im CT mit Kontrastmittel oder im Kernspintomogramm. Therapie: mikrochirurgische Operation. Differentialdiagnose: Tumor oder Metastase im Hirnstamm oder Kleinhirn.

Durchblutungsstörungen im vertebrobasilären Bereich

Plötzlich einsetzender heftiger Drehschwindel mit pathologischem Nystagmus (Spontannystagmus oder Blickrichtungsnystagmus) in Kombination mit anderen Hirnstammsymptomen wie Doppelbilder, Schluckstörungen, Dysarthrie, periorale Pelzigkeit, Hemihypästhesie im Gesicht, Ataxie oder Tetraparese. Bevorzugt bei Personen mit vaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Rauchen, Diabetes oder vorausgegangenem Hirn- oder Myokardinfarkt oder einer TIA. Die „vertebro-basiläre Insuffizienz“ gibt es nicht! Die Diagnose erfolgt klinisch, gefolgt von Dopplersonographie und transkranieller Dopplersonographie (Vertebralisstenose, Basilarisverschluß) und CT (Ausschluß einer Blutung in der hinteren Schädelgrube).

Benigner paxoxysmaler Lagerungsschwindel – Befreiungsmanöver

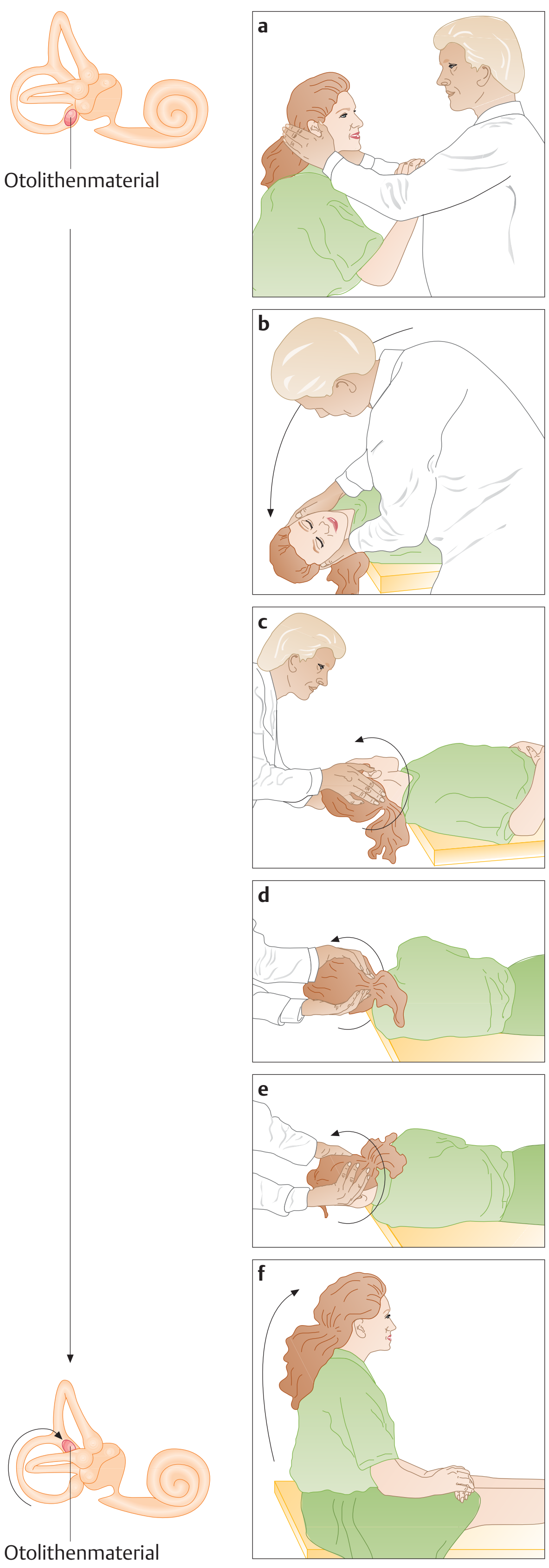


Abb. 10.12 Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel – Befreiungsmanöver

Multiple Sklerose

Akute Schübe einer Multiplen Sklerose (MS) mit Entmarkungsherden im Kerngebiet des N. vestibularis oder im Kleinhirn führen ebenfalls zu Schwindel und Gangunsicherheit. Die Abgrenzung zu anderen erregerbedingten Hirnstammenzephalitiden (Herpes zoster, Abszeß) erfolgt durch Liquorpunktion.

Schwindel als unerwünschte Wirkung von Medikamenten

Schwindel ist eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen einer medikamentösen Behandlung. Fast nie klagen Patienten über Drehschwindel, sondern meistens über Unsicherheits- und Benommenheitsgefühl. Ursachen sind entweder eine rasche Erhöhung der Dosis (z. B. bei Antikonvulsiva) oder Überdosierung. Einige Medikamente wie Aminoglykoside schädigen unmittelbar auch Innenohr und Gleichgewichtsorgan.
Folgende Substanzen sind dafür bekannt

- Aminoglykoside
- Antiallergika
- Antidepressiva
- Antihypertensiva
- Antikonvulsiva
- Antirheumatika
- Antispastika
- Digitalis
- Dopaminagonisten
- Hypnotika
- L-Dopa
- Muskelrelaxantien
- Sedativa

Häufige und harmlose Schwindelformen

Viele Menschen, die unter einer arteriellen Hypotonie oder einer orthostatischen Dysregulation leiden, klagen über „Schwindel“. Es handelt sich dabei nie um einen Drehschwindel, sondern um ein Benommenheits- und Unsicherheitsgefühl, insbesondere beim Wechsel vom Liegen zum Stehen und beim Aufrichten nach dem Bücken. Der Schwindel verschwindet im Liegen. Eine Therapie erfolgt hier mit sportlicher Betätigung und nicht mit Medikamenten.
Schwindel tritt auch häufig bei Depressionen auf. Typisch hierbei ist, daß der Patient große Schwierigkeiten hat, den „Schwindel“ beim Arzt genau zu beschreiben. Typische Begleitsymptome sind dann Leistungsminderung, Antriebsschwäche, Gedächtnisstörungen, Stimmungstief und Schlafstörungen. Der Schwindel wird in diesen Fällen durch die thymoleptische Behandlung gebessert, wobei Thymoleptika zu Beginn den Schwindel sogar noch verstärken können.

Phobischer Schwindel

Typische Beispiele sind Platzangst (Agoraphobie) und Panikattacken, die mit Herzklopfen, Schweißausbrüchen, Globusgefühl im Hals, Engegefühl im Bereich der Brust und unsystematischem Schwindel einhergehen.

Bei akuten Panikattacken können kurzfristig Anxiolytika eingesetzt werden, zur Langzeittherapie trizyklische Antidepressiva oder Betablocker. Mit Verhaltenstherapie lassen sich gute Erfolge erzielen.

SERVICE Schwindel

Literatur

Brandt T: Schwindel. In: Brandt Th, Dichgans J, Diener HC (Hrsg): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 2. Aufl., Kohlhammer, Stuttgart (1992) 101–129

Brandt T: Vertigo, its multisensory syndroms. Springer, London 1991

Brandt T: Vertigo. In: Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C (Hrgs.): Neurological disorders: course and treatment. Academic Press, San Diego (1996) 117–136

Keywords

dizziness, vertigo, vestibular system

Patientenliteratur

Diener HC, Fetter M: Schwindel. Ursachen und Behandlung. Ein Ratgeber für Betroffene. Edition medpharm, Scientific Publishers GmbH, Stuttgart 1991

Hamann K-F, Schwab W: Schwindel. Alarmzeichen für verborgene Krankheiten. Wie Schwindel entsteht und wie er sich äußert. Untersuchung, Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten. Training gegen Schwindel. 2. Aufl., Trias, Stuttgart 1995, ISBN 3-89373-308-6

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Stoll W, Matz DR, Most E: Schwindel und Gleichgewichtsstörungen, Diagnostik, Klinik, Therapie. Ein interdisziplinärer Leitfaden für die Praxis. 2. überarb. u. erw. Aufl., Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-663203-6

10.4 Neurologische Alkoholfolgekrankheiten

Hans-Christoph Diener

Auf einen Blick

In Abhängigkeit von der körperlichen Konstitution und der kumulativen Trinkmenge verursacht der chronische Alkoholismus neben einer Vielzahl internistischer Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose, Kardiomyopathie) und psychischer Probleme wie Abhängigkeit und Sucht auch neurologische Erkrankungen (s. Tab. 10.11). Alkoholische Folgeerkrankungen werden häufig erst dann festgestellt, wenn die Patienten wegen einer akuten Alkoholintoxikation oder eines pathologischen Rausches stationär behandelt werden und im Rahmen dieser Behandlung konsiliarisch eine neurologische oder psychiatrische Untersuchung erfolgt.
Die medikamentöse Therapie von Alkoholfolgekrankheiten bleibt erfolglos, wenn nach einer Entwöhnungsbehandlung keine Alkoholabstinenz erreicht wird. Eine Dauerbehandlung mit alkoholsensibilisierenden Substanzen wie Disulfiram, die nach Alkoholgenuß zu Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall und Gesichtsrötung führen, ist ungünstig, da Aldehyd, das bei der Metabolisierung des Alkohols anfällt, selbst zu epileptischen Anfällen und Leberschäden führen kann.

- bei ca. 2–3% Alkoholkranken in der Gesamtbevölkerung treten bei 50% mehr oder weniger manifeste Folgekrankheiten auf
- das Alkoholentzugsdelir führt neben Halluzinationen und Orientierungsstörungen zu ausgeprägten vegetativen Dysregulationen, die unbehandelt zum Tode führen
- die Alkoholhalluzinose tritt außerhalb des Delirs auf und ist durch akustische Halluzinationen bestimmt
- die Wernicke-Enzephalopathie beruht auf einem Thiamin(Vitamin-B_1-)mangel und geht mit Kleinhirnsymptomen, Doppelbildern und Bewußtseinsstörungen einher
- bei der Korsakow-Psychose bestehen schwerste Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, die durch Konfabulationen gefüllt werden
- bei den alkoholinduzierten Kleinhirnatrophien unterscheidet man die dosisabhängige diffuse Kleinhirnatrophie von der dosisunabhängigen Kleinhirnvorderlappenatrophie mit Gangataxie
- die alkoholinduzierte Hirnatrophie ist gekennzeichnet durch eine Verschmälerung der gesamten Hirnrinde
- die alkoholische Polyneuropathie ist toxisch bedingt und geht mit Mißempfindungen und Überempfindlichkeit einher. Kraftminderung und Schmerzen in der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur deuten auf eine alkoholische Myopathie hin
- chronischer Alkoholmißbrauch ist häufig eine Ursache epileptischer Anfälle
- die Prognose der einzelnen Krankheitsbilder hängt davon ab, ob es gelingt, unter professioneller Anleitung dem Alkohol auf Dauer zu entsagen

Tab. 10.11 **Alkoholismus – Neurologische Krankheitsbilder**

– akute Alkoholintoxikation
– pathologischer Rausch
– Alkoholentzugsdelir
– Alkoholhalluzinose
– Wernicke-Enzephalopathie
– Korsakow-Psychose
– Kleinhirnatrophie
– Hirnrindenatrophie
– Polyneuropathie
– Myopathie
– Epilepsie

Grundlagen

Akute Alkoholintoxikation

Mit steigendem Alkoholserumspiegel versagt zunächst die emotionale Steuerung, später die Speicherung von Gedächtnisinhalten und die motorische Kontrolle. Der leichte Rausch (0,5–1,5‰) vermindert die motorische Reaktionsfähigkeit, beeinträchtigt die visuelle und akustische Wahrnehmung und führt zur Überschätzung eigener Leistungen. Beim mittelgradigen Rausch (1,5–2,5‰) kommt es zu einer leichten Benommenheit mit wechselnden Phasen von Euphorie und Gereiztheit. Die Sprache wird lallend, der Gang ataktisch, und die Augenfolgebewegungen sind sakkadiert. Beim schweren Rausch (>2,5‰) besteht eine deutliche Einengung der Bewußtseinslage, wobei der Betroffene nicht mehr auf Ort, Zeit und Person orientiert ist. Phasen von psychomotorischer Erregung und Angst wechseln. Der schwere Rausch ist gefolgt von einer amnestischen Lücke. Bei der neurologischen Untersuchung stehen Symptome einer Kleinhirnfunktionsstörung im Vordergrund, mit Stand- und Gangataxie, Dysmetrie der Extremitäten, verwaschener, lallender Sprache und einem deutlichen Blickrichtungsnystagmus.
Eine kausale Therapie der akuten Alkoholintoxikation ist derzeit nicht möglich. Substanzen, die zentral Benzodiazepinrezeptoren blockieren, führen zu einem raschen Abklingen der Intoxikationssymptome. Diese Substanzen befinden sich noch in der klinischen Erprobung und werden später voraussichtlich der intensivmedizinischen Behandlung schwerer Räusche vorbehalten bleiben.

Pathologischer Rausch

Für einige Minuten, aber auch bis zu einer Stunde kommt es zu einer ausgeprägten motorischen und psychischen Erregung und der Neigung zu persönlichkeitsfremden Gewalttätigkeiten mit anschließender Gedächtnislücke (Amnesie). Dieses Syndrom tritt typischerweise bei Menschen mit stark verminderter Toleranz gegenüber Alkohol, beispielsweise nach Hirnsubstanzschädigungen, bei Vorliegen einer Epilepsie oder nach einer Enzephalitis auf. Pathologische Räusche können auch die Folge einer Interaktion von Alkohol mit zentral wirksamen Substanzen wie Barbituraten oder Tranquilizern sein.
Therapeutisch werden Neuroleptika, z.B. Haloperidol oder Diazepam (z.B. 10 mg i.v.) eingesetzt.

Alkoholentzugsdelir

Das plötzliche Absetzen von Alkohol bei Alkoholabhängigen führt zu mehr oder weniger ausgeprägten Entzugssymptomen mit einem Haltetremor der Hände und Zeichen einer vegetativen Dysregulation über das Prädelir bis zum Vollbild des Delirium tremens. Die typischen vegetativen Erscheinungen wie Tachykardie, erhöhte Schweißneigung, Übelkeit und Erbrechen stellen sich meist erst 12–24 h nach der letzten Alkoholeinnahme ein. Das Vollbild des Alkoholentzugsdelirs ist gekennzeichnet durch Verwirrtheit, Desorientiertheit bezüglich Raum, Ort und Zeit, vermehrte Schreckhaftigkeit, ausgeprägte Angst, Schlafstörungen und motorische Unruhe. Es kommt zu akustischen (Stimmen), taktilen (Tiere auf der Haut) oder visuellen Halluzinationen (Käfer, Schlangen, Mäuse, rosa Elefanten). Unbehandelt kommt es zu bedrohlichen Herzrhythmusstörungen, einem Anstieg der Körpertemperatur und Elektrolytverschiebungen. Letztere können zu tödlichen Herzrhythmusstörungen führen. Bei etwa einem Fünftel der Patienten treten in der Entzugsphase zusätzlich epileptische Anfälle auf.

Therapeutisches Vorgehen

Die Behandlung muß stationär durchgeführt werden. Beim Prädelir werden Clomethiazol oder Chlordiazepoxid und in den letzten Jahren vermehrt Carbamazepin (Antiepileptikum) eingesetzt (s. Plus 10.3). Das Vollbild des Delirs erfordert intensivmedizinische Behandlung (s. Plus 10.3). Entsprechend dem klinischen Zustand kann neben Diazepam auch eine neuroleptische Behandlung mit Haloperidol erfolgen; epileptische Anfälle werden mit Diphenylhydantoin behandelt. Clomethiazol darf nur bei gleichzeitiger Überwachung der Atmung angewendet werden, da die Substanz atemdepressiv wirkt, die Bronchosekretion verstärkt und damit eine bereits beeinträchtigte Atmung weiter behindert. Eine ambulante Behandlung mit Clomethiazol ist angesichts der hohen Suchtpotenz der Substanz kontraindiziert.

PLUS

10.3 Medikamentöse Behandlung des Alkoholdelirs

Prädelir
Clomethiazol
- initial 0,8 % Lösung i.v., 60–150 Tropfen/min bis zum Einschlafen
- weiter 400 mg oral alle 3 h

Auf Atemdepression achten!
Chordiazepoxid 25–50 mg über 3–6 h
Carbamazepin 200–400 mg/d
- Erhaltungsdosis 10–20 mg/kgKG/d

Delir
Diazepam
- Initialdosis 10 mg i.v.
- Erhaltungsdosis 5–10 mg i.m. oder i.v. alle 2–4 h (nach klinischem Zustand)

Haloperidol
- initial 2–4 ml i.v.

Diphenylhydantoin
- initial 250 mg i.v.
- nach 20–30 min evtl. erneut 250 mg i.v.

Alkoholhalluzinose

Bei dieser Erkrankung kommt es plötzlich oder innerhalb weniger Tage zu ausgeprägten akustischen Halluzinationen. Optische Halluzinationen sind selten. Der Patient hört Stimmen, die ihn bedrohen oder beschimpfen. Diese Form der Halluzinose kann nach Trinkexzessen bei chronischen Alkoholikern aber auch nach Abklingen eines akuten Alkoholentzugsdelirs auftreten. Die typischen vegetativen Begleiterscheinungen des Alkoholentzugsdelirs fehlen.
Die Behandlung erfolgt mit 25–100 mg Chlordiazepoxid oral, Wiederholung alle 3–6 Stunden; alternativ Haloperidol.

Wernicke-Enzephalopathie

Ursache dieser Enzephalopathie ist ein Vitamin-B_1-Defizit als Folge der Kombination von chronischem Alkoholismus mit chronischer Mangelernährung. Akut kommt es zu Augenbewegungsstörungen mit Doppelbildern, Störungen der

Pupillenreaktion und sakkadierter Blickfolge. Hinzu treten Kleinhirnsymptome wie Ataxie beim Gehen und Stehen und unkoordinierte Arm- und Beinbewegungen. Die Sprache ist in der Regel wenig betroffen. Als Zeichen einer Mitbeteiligung des vegetativen Systems bestehen ein deutlich erniedrigter Blutdruck und eine Verminderung der Körpertemperatur. Psychopathologisch kommt es zu Störungen der Orientierungsfähigkeit, zu Verwirrtheit, Antriebsminderung und einer langsam zunehmenden Bewußtseinsstörung. Unbehandelt führt die Krankheit häufig zum Tode.

Die Soforttherapie erfolgt mit 50 mg Thiamin (Vitamin B_1) i. v. und i.m. In skandinavischen Ländern und den USA wird der prophylaktische Zusatz von Vitamin B_1 zu alkoholischen Getränken diskutiert.

Korsakow-Psychose

Dieses seltene Krankheitsbild tritt bei chronischen Alkoholikern auf. Es bestehen schwerste Störungen des Kurzzeitgedächtnisses mit Aufmerksamkeitsdefiziten und Störungen der Orientierung bezüglich Ort und Zeit. Das Langzeitgedächtnis bleibt gelegentlich erhalten. Die Patienten füllen die Gedächtnislücken im Kurzzeitbereich mit erfundenen Konfabulationen. Das Bewußtsein selbst ist intakt.

Die Behandlung entspricht jener der Wernicke-Enzephalopathie.

Alkoholische Kleinhirnatrophie

Chronischer Alkoholmißbrauch kann zu diffusen oder umschriebenen Schädigungen im Bereich des Kleinhirns führen. Bei der diffusen Kleinhirnatrophie sind klinisch alle Anteile des Kleinhirns betroffen. Entsprechend finden sich

- eine sakkadierte Blickfolge
- ein Blickrichtungsnystagmus
- Dysarthrie
- Ataxie und Dysmetrie im Finger-Nase- und Knie-Hacken-Versuch
- Stand- und Gangataxie

Das Ausmaß der klinischen Symptome ist von der kumulativen Trinkmenge abhängig. Im Gegensatz dazu korreliert bei der isolierten Kleinhirnvorderlappenatrophie das Ausmaß der neurologischen Ausfälle nicht mit der Trinkmenge. Im Vordergrund stehen hier eine ausgeprägte Standataxie bei geschlossenen Augen, eine Gangataxie, ein ausgeprägter lateraler Tremor beim Knie-Hacken-Versuch (3 Hz) bei fast normalen Augenbewegungen und nur minimaler Ataxie der oberen Extremität. Unter Alkoholabstinenz bleibt die klinische Symptomatik meist unverändert, bei jüngeren Menschen bildet sie sich gelegentlich wieder zurück. Sicherung der Diagnose durch CT und NMR.

Eine Therapie im Sinne der Rückbildung des hirnatrophischen Prozesses ist nicht möglich, da sich Nervenzellen nicht regenerieren können. Durch strikte Alkoholabstinenz kann ein weiteres Fortschreiten der Atrophie verhindert werden.

Alkoholische Hirnrindenatrophie

Bei einem Teil der Patienten mit chronischem Alkoholismus kommt es auch ohne begleitende Leberschädigung zu einer Atrophie der Hirnrinde. Symptome sind Störungen im Wahrnehmungs- und Gedächtnisbereich. Das Endstadium ist gekennzeichnet durch deutlichen intellektuellen Abbau, emotionale Labilität sowie eine zunehmende soziale und körperliche Verwahrlosung.

Die Strukturläsionen der Hirnrinde können die mangelnde Einsichts- und Kritikfähigkeit und die schlechten Ergebnisse einer Entzugsbehandlung bei der fortgeschrittenen Alkoholkrankheit erklären. Sicherung der Diagnose durch CT und NMR.

Wie bei der alkoholinduzierten Kleinhirnatrophie ist eine spezielle Therapie nicht möglich.

Alkoholische Polyneuropathie

Nach klinischen Kriterien weisen etwa 50%, nach elektrophysiologischen Kriterien etwa 70% aller chronischen Alkoholiker eine Polyneuropathie auf. Klinisch sieht man eine Abschwächung oder einen Ausfall der Sehnenreflexe, eine Atrophie der Muskulatur, insbesondere an den Beinen, und Störungen der Oberflächensensibilität bei gleichzeitig erhöhter Schmerzempflindlichkeit. Subjektiv werden diese Ausfälle als Muskelkrämpfe, Kribbeln, Hitzegefühl und Brennen im Bereich der Füße empfunden.

Therapie der Wahl ist die parenterale Substitution von Vitamin B_1, B_2 und B_6, je nach klinischer Ausprägung 1 mal/Woche oder 14 tägig, anschließend Übergang auf eine orale Erhaltungsdosis.

Alkoholische Myopathie

Diese Schädigung der Muskulatur kann akut auftreten. Es kommt zu heftigen Muskelschmerzen und zu Muskelschwäche im Bereich der Extremitäten- und der Rumpfmuskulatur sowie zu Ödemen. Die Abbauprodukte der geschädigten Muskulatur können über eine Myoglobulinurie zum Nierenversagen führen. Eine Therapie der Myopathie existiert nicht.

Alkoholische Epilepsie

Chronischer Alkoholismus ist eine häufige Ursache großer epileptischer Anfälle mit Hinstürzen, tonischen Verkrampfungen, klonischen Muskelzuckungen, Zungenbiß und Urinabgang. Bei konstitutioneller Krampfbereitschaft wird die Krampfschwelle durch akuten Alkoholgenuß gesenkt. Epileptische Anfälle treten darüber hinaus gehäuft in der Entzugsphase oder zu Beginn eines Delirium tremens auf.

Die antikonvulsive Behandlung mit Diphenylhydantoin oder Carbamazepin ist bei der alkoholischen Epilepsie problematisch, da häufig gleichzeitig Leberschädigungen und eine geringe Compliance bestehen. Die Dosierungen der Antikonvulsiva müssen an die Leberfunktion angepaßt werden.

SERVICE Neurologische Alkoholfolgekrankheiten

Literatur

Feuerlein W: Alkoholismus – Mißbrauch und Abhängigkeit. Entstehung, Folgen, Therapie. 5., überarb. u. erw. Aufl., Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-520905-9

Schied HW, Heimann H, Mayer K (Hrsg): Der chronische Alkoholismus. Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Gustav Fischer, Stuttgart 1989

Thier P: Acute and chronic alcohol-related disorders. In: Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C (eds): Neurological Disorders: Course and Treatment. Academic Press, San Diego, 1996

Keywords

alcoholism, alcohol withdrawal, Wernicke's disease

Ansprechpartner

Al-Anon, Familiengruppen/Alateen für Angehörige und Freunde von Alkoholikern, Emilienstr. 4, 45128 Essen, Tel 0201/773007, Fax 0201/773008

Anonyme Alkoholiker Interessengemeinschaft e.V., Postf. 460227, 80910 München, Tel 089/3169500, Fax 089/3165100
Bundeseinheitliche Telephonnummer: 19259
der örtlichen Kontaktstellen

Blaues Kreuz in Deutschland e.V., Freiligrathstr 27, 42289 Wuppertal, Postf. 200252, 42202 Wuppertal, Tel 0202/62003-0, Fax 0202/62003-81, Internet: http://www.isk.de/blaues Kreuz

Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (DHS), Westring 2, 59065 Hamm, Postf. 1369, 59003 Hamm, Tel 02381/9015-0, Fax 02381/15331

Herausgabe zahlreicher Schriften zu aktuellen Fragen, v.a. von Epidemiologie und Therapie. Register der wichtigsten Adressen ärztlicher und sozialpädagogischer Ansprechpartner zur Betreuung Abhängiger.

Kreuzbund e.V. Selbsthilfe- und Helfergemeinschaft für Suchtkranke, Münsterstraße 25, 59065 Hamm, Postf. 1867, 59008 Hamm, Tel 02381/67272-0

Selbsthilfe im Internet: http://www.selbsthilfe.solution.de

Patientenliteratur

Feuerlein W, Dittmar F: Wenn Alkohol zum Problem wird. 4. Aufl., Trias, Stuttgart 1999, ISBN 3-89373-473-2

Gottschaldt M: Alkohol und Medikamente: Wege aus der Abhängigkeit. Was uns im Leben prägt – Sucht als emotionales Problem. Das Oberberg-Modell – ein erfolgreiches Konzept. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-368-X

10.5 Polyneuropathie und Polyneuritis

Hans-Christoph Diener

Unter der Bezeichnung Polyneuropathie werden degenerative, unter der Bezeichnung Polyneuritis entzündliche Erkrankungen der peripheren Nerven zusammengefaßt; bei der Polyradikulitis greift die Entzündung auch auf die Nervenwurzeln über. Ursachen der Polyneuropathie können metabolische, toxische oder hereditäre Störungen, bei der Polyneuritis bakterielle und virale Infekte sein; ist die Ursache der Erkrankung unbekannt, spricht man von idiopathischer Polyradikuloneuritis.

Polyneuropathie

Abkürzung: PNP
englisch: polyneuropathy

Grundlagen

Pathophysiologisch werden als auslösende Mechanismen vaskuläre oder toxische Schädigung der Schwann-Zellen und Störungen der Myelinsynthese und des Myelinabbaus sowie eine Unterbrechung des Axontransports diskutiert. Ursachen siehe Tabelle 10.12.
Auftreten

- distal symmetrischer Manifestationstyp mit distal betonten Sensibilitätsstörungen und/oder Paresen
- Mononeuritis multiplex oder Schwerpunkt-Polyneuritis mit asymmetrischen, teilweise distalen, teilweise proximalen Paresen und/oder Beteiligung des Arm- oder Beinplexus
- autonome Polyneuropathien

Leitsymptome

- Reflexabschwächung oder Reflexausfall
- distal betonte sensible Störungen in Form von Hypästhesie, Hypalgesie, Parästhesien und brennenden Mißempfindungen, Verminderung der Vibrationsempfindung
- motorische Störungen in Form von distal betonten Paresen
- autonome Störungen in Form von schweren Herzrhythmusstörungen oder Herzstillstand

Die Diagnose stützt sich auf die typischen

- sensiblen
- motorischen oder
- autonomen

Ausfälle.
Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (Elektroneurographie) und Elektromyographie sichern die Diagnose.

Differentialdiagnose

Demyelinisierende Polyneuropathien führen zu einer Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit. Bei axonalen Polyneuropathien ist die Nervenleitgeschwindigkeit normal, die evozierten Muskel- und Nervenaktionspotentiale sind vermindert, zusätzlich ist elektromyographisch ein neurogener Umbau zu sehen.

Tab. 10.12 **Nichtentzündliche Polyneuropathie – Ursachen**

metabolisch
– Diabetes mellitus
– Schilddrüsenfunktionsstörung
– Niereninsuffizienz
– Leberversagen
– Critical-illness-Polyneuropathie
– Vitamin B-Komplex-, Folsäuremangel
toxisch
– Alkohol
– Blei, Arsen, Thallium
– chemische Lösungsmittel
– Vinca minor Alkaloide
– Cisplatin
hereditär
– hereditäre motorische und sensible Polyneuropathie (HMSN I–III)
– hereditäre sensible und autonome Polyneuropathie (HSAN I–V)
– Amyloidose
– Friedreich-Ataxie

Diabetische Polyneuropathie

Die häufigste Ursache einer Polyneuropathie ist der Diabetes mellitus. Bei etwa einem Viertel aller Diabetiker kommt es in Abhängigkeit von der Qualität der Diabeteseinstellung zu einer Polyneuropathie.
Klinisch können vier Verlaufsformen unterschieden werden

- die tpyische diabetische Polyneuropathie mit sensiblen fuß- und handbetonten Störungen, Parästhesien (nächtliches Kribbeln), Schmerzen und Ausfall der Reflexe
- die diabetische Amyotrophie mit einseitigen Paresen der proximalen Beinmuskeln und ausgeprägten Schmerzen
- eine überwiegend vegetative Verlaufsform mit orthostatischer Dysregulation, gestörter Regulation von Körpertemperatur, Atmung und Verdauung (Völlegefühl, Wechsel zwischen Obstipation und Diarrhö) sowie Blasenatonie und Impotenz
- Schädigung der Hirnnerven mit Bevorzugung des N. oculomotorius und Schmerzen im Bereich der Orbita, Doppelbildern und einer Ptose unter Aussparung der Pupillenfunktion

Metabolische Polyneuropathien

Ursachen sind chronischer Alkoholmißbrauch, Nierenfunktionsstörungen mit Hyperurikämie, schwere Lebererkrankungen und Schilddrüsenfunktionsstörungen. Ein Vitamin-B-Mangel kommt in Mitteleuropa außer bei Alkoholikern und bei ausgeprägten Resorptionssstörungen im Rahmen von Darmerkrankungen praktisch nicht vor.
Als „Critical-illness-Polyneuropathie“ werden Zustände bezeichnet, die bei schwerkranken, intensivmedizinisch betreuten Patienten oder bei Sepsis auftreten und deren Ätiologie ungeklärt ist.

Toxische Polyneuropathien

Schwermetalle wie Blei, Arsen und Thallium führen bei entsprechender Dosierung zu einer Polyneuropathie. Eine Bleipolyneuropathie ist gut daran zu erkennen, daß die Neuropathie an den Armen stärker ausgeprägt ist als an den Beinen. Chemische Lösungsmittel wie Acrylamid, Hexacarbone und Trichloräthylen, können ebenso Polyneuropathien hervorrufen wie Zytostatika (Cisplatin), Vinca-minor-Alkaloide, Tuberkulostatika (Isoniazid), Antibiotika (Streptomycin und Gentamycin) und Substanzen zur Behandlung von HIV-Infektionen.

Hereditäre Polyneuropathien

Unterschieden werden hereditäre motorische und sensible Polyneuropathien (HMSN I–III) und hereditäre sensible und autonome Polyneuropathien (HSAN I–V). Für zwei der Unterformen konnten genetische Defekte auf den Chromosomen 1 und 17 identifiziert werden. Eine Therapie ist nicht möglich.

Therapeutisches Vorgehen

Eine kausale Therapie ist nur bei toxischen Polyneuropathien durch frühzeitige Beendigung der Exposition oder durch Alkoholkarenz zu erreichen. Alle anderen Polyneuropathien sind nur einer symptomatischen Therapie zugänglich (s. Plus 10.4).
Wahrscheinlich unwirksam sind
- Aldose-Reduktase-Inhibitoren
- Myoinositol
- Vitamin-B-Komplex
- Ganglioside (Gefahr eines akuten GBS)
- Nukleotide

PLUS

10.4 Symptomatische Behandlung der Polyneuropathie

Sensible Störungen
Thioctsäure
Indikation
- Kribbeln und brennende Mißempfindungen, die sich bei Wärme und in Ruhe verstärken
- vermehrte Schmerzempfindlichkeit

Dosierung
- 400 mg/d i. v. über 2 Wochen
- anschließend Weiterbehandlung mit 2x200 mg oral

Alternative
Schmerztherapie mit trizyklischen Antidepressiva
- Clomipramin 50–100 mg oral oder
- Amitriptylin 50–100 mg oral

Neuralgieforme Schmerzen mit einschießenden kurzen Schmerzattacken
- Carbamazepin 200–600 mg/d
- einschleichend dosieren, Serumspiegel um 4 µg/ml

Motorische Störungen wie Krampi, Myoklonien oder Faszikulationen
- Chinin 60–300 mg/d oder
- Dantrolen 25 mg/d

Polyneuritis

Die folgenden Krankheitsbilder stehen beispielhaft für einzelne Formen der immun- und erregervermittelten entzündlichen Polyneuritis (s. Tab. 10.13).

Landry-Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Es handelt sich um eine idiopathische, postinfektiös oder postvakzinal auftretende akute Entzündung peripherer Nerven und Nervenwurzeln mit progredienten, distal beginnenden Paresen der Arme und Beine.
Die jährliche Inzidenz liegt bei 0,6–1,9 : 100 000, die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Pathophysiologisch scheinen zellvermittelte Immunreaktionen (zirkulierende Antikörper gegen peripheres Nervenmyelin und komplementbindende IgM-Antikörper gegen Myelin) eine wichtige Rolle zu spielen.
Als Landry-Paralyse wird die akute, oft tödlich verlaufende Form des Guillain-Barré-Syndroms bezeichnet, bei der es

Tab. 10.13 **Entzündliche Polyneuritis – Ursachen**

idiopathisch
- akutes Guillain-Barré-Syndrom
- chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)
- multifokale motorische Neuropathie (MMN)
- Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie
- Sarkoidose
- Kollagenose

erregerbedingt
- Borreliose
- Lepra
- Herpes zoster
- HIV
- Diphtherie
- Tetanus
- Botulismus

rasch zu einer Ausbreitung der Lähmung von distal nach proximal unter Einbeziehung des Rumpfes, der Atemmuskulatur und der unteren Hirnnerven kommt.
Die Paresen treten meist symmetrisch auf. In der Hälfte der Fälle beginnen die Lähmungen distal an den unteren Extremitäten und breiten sich nach proximal aus, gelegentlich werden Arme und Beine gleichzeitig befallen, eine Mitbeteiligung der Hirnnerven ist selten. Während die sensiblen Ausfälle gering ausgeprägt sind, ist die Schädigung autonomer Nervenfasern mit einem hohen Risiko verbunden, da es ohne auffällige klinische Symptomatik zu schweren Herzrhythmusstörungen oder zum plötzlichen Herzstillstand kommen kann.
Im Verlauf der Erkrankung kommt es innerhalb eines Zeitraums von vier Wochen zu einer Zunahme der schlaffen Paresen und bei der Hälfte der Fälle zu Gehunfähigkeit, 20% werden beatmungspflichtig.
Typische klinische Befunde sind Areflexie und eine Eiweißerhöhung bei normaler Zellzahl oder minimaler Pleozytose im Liquor. Die Diagnose läßt sich bereits in einem frühen Stadium mit elektrophysiologischen Verfahren sichern.

Therapeutisches Vorgehen

Intensivmedizinische Betreuung und spezifische Therapie mit Immunglobulinen oder Plasmapherese haben sich durchgesetzt (s. Plus 10.5); unwirksam sind Steroide oder die zytostatische Behandlung mit Azathioprin.

Allgemeine Maßnahmen

Aufnahme auf eine Intensivstation, Herz-Kreislauf-Monitoring und Überwachung der Vitalkapazität bis zum Erreichen der Plateau-Phase. Bradykarde Rhythmusstörungen und Entwicklung eines AV-Blocks sind die Indikation für einen passageren Herzschrittmacher. Außerdem Thromboseprophylaxe mit Low-dose-Heparin.

PLUS

10.5 Spezifische Behandlung des Guillain-Barré-Syndroms

Immunglobuline
- 0,4 g/kgKG/d i. v. über 5 Tage

cave!
Patienten mit IgA-Antikörpern

Plasmapherese
Indikation
- bei Unwirksamkeit, Fortschreiten der Erkrankung oder sekundärer Verschlechterung

Durchführung
- Fließrate von mindestens 10–40 ml/min
- Austausch gegen 5%ige Humanalbumin-Elektrolytlösung
- Austauschmenge 40–50 ml Plasma/kgKG
- fünf Austauschbehandlungen innerhalb von 8 Tagen

Alternative
Immunadsorption, bevorzugt mit Tryptophansäulen, wobei die einzelnen Adsorptionssäulen mit maximal 2 l Plasma beladen werden
Durchführung
- 5 Immunadsorptionen innerhalb von 8 Tagen
- in den ersten 48 h jeweils 4 l Plasma

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis

Die CIDP (früher chronisches Guillain-Barré-Syndrom) beginnt schleichend und zeichnet sich durch einen chronisch progredienten und/oder schubförmigen Verlauf aus. Der Übergang von einem akuten Guillain-Barré-Syndrom in ein chronisch rezidivierendes GBS ist selten.
Gegenüber dem akuten GBS sind die Störungen der Oberflächensensibilität ausgeprägter, eine Beteiligung der Hirnnerven ist eher selten. Im Liquor ist die typische zytoalbuminäre Dissoziation zu finden.
Die Beschwerden sprechen auf eine initiale Behandlung mit Prednison (100 mg/d) gut an, entsprechend dem klinischen Verlauf langsame Dosisreduktion über 3–6 Monate. Bei unbefriedigendem Behandlungserfolg mit Kortikoiden allein: Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva wie Azathioprin 2–3 mg/kgKG/d oder Cyclophosphamid 2 mg/KG/d. Als Alternative bei Therapieresistenz bieten sich analog des akuten GBS Plasmapherese oder Immunglobuline an.

Bannwarth-Syndrom

Meningoradikuloneuritis bei Borreliose

Borrelieninfektion, die durch Zeckenbiß übertragen wird (Erreger Borrelia burgdorferi), wobei unklar ist, ob der Erreger selbst oder immunvermittelt das ursächlich schädigende Agens ist. Die Erkrankung zeigt einen jahreszeitlichen Gipfel in den Sommermonaten; meist können sich die Patienten weder an einen Zeckenbiß noch an das Erythema chronicum migrans erinnern.
Neben einer subakut auftretenden Meningoradikuloneuritis können auch Hirnnerven (N.-facialis- und N.-abducens-Parese) beteiligt sein; die Manifestationen sind meist asymmetrisch. Die teilweise heftigen radikulären Schmerzen, Mißempfindungen am Rumpf oder an den Extremitäten führen häufig zu einer Verwechslung mit einem Zervikalsyndrom oder „Ischias". Das Spätstadium ist meist durch eine distal betonte sensomotorische Polyneuritis gekennzeichnet.
Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch den spezifischen Nachweis von Antikörpern gegen Borrelia burgdorferi im Serum und Liquor.
Zur Behandlung werden Ceftriaxon 2 g/d i.v. über 14 Tage, bei heftigen Schmerzen während der ersten 5–10 Tage 80 mg Prednison täglich in absteigender Dosierung gegeben.

Polyneuritis bei HIV-Infektion

Im Rahmen der HIV-Infektion kann es zu einer symmetrischen Polyneuropathie, einer Armplexusneuritis, einer demyelinisierenden Polyneuritis mit Ataxie, einer autonomen PNP und einer GBS kommen. Bei der Therapie können Diclanosin, Zalticabin und Starudin zu Polyneuropathien führen.

SERVICE Polyneuropathien und Polyneuritis

Literatur

Asbury AK, Thomas PK (eds): Peripheral Nerve Disorders 2 Butterworth-Heinemann, Oxford 1995

Hughes RAC: Guillain-Barré-Syndrome. Springer, Berlin 1990

Ludin HP, Tackmann W: Polyneuropathien. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart 1984, ISBN 3-13-647401-5

Keywords

polyneuropathy, Guillain-Barré-syndrome, CIDP

Ansprechpartner

Gesprächskreis für Menschen mit Polyneuropathie, Kaiserfeld 20, 46047 Oberhausen, Tel 0208/870808

Guillain-Barré-Syndrom Selbsthilfegruppe der BRD Sinsheim e.V., Kreuzäcker 103, 74889 Sinsheim-Hilsbach, Tel 07260/1584, Fax 07260/8290

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Federlin K: Polyneuropathien. Symposium „Interdisziplinäre Aspekte der peripheren und autonomen Neuropathien“. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-102261-2

Stöhr M: Iatrogene Nervenläsionen, Injektion, Operation, Lagerung, Strahlentherapie. 2. überarb. Aufl., Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-580202-7

10.6 Schmerztherapie

Hans-Christoph Diener

Schmerz ist das häufigste Symptom, das Menschen zum Arzt führt. Während akuter Schmerz biologisch sinnvoll ist (Schadensbegrenzung, Förderung der Heilungsvorgänge durch Dämpfung der Aktivität), sind chronische, über Wochen und Monate anhaltende Schmerzen ohne physiologischen Nutzen. Chronische Schmerzen sind häufig von einer Depression unterschiedlichen Ausmaßes begleitet und mindern die Lebensqualität.
Ziel der Schmerzbehandlung muß es sein, die Ursache des Symptoms Schmerz herauszufinden und möglichst rasch zu beseitigen. Da dies unter Umständen schwierig sein kann, hat sich die Schmerztherapie zu einem interdisziplinären Fach entwickelt, das differenzierte therapeutische Strategien anbietet.
Ziel der medikamentösen Schmerzhemmung ist es, durch eine ausreichend hohe Dosis und eine ausreichend häufige Zufuhr eine relative Schmerzfreiheit zu sichern. Gerade bei Tumorpatienten führen chronische Schmerzen zu einer zusätzlichen Einbuße an Lebensqualität, die bei Durchführung eines kontinuierlichen Schmerzbehandlungsprogramms nicht sein muß. Hier gilt es vor allem, die Zurückhaltung, die immer noch gegenüber dem Einsatz zentral wirksamer Substanzen besteht, abzubauen, um diesen Patienten eine sinnvolle Therapie nicht vorzuenthalten.

Grundlagen

Schmerz ist nach der Definition der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (s. Tab. 10.14).

Physiologie

Schädigende Reize wie Verletzungen aktivieren physikalisch, aber auch chemisch über Schmerzstoffe (Bradykinin, Serotonin, Histamin, Prostaglandine, Leukotriene) Nozizeptoren, die über Signale motorische Reaktionen zur Schadensbegrenzung auslösen (s. Abb. 10.15); gleichzeitig werden diese Signale als Schmerz wahrgenommen. Die chemischen Schmerzstoffe können ebenso Nozizeptoren sensibilisieren und für eine Überempfindlickkeit verantwortlich sein.
Schmerzwahrnehmung und endogene Schmerzhemmung werden auf den verschiedenen Ebenen des Nervensystems, Rückenmark und ZNS, durch nozizeptive Signale gesteuert (s. Abb. 10.13, 10.14 und 10.15). Dies ist auch der Angriffsort für periphere oder zentral wirksame Analgetika. So können Opiate, die an zentralen Opioidrezeptoren binden, eine vollständige Analgesie bewirken, ohne die übrige Sensibilität einzuschränken.
Schmerzursache und Schmerzintensität sind nicht streng miteinander assoziiert. Angst und Unsicherheit können Schmerzen verstärken, Ablenkung sie vermindern.

Tab. 10.14 **Schmerznomenklatur**

Allodynie	Schmerzauslösung durch Reize, die normalerweise keinen Schmerz verursachen (z. B. Berührung)
Analgesie	fehlende Schmerzempfindung bei physiologisch schmerzhaften Reizen
Dysästhesie	Sensibilitätsstörung, bei der Reize als unangenehm oder abnorm empfunden werden (spontan oder provoziert durch Berührung)
Hyperästhesie	Überempfindlichkeit auf schmerzhafte und nichtschmerzhafte Reize (Schwellenerniedrigung)
Hyperalgesie	gesteigerte Schmerzempfindung auf physiologisch schmerzhafte Reize
Hyperpathie	Überempfindlichkeit für sensible Reize, insbesondere wiederholte Reize bei erhöhter Schwelle
Kausalgie	komplexes Syndrom nach Nervenläsion, das durch brennende Dauerschmerzen, Allodynie und Hyperpathie gekennzeichnet ist und mit vegetativen und trophischen Veränderungen einhergeht
Neuralgie	Schmerzen im Versorgungsgebiet eines oder mehrerer Nerven
Neuropathie	Funktionsstörung oder pathologische Veränderung eines Nervs oder mehrerer Nerven (Mononeuropathie, Polyneuropathia multiplex), die distal und bilateral auftreten können (Polyneuropathie)

Akute Schmerzen

Zu akuten Schmerzen führen akute Ereignisse wie Trauma, Operationen, entzündliche Nervenläsionen oder Migräne. Der akute Schmerz kann in der Regel gut diagnostiziert werden und ist Ausdruck einer bereits eingetretenen Gewebsschädigung. Nach Beendigung der Schädigung klingen die Schmerzen wieder ab.
Im Gegensatz zum Oberflächenschmerz werden Schmerzen aus tieferen Geweben oder aus inneren Organen meist auf andere Körperregionen übertragen (Head-Zonen).

Chronische Schmerzen

Von chronischen Schmerzen spricht man, je nach Definition, bei einer ununterbrochenen Schmerzdauer von 3–6 Monaten und Beeinträchtigungen auf kognitiv-emotionaler, sozialer und physiologisch-organischer Ebene. Dabei können Befindlichkeit, Stimmung und Denken, soziale Interaktionen (bis hin zur Arbeitsunfähigkeit), Mobilität und körperliche Funktionen gestört sein und schmerzbezogene Verhaltensänderungen auftreten.

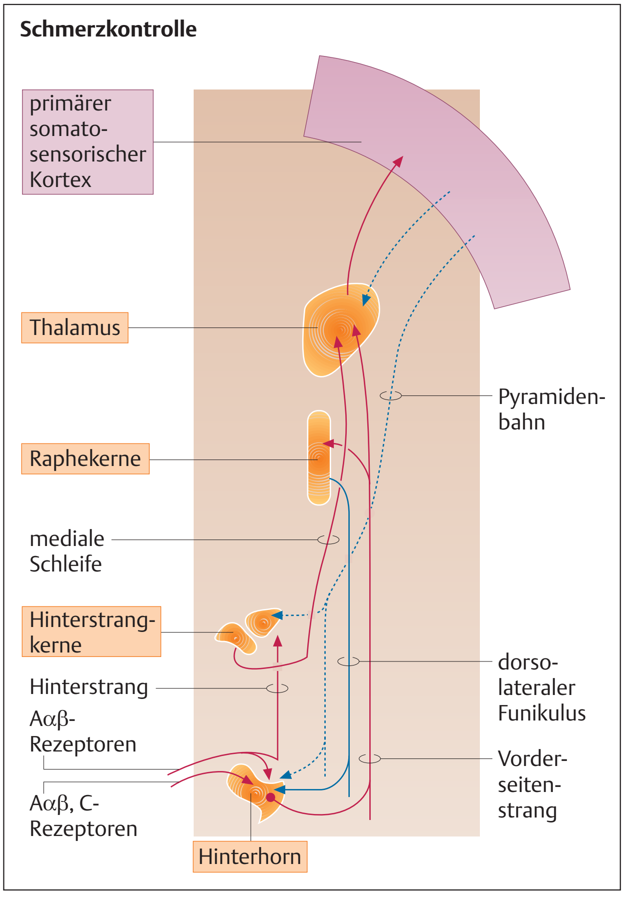


Abb. 10.13 Schmerzwahrnehmung und endogenes Schmerzkontrollsystem. Vom Hirnstamm absteigende Hemmsysteme werden über Opioidpeptide aktiviert. Im Hinterhorn wird die Weiterleitung nozizeptiver Signale unterbrochen (nach Klinke R, Silbernagel S, 1996).

Pathophysiologie

Chronische Schmerzen können sowohl über eine permanente periphere Rückkopplung aus Muskel- und Dehnungsrezeptoren (z.B. Spastik) als auch über das efferente sympathische Nervensystem (z.B. sympathische Reflexdystrophie) aufrechterhalten werden. Läsionen des Rückenmarks, der spinothalamischen Bahnen oder des Thalamus sowie Läsionen efferenter schmerzmodulierender Systeme führen zum sogenannten zentralen Schmerz. Für die Unterhaltung bzw. Entstehung chronischer Schmerzzustände sind unterschiedliche physiologische Vorgänge verantwortlich.

Sensibilisierung von Nozizeptoren: Chronische Entzündungen reizen über die Freisetzung von Prostaglandinen und Neuropeptiden Nozirezeptoren; durch eine Erniedrigung der Erregungsschwelle und eine Erhöhung der Zahl neuronaler Entladungen kommt es zur Entwicklung von Spontanaktivität.

Rekrutierung stummer nozizeptiver Afferenzen: Entzündungen oder chronische Läsionen aktivieren stumme nozizeptive Afferenzen, die unter physiologischen Bedingungen nicht aktiv sind (s. Abb. 10.15).

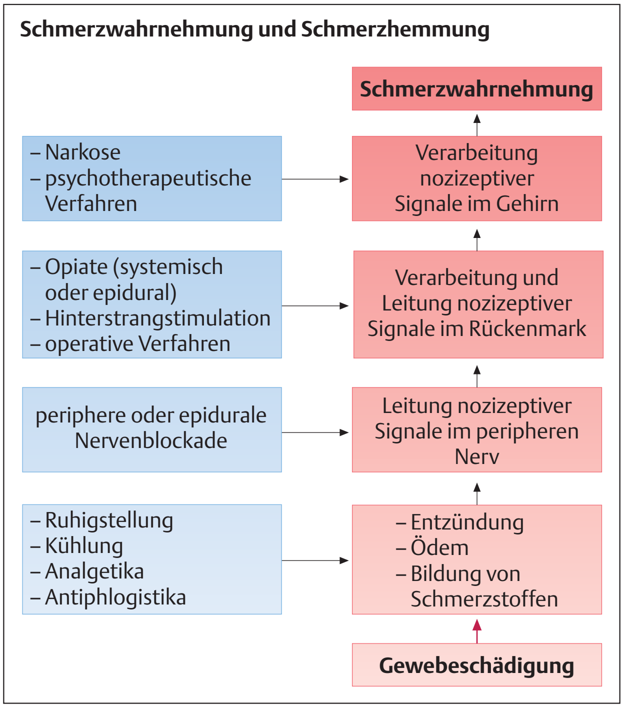


Abb. 10.14 Schmerzwahrnehmung und Schmerzhemmung

Ektope Spontanaktivität: Mechanische, chemische oder thermische Läsionen nozizeptiver Neurone können zur Ausbildung unphysiologischer Kontaktstellen zwischen afferenten Axonen am Ort der Verletzung führen (Ephapse) und Spontanaktivität auslösen.

Sensibilisierung von spinalen und zentralen Neuronen
Ähnlich wie Nozizeptoren können auch nozizeptive Neurone des Hinterhorns sensibilisiert bzw. in ihrer Empfindlichkeit gesteigert werden. Normalerweise geht die abnorme Empfindlichkeit mit dem Ausheilen der Schädigung zurück. In einzelnen Fällen hält diese abnorme Empfindlichkeit spinaler Neurone aber an und wird durch reflektorische, motorische und autonome Aktivität verstärkt. Die verstärkte autonome Aktivität führt im betroffenen Gewebe zu trophischen Störungen (sympathische Reflexdystrophie). Im ZNS kann sich diese pathologische Entwicklung aus bisher nicht bekannten Gründen verselbständigen die Schmerzen bestehen weiter, ohne daß periphere Mechanismen daran beteiligt sind. Deshalb sollten Schmerzen, die über die Ausheilung ursächlicher Verletzungen hinaus bestehen, sofort adäquat behandelt werden.

Die folgenden klinischen Beobachtungen können mit diesen physiologischen Phänomenen erklärt werden:

- Ausbreitung initial radikulärer Schmerzen über das entsprechende Areal hinaus
- Phänomen des Deafferentierungsschmerzes (Spontanaktivität in peripheren Schmerzfasern und im Hinterhorn trotz fehlender physiologischer Afferenzen)
- Zunahme von Schmerzen nach wiederholten operativen Eingriffen oder Gewebeschädigung durch Injektionen
- Persistenz chronischer Schmerzen auch nach kompletter neurochirurgischer Ausschaltung des afferenten Neurons

Möglichkeiten der Schmerzhemmung siehe Abbildung 10.15.

Periphere und zentrale medikamentöse Schmerzhemmung

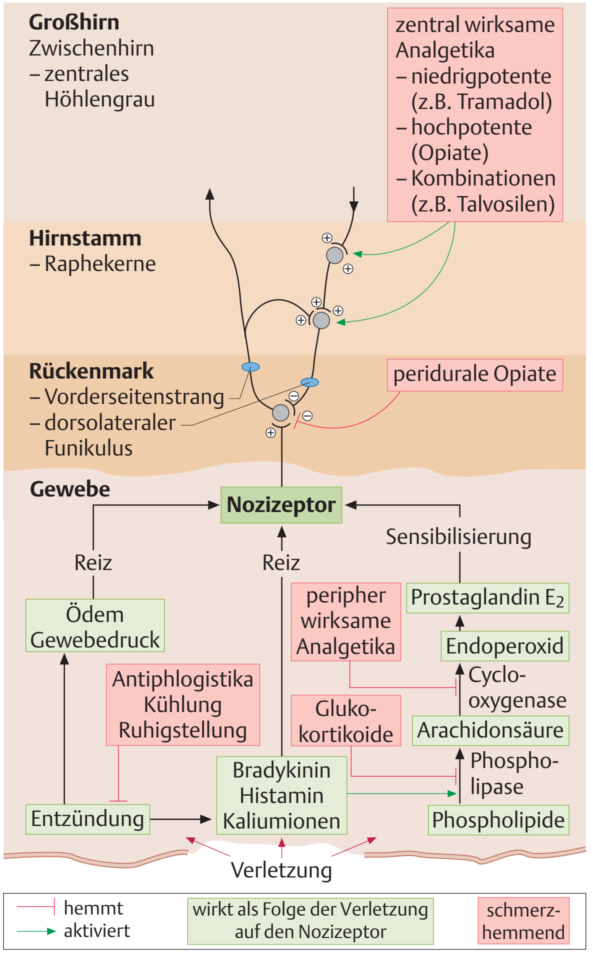


Abb. 10.15 Möglichkeiten der Schmerzhemmung (nach Klinke R, Silbernagel S, 1996)

Medikamentöse Schmerztherapie

Ziel der pharmakologischen Schmerzhemmung ist es, durch adäquate Substanzen in ausreichend hoher Dosierung eine relative Schmerzfreiheit zu erreichen (s. Abb. 10.15). Adäquat bedeutet, daß leichte Schmerzen mit peripher wirksamen Analgetika behoben werden, während mäßige Schmerzen gut mit einer Kombination von peripher wirksamen und niedrigpotenten zentral wirksamen Mitteln unterdrückt werden können. Auch bei starken Schmerzen bieten sich Kombinationen aus peripher wirksamen und hochpotenten zentral wirksamen Substanzen an; Opiate sollten stärksten Schmerzen (traumatisch, postoperativ), die schnell und zuverlässig beseitigt werden müssen, vorbehalten bleiben (s. Tab. 10.15).
Bei Kombinationspräparaten ist zum einen auf das Suchtpotential einzelner Substanzen zu achten und zum anderen auf die oft unterschiedlich langen Halbwertszeiten, die zu Kumulation und erheblichen unerwünschten Wirkungen führen können.
Kortikosteroide, Antidepressiva und Antikonvulsiva können additiv die Schmerzbeseitigung unterstützen (s. Tab. 10.15).

Alle bisher durchgeführten Placebo-kontrollierten Studien zum Einsatz der Homöopathie bei akuten oder chronischen Schmerzen haben keinen Beleg für die Wirksamkeit dieses therapeutischen Ansatzes zeigen können.

Peripher wirksame Analgetika

Peripher wirksame Analgetika greifen am Ort der Schmerzentstehung ein. Sie können entweder die Bildung von Schmerzstoffen (Prostaglandine) im Gewebe hemmen oder über Unterdrückung des Entzündungsprozesses schmerzhemmend wirken (Antiphlogistika), siehe Abbildung 10.15. Die Wirkungsdauer der meisten Substanzen beträgt ca. 4–6 Stunden (s. Tab. 10.15), Einzeldosen müssen deshalb in entsprechenden Intervallen eingenommen werden. Die Wirkung nach oraler Applikation ist der Wirkung nach parenteraler Verabreichung vergleichbar oder sogar besser. Für die häufig geübte Praxis der lokalen oder intraartikulären Injektion von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR, z. B. im Bereich der kleinen Wirbelgelenke) gibt es keine Rechtfertigung.
Die Kombination verschiedener peripher wirksamer Analgetika untereinander sowie die Kombination von peripheren Analgetika mit zentral wirksamen Substanzen (Codein) oder mit Tranquilizern ist für die Behandlung banaler oder chronisch rezidivierender Schmerzen wegen des erheblichen Abhängigkeitspotentials nicht zu befürworten.

Beispiele

• Paracetamol (maximale Tagesdosis 6000 mg)
Analgetikum mit peripherem Angriffspunkt, das neben einer guten Wirkung antipyretische, aber keine antiphlogistischen Eigenschaften hat; relativ gute Verträglichkeit, Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung werden nicht beobachtet

• Azetylsalizylsäure (ASS maximale Tagesdosis 6000 mg)
unerwünschte Wirkung: gastrointestinale Störungen

• Metamizol (maximale Tagesdosis 5000 mg)
hohe analgetische Potenz, antiinflammatorische und deshalb fiebersenkende sowie spasmolytische Wirkung; Indikationen sind kolikartige Schmerzen und Schmerzen bei malignen Tumoren; wegen der extrem selten auftretenden Agranulozytosen (1 : 20000) ist die Substanz zu Unrecht in Mißkredit geraten

cave: Bei i.v.-Gabe kann bei zu rascher Applikation ein Schock provoziert werden!

• Diclofenac (maximale Tagesdosis 300 mg)
nichtsteroidales Antirheumatikum mit vergleichbarer analgetischer Wirkung wie Indometacin, Naproxen und Ibuprofen; Indikation sind Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen (Polyarthritis, Lumbago), Wirkung spinal und am Hirnstamm, Diclofenac in retardierter Form hat eine Wirkdauer von ca. 8 Stunden
Unerwünschte Wirkung: gastrointestinale Störungen

Hinweis
NSAR sind verschreibungspflichtig, Ausnahme Ibuprofen

• Flupirtin (maximale Tagesdosis 300 mg)
Flupirtin ist ein neu entwickeltes zentral wirksames Analgetikum, das als N-Methyl-D-Aspartat-Antagonist (NMDA) nicht über Opioidrezeptoren wirkt.
Indikation: Rückenschmerzen

Tab. 10.15 **Medikamentöse Schmerzbehandlung**

	Dosierung (mg)	Unerwünschte Wirkungen	Kontraindikationen
peripher wirksame Analgetika			
Paracetamol	500–1000	Leberschädigung, Niereninsuffizienz	Lebererkrankungen
Azetylsalizylsäure (ASS)	500–1000	Magenschmerzen, Tinnitus	Ulkus, Asthma bronchiale, Hypakusis, Blutungsneigung
Metamizol	500	Hautausschlag, Schockgefahr bei i. v. Gabe	Nierenerkrankungen
Indometacin	25–50	wie ASS, Kopfschmerzen	wie ASS
Ibuprofen	400	wie ASS	wie ASS
Diclofenac	50–100	wie ASS	wie ASS
Flupirtin (Wirkung nicht über Opoid-Rezeptoren)	100	Müdigkeit	Leberschaden
zentral wirksame Analgetika		*(gilt für alle)*	*(gilt für alle)*
Morphin ret.	10–60	Übelkeit Erbrechen	Hirndruck Schwangerschaft
Buprenorphin	0,8	Obstipation Atemdepression	Stillzeit Drogenabhängigkeit
Tramadol	50–100	Miosis Harnverhaltung	Störungen der Atemfunktion Epilepsie
Tilidin plus Naloxon	100	Verwirrtheitszustände Schwitzen	
Dihydrocodein	60–120	Schwindel Müdigkeit	
trizyklische Antidepressiva		*(gilt für alle)*	*(gilt für alle)*
Amitriptylin	25–150	häufig – Mundtrockenheit – arterielle Hypotonie	absolut – Glaukom – Prostataadenom
Amitriptylinoxid	30–90	– Gewichtszunahme – Müdigkeit	– Therapie mit MAO-Hemmern – AV-Block III.Grades
Clomipramin	10–50	– Obstipation gelegentlich – Akkommodationsstörungen	– Delir relativ – Schwangerschaft
Doxepin	10-100	– Tremor – Schwindel	– Stillzeit – Blutbildveränderungen
Imipramin	25–150	selten – Arrhythmien – Blutbildveränderungen	– Leber- oder Niereninsuffizienz – Epilepsie
Antikonvulsiva			
Carbamazepin	600–1500	Müdigkeit, Hautausschlag, Schwindel, Ataxie, Übelkeit, Kopfschmerzen, Leukopenie, Leberschädigung, Doppelbilder	
Phenytoin	300–400	Hautausschlag, Übelkeit, Ataxie, Müdigkeit, Leberschädigung, Gingivahyperplasie, Hirsutismus	

Zentral wirksame Analgetika

Zentral wirkende Analgetika aktivieren entweder das Schmerzhemmsystem oder hemmen direkt die Übertragung von Schmerzsignalen im Hinterhorn (s. Abb. 10.15). Abhängigkeit und Toleranzentwicklung werden offenbar bei einer ausschließlichen Bedarfsmedikation bei Schmerzspitzen gefördert. Daher sollten, durch eine Medikation in gleichbleibenden, bedarfsangepaßten Zeitintervallen, möglichst gleichmäßige Wirkspiegel angestrebt werden. Bei Tumorpatienten wird die Gefahr der Abhängigkeit häufig überschätzt und ihnen damit eine wirksame und notwendige Schmerztherapie vorenthalten. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Obstipation und Atemdepression. Der Obstipation kann mit Laxantien vorgebeugt werden, die Atemdepression kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Tranquilizern oder Sedativa zum Problem werden. Die wichtigsten zentral wirksamen Analgetika siehe Tabelle 10.15.

Niedrigpotente zentral wirksame Analgetika

Sinnvoll können Kombinationen mit peripher wirksamen (z. B. Talvosilen oder Talvosilen forte) oder hochpotenten zentral wirksamen Analgetika (z. B. Tilidin) sein, weniger sinnvoll die Kombination von Codein mit Paracetamol. Die Wirkungsdauer liegt bei etwa 4 Stunden, Obstipationen sind selten.

Beispiele
- Tramadol, maximale Tagesdosis 600 mg
- Codein, maximale Tagesdosis 600 mg
- Tilidin, maximale Tagesdosis 500 mg

Hochpotente zentral wirksame Analgetika

Opiate sollten schwersten Schmerzzuständen oder chronischen Schmerzen, die mit anderen Methoden nicht therapierbar sind, vorbehalten bleiben. Wichtigste Indikation ist die Behandlung von Tumor- und Deafferentierungsschmerzen.

Beispiele
- Buprenorphin, maximale Tagesdosis 4 mg
  synthetisches Opiat mit einer Wirkungsdauer von etwa 8 Stunden
- Morphium, Dosierung 5–120 mg alle 4 Stunden
  oral als Morphinhydrochlorid oder in retardierter Form, auf 2–3 Tagesdosen verteilt, zusätzlich Laxantien

Additive Schmerztherapie

Die unterstützende Behandlung zur Schmerzbeseitigung hat vor allem die Aufgabe, die Lebensqualität des chronischen Schmerzpatienten zu verbessern. Während chronische Schmerzen Ängste, Verspannung, Schlaflosigkeit, Depression hervorrufen, wirken sich Ruhe und Angstfreiheit positiv auf Verspannungen und damit auf Schmerzen aus. Dasselbe gilt für die unerwünschten Wirkungen der Analgetikatherapie; Antiemetika (Chlorpromazin, Metoclopramid) und Laxantien (Lactulose) können Übelkeit und Obstipation vorgebeugen, die frühzeitige Gabe von Antazida oder Säureblockern gastritischen Beschwerden.

Glukokortikoide

Kortikosteroide unterstützen die analgetische Wirkung durch ihre antiödematöse Wirkung (s. Abb. 10.15). Bei Tumorerkrankungen mit schlechter Prognose können Kortikosteroide relativ großzügig eingesetzt werden, da sie auch einen positiven Effekt auf Stimmung und Appetit haben. Beim Einsatz von Steroiden bei chronischen Gelenkschmerzen und benignen Schmerzen ist wegen der zahlreichen unerwünschten Wirkungen eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung notwendig.
Bewährt hat sich Dexamethason, morgens bis zu 12 mg

Antidepressiva

Eine Reihe trizyklischer Antidepressiva sind auch analgetisch wirksam und hervorragend zur Behandlung chronischer Schmerzzustände geeignet (s. Tab. 10.15). Die Wirkung besteht sowohl in einer Hemmung aszendierender Schmerzimpulse als auch in einer Verstärkung absteigender schmerzhemmender Impulse (zentral und im Rückenmark). Darüber hinaus eignen sie sich besser zur Anxiolyse als Tranquilizer und können als Begleittherapie zentral wirksame Substanzen einsparen.

Schmerzen und gleichzeitige Schlafstörungen: (entweder schmerzbedingt oder unabhängig davon) sedierendes Thymoleptikum wie Amitriptylin (retard), Amitriptylinoxid oder Doxepin als Einmaldosis vor dem Zubettgehen

Bei Schmerzen und Antriebsminderung und/oder depressiver Verstimmung: antriebssteigernde Thymoleptika wie Imipramin, Clomipramin oder Desipramin (2 x Dosis morgens und mittags)

Vor Behandlungsbeginn müssen die Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, daß die gewählte Substanz zur Schmerztherapie und nicht zur antidepressiven Behandlung eingesetzt wird und daß die schmerzlindernde Wirkung mit einer zeitlichen Verzögerung von einigen Tagen bis zu 2 Wochen eintritt; in dieser Zeit nehmen auch die anfänglich auftretenden unerwünschten Wirkungen ab.

Beim Einsatz von Antidepressiva zur Behandlung von Schmerzen sollte folgendes beachtet werden
- die meisten Beipackzettel von Antidepressiva enthalten keine Hinweise auf die schmerztherapeutische Wirkung
- die schmerztherapeutische Dosis beträgt zwischen 10%–50% der antidepressiv wirksamen Dosis
- mit sehr niedrigen Dosierungen beginnen und, angepaßt an die unerwünschten Wirkungen, sehr langsam steigern; auf ein retardiertes Präparat umstellen, wenn gewünschte Wirkung erreicht ist
- zu Beginn der Behandlung Hinweis auf die zunächst sehr unangenehmen, meist anticholinergen unerwünschten Wirkungen (s. Tab. 10.15)
- parenterale Gabe, wenn die Wirkung rasch eintreten soll (unerwünschte Wirkungen ausgeprägter), anschließend Umstellung auf orale Gabe
- bei gleichzeitiger Depression bis in antidepressiv wirksame Bereiche aufdosieren

Jeder Arzt sollte nur je ein sedierendes und ein stimmungsaufhellendes Antidepressivum benutzen und dessen unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen genau kennen. Die modernen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind schmerztherapeutisch nicht wirksam (z. B. Fluoxetin); dies gilt auch für die modernen selektiven MAO-Hemmer (Moclobemid).
Als Monotherapie werden Antidepressiva beim Spannungskopfschmerz sowie bei chronischen posttraumatischen Kopfschmerzen eingesetzt, adjuvant bei neuropathischen Schmerzen oder Schmerzsyndromen, unabhängig von der Genese (Deafferentierungsschmerz, Polyneuropathie, postzosterischer Brennschmerz, Tumorschmerzen, chronische Rückenschmerzen mit Radikulopathie oder epidurale Fibrose).

Neuroleptika

Adjuvant zur Schmerztherapie werden Neuroleptika sedierend und anxiolytisch sowie antiemetisch (bei Opioiden) eingesetzt. Sie eignen sich besonders gut zur Behandlung von schmerzbedingten Schlafstörungen und zur Anxiolyse sowie zur Behandlung von Agitiertheit und Verwirrtheit unter Opioiden. Mit Ausnahme von Levopromazin haben Neuroleptika nur eine geringe analgetische Wirkung. Indikationen sind chronische neurogene Schmerzen oder Tumorschmerzen.

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva werden vor allem bei neuropathischen Schmerzen mit attackenförmiger Verstärkung oder triggerbarer Komponente sowie bei typischen Neuralgien eingesetzt (Trigeminusneuralgie, Postzoster-Neuralgie, radikuläre Schmerzen mit attackenförmiger Komponente).
Carbamazepin und Phenytoin sind die Mittel der Wahl, Valproinsäure ist in der Schmerztherapie nur wenig wirksam; als unerwünschte Wirkungen stehen Hautreaktionen im Vordergrund (s. Tab. 10.15). Bei der Schmerztherapie sollte auf folgendes geachtet werden:

Carbamazepin
- Dosis langsam einschleichend erhöhen
- ein Zeitraum von 4 Wochen bis zum Erreichen der Enddosis ist optimal
- zu Beginn sehr unangenehme unerwünschte Wirkungen wie allergische Reaktionen oder Herzrhythmusstörungen, deshalb den Patienten entsprechend aufklären

Phenytoin
- rasche Dosissteigerung möglich, bei unerträglichen Schmerzen parenterale Gabe (Infusion)

Lokale Schmerztherapie

Peridurale Opiate

Wenn über eine orale Opiat-Gabe sowohl bei akuten als auch bei chronischen Schmerzzuständen bei Tumorpatienten keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt werden kann, kommt eine kontinuierliche intrathekale oder epidurale Morphin-Gabe in Frage (s. Abb. 10.15). Dieses therapeutische Verfahren macht sich die körpereigene Kontrolle der Schmerzverarbeitung über Endorphinrezeptoren zunutze. Die Applikation erfolgt entweder über ein subkutan liegendes Reservoir (Port) oder bei Langzeittherapie über eine computergesteuerte subkutane Pumpe. Eingesetzt werden Buprenorphin oder Morphin. Während bei dieser Applikation kaum noch unerwünschte Wirkungen auftreten (Obstipationen kommen nicht vor), besteht die Gefahr von Infektionen über das Kathetersystem.

Lokale Nervenblockaden

Die therapeutische Blockade einzelner peripherer Nerven oder Nervenwurzeln oder Äste des Nervus sympathikus durch die Infiltration von Lokalanästhetika in unterschiedlicher Konzentration kann bei der sympathischen Reflexdystrophie schmerzhafte Muskelverspannungen lösen. Eine weitere Indikation sind unerträgliche Schmerzen beim akuten Herpes zoster. Zur Diagnostik sind Nervenblockaden hilfreich, beim Übergang vom akuten zum chronischen Schmerz sympathisch unterhaltene Schmerzen von Schmerzen zu differenzieren, die über myelinisierte Fasern vermittelt werden.
Beispiele für therapeutische Blockaden
ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA) mit 0,03 mg Buprenorphin in 2 ml NaCl 0,9 %
- bei Herpes zoster im Gesichtsbereich am Ganglion cervicale superius
- bei der sympathischen Reflexdystrophie der oberen Extremität am Ganglion stellatum

Neurolytische Nervenblockaden

Neurolytische Blockaden mit Alkohol oder Phenol erfordern eine strenge Indikation, da das betreffende Areal irreversibel zerstört wird. Indikation sind deshalb fast ausschließlich Schmerzzustände bei malignen Tumoren, die weder durch Opiate noch durch andere Maßnahmen (operative Verfahren) zu beeinflussen sind (intrathekale chemische Rhizotomie, Blockade des Plexus coeliacus oder des Plexus hypogastricus superior). Bei „gutartigen“ Schmerzen müssen destruierende Neurolysen nach Möglichkeit vermieden werden, da als Spätfolge eine Kausalgie resultieren kann.

Operative Verfahren

Wegen der irreversiblen Zerstörung der afferenten Schmerzverarbeitung sollten neurochirurgische schmerztherapeutische Verfahren nur dann zum Einsatz kommen, wenn
- die genaue Schmerzätiologie bekannt ist (maligner Tumor, Metastasen)
- konservative Therapiemöglichkeiten erschöpft sind und
- eine Schmerzakzentuierung durch psychologische Faktoren oder eine begleitende Depression

ausgeschlossen werden kann.

Bei der Trigeminusneuralgie bietet sich die Thermokoagulation des Ganglion Gasseri an. Bei der perkutanen oder offenen Chordotomie wird die Schmerzleitung durch Zerstörung des Vorderseitenstrangs des Rückenmarks über mehrere Segmente oberhalb der Schmerzregion blockiert. Indikation sind ausschließlich therapieresistente, einseitige schwerste, tumorbedingte Schmerzzustände; dies gilt auch für die „dorsal root entry zone coagulation“ (DREZ), bei der durch Koagulation mehrere Läsionen im Bereich des Hinterhorns in Höhe der betroffenen Segmente sowie ober- und unterhalb gesetzt werden.
Stereotaktische Verfahren sind mit einer hohen Komplikationsquote belastet und sollten ebenfalls nur dann eingesetzt werden, wenn andere Möglichkeiten der Scherzausschaltung erschöpft sind.

Physikalische Verfahren

Allgemeine physikalische Verfahren und Sport

Schmerz führt häufig zu Inaktivität und damit zu sekundären Fehlhaltungen, Muskelschwäche und Gelenkimmobilisation. Je nach Intensität der Schmerzen ist die Anwendung von Wärme oder Kälte, Massagen, Ultraschall, Kurzwellen, Krankengymnastik oder Bewegungstherapie bei fast allen chronischen Schmerzen sinnvoll. Die Wirkung von Krankengymnastik und physikalischer Therapie ist auf einen vermehrten physiologischen Einstrom aus Muskel- und Gelenkafferenzen zurückzuführen. Oft haben bestimmte Verfahren bei den Patienten einen hohen Stellenwert, obwohl eine Wirksamkeit über den Placeboeffekt hinaus nicht begründet ist. Ausdauersportarten wie Jogging, Rudern, Schwimmen oder Radfahren haben eine günstige Wirkung auf die Migräne.

Stimulationsverfahren

Haut-, Nerven- oder Rückenmarkreizung können nichtinvasiv in unterschiedlicher Weise die endogene Schmerzhemmung aktivieren.

Akupunktur

Prospektive kontrollierte Studien zeigen, daß mit Akupunktur in den meisten Fällen nur ein Effekt erreicht werden kann, der auch dem Placeboeffekt entspricht. Ein Therapieversuch ist bei rheumatischen Schmerzen, Lumbago und bei chronischen Spannungskopfschmerzen aber gerechtfertigt.

Transkutane elektrische Nervenstimulation

Bei der TENS kommt es über kleine Stimulatoren, die afferente, nicht schmerzleitende Fasern elektrisch reizen, vermutlich zu einer Aktivierung des körpereigenen Schmerzkontrollsystems auf spinaler Ebene. Die Reizung erfolgt nichtinvasiv entweder direkt über dem Schmerzareal oder

über dem Nerv, der das Schmerzareal versorgt. In 30–50% aller Fälle wird eine Linderung der chronischen Schmerzen angegeben.

Hinterstrangstimulation
Vorübergehend wurden in größerem Umfang elektrische Stimulatoren auch im Bereich der Hinterstränge und des Hirnstamms sowie im Thalamus eingesetzt. Da diese Verfahren meist nur eine vorübergehende schmerzlindernde Wirkung haben, sollten sie nicht bei chronischen benignen Schmerzen eingesetzt werden.

Strahlentherapie

Zur Schmerzbehandlung bei Knochen- und Hautmetastasen hat sich die Radiotherapie bewährt, bei malignen Erkrankungen im viszeralen Bereich ist dieses Verfahren weniger erfolgreich.

Psychotherapeutische Verfahren

Verhaltenstherapie

Chronische Schmerzen beeinträchtigen in einem erheblichen Maß mit depressiven Verstimmungen oder Ängsten die Lebensqualität des Patienten und führen nicht selten in eine ausweglose Isolation. Verhaltenstherapeutische Methoden sollen dem Schmerzkranken zu der Möglichkeit verhelfen, mit der gewonnenen Kontrolle über seine Schmerzen seine Hilf- und Hoffnungslosigkeit zu überwinden. Nicht zu unterschätzen ist auch das ärztliche Gespräch und die Einbeziehung des sozialen Umfelds.

Streßbewältigungstraining

Alltagssituationen, die mit Streß und Hektik verbunden sind und sich belastend auf den Patienten auswirken, können bestehende Schmerzen verstärken oder, wie bei Kopfschmerzen, Migräneanfälle auslösen. Es werden verschiedene Techniken angeboten, solch streßauslösende Situationen zu erkennen, zu vermeiden und zu beheben.

Relaxationstraining

Als Relaxationstraining nach Jacobson wird eine Entspannungstechnik bezeichnet, bei der nacheinander bestimmte Muskelgruppen isometrisch angepannt und anschließend wieder aktiv entspannt werden. Im Gegensatz zum autogenen Training hat sich die progressive Muskelrelaxation in kontrollierten Studien als wirksam erwiesen.

Biofeedback-Training

Mit Hilfe der Biofeedback-Methode werden physiologische Vorgänge, die normalerweise nicht bewußt wahrgenommen werden, mit akustischen oder optischen Signalen gekoppelt und so dem Bewußtsein zugänglich gemacht. Zur Therapie der Migräne wird das Vasokontriktionstraining, bei chronischen Rückenschmerzen das EMG-Biofeedback eingesetzt.

SERVICE Schmerztherapie

Literatur

Aronoff GM (Hrsg): Evaluation and treatment of chronic pain. 2. Aufl, Williams & Wilkins, Baltimore 1992

Diener HC, Maier C (Hrsg): Das Schmerz-Therapie-Buch. Urban & Schwarzenberg, München 1997

Raj PP (Hrsg): Current review of pain. Current Medicine. Philadelphia USA 1994

Wall PD, Melzack R (Hrsg): Textbook of Pain. Churchill Livingstone, Edinburgh 1994

Zenz M: Taschenbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1995

Zenz M, Jurna I (Hrsg): Lehrbuch der Schmerztherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1993

Keywords

chronic pain, neuralgia, phantom pain, sympathetic reflex dystrophy

Ansprechpartner in Deutschland

Bundesverband Deutsche Schmerzhilfe e.V., Sietwende 20, 21720 Grünendeich, Tel 04142/810434, Fax 04142/810435

Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V. (DGSS), Joseph-Stelzmann-Str. 3, 50931 Köln, Tel & Fax 0221/4786686

Deutsche Schmerzliga e.V., Roßmarkt 32, 60311 Frankfurt, Tel 069/299880-75, Fax 069/299880-33

Einzelheiten zum Erwerb der Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie" bei den Landesärztekammern

Schmerztherapeutisches Kolloqium e.V., Postf. 100834, 60008 Frankfurt, Tel 069/29988077, Fax 069/29988033

Patientenliteratur

Apfelbach J (Hrsg): Ratgeber Schmerz, ZDF Redaktion Gesundheit, Postf. 4040, 55100 Mainz 1996

Stiftung Warentest: Rückenschmerzen. Stiftung Warentest, Berlin 1992

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Ebell H, Beyer A: Die Schmerzbehandlung von Tumorpatienten. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-100631-5

11 Ernährung



11.1 **Grundlagen** 1961
Günther Wolfram

11.1.1 **Aufgaben und Ziele der Ernährungsmedizin** .. 1961

11.1.2 **Chemie, Physiologie und Biochemie der Ernährung** 1962
Lebensmittel 1963
Verdauung und Resorption 1963
Energieumsatz 1964
Eiweiß 1965
Kohlenhydrate 1967
Fette 1968
Ballaststoffe 1972
Vitamine 1973
Mineralstoffe 1975
Wasser 1976
Säuren und Basen 1977
Alkohol 1977
Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr 1978

11.1.3 **Vollwertige Ernährung** 1978
Ernährung in besonderen Lebenssituationen ... 1979
Alternative Ernährungsformen – Außenseiterdiäten 1982
Nährstoffbedarf bei Krankheiten 1982

11.1.4 **Ernährungszustand** 1983

11.1.5 **Ernährungsverhalten und Ernährungsberatung** 1985

11.1.6 **Allgemeine Diätetik** 1986

11.2 **Ernährungsmitbedingte Krankheiten und Krankheiten, die auf Ernährungstherapie ansprechen** 1987
Adipositas 1987
Dyslipoproteinämien 1988
Arteriosklerose 1991
Diabetes mellitus 1992
Hypertonie 1993
Gicht 1993
Urolithiasis 1994
Osteoporose 1995
Karies und Parodontalerkrankungen 1995
Hypervitaminosen 1996

11.2.1 **Nierenkrankheiten** 1996
Chronische Niereninsuffizienz 1996
Ernährung bei Dialyse 1998
Nephrotisches Syndrom 1999
Rezidivierende Harnwegsinfekte 1999

11.2.2 **Magen-Darm-Erkrankungen** 1999
Oberer Gastrointestinaltrakt 1999
Chronische Gastritis 2000
Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni 2000
Dumpingsyndrom 2000
Magenkarzinom 2000
Postgastrektomie-Syndrom 2001
Akute Gastroenteritis 2001
Laktasemangel 2001
Enterales Eiweißverlustsyndrom 2002
Kurzdarmsyndrom 2002
Morbus Crohn, Colitis ulcerosa 2002
Divertikulose, Divertikulitis 2003
Obstipation 2003
Inkontinenz 2004
Colon irritabile 2004
Dickdarmkarzinom 2004

11.2.3 **Leber-, Gallen- und Pankreaskrankheiten** 2005
Akute und chronische Hepatitis 2005
Fettleber 2005
Leberzirrhose 2005
Komplikationen chronischer Leberkrankheiten . 2005
Hepatische Enzephalopathie 2006
Gallenkrankheiten 2006
Akute Pankreatitis 2007
Chronische Pankreatitis 2007
Mukoviszidose 2007

11.2.4 **Rheumatische Krankheiten** 2008

11.2.5 **Tumorkrankheiten** 2008

11.2.6 **HIV-Infektion, AIDS** 2010

11.2.7 **Lebensmittelunverträglichkeit** 2011
Lebensmittelinfektionen /-vergiftungen 2011
Lebensmittelintoleranzen 2011
Lebensmittelallergien 2012
Gluteninduzierte Enteropathie 2013

11.2.8 Mangelernährung 2014
Generalisierte Mangelernährung 2014
Isolierte Mangelernährung 2015

11.2.9 Eßstörungen 2016
Anorexie 2016
Bulimie 2017

11.2.10 Künstliche Ernährung 2017
Sondenernährung 2018
Parenterale Ernährung 2019
Zugangswege 2019
Künstliche Ernährung bei speziellen Patienten-gruppen oder Krankheitsbildern 2021
Service: Ernährung 2022

11.1 Grundlagen

Günther Wolfram

11.1.1 Aufgaben und Ziele der Ernährungsmedizin

Ernährung nahm bereits bei den Heilverfahren des Altertums eine zentrale Stellung ein. Die Fortschritte der modernen Medizin ließen klassische konservative Verfahren wie die Therapie durch richtige Ernährung in den Hintergrund treten. Nach einer Schätzung aus dem Jahr 1990 verursachen in Deutschland ernährungsabhängige Krankheiten als Folgen falschen Ernährungsverhaltens jährliche Kosten von über 100 Mrd. DM. Erst die Kostenexplosion in der technisierten Medizin verschafft der Ernährungsmedizin wieder eine Chance.
Heute ist es allgemein anerkanntes Ziel der Ernährungsmedizin, durch vollwertige Ernährung als Prävention den negativen Auswirkungen von falscher Ernährung frühzeitig entgegenzuwirken, bei Krankheit durch Ernährungstherapie einzelne Organe und/oder den Stoffwechsel zu entlasten und durch erhöhte Zufuhr von biologisch aktiven Substanzen die körpereigene Widerstandskraft zu stärken.

Morbidität und Mortalität ernährungsassoziierter Krankheiten

Krankheit und Ernährung können unterschiedliche Beziehungen zueinander haben (s. Tab. 11.1). Gemessen an Häufigkeit und Kosten, spielen ernährungsmitbedingte Erkrankungen die größte Rolle.

Tab. 11.1 **Wechselseitige Beziehung zwischen Ernährung und Krankheit**

ernährungsmitbedingte Krankheiten
Fettsucht
Diabetes mellitus
Hyperlipoproteinämie
Hochdruck
Gicht
Fettleber
Leberzirrhose
Karies
Struma
Lebensmittelintoleranz
Marasmus
Mangelkrankheiten
krankheitsbedingte Fehlernährung
Resorptionsstörungen
Infektionen, Sepsis
Postaggression
Tumorkachexie
Anorexie, Bulimie
Alkoholismus
Krankheiten, die auf Ernährungstherapie ansprechen
Niereninsuffizienz
Leberinsuffizienz
Magen-Darm-Krankheiten
Pankreasinsuffizienz
Osteoporose
Rheuma
seltene angeborene Stoffwechselkrankheiten

Ernährungsmitbedingte Krankheiten
Zu große Mengen und ungünstige Zusammensetzung der Nahrung fördern die Entwicklung klassischer ernährungsmitbedingter Krankheiten wie
- Fettsucht
- Diabetes
- Hyperlipidämie

Etwa 40% der Erwachsenen sind übergewichtig, nahezu 5% haben einen bekannten Diabetes, etwa 15% weisen eine Hyperlipidämie auf. Bei diesen ernährungsabhängigen Krankheiten ist die Bedeutung der richtigen Ernährung für das Therapiekonzept heute anerkannt und wird laufend weiter verbessert. Ernährungstherapie kann hier kausal, kostengünstig und risikoarm zum Erfolg führen.

Krankheitsbedingte Fehlernährung
Diese Krankheitsbilder findet man mit unterschiedlicher Häufigkeit; die Folgen von Tumor, AIDS, Alkoholismus für den Ernährungszustand, die Lebensqualität und Prognose Betroffener sind aber nicht weniger eindrucksvoll.

Krankheiten, die auf Ernährungstherapie ansprechen
Neben diesen vergleichsweise gut untersuchten und definierten Krankheitsbildern, bei denen Ernährungstherapie erfolgversprechend eingesetzt wird, gibt es weitere, bei denen insuffiziente Organfunktionen, z.B. der Leber oder der Niere, durch die richtige Ernährung wirksam entlastet werden können. Bei Erkrankungen mit noch unbekannter Ursache, wie z.B. Rheuma, wird die Ernährung als wichtiger kausaler Faktor angesehen. Epidemiologische Untersuchungen weisen außerdem darauf hin, daß die Entstehung von bestimmten Krebsarten mit der Ernährung in engem Zusammenhang steht.
Diese Beispiele zeigen, von den einfachen Zusammenhängen zwischen Zucker und Karies oder Kalzium und Osteoporose über komplexere Beziehungen wie ballaststoffarme, fettreiche Ernährung und Dickdarmkrebs bis hin zu einer hypothetischen Kausalität zwischen Ernährung und Multipler Sklerose, eine Vielfalt von Problemen auf, die auf Lösung durch die Ernährungsmedizin warten.

Prävention und Therapie

Die derzeitige Ernährungssituation in Deutschland (s. Tab. 11.2) begünstigt die Entwicklung ernährungsabhängiger Krankheiten, die zum großen Teil auch Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit sind. Neben der Therapie ist deshalb heute die Prävention durch vollwertige Ernährung eine wichtige Aufgabe der Ernährungsmedizin. Man kann davon ausgehen, daß eine zu hohe Zufuhr an sich gesunder Nährstoffe heute mehr Schaden an der Gesundheit unserer Bevölkerung anrichtet als Verunreinigungen, Schadstoffe oder unerwünschte Inhaltstoffe in den Lebensmitteln. Ener-

gie, Fett, Cholesterin, Purine und Salz werden mit der Nahrung zu reichlich aufgenommen. Außer der zu geringen Zufuhr von Ballaststoffen ist in größerem Umfang nur die Mangelversorgung mit Jod oder Folsäure zu beachten. Mit Mangel an Vitaminen, Mineralstoffen oder Spurenelementen kann man bei Resorptionsstörungen und bei Alkoholikern rechnen. Zu geringe Vorräte an diesen Substanzen muß man aber auch bei alten Menschen, Schwangeren und Stillenden sowie Jugendlichen in Betracht ziehen.

Tab. 11.2 **Ernährungssituation in Deutschland**

		absolut	%
Energie	kcal	2405	100
Protein	g	87	148
Fett	g	104	130
gesättigt FS	g	43	162
einfach unges. FS	g	40	150
mehrfach unges. FS	g	14	53
Kohlenhydrate	g	234	80
Alkohol	g	24	–
Ballaststoffe	g	20	68
Cholesterin	mg	413	138

mittlere tägliche Zufuhr von Energie und Nährstoffen (Männer 25–50 Jahre, NVS, EB 96) absolut und relativ (%) zu den Empfehlungen der DGE

Nährstoffe als Therapeutika

Bestimmten Lebensmitteln, wie z. B. Joghurt, Knoblauch und Lebertran, wird schon von alters her eine therapeutische Qualität zugeordnet. In jüngerer Zeit konnte die Forschung aus diesen und anderen Lebensmitteln Substanzen isolieren, die als Bausteine oder Wirkstoffe tatsächlich in den Stoffwechsel des Menschen eingreifen und dort präventive oder auch therapeutische Wirkungen entfalten können. Das Spektrum dieser Substanzen reicht von chemisch und biologisch gut definierten Nährstoffen, wie z. B. bestimmten Aminosäuren oder Fettsäuren, über Substanzgruppen, z. B. sekundäre Pflanzenstoffe, deren genaue Struktur und Wirkung sowie Wirkungsorte im menschlichen Körper noch nicht ausreichend erforscht sind (s. Tab. 11.3), bis zu Probiotika, z. B. als Joghurt. Die Wirkung letzterer beruht auf dem Verzehr lebender Mikroorganismen, die im Darm positive Wirkungen fördern: die Laktoseverträglichkeit, Stimulierung des Immunsystems oder Produktion antimikrobieller Verbindungen.

Ein Teil dieser Substanzen wie beispielsweise ω-3-Fettsäuren, Glutamin oder Arginin kommen bereits bei der künstlichen Ernährung zur Anwendung. Antioxidativ wirksame Vitamine werden zur Anreicherung von Lebensmitteln verwendet, wieder andere wie Ginseng als Lebensmittel, speziell zur Gesundheitsförderung, eingesetzt.
Es handelt sich also um Lebensmittelinhaltstoffe oder modifizierte Lebensmittel, die über die klassichen Nährstoffwirkungen hinaus gesundheitliche Vorteile bieten. Die speziellen Bezeichnungen lauten dann Functional Foods, Neutraceuticals oder Foods for specified health use. Die Entwicklungen auf diesem Gebiet schreiten rasch voran und drohen vom Marktwert der einzelnen Substanzen und nicht vom ernährungsphysiologischen und gesundheitlichen Nutzen dominiert zu werden. Man sollte deshalb im Sinne der Krankheitsprophylaxe zunächst einer vollwertigen Ernährung den Vorrang geben; für medizinische Indikationen können dann auch Präparationen mit nachgewiesener Wirkung eingesetzt werden.

Tab. 11.3 **Bioaktive Substanzen**

Substanz	1	2	3	4	5	6	7
Aminosäuren (Arginin, Glutamin)		+					
Fettsäuren n–3	+		+		+	+	
Spurenelemente							
– Selen					+		+
– Zink		+					
Vitamine							
– Tokopherole					+		+
– Ascorbinsäure	+				+		+
Ballaststoffe	+	+			+		
sekundäre Pflanzenstoffe							
– Karotinoide	+			+		+	
– Phytosterine	+				+		
– Phytoöstrogene							+
– Saponine	+	+		+	+		
– Glukosinolate	+			+	+		
– Polyphenole		+	+	+	+	+	
– Terpene					+		
– Proteaseninhibitoren					+		+
– Sulfide	+	+	+	+	+	+	+
– Phytinsäure	+	+			+		+
Substanzen in fermentierten Lebensmitteln	+	+		+	+		

Wirkungen
1 = antihyperlipidämisch
2 = immunmodulierend
3 = antientzündlich
4 = antimikrobiell
5 = antikanzerogen
6 = antithrombotisch
7 = antioxidativ

11.1.2 Chemie, Physiologie und Biochemie der Ernährung

Nährstoffe und Energie werden in Form von Lebensmitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft verzehrt. Im Magen-Darm-Trakt werden daraus durch die Verdauung Nährstoffe freigesetzt und resorbiert. In Blut und Körperzellen folgen dann biochemische Umsetzungen mit dem Ziel, für den Wachstums-, Erhaltungs- und Leistungsbedarf des Menschen Bausteine und Energie bereitzustellen. Ernährung umfaßt demnach die quantitative und qualitative Zufuhr von Nährstoffen und Energie und deren Verwertung nach den Gesetzen der Physiologie, Biochemie und Molekularbiologie.

Lebensmittel

Lebensmittel sind grundsätzlich natürlichen Ursprungs und können pflanzlicher oder tierischer Herkunft sein. Ihre energiehaltigen Nährstoffe gehören den chemischen Gruppen
- der Fette
- der Kohlenhydrate
- der Eiweiße

an.
Kohlenhydrate sind, mit Ausnahme des tierischen Reservekohlenhydrats Glykogen, in erster Linie die Reservestoffe der Pflanzen.
Fette treten sowohl in Pflanzen als auch bei Tieren als Energiespeicher auf.
Eiweiß ist die bevorzugte Bausubstanz des Tierkörpers (ca. 20% Anteil im Fleisch), es liegt aber auch in jeder Pflanze vor.
Die Nährstoffe der Lebensmittel dienen nicht nur der Energieerzeugung im Körper, sie enthalten auch wichtige Baustoffe in Form von essentiellen Aminosäuren und essentiellen Fettsäuren sowie Mineralstoffe und Biokatalysatoren in Form von Vitaminen und Spurenelementen. Je vielfältiger das Lebensmittelangebot, desto größer die Chance, auf breiter Basis täglich die mehr als 40 für den Menschen lebensnotwendigen Substanzen mit der Nahrung aufzunehmen.

Verfügbarkeit
Garen bzw. industrielle Verarbeitung verändert zwar die Inhaltstoffe der Lebensmittel (z.B. Verlust an Mineralstoffen und Vitaminen), zum großen Teil werden Nährstoffe aber durch diese Vorgänge für die Ernährung überhaupt erst oder besser verfügbar gemacht (z.B. Stärke aus Kartoffeln).
Beim Verzehr roher Karotten gelangt β-Karotin zwar ohne Verluste in den Darm, kann dort aber nur in sehr geringen Mengen resorbiert werden. Kocht man hingegen Karotten, geht zwar ein Teil des β-Karotins verloren, der Rest wird dagegen besser verfügbar. Es ist nachgewiesen worden, daß eine Ernährung mit mehr als 50% der Lebensmittel als Rohkost nicht mehr vollwertig ist.

Industriell hergestellte Fertigprodukte

Industriell hergestellte Fertig- bzw. Halbfertigprodukte von Lebensmitteln stehen im Verdacht, daß sie essentielle Nährstoffe nur in vermindertem Umfang enthalten und mit Zutaten in Form von „Chemie" angereichert sind. Diese Ansicht verschaffte der „Vollwertkost" sowie biologisch-dynamischen Lebensmitteln, die durch Anwendung traditioneller Verfahren und ohne chemische Hilfsstoffe erzeugt werden, großen Zulauf. Rückstände an unerwünschten Substanzen können jedoch auch in diesen Lebensmitteln vorkommen, da die Belastung mit Fremdstoffen nicht selten von der Umweltsituation abhängt, in der sie produziert werden.
Deutschland hat unter den Industrienationen die strengsten Lebensmittelgesetze; bei einer Vielzahl von Lebensmitteln sind die Zutaten festgeschrieben und müssen angegeben werden. Trotzdem vermuten Laienkreise die größten Gesundheitsrisiken durch chemische Rückstände und Lebensmittel-Zusatzstoffe, während die Wissenschaft dieses Risiko als gering ansieht. Das größte Risiko geht nach wissenschaftlichen Belegen von der
- allgemeinen Überernährung mit ihren Folgen Arteriosklerose und Krebs aus, es folgen
- pathogene Mikroorganismen und natürliche Giftstoffe und dann erst
- Fremdstoffe in Lebensmitteln

Diätetische Lebensmittel

Eine Verringerung oder Vermehrung des Gehalts an bestimmten Nährstoffen oder physiologisch wirksamen Verbindungen in Lebensmitteln soll den Erfordernissen der Patienten bei bestimmten Krankheiten oder auch in speziellen Lebenssituationen besser gerecht werden. Die dafür geltenden Richtlinien und gesetzlichen Maßnahmen sind in der Diätverordnung festgelegt. Dort ist z.B. die Zusammensetzung von jodiertem Speisesalz oder der Mindestgehalt an Nährstoffen in Formula-Diäten zur Gewichtsreduktion festgeschrieben. Die Diätverordnung wird jetzt Zug für Zug von Richtlinien der EU abgelöst.

Verdauung und Resorption

Grundlagen

Nährstoffe sind in Lebensmitteln in Strukturen eingebettet, die ihrer ursprünglichen Zweckbestimmung entsprechen. Die Verdauung setzt die Nährstoffe aus diesen Strukturen frei und baut sie mit Hilfe von Enzymen so weit ab, daß sie in resorbierbarer Form vorliegen. Die Verdauung erfordert ein koordiniertes Zusammenwirken von Transport und Sekretion gastrointestinaler Hormone, von Verdauungsenzymen, Wasserstoffionen, Bikarbonat und Wasser. Die Resorption erfolgt
- als aktiver Transport unter Energieverbrauch (z.B. Glukose, Galaktose)
- passiv als erleichterte Diffusion unter Zuhilfenahme eines Carriers (z.B. Fruktose)
- durch einfache Diffusion (z.B. Xylit),

wobei der aktive Transport die größte Transportkapazität hat; diskutiert wird außerdem die Aufnahme größerer Moleküle durch Persorption. Mit Lebensmitteln wird pro Tag bis zu 1 g Genmaterial (DNS, RNS) aufgenommen, das zum Teil auch resorbiert wird.
Der Anteil der resorbierten Nährstoffe im Darm ist sehr unterschiedlich (Resorptionskoeffizient). So werden Eiweiß zu etwa 92%, Kohlenhydrate zu 98% und Fett zu 95% resorbiert. Die Resorptionsquoten von Mineralstoffen und Spurenelementen weichen davon deutlich nach unten ab. Daneben wird die Resorption der Nährstoffe durch die Zusammensetzung der Nahrung bestimmt. Ballaststoffe und Phytin hemmen die Resorption zweiwertiger Ionen wie Kalzium, Magnesium, Eisen und Zink. Vitamin C und tierisches Eiweiß begünstigen die Resorption von Eisen und Zink. Entscheidend für die Bioverfügbarkeit von Nährstoffen ist nicht allein die Zusammensetzung eines Lebensmittels, sondern deren Zusammenstellung zu einer Mahlzeit.

Energieumsatz

Für das Wachstum, den Aufbau und die Erhaltung von Zellstrukturen sowie für biologische Funktionen benötigt der Körper Energie. Die chemisch gebundene Energie der Nahrung wird durch biologische Oxidation in energiereiche Phosphate (ATP) umgewandelt; energetisch sind die verschiedenen Nährstoffe untereinander austauschbar. Die „Maschine" Mensch hat einen vergleichsweise hohen Wirkungsgrad. Der größte Teil der Energie wird zwar in Wärme, die der Aufrechterhaltung der Körpertemperatur dient, umgewandelt, doch werden ca. 40% der zugeführten Energie für den Stoffwechsel genutzt.
Der Energieverbrauch des Körpers kann auf verschiedene Arten gemessen werden (s. Plus 11.1). Die offizielle Maßeinheit für die Energie war zunächst die Kilokalorie (kcal); sie wurde nach Einführung der SI-Einheiten durch Kilojoule (kJ) ersetzt.

- 1 kcal entspricht 4,184 kJ
- 1 kJ entspricht 0,239 kcal

Da die Berechnung des Energietagesbedarfs in kJ sehr große Zahlen ergibt, wird in der Ernährungsberatung auch die Einheit Megajoule (1 MJ = 1000 kJ) verwendet.

Energieverbrauch

Die Bruttoenergie der Nährstoffe steht der Körperzelle nicht vollständig zur Verfügung. Bei der Verdauung und Resorption im Darm geht ein kleiner Teil an Energie über die Fäzes verloren, so daß nur die „verdauliche Energie" resorbiert wird. Den menschlichen Körper betreffend, spricht man nach Abzug der durch den Urin verlorenen Energie von „umsetzbarer Energie", die in Arbeit (40%) bzw. Wärme (60%) umgesetzt werden kann. Auf Grund dieser Tatsachen unterscheidet man beim Energiegehalt der Nahrung einen physikalischen und einen physiologischen Brennwert, wobei

- der physikalische Brennwert der Energie entspricht, die bei vollständiger Verbrennung des Nährstoffs als Wärme freigesetzt wird, und
- der physiologische Brennwert jener Energie, die dem Stoffwechsel zur Verfügung steht.

Die Verluste bei der Verdauung und Resorption müssen abgezogen werden. Kohlenhydrate und Fette ergeben bei der Verbrennung und bei der Oxidation im Körper die gleichen

Tab. 11.4 **Energiegehalt wichtiger Nährstoffe**

1 g liefert		kJ	kcal
Hexosen		16	3,72–3,76
Disaccharide		17	3,86–3,96
Polysaccharide		18	4,20
Milchsäure		15	3,62
Zitronensäure		10	2,47
Äthanol		30	7,10
Glyzerin		18	4,31
Xylit		16	3,75
Sorbit		16	3,75
Buttersäure	C 4 : 0	25	5,96
Caprylsäure	C 8 : 0	33	7,90
Caprinsäure	C 10 : 0	36	8,48
Palmitinsäure	C 16 : 0	39	9,36
Ölsäure	C 18 : 1	39	9,41
Linolsäure	C 18 : 2	39	9,33
Arachidonsäure	C 20 : 4	41	9,68
β–Hydroxybutyrat		20	4,70
Eiweiß		17	3,75–4,55

PLUS

11.1 Methoden zur Messung des Energieumsatzes

Direkte Kalorimetrie
Die direkte Kalorimetrie erfaßt in einer wärmeisolierten Kammer die vom Körper abgegebene Wärme als Maß des Energieumsatzes. Da ein Teil dieser Wärme zunächst im Körper gespeichert wird, sind bei diesem Verfahren die Meßperioden ausreichend lang zu gestalten. Außerdem muß die mit Wasserdampf in der Atemluft abgegebene Wärme durch eine Korrektur berücksichtigt werden. Mit dieser Methode sind nur Aussagen über den gesamten Energieumsatz, nicht jedoch über den Anteil der verschiedenen Nährstoffe am Energieumsatz möglich.

Indirekte Kalorimetrie
Energieverbrauch steht in einer direkten Beziehung zum Sauerstoffverbrauch. Auf dieser Beziehung beruht des Prinzip der indirekten Kalorimetrie, d. h. der Messung des Sauerstoffverbrauchs und damit der Erfassung der umgesetzten Energie. Rechnerisch läßt sich 1 l verbrauchter Sauerstoff mit 20,8 kJ (= 4,95 kcal) gleichsetzen. Da das Energieäquivalent des Sauerstoffs für alle 3 Nährstoffe in etwa gleich ist, wird bei gemischter Kost ein Mittelwert von 20 kJ (4,8 kcal)/l Sauerstoff eingesetzt.

Respiratorischer Quotient (RQ)
Als respiratorischer Quotient (RQ) bezeichnet man das Verhältnis des bei der biologischen Oxidation entstandenen Kohlendioxids zum verbrauchten Sauerstoff. Der RQ für die Oxidation von Glukose liegt bei 1,0, für die sauerstoffärmeren Fette bei 0,7 und für Eiweiß bei 0,8. Durch Interpolation aus dem ermittelten RQ kann für jedes Verhältnis der Kohlenhydrat- und Fettanteile am Gesamtumsatz im Körper das entsprechende Sauerstoffäquivalent ermittelt werden. Der in diese Berechnung nicht einbezogene Eiweißanteil der Nahrung wird durch zusätzliche Bestimmung des Stickstoffes im Urin berücksichtigt. Bei Messungen des Energieumsatzes in der Praxis kann der niedrige Anteil der Eiweißkalorien sogar vernachlässigt werden. Durch Einsatz eines durchschnittlichen kalorischen Äquivalents von 4,8 kcal/l Sauerstoff kann auch auf die CO_2-Bestimmung verzichtet werden. Dies gilt vor allem für Routinebestimmungen des Grundumsatzes.

Stabil markiertes Wasser ($^2H_2{}^{18}O$)
Im Prinzip handelt es sich dabei auch um die Bestimmung von Endprodukten des oxidativen Abbaus. Es wird Wasser verabreicht, das sowohl im Wasserstoff (mit stabil markiertem Deuterium ^2H) wie auch im Sauerstoff (mit stabil markiertem Sauerstoff ^{18}O) markiert ist. Das markierte Wasser mischt sich mit dem Körperwasser. Deuterium verbleibt im Wasser und wird mit Ausnahme der Verluste über Atemluft und Haut, die korrigiert werden, im Urin ausgeschieden. Der stabil markierte Sauerstoff wird nicht nur im Urin, sondern auch im Kohlendioxid der Atemluft ausgeschieden. Die Differenz zwischen diesen beiden Wegen ist ein Maß für die CO_2-Bildung und gibt damit Auskunft über ein Endprodukt des oxidativen Abbaus. Aus der Formel zur Berechnung des respiratorischen Quotienten läßt sich auch der Sauerstoffverbrauch bestimmen. Aus CO_2-Bildung und Sauerstoffverbrauch ergibt sich der Energieumsatz.

Endprodukte. Aus Eiweiß entsteht in vitro Ammoniak, das zu Salpetersäure umgesetzt wird, während im Körper das Endprodukt des Eiweißabbaus der Harnstoff ist. Somit besteht ein Unterschied zwischen beiden Brennwerten. Die Tabelle 11.4 zeigt die physiologischen Brennwerte wichtiger Nährstoffe des Menschen.

Energiebedarf

Der Energiebedarf setzt sich aus
- Grundumsatz
- Erhaltungsbedarf
- Leistungsbedarf

zusammen. Meßverfahren siehe Plus 11.2.

Grundumsatz
Der Grundumsatz ist für eine gleichmäßige Körpertemperatur und für die ständig ablaufenden Lebensprozesse wie Kreislauf, Atmung und Funktionen von Leber und Nieren notwendig. Für die Berechnung gelten als Faustregeln:
1 kcal/kgKG und Stunde oder
70 x die Körpermasse hoch 0,75.

Erhaltungsbedarf
Der Erhaltungsbedarf entspricht der zusätzlichen Energiemenge, die für Nahrungsaufnahme, Verdauung und Resorption, die Regeneration von Geweben sowie für übliche Bewegungsabläufe wie z. B. Sitzen, Aufstehen, Waschen, Anziehen notwendig ist. Der Erhaltungsbedarf ist vom Klima der Umgebung abhängig.
Als *postprandiale Thermogenese* bezeichnet man die Steigerung des Energieumsatzes nach Nahrungsaufnahme. Alle Stoffwechselvorgänge sind mit einer Wärmebildung verbunden, die unter konstanten Stoffwechselbedingungen nicht, bei kurzfristiger Stoffwechselsteigerung dagegen deutlich wahrgenommen wird.
Die postprandiale Thermogenese ist für die einzelnen Nährstoffe unterschiedlich groß. Sie entspricht 18–25% der mit Eiweiß, 4–7% der mit Kohlenhydraten und 2–4% der mit Fett aufgenommenen Energiemenge. Unter normalen Ernährungsbedingungen sind 8–15% des täglichen Energieumsatzes auf die postprandiale Thermogenese zurückzuführen.

Leistungsbedarf
Als Leistungsbedarf wird diejenige Energiemenge bezeichnet, welche über den Erhaltungsbedarf hinaus für körperliche Aktivität oder besondere physiologische Leistungen wie Wachstum, Schwangerschaft und Stillzeit notwendig ist.

Energiegewinnung

Die Austauschbarkeit der Grundnährstoffe als Energiequellen ist bis zu einem gewissen Grad gegeben. Sie erreicht aber ihre Grenzen, wenn essentielle Funktionen der jeweiligen Nährstoffe dadurch zu kurz kommen.
So können essentielle Aminosäuren nicht ohne Einbuße der Qualität der Eiweißversorgung für die Energiegewinnung herangezogen werden. Im Wachstumsalter führt eine unzureichende Energiezufuhr trotz ausreichender Eiweißzufuhr zu vermindertem Wachstum. Das gleiche gilt für essentielle Fettsäuren. Der Glukosebedarf für die Energiegewinnung im Gehirn läßt sich nur nach einer Umstellungszeit von etwa drei Tagen und nicht vollständig durch Ketonkörper ersetzen. Auch die Glukoneogenese aus Eiweiß ist unökonomisch, da für den normalen Bedarf des Gehirns von 120 g Glukose/d etwa 200 g Eiweiß abgebaut werden müssen. Abgesehen von diesen Einschränkungen erfordert auch der Umbau der Grundnährstoffe im Körper zusätzlich Energie.
Bei gleichzeitigem Angebot von Glukose und Fettsäuren (z. B. mit der Nahrung) hat Glukose bei der Oxidation immer den Vortritt. Unter Nüchternbedingungen liefert die Fettoxidation etwa 70% der vom Körper benötigten Energie, während postprandial 70% der Energie aus Kohlenhydraten gewonnen werden. Die einzelnen Nährstoffe können sich in der Energiebereitstellung gegenseitig vertreten, soweit sie in der erforderlichen Menge oxidiert werden können. Dies ist für Kohlenhydrate immer möglich, während die Steigerung der Fettsäureoxidation begrenzt ist. Vermehrt zugeführtes Fett, das nicht oxidiert wird, spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Übergewicht.
Eine Lipocidogenese, d. h. eine Neubildung von Fettsäuren aus Glukose, erfolgt erst, wenn die Kohlenhydratzufuhr mit der Nahrung den Energiebedarf deutlich übersteigt.

PLUS

11.2 Meßverfahren zur Ermittlung des Energiebedarfs

Grundumsatz
Die Messung des Grundumsatzes erfolgt über den Sauerstoffverbrauch 12–14 h nach der letzten Nahrungsaufnahme in völliger Körperruhe und bei normaler Körpertemperatur, bei definierter Zimmertemperatur (21°) und in ruhiger Umgebung. Außerdem sollen 3 Tage vorher möglichst keine erhöhten Mengen Eiweiß verzehrt werden. Der Grundumsatz nimmt vom 20.–60. Lebensjahr um etwa 15% ab. Bei Frauen liegt er um 10% niedriger als bei Männern. Es gibt einen 24 h-Rhythmus mit einem Minimum um 5.00 Uhr morgens. Bei längerem Fasten, z. B. Nulldiät, sinkt der Grundumsatz ab, nach Ende des Fastens steigt er zeitverzögert wieder an.

Leistungsbedarf
Der Leistungsbedarf kann aktuell über den Sauerstoffverbrauch gemessen werden. Kurze Meßperioden können jedoch nur mit Einschränkungen auf größere Zeiteinheiten übertragen werden, da die Geschwindigkeit, Intensität und Sorgfalt bei der Ausübung bestimmter Tätigkeiten mit der Zeit nachläßt. Intensive geistige Arbeit erfordert, wenn überhaupt, nur einen sehr geringen zusätzlichen Leistungsbedarf, da das Gehirn offensichtlich im Wachzustand ohne intensive geistige Tätigkeit bereits voll aktiv ist. Bei Krankheiten (z. B. Fieber, erhöhte Verluste) kann der Energiebedarf deutlich ansteigen. Mit stabil markiertem Wasser (s.Plus 11.1) kann der Energiebedarf über längere Zeit ermittelt werden.

Eiweiß

Eiweiß ist ein essentieller Nährstoff, der dem Körper Stickstoff und Schwefel zuführt, die in Kohlenhydraten und Fett nicht enthalten sind. Der Umrechnungsfaktor von Stickstoff (N) auf Eiweiß beträgt 6,25. Acht essentielle Aminosäuren (Tryptophan, Threonin, Valin, Isoleuzin, Leuzin, Lysin, Phenylalanin, Methionin) werden vom Körper nicht gebildet. In

bestimmten Situationen sind auch andere Aminosäuren essentiell (z.B. Tyrosin bei Frühgeborenen, bei Phenylketonurie oder Leberzirrhose, Histidin bei Urämie, Cystein bei Frühgeborenen und Leberzirrhose, Arginin bei gestörter Immunantwort).
Eiweiß in der Ernährung wird im allgemeinen mit Lebensmitteln tierischer Herkunft in Verbindung gebracht. Fleisch enthält im Durchschnitt 20% Eiweiß. Lebensmittel pflanzlicher Herkunft enthalten Eiweiß zwar in geringeren Mengen, können aber dennoch einen wertvollen Beitrag zur Deckung des Eiweißbedarfs leisten (s. Tab. 11.5). Die Empfehlung für die Eiweißzufuhr des Gesunden liegt bei 0,8 g/kgKG/d.
Beim gesunden Menschen ist eine mangelhafte Eiweißsynthese nahezu immer auf eine unzureichende Versorgung mit essentiellen Aminosäuren zurückzuführen. Eine zentrale Stellung im Aminosäurenstoffwechsel hat die Leber als Kontrollorgan für den Aminosäurestrom aus dem Darm und dessen Weitertransport zu den verschiedenen Organen. Zur physiologischen Rolle der Aminosäuren im Stoffwechsel siehe Plus 11.3.

PLUS

11.3 Physiologie Eiweißstoffwechsel

Aminosäuren haben im wesentlichen drei Funktionen. Sie dienen als Bausteine für die Synthese von körpereigenem Eiweiß, das als Strukturprotein in Zellmembranen und als Funktionsprotein in vielen Formen (z.B. Enzyme, Transportprotein, Antikörper) vorkommt. Die Aminosäuren sind weiterhin Bausteine für die Synthese stickstoffhaltiger Verbindungen, z.B. Purinkörper, Porphyrine (s. Abb. 11.1). Schließlich können Aminosäuren auch als Vorstufen der Glukoneogenese als Energiequelle dienen.
Für Eiweiß gibt es im Gegensatz zu Kohlenhydraten und Fetten keinen Speicher. Bei Eiweißmangel benutzt der Körper wichtige Funktionsproteine aus Darm, Leber, Niere und Muskeln zur Deckung des Bedarfs an essentiellen Aminosäuren und bei gelichzeitigem Glukosemangel zur Glukoneogenese.
Für einen ausgeglichenen Eiweißhaushalt ist sowohl der Ersatz täglich abgebauten Eiweißes als auch eine ausreichende Energiezufuhr notwendig, damit keine Aminosäuren zur Energiegewinnung verwendet werden müssen.
Zwischen Aufbau und Abbau der Proteine besteht ein dynamisches Gleichgewicht. Der Mangel an einer einzigen essentiellen Aminosäure stört den gesamten Eiweißaufbau und die Stickstoffbilanz. Beim Eiweißabbau anfallende Aminosäuren werden gemeinsam mit den in der Nahrung aufgenommenen reutilisiert oder weiter abgebaut. Die Halbwertszeit der verschiedenen Proteine schwankt zwischen Stunden (Enzyme), Tagen (Plasmaproteine) und Wochen (Strukturproteine wie Kollagen). Die Proteinsynthese pro kgKG und Tag nimmt mit zunehmendem Alter ab. Da weder Aminosäuren noch Eiweiß gespeichert werden können, gibt es nur einen labilen Eiweißpool des Körpers von etwa 150–300 g, bestehend aus dem Enzymeiweiß der Leber und des Darms, der bei Eiweißmangel kurzfristig zur Verfügung steht.

Biologische Wertigkeit

Zur Bestimmung des Eiweißbedarfs stehen
- die faktorielle Methode und
- die Bilanzmethode

zur Verfügung (s. Plus 11.4).

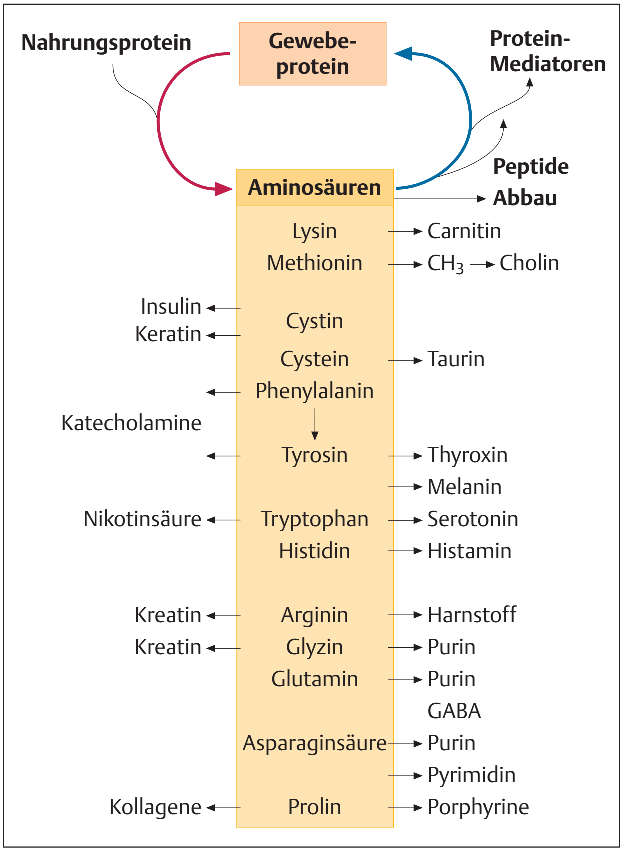


Abb. 11.1 Aminosäuren als Vorläufer wichtiger Hormone, Stoffwechsel- und Abbauprodukte des Körpers (modifiziert nach Young)

Auf Grund von Bilanzuntersuchungen am Menschen kann man eine Reihenfolge der biologischen Wertigkeit verschiedener Eiweißsorten aufstellen (Kofranyi) (s. Tab. 11.5). Die biologische Wertigkeit bestimmter Proteine pflanzlicher Herkunft ist ungünstiger als die tierischen Ursprungs. Zum Teil ist auch die Verdaulichkeit pflanzlicher Proteine schlechter. Durch geeignete Kombinationen von Proteinen kann die biologische Wertigkeit eines Proteingemisches deutlich angehoben werden (s. Tab. 11.5). Die höchste bekannte biologische Wertigkeit von 134 ist mit der Mischung aus Kartoffeleiweiß und Vollei-Eiweiß im Verhältnis von 64 : 36 zu erreichen. Wegen des *Ergänzungswertes* verschiedener Eiweißsorten ist es günstig, wenn in einer Mahlzeit mehrere Eiweißarten enthalten sind. Außerdem sollte Eiweiß nie ohne Energieträger in Form von Kohlenhydraten oder Fett verzehrt werden, damit der Organismus nicht Aminosäuren zur Gewinnung der für die Synthese von Eiweiß im Körper notwendigen Energie heranziehen muß.
Eiweißmangel führt zu schwerwiegenden Gesundheitsstörungen, die vor allem in den Entwicklungsländern in Form von Kwashiorkor oder Marasmus beobachtet werden. Erkrankungen wie Krebs, AIDS oder Alkoholismus führen ebenfalls zu Eiweißmangel (s. Tab. 11.6).
Eine *zu hohe Eiweißzufuhr* hat bei Gesunden keine nachteiligen Folgen. Bei einer beginnenden Niereninsuffizienz (Diabetiker!) hat sich eine frühzeitige Limitierung der Eiweißzufuhr als Prävention gegen ein rasches Fortschreiten der Niereninsuffizienz erwiesen. Eiweiß in der Nahrung, speziell Eiweiß tierischer Herkunft, ist in der Regel mit Fett und Purin-

Tab. 11.5 **Biologische Wertigkeit (B.W.) verschiedener Eiweißarten sowie der günstigsten Mischung**

	B.W.
Laktalbumin	104
Vollei	100
Kartoffeln	100; 98
Rindfleisch	92
Thunfisch	92
Kuhmilch	88
Edamer Käse	85
Schweizer Käse	83
Soja	84; 86
Grünalgen	81
Reis	81
Roggenmehl (82% Ausmahlung)	76; 83
Kasein	72
Bohnen	72
Mais	72; 71
Weizenmehl (83% Ausmahlung)	56; 59
Trockenhefe	48
Gelatine	0

prozentuales Mengenverhältnis (N-Prozente)		B.W
36% Vollei	plus 64% Kartoffel	136
70% Laktalbumin	plus 30% Kartoffel	134
75% Milch	plus 25% Weizenmehl	125
60% Vollei	plus 40% Soja	124
68% Vollei	plus 32% Weizen	123
76% Vollei	plus 24% Milch	119
51% Milch	plus 49% Kartoffel	114
88% Vollei	plus 12% Mais	114
78% Rindfleisch	plus 22% Kartoffel	114
35% Vollei	plus 65% Bohnen	109
52% Bohnen	plus 48% Mais	99
84% Rindfleisch	plus 16% Gelatine	98

Tab. 11.6 **Eiweißmangel- und Energiemangelsymptome**

Kwashiorkor	Marasmus
– < 80% Sollgewicht	– < 60% Sollgewicht
– Ödeme	– Muskelatrophie
– Wachstum ↓	– Wachstum ↓
– Dermatose	– Hautatrophie
– Pigmentstörungen	– (Pigmentstörungen)
– Fettleber	– (Fettleber)
– Hypothermie	– Hypothermie
– Anämie	– Anämie
– Infektanfälligkeit	– Infektanfälligkeit
– Durchfälle	
– Anorexie	– (Anorexie)
– Apathie	– Apathie
– Schwäche	– Schwäche

körpern kombiniert. Bei einer hohen Zufuhr von Eiweiß tierischer Herkunft sind die hohe biologische Wertigkeit und der Gehalt an wertvollen Inhaltstoffen (Eisen, Vitamin B_1 und andere) gegen die vermehrte Zufuhr von Fett, Cholesterin und Purinkörpern abzuwägen.

PLUS

11.4 Berechnung des Eiweißbedarfs

Die faktorielle Methode beruht auf der Berechnung des obligatorischen N-Verlustes, dessen Ersatz dem Eiweißbedarf gleichgesetzt wird. Nach Umstellung auf eine eiweißfreie Kost nimmt die N-Ausscheidung im Urin ab und erreicht nach 8–12 Tagen einen konstanten Wert, der beim erwachsenen Mann 37 mg N/kgKG beträgt. Bei Frauen liegt die N-Ausscheidung mit 25 mg/kgKG etwas niedriger. Hinzu kommen noch die N-Verluste mit dem Stuhl und über Haut, Haare, Nägel, Schweiß, Sperma und Menstruation.
Bei der Bilanzmethode mißt man den N-Bedarf bei der niedrigsten Eiweißzufuhr, mit der bei Erwachsenen noch N-Gleichgewicht und bei Kindern ein zufriedenstellendes Wachstum (N-Retention) erreicht wird. Dieses Bilanzminimum entspricht dem Minimalbedarf an Eiweiß, um ein N-Gleichgewicht zu erreichen. Dies setzt eine ausreichende Energieversorgung voraus, da bei zu niedriger Energiezufuhr Eiweiß zur Energiegewinnung verwendet wird und deshalb mehr Eiweiß für eine ausgeglichene Stickstoffbilanz notwendig ist (Hungerminimum). Das Bilanzminimum ist für verschiedene Eiweißarten, in Abhängigkeit von ihrer Aminosäurenzusammensetzung, d.h. ihrer biologischen Wertigkeit, unterschiedlich.
Neben der faktoriellen Methode und der Bilanzmethode kann man unter standardisierten Bedingungen zur Information über den Proteinhaushalt bestimmte Serumenzymaktivitäten, z.B. Cholinesterase, den Harnstoffgehalt im Blut und die Konzentrationen bestimmter kurzlebiger Serumproteine (Transferrin, Retinol bindendes Protein und andere) heranziehen.
Die **biologische Wertigkeit** von Nahrungseiweiß gibt an, wieviel von dem resorbierten Protein im Körper zurückgehalten wird. Sie ist um so höher, je mehr die Aminosäurenzusammensetzung des Nahrungseiweißes derjenigen des menschlichen Körpereiweißes entspricht. Dabei wird eine ausreichende Resorbierbarkeit vorausgesetzt. Die biologische Wertigkeit von Eiweiß wird daneben von der Ernährung insgesamt und von einer ausreichenden Energiezufuhr bestimmt.

Kohlenhydrate

Die für die Ernährung wichtigen Kohlenhydrate sind aus Monosacchariden (Glukose, Galaktose, Fruktose) aufgebaut. Diese können Disaccharide (Saccharose, Laktose, Maltose) bilden oder als Bausteine von Polysacchariden (Stärke, Glykogen) dienen. Am aktuellen Stoffwechselgeschehen beteiligen sich immer nur Monosaccharide, speziell die Glukose, während die Polysaccharide die Speicherformen darstellen (Glykogen bei Tier und Mensch, Stärke in der Pflanze, s. Plus 11.5). Bestimmte Polysaccharide, z.B. Zellulose, sind Strukturbestandteile der pflanzlichen Zellen und können vom Menschen nicht verdaut werden (Ballaststoffe).

Die Kohlenhydrate in der Nahrung liegen in Form von Polysacchariden, Di- und Monosacchariden vor. Sie sind vorwiegend in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft wie Kartoffeln, Gemüse, Getreide und Obst enthalten. Tierische Lebensmittel mit Ausnahme von Milch spielen als Kohlenhydratträger keine Rolle.
Mit der Nahrung aufgenommene Kohlenhydrate gelangen zunächst zur Leber und werden dort entweder, von Glukose ausgehend, als Glykogen (ca. 150 g) gespeichert, für andere Stoffwechselprozesse verwendet oder als Glukose an das Blut abgegeben. Neben der Leber enthält auch der Muskel

Glykogen (ca. 300 g) als Energievorrat, der jedoch nur dem Muskel selbst zur Verfügung steht. Die Glukose im Plasma stammt aus der Nahrung, dem Leberglykogen oder aus der Glukoneogenese, der Abstrom aus dem Plasma in die Zellen erfolgt meist mit Hilfe von Insulin. Dort dient Glukose zur Oxidation, als Energiespeicher in Form von Glykogen (Leber/Muskel). Die Leberzellen wandeln bei zu hoher Zufuhr Glukose in Fettsäuren um, welche als Energievorrat in den Triglyzeriden des Fettgewebes gespeichert werden. Überschreitet die Glukosekonzentration im Plasma einen Wert von 180 mg/dl, kommt es zur Ausscheidung von Glukose im Urin.

Mono- und Disaccharide schmecken süß. Sie begünstigen die Entstehung von Karies, werden rasch resorbiert und bewirken einen steileren Blutzuckeranstieg als Polysaccharide (Stärke). Im Gegensatz zu Obst enthalten die mit Zucker angereicherten Lebensmittel wenig essentielle Nährstoffe und werden deshalb den „leeren" Energieträgern zugerechnet. Die Kohlenhydratzufuhr mit Stärke (Vollkornprodukte, Kartoffel, Gemüse) gewährleistet auch die Zufuhr von essentiellen Nährstoffen (Mineralstoffe, Vitamine) und Ballaststoffen; dies geht mit einer verzögerten Verdauung und Resorption der Glukose bei gleichzeitigem größerem Sättigungsgefühl einher.

PLUS

11.5 Physiologie Kohlenhydratstoffwechsel

Die Bedeutung der Kohlenhydrate, speziell der Glukose, für den Stoffwechsel des Menschen besteht in ihrer Eigenschaft als Energieträger und als Lieferant von Kohlenstoffatomen für den Aufbau weiterer chemischer Verbindungen (Glykoproteine, Glykolipide, Nukleotide, Aminozucker). Eine kohlenhydratfreie Ernährung führt zu Änderungen des Stoffwechsels im Sinne von Hyperlipazidämie, Ketonämie und Hypoglykämie. Für die Homeostase dieser Substrate im Blut ist eine bestimmte Menge von Glukose notwendig. Regulierende Funktionen übernimmt die Glukose in anderen Stoffwechselbereichen durch die Verhinderung einer ausschließlichen Fettverbrennung mit den Folgen einer Ketoazidose und durch die Stimulierung der Eiweißsynthese über die Freisetzung von Insulin. Von einem Bedarf an Kohlenhydraten im engeren Sinn kann man nicht sprechen. Unter normalen Bedingungen werden jedoch 120 g Glukose, was in etwa dem täglichen Bedarf des Gehirns entspricht, als die Menge angesehen, durch welche Ketoazidose oder andere unerwünschte Stoffwechselveränderungen vermieden werden.

Glukose
Von den Organen wird Glukose als Energieträger bevorzugt, solange davon genügend zur Verfügung steht und die Verwertung nicht gestört ist. Glukose, die den aktuellen Bedarf und die Kapazität der Glykogenspeicher in Leber und Muskeln übersteigt, kann beim Menschen, allerdings mit begrenzter Kapazität, in Fettsäuren (Lipacidogenese) umgewandelt und abgelagert werden. Bei überkalorischer Ernährung wandert dann als überschüssige Kalorien bevorzugt das Nahrungsfett direkt ins Fettgewebe. Bestimmte Gewebe (Gehirn, periphere Nerven, Erythrozyten und Nierenmark) sind auf Glukose als Brennstoff angewiesen. Bei einem akuten Mangel an Glukose kann nach Erschöpfung der Glykogenreserven durch Glukoneogenese in Leber und Niere aus Glyzerin, Milchsäure und Aminosäuren (z. B. Alanin, Glutamin) Glukose gebildet werden, nicht aber aus Fettsäuren.

Fruktose
Fruktose kommt vorwiegend in Obst und Gemüse vor und gilt als Zuckeraustauschstoff, da sie, zunächst von Insulin unabhängig, in der Leber verstoffwechselt wird. Dort entsteht zu einem beachtlichen Teil Glukose, die zeitverzögert an das Blut abgegeben wird und dann für die Aufnahme in die Zellen Insulin benötigt.

Zuckeralkohole
Zuckeralkohole (Xylit und Sorbit) werden auch zu den Zuckeraustauschstoffen gerechnet und in der Diabetesdiät eingesetzt. Ähnlich der Fruktose werden auch sie zunächst insulinunabhängig verstoffwechselt; auch aus ihnen entsteht in der Leber zum Teil Glukose, die später an das Blut abgegeben wird.

Fette

Fett hat die höchste Energiedichte. Etwa die Hälfte des Fettes in der Nahrung ist „sichtbar", wird also vom Verbraucher als Speck, Streich- oder Kochfett erkannt. Die andere Hälfte ist „unsichtbar", da der hohe Fettgehalt in Streichwurst, fettem Käse oder bestimmten Backwaren nicht so leicht zu erkennen ist. Der Fettverzehr, speziell der Verzehr von langkettigen gesättigten Fettsäuren, ist in der Bundesrepublik zu hoch (s. Abb. 11.2).
Die Bedeutung der Fette für den menschlichen Organismus besteht in ihrer Rolle als Energieträger mit durchschnittlich 9 kcal/g (s. Tab. 11.7). In Form von Triglyzeriden oder freien Fettsäuren kann diese Energie mit der Nahrung aufgenommen, in Lymphe und Blut transportiert und im Fettgewebe oder auch in Muskel und Leber gespeichert werden. Die Einlagerung im Unterhautfettgewebe dient der Wärmeisolierung und damit der Wärmeregulation. An speziellen Stellen, z. B. Fußsohle oder Handteller, hat Fettgewebe Polster- und Stützfunktionen. Nahrungsfett ist Träger fettlöslicher Vitamine und essentieller Fettsäuren, deren Folgeprodukte, die Eikosanoide, wichtige Steuerfunktionen übernehmen. Nahrungsfett enthält auch Aromastoffe und trägt zur Schmackhaftigkeit der Speisen bei.
Im Fettgewebe und in geringem Maße auch in anderen Geweben werden Triglyzeride als Depotfett abgelagert. Der Fettgehalt eines gesunden jungen Mannes liegt bei 15–20 % des Körpergewichts, der einer jungen Frau bei 20–25 %, wobei 1 kg Fettgewebe ca. 7000 kcal entspricht. Bei erhöhtem Energiebedarf wird das Depotfett freigesetzt und in Form von freien Fettsäuren den Organen zur Energiegewinnung zur Verfügung gestellt (s. Plus 11.6).
Fett im engeren Sinn besteht aus Triglyzeriden, die dem Körper als Energiequelle dienen. Darüber hinaus gibt es weitere fettlösliche Verbindungen, die andere wichtige Funktionen übernehmen.

Lipoide

Die Lipoide, wie z. B. Phosphatide, Sphingomyeline, Glykolipide, haben ihre Bedeutung als Bestandteile biologischer Strukturen, wozu Lipoproteine, Zellmembranen, Nervenscheiden und Gehirngewebe zu rechnen sind.

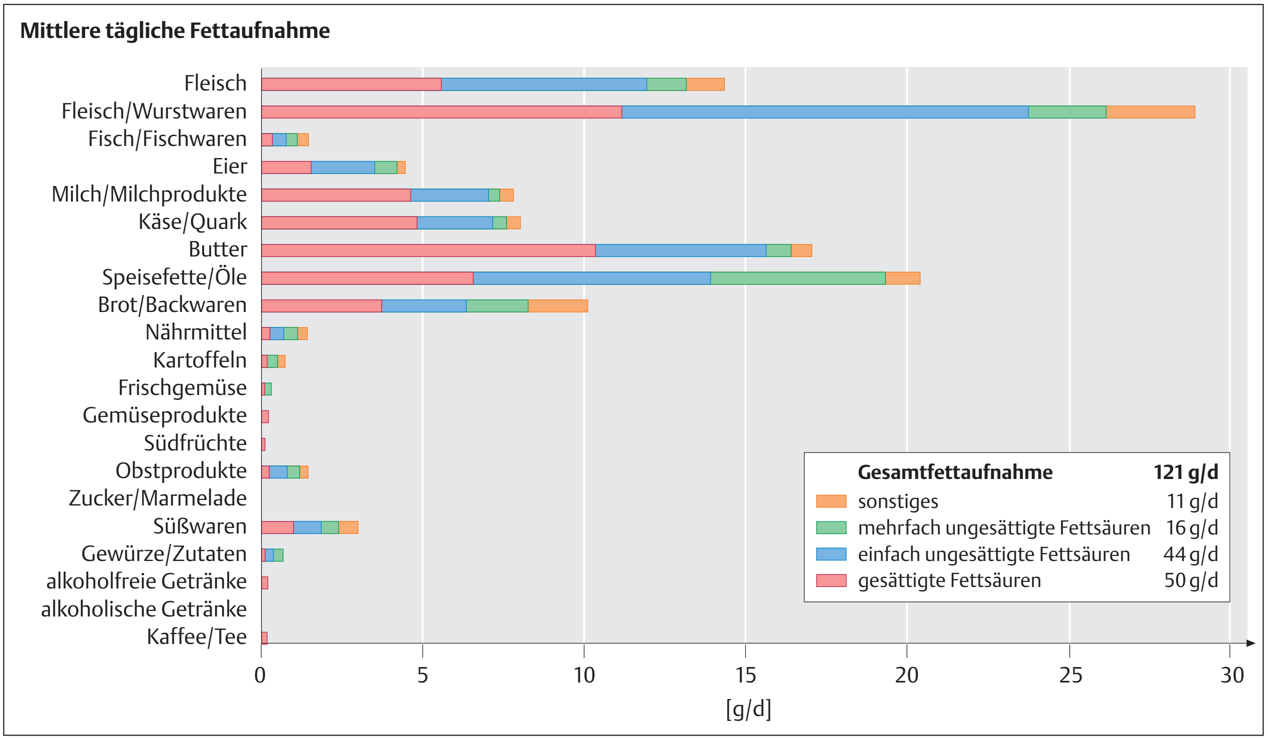


Abb. 11.2 Mittlere tägliche Fettaufnahme

Cholesterin

Cholesterin hat als Bestandteil von biologischen Membranen und als Ausgangssubstanz für die Synthese von Steroidhormonen, Vitamin D und Gallensäuren eine zentrale Bedeutung.
Mit der Nahrung werden pro Tag etwa 500 mg Cholesterin aufgenommen, davon werden etwa 40% im Darm resorbiert. Die körpereigene Synthese von Cholesterin, vorwiegend in der Leber, aber auch im Darm, erreicht etwa 1 g/d. Ihre Regulation durch Endprodukthemmung ist die Voraussetzung für eine Homöostase des Cholesterinstoffwechsels beim Menschen. Trotzdem führt eine gesteigerte Zufuhr von Cholesterin in der Nahrung bei einem Teil der Menschen zu einer geringen Erhöhung der Konzentration von Cholesterin im Blut, da sich offensichtlich auf einem höheren Wert ein neues Gleichgewicht einstellt. Die Ausscheidung von Cholesterin erfolgt über Darm, Niere und Haut.

Gallensäuren

Die Gallensäuren werden in einer Menge von 0,5 g/d in der Leber aus Cholesterin gebildet und stellen eine wichtige Ausscheidungsform von Cholesterin dar.
Im Darm sind Gallensäuren für die Bildung von Mizellen zur feinen Verteilung der Spaltprodukte der Nahrungsfette bei Verdauung und Resorption notwendig. Durch den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren nach Resorption im unteren Ileum wird aus einer Gesamtmenge von 3–5 g Gallensäuren eine funktionelle Menge von bis zu 30 g Gallensäuren/d.

PLUS

11.6 Physiologie Fettstoffwechsel

Der Transport von Fett im Plasma erfolgt in Form von Lipoproteinen. Exogene Triglyzeride (Fette aus der Nahrung) werden in den Chylomikronen den einzelnen Organen zugeführt. Aus dem Blut werden die durch Lipoproteinlipase freigesetzten Fettsäuren, in Abhängigkeit vom jeweiligen Ernährungszustand, von Muskulatur, Leber und Fettgewebe aufgenommen. In der Leber gebildete endogene Triglyzeride werden in Form von VLDL (Very Low Density Lipoproteine) an das Blut abgegeben. Durch den Abbau dieser endogenen Triglyzeride durch die Lipoproteinlipase entstehen aus den VLDL schließlich LDL (Low Density Lipoproteine), deren Cholesterin über einen LDL-Rezeptor in periphere Zellen und in die Leber gelangt (s. Abb. 11.3). HDL (High Density Lipoproteine) entstehen als Vorstufen in der Leber und im Darm, sind durch einen Austausch von Apolipoproteinen und Lipoiden mit den Chylomikronen und den VLDL an deren Abbau durch die Lipoproteinlipase beteiligt und transportieren schließlich Cholesterin von den peripheren Zellen zur Leber, wo dieses weiter verstoffwechselt wird (s. Abb. 11.3). Der Transport der freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe zu den einzelnen Organen erfolgt in Form von Albumin-Fettsäure-Komplexen.
Auf Grund der Wirkung von Insulin hat Glukose als Energieträger im Körper eindeutig Vorrang. Sinkt der Blutzuckerspiegel wegen geringer Zufuhr oder erhöhtem Verbrauch von Glukose ab, so entfällt mit dem Absinken des Insulinspiegels die Hemmung der Lipolyse im Fettgewebe. Im Blut steigen die freien Fettsäuren an und dienen in dieser Stoffwechselsituation den meisten Geweben (Muskulatur, Leber, Niere) als Energiequelle. In der Leber entstehen aus Fettsäuren Ketonkörper, die günstige Energieträger für Muskulatur und Niere darstellen und nach einigen Tagen Fasten auch im Gehirn Glukose als Brennstoff weitgehend ersetzen können.

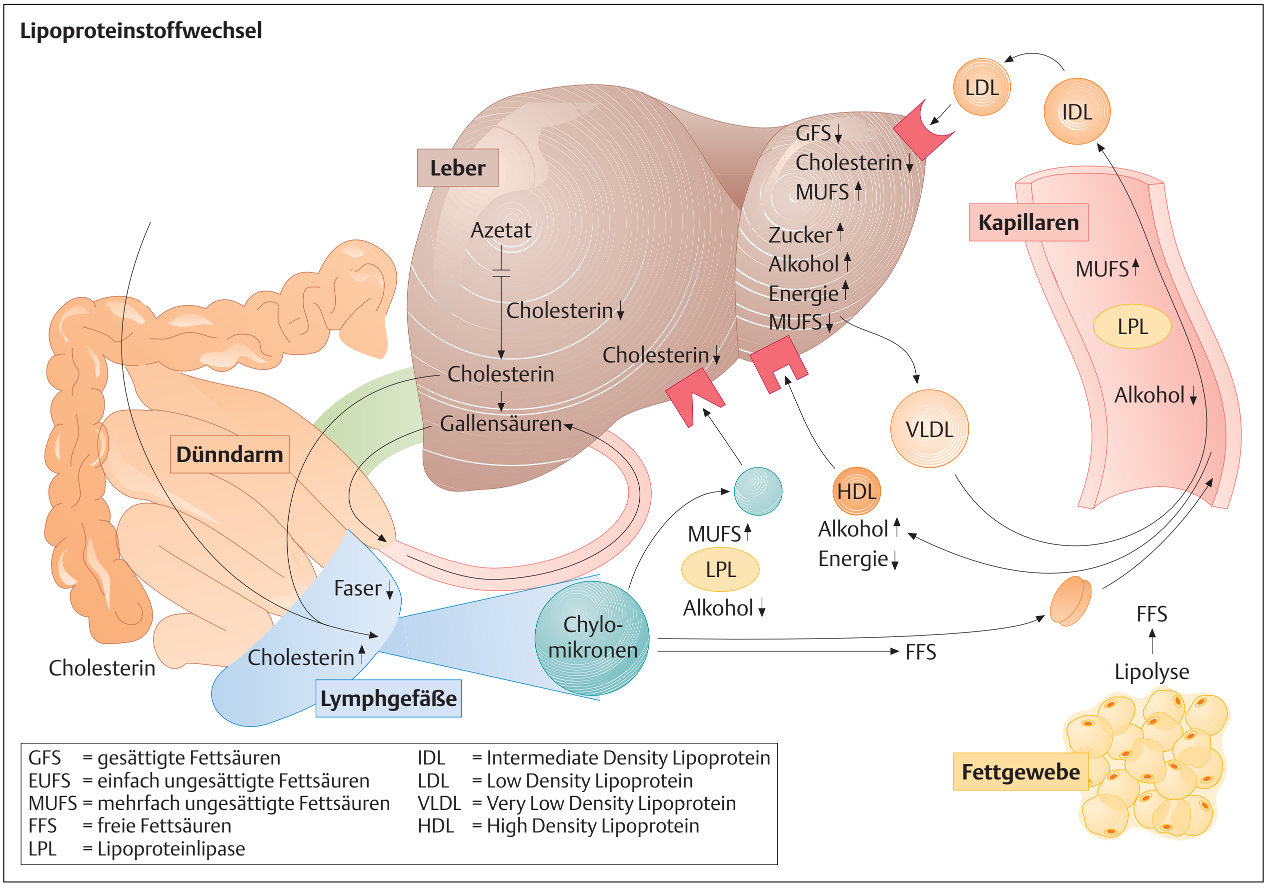


Abb. 11.3 Lipoproteinstoffwechsel und seine Beeinflussung durch Nährstoffe

Fettsäuren

Die Eigenschaften von Triglyzeriden der Nahrung und des Stoffwechsels werden von ihrer Fettsäurenzusammensetzung bestimmt (s. Tab. 11.7). Fettsäuren kann man nach ihrer Kettenlänge in kurz-, mittel- oder langkettige Fettsäuren unterteilen oder nach dem Grad ihrer Sättigung in

- gesättigte
- einfach ungesättigte
- mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Zur physiologischen Rolle der Fettsäuren im Stoffwechsel siehe Plus 11.7.

Tab. 11.7 **Fettsäuren in Nahrungsfetten**

Fettsäuren	< 12	gesättigt 12–16	18	Monoen	ω–6 Dien 18	ω–6 Tetraen 20	ω–3 Trien 18	ω–3 EPA DHA	Rest
Butter	9	42	13	31	2	–	2	–	1
Schweinefett	–	26	14	48	9	2	1	–	–
Gänsefett	–	22	6	60	10	–	1	–	1
Hühnerfett	–	20	7	50	22	–	1	–	–
Hühnerei	–	25	8	51	14	1	1	–	–
Forelle	–	20	4	27	12	1	+	27	9*
Hering	–	18	1	18	1	+	+	17	45*
Lachs	–	19	3	29	3	2	4	22	18*
Kokosfett	14	74	3	7	2	–	–	–	–
Olivenöl	–	11	3	77	8	–	1	–	–
Leinöl	–	6	4	19	15	–	56	–	–
Rapsöl	–	6	1	58	26	–	9	–	–
Sojaöl	–	10	4	22	56	–	8	–	–
Maiskeimöl	–	11	2	30	55	–	1	–	1
Sonnenblumenöl	–	6	5	22	66	–	1	–	–
Distelöl	–	6	3	12	78	–	+	–	1

* vorwiegend 20 : 1 und 22 : 1

Bei einem *Mangel an essentiellen Fettsäuren,* der bei Frühgeborenen mit unzureichender Ernährung oder bei künstlich, aber unzureichend ernährten Patienten auftreten kann, entstehen typische Veränderungen des Fettsäuremusters in Plasma und Geweben und auch typische klinische Symptome (s. Tab. 11.8).

Tab. 11.8 **Mangel an essentiellen Fettsäuren-Symptomatik**

n–3	n–6
– C18:3 n–3 ↓	– C18:2 n–6 ↓
– C20:5 n–3 ↓	– C20:4 n–6 ↓
– C22:4 n–6 ↑	– C20:3 n–9 ↑
– C22:5 n–6 ↑	– Hautekzem
– C20:3 n–9 ↑	– Thrombozytenaggregation ↑
– Hautekzem	– Thrombozytopenie
– Sehstörungen	– Anämie
– Parästhesien	– Fettleber
– Tiefensensibilität ↓	– Wundheilung ↓
– Beinschmerzen	– Wachstumsverzögerung
– Schwäche	
– Zittern	
– Gangstörungen	

PLUS

11.7 Fettsäurenstoffwechsel

Der Stoffwechsel der Fettsäuren folgt prinzipiell folgenden Reaktionen: Veresterung zu Triglyzeriden, Phosphatiden und anderen Estern; Kettenverlängerung, Desaturierung und oxidativer Abbau. Eine Neusynthese von Fettsäuren, z. B. aus Glukose (= Lipacidogenese), erfolgt fast ausschließlich in der Leber und ist nur begrenzt möglich. Ein wichtiger Stoffwechselweg für die Energieversorgung ist die Bildung von Ketonkörpern aus Fettsäuren. Diese erfolgt ausschließlich in der Leber. Primär handelt sich dabei um eine physiologische Reaktion, die gut wasserlösliche und gut zellmembrangängige Substrate für nahezu alle Organe zur Verfügung stellt. Beim Fasten, wenn die Energiezufuhr von außen unterbrochen ist und die begrenzten Vorräte an Glukose und Aminosäuren für das Gehirn und für wichtige Synthesen geschont werden sollen, werden bereits zu Beginn Ketonkörper, welche in der Leber aus Fettsäuren des Fettgewebes gebildet werden, von Herz und Skelett, Muskulatur sowie der Niere verwertet. Nach einigen Tagen Fasten lernt auch das Gehirn, Ketonkörper zu verbrennen, und ist nur auf diese Weise in der Lage, bei begrenztem Glukosezufluß aus der Glukoneogenese längere Fastenperioden zu überstehen.

Gesättigte Fettsäuren

Gesättigte Fettsäuren finden sich in Lebensmitteln tierischer und pflanzlicher Herkunft. Auch im menschlichen Körper werden sie mit einer Kettenlänge von 12–18 C-Atomen synthetisiert und in Zellmembranen, aber auch im Fettgewebe eingebaut. Ihr höherer Schmelzpunkt trägt zur richtigen Konsistenz von Membranen und sonstigen Strukturen bei.

Mittelkettige Fettsäuren

Mittelkettige Fettsäuren (8 und 10 C-Atome) kommen physiologischerweise im menschlichen Blut nicht vor. Wegen ihrer guten Resorbierbarkeit im Darm ist ihre günstige Wirkung als Diätfett bei einer Malabsorption erwiesen. Wegen des Abtransports über die Pfortader zur Leber sind sowohl mittelkettige Triglyzeride auch als Diätfett bei einem Mangel an Lipoproteinlipase von großem Nutzen. Wegen der niedrigeren Schmelz- und Siedepunkte sind mittelkettige Fettsäuren als Streichfett und zum Garen bei hohen Temperaturen nicht so gut geeignet. Da mittelkettige Fettsäuren im Vergleich zu langkettigen in der Leber und im Muskel bevorzugt oxidiert werden, finden sie auch in der parenteralen Ernährung Verwendung.

Ungesättigte Fettsäuren

Ungesättigte Fettsäuren haben einen niedrigeren Schmelzpunkt und tragen deshalb zur Fluidität und Funktion von zellulären Membranen bei. Der Körper kann aus gesättigten Fettsäuren einfach ungesättigte Fettsäuren (z. B. Ölsäure) bilden und so die Beschaffenheit von Zellstrukturen regulieren. Ölsäure hat den Vorteil, daß sie im Gegensatz zu den gesättigten Fettsäuren in der Nahrung die Cholesterinkonzentration im Plasma nicht anhebt.

Trans-Fettsäuren

Ungesättigte Fettsäuren liegen normalerweise in der cis-Form vor. Bei der Raffination von Speisefetten, aber auch durch bakterielle Einwirkungen im Pansen des Wiederkäuers entstehen zum Teil trans-Fettsäuren, die vom Menschen z. B. mit Margarine und Butter aufgenommen werden. trans-Fettsäuren heben LDL-Cholesterin an und senken gleichzeitig HDL-Cholesterin im Plasma. Solange die Menge von trans-Fettsäuren (derzeit im Durchschnitt 2 g/d) nicht zu groß ist, hat dies keine nachteiligen Wirkungen, da auch im Körper beim Abbau von mehrfach ungesättigten Fettsäuren trans-Fettsäuren als Zwischenstufen auftreten. Bestimmten Trans-Fettsäuren, den konjugierten Linolsäuren (CLA), werden sogar antikanzerogene und antiatherogene Eigenschaften nachgesagt.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren haben als *essentielle Fettsäuren* wichtige Funktionen. In ein Fettsäuremolekül können zwar zusätzliche Doppelbindungen eingeführt werden, diese Desaturierung erfolgt jedoch nur ab dem Kohlenstoffatom C 9 in Richtung auf die Carboxylgruppe. Aus diesem Grund haben alle ungesättigten Fettsäuren das gleiche Methylende wie ihre Stamm-Fettsäure. Entsprechend der Position der ersten Doppelbindung, vom Methylende an gezählt, spricht man von n-3, n-6 oder n-9 Fettsäuren bzw. $\omega-3$, $\omega-6$, $\omega-9$ Fettsäuren. Ölsäure (C 18 : 1, n-9) kann im Organismus gebildet werden. Linolsäure (C 18 : 2, n-6) und die α-Linolensäure (C 18 : 3, n-3) sind essentielle Fettsäuren, d. h. sie können im Organismus nicht gebildet und müssen mit der Nahrung zugeführt werden. Aus diesen Stamm-Fettsäuren entstehen im Körper weitere mehrfach ungesättigte Fettsäuren (s. Abb. 11.4). Diese bilden dann wichtige Vorläufer für die Synthese von Eikosanoiden, z. B. von Prostaglandinen, Thromboxanen, Prostazyklinen und Leukotrienen. Zu deren Wirkungen siehe Abbildung 11.9.

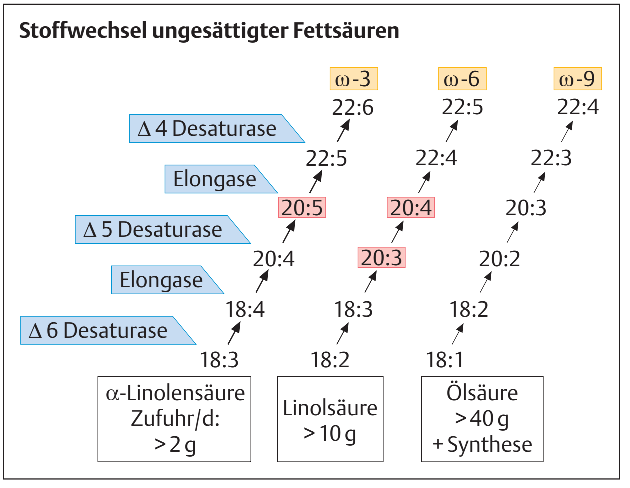


Abb. 11.4 Synthese mehrfach ungesättigter Fettsäuren. Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit roter Umrandung sind Ausgangssubstanzen für die Eikosanoidsynthese.

Ballaststoffe

Als Ballaststoffe werden in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft enthaltene Strukturbestandteile bezeichnet, die mit körpereigenen Enzymen nicht gespalten werden können (s. Abb. 11.5). Ballaststoffe haben wichtige Funktionen bei der Sekretion von Verdauungssäften und der Resorption von Nährstoffen, sie beeinflussen außerdem die Darmmotilität und damit den Stuhlgang.
Von ihrer Struktur her sind Ballaststoffe Polysaccharide (Zellulose, Hemizellulose, Lignin oder Pektin), Nicht-Stärkepolysaccharide (Inulin, Methylzellulose) und resistente Stärke (Stärke in krystalliner Struktur). Man unterscheidet in Wasser lösliche (Pektine und andere Quellstoffe, lösliche Hemizellulosen) und unlösliche Ballaststoffe (Zellulose, unlösliche Hemizellulosen, Lignin).

Eigenschaften

- Quellfähigkeit durch Aufnahme von Wasser. Dadurch wird das Stuhlvolumen erhöht, die Peristaltik aktiviert, die Passage beschleunigt, die Kontaktzeit verkürzt, der Druck im Darmlumen gesenkt und das Bakterienwachstum begünstigt. Kleie kann durch Quellen das Vierfache ihres Gewichts als Wasser binden.

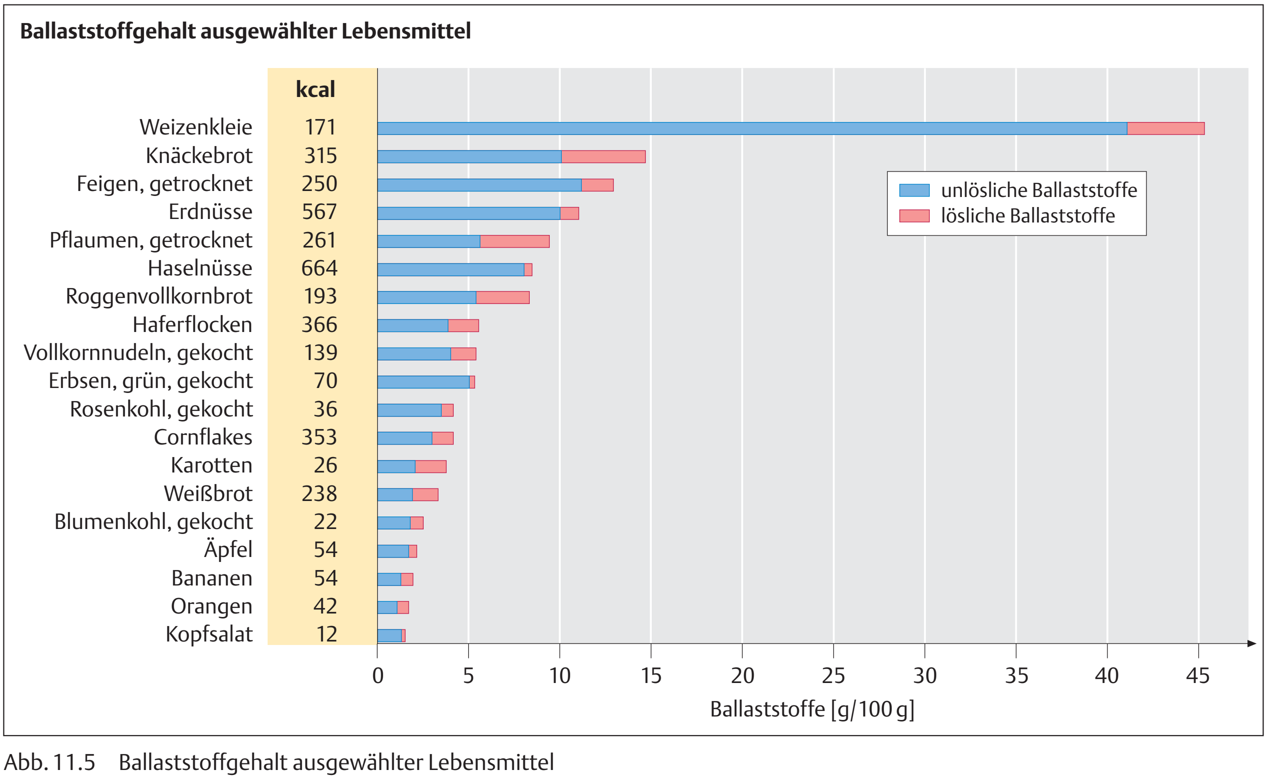


Abb. 11.5 Ballaststoffgehalt ausgewählter Lebensmittel

- Ionenaustauscher-Funktion (Phytinsäure, Tannin)
- Bindung von Gallensäuren (Lignin, Pektine, Alginate)
- Änderung der Fäzesviskosität (Guar, Pektin)
- geringe Energiedichte und hoher Sättigungseffekt, damit der Fettsucht entgegenwirkend
- Verzögerung der Resorption von Glukose und Bindung von Cholesterin, damit Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes oder Hyperlipidämie vorbeugend (Guar, Pektin)

Nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung beträgt der Richtwert für die Zufuhr von Ballaststoffen mindestens 30 g/d.

Vitamine

Vitamine sind niedermolekulare organische Verbindungen, die als Biokatalysatoren für Stoffwechsel, Wachstum und Fortpflanzung benötigt werden. Da der Körper Vitamine überhaupt nicht oder nicht in genügender Menge bildet, müssen Vitamine bzw. Provitamine regelmäßig zugeführt werden. Eine grobe Einteilung erfolgt üblicherweise nach ihren Löslichkeitseigenschaften in wasserlösliche und fettlösliche Vitamine (A, D, E, K; s. Tab. 11.9).

Tab. 11.9 **Fett- und wasserlösliche Vitamine**

Vitamin	physiologische Funktion	Mangelsymptome	Toxizität
Vitamin A (Retinol)	Produktion von Rhodopsin (Sehpurpur), Aufbau und Erhaltung der epithelialen Gewebe (Haut, Schleimhäute), Erhöhung der Resistenz gegenüber Infektionen, Wachstum, Reproduktion	Herabsetzung des Dämmerungssehens, Nachtblindheit, Funktionsstörungen von Haut und Schleimhäuten, nach **Xerophthalmie Erblindung**, Wachstumsverzögerung, männliche Sterilität	Kopfschmerzen in Okzipitalregion, Hautschuppung, Schleimhautrhagaden, Knochen- und Gelenkschmerzen, Hyperkalzämie, Hepatomegalie
Vitamin D (Kalziferol) hat hormonähnliche Wirkung Kalziferol kann unter der Einwirkung von UV-Licht auch in der Haut des Menschen gebildet werden. In Leber und Niere entsteht daraus das eigentlich wirksame Kalzitriol	fördert die Resorption und Verwertung von Kalzium und Phosphor, Erhaltung der Knochensubstanz	Erwachsene: **Osteomalazie** (Hypokalz- und Hypophosphatämie, pathologische Frakturen) Kinder: **Rachitis**, Knochendeformationen durch Vergrößerung der Epiphysenwachstumsfuge, gehemmtes Wachstum	Kopf- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, Störungen im Gastrointestinaltrakt, Hyperkalzämie, Einschränkung der Nierenfunktion, Nephrokalzinose, Wachstumsstoß bei Kindern
Vitamin E (Tokopherol)	Antioxidationsmittel für ungesättigte Fettsäuren, Schutz von Zellmembranen	Anämie, Störungen des Nerven- und Muskelstoffwechsels sowie der Gefäßpermeabilität	
Vitamin K (Phyllochinon)	aktiviert die Synthese von Blutgerinnungsfaktoren (V, VII, IX und X), stimuliert Bildung von Osteokalzin für Knochen, Bildung z. T. durch Darmbakterien	Blutungen, Ekchymosen, Prothrombinzeit (Quick) verlängert, Hämorrhagien beim Neugeborenen, Osteoporose	
Lebensmittel- und andere Quellen: – Vitamin A: Leber, Milchprodukte, Eigelb, grüne und gelbe Gemüse, gelbe Früchte – Vitamin D: Milchprodukte, Lebertran, Sonnenlicht auf der Haut – Vitamin E: Pflanzliche Öle, Weizenkeimöl, Erdnüsse, Vollkornprodukte, Blattgemüse – Vitamin K: Käse, Eigelb, Leber, grüne Blattgemüse, Synthese durch Darmbakterien		**Empfehlungen für gesunde Erwachsene (nach DGE):** – Vitamin A: Männer 1000 µg, Frauen 800 µg Retinoläquivalente – Vitamin D: Männer 5 µg, Frauen 5 µg – Vitamin E: Männer 12 mg, Frauen 12 mg α-Tokopheroläquivalente – Vitamin K: Männer 70–80 µg, Frauen 60–65 µg	
Vitamin B_1 (Thiamin)	Kohlenhydratstoffwechsel (Dekarboxilierung von α-Ketosäuren der Transketolasereaktion)	**„nasse Beriberi“:** Kardiomegalie, Tachykardie, Herzversagen **„trockene Beriberi“:** periphere Polyneuropathie mit Parästhesien, Hypästhesie, Anästhesie **„akuter Shoshin“:** Metabolische Azidose , Herzversagen **alkoholische Polyneuropathie:** Myelopathie, zerebellare Zeichen, Anorexie, Hypothermie **Wernicke-Korsakow-Syndrom:** Konfabulation, Desorientiertheit, Ophthalmoplegie, zerebellare Ataxie	

Tab. 11.9 *Fortsetzung*

Vitamin	physiologische Funktion	Mangelsymptome	Toxizität
Vitamin B_2 (Riboflavin)	Gesamtstoffwechsel (Koenzym der Flavoproteine)	**Entzündungen der Schleimhaut:** Stomatitis, Cheilosis, Himbeerzunge, Atrophie der Zungenpapillen, Blepharitis angularis, Rhagaden, Seborrhoe	
Vitamin B_6 (Pyridoxin)	Gesamtstoffwechsel (Kofaktor zahlreicher Reaktionen, hauptsächlich im Aminosäurestoffwechsel)	erniedrigte Serumspiegel bei Schwangerschaft und Einnahme oraler Kontrazeptiva. Veränderungen von Haut und Schleimhaut (Dermatitis an Mund und Augen), Krampfneigung, mikrozytäre Anämie	
Vitamin B_{12} (Kobalamin)	Gesamtstoffwechsel / z. B. Methylgruppentransfer, Synthese von Purinen, Histidin, Methionin	megaloblastäre Anämie **(perniziöse Anämie), funikuläre Myelose,** periphere Neuropathie, Stomatitis, Glossitis	
Niacin (Nicotinamid)	Gesamtstoffwechsel (Komponente von NAD und NADH, die bei Glykolyse und Zellatmung beteiligt sind)	**Pellagra:** Diarrhoe, Dermatitis, Demenz, scharlachrote Zunge, atrophe Zungenpapillen, Hautpigmentierung, schuppende Dermatitis, Störungen von Herz- und ZNS-Funktion.	Bei Überdosierung Hautrötung, cholestatische Hepatitis, Störung der Glukosetoleranz, Hyperurikämie
Folsäure	Gesamtstoffwechsel (Formylgruppentransfer, Methylgruppentransfer)	megaloblastäre **Anämie**, Panzytopenie, Hyperhomocysteinämie, **Neuralrohrdefekt**	
Biotin	Gesamtstoffwechsel (Kofaktor für Karboxylaseenzyme, die am Stoffwechsel von Fettsäuren, Kohlenhydraten, Proteinen und Cholesterin beteiligt sind)	Dermatitis, atrophe Zungenpapillen, Hypercholesterinämie, EKG-Abnormitäten	
Pantothensäure	Gesamtstoffwechsel (am Aufbau des Koenzyms A beteiligt, welches für die Synthese von Fettsäuren, Cholesterin und den Fett-, Kohlenhydrat- und Aminosäurenstoffwechsel gebraucht wird)	nur experimentell: abdominale Beschwerden, periphere Neuropathie, Krämpfe	
Nahrungsmittelquellen: – Vitamin B_1: Schweine- und Rindfleisch, Leber, Vollkorn, Hülsenfrüchte – Vitamin B_2: Milch, Leber, Getreide – Vitamin B_6: Weizen, Mais, Fleisch, Leber – Vitamin B_{12}: Leber, Fleisch, Milchprodukte, Eier – Niacin: Fleisch, Erdnüsse – Folsäure: Leber, grüne Blattgemüse – Biotin: Eigelb, Leber, Synthese durch Darmbakterien – Pantothensäure: Leber, Ei, Milch		**Empfehlungen für gesunde Erwachsene (nach DGE):** – Vitamin B_1: Männer 1,3–1,4 mg, Frauen 1,1–1,2 mg – Vitamin B_2: Männer 1,7–1,8 mg, Frauen 1,5–1,7 mg – Vitamin B_6: Männer 1,8–2,0 mg, Frauen 1,6–1,8 mg – Vitamin B_{12}: Männer 3,0 µg, Frauen 3,0 µg – Niacin: Männer 18–20 mg, Frauen 15–16 mg Niacinäquivalente – Folsäure: Männer 400 µg, Frauen 400 µg, perikonzeptionell 400 µg Folsäureäquivalente zusätzlich zur Prophylaxe eines Neuralrohrdefekts – Biotin: Männer 30–100 µg, Frauen 30–100 µg – Pantothensäure: Männer 6 mg, Frauen 6 mg	
Vitamin C	Antioxidans Kollagenbiosynthese Gesamtstoffwechsel: – steigert Fe-Resorption – hemmt Cu-Resorption – hilft bei der Bildung aktiver Verbindungen aus Tetrahydrofolsäure – Beteiligung an der Synthese der Steroidhormone in der NNR verbesserte Bioverfügbarkeit von Fe und Folsäure	**Skorbut:** Zahnfleischbluten, Gingivitis, Zahnausfall, Petechien, Hämatome, follikuläre Hyperkeratose, verschlechterte Wundheilung, erhöhte Infektanfälligkeit, verminderte Reaktion auf Streß	gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe), Oxalatsteinbildung
Nahrungsmittelquellen: frische Früchte, besonders Zitrusfrüchte, Tomaten, Kohl, Kartoffeln, Chilischoten, Brokkoli		**Empfehlungen für gesunde Erwachsene (nach DGE):** Männer und Frauen 75 mg	

Wasserlösliche Vitamine können problemlos resorbiert, transportiert und ausgeschieden, aber nur in geringen Mengen gespeichert werden (Ausnahme Vitamin B_{12}). Die gespeicherte Menge entspricht im wesentlichen dem Apoenzym-Pool; was darüber hinausgeht, wird ausgeschieden. Die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K benötigen für Resorption, Transport, Metabolisierung und Ausscheidung komplizierte Hilfsmechanismen, werden dafür aber sehr gut gespeichert. Angaben zu Ursachen von Vitaminmangel und Reservekapazitäten des Menschen siehe Tabelle 11.30 und 11.31.

Präventiv wirksame Dosen von Vitaminen

Für antioxidativ wirksame Vitamine wie Vitamin E, C und β-Karotin werden in höheren Dosen auch präventive Wirkungen postuliert.

Hypervitaminosen

Die meisten Vitamine verursachen bei einer überhöhten Zufuhr, d. h. dem Vielfachen des täglichen Bedarfs, kaum pathologische Veränderungen (s. Tab. 11.9). Doch muß man in der heutigen Zeit, in der Vitamine ohne Rezept in großen Mengen vom Laien gekauft werden, mit unerwünschten Wirkungen und auch Wechselwirkungen mit anderen Nährstoffen rechnen. Dieses Risiko ist bei den fettlöslichen Vitaminen A und D besonders groß.

Mineralstoffe

Mineralstoffe sind ebenfalls essentielle Nährstoffe und müssen dem Körper in ausreichender Menge zugeführt werden. Je nachdem, in welcher Menge Mineralstoffe im Körper vorkommen, unterscheidet man Mengenelemente wie Natrium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Kalzium und Phosphat oder Spurenelemente wie Eisen, Kupfer, Zink, Jod u. a.

Mineralstoffe sind an der Aufrechterhaltung
- des osmotischen Drucks
- der Elektroneutralität

sowie
- an Puffersystemen
- am Reizleitungssytem
- an Enzymaktivitäten
- an der Strukturbildung von Knochen und Zähnen

beteiligt. Wichtige Angaben zu Funktionen, Vorrat und Verteilung im Körper sowie Vorkommen in Lebensmitteln siehe Tabelle 11.10.

Tab. 11.10 **Mengen- und Spurenelemente (empfohlene Zufuhr bei 19–24jährigen)**

Mengenelemente					
Mengenelement	**Funktionen**	**empfohlene Zufuhr/d**		**hauptsächliche Mangelerscheinungen**	**für Versorgung wichtige Lebensmittel**
		Männer	**Frauen**		
Natrium (NA)	osmotischer Druck (extrazellulär) Bioelektrizität Enzymaktivität	550 mg		Adynamie, Hypotonie	gesalzene Lebensmittel, Wurst, Brot
Kalium (K)	osmotischer Druck (intrazellulär) Bioelektrizität Enzymaktivität	2000 mg		Adynamie Herzrhythmusstörung	pflanzliche Lebensmittel, Bananen, Orangen
Chlor (Cl)	osmotischer Druck (extrazellulär) HCl im Magensaft	830 mg		hypochlorämische Alkalose	gesalzene Lebensmittel, Wurst, Brot
Kalzium (Ca)	Bestandteil von Knochen und Zähnen neuromuskuläre Erregbarkeit Muskelkontraktion Zellaktivierung Blutgerinnung	1000 mg		Tetanie, Knochenentkalkung	Milch und Milchprodukte, Gemüse, Obst
Magnesium (Mg)	Enzymaktivierung neuromuskuläre Erregbarkeit Bestandteil des Knochens	350 mg	300 mg	Parästhesien, Muskelkrämpfe	Gemüse, Hülsenfrüchte, Fisch, Geflügel
Phosphor (P)	Bestandteil von Knochen, Zähnen und Zellstrukturen energiereiche Phosphate Membrantransport Puffer	1500 mg*		Adynamie	Milch und Milchprodukte, Fleisch, Fisch, Ei, Getreideprodukte

Tab. 11.10 *Fortsetzung*

Spurenelemente

Spurenelement	Funktionen	empfohlene Zufuhr/d Männer	Frauen	hauptsächliche Mangelerscheinungen	für Versorgung wichtige Lebensmittel
Eisen (Fe)	Sauerstofftransport	10 mg	15 mg	mikrozytäre Anämie, Haarausfall, Brüchigkeit der Fingernägel	Fleisch, Gemüse
Zink (Zn)	Bestandteil von Enzymen stabilisiert Zellmembranen Bestandteil von Insulin	15 mg	12 mg	Wachstumsstörungen, Haarausfall, Dermatitis, verzögerte Wundheilung, Störungen des Geruchsinns, Acrodermatitis enteropathica	Fleisch, Leber, Hülsenfrüchte, Nüsse, Getreideprodukte
Kupfer (Cu)	Bestandteil von Oxidasen Bindegewebsstoffwechsel Bestandteil von Ferrioxidase I	1,5–3,0 mg**		mikrozytäre Anämie, Wachstumsstörungen, Leukopenie, Diarrhoe, Brüchigkeit der Knochen, Menkes' kinky hair disease	Leber, Fleisch, Hülsenfrüchte
Jod (J)	Bestandteil der Schilddrüsenhormone	200 µg		Hypothyreose Kretinismus	Seefisch, Milch, Jodsalz
Mangan (Mn)	Bestandteil von Enzymen (Pyruvat Carboxylase) Biosynthese von Proteoglykanen	2,0–5,0 mg**		Sterilität Knochenmißbildung Chondrodystrophie (beim Menschen nicht bekannt)	Leber, Fleisch, Bohnen, Erbsen, Getreideprodukte
Chrom (Cr)	„Glukosetoleranzfaktor"	50–200 µg**		Wachstumsstörungen, Störungen des Glukosestoffwechsels (beim Menschen nicht bekannt)	Leber, Fleisch, Getreideprodukte, Gemüse
Kobalt (Co)	Bestandteil von Vitamin B_{12}	siehe Vitamin B_{12}		makrozytäre Anämie	Leber, Fleisch, Bohnen, Getreideprodukte
Selen (Se)	Bestandteil der Glutathionperoxidase	20–100 µg**		Kardiomyopathie, Skelettmyopathie	Fleisch, Leber, Seefisch, Getreideprodukte, Tee

* obligate Zufuhr
** Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr

Wasser

Wasser ist der Nährstoff, ohne den der Mensch bereits nach 2–3 Tagen in ernste gesundheitliche Probleme kommt. Der Körper des erwachsenen Menschen besteht zu 60 % aus Wasser. Wasser hat
- als Lösungs- und Transportmittel
- als Bestandteil zellulärer und subzellulärer Strukturen sowie
- als Reaktionspartner der meisten Stoffwechselprozesse

lebenswichtige Funktionen; daneben ist Wasser auch an der Regulation des Wärmehaushalts beteiligt. Für die Aufrechterhaltung der Körperfunktionen ist deshalb ein ausgeglichener Wasserhaushalt notwendig (s. Tab. 11.11).
Wasser kann in flüssiger Form, als präformiertes Wasser in Lebensmitteln (Zwieback 7 %, Brot 40 %, Fleisch 60 %, Obst/Gemüse bis zu 95 %) und als chemisch gebundenes Wasser, das bei der Oxidation der Nährstoffe freigesetzt wird, vom Körper aufgenommen werden. Der größte Teil des Wassers

Tab. 11.11 **Wasserbilanz (ml/d) – Erwachsene** [1]

Wasseraufnahme		Wasserabgabe	
– Getränke	1300	– Urin [5]	1300
– Wasser in fester Nahrung [2]	800	– Stuhl	150
– Oxidationswasser [3]	300	– Haut	500
		– Lunge	450
Gesamtwasseraufnahme [4]	2400	Gesamtwasserabgabe	2400

[1] 2400 kcal, 73 kg
[2] 0,33 ml/kcal
[3] Protein 54 g/Tag (9 % der Gesamtenergie), Fett 70 g/Tag (27 %), Kohlenhydrate 370 g/Tag (63 %)
[4] 1 ml/kcal
[5] Urinvolumen entspricht Trinkvolumen

(50–80%) wird über die Nieren und den Darm ausgeschieden, ein Teil verdunstet über Lungen und Haut (perspiratio insensibilis) oder wird bei erhöhter körperlicher Aktivität zusätzlich als Schweiß abgegeben.

Säuren und Basen

Der pH-Wert im intrazellulären und extrazellulären Raum bestimmt die physiologischen Eigenschaften von Strukturen und Funktionen der Zellen. Puffersysteme (Bikarbonat, Eiweiß, Phosphat) halten den pH-Wert im Blut und im Gewebe konstant zwischen 7,39–7,45. Die Pufferkapazität ist so groß, daß bei normaler Funktion der Puffersysteme und der daran beteiligten Organe (Lunge, Nieren) und bei ausreichender Wasserzufuhr auch durch extrem einseitige Ernährung (z.B. Null-Diät über mehrere Monate) der Säure-Basen-Haushalt nicht entgleisen kann. Eine „Übersäuerung" durch Ernährung gibt es bei ausreichender Wasser- und Elektrolytzufuhr nicht!

Die Abhängigkeit des pH-Werts im Urin von der Ernährung ist bei der Prophylaxe und der Behandlung von Nierensteinen von Interesse. Entscheidend ist der Gehalt der jeweils verzehrten Lebensmittel an anorganischen Kationen oder Anionen. Da der organische Anteil (z.B. Zitronensäure) verstoffwechselt und der anorganische Anteil über die Nieren ausgeschieden wird, werden im Urin entweder Hydroxylionen oder Wasserstoffionen gefunden. Dadurch wird ein vorwiegend neutraler Urin bei vegetarischer Ernährung bzw. ein eher saurer Urin bei gemischter Kost verständlich.

Alkohol

Alkohol zählt zu den Genußmitteln, wird aber häufig in Mengen aufgenommen, die vor allem kalorisch und toxisch zu Buche schlagen. Alkohol muß als leerer Energieträger, d.h. mit einem Defizit an essentiellen Nährstoffen, eingestuft werden. Die zusätzlichen Kalorien, die mit dem Alkohol aufgenommen werden, tragen wesentlich zur Überernährung der Bevölkerung bei. Der Alkoholgehalt wird in Volumenprozent angegeben; mit dem Korrekturfaktor von 0,79 (Dichte des Alkohols) läßt sich die Alkoholmenge in g/100 ml berechnen (s. Tab. 11.12).

Tab. 11.12 **Alkoholgehalt verschiedener Getränke**

	Vol.-%
Leichtbier	2
Weißbier	3
Export	4
Märzen, Bock	4,5–5,5
Porter, Ale	6–7
Apfelwein	5–6
deutsche Tafelweine (Mosel, Rhein, Pfalz)	7–10
Spätlesen	9–12
Burgunder, Bordeaux	10–12
Schaumweine	7–10
Wermut	14
Portwein	15–17
Liköre	24–42
Cognac	38
Steinhäger, Obstwässer	35–45
Whisky	40–45
Wodka	40–50
Arrak	50–52
Rum	40–70

Physiologie

Die Resorption von Alkohol erfolgt im oberen Gastrointestinaltrakt. Alkohol in kleinen Mengen (Aperitif) fördert die Magensaftsekretion und damit die Verdauung, Alkohol in großen Mengen hemmt die Magenentleerung. Aus dem Blut wird Alkohol im Durchschnitt mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/kgKG und Stunde entfernt, das entspricht bis zu 160 g Alkohol/24 h. Es bestehen jedoch beachtliche individuelle Schwankungen. Weniger als 5% des aufgenommenen Alkohols werden über die Niere und die Lunge ausgeschieden, über 95% werden abgebaut, und zwar ausschließlich in der Leber und im wesentlichen durch die Alkoholdehydrogenase. Zusätzliche Abbauwege spielen keine große Rolle. Wirkungen des Nährstoffs Alkohol auf den Stoffwechsel:

- Risiko einer Hypoglykämie
- vermehrte Synthese von Triglyzeriden in der Leber
- Hemmung des Triglyzeridabbaus im Plasma
- vermehrte Synthese von Harnsäure in der Leber
- akut: Hemmung der Lipoproteinlipase im Plasma
  chronisch: Aktivierung der Lipoproteinlipase, Abfall von LDL-Cholesterin, Anstieg des HDL-Cholesterins im Plasma, Hemmung der Thrombozytenaggregation, Steigerung der Fibrinolyse
- Anhebung des Blutdrucks

Pathophysiologie

Die akuten Wirkungen des Alkohols auf Stimmung bzw. körperliche und geistige Leistungsfähigkeit sind bekannt und haben vor allem im Straßenverkehr oft fatale Folgen. Für die Gesundheit wesentlich schädlicher ist der chronische Alkoholabusus mit einer Erhöhung des Krebsrisikos (bereits ab 20 g/d), vor allem im oberen Magen-Darm-Trakt, und einer generellen Schädigung aller Organe (bereits ab 40 g/d). Frauen müssen bereits ab der Hälfte der genannten Mengen mit diesen Folgen rechnen. In geringen Mengen wirkt Alkohol auch koronarprotektiv durch die genannten Wirkungen auf die Lipoproteine im Plasma, die Thrombozytenaggregation und die Fibrinolyse. Die Risiken einer Sucht und der Verkehrsuntüchtigkeit dürfen aber, speziell bei jüngeren Menschen, nicht übersehen werden.

Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr

Nationale wissenschaftliche Gesellschaften wie die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) formulieren die wünschenswerte Höhe der Zufuhr von Nährstoffen.
Dazu ist es erforderlich, für die einzelnen Nährstoffe Kriterien der Bedarfsdeckung festzulegen. Unter der Annahme einer Normalverteilung der Bedarfszahlen muß der durchschnittliche Bedarfswert einer Personengruppe um die zweifache Standardabweichung erhöht werden, um den Bedarf bei nahezu 98% dieser Population zu decken und vor ernährungsbedingten Gesundheitsschäden zu schützen. Mit Ausnahme von Eiweiß ist der Nährstoffbedarf im allgemeinen statistisch nicht gleichmäßig verteilt. Um den bei den einzelnen Nährstoffen nach verschiedenen Kriterien ermittelten Werten des *Durchschnittsbedarfs* gerecht zu werden, gibt man gewöhnlich an Stelle der zweifachen Standardabweichungen einen *Sicherheitszuschlag* von 20–30 (bis 50)% des Durchschnittsbedarfs hinzu, der in seiner Größe einer hypothetischen doppelten Standardabweichung nahekommt. Der so erhaltene Zahlenwert wird als *„Empfehlung"* ausgesprochen. Daneben gibt es für Nährstoffe, deren Bedarf nicht mit der wünschenswerten Genauigkeit bestimmt werden kann, „Schätzwerte" wie für einige Spurenelemente oder, *„Richtwerte"* im Sinne einer Orientierungshilfe wie beispielsweise für Wasser, Fette oder Ballaststoffe. Die Empfehlungen, die von internationalen Gremien und in verschiedenen Ländern herausgegeben werden, weichen gelegentlich voneinander ab, da hierbei nicht nur die verschiedenen Lebenssituationen, sondern auch die unterschiedlichen Gesichtspunkte der Gesundheitspolitik zum Tragen kommen.
Die bisherigen Empfehlungen zur wünschenswerten Zufuhr von Nährstoffen waren überwiegend auf die Verhütung von Mangelkrankheiten ausgerichtet. Neuerdings werden zusätzlich höhere Zahlenwerte formuliert, die auch die präventiven Aspekte im Sinn einer Verhütung von Zivilisationskrankheiten berücksichtigen.
Mit noch höherer Zufuhr steigt aber auch das Risiko der Toxizität von Nährstoffen (s. Abb. 11.6), so daß auch eine tolerierbare obere Grenze der Zufuhr angegeben werden muß.

Nährstoffdichte
Für die ernährungsphysiologische Bewertung von Lebensmitteln erweist sich, angesichts unserer zu energiereichen Ernährung, die Verwendung der Bezugsgröße „Nährstoffdichte" als besonders nützlich. Unter *Nährstoffdichte* wird der Gehalt an essentiellen Nährstoffen pro Energiegehalt des jeweiligen Lebensmittels verstanden. Der Vergleich der Nährstoffdichte eines Lebensmittels mit der Nährstoffdichte in den Empfehlungen erlaubt die ernährungsphysiologische Bewertung eines einzelnen Lebensmittels wie auch der gesamten Ernährung einer Einzelperson oder einer Gruppe.

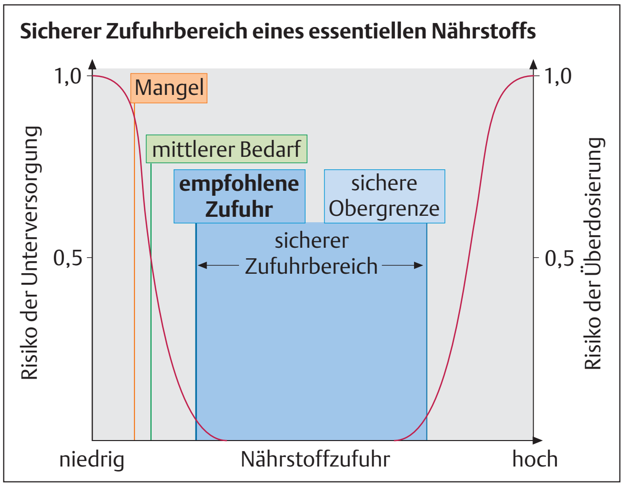


Abb. 11.6 Sicherer Zufuhrbereich eines essentiellen Nährstoffs

11.1.3 Vollwertige Ernährung

Vollwertige Ernährung besteht aus einem ausgewogenen und ausreichenden Angebot aller essentiellen Nährstoffe und einer dem Energieverbrauch angepaßten Energiemenge. Eine vollwertige Ernährung ist nicht nur die Voraussetzung für Gesundheit, Leistungsfähigkeit und Wohlergehen sowie die Prävention von Krankheiten, sondern auch für den kranken Organismus die beste Voraussetzung, eine Krankheit zu überwinden.
Je größer die Vielfalt der verzehrten Lebensmittel, desto leichter läßt sich eine vollwertige Kost verwirklichen. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat für eine vollwertige Ernährung 10 Regeln formuliert, die hier zu fünf Leitsätzen zusammengefaßt sind (s. Tab. 11.13). Im Ernährungskreis der DGE ist das Lebensmittelangebot auf 7 Gruppen verteilt (s. Abb. 11.7). Man sollte möglichst regelmäßig Lebensmittel aus allen Gruppen verzehren, aber innerhalb der Gruppen die Lebensmittel häufig wechseln.

Hinweis
Eine einseitige Bevorzugung bestimmter Lebensmittel, z. B. von Fleisch oder Fleischwaren bei jeder Mahlzeit, ist nicht zu empfehlen, da so die Belastung mit weniger erwünschten Inhaltstoffen wie Fett, Cholesterin oder Purinen unnötig wächst. Lebensmittel pflanzlicher Herkunft bringen demgegenüber Vorteile wie eine geringere Energiedichte, mehr Ballaststoffe, Mineralstoffe und auch eine Bevorzugung bestimmter Vitamine und auch sekundärer Pflanzenstoffe. Alkohol, Fett und Zucker enthalten vorwiegend Energie ohne die für deren Verstoffwechslung notwendigen essentiellen Nährstoffe. Man nennt sie deshalb „leere" Energieträger. Die Herkunft der Lebensmittel aus konventionellem oder alternativem Anbau spielt für den Nährstoffgehalt nur eine geringe Rolle. Wichtig dafür sind kurze Lager- und Transportzeiten sowie eine nährstoffschonende Zubereitung der Lebensmittel.

Tab. 11.13 **5 Leitsätze zur vollwertigen Ernährung (Deutsche Gesellschaft für Ernährung)**

Vollwertig essen mit der DGE

vielseitig – aber nicht zu viel
- denn abwechslungsreiche Kost schmeckt, sättigt und ist vollwertig

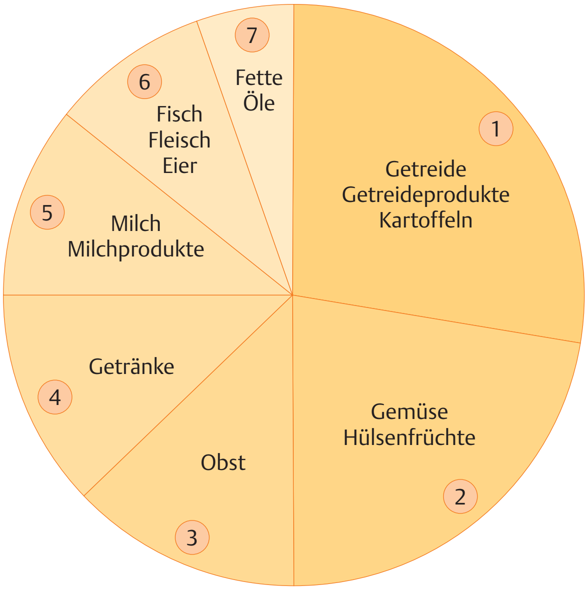
mehr Vollkornprodukte, reichlich frisches Obst, Gemüse und Kartoffeln
- denn sie liefern wichtige Nährstoffe und Ballaststoffe

sparsam bei Fett, Zucker und Salz
- denn das Fett macht fett
- Zucker macht Karies
- Salz erhöht den Blutdruck
- Kräuter und Gewürze verbessern den Eigengeschmack der Speisen

Trinken mit Verstand
- denn der Körper benötigt etwa 2 l Wasser pro Tag
- decken Sie den Flüssigkeitsbedarf mit Wasser
- trinken Sie alkoholische Getränke nicht in Mengen, sondern nach Qualität

Garen Sie Ihre Speisen kurz mit wenig Wasser und wenig Fett
- so bleiben Nährstoffe und Eigengeschmack der Speisen erhalten

Ernährungskreis (DGE)



Wenn Sie Ihre Lebensmittel in der richtigen Menge aus allen 7 Gruppen auswählen und auf Frische und Abwechslung achten, ernähren Sie sich vollwertig.

Wählen Sie täglich und reichlich Lebensmittel aus den Gruppen 1 – 5; essen Sie weniger Lebensmittel aus den Gruppen 6 und 7; wechseln Sie vor allem bei der Wahl von Lebensmitteln aus der Gruppe 6 konsequent ab.

Abb. 11.7 Der Ernährungskreis – Tägliche Checkliste

Ernährung in besonderen Lebenssituationen

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit bedeuten eine Stoffwechselumstellung (s. Plus 11.8), weshalb Mutter und Kind ausreichend mit essentiellen Nährstoffen und einem Mehr an Energie versorgt werden müssen (s. Tab. 11.14).
Ein normales Ausgangsgewicht der Mutter, eine Gewichtszunahme von ca. 11 kg im Laufe der Schwangerschaft und eine ausgewogene Ernährung sind wichtige Voraussetzungen für einen ungestörten Schwangerschaftsverlauf. Der Mehrbedarf an Energie liegt in der zweiten Schwangerschaftshälfte bei etwa 300 kcal/d; das Körpergewicht sollte durch Gewichtskontrollen gesteuert werden. Bei der Auswahl der Lebensmittel sollte auf eine hohe Nährstoffdichte geachtet werden, da auch der Bedarf an essentiellen Nährstoffen erhöht ist.
Für die Stillzeit gibt die DGE als Richtwert bis zu 650 kcal/d zusätzlich an, eine andere Faustregel lautet 100 kcal/100 ml Muttermilch. Eine energetisch unzureichende Ernährung ändert die Quantität und Qualität der Frauenmilch, sie verkürzt auch die Dauer der Stillzeit. Während der Stillzeit sollte die Mutter die gleiche Menge an Nährstoffen aufnehmen, die sie mit der Milch abgibt (s. Tab. 11.14).

Tab. 11.14 **Tägliche zusätzliche Energie-, Eiweiß- und Vitaminempfehlungen in Schwangerschaft und Stillzeit**

	Frauen	Schwangere	Stillende
Energie	9,0 MJ	13 %	30 %
Protein	48,0 g	21 %	31 %
Kalzium	1000,0 mg	20 %	30 %
Magnesium	300,0 mg	0 %	25 %
Eisen	15,0 mg	100 %	33 %
Jod	200,0 µg	15 %	30 %
Zink	12,0 mg	25 %	83 %
Vitamin A	0,8 mg	38 %	125 %
Vitamin D	5,0 µg	100 %	100 %
Vitamin E	12,0 mg	17 %	42 %
Vitamin K	60,0 µg	8 %	8 %
Vitamin B_1	1,2 mg	25 %	42 %
Vitamin B_2	1,5 mg	20 %	53 %
Niacin	15,0 mg	13 %	33 %
Vitamin B_6	1,6 mg	63 %	38 %
Folsäure	150,0 µg	100 %	50 %
Vitamin B_{12}	3,0 µg	17 %	33 %
Vitamin C	75,0 mg	33 %	67 %

Wachstumsphasen

Während der Pubertät ist das Wachstum am größten. Neben einer erhöhten Energiezufuhr ist auch eine ausreichende Versorgung mit essentiellen Nährstoffen wichtig (s. Plus 11.8 und Tab. 11.15). Dabei ist auch die körperliche Aktivität zu berücksichtigen. Aus der Praxis ist bekannt, daß Kinder und Jugendliche von Tag zu Tag je nach Belastung, Freizeitbeschäftigung und Ablenkung eine sehr unterschiedliche Menge und Art von Nahrung aufnehmen können. Bei gesunden Kindern gleichen sich diese Unterschiede im Durchschnitt aus. Auch in dieser Altersstufe bietet das Körpergewicht eine gute Kontrolle des Ernährungsverhaltens.

Tab. 11.15 **Empfehlungen für Jugendliche mit 13 bis unter 15 Jahren**

		männlich	weiblich
Energie [1]	MJ	10,5	9,6
Energie [1]	kcal	2500	2300
Protein	g	51	50
Fett (30 %E) [1]	g	83	77
Natrium [2]	g	0,5	0,5
Kalium [2]	g	1,9	1,9
Kalzium	mg	1000	1000
Magnesium	mg	310	310
Eisen	mg	12	15
Zink	mg	15	12
Phosphor [3]	mg	1500	1500
Jod	µg	200	200
Vitamin A	mg RÄ	1,1	1,0
Vitamin D	µg	5	5
Vitamin E	mg TÄ	12	12
Thiamin	mg	1,4	1,2
Riboflavin	mg	1,5	1,4
Niacin	mg NÄ	17	15
Pyridoxin	mg	1,8	1,6
Folsäure	µg Ges.-Fol.	300	300
Kobalamin	µg	3,0	3,0
Vitamin C	mg	75	75
Ballaststoffe [1]	g	30	28

RÄ = Retinol-Äquivalent
TÄ = Tokopherol-Äquivalent
NÄ = Niacin-Äquivalent
[1] = Richtwert
[2] = geschätzter täglicher Mindestbedarf
[3] = obligate Zufuhr

Körperliche Aktivität

Bei körperlicher Aktivität steigt der Energiebedarf an (s. Plus 11.8). Von der Mehrzahl der Bevölkerung wird nach dem Grundumsatz der zweitgrößte Teil der aufgenommenen Energie für körperliche Aktivität benötigt.

Alter

Die Ernährung im Alter muß quantitative und qualitative Änderungen des Stoffwechsels und von Organfunktionen berücksichtigen. Neben angemessener körperlicher und geistiger Betätigung sowie sozialen Kontakten spielen Mäßigkeit, Regelmäßigkeit und Vielseitigkeit bei der Ernährung sowie die Fürsorge um den älteren Menschen eine große Rolle. Genauso wichtig wie die Ernährung im Alter ist die Ernährung in jüngeren Jahren, besonders in Hinsicht auf Knochendichte und Zustand der Arterien.
Im Alter ist der Bedarf an Nährstoffen im allgemeinen nicht erhöht, die Resorption einzelner Nährstoffe kann jedoch verlangsamt sein. Wegen des geringeren Energiebedarfs im Alter ist eine höhere Nährstoffdichte der verzehrten Lebensmittel notwendig. Da der alte Mensch meist auch im Alter das essen will, was er sein Leben lang zu essen gewohnt war, sollten die Ziele einer Ernährungsberatung nicht zu hoch gesteckt werden. Auch der alte Mensch sollte sich vielseitig und ausgewogen gemäß den 10 Regeln der DGE ernähren; am besten mit einer Mischkost. Speziell von Vollkornprodukten, Gemüse, Obst, Milch und Milchprodukten sollte täglich mindestens eine Portion aufgenommen werden. Die Nahrung alter Menschen sollte leicht verdaulich, besonders appetitanregend und mild gewürzt sein. Speisen, deren Unverträglichkeit bekannt ist, müssen vermieden werden. Bei dieser Art der Ernährung besteht kein Anlaß zur regelmäßigen Verabreichung von Multivitaminpräparaten.
Besondere Beachtung ist bei alten Menschen der Wasseraufnahme zu widmen. Mit zunehmendem Alter verliert der Mensch das Empfinden für Durst. Eine Exsikkose ist deshalb speziell zur Sommerzeit bei alten Menschen nicht selten und kann auch zu Verwirrtheitszuständen führen.
Senioren laufen wegen Besonderheiten bei Appetit und Verdauung, aber auch durch Probleme ökonomischer und sozialer Art Gefahr, einen Mangel an essentiellen Nährstoffen zu entwickeln. Für eine derartige Mangelernährung kann man verschiedene Risikofaktoren ausmachen (s. Tab. 11.16). Bei einer Mangelernährung sollten zur Supplementierung essentieller Nährstoffe nicht Multivitamintabletten, sondern besser zusätzlich kleine Portionen einer industriellen bilanzierten Sonden-Trinknahrung verwendet werden, da diese nicht nur Vitamine, sondern alle essentiellen Nährstoffe und auch Energie enthält (s. Beitrag Sondenernährung).

Tab. 11.16 **Risikofaktoren für Mangelernährung im Alter**

- Appetitlosigkeit
- Kaubeschwerden
- Schluckstörungen
- Schwierigkeiten beim Schneiden
- Immobilität
- Pflegebedürftigkeit
- schwere Krankheit
- Demenz
- Depression
- einschneidendes Lebensereignis
- Multimedikation

PLUS

11.8 Ernährung in besonderen Lebenssituationen

Stoffwechselumstellung in der Schwangerschaft

Durch die hormonelle Umstellung während der Schwangerschaft kommt es zu Konsequenzen für Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel. Da das Ungeborene seine Energie zu etwa 90% aus Glukose gewinnt, sollte in der Ernährung großer Wert auf einen hohen Anteil von Polysacchariden gelegt werden. Wie alle mütterlichen endokrinen Organe sind auch die Inselzellen in ihrer Funktion gesteigert und geben mehr Insulin ab. Die in der Schwangerschaft übliche physiologische Hyperlipidämie sollte nicht noch durch eine fettreiche Ernährung gesteigert werden. Im Gegensatz zu den Fettdepots haben Schwangere keine Eiweißvorräte. Die Plazenta ist aber in der Lage, über einen aktiven Transport ausreichend Aminosäuren aus dem mütterlichen Organismus für den Embryo zur Verfügung zu stellen. Für die Mutter ist das ohne Nachteil, wenn sie genügend Eiweiß verzehrt.

Berechnung des Energiebedarfs während Wachstumsphasen

Von der WHO wird als Richtwert für die Berechnung des Energieaufwandes für das Wachstum 21 kJ (5 kcal)/g Gewebezuwachs angegeben. Da sich die Wachstumsrate und der damit verbundene zusätzliche Nährstoffumsatz im Laufe der Jugend ändern, ergeben sich für einzelne Altersgruppen unterschiedliche Relationen vom Grundumsatz zu Erhaltungs- und Leistungsbedarf. Die DGE hat für den Bedarf an Energie und Nährstoffen entsprechende Richtwerte bzw. Empfehlungen angegeben.

Berechnung des Energiebedarfs bei körperlicher Aktivität

Dieser Energiebedarf läßt sich kalorimetrisch mit tragbaren Geräten bestimmen oder als Differenz zwischen Gesamtenergieumsatz (Bestimmung mit doppelt stabil markiertem Wasser) und Ruheumsatz (kalorimetrisch) erfassen.

- leichte körperliche Tätigkeit: 1,5facher Grundumsatz
- mittlere körperliche Tätigkeit: 2,5facher Grundumsatz
- schwere körperliche Tätigkeit: 6facher Grundumsatz

Bei schwerer körperlicher Tätigkeit und höherem Energiebedarf kann der Fettanteil in der Nahrung erhöht werden, um die Volumina der Nahrung nicht zu groß werden zu lassen.

Leistungssport

Beim Leistungssport beruht der Erfolg auf Talent, Training und richtiger Ernährung. Richtige Ernährung ist eine Voraussetzung für erfolgreiches Training von Atmungs-, Herz-Kreislauf- und Bewegungsorganen mit einer Anpassung des Stoffwechsels an eine große funktionelle Leistungsbreite.
Eine vollwertige Basisernährung des Sportlers erfordert eine der speziellen Belastung angepaßte Energiezufuhr und ausreichende Aufnahme von Eiweiß, Kohlenhydraten, Vitaminen sowie Mineralstoffen und Flüssigkeit zur Aufrechterhaltung des Wasser-Säure-Basen-Haushalts.
In Abhängigkeit von speziellen Anforderungen kann man die Sportarten nach Gesichtspunkten wie Schnellkraftleistungen oder Ausdauerleistungen einteilen. Entsprechend diesen Anforderungen benötigen Ausdauersportler mehr Kohlenhydrate (60% Energie) und Kraftsportler mehr Eiweiß (>20% Energie) in der jeweiligen Basiskost (s. Plus 11.9). Der Bedarf an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenlementen ist erhöht, übersteigt aber selten das Doppelte der Empfehlung für die Nichtsportler. Verluste mit dem Schweiß müssen allerdings akut ausgeglichen werden.

Flüssigkeitszufuhr

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist speziell zur Regulation des Säure-Basen-Haushalts und des Wärmehaushalts notwendig. Der Gewichtsverlust während eines Wettkampfs besteht vorwiegend aus Wasserverlust, er kann während eines Marathonlaufes 4 kg und mehr erreichen. Die Flüssigkeitsaufnahme vor und während starker körperlicher Belastung ist extrem wichtig, da mit zunehmendem Wasserverlust Komplikationen wie z. B. Magenkrämpfe auftreten können.
Es gilt deshalb die Regel, daß 2 Stunden vor Beginn eines Wettkampfes noch einmal 500 ml Wasser aufgenommen werden, um eventuelle Defizite auszugleichen und den Überschuß noch ausscheiden zu können. Beim Wettkampf sollte frühzeitig mit der Ergänzung von Wasserverlusten in kleinen Portionen begonnen werden. Die Temperatur dieser Flüssigkeit sollte kühler (17–22 °C) als die Umgebungstemperatur sein, aber nicht Kühlschranktemperatur haben. Bei Wettkämpfen bis zu einer Stunde Dauer ist es nicht notwendig, in den Getränken den Gehalt an Elektrolyten (Iso-Getränke) anzureichern. Bei längerer Dauer ist die Ergänzung von Elektrolyten und kleiner Mengen Kohlenhydrate (5–8% Glukose oder Saccharose) von Vorteil. Dadurch werden die Glykogenverluste ausgeglichen und die Ausdauerleistung erhöht. Mit dem Schweiß gehen auch Elektrolyte verloren. Der Schweiß enthält Kalium und Magnesium in gleicher Konzentration wie im Plasma, aber Natriumchlorid in deutlich geringerer Konzentration.

Ernährung bei Wettkämpfen

Die Wettkampfernährung ist von den speziellen Anforderungen der einzelnen Disziplin abhängig. Die letzte größere Mahlzeit sollte spätestens drei Stunden vor dem Wettkampf eingenommen werden. Während Pausen oder bei Verzögerungen im Wettkampfeinsatz haben sich Warteportionen aus frischem Fruchtsaft, mit Zucker angereichert, bewährt. Für eine hohe Leistung während des Wettkampfes ist die Trainings- und Vorwettkampfkost von großer Bedeutung.
Nach einem Wettkampf dauert es bis zu drei Tagen, bevor Wasserbestand, Mineralstoffvorräte und Glykogenreserven wieder aufgefüllt sind (Erholungsphase).

PLUS

11.9 Energiebedarf beim Leistungssport

Der Energiebedarf des Leistungsportlers ist einerseits von Alter, Geschlecht und Körpermasse des Sportlers und zum anderen von Umfang und Häufigkeit sowie Intensität des Trainings und vom Trainingszustand abhängig. Beim Laufen nimmt der Energiebedarf mit steigender Geschwindigkeit exponentiell zu. In Extremfällen (Radrennfahrer auf Bergetappen) kann eine Zufuhr von 8000 kcal/d notwendig werden.

Wertigkeit der Glukose

Für die Muskulatur ist Glukose das beste Substrat, weil bei maximalem Sauerstoffangebot mit dem Einsatz von Glukose 10% mehr ATP gewonnen werden können als bei Einsatz von Fettsäuren. Dies zeigt sich auch durch eine erhöhte Leistungsfähigkeit des Menschen bei einer Vorernährung mit kohlenhydratreicher Kost im Gegensatz zu einer Mischkost oder gar einer fettreichen Kost. In die Muskulatur des Menschen kann bei normaler Belastung ca. 1% Glykogen eingelagert werden. Beim Leistungssportler kann nach einer Phase maximalen Trainings und totaler Ausschöpfung der Glykogenreserven im Muskel in einer Periode von 3 Tagen lockeren Trainings mit kohlenhydratreicher Ernährung der Glykogenvorrat im Muskel auf 4% angehoben werden. Wie in Experimenten mit selektivem Training nur eines Beines am Fahrradergometer gezeigt werden konnte, ist die Betätigung des Muskels Voraussetzung für die maximale Einlagerung von Glykogen bei kohlenhydratreicher Ernährung. Eine betont kohlenhydratreiche Ernährung gilt deshalb als geeignete Vorbereitung auf einen Wettkampf.

Aerobe und anaerobe Glykolyse

Der Muskel bedient sich während Belastung unterschiedlicher Substrate zur Energiegewinnung. In Ruhe bezieht er zu 70% die Energie aus Fettsäuren, den Rest aus Glukose. Bei Muskelaktivität werden zunächst ATP und Kreatinphosphat eingesetzt, bis über anaerobe Glykolyse schließlich nach Optimierung der Sauerstoffversorgung aerobe Gykolyse dominiert. Dann entscheidet das Substratangebot über die Energiegewinnung. Zunächst werden endogene Vorräte der Muskelzelle, nämlich Glykogen, aber auch Triglyzeride, verwendet, schließlich werden freie Fettsäuren aus dem Blut bzw. Ketonkörper eingesetzt. Ein trainierter Organismus hat aber für einen Endspurt immer noch Glykogenreserven zur Verfügung, um den maximalen Gewinn von ATP bei maximalem, aber doch limitiertem Sauerstoffangebot erzielen zu können.

Alternative Ernährungsformen – Außenseiterdiäten

Als alternative Ernährungsformen kann man Kostformen bezeichnen, die einen ganzheitlichen Ansatz haben. Die Vollwerternährung nach Leitzmann oder das Grunddiätsystem nach Ahnemüller, die von einer vollwertigen, vielseitig anwendbaren Grunddiät ausgehen, kann entsprechend der Erkrankung abgewandelt und eingesetzt werden. Von Vorteil ist der ganzheitliche Ansatz, der sich über die reine Ernährung hinaus auf die gesamte Lebensweise erstreckt. Anhänger dieser Ernährungsweisen leben unter Verzicht auf Genußmittel wie Alkohol und Nikotin, aber mit intensiverer körperlicher Bewegung in aller Regel gesünder. Daneben vermeiden sie mit der von ihnen bevorzugten Kost eine Überlastung des Stoffwechsels mit Energie und bestimmten Nährstoffen. Diese Kostformen erfüllen die Empfehlungen der DGE für eine vollwertige Ernährung.
Der Übergang von alternativen Kostformen zu den Außenseiterdiäten ist fließend (z.B. Makrobiotik, vegane Ernährung). Weltanschauliche oder philosophische Aspekte, wie z.B. das Streben nach Harmonie von Körper, Geist, Seele und Kosmos, können mit wissenschaftlichen Maßstäben nicht bewertet werden. Was sich einer wissenschaftlichen Bewertung entzieht, kann nur mit subjektiven Wertschätzungen eingestuft werden. Die Vertreter dieser Richtungen verbreiten oft sehr geschickt Weltanschauungen oder Heilslehren. Speziell die Versprechungen zur Heilung bestimmter Krankheiten sind gefährlich, wenn Patienten darauf vertrauen und die rechtzeitige Konsultation eines Arztes versäumen. Meist sind Außenseiterdiäten durch Einseitigkeit charakterisiert, die auf Dauer Mangelzustände verursachen kann. Zur Beurteilung von Außenseiterdiäten sollten die in Tabelle 11.17 zusammengefaßten Kriterien angewendet werden.

Tab. 11.17 **Kritische Betrachtung von Außenseiterdiäten**

- entspricht die Zusammensetzung der Kost den gesicherten Regeln der Ernährungswissenschaft?
- wird der Bedarf an essentiellen Nährstoffen gedeckt?
- ist ein evtl. Überschuß an Nährstoffen unschädlich?
- ist mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen?
- sind Versprechungen zur Verhütung oder Heilung von Krankheiten realistisch?
- wie rechnet sich der Einsatz von Zeit und Geld im Vergleich zu Gewinn an Gesundheit und Lebensqualität?

Nährstoffbedarf bei Krankheiten

Krankheiten gehen mit Veränderungen im Stoffwechsel einher (s. Plus 11.10). Diese führen in aller Regel zu einer Erhöhung des Bedarfs an Energie und essentiellen Nährstoffen.
Richtschnur für die Abschätzung des Nährstoffbedarfs bei bestimmten Krankheiten sind die Empfehlungen der DGE für den Gesunden (s. Tab. 11.9 und 11.10). Bei einer schweren Krankheit aus dem Bereich der inneren Medizin, die Bettruhe erfordert, sind die Empfehlungen für die essentiellen Nährstoffe zu verdoppeln. In schwierigen Fällen muß der Mehrbedarf an essentiellen Nährstoffen anhand der täglichen Verluste und des Verlaufs von klinischen und biochemischen Parametern beim einzelnen Patienten sorgfältig festgelegt werden. Für die parenterale Ernährung gelten hinsichtlich der Nährstoffzufuhr spezielle Empfehlungen (s. Tab. 11.32).

PLUS

11.10 Nährstoffbedarf bei Krankheiten

Fieber erhöht bei einem Anstieg der Körpertemperatur um 1° C den Energiebedarf um etwa 15%. Bei erhöhter Körpertemperatur ist der Stoffwechsel gesteigert und erfordert eine höhere Zufuhr von Vitaminen, die Koenzymfunktion haben. Außerdem muß bei erhöhter Körpertemperatur mit einem vermehrten Verlust von Wasser, Elektrolyten und Spurenelementen durch den Schweiß gerechnet werden. Bei Krankheiten können Störungen der Resorption von Nährstoffen im Darm auftreten, insbesondere bei Durchfällen. Auch Verluste von Mineralstoffen und Spurenelementen durch Wundsekrete oder Dränagen können einen erhöhten Bedarf verursachen. Eine Pleurapunktion, z.B. 1,5 Liter mit 4 g/100 ml Eiweiß darin, bedeutet einen Eiweißverlust von 60 g, ganz abgesehen von dem Verlust an weiteren im Punktat enthaltenen Nährstoffen und Mineralstoffen.

Ernährung und Immunsystem

Die zellulären und die humoralen Bestandteile des Immunsystems werden bei unzureichender Versorgung mit den Vitaminen A, E, C, B_6, Folsäure sowie den Spurenelementen Eisen, Zink und Selen in ihrer Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Die Beseitigung derartiger Defizite stimuliert das Immunsystem. Inwieweit durch erhöhte Zufuhr dieser und weiterer Nährstoffe wie n-3-Fettsäuren oder Glutamin, Arginin, Glutathion und bestimmter Nukleotide das Immunsystem zusätzlich gestärkt wird und daraus therapeutischer Nutzen gezogen werden kann, ist Gegenstand aktueller klinischer Studien.

11.1.4 Ernährungszustand

Der Ernährungszustand ist eine wichtige Determinante der Belastbarkeit und Prognose des Patienten. Zusätzlich zu einfachen klinischen und klinisch-chemischen Parametern liefern auch verschiedene Meßmethoden wichtige Informationen (s. Plus 11.11).

Die Diagnose einer Fehlernährung stützt sich auf
- Ernährunganamnese
- körperliche Untersuchung
- biochemische Parameter und
- Körperzusammensetzung

sowie die Reaktion eines Mangelsymptoms auf die gezielte Substitution mit dem entsprechenden Nährstoff.

Ernährunganamnese

Die Ernährungsanamnese fahndet nach
- Änderungen des Körpergewichts
- einseitiger Ernährung (Alkohol, vegane Ernährung)
- Arzneimitteln (Kontrazeptiva) und Arzneimittelabusus (Diuretika, Laxantien)
- Obstipation oder Durchfällen
- Zyklusstörungen oder häufigen Schwangerschaften

Ein Ernährungsprotokoll über drei, besser über sieben Tage, einschließlich eines Wochenendes, bringt weitere und oft wertvolle Informationen.

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung deckt nur selten pathognomonische klinische Zeichen eines Nährstoffmangels wie Cheilosis bei Riboflavin-Mangel oder blasse Schleimhäute bei Eisenmangelanämie auf (s. Tab. 11.18).
Das relative Körpergewicht, d.h. die Körpermasse in Bezug zur Körpergröße (Broca-Index, BMI = Körpergewicht (kg)/[Körpergröße (m)]^2), ist zur Erfassung der Überernährung brauchbar. Für die Feststellung einer Unterernährung ist dieser Parameter allein aber wenig geeignet, da z.B. Wassereinlagerungen diesen Wert verfälschen können. Als Parameter der Energieversorgung ist die Dicke des Unterhautfettgewebes bei der klinischen Untersuchung einfach zu beurteilen. Hinweise auf Eiweißmangel sind am besten an der Muskelmasse zu erkennen. Als einfaches und brauchbares Maß gilt der Umfang der Muskulatur in der Mitte des Oberarms.

PLUS

11.11 Meßmethoden zur Erfassung des Ernährungszustands

Die Hydrodensitometrie, d.h. Wiegen eines Körpers unter Wasser, ermittelt das Körperfett über die Körperdichte.
Die Ganzkörper-^{40}K-Zählung beruht auf der Annahme, daß sich Kalium in der fettfreien Körpermasse in einer konstanten Konzentration verteilt und im Fettgewebe gar nicht vorkommt.
Das Gesamtkörperwasser kann durch verschiedene Isotopenverdünnungsmethoden erfaßt werden. Am besten eignen sich stabil markierte Isotope, nämlich Deuterium-markiertes oder ^{18}O-markiertes Wasser.
In einem Dreikompartimentmodell wird die fettfreie Masse noch einmal in extrazelluläre Masse und Körperzellmasse unterteilt. Die Körperzellmasse ist ernährungsphysiologisch von besonderem Interesse. Deshalb kommt dieser Erweiterung des Modells eine große Bedeutung zu. Die Körperzellmasse kann entweder mit einer Bestimmung des Gesamtkörperkaliums oder über die bioelektrische Impedanzanalyse bestimmt werden.
Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist eine nichtinvasive Methode zur Messung von 3 Körperkompartimenten: Gesamtkörperfett, fettfreie Körpermasse und Gesamtkörperwasser.
Dieses Verfahren beruht auf der Leitfähigkeit einer angelegten elektrischen Wechselspannung innerhalb des Organismus. Fettfreie Gewebe mit viel Wasser und Elektrolyten liefern im Gegensatz zum Fettgewebe eine niedrige Impedanz, während Zellmembranen sich wie elektrische Kondensatoren verhalten und damit einen kapazitiven Widerstand aufbauen. Bei Frequenzen über 50 kHz fließt der Strom durch sämtliche Wasserkompartimente, unterhalb 1 kHz fließt der Strom hauptsächlich durch die extrazellulären Flüssigkeitsräume. Mit solchen inzwischen auch handlichen und preiswerten Geräten läßt sich auch recht zuverlässig das intra- und extrazelluläre Wasser unterscheiden.

Tab. 11.18 **Zeichen der Mangelernährung**

Klinische Zeichen	Mangel
Haut, Schleimhaut oder Haare	
– Cheilosis, Zungenrötung, Seborrhoe – zirkumkorneale Injektion	Riboflavin
– Glossitis, Pellagra – Akne, Nasolabiale Seborrhoe	Niacin
– Stomatitis, Seborrhoe	Vitamin B_6
– Glossitis, fahlgelbe Haut	Vitamin B_{12}
– Petechien, Ekchymosen – Gingivitis mit Blutung	Vitamin C
– Bitot-Fleck – Xerophthalmie, Keratomalazie – follikuläre Hyperkeratose	Vitamin A
– Petechien, Ekchymosen	Vitamin K
– schuppendes Ekzem	ω-6-Fettsäuren
– blasse Konjunktiven – Nageldystrophie	Eisen
– Parakeratose, Alopezie – periorale/perianale Dermatitis	Zink
Blut	
– hyperchrome makrozytäre Anämie	Vitamin B_{12} Folsäure
– mikrozytäre Anämie	Vitamin B_6
– hämolytische Anämie	Vitamin E
– Gerinnungsstörung	Vitamin K
– hypochrome Anämie	Eisen, Kupfer
– mikrozytäre Anämie, Neutropenie	Kupfer
– Thrombozytopenie, mikrozytäre Anämie	ω-6-Fettsäuren
innere Organe	
– Herzinsuffizienz	Thiamin
– Achlorhydrie, Enteritis, Diarrhoe	Niacin
– Anorexie, Diarrhoe	Vitamin B_{12}
– Diarrhoe	Zink
– Struma	Jod
– Hepatosplenomegalie – Anorexie	Zink
Muskulatur und Skelett	
– Osteomalazie, Rachitis, Tetanie	Vitamin D
– Atrophie und Schwäche der Muskeln	Thiamin
– Gelenkschmerz, Muskelschwäche	Vitamin C
– Osteopenie (Kind)	Kupfer
Nervensystem	
– periphere Neuropathie – Wernicke-Enzephalopathie	Thiamin
– periphere Neuropathie, Krämpfe	Vitamin B_6
– periphere Neuritis, Lähmungen	Vitamin B_{12}
– periphere Neuropathie, Myelopathie – Enzephalopathie, Psychose	Niacin
– Nachtblindheit	Vitamin A
– Sehstörungen, periphere Neuropathie	ω-3-Fettsäuren

Biochemische Parameter

Biochemische Parameter liefern weitere Informationen

Hb und Eisenbindungskapazität
- Versorgung mit Eisen

hyperchrome Anämie
- Hinweis auf Vitamin-B_{12}- oder Folsäuremangel

Albuminverminderung im Plasma
- Eiweißmangel

Eiweißkörper mit kurzer Halbwertszeit wie Transferrin, retinolbindendes Protein, IgG sowie Komplementfaktoren
- Hinweis auf neu aufgetretenen Eiweißmangel

Stickstoffbilanz
- negativ bei unzureichender Eiweißzufuhr

Kreatinin-Körpergrößen-Index (Kreatininausscheidung im 24 h-Urin, dividiert durch zu erwartende Kreatininausscheidung im 24 h-Urin eines gleichgroßen gesunden Erwachsenen)
- Maß für die Muskelmasse

3-Methyl-Histidin-Ausscheidung
- Maß für Muskelabbau (wird beim Abbau von Muskelfasern unverändert im Urin ausgeschieden); Fleischverzehr kann diesen Parameter verfälschen

Lymphozyten im peripheren Blut
- $< 1500/\mu l$ Hinweis auf Störung des Immunsystems

Weitere Hinweise auf Störungen des Immunsystems geben Intrakutanteste mit verschiedenen Antigenen.
Zur Erfassung eines Eiweißmangels am einfachsten und zuverlässigsten sind Albumin im Serum, Lymphozytenzahl und kurzlebige Transportproteine.

Körperzusammensetzung

Die Körperzusammensetzung liefert auch wichtige Hinweise auf den Ernährungszustand. Dafür gibt es eine Vielzahl von Meß- und Analysenmethoden. Die Körpergewebe kann man zwar in Skelett, Fett- und Muskelgewebe usw. unterteilen, meßtechnisch und praxisrelevant hat sich aber zunächst ein Zweikompartimentmodell bewährt. Demnach unterscheidet man Gesamtkörperfett und fettfreie Masse. Für die Erfassung geeignete Methoden sind
- Hydrodensitometrie
- Ganzkörper-^{40}K-Zählung
- Messung des Gesamtkörperwassers
- Bioelektrische Impedanzanalyse

11.1.5 Ernährungsverhalten und Ernährungsberatung

Die Erfahrung lehrt, daß das Fehlen von Krankheitszeichen und das Ausbleiben von unmittelbaren negativen Folgen eines Risikoverhaltens dazu führt, daß der Leidensdruck als wichtige Motivation für eine Änderung des Ernährungsverhaltens fehlt. Die Gefährlichkeit der Krankheit wird bagatellisiert. Selbst untrügliche Krankheitszeichen werden häufig negiert. Bei fehlender Überzeugung von der Wirksamkeit ernährungstherapeutischer Maßnahmen sind die Erfolgsaussichten natürlich gering. Nachrichten über Wirkungslosigkeit oder Schädlichkeit einer Umstellung der Ernährung werden bereitwillig aufgenommen und als Gegenargument benutzt. Von großem Einfluß sind auch die Familie und die Beziehungspersonen. Die Gruppenmeinung beeinflußt das Verhalten des einzelnen stärker als noch so überzeugend vorgetragene Motivation. Da Beispiele oder Vorbilder zur Einübung präventiver Verhaltensweisen wirksamer sind als die individuelle, auf sich allein gestellte Motivationslage, ist die Rolle des Arztes als Vorbild nicht zu unterschätzen.
Bei der Erfassung des Ernährungsverhaltens steht die Ernährungsanamnese an erster Stelle. Patient und Angehörige werden befragt nach

- einseitiger Ernährung
- Alkoholabusus
- Arzneimitteln (Kontrazeptiva, Antibiotika, Diuretika, Laxantien)
- Änderung des Körpergewichts in den letzten drei Monaten
- nach häufiger Übelkeit oder Erbrechen
- Obstipation oder Durchfällen
- Menstruationsstörungen oder häufigen Schwangerschaften
- chronischen Krankheiten

Auch die soziale und ökonomische Situation kann für das Ernährungsverhalten und die Ernährungssituation von großer Bedeutung sein.
Aus Ernährungsprotokollen sind quantitative Aussagen nur durch Verwendung von Datensätzen über die Zusammensetzung der Lebensmittel möglich. Entsprechende Nährwerttabellen über den Gehalt von Nährstoffen in rohen oder auch zubereiteten Lebensmitteln stehen zur Verfügung, auch als Datenbank mit entsprechender Software für die Auswertung im Computer (s. Plus 11.12).
Ernährungsberatung besteht nicht allein in einer kurzfristigen Information über das, was man bei den nächsten Mahlzeiten essen soll. Ernährungsberatung ist vielmehr ein langfristiger Kommunikationsprozeß.
Entscheidend wichtig für den Erfolg der Ernährungstherapie ist schrittweises Vorgehen. Erst wenn ein Zwischenziel mittelfristig etabliert ist, beginnt die Arbeit an der nächsten Stufe. Es ist besser, einen Teilerfolg langfristig zu sichern, als einen vollen Erfolg mit massiverem Druck durchzusetzen, aber nur für kurze Zeit. Diese Strategie kann nur bei intensiver Schulung der Patienten und ihrer Angehörigen durch praktische Anwendung theoretischer Überlegungen umgesetzt werden. Flexible Selbstkontrolle unter Nutzung des gesamten Verhaltensspielraums ist letztlich wichtig zur Rezidivprophylaxe.

PLUS

11.12 Erfassung des Ernährungsverhaltens

Das Ernährungsverhalten kann durch prospektive oder retrospektive Erhebungen auch direkt erfaßt werden. Retrospektiv kann der Patient zu einem 24 h-Ernährungsprotokoll aufgefordert werden, alle Lebensmittel und Getränke der letzten 24 Stunden anzugeben. Dieses Protokoll wird dann mit Hilfe von Nährwerttabellen bzw. einer Datenbank im Computer ausgewertet. Vorteil des 24 h-Ernährungsprotokolls ist die einfache Durchführbarkeit. Nachteile sind die Kürze der Zeitspanne und quantitativ unpräzise Angaben. Ebenfalls retrospektiv ist die Food-frequency-Methode, bei der anhand eines schriftlichen Fragebogens über die Häufigkeit des Verzehrs von verschiedenen Lebensmitteln im Verlauf des letzten halben Jahres gefragt wird. Nachteile sind das Fehlen von Angaben zur Menge des Verzehrs und die Unsicherheit des Erinnerungsvermögens der Interviewten.
Bei prospektiven Erhebungen werden Lebensmittelprotokolle geführt, in denen der Verzehr laufend aufgezeichnet wird. Dies kann erfolgen durch fortlaufende Wägung der Lebensmittel, aber auch durch eine Art Buchhaltung über Einkauf und Verzehr oder durch Inventur in definierten Zeitabständen. Nachteile der Protokollmethoden sind die nachlassende Kooperationsbereitschaft mit zunehmender Dauer der Untersuchung und die Änderung des gewohnten Eßverhaltens unter dem Eindruck der Protokollierung.
Während der Arzt vor allem die Gesundheit in den Vordergrund stellt, haben die Patienten andere Prioritäten, bei denen sensorische, emotionale, soziale und andere Komponenten dominieren. Man muß also in aller Regel von Unterschieden zwischen den ernährungsphysiologischen Erfordernissen und den Wünschen der Patienten nach schmackhaftem Essen ausgehen. Zunächst müssen deshalb die Patienten dahingehend beruhigt werden, daß sie auch in Zukunft weitgehend das essen dürfen, was sie mögen. Darauf folgt eine Analyse der Unterschiede von Eßsituationen und ernährungsphysiologischen Erfordernissen, d. h. anhand des dokumentierten Ernährungsverhaltens wird der Stellenwert einzelner Lebensmittel ermittelt und dann eine Reihung der Ziele festgelegt, um mit möglichst geringem Aufwand für die Verhaltensänderung und großer Erfolgswahrscheinlichkeit in kleinen Schritten Zwischenziele zu erreichen und durch diese Erfolgserlebnisse geändertes Eßverhalten zu stabilisieren. Diese Mehrschritt-Strategie hat in aller Regel langfristig größere Erfolgsaussichten als der Versuch einer raschen massiven Veränderung des Eßverhaltens.

11.1.6 Allgemeine Diätetik

Diät im modernen Sinn bezieht sich in aller Regel nur auf die Wiederherstellung der Gesundheit durch eine bestimmte Art der Ernährung. Diätetik im klassischen Sinn beinhaltet außer Ernährung auch die ganze Lebensweise
- eine vernünftige körperliche Aktivität
- Ausgleich zwischen Belastungs- und Erholungsphasen
- Vermeidung von Exzessen
- Harmonie von Körper und Geist

Die moderne Ernährungstherapie stellt auch diese Gesichtspunkte wieder mehr in den Vordergrund im Sinne einer ganzheitlichen Betrachtung des Menschen und der Faktoren, die seine Gesundheit bestimmen.

Zur klaren Abgrenzung gegenüber pseudowissenschaftlichen Kostformen, wie z. B. einer Vielzahl von Magen-Darm-Diäten, aber auch gegenüber anderen „Wunderdiäten“ mit Gesundheitsanspruch, hat die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin ein Rationalisierungsschema mit kurzen Anleitungen zur Anwendung wissenschaftlich gesicherter Diäten herausgegeben. Dieses Rationalisierungsschema ist als Grundlage für die Anwendung wichtiger und häufig gebrauchter Diätformen gedacht.

Es beinhaltet
- Vollkost – leichte Vollkost
- energiedefinierte Diäten
- protein- und elektrolytdefinierte Diäten
- gastroenterologische Diäten
- Sonderdiäten

In diesem Schema sind alle Diäten vertreten, die im folgenden bei einzelnen Krankheiten abgehandelt werden.

Rationalisierung bedeutet auch Vereinfachung. Da die Fettsucht für die wichtigsten ernährungsabhängigen Krankheiten (Hyperlipidämie, Diabetes, Gicht und Bluthochdruck) ein zentraler Manifestationsfaktor ist, treten diese Stoffwechselstörungen beim Fettsüchtigen häufig in Kombination auf (s. Beitrag Metabolisches Syndrom). In solchen Fällen läßt sich die Ernährungstherapie sehr gut rationalisieren, da einzelne Diätrichtlinien gleichzeitig für mehrere Krankheiten gelten (s. Abb. 11.8).

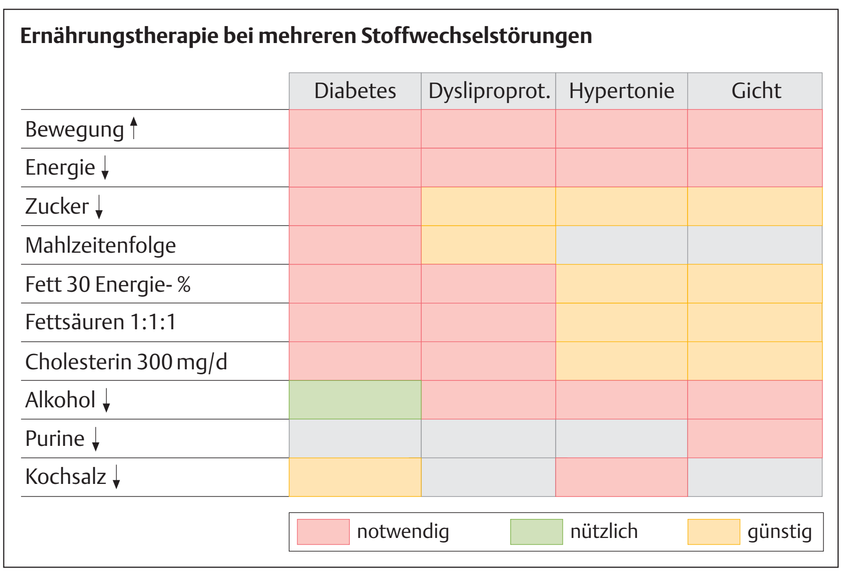


Abb. 11.8 Ernährungstherapie bei mehreren Stoffwechselstörungen

11.2 Ernährungsmitbedingte Krankheiten und Krankheiten, die auf Ernährungstherapie ansprechen

Adipositas

Als Adipositas bezeichnet man eine über das normale Maß hinausgehende Vermehrung des Körperfettgewebes. Ursache ist meist ein chronisches Ungleichgewicht zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch bei zu geringer körperlicher Aktivität und fettreicher Ernährung. Inzwischen mehren sich die Befunde, die auf eine genetische Komponente bei der Entstehung von Fettsucht hinweisen.
In Deutschland ist die Adipositas eines der größten Gesundheitsprobleme, da nahezu 40% der Erwachsenen übergewichtig sind. Die Adipositas bedroht zahlreiche Organfunktionen und ist Wegbereiter vieler Stoffwechselkrankheiten.

Diagnostisches Vorgehen

Zur Diagnose des Übergewichts berechnet man das Broca-Sollgewicht (kg) = Körpergröße in cm minus 100; Werte darüber bedeuten Übergewicht.
Für eine genauere Einteilung der Adipositas wird der Body-Mass-Index (BMI) verwendet
BMI = Körpergewicht (kg)/[Körpergröße (m)]^2

Das Sollgewicht liegt bei einem BMI (kg/m^2) von 20–24,9

Adipositas I BMI 25–29,9
Adipositas II BMI 30–39,9
Adipositas III BMI > 40

Nicht nur das Ausmaß des Übergewichts, sondern auch die Verteilung des Fettgewebes bestimmen das Risiko der Adipositas. Letzteres ist bei abdominaler (androider) Fettverteilung wesentlich höher als bei hüftbetonter (gynoider). Als Maß dient der Quotient aus Taillen- und Hüftumfang (T/H) oder Waist-Hip-Ratio (WHR) beim stehenden Menschen. Ein erhöhtes Risiko besteht bei einer WHR von > 0,85 bei Frauen und > 1,0 bei Männern. Das Fettverteilungsmuster hat besonders bei Adipositas I Einfluß auf das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Adipositas II verkürzt bereits ohne weitere Risikofaktoren die Lebenserwartung. Diese Einteilung folgt den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Adipositasforschung, die auch die folgenden Indikationen zur Therapie formuliert hat.

Therapie

Indikationen zur Behandlung sind
- BMI > 30
- BMI zwischen 25 und 29,9 mit übergewichtsbedingten Gesundheitsstörungen und/oder einer abdominalen Fettverteilung
- erheblicher psychosozialer Leidensdruck

Behandlungsziel
Behandlungsziel ist die schrittweise Normalisierung des Körpergewichts. Als vernünftiges, in überschaubarer Zeit erreichbares Etappenziel wird eine Gewichtsabnahme von 0,5 kg/Woche, anfangs mehr, später weniger, und insgesamt von 4,5–7,3 kg (entspricht in etwa 2 BMI-Einheiten) angesehen. Diese Gewichtsabnahme führt bereits zu einer günstigen Beeinflussung von Stoffwechselkrankheiten und Bluthochdruck. Nach einer Stabilisierung dieses Erfolges über mehrere Monate wird die Gewichtsabnahme fortgesetzt.
Im langfristigen und mehrgleisigen Behandlungskonzept der Adipositas kann die Verordnung eines Appetitzüglers nur eine kurzfristige, vorübergehende und zusätzliche Maßnahme sein, da Appetitzügler langfristig schwerwiegende Nebenwirkungen, z. B. pulmonale Hypertonie, verursachen. Auch Hemmsubstanzen der Verdauungsenzyme Amylase oder Lipase sollten nur vorübergehend verwendet werden.

Die Behandlungstrategie stützt sich auf
- Ernährungstherapie
- Bewegungstherapie
- Verhaltenstherapie

Die **Bewegungstherapie** soll durch Einsatz großer Muskelgruppen bei Entlastung der Gelenke (Radfahren, Schwimmen) zu einer negativen Energiebilanz beitragen.

Ernährungstherapie
Ziel der Ernährungstherapie ist eine negative Energiebilanz durch Verringerung der Energiezufuhr, am besten durch eine fettarme und ballaststoffreiche Mischkost mit täglich 1000–1500 kcal (4,2–6,3 MJ) und mindestens 50 g hochwertigem Protein. Die Wasserzufuhr muß mindestens 2,5 l/d betragen.
Bei einer fettarmen, kohlenhydratreichen Reduktionsdiät soll das größere Volumen der fettarmen Lebensmittel verhindern, daß so viel Energie aufgenommen wird wie mit fettreichen Lebensmitteln. Kohlenhydrate machen auch dick, wenn davon zu viel gegessen wird. Gewichtsreduktion ist ohne negative Energiebilanz nicht zu erreichen.
Diäten mit 700 oder nur 450 kcal/d müssen ebenfalls mindestens 50 g hochwertiges Protein, 45 g Kohlenhydrate und 7 g Fett enthalten, bei gleichzeitiger Substitution von Vitaminen und Mineralstoffen. Diäten mit so niedrigem Energiegehalt sollten nur über 4–6 Wochen angewendet werden.
Kommerzielle Diätprogramme (Formeldiäten) müssen den gesetzlichen Vorschriften entsprechen und sind nur in Verbindung mit flankierenden Maßnahmen und für eine begrenzte Zeit geeignet. Crash-Diäten, Außenseiter-Diäten oder Null-Diät sind nicht zu empfehlen, da diese Diäten ernährungsphysiologisch unsinnig sind und in Aussicht gestellte Erfolge nicht erreichen.

Rezidivprophylaxe
Zur Rezidivprophylaxe kann man von der bisher üblichen Nahrung weniger essen oder am besten auf eine fettärmere, ballaststoffreiche Kost umstellen. Für die Änderung der Lebensmittelauswahl müssen schmackhafte, fettarme Alternativen geboten werden (s. Tab. 11.19). Die Energiezufuhr

Tab. 11.19 **Lebensmittelalternativen für die Gewichtsabnahme (Angaben in g)**

		kcal	Alternative	kcal
Frühstück				
20	Salami	165	Lachsschinken	80
Mittagessen				
150	geb. Suppe	50	klare Brühe	8
100	Wiener Schnitzel	250	Schnitzel natur	190
150	Karpfen	190	Kabeljaufilet	120
200	Nudeln	220	Kartoffelpüree	160
200	Pommes frites	440	Pellkartoffeln	140
200	Erbsen grün	185	Blumenkohl	40
100	Banane	90	Melone	40
Kaffee				
120	Sahnetorte	420	Obstkuchen	210
150	Sahneeis	300	Joghurt fettarm	60
Abendessen				
100	Weißbrot	230	Vollkornbrot	190
150	Räucheraal	500	Brathering	300
30	Mettwurst	160	Corned beef	45
30	Emmentaler	120	Harzer	40
250	Bier	110	Diät-Pils	80
Fernsehen				
50	Erdnüsse	270	Gewürzgurken	10
100	Salzstangen	340	Rohkost und Joghurt	40

sollte vorwiegend mit Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft erfolgen. Lebensmittel tierischer Herkunft dienen nur als Geschmackskorrigentien.

Verhaltenstherapie
Neben der Gewichtsabnahme und Bewegung ist für eine aussichtsreiche Rezidivprophylaxe auch die Verhaltenstherapie wichtig. Für die Durchführung einer Gewichtsreduktion haben sich einige praktische Anleitungen bewährt (s. Tab. 11.20). Selbstdisziplin beim Essen muß systematisch aufgebaut werden und erfordert zunächst Hilfestellung, bis eine entsprechende Prägung stattfindet. Das Umfeld des Patienten muß in die Situation eingeweiht werden, damit sowohl in der Familie als auch am Arbeitsplatz die Behandlung unterstützt wird. Ziele einer Verhaltenstherapie sind, die Motivation zur Gewichtsabnahme zu stärken, das Ernährungsverhalten langfristig zu ändern und psychosoziale Probleme zu beseitigen. Den Patienten muß eine flexible Kontrolle ihres Eßverhaltens nahegelegt werden.

Tab. 11.20 **Praktische Verhaltensweisen zur Gewichtsabnahme**

Gewichtsprobleme? – Tips, wie man sie angeht
– schriftliches Ernährungs- und Gewichtsprotokoll
– zu Hause nur an einem festgelegten Eßplatz am gedeckten Tisch essen
– jede Mahlzeit weit weg vom Fernsehgerät und den Essensvorräten
– Art und Umfang der Mahlzeit vor Beginn des Essens festlegen und nicht mehr verändern
– bei der Wahl der Lebensmittel die energieärmeren Alternativen bevorzugen (mehr Vollkornprodukte, Gemüse und Obst, Vorsicht bei Zukker, Fett und Alkohol)
– moderne Zubereitungsarten wie Mikrowelle, Teflonpfanne, Aluminiumfolie, Römertopf verwenden
– Salat zuerst essen, dann eine Pause machen
– Zeit lassen, gut kauen, Pausen machen
– energiefreie Getränke bevorzugen!
– sichtbare oder leicht zugängige Verlockungen zum Essen aus dem Weg räumen
– auch im Alltag körperliche Bewegung suchen wie Treppensteigen, zu Fuß gehen, radfahren

Dyslipoproteinämien

Die Konzentration der Lipoproteine im Plasma wird durch genetische Faktoren, die Ernährung und durch körperliche Aktivität bestimmt. Für die Ernährungstherapie als Basis der Behandlung von Störungen des Lipoproteinstoffwechsels bieten sich deshalb Maßnahmen zur gezielten Entlastung der von erblichen Defekten betroffenen Wege des Lipoproteinstoffwechsels an.
Ernährungsbedingte Veränderungen der Serum-Lipoproteine können durch die Bestimmung ihrer wichtigsten Komponenten erfaßt werden, z. B. LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, VLDL-Triglyzeride und Chylomikronen-Triglyzeride. Diese Parameter werden auch zur Charakterisierung der einzelnen Dyslipoproteinämien benutzt. Die allgemeine Fehlernährung durch zu hohe Energiezufuhr, zu viel Fett, Zucker und Alkohol beinhaltet wichtige Manifestationsfaktoren für die genetisch bedingten Dyslipoproteinämien. Durch Vermeidung dieser Fehlernährung lassen sich die wichtigsten Dyslipoproteinämien behandeln.
Auf Grund der pathophysiologischen Zusammenhänge beeinflussen manche Diätmaßnahmen mehr die Cholesterin-, andere die Triglyzeridkonzentration im Plasma. In der Praxis unterscheiden sich daher Diätmaßnahmen bei
- Hypercholesterinämie
- Hypertriglyzeridämie
- gemischter Hyperlipidämie

Ernährung bei Hypercholesterinämie

Übergewicht abbauen
Bereits eine geringe Gewichtsabnahme (3–5 kg) führt zu einer Senkung des LDL-Cholesterins und erhöht HDL-Cholesterin, was die Wirksamkeit der übrigen Diätmaßnahmen verstärkt (s. Plus 11.13).

Senkung der Fettzufuhr
- auf 30 % der täglichen Energiezufuhr, davon
- gesättigte Fettsäuren weniger als ein Drittel
- einfach ungesättigte Fettsäuren mindestens ein Drittel
- mehrfach ungesättigte Fettsäuren bis zu ein Drittel

Dabei muß vor allem die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren, die besonders in Lebensmitteln tierischer Herkunft enthalten sind, vermindert werden. Einfach ungesättigte Fettsäuren (z. B. Olivenöl oder Rapsöl) sind in unserer Nahrung in aller Regel ausreichend enthalten. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die bevorzugt in bestimmten Pflanzenölen (z. B. Maiskeimöl, Sojaöl, Sonnenblumenöl, Rapsöl) und daraus hergestellten Streich- und Kochfetten enthalten sind, sollten vermehrt aufgenommen werden. Rapsöl ist besonders günstig, da es n-3-, n-6- und n-9-Fettsäuren in ausgewogenem Verhältnis enthält (s. Tab. 11.7). Diese Gewichtung der verschiedenen Fettsäuren beruht auf ihrer unterschiedlichen

Wirksamkeit auf die Konzentration von Cholesterin im Blut (s. Plus 11.13).
Ungesättigte Fettsäuren beeinflussen über die Fluidität der Blutzellen auch die Viskosität des Blutes günstig. Das Verhältnis von n-6- zu n-3-Fettsäuren sollte wegen der günstigen Wirkung auf Thrombozyten, Endothelzellen und Monozyten bei < 5 : 1 liegen (s. Abb. 11.9).

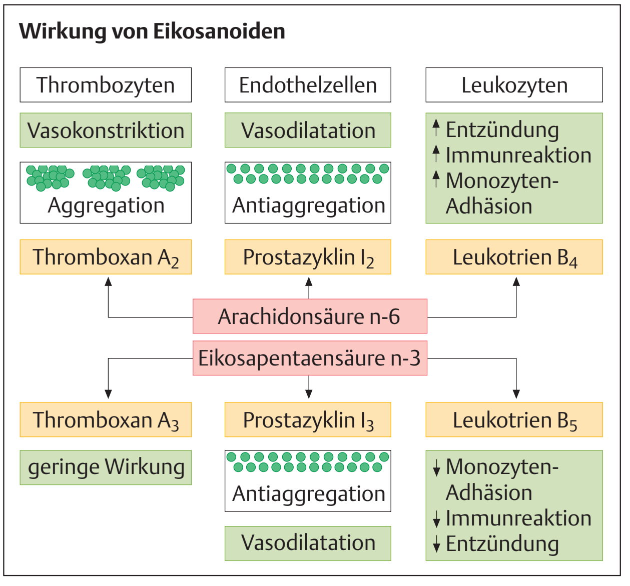


Abb. 11.9 Wirkung von Eikosanoiden aus ω-6- oder ω-3-Fettsäuren auf Gefäße, Thrombozyten, Endothelzellen und Leukozyten

Verminderung der Zufuhr von Cholesterin
Die Zufuhr von Cholesterin mit der Nahrung sollte auf < 300 mg/d reduziert werden. Cholesterinreiche Lebensmittel (z. B. Innereien) sind zu meiden. Cholesterin ist Bestandteil aller tierischen Fette, deren Verminderung gleichzeitig eine geringere Cholesterinzufuhr bewirkt. Die Wirkung von Nahrungscholesterin auf das Serumcholesterin ist deutlich geringer als die Wirkung von Nahrungsfetten (s. Plus 11.13).

Erhöhung der Ballaststoffzufuhr
Die Ballaststoffzufuhr sollte auf > 30 g/d im Rahmen einer vollwertigen Ernährung (Vollkornbrot, Vollkornprodukte, Kartoffeln, Gemüse und Obst) erhöht werden. Eine ballaststoffreiche Ernährung muß Lebensmittel pflanzlicher Herkunft bevorzugen. Diese enthalten meistens weniger Fett mit einer günstigeren Fettsäurenzusammensetzung, in aller Regel kein Cholesterin und haben eine geringere Energiedichte. Besonders Pektin und Guar senken die Plasmacholesterinkonzentration, wahrscheinlich durch geringere Resorption und vermehrte Ausscheidung von Cholesterin.
Die praktische Umsetzung der Regeln zur Fettzufuhr wird in Tabelle 11.21 erläutert.

Ernährung bei Hypertriglyzeridämie

Gewichtsabnahme
Bei Übergewicht ist eine Gewichtsabnahme um 3–5 kg bereits eine äußerst wirksame Maßnahme zur Senkung erhöhter Triglyzeridkonzentrationen im Plasma (s. Plus 11.14).

Alkoholeinschränkung
Der Genuß von Alkohol sollte reduziert werden. Alkohol bewirkt einen Anstieg der Plasmatriglyzeride sowohl auf

Tab. 11.21 **Hypercholesterinämie – Ungeeignete Lebensmittel und Alternativen**

gesättigte Fettsäuren	%	ungeeignet (wegen hohem Anteil [%] an der Gesamtzufuhr von gesättigten Fettsäuren)	Alternative
Fleisch	36	fettes Fleisch, Hackfleisch, Gans, Innereien	mageres Fleisch, Tartar
Fisch		Hummer, Austern	Magerfisch
Fleischwaren	22	fette Wurst, Streichwurst	Schinken ohne Fettrand, kalter Braten
Butter	13	Butter, Koch- und Bratfette, Mayonnaise	Margarine, Pflanzenöle, Spezial-Mayonnaise
Käse und Süßspeisen	8	fetter Käse, fette Milchprodukte, Milchschokolade, Buttercremetorte, Eier	Magerkäse (30 % Fett), fettarme Süßspeisen, Obstkuchen ohne Schlagrahm

Grund seines hohen Energiegehalts als auch infolge einer gesteigerten Triglyzeridsynthese und zunächst auch einer Hemmung der Lipoproteinlipase (s. Plus 11.14).

Zuckereinschränkung
Der Verzehr von Zucker, zuckerhaltigen Lebensmitteln, Honig, Sirup und Obstsäften, aber auch der Zuckeraustauschstoffe (Fruktose, Sorbit, Xylit) sollte eingeschränkt werden. In größeren Mengen führen sie über ihren Disaccharid- und speziell Fruktosegehalt zu einem Anstieg der Triglyzeridkonzentration (s. Plus 11.14). Süßstoffe sind eine geeignete Alternative.

Verwendung langkettiger n-3 Fettsäuren
Langkettige n-3-Fettsäuren können, in relativ hoher Dosierung von > 4 g/d, die Triglyzeridkonzentration im Plasma senken. Günstig sind zwei Seefischmahlzeiten pro Woche, z. B. Makrele, Hering oder Lachs. Die Einnahme von Fischölkapseln sollte nicht ohne ärztliche Verordnung und Überwachung erfolgen (s. Plus 11.14).
Im Rahmen einer vollwertigen Ernährung sollte gleichzeitig die Gesamtfettzufuhr vermindert und die Ballaststoffzufuhr erhöht werden.

Ernährung bei kombinierten Hyperlipidämien

Bei kombinierten Formen der Hyperlipidämien kann das Lipoproteinmuster im Serum sehr unterschiedlich und veränderlich sein. Die Diätmaßnahmen sollten dann dem aktuellen Befund von Hypercholesterinämie und/oder Hypertriglyzeridämie entsprechend angewandt und unter Umständen kombiniert werden.

Tips für die Praxis

Neben dem Abbau von Übergewicht ist die Verminderung der Zufuhr langkettiger gesättigter Fettsäuren (< 10 % der Energie) die wirksamste Maßnahme, um die Konzentration von LDL-Cholesterin im Plasma zu senken.

PLUS

11.13 Hypercholesterinämie

Auswirkung von Gewichtsveränderung auf die Plasmalipoproteine

Eine positive Energiebilanz geht mit einer erhöhten Syntheserate von VLDL und damit LDL einher. In Abhängigkeit von der individuellen Eliminationsrate dieser Lipoproteine ergibt sich daraus eine unterschiedliche Situation im Plasma. Aus diesen Gründen sind Triglyzerid- und zu einem geringeren Ausmaß Cholesterinkonzentrationen im Plasma direkt vom relativen Körpergewicht abhängig.
Eine Gewichtszunahme führt deshalb zu einem Anstieg der Cholesterin- und Triglyzeridkonzentration im Plasma. Eine Gewichtsabnahme läßt die Triglyzeridkonzentration und meist auch die Cholesterinkonzentration absinken. Während HDL-Cholesterin dabei nach einem geringen Abfall wieder ansteigt, bleibt LDL-Cholesterin niedrig.
Zusätzlich besteht bei erhöhtem Körpergewicht die Tendenz zu kleineren und dichteren LDL-Partikeln, die eine größere atherogene Wirkung haben. Die HDL-Cholesterinkonzentration verhält sich umgekehrt proportional zum relativen Körpergewicht.

Wirkung der verschiedenen Fettsäuren auf die Cholesterinkonzentration im Plasma

Den stärksten Einfluß auf die Cholesterinkonzentration im Plasma haben langkettige gesättigte Fettsäuren. Wie der Formel von Keys zu entnehmen ist, ist der cholesterinanhebende Effekt der langkettigen Fettsäuren doppelt so groß wie der senkende Effekt der mehrfach ungesättigten Fettsäuren.
Δ = Cholesterin (mg/dl) = 1,3 (2xΔ S-1xΔ P) + 1,5 ΔZ
S = % der Kalorien als langkettige gesättigte Fettsäuren ohne C 18 : 0 und ohne $<$C 10 : 0.
P = % der Kalorien als mehrfach ungesättigte Fettsäuren
Z = Wurzel aus Nahrungscholesterin (mg/1000 kcal)
Stearinsäure (C 18 : 0) hat (wahrscheinlich wegen ihrer begrenzten Resorbierbarkeit und schnellen Umwandlung in Ölsäure im Körper) nahezu keinen Effekt auf die Cholesterinkonzentration, Fettsäuren mit weniger als 10 C-Atomen ebenfalls nicht. Zum Wirkungsmechanismus der langkettigen gesättigten Fettsäuren (in fetten Lebensmitteln tierischen Ursprungs) gibt es Befunde an mononukleären Blutzellen, die für eine verminderte Bindung von LDL an den LDL-Rezeptor oder eine verminderte Aufnahme von LDL in die Zellen unter dem Einfluß dieser Fettsäuren sprechen, wodurch die Plasmacholesterinwerte steigen. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (n-6) senken die Cholesterinkonzentration wahrscheinlich durch eine vermehrte Ausscheidung von Gallensäuren im Stuhl und eine Aktivierung des rezeptorvermittelten Abbaus von LDL in der Leber.
Die Untersuchungen von Keys wurden, ausgehend von einer stärkereichen Kost, durchgeführt.
Die einfach ungesättigte Ölsäure (C 18 : 1, n-9) hat auf das Serumcholesterin die gleiche Wirkung wie Stärke und wird deshalb von der Formel nach Keys nicht erfaßt. Neuere Untersuchungen nach fettreicher Mischkost, dem Startpunkt jeder Diätmaßnahme in unserer derzeitigen Ernährungssituation, zeigen, daß Ölsäure die Cholesterinkonzentration absenkt. Man muß annehmen, daß dies die Folge einer Verdrängung von langkettigen gesättigten Fettsäuren aus der Nahrung ist. Ölsäure in üblicher Dosierung senkt HDL-Cholesterin nicht ab. Die zweifach ungesättigte Linolsäure (C 18 : 2, n-6) senkt die LDL-Cholesterinkonzentration stärker, kann bei hoher Dosierung allerdings auch zu einer unerwünschten Senkung von HDL-Cholesterin führen.
Trans-Fettsäuren in der Nahrung findet man im Fett von Wiederkäuern oder in raffinierten Pflanzenfetten. Trans-Fettsäuren (speziell Elaidinsäure C 18 : 1 t = trans) erhöhen LDL-Cholesterin und senken HDL-Cholesterin. Bei Vermeidung von bestimmten Lebensmitteln wie Blätterteig, Pommes frites, Kartoffelchips, billiger Margarine liegt die tägliche Aufnahme in Deutschland jedoch um 2 g/d und ist in dieser Menge ungefährlich.

Wirkung von Nahrungscholesterin auf Serumcholesterin

Nahrungscholesterin erhöht in individuell unterschiedlichem Ausmaß die LDL-Cholesterinkonzentration im Plasma. Die Unterschiede werden vom Apolipoprotein-E-Polymorphismus bestimmt. Die verstärkte Reaktion bei bestimmten Menschen ist reproduzierbar und geht nach neueren Untersuchungen mit einem stärkeren Anstieg der LDL-Synthese einher. Bei diesen Personen ist auch die Hemmung der Cholesterinsynthese durch das Nahrungscholesterin weniger stark ausgeprägt. Nach der Formel von Keys steht der Einfluß des Nahrungscholesterins hinter dem Einluß langkettiger gesättigter Fettsäuren deutlich zurück. Personen, die auf Nahrungscholesterin mit einem stärkeren Anstieg reagieren, zeigen auch nach Aufnahme von langkettigen gesättigten Fettsäuren einen höheren Cholesterinanstieg.

11.14 Hypertriglyzeridämie

Erhöhte Energiezuhr und Übergewicht verursachen einen Anstieg der Synthese von VLDL und der Triglyzeridkonzentration im Plasma. Die Gewichtsabnahme ist eine sehr wirksame Maßnahme zur Senkung erhöhter Triglyzeridkonzentration. Bei Übergewicht und kohlenhydratreicher Ernährung erhöht sich die Triglyzeridkonzentration im Plasma wesentlich stärker als bei Normalgewicht.
Alkohol bewirkt einen Anstieg der Triglyzeridkonzentration im Plasma durch eine vermehrte Synthese von VLDL-Triglyzeriden bei gleichzeitiger Hemmung der Lipoproteinlipase und damit das VLDL-Abbaus. Alkoholkonsum am Abend verursacht einen Anstieg der Triglyzeridwerte im Nüchternplasma am Morgen, bei an Hypertriglyzeridämie Erkrankten stärker als bei Gesunden. Alkohol bewirkt auch eine Verstärkung der postprandialen Hyperchylomikronämie, wahrscheinlich durch eine Hemmung des Abbaus der Chylomikronen. Fettreiche Mahlzeiten in Kombination mit Alkohol sind deshalb für Menschen mit einer Hypertriglyzeridämie besonders ungünstig.
Saccharose führt wegen einer raschen Phosphorylierung der Fruktose in der Leber und einer vermehrten Synthese von Triglyzeriden zu einer stärkeren Hypertriglyzeridämie als Stärke. In der Praxis spielt dies aber nur bei wirklich hohem Zuckerkonsum, beispielsweise bei großen Mengen von Süßigkeiten oder zuckerhaltigen Getränken, eine Rolle; Zuckeralkohole wie Sorbit oder Xylit wirken ähnlich.
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren vom n-3-Typ wirken in hohen Dosen ($>$4 g/d) senkend auf die VLDL-Triglyzeride, da n-3-Fettsäuren die Synthese von VLDL-Apo B und VLDL-Triglyzeriden vermindern. Dabei kann es aber zu einem unerwünschten Anstieg des LDL-Cholesterins kommen.
Im Rahmen einer vollwertigen Ernährung sollten gleichzeitig die Zufuhr von einfach ungesättigten Fettsäuren (Ölsäure in Olivenöl oder Rapsöl) zu Lasten gesättigter Fettsäuren und die Ballaststoffzufuhr erhöht werden.
Bei einer Hyperchylomikronämie auf Grund eines Lipoproteinlipasemangels besteht die Ernährungstherapie in einer drastischen Verminderung von langkettigen Fettsäuren in der Nahrung auf weniger als 10 % der Energie (= $<$30 g/d). Als Ersatz müssen mittelkettige Triglyzeride als Streich- und Kochfett eingesetzt werden.

Nahrungsfett unterteilt man in sichtbares und unsichtbares Fett. Unsichtbares Fett in Lebensmitteln ist auf den ersten Blick nicht erkennbar; die magere Lende enthält wenig, Nakkengrat enthält mehr. Die Menge des unsichtbaren Fettes in unserer Nahrung übersteigt 50 g/d. Sichtbares Fett kann auch der Laie problemlos im Speckanteil von Fleisch und Wurst oder als Streich- und Kochfett erkennen. Fettmenge und Arten von Fettsäuren unterscheiden sich in verschiedenen Lebensmitteln (s. Tab. 11.7).
Eine Ernährungsumstellung zur Verminderung der Zufuhr langkettiger gesättigter Fettsäuren muß also vor allem bestimmte Lebensmittelgruppen beachten (s. Tab. 11.21). In der Praxis erfolgt dies am besten durch Entfernen des sichtbaren Fettes und Verzicht auf Lebensmittel mit einem hohen Anteil unsichtbaren Fettes (durchwachsene Fleischsorten, fette Wurstwaren, fetter Käse) und durch eine sparsame Verwendung von Streich- und Kochfetten. Erst wenn der Fettgehalt der Nahrung vermindert ist, sollte man zur Vermeidung küchentechnischer und geschmacklicher Probleme Koch- und Streichfette mit einem hohen Anteil an ungesättigten Fettsäuren einsetzen. Einfach ungesättigte Fettsäuren wie Ölsäure in Olivenöl oder Rapsöl senken VLDL-Triglyzeride, aber nicht das HDL-Cholesterin. Moderne Garverfahren wie Aluminiumfolie, Bratfolie, beschichtete Bratpfannen usw., aber auch der Römertopf sind sehr hilfreich. Grillen ist eine fettarme Garmethode. Das Mikrowellengerät bietet weitere gute Möglichkeiten. Garen im Schnellkochtopf ist für Fisch, Geflügel, Gemüse und Obst sehr günstig.

Arteriosklerose

Eine spezielle Ernährung zur Prävention der Arteriosklerose gibt es nicht. Die vollwertige Ernährung nach den Regeln der DGE berücksichtigt alle wichtigen Aspekte

- weniger Fett (30% der Energie)
- günstigeres Fett (< 10% gesättigte, < 10% mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Verhältnis ω-6-/ ω-3-Fettsäuren 5 : 1)
- weniger Cholesterin
- mehr Ballaststoffe
- weniger Salz
- weniger Alkohol
- mehr Vitamine (insbesondere Vitamin E, C, β-Karotin; Folsäure, Vitamin B_6 und B_{12})
- mehr Spurenelemente (Selen, Jod)

Bei bereits bestehender Arteriosklerose, für die in aller Regel ein oder mehrere Risikofaktoren verantwortlich sind, müssen diese entsprechend ernährungstherapeutisch behandelt werden (Tab. 11.22).

Tab. 11.22 **Wichtige Risikofaktoren für einen Herzinfarkt**

beeinflußbar	nicht beeinflußbar
– Fettsucht	– Alter
– Dyslipoproteinämie (LDL ↑ HDL ↓)	– Geschlecht
– Diabetes	– Erbanlagen (Familienanamnese!)
– Bluthochdruck	– bereits bestehende Arteriosklerose
– Nikotin	
– Streß	
– erhöhtes Fibrinogen	
– Homozystein	
– Entzündung?	
– Mangel an Bewegung	

Antioxidative Vitamine in der Prävention

Oxidativer Streß, d. h. eine Inbalance zwischen prooxidativen Faktoren und antioxidativer Kapazität, wird mit der Entstehung von häufigen Krankheiten wie Krebs, Arteriosklerose, Linsentrübung usw. in Verbindung gebracht. Prooxidative Faktoren, die zu einer verstärkten Bildung von freien Radikalen beitragen, sind bestimmte körpereigene Enzyme wie die Xanthinoxidase oder exogene Faktoren wie Rauchen und bestimmte Medikamente. Die antioxidative Kapazität im Körper besteht aus Enzymen wie die Glutathionperoxidasen oder Katalase und aus exogen mit Pflanzen aufgenommenen Substanzen wie Karotinoiden, Vitamin C, Vitamin E, Phenolen usw. Während die endogenen antioxidativen Faktoren durch die Zufuhr von Spurenelementen wie Selen oder Zink aktiviert werden können, ist die Wirksamkeit der exogenen Antioxidantien weitgehend von der Zufuhr abhängig. In zahlreichen epidemiologischen Studien wurde gezeigt, daß ein hoher Obst- und Gemüseverzehr mit einem geringeren Risiko für Arteriosklerose und Krebs einhergeht. Wahrscheinlich ist der hohe Gehalt vieler Lebensmittel pflanzlicher Herkunft an antioxidativ wirkenden Inhaltsstoffen dafür verantwortlich. Großangelegte Interventionsstudien konnten bisher noch nicht beweisen, daß die Supplementierung einzelner antioxidativer Vitamine in hohen Dosen eine positive Wirkung zeigt. Aus den in den epidemiologischen Studien gefundenen Plasmakonzentrationen dieser Vitamine kann man jedoch auf wahrscheinlich wirksame Mengen antioxidativer Vitamine in der Nahrung schließen. Diese täglichen Dosen liegen bei etwa 130 mg Vitamin C, 24 mg Vitamin E und 3 mg β-Karotin. Wegen zusätzlicher günstiger Effekte ist der an Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft reichen, vollwertigen Ernährung eindeutig der Vorrang zu geben gegenüber einer Supplementierung einzelner Vitamine in Form von Tabletten.

Diabetes mellitus

Entstehung und Verlauf des Diabetes mellitus werden von der Ernährung entscheidend beeinflußt. Übergewicht ist nicht nur der wichtigste klinische Manifestationsfaktor, sondern auch Risikofaktor, und seine Behandlung steht bei den diätetischen Maßnahmen an erster Stelle.

Pathophysiologisch unterscheidet man
Typ-1-Diabetes
- Hauptmerkmal: Insulinmangel

Typ-2-Diabetes
- Leitsymptom: Insulinunterempfindlichkeit bis Insulinresistenz

Typ-2-Diabetes ist häufig mit Übergewicht und Dyslipoproteinämie kombiniert.
Damit der Diabetiker mit seiner Krankheit zu leben lernt, benötigt er eine intensive Schulung. Neben der richtigen Ernährung ist auch eine vernünftige Lebensweise zu beachten, mit ausreichender Bewegung im Freien, Verzicht auf Rauchen und Abbau weiterer Risikofaktoren der Arteriosklerose.

Ernährungstherapie

Für beide Formen des Diabetes gelten die Richtlinien einer vollwertigen Ernährung nach den Regeln der DGE mit einer Fettzufuhr von nicht mehr als 30% der Gesamtenergie, die sich zu höchstens einem Drittel aus gesättigten, einem Drittel einfach ungesättigten und weniger als einem Drittel aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren zusammensetzen sollte. Eiweiß kann zwischen 10–20%, ballaststoffreiche Kohlenhydrate zwischen 50 und 55% der Energie ausmachen. Die Kalorienmenge muß sich immer am Energiebedarf gemäß dem Sollgewicht orientieren. Die Energieaufnahme sollte über den Tag verteilt erfolgen.
Regelmäßige körperliche Aktivität verbessert die Einstellung des Diabetes.
Bei diabetischer Nephropathie ist frühzeitig die Eiweißzufuhr auf 0,6 g pro kg Körpergewicht zu reduzieren.
Bei Hypertonie ist die Salzzufuhr auf 6 g Kochsalz/d zu beschränken.
Bei gleichzeitiger Dyslipoproteinämie sind auch die Regeln der dafür notwendigen Diät einzuhalten. Allgemeine Hinweise zur Ernährung bei Diabetes mellitus siehe Plus 11.15.

Ernährung bei Typ-1-Diabetes

Körpergewicht
Normales Körpergewicht sollte durch bedarfsgerechte Energiezufuhr und körperliche Aktivität erhalten werden. Bei Übergewicht ist eine Gewichtsabnahme notwendig. Diese sollte nur unter ärztlicher Anleitung und mit einer fettarmen, ballaststoffreichen Mischkost erfolgen.

Kohlenhydrate
Kohlenhydrate werden auf mehrere Mahlzeiten entsprechend der Insulindosierung nach ärztlicher Verordnung verteilt. Stärke- und ballaststoffreiche Lebensmittel sind zu bevorzugen. Zucker und zuckerhaltige Lebensmittel sind mit weniger als 10% der Gesamtenergie (maximal 30 g Zucker/d) akzeptabel, sollten aber nur zusammen mit anderen Nährstoffen verzehrt werden (z. B. in Form von Kuchen oder Dessert). Mit Zucker gesüßte Getränke sind ungünstig. Vor der Nachtruhe ist eine Kohlenhydratzufuhr, welche reichlich lösliche Ballaststoffe enthält, günstig, um das Risiko eines nächtlichen Unterzuckers zu vermindern.

Alkohol
Alkoholische Getränke sollten wegen der Gefahr des Unterzuckers nur zu den Mahlzeiten getrunken werden. Bei gleichzeitiger Adipositas, Hypertriglyzeridämie, Hypertonie, Neuropathie oder Schwangerschaft sind alkoholische Getränke zu meiden.

Insulintherapie
Zeitpunkt und Dosis der Insulininjektionen sind auf Mengen und Zeitpunkt der kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten abzustimmen.

Ernährung bei Typ-2-Diabetes

Für den Typ-2-Diabetiker gelten ebenfalls die für den Typ-1-Diabetiker genannten Diätregeln, wobei die Reduktion des Übergewichts die wichtigste Diätmaßnahme darstellt, da fast alle Typ-2-Diabetiker übergewichtig sind.

PLUS

11.15 Allgemeine Hinweise und Ergänzungen

Der glykämische Index ist in der Praxis nicht brauchbar, weil die Lebensmittel meist nicht isoliert verzehrt werden, sondern im Verbund einer Mahlzeit. Der Verzehr von Lebensmitteln mit einem niedrigen glykämischen Index (z. B. Nudeln, Reis, Haferflocken, Hülsenfrüchte) kann zu günstigeren Glukose- und Fettwerten im Blut beitragen.
Für die Abschätzung der Kohlenhydratportionen werden vom Diabetiker Austauscheinheiten verwendet. Lebensmittelportionen, die 10–12 g Kohlenhydrate enthalten, können gegeneinander ausgetauscht werden. Für diesen Austausch sind Küchenmaße hilfreich. Kohlenhydrat-Austauscheinheiten wie Broteinheit (BE) oder Brotwerte (BW) sind überholt.
Diabetikerlebensmittel sind bei der modernen Diabetesdiät nicht mehr notwendig. Wenn sie trotzdem verzehrt werden, sind der Energie- und Kohlenhydratgehalt, aber auch der Fettgehalt zu berücksichtigen.
Zuckeraustauschstoffe bieten keinen Vorteil gegenüber Zuker. Sie werden deshalb nicht ausdrücklich empfohlen. Ihr Energie- und Kohlenhydratgehalt ist bei der Energiebilanz zu berücksichtigen. Eine zu große Menge kann Durchfall verursachen.
Süßstoffe können ein nützliches energiefreies Süßungsmittel sein und sind in üblicher Dosierung nicht gesundheitsschädlich.

Hypertonie

Der primäre Hochdruck entsteht auf dem Boden einer erblichen Disposition, wobei seine Manifestation durch Übergewicht begünstigt wird. Darüber hinaus enthält die Ernährung in unserer Industriegesellschaft noch mehrere Faktoren, die den Blutdruck ungünstig beeinflussen. Deshalb gilt auch beim Hochdruck die richtige Ernährung als Basis für jede Behandlung. Übergewichtige haben ein höheres Risiko, an Hypertonie zu erkranken.

Ernährung bei Hypertonie

Körpergewicht
Bei Übergewicht ist die wichtigste Diätmaßnahme eine Reduktionsdiät.

Salz
Im Falle einer salzsensitiven Hypertonie ist die Kochsalzzufuhr auf etwa 6 g Kochsalz/d zu beschränken (s. Plus 11.16). Das bedeutet den Verzicht auf kochsalzreiche Lebensmittel, Speisen sowie Konserven und Fertiggerichte. Man muß Salz durch Küchenkräuter und salzfreie Gewürze ersetzen und den Salzstreuer aus der Küche und vom Tisch verbannen!

Alkohol
Alkohol nur in mäßigen Mengen aufnehmen, da Alkohol den Blutdruck des Hypertonikers wesentlich stärker erhöht als den des Nichthypertonikers.
Im Rahmen einer vollwertigen Ernährung nach den Regeln der DGE kann der Hochdruckkranke weitere günstige Nahrungsfaktoren nutzen. Durch reichlichen Verzehr von Gemüse und Obst wird die Kaliumzufuhr erhöht, was blutdrucksenkend wirkt. Eine hohe Kalziumzufuhr durch Milch und magere Milchprodukte hat ebenfalls günstigen Einfluß auf einen hohen Blutdruck. Die Fettzufuhr soll auf 30% der Gesamtenergie reduziert werden, dabei sind gesättigte Fettsäuren auf weniger als ein Drittel und mehrfach ungesättigte Fettsäuren auf maximal ein Drittel der Fettsäuren zu verändern. n-3-Fettsäuren (z. B. Seefische) können erhöhten Blutdruck senken, allerdings sind dazu mehr als 4 g Eikosopentaensäure/d notwendig.
Ob Koffein den Blutdruck anhebt, muß bei jedem Patienten ausprobiert werden. Wichtig ist in jedem Fall eine Umstellung der Lebensweise unter Vermeiden von Hektik mit geregeltem Tagesablauf und ausreichenden Erholungsphasen. Auch sportliche Aktivitäten sollten nicht mit Wettbewerbscharakter erfolgen.

PLUS

11.16 Hypertonie

Salzsensitive Hypertonie
Unter den Hypertonikern reagiert nur etwa die Hälfte auf eine Verminderung der Kochsalzzufuhr mit Blutdruckabfall. In solchen Fällen sollte man diesen Effekt diätetisch nutzen, auch wenn die Gewöhnung an weniger Salz einige Anstrengungen erfordert.
Nach neueren Untersuchungen scheint nicht allein das Natriumion, sondern auch Natriumchlorid für den Blutdruckanstieg verantwortlich zu sein. Experimente mit Natriumbikarbonat, Natriumzitrat und anderen Natriumsalzen zeigten keine Wirkung auf den Blutdruck. Dennoch kann man diese Natriumverbindungen bei salzsensitiven Erkrankten nicht für den Verzehr freigeben, da Natrium im Körper auf Chloridverbindungen anderer Zusammensetzung und anderer Herkunft trifft und danach als Natriumchlorid wirken kann.

Alkohol und Hypertonie
Die blutdrucksteigernde Wirkung von Alkohol kommt wahrscheinlich durch eine Freisetzung von Noradrenalin zustande. Dieser Effekt wurde lange Zeit vernachlässigt, gilt aber heute neben dem Übergewicht als der wichtigste Risikofaktor einer Hypertonie.

Gicht

Die Gicht wird zu Recht als Wohlstandskrankheit bezeichnet. Bei entsprechender Veranlagung fördern Übergewicht, purinreiche Ernährung und erhöhter Alkoholkonsum die Manifestation der Gicht. Aus diesen Gründen kann bei familiärer Belastung die richtige Ernährung einer Gicht vorbeugen und beim Gichtkranken das Risiko von Komplikationen deutlich vermindern.

Ernährung bei Gicht

Übergewicht
Bei Übergewicht senkt eine Gewichtsabnahme die Harnsäurekonzentration im Plasma und verstärkt die Wirkung der übrigen Diätmaßnahmen.

Purinzufuhr
Die Harnsäurekonzentration im Plasma steigt proportional der mit der Nahrung zugeführten Purinmenge (s. Plus 11.17), deshalb muß die Purinzufuhr mit der Nahrung gesenkt werden. Zu diesem Zweck sollten purinreiche Lebensmittel (Innereien, Hülsenfrüchte, die Haut von Geflügel, Schwein und Fisch sowie Ölsardinen usw.) in geringeren Mengen verzehrt und dafür purinarme Lebensmittel (Kartoffeln, Reis, Milchprodukte, Salate, Obst) bevorzugt werden. Unter tierischen Eiweißquellen sollte der Milch und fettarmen Milchprodukten der Vorrang gegeben werden vor Fleisch und Wurst. Bestimmte Gemüsearten (Bohnen, Linsen, Spargel, Feldsalat) enthalten so viel Purine, daß sie, in größeren Mengen verzehrt auch die Harnsäurekonzentration im Plasma erhöhen.

Alkohol
Alkohol steigert die Harnsäurebildung in der Leber und hemmt die Harnsäureausscheidung über die Nieren (s. Plus 11.17). Der Alkoholkonsum sollte deshalb begrenzt oder noch besser vermieden werden. Alkoholfreies oder -armes Bier enthält etwa gleich viel Purine wie normales Bier, aber weniger Alkohol.
Es hat sich in der Ernährungstherapie bewährt, den Puringehalt der Lebensmittel pro 100 kcal oder pro Portion zu betrachten. Beim Verzicht auf ein Lebensmittel mit einem hohen Puringehalt pro 100 g (z. B. Fleisch) besteht die Gefahr,

von anderen Lebensmitteln mit geringerem Puringehalt (z.B. Gemüse) eine größere Menge zu verzehren und so die Purinzufuhr dennoch zu erhöhen.
Im Rahmen der vollwertigen Ernährung nach den Regeln der DGE kann die richtige Ernährung für den Gichtkranken verwirklicht werden.
Kaffee, schwarzer Tee, Kakao und Schokolade sind erlaubt, da die in ihnen enthaltenen Purine nicht zu Harnsäure abgebaut werden. Zur Prävention einer Harnsäuresteinbildung sollte für reichliche Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden (mind. 2 l Flüssigkeit/d). Günstig sind energiefreie Getränke wie Mineralwasser, ungesüßte Kräuter- und Früchtetees.

PLUS

11.17 Einfluß von Purinen und Alkohol

Die Harnsäurekonzentration im Plasma steigt proportional der mit der Nahrung zugeführten Purinmenge an. Purine entstehen beim Abbau von DNS, RNS und niedermolekularen Purinbasen (z.B. aus ATP). Diese genannten Purine erhöhen die Harnsäurekonzentration im Plasma und die Harnsäureausscheidung im Urin unterschiedlich stark. DNS erhöht die Harnsäurekonzentration nur etwa halb so stark wie RNS, da DNS nach oraler Zufuhr im Darm nicht ganz aufgeschlossen wird und damit der Resorption zum Teil entgeht. Niedermolekulare Purinbasen heben die Harnsäurekonzentration stärker an als RNS. Die verschiedenen purinhaltigen Verbindungen kommen in den Lebensmitteln gemischt vor, so daß man ihre unterschiedliche Wirkung auf die Harnsäurekonzentration im Plasma ernährungstherapeutisch nicht nützen kann.
Alkoholzufuhr steigert zunächst die Harnsäuresekretion im distalen Tubulus der Niere. Bei vermehrtem Alkoholabbau in der Leber kommt es zu einem Anstieg von Laktat im Blut und dadurch zu einer Hemmung der Harnsäuresekretion im Nierentubulus. Die Folge ist ein Anstieg der Harnsäurekonzentration im Plasma. Für den Alkoholabbau in der Leber wird auch vermehrt ATP eingesetzt, das dabei zu AMP abgebaut wird. Ein Teil dieses AMP endet schließlich im Harnsäurepool und erhöht zusätzlich die Harnsäurekonzentration im Plasma.

Urolithiasis

Die Häufigkeit von Harnsteinen nahm in der Nachkriegszeit parallel zu den sich ändernden Ernährungsgewohnheiten deutlich zu. Die Urolithiasis ist zu den Wohlstandskrankheiten zu zählen. Eine voll wirksame Steinprophylaxe gibt es nicht; durch eine ursachenorientierte Prävention mit Umstellung der Ernährungsgewohnheiten ist jedoch eine Senkung der Rezidivquote nachgewiesen. Es muß keine strenge Diät eingehalten werden. Im Rahmen einer vollwertigen Ernährung nach den Regeln der DGE lassen sich durch Anwendung allgemeiner Richtlinien und durch Berücksichtigung der speziellen Steinart gute präventive Erfolge erzielen. Das ist trotz der modernen Methode der Lithotripsie wichtig.

Allgemeine Maßnahmen

- ausreichend hohe Flüssigkeitszufuhr

Wichtig ist es, den Urinfluß von 2,5 l über 24 h möglichst konstant zu halten, d.h. daß am Abend noch einmal reichlich Flüssigkeit getrunken werden muß. Geeignet sind harnneutrale Getränke, die die Zusammensetzung des Urins nicht verändern (s. Tab. 11.23); alkoholhaltige Getränke einschließlich Bier sind nicht geeignet.
Bei erhöhten Wasserverlusten über den Schweiß zur heißen Jahreszeit oder bei einer Durchfallerkrankung muß entsprechend mehr Flüssigkeit zugeführt werden, um einen konstanten Harnfluß über 2,5 l/24 h zu garantieren.
Auf Grund von Unterschieden in der Harnsteinbildung und der Abhängigkeit der Löslichkeit steinbildender Substanzen vom pH-Wert des Urins ist eine einheitliche Prophylaxe und Therapie für alle Steinarten nicht möglich, dennoch gibt es eine gemeinsame Basistherapie.

Tab. 11.23 **Urolithiasis – Geeignete und ungeeignete Getränke**

unbeschränkt geeignet: harnneutrale Getränke
- Leitungswasser
- mineralstoffarme Mineralwässer
- Nieren- oder Blasentee
- Kräuter- und Früchtetee (Kamillen- oder Hagebuttentee)
- Apfel- oder Traubensaft (verdünnt)

für Harnsäure-, Zystin- und Kalziumsteine geeignet: alkalisierende Getränke
- bikarbonatreiche Mineralwässer
- Säfte von Zitrusfrüchten verdünnt

für Phosphatsteine (Kalzium-, Magnesium- und Ammonium-Phosphat) geeignet: harnsäuernde Getränke
- sulfatreiche, bikarbonatarme Mineralwässer
- Preiselbeersaft (verdünnt)
- schwarzer Johannisbeersaft (verdünnt)

generell ungeeignet (nur in geringen Mengen trinken):
- Bier
- Limonaden, Cola-Getränke
- schwarzer Tee, Bohnenkaffee

Allgemeine Behandlungsprinzipien

- Verminderung der Konzentration steinbildender Substanzen entweder durch Reduzierung der Ausscheidung dieser Substanzen und/oder Vergrößerung des Urinvolumens (2,5 l/24 h)
- Erhöhung der Löslichkeit der steinbildenden Substanzen durch Verschiebung des pH-Wertes im Urin
- Korrektur eines Mangels an Inhibitoren der Kristallbildung
- Beseitigung von die Steinbildung begünstigenden Risikofaktoren wie Harnabflußstörungen oder Harnwegsinfekte
- ansonsten vollwertige Ernährung nach den Regeln der DGE
- angemessene körperliche Aktivität

Osteoporose

Die Osteoporose ist charakterisiert durch eine verringerte Knochenmasse und eine verschlechterte Mikroarchitektur des Knochengewebes mit entsprechend erhöhter Frakturneigung. Den wichtigsten Einfluß auf den Knochenstoffwechsel nimmt die Ernährung über Kalzium und Vitamin D (s. Plus 11.18).

Zur Abschätzung des Osteoporoserisikos in späteren Jahren ist die Knochendichte um das 30. Lebensjahr entscheidend. Eine vollwertige Ernährung (Kalzium, Magnesium, Eiweiß, Vitamin D) sowie große körperliche Aktivität im Freien während Kindheit und Jugend begünstigen eine optimale Knochendichte. Nach der Pubertät spielen auch die Sexualhormone für die Entwicklung des Knochens eine wichtige Rolle. Eine ausreichende Kalziumversorgung ist speziell bei stillenden Müttern ebenso wichtig wie im höheren Lebensalter der Frau, und zwar sowohl zur Vorbeugung gegen einen zu raschen Knochensubstanzverlust als auch für die Behandlung der Osteoporose.

Die Kalziumzufuhr sollte beim jungen Erwachsenen über 1000 mg/d liegen, bei stillenden Müttern bei 1300 mg/d, um zu hohen Kalziumverlusten vorzubeugen. Bei der Behandlung einer senilen Osteoporose wird eine Kalziumzufuhr von 1200 mg/d in Verbindung mit 400–800 IE Vitamin D/d empfohlen. Ausreichend Bewegung im Freien festigt den Knochen und fördert die körpereigene Bildung von Vitamin D.

Ernährung bei Osteoporose

- kalziumreiche Ernährung mit Milch und Milchprodukten, die außerdem ein günstiges Kalzium-Phosphor-Verhältnis von etwa 1 : 1 haben. Zur Einsparung von Kalorien können entrahmte Milch oder Magermilch, Buttermilch, Molke und Magerjoghurt verwendet werden; auch grüne Blattgemüsearten wie Grünkohl und Brokkoli enthalten relativ viel Kalzium
- sparsam mit Kochsalz, Koffein und Alkohol
- ausreichende Versorgung mit Vitamin D durch Fisch, Milch und Milchprodukte, Eier und Leber
- oxalsäurereiche Lebensmittel wie Spinat, Rhabarber, Kakao, Schokolade und Tomaten sowie phytatreiche Lebensmittel wie Getreideprodukte, Mais, Reis und Sojabohnen beeinträchtigen die Kalziumresorption und sind deshalb ungünstig
- die Eiweißzufuhr sollte bedarfsdeckend, aber nicht übermäßig sein

PLUS

11.18 Osteoporose

Negative Einflüsse auf die Kalziumbilanz können durch eine geringe enterale Kalziumresorption oder erhöhte renale Kalziumverluste auftreten. Sehr selten kann auch eine negative Stickstoffbilanz bei Unterernährung zu Störungen an der Knochenmatrix führen. Die Kalziumbilanz unterliegt einer komplizierten hormonellen Steuerung. Sie kann durch Beeinträchtigung der Resorption (z. B. durch Phosphat, Oxalat, Phytat, ballaststoffreiche Kost) oder durch erhöhte renale Verluste (z. B. hohe Zufuhr von Eiweiß, Kochsalz, Koffein bzw. Azidose) gestört werden. Darüber hinaus können deutliche Ernährungsstörungen und Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts im Sinne einer intestinalen Osteopathie die Entwicklung einer Osteoporose fördern.

Karies und Parodontalerkrankungen

Als Karies bezeichnet man die Zerstörung von Zahnhartsubstanzen durch saure Stoffwechselprodukte von Bakterien (s. Plus 11.19). Gingivitis und Parodontitis werden durch mikrobielle Plaque verursacht.

Karies hängt von verschiedenen Faktoren ab: einerseits von Art, Menge und Verweildauer der Nahrungskohlenhydrate in der Mundhöhle sowie von Lokalisation und Ausmaß der Plaque, andererseits von protektiven Faktoren wie Fluorid, Speichel und Mundhygiene.

Eine ausreichende Versorgung mit Fluorid hat eine entscheidende kariesprotektive Wirkung (s. Plus 11.19). Dabei geht man heute von einem multifaktoriellen Einfluß von Fluorid auf Remineralisierung und mikrobielle Plaque aus und weniger von einer Hemmung der Säurelöslichkeit von Schmelz durch Fluorid.

Regelmäßige und lückenlose Mundhygiene ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Karies- und Parodontoseprophylaxe.

Ernährungsprophylaxe

- Saccharose und andere kariogene Kohlenhydrate (Glukose, Fruktose, Maltose, Laktose) sollten möglichst mit den Hauptmahlzeiten verzehrt werden
- Zuckeraustauschstoffe sind weniger, Zuckerersatzstoffe gar nicht kariogen
- Zwischenmahlzeiten sollten möglichst wenig kariogene Kohlenhydrate enthalten. Hier ist besonders auf versteckte Zucker zu achten (z. B. Bananen, Tomatenketchup). Auch naturbelassene Lebensmittel wie Honig oder brauner Zucker sind kariogen
- Vollkornprodukte erfordern ein intensiveres Kauen, führen aber kaum zu einer Plaquereduktion. Dennoch erhöhen sie den Speichelfluß, haben dadurch einen gewissen Reinigungseffekt und begünstigen die Remineralisierung der Zahnoberfläche

Bei Gingivitis und Parodontitis sollte der Verzicht auf niedermolekulare Kohlenhydrate, speziell bei Zwischenmahlzeiten, und die Betonung einer polysaccharid- und ballaststoffreichen Kost die Regel sein (s. Plus 11.19).

PLUS

11.19 Karies

Pathophysiologie

Auf der Zahnoberfläche bilden Bakterien aus Kohlenhydraten der Nahrung eine klebrige Plaquematrix. Saure Stoffwechselprodukte (z. B. Laktat und andere organische Säuren), welche die Bakterien aus Kohlenhydraten bilden, senken den pH-Wert in der Plaque auf weniger als 5,5 ab. Hydroxylapatit aus dem Schmelz geht in Lösung. In dem Substanzdefekt können die Bakterien die organische Matrix des Dentins angreifen.

Kariesprophylaxe

Die Versorgung mit Fluorid über die Ernährung ist regional sehr unterschiedlich. Eine Supplementierung kann erfolgen über Trinkwasser, Kochsalz, Tabletten oder Zahnpasten. Die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde zur Kariesprophylaxe mit Fluoridtabletten berücksichtigt unterschiedliche Fluoridgehalte im Trinkwasser. Bei einer Fluoridkonzentration von < 0,3 mg/l Trinkwasser sollte bei Kindern über 6 Jahren 1 mg Fluorid pro Tag supplementiert werden. Bei einer Fluoridkonzentration des Trinkwassers von > 0,7 mg/l ist dies nicht notwendig. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch verursacht die systemische Fluoridprophylaxe keine unerwünschten Wirkungen.
Süßwaren müssen nicht verboten, sollten aber eingeschränkt werden. Zahnfreundliche Süßwaren und zuckerfreie Kaugummis sind Alternativen. Zwischenmahlzeiten sollten keine Süßwaren enthalten. Nach Verzehr von niedermolekularen Kohlenhydraten sollte eine Zahnreinigung folgen. Verzehr von Käse kann einen niedrigen pH-Wert in der Plaque anheben.

Hypervitaminosen

Die meisten Vitamine verursachen bei einer überhöhten Zufuhr, d. h. dem Vielfachen des täglichen Bedarfs, kaum pathologische Veränderungen (s. Tab. 11.9). Doch muß man in der heutigen Zeit, wo Vitamintabletten ohne Rezept in großen Mengen vom Laien gekauft werden, nicht nur mit unerwünschten Wirkungen, sondern auch mit Wechselwirkungen mit anderen Nährstoffen rechnen. Dieses Risiko ist bei den fettlöslichen Vitaminen A und D besonders groß (s. Tab. 11.9).

11.2.1 Nierenkrankheiten

Bei der akuten Niereninsuffizienz müssen Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Eiweißzufuhr an die verminderte Nierenfunktion angepaßt werden.
Die diätetischen Maßnahmen nach Nierentransplantation richten sich nach den Serumkreatininwerten. Typische Komplikationen wie Hypertonie, Hyperurikämie, Hyperlipoproteinämie oder steroidinduzierter Diabetes werden mit den entsprechenden Diätmaßnahmen behandelt.

Chronische Niereninsuffizienz

Mit zunehmender Dauer einer chronischen Niereninsuffizienz ist mit Ernährungsproblemen zu rechnen, die mit dem Grad der Urämie zunehmen. Die Serumkonzentrationen von Albumin, Transferrin und Komplement C3 informieren über den Ernährungszustand. Bei Verdacht auf Mangel an Vitaminen oder Spurenelementen können die entsprechenden Serumwerte wichtige Hinweise geben.

Ziele der Ernährungstherapie

- Entlastung der Ausscheidungsfunktion der Niere, speziell in bezug auf Harnstoff
- Verminderung der urämischen Intoxikation
- Vermeidung von Unterernährung

Siehe auch Plus 11.20.

Entsprechend der Kreatininkonzentration im Serum (leichte, mäßige, fortgeschrittene Niereninsuffizienz) erfolgt eine stufenweise verminderte Eiweißzufuhr. Die ärztliche Überwachung dieser Therapie muß mit zunehmender Schwere und Dauer der Niereninsuffizienz intensiviert werden. Eine regelmäßige Überprüfung des Ernährungszustands (Anamnese, Serumalbumin) und die Einhaltung der eiweißarmen Diät (Harnstoff/Kreatinin-Quotient im Serum) sind notwendig. Zur Vermeidung von Untergewicht und Muskelabbau können Kalorienzulagen, zur Verbesserung der Eiweißversorgung die Substitution essentieller Aminosäuren notwendig werden. Begleitkrankheiten wie Diabetes, Hochdruck, Hyperlipoproteinämie müssen ernährungstherapeutisch ebenfalls berücksichtigt werden.
Die Ernährungstherapie niereninsuffizienter Patienten erfordert die fachliche Betreuung durch eine Diätassistentin, am besten mit praktischen Anleitungen für das tägliche Kochen zu Hause.

Leichte chronische Niereninsuffizienz
(Serumkreatinin < 3 mg/dl)
- vorwiegend vegetarische Kost mit ca. 60 g Eiweiß/d (0,8 g/kgKG)
- Kochsalzzufuhr ca. 6 g/d

Mäßige chronische Niereninsuffizienz
(Serumkreatinin 3–6 mg/dl)
- ca. 40 g Eiweiß (0,6 g/kgKG) unter Beachtung der biologi-

schen Wertigkeit bestimmter Eiweißkombinationen (z. B. Kartoffel-Ei-Diät, Spaghetti-Ei-Diät, Schwedendiät, s. Plus 11.20)
- Kochsalzzufuhr ca. 6 g/d

Fortgeschrittene chronische Niereninsuffizienz
(Serumkreatinin 6–12 mg/dl)
- ca. 25–30 g Eiweiß (0,4 g/kgKG) in Form streng eiweißarmer Kartoffel-Ei-Diät oder Schwedendiät (s. Plus 11.20)
- Verwendung spezieller eiweißarmer Diätprodukte
- ausreichende Energiezufuhr (mindestens 30 kcal/kgKG/d)
- Kochsalzzufuhr ca. 6 g/d, evtl. kaliumarme Kost
- evtl. Substitution von Mineralstoffen (Kalzium, Eisen, Zink) und wasserlöslichen Vitaminen

Selektiv eiweißarme Diät

Eine Verminderung der Eiweißzufuhr entlastet die Ausscheidungsfunktion der Nieren. Es gilt, so wenig Eiweiß wie möglich (um die urämische Intoxikation in Grenzen zu halten), aber so viel wie notwendig (um einen Eiweißmangel zu vermeiden, aber auch Verluste durch Proteinurie oder durch Dialyse auszugleichen). Mit Eiweiß hoher biologischer Wertigkeit kann der Eiweißbedarf mit deutlich geringeren Mengen an Eiweiß gedeckt und damit der Anfall von Metaboliten aus dem Eiweißabbau reduziert werden.
Als erster Schritt wird eine vorwiegend vegetarische Kost mit einer Eiweißzufuhr nach den Empfehlungen der DGE für den Gesunden von 0,8 g/kgKG für notwendig gehalten. Mit zunehmender Niereninsuffizienz wird die Eiweißversorgung mit einer selektiv eiweißarmen Diät verwirklicht.
Die Kartoffel-Ei-Diät ist wegen der Beschränkung auf wenige hochwertige Grundnahrungsmittel langfristig nur schwer einzuhalten. Diesen Nachteil versuchten die Schwedendiät nach Bergström und die Spaghetti-Diät nach Giordano und Giovanetti zu beseitigen (s. Plus 11.20).
Eine neuere Variante der Schwedendiät nach Schloerb und Richards verwendet anstelle der essentiellen Aminosäuren die entsprechenden Keto- bzw. Hydroxyanaloga als Kaliumsalze. Diese werden dann transaminiert und stehen als Aminosäuren zur Verfügung. Der Vorteil liegt in der deutlich geringeren exogenen Zufuhr von Stickstoff. Auch der übrige Stoffwechsel (Säure-Basen-Haushalt, Knochen-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel) soll davon profitieren.
Neben der Eiweißzufuhr müssen Energiebilanz, Wasser- und Elektrolythaushalt sowie Vitamine berücksichtigt werden (s. Plus 11.20).

Energiebilanz

Eine ausreichende Energiezufuhr ist zur Vermeidung der Katabolie unbedingt notwendig. Katabolie bedeutet Freisetzung von Eiweiß und Kalium und damit vermehrten Anfall von ausscheidungspflichtigen Substanzen. Mit 35 kcal/kgKG und Tag und den vorgeschriebenen Eiweißmengen läßt sich eine ausgeglichene Stickstoffbilanz und auch Gewichtskonstanz erreichen.

Wasserbilanz

Zunächst ist die Wasserdiurese voll erhalten. Die Konzentrationsfähigkeit der Niere nimmt dann ab, so daß eine tägliche Wasseraufnahme von 2–3 l erforderlich ist, um die harnpflichtigen Substanzen zu eliminieren. Nimmt die Wasserausscheidung ab, gilt die Regel:
Trinkmenge = Urinvolumen des Vortags plus 500 ml

Elektrolyte

Störungen des Natrium- und Kaliumhaushalts treten bei chronischer Niereninsuffizienz häufig auf. Bei peripheren Ödemen kann eine Natriumrestriktion auf 5–6 g Kochsalz/d notwendig werden. Wenn diese Maßnahme nicht ausreicht, müssen Schleifendiuretika eingesetzt werden. Bei Natriumverarmung, z. B. durch Durchfälle oder Erbrechen, muß rasch Salz und Flüssigkeit oral zugeführt werden (z. B. mit Brühe).

Hyperkaliämie
Hyperkaliämie ist eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation, die im Spätstadium der Niereninsuffizienz auftritt. Bei Niereninsuffizienz können jedoch auch extrarenale Komplikationen den Kaliumspiegel erhöhen (Magen-Darm-Blutungen, Bluttransfusionen, Azidose, Arzneimittel wie kaliumsparende Diuretika). Im fortgeschrittenen Stadium der Niereninsuffizienz ist deshalb eine kaliumarme Kost zu empfehlen. Eine seltene Hypokaliämie kann durch kaliumreiche Lebensmittel korrigiert werden.

Renale Anämie

Das Problem der renalen Anämie ist mit Hilfe von rekombinantem humanem Erythropoetin inzwischen gelöst. Voraussetzung ist aber eine ausreichende Versorgung mit Eisen, das unter Umständen supplementiert werden muß.

Azidose

Die Gefahr einer metabolischen Azidose besteht bei einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min. Sie wird lange gut toleriert. Da sie jedoch zur Katabolie in Muskeln und Knochen beiträgt, sollte sie mit den Phosphatbindern Kalziumkarbonat und -acetat bzw. mit Natriumhydrogenkarbonat behandelt werden.

Vitamine

Bei chronischer Niereninsuffizienz hat sich die Substitution der wasserlöslichen Vitamine bewährt, da die Zufuhr über eine sehr restriktive Diät unzureichend ist. Vitamin A ist bei Urämie im Serum erhöht und sollte nicht substituiert werden. Die zusätzliche Gabe von Vitamin D in Form von Kalzitriol kaum bei fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz notwendig werden.

PLUS

11.20 Ernährung bei chronischer Niereninsuffizienz

Auswirkungen der Ernährungstherapie

An die Ernährungstherapie bei chronischer Niereninsuffizienz sind ähnliche Maßstäbe anzulegen wie bei einer Arzneimitteltherapie. Entscheidend sind die erwünschten, aber auch die unerwünschten Wirkungen. Eine streng salzarme Kost beseitigt die Ödeme und senkt den Blutdruck. Salzmangel führt aber durch Verminderung der Nierendurchblutung zu einer weiteren Einschränkung der Nierenfunktion. Streng eiweißarme Kost verbessert die Urämie, birgt aber das Risiko einer Unterversorgung mit essentiellen Aminosäuren und Energie mit dem Ergebnis der Unterernährung. Deren Folgen sind körperliche Schwäche, Schwächung des Immunsystems mit erhöhter Infektanfälligkeit, Verstärkung der renalen Anämie, der Azidose und der Osteopathie. Darüber hinaus verschlechtert Unterernährung die Situation bei Urämie, da bei einer Gewichtsabnahme vermehrt Eiweiß freigesetzt wird, das, zu Harnstoff abgebaut, die Ausscheidungsfunktion belastet. Gleichzeitig wird durch den Untergang von Zellen Kalium freigesetzt, was eine Hyperkaliämie verstärken und Herzrhythmusstörungen provozieren kann.

Näheres zu den Richtlinien zur Ernährung

- Natriumrestriktion auf etwa 6 g Kochsalz/d (kein Zusalzen bei Tisch, wenig Salz beim Kochen, Verzicht auf Konserven und Fertiggerichte)
- bei Natriumverarmung rasche orale Salzzufuhr (z. B. Brühe)
- das Risiko einer Hyperkaliämie muß durch Vermeiden kaliumreicher Lebensmittel (insbesondere Trockenobst, Banane, Tomatenmark oder Ketchup) gesenkt werden
- bei Hypokaliämie kann man auf diese Lebensmittel zurückgreifen
- bei fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz muß die Phosphatzufuhr wegen der Phosphatretention und Neigung zur Hypokalziämie sowie urämischen Osteopathie auf maximal 1 g/d beschränkt werden. Phosphat findet sich vor allem in Schmelzkäse und anderen Käsesorten, aber auch in Nüssen, Mandeln und Knäckebrot
- bei trotz phosphatarmer Diät und Phosphatbinder unkontrollierbarem sekundärem Hyperparathyreoidismus kann die Gabe von Calcitriol notwendig werden

Selektiv eiweißarme Diäten

Die **Kartoffel-Ei-Diät nach Kluthe und Quirin** besteht in einer Kombination von Kartoffeleiweiß und Eiereiweiß im Verhältnis 3 : 2, wobei sich die essentiellen Aminosäuren optimal ergänzen und die höchste biologische Wertigkeit einer Eiweißmischung vorliegt. Mit 24 g Eiweiß kann so der Mindestbedarf an essentiellen Aminosäuren gedeckt werden. Der Energiebedarf von etwa 2400 kcal/d läßt sich durch Verzehr von Kohlenhydraten und Fett abdecken. Auch die Zufuhr von Natrium und Kalium und die osmotische Belastung von etwa 400 mosmol sind bei dieser Diät günstig. Als Maß für die Einhaltung der Diät gilt der Quotient aus Harnstoff und Kreatinin im Serum, der bei Normalkost bei 20–30 liegt, bei guter diätetischer Einstellung bei etwa 10.

Die **Schwedendiät nach Bergström** erlaubt eine tägliche Zufuhr von etwa 20 g normalen Eiweißes mit üblichen Speisen. Zur Ergänzung der Eiweißversorgung werden zusätzlich essentielle Aminosäuren in Form von Tabletten, entsprechend 1 g Stickstoff, gegeben.

Die **Spaghetti-Diät nach Giordano und Giovanetti** legt nach dem gleichen Prinzip bei dem Anteil normalen Eiweißes die Betonung auf vegetarische Lebensmittel wie Spaghetti, Gemüse und Obst. Zusätzlich werden essentielle Aminosäuren supplementiert.

Ernährung bei Dialyse

Bei Dialysepatienten muß häufiger mit dem Problem einer Mangelernährung gerechnet werden, denn die Dialysebehandlung geht mit Verlusten an Aminosäuren, Peptiden und weiteren niedermolekularen Substanzen einher. Grundsätzlich liegt auch bei Dialysepatienten eine katabole Situation mit inadäquater Proteinsynthese vor.

- täglicher Energiebedarf 30–35 kcal/kgKG
- tägliche Eiweißzufuhr 1–1,2 g/kgKG (etwa 80 g biologisch hochwertiges Eiweiß), um dialysebedingte Verluste (7 g freie Aminosäuren und 2–3 g Peptide pro Dialyse) zu kompensieren
- Trinkmenge: Urinvolumen des Vortags plus 500 ml, um Überwässerung zu vermeiden

Der katabole Effekt einer renalen Azidose (Eiweißabbau und vermehrte Decarboxylierung verzweigtkettiger Aminosäuren) kann mit bikarbonat- statt acetathaltigen Dialysaten und Serumbikarbonatwerten > 20 mmol/l verhindert werden.

Hämodialyse

Überwachung des Natrium-, Kalium-, Kalzium-, Phosphat- und Eisenhaushalts sowie Substitution von Vitaminen und Spurenelementen; Beobachtung des allgemeinen Ernährungszustands und Anpassung der Ernährung durch Diätberatung entsprechend der aktuellen Situation.

Peritonealdialyse

Bei der Peritonealdialyse müssen die höheren Eiweißverluste durch die größeren Poren der Peritonealmembranen durch eine tägliche Eiweißzufuhr von 1,2–1,5 g/kgKG, etwa zur Hälfte in Form von biologisch hochwertigem Eiweiß, ersetzt werden. Bei der Komplikation einer Peritonitis steigt der tägliche Eiweißbedarf bis auf 1,5 g/kgKG/d an, der Energiebedarf ist auf 35–40 kcal/kgKG/d erhöht. Energetisch sollte sich die Ernährung zu 20% aus Eiweiß, zu 50% aus Kohlenhydraten und zu 30% aus Fett zusammensetzen.

Nephrotisches Syndrom

Das nephrotische Syndrom geht mit einer Proteinurie (> 3,5 g/d) einher. Diese Eiweißverluste führen zu Ödemen, die teilweise mit Diuretika behandelt werden müssen. Wegen der renalen Eiweißverluste wird eine eiweißreiche Ernährung empfohlen. Zur Behandlung der sehr häufigen Hyperlipoproteinämie wird eine fettmodifizierte, an Ballaststoffen reiche Diät unter Bevorzugung von Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft eingesetzt.

Rezidivierende Harnwegsinfekte

Alkalischer Urin kann die Reinfektion begünstigen. Ein bestehender Infekt kann, indem Bakterien Harnstoff zu Ammoniak abbauen, den Urin alkalisieren. Durch eiweißreiche Kost, insbesondere durch schwefelhaltige Aminosäuren (z. B. in Schweinefleisch, Hühnerfleisch, Hartkäse, Sardinen), sinkt der pH-Wert des Urins ab. Gelingt dies nicht ausreichend, ist durch Gaben von Methionin oder Ascorbinsäure ein pH-Wert < 6 zur Infektprophylaxe zu erreichen (s. auch Tab. 11.23). Mindestens genauso wichtig ist eine ausreichende Trinkmenge, die eine Urinmenge von mindestens 2 l/d garantiert. Diese Maßnahmen ersetzen aber nicht eine genaue urologische Untersuchung und eine wirksame Antibiotikatherapie.

11.2.2 Magen-Darm-Erkrankungen

Jedes aufgenommene Nahrungsmittel beeinflußt durch seine Menge sowie durch chemische und physikalische Eigenschaften die Zusammensetzung des Magen- und Darminhalts und ruft dadurch unterschiedliche Reaktionen der Verdauungsorgane hervor. Die Drüsensekretion wird stimuliert oder gehemmt, Tonus, Mobilität und Durchblutung der Hohlorgane werden verändert, gastrointestinale Hormone ausgeschüttet. Darüber hinaus beeinflussen psychische Faktoren wie Abneigung oder Bekömmlichkeit das Zusammenspiel der Verdauungsvorgänge.
Die Vielfalt der neben- und nacheinander ablaufenden Reaktionen sowie die heterogene Zusammensetzung der Nahrung sind die Gründe dafür, daß es früher eine Vielfalt von Diäten bei Magen-Darm-Krankheiten gab, die heute durch eine leichte Vollkost ersetzt ist. Eine vollwertige Ernährung kann durch geringe Änderungen den speziellen Gegebenheiten der Krankheit und den individuellen Erfordernissen des Patienten angepaßt werden.

Leichte Vollkost
Indikationen für die leichte Vollkost sind unspezifische Intoleranzen von Lebensmitteln, unkomplizierte Leber- und Gallenkrankheiten, Magen- und Darmgeschwüre, chronische entzündliche Darmkrankheiten sowie eine chronische Pankreatitis. Die leichte Vollkost ist auch als Sofortmaßnahme bis zur diagnostischen Klärung von neu aufgetretenen Krankheiten des Magen-Darm-Trakts geeignet.
Die leichte Vollkost richtet sich nach dem Grundsatz: Der Patient darf alles essen, was ihm keine Beschwerden macht. Aus einer vollwertigen Ernährung werden deshalb zunächst die Speisen weggelassen, die erfahrungsgemäß schlecht vertragen werden

- bestimmte Gemüsearten (Kohl, Linsen, Zwiebeln, Rettich)
- bestimmte Obstarten (Pflaumen, Stachelbeeren, Kirschen)
- frisches Brot und frische Backwaren
- Süßspeisen (Zuckerwaren, Schokolade, Datteln)
- erhitzte Fette (Pommes frites, Bratkartoffeln, Schweineschmalz, Gänsefett)
- bestimmte Gewürze (Pfeffer, Chili, Meerrettich)
- konzentrierter Alkohol, sehr saure und sehr süße Weine, Kaffee, Fleischextrakt, zu heiße und zu kalte Speisen

Zur Zubereitung eignen sich Dampftopf, Römertopf, Aluminiumfolie oder Teflonpfanne.
Die Nahrung sollte auf wenigstens fünf Mahlzeiten verteilt, langsam gegessen und gut gekaut werden.
Die leichte Vollkost ist, wenngleich eine vollwertige Ernährung, dennoch keine Ernährung auf Dauer. Nach Abklingen akuter Beschwerden können die Vorschriften bis auf individuelle Unverträglichkeiten gelockert werden.

Oberer Gastrointestinaltrakt

Stomatitis

Bei Entzündungen der Mundschleimhaut und des Rachens erkennt der Patient sofort, was ihm Schmerzen bereitet. Grobe, scharfe, saure und sehr warme Speisen sind zu meiden.

(Reflux)-Ösophagitis

Ursache der im unteren Ösophagusbereich lokalisierten peptischen Entzündung ist ein Magensaftreflux. Die wichtigsten endogenen Schleimhautnoxen sind Salzsäure, Pepsin und evtl. Gallensalze, exogen vor allem konzentrierter Alkohol. Der Angriff der endogenen Noxen wird durch Kardia-Insuffizienz und eine androide Form der Fettsucht mit vermehrtem Fettgewebe im Bauchraum begünstigt.

Ernährungstherapie

- bei Übergewicht Gewichtsabnahme
- kein konzentrierter Alkohol
- Vorsicht bei Getränken mit niedrigem pH-Wert (Fruchtsäfte, Cola, Joghurt, Wein)
- keine Substanzen, die den Tonus im distalen Ösophagus vermindern (Alkohol, Kaffee, Tee, zuckerreiche Getränke, fettreiche Lebensmittel)
- keine zu großen Mahlzeiten
- abends kleine Mahlzeiten ohne Alkohol
- unmittelbar nach Nahrungsaufnahme horizontale Lage vermeiden

Zwerchfellhernie

Die Beschwerden steigen mit zunehmendem Körpergewicht, insbesondere bei Fettsucht vom androiden Typ.

Ernährungstherapie

- bei Übergewicht Gewichtsabnahme
- mehrere kleine Mahlzeiten anstelle einer großen
- nach dem Essen sitzen und nicht liegen

Ösophagusstenose

Eine Ösophagusstenose kann organisch (z.B. Tumor bzw. narbige Stenose nach chronischer Refluxösophagitis) oder funktionell (z.B. Motilitätsstörung) bedingt sein. Generell gilt: Speisen sehr gut kauen und das Schlucken größerer unzerkauter Stücke vermeiden. Manchmal muß auf pürierte Kost oder flüssige Nahrung umgestellt werden. Bei funktionellen Stenosen können sehr kalte Getränke Ösophagusspasmen auslösen.

Chronische Gastritis

Bei chronischer Magen-Schleimhaut-Entzündung oder Reizmagen gibt es keine spezielle Diät. Es sollten jedoch Lebensmittel gemieden werden, die Beschwerden auslösen. Am besten wird zunächst leichte Vollkost eingehalten und dann Schritt für Schritt aufgebaut zur vollwertigen Ernährung.

Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni

Zunächst wird leichte Vollkost eingehalten. Scharfe Gewürze und Kaffee sowie konzentrierter Alkohol, sehr süße Speisen wie auch kohlensäurehaltige Getränke sollten gemieden werden. Stufenweise, mit den soeben genannten Ausnahmen und unter sorgfältiger Registrierung von Beschwerden, wird die leichte Vollkost zur vollwertigen Ernährung aufgebaut. Ein hoher Ballaststoffgehalt der Kost (Vollkornprodukte, Kartoffeln und Gemüse) wirkt sich zusätzlich günstig aus.

Dumpingsyndrom

Beim Dumpingsyndrom handelt es sich um intestinale Beschwerden mit Störung der Kreislauffunktion, die nach Magenoperationen auftreten.
Früh- und Spätdumping sind Folgen eines schnellen Übertritts von stark zuckerhaltigem, hyperosmolarem Speisebrei in den Dünndarm. Durch Flüssigkeitseinstrom aus dem Plasma in das Darmlumen kommt es zur Abnahme des Plasmavolumens und zu Hypovolämie mit Tachykardie, Schwindel und Brechreiz. Gleichzeitig löst die Volumenzunahme des Dünndarminhalts Mißempfindungen und Schmerzen aus. Kurzzeitige Hyperglykämien mit nachfolgender gegenregulatorischer Hypoglykämie können 1–4 h nach den Mahlzeiten auftreten.
Hyperosmolarität des Chymus mit schneller Glukoseresorption und nachfolgender Hyperglykämie kann durch kleinere, zuckerfreie, niederosmolare Mahlzeiten, Flüssigkeitszufuhr nicht während, sondern zwischen den Mahlzeiten und durch zusätzliche Gabe von Ballaststoffen wie Pektin oder Guar (5 g/Mahlzeit) vermieden werden.

Magenkarzinom

Weltweite epidemiologische Untersuchungen und Langzeitbeobachtungen ergaben, daß die Ernährung einen Einfluß auf die Häufigkeit des Magenkarzinoms hat (s. Plus 11.21). Die Prävention des Magenkarzinoms durch Ernährung ist heute anerkannt. Präventiv wirken reichlich frisches Gemüse und Obst, weniger gesalzene, gepökelte und geräucherte Lebensmittel (Schwarzgeräuchertes, Pökelfleisch, Kassler, Räucherfisch) und optimale Zufuhr antioxidativ wirksamer Vitamine (Vitamin C, Vitamin E und β-Karotin).

PLUS

11.21 Ätiologie des Magenkarzinoms

Unzureichende Hygiene bei Lebensmitteln und Trinkwasser in früherer Zeit, die zu einem hohen Kochsalzgehalt der Nahrung, zu einer chronischen Reizung mit atrophischer Gastritis und Subazidität geführt haben, werden mit einer Besiedlung der Magenschleimhaut mit Helicobacter pylori in Verbindung gebracht. Bei unzureichender Säurebildung kann der Magen von nitratreduzierenden Bakterien besiedelt werden, die das mit der Nahrung aufgenommene Nitrat in Nitrit umwandeln. Aus Nitrit und stickstoffhaltigen Substanzen der Nahrung werden im Magen Nitrosamine gebildet, die als karzinogen einzustufen sind. Diese Nitrosierungsreaktionen werden durch Vitamin C und Vitamin E gehemmt.
Verbesserte hygienische Bedingungen, geringerer Kochsalzverbrauch einerseits und bessere Versorgung mit antioxidativ wirksamen Vitaminen andererseits werden mit dem Rückgang des Magenkarzinoms in Verbindung gebracht.

Postgastrektomie-Syndrom

Drohender Energie- und Nährstoffmangel kennzeichnen das Postgastrektomie-Syndrom. Bereits nach partieller Magenresektion wird in etwa 10 % der Fälle eine Abnahme des Körpergewichts unter die Norm beobachtet, nach totaler Gastrektomie drohen in über der Hälfte der Fälle Untergewicht und Nährstoffmangel. Die Mangelzustände betreffen Vitamin B_{12}, das regelmäßig substituiert werden muß, Vitamin D und Kalzium. Eine ausreichende Zufuhr von Energie und Nährstoffen muß mit allem Nachdruck gesichert werden, am besten als Wunschkost in Form vieler kleiner Mahlzeiten. Eine nachhaltige und intensive ernährungstherapeutische Betreuung dieser Patienten ist unbedingt erforderlich.
Die Unterversorgung mit Kalzium ist vor allem auf einen Verzicht auf Milch und Milchprodukte zurückzuführen, die wegen eines sekundären Laktasemangels häufig gemieden werden. Neben Bevorzugung von laktosearmen Käsesorten und Sauermilchprodukten sind in diesen Fällen mit Kalzium angereicherte Lebensmittel oder Kalziumpräparate einzusetzen.

Akute Gastroenteritis

Häufigste Ursache einer akuten Gastroenteritis sind Kontamination von Lebensmitteln mit pathogenen Keimen (z.B. Salmonellen) und Infektionen, z.B. mit Viren. Bei unsachgemäßer Lagerung und unzureichender Kühlung von Lebensmitteln können sich Keime vermehren und durch große Mengen von Toxinen eine Schädigung der Magen-Darm-Schleimhaut verursachen. Weitere mögliche Noxen sind Alkoholabusus oder Medikamente wie Antiphlogistika. Zur Prävention akuter Gastroenteritiden bei Reisen in subtropische oder tropische Länder ist die Beachtung einfacher hygienischer Grundsätze (Vorsicht bei Getränken, Obst, Salat usw.) oberstes Gebot.
Übelkeit, Brechreiz und wäßrige Durchfälle kennzeichnen das klinische Bild; die größte Gefahr geht vom Wasser- und Elektrolytverlust aus. Vor allem bei Kleinkindern und älteren Menschen kann eine Exsikkose bedrohliche Folgen haben.
Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist ein ausreichender Ersatz von Wasser und Elektrolyten. Steht Erbrechen nicht im Vordergrund, kann dieser Ersatz oral mit der WHO-Lösung durchgeführt werden (s. Plus 11.22). In schweren Fällen muß die Substitution von Wasser und Elektrolyten parenteral erfolgen. Nach Abklingen der akuten Beschwerden folgt der Nahrungskarenz je nach klinischem Bild ein langsamer Kostaufbau, beginnend mit Tee, stillem Mineralwasser und polysaccharidhaltigen Speisen wie Zwieback, Schleim, geriebenen Äpfeln, rohe Banane, Karottensuppe, Nudeln, wenig Butter, Magerquark und Ei, um dann in eine gemischte Kost überzugehen.

PLUS

11.22 Therapie der Exsikkose

WHO-Lösung (pro 1 l Wasser)
- 3,5 g NaCl
- 2,5 g Natriumbikarbonat
- 1,5 g Kaliumchlorid
- 20 g Glukose

Dieses Gemisch ist als fertiges Pulver käuflich und muß in einem Liter Wasser aufgelöst werden. In Notfällen kann man mit einem ¾ TL Kochsalz, einem TL Backpulver, einer Tasse ausgepreßtem Orangensaft und 4 EL Zucker diese Lösung auch selbst herstellen.

Laktasemangel

Ein erworbener sekundärer Laktasemangel tritt in Mitteleuropa bei etwa 10% der Erwachsenen auf. Speziell bei gluteninduzierter Enteropathie, Colitis ulcerosa oder Enteritis regionalis muß mit einem sekundären Laktasemangel gerechnet werden. Je nach Ausmaß des Enzymmangels gelangt Laktose aus Milch und Milchprodukten bis in den Dickdarm und wird von Bakterien abgebaut. Die Spaltprodukte lösen Blähungen, Durchfall und krampfartige Beschwerden aus.

Bei partiellem Laktasemangel werden kleinere Mengen von Milch oder Milchprodukten (Joghurt, Käse) über den Tag verteilt toleriert. Dies ist wichtig, da diese Lebensmittel wertvolle Kalziumquellen sind.
Die Ernährungstherapie besteht in einer Verminderung oder totalem Vermeiden der Laktosezufuhr. Sauermilchprodukte werden trotz ihres Laktosegehalts toleriert, da die darin enthaltenen Bakterien die Laktose im Dünndarm des Menschen spalten.

Enterales Eiweißverlustsyndrom

Eine exsudative Enteropathie mit Eiweißverlusten in den Darm kann bei verschiedenen Krankheiten auftreten. Bei einer intestinalen Lymphangiektasie oder bei einer Lymphfistel kann durch Vermeidung von langkettigen Fettsäuren in der Nahrung der Lymphdruck abgesenkt und der Austritt von Lymphe und damit von Eiweiß in den Darm vermindert werden.
Die Ernährungstherapie besteht in einer Verminderung von Fetten mit langkettigen Fettsäuren und deren Ersatz durch Fette mit mittelkettigen Fettsäuren (MCT).

Kurzdarmsyndrom

Eine Resektion des Dünndarms um 50% wird in aller Regel durch Adaptation des verbleibenden Darms kompensiert. Nach der Entfernung von mehr als 75% des Dünndarms kommt es bei ausschließlich oraler Ernährung zu einer ausgeprägten Mangelernährung. Dabei ist neben der verbleibenden Darmlänge auch die Lokalisation der Resektion entscheidend. Bei Resektionen im oberen Dünndarm übernimmt das Ileum die Nährstoffresorption. Die Bilanzierung von Wasser- und Elektrolythaushalt ist bei erhaltenem Kolon kein Problem. Bei Resektionen des terminalen Ileums gehen vermehrt Gallensäuren verloren. In der nachfolgenden Steatorrhoe werden vermehrt Kalkseifen ausgeschieden und wegen der verminderten Bildung von Kalziumoxalat vermehrt Oxalsäure resorbiert. Die Folge kann eine enterale Hyperoxalurie mit dem Risiko von Nierensteinen sein.

Ernährungstherapie

- bei Resektionen mit einer Restlänge von unter 50 cm parenterale Ernährung
- bei einer Restlänge von 60–80 cm postoperativ möglichst früh mit leichter Vollkost beginnen, um eine Adaptation des Restdarms zu erreichen
- Wasserbedarf frühestens eine Stunde nach den Mahlzeiten durch Zufuhr isotoner Flüssigkeit decken
- 70% des Nahrungsfettes als mittelkettige Triglyzeride
- bei Verlust des terminalen Ileums parenterale Substitution von Vitamin B_{12}
- Formeldiäten bieten auf Dauer keine Vorteile

Morbus Crohn, Colitis ulcerosa

Chronisch entzündliche Darmkrankheiten treten in den Industrieländern wesentlich häufiger auf als in Entwicklungsländern, weshalb man in der „Zivilisationsnahrung“ nach Ursachen für diese Krankheiten suchte. Während für die Colitis ulcerosa kein Zusammenhang mit bestimmten Faktoren in der Nahrung gefunden werden konnte, ergaben sich bei Morbus Crohn Hinweise auf bevorzugten Verzehr von Zuker, eine geringe Aufnahme von Ballaststoffen sowie den Verzehr von teilhydrierten Fetten. Diese Hinweise aus der Epidemiologie und aus Ernährungserhebungen konnten als ursächliche Faktoren jedoch nicht abgesichert werden und haben derzeit keine Konsequenz für die Ernährungstherapie.
Patienten mit chronisch entzündlichen Darmkrankheiten zeigen wegen Appetitlosigkeit, einseitiger Ernährung, Lebensmittelintoleranzen, Übelkeit, Erbrechen, Fisteln oder verminderter Resorptionskapazität, aber auch wegen Langzeittherapie mit Arzneimitteln oder wegen Komplikationen nach Operationen relativ häufig eine mehr oder minder ausgeprägte Mangelernährung.

Klinische Zeichen und Befunde

- Untergewicht
- negative Stickstoffbilanz
- niedriges Serumalbumin

Zusätzlich sind isolierte oder kombinierte Mangelzustände von Vitamin B_{12}, Vitamin D und Folsäure bzw. Kalzium, Magnesium, Kalium, Eisen und Zink möglich.

Ernährungstherapie

Basis der Therapie chronisch entzündlicher Darmkrankheiten sind auch heute noch antiinflammatorische Arzneimittel. Durch künstliche Ernährung kann man bei Morbus Crohn Remissionen erzielen und bei einem Teil der Fälle auch den Verschluß enterokutaner Fisteln. Bei Colitis ulcerosa gibt es keinen Beweis für eine günstige Wirkung künstlicher Ernährung. Bei Patienten mit einem schweren akuten Schub riskiert man eine höhere perioperative Mortalität, wenn der chirurgische Eingriff wegen zu langer Versuche mit der Ernährungstherapie hinausgezögert wird.
ω-3-Fettsäuren (z. B. Seefisch) haben eine antientzündliche Potenz, deren Wirksamkeit bei chronischen Darmentzündungen in einigen Studien gezeigt wurde. Zuckerarme und ballaststoffreiche Ernährung oder die Vermeidung bestimmter Lebensmittel wie Weizenprodukte oder Milch, die von diesen Menschen häufiger schlecht vertragen werden, brachten keinen überzeugenden Erfolg. Deshalb wird leichte

Vollkost und das Vermeiden von individuellen Lebensmittelintoleranzen empfohlen.

Akuter Schub
Während eines akuten Schubs erfolgt die Verbesserung der Ernährungssituation durch eine künstliche enterale oder parenterale Ernährung. Darüber hinaus hat künstliche Ernährung eine therapeutische Wirkung auf die entzündete Darmschleimhaut.

Morbus Crohn
Bei Morbus Crohn des Dünndarms können Formeldiäten eine Remission induzieren. Dabei sind chemisch definierte Formeldiäten den nährstoffdefinierten vorzuziehen.
Ein Verschluß enterokutaner Fisteln mit chemisch definierten Formeldiäten ist in 30–50% der Fälle zu erreichen. Diese Wahrscheinlichkeit gilt auch bei parenteraler Ernährung. Enteroenterale und andere Fisteln sprechen auf keine Ernährungsform an. Die Rezedivraten für einen neuen Schub liegen bei allen Formen der Ernährungstherapie bei etwa 50%.

Colitis ulcerosa
Bei Colitis ulcerosa gibt es keine gesicherten Daten für die günstige Wirkung einer künstlichen Ernährung auf den Krankheitsverlauf. Der Ernährungszustand kann zwar verbessert werden, es besteht jedoch kein Einfluß auf die Entzündungsaktivität. In die Entscheidung zwischen Formeldiät oder parenteraler Ernährung muß man bei letzterer mögliche Katheterkomplikationen mit einkalkulieren. Die enterale Ernährung ist wegen der niedrigeren Komplikationsrate, des geringeren Überwachungsaufwandes und der geringeren Kosten zu bevorzugen.

Divertikulose, Divertikulitis

Bei ballaststoffarmer Ernährung entsteht im distalen Kolon ein erhöhter intraluminaler Druck, der mit zunehmendem Alter die Schleimhaut im Bereich von Gefäßdurchtritten durch die Darmmuskulatur ausstülpt. Ballaststoffarme Kost und zunehmendes Alter mit Schwächung des Bindegewebes führen bei 60jährigen zu einer Häufigkeit der Divertikulose von etwa 50%.

Durch Entzündung verursachte Beschwerden wie akute Schmerzen und Mißempfindungen bei der Defäkation lassen sich durch eine ballaststoffreiche Ernährung mit Vollkornprodukten kleinkörniger Struktur und zusätzlicher Gabe von feiner Weizenkleie bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr mildern.

Obstipation

In Deutschland klagen etwa 40% der Erwachsenen über Obstipation; Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer, die Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu. Obstipation ist ein Symptom, dessen genaue Ursache zuerst abgeklärt werden muß.
Die Obstipation beruht meist auf einer Funktionsstörung des Kolons. Dennoch müssen stenosierende Prozesse (Malignome, narbige Stenosen) und systemische Ursachen (Neuropathie, hormonelle Einflüsse) ausgeschlossen werden. Die Diagnose einer funktionellen Obstipation wird in hohem Maße von subjektiven Wertungen der Patienten bestimmt. Stuhlfrequenzen zwischen 3x/d und 1 x alle 3 Tage können noch als normal gelten. Neben subjektiver Überbewertung eines nicht ganz regelmäßigen Stuhlgangs und dadurch ausgelöste funktionelle Störungen ist die heute übliche ballaststoffarme Kost in Verbindung mit Bewegungsmangel die Hauptursache.
Da in der üblichen fettreichen Ernährung die laxierende Wirkung einer ballaststoff- und stärkereichen Kost fehlt, werden Laxantien verwendet, die bei längerem Gebrauch zu Kaliummangel und damit einer noch geringeren Ansprechbarkeit des Darmes auf Dehnungsreize führen können..

Ernährungstherapie

Am Beginn der Behandlung steht das Gespräch und die Aufklärung darüber, daß eine Defäkation nicht täglich stattfinden muß und daß es keine Selbstvergiftung durch Darmfäulnisprodukte gibt.
Die richtige Ernährung als Basis für die Therapie der Obstipation erfordert eine Umstellung auf ballaststoffreiche (mehr als 30 g Ballaststoffe/d) und polysaccharidreiche Kost mit einem hohen Gehalt an Vollkornprodukten, Gemüse, Salaten und Obst. Die Ballaststoffmenge sollte schrittweise erhöht, gleichzeitig muß die Wasserzufuhr auf > 2 l pro Tag gesteigert werden. Völlegefühl, vermehrte Peristaltik und Flatulenz treten nur in den ersten 2–3 Wochen auf und sollten nicht zu einem Absetzen der Ballaststoffe führen. Gleichzeitig sollten Laxantien reduziert und schließlich ganz weggelassen werden.
Nur wenn eine Umstellung auf ballaststoffreiche Kost nicht möglich ist, können ballastastoffreiche Präparate (z.B. Speisekleie, Plantago) mit gleichzeitiger reichlicher Flüssigkeitszufuhr eingesetzt werden. Auch Laktulose, ein im Dickdarm spaltbares synthetisches Disaccharid, ist hilfreich.
Obstipation tritt gehäuft bei Personen mit überwiegend sitzender Tätigkeit auf. Ausreichend körperliche Aktivität in der Freizeit gehört deshalb zum Therapiekonzept. Neben der Regulierung des Mahlzeitenrhythmus und der Eßgewohnheiten ist eine solche der Stuhlgewohnheiten wichtig. Der Patient muß sich zu einem bestimmten und individuell zu erkundenden Zeitpunkt nach dem Frühstück die Zeit nehmen und in Ruhe seinen Stuhl entleeren. Auf der Toilette Zeitung lesen oder Rauchen hemmt die Defäkation.

Inkontinenz

Inkontinenz ist ein Symptom, das verschiedene Ursachen (z.B. Zustand nach Operation) haben kann und eine individuelle Behandlung erfordert. Die konservative unterstützende symptomatische Therapie hat die Ziele einer festeren, aber weichen Stuhlkonsistenz mit erleichterter Stuhlkontrolle und seltener Stuhlentleerung bei gleichzeitiger Verhütung analer Schleimhautirritationen.
Ballaststoffhaltige Kost (evtl. Quellstoffzusätze in Form von Psyllium oder Plantago-Samen) soll weichen, aber geformten Stuhl erzeugen. Individuell stark blähende Ballaststoffe müssen allerdings gemieden werden. „Pektinkost" hat stopfende Wirkung (roher Apfel gerieben, rohe Banane, Karotten- oder Johannisbrotmehlsuppe). Zur Vermeidung von Schleimhautirritationen sollten säurereiche Lebensmittel (Zitrusfrüchte, saure Säfte, scharfe Gewürze) gemieden werden.
Ein Verhaltenstraining hat zum Ziel: rechtzeitig für den Stuhlgang Zeit nehmen. Ein entleertes Rektum am Morgen gibt tagsüber Sicherheit, Beckenbodengymnastik („Biofeedback") kann die genannten Maßnahmen wirksam unterstützen.

Colon irritabile

Eine Funktionsstörung des Dickdarms mit krampfartigen abdominellen Schmerzen und wechselndem Stuhlverhalten (Durchfall oder Verstopfung) darf erst nach Ausschluß einer organischen Erkrankung des Magen-Darm-Trakts (Entzündung oder Tumor) diagnostiziert werden.
Die Verbindung eines irritablen Kolons mit der Ernährung ist nicht eindeutig. Man findet jedoch überzufällig häufig Intoleranzen gegenüber bestimmten Lebensmitteln wie alkoholischen Getränken, Kaffee, Milch, rohem Obst oder Gebratenem. Eine ballaststoffreiche Kost hat nur dann Sinn, wenn eine Obstipation das dominierende Symptom ist. Ansonsten ist das Ziel der Ernährungstherapie die Vermeidung von Lebensmitteln, welche die Beschwerden verstärken.

Dickdarmkarzinom

Weltweite epidemiologische Untersuchungen und Migrationsstudien haben gezeigt, daß die Ernährung einen Einfluß auf die Häufigkeit des Dickdarmkarzinoms hat. So liegt beispielsweise bei Japanern, die nach Hawaii ausgewandert sind, bereits in der zweiten Generation eine höhere Karzinominzidenz vor. Nach derzeitigem Wissensstand entsteht das Dickdarmkarzinom auf dem Boden eines genetisch festgelegten Merkmals durch komplexe Wechselwirkungen von Promotoren und Inhibitoren in der Nahrung (s. Plus 11.23).
Experimentell konnte festgestellt werden, daß eine fett- und proteinreiche, aber an komplexen Kohlenhydraten und Ballaststoffen arme Ernährung ebenso wie die Art der Nahrungsfette die Entstehung des Dickdarmkarzinoms begünstigen. Gesättigte Fettsäuren tierischen Ursprungs oder mehrfach ungesättigte ω-6-Fettsäuren (z.B. Maiskeimöl) sind stärkere Promotoren als pflanzliche gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren (z.B. Olivenöl); ω-3-Fettsäuren (z.B. Seefische) sollen dagegen protektiv wirken.
Nach Befunden aus epidemiologischen Untersuchungen haben Kolon- und Rektumkarzinom eine unterschiedliche Genese. Die Korrelation verschiedener Nahrungsfaktoren mit dem Auftreten dieser beiden Krebsarten ist unterschiedlich. So wird z.B. ein erhöhter Alkoholkonsum vor allem als Risikofaktor des Rektumkarzinoms und weniger des Kolonkarzinoms angesehen. Auf Grund dieser Zusammenhänge wurden von verschiedenen Fachgesellschaften Empfehlungen zur Prävention des Dickdarmkarzinoms formuliert (s. Ernährungstherapie bei Tumorerkrankungen).

PLUS

11.23 Einfluß bestimmter Lebensmittel auf die Karzinogenese im Dickdarm

Fett
Die Aufnahme von Nahrungsfetten bewirkt eine vermehrte Bildung von primären Gallensäuren, von denen auch ein größerer Teil dem enterohepatischen Kreislauf entgeht und in den Dickdarm gelangt. Dort entstehen durch bakterielle Einwirkung die sekundären Gallensäuren Lithocholsäure und Desoxycholsäure. Diese sekundären Gallensäuren sind im Tierexperiment hochwirksame Kokarzinogene und werden bei Bevölkerungsgruppen, die häufig an Kolonkarzinom leiden, in größeren Mengen im Stuhl gefunden als bei Bevölkerungsgruppen mit seltenem Dickdarmkarzinom.

Fleisch
In epidemiologischen Untersuchungen findet man bei hohem Fleischkonsum häufiger Dickdarmkarzinom. Dies muß nicht allein mit der höheren Fettzufuhr durch Fleisch zusammenhängen, da bei eiweißreicher Kost mehr Eiweißkörper und Peptide in den Dickdarm übertreten, wo durch Bakterieneinwirkung Ammoniumionen (NH_4^+) entstehen, die im Tierversuch zytotoxisch wirken.

Ballaststoffe
Ballaststoffe bewirken auf Grund ihrer Fähigkeit, Wasser zu binden, eine Vermehrung der Stuhlmasse. Dadurch wird die Konzentration der im Stuhl vorhandenen Promotoren und Karzinogene gesenkt und durch eine vermehrte Peristaltik und rascheren Transport die Kontaktzeit mit der Schleimhaut verringert

Durch die Kolonflora entstehen aus Ballaststoffen kurzkettige Fettsäuren (Buttersäure), die den pH-Wert des Darminhaltes absenken. Dadurch wird auch die Umwandlung von primären in sekundäre Gallensäuren gehemmt. Außerdem ist n-Butyrat ein wichtiges energielieferndes Substrat der Mukosazellen des Dickdarms, das in Zellkulturen das Wachstum menschlicher Kolonkarzinomzellen hemmt. Auch ein kleiner Teil der mit der Nahrung zugeführten Stärke (resistente Stärke!) gelangt in den Dickdarm und wird dort bakteriell abgebaut mit ähnlichen Effekten, wie sie durch Ballaststoffe entstehen.

Vitamine und Mineralstoffe

Auch Vitamine und Mineralstoffe beeinflussen die Karzinogenese im Dickdarm. Die epidemiologischen Untersuchungen sprechen für eine präventive Wirkung von Vitamin C. Für β-Karotin und Vitamin E konnte diese Wirkung jedoch nicht nachgewiesen werden.
In Bevölkerungen mit einer hohen Kalziumzufuhr findet man eine relativ niedrige Häufigkeit von Dickdarmkrebs. Man erklärt dies damit, daß bei hoher Kalziumzufuhr Kalzium mit langkettigen Fettsäuren und Gallensäuren Bindungen eingeht und dadurch die Wirkung dieser Substanzen auf die Darmmukosa hemmt. Selen wird wegen seiner antioxidativen Wirkung als Bestandteil der Glutathionperoxidasen als Hemmstoff der Krebsentstehung angesehen. Tierversuche sprechen jedenfalls für diese antikanzerogene Wirkung von Selen.

11.2.3 Leber-, Gallen- und Pankreaskrankheiten

Auch bei der Ernährungstherapie von Krankheiten der großen Anhangsorgane des Magen-Darm-Trakts kommt es primär darauf an, diese Organe und die von ihnen zu leistenden Funktionen zu entlasten und auftretenden Komplikationen zu begegnen.

Akute und chronische Hepatitis

Die früher angewendete Leberschonkost hat keine Wirksamkeit gezeigt. Die kranke Leber benötigt eine vollwertige Ernährung, um die Regenerationsvorgänge bewältigen zu können. Wegen der mehr oder minder ausgeprägten Inappetenz wird eine schmackhafte leichte Vollkost mit Berücksichtigung individueller Unverträglichkeiten angeboten. Alkohol ist verboten. Bei Anzeichen einer Leberinsuffizienz muß die Eiweißzufuhr reduziert werden.
Auch bei chronisch entzündlichen Krankheiten der Leber steht eine schmackhafte leichte Vollkost unter Berücksichtigung individueller Unverträglichkeiten im Vordergrund. Alkohol ist verboten.

Fettleber

Eine Fettleber entsteht durch chronisch hohen Alkoholkonsum, durch Fettsucht, Diabetes oder Hyperlipidämie, aber auch bei Hungerzuständen auf Grund des Eiweißmangels. Solange sich keine Leberzirrhose entwickelt, bildet sich eine Fettleber bei Ausschaltung oder erfolgreicher Behandlung der ursächlichen Faktoren zurück.

Leberzirrhose

Eine Leberzirrhose kann vielfältige Ursachen haben. Im Vordergrund der Ernährungstherapie steht als oberstes Gebot die Vermeidung von Noxen, insbesondere von Alkohol. Darüber hinaus wird eine leichte Vollkost zur Versorgung mit allen lebensnotwendigen Nährstoffen empfohlen.

Komplikationen chronischer Leberkrankheiten

Patienten mit chronischen Leberkrankheiten leiden häufig an den Folgen einer Mangelernährung. Mit zunehmender Schwere der Krankheit liegt, insbesondere bei Auftreten eines Aszites, ein höherer Energiebedarf vor. Die katabole Stoffwechselsituation der Leberzirrhose ist außerdem gekennzeichnet durch

- verminderte Glukoseoxidation
- vermehrte Lipolyse, Fettsäureoxidation und Eiweißverbrennung

Bei 80% der Erkrankten findet man eine gestörte Glukosetoleranz. Insulinresistenz und Hyperinsulinismus gehen mit einer verminderten hepatischen Glukoseaufnahme und Ver-

minderung der Glykogendepots einher. Die Glukoneogenese wird vorwiegend aus Eiweiß gespeist. Wegen der geringen Glykogenreserven besteht eine Neigung zu Hypoglykämie. Bei Störung des Gallensäurestoffwechsels kann die Aufnahme von Fett verringert sein. Außerdem beeinträchtigt die schlechte Leberfunktion den Lipoproteinstoffwechsel, es kommt zu einem Anstieg des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride. Fett wird im Vergleich zu Kohlenhydraten und Eiweiß vermehrt zur Energiegewinnung verwendet. MCT-Fette können in dieser Situation Vorteile bieten.

Ernährungstherapie

Die Ernährungstherapie der Unterernährung bei chronischen Leberkrankheiten besteht in einer bedarfsdeckenden leichten Vollkost mit reichlicher Zufuhr von Eiweiß (> 0,8 g/kgKG) und häufigerer Nahrungsaufnahme unter Einschluß einer Spätmahlzeit. Bei Anzeichen einer Leberinsuffizienz muß die Eiweißzufuhr vermindert werden.

Natrium-Wasserrestriktion bei Aszites
Bei Aszites läßt sich pathophysiologisch eine natriumarme Kost als notwendige therapeutische Maßnahme ableiten. Wegen der geringen Akzeptanz wird im allgemeinen mit einer natriumarmen Kost von 3 g Kochsalz pro Tag begonnen. Auf lange Sicht wird jedoch lediglich eine natriumreduzierte Kost mit täglich 6 g Kochsalz toleriert. Wegen des Natriumgehalts bestehen vor allem Beschränkungen bei Brot und Backwaren, Wurst und Fleischwaren, Milch und Käse sowie allen Konserven. Natriumreiche Mineralwässer müssen ebenfalls gemieden werden. Bei der Empfehlung kaliumhaltiger Ersatzsalze ist auf eine Interferenz mit kaliumsparenden Diuretika zu achten.
Eine Flüssigkeitsrestriktion ist bei Aszites im allgemeinen nur bei einer Verdünnungshyponatriämie (weniger als 130 mmol/l Natrium im Serum) notwendig. Die Flüssigkeitszufuhr sollte dann unter 1000 ml/d liegen.

Mineralstoffe und Vitamine
Bei fortgeschrittener Leberzirrhose kann es als Folge eines gestörten Gallensäurenstoffwechsels auch zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen kommen. Mangelernährung und Alkoholkrankheit können aber auch Mangelzustände an B-Vitaminen und Folsäure verursachen. Gelegentlich können auch Kalzium, Magnesium, Phosphat und Zink im Serum erniedrigt sein.
Bei Leberzirrhose mit Hämochromatose sollte die Zufuhr von Eisen, nach Morbus Wilson die Zufuhr von Kupfer niedrig bleiben. Die Eisenzufuhr läßt sich nur bedingt erniedrigen, die Kupferzufuhr kann man durch das Meiden von Innereien, Meeresfrüchten, Pilzen und Nüssen absenken.

Hepatische Enzephalopathie

Bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen ist wegen des gesteigerten Eiweißabbaus in der Muskulatur und der gesteigerten Glukoneogenese aus Eiweiß der Eiweißbedarf erhöht (> 0,8 g/kg). Bei portalem Hochdruck ist jedoch durch hohe Eiweißzufuhr das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie gegeben (s. Plus 11.24).
Bei komatösen Patienten ist zunächst eine totale parenterale Ernährung notwendig. Nach Besserung des Zustands wird schrittweise auf enterale Ernährung zurückgegangen mit einer Steigerung der Eiweißzufuhr um 10 g alle drei Tage. Zunächst beginnt man mit eiweißarmer Kost (25 g/d) als vegetarische Ernährung mit Eiweiß hoher biologischer Wertigkeit (Kartoffel-Ei-Diät). Anschließend wird die Eiweißzufuhr mit Milch und Eiprotein auf 40 g/d gesteigert. Schließlich folgt mit Fisch und Fleisch eine normale Eiweißzufuhr (60 g/d). Bleibt die Eiweißtoleranz eingeschränkt, kann der antikatabole Effekt von verzweigtkettigen Aminosäuren mit 15–20 g/d weitergenutzt werden.
Laktulose wird als nichtresorbierbares synthetisches Disaccharid im Darm bakteriell abgebaut und erniedrigt den pH-Wert des Stuhls. Das Bakterienwachstum und die Stickstoffausscheidung mit dem Stuhl werden gesteigert. Hinzu kommt eine laxierende Wirkung und Hemmung der Ammoniumbildung durch die Dickdarmschleimhaut. So wird die Resorption stickstoffhaltiger Verbindungen gesenkt und die Leber entlastet.

PLUS

11.24 Hepatische Enzephalopathie

Bei Leberzirrhose ist durch den Hyperinsulinismus die Aufnahme von verzweigtkettigen Aminosäuren in die Muskulatur gesteigert, während aromatische Aminosäuren in der Leber weniger abgebaut werden. Deshalb findet man im Blut weniger verzweigtkettige, aber mehr aromatische Aminosäuren. Als Ursache für die Enzephalopathie wird eine vermehrte Aufnahme von aromatischen Aminosäuren durch die Blut-Hirn-Schranke mit Bildung falscher Neurotransmitter oder die toxische Wirkung von Metaboliten des intestinalen Eiweißstoffwechsels (z. B. Ammoniak, Phenole, Merkaptane) im Gehirn diskutiert. Auf Grund des Gehalts an verzweigtkettigen und aromatischen Aminosäuren wirken verschiedene Eiweißarten unterschiedlich begünstigend für eine Enzephalopathie. Blut, Fleisch, Fisch, Milch und pflanzliche Eiweißarten sind mit fallender Intensität toxisch.

Gallenkrankheiten

Bei akuten Krankheiten der Gallenblase und Gallenwege ist die Ernährung des Patienten der aktuellen Situation anzupassen und gegebenenfalls durch künstliche Ernährung sicherzustellen. Eine weitere Funktion der Ernährungsmaßnahmen besteht in einer Primärprophylaxe von Gallensteinen bei familiärer Belastung oder der Verhütung von Rezidiven.
Bei Gallensteinen sollte zur Vorbeugung von Koliken eine Verminderung der Fettzufuhr auf 60–80 g/d angestrebt werden. Eigelb und Kaffee können ebenfalls eine Kolik auslösen.

Eine ballaststoffreiche Kost (mehr als 30 g/d) senkt außerdem den Cholesteringehalt und dadurch den lithogenen Index der Gallenflüssigkeit und somit das Risiko der Steinbildung. Fettsucht begünstigt die Gallensteinbildung; bei Cholelithiasis ist daher Gewichtsreduktion zu empfehlen, am besten mit einer fettarmen Reduktionsdiät. Diese Maßnahme kann gegebenenfalls medikamentös durch Urodesoxycholsäure unterstützt werden.

Akute Pankreatitis

Allgemein gilt
- Ruhigstellung des Organs
- Nahrungskarenz und nasogastrale Ablaufsonde
- langsamer Nahrungsaufbau
- Verzicht auf Alkohol

Wichtigstes Ziel der Therapie ist die Ruhigstellung des Organs, um der Selbstverdauung Einhalt zu gebieten. Dies ist auch durch totale parenterale Ernährung nicht vollständig zu erreichen, da zwar Glukose und Fett intravenös verabreicht keine Freisetzung von Verdauungsenzymen bewirken, wohl aber Aminosäuren. Durch Nahrungskarenz und eine nasogastrale Ablaufsonde wird versucht, die Freisetzung von gastrointestinalen Hormonen und die Sekretion von Verdauungsenzymen zu verhindern. Nach Rückgang der Schmerzen und bei vorhandener Darmperistaltik kann mit einer Flüssigkeitszufuhr in Form von Tee und mit kleinen häufigen Portionen vorwiegend kohlenhydrathaltiger Kost begonnen werden. Diese wird nach Abklingen der Entzündungszeichen über fettarmes Eiweiß und ballaststoffhaltige Lebensmittel schließlich mit kleinen Portionen Fett bis zur leichten Vollkost aufgebaut. Dabei sollten immer mehrere kleine Mahlzeiten über den Tag verteilt angeboten werden. Bei einem Rezidiv der Pankreatitis muß man nach deren Abklingen erneut mit einem Nahrungsaufbau beginnen. Später kann auf normale Ernährung übergegangen werden, allerdings unter Verzicht auf Alkohol.

Chronische Pankreatitis

Allgemein gilt
- kohlenhydratreiche fettreduzierte Kost
- mehrere kleine Mahlzeiten über den Tag verteilt
- Vermeidung schlecht verträglicher, ballaststoffreicher Lebensmittel
- Pankreasenzymsubstitution bei Steatorrhoe über 5 g/d
- lebenslange Alkoholkarenz

Bei chronischer Pankreatitis ist zunächst die Verordnung einer kohlenhydratreichen fettreduzierten Kost (< 80 g Fett/d, 25% der Energie), in mehreren kleinen Mahlzeiten über den Tag verteilt, zu empfehlen. Schwer aufschließbare und schlecht verträgliche, auch ballaststoffreiche Lebensmittel sind zu meiden. Im übrigen wird diese Kost an die Situation der exokrinen Pankreasinsuffizienz adaptiert. Je nach Verträglichkeit kann später die Fettzufuhr im Einzelfall gesteigert werden, es sei denn, es tritt Steatorrhoe auf.

Steatorrhoe
In diesem Fall gilt Fettreduktion im erträglichen Maß. Läßt sich die Steatorrhoe durch Fettreduktion nicht auf < 5 g Stuhlfettausscheidung vermindern, ist eine Pankreasenzymsubstitution erforderlich. Ein Teil der Nahrungsfette aus langkettigen Fettsäuren kann auch durch mittelkettige Triglyzeride (MCT) ersetzt werden. Bei langsamer Steigerung der Zufuhr von MCT werden bis zu 100 g und mehr toleriert. Bei einem Teil der Erkrankten treten aber bereits ab 50 g/d Übelkeit und Durchfälle auf. Der Einsatz von MCT ist auch wegen der bedingten geschmacklichen Qualität und der Hitzelabilität begrenzt. Auf eine ausreichende Zufuhr von essentiellen Fettsäuren und fettlöslichen Vitaminen ist bei Steatorrhoe zusätzlich zu achten. Eine chronische Pankreaskrankheit erfordert eine lebenslange Alkoholkarenz.

Mukoviszidose

Die Ernährung dieser Patienten muß bei Fortschreiten der Krankheit nutritive Probleme bei chronischer Atemwegsinsuffizienz, aber auch pankreasinsuffizienzbedingte resorptive Probleme berücksichtigen.

Allgemein gilt
- ausreichende Zufuhr von Energie
- normale Zusammensetzung der Nahrung
- Substitution von Pankreasenzymen

Um eine unterkalorische Ernährung zu vermeiden, wird eine möglichst normale Zusammensetzung der Nahrung und in der notwendigen Menge eine Substitution von Pankreasenzymen empfohlen. So ist eine fettrestriktive Diät in den meisten Fällen nicht notwendig. Die Verwendung von mittelkettigen Triglyzeriden kann hilfreich sein, auf eine ausreichende Menge an essentiellen Fettsäuren ist jedoch zu achten. Auch die Versorgung mit fettlöslichen Vitaminen insbesondere vom Vitamin E (> 25 mg/d) muß gesichert sein. Entscheidend wichtig ist die ausreichende Zufuhr von Energie, da der Energiebedarf über den altersentsprechenden Normwerten liegt. Ein höherer Fettanteil in der Nahrung vermindert die CO_2- Produktion und erleichtert für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz die Ventilation.
Auf Grund von Verlusten von taurinkonjugierten Gallensäuren im Stuhl wird eine Taurinsupplementierung von 30 mg/kgKG empfohlen. Bei starkem Schwitzen muß auf eine ausreichende Kochsalzzufuhr geachtet werden.

11.2.4 Rheumatische Krankheiten

Für alle rheumatischen Krankheiten gilt, bei Übergewicht das Körpergewicht zu normalisieren, um die Gelenke zu entlasten. Auf körperliche Aktivität im Freien (Vitamin-D-Synthese durch UV-Licht) ohne Belastung der Gelenke (Radfahren, Schwimmen) wird besonderer Wert gelegt. Alle Gelenke des Körpers sollten einem regelmäßigen Bewegungstraining unterzogen werden.

Um einer Osteoporose, die im Verlauf rheumatischer Erkrankungen relativ häufig auftritt, vorzubeugen, ist für eine ausreichende Kalziumzufuhr (1 g Kalzium/d), insbesondere mit fettarmer Milch und fettarmen Milchprodukten) zu sorgen.

Im Fall einer chronischen Polyarthritis hat sich die Senkung der Zufuhr von Arachidonsäure, die nur in Lebensmitteln tierischer Herkunft vorkommt, als aussichtsreich erwiesen. Dadurch wird die Bildung von aktiven Entzündungsmediatoren (z. B. Leukotrien B_4) vermindert. Hierzu ist eine überwiegend laktovegetabile Kost günstig. Zusätzlich kann eine gesteigerte Zufuhr von ω-3-Fettsäuren (besonders in Seefischen wie Lachs, Makrele, Hering) den Entzündungsprozeß hemmen; empfohlen werden zwei Seefischmahlzeiten pro Woche. Zu einer Deckung des Eisenbedarfs sind zwei Fleischmahlzeiten pro Woche ausreichend, an den übrigen Tagen wird vegetarische Kost in Verbindung mit Seefisch empfohlen.

Zur Hemmung der Bildung von Entzündungsmediatoren und Oxidationsprodukten wird eine optimale Versorgung mit den antioxidativen Vitaminen E und C sowie β-Karotin und den Spurenelementen Selen und Zink für günstig gehalten. Optimal abgestimmt erfolgt ihre Zufuhr am besten im Rahmen einer vollwertigen Ernährung. Vitamin-E-reiche Pflanzenöle wie Weizenkeimöl, Rapsöl und Olivenöl sind besonders geeignet. Als Supplemente verabreicht, sollten antioxidative Vitamine und ω-3-Fettsäuren gut aufeinander abgestimmt sein.

11.2.5 Tumorkrankheiten

Nach dem derzeitigen Erkenntnisstand ist etwa ein Drittel aller Krebserkrankungen auf Ernährungseinflüsse zurückzuführen. Diese Tatsache eröffnet gleichzeitig die Möglichkeit einer wirksamen Krebsprophylaxe.

Ganz anders ist die Situation bei manifester Krebskrankheit. Heilung durch Ernährung ist nicht möglich. Jedoch kann richtige Ernährung die Lebensqualität des Krebskranken verbessern und die Voraussetzungen für wirksamere Therapieformen wie Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie länger bewahren.

Für Prophylaxe und supportive Therapie bei Krebs gelten unterschiedliche Richtlinien.

Ätiologie

Bei der Entstehung eines Tumors unterscheidet man zwei kritische Entwicklungsstadien: die Initiation und die Promotion. Bei der Initiation wird durch ein Kanzerogen die DNS des Zellkerns einer Zelle so verändert, daß malignes Wachstum entsteht. Als Promotion bezeichnet man die weitere Tumorentwicklung bis hin zur Metastasierung.

Aus Tierversuchen sind Karzinogene der Nahrung bekannt, die für sich allein Krebs verursachen können. Epidemiologische Untersuchungen lassen die Wirksamkeit dieser Karzinogene auch beim Menschen wahrscheinlich werden (s. Plus 11.25). Weiterhin wurden Faktoren charakterisiert, welche die Entwicklung einer Tumorkrankheit als Promotoren fördern oder als Antipromotoren hemmen (s. Tab. 11.24).

Tab. 11.24 **Karzinogene, Promotoren und Antipromotoren in der Nahrung**

Karzinogene in der Nahrung	
– Nitrat, Nitrit, Nitrosamin	– Wurzelgemüse, rote Bete, Rettich, Spinat, geräucherte und gepökelte Fleisch- und Fischwaren
– Aflatoxine	– Schimmelpilze
– Benzpyren, polyzyklische Kohlenwasserstoffe	– toasten, Holzkohlengrill
– Protein-Pyrolyse-Produkte	– trockenes Erhitzen eiweißreicher Lebensmittel
– Peroxide, Sauerstoffradikale	– erhitzte hochungesättigte Fette, ranzige Fette
Promotoren	
– Fettsucht	– Mamma-, Kolonkarzinom
– Fettreiche Ernährung	– Uterus-, Kolon-, Pankreaskarzinom
– Alkohol	– Ösophagus-, Magen-, Rektum-, Pankreaskarzinom
Anti-Promotoren	
– Antioxidantien	– Karotinoide, Tokopherole, Ascorbinsäure, Selen
– Adsorbentien	– Ballaststoffe (Adsorption, Passagebeschleunigung, Beeinflussung der Darmflora, Butyratbildung)
– Weitere	– Kalzium, Phytosterine, Lignane, Milchsäurebakterien

Prävention

Aus diesen Erkenntnissen zur Atiologie ergeben sich Konsequenzen für die Prävention (Tab. 11.25).

Ernährungstherapie

Ernährungsstörungen sind die häufigsten Komplikationen onkologischer Krankheiten. Appetitlosigkeit (Anorexie) und Gewichtsverlust (Kachexie) sind die häufigsten Allgemeinstörungen (s. Plus 11.25). Zusätzlich führen die unterschiedlichen Therapieformen (Operationen, Strahlen-/Chemotherapie) zu Ernährungsstörungen. Kachexie ist die häufigste Todesursache. Eine vollwertige Ernährung ist für das physische, psychische und soziale Wohlbefinden des Tumorpatienten äußerst wichtig. Deshalb schränken Appetitsstörungen und Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme die Lebensqualität des Krebspatienten ebenso ein wie eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit.

Tab. 11.25 **Maßnahmen zur Prävention von Krebs (Europäischer Kodex zur Krebsbekämpfung)**

- Übergewicht vermeiden
- Gesamtfettaufnahme reduzieren
- vielfältige Obst- und Gemüseauswahl als Bestandteil der täglichen Ernährung (5 mal pro Tag)
- mehr ballaststoffreiche Lebensmittel wie Vollkornprodukte, Kartoffeln, Gemüse und Obst
- Alkoholkonsum einschränken oder auf Alkohol ganz verzichten
- Verzehr von geräucherten, gesalzenen und gepökelten Lebensmitteln einschränken
- Kontakt mit krebserregenden Substanzen (z. B. im Beruf) minimieren
- übermäßige Sonnenbestrahlung und Sonnenbrände vermeiden

frühe Diagnose hilft Krebs heilen, Alarmzeichen sind
- ungewöhnliche Schwellung
- nicht abheilende Wunden
- abnorme Blutungen
- Veränderungen an einem Muttermal der Haut
- chronischer Husten
- anhaltende Heiserkeit
- abnorme Veränderung bei Stuhlgang oder Wasserlassen
- unerklärlicher Gewichtsverlust
- Frauen sollten regelmäßig an Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen
- Frauen sollten regelmäßig ihre Brust selbst untersuchen

Bisher gibt es keine Beweise dafür, daß mit Hilfe von Krebsdiäten Tumorkrankheiten geheilt, Tumorwachstum verzögert oder die Bildung von Metastasen verhindert werden können. Es besteht im Gegenteil die große Gefahr, durch die häufig unphysiologisch zusammengesetzten Krebsdiäten Nähstoffdefizite und Mangelernährung auszulösen. Außerdem wird dem Krebspatienten ein wichtiger Teil seiner verbliebenen Lebensqualität genommen. Ziel einer richtigen Ernährung bei Tumorerkrankungen kann es deshalb nur sein, die verbliebene Lebensqualität möglichst lange zu konservieren und die Belastbarkeit für wirksame Therapiemaßnahmen wie Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie zu erhalten.

Mangelernährung bei Krebs ist sehr häufig durch unzureichende Nahrungsaufnahme als Folge von Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kau- und Schluckbeschwerden sowie Mundtrockenheit verursacht. Voraussetzung für eine angemessene Nährstoffversorgung ist die konsequente individuelle Ernährungsberatung und Betreuung durch eine Fachkraft. Die Wiederherstellung einer ausreichenden Ernährungssituation ist wesentlich schwieriger und teurer als deren Erhaltung. Untergewicht (weniger als 90% des Sollgewichts) oder ungewollter Gewichtsverlust (mehr als 5% in drei Monaten) sind Alarmzeichen, die unmittelbares diagnostisches Handeln erfordern.

Der Arzt muß den Ernährungszustand des Tumorpatienten rechtzeitig als Problem erkennen und wirksame Ernährungstherapie in die Tat umsetzen. Das Ernährungsverhalten des Krebspatienten ist sehr stark von seiner seelischen Verfassung abhängig. Er muß immer wieder zum Essen ermuntert und von der Wichtigkeit seiner aktiven Mithilfe für das gesamte therapeutische Konzept überzeugt werden. Oft will auch der Patient selbst aktiv zur Behandlung beitragen. Diese Möglichkeit in Form der für ihn wichtigen Ernährung sollte man ihm nicht vorenthalten.

Daher soll der Patient essen, wann immer er kann, natürlich auch außerhalb der regulären Mahlzeiten. Rasches Sättigungsgefühl kann durch mehrere kleine Mahlzeiten umgangen werden. Bei Geschmacksstörungen kommt dem Geruch, der Temperatur und dem Aussehen der Speisen große Bedeutung zu. Aversion gegen Fleisch wird bei warmen Braten wesentlich deutlicher wahrgenommen als bei kalten Fleischsalaten. Auch Milchprodukte tragen zur Eiweißversorgung bei. Speisepläne müssen nach den Wünschen des Patienten gestaltet werden. Um eine ausreichende Nahrungsaufnahme zu sichern, muß der Arzt dafür sorgen, daß lokale Probleme im Bereich des Mundes, des Rachens, der Speiseröhre und des Magen-Darm-Trakts beseitigt werden (s. Tab. 11.26).

Patienten mit Kachexie benötigen eine energische Ernährungstherapie. Eine unzureichende orale Ernährung muß durch Sondennahrung oder parenterale Ernährung ergänzt werden. Neben der Gewichtszunahme sind Albumin und kurzlebige Proteine im Plasma, Lymphozytenzahl oder die zellvermittelte Immunität wichtige Erfolgsparameter. Nur Patienten mit ausreichender Belastbarkeit können größere Operationen bzw. wirksame Dosierungen von Strahlen- oder Chemotherapie ertragen.

Tab. 11.26 **Ratschläge für Tumorpatienten und ihren Arzt**

Mundtrockenheit	– Vermeiden trockener Speisen – häufig kleine Mengen Tee
Entzündung im Mund	– kühle Getränke, Eiswürfel – wenig salzen, wenig würzen – wenig Fruchtsäure – keine CO_2-Wässer – lokale Analgetika
Schluckbeschwerden	– keine feste Nahrung – flüssig-breiige Speisen
Übelkeit, Erbrechen und Durchfall	– Antiemetika – kein frisches Obst – keine blähenden Gemüse – Ersatz der Verluste von Wasser, Natrium, Kalium
Blähungen und Darmkrämpfe	– vorübergehend ballaststoffarme und kohlenhydratarme Kost, kein frisches Obst, keine blähenden Gemüse, Enzympräparate
Verstopfung	– ballaststoffreiche Kost mit Obst und Vollkornprodukten, Milchzucker
Sodbrennen	– Antazida, Metoclopramid
Aufstoßen	– Psychopharmaka
Appetitlosigkeit	– Vermeiden von Lebensmittelaversionen – Vermeiden starker Essensgerüche – kleine Portionen essen – Speisen appetitlich anrichten – auch außerhalb der Mahlzeiten essen – Wunschkost, angereichert mit Maltodextrin oder Öl – Fleisch kalt anbieten

PLUS

11.25 Tumorkrankheiten

Epidemiologie und Prävention von Tumoren
Es gibt zahlreiche Hinweise für die Vermeidbarkeit von Krebs. Weltweit haben verschiedene Bevölkerungsgruppen ein unterschiedliches Risiko, an bestimmten Krebsarten zu erkranken, wobei sich dieses Risiko ändern kann. Die nach Kalifornien ausgewanderten Japaner tauschen die hohe Magenkarzinomrate ihrer Heimat gegen die hohe Rate von kolorektalem Karzinom des Einwanderungslandes ein. Auch soziale Gruppen (7-Tages-Adventisten), die sich nur in ihrem Lebensstil von der übrigen Bevölkerung unterscheiden, haben ein abweichendes Krebsrisiko. Die primäre Prävention von Krebs, d. h. der Versuch, durch entsprechende Maßnahmen die Entstehung von Krebs zu vermeiden, ist erfolgversprechend. Zusätzlich ist die sekundäre Prävention von großer Bedeutung, denn die Frühdiagnose von Krebs führt zu einer deutlich höheren Heilungsrate. In einem europäischen Kodex zur Krebsbekämpfung sind die wichtigsten Maßnahmen zur Prävention von Krebs aufgeführt (s. Tab. 11.25).

Kachexie
Kachexie als Folge lokaler und systemischer negativer Einflüsse des Tumorleidens auf den Organimus ist charakterisiert durch Gewichtsverlust, Schwäche und Apathie. Die Kachexie des Tumorkranken geht mit zahlreichen Stoffwechselveränderungen einher. Erhöhte Glukoneogenese, verschlechterte Glukosetoleranz, erhöhte Lipolyse, vermehrter Eiweißabbau und verminderte Eiweißsynthese, speziell von Immunglobulinen, schwächen die Widerstandskraft. Anorexie und Kachexie erhöhen das Risiko von Infektionen und setzen die Belastbarkeit des Patienten durch eingreifende therapeutische Maßnahmen herab.

11.2.6 HIV-Infektion, AIDS

HIV-Infektion und AIDS gehen früher oder später mit den Zeichen einer Mangelernährung einher. Dafür gibt es verschiedene Ursachen wie Inappetenz, intestinale Nährstoffverluste bei Resorptionsstörungen und Durchfällen sowie einen erhöhten Nährstoffbedarf bei Fieber. Diskrete Hinweise auf eine Mangelernährung (geringer Gewichtsverlust, Verminderung der Körperfettmasse und der Körperzellmasse, Abfall kurzlebiger Plasmaproteine und Plasmavitaminspiegel) können bereits bei Infizierten ohne klinische Symptome von AIDS auftreten.
Um der Mangelernährung rechtzeitig entgegenzuwirken, sollte frühzeitig und präventiv eine gezielte Ernährungsberatung und Ernährungstherapie beginnen. Je besser der Ernährungszustand des Patienten, um so besser ist seine Lebensqualität und seine Belastbarkeit durch eingreifende Therapieformen. Vermeidbare Nährstoffdefizite erhöhen unnötig das Risiko und verschlechtern die Prognose. Außerdem bindet die Ernährungstherapie die Patienten aktiv in die Behandlung ein und motiviert sie zusätzlich.

Beurteilung des Ernährungszustands
Zur Beurteilung der Ernährungssituation ist die Verlaufskontrolle des Körpergewichts und die Erfassung des täglichen Verzehrs über ein Ernährungsprotokoll ausreichend. Die BIA-Methode kann allerdings frühzeitig über eine reduzierte Körperzellmasse und Fettgewebsmasse Auskunft geben. Sinkt das Körpergewicht unter 85% des Normalgewichts oder stellt sich innerhalb von 3 Monaten ein Gewichtsverlust von über 5% ein und sinken auch Serumalbumin oder Serumcholinesterase ab, ist eine zwingende Indikation für die Ernährungstherapie gegeben. Auch bei krankheitsbedingten Komplikationen wie Durchfällen muß der Ernährungszustand durch gezielte Maßnahmen verbessert werden.

Ernährung bei AIDS

Der Bedarf der AIDS-Patienten an Nährstoffen und Wasser unterscheidet sich nicht von dem der Patienten mit anderen konsumierenden Erkrankungen wie z. B. Krebs. Der individuelle Betreuungsaufwand für die Ernährung ist dem bei Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium vergleichbar (s. Tab. 11.26). Wichtig ist Wunschkost in Form von häufigen kleinen Mahlzeiten unter Vermeidung von Lebensmittelintoleranzen. Regelmäßige Kontrolle der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts sowie eine motivierende psychologische Führung sind unerläßlich.

Immundiäten
Für die Wirksamkeit sogenannter Immundiäten bei AIDS-Patienten gibt es keinen wissenschaftlichen Beweis. Durch diese ernährungsphysiologisch meist defizitär zusammengesetzten Diäten entsteht eher Mangelernährung oder zumindest ein Mangel an bestimmten Nährstoffen. Sogenannte Immundiäten sind deshalb eindeutig abzulehnen.

Lebensmittelunverträglichkeit
Des öfteren werden Lebensmittelunverträglichkeiten, z. B. Laktoseintoleranz, oder unspezifische Unverträglichkeiten als unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln, z. B. durch Antibiotika, beobachtet. Durchfälle können durch Lebensmittelbestandteile (z. B. Laktose) verursacht sein, man muß aber auch mit der AIDS-assoziierten Enteropathie rechnen.

Künstliche Ernährung
Da eine totale parenterale Ernährung mit dem Risiko einer Kathetersepsis einhergeht, sollte diese Form der künstlichen Ernährung eher als Ultima ratio und möglichst nur als vorübergehender Zufuhrweg angesehen werden. Künstliche Ernährung wird besser als partielle enterale Ernährung und als Ergänzung der oralen Ernährung praktiziert.
Ist die orale Aufnahme von Nahrung unzureichend, muß die Ernährung durch industriell hergestellte Flüssignahrung in Form von Zwischenmahlzeiten ergänzt werden. Schließlich kann eine vollständige künstliche enterale Ernährung als nährstoffdefinierte Diät oder als chemisch definierte Diät erforderlich werden. Eine totale parenterale Ernährung sollte nur eingesetzt werden, wenn enteral keine ausreichende Nährstoffzufuhr möglich ist, z. B. bei Ulzerationen im oberen Magen-Darm-Trakt oder bei Dehydratation und Elektrolytstörungen sowie bei schwerer Malabsorption.
Die Mehrzahl der AIDS-Patienten im Spätstadium leidet unter massiven Durchfällen, die durch Lebensmittelintoleranzen, opportunistische Infektionen des Darms oder eine

AIDS-assoziierte Enteropathie verursacht sind. Der Befall des gesamten Dünndarms verursacht eine massive Malabsorption, die nur mit totaler parenteraler Ernährung behandelt werden kann. Kommen dabei die Durchfälle zum Stillstand, kann die enterale Ernährung unter regelmäßiger Kontrolle entsprechend der Plasmaparameter vorsichtig mit chemisch definierter Diät aufgebaut werden. Auch eine generalisierte Entzündung des Dickdarms mit heftigen Durchfällen führt rasch zur Kachexie. Durch Verabreichung vieler kleiner Mahlzeiten mit niedrigem Gehalt an Fett, Laktose und Ballaststoffen kann man versuchen, die orale Zufuhr beizubehalten.

11.2.7 Lebensmittelunverträglichkeit

Nach dem Verzehr von Lebensmitteln auftretende Unverträglichkeitsreaktionen werden gemäß einer Empfehlung der Europäischen Akademie für Allergie und klinische Immunologie nach ihren Auslösemechanismen als toxische Reaktionen auf Lebensmittel, die dosisabhängig bei allen Menschen auftreten können, von nichttoxischen Reaktionen unterschieden.

Toxische Reaktionen
- z. B. Histaminvergiftungen nach Genuß von verdorbenem Fisch oder Fischkonserven, Intoxikationen durch Giftpilze oder Lebensmittelvergiftungen durch Staphylokokkentoxine

Nichttoxische Reaktionen
- nichtimmunologische Reaktionen (Lebensmittelintoleranzen)
- immunologische Reaktionen (Lebensmittelallergie)

Lebensmittelinfektionen /-vergiftungen

Unsachgemäßer Umgang und Vernachlässigung hygienischer Grundsätze führen zu Kontaminationen von Lebensmitteln, die Ursache von schwerwiegenden Infektionen sein können.
Für eine Reihe von Erregern sind Lebensmittel der geeignete Transportweg in den menschlichen Körper. Besonders gefährdet sind Lebensmittel wie Hackfleisch, Fleischbrühe, Milch. Verderb wird vor allem von Bakterien, Hefen und Schimmelpilzen verursacht. Im Vergleich zu bakteriellen Erkrankungen sind virale Erkrankungen seltener. Die Infektionen reichen bis zu parasitären Erregern (z. B. Fuchsbandwurm) und zu Lebensmittelintoxikationen durch Staphylokokken, Mykotoxine oder Toxininfektionen durch Salmonellen. Gerade letztere haben in den vergangenen Jahren stark zugenommen.
Für die Lebensmittelhygiene gilt der Grundsatz: Je höher die Initialkeimdosis, desto schneller wird die Gefahrengrenze erreicht. Eine möglichst niedrige Keimbelastung der Lebensmittel und sorgfältige Handhabung in der Industrie, beim Gewerbe und vor allem im Haushalt sind deshalb wichtige prophylaktische Forderungen.
Seltener beobachtet man Intoxikationen durch verdorbene Lebensmittel (biogene Amine, Mykotoxine usw.) oder durch Pilzgifte (z. B. Muskarin).

Lebensmittelintoleranzen

Lebensmittelintoleranzen sind biochemisch oder pharmakologisch begründet. Davon müssen Aversionen, die keine Krankheits-, sondern Persönlichkeitsmerkmale sind, unterschieden werden.

Aversionen
Aversionen können zu Reizerscheinungen am Magen-Darm-Trakt in Form von Übelkeit, Brechreiz, Sodbrennen, Völlegefühl und Leibesschmerzen führen.
Aversionen sind anerzogen, durch äußere Einflüsse suggeriert oder durch Beschwerden, die irrtümlich auf bestimmte Lebensmittel bezogen werden, erworben. Sie sind charakterisiert durch eine fehlende Reproduzierbarkeit, wenn das beschuldigte Lebensmittel in versteckter Form verabreicht wird.

Intoleranzen
Lebensmittelintoleranzen sind reproduzierbar, auch wenn das Lebensmittel in versteckter Form zugeführt wird. Von den Allergien unterscheidet sich die Intoleranz durch das Fehlen einer Mastzellendegranulation.
Die Intoleranz wird durch pharmakologisch wirksame Inhaltsstoffe von Lebensmitteln hervorgerufen. Dazu zählen Tyramin, Histamin und ähnliche Substanzen, die in manchen Käsen, Fischen, Meeresfrüchten oder Schokoladen enthalten sind. Diese vasoaktiven Substanzen können bereits im frischen Lebensmittel vorliegen, aber auch durch bakterielle Einwirkung bei ungenügender Konservierung entstehen. Die Folge sind migräneartige Kopfschmerzen, Kreislaufsymptome, manchmal auch Hautveränderungen und Symptome von seiten des Respirationstrakts.
Zu den unspezifischen Intoleranzen gehört auch die Laktoseintoleranz. Bohnen und Wurzelgemüse enthalten die Zukker Stachyose und Raffinose, die im menschlichen Dünndarm nicht gespalten, aber von den Bakterien des Dickdarms unter Gasbildung abgebaut werden. Dies führt zu reproduzierbaren Intoleranzerscheinungen in Form von Blähungen.

Lebensmittelzusatzstoffe wie Konservierungsmittel (Benzoesäure, Sorbinsäure, Sulfide), Emulgatoren oder Antioxidantien können, wie die Salizylate in Bier oder anderen alkoholischen Getränken oder Nüssen und Kräutern, für Intoleranzreaktionen verantwortlich sein.

Lebensmittelallergien

Lebensmittelallergien werden durch Bestandteile von Lebensmitteln als Antigene über immunologische Mechanismen ausgelöst (s. Plus 11.26). Die Spezifität der Reaktion muß durch den Nachweis von spezifischen Immunglobulinen im Serum, die gegen das Lebensmittelallergen gerichtet sind, oder sensibilisierte T-Lymphozyten sowie Haut- und/oder Provokationstests objektivierbar sein. Die klinischen Symptome einer Lebensmittelallergie müssen nach vollständiger Elimination des verdächtigen Allergens verschwinden. Sie müssen nach seiner erneuten Exposition innerhalb von 48 h wieder auftreten.
Der Erwerb von Allergien setzt eine genetisch festgelegte Disposition zur Allergie voraus. Als Lebensmittelallergie gilt nur das immunologisch vermittelte Krankheitsbild, das man unterteilen kann in eine IgE-vermittelte Sofortreaktion und eine IgE-unabhängige verzögerte oder Spätreaktion (Immunkomplexe, zelluläre Hypersensitivitätsreaktion).

Diagnostisches Vorgehen
Da spezifische Laboruntersuchungen nicht zur Verfügung stehen, ist die gezielte Anamnese unverzichtbar. Dabei muß nach der Art der Beschwerden, der Dauer, dem zeitlichen Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme, der Assoziation mit bestimmten Lebensmitteln, aber auch dem Zusammenhang mit anderen Expositionen und Tätigkeiten gefragt werden. Neben der allergologischen Diagnostik kommen als diätetische Maßnahmen die Allergensuchkost und die Eliminationsdiät in Frage (s. Tab. 11.27). Durch standardisierte Addition von Lebensmitteln nach einem festgelegten Stufenplan in einer Allergen-Suchkost können Allergene weitgehend eingegrenzt werden (s. Plus 11.26). Zur Bestätigung eines Verdachts kann eine orale Provokation in niedriger Dosierung dienen.
Ein Problem der Diagnostik liegt in der Tatsache, daß bei manchen Allergikern ein Lebensmittel allein nicht, aber kombiniert oder in einer besonderen Situation zu Beschwerden führen kann, z. B. Schinken nur in Kombination mit Ei, Gemüse nur in Kombination mit bestimmten Gewürzen oder nur in rohem Zustand. Manche Lebensmittelallergie manifestiert sich nur bei gleichzeitigem Genuß von Alkohol oder gleichzeitiger Einnahme von Salizylaten, andere nur bei körperlicher Belastung. Kälte, Wärme oder Streß können ebenfalls Voraussetzungen sein. Bei Pollenallergikern äußert sich die Allergie nur während der Pollensaison, nicht aber im Winter.
Die Symptome einer Lebensmittelallergie können verschiedene Organe betreffen (s. Tab. 11.28). Wodurch die Lokalisation dieser Symptome beeinflußt wird, ist nicht bekannt. Häufig sind, abhängig von der Art des Allergens, mehrere Lokalisationen betroffen. Lebensmittelallergien äußern sich am häufigsten an der Haut, gefolgt von den Atemwegen, dem Magen-Darm-Trakt und dem Kreislaufsystem. Fehlen Asthma, Rhinitis, Urtikaria, Haut- und Gesichtsödeme, so kann eine Lebensmittelallergie oder Pseudoallergie trotz Bestehens intestinaler Symptome weitgehend ausgeschlossen werden.

Tab. 11.27 **Allergen-Suchkost (nach Rakoski)**

1. Tag	Tee, Wasser, Knäckebrot/Zwieback
2. Tag	Knäckebrot, Butter, Kaffee, Rindfleisch, Reis, Kopfsalat mit Sonnenblumenöl
3. Tag	Milch und Milchprodukte
4. Tag	Getreideprodukte
5. Tag	Nachtschattengewächse
6. Tag	Huhn
7. Tag	Ei
8. Tag	Schweinefleisch
9. Tag	Sellerie
10. Tag	Gewürze
11. Tag	Fisch
12. Tag	Obst
13. Tag	Hülsenfrüchte
14. Tag	Honig
alle Lebensmittel, die reaktionslos vertragen wurden, können an den folgenden Tagen weiterhin gegessen werden	

Tab. 11.28 **Lebensmittelallergie – Klinische Symptome**

betroffenes Körperorgan	Befund
Haut	Dermatitis, Ekzem, Urtikaria, Angioödem
Hals-Nasen-Ohren-Bereich und Atemwege	Rhinorrhoe, Husten, Bronchospasmen, chronische Pneumonie, seröse Otitis media
Magen-Darm-Trakt	Erbrechen, abdominale Schmerzen, eosinophile Gastritis, Diarrhoe, Malabsorption, okkulte Gastrointestinalblutung, exsudative Enteropathie
Blut	Anämie, Eosinophilie, Thrombozytopenie
Nervensystem (Verhalten)	Reizbarkeit, Müdigkeit, Migräne, Depression
andere Manifestationen	Anaphylaxie, Arthritis

Intestinale Allergie

In der Häufigkeit der Lokalisationen von klinischen Symptomen einer Lebensmittelallergie liegt der Magen-Darm-Trakt nach Haut und Atemwegen an dritter Stelle. Bei raschen Reaktionen wie Brennen oder Anschwellen der Mundschleimhaut, Übelkeit und Erbrechen unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme ist der Zusammenhang leicht zu erkennen. Bei Spätreaktionen nach Aufnahme eines Allergens müssen die allergologische Diagnostik und Suchdiäten eingesetzt werden.

Ernährungstherapie
Therapeutisch gibt es keine allgemeine Allergiediät. Die Behandlung einer Lebensmittelallergie liegt in der konsequenten Vermeidung des Allergens. Die richtige Diät kann aller-

dings Schwierigkeiten bereiten, wenn ein weitverbreiteter Nahrungsbestandteil oder Lebensmittelzusatzstoff vermieden werden muß und die Zutatenliste nicht genau genug ist. Häufig sind sogar Rückfragen bei Lebensmittelherstellern notwendig. Meist genügt es jedoch, den Konsum einzuschränken oder das betreffende Lebensmittel zu garen. Wenn man den Verzehr der allergieauslösenden Lebensmittel über einen Zeitraum von 2–3 Jahren einschränkt oder ganz auf sie verzichtet, besteht die Chance, diese Lebensmittel später wieder zu vertragen.

Prävention von Allergien

Die Prävention von allergischen Krankheiten bei Risikokindern durch spezielle Ernährung ist Gegenstand vieler Studien. Ein präventiver Nutzen wird dem Stillen über 4–6 Monate und dem Vermeiden von Kuhmilch und Hühnerei im ersten Lebensjahr zugesprochen. Sogenannte hypoallergene Formulanahrung soll ebenfalls nützlich sein.

Pseudoallergie

Krankheitsbilder, die klinisch wie eine klassische allergische Reaktion aussehen, bei denen aber ein spezifischer immunologischer Auslösemechanismus fehlt, werden als Pseudoallergie bezeichnet. Die Identität der klinischen Symptomatik von Pseudoallergie und Allergie beruht darauf, daß in beiden Fällen die gleichen Mediatorsysteme wirksam sind. Die Freisetzung von z. B. Histamin oder Leukotrienen aus Gewebsmastzellen erfolgt im ersten Fall durch pharmakologische Mechanismen, während im zweiten Fall eine Allergen-IgE-Antikörperreaktion der Auslöser ist. Neben Tomaten, Zitrusfrüchten, Wein oder Erdbeeren können auch Konservierungsmittel, Glutamat, Salizylate, Lebensmittelfarbstoffe oder Antioxidantien eine chemische Degranulation von Mastzellen mit Histaminfreisetzung und entsprechenden Symptomen hervorrufen.

PLUS

11.26 Allergene

Unsere Nahrung enthält eine große Vielfalt von potentiell allergenen Substanzen. Entgegen den Vorstellungen in der Öffentlichkeit sind natürliche Bestandteile von Lebensmitteln wesentlich häufiger (bei ca. 1,8 % der Bevölkerung) die Ursache einer Lebensmittelallergie als Lebensmittelzusatzstoffe (ca. 0,2 %). Prinzipiell kann jedes Lebensmittel eine Allergie auslösen. Als potentiell aggressive Allergene, die bedrohliche Sofortreaktionen auslösen können, gelten Fisch, Schalen- und Krustentiere, Hühnerei, Kuhmilch, Innereien, Sellerie, Fenchel, Karotten, Hülsenfrüchte, Äpfel, Kirschen, Soja, Nüsse und Samen. Je naturbelassener ein Lebensmittel ist, um so größer ist in aller Regel seine allergene Aggressivität. Durch Kochen oder andere Verarbeitungsprozesse verlieren viele Lebensmittel ihre allergene Potenz. Manche Menschen reagieren auf rohes Hühnereiweiß allergisch, während gekochte Eier vertragen werden. Dies gilt für zahlreiche Obst-, Gemüse- und Getreidesorten. Der heute verstärkte Verzehr von exotischen Früchten und Gemüsen, die Vielfalt an Gewürzen und Gewürzmischungen sowie die Bevorzugung von Rohkost werden als Auslöser für viele Lebensmittelallergien angesehen.

Häufig entwickeln Menschen mit einer Pollenallergie auch eine Allergie gegen Stein- und Kernobst sowie gegen Nüsse (Kreuzreaktion). Eine Allergie auf Gräser- und Getreidepollen ist oft mit allergischen Reaktionen gegen Getreide und Hülsenfrüchte kombiniert.

Lebensmittelallergien treten bisweilen nur zeitweise auf, verlieren sich und können später erneut auftreten. Milchallergien im Kindesalter gehen überwiegend nach dem 3. Lebensjahr zurück und werden nach dem 6. Lebensjahr immer seltener, gleiches gilt für die Hühnereiallergie. Allergien gegen Fisch, Nüsse oder Sellerie bestehen dagegen häufig ein Leben lang. Lebensmittelallergien manifestieren sich selten nach dem 50. Lebensjahr, während Lebensmittelintoleranzreaktionen bevorzugt nach dem 30. Lebensjahr entstehen und bei Kindern eher selten sind.

Gluteninduzierte Enteropathie

Diese durch Getreideeiweiß aus Weizen, Roggen, Gerste und Hafer ausgelöste Erkrankung wird auch als Zöliakie (beim Kind) oder einheimische Sprue (beim Erwachsenen) bezeichnet. Die durch Gluten hervorgerufene Entzündung führt zu einer Atrophie der Dünndarmzotten mit einer schweren Beeinträchtigung der Resorption von Nährstoffen. Nicht selten kommt es dabei zu einem sekundären Laktasemangel. Ein häufiges Begleitsymptom ist eine unterschiedlich stark ausgeprägte Steatorrhoe mit Malabsorption fettlöslicher Vitamine. Eine unzureichende Kalziumversorgung ist wegen der Bildung von Kalkseifen und der Vermeidung von Milch und Milchprodukten wegen eines sekundären Laktasemangels nicht selten. Oxalsäurereiche Gemüse- und Obstsorten verhindern zusätzlich die Kalziumresorption durch Bildung von Kalziumoxalat.

Therapie

Die Therapie der gluteninduzierten Enteropathie besteht in einem konsequenten Verzicht auf glutenhaltige Lebensmittel. Da Getreideproteine vielfältig in Lebensmitteln mitverarbeitet werden, läßt sich eine wirklich glutenfreie Diät nur nach eingehender Beratung realisieren. Glutenfreie Lebensmittel werden aus Mais, Reis, Kartoffeln, Soja oder Hirse angeboten.

Zunächst muß auch auf Milch und Milchprodukte verzichtet werden, die Steatorrhoe kann mit Fetten aus mittelkettigen Fettsäuren gemildert werden. Auf oxalsäurereiche Obst- und Gemüsesorten muß nur anfangs verzichtet werden, da sich unter streng glutenfreier Kost die Symptome der Sprue rasch bessern.

Mit zunehmendem Alter kann sich das Krankheitsbild bessern, so daß die Patienten von sich aus die Diät nicht mehr so streng einhalten. Nach neueren Erkenntnissen sollte die Diät dennoch konsequent fortgeführt werden, da bei Spruekranken mit schlechter Compliance häufiger Malignome in Mund, Rachen oder Speiseröhre beschrieben werden.

Die Zöliakie-Gesellschaft leistet mit verschiedenen Materialien und Ratschlägen wertvolle Hilfe und Unterstützung.

11.2.8 Mangelernährung

Mangelernährung hat nur selten isolierte Defizite an essentiellen Nährstoffen zur Folge. Sie betrifft in aller Regel mehrere Nährstoffe und meist auch die Energiezufuhr. Von Untergewicht spricht man bei einem BMI < 20. Eine Reihe von Gründen erhöht das Risiko einer Unterernährung z. B. im Alter (s. Tab. 11.16), und viele Krankheiten können zum Zustand der Mangelernährung führen (s. Tab. 11.29). In den Industrienationen findet man den Zustand der Protein-Energie-Malnutrition (PEM) zwar nicht so häufig wie in den Entwicklungsländern, hier ist aber speziell bei jüngeren Menschen den Folgen von sozialmotiviertem Fasten besondere Beachtung zu schenken. Nicht selten entwickelt sich daraus eine Anorexie oder Bulimie. Auch bei alleinstehenden älteren Menschen sowie bei Alkohol- und Drogenabhängigen muß mit Mangelernährung gerechnet werden. Die häufigsten Ursachen und schwersten Fälle findet man aber bei Krebs, AIDS und anderen schweren Krankheiten.

Tab. 11.29 **Mangelernährung – Wichtige Ursachen**

unzureichende Nährstoffzufuhr
Appetitlosigkeit – Anorexie, Schmerz, Arzneimitteltherapie, Strahlentherapie, Nahrungskarenz wegen häufiger diagnostischer Maßnahmen vor Operation Traumen im Kopfbereich – Trauma, chronische Entzündung von Mund und Rachen Stenosen im Magen-Darm-Bereich – Ösophagus, Magenobstruktion Fehlernährung – onkologische Krankheiten, erhöhte körperliche Aktivität Postoperative Nahrungskarenz
erhöhter Nährstoffverlust
Maldigestion – nach Magenresektion Malabsorption – Kurzdarm, Pankreasinsuffizienz, Morbus Crohn, AIDS, Strahlentherapie, Hyperthyreose Eiweißverlustsyndrom – z. B. Sprue, Enteritis, Morbus Whipple
erhöhter Nährstoffverbrauch
konsumierende Krankheit – Tumor, schwere Infektionen eingreifende Therapie – Immunsuppressiva, Zytostatika, Strahlentherapie Endokrinopathien – Hyperthyreose, Morbus Addison

Generalisierte Mangelernährung

Schwere generalisierte Mangelernährung (Marasmus) und Eiweißmangel (Kwashiorkor) können häufig nicht eindeutig unterschieden werden (s. Tab. 11.6). Bereits zu Beginn einer Unterernährung beobachtet man einen Gewichtsverlust, der sich später auch in einer sichtbaren Abnahme des subkutanen Fettgewebes äußert. Bei Erwachsenen hat dies eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, bei Kindern eine geringere körperliche Aktivität und eine Wachstumsverzögerung zur Folge (s. Plus 11.27). Gravierende Folgen hat der Eiweißmangel.

Symptomatik des Eiweißmangels

- Erniedrigung des Albumins im Plasma mit nachfolgenden Ödemen
- vermehrtes Körperwasser
- trockene und glanzlose Haut
- atrophische Muskulatur
- Resorptionsstörungen infolge Mangel an Verdauungsenzymen
- Entwicklung einer Leberverfettung

Die in der akuten Phase des Eiweißmangels beobachtete Apathie bis hin zur Lethargie wird von weiteren Störungen des vegetativen Nervensystems wie beispielsweise Störung der Temperaturregulation, der Schweißsekretion und der Darmmotilität begleitet. Bei Kindern ist das Wachstum verzögert und führt bei schweren Eiweißmangelzuständen zu einer gestörten Myelinisierung des ZNS.

Als Zeichen des Eiweißmangels findet man im Plasma nicht nur eine niedrige Konzentration von Albumin, sondern auch von anderen Eiweißkörpern wie Transferrin, Retinol-Bindungsprotein, Cholinesterase und anderen Enzymen. Weiter führt Eiweißmangel zu Störungen des Immunsystems und der Abwehrkräfte. Zur Beurteilung der Belastbarkeit und Abwehrkraft Unterernährter haben sich die Albuminkonzentration im Plasma (> 35 g/l) und die Zahl der Lymphozyten (> 1000/μl) als ausreichend aussagekräftig erwiesen.

Ernährungstherapie

Zur Behandlung einer generalisierten Mangelernährung gilt es zunächst, Wasser- und Elektrolythaushaltstörungen sowie den Mangel an Mikronährstoffen zu beseitigen. Die Substitution von Energie und Eiweiß sollte aufeinander abgestimmt erfolgen, zunächst parenteral und später enteral bzw. in kleineren Portionen über den Tag verteilt. Sobald sich der Appetit bessert, wird das Angebot in Form von Wunschkost langsam gesteigert.

PLUS

11.27 Stoffwechselveränderungen bei genereller Mangelernährung

Metabolisch kommt es bei Mangelernährung zu einer Senkung des Energieverbrauchs und des Grundumsatzes. Aus dem Fettgewebe werden Fettsäuren freigesetzt. Das anfallende Glyzerin wird gemeinsam mit Muskeleiweiß zur Glukoneogenese verwendet. So kann der Blutzucker konstant gehalten werden. Synthesen und Speicherungen finden nur noch im unbedingt notwendigen Ausmaß statt. Außer freien Fettsäuren und Ketonkörpern sind die Konzentrationen anderer Substrate im Plasma erniedrigt. Auch die Ausscheidung dieser Substanzen im Urin ist erniedrigt.
Zur Aufrechterhaltung der Energieversorgung der lebensnotwendigen Organe sind Stoffwechselveränderungen zur Mobilisierung der Energiereserven notwendig. Diese äußern sich auch in starken Veränderungen von Hormonspiegeln im Plasma (z. B. Insulin ↓, Thyroxin ↓, Glukokortikoide ↑). Gleichzeitig beobachtet man eine Erniedrigung von Körpertemperatur, Herzfrequenz und Blutdruck, von renaler Durchblutung und Filtrationsrate sowie Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts.

Isolierte Mangelernährung

Ein Mangel an essentiellen Nährstoffen tritt mit Ausnahme von Jod relativ selten isoliert auf. Die Ursache muß meist in einer Fehlernährung durch unvernünftige Auswahl von Lebensmitteln oder in einem Mangel an bestimmten hochwertigen Lebensmitteln gesucht werden. In Deutschland muß man mit einer Unterversorgung bei Kalzium, Eisen und Jod rechnen. Ohne Milch und Milchprodukte ist eine ausreichende Zufuhr von Kalzium nicht möglich. Die Versorgung mit Eisen ist bei jungen Frauen mit einseitiger veganer Ernährung schwierig. Unsere Lebensmittel enthalten generell zu wenig Jod, so daß nur die Verwendung von Jodsalz (15–25 mg Jodat/kg NaCl) bei der Herstellung und Zubereitung von Lebensmitteln und bei Tisch die Häufigkeit von Kropf als Folge eines Jodmangels reduzieren kann.

Vitamine
Der Bedarf an Vitaminen ist individuell unterschiedlich. Er ist abhängig von der biologischen Situation, vom Ernährungszustand, von der Art der Ernährung und von der Umwelt. Eine unzureichende Versorgung mit Vitaminen führt zunächst zur Entleerung der Speicher im Organismus, dann zu einer Einschränkung der Leistungsbreite und schließlich über Ausfälle von Funktionen zu anatomischen Veränderungen. Die Reservekapazität des Menschen für verschiedene essentielle Nährstoffe, speziell Vitamine, ist sehr unterschiedlich (s. Tab. 11.30). Die Ursachen eines Vitaminmangels sind auf verschiedenen Ebenen zu suchen (s. Tab. 11.31).

Tab. 11.30 **Reservekapazität des Menschen für verschiedene Nährstoffe**

Wasser	4–6 Tage
Vitamin B_1	4–10 Tage
Vitamin B_2	2–6 Wochen
Vitamin B_6	2–6 Wochen
Niacin	2–6 Wochen
Folsäure	3–4 Monate
Vitamin E	1 Jahr
Eisen	1,5 Jahre
Vitamin A	1–2 Jahre
Vitamin B_{12}	3–5 Jahre
Kalzium	10 Jahre
Vitamin D	kann bei ausreichendem UV-Licht aus Cholesterin gebildet werden

Tab. 11.31 **Vitaminmangel – Ursachen geringer Zufuhr**

- Mangelernährung (Anorexie, Bulimie)
- einseitige Ernährung
- Zerstörung von Vitaminen im Lebensmittel (Transport, Lagerung, Konservierung, Zubereitung)
- Fastenkur
- Appetitverlust (Tumor)
- Alkoholismus

gestörte Resorption
- Schleimhautveränderungen
- Fehlen von Intrinsic Factor für Vitamin B_{12}
- beschleunigte Darmpassage
- Zerstörung durch Bakterien

erhöhter Bedarf
- Wachstum, Sport
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Arzneimittel, Nikotin
- spezielle Ernährung (Polyenfettsäuren: Vitamin E, Kohlenhydrate: Vitamin B_1)
- Krankheit (Fieber)

erhöhte Verluste
- Schweiß

Stoffwechselstörung
- z. B. Vitamin D bei Leber- und Nierenkrankheiten

Angaben zum Vorkommen, zu biologischen Funktionen, zur empfohlenen Zufuhr und zu Mangelsymptomen der einzelnen Vitamine siehe Tabelle 11.9.

Folsäure
Folsäure spielt eine wichtige Rolle bei der Zelldifferenzierung und Zellteilung. Ein Folsäuremangel in der Schwangerschaft führt zu Entwicklungsstörungen des Fetus. Frauen mit Aborten unbekannter Ursache sind signifikant schlechter mit Folsäure versorgt. Besonders tragisch ist die Entstehung eines Neuralrohrdefektes aufgrund unzureichender Versorgung mit Folsäure. In Studien zeigte sich, daß eine tägliche Supplementierung von Folsäure bereits präkonzeptionell Neuralrohrdefekte zwar nicht komplett verhindern kann, aber die Häufigkeit signifikant absenkt. Derzeit wird Frauen, die bereits ein Kind mit einem Neuralrohrdefekt geboren haben, bei erneutem Kinderwunsch eine perikonzeptionelle Folsäuresupplementierung von 4 mg pro Tag angeraten. Bei nicht vorbelasteten Frauen mit Kinderwunsch wird eine tägliche Prophylaxe von 400 µg Folsäure zur Senkung des Risikos eines Neuralrohrdefekts empfohlen.

Folsäure hat durch seine Beteiligung am Homozysteinstoffwechsel einen Einfluß auf die Pathogenese der Arteriosklerose. Homozystein entsteht im Stoffwechsel aus Methionin und wirkt bei erhöhter Konzentration zytotoxisch auf Endothelzellen. Es modifiziert die LDL, bewirkt eine Bindung von Lp (a) an Fibrin und aktiviert die Blutgerinnung. Patienten mit einer Hyperhomozysteinämie haben ein erhöhtes Risiko für arteriosklerotische Komplikationen wie Herzinfarkt oder periphere Durchblutungsstörungen. Die Vitamine Folsäure, B_6 und B_{12} wirken als Kofaktoren aktivierend auf den Stoffwechsel von Homozystein und senken seine Konzentration im Plasma. Dabei hat Folsäure den stärksten Effekt; nach vorläufigen Untersuchungen dürfte eine Zufuhr von etwa 400 µg Folsäure pro Tag für eine deutliche Absenkung der Homozysteinkonzentration im Plasma ausreichen.

Mineralstoffe und Spurenelemente
Mineralstoffe und Spurenelemente spielen wichtige Rollen als Kofaktoren bzw. Bestandteile in Enzymen und Hormonen. Bei einem Mangel an Mineralstoffen und insbesondere von Spurenelementen treten vielfältige Symptome auf (s. Osteoporose). Die äußerst geringen Mengen der Spurenelemente in Lebensmitteln und im Organismus erschweren die Aufklärung pathophysiologischer Zusammenhänge. Zu beachten sind auch die Interaktionen verschiedener Spurenelemente (s. Tab. 11.10).

Jodmangel
Deutschland ist ein Jodmangelgebiet, dies kommt durch eine durchschnittliche Ausscheidung von lediglich etwa 70 µg Jod pro Tag im Urin zum Ausdruck. Jodmangel führt zu Lern- und Merkschwierigkeiten, Wachstumsverzögerungen, Struma usw. Eine ausreichende Versorgung der Menschen mit Jod ist in Deutschland über Lebensmittel allein nicht möglich, deshalb gilt: wenn Salz, dann Jodsalz (15–25 mg Jodat pro kg Salz). Durch Verwendung des jodierten Speisesalzes nicht nur im Privathaushalt und bei Tisch, sondern auch zur Herstellung von Brot, Fleischwaren, Käse und industriell hergestellten Lebensmitteln könnte die Jodausscheidung auf 130 µg pro Tag angehoben werden. Dieser Wert liegt zwar noch deutlich unter der empfohlenen Zufuhr von 200 µg Jod pro Tag für den Erwachsenen, beseitigt aber die wichtigsten Probleme der Jodmangelversorgung.
Bei weiteren Spurenelementen wie Molybdän, Nickel, Vanadium, Zinn, Arsen, Blei, Bor, Aluminium und Kadmium werden essentielle Eigenschaften diskutiert. Über einen möglichen Bedarf an diesen Spurenelementen gibt es keine gesicherten Befunde.

11.2.9 Eßstörungen

Das Ernährungsverhalten des Menschen wird von physiologischen (z. B. Hunger und Sättigung) und psychischen Faktoren (z. B. Mißerfolg, Trauer) beeinflußt. Dabei sind die Übergänge von physiologischer Varianz zu psychopathologischem Verhalten nicht selten fließend.

Anorexie

Die Anorexia nervosa (Magersucht) betrifft vorwiegend junge Frauen und ist charakterisiert durch eine selbstgewollte extreme Einschränkung oder Verweigerung der Nahrungsaufnahme mit starkem Gewichtsverlust. Angenommen wird ein subjektiv gestörtes Körperbild, d. h. den Patienten schwebt ein inadäquat niedriges Idealgewicht vor. Auf Grund der starken Gewichtsabnahme besteht bei weiblichen Patienten eine Amenorrhoe sowie eine ungenügende Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Die Abmagerung geht bis zur Skelettmuskel- und Herzmuskelatrophie. Als Elektrolytstörung steht der Kaliummangel im Vordergrund. Außerdem werden Anämie, Leberfunktionsstörungen und Osteoporose infolge Östrogenmangels beobachtet.
Die Gewichtsabnahme wird vor allem durch freiwilliges Fasten, selbstinduziertes Erbrechen, Abusus von Abführmitteln und Appetitzüglern sowie starke körperliche Aktivität erreicht. Bei manchen ist die zu geringe Nahrungsaufnahme nicht ohne weiteres erkennbar, da zwar normal gegessen, aber dann heimlich erbrochen wird. Als Begründung einer angemahnten zu geringen Nahrungsaufnahme werden Völlegefühl, Aversionen, Übelkeit oder auch Obstipation genannt. Typischerweise fehlt ein Krankheitsbewußtsein, und die Notwendigkeit einer Behandlung wird abgelehnt. Oft geben die Patienten auch an, beschwerde- und problemfrei zu sein. Die Prognose ist nicht gut: Ein Drittel der Fälle wird chronisch, nahezu ein Fünftel stirbt an Infektionen, Herztod oder Suizid.

Therapie

Die Behandlung zielt zunächst auf die Beseitigung von aktuellen Energie- und Nährstoffdefiziten, muß aber unbedingt mit einer stationären psychosomatischen Behandlung fortgeführt werden. Bei ausgeprägter Magersucht mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg muß die Therapie stationär mit Sondennahrung oder parenteraler Ernährung eingeleitet werden, um dann mit vorsichtiger Steigerung oraler Nahrungszufuhr die Basis für eine Psychotherapie zu legen. Der Internist muß immer damit rechnen, daß der Patient die Behandlung sabotiert. Essen wird heimlich weggeschüttet oder durch die gleichzeitige heimliche Einnahme von Laxantien unwirksam gemacht. Auch bei Gewichtskontrollen wird gemogelt. Bei parenteraler Ernährung werden Infusionsnadeln herausgezogen. Daher muß bei Beginn einer Behandlung mit den Patienten und ihren Angehörigen offen über die Krankheits- und Therapiesituation gesprochen werden.

Bulimie

Die Bulimia nervosa (Freßsucht) betrifft überwiegend Frauen zwischen dem 20.–30. Lebensjahr und ist gekennzeichnet durch häufig auftretende Freßattacken. Es werden innerhalb von Minuten bis einer Stunde große Mengen von Lebensmitteln verschlungen, die oft gezielt eingekauft werden. Die Bulimie-Attacke führt oft zu Schmerzen im Oberbauch, gefolgt von selbstinduziertem Erbrechen. Die Erkrankten fühlen sich dem Thema Essen zeitweise ausgeliefert, sind aber andererseits intensiv bemüht, der drohenden Gewichtzunahme durch selbstinduziertes Erbrechen und Einnahme von Laxantien zu entgehen. Im Gegensatz zur Anorexia nervosa haben Patienten mit Bulimie in aller Regel Normal- oder mäßiges Übergewicht.
In der Vorgeschichte findet man deutliche Gewichtsschwankungen und häufig Übergewicht. Extrem gezügeltes Eßverhalten, Persönlichkeitsstörungen, Selbstwertprobleme und geringe Frustrationstoleranz werden als begünstigende Faktoren diskutiert. Im Gegensatz zur Anorexie besteht bei der Bulimie ein Krankheitsbewußtsein und ein ausgeprägter Leidensdruck. Störungen der Impulskontrolle und Stimmungslabilität provozieren Bulimie-Attacken. Anschließend treten depressive Verstimmungen mit Selbstvorwürfen auf. Als somatische Störungen treten Kaliummangel, Schmelzdefekte an den Zähnen und Entzündungen der Speicheldrüsen auf, letztere wegen Ansäuerung der Mundhöhle beim Erbrechen. Die Prognose ist bei schwerer Bulimie, insbesondere bei Alkohol- oder Drogenmißbrauch, bei hoher Depressivität und Suizidversuchen ungünstig. Bei etwa der Hälfte der Fälle tritt Besserung ein, das Rezidivrisiko ist hoch.

Therapie

Die Behandlung der Bulimia nervosa ist aussichtsreicher als die der Anorexia nervosa, da die Erkrankten meist eine gute Einsicht in ihre Situation haben. Wegen des meist normalen Körpergewichts entfällt die Indikation zu einer sofortigen intensiven Ernährungstherapie. Eine psychosomatische Behandlung ist auch hier erforderlich. Ernährungsanamnese und -protokoll liefern die Basis für eine intensive Ernährungsberatung mit dem Ziel, ein strukturiertes Eßverhalten zu erreichen. Die Kontrollmechanismen von Hunger und Sättigung müssen wieder bewußt werden. Wichtig ist das Einhalten regelmäßiger Mahlzeiten, da große Essenspausen zu Heißhungeranfällen führen können. In einer Lebensmittelaustauschliste werden die für Bulimie-Attacken typischen Lebensmittel geschmacklich gleichartigen, aber hinsichtlich der Energiezufuhr günstigeren Lebensmitteln gegenübergestellt. Den Patienten muß die Einsicht vermittelt werden, daß ein sofortiges Aufhören der bulimischen Symptomatik nicht zu erwarten ist. Ein normales Eßverhalten stellt sich oftmals erst nach Monaten oder Jahren ein.

11.2.10 Künstliche Ernährung

Unter künstlicher Ernährung versteht man alle Ernährungsformen, die nicht mit konventionellen Lebensmitteln durchgeführt werden können. Menschen, die nicht mehr normal essen können, dürfen oder wollen, müssen trotzdem mit Energie und Nährstoffen versorgt werden. Zu diesem Zweck wird eine künstliche Ernährung enteral oder parenteral eingesetzt.
Die Erhaltung eines ausreichenden Ernährungszustands ist zeit- und kostensparender sowie risikoärmer als die mühsame und teure Beseitigung einer Unterernährung. Letztere bedeutet eine erhöhte Anfälligkeit gegen Infektionen sowie eine Immobilisation, welche Thrombosen, Lungenembolien, Aspirationspneumonien und Dekubitus nach sich ziehen kann. Abgesehen von längeren Liegezeiten und höheren Kosten sowie verzögerter Rekonvaleszenz geht damit auch eine erhöhte Mortalität einher.
Vor der Indikation zur Anwendung einer künstlichen Ernährung muß geklärt sein, mit welcher Wahrscheinlichkeit durch die Maßnahme der künstlichen Ernährung die Lebensqualität verbessert bzw. die Krankheit oder eine lebensbedrohliche Situation beseitigt werden kann. Bestimmte Patienten können von einer sehr speziellen Ernährung profitieren, bei anderen ist der körperliche Verfall die unvermeidliche Folge einer terminalen Krankheit. Von Fall zu Fall wird eine künstliche Ernährung für eine bessere Lebensqualität sorgen. Bei der Entscheidung für oder gegen künstliche Ernährung muß man sowohl die positiven Effekte als auch die Risiken gründlich gegeneinander abwägen. Und schließlich sollte auch der Patient bzw. die für ihn verantwortliche Person in diese Entscheidung einbezogen werden.

Indikation

- bestehende oder drohende Unterernährung

Die Diagnose Unterernährung wird durch
- sorgfältige Anamnese
- körperliche Untersuchung
- klinisch chemische Parameter

gesichert. Anamnestisch müssen aktuelle Gewichtsveränderungen, Leistungsfähigkeit und die Folgen der Krankheit für die Nahrungsaufnahme und den Stoffwechsel erfaßt werden. Bei der körperlichen Untersuchung ist auf Muskelatrophie, Abnahme des Körperfettgewebes, Ödeme, Anämie und andere Zeichen der Unterernährung zu achten (s. Tab. 11.18). Die Diagnose einer Mangelernährung wird durch klinisch-chemische Parameter erhärtet.
Zur Verbesserung der Ernährungssituation ist in Abwägung von Nutzen und Risiken zunächst die Ergänzung der oralen Ernährung durch vollwertige industrielle Fertigprodukte in Form von Trinknahrung der beste Weg. Voraussetzung dafür ist ein vielseitiges und abwechslungsreiches Angebot an verschiedenen Geschmacksrichtungen. Anorexie, Schluckstörungen oder weiter distal gelegene Passagehindernisse können die orale Nahrungsaufnahme beeinträchtigen. In diesem Fall ist als nächster Schritt die Sondenernährung die Methode der Wahl (s. Abb. 11.10).

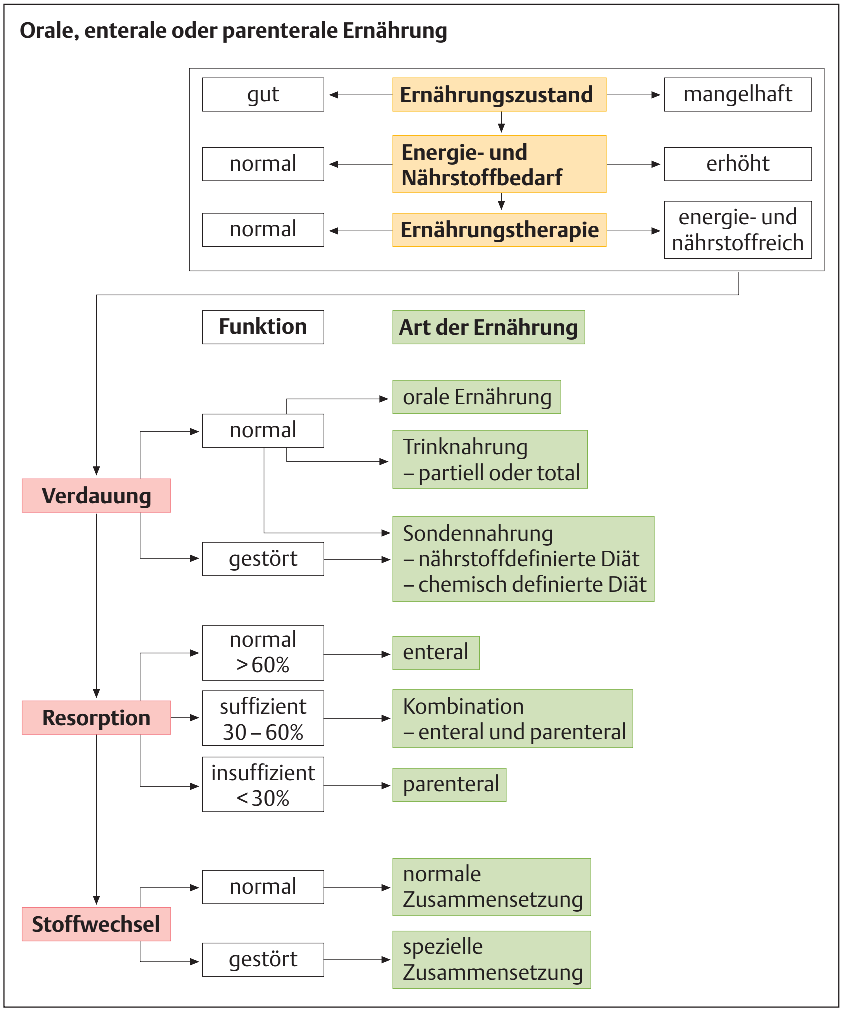


Abb. 11.10 Künstliche Ernährung – Entscheidungsdiagramm

Sondenernährung

Aus Gründen der Hygiene und zur Sicherstellung eines konstanten und vollwertigen Nährstoffangebots verwendet man heute als Flüssignahrung nur noch industriell hergestellte Fertignahrung, die in verschiedenen Geschmacksrichtungen getrunken oder über dünne Kunststoffsonden mit Hilfe einer Pumpe kontinuierlich in Magen oder Dünndarm infundiert wird.
Man unterscheidet

- nährstoffdefinierte Flüssignahrung (Eiweiß, Stärke oder teilabgebaute Stärke und Fette sind in definierter, kontrollierter und hygienisch einwandfreier Form enthalten)
- chemisch definierte Flüssignahrung (anstelle der konventionellen Nährstoffe werden Aminosäuren oder Peptide, Oligosaccharide oder mittelkettige Triglyzeride verwendet)

Eine chemisch definierte Flüssignahrung hat vor allem bei Resorptionsstörungen Vorteile. Nachteile sind eine höhere Osmolarität und die höheren Kosten.

Vorteile und Risiken

Vorteile der enteralen Ernährung sind die Aufrechterhaltung der digestiven und absorptiven Funktionen des Magen-Darm-Trakts sowie der immunologischen Barriere des Darmes, wodurch eine Invasion von Bakterien in den Blutkreislauf verhindert wird. Bestimmte Nährstoffe, z.B. Glutamin, Nukleotide und kurzkettige Fettsäuren (z.B. Buttersäure), scheinen für die Integrität der Schleimhaut des Darmes von besonderer Bedeutung zu sein. Spezielle industrielle Sondennahrung enthält diese und andere Subsanzen wie n-3-Fettsäuren und soll immunstimulierend wirken.
Um die Schrankenfunktion des Darmes zu unterstützen, sollte eine geringe enterale Nährstoffzufuhr aufrechterhalten werden.
Die Osmolarität von Sondennahrung sollte den physiologischen Wert von 300 mosmol/l im Darm nicht wesentlich überschreiten, da sonst osmotische Durchfälle auftreten. Eine weitere mögliche Komplikation ist ein Reflux der Flüssignahrung, speziell bei Lage der Sondenöffnung im Magen, mit Aspiration und Aspirationspneumonie. Bei oraler Aufnahme der Flüssignahrung ist die Compliance von der Vielfalt und Abwechslung der Geschmacksrichtungen abhängig.

Parenterale Ernährung

Eine parenterale Ernährung folgt eigenen Gesetzen (s. Plus 11.28). Sie ist teurer und risikoreicher, manchmal aber die einzige Möglichkeit einer ausreichenden Ernährung, wie beispielsweise in der Frühphase des extremen Kurzdarmsyndroms, bei schwerer hämorrhagischer Pankreatitis, bei nekrotisierender Enterokolitis oder bei prolongiertem Ileus.

Vorteile und Risiken

Die intravenöse Zufuhr ist unabhängig von der Darmfunktion und erlaubt eine exakte Bilanzierung von Wasser, Elektrolyten, Energie und Nährstoffen. Sie ist für manche Patienten die Ultima ratio der Ernährung. Die parenterale Ernährung ist auch die teuerste Form der künstlichen Ernährung. Komplikationen entwickeln sich aus erhöhten Substratkonzentrationen im Plasma, die auch mit renalen Verlusten einhergehen können. Stärkere Ungleichgewichte auf Grund von zu rascher Zufuhr von Substraten können Stoffwechselentgleisungen, z. B. Hyperglykämien, auslösen. Hypertone Infusionslösungen reizen die Venenwand und verursachen Thrombophlebitiden. Bei zentralem Venenkatheter kann eine Kathetersepsis entstehen. Eine totale parenterale Ernährung schwächt die Schrankenfunktion des Darmes und erhöht das Risiko einer Translokation von Bakterien aus dem Darm in den Blutkreislauf.

Zugangswege

Für die künstliche enterale Ernährung ist die nasogastrale oder nasojejunale Sonde die häufigste Form des Zugangs. Voraussetzung dafür ist eine ungehinderte Passage im Nasen-Rachen-Raum und im Ösophagus. Als Alternative bietet sich die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) an.
Bei der parenteralen Ernährung ist der Venenzugang vom Ernährungsregime und der geplanten Dauer abhängig. Für eine partielle parenterale Ernährung mit Lösungen einer Osmolalität bis zu 700 mosmol/l kann die Infusion über wechselnde periphere Venen erfolgen. Für eine totale parenterale Ernährung über längere Zeit wird besser ein zentralvenöser Katheter, z. B. in die Vena jugularis interna, gelegt. Für eine langfristige parenterale Ernährung sollte der Katheter von der Hauteintrittsstelle eine ausreichend lange Strecke subkutan tunneliert werden, bevor er in das zentrale Gefäß eintritt. So kommt es sehr selten zu Katheterdislokationen, und die Hauteintrittsstelle kann besser gepflegt werden.

Zusammensetzung der künstlichen Ernährung

Die Anteile der Nährstoffe sollten denen bei normaler oraler Ernährung entsprechen. Jeder Patient hat einen von seiner Person, seinem Ernährungszustand und seiner Krankheit abhängigen individuellen Bedarf an Energie und essentiellen Nährstoffen. In der Praxis muß man den Bedarf zunächst allgemeinen Richtlinien entnehmen (s. Tab. 11.32), es sei denn, Kontrollanalysen zwingen zu einem davon abweichenden Vorgehen. Neben dem Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushalts steht die Versorgung mit weiteren essentiellen Nährstoffen im Vordergrund (s. Tab. 11.33).

Tab. 11.32 **Parenterale Ernährung bei Erwachsenen – Täglich empfohlene Nährstoffzufuhr (DGEM)**

		pro kg Sollgewicht / Tag	**maximal**	**Richtwerte Energie %**
Aminosäuren	(g)	1–1,5	2,0	20
Glukose	(g)	2–3	4,0	50
Fett	(g)	1–1,5	3,0	30
Energie	(kcal)	30–40	45	100
	(kJ)	125–167	188	
Wasser	(ml)	40	nach Bedarf	

Zur Versorgung mit Elektrolyten, Spurenelementen, Vitaminen siehe Tabelle 11.33

Tab. 11.33 **Parenterale Ernährung bei Erwachsenen – Täglich empfohlene Zufuhr von Elektrolyten, Spurenelementen und Vitaminen (DGEM)**

Mineralstoffe	**mmol/kg Sollgewicht/Tag**	**Spurenelemente**	**µmol pro Tag**	**mg**	**Vitamine**	**pro Tag**
Natrium	2–3	Eisen	10–75	0,5–4,0	Thiamin	3–4 mg
Kalium	2	Zink	21–75	1,4–4,9	Riboflavin	3–5 mg
Kalzium	0,15	Mangan	3–14	0,2–0,8	Pyridoxin	4–6 mg
Magnesium	0,2	Kupfer	7–23	0,5–1,5	Niacin	40–50 mg
Phosphor	0,4	Molybdän	0,2	0,02	Pantothensäure	10–20 mg
		Chrom	0,2–0,3	0,01	Biotin	60–120 µg
		Selen	0,25–0,8	0,02–0,06	Folsäure (freie F.)	160–400 µg
		Jod	0,8–1,2	0,1–0,15	Zyanokobalamin	0,5–1,0 mg i.m. alle 4 Wo.
		Fluorid	9	0,9		
					Ascorbinsäure	100–300 mg
					Vitamin A (Retinylpalmitat)	1800 µg
					Vitamin E (α-Tokopheroläquivalent)	20–40 mg
					Vitamin D	5 µg
					Vitamin K	100–150 µg

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Eine ausreichende Zufuhr von L-Aminosäuren ist für die Verbesserung der Stickstoffbilanz entscheidend. Die Nährlösungen sollten neben den 8 essentiellen auch eine Reihe nichtessentieller Aminosäuren wie Arginin, Histidin und Prolin enthalten. Die Empfehlung liegt bei 1–2 g Aminosäuren/kgKG und Tag. Bei Urämie werden Histidin und weitere Aminosäuren essentiell gegeben, bei schweren Leberkrankheiten sollen nur geringe Mengen Methionin und zyklische Aminosäuren, dafür mehr verzweigtkettige Aminosäuren zugeführt werden. Glutamin werden generell antikatabole und speziell trophische Wirkungen auf die Darmmukosa zugesprochen. Spezielle Aminosäurenlösungen enthalten Glutamin als Dipeptid.

Als Energieträger dienen Glukose und Fett. Der Energiebedarf hängt von der Schwere des Krankheitsbildes ab und kann z.B. durch eine schwere Infektion auf das Doppelte des Normalen ansteigen. Glukose wird als das Kohlenhydrat der Wahl angesehen. Bei einer Dosis von 0,25–0,5 g Glukose/kgKG und Stunde treten bei Krankheiten im Bereich der Inneren Medizin außer einem seltenen Blutzuckeranstieg (Ausnahme Diabetes!) keine Komplikationen auf.

Glukose als alleiniger Energieträger verursacht in hoher Dosis eine Fettleber. Fett sollte bei der künstlichen Ernährung nicht nur als Träger von essentiellen Fettsäuren, sondern auch als Energieträger berücksichtigt werden. Mit den heute üblichen Fettemulsionen ist es möglich, neben den essentiellen Fettsäuren auch eine große Menge Energie ohne eine übermäßig hohe Flüssigkeitszufuhr und ohne Störung des osmotischen Gleichgewichts zu infundieren. Im Gegensatz zu Glukose oder Aminosäuren treten bei Fettemulsionen keine renalen Verluste auf. Moderne Fettemulsionen enthalten lang- und mittelkettige Triglyzeride im Verhältnis 1 : 1, da letztere bevorzugt oxidiert werden und essentielle Fettsäuren vor der Oxidation schützen. Neue Fettemulsionen zeichnen sich auch durch ein optimiertes Verhältnis von n-6- zu n-3-Fettsäuren (4 : 1) aus. Strukturierte Triglyzeride, d.h. Triglyzeride mit bestimmten Fettsäuren an bestimmten Positionen des Glyzerins, sollen die Wirkungen der Triglyzeride noch optimieren, sind aber teuer. Verwertungsstörungen oder gefährliche Nebenwirkungen von Fettemulsionen sind bei Beachtung der Dosierungsrichtlinien (1–2 g/kgKG und Tag) nicht zu befürchten.

Die Flüssigkeitszufuhr soll bei 30–50 ml/kgKG und Tag liegen. Auf eine ausreichende Versorgung mit Elektrolyten, Spurenelementen und Vitaminen ist besonders bei länger dauernder parenteraler Ernährung zu achten (s. Tab. 11.33).

Überwachung

Die klinische Beobachtung und die Kontrolle der Substratzufuhr durch die Bestimmung von Glukose und Triglyzeriden im Blut sowie Glukose im Urin einschließlich der Wasserbilanz erlauben in den meisten Fällen eine zuverlässige Überwachung der künstlichen Ernährung. Gestörte Organfunktionen müssen natürlich laufend überwacht und davon abhängige Substratzufuhren korrigiert werden. Die Erfolgskontrolle einer künstlichen Ernährung geschieht durch laufende Messungen des Körpergewichts und weiterer Parameter zur Erfassung des Ernährungszustands und seiner Änderungen (s. Tab. 11.34). Auch die bioelektrische Impedanzanalyse zur Erfassung der Körperzusammensetzung kann nützlich sein.

Tab. 11.34 **Künstliche Ernährung – Überwachung**

klinische Befunde	**Häufigkeit**
Allgemeinzustand – (Durst, Völlegefühl, Übelkeit, Aufstoßen, Erbrechen)	täglich
Bewußtseinslage	täglich
Blutdruck, Puls	nach Bedarf
Körpertemperatur	täglich
Flüssigkeitsbilanz	täglich
Gewicht	täglich
Magen-Darm-Funktion (Reflux von Magensaft)	täglich
Darmmotilität (Peristaltik, Meteorismus, patholog. Darmgeräusche)	täglich
Druckschmerz, Abwehrspannung	bei Bedarf
Stuhlkonsistenz und -frequenz	täglich
Leber (Sonographie)	bei Bedarf
Laboruntersuchungen	**Häufigkeit**
Blutzucker	täglich
Triglyzeride	bei Bedarf
Kreatinin	wöchentlich
Natrium, Kalium, Phosphat	wöchentlich
Kalzium, Magnesium	wöchentlich
Albumin	wöchentlich
retinolbindendes Protein	bei Bedarf
ganzes Blutbild	wöchentlich
Spurenelemente, Vitamine	bei Bedarf
Harnstoff im 24 h-Urin	bei Bedarf

PLUS

11.28 Parenterale Ernährung

Die parenterale Zufuhr von Nährstoffen erfolgt unter Umgehung des Magen-Darm-Trakts und der Leber. Da die physiologischen Regulationsmechanismen in der Nährstoffaufnahme ausfallen, müssen Art und Zufuhrrate der Nährstoffe der Verwertung genauer angepaßt werden. Die Konzentration der Infusionslösung muß auf die physiologische Osmolalität in den peripheren Venen Rücksicht nehmen. Stark hypertone Lösungen werden über Katheter in zentrale Venen infundiert. Die Art der Zufuhr beeinflußt auch die Verstoffwechslung der Nährstoffe. Oral zugeführte Glukose setzt im Darm z.B. GIP frei, einen sehr wirksamen zusätzlichen Stimulator der Insulinsekretion. Dieser Stimulus fehlt bei parenteraler Zufuhr von Glukose mit der Folge einer schlechteren Glukosetoleranz. Enteral zugeführte Aminosäuregemische haben wegen der primären Passage durch Darm und Leber und wegen der Veränderung der Aminosäuremuster in diesen Geweben eine andere biologische Wertigkeit als parenteral zugeführte.

Künstliche Ernährung bei speziellen Patientengruppen oder Krankheitsbildern

Geriatrische Patienten

Geriatrische Patienten neigen zur Exsikkose, und eine unerwartete Ablehnung der Nahrungsaufnahme durch den alten Menschen ist als ein Hinweis auf Wassermangel zu werten. Therapeutische Korrekturen im Wasser- und Elektrolythaushalt müssen beim älteren Menschen wegen der eingeschränkten Adaptationsbreite vorsichtig und langsam erfolgen. Aus dem gleichen Grund sollte auch die Energie- und Nährstoffzufuhr nur allmählich gesteigert werden. Im Alter sollte eine enterale Ernährungstherapie bevorzugt werden, wenn keine Kontraindikation besteht. Phasen von unzureichender Nahrungsaufnahme begünstigen die Katabolie, insbesondere von Eiweiß.

Diabetes mellitus

Bei Diabetes mellitus sollte ein hoher Kohlenhydratanteil (über 300 g Glukose/d) wegen der schwierigeren Stoffwechselführung vermieden werden. Etwa 30% der Energie werden als Fett zugeführt, wobei sekundäre Dyslipoproteinämien beachtet werden müssen. Der Eiweißbedarf ist mit 1–1,5 g Aminosäuren/d gedeckt. Zuckeraustauschstoffe werden nur in Ausnahmefällen notwendig, wobei für Fruktose die Gefahr von seiten einer hereditären Fruktoseintoleranz zu beachten ist. Nach Ende einer parenteralen Ernährung ist auf die Neigung zur Hypoglykämie zu achten. Bei Diabetikern ist die Infektionsrate von Kathetern höher als bei Nichtdiabetikern. Für die enterale Ernährung ist eine spezielle diabetesadaptierte bilanzierte Sondennahrung nicht unbedingt notwendig. Die Sondennahrung sollte aber entweder auf viele kleine Mahlzeiten verteilt oral oder kontinuierlich enteral zugeführt werden, um stärkere Blutzuckergipfel zu vermeiden. Auch bei Diabetikern ist zu beachten, daß die enterale Ernährung in aller Regel eine einschleichende Dosierung erfordert. In den ersten Tagen ist meist eine Ergänzung durch parenterale Ernährung notwendig. Erst ab dem 3. oder 4. Tag wird man bedarfsdeckend enteral ernähren können. Magenentleerungsstörungen bei diabetischer Gastroparese können bei oraler oder gastraler Sondenernährung von Diabetikern erhebliche Probleme in der Stoffwechselführung verursachen.

Leberkrankheiten

Bei fortgeschrittenen Leberkrankheiten ist häufig eine Malnutrition zu finden. Prospektive Untersuchungen von enteraler oder parenteraler künstlicher Ernährung mit Regimen, die reich an verzweigtkettigen und arm an aromatischen Arminosäuren waren, zeigten eine bessere Stickstoffbilanz und ein geringeres Risiko einer Enzephalopathie. Das Angebot an Nichtproteinenergie sollte so groß sein, daß einer Glukoneogenese aus Aminosäuren entgegengewirkt wird. Um eine metabolische Belastung der Leber zu vermeiden, ist Glukose den Zuckeraustauschstoffen Fruktose und Xylit vorzuziehen. Zusätzlich werden Fettemulsionen als Energiequelle und Spender von essentiellen Fettsäuren eingesetzt.

Nierenversagen

Patienten mit Nierenversagen müssen parenteral ernährt werden, um den weiteren Abbau von Körpersubstanz und den vermehrten Anfall von harnpflichtigen Substanzen zu vermeiden. Bei Patienten, die mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie behandelt werden, kann auch mit normalen Aminosäurelösungen ernährt werden; besser geeignet sind jedoch an den urämischen Stoffwechsel angepaßte „Nierenlösungen“. Um eine Fehlverwertung von Aminosäuren zur Energiegewinnung zu vermeiden, muß auch ein ausreichendes Angebot von Nichtproteinsubstanzen vorliegen. Der Anteil von Fett kann unter Berücksichtigung der bei Nierenversagen verminderten Klärkapazität für Fett bis zu 30% der Energie betragen.

Pankreatitis

Bei schwerer Pankreatitis sinkt die Überlebensrate mit steigendem Grad der Malnutrition. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung. Initial geht es um die Korrektur von Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts. Außer einer Glukosezufuhr (150 g pro Tag) findet zunächst keine Ernährung statt. Nach Stabilisierung der Vitalfunktionen werden Kohlenhydrat-, Aminosäuren- und Fettzufuhr über 3 bis 4 Tage stufenweise aufgebaut, um die Verträglichkeit der Substrate zu überprüfen.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Chronisch entzündliche Darmkrankheiten gehen häufig mit Zeichen einer Mangelernährung wie Gewichtsverlust, Wachstumsstörungen und Anämie einher. Zur Behebung dieser Mangelerscheinungen ist eine ausreichende, bei einem Teil der Fälle auch künstliche Ernährung notwendig.

Kurzdarmsyndrom

Mit schwerem Kurzdarmsyndrom hatten Patienten vor der Ära der künstlichen Ernährung keine Überlebenschance. Die parenterale Ernährung mit normaler Zusammensetzung ermöglicht es, mit weniger als 60 cm Dünndarm viele Jahre zu überleben. Der verbliebene Darm kann durch Adaptation einen Teil seiner Funktionen wieder übernehmen. Die künstliche parenterale Ernährung erfolgt in aller Regel über Nacht zu Hause. Die meisten Patienten lernen selbst, mit der Technik umzugehen.

Tumorkachexie

Kachexie bei Krebs ist eine Indikation zur partiellen, künstlichen Ernährung, wenn die orale Nahrungszufuhr unzureichend ist. Bei Tumorpatienten kann der Energiebedarf erhöht sein. Eiweiß, Kohlenhydrate und Fett entsprechen der üblichen Verteilung (15, 30, 55 Energie%). Ein Teil der Tumorpatienten zeigt eine vermehrte Mobilisation und Utilisation von endogenem Fett. Die Bevorzugung von Fett als Energiequelle der parenteralen Ernährung ist aber nicht etabliert. Unter Berücksichtigung der Risiken einer künstlichen Ernährung richtet sich die Wahl des Zuganges nach der individuellen Situation der Patienten. Die künstliche Ernährung von Tumorpatienten läßt sich auch zu Hause durchführen. Die Patienten und ihre Angehörigen werden im richtigen Umgang mit der Technik geschult und von einer Fachkraft und dem Hausarzt betreut. So können Kraft und Lebensqualität möglichst lange auch ohne andauerndem Krankenhausaufenthalt erhalten bleiben.

AIDS

AIDS geht häufig mit schweren gastrointestinalen Komplikationen einher, die eine normale Verdauung und Resorption unmöglich machen. Um eine frühzeitige schwere Malnutrition zu vermeiden und die Lebenqualität einigermaßen zu erhalten, ist rechtzeitig eine künstliche Ernährung notwendig. Solange eine ausreichende Resorption gewährleistet ist, wird man eine kontinuierliche enterale Zufuhr per Sonde bevorzugen. Die Handhabungen von Nährlösungen und Sonde müssen mit extremer Sauberkeit und Asepsis erfolgen, um Infektionen des immuninsuffizienten Patienten zu vermeiden. Bis zu 60% der AIDS-Patienten leiden an massiven, langanhaltenden Durchfällen. Diese Patienten müssen häufig total parenteral ernährt werden. Die Nährstoffzufuhr entspricht der bei anderen konsumierenden Krankheiten.

Chronische Atemwegserkrankungen

Bei chronischen pulmonalen Krankheiten kommt es als Folge erhöhter Atemarbeit und reduzierter Nahrungsaufnahme zu deutlichen Gewichtsverlusten. Bei Pulmonalfibrose kann die Malnutrition eine Verschlechterung der pulmonalen Situation beschleunigen. Bei Kindern wird in diesen Fällen durch enterale künstliche Ernährung das Wachstum gesichert und ganz allgemein die pulmonale Funktion verbessert. Bei der Verwendung von Glukose als alleinigem Energieträger wird die CO_2-Produktion zu hoch. Die Verwendung von Fett als anteiligem Energieträger bewirkt eine deutliche Senkung der CO_2-Bildung und hat positive Effekte bei der Entwöhnung von künstlich beatmeten Patienten vom Respirator. Die Überlegenheit einer derartigen Nährstoffrelation bei ambulanten Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen ist noch nicht gesichert.

Sepsis

Bei Sepsis kommt es zu Stoffwechselveränderungen, insbesondere zu einer ausgeprägten Eiweißkatabolie. Die parenterale Substitution von 1 g Aminosäuren/kgKG und Tag erlaubt auch unter septischen Bedingungen eine Deckung des Aminosäurebedarfs. Die Zusammensetzung des Aminosäuremusters erfordert keine Besonderheiten. Erst bei Leberversagen im Rahmen der Sepsis müssen verzweigtkettige gegenüber aromatischen Aminosäuren angehoben werden. In der kritischen Phase mit instabilen Stoffwechselverhältnissen ist die Glukose der Energieträger der Wahl, ergänzt durch Fett (LCT:MCT 1 : 1) zu etwa gleichen Teilen. Engmaschige Kontrollen von Harnstoffproduktionsrate, Blutzucker und Plasmatriglyzeriden sind die Voraussetzung für eine sichere künstliche Ernährung.

Aufbaukost

Beim Übergang von künstlicher Ernährung auf normale Kost muß der Magen-Darm-Trakt wieder an seine physiologische Funktion gewöhnt werden. Dies gelingt nach Sondenernährung einfacher als nach parenteraler Ernährung. Vor Beendigung letzterer wird man deshalb überlappend mit oraler Ernährung beginnen. Der Kostaufbau sollte in Abhängigkeit von der Reaktion des Patienten mit einer gut verdaulichen Diät in Form von Tee und Schleimsuppen (Hafer, Reis, Stärkemehl) mehrmals am Tag beginnen und über eine Suppen- und Breikost (Reis, Haferflocken, feine Nudeln) mit Zwieback und abgelagertem Weißbrot zu einer festen Kost (Feingemüse, Huhn, Kartoffelbrei, Obst nur gekocht) führen, die schließlich über die leichte Vollkost in die vollwertige Ernährung einmündet. Dieser Kostaufbau kann im allgemeinen zügig erfolgen. Unverträglichkeiten bedingen natürlich langsameres Vorgehen bzw. gezielte Berücksichtigung.

SERVICE Ernährung

Literatur

Baltes W: Lebensmittelchemie. 4. Aufl. Springer, Berlin 1995

Biesalski HK, Fürst P, Kasper H: Ernährungsmedizin. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-100292-1

Biesalski HK, Schrezenmeier J, Weber P, Weiß H: Vitamine. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-118401-9

Der Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit (Hrsg): Kohlmeier L et al.: Ernährungsabhängige Krankheiten und ihre Kosten. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit Band 27, Nomos, Baden-Baden 1993

Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr. 5. Aufl. Umschau, Frankfurt 1991

Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Ernährungsbericht 1996. Druckerei Henrich, Frankfurt 1996

Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Alternative Ernährungsformen (Broschüre). Zu beziehen bei der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE), Im Vogelsgesang 40, 60323 Frankfurt, Postfach 930201, 60457 Frankfurt

Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie (Hrsg); im Auftrag des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten: Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen 1994. Begründet von: Souci SW, Fachmann W, Kraut H. 5. rev. und erg. Aufl. Wissenschenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1994

Hartig W: Moderne Infusionstherapie. Künstliche Ernährung. Zuckschwerdt, München 1994

Kaspar H: Ernährungsmedizin und Diätetik. 8. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München 1996

Keller U, Meier R, Bertoli S: Klinische Ernährung. VCH, Weinheim 1992

Ketz HA: Grundriß der Ernährungslehre. Steinkopff, Darmstadt 1990

Kluthe R (Hrsg): Ernährungsmedizin in der Praxis. Perimed-Spitta, Balingen, Loseblattsammlung 1996

Kluthe R, Kasper H, Rottka H, Wolfram G (Hrsg): 20 Jahre Rationelle Diätetik in Deutschland 1976–1996. Akt Ernähr-Med 21 (1996) 267–348

Müller MJ: Ernährungsmedizinische Praxis, Methoden, Prävention, Behandlung. Springer, Heidelberg 1998

National Research Council: Recommended Dietary allowances (RDA). 10. Aufl. National Academy Press, Washington DC 1989

Ollenschläger G, Böhles H, Kluthe R, Schauder P, Schwantes U, Seitz HJ, Wolfram G: Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer – Ein Beitrag zur Sicherung und Verbesserung der ernährungsmedizinischen Versorgung in Deutschland. Akt Ernähr-Med 21 (1996) 219–222

Pudel V, Westenhöfer J: Ernährungspsychologie – Eine Einführung. Hogrefe, Göttingen 1991

Rombeau JL, Caldwell MD: Clinical Nutrition. Vol I and II. WB Saunders, Philadelphia 1984

Schauder P: Ernährung und Tumorerkrankungen. Karger, Basel 1991

Fortsetzung

Shils ME, Olson JA, Shike M: Modern Nutrition in health and disease. Lea & Febiger, Philadelphia 1994

Schwandt P, Richter WO: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer, New York 1995

Volkert D: Ernährung im Alter. Quelle & Meyer, Wiesbaden 1997

Wolfram G, Eckart J, Adolph M: Künstliche Ernährung. Karger, Basel 1990

Ansprechpartner

Institut für Ernährungswissenschaft der TU München, Alte Akademie 16, 85350 Freising – Weihenstephan

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), Im Vogelsgesang 40, 60488 Frankfurt, Tel 069/9768030, Fax 069/97680399, Internet http://193.174.240.225/index.htm

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg, Tel 0821/4002393 oder 4002371, Fax 0821/4003316

Patientenliteratur

Anemueller H: Vollwerternährung – aber richtig. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-149-0
Erfahrungen, Ratschläge, Standpunkte eines Arztes. Mit Empfehlungen zur Anpassung der Ernährung bei Krankheiten.

Betz-Hiller A: Zöliakie – na und? 2.Aufl. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-332-9
Sinnvoll leben und mit Freude essen trotz Unverträglichkeit gegen Klebereiweiß (Gluten). Mit Back- und Kochrezepten. Ein Ratgeber für Menschen mit Zöliakie und einheimischer Sprue.

Biesalski HK: Vitamine. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-357-4
Aktiver Gesundheitsschutz. Bedarf, Mangel, Risiko.

Buhl C: Magersucht und Eßsucht. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-129-6
Ursachen, Beispiele, Behandlung.

Dittrich K, Leitzmann C: Bioaktive Substanzen. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-358-2
Neu entdeckte Wirkstoffe für Ihre Gesundheit. Natürlicher Schutz vor Krebs-, Herz-Kreislauf- und anderen Stoffwechselerkrankungen. In welchen Lebensmitteln sie vorkommen und wie wir sie nutzen können.

Drosdek A: Für immer schlank. Trias, Stuttgart 1993, ISBN 3-89373-219-5
Dauerhaft abnehmen ohne Diäten.

Furtmayr-Schuh A: Postmoderne Ernährung. Trias, Stuttgart 1993, ISBN 3-89373-224-1
Food-Design statt Eßkultur.

Geißler D: Vollwertkost trotz Asthma und Allergie. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-147-4
Stufenweise Umstellung auf Vollwertkost. Zur individuellen Ernährungstherapie bei Asthma bronchiale, Neurodermitis und Allergien aller Art.

Graham J, Odent M: Zinkmangel. Trias, Stuttgart 1988, ISBN 3-7773-0743-2
Wenn Ihrem Körper ein wichtiges Spurenelement fehlt.

Heide M: Vegetarische Ernährung. 4.Aufl. Trias, Stuttgart 1989, ISBN 3-89373-089-3
Vorzüge einer vollwertigen ovo-lakto-vegetabilen Ernährungsweise. Wichtige Nahrungsmittel. Erprobte Rezepte und Speisepläne.

Nickel C: Richtig abnehmen. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-711-1
Über Sinn und Unsinn von Diäten; Ernährungsgewohnheiten dauerhaft anpassen; mit zahlreichen Rezeptvorschlägen.

Schlierf G, Geiss R-D, Vogel G: Der Cholesterin-Ratgeber. 2.Aufl. Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-210-1
Ursachen für erhöhte Blutfettspiegel; mit richtiger Ernährung das Risiko senken.

Scholz H: Mineralstoffe und Spurenelemente. 4.Aufl. Trias, Stuttgart 1996, ISBN 3-89373-360-4
Wichtige Quellen für unsere Gesundheit; was sie bewirken – wie wir sie nutzen können – wann sie schaden.

Wolfram G, Husemeyer M: Ernährung bei Gicht. Trias, Stuttgart 1991, ISBN 3-89373-162-8
Purinarme Diät, Rezepte.

Wolfram G (Hrsg): Diät Heute. Falken, Niedernhausen 1998

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Baerlocher K, Jelinek J: Ernährung und Verhalten. Thieme, Stuttgart 1991, ISBN 3-13-130948-2
Ein Beitrag zum Problem kindlicher Verhaltensstörungen.

Biesalski HK, Classen HG: Elektrolyte, Vitamine, Spurenelemente. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-102281-7
Kriterien eines erhöhten Bedarfs in Zielorganen bei normalen Plasmawerten.

Biesalski HK, Fürst P, Kasper H: Ernährungsmedizin. 2.Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-100292-1

Biesalski HK: Taschenatlas der Ernährung. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-115351-2

Götz ML, Rabast U: Diättherapie. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-686502-2
Lehrbuch mit Anwendungskonzepten; mit 63 Tagesbeispielen.

Huth K, Kluthe R: Lehrbuch der Ernährungstherapie. 2. überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-682702-3

Kluthe R, Kasper H: Kohlenhydrate in der Ernährungsmedizin unter besonderer Berücksichtigung des Zuckers. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-104391-1

Manz F, Springer S, Wachtel U: Zur Optimierung der enteralen Ernährung von Frühgeborenen. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-128201-0

Vollmer G, Josst G, Schenker D: Lebensmittelführer. 2. neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-750902-5
Tl.1. Obst, Gemüse, Getreide, Brot, Gebäck, Knabberartikel, Honig, Süßwaren. Inhalte, Zusätze, Rückstände.

Vollmer G, Josst G, Schenker D: Lebensmittelführer. 2. neubearb. Aufl., Thieme, Stuttgart 1995, ISBN 3-13-750802-9
Tl.2. Fleisch, Fisch, Eier, Milch, Fett, Gewürze, Lebensmittel für Diät, für Säuglinge, für Sportler. Inhalte, Zusätze, Rückstände.

Wachtel U: Ernährung und Diätetik in Pädiatrie und Jugendmedizin. Bd.1 Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-116901-X

Wachtel U, Hilgarth R: Ernährung und Diätetik in Pädiatrie und Jugendmedizin. Bd.2, Diätetik. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-119301-8

Weilemann LS, Schuster H-P: Parenterale Ernährung. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-786201-9

12 Umwelt



12.1 Aufgaben und Methoden der klinischen Umweltmedizin 2027
Dennis Nowak

Aufgaben 2027

Methoden 2027

Umweltepidemiologie 2027

Umwelttoxikologie 2029
Johannes Westendorf

12.2 Erkrankungen und Beeinträchtigungen durch physikalische Einwirkungen 2032

Klima 2032
Dennis Nowak

Hitze 2032

Kälte 2034

Lärm 2035
Dieter Szadkowski

Ungewöhnliche Drücke 2036
Dieter Szadkowski

Hypoxie 2037
Dennis Nowak

Ultraviolette Strahlung 2038
Dennis Nowak

Ionisierende Strahlung 2039
Horst Jung

Elektrische, magnetische und elektromagnetische Felder 2041
Horst Jung

12.3 Erkrankungen und Beeinträchtigungen durch natürliche und zivilisatorische Belastung der Umweltmedien 2043

Wasser 2043
Ralf Wegner

Boden 2044
Ralf Wegner

Luft 2045
Dennis Nowak

Anorganische Gase 2045

Organische gasförmige Verbindungen 2051

Staub und Staubinhaltsstoffe 2053

Inhalative Allergene 2055

Kombinationseffekte in der Außenluft 2056

Kombinationseffekte in der Innenraumluft 2057

12.4 Grenzen der Umweltmedizin heute 2060
Dennis Nowak

Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit (Multiple Chemical Sensitivity, MCS) 2060
Dennis Nowak

Psychopathologie umweltassoziierter Erkrankungen 2061
Horst Dilling

12.5 Schadstoffgrenzwerte und -richtwerte 2063
Dennis Nowak und Johannes Westendorf

12.6 Umweltepidemiologische Methodik 2066
Dennis Nowak

Service: Umwelt 2068

INHALTS-ÜBERSICHT

12.1 Aufgaben und Methoden der klinischen Umweltmedizin

Dennis Nowak

Menschen sind lebenslang Umweltbelastungen unterschiedlichster Art ausgesetzt, die trotz der körpereigenen Adaptationsmechanismen zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen können. Gesundheitlich relevante Umwelteinflüsse können natürlichen oder zivilisatorischen – einschließlich industriellen – Ursprungs sein; zu nennen sind physikalische, chemische und biologische Einwirkungen, allein oder in Kombination.
Gegenstand der Umweltmedizin sind die gesundheits- und krankheitsbestimmenden Aspekte der Mensch-Umwelt-Beziehungen. Dabei werden Wirkungen im Sinne der Antwort eines biologischen Systems auf einen Reiz auch dann genannt, wenn sie in ihrer physiologischen Bedeutung unklar sind, also nicht unbedingt als nachteilig (advers) angesehen werden müssen.
Der hier verwendete Umweltbegriff beinhaltet dabei nicht die gesamte Umgebung schlechthin, sondern vorrangig physikalische Einwirkungen wie Klima, Lärm, ungewöhnliche Drücke, Hypoxie, ultraviolette, ionisierende und elektromagnetische Strahlung, darüber hinaus natürliche und zivilisatorische Belastungen der Umweltmedien Wasser, Boden und Luft. Auch Infektionskrankheiten können einen Umweltaspekt haben, sie werden im Abschnitt Infektionen abgehandelt.

Aufgaben

Während es Aufgabe der klinisch-praktischen Individualmedizin ist, Krankheiten zu diagnostizieren und zu therapieren, hat die Umweltmedizin einen primär präventiven Ansatz; er richtet sich insbesondere auf Risikopopulationen.
Eine klinisch orientierte Umweltmedizin dient in erster Linie der ärztlichen Erfassung, Diagnostik und Bewertung gesicherter wie auch vermuteter umweltabhängiger Auswirkungen auf die Gesundheit des Menschen vor allem durch solche Einflüsse, denen der Mensch unfreiwillig ausgesetzt ist.
Innerhalb der medizinischen Fachgebiete ist die Umweltmedizin daher ein interdisziplinäres Querschnittsfach, das wissenschaftliche Erkenntnisse aus einer Kombination epidemiologischer und toxikologischer Verfahren bezieht. Es bedient sich dabei des klinischen Instrumentariums der Arbeitsmedizin und Hygiene sowie der Inneren Medizin, vorrangig der Pneumologie, der Neurologie, Immunologie und Allergologie.
Eine wichtige Aufgabe in der Umweltmedizin ist die verantwortungsvolle Risikobewertung und Interpretation von Befunden auch für nichtmedizinische Fachleute. Es reicht beispielsweise nicht aus, mit toxikologischen Verfahren zu belegen, daß Bestandteile des schwarzen Tees in Mutagenitätstests ein positives Ergebnis erzeugen, oder mit epidemiologischer Methodik zu ermitteln, daß eine natürliche Ozonexposition zu einem Abfall der Vitalkapazität führt. Ohne Bewertung dieser Daten und ohne Vergleich mit greifbaren Lebensrisiken können Laien den Schluß ziehen, Teegenuß führe unweigerlich zu Krebs und die Atemluft im Freien zerstöre die Lunge.

Methoden

Umweltorientierte Epidemiologie und Toxikologie haben das Ziel, gesundheitliche Risiken durch Umwelteinflüsse abzuschätzen. Epidemiologische wie auch toxikologische Untersuchungen bemühen sich um die Beschreibung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen umweltrelevanten Noxen und biologischen Effekten. Toxikologische Studien werden durchgeführt, um Wirkungsmechanismen der einzelnen Stoffe zu erforschen und die Beziehung zwischen Dosis und Wirkung unter standardisierten Bedingungen zu studieren. Der Vorteil toxikologischer Experimente ist die hohe Aussagekraft über den getesteten Schadstoff, der Nachteil ist die nur bedingte Übertragbarkeit auf Umweltverhältnisse; Tierstudien haben zusätzlich die Schwierigkeit der Übertragung vom Tier auf den Menschen. In aller Regel können valide Aussagen zur gesundheitlichen Bedeutung von Umweltrisiken nur durch eine kritische und unvoreingenommene zusammenfassende Bewertung umweltepidemiologischer und umwelttoxikologischer Befunde gewonnen werden.

Umweltepidemiologie

Die Umweltepidemiologie befaßt sich mit der Wirkung von Umweltfaktoren, die die Verteilung von Krankheiten und physiologischen Variablen in Bevölkerungsgruppen beeinflussen. In Bevölkerungsstudien werden Beziehungen zwischen Umweltfaktoren und Krankheitsvariablen untersucht. Der Einfluß von generell vorkommenden oder ungeplant auftretenden Faktoren auf die Krankheitshäufigkeit kann auch mit Gesundheitsregistern ermittelt werden. Die Aussagekraft umweltepidemiologischer Studien hängt stark von der wissenschaftlich korrekten Durchführung ab:

PLUS

12.1 Ursachen für statistische Assoziationen in der Umweltepidemiologie

Zufall

Die Zufälligkeit vorhandener Assoziationen zwischen Umweltfaktoren und gesundheitlichen Wirkungen läßt sich mit Hilfe von statistischen Tests und Vertrauensbereichen (Konfidenzintervallen) beschreiben. Es ist Konvention, in Abhängigkeit von der Schwere der resultierenden Entscheidung einen Vertrauensbereich von 95% oder 99% zu wählen. Dies bedeutet, daß mit einer statistischen Sicherheit von 95% bzw. 99% der Vertrauensbereich den wahren Meßwert (die wahre Häufigkeit, das wahre Risiko) enthält. Damit wird, allein durch Zufall, die Behauptung, der Parameter liege im Vertrauensbereich, in 5% oder 1% aller Fälle falsch sein, also mit der genannten Wahrscheinlichkeit akzeptiert, ein zufallsbedingt falsch positives Ergebnis zu erhalten (Fehler 1. Art).

Bias

Unter Bias (engl. Neigung) versteht man einen systematischen Fehler, der zu einer fehlerhaften Abschätzung der Beziehung zwischen Exposition und biologischem Effekt führt. Ein bedeutsamer Selektionsbias kann beispielsweise dann vorliegen, wenn die Selektion von Fällen auf Grund ihrer Exposition oder ihrer Erkrankung systematisch anders erfolgt als die Selektion von Kontrollen oder wenn Zielstichproben expositions- oder krankheitsbedingt unvollständig ausgeschöpft werden, beispielsweise durch erhöhte Antwortbereitschaft symptomatischer Probanden, die ein besonderes Interesse an einer Studie haben, weil sie sich eine diagnostische Abklärung oder einen Therapieerfolg wünschen. Ein Beobachtungsbias kann auftreten, wenn die Methoden der Datenerfassung nicht für alle Studiengruppen gleich sind. Um die Verzerrungsmöglichkeiten insbesondere durch zeitabhängige, unterschiedliche diagnostische Verfahren zu beschreiben, wird der Begriff des diagnostischen Bias verwendet. Ein während der Datensammlung erfolgter Bias kann in der statistischen Auswertung nicht mehr korrigiert werden.

Confounder

Als Confounder (engl. to confound, vermengen) werden Kovariablen bezeichnet, die einen verfälschenden Einfluß auf die Beziehung zwischen Exposition und Krankheit ausüben. Confounder haben einen von der Einflußgröße unabhängigen eigenen Effekt auf die Wirkungsgröße und sind mit der Einflußgröße assoziiert. Eine solche Verfälschung läßt sich durch Vergleich einerseits roher und andererseits für potentielle Confounder adjustierter Effektschätzungen ermitteln. Als Beispiel sei die (fehlende) Berücksichtigung des Rauchens als Confounder genannt, wenn der Zusammenhang zwischen der Schadstoffbelastung in der Außenluft und der respiratorischen Morbidität in einer multizentrischen Querschnittsstudie untersucht werden soll. Der Faktor Rauchen kann hier deshalb ein Confounder sein, weil er mit dem Faktor Exposition (beispielsweise Kfz-Verkehr in der Wohnstraße) korreliert sein kann. Durch sorgfältige Randomisierung (Gewährleistung einer zufälligen Verteilung des Störfaktors) oder Matching (paarweise Zuordnung nach dem Störfaktor) können Confounder-Wirkungen minimiert werden. Gegebenenfalls ist eine zusätzliche statistische Berücksichtigung durch Stratifikation (Einteilung in Schichten) oder in Regressionsmodellen (unter Berücksichtigung von Kovariablen) möglich.

Kausalität

Wenn Zufall, Bias und Confounder als Ursache für eine Assoziation nicht wahrscheinlich sind und die Ergebnisse in mehreren wissenschaftlich gut abgesicherten Studien verschiedener unabhängiger Forschergruppen übereinstimmen, kann ein kausaler Zusammenhang um so eher vermutet werden, je besser die folgenden Kriterien erfüllt sind (modifiziert nach Hill; diese Kriterien haben in Abhängigkeit von der jeweiligen Fragestellung eine unterschiedliche Wertigkeit)

- zeitlicher Zusammenhang (die Noxe wirkte ein, bevor der Effekt auftrat)
- Stärke der Assoziation (ein deutlicher Häufigkeitsunterschied ist vorhanden)
- biologischer Gradient (eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ist vorhanden)
- Plausibilität der Assoziation (der Zusammenhang ist biologisch nachvollziehbar)
- Konsistenz der Assoziation (die Assoziation ist zwischen verschiedenen Studien konsistent)
- Spezifität der Assoziation (der Effekt ist für die Noxe charakteristisch)
- Reversibilität (Interventionsmaßnahmen sind wirksam)

- Auswahl des Kollektivs
- sorgfältige Erhebung der Daten
- Auswertung der Daten mit Berücksichtigung verzerrender Faktoren
- korrekte statistische Methoden

Assoziationen zwischen Umweltfaktoren und Krankheitsvariablen können unabhängig davon bestehen, ob ein zugrundeliegender Pathomechanismus bekannt ist bzw. überhaupt existiert. Dabei können epidemiologische Studien keine direkten Kausalverbindungen herstellen, sondern in erster Linie Assoziationen, also Beziehungen zwischen Variablen, beschreiben. Für statistisch nachgewiesene Assoziationen können im wesentlichen vier Ursachen vorliegen: Zufall, Bias, Confounder oder Kausalität (s. Plus 12.1).

Besonderheiten der Umweltepidemiologie

Während die genannten Kriterien (s. Plus 12.1) für epidemiologische Studien generell gelten, sind im Bereich der Umweltepidemiologie verschiedene Besonderheiten zu berücksichtigen.

- Die Umweltrisiken (z.B. durch Passivrauch) sind im Vergleich zu vielerlei Individualrisiken (z.B. durch Rauchen) meist relativ klein. Daher sind oft große Stichprobenumfänge erforderlich, um auch geringe Risiken mit statistischer Signifikanz, also kleinem statistischen Fehler 1. Art, nachzuweisen.
- Umgekehrt kann ein kausaler Zusammenhang zu Unrecht verneint werden (statistischer Fehler 2. Art). Der Grund liegt meist in der zu geringen Fallzahl einer Studie. Um dies möglichst zu vermeiden, sind vor Beginn umweltepidemiologischer Untersuchungen sogenannte Power-Analysen durchzuführen, in denen ermittelt werden kann, wie groß die Fallzahl in einer Studie sein muß, um einen statistischen Fehler 2. Art mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (80%, besser 90%) zu vermeiden.

- Umweltmedizinische Expositionsabschätzungen sind vielfach dadurch erschwert, daß die Exposition über die Zeit meist qualitativ und quantitativ variiert und daß vielfach Schadstoffgemische und nicht Reinsubstanzen einwirken. Daher werden oftmals Leitsubstanzen zur Abschätzung der Exposition gegenüber Stoffgemischen herangezogen, beispielsweise Ozon zur Charakterisierung des photochemischen Smogs. Sofern ein personenbezogenes, individuelles Monitoring der äußeren Belastung (z. B. Stickstoffdioxidmessung mit Passivsammlern) oder der inneren Belastung (z. B. Kotinin im Urin als Parameter der Nikotinbelastung) möglich ist, sollten diese Daten herangezogen werden.
- Umweltwirkungen, die sich auf kleinere Risikogruppen auswirken, können bei Untersuchungen von Bezugspopulationen, die überwiegend aus Gesunden bestehen, mitunter dem Nachweis entgehen. Daher kann es ratsam sein, potentiell sensitive Populationen für Studien auszuwählen, bei denen bestimmte Effekte mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auftreten, beispielsweise Kinder für die Untersuchung der Beziehung zwischen Umweltbelastungen und Atemwegserkrankungen.
- In umweltepidemiologischen Untersuchungen gibt es vielfach keine nichtexponierten Probanden. Wird somit das Risiko für einen bestimmten gesundheitlichen Effekt behelfsweise in der am niedrigsten exponierten Gruppe als Basisrisiko angesetzt, kann die tatsächliche Wirkung einer Umweltnoxe unterschätzt werden.

Epidemiologische Maßzahlen, epidemiologische Validitätskriterien und Studiendesigns sowie weitere Begriffe der Umweltepidemiologie sind am Ende des Abschnitts unter „Umweltepidemiologische Methodik" zusammengestellt.

Umwelttoxikologie

Johannes Westendorf

Die Umwelttoxikologie befaßt sich mit gesundheitsschädlichen Einflüssen chemischer Substanzen und Stoffgemische sowie elektromagnetischer Strahlen auf die menschliche Gesundheit. Für eine medizinische Beurteilung der Beziehung Noxe – Krankheit ist es prinzipiell gleichgültig, ob die Noxen natürlichen Ursprungs sind oder von Menschen erzeugt wurden. Viele chemische Schadstoffe kommen z. B. sowohl aus anthropogenen als auch natürlichen Quellen. Chlorierte Dioxine entstehen bei der Müllverbrennung und der Herstellung chlorierter Herbizide, aber auch bei Waldbränden. Die geogene Verbreitung von Schwermetallen oder radioaktiven Elementen ist nicht homogen. Sie kommen in bestimmten Lagerstätten konzentriert vor und können regional für erhöhte Expositionen verantwortlich sein. Der Hauptanteil der humanen Schwermetallexpositionen resultiert aber ganz zweifellos aus industriellen Emissionen.

Grundlagen

Zusammenhänge zwischen Umwelt und Krankheit sind keine Erfindung der modernen Industriegesellschaft. Steinzeitmenschen nahmen mit ihrer Nahrung wahrscheinlich größere Mengen polyzyklischer aromatischer Verbindungen sowie kanzerogene Mykotoxine auf, da sie Fleisch über offenem Feuer zubereiteten und pflanzliche Nahrungsstoffe in feuchten Höhlen aufbewahrten. In zahlreichen Knochenfunden steinzeitlicher Skelette (beispielsweise aus einem 7000 Jahre alten Gräberfeld vom Wiesenhäuser Hof bei Stuttgart-Mühlhausen) konnten Spuren von Metastasen entdeckt werden, die auf entsprechende Krebserkrankungen hindeuten; die dort ermittelte Krebshäufigkeit ist mit der heutiger Menschen vergleichbar. Berücksichtigt man die inzwischen gestiegene Lebenserwartung und die teilweise jahrzehntelange Latenzzeit von Krebserkrankungen, könnte man zu dem Schluß kommen, daß wir uns heute wesentlich gesünder als unsere Vorfahren in der Steinzeit ernähren. Auf der anderen Seite haben wir heute mit zahlreichen toxischen Substanzen Kontakt, die der Mensch geschaffen hat und die erst seit wenigen Jahren oder Jahrzehnten existieren.
Die Zahl der anthropogenen Stoffe in der Umwelt wird auf ca. 70000 geschätzt, Tendenz steigend. Von diesen Stoffen können qualitativ und quantitativ ganz unterschiedliche Gefahren ausgehen. Die toxische Potenz eines Stoffes ist dabei nicht gleichbedeutend mit seinem Gefährdungspotential, sondern

- Schadstoffkonzentration in der Umwelt
- Art der Aufnahme
- Persistenz sowie
- Bioverfügbarkeit

spielen eine ebenso große Rolle.

Solange sich die Umwelttoxikologie mit der qualitativen Beschreibung der toxischen Wirkung chemischer Substanzen auf den Menschen und darüber hinaus auch auf andere Lebewesen und ganze Ökosysteme befaßt, befindet sie sich auf relativ sicherem Boden. Eine quantitative Einschätzung der unterschiedlichen gesundheitsgefährdenden Faktoren seitens der Umwelt ist außerordentlich problematisch, da häufig von Tierversuchen auf den Menschen geschlossen werden muß und Dosisextrapolationen über viele Größenordnungen durchgeführt werden. Auf der anderen Seite können wir darauf nicht ganz verzichten. Aus pragmatischen Gründen können nicht alle potentiell toxischen Substanzen aus der Umwelt verbannt werden. Damit der schädliche Einfluß anthropogener Substanzen auf Mensch und Natur in Grenzen gehalten wird, müssen Grenzwerte festgelegt werden, deren Einhaltung staatlicherseits überwacht werden sollte.
Der Teilbereich der experimentellen Toxikologie befaßt sich mit der Ermittlung des toxischen Potentials chemischer Substanzen unter Verwendung von In-vitro- und In-vivo-Modellen, die regulatorische Toxikologie überträgt die gewonnenen Erkenntnisse in gesetzliche Regelungen. Einzelheiten siehe unter Schadstoffgrenzwerte und -richtwerte.

Experimentelle Toxikologie

Für die Bestimmung des toxischen Potentials von Einzelsubstanzen und Stoffgemischen stehen unterschiedliche In-vitro- und In-vivo-Verfahren aus Zellkulturen und Tierversuchen zur Verfügung. Teilweise können auch Erfahrungen aus klinischen Verläufen von Vergiftungen herangezogen werden. Die Aufgabe der experimentellen Toxikologie besteht darin, Dosis-Wirkungs-Beziehungen für toxische Substanzen zu erstellen und Dosisbereiche ausfindig zu machen, bei denen gesundheitsschädliche Wirkungen nicht auftreten. Solche Dosen werden durch die sogenannten NOAEL-Werte (no observed adverse effect level) charakterisiert.
Während sich die allgemeine Toxikologie überwiegend mit Einzelstoffen oder gut definierten Stoffgemischen befaßt, sind in der Umwelttoxikologie meistens komplexe Gemische zu beurteilen. Zur Erfassung eignen sich

- chemische Analysen von Luft, Wasser, Boden und Organismen

PLUS

12.2 Methoden und Bewertungen in der experimentellen Umwelttoxikologie

Chemische Analysen

Es gelingt heute mit Hilfe der analytischen Chemie, geringste Spuren organischer und anorganischer Stoffe nachzuweisen, beispielsweise einige Femtomol an TCDD. Damit kann der Weg, den ein bestimmter Schadstoff in der Umwelt nimmt, in der Regel sehr genau beschrieben werden. Detektiert und quantifiziert werden aber nur Stoffe, die bekannt sind und nach denen gezielt gesucht wird. Bestimmte Schadstoffe können aber unter dem Einfluß von Licht, Wärme und Organismen in der Umwelt Veränderungen erfahren, die sowohl zu Toxifizierungen als auch Detoxifizierungen führen. Wegen der hohen stofflichen und organischen Komplexität der Umwelt können solche Reaktionen nur in wenigen Fällen nachvollzogen werden.
Risikokalkulationen rein auf der Basis analytischer Daten von Einzelstoffen unter Heranziehung ihrer bekannten toxischen Eigenschaften lassen außerdem synergistische und antagonistische Effekte unberücksichtigt. So konnte nachgewiesen werden, daß die enzyminduzierende Wirkung von TCDD bei gleichzeitiger Anwesenheit von verschiedenen PCB sowohl verstärkt als auch abgeschwächt werden kann, wobei als Modell die Induktion von Cytochrom P_{450} in Rattenhepatomzellen (H4 IIE) verwendet wurde. Ein weiteres Beispiel für eine synergistische Wirkung ist die von Asbest und Rauchen im Hinblick auf eine Induktion von Lungenkrebs. Ein Beispiel für antagonistische Wirkungen ist die Verringerung der kanzerogenen Effektivität von Nitrosaminen auf den Intestinaltrakt bei gleichzeitiger Anwesenheit von Flavonoiden oder Vitamin C in der Nahrung, besonders in Obst und Gemüse.

Biologische Verfahren

Die Anwendung biologischer Verfahren zur Charakterisierung toxischer Umwelteinflüsse beruht auf der Inkubation von Umweltsubstraten mit Modellsystemen im Labor. Häufig werden Luft-, Wasser-, Boden- oder Nahrungsproben mit geeigneten Lösungsmitteln extrahiert, wobei die darin enthaltenen Schadstoffe angereichert werden. Als Testsysteme werden Zellkulturen oder Versuchstiere verwendet. Tiere sollen allerdings erst dann zum Einsatz kommen, wenn die entsprechenden Erkenntnisse mit Zellkulturen nicht gewonnen werden können. Das ist dann der Fall, wenn organspezifische Wirkungen ermittelt werden sollen oder toxikokinetische Aspekte für die Beurteilung der Wirkung eine wichtige Rolle spielen. Die genannten Methoden liefern Aussagen über bestimmte toxische Eigenschaften von Umweltsubstraten, ohne Auskunft über die verursachenden Chemikalien zu geben. Durch geeignete Wahl und Kombination der Methoden kann aber eine Eingrenzung der Stoffklasse erfolgen, wodurch Rückschlüsse auf die verursachenden Substanzen und ihre Quellen möglich werden.

Biomonitoring

Die bisher beschriebenen Methoden befaßten sich mit dem toxischen Potential von Umweltsubstraten. Möchte man eine Aussage über die tatsächlichen Interaktionen von Umweltchemikalien und Organismen gewinnen, kann das breitgefächerte Methodenrepertoire des Biomonitoring eingesetzt werden (Biologisches Monitoring/Biochemisches Monitoring/Biologisches Effekt-Monitoring). Hierbei werden die innere Belastung und der Funktionszustand von Organismen untersucht, die bestimmten Umweltsituationen ausgesetzt sind. Im Gegensatz zu den bisherigen Methoden berücksichtigt diese Vorgehensweise auch die Bioverfügbarkeit von Xenobiotika (körperfremden Stoffen). Die Noxen bewirken eine Verstellung der Homöostase. In vielen Fällen wird diese kompensiert, indem es zur Induktion von Enzymen oder Transportproteinen kommt. Dadurch können toxische Stoffe schneller abgebaut und ausgeschieden werden, vegetativen Dysregulationen wird entgegengewirkt.
Als mögliche Indikatoren für toxische Wirkungen können daher Enzymaktivitäten des Phase-I-Metabolismus (oxidative, reduktive, hydrolytische Umwandlung des Ausgangsstoffes) und des Phase-II-Metabolismus (Kopplungs-Reaktionen mit endogenen hydrophilen Komponenten) dienen. In Frage kommen beispielsweise die Enzyme Cytochrom P_{450} und Glutathion-S-Transferase. Ferner können Enzyme, die der Abwehr von oxidativem Streß dienen, wie Katalase, Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase, herangezogen werden. Einwirkungen der Umwelt auf das genetische Material (DNS) können erkannt werden, indem Mutationen in bestimmten Genen wie dem HPRT-Gen (Hypoxanthin-Guanosin-Phosphoribosyltransferase), DNS-Addukte, Mikrokernbildungen oder DNS-Strangbrüche untersucht werden. Diese Untersuchungen können auch mit Substraten durchgeführt werden, die lebenden Organismen entnommen werden, wie beispielsweise Blut.

- biologische Verfahren zur Analyse von Umweltproben (z. B. Extrakten)
- Biomonitoring zur Ermittlung der inneren Belastung sowie zur Analyse des Funktionszustandes von Organismen

und Untersuchungen von Zusammenhängen zwischen Umweltbelastungen und Krankheiten (Einzelheiten siehe Plus 12.2).

Die gesamten experimentellen und epidemiologischen Erfahrungen zum toxischen Verhalten von Chemikalien sind in gut sortierten elektronischen Dateien, die online zugänglich sind, zusammengetragen (zugänglich beispielsweise über DIMDI, Deutsches Institut für Medizinische Information und Dokumentation in Köln).

Regulatorische Toxikologie

Die Ergebnisse der experimentellen Toxikologie dienen als Grundlage für die Abschätzung der Risiken bestimmter stofflicher Einflüsse auf die menschliche und tierische Gesundheit. Unter einem Risiko versteht man dabei die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Stoff einen Schaden verursachen kann. Demgegenüber steht der Begriff der Sicherheit, der die Wahrscheinlichkeit wiedergibt, mit der unter bestimmten Bedingungen ein Schaden vermieden wird. Die Aufgabe der regulatorischen Toxikologie besteht darin, die Risiken zu minimieren und eine größtmögliche Sicherheit zu gewährleisten. Die Umsetzung dieser Forderung obliegt den Gesundheits- und Umweltministerien des Bundes und der Länder, die gesetzliche Regelungen über Grenzwerte chemischer Substanzen in der Umwelt aufstellen. Einzelheiten siehe Schadstoffgrenzwerte und -richtwerte.

Bei den Grenzwerten handelt es sich entweder um Konzentrationsgrößen in den unterschiedlichen Umweltmedien wie Luft, Trinkwasser, Boden oder Nahrung, die nicht überschritten werden dürfen, oder um integrale Aufnahmewerte; Beispiele siehe Tabelle 12.1. Für Lebensmittel und Trinkwasser gelten spezielle gesetzliche Regelungen, die maximal zulässige Konzentrationen an Schadstoffen angeben. Die Überwachung dieser Grenzwerte obliegt den Bundesländern.

Tab. 12.1 **Grenzwerte einiger Schadstoffe***

Substanz	ADI-Wert (mg/kg KG)	MAK-Wert (mg/m³)	MIK-Wert (mg/m³)	BAT-Wert (µg/l Blut)
SO_2		2	0,14	
Chlor		1,5	0,1	
NO_2		9	0,08	
Blei		0,1	0,002	700
DDT	0,02	1		
Parathion	0,005	0,1		500
Toluol	0,75*	190		1000

* (mg/m³) bei inhalativer Aufnahme
Erklärung der Begriffe s. Abschnitt 12.5

Was können Schadstoffgrenzwerte leisten?

Der Nutzen von Grenzwerten für die Vermeidung gesundheitlicher Schäden sollte nicht überschätzt werden. Die meisten Werte wurden aus tierexperimentellen Daten abgeleitet. Extrapolationen weit unter den beobachteten Dosisbereich hinaus sind häufig. Daraus resultiert eine große Unsicherheit für die Beurteilung der Situation beim Menschen. Darüber hinaus orientieren sich manche Grenzwerte mehr an der Praktikabilität der analytischen Bestimmung chemischer Substanzen als an fundierten toxikologischen Daten. Die genannten Unsicherheiten können sowohl zu einer Überschätzung als auch Unterschätzung des Risikos, das von einer toxischen Substanz in der Umwelt ausgeht, führen. Übertrieben niedrig gesetzte Grenzwerte hemmen die Zivilisation. Auf der anderen Seite schadet eine allzu große Sorglosigkeit im Umgang mit chemischen Substanzen der Natur und unserer Gesundheit. Die Toxikologen müssen zusammen mit den Politikern die schwierige Aufgabe erfüllen, den vernünftigen Mittelweg zwischen den unterschiedlichen Interessen zu finden.

12.2 Erkrankungen und Beeinträchtigungen durch physikalische Einwirkungen

Klima

Dennis Nowak

Durch den Anstieg der anthropogenen Treibhausgase (v.a. CO_2, CH_4, N_2O) wird der natürliche, primär durch Wasserdampf entstehende Treibhauseffekt verstärkt. Die Mechanismen des Treibhauseffekts sind

- kurzwellige Sonnenstrahlung dringt ungehindert auf die Erdoberfläche
- auf der Erdoberfläche wird kurzwellige in längerwellige Strahlung (Infrarot-Bereich) umgewandelt und in die Atmosphäre zurückgestrahlt
- Treibhausgase absorbieren infrarote Strahlung teilweise, es wird Wärmeenergie frei. Ein Teil gelangt zurück zum Erdboden
- der Erdboden erwärmt sich, es entsteht vermehrt Wasserdampf und die Wirkung verstärkt sich selbst

Neben dem Treibhauseffekt werden noch andere Einflüsse anthropogener Spurenstoffe auf das Klima beobachtet. Dies sind einerseits Effekte, die die Temperatur erhöhen, wie zum Beispiel die Schädigung der Ozonschicht. Andererseits kennt man aber auch Wirkungen, die die Temperatur erniedrigen, beispielsweise durch vermehrte Staub- und Wolkenbildung. Aktuelle Klimamodelle liefern quantitative Angaben über die Entwicklung des Erdklimas, die jedoch mit gewissen Unsicherheiten behaftet sind.
Denkbare Wirkungen einer dauerhaften Temperaturerhöhung wären unter anderem Wanderung von Klimazonen, Ausdehnung der Wüsten sowie Überflutung größerer Landflächen durch Abschmelzen von Gletschern.
Die Elemente des Klimas sind Lufttemperatur, Feuchtigkeit, Windgeschwindigkeit und Wärmestrahlung. Darüber hinaus beeinflussen Art der Bekleidung und Schwere der Arbeit die Wirkung des Klimas auf den Menschen (s. Tab. 12.2).

Tab. 12.2 **Wärmeproduktion des menschlichen Organismus bei unterschiedlicher Arbeitsbelastung**

Arbeitsbelastung	Wärmeproduktion kJ/h
in Ruhe	400
leicht bis mittelschwer	600– 800
schwer	1200–1400
extrem schwer	8000

Thermoregulation

Die Thermoregulation des Menschen beruht auf einem Gleichgewicht zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe. Dabei bewirkt die sogenannte Verhaltensregulation den wesentlichen Teil der Wärmeregulation durch Wahl der Bekleidung, Heizung und Anpassung der Arbeitsschwere an die Außentemperatur, während die Feineinstellung über die autonome Thermoregulation stattfindet.

Wärmebildung

Die Wärmebildung beruht im wesentlichen auf der Wirkung der Schilddrüsenhormone sowie der Adenosintriphosphatase (ATPase) auf die Natriumpumpe in den Zellmembranen. Die stoffwechselbedingte Wärmeproduktion findet in Ruhe zu etwa 80% in den inneren Organen und zu 20% in der peripheren Muskulatur statt, bei körperlicher Schwerarbeit kehrt sich dieses Verhältnis um.

Wärmeabgabe

Die Wärmeabgabe des Organismus erfolgt unterhalb einer mittleren Hauttemperatur von etwa 33 °C im wesentlichen durch Konvektion entsprechend dem thermischen Gefälle, sofern die Luftgeschwindigkeit höher als normalerweise in Innenräumen ist (> 0,2 m/s). Ansonsten ist die Abstrahlung von Wärme in Innenräumen bedeutender. Oberhalb dieses Bereichs findet die Entwärmung im wesentlichen durch Evaporation, das heißt Abgabe von Schweiß, statt, wobei Verdunstungskälte entsteht. Bei Schwerarbeit werden Schweißmengen zwischen 0,5 und 1,5 l/h, in Extremfällen bis zu 4 l/h produziert. Eine genügende Wasserbindungsfähigkeit der Luft vorausgesetzt, verbraucht die Verdunstung von 1 l Schweiß 2400 kJ. Im Gegensatz zur Kälte sind gegen Hitze nur bedingt Schutzmaßnahmen möglich. Bei Unfähigkeit des Organismus zur Wärmeabgabe würde die Körpertemperatur in Ruhe innerhalb einer Stunde um 1–1,5 °C ansteigen.

Hitze

Bei regelmäßiger Anforderung an das thermoregulatorische System kommt es innerhalb von ein bis zwei Wochen zur Hitzeakklimatisation. Eine Schweißabgabe tritt dann bereits bei niedrigerer Temperatur ein, der Pulsanstieg bei Temperaturerhöhung ist geringer. Die Sekretion des antidiuretischen Hormons, des Wachstumshormons sowie des Aldosterons steigt an. Das Plasmavolumen nimmt zu. Der Hyperaldosteronismus kann zu klinisch relevanten und substitutionsbedürftigen Kaliumverlusten führen.

Hitzekollaps

Der Hitzekollaps ist ein Krankheitsbild unter relativ akuter Hitzeeinwirkung, das klinisch unter den Zeichen der orthostatischen Kreislaufstörung ohne Entgleisung des Wasser- und Elektrolythaushalts auftritt.
Bei akut einsetzender Wärmebelastung kommt es zur Steigerung der Hautdurchblutung mit Verschiebung des zirkulierenden Blutvolumens in die Peripherie. Bei stehender Körperhaltung mit Reduktion der Muskelpumpfunktion reicht der venöse Rückstrom dann für eine ausreichende zerebrale Durchblutung nicht aus.

Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Symptome
- Unwohlsein
- Beengtheitsgefühl
- Durst
- Schwindel
- hochrotes Gesicht
- feuchte, jedoch nicht wesentlich überwärmte Haut
- trockene Schleimhäute
- schneller und flacher Puls
- eventuell Kopfschmerzen

Der orthostatische Kollaps tritt vielfach ohne wesentliche Prodromi ein. Elektrolytwerte und Hämatokrit sind normal. Leichte Tieflagerung des Kopfes und Hochlagerung der Beine führen rasch zur Wiedererlangung des Bewußtseins sowie zur kräftigeren Füllung des Pulses bei Abnahme der Herzfrequenz. Ausreichend Trinkflüssigkeit ist bereitzustellen. Ein unkomplizierter Hitzekollaps hinterläßt keine gesundheitlichen Schäden.

Hitzeerschöpfung bei Wasserverarmung

Zu einer Wasserverarmung (Dehydratation) infolge Hitzeeinwirkung kommt es bei einem Flüssigkeitsverlust von mehr als etwa 3% des Körpergewichts. Ursache des erheblichen Wasserverlustes ist eine hohe thermische Belastung mit Abgabe mehrerer Liter Schweiß innerhalb weniger Stunden ohne ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Die Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens kann zu einer bedrohlichen Einschränkung von Organfunktionen führen.

Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Ein Wasserverlust bis zu 2–3% des Körpergewichts löst Durst aus, wird aber vom Körper im allgemeinen ohne weitere Symptome kompensiert. Bei Wasserverarmung bis zu etwa 6% des Körpergewichts kommt es zu Muskelschmerzen, motorischer Dyskoordination, Müdigkeit und Desorientiertheit, bei weiterem Wasserverlust bis zu 10% zu Zyanose und Atemnot; bei fortschreitender Dehydratation treten Bewußtseinsverlust, Delirien, Krampfanfälle, Anurie, Organnekrosen und Gerinnungsstörungen hinzu, gefolgt von Koma und Tod in der Hyperthermie.
Leichte Formen können oral mit häufiger Zufuhr kleiner Flüssigkeitsmengen behandelt werden. Schwere Formen müssen parenteral unter Kontrolle von Körpergewicht, Elektrolyten, Ausfuhr, zentralem Venendruck und Gerinnungsstatus rehydriert werden. Bei frühzeitiger Rehydrierung ist die Prognose gut.

Hitzeerschöpfung bei Salzverarmung

Das Krankheitsbild der hitzebedingten Salzverarmung ist durch übermäßigen Elektrolyt-, insbesondere Kochsalzverlust bedingt. Bei Hitzeakklimatisation nimmt die Salzkonzentration im Schweiß von etwa 0,4% bis zu 0,03% ab, wodurch eine regelrechte NaCl-Bilanz bei vermehrter Schweißproduktion und normaler Salzzufuhr aufrechterhalten wird. Nicht akklimatisierte Menschen, die erstmals größerer Hitze ausgesetzt sind, können akute Kochsalzmangelerscheinungen erleiden. Die ersten Symptome einer Salzverarmung treten bei einem Salzverlust von 0,5 g/kg KG auf.

Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Salzmangel verursacht neben Kopfschmerzen und Schwindel fast regelmäßig eine ausgeprägte Müdigkeit und Adynamie; dazu kommen Reizbarkeit und Unruhe (Hitzekoller, Tropenkoller), Übelkeit und Erbrechen. Muskelfibrillieren und motorische Erregungszustände, die zuerst an den Extremitäten und unter starken Schmerzen und Karpopedalspasmen auftreten, können die anfallsweise auftretenden sogenannten Hitzekrämpfe einleiten. Ist die Bauchmuskulatur betroffen, kann ein akutes Abdomen vorgetäuscht werden. Todesfälle im Volumenmangelschock sind möglich.
Die Therapie besteht in Kochsalzzufuhr, beispielsweise in Form von Fleischbrühe oder stark gesalzenen Speisen und Bettruhe. Erbrechende oder bewußtlose Patienten werden parenteral mit Elektrolyten unter exakter Kontrolle substituiert. Bei angemessener Therapie ist die Prognose gut.

Sonnenstich

Der Sonnenstich ist definiert als Krankheitsbild, das nach direkter und intensiver Sonnenbestrahlung des Kopfes auftritt und klinisch durch die Folgen dieser zerebralen Irritation gekennzeichnet ist. Die direkte intensive Sonnenbestrahlung bewirkt bei unzureichender Wärmeabfuhr über die Durchblutung ein umschriebenes Hirnödem.

Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Im Vergleich zum Hitzekollaps sind die zerebralen Symptome deutlicher ausgeprägt. Die Patienten klagen über Schwindel, Sehstörungen mit Flimmerskotom, Ohrensausen und Übelkeit bis zum Erbrechen. Bei ausgeprägter Sonnenbestrahlung bestehen Tachykardie und Tachypnoe, Eintrübung, Bewußtlosigkeit und Kollaps, oftmals mit Meningismus. Die Körpertemperatur ist vielfach im Normbereich oder nur leicht erhöht. Elektrolyte und Hämatokrit sind initial normal. In schweren Fällen kann es zu tiefer Bewußtlosigkeit und zerebralen Krämpfen, Hirndrucksymptomen, zentralem Kreislaufversagen und Tod kommen.
Die Therapie besteht im wesentlichen in einer Entfernung aus der Sonnenbestrahlung und Lagerung im Kühlen, ergänzt durch symptomatische Maßnahmen. Zur Behandlung eines Hirnödems siehe Intensivmedizin. Die Prognose ist in aller Regel gut; besonders schwer verlaufende Formen können mit neurologischen Defekten ausheilen.

Hitzschlag

Der Hitzschlag ist ein schweres Krankheitsbild, das auf Grund eines generalisierten Wärmestaus über eine Erschöpfung der Entwässerungsmechanismen zu einer lebensbedrohlichen Dekompensation der Thermoregulation führen kann. Hitzebelastete Schwerarbeit bei fehlender Hitzeakklimatisierung erhöht das Risiko. Auch ältere und übergewichtige Menschen, Patienten mit allgemeiner Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Alkoholkrankheit und Herzinsuffizienz, insbesondere unter Diuretikatherapie, sind häufiger betroffen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Rote Hyperpyrexie
Im Stadium der roten Hyperpyrexie ist die Gefäßperipherie maximal erweitert und vermehrt durchströmt. Es kommt zu
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Muskelkrämpfen
- Ataxie
- verminderter Bewegungskoordination
- Benommenheit und Stupor
- trockener, heißer und geröteter Haut

Laborchemisch zeigen sich
- erhöhter Hämatokrit
- Hypernatriämie
- pathologische Leber- und Muskelenzymwerte
- Hypokalzämie und Hypophosphatämie
- teilweise auch Hypoglykämie

Graue Hyperpyrexie
Im Stadium der grauen Hyperpyrexie kommt es bei Körperinnentemperaturen von vielfach über 41 °C zum schweren protrahierten Schock. Die Haut ist blaß, vielfach kühl. Thrombopenie, Hämolyse, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, Rhabdomyolyse, Myoglobinurie, akute tubuläre Nekrose und Multiorganversagen können folgen. Es treten schwerste, meist rasch zum Tode führende Schädigungen des Gehirns mit Hirnödem und Zerstörung von Neuronen auf, die von Desorientiertheit, Delirien und Krämpfen begleitet sein können. Als höchste mit dem Leben noch vereinbare Körpertemperatur wird 42 °C angegeben.

Therapie

Der Hitzschlag ist ein lebensbedrohlicher Notfall.
Im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen steht die Absenkung der exzessiv angestiegenen Körpertemperatur mit Eiswasserbädern, Infusionen gekühlter Lösungen sowie Einläufen und Magenspülungen mit gekühlten Flüssigkeiten; das Aufstellen von Ventilatoren sorgt für eine bessere konvektive Wärmeabgabe. Kompliziert wird diese Therapie durch die überschießende Vasokonstriktion der Haut, der durch Hautmassage bei gleichzeitiger Hautkühlung, die einen Rückfluß kühlen Bluts aus der Peripherie in das zentrale Nervensystem und die inneren Organe bewirkt, begegnet werden kann.
Die Hydratation sollte vorsichtig erfolgen, da der Wasserbedarf in den ersten 12 Stunden insgesamt nur 1000–1200 ml beträgt. Initial kommt es vielfach zur Hypernatriämie, die mit entsprechenden natriumarmen oder natriumfreien Elektrolytlösungen ausgeglichen werden muß.
Unter intensivmedizinischer Therapie und antikonvulsiven Maßnahmen läßt sich die Letalität bei jungen und gesunden Menschen auf unter 10–20% senken; bei älteren Menschen mit Begleitkrankheiten ist die Mortalität höher. Entscheidend für die Prognose ist, wie zügig und wirksam die Hyperthermie abgesenkt wird.

Kälte

Exogene Kältewirkungen senken die Körpertemperatur und veranlassen über die Thermoregulation eine Absenkung der Durchblutung der Haut und der Extremitäten. Wird der Wärmeverlust durch das Kältezittern der Muskeln (Steigerung der Wärmebildung) nicht gedeckt, kommt es zum kontinuierlichen Absinken der Körpertemperatur. Akute Erkrankungen, die mit einer metabolischen Azidose (Urämie, Diabetes, respiratorische Insuffizienz) einhergehen, oder Arzneimittelüberdosierungen können als Komplikation von einer Hypothermie begleitet werden.

Unterkühlung

Als Unterkühlung wird ein Absinken der Körperinnentemperatur unter 35 °C bezeichnet, wobei die erhöhte Wärmeabfuhr nicht mehr mit einer verstärkten Wärmebildung kompensiert wird. Die Unterkühlung (Hibernation) als Maßnahme bei herzchirurgischen Eingriffen hat die pathophysiologischen Vorstellungen einer akuten Unterkühlung verbessert.
Ursache einer Unterkühlung können durchnäßte Kleidung mit konvektiver Wärmeabfuhr und Wärmeentzug durch Verdunstungskälte, Wassertemperaturen um 20 °C, aber auch Alkohol sein, der die Auskühlung durch Dilatation der (kältebedingt enggestellten) Hautgefäße verstärkt.
Elektrolytstörungen führen zu kardialen Arrhythmien bis hin zum Kammerflimmern, darüber hinaus zum Hirnödem (Kälteschwellung des Gehirns). Die kältebedingte Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve (s. Abschnitt Pneumologie) führt zur verminderten Sauerstoffabgabe an die peripheren Organe. Die Hypoxie in den peripheren Organen hat in Verbindung mit der verminderten Gewebeperfusion eine Laktazidose zur Folge.

Klinisches Bild und Diagnostik

Es lassen sich drei Phasen unterscheiden
Phase 1, Kerntemperatur bis etwa 34 °C
- Muskelzittern
- Kälteschauer
- Schmerzgefühl
- zunächst Hyperreflexie, vorübergehende Tachykardie, dann Bradykardie

Phase 2, Kerntemperatur bis etwa 24 °C
- Muskelstarre
- Hypoventilation
- Bradykardie (30–40 Schläge/min)
- Arrhythmien mit Vorhofflattern oder -flimmern
- Reflexabschwächung
- Abfall des Blutzuckerwerts und des Standardbikarbonats

Phase 3, Kerntemperatur bei etwa 22 °C
- Areflexie
- tiefe Bewußtlosigkeit
- Scheintod mit Lähmungen

Therapie

Die schonende Wiedererwärmung steht im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen. Bei Körperkerntemperaturen bis zu 35 °C reichen als Maßnahmen
- Liegendtransport in einen warmen Raum
- Frottieren der Haut
- Einhüllen in gewärmte Decken
- Trinken warmer Flüssigkeit

meist aus.

Maßnahmen bei schwerer Unterkühlung
Liegt eine schwerere Unterkühlung vor, ist die periphere Wiedererwärmung über die Haut nur bei guter Kreislaufsituation möglich. Beim früher vielfach praktizierten Eintauchen in erwärmtes Badewasser kann es zu einer schwer beherrschbaren Wiedererwärmungskrise kommen: Durch den peripheren Wärmereiz nimmt die Blutzirkulation in den Extremitäten zu; kaltes Blut strömt in den Körperkern und bewirkt eine weitere Abnahme der Temperatur des Körperkerns mit einem Anstieg der Flimmerbereitschaft des Myokards. Je tiefer die Minimaltemperatur sinkt, um so größer ist die Gefahr des Erwärmungstodes. Beim verminderten Schmerzempfinden des Unterkühlten ist die verminderte Hautdurchblutung mit herabgesetztem Wärmeabtransport durch die Haut in den Körperkern dafür verantwortlich, daß bereits bei Temperaturen von 37 °C Hautverbrennungen auftreten können.
Bei der zentralen Wiedererwärmung wird der Magen- und Darmbereich kontinuierlich mit angewärmter physiologischer Kochsalzlösung gespült und ein überwärmtes feuchtes

Luft-Sauerstoff-Gemisch über Tubus oder Maske appliziert. Hierbei soll die Gefahr des Wiedererwärmungskollaps geringer sein.

Verlauf und Prognose

Häufig werden Wiederbelebungsmaßnahmen bei Unterkühlten zu rasch beendet. Herzmassage und Beatmung können oft noch nach 4–5 Stunden erfolgreich sein. Als Spätschäden werden Erosionen der Magenschleimhaut sowie Schädigungen des Myokards und des ZNS (früher als „Kälteblödsinn“ bezeichnet) beobachtet. Da aber bei Unterkühlung gleichzeitig der Sauerstoffverbrauch im Gewebe vermindert ist, halten sich die Organschäden oft in Grenzen.

Lokalisierte Kältewirkungen

Lokale Kältewirkung kann zu Erfrierungen führen, wobei besonders die Akren gefährdet sind. Man unterscheidet
Erfrierungen 1. Grades
- Erythema congelationis

Erfrierungen 2. Grades
- Dermatitis congelationis

Erfrierungen 3. Grades
- Dermatitis congelationis gangraenosa

Erfrierungen 4. Grades
- Durchfrierung des Gewebes

Frostbeulen

Frostbeulen oder Perniones, die nach längerer Kälteeinwirkung an Händen und Füßen auftreten können, sind initial livid rötlich und gehen später über in juckende und schmerzende, weiche polsterartige Schwellungen, die bei Erwärmung oft leuchtend rot werden. Eine frühzeitige Wiedererwärmung bei den ersten Anzeichen der Effloreszenz begünstigt die Rückbildung.

Chondrodermatitis helicis

Die Chondrodermatitis (Dermatochondritis) helicis ist eine lokale Erfrierung der Ohrmuschel mit druckschmerzhaften Residuen.

Kälteurtikaria

Die kälteinduzierte Urtikaria kann durch niedrige Außentemperaturen oder durch zu kaltes Baden ausgelöst werden. Sie tritt entsprechend der unterkühlten Partie lokalisiert oder generalisiert auf. Der „Badetod“ kann durch Versacken des Blutes in die Peripherie ausgelöst werden.

Lärm

Dieter Szadkowski

Lärm kann in Abhängigkeit von seiner Intensität das Gehörorgan schädigen sowie fakultativ die Kommunikation behindern, geistige Leistungen beeinträchtigen, zu physiologischen Reaktionen führen und Schlafstörungen bewirken. Lärmschwerhörigkeiten gehören zu den häufigsten Berufskrankheiten, können aber auch vereinzelt unter bestimmten Bedingungen außerberuflich erworben werden. Sie lassen sich audiometrisch objektivieren. Klagen über extraaurale Lärmwirkungen werden unter Umweltaspekten häufig vorgebracht, lassen sich meist nur schwer kausal zuordnen und bedürfen wegen ihres unspezifischen Charakters einer sorgfältigen Bewertung.

Grundlagen

Unter dem Begriff Lärm werden im allgemeinen unerwünschte, belästigende oder gehörschädigende Schallereignisse verstanden. Die Bezeichnung Lärm bewertet also bereits Schallphänomene. Unter Schall versteht man mechanische Schwingungen in elastischen Medien, d. h. in Gasen, Flüssigkeiten oder Festkörpern.
Beim Luftschall handelt es sich um periodische oder aperiodische Schwankungen des Luftdrucks. Liegt die Frequenz des Druckwechsels innerhalb des Erregungsfrequenzbereiches des menschlichen Ohres (16 Hz bis 20 kHz), so wird diese Luftdruckschwankung als Schall wahrgenommen.
Körperschall bereitet im Rahmen einer Lärmbekämpfung oft Schwierigkeiten. Beispielhaft seien Probleme der Körperschallausbreitung in (Wohn-) Gebäuden aus Stahlbeton genannt.

Physikalische Eigenschaften

Die Schallausbreitung von Luftschall erfolgt kugelförmig, wobei die Schallintensität sich mit dem reziproken Wert des Quadrats des Abstandes von der Schallquelle verringert. Die Schallgeschwindigkeit beträgt in Luft unter Normalbedingungen 343 m/sec, sie ist von der Frequenz unabhängig, weshalb z. B. Musik auch in größerer Entfernung unverzerrt klingt. Schall läßt sich im wesentlichen beschreiben durch die Anzahl der Schwingungen pro Zeiteinheit, also die Frequenz, die Stärke der Druckschwankungen (Schalldruck) und das zeitliche Verhalten der Schallereignisse. Die Schallfrequenz wird in Hertz (Hz) angegeben und ist für die vom menschlichen Ohr empfundene Tonhöhe maßgebend. Der Schalldruckpegel wird in Dezibel (dB) angegeben. Hinsichtlich des zeitlichen Verhaltens kann man kontinuierliche von diskontinuierlichen Geräuschen unterscheiden. Den Extremfall diskontinuierlicher Geräusche stellen impulsartige Schallereignisse dar. Zur Beurteilung diskontinuierlicher Geräusche, wie sie überwiegend in der Umwelt vorkommen, stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, deren bekanntestes der äquivalente Dauerschallpegel, ein zeitgewichteter Mittelungspegel ist.

Physiologie

Beim Auftreten von Luftschall auf das Ohr bewirken Druckschwankungen der Luft physiologisch entsprechende Auslenkungen des Trommelfells. Diese werden durch die Gehörknöchelchenkette an das Innenohr weitergegeben. Im Cortischen Organ werden letztlich an den Haarzellen elektrische Impulse ausgelöst, die nach Weiterleitung über den N. acusticus nach Durchlaufen verschiedener Kerngebiete in der akustischen Hirnrinde den Sinneseindruck hervorrufen. Das Frequenzunterscheidungsvermögen des Gehörs wird einmal durch die Lokalisation der erregten Sinneszellen in der Schnecke bestimmt und ist andererseits eine Funktion der zentralen Hörbahn. Die allgemeine Erfahrung, daß z. B. die Veränderung der Sprache bei einer geringen Erkältung leicht wahrzunehmen ist, verdeutlicht das gute Frequenzunterscheidungsvermögen des Gehörorgans.

Die Frequenzübertragung erfolgt im Verlauf des Schallübertragungssystems vom Außenohr bis zum Cortischen Organ nicht linear, so daß im Bereich niedriger Frequenzen die Schallenergie schlechter übertragen wird als bei Frequenzen über ca. 500 Hz. Meßtechnisch läßt sich eine der Empfindlichkeit des menschlichen Gehörs angepaßte Frequenzcharakteristik durch elektronische Filter zuschalten. Gebräuchlich ist heute die A-Bewertung; so gewonnene Meßwerte werden in dB (A) angegeben.

Klinisches Bild und Diagnostik

Manifeste Erkrankungen mit gesicherter kausaler Zuordnung zu einer Einwirkung von Lärm betreffen nach heutiger Kenntnis ausschließlich das Gehörorgan. Es kann sich dabei um akute Erkrankungen (Knalltrauma) oder um eine chronische Lärmschädigung des Gehörs (Lärmschwerhörigkeit) handeln. Knalltraumata sind unter Umweltkonditionen des zivilen Lebens extrem selten. Klinisch kann es zu meist einseitigen Trommelfellzerreißungen kommen. Im Vordergrund steht jedoch häufig ein Innenohrschaden, dem ebenfalls überwiegend mechanische Veränderungen zugrunde liegen.

Lärmschwerhörigkeit

Eine Lärmschwerhörigkeit entwickelt sich letztlich infolge eines unter Lärmeinwirkung nicht ausreichend kompensierbaren Stoffwechsels der Haarzellen im Cortischen Organ. Diese Haarzellendegeneration ist irreversibel. Für die Entstehung einer Lärmschwerhörigkeit ist eine große interindividuelle Variabilität zu beobachten. Man kann davon ausgehen, daß bei einer Exposition mit einem Schallpegel von 90 dB (A) über täglich 8 Stunden nach 10 Jahren bei etwa 5% der Betroffenen eine beginnende Lärmschwerhörigkeit zu verzeichnen ist. Dabei folgt die Entwicklung einer Lärmschwerhörigkeit einer gewissen Dosis-Wirkungs-Beziehung. Eine Verdoppelung der Schallintensität (+ 3 dB) entspricht dabei einer halbierten Einwirkungszeit. Dadurch wird verständlich, daß bei einer intensiven Lärmexposition, etwa in einer mit leistungsfähigen Verstärkern ausgerüsteten Diskothek, schon nach einer relativ kurzen Einwirkungszeit eine Lärmschwerhörigkeit objektivierbar ist. Audiometrisch manifestiert sich die beginnende Lärmschwerhörigkeit in einem isolierten Hochtonverlust im Frequenzbereich um 4000 Hz.

Extraaurale Lärmwirkungen

Unter Umweltbedingungen wird häufiger über extraaurale Lärmwirkungen geklagt. In diesem Zusammenhang können
- Behinderungen der Kommunikation
- Beeinträchtigung der geistigen Leistung
- die Auslösung unterschiedlichster physiologischer Reaktionen sowie
- Schlafstörungen

eine Rolle spielen.

Aspekte der Lärmverarbeitung spielen offenbar bei der z. T. sehr ambivalenten Wirkung von Lärm auf die Leistung bei geistiger Arbeit eine große Rolle. Unter experimentellen Bedingungen konnte einerseits bei Beaufschlagung mit weißem Rauschen von 55 dB schneller und gleichmäßiger gearbeitet werden als bei höheren Lärmbelastungen. In anderen Untersuchungen fanden sich dagegen bessere Leistungen bei höheren Lärmbelastungen. Dies wurde dahingehend interpretiert, daß Geräusche durch Ablenkung der Aufmerksamkeit zunächst die Leistung vermindern können. Kompensationsmechanismen vermögen aber einem Leistungsabfall entgegenzuwirken und als Überkompensation eventuell sogar einen Leistungszuwachs zu erzielen.
Eine Beeinflussung sogenannter physiologischer Reaktionen durch Lärm umfaßt eine sehr bunte Palette, wobei hier beispielhaft nur Veränderungen der Herzfrequenz oder des Blutdrucks genannt werden sollen. Es handelt sich im wesentlichen um unspezifische Reaktionen, die durch eine Vielzahl anderer Auslösungsmechanismen ebenfalls hervorgerufen werden können. Solche Veränderungen besitzen für sich allein keinen Krankheitswert; es handelt sich vielmehr um den Ausdruck einer normalen, im Reaktionsschema des Organismus vorgebildeten Reizantwort.
Eine eventuelle Beeinträchtigung des Schlafes als extraaurale Lärmwirkung ist dagegen wesentlich eindeutiger zu beurteilen. Diese Erfahrung des täglichen Lebens läßt sich auch unter experimentellen Bedingungen verifizieren. So konnten nicht nur eindrucksvolle Schlafverkürzungen, sondern über kontinuierlich aufgezeichnete Elektroenzephalogramme auch Verminderungen der Schlafqualität nachgewiesen werden. Unter diesen Gesichtspunkten sind die Immissionsrichtwerte, wie sie in der Technischen Anleitung zum Schutz gegen Lärm (TA Lärm) aufgeführt sind (s. Tab. 12.3), von praktischer umweltmedizinischer Bedeutung.

Tab. 12.3 **Immissionsrichtwerte nach TA Lärm in dB (A)**

	tags	nachts
Gebiete, in denen nur gewerbliche oder industrielle Anlagen und Wohnungen für Inhaber und Leiter der Betriebe sowie für Aufsichts- und Bereitschaftspersonen untergebracht sind	70	
Gebiete mit vorwiegend gewerblichen Anlagen	65	50
Gebiete mit gewerblichen Anlagen und Wohnungen	60	45
Gebiete, in denen vorwiegend Wohnungen untergebracht sind	55	40
Gebiete, in denen ausschließlich Wohnungen untergebracht sind	50	35
Kurgebiete, Krankenhäuser und Pflegeanstalten	45	35
Wohnungen, die mit der Anlage baulich verbunden sind	40	30

Ungewöhnliche Drücke

Dieter Szadkowski

Unter Umweltbedingungen spielen Situationen mit erniedrigtem Luftdruck im wesentlichen in der Luftfahrtmedizin eine Rolle. Zu nennen sind darüber hinaus Aufenthalte in Höhen über 2000 m über dem Meeresspiegel. Die durch den geringen Luftdruck bedingten Belastungen sind in diesen Fällen nahezu ausschließlich auf den reduzierten Sauerstoffpartialdruck zurückzuführen.

Physiologie und Pathophysiologie bei Tauchvorgängen

Eine Belastung durch Überdruck, wie er etwa beim Sporttauchen gegeben ist, kann dagegen zu durchaus ernsten, unter Umständen tödlichen akuten Zwischenfällen führen und auch chronische Erkrankungen induzieren. Beim Gerätetauchen muß der Druck der Atemluft in Abhängigkeit von der Tauchtiefe erhöht werden, um den Wasserdruck auf den Thorax auszugleichen. Nach dem Boyle-Mariotte-Gesetz wird das Gasvolumen bei steigendem Druck verkleinert. Derart verdichtete Luft weist eine erhöhte Viskosität auf, so daß bei größeren Tauchtiefen eine Erschwerung der Ventilation eintritt.
Gase sind in Flüssigkeiten und damit auch in Körperflüssigkeiten löslich. Mit zunehmender Tauchtiefe werden nach dem Henry-Dalton-Gesetz steigende Mengen der Gasbestandteile der Luft zunächst im Blut, allmählich auch im Gewebe gelöst. Sauerstoff folgt wegen seiner chemischen Reaktion mit dem Hämoglobin nicht dem Henry-Dalton-Gesetz. Entsprechend den Verhältnissen im Alveolarraum werden bei 1 bar Druckerhöhung etwa 98 ml Stickstoff pro Liter Blut gelöst. Während einer Dekompression, also beim Auftauchen, folgt das Freiwerden des gelösten Stickstoffs den gleichen Gesetzen. Erfolgt die Dekompression relativ langsam, so kann der freiwerdende Stickstoff sukzessiv abgeatmet werden. Bei einer zu schnellen Druckentlastung jedoch wird der Stickstoff intravasal und auch in den Geweben frei und bildet kleine Gasbläschen. Diese können zu Gasembolien führen und entsprechende klinische Erscheinungen auslösen.

Kompressionsphase

In Abhängigkeit von den Druckveränderungen während des Tauchvorgangs sind unterschiedliche und hinsichtlich einer eventuell erforderlichen Therapie grundsätzlich anders zu handhabende Erkrankungen möglich. Während der Druckerhöhung, also während des Abtauchens, können Barotraumen auf Grund von Druckunterschieden zwischen der Umgebung und den lufthaltigen Körperhöhlen ausgelöst werden. In Frage kommen in erster Linie das Mittelohr und die Nasennebenhöhlen, aber auch Barotraumen der Lunge. In der sogenannten Isopressionsphase eines Tauchvorgangs kann es zu einem Tiefenrausch als einer durch Stickstoff hervorgerufenen beginnenden Inertgasnarkose kommen.

Dekompressionsphase

Die weitaus meisten Druckluftunfälle entstehen in der Dekompressionsphase. Im Vordergrund steht dabei die bereits erwähnte Druckfallkrankheit, die auf unzureichende Austauchzeiten und auf das Freiwerden von Stickstoffbläschen in der Blutbahn oder im Gewebe zurückzuführen ist. Diese intravasalen Stickstoffbläschen führen letztlich zu Gasembolien. Für die Manifestation dieser Gasembolien sind vor allem die großen Gelenke Prädilektionsorte. Die akute Verlaufsform unmittelbar nach einem Dekompressionsunfall verursacht mit ihren ischämischen Nekrosen erhebliche Gelenkschmerzen (Bends). Die chronische Verlaufsform ist häufig eine Folge wiederholter Vernachlässigung der vollen Dekompressionsintervalle und führt meist zu röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen, nämlich subchondralen Sklerosen, Knochennekrosen und deformierenden Gelenkprozessen. Aber auch in anderen Organen werden solche Gasembolien beobachtet. Treten sie in der Kutis oder Subkutis auf, so rufen sie eine reaktive Rötung der Haut und kurzdauernde Sensibilitätsstörungen mit Parästhesien hervor (Taucherflöhe). Im Bereich des Gehirns und des Rückenmarks können schwere neurologische Ausfallerscheinungen ausgelöst werden. Partielle und totale Querschnittsläsionen sind beobachtet worden.

Therapie

Die Behandlung von Barotraumen und akuten Dekompressionserkrankungen ist grundsätzlich verschieden. Die therapeutischen Maßnahmen bei einem Barotrauma des Mittelohres oder der Nasennebenhöhle sollten sich im wesentlichen auf eine Infektionsprophylaxe beschränken. Bei Dekompressionszwischenfällen ist die Rekompression in einer Überdruckkammer die Therapie der Wahl.

Hypoxie

Dennis Nowak

Grundlagen

Hypoxie ist definiert als Herabsetzung des Sauerstoffgehalts im gesamten Organismus oder in bestimmten Körperregionen. Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten lassen sich unterscheiden:

- hypoxämische Hypoxie mit Erniedrigung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks bei erniedrigtem Sauerstoffgehalt der Außenluft (z. B. in großen Höhen), bei Lähmung des Atemzentrums oder der Atemmuskulatur, bei Störungen der Atemmechanik, des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses oder bei alveolokapillären Diffusionshindernissen
- anämische Hypoxie mit Herabsetzung der Sauerstofftransportkapazität durch Mangel an Erythrozyten (Anämie) oder funktionstüchtigem Hämoglobin (hypochrome Anämie), Fehlbildung von Hämoglobin (Sichelzellanämie) oder Unwirksamkeit von Hämoglobin (CO-Hämoglobin, Methämoglobin)
- ischämische zirkulatorische Hypoxie oder Stagnationshypoxie mit Beeinträchtigung der Gewebeperfusion durch Herzinsuffizienz oder Gefäßverschluß und
- zytotoxische Hypoxie mit Blockierung der Zellatmung durch Gifte wie beispielsweise Cyanid

Umweltbedingte Hypoxie

Bis in Höhen von ca. 100 km ist die Gaszusammensetzung der Atmosphäre (78 % Stickstoff, 21 % Sauerstoff, 0,9% Argon, ca. 0,1% andere Edelgase) gleich. Mit zunehmender Höhe halbiert sich der Barometerdruck etwa alle 5500 m. Da sich Gase in der Höhe umgekehrt proportional zum Druck ausdehnen (Boyle-Mariotte-Gesetz), gilt dieser Druckverlust in gleichem Maße für Sauerstoff (s. Tab. 12.4).

Tab. 12.4 **Temperatur (°C), Luftdruck (mmHg) und Sauerstoffpartialdruck (mmHg) in Abhängigkeit von der Höhe über dem Meeresspiegel (m)**

Höhe	Temperatur	Luftdruck	pO_2 inspiratorisch
0	15,0	760	159
500	11,7	716	150
1000	8,4	674	141
1500	5,2	634	133
2000	1,9	596	125
2500	–1,4	561	117
5500	–21,0	380	80
15000	–56,5	91	19
20000	–56,5	42	9

Tab. 12.5 **Sauerstoffpartialdruck (mmHg) und Sauerstoffsättigung (%) bei einem Gesunden und bei einem Patienten mit Hypoxie.**

	Normoxie			Hypoxie	
Höhe	pO_2 alv.	pO_2 art.	O_2- Sätt.	pO_2 art.	O_2- Sätt.
0	103	95	98	68	93
500	96	88	97	61	90
1000	91	83	96	56	86
1500	85	77	95	50	80
2000	79	71	94	44	78
2500	74	66	93	39	72
5500	48	40	72	–	–

Abkürzungen: alv. alveolär, art. arteriell, Sätt. Sättigung
Grundlage: Normoventilation mit einem pCO_2 von 40 mmHg auf Meereshöhe, konstante alveolo-arterielle pO_2-Differenz von 8 mmHg (gesund = Normoxie) bzw. 35 mmHg (Patient mit Hypoxie, exemplarisch arterieller pO_2 68 mmHg auf Meereshöhe)

Auf den fallenden Sauerstoffpartialdruck reagieren die Chemorezeptoren mit einer Anregung des Atemzentrums, so daß es zur Steigerung des Atemminutenvolumens mit verstärkter CO_2-Abatmung und respiratorischer Alkalose (Anstieg des pH-Werts) kommt, gleichzeitig steigt das Herzminutenvolumen. Die körperliche Leistungsfähigkeit kann bei Belastungen, die länger als zwei Minuten dauern und große Muskelgruppen einbeziehen, bereits ab etwa 1200 m Höhe beeinträchtigt sein; bei Ausdauersportarten läßt sich in etwa 1800 m Höhe eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit um ca. 10 % nachweisen (s. Tab. 12.5).

Hypoxie bei Flugreisen

Verkehrsflugzeuge fliegen, um Treibstoff zu sparen, oberhalb des Wettergeschehens in einer Höhe von etwa 9–11 km. Obwohl Kompressoren während des Flugs Außenluft ansaugen und in die Kabine drücken, ist der resultierende Kabinendruck während des Flugs stets niedriger als in Meereshöhe und entspricht beispielsweise bei einer Flughöhe von 10 km einem Luftdruck von etwa 1800–2300 m über dem Meeresspiegel. Bei gesunden Passagieren hat das keine klinische Bedeutung, da bei einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks von etwa 85 mmHg auf 60–70 mmHg die Sauerstoffsättigung nur um etwa 5 % sinkt. Dabei kommt es zu einer kompensatorischen Hyperventilation. Besteht jedoch bereits vor Reiseantritt eine respiratorische Insuffizienz, können der Sauerstoffpartialdruck und die Sauerstoffsättigung gefährlich absinken, da auch eine kompensatorische Steigerung der Ventilation durch ein eingeschränktes Ansprechen der Sauerstoffrezeptoren und durch eine pathologische Atemmechanik bei diesen Patienten vielfach nicht möglich ist.

Um bei hypoxischen Lungen- und Atemwegserkrankungen oder kardialen Erkrankungen den Abfall des Sauerstoffpartialdrucks unter Flugbedingungen vorherzusagen und um gegebenenfalls den zusätzlichen Sauerstoffbedarf zu ermitteln, soll vor Antritt der Reise im Lungenfunktionslabor eine Blutgasanalyse unter normobaren Hypoxiebedingungen erfolgen. Bei einer Sauerstoff-Langzeittherapie sind umfassende Voruntersuchungen vor Aufenthalt in großen Höhen oder vor Flugreisen erforderlich, vor allem um der Gefahr einer Hypoventilation mit Hyperkapnie vorzubeugen, die auftreten kann, wenn das zu erwartende Sauerstoffdefizit durch Sauerstoffinsufflation überkompensiert wird.

Ultraviolette Strahlung

Dennis Nowak

Grundlagen

Ultraviolette Strahlung entspricht dem Spektralbereich der elektromagnetischen Wellen, der sich in Richtung höherer Frequenzen (kleinerer Wellenlängen) an den blau-violetten Bereich des sichtbaren Lichts anschließt. Entsprechend der Wellenlänge und der biologischen Wirkung lassen sich

- UV A-Strahlung (315–400nm)
- UV B-Strahlung (280–315nm)
- UV C-Strahlung (100–280nm)

unterscheiden. Strahlung im UV B-Bereich kann zu Hautrötung und Sonnenbrand führen. UV A-Strahlung ist in ihrer erythemauslösenden Wirkung etwa 1000fach schwächer als UV B, kann jedoch ebenfalls ein Erythem hervorrufen (s. Plus 12.3). Zur Mittagszeit ist vor allem UV B besonders intensiv. Die erythemauslösende UV C-Strahlung wird weitestgehend von der stratosphärischen Ozonschicht absorbiert. Photosensibilität und Phototoxizität siehe Plus 12.3.

Klinisches Bild

UV B-Strahlung kann auf Grund ihrer Wirkung als Tumorinitiator und Promotor als komplettes Karzinogen angesehen werden. Langjährig vermehrte Sonnenbestrahlung führt zum gehäuften Auftreten von Basaliomen und spinozellulären Karzinomen. Das Auftreten von Melanomen korreliert vor allem mit der Häufigkeit von Sonnenbränden in der Kindheit, nicht so sehr mit der kumulativen Sonnenexposition. Bei stärkerer Hautpigmentierung ist die individuelle Toleranz gegenüber ultraviolettem Licht erhöht.

Langjährige UV-Lichtbelastung führt zur aktinischen Elastose (Altershaut); dabei wird kollagenes Bindegewebe der Unterhaut durch funktionell minderwertiges Bindegewebe mit elastotischen Fasern ersetzt. Betroffen sind neben Berufen mit starker Sonnenexposition auch Menschen mit ausgeprägter UV A-Belastung (Solarien).

Bei UV-exponierten Hautarealen kommt es zu einer lokalen

Immunsuppression über eine Induktion antigenspezifischer Suppressor-T-Lymphozyten. Klinische Bedeutung haben rezidivierende Herpeseruptionen im Gesichtsbereich (Gletscherbläschen) und die Abschwächung allergischer Kontaktreaktionen. Krankheitsbilder wie

- systemischer Lupus erythematodes
- Lupus erythematodes chronicus discoides
- Dermatomyositis

können sich unter ultravioletter Bestrahlung verschlechtern.

Prophylaxe

Zur Prophylaxe eignen sich bedeckende Kleidung und geeignete, im UV A- und UV B-Bereich wirksame Lichtschutzmittel mit einem Schutzfaktor über 15 nach DIN bzw. 20 nach FDA. Die Vermeidung von Sonnenbränden bei Kindern und Jugendlichen senkt das Melanomrisiko.

PLUS

12.3 Pathophysiologie der ultravioletten Strahlung

3 % der Strahlung unterhalb einer Wellenlänge von 300nm, 20 % der Strahlung unter 360nm und etwa 33 % der kurzwelligen Strahlung im sichtbaren Bereich erreichen die Basalzellschicht der Haut. Die kurzwellige UV B-Strahlung wird von Proteinen und Nukleinsäuren intensiv absorbiert. An der DNS kommt es zur Bildung von Pyrimidin-, insbesondere Thymin-Dimeren. Die Wirksamkeit der Exzisionsreparatur an der DNS ist für das Hautkrebsrisiko entscheidend. Bei Patienten mit Xeroderma pigmentosum, einem autosomal-rezessiv vererbten Reparaturdefekt, treten eine vorzeitige Alterung der Haut, spinozelluläre Karzinome und Melanome in den ersten zwei Lebensdekaden vermehrt auf.
Unter UV B-Einwirkung entstehen aus den Provitaminen Ergosterol bzw. 7-Dehydrosterol das Ergokalziferol (Vitamin D_2) und Cholekalziferol (Vitamin D_3). Sofern Sonnenschutzcremes verwendet werden, die UV B herausfiltern, kann es zur verminderten Vitamin-D_3-Bildung in der Haut kommen. Dieser Befund ist klinisch wahrscheinlich ohne Bedeutung.

Photosensibilität
Eine gesteigerte Photosensibilität (Lichtüberempfindlichkeit) kann unterschiedliche Ursachen haben. Primär ist zwischen phototoxischen und photoallergischen Mechanismen zu unterscheiden. Bei der (häufigeren) Phototoxizität fehlt im Gegensatz zur Photoallergie die Latenzzeit zwischen erster Exposition und Hautreaktionen, und meist ist eine höhere Strahlendosis (in der Regel UV-Strahlung) erforderlich. Die Effloreszenzen bestehen in verstärktem Sonnenbrand, Erythemen, Blasen und Pigmentierungen, während das Bild der Photoallergie eine ausgeprägtere Polymorphie aufweist.

Phototoxisch wirksame Medikamente
lokal

- Teer
- Furocumarine (in Pflanzen wie Bärenklau und Sellerie)

oral oder parenteral

- Tetrazykline
- Phenothiazine
- Griseofulvin
- Nalidixinsäure
- Furocumarine
- Furosemid
- Amiodaron
- Piroxicam

Photoallergen wirksame Substanzen einschließlich Medikamenten
lokal

- halogenierte Salizylanilide
- Ambrette Moschus
- Paraaminobenzoesäure

oral

- Tiaprofensäure
- Phenothiazin
- Hydrochlorothiazid
- Chinidin

Ionisierende Strahlung

Horst Jung

Von Anbeginn ist alles Leben auf dieser Erde einer kontinuierlichen Bestrahlung ausgesetzt. Diese rührt zum einen von der kosmischen Strahlung her, die aus dem Weltraum auf die Erde trifft. Zum anderen gibt es zahlreiche natürlich vorkommende radioaktive Elemente in Luft, Wasser und Gestein und somit in der gesamten Biosphäre, deren Strahlen sowohl direkt (terrestrische Strahlung) als auch nach Einatmen oder über die Nahrungsaufnahme auf den Menschen einwirken.

Grundlagen

Zu den ionisierenden Strahlen zählen elektromagnetische Wellenstrahlung (Röntgen- und Gammastrahlen) sowie leichte (Elektronen = Betastrahlen), mittelschwere (Protonen, Neutronen, Alphateilchen) und schwere Teilchenstrahlen. Ihre Energien, die im Bereich von keV oder MeV (eV = Elektronvolt) liegen, sind um ein Vielfaches größer als die chemischer Bindungen (z. B. beträgt die Energie einer C-H-Bindung 4,3 eV). Folglich können Elektronen aus Molekülen freigesetzt (Ionisation) und chemische Bindungen aufgebrochen (Radiolyse) werden. Hierdurch kommt es zu dauerhaften Veränderungen biologisch wichtiger Moleküle.

Energiedosis
Die Energiedosis bezeichnet die pro Masseneinheit absorbierte Strahlenenergie. Die SI-Einheit ist Joule pro Kilogramm (J/kg), die spezielle Einheit ist das Gray (Gy); es gilt 1 Gy = 1 J/kg.

Äquivalentdosis
Die Äquivalentdosis berücksichtigt darüber hinaus die unterschiedliche biologische Wirksamkeit der verschiedenen Strahlenarten. Dies geschieht durch den Strahlungs-Wichtungsfaktor w_R (R = radiation), mit dem die Energiedosis multipliziert wird. Die spezielle Einheit der Äquivalentdosis

ist das Sievert (Sv). Für Röntgen- und Gammastrahlen ($w_R = 1$) gilt 1 Gy = 1 Sv; für Alphateilchen und schwere Kerne ($w_R = 20$) gilt 1 Gy = 20 Sv.

Effektive Dosis

Der Begriff effektive Dosis wird benutzt, um die Risiken unterschiedlicher Teilkörperexpositionen miteinander zu vergleichen. Hierbei wird berücksichtigt, daß die gleiche Äquivalentdosis an den einzelnen Organen unterschiedliche Strahlenrisiken bedingt (s. Tab. 12.7).

Strahlenexposition

Die Strahlenexposition der Bevölkerung stammt aus natürlichen und zivilisatorischen Quellen (s. Tab. 12.6). Durch die kosmische und terrestrische Strahlung (0,3 bzw. 0,4 mSv) sowie durch den Zerfall natürlich radioaktiver Stoffe im Körper (0,3 mSv) erhält jeder Mensch eine annähernd homogene Ganzkörperexposition von durchschnittlich 1 mSv pro Jahr.
Ein weiterer bedeutender Anteil der natürlichen Strahlenexposition stammt vom Radon, einem radioaktiven Edelgas. Aufgrund seiner Mobilität gelangt es durch Erd- und Gesteinsspalten und den durchlässigen Untergrund in die freie Atmosphäre. Dort zerfällt es unter Emission von Alphastrahlung mit einer Halbwertszeit von 3,8 Tagen in kurzlebige Zerfallsprodukte. Die Radonkonzentration hängt stark von den geologischen und meteorologischen Gegebenheiten sowie von der Jahreszeit ab. Die Radioaktivität wird in Becquerel (Bq) gemessen; dabei entspricht 1 Bq einem Zerfall pro Sekunde. Im Mittel beträgt die Radonaktivität im Freien ca. 15 Bq/m^3. In Gebäuden liegt die Radonkonzentration deutlich höher; die Zerfallsrate beträgt im Mittel 50 Bq/m^3. Das Radon stammt überwiegend aus dem Gebäudeuntergrund, nur ein geringer Teil kommt aus dem Mauerwerk. Es hat nur eine geringe Radiotoxizität, da es im Körpergewebe nicht chemisch gebunden und angereichert wird. Dagegen sind seine kurzlebigen Zerfallsprodukte in der Innenraumluft fast vollständig an Staubpartikel angelagert. Diese werden in der Lunge abgeschieden. Insgesamt resultiert hieraus eine Jahresdosis im Bronchialepithel von 15–20 mSv und im Bereich des Lungenparenchyms von etwa 2–3 mSv. Vom Risiko her entspricht dies einer Ganzkörperbestrahlung mit ca. 1,4 mSv (effektive Dosis; s. Tab. 12.6). Man geht davon aus, daß 5–10% aller Lungenkarzinome durch Radon verursacht werden.
Durch die Anwendung radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlen in der Medizin erhält jeder Bundesbürger eine jährliche effektive Dosis von ca. 1,5 mSv. Der Großteil dieser Strahlenexposition stammt aus der Röntgendiagnostik. Da die Hälfte aller geröntgten Patienten älter als 65 Jahre ist, wirkt sich wegen der langen Latenzzeiten der strahleninduzierten Tumoren (s. u.) nur die Hälfte der genannten Dosis auf das Risiko aus, also 0,75 mSv pro Jahr. Man schätzt, daß etwa 1,5% aller Krebserkrankungen auf die Strahlenanwendung in der Medizin zurückzuführen sein könnten. Tabelle 12.6 zeigt, daß der überwiegende Anteil der Strahlenexposition des Menschen aus natürlichen Quellen stammt.

Tab. 12.6 **Strahlenexposition Bundesrepublik Deutschland 1994 (Quelle BMU 1995)**

Strahlenquelle	effektive Dosis (mSv/Jahr)
kosmische Strahlung	ca. 0,3
terrestrische Strahlung	ca. 0,4
inkorporierte natürlich radioaktive Stoffe	ca. 0,3
Inhalation von Radon in Wohnungen	ca. 1,4
Summe der natürlichen Strahlenexposition	**ca. 2,4**
medizinische Anwendung radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlen	ca. 1,5
Anwendung radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlen in Forschung, Technik und Haushalt	<0,01
berufliche Strahlenexposition	<0,01
Fallout von Kernwaffenversuchen	<0,01
kerntechnische Anlagen	<0,01
Unfall im Kernkraftwerk Tschernobyl	ca. 0,02
Summe der zivilisatorischen Strahlenexposition	**ca. 1,6**
gesamte Strahlenexposition	**ca. 4,0**

Strahlenschäden

Ausgangspunkt aller biologischen Strahlenschäden sind Strukturveränderungen der DNA. Besonders häufig treten Einzelstrangbrüche sowie abgespaltene oder modifizierte DNA-Basen auf, während Doppelstrangbrüche sowie lokale Häufungen mehrerer Schäden zwar seltener, doch biologisch besonders relevant sind. Der überwiegende Anteil (ca. 99,9%) der Schäden kann durch zelleigene Enzyme repariert werden. Diejenigen Schäden, die nicht oder falsch repariert werden, können zweierlei Folgen für die Zelle haben. Zum einen kann die betroffene Zelle ihre Fähigkeit zur Zellteilung verlieren, so daß sie anschließend zugrunde geht; dieser Zelltod ist mit Abstand der häufigste Effekt. Zum anderen kann es aber auch vorkommen, daß eine Zelle trotz Veränderung ihrer Erbinformation sich weiter teilen und damit die veränderten Eigenschaften auf ihre Nachkommen übertragen kann. Man spricht dann von einer Transformation oder Mutation der betreffenden Zelle. Diese beiden Typen von Zellreaktionen ziehen für den Menschen völlig unterschiedliche Arten von Strahlenrisiken nach sich.

Strahlenpathologie und Strahlensyndrom

Die Zellabtötung führt zu den sogenannten deterministischen Strahlenschäden. Hierzu gehören die akuten Schäden, wie das Erythem und die akute Strahlenkrankheit, die nichtkanzerösen Spätschäden, wie fibrotische Gewebeveränderungen, Trübung der Augenlinse und vorübergehende oder dauernde Sterilität sowie die teratogenen Schäden nach Bestrahlung in utero. Ein deterministischer Schaden tritt in dem bestrahlten Gewebe erst dann auf, wenn die Anzahl der durch Strahlung abgetöteten Zellen relativ groß ist, das heißt, wenn eine Schwellendosis überschritten wird. Oberhalb dieser Schwellendosis nimmt die Schwere des Strahlenschadens mit steigender Dosis zu. Die Dauer bis zum Auftreten der Symptome wird in erster Linie durch die Zellumsatzrate im betroffenen Gewebe bestimmt. Während bei Ganzkörperbestrahlung der Untergang der Knochenmarkstammzellen nach 2–3 Wochen im peripheren Blut deutliche Auswirkungen zeigt, führt bei höherer Strahlendosis der Ausfall der Stammzellen in den Krypten des Dünndarms bereits innerhalb von 10 Tagen zum Verlust des Epithels.

Strahlenrisiken

Entscheidend für die Gesundheitsgefährdung im Bereich niedriger Strahlendosen sind die stochastischen Strahlenschäden. Hierzu gehören Krebserkrankungen (nach Transformation) sowie vererbbare Defekte (nach Mutation). Bei

Erhöhung der Strahlendosis nimmt nicht die Schwere des Schadens zu, sondern die Häufigkeit. Man nimmt an, daß die Zunahme proportional zur Dosis und ohne Schwellenwert erfolgt. Vieles spricht für diese Annahme, streng bewiesen ist sie allerdings nicht.

Strahleninduzierte Krebserkrankungen

Unsere Kenntnisse über das Strahlenkrebsrisiko beim Menschen stammen aus langjährigen Beobachtungen großer Patientengruppen nach medizinischer Strahlenanwendung und aus Beobachtungen der Überlebenden der Atombombenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki. Die Ergebnisse aller Studien wurden von der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) zusammenfassend bewertet. Danach liegen für Erwachsene die mittleren Latenzzeiten für die strahleninduzierte Leukämie bei etwa 15 Jahren, für die übrigen Krebserkrankungen bei über 40 Jahren. Die organbezogenen Risikokoeffizienten sind in Tabelle 12.7 zusammengestellt.

Tab. 12.7 **Zusätzliches Lebenszeitkrebsrisiko (Mortalität) durch ionisierende Strahlen bei Ganzkörperexposition mit niedriger Einzeldosis (nach ICRP 1993)**

Gewebe	Risikokoeffizient (%/Sv)
rotes Knochenmark	0,5
Lunge	0,85
Dickdarm	0,85
Magen	0,7*
Brust	0,6*
Ösophagus	0,3
Blase	0,3
Leber	0,15
Ovar	0,1
Schilddrüse	0,08
Knochenoberfläche	0,05
Haut	0,02
übriger Körper	0,5
insgesamt	**5,0**

* modifiziert nach Jung 1995

Nach Ganzkörperbestrahlung ergibt sich ein Mortalitätsrisiko für alle Krebsarten von 5%/Sv. Das Leukämierisiko (nach Knochenmarkbestrahlung) beträgt 0,5%/Sv, also ein Zehntel des gesamten Krebsrisikos. Außerdem weisen die verschiedenen Organe höchst unterschiedliche Risikokoeffizienten auf. Wegen der Linearität der Dosiswirkungskurve kann das Risiko einer Ganzkörper- oder Teilkörperexposition durch einfache Multiplikation von Risikokoeffizient mit der betreffenden Strahlendosis ermittelt werden.
Beispielsweise bedingt eine Thorax-Aufnahme eine Lungendosis von etwa 0,3 mSv. Diese Dosis, mit dem entsprechenden Risikokoeffizienten aus Tabelle 12.7 multipliziert, ergibt ein Risiko für Lungenkrebs von 0,3 x 10^{-3} Sv x 0,85%/Sv = 0,00025%, das heißt, 400000 Thorax-Aufnahmen bedingen einen Todesfall durch Lungenkrebs. Lange Durchleuchtungszeiten, z. B. bei Schrittmacherimplantation, können effektive Dosen bis zu 100 mSv verursachen, was einem gesamten Krebsrisiko von 0,5% entspricht. Eine solch hohe Strahlenexposition ist nur dann zu rechtfertigen, wenn das Risiko der Erkrankung des Patienten deutlich höher liegt als das Strahlenrisiko.

Genetische Strahlenschäden

Bestrahlung bewirkt Mutationen in den Keimzellen, die zu vererbbaren Strahlenschäden führen. Das genetische Strahlenrisiko kann nur indirekt über Tierversuche ermittelt werden. Auf der Basis aller zugänglichen Informationen hat die ICRP die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerer genetischer Schäden auf 1%/Sv geschätzt. Das Risiko für die erste und zweite Generation beträgt jeweils 0,15%/Sv, für alle weiteren Generationen zusammen 0,7%/Sv.
Als Beispiel sei das genetische Risiko der natürlichen Strahlung abgeschätzt: Die jährliche Exposition der Keimzellen beträgt etwa 1 mSv (s. Tab. 12.6). Bei dreißigjährigen Eltern ergibt sich eine Gesamtdosis von 30 mSv pro Elternteil. Die Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit einem strahleninduzierten genetischen Defekt zu bekommen, beträgt somit 2 x 30 x 10^{-3} Sv x 0,15%/Sv = 0,01%. Im Vergleich zur spontanen Fehlbildungsrate von 2% ist der Beitrag der natürlichen Strahlenexposition von untergeordneter Bedeutung.
Nach erfolgter Exposition gibt es keine Möglichkeit der Therapie, um das Auftreten von Strahlenkrebs oder genetischen Schäden zu verringern. Deshalb besteht Strahlenschutz in der Prävention; unnötige Strahlenexpositionen sind zu vermeiden und erforderliche Expositionen so gering wie möglich zu halten.

Elektrische, magnetische und elektromagnetische Felder

Horst Jung

„Elektrosmog" ist ein von den Medien geprägter Begriff, der höchst unterschiedliche physikalische Phänomene umfaßt.

Statische elektrische Felder

Die Maßeinheit der elektrischen Feldstärke ist Volt pro Meter (V/m). Zwischen der negativ geladenen Erdoberfläche und der positiv geladenen Ionosphäre besteht ein natürliches elektrisches Feld von etwa 200 V/m, bei Gewittern bis 10 kV/m. Obwohl die Potentialdifferenz zwischen Zellinnerem und Umgebungsmilieu nur 10–100 mV beträgt, kommt es an der nur 8nm dicken Zellmembran zu der extrem hohen Feldstärke von 10^6V/m. In unmittelbarer Nähe elektrisch erregbarer Zellen können Feldstärken bis 200 V/m auftreten. An der Körperoberfläche liegen die vom Herzen oder Gehirn erzeugten Feldstärken im Bereich von bis zu 50 mV/m. Die biologischen Wirkungen äußerer elektrischer Gleichfelder sind gering, da das Feld nicht in das Innere des Körpers eindringt. Lediglich die Körperoberfläche wird elektrostatisch aufgeladen, was sich am auffälligsten durch das Sträuben der Haare zeigt.

Statische magnetische Felder

Statische Magnetfelder werden durch Gleichströme erzeugt. Die magnetische Flußdichte wird in Tesla (T) angegeben. Das Magnetfeld der Erde hat eine Stärke von etwa 40 µT. Bei industriellen Fertigungsverfahren können Magnetfelder bis zu

5 mT entstehen, während beim Betrieb eines Magnetresonanztomographen extreme magnetische Flußdichten bis zu 4 T angewandt werden. Biologische Wirkungen statischer Magnetfelder sind nicht nachgewiesen.

Niederfrequente elektrische und magnetische Wechselfelder

Der Frequenzbereich niederfrequenter Wechselfelder reicht bis 30 kHz (Kilohertz); eine Frequenz von 50 Hz ist bei der Stromversorgung üblich. Wenn ein elektrischer Strom fließt, tritt gleichzeitig ein Magnetfeld auf. Unter Hochspannungsfreileitungen von 380 kV erreicht die elektrische Feldstärke 5 kV/m und die magnetische Flußdichte bis 15 µT; in 50 m Entfernung reduzieren sich diese Werte auf ein Fünftel. Die Grenzwerte für die Bevölkerung bei Dauerbelastung betragen 5 kV/m für die elektrische Feldstärke und 100 µT für die magnetische Flußdichte. Die Meßwerte für Haushaltsgeräte liegen deutlich unter diesen Grenzwerten (siehe Tabelle 12.8).

Tab. 12.8 **Meßwerte elektrischer Feldstärken (V/m) und magnetischer Flußdichten (µT) bei einigen Haushaltsgeräten im Abstand von 30 cm**

Haushaltsgerät	V/m	µT
Bügeleisen	120	0,12–0,3
Kühlschrank	120	0,01–0,25
Farbfernseher	60	0,04–2
Staubsauger	50	2–20

Biologische Wirkungen

Biologische Wirkungen von Magnetfeldern können dadurch entstehen, daß sie auf die im Körper natürlich vorhandenen elektrischen Ladungsträger einwirken und innere Körperströme induzieren. Von Natur aus gibt es bereits solche Körperströme, die in vielen Organen Stromdichten von etwa 1 mA/m^2 (Milliampere pro Quadratmeter) erreichen; in Herz und Gehirn treten teilweise bis 10 mA/m^2 auf. Elektrische Felder hingegen dringen nicht in den Körper ein. Akute Gesundheitsgefahren durch elektrische und magnetische Felder sind auszuschließen, wenn die felderzeugte Körperstromdichte auf Dauer nicht größer als 2 mA/m^2 ist. Dies wird durch die genannten Grenzwerte von 5 kV/m und 100 µT gewährleistet.
Bei Zunahme der induzierten Körperstromdichten nehmen die biologischen Wirkungen zu (SSK 1994):

bis 1 mA/m^2
keine gesicherten biologischen Effekte (Bereich der natürlichen Stromdichten in den meisten Organen)

1–10 mA/m^2
Berichte über subtile biologische Veränderungen (zum Teil nur innerhalb bestimmter Frequenzbereiche) wie Veränderungen von Transkription, Kalziumfluß, Melatoninproduktion (Bereich der natürlichen Stromdichten in Herz und Gehirn); Relevanz dieser Beobachtungen für den Gesundheitsschutz bisher nicht geklärt

10–100 mA/m^2
gut bestätigte Effekte, wie Änderung von Protein- und DNA-Synthese, sowie Enzymaktivitäten, Konzentrationsveränderung von Ionen, Metaboliten und Wirkstoffen. Deutliche visuelle (Magnetosphene) und mögliche nervöse Effekte; Berichte über beschleunigte Knochenbruchheilung

100–1000 mA/m^2
Veränderung in der Erregbarkeit des zentralen Nervensystems und in den Reizwirkungen im erregbaren Gewebe; Gesundheitsgefahren möglich

über 1000 mA/m^2
Extrasystolen und Herzkammerflimmern, akute Gesundheitsschäden

Seit 1979 wurden mehr als 35 epidemiologische Untersuchungen durchgeführt, um festzustellen, ob Menschen, die über längere Zeit dem Einfluß schwacher elektromagnetischer Wechselfelder ausgesetzt waren, häufiger an Krebs erkranken. Einige dieser Studien haben statistisch signifikante Ergebnisse erbracht, in der Mehrzahl war ein Resultat nicht zu sichern. Die Fallzahlen der aufgetretenen Erkrankungen waren stets relativ gering. Auch lagen die induzierten Körperstromdichten etwa 100–1000mal niedriger als die im Körper selbst natürlicherweise vorkommenden Ströme. Somit ist derzeit eine krebserzeugende Wirkung von schwachen elektromagnetischen Feldern nicht nachgewiesen.

Hochfrequente elektromagnetische Felder

Zur hochfrequenten elektromagnetischen Strahlung, kurz HF-Strahlung genannt, gehören die Radiowellen (30 kHz–300 MHz) und die Mikrowellen (300 MHz–300 GHz). Mobilfunkgeräte arbeiten im Frequenzbereich von 400 MHz–1,8 GHz. Die Quantenenergie der Mikrowellen liegt bei 10^{-3}–10^{-5}eV, die der Radiowellen noch niedriger. Im Gegensatz zu den ionisierenden Strahlen reicht diese Energie bei weitem nicht aus, um molekulare Veränderungen hervorzurufen. HF-Felder üben Kraftwirkungen auf elektrisch geladene (Ionen) und polarisierte Moleküle (insbesondere Wasser) aus. Die Ionen und Moleküle schwingen im Takt der angelegten Frequenz und erzeugen hierbei über Reibung Wärme. Die vom Körper aufgenommene Strahlungsleistung wird durch die spezifische Absorptionsrate (SAR) ausgedrückt, ihre Maßeinheit ist Watt pro Kilogramm (W/kg).
SAR-Werte von 1–4 W/kg, gemittelt über den ganzen Körper, führen bei Menschen innerhalb von 30 min zu einer Temperaturerhöhung von etwa 1 °C. Zum Schutz von beruflich exponierten Personen wurden 0,4 W/kg als Grenzwert festgelegt. Das ist nur ein Bruchteil dessen, was ein gesunder Mensch unter normalen Bedingungen verkraftet. Für die allgemeine Bevölkerung wurde international ein SAR-Basisgrenzwert von 0,08 W/kg festgelegt. Dieser Grenzwert gilt für Dauerbelastung und sollte auch für empfindliche Personengruppen wie Säuglinge, ältere Menschen und Kranke einen ausreichenden Schutz vor Gesundheitsschäden bieten.
Bei Mobilfunkgeräten wird die HF-Energie in Kopfnähe abgestrahlt. Hier ist insbesondere das Auge zu schützen, da es wenig durchblutet wird und die Wärme schlecht abführen kann. Deshalb sind bei Mobiltelefonen die Spitzenleistungen auf 2 W im D-Netz und 1 W im E-Netz begrenzt.
In der Diskussion um gesundheitliche Wirkungen von HF-Strahlen wird über verschiedene Beobachtungen berichtet, wie Änderungen des Schlafverhaltens, der Gehirnströme oder der Hormonproduktion. An Zellkulturen wurden Veränderungen der Kalziumkonzentration gemessen. Ähnlich wie bei den niederfrequenten Feldern wird auch für HF-Strahlen über mögliche Krebsauslösung diskutiert. Doch können aus den bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen bei Einhaltung der festgelegten Grenzwerte gesundheitliche Auswirkungen nicht abgeleitet werden.

12.3 Erkrankungen und Beeinträchtigungen durch natürliche und zivilisatorische Belastung der Umweltmedien

Wasser

Ralf Wegner

Wasser wirkt unmittelbar auf die Gesundheit des Menschen ein. Durch Trinken verkeimten Wassers sterben jährlich Hunderttausende, vor allem Kinder in Entwicklungsländern. Akute Erkrankungen durch chemische Stoffe im Wasser sind demgegenüber rar. Diskutiert wird, welche möglichen gesundheitlichen Auswirkungen über lange Zeit aufgenommene geringe Dosen potentiell toxischer oder kanzerogener Substanzen im Trinkwasser, aber auch im Fluß- und Seewasser haben. Eine erhöhte chemische Kontamination des Fluß- und Seewassers über Abwassereintrag und Eintrag über Luftverschmutzung belastet beispielsweise bei erhöhtem Fischkonsum den Menschen als Endverbraucher.

Trinkwasser

Grenzwerte für chemische Stoffe im Trinkwasser sind in der Trinkwasserverordnung festgeschrieben (s. Tab. 12.9).

Tab. 12.9 **Grenzwerte für ausgewählte chemische Stoffe im Trinkwasser** (TrinkwV, Stand 1996)

Stoff	µg/l
Aluminium	200
Arsen	10
Blei	40
Cadmium	5
Fluorid	1500
Kupfer	3000
Nitrat	50000
Nitrit	100

Metalle und Metalloide

Wasserleitungen aus Blei geben wegen der Bildung einer carbonathaltigen Schutzschicht nur in geringem Umfang Blei an das Trinkwasser ab, trotzdem kann Wasser mit niedrigem pH diese Schutzschicht und damit auch das Blei lösen. So finden sich bei Kindern, die in ostdeutschen Altbauten wohnen, etwa um ein Drittel höhere Blutbleispiegel als bei Vergleichsgruppen; dabei werden Bleikonzentrationen von > 100 µg/l Blut, die nach einigen Veröffentlichungen mit einer verzögerten frühkindlichen Entwicklung korrelieren, durchaus erreicht.
Unter Berücksichtigung des Wasserkonsums von Risikogruppen wird eine Herabsetzung des Grenzwerts für Blei im Trinkwasser auf 10 µg/l angeregt. Auf die Möglichkeit einer schweren Metallintoxikation durch Genuß fruchtsäurehaltiger Getränke, unter anderem aus bleiglasierten Krügen oder kadmierten Behältern, ist hinzuweisen, denn Fruchtsäuren lösen die Metalle.
Trinkwasser aus Gegenden mit übersäuerten Böden oder aus vulkanischen Regionen können vermehrt Aluminium enthalten. Eine in diesem Zusammenhang diskutierte Zunahme des Morbus Alzheimer ist aber wissenschaftlich nicht abgesichert.
Stark übersäuertes Trinkwasser kann aus Kupferleitungen vermehrt Kupfer freisetzen. In Einzelfällen soll ein erhöhter Kupfergehalt im Trinkwasser zu frühkindlichen Leberzirrhosen geführt haben. Neben einer erhöhten Kupferaufnahme wird ursächlich aber auch ein genetischer Defekt diskutiert.
In einigen außereuropäischen Ländern ist das Grund- und damit das Trinkwasser stark Arsen-belastet. Überschreitungen bis zum 1000fachen des nach der hiesigen Trinkwasserverordnung Zulässigen wurden erreicht. Todesfälle und u. a. schwere arsenbedingte Hautveränderungen sind beschrieben. Besonders betroffen sind Bangladesh, Gebiete in Indien und Mexiko.

Huminsäuren, Nitrat, Nitrit und Pestizide

Regelmäßiges Trinken von Wasser aus flachen Brunnen, aber auch von Wasser aus Gesteinen wie Schiefer kann beim Menschen mit einer erhöhten Strumafrequenz einhergehen. Als strumigen haben sich in Schiefergestein und Hochmooren angereicherte Huminsäuren und Nitrat erwiesen. Huminsäuren binden einerseits Jod und verhindern andererseits die Resorption von Jod aus dem Darm; Nitrat hemmt kompetitiv die Jodaufnahme in der Schilddrüse.
Die Nitratbelastung der Grund- und Oberflächenwasser ist vor allem auf landwirtschaftlichen Eintrag zurückzuführen (stickstoffhaltige Düngemittel, Gülleausbringung). Brunnenwasser in stärker landwirtschaftlich genutzten Bereichen können im Einzelfall den in der Trinkwasserverordnung (s. Tab. 12.9) festgelegten oberen Grenzwert erheblich überschreiten.
Eine nennenswerte Nitritbelastung des Trinkwassers besteht in der Regel nicht, die endogene Reduzierung von Nitrat zum Nitrit durch Speichelkeime und die anschließende Nitrosaminbildung über Kontakt zu nitrosierbaren Aminen aus der Nahrung im Magen-Darm-Trakt ist aber wegen der möglichen kanzerogenen Wirkung der Nitrosamine von gesundheitlicher Bedeutung. So wird ein erhöhter Nitratgehalt des Trinkwassers mit einem leichten Anstieg von Magen- und Prostatakrebs in Zusammenhang gebracht. Eine erhöhte Nitrat- und Nitritbelastung des Trinkwassers kann außerdem bei Säuglingen zu einer toxischen Methämoglobinbildung (Blausucht) führen, vor allem bei Dyspepsieneigung. Das Risiko ist heutzutage aber eher gering.
Für Pestizide im Trinkwasser sieht die Trinkwasserverordnung aus vorsorglichen gesundheitlichen Gründen (Minimierungsgebot) einen niedrigen Grenzwert von 0,1 µg/l für Einzelstoffe und von 0,5 µg/l insgesamt für alle Pestizide vor. Gesundheitliche Störungen durch geringe Pestizidbelastungen des Trinkwassers wurden bisher nicht beobachtet.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Chlor und Fluor

Die Chlorierung von Trinkwasser ist wegen der Abtötung vorhandener Krankheitserreger unverzichtbar. Ein möglicherweise leicht erhöhtes Risiko für Blasen- und Rektumkrebs (durch Chlorverbindungen wie Trihalomethane, Haloazetate und Haloaldehyde) tritt demgegenüber in den Hintergrund. Einige Länder kennen zur Kariesprophylaxe die Fluorierung des Trinkwassers. Berichte über Knochendichteminderungen und eine Häufung von Hüftfrakturen bei älteren, durch Trinkwasser fluoridexponierten Personen sind widersprüchlich. Bei Einhaltung des in der Trinkwasserverordnung festgelegten Grenzwertes für Fluorid ist eine Gesundheitsgefährdung nicht zu befürchten.

Asbest

Mit dem Trinkwasser oral aufgenommene Asbestfasern durch Verwendung asbestzementhaltiger Wasserrohre führen nach bisherigen Kenntnissen nicht zu einem erhöhten Krebsrisiko.

Schwimmbäder

Das Wasser öffentlicher Schwimmbäder muß regelmäßig desinfiziert werden. Die dabei eingesetzten Desinfektionsmittel wirken potentiell reizend. Über die Auslösung asthmatischer Beschwerden bei sensitiven Schwimmern in stärker chlorierten Schwimmhallen wird berichtet. Sich nach Desinfektion mit Chlor bildende Haloforme (Trihalogenmethane) können bei Schwimmern zwar in Blut und Harn nachgewiesen werden, die Konzentrationen dieser Stoffe sind toxikologisch aber unbedenklich. Im Gegensatz zu chloriertem Wasser führte eine ersatzweise mit Brom vorgenommene Desinfektion häufiger zu einer Dermatitis.

Fluß- und Seewasser

Die Aufnahme von Schwermetallen und von zur Kumulation neigenden Organochlorverbindungen aus Fluß- oder Seewasser ist bei vermehrtem Konsum von Fisch und Meeresfrüchten relevant. Höhere Belastungen durch organisch gebundenes, aber auch anorganisches Quecksilber und Arsen sind möglich. Die Quecksilberaufnahme über die Nahrungskette ist bei regelmäßigen Fischessern erheblich.
Das in den 50er Jahren in Japan beobachtete Minamata-Syndrom mit z.T. tödlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems war auf die industrielle Einleitung von Quecksilber ins Meer (Minamata-Bucht) zurückzuführen. Von solchen Ausnahmen abgesehen, sind gesundheitliche Veränderungen durch den Verzehr schwermetallbelasteter Fische bisher nicht gesichert. Es besteht ganz im Gegenteil eine negative Korrelation zwischen der Häufigkeit des Fischessens und der Mortalität, vor allem durch Herz-Kreislauferkrankungen, infolge vermehrter Aufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren.
Ostseefische sind mit Organochlorverbindungen (polychlorierte Biphenyle (PCB), Dioxine und Furane) mehr belastet als Nordseefische. Der häufige Verzehr fettreicher Ostseefische führt zu höheren Gewebekonzentrationen dieser Stoffe und möglicherweise zu einer leichten Erhöhung der Magen- und Hautkrebsinzidenz; kausal ist auch Arsen nicht auszuschließen. Wegen der protektiven Wirkung auf die Herz-Kreislaufmortalität ist vom Konsum fettreicher Ostseefische bisher aber nicht abzuraten. Auch vereinzelte Berichte über Immunstörungen nach regelmäßigem Konsum höher chlororganisch (PCB, Pestizide) belasteter Fische einerseits sowie über die östrogene Wirkung von anthropogen in das Wasser eingetragenen Substanzen (DDT, PCB oder Bisphenol A) sind nicht ausreichend, um eine Einschränkung des Fischkonsums zu empfehlen.
Auch andere Lebensmittel können durch Flußwasser chemisch belastet sein, beispielsweise in südlichen Ländern als Folge der Berieselung von Anpflanzungen mit Flußwasser. So wurden ab Ende der 40er Jahre bei japanischen Frauen aufgetretene schwere Osteomalazien (Itai-Itai-Syndrom) auf den langjährigen Genuß von cadmiumhaltigem Reis und Wasser zurückgeführt. Die Ursache waren Cadmiumeinleitungen einer stromaufwärts der Reispflanzungen gelegenen Zinkmine.

Boden

Ralf Wegner

Gesundheitsgefahren bestehen vordringlich durch Aufnahme von Mikroorganismen wie Clostridien. Hundekot, besonders auf Spielplätzen, ist ein weiteres Problem. Gefährdungen durch Kontakt zu chemisch belastetem Boden sind in Einzelfällen zwar möglich (orale Aufnahme bei spielenden Kleinkindern), in der Regel sind diese aber als gering einzustufen. Chemische Belastungen von als Nahrung dienenden Pflanzen entstehen zumeist aerogen und weniger durch Resorption über Wurzeln. Darüber hinaus werden zahlreiche organische Chemikalien von Bodenbakterien abgebaut. Gesetzliche Grenzwerte für Bodenkontaminationen gibt es, abgesehen von der Klärschlammverordnung, bisher nicht.

Stadtboden, Spielplätze

Diskutiert werden Zusammenhänge zwischen umweltbedingter Bleibelastung und der Intelligenzentwicklung bei Kindern. Vor allem in den USA sind erhöhte Bleiwerte im Boden mancher Stadtviertel (Slums) als Ursache für einen Entwicklungsrückstand dort aufwachsender Kinder vermutet worden. Quelle der Bodenbelastung sind dort offenbar weniger Kraftfahrzeugemissionen (wie vor Reduzierung des Bleigehalts im Benzin etwa in Deutschland) als vielmehr Auswaschungen bleihaltiger Farben von Dächern, Simsen und gestrichenen Fensterrahmen. Unter Berücksichtigung der gewöhnlichen Aufnahme von Metallen bei dreijährigen Kindern wurden (gesetzlich nicht verbindliche) Grenzwerte für Metallkonzentrationen in Böden (beispielsweise von Spielplätzen) hergeleitet (s. Tab. 12.10), bei deren Überschreitung aus gesundheitlicher Sicht bodenbezogene Maßnahmen angezeigt sind.
Eine Gefährdung durch chlororganische Belastungen des Bodens besteht in der Regel nicht. So zeigten selbst Personen, die auf Sport- und Spielplätzen mit hohen Gehalten an polychlorierten Dibenzodioxinen (PCDD) und -furanen (PCDF) im Deckschichtmaterial u.a. Sport getrieben hatten, keine auffällig erhöhten Werte dieser Stoffe im Blutfett.

Tab. 12.10 **Vorgeschlagene tolerable Schadstoffkonzentrationen im Boden**
(Trockensubstanz, Beprobungstiefe bis 30 cm, nach Liebl et al.: Gesund.-Wes. 56 [1994] 253–262)

Metall	mg/kg
Arsen	50
Blei	300
Cadmium	15
Chrom	100
Kupfer	1500
Nickel	300
Quecksilber	10
Zink	2000

Land- und Kulturboden

Belastungen von Nutzpflanzen, beispielsweise Gemüse, durch Schwermetalle entstehen eher durch Luftverunreinigungen als durch eine Kontamination des Bodens (Verhältnis ca. 95 : 5); nur Cadmium wird vermehrt über die Wurzeln resorbiert, wobei eine starke pH-Abhängigkeit besteht. Bei einigen wildwachsenden Pilzen ist eine Cadmiumakkumulation bekannt.
Das Aufbringen von Klärschlamm auf landwirtschaftlich oder gärtnerisch genutze Böden ist verboten, wenn die in der Klärschlammverordnung festgelegten Grenzwerte für Schwermetalle oder Organochlorverbindungen (PCB, PCDD, PCDF) überschritten werden.
Böden können mit polychlorierten Dibenzodioxinen und -furanen durch Staubniederschlag kontaminiert werden. Eine erhöhte Belastung mit diesen Stoffen im menschlichen Körper, vor allem im Blutfett, konnte bei Menschen, die diese Böden gärtnerisch bearbeiten oder dort gezogenes Gemüse essen, nicht festgestellt werden.
In die Beurteilung der Bodenqualität sind außerdem natürlich vorkommende radioaktive Stoffe wie Radon sowie radioaktiver Fallout einzubeziehen. Nach der Katastrophe von Tschernobyl waren vor allem Waldpilze belastet. Erionit, ein natürlich vorkommender Faserstoff in manchen Böden in der Türkei, ist für den Menschen kanzerogen; in diesen Gegenden treten gehäuft Mesotheliome auf.

Altlastengebiete, Hausmülldeponien

Böden früherer Fabrikgelände, Gaswerke oder chemischer Betriebe sind in unterschiedlicher Tiefe teilweise mit über 10%igem Anteil an Substanzen wie Cyaniden, Mineralölen und anderen Kohlenwasserstoffgemischen belastet. Eine Gefährdung der Bevölkerung geht von den meist chemisch komplex oder physikalisch gebundenen Stoffen in der Regel nicht aus.
Bewohner von Gebäuden, die über ehemaligen Hausmülldeponien errichtet wurden, können durch Methanausgasungen gefährdet sein. Zwar ist Methan selbst kaum toxisch, doch besteht Explosionsgefahr durch ein Methan-Luft-Gemisch, das sich zum Beispiel im Keller eines Wohnhauses bildet (untere Zündgrenze bei einem Methananteil der Luft von etwa 5%). Ausgasungen von anderen Chemikalien wie aliphatischen Kohlenwasserstoffen erreichen in der Regel keine toxischen Konzentrationen. Belastungen sind jedoch in Einzelfällen nicht auszuschließen, beispielsweise durch chlor- oder schwefelhaltige Verbindungen sowie durch Toluol. Umfangreiche Untersuchungen bei Bewohnern einer Siedlung, die jahrelang auf einem Spülfeld mit erheblichen Bodenbelastungen durch Schwermetalle, Arsen und chlororganische Verbindungen (Dioxine, Furane) gewohnt hatten, ergaben insgesamt keine erhöhten inneren Belastungen mit diesen Stoffen. Eine erhöhte Aufnahme chlororganischer Verbindungen war nur bei den Bewohnern festzustellen, die neben ihren Häusern Hühner gehalten und regelmäßig deren Eier verzehrt hatten. Gesundheitliche Störungen, die sich eindeutig auf die Belastung zurückführen ließen, fanden sich nicht, insbesondere nahmen Krebserkrankungen nicht zu.

Luft

Dennis Nowak

Die Lunge ist gegenüber potentiellen Schadstoffen aus dem Umweltbereich stärker exponiert als jedes andere Organ. Zum Schutz vor Belastungen durch Stoffe in der Atemluft sind Grenz- und Richtwerte für Arbeitsplatz- und Außenluftbelastungen erlassen worden; siehe Schadstoffgrenz- und -richtwerte. Die maximalen Arbeitsplatz-Konzentrationen (MAK-Werte) sind in aller Regel um ein Vielfaches, teilweise um Zehnerpotenzen höher als die umweltmedizinisch definierten Richtwerte. MAK-Werte sollen sicherstellen, daß die Gesundheit am Arbeitsplatz durch die Einwirkung von Gasen, Dämpfen oder Schwebstoffen nicht beeinträchtigt wird. Richtwerte für die Außenluft sollen dagegen einen Schutz auch für besonders empfindliche Bevölkerungsgruppen bei kontinuierlicher und lebenslanger Belastung sichern; daher gehen in die Festlegung umweltmedizinischer Richtwerte Sicherheitsfaktoren ein.

Anorganische Gase

Umweltmedizinisch wesentliche anorganische Gase sind Schwefeldioxid, Stickstoffdioxid und Ozon sowie Kohlenmonoxid, Kohlendioxid, Schwefelwasserstoff und Ammoniak.

Schwefeldioxid (SO_2)

Vorkommen und Konzentration

Die wichtigsten anthropogenen Quellen für Schwefeldioxid-Emissionen sind Kohle- und Erdölverbrennung, Erzaufbereitung und Zellstoffherstellung. Während austauscharmer Wetterlagen (Inversionslagen) wird die Immissionskonzentration im wesentlichen durch den Betrieb von Einzelfeuerungsanlagen, den Hausbrand, bestimmt. In den Industrieländern liegen die Quellen der Schwefeldioxid-Belastung somit ganz überwiegend in der Außenluft, wobei die Konzentrationen im Winter in der Regel höher sind als im Sommer. Schwefeldioxid ist ein Leitschadstoff für den Wintersmog.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Eine arbeitsbedingte SO_2-Exposition kommt in Buntmetallhütten und -gießereien sowie in der Sulfitzellulose- und Papierherstellung vor. Durch den Rückgang des Betriebes von Einzelöfen sowie den Einbau von Rauchgasentschwefelungen bei Großfeuerungsanlagen konnten in den letzten Jahren die Außenluftkonzentrationen von Schwefeldioxid in den Industrieländern um bis zu 70% reduziert werden (s. Abb. 12.1). Zur Geschichte der Smog-Entwicklung siehe Plus 12.4.

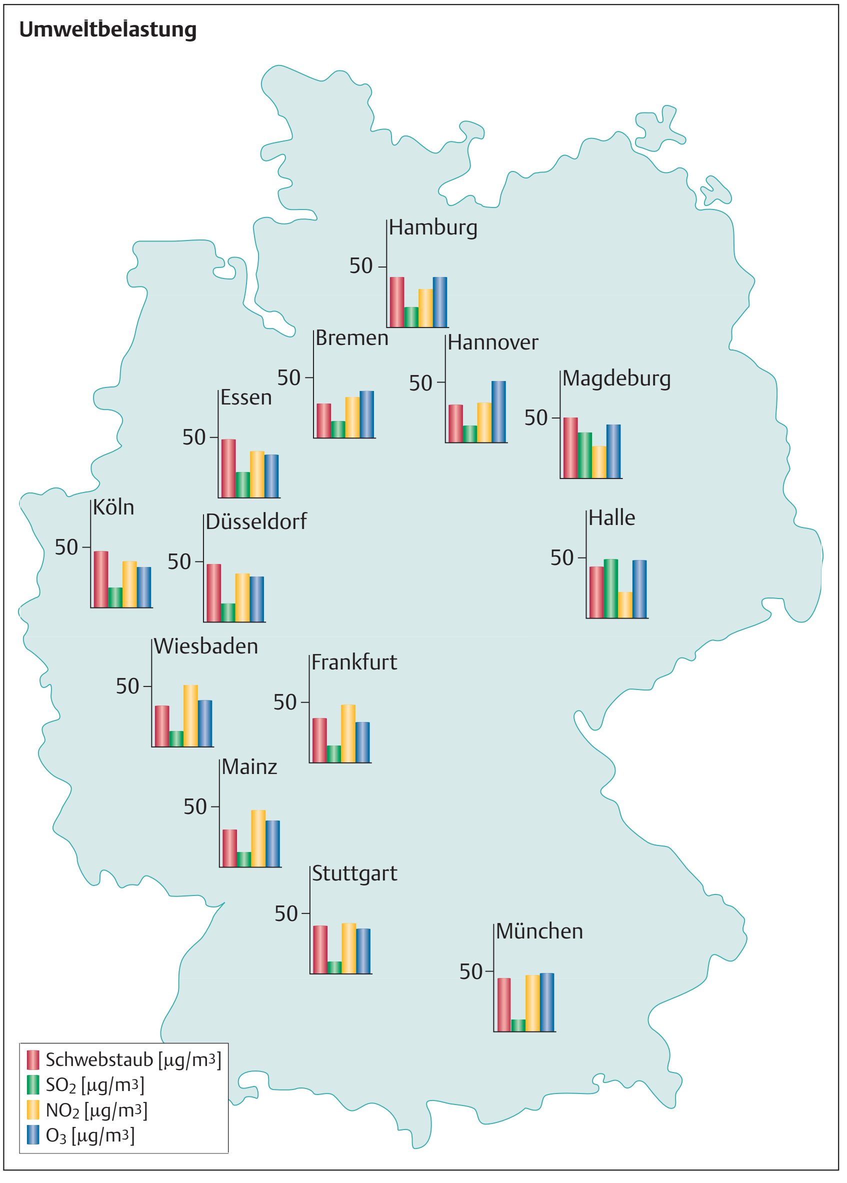


Abb. 12.1 Belastung deutscher Großstädte mit Schwebstaub, Schwefeldioxid, Stickstoffdioxid und Ozon (Jahresmittelwerte 1994)

Wirkungsmechanismus

Schwefeldioxid wird auf der epithelialen Flüssigkeitsschicht der Atemwege (englisch: epithelial lining fluid) rasch gelöst. Die Resorption erfolgt über die Schleimhäute der oberen und, vor allem bei erhöhtem Atemminutenvolumen, der unteren Atemwege. Abhängig vom pH-Wert reagiert Schwefeldioxid mit Wasser und Sauerstoff, wobei schweflige Säure, Sulfite, Bisulfite und Sulfate entstehen, die sich teilweise in der epithelialen Flüssigkeitsschicht lösen, teilweise an eingeatmete Partikel binden. Die durch Schwefeldioxid induzierte entzündliche Zellreaktion löst eine Bronchokonstriktion aus, die medikamentös durch β-Sympathikomimetika, Cromoglycinsäure, Nedocromil und Theophyllin aufgehoben werden kann. Reaktion der Atemwege auf SO_2 siehe Plus 12.4.

Epidemiologie

Internationale Studien ergeben Hinweise, daß in nachhaltig SO_2-belasteten Gebieten Atemwegssymptome häufiger auftreten als in weniger belasteten. Auch zeigt sich ein ungünstiger Schwefeldioxid-Einfluß auf die Lungenfunktion. Querschnitts- und Längsschnittuntersuchungen, die an großen Kollektiven in Europa durchgeführt wurden, zeigen ebenfalls einen ungünstigen Effekt einer kurz- oder längerdauernden SO_2-Belastung auf spirometrische Parameter, Häufigkeiten von Krankenhauseinweisungen und Sterblichkeit hin. Bemerkenswert ist, daß sich solche Assoziationen auch außerhalb eigentlicher Smogepisoden recht durchgängig nachweisen lassen. Nach der Öffnung der innerdeutschen Grenze durchgeführte deutsch-deutsche Vergleichsuntersuchungen ergeben eine erhöhte Häufigkeit für Bron-

chitis im Kindesalter in hochbelasteten Gebieten Ostdeutschlands. Bei Erwachsenen zeigt sich allerdings kein Hinweis einer ungünstigen Wirkung chronisch erhöhter Schwefeldioxid-Konzentrationen auf Lungenfunktionsparameter einschließlich der unspezifischen Reaktivität der Atemwege sowie auf Sensibilisierungsraten gegenüber ubiquitären Allergenen (s. Plus 12.4).

Gesundheitliche Relevanz

In Mitteleuropa scheint die langfristige erhöhte Belastung mit Schwefeldioxid in geringem Umfang zur respiratorischen Morbidität und zur täglichen Mortalität beizutragen. Hierfür kann nach heutigem Wissensstand neben der SO_2-Belastung auch die vielfach mit einer erhöhten SO_2-Belastung einhergehende Partikelbelastung mitverantwortlich sein (s. Staubniederschläge und Schwebstaub). Präventivmaßnahmen zur Minderung der SO_2-Belastung bestehen im wesentlichen darin, die Verwendung schwefelhaltiger Brennstoffe einzuschränken und eine wirksame Rauchgasentschwefelung vorzunehmen.

Stickstoffdioxid (NO_2)

Vorkommen und Konzentrationen

Verantwortlich für die Belastung der Außenluft durch Stickstoffdioxid sind vor allem Fahrzeugabgase mit zwei tageszeitlichen Gipfeln, die dem morgendlichen und nachmittäglichen Berufsverkehr entsprechen. Stickstoffdioxid kann als Leitschadstoff der kraftfahrzeugbedingten Außenluftverunreinigung angesehen werden; hinzu kommen NO_2-Emissionen fossiler Brennstoffe wie beispielsweise aus Heizkraftwerken.

In Innenräumen entsteht NO_2 im wesentlichen durch den Betrieb von Gasgeräten wie Herden und Thermen, es akkumuliert bei unzureichender Entlüftung. Die in der Außenluft vorhandene Grundbelastung an NO_2 ist ebenfalls für die Höhe der NO_2-Konzentration in der Innenraumluft von Bedeutung. Eine arbeitsbedingte Exposition gegenüber Stickoxiden tritt bei Schweißarbeiten auf, außerdem bei Abgasbelastung in schlecht belüfteten Räumen.

In Städten und Ballungsgebieten liegen die Jahresmittel für Stickstoffdioxid meist bei 0,02–0,03 ppm (0,035–0,05 mg/m^3); in verkehrsreichen Gebieten sind die Werte um etwa 50% höher. In der ehemaligen DDR lagen die NO_2-Konzentrationen, bedingt durch das geringere Kraftfahrzeugaufkommen, im allgemeinen niedriger als in der alten Bundesrepublik. Der Minderung der Stickstoffdioxid-Belastung durch Großfeuerungsanlagen steht in den letzten Jahren in Deutschland ein Zuwachs des Verkehrsaufkommens entgegen. NO_2-Meßwerte in Innenräumen siehe Plus 12.5.

Wirkungsmechanismus

Stickstoffdioxid ist in Wasser nur gering löslich. In der Flüssigkeit, die das Atemwegsepithel bedeckt, entstehen nach NO_2-Belastung freie Radikale, deren oxidative Eigenschaften denen des Ozons vergleichbar sind und die wahrscheinlich membrangebundene Lipide oxidieren können.

Bei Gesunden läßt sich nach NO_2-Exposition in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit eine Zunahme von Mastzellen und Lymphozyten belegen; bei Asthmatikern kommt es dar-

PLUS

12.4 Schwefeldioxid (SO_2)

Smogentwicklung

Aus Untersuchungen von 1930 im belgischen Meuse-Tal, von 1948 in Donora (USA) sowie der Londoner Smogsituation im Jahre 1952 sind die damaligen SO_2-Tagesmittelwerte (1,5 ppm, entsprechend 4 mg/m^3) bekannt. Sowohl diese Smog-Episoden als auch die Smog-Situation im Ruhrgebiet von 1985 gingen mit einer gesteigerten respiratorischen Morbidität und Mortalität einher.

Seit 1988 ging in Westdeutschland die großräumige Belastung durch Schwefeldioxid um bis zu 70% in den westlichen Landesteilen und um 30–45% an der früheren deutsch-deutschen Grenze zurück. Dies gilt auch für Ballungsräume wie das Rhein-Ruhr-Gebiet, wo die mittlere Belastung von rund 0,02 ppm (0,05 mg/m^3) auf ca. 0,01 ppm (0,03 mg/m^3) im Jahresmittel abnahm. Jahresmittelwerte über 0,015 ppm (0,04 mg/m^3) treten seit 1989 nur noch ganz vereinzelt auf.

Die Schwefeldioxid-Immissionskonzentrationen in westdeutschen Industriegebieten entsprechen in etwa den Schwefeldioxidwerten in den ländlichen Gebieten der ehemaligen DDR. Die Belastungen in den Ballungszentren Ostdeutschlands liegen etwa um den Faktor 3–4 höher als in westlichen Ballungszentren. Während Smogepisoden wurden in Städten Thüringens und Sachsens oft Tagesmittelwerte von 0,4–0,8 ppm (1–2 mg/m^3) gemessen.

Reaktion der Atemwege

Unter experimentellen Bedingungen wurde beim Menschen nach akuter Belastung mit hohen Schwefeldioxid-Konzentrationen in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit eine entzündliche Zellreaktion mit überwiegendem Auftreten von Mastzellen und Lymphozyten nachgewiesen.

In Tierversuchen geht die Aktivierung von Entzündungszellen nach Schwefeldioxid-Belastung mit einer Freisetzung von Mediatoren einher, die eine muköse Hypersekretion, wie sie für die chronische Bronchitis typisch ist, induziert. Darüber hinaus kommt es über die Stimulation von C-Faser-Rezeptoren der sensorischen Nervenendigungen und Irritant-Rezeptoren zur cholinerg vermittelten Reflexbronchokonstriktion.

Beeinflussung der Lungenfunktionsparameter

Nach klinisch-experimenteller SO_2-Belastung kommt es in erster Linie zu einer obstruktiven Ventilationsstörung. Die Reaktion der Atemwege hängt von

- der eingeatmeten Konzentration
- der Lungenbelüftung
- dem relativen Anteil der Mund- und Nasenatmung an der Gesamtventilation und
- dem Grad der Überempfindlichkeit der Atemwege

ab. Bei Gesunden tritt bei einer Belastung mit SO_2-Konzentrationen um 5 ppm (12,5 mg/m^3) eine obstruktive Ventilationsstörung auf; bei Asthmatikern kann bereits die Exposition gegenüber 1 ppm (2,5 mg/m^3) in Ruhe oder 0,25–0,6 ppm (0,63–1,5 mg/m^3) während Hyperventilation oder körperlicher Belastung zu einer Obstruktion führen.

Nach Schwefeldioxid-Exposition unter umweltrelevanten Konzentrationen ergeben sich in klinischen Studien keine Hinweise auf eine Zunahme der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit.

über hinaus zu einem Anstieg bronchokonstriktorischer und einem Abfall bronchodilatatorischer Mediatoren. Auswirkungen der NO_2-Exposition auf Lungenfunktionsparameter siehe Plus 12.5.

Gesundheitliche Relevanz

Für das Kindesalter kann eine signifikante Beziehung zwischen der Stickstoffdioxid-Belastung und Parametern der respiratorischen Morbidität unter hierzulande vorkommenden Konzentrationsbedingungen als gesichert angesehen werden. Die Wirkung auf Erwachsene wird noch kontrovers beurteilt; wahrscheinlich stellen Patienten mit einem Asthma bronchiale eine für Stickstoffdioxid-Effekte empfindliche Gruppe dar.
Mit einer technischen Optimierung von Verbrennungsprozessen wie dem Einsatz von Katalysatoren für Kraftfahrzeuge, der Entwicklung anderer Kraftstoffe und dem gezielteren Einsatz sinnvoller Verkehrsmittel sollte eine deutliche Absenkung der Stickstoffdioxid-Konzentrationen in der Außenluft erreichbar sein.

PLUS

12.5 Stickstoffdioxid (NO_2)

Meßwerte in Innenräumen

NO_2-Innenraumbelastungen bewegen sich bei 0,01–0,02 ppm (0,02–0,04 mg/m^3); beim Kochen mit Gas können in der Küche Spitzenwerte bis 4 ppm (7,5 mg/m^3) auftreten.
Die Schweiz berichtet über ständig höhere Stickstoffdioxid-Werte für die Außenluft als für Innenräume, wobei für Innenräume ohne Gasherd, in denen nicht geraucht wird, die Jahresmittelwerte zwischen 0,009 ppm (0,017 mg/m^3) liegen, für Wohnungen mit Gasherd und zusätzlicher Belastung durch Rauchen bei 0,022 ppm (0,04 mg/m^3).

Beeinflussung der Lungenfunktionsparameter

Verschiedene Studien, insbesondere bei Kindern, zeigen Assoziationen zwischen der Konzentration von Stickstoffdioxid in der Außenluft oder Innenluft und dem Auftreten von Atemwegserkrankungen. Bei Patienten mit Asthma bronchiale zeigen sich in einigen Untersuchungen signifikante Beziehungen zwischen Stickstoffdioxid-Konzentrationen und Atemwegsbeschwerden sowie pathologischen Lungenfunktionsbefunden.
Die experimentelle Exposition gegenüber NO_2 in umwelt- oder arbeitsplatzrelevanten Konzentrationen bewirkt bei gesunden Erwachsenen keine Veränderung spirometrischer Parameter, kann jedoch zum Anstieg der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit führen. Bei Asthmatikern wird nach NO_2-Exposition in Konzentrationsbereichen zwischen 0,11 und 0,52 ppm (0,2 und 0,94 mg/m^3) eine leichte Obstruktion, eine Zunahme der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit gegenüber Histamin, Methacholin, kalter Luft sowie gegenüber Schwefeldioxid beschrieben. Die Befunde sind jedoch nicht konsistent. Im Vergleich zu Gesunden nimmt bei Asthmatikern die unspezifische Atemwegsempfindlichkeit in der Regel bereits bei niedrigeren Stickstoffdioxid-Konzentrationen zu.

Ozon (O_3)

Vorkommen und Konzentrationen

Ozon wird in der unteren Atmosphäre nicht aus primären Quellen freigesetzt, sondern als sekundärer Luftschadstoff hauptsächlich durch photochemische Reaktionen produziert, welche Kohlenwasserstoffe, Stickstoffdioxid und UV-Strahlung benötigen. Die Beziehungen zwischen O_3, NO_2 und NO wird durch die folgenden Gleichungen bestimmt, wobei die Gleichgewichtskonzentrationen von der Strahlenintensität des Sonnenlichtes abhängen

- $NO_2 \xrightarrow{\text{Sonnenlicht}} NO + O$
- $O_2 + O \rightarrow O_3$
- $O_3 + NO \rightarrow NO_2 + O_2$

Die primären Luftverunreinigungen können hierbei bereits über größere Entfernungen transportiert worden sein, so daß die höchsten Ozonkonzentrationen bis zu Hunderten von Kilometern entfernt vom Ort der Erzeugung der Stickoxide und Kohlenwasserstoffe auftreten können. Die Ozonkonzentrationen in der Außenluft sind im Sommer höher als im Winter und weisen in der Regel ein Maximum am Nachmittag auf.
In städtischen Gebieten sind die Schwankungen im Tagesverlauf größer als in ländlichen. Dies liegt vor allem daran, daß NO, welches im städtischen Autoverkehr erzeugt wird, während der Nacht zum Wiederabbau des Ozons beiträgt. Ein Abwärtstransport von Ozon aus der höheren Atmosphäre scheint gegenüber der auf die menschliche Aktivität zurückgehenden Erzeugung in der unteren Atmosphäre nachrangig zu sein.
Wenngleich Ozon ein Leitschadstoff der Außenluft ist, können in Innenräumen mitunter bis zu 50% der Außenluftkonzentrationen gemessen werden. An einigen Arbeitsplätzen, an denen Hochtemperaturprozesse und ultraviolette Strahlung eine Rolle spielen, beispielsweise beim Schweißen, können vereinzelt Spitzenkonzentrationen bis etwa 1 ppm (2 mg/m^3) vorkommen. Neuere Fotokopierer und Laserdrucker, welche mit Ozonfiltern ausgerüstet sind, verursachen kaum noch eine bedeutsame Innenraumbelastung mit Ozon. Ozon-Meßwerte siehe Plus 12.6.

Wirkungsmechanismus

Aufgrund seiner geringen Wasserlöslichkeit dringt Ozon in die tiefen Atemwege ein. Die Wirkung beruht wahrscheinlich im wesentlichen auf einer Oxidation membrangebundener Lipide. In Untersuchungen der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit nach Ozonexposition zeigen sich eine Zunahme der epithelialen und vaskulären Permeabilität und eine Entzündungsreaktion. Pathophysiologie der Ozonwirkung siehe Plus 12.6.

Epidemiologie

Die wesentlichen epidemiologischen Erkenntnisse über Ozoneffekte beziehen sich auf akute Lungenfunktionsveränderungen bei Kindern. Selbst bei kurzzeitiger Exposition lassen sich in Mitteleuropa signifikante Korrelationen zwischen Ozonkonzentrationen in der Außenluft, Atemwegssymptomen und spirometrischen Einschränkungen ermitteln. Die Ergebnisse aus zahlreichen Studien zum Zusammenhang der Außenluftbelastung mit Ozon und akuten spirometrischen Veränderungen sind auffallend konsistent.
Das Ausmaß akuter Einschränkungen der Vitalkapazität und der 1-sec-Kapazität bei natürlichen Ozonbelastungen der

Außenluft liegen zwischen 0,1 und 1,3 ml je ppb Ozon (parts per billion oder µl/m^3), was einer Verringerung um 0,05 bis 0,7 ml je µg/m^3 Ozon entspricht. Diese Einschränkungen der Lungenfunktion sind der Mehrzahl der Studien zufolge innerhalb weniger Tage reversibel (s. Plus 12.6).
Aus Mitteleuropa liegen einzelne Hinweise auf eine Zunahme der Beschwerden beispielsweise von Patienten mit Asthma bronchiale an Tagen mit hoher Ozonbelastung vor. Verschiedene Studien an Erwachsenen in den USA lassen einen Zusammenhang zwischen chronisch erhöhter Ozonbelastung einerseits und Atemwegssymptomen, spirometrischen Einschränkungen und verstärkten Abfällen der Einsekundenkapazität im Langzeitverlauf erkennen. Die zugrundeliegenden Jahresmittel- und Spitzenwerte der Ozonbelastung waren dabei etwa doppelt so hoch wie in Mitteleuropa. Klinische Studien zur Ozonwirkung siehe Plus 12.6.

Gesundheitliche Relevanz

Die akute Ozonbelastung kann unter Bedingungen, wie sie unter natürlichen Außenluftverhältnissen in Mitteleuropa vorkommen, zu meßbaren Einschränkungen spirometrischer Parameter führen, wenn das Atemminutenvolumen erhöht ist. Dies gilt insbesondere für sportliche Aktivitäten während hoher Ozonkonzentrationen an Sommernachmittagen. Langzeiteffekte sind unter den hiesigen Expositionsverhältnissen nicht zu erwarten.
Maßnahmen zur Senkung der bodennahen Ozonbelastung müssen im wesentlichen auf die großräumige und langfristige Reduzierung der Vorläufersubstanzen, insbesondere der Stickoxide und der flüchtigen Kohlenwasserstoffe, abzielen. Von kleinräumigen und passageren Einschränkungen des Kraftfahrzeugverkehrs sind keine wesentlichen Erniedrigungen der Ozonwerte in bodennahen Schichten zu erwarten.

PLUS

12.6 Ozon

Meßwerte

Normalerweise liegt die sommerliche Ozonkonzentration in Deutschland unter 50 ppb (100 µg/m^3), meist zwischen 20 und 40 ppb (40 und 80 µg/m^3). Bei Sommersmog-Episoden treten jedoch in den Städten Werte zwischen etwa 50 und 80 ppb (100 und 160 µg/m^3) auf, in ländlichen Gebieten zwischen etwa 70 und 100 ppb (140 und 200 µg/m^3).
Hohe Ozonkonzentrationen in bodennahen Luftschichten werden insbesondere in den USA und in Japan gemessen. In Los Angeles wurde der Wert von 120 ppb (240 µg/m^3) im Jahre 1991 beispielsweise an 111 Tagen, der Wert von 200 ppb (400 µg/m^3) an 36 Tagen überschritten. Konzentrationen dieser Höhe sind in Mitteleuropa nur selten anzutreffen. Spitzenwerte um die Mittagszeit liegen in Los Angeles vielfach um 300–350 ppb (600–700 µg/m^3). Solche Konzentrationen treten in unseren Regionen nicht auf.

Pathophysiologie der Ozonwirkung

Untersucht man nach experimenteller O_3-Exposition die bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit, so finden sich Hinweise auf eine neutrophile Entzündungsreaktion mit einer Zunahme von Mediatoren aus dem Zyklooxigenase-Pfad des Arachidonsäure-Metabolismus. Die ozoninduzierte Zunahme der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit, die möglicherweise über Neuropeptide vermittelt wird, tritt offensichtlich bereits vor der neutrophilen Entzündungsreaktion ein. Durch β_2-Sympathikomimetika und Atropin kann der ozoninduzierte geringe Anstieg des Atemwegswiderstandes inhibiert werden. Indometacin dagegen hebt insbesondere die Einschränkung spirometrischer Kenngrößen auf, allerdings ohne wesentlichen Einfluß auf den Anstieg der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit. Die zellulär und biochemisch nachweisbare Entzündungsreaktion korreliert nach den bisherigen Untersuchungen nicht mit dem Ausmaß ozoninduzierter Lungenfunktionseinschränkungen.

Klinische Studien zur Ozonwirkung

Nach experimenteller Exposition gegenüber Ozon treten Schmerzen bei tiefer Inhalation, Hustenreiz, Thoraxschmerzen und Kurzatmigkeit auf. Die durch Ozon induzierten Lungenfunktionseinschränkungen bestehen im wesentlichen in einer Erniedrigung der Einsekundenkapazität und der Vitalkapazität, während der Anstieg des Atemwegswiderstands inkonsistent und allenfalls gering ist. Spirometrische Einschränkungen um 5–7% konnten bereits bei Ozonkonzentrationen von 80 ppb (160 µg/m^3) beobachtet werden, allerdings nur unter 6,6stündiger, nahezu ständiger Belastung auf dem Fahrradergometer.
Das Ausmaß akuter Ozoneffekte auf spirometrische Parameter korreliert gut mit dem Produkt aus
- Ozonkonzentration in der Atemluft
- Expositionsdauer gegenüber Ozon
- Atemminutenvolumen

Bei einer 3stündigen Ozonexposition mit 125 ppb (250 µg/m^3) unter Belastung auf dem Fahrradergometer über eineinhalb Stunden mit einem Atemminutenvolumen von 30 l/min zeigen etwa 5% der untersuchten – meist jüngeren – Probanden einen mindestens 10%igen Abfall der Einsekundenkapazität und etwa 30% der Bevölkerung einen etwa 5%igen Abfall. Dies dürfte das tatsächliche Ausmaß der Ozonempfindlichkeit in der Allgemeinbevölkerung eher überschätzen, denn diese nimmt mit höherem Lebensalter ab.
Die Empfindlichkeit der Atemwege gegenüber Ozon ist individuell sehr unterschiedlich; sichere Anzeichen für eine gesteigerte Ozonempfindlichkeit sind nicht bekannt. Menschen mit Asthma bronchiale reagieren teilweise stärker bzw. häufiger als Personen mit einer normalen unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit. Patienten mit einer chronischen Bronchitis reagieren eher schwächer auf Ozon als Gesunde.
Nach wiederholter Ozonexposition an aufeinanderfolgenden Tagen kommt es zu einer Adaptation oder Toleranzentwicklung, die etwa über sieben Tage bestehen bleibt. Unklar ist bislang, ob diese Adaptation einen protektiven Mechanismus darstellt. Neben der Einschränkung spirometrischer Parameter führt experimentelle Ozonbelastung zu einem Anstieg der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit gegenüber Methacholin und Histamin, die etwa einen Tag anhält.
Tierexperimentellen Befunden bei Mäusen, nach denen die langfristige Ozonbelastung zu einem vermehrten Auftreten von Krebserkrankungen des Atemtrakts führt, steht in der epidemiologischen Literatur bislang kein Korrelat gegenüber.

PLUS

12.7 Kombinationseffekte von Luftschadstoffen unter experimentellen Bedingungen

Ozon und Schwefelverbindungen

Die meisten Untersuchungen mit Gesunden zeigen keine Hinweise auf eine relevante Interaktion der Wirkung von Ozon und Schwefeldioxid. In Anwesenheit von Ozon fand sich sogar eine leichte Abschwächung der Lungenfunktionsreaktion auf Schwefeldioxid. Nach vorangegangener Einatmung von 300 ppb (600 μg/m^3) Ozon führte die Exposition gegenüber Schwefelsäure in einer Konzentration von 100 μg/m^3 nicht zu einer meßbaren Atemwegsreaktion. Andererseits fanden sich signifikante Lungenfunktionseinschränkungen nach der kombinierten Exposition gegenüber 375 ppb (750 μg/m^3) Ozon, 400 ppb (1000 μg/m^3) Schwefeldioxid und 100 μg/m^3 Schwefelsäure als Aerosol.

Die wenigen vorliegenden Daten über die Wirkung dieser Schadstoffkombination bei Asthmatikern zeigen, daß nach Einatmung von 120 ppb (240 μg/m^3) Ozon gegenüber der nachfolgenden Exposition mit 120 ppb (300 μg/m^3) Schwefeldioxid eine signifikante Atemwegsreaktion auftritt, die ohne vorherige Ozonatmung durch Schwefeldioxid allein nicht induziert wird. Dieser empfindlichkeitssteigernde Effekt von Ozon ist wahrscheinlich Ausdruck einer generellen Wirkung von Ozon und nicht als eine spezifische Interaktion mit Schwefeldioxid zu bewerten.

Ozon und Stickstoffverbindungen

Über diese Interaktion gibt es nur Untersuchungen mit Gesunden. Unter körperlicher Belastung führt die gleichzeitige Einatmung von 670 ppb (1200 μg/m^3) Stickstoffdioxid und 250 ppb (500 μg/m^3) Ozon zu keinem stärkeren Effekt als die alleinige Einatmung von Ozon. Allerdings geht die Exposition gegenüber 600 ppb (1,1 mg/m^3) Stickstoffdioxid mit einer leicht verstärkten Reaktion auf die nachfolgende Ozonexposition mit 300 ppb (600 μg/m^3) einher.

Peroxiacetylnitrat, eine verbreitete Komponente des photochemischen Sommersmog, zeigt ebenso eine allenfalls geringe Interaktion mit der Wirkung von Ozon auf die Lungenfunktion. Die vorherige Exposition gegenüber Salpetersäurenebel führte im Experiment zu keiner Verstärkung, sondern eher zu einer Abschwächung der Atemwegsreaktion auf Ozon.

Schwefeldioxid und Allergene

Die Exposition gegenüber Schwefeldioxid führt unter experimentellen Bedingungen bei Asthmatikern nicht zum Anstieg der bronchialen Allergenempfindlichkeit.

Stickstoffdioxid und Allergene

Insgesamt scheint NO_2 die bronchiale Allergenreaktion bei Patienten mit Asthma bronchiale zu verstärken; dies gilt sowohl für die Früh- als auch die Spätreaktion. Andere Untersucher fanden für NO_2 nur eine tendenzielle Verstärkung der allergischen Sofortreaktion, hingegen eine signifikante Verstärkung der Allergenempfindlichkeit, wenn NO_2 in Kombination mit SO_2 eingeatmet wurde.

Ozon und Allergene

Die experimentelle Exposition gegenüber 250 ppb (500 μg/m^3) Ozon während dreistündiger intermittierender fahrradergometrischer Belastung bewirkt bei allergischen Asthmatikern eine konsistente Zunahme der Atemwegsempfindlichkeit gegenüber einer nachfolgenden Allergenprovokation. Darüber hinaus zeigt sich, daß Patienten mit einer allergischen Rhinitis, die auf das inhalierte Allergen allein keine Reaktion der unteren Atemwege aufweisen, nach Ozonexposition erstmals mit einer Bronchokonstriktion gegenüber dem Allergen reagieren. Somit scheint Ozon die allergische Reaktionsbereitschaft der unteren Atemwege zu steigern.

Kohlenmonoxid (CO)

Die wichtigsten Emissionsquellen für Kohlenmonoxid sind Verbrennungsprozesse bei ungenügender Sauerstoffzufuhr. Die relative Dichte beträgt 0,97, Kohlenmonoxid ist also etwas leichter als Luft und steigt langsam auf. Das früher verwendete Stadtgas mit einem Kohlenmonoxidanteil von bis zu 10% führte vielfach zu Vergiftungen und ist deshalb heute weitestgehend durch annähernd CO-freies Erdgas ersetzt worden. Verbrennungsmotoren geben im Leerlauf bis zu 10% Kohlenmonoxid ab, bei nachgeschaltetem Katalysator sinkt der CO-Gehalt von Kraftfahrzeugabgasen meist unter 1%. Im Tabakrauch werden 1,5–4,5% CO gemessen. Kohlenmonoxidvergiftungen können in schlecht belüfteten Autowerkstätten und Garagen auftreten, letzteres oftmals in suizidaler Absicht. Gasthermen in nicht belüfteten Räumen, schlecht ziehende Öfen sowie CO-Belastungen bei der Kohle- und Erzaufbereitung können ebenfalls zu Vergiftungen führen.

Die Affinität des CO zum Hämoglobin ist etwa 250mal höher als die des Sauerstoffs, und die Dissoziationsgeschwindigkeit des CO vom COHb ist etwa tausendfach langsamer als die des Oxyhämoglobins. Bei einer CO-Konzentration von 0,1% in der Atemluft liegt über die Hälfte des Hämoglobins als COHb vor, welches dann nicht mehr für den Sauerstofftransport zur Verfügung steht. Im Gegensatz zu SO_2, NO_2 und Ozon liegt für die CO-Exposition ein geeigneter biologischer Parameter vor (COHb), der – bei Nichtrauchern – einen Rückschluß auf die äußere CO-Exposition erlaubt.

Gesundheitliche Relevanz

Bei Personen, die stark abgasbelastet sind, können COHb-Werte um 5%, vereinzelt bis 10%, vorkommen. Bei starken Rauchern lassen sich Werte bis zu 15% nachweisen. Eine Exposition im Bereich des MAK-Werts von derzeit 30 ppm führt bei einem 8stündigen Arbeitstag (bei Nichtrauchern) zu höchstens 5% COHb und verursacht bei Gesunden keine Gesundheitsschäden. Bei Koronarsklerose können COHb-Werte von 2–6% zu einer eingeschränkten Belastbarkeit und vorzeitiger Manifestation pektanginöser Beschwerden führen.

In epidemiologischen Studien lassen sich Zusammenhänge zwischen erhöhten CO-Werten und gesteigerter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität nachweisen. Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft geraucht haben, weisen ein vermindertes Geburtsgewicht sowie neurologische Funktionsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten auf. Ein Zusammenhang zwischen umweltbedingter CO-Belastung und fetaler bzw. neonataler Morbidität und Mortalität oder plötzlichem Kindstod ist bislang nicht belegt.

Bei akuten suizidalen oder gewerblichen Vergiftungen, die bei CO-Konzentrationen in der Atemluft von 0,2%

(2000 ppm) auftreten können, wird die Elimination von CO durch Sauerstoffbeatmung, ggf. unter hyperbaren Bedingungen, vorgenommen.

Kohlendioxid (CO_2)

Kohlendioxid entsteht bei der Verbrennung von Kohlenstoffverbindungen sowie bei Fäulnis, Verwesung, Verrottung und Vergärung. Darüber hinaus findet es sich in Gruben- und Vulkangasen. Auf Grund der relativen Dichte von 1,5 reichert sich CO_2 am Boden an. Die zunehmende Verbrennung fossiler Rohstoffe hat in den letzten 150 Jahren zum Ansteigen der CO_2-Konzentration in der Außenluft von ca. 0,028 auf 0,035 Vol.% geführt und wird unter anderem für eine Klimaveränderung (Treibhauseffekt) mitverantwortlich gemacht. Unglücksfälle ereignen sich in Gärkellern, Brunnenschächten und Futtermittelsilos.
Bei einem CO_2-Anteil von 4–6% in der Einatmungsluft treten
- Kopfschmerzen
- Ohrensausen
- psychische Erregung
- Schwindel und
- Benommenheit

auf, bei einem Anteil von 10% kommt es zu
- Krämpfen
- Bewußtlosigkeit
- Atemstillstand

Zur Behandlung milder Intoxikationen ist frische Luft ausreichend, bei stärkerer Vergiftung ist eine Beatmung mit Sauerstoff erforderlich.

Schwefelwasserstoff (H_2S)

Schwefelwasserstoff entsteht bei der Zersetzung schwefelhaltiger Aminosäuren unter dem Einfluß von Fäulnisbakterien. Hohe Konzentrationen treten in Jauche- und Güllegruben, insbesondere beim Aufrühren, und in Kanalisationsschächten auf. Weiterhin findet sich Schwefelwasserstoff in Thermalquellen, Vulkangasen, Kohlengruben, Gips- und Schwefelminen. Die relative Dichte liegt bei 1,19; H_2S reichert sich daher in Bodennähe an. Im Bereich des MAK-Werts von 10 ppm (14 mg/m^3) ist ein intensiver Geruch nach faulen Eiern deutlich wahrnehmbar. Bei 50 ppm (70 mg/m^3) treten Schleimhautreizungen auf, bei 200 ppm (280 mg/m^3) kommt es zur Lähmung des olfaktorischen Systems. Ab 1000 ppm (1400 mg/m^3) tritt nach wenigen Minuten der Tod ein. Menschen mit einem Asthma bronchiale können bereits auf Konzentrationen von 2 ppm (2,8 mg/m^3) mit einer obstruktiven Ventilationsstörung reagieren.

Ammoniak (NH_3)

Quellen der Luftbelastung mit Ammoniak sind Intensivtierhaltung, Zersetzungsprozesse bei Flora und Fauna sowie technische Prozesse in chemischen Fabriken, Kokereien und Gaswerken. Die relative Dichte liegt bei 0,59. Die Hintergrundbelastung liegt bei 1,4–4,3 ppb (1–3 µg/m^3), in belasteten Gebieten kommen Immissionskonzentrationen von maximal 140 ppb (100 µg/m^3) vor. In industriellen Bereichen und Tierstallungen auftretende Konzentrationen um 20 ppm (14 mg/m^3) können bei nicht gewöhnten Personen zu Schleimhautreizungen führen. Medizinisch relevante Auswirkungen einer umweltbedingten Ammoniakbelastung sind nicht bekannt.

Organische gasförmige Verbindungen

Benzol (C_6H_6)

Benzol kommt im Rohöl bis zu 0,4 g/l vor; es ist ein wichtiger Grundstoff für die Produktion organischer Chemikalien. Die Luftbelastung mit Benzol wird wesentlich vom Kraftfahrzeugverkehr bestimmt. Mit Einführung des bleifreien Benzins wurde die Obergrenze des Benzolgehalts im Benzin auf 5% festgelegt. Der geschätzten Benzol-Emission aus Kraftfahrzeugen von etwa 44000 Tonnen jährlich stehen industrielle und gewerbliche Emissionen von etwa 6000 Tonnen jährlich in Deutschland gegenüber.
Benzol wird inhalativ, perkutan und gastrointestinal resorbiert. Ohne berufliche Belastung finden sich mittlere Blutkonzentrationen von 200–300 ng/l. Symptome akuter und chronischer Benzolintoxikationen treten nur bei sehr hohen Konzentrationen auf. Die akute Benzolintoxikation ist durch eine ZNS-Symptomatik charakterisiert. Die chronische Intoxikation führt zu einer Knochenmarkdepression mit Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Anämie. Benzol ist karzinogen, wobei nach langjähriger gewerblicher Belastung mit hohen Konzentrationen vor allem akute myeloische Leukämien auftreten. Ein Anstieg wird für die Mehrzahl lymphatischer und hämatopoetischer Neoplasien beschrieben. Epidemiologische Studien geben das benzolbedingte Krebsrisiko bei lebenslanger Exposition mit 1 µg/m^3 Benzol mit 6–20, im Median 9 Erkrankungen pro Million Exponierter an, das heißt, der Schätzwert für das unit risk liegt bei $9x10^{-6}$. Benzol-Meßwerte siehe Plus 12.8.

PLUS

12.8 Benzol

Meßwerte

In Reinluftgebieten liegt die Benzol-Immissionskonzentration (Jahresmittelwert) unter 0,3 ppb entsprechend 1 µg/m^3, in Ballungsgebieten bei etwa 1,6–6,3 ppb (5–20 µg/m^3) und in der Nähe von Kraftfahrzeugen als Emissionsquellen bei 6,3–9,4 ppb (20–30 µg/m^3). In Wohnungen wurden Medianwerte von 2,5 ppb (8 µg/m^3) ermittelt, in Raucherhaushalten liegen die Werte höher. In Kfz-Fahrgasträumen finden sich Werte zwischen 16 und 94 ppb (50 und 300 µg/m^3).
Die geschätzte tägliche Zufuhr von Benzol für Erwachsene in Deutschland liegt bei 2–60 µg/d durch Außenluftbelastung, 150 µg/d aus Innenraumquellen und 25–100 µg/d durch das Autofahren. Die stärkste Belastung mit etwa 400 µg/d stellt das Rauchen dar, demgegenüber tritt die Passivrauchbelastung mit 7 µg/d in den Hintergrund. Die orale Zufuhr durch Trinkwasser und Nahrung liegt in aller Regel unter 1 µg/d.

Formaldehyd (HCHO)

Vorkommen

Formaldehyd (Methanal) entsteht in der Troposphäre durch photochemischen Abbau natürlicher organischer Stoffe, insbesondere von Methan. Die Halbwertszeit von Formaldehyd in der Luft beträgt wenige Stunden, während die organischen Verbindungen, aus denen Formaldehyd gebildet werden kann, vergleichsweise stabil sind. Durch den Einfluß der Sonnenstrahlung besteht ein Jahres- und Tagesrhythmus mit höheren Werten im Sommer und tagsüber.
Formaldehyd wird in der Kunststoffproduktion, bei der Holzverarbeitung und bei der Produktion von Papier, Texti-

lien und Anstrichmitteln eingesetzt. Darüber hinaus wird es als viruzides und bakterizides Desinfektionsmittel verwendet. Bei den anthropogenen Emissionen steht der Kraftfahrzeugverkehr an erster Stelle, gefolgt von Holzfeuerungen, Großheizungs- und Müllverbrennungsanlagen sowie industriellen Emittenten.

Gesundheitliche Relevanz

Empfindliche Personen können Konzentrationen um 0,05 ppm (60 μg/m^3) geruchlich wahrnehmen, Konzentrationen über 0,83 ppm (1 mg/m^3) werden von nahezu jedem Menschen erkannt. Höhere Luftkonzentrationen können

- Augenreizungen bei 0,1–1,6 ppm (125–2000 μg/m^3)
- Reizungen der Atemwege bei 2–3 ppm (2,5–3,7 mg/m^3)
- starken Husten und Tränenfluß bei 10–20 ppm (12,5–25 mg/m^3)
- Schleimhautnekrosen, Stimmritzenkrampf und Lungenödem bei 30–50 ppm (37–62 mg/m^3)

auslösen. Im Bereich des MAK-Werts von 0,5 ppm (625 μg/m^3) reagieren Asthmatiker vereinzelt mit einer meist unspezifisch ausgelösten Bronchokonstriktion. Formaldehyd kann allergische Kontaktdermatitiden vom verzögerten Typ (Typ IV) auslösen; eine krebserzeugende Wirkung beim Menschen ist nicht belegt.

Präventionsmaßnahmen sind der Einsatz von Katalysatoren in Kraftfahrzeugen, die Vermeidung des Rauchens in geschlossenen Räumen und die Verwendung von Baustoffen und Einrichtungsmaterialien mit niedriger Formaldehyd-Emission. Formaldehyd-Meßwerte siehe Plus 12.9.

PLUS

12.9 Formaldehyd

Meßwerte

In maritimer Reinluft wurden Konzentrationen um 0,08 ppb (0,1 μg/m^3) bestimmt, in kontinentaler Reinluft von 0,8–1,7 ppb (1–2 μg/m^3), in Belastungsgebieten von 8–17 ppb (10–20 μg/m^3), vereinzelt bis 85 ppb (100 μg/m^3). In Innenräumen mit eigenen Formaldehydquellen können teilweise deutlich höhere Formaldehydkonzentrationen gemessen werden als im Freien, da photochemische Abbauprozesse fehlen. Quellen der Innenraumbelastung sind insbesondere Spanplatten, Lacke, Farben, Holzschutzmittel, die Isolation mit Aminoplast-Ortsschäumen, das Rauchen, das Heizen und Kochen mit Gas und Holz. So wurden in Wohn- und Schulräumen mit Spanplattenausstattung, insbesondere wenn fugendicht verschlossene Fenster für eine geringe Luftwechselrate sorgten, Konzentrationen zwischen 0,3 und 1 ppm (entsprechend 0,36 und 1,2 mg/m^3) gemessen. Auch die Tabakrauchbelastung von Innenräumen kann zu einer Raumluftbelastung mit Formaldehyd bis über 0,1 ppm (entsprechend 0,12 mg/m^3) führen. Bei der Sprühdesinfektion in Kliniken wurde über Konzentrationen bis 10 ppm, vereinzelt bis 18 ppm (entsprechend 12–22 mg/m^3) berichtet.

Ameisensäure als Oxidationsprodukt des Formaldehyd ist in natürlichen Lebensmitteln enthalten, insbesondere in Fischen (bis 20 mg/kg), Fleisch, Obst und Gemüse. Die geschätzte tägliche Aufnahme für Erwachsene liegt bei etwa 0,02 mg/d durch die Außenluft, 0,5–2, selten bis 10 mg/d durch die Innenraumluft, 0,2–2 mg/d durch das Rauchen, 0,1–1 mg/d durch Passivrauch-Exposition und durch die Ernährung (gebunden) 1–11 mg/d. Angemerkt sei, daß die Ameisensäure im Harn kein geeigneter Parameter zur Abschätzung einer Formaldehydbelastung ist, da sie im Stoffwechsel gebildet und über Lebensmittel aufgenommen wird.

Pentachlorphenol (C_6Cl_5OH, C_6HCl_5O)

Vorkommen

Pentachlorphenol (PCP) ist anthropogener Herkunft. Es wird (nicht in Deutschland) industriell durch die Chlorierung von Phenolen oder durch alkalische Hydrolyse von Hexachlorbenzol hergestellt. Technisches, teilweise aber auch gereinigtes Pentachlorphenol enthält als Verunreinigungen nicht vollständig chlorierte Phenole, chlorierte Dibenzodioxine und -furane. Der hohe Grad an Verunreinigungen mit chlorierten Dibenzodioxinen hat 1989 in Deutschland zum Verbot des Pentachlorphenol geführt. Pentachlorphenol wirkt herbizid, pestizid, molluskizid und algizid. Daher wurde es in großem Umfang für Zwecke des Holz- und Bautenschutzes, als Imprägnierungsmittel in der Textil- und Lederindustrie, als Desinfektionsmittel im Sanitärbereich, als Schleimbekämpfungsmittel in der Zellstoff- und Papierproduktion sowie in der Lack- und Klebstoffindustrie eingesetzt.

Vom Abwasserproblem abgesehen, kommt die wesentliche umweltmedizinische Bedeutung der Verwendung als Holzschutzmittel in Innenräumen zu. Die Halbwertszeit für die Verweildauer im Holz liegt bei etwa 6 Jahren. Pentachlorphenol ist ein sublimierbarer Feststoff mit einem hohen Dampfdruck, was den Eintrag der Substanz aus imprägnierten Holzteilen in die Raumluft erklärt.

Gesundheitliche Relevanz

Pentachlorphenol wird als krebserzeugend im Tierversuch eingestuft (Gruppe 2 der MAK- und BAT-Liste). Eine berufsbedingte langjährige hochdosierte Exposition gegenüber technischem Pentachlorphenol kann zu

- Leberschäden
- Blutbildveränderungen
- Beeinträchtigungen des Immunsystems

und vereinzelt zu Nierenfunktionsstörungen führen. Nach chronischer Exposition in Pentachlorphenol-belasteten Innenräumen wird vielfach kasuistisch über ein sogenanntes Holzschutzmittelsyndrom berichtet, das durch unspezifische Symptomen wie

- Hautausschläge
- Schlaflosigkeit
- Gleichgewichtsstörungen
- Müdigkeit
- Leistungs- und Konzentrationsschwäche
- Nervenschmerzen
- Muskelschmerzen
- motorische Schwäche
- Appetitlosigkeit
- Gewichtsabnahme
- Übelkeit, Erbrechen
- Durchfall
- Haarausfall
- Kopfschmerzen

sowie zahlreiche weitere Beschwerden im Sinne eines chronischen Erschöpfungs- und Ermüdungssyndroms (chronic fatigue syndrome, CFS) charakterisiert ist.

Wissenschaftliche Untersuchungen von Bewohnern holzschutzmittelbehandelter Holzhäuser sowie von Kindern und Kindergärtnerinnen in entsprechend belasteten Kindertagesstätten ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Gesundheitsschäden durch Holzschutzmittel. PCP-Meßwerte siehe Plus 12.10.

PLUS

12.10 Pentachlorphenol

Meßwerte

In unbelasteten Innenräumen liegt die Raumluftkonzentration von Pentachlorphenol unter 0,01 ppb (0,1 μg/m^3). Abhängig vom Alter und der Menge des eingesetzten Anstrichs sowie von raumklimatischen Faktoren lassen sich in Pentachlorphenol-belasteten Räumen Konzentrationen um 0,5 bis zu 2,4 ppb (5 bis zu 25 μg/m^3) bestimmen.
Bestimmungen von Pentachlorphenol im Hausstaub werden im Vergleich zu Bestimmungen in der Raumluft, trotz methodischer Probleme, wegen der Auskunft über einen längeren Zeitraum vielfach als besserer Expositionsparameter angesehen. In unbelasteten Räumen liegen die Konzentrationen im Median bei 8 μg/kg Hausstaub, in behandelten Räumen bei 13 mg/kg.
Pentachlorphenol wird oral, inhalativ und perkutan gut resorbiert. Die geschätzte tägliche Aufnahme unbelasteter Personen liegt bei 1–10 μg/d, wobei die Zufuhr hauptsächlich über verunreinigte Lebensmittel erfolgt. Bei holzschutzmittelexponierten Personen kann die tägliche Pentachlorphenol-Aufnahme etwa 40–60 μg/d betragen. Die Expositionsabschätzung erfolgt zweckmäßigerweise durch die Bestimmung der inneren Belastung in zertifizierten Laboratorien, wobei teilweise noch deutliche analytische Probleme bestehen.
Bei Personen ohne häusliche oder berufliche Exposition wurden mediane Konzentrationen im Serum zwischen 10 und 40 μg/l, im Urin zwischen 2 und 15 μg/g Kreatinin ermittelt. Eine Überschreitung des Referenzbereichs der unbelasteten Bevölkerung (für Serum 25 μg/l, für Urin 10 μg/g Kreatinin) belegt lediglich eine Exposition und erlaubt keine Aussage hinsichtlich der gesundheitlichen Relevanz.

Staub und Staubinhaltsstoffe

Stäube sind disperse Verteilungen fester Stoffe in Gasen, insbesondere in Luft. Partikelförmige Luftbelastungen können natürlichen und anthropogenen Quellen entstammen. Zu den natürlichen Quellen zählen Aufwirbelungen des Bodens, Brände, Vulkanausbrüche und Pollen sowie Meeresaerosole, zu den anthropogenen Quellen Feuerungsanlagen, Kraftverkehr und industrielle Emittenten. Sie können auch durch Reaktion von Gasen untereinander, Kondensation oder Sublimation gasförmiger Stoffe entstehen. Neben Stäuben werden Rauche und Nebel zu den Aerosolen gezählt. Insbesondere saure Aerosole können umweltmedizinisch von Bedeutung sein.

Staubniederschläge und Schwebstaub

Vorkommen

Staubniederschläge können von lufthygienischer Relevanz sein, wie historische Beispiele schwermetallhaltiger Niederschläge in der Umgebung von Hüttenwerken oder das Phänomen des sauren Regens zeigen. Die Gesamtstaubniederschläge in deutschen Großstädten liegen zwischen 0,1 und 0,2 g/m^2/d. Die Jahresmittelwerte von Schwebstaub in deutschen Großstädten für das Jahr 1994 liegen zwischen 28 μg/m^3 (Bremen) und 50 μg/m^3 (Leipzig), siehe Abbildung 12.1.
Nach dem aerodynamischen Durchmesser wird zwischen

- Gesamtstaub (sogenannter einatembarer Staubanteil)
- Grobstaub (>50 μm)
- Mittelstaub (10–50 μm)
- thoraxgängigem Staub (< 10 μm, umweltmedizinisch geläufig auch als PM_{10} particulate matter < 10 μm)
- alveolengängigem Staub (< 5 μm) und
- Feinststaub (Ultrafeinstaub < 0,5 μm)

differenziert. Darüber hinaus sind die Begriffe Gesamtschwebstaub (total suspended particulate TSP etwa < 15 μm) und $PM_{2,5}$ (< 2,5 μm) gebräuchlich.

Gesundheitliche Relevanz

Kurzzeiteffekte der Schwebstaubbelastung in der Außenluft auf die Mortalität sind aus historischen Smog-Episoden (s. Schwefeldioxid) seit langem bekannt. Aktuelle umweltepidemiologische Untersuchungen aus den USA, jedoch auch aus Europa, lassen eine Korrelation zwischen der mittleren Konzentration von Schwebfeinstäuben (PM_{10}, particulate matter < 10 μm) einerseits sowie der Gesamtmortalität, der respiratorischen und kardiovaskulären Mortalität, der Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen mit respiratorischen Erkrankungen und dem Ausmaß von Lungenfunktionseinschränkungen (bei Asthmatikern wie auch in der Allgemeinbevölkerung) erkennen. Dabei ist die Konsistenz der Ergebnisse zwischen unterschiedlichen Studienorten auffallend: In neueren Zeitreihenanalysen ergaben sich ganz überwiegend Zunahmen der täglichen Sterblichkeit um 0,5–1,5 %, wenn die Feinstaubbelastung um 10 μg/m^3 anstieg. Für die Zunahme der kardiovaskulären Mortalität werden dabei gegenwärtig rheologische Veränderungen auf dem Boden entzündlicher Vorgänge in den Atemwegen verantwortlich gemacht.

Saure Aerosole

Die Konzentration saurer Aerosole ist in Mitteleuropa im Vergleich zu den gasförmigen Luftverunreinigungen als gering anzusehen. Schwefelsäure wird durch Ammoniak rasch neutralisiert, so daß die Konzentration freier Schwefelsäure zwischen 0,1 und 1 μg/m^3 liegt. Sulfatkonzentrationen in der Außenluft betragen vielfach zwischen 10 und 30 μg/m^3, Spitzenwerte können etwa um den Faktor 3 höher liegen.
In ähnlicher Weise kann auch Salpetersäure durch Ammoniak neutralisiert werden, wobei Ammoniumnitrat-Aerosole entstehen, deren Konzentration im Bereich von mehreren μg/m^3 liegt.
Aus epidemiologischen Untersuchungen ist bekannt, daß saure Aerosole, insbesondere Sulfate, bei Asthma bronchiale zu vermehrten Symptomen, Arztbesuchen und Krankenhausaufenthalten führen können. Die meisten klinischen Untersuchungen bei gesunden Probanden haben gezeigt, daß die kurzzeitige Exposition gegenüber Schwefelsäure- oder Sulfat-Aerosolen keine Atemwegsobstruktion hervorruft, sofern die Konzentrationen unter 1 mg/m^3 liegen. Beeinträchtigungen der Lungenfunktion bei Asthmatikern wurden, wenngleich inkonsistent, bereits bei Konzentrationen um 100 μg/m^3 beobachtet.

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

Vorkommen

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK, polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH) werden in nichtsubstituierte Verbindungen und methylsubstituierte Verbindungen eingeteilt. Zur Gruppe der polyzyklischen aromatischen Verbindungen (polycyclic aromatic compounds, PAC) zählen

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

die hydroxy-, nitro- oder aminosubstituierten Verbindungen sowie heterozyklische Verbindungen, die in einem oder mehreren Ringen ein Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom oder eine NO_2-Gruppe gebunden haben. Die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe und die sich davon ableitenden polyzyklischen aromatischen Verbindungen werden vornehmlich durch unvollständige Verbrennung organischen Materials gebildet. Sie treten stets als Gemisch auf. Die am besten untersuchte Verbindung, die als Leitsubstanz gelten kann, ist das Benzo(a)pyren. Wesentliche Quellen der Benzo(a)pyrenbelastung stellen die Heizung mit Kohle, die Koksproduktion sowie Kraftfahrzeug-Emissionen dar. Benzo(a)pyren-Meßwerte siehe Plus 12.11.

Gesundheitliche Relevanz

Die bedeutsamste biologische Wirkung einer Reihe polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe beruht auf ihrem karzinogenen Potential. Das Spektrum der karzinogenen Potenz ist sehr breit: eine karzinogene Wirkung des Benzo(e)pyren ist nicht nachweisbar, während Benzo(a)pyren ein starkes Prokarzinogen ist. Erst durch Metabolisierung entsteht aus dem Benzo(a)pyren das eigentliche Karzinogen Benzo(a)pyren-Dihydrodiolepoxid, welches kovalent an die DNS bindet.
Epidemiologisch ist das gesteigerte Lungenkrebsrisiko bei Zigarettenrauchern wie auch bei Kokereiarbeitern mit hoher Belastung durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe zweifelsfrei belegt. Als Maßstab für die krebserzeugende Wirkung von Gemischen polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe kann jedoch nicht allein das Benzo(a)pyren herangezogen werden, da beispielsweise Autoabgase und Abgaskondensate im Tierversuch teilweise unvorhersehbare Wirkungsunterschiede aufweisen und da bereits Ruß ohne polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffbelastung im Tierversuch karzinogen ist. Experimentelle Befunde und Risikoabschätzung zu Benzo(a)pyren siehe Plus 12.11.

Arsen

Vorkommen

Arsen ist in der Natur weit verbreitet. Die natürliche Emission durch Vulkanausbrüche als stärkster Emissionsquelle wird auf 8000 Tonnen jährlich, der anthropogene Beitrag durch Metallhütten als stärkster Quelle auf 25000 Tonnen jährlich geschätzt. Arsen wurde seit dem Altertum nicht nur als Gift eingesetzt, sondern auch bis Mitte der 50er Jahre als Therapeutikum, beispielsweise bei der Syphilis. Auch als Pestizid, unter anderem für Tabakpflanzen und im Weinbau, war es im Einsatz, in Deutschland bis 1974. In ländlichen Gebieten liegen die Luftkonzentrationen von Arsen unter 0,02 $\mu g/m^3$, in Städten unter 0,2 $\mu g/m^3$, in der Umgebung von Kupferhütten wurden höhere Werte gemessen. Die Toxizität hängt von der chemischen Wertigkeit ab, im höchsten Grade toxisch sind die dreiwertigen anorganischen Arsenverbindungen, gefolgt von den dreiwertigen organischen, den fünfwertigen anorganischen, den Arsoniumverbindungen und dem metallischen Arsen.

Gesundheitliche Relevanz

Arsen ist für den Menschen karzinogen mit den Zielorganen Haut und Lunge, arbeitsmedizinische Relevanz ist besonders bei Beschäftigten in Kupferhütten gegeben. Während das klinische Bild der akuten As_2O_3-Vergiftung auf der kapillartoxischen Wirkung von anorganischem dreiwertigem Arsen beruht, ist die chronische Arsenvergiftung durch
- Anämie
- Hautveränderungen
- neurologische Symptome
- gastrointestinale Symptome

gekennzeichnet. Ein gesteigertes umweltbedingtes Krebsrisiko bei Anwohnern in der Nachbarschaft von Arsen-Emittenten ist nicht bekannt. Rechnerisch liegt das Einheitsrisiko (unit risk) durch die lebenslängliche Exposition gegenüber 1 $\mu g/m^3$ Arsen im Bereich von 4×10^{-3}.

PLUS

12.11 Benzo(a)pyren

Meßwerte
Während bis Anfang der 70er Jahre in städtischen Ballungsgebieten die Jahresmittelwerte des Benzo(a)pyren vielfach um 100 ng/m^3 lagen, werden heute nur noch sehr vereinzelt Jahresmittelwerte über 5 ng/m^3 gemessen. In Innenräumen von Wohnhäusern mit Holzfeuerungen wurden zwischen 10 und 50 ng/m^3 Benzo(a)pyren gemessen, vereinzelt bis 370 ng/m^3. In einem experimentellen Ansatz in einem 36 m^3 großen Raum mit einfacher Luftwechselrate wurde von zwei Rauchern bei einem Konsum von 5 Zigaretten pro Stunde ein Mittelwert einer Benzo(a)pyren-Konzentration von 22 ng/m^3 erzeugt.

Risikoabschätzung
Dieselmotor-Emissionen als umweltrelevantes Beispiel anthropogener Pyrolyseprodukte können zwar im Inhalationsversuch bei Ratten zu Lungentumoren führen, die Tumorhäufigkeit ist jedoch durch den geringen Gehalt an polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen allein nicht erklärbar. Es gibt epidemiologische Hinweise auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko durch Dieselmotor-Emissionen bei beruflich stark exponierten Personengruppen. Eine gesteigerte Mortalität durch Bronchialkarzinome bei potentiell höher abgasbelasteten Stadtbewohnern im Vergleich zu Bewohnern ländlicher Gebiete ist jedoch nicht belegt, sofern für die Störgröße Rauchen statistisch adjustiert wurde.
Rechnerische Risikoabschätzungen für den Menschen, die auf der Extrapolation epidemiologischer Daten bei Kokereiarbeitern beruhen, ergeben für polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe ein Einheitsrisiko (unit risk) von etwa 7×10^{-2}. Dies bedeutet, daß eine hypothetisch lebenslange konstante Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen in einer Konzentration von 1 $\mu g/m^3$ Atemluft mit einem zusätzlichen Krebsrisiko von 7 % einhergeht. Das individuelle Risiko errechnet sich durch Multiplikation der tatsächlichen Exposition (unter Berücksichtigung von Expositionshöhe und -dauer) mit dem genannten Einheitsrisiko.

Blei

Vorkommen

Blei ist ein mäßig häufiges Element der Erdkruste. Die globale anthropogene Emission in die Atmosphäre wird auf 0,4 Millionen Tonnen pro Jahr geschätzt. Sie liegt etwa um den Faktor 100 höher als die natürliche Emission, die vor allem durch Staubverwehung und Vulkanaktivität bedingt ist. Die wesentlichen anthropogenen Emissionen entstanden hierzulande früher im Kraftfahrzeugverkehr als organische Bleiverbindungen. Die Verhüttung von Bleierzen kann durch anorganisches Blei heute noch zur Luftbelastung beitragen.
Blei bindet sich im zirkulierenden Blut an die Erythrozytenmembran. Es hemmt die δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase mit der Folge einer Verminderung der Hämoglobinbildung und einer vermehrten Ausscheidung von δ-Aminolävulinsäure im Harn.

Gesundheitliche Relevanz

Bei Blutbleispiegeln von 100–200 μg/l ließ sich ein Einfluß auf die Lernfähigkeit und den Intelligenzquotienten bei Kindern ermitteln, bei 500–600 μg/l ergaben sich Hinweise auf chronische Enzephalopathien bei Kindern, über 800 μg/l auch bei Erwachsenen. Frauen sind bezüglich der Bleiwirkung auf das hämatopoetische sowie auf das Nervensystem empfindlicher als Männer. Wegen des teratogenen Potentials von Blei sollen Frauen im gebärfähigen Alter an bleibelasteten Arbeitsplätzen nicht höher exponiert als die Durchschnittsbevölkerung eingesetzt werden. Bleikonzentrationen zwischen 50–350 μg/l Blut scheinen mit einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks um etwa 1–3 mmHg einherzugehen, so daß der Einfluß von Blei gegenüber anderen Risikofaktoren für einen erhöhten Blutdruck weit im Hintergrund steht. Blei-Meßwerte siehe Plus 12.12.

PLUS

12.12 Blei

Meßwerte

In ländlichen Regionen liegen die Bleigehalte im Schwebstaub zwischen 20–200 ng/m^3, in städtischen Regionen zwischen 50–200 ng/m^3, selten bei 1000 ng/m^3. Bei einer geschätzten täglichen oralen Bleiaufnahme von 200–300 μg/d und einer Aufnahme mit dem Trinkwasser von etwa 20 μg/l (mit einer Resorptionsquote von 10%) sind diese Quellen um den Faktor 5–10 bedeutsamer als die inhalative Aufnahme. Parallel mit dem Rückgang des Verbrauchs an verbleitem Benzin sind in den letzten 20 Jahren die mittleren Bleikonzentrationen im Blut der Allgemeinbevölkerung von etwa 150 μg/l auf etwa derzeit 50–80 μg/l rückläufig.

Inhalative Allergene

Inhalative Allergene sind zweifellos die am häufigsten krankmachenden natürlichen „Luftschadstoffe“. Die Beurteilung des Risikopotentials bezüglich Typ I-Sensibilisierungen ist insofern im Vergleich zu zahlreichen anderen Noxen einfacher, als die Risikogruppen definierbar sind. So wird das Ausmaß der individuellen Reaktionsbereitschaft gegenüber inhalativen IgE-vermittelten Allergenen zum einen durch den Grad der Sensibilisierung gegenüber dem jeweiligen Allergen bestimmt, zum anderen durch die Ausprägung der unspezifischen Überempfindlichkeit der oberen und unteren Atemwege.

Allergene in Außenluft und Innenraumluft

In der Außenluft stellen Birken- und Gräserpollen mit ihrem charakteristischen jahreszeitlichen Verlauf die dominanten Allergene dar; in Innenräumen sind dies vor allem Milbenallergene, Tierepithelien, insbesondere von Katzen, und Schimmelpilze. Mit fortschreitender immunologischer Charakterisierung der Allergene werden Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen Allergenexposition und Sensibilisierungshäufigkeiten ermittelt, so daß wissenschaftlich begründete „Schwellenwerte“ für eine Sensibilisierung gegenüber Innenraumallergenen in den nächsten Jahren zu erwarten sind.

Milbenallergene und Katzenallergene

Bislang ist dies vor allem für den Milbenallergengehalt im Matratzenstaub über eine Bestimmung der Konzentration von Der p1-Allergenen zuverlässig möglich (Der p1 ist ein Major-Allergen der Hausstaubmilbe). Eine Konzentration von 2 μg Der p1-Allergen pro Gramm Staub (entsprechend etwa 100 Milben pro Gramm Staub) gilt als Schwellenwert für eine Sensibilisierung und die Ausbildung klinischer Symptome, eine Konzentration von 10 μg/g (entsprechend 500 Milben pro Gramm Staub) als Schwellenwert für akute Asthmaanfälle bei sensibilisierten Personen. Neuere Untersuchungen, denen zufolge das Sensibilisierungsrisiko in den ersten drei Lebensjahren bereits bei häuslichen Milbenallergen-Konzentrationen über 0,1 μg/g Staub erhöht ist, lassen die genannten Schwellenwerte eher als zu hoch erscheinen.
In nahezu allen Wohnungen, in denen Katzen gehalten werden, lassen sich Konzentrationen des Katzenallergens Fel d1 von über 8 μg/g Staub nachweisen. Das Sensibilisierungsrisiko in den ersten drei Lebensjahren scheint bereits oberhalb Fel d1-Konzentrationen von 20–50 ng/g Hausstaub erhöht zu sein. Je höher der Gehalt an Milbenallergen (Der p1) und Katzenallergen (Fel d1) in der Raumluft bei Kindern in den ersten Lebenstagen bzw. der staubgebundene Milbenallergengehalt im Alter von einem Jahr ist, um so höher ist die statistische Häufigkeit manifester allergischer Erkrankungen der Atemwege in der späteren Kindheit. Daher sind bei Kindern mit positiver Familienanamnese bezüglich eines erhöhten Erkrankungsrisikos an allergischer Rhinitis und allergischem Asthma Karenzmaßnahmen gegenüber Milben- und Katzenallergen in den ersten Lebensmonaten wichtig.
Es gibt gesicherte Zusammenhänge zwischen dem Feuchtigkeitsgehalt der Luft in Innenräumen, dem Schimmelpilzwachstum und der Häufigkeit und Schwere rhinitischer und asthmatischer Beschwerden. Relevante Konzentrationen von Milben-, Katzen- und Hundeallergenen wurden in jüngerer Zeit auch in öffentlichen Gebäuden wie Schulen bestimmt und können eine oftmals unerwartete Erklärung für asthmatische und rhinitische Symptome bei sensibilisierten Schülern und Mitarbeitern darstellen. Umweltepidemiologische Studien zur Allergenwirkung siehe Plus 12.13.

PLUS

12.13 Umweltepidemiologische Studien zur Kombinationswirkung mit Allergenen

Abgase

Aus verschiedenen epidemiologischen Studien liegen Hinweise über Kombinationseffekte zwischen der Allergenbelastung der Luft und gas- oder partikelförmigen Luftschadstoffen vor: In Japan war die Häufigkeit der allergischen Rhinitis gegenüber Zedernpollen bei Anwohnern stark verkehrsbelasteter Straßen 2,6 mal höher als bei Bewohnern verkehrsarmer Gebiete, wobei die Pollenkonzentrationen in beiden Regionen ähnlich waren. Auch bei einer Untersuchung Kölner Schulkinder ergaben sich Hinweise auf höhere Sensibilisierungsraten gegenüber Pollenallergenen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer im Straßenverkehr.

Bei Kindern in München war ein Pricktest gegenüber ubiquitären Allergenen halb so oft positiv, wenn in den entsprechenden Haushalten mit Kohle oder Holz geheizt wurde, im Vergleich zu Haushalten, in denen Zentral-, Gas- oder Ölheizung zum Einsatz kam. Worauf dieser scheinbar mit einer Protektion einhergehende Faktor beruht, ist bislang unklar.

Vergleich West- und Ostdeutschland

Nach 1990 wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen Untersuchungen zur Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber ubiquitären Allergenen in west- und ostdeutschen Gebieten durchgeführt. Konsistent ergaben sich niedrigere allergische Sensibilisierungsraten in den ostdeutschen Untersuchungsregionen. Die Sensibilisierungsraten gegenüber den wichtigsten Allergenen bei einem Kollektiv von 1702 nach dem Zufallsprinzip gezogenen Personen aus der erwachsenen Allgemeinbevölkerung von Hamburg und Erfurt sind in Abbildung 12.2 dargestellt. Ob für diese Befunde häufigere frühkindliche Infekte im Osten, eine höhere Belastung mit Innenraumallergenen im Westen oder Interaktionen toxischer und allergischer Mechanismen ursächlich sind, ist noch nicht geklärt.

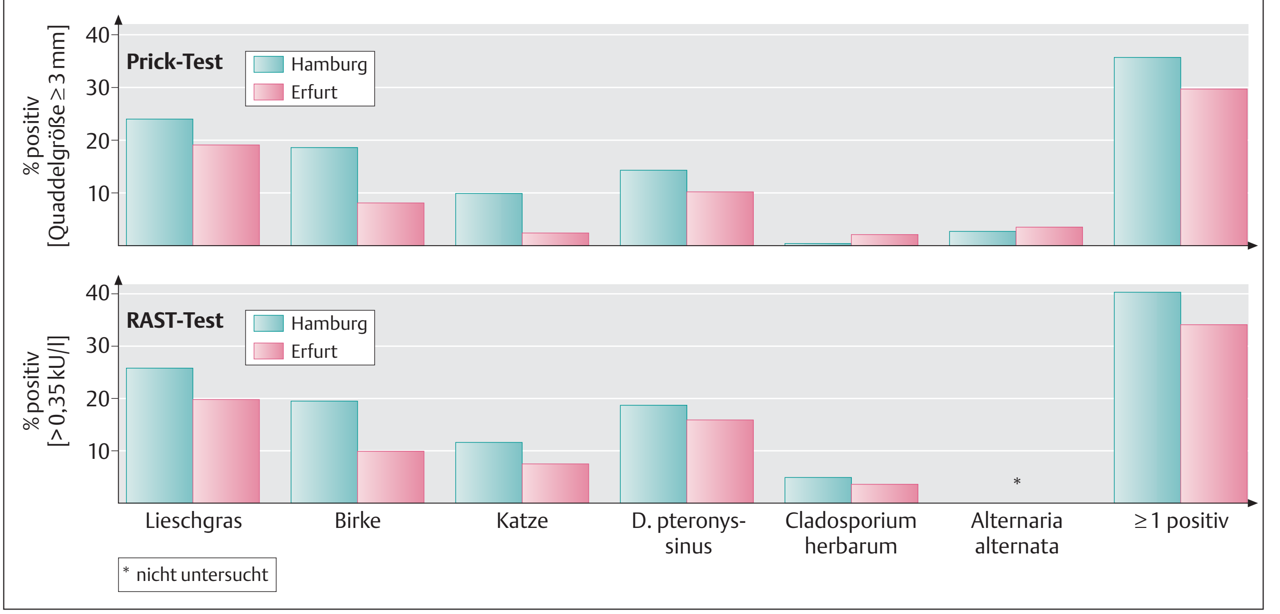


Abb. 12.2 Häufigkeit von Sensibilisierungen im Prick- und RAST-Test bei Erwachsenen (20–44 Jahre) aus einer bevölkerungsbezogenen Zufallsstichprobe in Hamburg (n = 972) und Erfurt (n = 730) 1991/1992 (nach Nowak et al.: Eur Respir J 9 (1996) 2541–2552)

Kombinationseffekte in der Außenluft

Smog

Ursprünglich wurde der Ausdruck Smog, sprachlich eine Verbindung der englischen Wörter Smoke (Rauch) und Fog (Nebel), für die im Winter auftretende Anreicherung von Luftschadstoffen bei austauscharmen Wetterlagen geprägt. Heute wird er sowohl für den Winter- als auch für den Sommersmog benutzt. Als austauscharme Wetterlagen werden Situationen bezeichnet, bei der in einer Luftschicht (Untergrenze niedriger als 700 m über dem Erdboden) die Temperatur mit der Höhe zunimmt (Inversion), die Windgeschwindigkeit in Bodennähe mehr als 12 Stunden lang im Mittel unter 3 m/s liegt und nach meteorologischen Erkenntnissen diese Situation länger als 24 Stunden anhält. Diese Ereignisse sind von relativ kurzer Dauer, daher ist in erster Linie mit akuten gesundheitlichen Auswirkungen zu rechnen.

Wintersmog

Wintersmog entsteht durch die Verbrennung fossiler Brennstoffe. Dabei reichern sich im wesentlichen Schwefeldioxid und seine Oxidationsprodukte (Schwefelsäure), Schwebstäube einschließlich polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe sowie Stickoxide und deren Oxidationsprodukte (Salpetersäure) an.

Sommersmog

Der Sommersmog ist in erster Linie durch erhöhte Ozonbelastungen gekennzeichnet, welche durch Sekundärreaktionen aus Vorläuferverbindungen, vornehmlich Stickoxiden, gebildet werden (s. Ozon). Durch intermediäre Radikalbildung wirken aromatische Kohlenwasserstoffe, vielfach unter dem weitergefaßten Begriff der flüchtigen organischen Verbindungen subsumiert (volatile organic compounds, VOC), vorwiegend katalytisch mit, indem sie zur beschleunigten Oxidation des NO zu NO_2 beitragen. Die Reizwirkung des Sommersmogs auf die Bindehäute und den oberen Atemtrakt wird nicht durch Ozon bewirkt, welches nur eine geringe Wasserlöslichkeit besitzt, sondern vor allem durch Peroxiacetylnitrat, Peroxibenzoylnitrat, Formaldehyd und Acrolein. Gesundheitliche Effekte des Wintersmogs siehe Schwefeldioxid und Stäube; gesundheitliche Effekte des Sommersmogs siehe Ozon und Stickstoffdioxid; Wirkung von Schadstoffkombinationen unter experimentellen Bedingungen siehe Plus 12.7.

Kombinationseffekte in der Innenraumluft

Die meisten Menschen der westlichen Welt verbringen mehr als 80% ihrer Zeit in Innenräumen. Seit der Energiekrise der 70er Jahre werden viele Räume wesentlich besser gegen die Außenluft abgedichtet und Lüftungsgewohnheiten vielfach stärker vom Ziel der Energieeinsparung als von Aspekten der Luftqualität bestimmt. In Räumen mit geöffneten Fenstern liegt die Luftwechselrate pro Stunde über 20. Sind die Fenster geschlossen, liegt die Luftwechselrate pro Stunde bei Fenstern mit mehrfachen Gummidichtungen unter 0,4, bei Isolierglasfenstern mit einfacher Gummidichtung zwischen 0,3 und 1,0 und bei Kastendoppelfenstern zwischen 0,5 und 2,0. Die Ursachen der Luftverunreinigung in Innenräumen sind sehr unterschiedlich (s. Tab. 12.11), einfache Abhilfemaßnahmen sind die Vermeidung unnötiger Belastungsquellen sowie angemessene Lüftung.

Passivrauch

Passivrauch ist quantitativ das bedeutsamste Schadstoffgemisch in der Innenraumluft. Eine Zufallsstichprobe von 1049 jungen Erwachsenen in Hamburg im Jahr 1992 ergab, daß 60% der Befragten an den meisten Tagen oder Nächten dem Tabakrauch anderer Menschen ausgesetzt sind. Die Frage, ob am Arbeitsplatz regelmäßig andere Personen rauchen, bejahten 32% der Befragten.
Die Passivrauchbelastung in Innenräumen entsteht zum einen aus dem vom Raucher exhalierten Hauptstromrauch und zum anderen aus dem Nebenstromrauch, der von der brennenden Zigarette direkt freigegeben wird. Etwa 85% der Rauchbelastung in Innenräumen stammen aus dem Nebenstromrauch, der zahlreiche potentiell irritative, toxische und karzinogene Bestandteile in höherer Konzentration als der Hauptstromrauch enthält (s. Tab. 12.12).
Während aktive Raucher den Hauptstromrauch direkt inhalieren, sind die Passivraucher ausschließlich dem in der Raumluft stark verdünnten Nebenstromrauch und damit einer quantitativ wesentlich geringeren, qualitativ allerdings andersartigen Belastung ausgesetzt als die Aktivraucher, welche Haupt- und Nebenstromrauch inhalieren. Das Inhalationsmuster der Passivraucher führt darüber hinaus dazu, daß die Partikeldeposition bei ihnen etwa um den Faktor 3–9 geringer ist als bei den Aktivrauchern. Gesundheitliche Risiken durch Passivrauchen siehe Plus 12.14.

Tab. 12.11 **Luftverunreinigung in Innenräumen**

Quellen	Beispiele
Außenluft	
natürliche Belastung	Pollen, Schwebstaub
Heizungen	Schwefeldioxid, Schwebstaub
Kraftverkehr	Stickoxide, Kohlenwasserstoffe, Schwebstaub
Industrie, Gewerbe	Kohlenwasserstoffe, Schwefeldioxid, Stickoxide, Schwebstaub
Baumaterialien Einrichtung	
Untergrund	Radon, sehr selten: Deponiegase
Baumaterial	Radon, Asbest, Pentachlorphenol
Wärmedämmung	flüchtige organische Verbindungen, z. B. Aldehyde
Teppichböden	flüchtige organische Verbindungen, Biozide
Spanplatten	Aldehyde, vor allem Formaldehyd
Anstriche, Kleber	Lösemittel
Luftbefeuchter	Pilze, Bakterien, mikrobielle flüchtige organische Verbindungen, Endotoxine
menschliche Aktivitäten	
Hautschuppen	Milben
Stoffwechsel	Kohlendioxid, Wasserdampf, Körpergerüche
Heizung/Kochen	Stickoxide, Wasserdampf, Schwebstaub, höhersiedende organische Verbindungen, z. B. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (je nach Heiz- oder Kochverfahren)
Rauchen	siehe Tabelle 12.12
Haushalts-, Hobbyprodukte	flüchtige organische Verbindungen
Haustierhaltung	Tierallergene, vor allem Katzen, Hunde, Nager, evtl. Milben

Gebäude-assoziierte Krankheiten

Für spezifische Erkrankungen und Symptome, die kausal auf den Aufenthalt in definierten Gebäuden bezogen werden können, wurde der Begriff der Gebäude-assoziierten Krankheit (building related illness, BRI) geprägt.
An erster Stelle ist das Befeuchterfieber zu nennen, eine Form der exogen-allergischen Alveolitis, überwiegend ausgelöst durch thermophile Aktinomyceten und Aspergillus-Arten. Die Legionellen-Pneumonie ist ebenfalls eine Gebäude-assoziierte Erkrankung. Die Erreger können durch Hygienefehler und technische Defekte über Klimaanlagen verteilt werden. Gesicherte Fälle von Legionellosen, die durch Klimaanlagen übertragen wurden, sind in Deutschland bis 1997 nicht bekannt geworden.

Sick-Building-Syndrom

Das Sick-Building-Syndrom ist ebenfalls eine gebäudebezogene Krankheit, die durch ein vielfältiges Beschwerdebild mit
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche
- Reizerscheinungen der Augen

Tab. 12.12 **Bestandteile des Zigarettenrauchs**

Bestandteile	MAK-Wert 1998 ml/m³ (ppm)	mg/m³	krebserzeugend Kategorie 2)	Hauptstromrauch	Verhältnis Neben-/Hauptstromrauch
Gasphase					
Acetonitril	40	68	–	120 µg	3,9
Acetylen	–	–	–	27 µg	0,8
Ammoniak	20	14	–	80 µg	73
Benzol	–	–	1	12–48 µg	5–10
1,3-Butadien	–	–	1	69,2 µg	3–6
Cyanwasserstoff	10	11	–	430µg	0,25
Formaldehyd	0,5	0,6	3	70–100µg	0,1–50
Hydrazin	–	–	2	32 ng	3
Kohlendioxid	5000	9100	–	20–60 mg	8,1
Kohlenmonoxid	30	35	–	10–20 mg	2,5
Methan	–	–	–	1,3 mg	3,1
N-Nitrosodiethylamin	–	–	2	0–25 ng	< 40
N-Nitrosodimethylamin	–	–	2	10–40 ng	20–100
N-Nitrosopyrrolidin	–	–	2	6–30 ng	6–30
Pyridin	5	16	–	32 µg	10
Stickoxide	(5) 1)	(9,5) 1)	–	100–600µg	4–10
Toluol	50	190	–	100–200µg	5,6–8,3
Partikelphase					
Anilin	2	8	3	360 ng	30
4-Aminodiphenyl	–	–	1	4,6 ng	31
Benzanthrazen	–	–	2	20–70 ng	2–4
Benzo(a)pyren	–	–	2	20–40 ng	2,5–3,5
Cadmium	–	–	2	110 ng	7,2
Dibenzodioxine, polychlorierte	–	–	2	1 pg	2
Methylnaphthalin	–	–	–	2,2 µg	28
2-Naphthylamin	–	–	1	1,7 ng	30
Nickel	–	–	1	20–80 ng	13–30
Nikotin	0,07	0,5	–	1,0–2,5 mg	2,7
N-Nitrosodiethanolamin	–	–	2	20–70 ng	1,2
Phenol	–	–	3	20–150µg	2,6
Polonium-210	–	–	–	0,04–0,1 pCi	1–4
Teer	–	–	1 4)	1–40 mg	1,3

Die Spalten 2–4 geben die arbeitsmedizinische Einstufung der Einzelsubstanzen an, Spalte 5 die jeweils aus einer gerauchten Zigarette freiwerdende Stoffmenge

1) MAK-Wert für NO_2 angegeben, für NO existiert kein MAK-Wert
2) 1: eindeutig humankarzinogen, 2: im Tierversuch karzinogen, 3: Anhaltspunkte für krebserzeugende Wirkung (Definitionen siehe Umwelttoxikologie)
3) bezogen auf 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin
4) bezogen auf den Gehalt an polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen

- Reizerscheinungen der oberen und unteren Atemwege und
- Reizerscheinungen der Haut

charakterisiert ist. Die in Frage kommenden Gebäude sind meist voll- oder teilklimatisierte Bürogebäude, die eine wesentlich höhere Luftwechselrate (> 2/h) als konventionelle Gebäude mit Zentralheizung und Ritzenlüftung aufweisen. Die wissenschaftliche Aufarbeitung des Sick-Building-Syndroms ist dadurch erschwert, daß den Beschwerden meist keine eindeutig objektivierbaren Befunde gegenüberstehen. Der Krankheitswert ergibt sich nicht nur aus den Klagen der Beschäftigten, sondern ist auch durch einen oft erhöhten Krankenstand und eine vielfach eingeschränkte Leistungsfähigkeit dokumentiert.

Ursachen und Vorgehen

Als Ursachen können Zugluft, Luftbefeuchtung und thermische Unbehaglichkeit mit Abfall der geistigen Leistungsfähigkeit in überheizten Räumen ermittelt werden; neuerdings wird auch eine Belastung durch Infraschall (< 16 Hz) diskutiert. Vielfach spielen wahrnehmbare Konzentrationen flüchtiger organischer Verbindungen aus Teppichböden eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Symptome. Nicht selten werden im Befeuchterwasser der Klimaanlage 10^5–

10^6 Keime/ml festgestellt, die gramnegative Endotoxine in die Raumluft freisetzen. Die gesundheitliche Bedeutung mikrobiell bedingter flüchtiger organischer Verbindungen in der Raumluft (microbial volatile organic compounds, MVOC) liegt im wesentlichen in einer Geruchsbelastung und einer leichten irritativen Reizwirkung. Auf den Filtern der Klimaanlagen, meist handelt es sich um Taschenfilter, setzen sich im Laufe der Zeit erhebliche Staubmengen mit hohen Anteilen organischen Materials ab, so daß die durchströmende Luft steigende Konzentrationen von Toxinen und Geruchsstoffen in die Raumluft transportieren kann. Elektrofilter oder Rollenbandfilter tragen zur Vermeidung dieser Probleme bei.
Selbst wenn alle raumluftklimatischen Faktoren berücksichtigt sind, bleiben viele Klagen über Symptome bestehen, die allein mit lufttechnisch ausgerichteten Maßnahmen nicht beherrscht werden können. Zahlreiche Studien haben gezeigt, daß niedrige Arbeitsplatzzufriedenheit in Verbindung mit geringer Einflußmöglichkeit auf die Arbeitsgestaltung und schlechtem Betriebsklima insbesondere bei Frauen zu Symptomen des Sick-Building-Syndroms führen können. In der Praxis hat es sich bewährt, neben der Objektivierung raumluftbedingter Einflüsse (Klima, Licht, Lärm, flüchtige organische Verbindungen) und dem Versuch einer fundierten differentialdiagnostischen Abklärung der Beschwerden auch betriebspsychologischen Aspekten einen wesentlichen Stellenwert bei der Aufarbeitung dieses Phänomens einzuräumen.

PLUS

12.14 Gesundheitliche Risiken durch Passivrauchen

Bronchialkarzinom

Zur Frage des Risikos für das Auftreten eines Bronchialkarzinoms bei Nichtrauchern mit Passivrauch-Exposition wurden verschiedene Meta-Analysen der umfangreichen Literatur – über zwanzig Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien – durchgeführt. Das relative Risiko eines Nichtrauchers, nach langjähriger Passivrauchexposition an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, entspricht diesen Berechnungen zufolge dem Faktor 1,3.
Von Gegnern dieser Auffassung wird vor allem angeführt, daß ein selektiver Erinnerungsbias zur relativen Überschätzung der Passivrauchexposition bei Nichtrauchern mit Bronchialkarzinom im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne Bronchialkarzinom führt. Darüber hinaus würde ein geringer Prozentsatz fälschlich als Nichtraucher („Passivraucher") klassifizierter Raucher mit Bronchialkarzinom ebenfalls zu einer Überschätzung des passivrauchbedingten Risikos führen.
Letztlich scheinen diese Einwände jedoch nach statistisch-epidemiologischer Prüfung nicht geeignet zu sein, die Hinweise auf ein geringgradig, aber statistisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Bronchialkarzinoms bei Personen mit langjähriger intensiver Passivrauchbelastung zu entkräften. Dieses Risiko liegt ein bis zwei Zehnerpotenzen unter dem Risiko des Aktivrauchens.

Obstruktive Atemwegserkrankungen

Unstrittig ist das gehäufte Auftreten bronchitischer Infekte und von Mittelohrergüssen sowie die Verschlimmerung vorbestehender asthmatischer Erkrankungen bei Kindern mit chronischer häuslicher Passivrauchbelastung. Darüber hinaus scheint eine chronische Passivrauch-Exposition bei Kindern auch häufiger zur Erstmanifestation asthmatischer Erkrankungen zu führen.
In zahlreichen epidemiologischen Studien bei Erwachsenen ergaben sich Hinweise auf ein signifikant gehäuftes Vorkommen von Atemwegssymptomen wie Husten, Auswurf und pfeifenden oder brummenden Atemgeräuschen bei Nichtrauchern mit chronischer Passivrauchbelastung im Vergleich zu Nichtrauchern ohne Passivrauchexposition. In etwa der Hälfte der Fall-Kontroll-Studien über den Einfluß einer chronischen Passivrauchbelastung auf Lungenfunktionsveränderungen ergaben sich signifikante Zusammenhänge. Die akute Passivrauchbelastung führt jedoch selbst bei Asthmatikern nur vergleichsweise selten zu einer signifikanten obstruktiven Ventilationsstörung. Die subjektive Angabe einer gesteigerten Passivrauchempfindlichkeit (Schleimhautbeschwerden, Hustenreiz etc.) läßt keinen Schluß auf die objektive Atemwegsreaktion gegenüber Passivrauch zu.

Weitere Effekte

Rauchen während der Schwangerschaft führt zu erhöhten Abortraten. Auch eine intensive Passivrauchbelastung von Schwangeren wird mit erhöhten Abortraten in Zusammenhang gebracht. Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß des täglichen Zigarettenkonsums in der Schwangerschaft und erniedrigtem Geburtsgewicht ist mehrfach belegt, auch das väterliche Rauchen während der Schwangerschaft mit Passivrauchbelastung der Schwangeren kann offensichtlich zu einem vermindertem Geburtsgewicht des Kindes führen.
Die Wahrscheinlichkeit koronarer Ischämien soll bei Passivrauchern im Vergleich zu nichtexponierten Nichtrauchern um den Faktor 1,2–1,7 erhöht sein. Eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks, eine Steigerung des Kohlenmonoxidgehalts im Blut sowie eine gesteigerte Aggregationsneigung der Thrombozyten werden hierfür verantwortlich gemacht.

12.4 Grenzen der Umweltmedizin heute

Dennis Nowak

Die natürliche Umwelt ist für den Menschen einerseits Lebensvoraussetzung, birgt andererseits aber auch Gefahren. Während die gestiegene Lebenserwartung der letzten Jahrzehnte in den industrialisierten Ländern für eine Verbesserung der Lebensbedingungen spricht, ist mit der modernen Zivilisation und dem erlebten Verlust des Bezuges zur Natur vielfach die Angst gewachsen, anthropogenen Gefahren ausgeliefert zu sein. Umweltmedizin kann somit nicht nur als Ausdruck eines verstärkten Bewußtseins für ökologische Probleme, sondern auch als Antwort auf die Umweltängste unserer Zeit gesehen werden.

Die Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse in der Umweltmedizin ist dabei keineswegs so schmal, wie vielfach behauptet wird. Angstauslösend ist aber vielfach nicht die kognitive Einschätzung eines quantifizierbaren Risikos, sondern die affektive Bewertung der vermuteten Toxizität. Es ist daher geboten, bei Patienten mit umweltassoziierten Symptomen, die nach klinischen, epidemiologischen und toxikologischen Kriterien keine kausale Beziehung zwischen angeschuldigter Noxe und Effekt erkennen lassen, auch psychische Aspekte zu berücksichtigen.

Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit (Multiple Chemical Sensitivity, MCS)

Dennis Nowak

Die Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit ist ein erworbenes Syndrom. Es hat Bezug auf eine dokumentierte Umweltbelastung, die initial gesundheitliche Beschwerden ausgelöst haben kann. Die Annahme einer sogenannten Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit basiert auf fünf Kriterien (nach Cullen):

- die Symptome betreffen typischerweise mehr als nur ein Organsystem, ihr Auftreten und Verschwinden ist an bestimmte vorhersagbare Umweltreize gebunden
- die Symptome treten bei Exposition gegenüber Chemikalien in meßbaren, aber sehr niedrigen Konzentrationen auf. Diese Konzentrationen können sehr erheblich unterhalb der mittleren Konzentrationen liegen, die toxische oder irritative Wirkungen haben
- die chemischen Substanzen gehören zu sehr unterschiedlichen Klassen mit toxikologisch unterschiedlichen Wirkungsmechanismen
- die Manifestation der Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit ist subjektiv, das heißt, es gibt keinen allgemein verfügbaren funktionellen Test, der das Vorhandensein der Symptome erklären kann
- objektive Anhaltspunkte für funktionelle oder strukturelle Organschäden bestehen nicht

Auf einer WHO-Arbeitstagung wurde für das Phänomen der Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit der Begriff „Chemische Form der idiopathischen Umwelt-Intoleranz“ vorgeschlagen (idiopathic environmental intolerance, IEI). Zur Pathophysiologie werden toxikologische, immunologische und olfaktorische Hypothesen diskutiert (siehe Plus 12.15). Ehe die Diagnose einer Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit gestellt werden kann, sind Krankheitsbilder, die mit einer objektivierbaren Überempfindlichkeit gegenüber natürlichen oder zivilisationsbedingten Verbindungen aus der Umwelt einhergehen, wie beispielsweise das Asthma bronchiale mit einer gesteigerten unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit, differentialdiagnostisch auszuschließen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Beschwerden können alle Organsysteme betreffen. Häufig werden

- Atembeschwerden
- grippale Symptome
- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Verwirrtheit
- Verlust des Kurzzeitgedächtnisses
- Herz-Kreislaufbeschwerden
- Verdauungsprobleme
- Hauterscheinungen

geäußert.

Als Ursachen der Symptome werden von den Patienten Motorabgase, chemische Reinigungsmittel, Passivrauchbelastung, Formaldehyd, Ausgasungen von Klebern, Fotokopierern, Laserdruckern, Druckerschwärze oder sogar die normale Umgebungsluft verantwortlich gemacht. Gegenwärtig gibt es kein einheitliches, wissenschaftlich begründetes pathophysiologisches Konzept, das die Diagnose einer Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit als einheitliche nosologische Entität erlauben würde. Dies ändert jedoch nichts an der Tatsache, daß die Symptome so stark ausgeprägt sein können, daß sie zur Arbeitsunfähigkeit führen. Es ist daher eine ärztliche Aufgabe, Patienten mit diesen Beschwerden zu helfen, unabhängig von der unterstellten Kausalität der Symptome.

Diagnostisches Vorgehen und Therapie

Neben dem Ausschluß einer toxikologisch relevanten Belastung durch gezielte (!) Raumluftmessung oder biologisches Monitoring müssen in erster Linie allergische und nichtallergische Atemwegserkrankungen und gastrointestinale Erkrankungen ausgeschlossen werden, wobei (möglichst doppeltblinden) Provokationstestungen ein besonderer Stellenwert zukommt. In bestimmten Fällen kann, prag-

matisch gesehen, eine Expositionskarenz ratsam sein. Eine frühzeitige psychopathologische Diagnostik ist empfehlenswert. Ein Nutzen von Außenseitermethoden (beispielsweise Ausschwemmungstherapie), die ein eigenes Risiko beinhalten, ist nicht erwiesen, ebensowenig ist bislang irgendein wissenschaftlicher Beleg für sogenannte Hyposensibilisierungsmaßnahmen gegenüber Umweltchemikalien erbracht.

PLUS

12.15 Hypothesen zur Pathophysiologie

Toxikologische Hypothese

Die toxikologische Hypothese geht davon aus, daß eine extrem gesteigerte individuelle Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen chemischen Substanzen vorliegt. Nach dieser Vorstellung müßten bei Patienten mit einer Vielfach-Chemikalien-Überempfindlichkeit niedrigere Konzentrationen chemischer Verbindungen zu ähnlichen Symptomen führen wie höhere Konzentrationen bei Personen mit normaler Empfindlichkeit. Dieser Nachweis konnte aber bisher in doppeltblinden Studien, die wissenschaftlichen Kriterien genügen, nicht in reproduzierbarer Weise erbracht werden.

Immunologische Hypothese

Die immunologische Hypothese basiert auf der Erkenntnis, daß die Exposition gegenüber verschiedenen chemischen Stoffen zu unterschiedlichen zellulären und humoralen Immunreaktionen führt. Angeführt werden Untersuchungen, in denen erhöhte Autoantikörper-Spiegel, Verschiebungen in Lymphozyten-Subpopulationen, Aktivierungen von Lymphozyten oder erhöhte bzw. erniedrigte Konzentrationen von Zytokinen bei Patienten mit Symptomen der Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit beobachtet wurden. Diese Befunde sind jedoch zwischen den Studien nicht konsistent, Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind meist nicht nachweisbar, und Kontrolluntersuchungen bei nichtexponierten Probanden fehlen in der Regel. Auch doppeltblind durch Leerexposition kontrollierte Provokationstestungen konnten keinen Beleg für konsistente Immunphänomene bei diesen Patienten erbringen.

Olfaktorische Hypothese

Die olfaktorische Hypothese besagt, daß geruchsintensive, chemisch-irritativ wirksame Substanzen zu einer direkten, zunächst nichtkonditionierten Reizantwort führen und später derselbe olfaktorische Reiz bereits bei wesentlich niedrigerer Konzentration zu einer konditionierten Reaktion mit denselben Symptomen führt. Hierfür werden Interaktionen zwischen zentralem Nervensystem und Endokrinium postuliert. Die anatomischen Verbindungen zwischen dem Nervus olfactorius, dem limbischen System (Hippocampus, Corpus amygdaloideum, Cingulum cerebri und unterhalb des Corpus callosum gelegene Gyri) und dem Hypothalamus als zentralem Regulationsorgan vegetativer Funktionen sollen dafür verantwortlich sein, daß intensiver Geruch oder chemisch-irritative Reize, die auf den Atemtrakt einwirken, zu Symptomen zahlreicher Organsysteme führen.

Experimentelle Befunde, die diese Hypothese stützen und erklären sollen, warum Patienten mit einer Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit anders reagieren als Personen mit einer normalen Reaktionsbereitschaft, liegen nicht vor. Auch die Vorstellung, daß Symptome der Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit bei Frauen deshalb gehäuft auftreten, weil sie eine niedrigere Geruchsschwellen haben als Männer, trifft nicht zu, denn die Geruchsschwellen von Patienten mit und ohne Symptome der Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit unterscheiden sich offensichtlich nicht.

Psychopathologische Hypothese

Psychopathologische Erklärungsversuche gehen davon aus, daß bei der Mehrzahl der Patienten mit einer Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit psychische Symptome von Krankheitswert nachgewiesen werden können. Da verschiedenen Studien zufolge bei diesen Patienten ähnliche Befunde erhoben werden wie bei psychiatrischen Patienten, die ihre Symptome nicht auf die Umwelt projizieren, kann sich hinter der vermuteten Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit ein psychiatrisches Krankheitsbild verbergen. Dabei ist es vorstellbar, daß bei Personen mit gesteigerter Vulnerabilität oder vorbestehender diskreter psychopathologischer Symptomatik ein geruchsintensiver Reiz, eine irritative Belastung des oberen Atemtrakts oder die Angst vor einer chemisch induzierten Schädigung des Organismus der klinischen Manifestation einer psychiatrischen Erkrankung vorausgeht.

Psychopathologie umweltassoziierter Erkrankungen

Horst Dilling

Der weltweiten ökologischen Krise wird ein individuell unterschiedliches Bewältigungsverhalten entgegengesetzt. Je nach Persönlichkeit und gesellschaftlichem Standort finden sich „Verharmloser“ auf der einen und „Umwelthysteriker“ auf der anderen Seite. Verständlich, daß eine solche Politisierung und Ideologisierung viele Menschen verunsichert.

Erkrankungen, die als umweltassoziierte Störungen zu definieren sind, können phänomenologisch sehr vielfältig in Erscheinung treten. Differentialdiagnostisch bereiten die Fälle Schwierigkeiten, bei denen eine somatische toxische Ursache nicht eindeutig auszuschließen ist, aber auch nicht sicher belegt werden kann. Gerade der diagnostische Bereich zeigt besonders eindrücklich die Grenzen der heutigen Umweltmedizin auf.

Fallbeispiel 1

Ein 40jähriger Studienrat wird unter der Frage der Berufsfähigkeit psychiatrisch begutachtet. Er gibt Konzentrationsschwierigkeiten in seinen Schulstunden an, er fühle sich stets matt und könne sich auch durch Schlaf nicht erholen. Seine Stimme sei kratzig, er müsse ständig husten und habe Schluckbeschwerden. Kopfschmerzen hinderten ihn an der zielstrebigen Durchführung seines Unterrichts. Er verwechsle Begriffe und verspreche sich sehr häufig. Nach zwei Stunden Unterricht sei er vollständig ermüdet. Er mache sich Sorge um sein Leben. Er führe das Ganze auf eine seit drei Jahren bestehende chronische Lindanvergiftung zurück, denn man habe bei ihm erhöhte Lindanwerte gefunden. Er habe daraufhin seine Wohnung auf eigene Kosten untersu-

chen lassen. Eine Expositionsursache sei jedoch nicht gefunden worden. Bei Kontrolluntersuchungen der Lindanwerte konnte kein erhöhter Wert nachgewiesen werden. Nach fundierter toxikologischer Einschätzung lagen die Serumspiegel von Gamma-Hexachlorzyklohexan etwa um den Faktor 50 unterhalb von Konzentrationen, bei denen Vergiftungssymptome zu erwarten sind. Auf Grund der (hier nicht dargestellten) biographischen Anamnese wurde eine depressive neurotische Entwicklung mit Somatisierungstendenz (F34.1 nach ICD-10) diagnostiziert. Differentialdiagnostisch kann man auch an eine neurasthenische Entwicklung (F48.0) denken.

Fallbeispiel 2
Ein 30jähriger Mitarbeiter eines Kinderheims kommt in tiefer Depression und ängstlich-verzweifelt in die Poliklinik. Seine Freundin sei ungewollt, trotz einer Intrauterinspirale, schwanger geworden. Sie leben beide seit fünf Jahren zusammen, wollen aber, trotz großer Kinderliebe, als kinderloses Paar leben. Er sehe sich nicht in der Lage, die Verantwortung für das zu erwartende Kind zu tragen, wenn er sich vorstelle, in welch ungesicherte Welt dieses Kind hineingeboren werde. Er könne sich nur vorstellen, möglicherweise ein Kind zu adoptieren, womit er dann nicht zur Entstehung eines neuen Wesens beigetragen habe. Diagnose: Anpassungsstörung (F 43.2), als Differentialdiagnose kommt auch eine depressive Reaktion in Frage.

Fallbeispiel 3
Eine 38jährige Patientin mit einer schizomanischen Störung (F25.0) berichtet, daß sie abgespannt und kaputt sei, aber nicht krank. Sie habe durch ihre innerliche Verbindung zu Rudolf Steiner neue Erkenntnisse gewonnen. Sie sehe ihre Aufgabe darin, etwas gegen die Umweltzerstörung und Umweltvergiftung zu tun. „Ich habe zu Hause geputzt und geschrubbt. Ich wollte gescheiten Müll herstellen, ich will den Müll auf gute Weise verbrennen. In unserer Nähe ist schon ein sehr großer Müllberg. Der Schwarzwald ist bedroht und kaputt. In meinem Garten kümmere ich mich um jeden Maulwurfshügel, um jeden Strauch. Wenn ich dem Garten etwas Gutes tue und ihn in Ordnung halte, helfe ich dem Schwarzwald. Mein Hund zeigt mir, was ich tun muß. Wenn mein Hund mir Vergißmeinnicht bringt, sagt er mir damit, daß ich die bedrohten Tiere nicht vergessen soll. Wenn ich mit meiner Kraft die Algen im Meer liebe, nicht nur die schönen Blumen, kann ich der Natur helfen. Im Garten sind Krähen und Elstern meine ständigen Weggefährten und Beschützer. Diese Vögel können auch meine Gedanken lesen."

Ätiologie

Nach ihrer Ätiologie lassen sich umweltassoziierte psychiatrische Erkrankungen mit eindeutigen, fraglichen oder fehlenden Noxen (Fallbeispiel 1) sowie bewußt erlebte Umweltbelastungen (Fallbeispiel 2) unterscheiden. Davon abzugrenzen sind Psychosen, bei denen umweltbezogene Inhalte akzidentiell vorkommen, ohne daß die Ätiologie der Grunderkrankung davon betroffen wäre (Fallbeispiel 3).

Eindeutige exogene Noxen
Hierunter werden durch exogene Noxen ausgelöste Symptome und Erkrankungen subsumiert, die unter anderem auch psychiatrische Aspekte aufweisen. Beispiel: Rauschzustand durch Lösemitteleinwirkung bei Ausführung großflächiger Malerarbeiten in einem engen, unbelüfteten Raum. Während solche Krankheitsbilder in der Arbeitsmedizin bekannt sind, treten sie, verursacht durch Noxen im engeren Sinne, im umweltmedizinischen Bereich sicher seltener auf.

Fragliche exogene Noxen
Syndrome, bei denen vordergründig vielfältige Intoxikationen oder eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber niedrigen Konzentrationen von Umweltnoxen vorliegen, bei denen aber ein Giftnachweis nicht gelingt. Dazu wird auch die sogenannte Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit (multiple chemical sensitivity – MCS) gezählt.

Fehlende exogene Noxen
Eine vielfältige Gruppe von Syndromen, die fälschlicherweise Umweltbelastungen zugeschrieben werden, jedoch hauptsächlich auf psychischen Faktoren beruhen. Hierzu gehört auch das Phänomen der Toxikopie (Fallbeispiel 1).

Bewußt erlebte Umweltbelastungen
Bei diesen Störungen spielt bei bewußt erlebten Umweltbelastungen der seelische Faktor eine Rolle; sie sind ebenfalls als psychogen anzusehen (Fallbeispiel 2).

Psychopathologische Ausgestaltung umweltbezogener Inhalte
Als letzte Gruppe sind psychiatrische Erkrankungen zu nennen, bei deren Ausgestaltung umweltbezogene Inhalte eine Rolle spielen, ohne daß die Ätiologie dieser Erkrankungen davon betroffen wäre. Es handelt sich um psychotische Störungen, bei denen umweltbezogene Inhalte akzidentell vorkommen (Fallbeispiel 3).

Therapie

Viel hängt von der Einstellung des einzelnen Arztes gegenüber psychopathologischen Symptomen bei vermuteten, belegten oder auszuschließenden umweltbezogenen Störungen ab. Wichtig ist es, daß der behandelnde Arzt sinnvolle Realängste im Sinne von Furcht vor bestimmten umweltassoziierten Fakten zu erkennen und von dysfunktionalen neurotischen oder psychotischen Ängsten zu unterscheiden weiß. Realängste als Furcht vor Umweltzerstörung müssen akzeptiert und als Schutzmechanismus und adaptive Handlungstendenz unterstützt werden, nicht sinnvolle Umweltängste sind dagegen therapeutisch anzugehen. Diese schwierige Aufgabe sollte in Zusammenarbeit mit Toxikologen, Internisten, Arbeitsmedizinern und Naturwissenschaftlern, die sich mit der Umweltproblematik befassen, gelöst werden. Darüber hinaus ist der Austausch mit Juristen, Philosophen, Theologen und Psychologen hilfreich, da die Grenzen des medizinischen Faches vielfach überschritten werden.
In bezug auf Umweltängste darf weder bagatellisiert noch zu rasch überbewertet werden. Da die Patienten als psychisch Leidende zu akzeptieren sind, müssen Umweltängste genauso behandelt werden wie andere psychische Störungen auch. Oft kann bereits eine objektive und faktenbezogene umweltmedizinische Beratung viel bewirken. In anderen Fällen reicht die Behandlung mit Antidepressiva oder Neuroleptika (wegen der Gefahr der Abhängigkeitsentwicklung möglichst keine Benzodiazepine). Der Situation entsprechend wird man auch Lebensberatung, Partnertherapie oder Verhaltenstherapie bis hin zu psychoanalytischer Psychotherapie empfehlen. Eine aufgeschlossene Gesprächsbereitschaft für das Thema Umwelt ist dabei stets notwendig.

12.5 Schadstoffgrenzwerte und -richtwerte

Dennis Nowak und Johannes Westendorf

Regelungen für Grenzwerte

Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen, MAK-Werte
Die Werte werden von der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe erarbeitet und regeln die maximal zulässigen Konzentrationen gesundheitsschädlicher Stoffe in der Atemluft eines Arbeitsplatzes. Bezüglich der exponierten Personen wird davon ausgegangen, daß es sich um gesunde Erwachsene handelt, die den entsprechenden Substanzen ca. 40 Stunden pro Woche ausgesetzt sind und die darüber hinaus regelmäßig ärztlich untersucht werden. Die Grenzwerte sollen so bemessen sein, daß nach dem gültigen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse Gesundheitsschäden durch die betreffenden Substanzen bei den beschäftigten Personen ausgeschlossen werden können.
Für Beschäftigte mit besonderen gesundheitlichen Problemen (Asthmatiker, Allergiker) und schwangere Frauen müssen gegebenenfalls strengere Richtlinien angewendet werden. Die MAK-Werte sind auch nicht geeignet, Gesundheitsschäden für Anwohner eines Betriebes auszuschließen, die den Substanzen permanent ausgesetzt sind.

Technische Richtkonzentrationen, TRK-Werte
Für Substanzen mit einem kanzerogenen Potential, für die unbedenkliche Grenzwerte prinzipiell nicht existieren, werden keine MAK-Werte festgelegt. Statt dessen werden für diese Stoffe durch den Ausschuß für Gefahrstoffe beim Bundesminister für Arbeit und Sozialordnung TRK-Werte erlassen. Diese richten sich nach den technischen Möglichkeiten der Prophylaxe und schließen die Möglichkeit der Gesundheitsbeeinträchtigung nicht grundsätzlich aus, sondern minimieren diese lediglich.

Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte, BAT-Werte
Hierbei handelt es sich um die höchstzulässige interne Belastung mit einem Arbeitsstoff oder dessen Metaboliten, bei der eine gesundheitliche Gefährdung des einzelnen Arbeitnehmers nicht zu befürchten ist. Ähnlich wie im Falle der MAK-Werte gelten sie für gesunde erwachsene Personen unter Einhaltung der üblichen Expositionszeit, nicht aber für die Allgemeinbevölkerung.

Maximale Immissionskonzentrationen, MIK-Werte
Diese Werte werden von der Kommission zur Reinhaltung der Luft des Vereins Deutscher Ingenieure erarbeitet und sind als (nicht rechtsverbindliche) Richtwerte aufzufassen. Es handelt sich um Werte, die – ähnlich wie die MAK-Werte – toxikologisch abgeleitet wurden, wobei eine permanente Exposition unter Einbeziehung von Kindern und älteren Menschen sowie kranken Personen zur Evaluierung herangezogen wird.

Acceptable Daily Intake (annehmbare tägliche Aufnahme), ADI-Wert
Es handelt sich dabei um Richtwerte, die beispielsweise von der Weltgesundheitsorganisation WHO herausgegeben werden. Es wird dabei davon ausgegangen, daß die lebenslange tägliche Aufnahme eines bestimmten Stoffes in der Höhe des ADI-Wertes zu keiner gesundheitlichen Beeinträchtigung führt. Abgeleitet werden diese Werte aus dem NOAEL- (no observed adverse effect level)-Wert eines Stoffes, der (tier-)experimentell bestimmt wurde. Ersatzweise kann auch der LOAEL (lowest observed adverse effect level) verwendet werden. Zum Errechnen eines ADI-Wertes werden die experimentellen NOAEL- oder LOAEL-Werte im allgemeinen durch einen Unsicherheitsfaktor (UF) dividiert, der 10–1000 betragen kann.

Einheitsrisiko (Unit Risk)
Im Fall von krebserzeugenden Substanzen geht man nicht von der sonst üblichen Dosis-Wirkung-Beziehung aus, sondern nimmt an, daß ein einziges Schadstoffmolekül eine normale Zelle transformieren kann, die dann nach einer entsprechenden Latenzzeit und unter dem Einfluß von tumorpromovierenden Einflüssen zu einem Tumor wachsen kann, der den Wirtsorganismus tötet. Die Wahrscheinlichkeit, daß dies passiert, ist aber von der Anzahl der initiierten Zellen und damit letztlich von der Dosis der kanzerogenen Substanz abhängig.
Als Maßzahl zur Beurteilung des Risikos bei einer bestimmten Schadstoffexposition hat sich der Begriff des Einheitsrisikos (Unit Risk, UR) eingebürgert. Man versteht darunter das zusätzliche Risiko, bei einer hypothetischen lebenslangen konstanten Exposition gegenüber einer definierten Schadstoffkonzentration von 1 $\mu g/m^3$ an einem Tumor zu erkranken. Die Risiken sind zumeist aus Tierexperimenten abgeleitet, bei denen die Tiere z.T. extrem hohen Dosen der Testsubstanzen ausgesetzt waren. Für eine Übertragung auf die meist geringen Dosen, denen ein Mensch im Alltag ausgesetzt ist, müssen Extrapolationen über einen weiten Dosisbereich (unter Umständen etliche Größenordnungen) geführt werden. Dies bringt eine große Unsicherheit in der Beurteilung des Risikos mit sich. Um aus dem so ermittelten Risiko auf einen Grenzwert zu kommen, muß man eine Vereinbarung treffen, welches zusätzliche Krebsrisiko (ZR) der Bevölkerung zuzumuten ist. Hierfür wird von ausschlaggebender Bedeutung sein, welchen Nutzen eine potentiell kanzerogene Substanz für die Menschen hat und welche technischen Möglichkeiten der Minimierung bestehen. Üblicherweise bewegen sich die Werte für das ZR im Bereich von 10^{-3}–10^{-6}. Der Quotient aus ZR und UR ergibt die zumutbare Exposition (ZE), aus der in Analogie zum ADI-Wert eine tolerable tägliche Aufnahme (Tolerable Daily Intake, TDI) errechnet werden kann.
Der Länderausschuß für Immissionsschutz (1991) hat unter Zugrundelegung des unit risk-Konzepts auf der Basis eines Gesamtrisikos von 1 : 2500 Beurteilungsmaßstäbe zur immissionsseitigen Begrenzung des Krebsrisikos durch Luftschadstoffe in Anlehnung an die Meß- und Beurteilungsvorschriften der Technischen Anleitung zur Reinhaltung der Luft entwickelt.

Tab. 12.13 **Schadstoffgrenzwerte und -richtwerte sowie Beurteilungsmaßstäbe für luftgetragene Stoffe, die im Abschnitt Umwelt abgehandelt werden (Reihenfolge alphabetisch, Stand 1999)**

Grenzwert Beurteilungsmaßstab	Quelle Jahr	zeitlicher Bezug Spitzenbegrenzung	gültiger Wert ppm (ml/m^3)	 mg/m^3
Ammoniak				
Arbeitsplatz				
– MAK-Wert	DFG (1998)	8-Stunden-Mittel 8 x/Schicht je 5 min	20 40	14 28
Außenluft				
– nach TA Luft	TA Luft (1986)	Jahresmittel 98-Perzentile (Jahr)	– –	– –
Arsen				
Arbeitsplatz				
Einstufung: Arsentrioxid und Arsenpentoxid, arsenige Säure und ihre Salze, z. B. Bleiarsenat und Calciumarsenat, können beim Menschen erfahrungsgemäß bösartige Geschwülste verursachen (III A 1)				
– TRK-Wert	AGS (1997)	8-Stunden-Mittel	–	0,1
Außenluft				
– nach LAI	Länderausschuß für Immissionsschutz (1991)	lebenslange Belastung (unit risk-Konzept)	–	$5x10^{-6}$
Benzo(a)pyren				
Arbeitsplatz				
Einstufung: Stoff hat sich bislang nur im Tierversuch als krebserzeugend erwiesen, und zwar unter Bedingungen, die der möglichen Exposition des Menschen am Arbeitsplatz vergleichbar sind, bzw. aus denen Vergleichbarkeit abgeleitet werden kann (wie III A 2)				
– TRK-Wert	AGS (1997)	8-Stunden-Mittel	–	0,002 (bestimmte Ausnahmen 0,005)
Außenluft				
– nach LAI	Länderausschuß für Immissionsschutz (1991)	lebenslange Belastung (unit risk-Konzept)	–	$1,3x10^{-6}$
Benzol				
Arbeitsplatz				
Einstufung: Stoff kann beim Menschen erfahrungsgemäß bösartige Geschwülste verursachen (III A 1)				
– TRK-Wert	AGS (1997)	8-Stunden-Mittel	1 (bestimmte Ausnahmen 2,5)	3,2 (bestimmte Ausnahmen 8)
Außenluft				
– nach LAI	Länderausschuß für Immissionsschutz (1991)	lebenslange Belastung (unit risk-Konzept)	0,0008	0,0025
Blei				
Arbeitsplatz				
– MAK-Wert	DFG (1998)	8-Stunden-Mittel 1 x/Schicht je 30 min	–	0,1
Außenluft				
– nach TA Luft	TA Luft (1986)	Jahresmittel 98-Perzentile (Jahr)	– –	2,0 –
Formaldehyd				
Arbeitsplatz				
Einstufung: Stoff mit begründetem Verdacht auf krebserzeugendes Potential, d. h. „bei denen ein nennenswertes krebserzeugendes Potential zu vermuten ist" (III B)				
– MAK-Wert	DFG (1998)	8-Stunden-Mittel 8 x/Schicht je 5 min	0,5 1,0	0,6 1,2
Außenluft				
– nach TA Luft	TA Luft (1986)	Jahresmittel 98-Perzentile (Jahr)	– –	– –
Kohlendioxid				
Arbeitsplatz				
– MAK-Wert	DFG (1998)	8-Stunden-Mittel 3 x/Schicht je 60 min	5000 10000	9100 18200
Außenluft				
– nach TA Luft	TA Luft (1986)	Jahresmittel 98-Perzentile (Jahr)	– –	– –
Kohlenmonoxid				
Arbeitsplatz				
– MAK-Wert	DFG (1998)	8-Stunden-Mittel 4 x/Schicht je 30 min	30 60	35 70
Außenluft				
– nach TA Luft	TA Luft (1986)	Jahresmittel 98-Perzentile (Jahr)	9 27	10 30

Tab. 12.13 *Fortsetzung*

Grenzwert Beurteilungsmaßstab	Quelle Jahr	zeitlicher Bezug Spitzenbegrenzung	gültiger Wert ppm (ml/m³)	 mg/m³
Ozon				
Arbeitsplatz				
Einstufung: Stoff mit begründetem Verdacht auf krebserzeugendes Potential, d. h. „bei denen ein nennenswertes krebserzeugendes Potential zu vermuten ist“ (III B)				
– TRK-Wert	AGS (1997)	8-Stunden-Mittel	0,1	0,2
Außenluft				
– nach TA Luft	TA Luft (1986)	Jahresmittel 98-Perzentile (Jahr)	– –	– –
Pentachlorphenol				
Arbeitsplatz				
Einstufung: Stoff hat sich bislang nur im Tierversuch als krebserzeugend erwiesen, und zwar unter Bedingungen, die der möglichen Exposition des Menschen am Arbeitsplatz vergleichbar sind, bzw. aus denen Vergleichbarkeit abgeleitet werden kann (III A 2)				
– TRK-Wert	AGS (1997)	8-Stunden-Mittel	ausgesetzt	ausgesetzt
Außenluft				
– nach TA Luft	TA Luft (1986)	Jahresmittel 98-Perzentile (Jahr)	– –	– –
Schwefeldioxid				
Arbeitsplatz				
– MAK-Wert	DFG (1998)	8-Stunden-Mittel 8 x/Schicht je 5 min	0,5 1	1,3 2,6
Außenluft				
– nach TA Luft	TA Luft (1986)	Jahresmittel 98-Perzentile (Jahr)	0,05 0,15	0,14 0,4
Schwefelwasserstoff				
Arbeitsplatz				
– MAK-Wert	DFG (1998)	8-Stunden-Mittel 4 x/Schicht je 10 min	10 20	14 28
Außenluft				
– nach TA Luft	TA Luft (1986)	Jahresmittel 98-Perzentile (Jahr)	– –	– –
Staub				
Arbeitsplatz				
– Alveolengängiger Anteil („Feinstaub“)	DFG (1998)	8-Stunden-Mittel	–	1,5
– Einatembarer Anteil („Gesamtstaub“)	DFG (1998)	8-Stunden-Mittel	–	4
Außenluft (Schwebstaub)				
– nach TA Luft	TA Luft (1986)	Jahresmittel 98-Perzentile (Jahr)	–	0,15 0,3
Stickstoffdioxid				
Arbeitsplatz				
– MAK-Wert	DFG (1998)	8-Stunden-Mittel 8 x/Schicht je 5 min.	5 10	9,5 19
Außenluft				
– nach TA Luft	TA Luft (1986)	Jahresmittel 98-Perzentile (Jahr)	0,044 0,106	0,08 0,2

12.6 Umweltepidemiologische Methodik

Dennis Nowak

Epidemiologische Maßzahlen

Epidemiologische Maßzahlen sind in Tabelle 12.14 zusammengestellt. Die Rechenformeln beziehen sich auf eine zugrundeliegende Vierfeldertafel, in die die rechnerischen Ergebnisse einer Fall-Kontroll- oder Kohortenstudie eingetragen werden.

Epidemiologische Validitätskriterien

Die Übereinstimmung von den Ergebnissen eines Meßverfahrens (z.B. eines Fragebogens) mit Referenzkriterien für die Wirklichkeit (z.B. klinischer Befund) bezeichnet man als Validität. Gemessen werden kann die Validität durch zwei einander ergänzende Parameter, Sensitivität und Spezifität (s. Tab. 12.15).

Studiendesigns

Je nach Fragestellung werden unterschiedliche Studientypen eingesetzt. Kasuistische Beschreibungen oder Fallserien können Anlaß sein, eine Hypothese zu formulieren, die in einer systematischen Studie zu testen ist. Deskriptive Studien haben eine allgemeine Beschreibung der Krankheit oder krankheitsassoziierter Faktoren in der Bevölkerung zum Ziel. Analysierende Studien konzentrieren sich stärker auf eine spezifische Fragestellung und dienen dazu, vorformulierte Hypothesen zu testen. Analysierende Studien werden weiter unterteilt in beobachtende Studien und experimentelle Studien. In der Umweltepidemiologie stehen die beobachtenden Studien im Vordergrund, und zwar im wesentlichen Querschnittsstudien, Fall-Kontrollstudien und Longitudinalstudien. Eine schematische Darstellung dieser Studiendesigns sowie der wesentlichen Vor- und Nachteile sind in Abbildung 12.3 zusammengestellt. Als Beispiel einer um-

Tab. 12.14 **Epidemiologische Maßzahlen**

	Erkrankung		
Exposition	ja	nein	Randsumme
ja	a	b	a+b
nein	c	d	c+d
Randsumme	a+c	b+d	a+b+c+d

Begriff	Definition	Formel
Mortalität	Sterberate, Zahl der in einer Bevölkerung innerhalb eines Jahres gestorbenen Personen, bezogen auf diese Bevölkerung (meist Mittjahrespopulation)	
Inzidenz	Zahl der neu auftretenden Krankheitsfälle pro Zeiteinheit (meist ein Jahr), bezogen auf den noch nicht erkrankten Teil der Bevölkerung	
Prävalenz	Anzahl der Fälle einer bestimmten Krankheit in einer bestimmten Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt	
Risiko	Wahrscheinlichkeit, daß eine exponierte Person an der zu untersuchenden Krankheit erkrankt	
relatives Risiko (risk ratio)	Verhältnis des Risikos bei den Exponierten zum Risiko bei den Nicht-Exponierten	$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$
Chancenverhältnis (odds ratio)	Verhältnis der Quotienten von Exponierten zu Nicht-Exponierten bei Erkrankten und Gesunden. Bei niedriger Prävalenz können Relatives Risiko und Odds ratio als gleichwertig angesehen werden	$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$
Konfidenzintervall (KI, Vertrauensbereich)	aus Stichproben errechnetes Intervall, das den wahren Wert mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit, der Vertrauenswahrscheinlichkeit, enthält	$KI = \left(\frac{ad}{bc}\right) e^{[\pm z \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}]}$ z = 1,96 für KI = 95% bzw. z = 2,56 für KI = 99%
zuschreibbares Risiko (attributables Risiko, AR)	Differenz zwischen dem Risiko Exponierter und dem Risiko Nicht-Exponierter	$AR = \frac{a}{a+b} - \frac{a}{c+d}$
attributable Fraktion (AF%, ätiologische Fraktion)	Anteil der Krankheitshäufigkeit, der auf die Exposition zurückführbar ist	$AF\% = \frac{a/(a+b) - a/(c+d)}{a/(a+b)} \times 100$

Tab 12.15 **Epidemiologische Validitätskriterien**

		Referenzkriterium		
Testmethode	positiv	e	f	e+f
	negativ	g	h	g+h
Randsumme		e+g	f+h	e+f+g+h

Begriff	Definition	Formel
Sensitivität	Empfindlichkeit. Wahrscheinlichkeit, mit einem Test eine kranke Person als krank zu erkennen, richtige Voraussage der Positiven	$\text{Sensitivität} = \frac{e}{e+g}$
Spezifität	Wahrscheinlichkeit, mit einem Test eine gesunde Person als gesund einzustufen, richtige Voraussage der Negativen	$\text{Spezifität} = \frac{h}{f+h}$
positiver Voraussagewert (positiver prädiktiver Wert)	Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung für den Fall, daß ein positiver Test vorliegt, das heißt, prädiktiver Wert des positiven Tests	$\text{positiver Voraussagewert} = \frac{e}{e+f}$

Epidemiologische Studiendesigns

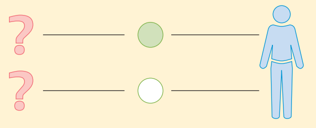
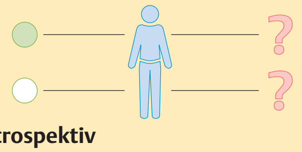
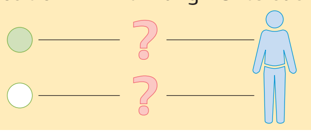
Studiendesign	Schema	Vorteile	Nachteile	Beispiel
Querschnittsstudie		– Studiendauer kurz – Kostenaufwand begrenzt – Häufigkeitsvergleiche zwischen verschiedenen Populationen möglich	– Problem der Verzerrung (z. B. selektives Überleben, selektives Fortziehen) – Testen von Hypothesen nur bedingt möglich	multizentrische Studie zur Häufigkeit von Atemwegserkrankungen in der Bevölkerung
Fall-Kontrollstudie	Exposition Erkrankung Untersucher 	– Studiendauer kurz – Kostenaufwand begrenzt – Möglichkeit, sehr seltene Krankheiten zu untersuchen – schnelles Testen von Hypothesen möglich	– Problem der Verzerrung (z. B. durch retrospektive Expositionserfassung oder selektive Erinnerung)	Untersuchungen der Häufigkeit des Wohnens unter Hochspannungsleitungen bei leukämiekranken Kindern und Kontrollen
Longitudinalstudie (Kohortenstudie, Inzidenzstudie)  vorhanden nicht vorhanden Untersuchungsziel Untersucher zu Beginn der Studie	**prospektiv** Exposition Untersucher Erkrankung  **retrospektiv** Exposition Erkrankung Untersucher 	– repräsentativ für eine bestimmte Population – Vorliegen eines Risikofaktors vor der Erkrankung kann unabhängig von bereits bestehender Krankheit abgeschätzt werden – Inzidenzschätzung möglich	– Zeitdauer lang – Kosten hoch – Verminderung der Studienteilnehmer durch Todesfälle, Umzug, Gruppenwechsel durch veränderte Exposition u. s. w.	Krebsinzidenzstudie bei Personen, die auf schwermetall- und dioxinbelasteten Böden gewohnt haben

Abb. 12.3 Epidemiologische Studiendesigns

weltepidemiologisch orientierten experimentellen Studie sei hier die Interventionsstudie genannt, in welcher die Wirkung einer umweltbezogenen Sanierungsmaßnahme auf gesundheitliche Parameter untersucht wird.

Weitere Begriffe der Umweltepidemiologie

Meta-Analyse

In sogenannten Meta-Analysen können die Ergebnisse bereits vorhandener Studien zusammengeführt werden. Initial müssen Ein- und Ausschlußkriterien für die Aufnahme von Studien in die Meta-Analyse definiert werden. Einen wichtigen Schritt stellt die Qualitätsbewertung der Studien dar, bevor die Ergebnisse statistisch zusammengeführt und Schlußfolgerungen gezogen werden. Dem Problem des Publikationsbias – der bevorzugten Publikation und Auswertung positiver Studien, in denen ein Expositions-Wirkungs-Zusammenhang bejaht wurde – kann durch eine begleitende Abschätzung begegnet werden, wie viele auf Grund ihres negativen Ergebnisses nicht publizierte Studien für eine gegenteilige Schlußfolgerung notwendig wären.

Routinedaten
Neben den in Abbildung 12.3 genannten Studientypen werden zur Beantwortung umweltmedizinischer Fragestellungen teilweise auch Routinedaten herangezogen, die ursprünglich für einen anderen Zweck erhoben wurden, aber Informationen mit epidemiologischem Wert enthalten. Hierzu zählen beispielsweise Daten aus schulärztlichen Untersuchungen oder Mortalitätsdaten. Bei fehlender Aussage über wichtige Risikofaktoren, fehlender Nennerinformation (Bezugspopulation, Repräsentativität), fehlender Vergleichsgruppe und vielfach fehlender Standardisierung sollte die Aussagekraft solcher Daten jedoch stets kritisch bewertet werden.

Beobachtungspraxen
Die umweltbezogene Gesundheitsberichterstattung bedient sich unter anderem des Instruments von Beobachtungspraxen, in denen nach dem Sentinel-Prinzip (englisch: sentinel = Wache) ambulante Arztkontakte hinsichtlich der Erfassung potentiell umweltbedingter Gesundheitsstörungen ausgewertet werden. Datenqualität und unsicherer Bevölkerungsnenner stellen hier die Hauptprobleme dar.

Krankheitscluster
Krankheitscluster, also eine räumlich oder zeitlich augenfällige Ansammlung von Fällen, beispielsweise von Krebserkrankungen, lenken oftmals das Augenmerk auf eine vermutete gemeinsame Umweltursache, wobei häufig vergessen wird, daß in der Hälfte aller Regionen die lokale Häufigkeit von Erkrankungen aus mathematischen Gründen zwangsläufig oberhalb des mittleren Erwartungswertes liegt. Wird eine Kontrollregion, in der kein Cluster aufgetreten ist, zum Vergleich herangezogen, ergibt sich oftmals auch ein statistisch signifikanter Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit zwischen den zwei Regionen. Dieser Unterschied basiert allerdings fast regelhaft auf einem Beobachtungsbias. Ein sinnvolles Vorgehen beim Auftreten von Clustern beinhaltet hingegen folgende Schritte
- Sammeln von Information, Aussprache mit Betroffenen, „Risikokommunikation“
- Bewertung der biologischen Plausibilität des vermuteten Zusammenhangs
- Überlegungen zur Durchführbarkeit einer Studie (wichtige Aspekte: Fallzahlabschätzung, Quantifizierung der Exposition, Definition der Zielgröße)
- eventuell Durchführung einer systematischen Studie an einem anderen Ort

Während in der Arbeitsmedizin die Analyse von Krankheitsclustern durchaus zu einem relevanten Wissenszuwachs beigetragen hat (beispielsweise das Auftreten von Hämangioendotheliomen der Leber durch Vinylchlorid), ist dies im Bereich der Umweltmedizin bislang kaum der Fall.

SERVICE Umwelt

Literatur zu Umwelt allgemein

Heinemann L, Sinnecker H (Hrsg): Epidemiologische Arbeitsmethoden. Gustav Fischer, Stuttgart 1994

Hulpke H, Koch HA, Wagner R (Hrsg): Römpp Lexikon Umwelt. Thieme, Stuttgart 1999, ISBN 3-13-736502-3

Marquardt H, Schäfer S (Hrsg): Lehrbuch der Toxikologie. Wissenschaftsverlag, Mannheim 1994

Rothman KJ: Modern epidemiology. Little, Brown & Co, Boston, Toronto 1986

Seidel HJ: Umweltmedizin. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-101932-8

Wichmann HE, Schlipköter HW, Fülgraff G (Hrsg): Handbuch der Umweltmedizin. 11. Erg. Lfg. ecomed, Landsberg 1997

Literatur zu Erkrankungen und Beeinträchtigungen durch physikalische Einwirkungen

BMU 1995: Der Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung im Jahr 1994. BMU, Bonn 1995

ICRP 1993: International Commission on Radiological Protecion. Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission 1990. Gustav Fischer, Stuttgart 1993

Jung H: Strahlenrisiko. Fortschr Röntgenstr 162 (1995) 91–98

Landgraf H, Rose D-M, Aust PE (Hrsg): Flugreisemedizin. Blackwell, Berlin 1996

Piekarski C, Zerlett G: Schädliche Einwirkungen und Noxen aus der Umwelt – Physikalische Einwirkungen. In: Classen, Diehl, Kochsiek (Hrsg): Innere Medizin. U&S, München 1991

SSK 1994: Wirkungen niederfrequenter Felder. Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission. Gustav Fischer, Stuttgart 1994

Literatur zu Erkrankungen und Beeinträchtigungen durch natürliche und zivilisatorische Belastung der Umweltmedien

Bascom R u. a.: Health effects of outdoor air pollution. State of the art. Am J Respir Crit Care Med 153 (1996) 3–50, 477–498

Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste 1997. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. VCH, Weinheim 1997

Magnussen H, Jörres R: Ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide. In: Pulmonary and critical care pharmacology and therapeutics. McGraw-Hill, New York 1996

Nowak D: Klinisch-experimentelle und epidemiologische Untersuchungen zur Wirkung irritativer Berufs- und Umweltnoxen auf den Atemtrakt. Regensburg, S. Roderer Verlag 1997

Literatur zu Grenzen der Umweltmedizin heute

Andresen B: Kontroversen zur Ökologie und Ökopsychiatrie. In: Andresen B, Stark FM, Gross J (Hrsg): Mensch, Psychiatrie, Umwelt. Psychiatrie-Verlag, Bonn 1992

Aurand K, Hazard BP, Tretter F (Hrsg): Umweltbelastungen und Ängste. Westdeutscher Verlag, Opladen 1993

Dilling H: Zur Entstehung und zum Erscheinungsbild von Umweltängsten. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 31 (1996) 323–328

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg): Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien. 2. Aufl. Hans Huber, Bern 1993

Sparks PJ, Daniell W, Black DW, Kipen HM, Altman LC, Simon GE, Terr AI: Multiple chemical sensitivity syndrome: A clinical perspective. I. Case definition, theories of pathogenesis, and research needs. II. Evaluation, diagnostic testing, treatment, and social considerations. J O Med 36 (1994) 718–730, 731–737

Wolf C: Multiple chemical sensitivities – is there a scientific basis? Int Arch Occup Environ Health 66 (1994) 213–216

Ansprechpartner

Umweltbundesamt (UBA), Bismarckplatz 1, 14193 Berlin und Seecktstr. 6–10, 13581 Berlin, Tel 030/89030, Fax 030/89032285, Internet http://umweltbundesamt.de

Umweltmedizinische Beratungsstellen der Gesundheitsämter

Umweltmedizinische Polikliniken von Hochschulinstituten, z. B. des Herausgebers (Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität, Ziemssenstr. 1, 80336 München, Tel. 089/51602470, Fax 089/51604444

13 Sucht



13 Sucht 2071
Norbert Scherbaum und Markus Gastpar

Zugang zu Suchterkrankungen 2071

Alkoholkrankheit 2077

Abhängigkeit von Benzodiazepinen 2081

Abhängigkeit von Opiaten 2083

Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Cannabis 2088

Abhängigkeit von Kokain 2090

Abhängigkeit von Stimulantien 2092

Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Halluzinogenen 2093

Service: Sucht 2095

13 Sucht

Norbert Scherbaum und Markus Gastpar

Psychiatrische Störungen durch Suchtmittelkonsum sind nach ICD10 die Abhängigkeit und der schädliche Gebrauch, früher Mißbrauch genannt. Die Diagnosekriterien für diese Störungen gelten unabhängig von den jeweils eingenommenen Substanzen (s. Tab. 13.1).

Zugang zu Suchterkrankungen

Auf einen Blick

Abhängigkeit
englisch: dependence

ICD10
– Abhängigkeitssyndrom (F1x.2)
– Polytoxikomanie (F19.2)

In die Definition des Abhängigkeitssyndroms nach ICD10 fließen Kriterien der psychischen und physischen Abhängigkeit ein.

Psychische Abhängigkeit kennzeichnen
- intensives Verlangen nach dem Suchtmittel
- verminderte Kontrolle über die Suchtmitteleinnahme, und zwar in Hinblick auf die eingenommene Menge sowie den Beginn oder die Beendigung des Konsums
- die Verengung des Lebensstils auf den Suchtmittelkonsum mit Vernachlässigung anderer Lebensbereiche wie Familie, soziales Umfeld usw.
- die Fortsetzung des Konsums trotz destruktiver Folgen sowohl für die körperliche und seelische Gesundheit als auch für die soziale Integration
- Verstöße gegen gesellschaftlich übliche Regeln der Suchtmitteleinnahme, beispielsweise morgendliches Trinken von Alkohol

Physische Abhängigkeit kennzeichnen
- Toleranzentwicklung, erkennbar an der Notwendigkeit der Dosissteigerung
- Auftreten körperlicher Entzugssymptome nach Absetzen des Suchtmittels
- Suchtmittelkonsum zur Vermeidung von Entzugssymptomen

Psychische und physische Abhängigkeit müssen nicht gemeinsam auftreten. Die Diagnose eines Abhängigkeitssyndroms kann gestellt werden, wenn drei oder mehr der genannten Kriterien im Jahr vor Diagnosestellung zutrafen. Unter Polytoxikomanie versteht man den wahllosen Konsum von mindestens drei Suchtmitteln. Die Kriterien des Abhängigkeitssyndroms werden hierbei durch die konsumierten Substanzen gemeinsam, jedoch nicht notwendigerweise von jeder Einzelsubstanz erfüllt.

Schädlicher Gebrauch von Suchtmitteln
englisch: substance abuse

ICD10
– schädlicher Gebrauch (F1x.1)

Ist der Gebrauch eines Suchtmittels mit Schäden für die körperliche Gesundheit (beispielsweise Übertragung von Infektionen durch intravenöse Injektion von Drogen) oder für die seelische Gesundheit (beispielsweise depressive Episoden bei massivem Alkoholkonsum) verbunden, heißt dieses Konsumverhalten schädlicher Gebrauch, sofern nicht die Symptome des Abhängigkeitssyndroms vorliegen. Nach ICD10 werden die Störungen durch Suchtmittelkonsum nach den jeweils konsumierten Substanzen gegliedert (s. Tab. 13.2).

- in Deutschland sind ca. 2,5 Mio. Menschen von Alkohol, ca. 1,4 Mio. Menschen von Medikamenten und ca. 100000 Menschen von illegalen Drogen abhängig
- die Ätiologie der Suchtentwicklung ist äußerst komplex und abhängig von den pharmakologischen Eigenschaften des Suchtmittels, der Persönlichkeit des Abhängigen, der genetischen Disposition und den soziokulturellen Bedingungen im Umgang mit Suchtmitteln
- zur Diagnostik gehören neben der Suchtmittelanamnese die Feststellung zur Abhängigkeit disponierender psychiatrischer und sozialer Faktoren sowie die Abschätzung der Folgen des Suchtmittelkonsums für die seelische und körperliche Gesundheit und die soziale Integration
- Idealziel der Therapie ist die Abstinenz mit optimalen psychischen, körperlichen und sozialen Funktionen; pragmatisches Ziel das individuell erreichbare Niveau, auch wenn das unter Umständen wechselhaften Suchtmittelkonsum einschließt
- der individuelle Therapieplan kann Psychotherapie (stationär oder ambulant), Einbindung in Selbsthilfegruppen, sozialpädagogische Hilfen, Behandlung begleitender somatischer Erkrankungen, Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit sowie Psychopharmakotherapie bei psychiatrischer Komorbidität umfassen

Die Arbeit der helfenden Institutionen sollte in einem Netzwerk koordiniert sein, wobei meistens eine Suchtberatungsstelle die Aufgabe der Koordination übernimmt (s. Abb. 13.1).

Tab. 13.1 **Diagnostik der suchtmittelbedingten psychiatrischen Störungen nach dem ICD10-Schlüssel**

ICD10	Diagnose
F1x.2	Abhängigkeitssyndrom
F19.2	Polytoxikomanie
F10.0	Alkoholintoxikation
F10.1	schädlicher Gebrauch von Alkohol
F10.25	Alkoholabhängigkeit
F10.3	Alkoholentzugssyndrom
F10.4	Alkoholentzugssyndrom mit Delir
F11.0	Opiatintoxikation
F11.1	schädlicher Gebrauch von Opiaten
F11.22	Opiatabhängigkeit bei aktueller Substitution
F11.23	Opiatabhängigkeit bei aktueller Naltrexontherapie
F11.25	Opiatabhängigkeit
F11.3	Opiatentzugssyndrom
F13.1	schädlicher Gebrauch von Benzodiazepinen
F13.25	Benzodiazepinabhängigkeit
F13.3	Benzodiazepinentzug
F13.31	Benzodiazepinentzug mit Krampfanfällen
F13.4	Benzodiazepinentzug mit Delir
F14.0	Kokainintoxikation
F14.1	schädlicher Gebrauch von Kokain
F14.25	Kokainabhängigkeit
F14.5	Kokainpsychose
F15.0	Stimulantienintoxikation
F15.1	schädlicher Gebrauch von Stimulantien
F15.25	Stimulantienabhängigkeit
F15.5	Psychose bei Stimulantienkonsum
F16.0	Intoxikation mit Halluzinogenen
F16.04	Intoxikation mit Halluzinogenen mit Wahrnehmungsstörungen
F16.1	schädlicher Gebrauch von Halluzinogenen
F16.25	Abhängigkeit von Halluzinogenen
F16.5	psychotische Störung bei Halluzinogenkonsum
F16.70	Nachhallzustände (Flashbacks)

Tab. 13.2 **Suchtmittelkonsum – ICD10-Klassifikation**

– Alkohol	F10
– Opioide	F11
– Cannabinoide	F12
– Sedativa oder Hypnotika	F13
– Kokain	F14
– Stimulantien einschließlich Koffein	F15
– Halluzinogene	F16
– Nikotin	F17
– flüchtige Lösungsmittel	F18

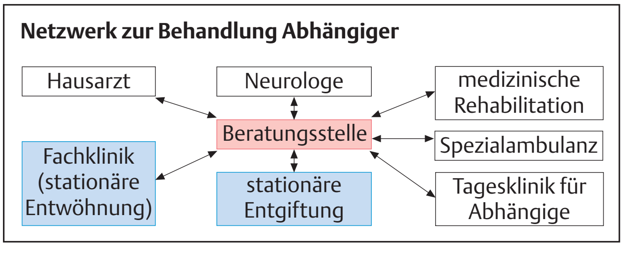


Abb. 13.1 Netzwerk zur Behandlung Abhängiger

Grundlagen

Pathophysiologie der Abhängigkeit

Suchtmittel sind chemisch unterschiedliche Substanzen. Die biologischen Grundlagen ihrer psychotropen Wirkungen werden bislang nur unvollständig verstanden. Im Zentrum der biologischen Forschung steht für zahlreiche Substanzen das mesolimbische dopaminerge Belohnungssystem, siehe Plus 13.1 und Abbildung 13.2.
Das dopaminerge mesolimbische Belohnungssystem wird teilweise direkt (Amphetamine und Kokain) oder durch Modulation (Opioide, wahrscheinlich auch Alkohol) aktiviert, wobei die Aktivierung biologisches Korrelat des subjektiven Wohlbefindens bei Suchtmitteleinnahme sein könnte. Vor allem in der ersten Phase der Abhängigkeitsentwicklung ist die psychotrope Wirkung ein positiver Verstärker für wiederholten Konsum.
Dem serotonergen System wird eine Funktion für die Impulssteuerung zugeschrieben. Verminderte Verfügbarkeit von Serotonin im ZNS gilt für einen Teil der Alkoholkonsumenten als disponierender Faktor für eine Abhängigkeitsentwicklung. Im Tierversuch vermindert eine gesteigerte Serotoninausschüttung die Aufnahme von Ethanol, Stimulantien und Opiaten.
Die physische Abhängigkeit ist Ausdruck zerebraler neuroadaptiver Prozesse bei chronischem Konsum von Suchtmitteln. Toleranzbildung bedeutet die Notwendigkeit der Dosissteigerung zum Erzielen der erwünschten psychotropen Wirkung. Die pharmakodynamische Toleranz bei Alkohol, Opioiden und Benzodiazepinen beruht auf einer veränderten Wirkung des Suchtmittels auf das ZNS, beispielsweise durch Abnahme der entsprechenden Rezeptoren in Zahl und Sensitivität (down regulation). Pharmakokinetische Toleranz basiert auf einem veränderten Metabolismus des Suchtmittels, beispielsweise durch beschleunigte Verstoffwechselung infolge von Enzyminduktion bei Barbituratabhängigkeit.
Vegetative Dysregulation, psychotische Zustände und epileptische Anfälle können bei Unterbrechung der Einnahme als Entzugssymptome auftreten. Die Ausprägung der Symptome zeigt an, in welchem Ausmaß zerebrale Funktionen von einer ständigen Zufuhr, beispielsweise von Opioiden, Alkohol und zentraldämpfenden Pharmaka wie Barbituraten und Benzodiazepinen, abhängen. Die Vermeidung der als unangenehm empfundenen Entzugssymptome ist für viele Abhängige das wichtigste Motiv, den Suchtmittelkonsum fortzusetzen.

Psychiatrische Komorbidität

In mehr als der Hälfte der Fälle werden neben der Abhängigkeit weitere psychiatrische Störungen festgestellt. Diese sogenannte psychiatrische Komorbidität betrifft vor allem affektive Störungen, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen. Die psychiatrische Komorbidität kann sowohl eine Disposition zum Suchtmittelkonsum als auch Folge des Suchtmittelkonsums sein. Die psychiatrische Komorbidität hat prognostische Bedeutung (s. Plus 13.2).

PLUS

13.1 Das mesolimbische Belohnungssystem

Das mesolimbische dopaminerge Belohnungssystem (s. Abb. 13.1) projiziert vom ventralen Tegmentum zum Nucleus accumbens, einem Kerngebiet im Bereich der Basalganglien, sowie zu Teilen des Frontalhirns. Dem Nucleus accumbens wird als Teil des limbischen Systems eine bedeutende Funktion bei der emotionalen Verhaltenssteuerung zugeschrieben. Im Tierversuch führen lokale elektrische Stimulation oder Mikroinjektion von Drogen, beispielsweise von Kokain, zu süchtiger Autostimulation. Die Stimulation bewirkt vor allem eine erhöhte extrazelluläre Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens.
Opiate modulieren über μ-Rezeptoren im ventralen Tegmentum das mesolimbische Belohnungssystem. Amphetamine fördern die präsynaptische Dopaminausschüttung, Kokain hemmt die präsynaptische Wiederaufnahme von Dopamin und damit dessen Inaktivierung. Ethanol beeinflußt eventuell indirekt über das Opioidsystem die Dopaminausschüttung. Biologisches Korrelat der depressiven Verstimmung, die oft bei Entgiftung auftritt, könnte der Abfall der extrazellulären Dopaminkonzentration im mesolimbischen Belohnungssystem sein.

13.2 Psychiatrische Komorbidität

Neben der Abhängigkeit werden beispielsweise bei
- Alkoholkrankheit
- Opiatabhängigkeit
- Polytoxikomanie

psychiatrische Störungen wie Depressionen, Ängste und Phobien, Zwänge oder Persönlichkeitsstörungen festgestellt. Gehen diese Störungen der Abhängigkeit voraus, kann der Suchtmittelkonsum als unangemessene Form der „Selbstmedikation“ verstanden werden (sog. sekundäre Abhängigkeit).
Die psychiatrische Komorbidität hat prognostische Bedeutung. Am Beispiel der antisozialen Persönlichkeitsstörung, die eine relativ schlechte Prognose hat, kann gezeigt werden, wie ausgeprägt die sozialen Folgen eines frühen abhängigen Konsumverhaltens sein können:
- schlechte oder überhaupt keine Ausbildung
- hohe Arbeitslosigkeit
- häufiges straffälliges Verhalten

Bei Intoxikationen oder unter Entgiftung, aber auch nach intensivem Kokainkonsum ist bei der Diagnose psychiatrischer Komorbidität Vorsicht geboten, da auch hier depressive Verstimmungen, Ängste, Selbstwertzweifel und Suizidideen auftreten. Die Diagnose einer primären depressiven Störung wäre in diesen Situationen nicht gerechtfertigt. Abhängige, die zur Bewältigung ihres Lebens zu illegalen Drogen greifen, zeigen unter den Bedingungen der Drogenszene oft dissoziale Verhaltensweisen, die in anamnestischer Unkenntnis abstinenter Lebensabschnitte leicht zur Diagnose einer Persönlichkeitsstörung verführen.

Genetische Disposition

Welche genetischen Faktoren für das komplexe Phänomen der Abhängigkeit von Bedeutung sind, ist nicht geklärt. Es scheint jedoch genetisch bedingte Unterschiede bei der neuronalen Transmission, beispielsweise im dopaminergen mesolimbischen System, beim Metabolismus der Suchtmittel

Mesolimbisches Belohnungssystem

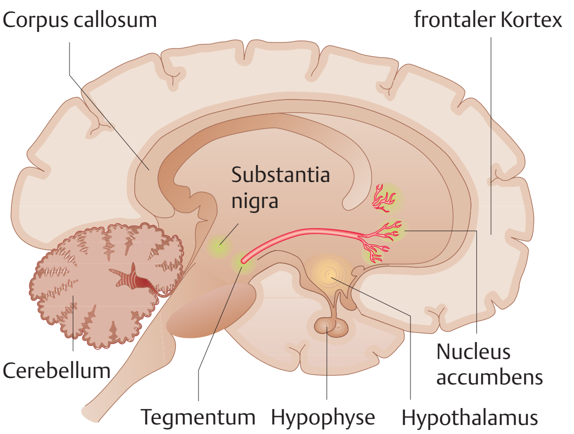


Abb. 13.2 Wichtigste Strukturen des mesolimbischen Belohnungssystems (Tegmentum, Nucleus accumbens, Teile des frontalen Kortex)

und der Empfänglichkeit für Suchtmitteleffekte zu geben.
Für die Alkoholabhängigkeit konnte sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen eine genetische Disposition belegt werden. Die Konkordanzrate für Alkoholabhängigkeit ist bei eineiigen Zwillingen wesentlich höher (26–70%) als bei zweieiigen (12–32%), wobei die Studien deutliche Unterschiede aufweisen. In Adoptionsstudien konnte gezeigt werden, daß sich ca. 40–50% der adoptierten Söhne von Alkoholikern im Gegensatz zu ca. 10% der adoptierten Söhne von Nicht-Alkoholikern wiederum zu Alkoholikern entwickeln.
Asiaten weisen oft eine Alkoholunverträglichkeit auf, die wahrscheinlich auf eine angeborene Störung der Alkoholdehydrogenase (Isoenzym I) und eine sich daraus ergebende Anreicherung des Ethanolabbauprodukts Azetaldehyd zurückzuführen ist.

Psychische Disposition

Für die Aufnahme süchtigen Konsums ist die psychische Disposition von besonderer Bedeutung, in fortgeschrittenen Stadien nimmt die Suchterkrankung, vor allem bei physischer Abhängigkeit, den Charakter eines Selbstläufers an. Bisher konnte keine Suchtpersönlichkeit mit einem typischen dysfunktionalen Persönlichkeitsmuster ausgemacht werden. Bestimmte Persönlichkeitszüge, wie beispielsweise erhöhte Impulsivität oder Extraversion, lassen sich bestimmten Untergruppen Abhängiger zuordnen. Die Modelle zur psychischen Disposition werden derzeit noch kontrovers diskutiert.

Entwicklungspsychologische Sicht

Aus entwicklungspsychologischer Sicht ist das Erlernen von kompetentem Umgang mit Suchtmitteln Teil des Erwachsenwerdens. Experimenteller Suchtmittelkonsum führt nicht notwendigerweise zu Abhängigkeit. Alkohol- und Drogenkonsum können als „Strategie“ zur Bewältigung alterstypischer Entwicklungsaufgaben wie
- Vorwegnahme der Erwachsenenrolle
- Auseinandersetzung mit elterlichen und gesellschaftlichen Normen
- Aufnahme in eine(r) Gruppe Gleichaltriger
- Identitätsfindung

eingesetzt werden. Das Risiko für den Einstieg in eine solche problematische Lösung steigt, wenn Eltern oder Gleichaltrige Suchtmittelkonsum als „Problemlösungsstrategie" vorleben.

Psychodynamische Sicht
Aus psychodynamischer Sicht ist der Suchtmittelkonsum ein inadäquater Versuch, psychische Störungen durch „Selbstmedikation" zu beheben.
Werden Affektregulation, Frustrationstoleranz oder Beziehungsfähigkeit in der Kindheit nicht hinreichend entwickelt, sind Selbstwert- und Identitätskonflikte bei diesen Ich-strukturell gestörten Persönlichkeiten lebensbestimmende Themen; als Schutzmechanismen vor psychischer Desintegration oder unerträglicher Angst werden Drogen mit psychotroper, beispielsweise anxiolytischer, Wirkung eingesetzt.
Auch neurotische Störungen veranlassen oft eine „Selbstmedikation" mit Drogen und werden so Anlaß zu einer süchtigen Fehlentwicklung. Als orale Regression bezeichnet man das Verhalten, neurotischen Konflikten durch Rückzug in die harmonische Welt des Rausches auszuweichen.

Lerntheoretische Sicht
Aus lerntheoretischer Sicht ist Suchtmittelkonsum ein erlerntes Verhalten. Die psychotrope Wirkung ist zunächst der positive Verstärker, der einen wiederholten Konsum fördert. Bei häufiger Kopplung von Drogenkonsum mit bestimmten Umständen, wie unangenehmen affektiven Zuständen, einem konfliktreichen sozialen Umfeld oder dem Zusammensein mit Drogenabhängigen, können diese Umstände ihrerseits Suchtmittelkonsum provozieren. Bei defizitärer Entwicklung alternativer Bewältigungsstrategien (coping skills) affektiv belastender Situationen treten solche Kopplungen besonders häufig auf.

Soziokulturelle Bedingungen

Kulturell eingebunden, gebrauchen Menschen seit Jahrhunderten ganz unterschiedliche Drogen zur Beeinflussung ihres seelischen Befindens, beispielsweise bei religiösen Zeremonien oder gesellschaftlichen Veranstaltungen. Ohne kulturelle Einbettung kann der Suchtmittelkonsum zur ausschließlich psychischen Manipulation entarten.

Alkohol
Unser Trinkverhalten ist von gesellschaftlichen Regeln bestimmt; Feiern und Trinken gehören für viele Menschen wie selbstverständlich zusammen. Wegen der allgemeinen Verfügbarkeit und des relativ geringen Preises ist Alkohol in Deutschland das am häufigsten konsumierte Rauschmittel; beim Alkoholkonsum steht Deutschland international an der Spitze. Seit 1968 ist Abhängigkeit von Suchtmitteln durch ein Urteil des Bundessozialgerichts nicht länger ein Laster, sondern eine Erkrankung im Sinne der Reichsversicherungsordnung.

Illegale Drogen
Der Konsum illegaler Drogen war in Deutschland bis in die 60er Jahre ein Randphänomen, das sich auf Morphiumkonsum im medizinischen Umfeld und bei ehemaligen Kriegsteilnehmern beschränkte. Während in den 60er Jahren Drogenkonsum Ausdruck und Teil einer Protesthaltung gegen das sogenannte „establishment" war, hat Drogenkonsum heute diesen gesellschaftlichen Kontext weitgehend verloren. Die heute nahezu ubiquitäre Verfügbarkeit illegaler Drogen ist in einem Umfeld, in dem sich traditionelle Familienstrukturen auflösen und an die Autonomie junger Menschen wachsende Anforderungen gestellt werden, besonders problematisch. In den letzten Jahren hat der Konsum sogenannter Entaktogene (beispielsweise Ecstasy) vor allem im Zusammenhang mit „Technoparties" drastisch zugenommen.
Wirksame Präventionsprogramme bieten nicht nur suchtmittelspezifische Informationen, sondern
- trainieren Selbstsicherheit und Standfestigkeit gegenüber sozialem Druck
- vermitteln allgemeine Lebenskompetenz, wie zum Beispiel Selbstkontrolle und soziale Kompetenz im zwischenmenschlichen Umgang

Herstellung, Einfuhr, Vertrieb, Erwerb und Besitz von Rauschmitteln, die nach dem Betäubungsmittelgesetz nicht verkehrsfähig sind, sind illegal. Diese Rechtslage hat einerseits eine prophylaktische Funktion, kann aber andererseits gerade für junge Menschen Anreiz sein, dagegen zu verstoßen. Darüber hinaus ist die Illegalität die Voraussetzung für die enormen Gewinnspannen international organisierter Verbrecherorganisationen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Als Intoxikation bezeichnet man vorübergehende Veränderungen oder Störungen des psychischen und körperlichen Befindens nach Einnahme von Suchtmitteln. Hierbei sind Art und Ausmaß der Drogenwirkung keineswegs nur dosisabhängig.
- Einnahmefrequenz
- aktuelle Stimmung
- Persönlichkeit
- körperlicher Zustand des Konsumenten
- Erwartungen des Konsumenten an die Droge
- Umstände des Drogenkonsums

spielen ebenso eine wichtige Rolle. Bei Einnahme mehrerer Rauschmittel sind die klinischen Symptome oft nur schwer den beteiligten Substanzen zuzuordnen.
Suchtmittelabhängigkeit ist ein mehrphasiger Prozeß. Wesentlich für die Differentialtherapie ist es, festzustellen, in welcher Phase dieses Prozesses sich der Patient befindet.

Phasen der Abhängigkeitsentwicklung

Probier- oder Initiierungsphase
Trinksitten oder das Verhalten Gleichaltriger beeinflussen den anfänglichen Suchtmittelkonsum. Die Probierphase muß nicht notwendigerweise in eine Abhängigkeit übergehen; die Zahl der Probierer übersteigt die der Abhängigen bei weitem. Für Risikogruppen sind in dieser Phase Suchtpräventionsprogramme als prophylaktische Maßnahme hilfreich. Möglich wäre auch, beispielsweise über Preise oder Ausschankverordnungen für Alkoholika, die gesellschaftlichen Rahmenbedingungen des Konsums zu ändern.

Mißbrauchsphase
In der Mißbrauchsphase erfolgt eine Veränderung des Konsumverhaltens. Die Suchtmittel werden jetzt überwiegend wegen ihrer psychotropen Wirkung eingenommen, beispielsweise im Sinne einer unangemessenen „Selbstmedikation". Bei heftigem Suchtmittelverlangen werden sogar negative Konsequenzen wie Straffälligkeit oder berufliche Leistungsminderung in Kauf genommen, ebenso die Gefahr von Infektionskrankheiten bei intravenösem Drogengebrauch.

Abhängigkeitsphase
Die Abhängigkeit ist dadurch charakterisiert, daß der Drogenkonsum den Tagesablauf bestimmt und soziale Verpflichtungen gegenüber Familie oder Beruf in den Hintergrund treten; Abstinenzversuche scheitern. Zunehmend kommt es zu Sekundärsymptomen wie Toleranzbildung und Entzugserscheinungen. Psychische, somatische und soziale Folgen erschweren zunehmend die Veränderung des Lebensstils (s. Tab. 13.3). Schließlich ist die Droge das einzige Mittel, die Lebensmisere zu ertragen.

Tab. 13.3 **Veränderungen in der Abhängigkeitsphase (Beispiele)**

psychische Veränderungen
– kognitive Defizite nach langjährigem Alkoholkonsum

somatische Erkrankungen
– alkoholische Leberzirrhose oder HIV-Infektion nach intravenösem Suchtmittelkonsum

soziale Desintegration
– Arbeitsplatzverlust, Auflösung der Familie, Verschuldung

Lösung aus der Abhängigkeit
Die Umstrukturierung des Lebensstils erfolgt stufenweise. Hilfsmaßnahmen sollten auf Motivation und individuelle Bedürfnisse abgestimmt sein. Die Phasen von Entgiftung und Entwöhnung werden oft mehrfach durchlaufen. Nach erfolgreicher Entwöhnungstherapie kommt es häufig zu erneutem Suchtmittelkonsum, der aber nicht zwingend zur Wiederaufnahme süchtigen Verhaltens führen muß.

Diagnostisches Vorgehen

Die Suchtmittelanamnese (s. Tab. 13.4) gehört in jede Krankengeschichte, da schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit, verbunden mit psychischen und physischen Störungen, weit verbreitet sind. Die Erhebung sollte sachlich und ohne moralisierenden Unterton erfolgen, denn zwischen schamhaftem Verleugnen und Suche nach Hilfe hin- und hergerissen, profitieren Abhängige nicht von Verurteilungen. Die Suchtanamnese kann sich an die Medikamentenanamnese anschließen und beginnt vorzugsweise mit Nikotin, der gesellschaftlich am wenigsten umstrittenen Droge. Über Alkohol, Tabletten und Cannabis gelangt man schließlich zu Kokain und Heroin. Zur Suchtmittelanamnese gehören Konsummuster, Umstände und Funktion des Konsums sowie bisherige Behandlungsversuche.
Drogenscreening im Urin und soziale Anamnese geben Hinweise auf die Phase der Abhängigkeit. Die Feststellung einer psychiatrischen Komorbidität ist aus therapeutischen und prognostischen Gründen wichtig.

Laboruntersuchungen

BSG, Blutbild, Leber- und Nierenwerte als Anhalt für somatische Suchtfolgeerkrankungen müssen bei Verdacht auf Infektionskrankheiten wie Hepatitis A, B und C, HIV-Infektion, Lues oder Tuberkulose entsprechend erweitert werden.
Das Drogenscreening im Urin umfaßt vor allem Opiate, Cannabis, Barbiturate, Benzodiazepine, Kokain und Amphetamine. Das Drogenscreening ist vor allem bei Verdacht auf Mischintoxikationen sowie vor Entzugsbehandlungen hilfreich.

Soziale Anamnese

Die soziale Anamnese erfaßt Ausbildung, Arbeitssituation, finanzielle Situation (Lebensunterhalt, Schulden), justitielle Belastung und soziales Umfeld (familiäre Bindungen, Bindungen überhaupt, Freizeitgestaltung usw.)

Tab. 13.4 **Suchtmittelanamnese**

Dauer

Konsummuster
– Einnahmefrequenz
– Aufnahmeweg
– Kombination von Suchtmitteln
– Veränderungen des Konsummusters, wie beispielsweise Abweichung von gesellschaftlichen Konventionen des Alkoholkonsums oder Übergang von Inhalation zu intravenösem Heroinkonsum

Umstände und Funktion
– allein oder in Gesellschaft
– Zugehörigkeit zur Subkultur
– angestrebte Wirkung wie Anxiolyse, Euphorisierung
– Vermeidung von Entzugssymptomen

bisherige Behandlungsversuche
– Entgiftungsversuche (selbständig oder mit ärztlicher Hilfe, ambulant oder stationär)
– Entwöhnungstherapien
– Pharmakotherapien (Substitutionstherapie, Anti-craving-Substanzen)
– psychiatrische Behandlungen
– Notwendigkeit der Behandlung von Komplikationen wie Überdosierungen, drogeninduzierten Psychosen, somatischen Folgeerkrankungen usw.

Wertvolle diagnostische Hinweise

Bei ausgeprägter Verleugnungstendenz können
- somatische Suchtfolgekrankheiten
- wiederholte Arztbesuche mit vagen oder schwer nachvollziehbaren Beschwerden
- wiederholte Rezepturen von Tranquilizern, opiathaltigen Schmerz- oder Hustenmitteln
- Häufung ungeklärter Unfälle, beispielsweise beim Führen eines Fahrzeugs

diagnostisch wegweisend sein.

Weitere diagnostische Schritte

- Ausschluß psychiatrischer Komorbidität (s. Plus 13.2), eventuell in Zusammenarbeit mit einem Psychiater, frühere psychiatrische Behandlungen, Suizidversuche
- Feststellung möglicher psychiatrischer Suchtfolgeerkrankungen wie kognititiver Defizite bei Alkoholabhängigkeit
- Feststellung möglicher somatischer Suchtfolgeerkrankungen wie reduzierter Allgemein- und Pflegezustand, Abszesse und Narben an Injektionsstellen, sanierungsbedürftiger Zahnstatus, Herzklappendefekte

Therapie

Unter Berücksichtigung der Abhängigkeitsphase, der Motivation des Patienten sowie somatischer Folgekrankheiten und psychiatrischer Komorbidität wird ein individueller Behandlungsplan erstellt (s. Plus 13.3 und 13.4). Soziale Ressourcen wie Familie und Bildungsniveau, aber auch justitielle Belastung, Schulden und Arbeitslosigkeit müssen mit einbezogen werden.

Behandlungsziel

Ziel ist es, eine optimale individuelle Situation in Hinsicht auf psychische, somatische und soziale Funktionen zu erreichen.

Im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen steht die Linderung der Beschwerden (harm reduction); in der weiteren Hierarchie der Therapieziele folgen körperliche und seelische Gesundheit sowie soziale Integration bis hin zu einer autonomen Lebensführung. Abstinenz ist keine Voraussetzung für Hilfsmaßnahmen, die Anbindung an ein Hilfesystem kann ein erster Schritt zur Abstinenz sein.
Entsprechend den Therapiezielen reichen die Angebote von der konkreten Überlebenshilfe (Notunterkünfte, sterile Spritzbestecke) bis hin zur Therapie somatischer Begleiterkrankungen, zu Rehabilitation, psychotherapeutischer und pharmakologischer Behandlung (s. Plus 13.3).

Psychotherapie

Psychotherapie ist von zentraler Bedeutung für die Änderung des Lebensstils.
Eine psychodynamisch orientierte Therapie zielt auf die Bewältigung von neurotischen Konflikten oder auf den weiteren Aufbau bislang defizitärer Ich-Strukturen.
Kognitive und verhaltenstherapeutische Techniken vermitteln über
- social skill training, verbessertes kommunikatives Verhalten und größere Selbstsicherheit
- stress management, adäquaten Umgang mit belastenden Situationen
- self control training, Selbstkontrolle im Umgang mit Suchtmitteln

Familien- und Paartherapie, Entspannungsübungen sowie Arbeits- und Gestaltungstherapie werden meist als Gruppentherapie eingesetzt. Übernahme von Verantwortung in der Gruppe und gemeinsame Freizeitgestaltung sollen die sozialen Kompetenzen für ein selbstbestimmtes Leben in der Gemeinschaft stärken.
In den letzten Jahren wurden neue psychotherapeutische und pharmakologische Maßnahmen zur Rückfallprophylaxe bzw. Rückfalltherapie entwickelt (s. Plus 13.6).

Traditionelle Therapie

Im traditionellen Paradigma der Behandlung Abhängiger (s. Plus 13.5) folgen linear aufeinander
- Motivationsphase
- Entgiftungsphase
- Entwöhnungsphase
- Nachsorgephase

Dieses Paradigma behält zur Orientierung seinen Sinn, wird jedoch durch die zunehmend stärkere Berücksichtigung individueller Motivation sowie nicht primär abstinenzorientierter Hilfsmaßnahmen relativiert.
Die Vernetzung der verschiedenen helfenden Institutionen sollte zentral koordiniert werden, beispielsweise durch eine Suchtberatungsstelle. Verkürzte Wartezeiten, verbesserte Nutzung der verfügbaren Kompetenzen und Ressourcen bei hoher Transparenz der jeweiligen Hilfsangebote erhöhen die Effektivität der Therapie (s. Abb. 13.1).

Prognose

Je eher es gelingt, den Abhängigen an ein Hilfesystem zu binden und das Fortschreiten zerstörender gesundheitlicher und sozialer Folgen aufzuhalten, desto besser ist die Prognose.

PLUS

13.3 Behandlungsmöglichkeiten

Niedrigschwellige Hilfen
Hilfen, die nicht den Abstinenzwunsch des Patienten voraussetzen
Überlebenshilfen: Notunterkünfte, Waschmöglichkeiten, Bereitstellung steriler Spritzbestecke und Spritzentausch, Gesundheitsberatung, Therapie bedrohlicher somatischer Begleiterkrankungen, niedrigschwellige Substitutionstherapie bei Opiatabhängigen
Basishilfe zur sozialen Integration: Schuldenberatung, Rechtsberatung, Arbeits- oder Ausbildungsvermittlung
Niedrigschwellige Entgiftungsbehandlung mit Motivationsarbeit und Aufklärung über Erkrankung und Hilfsmöglichkeiten

Möglichkeiten bei Abstinenzwunsch
Ambulante oder stationäre Entgiftung
unter Berücksichtigung anamnestisch bekannter Entzugskomplikationen, somatischer und psychiatrischer Komorbidität und sozialer Integration
Ambulante oder stationäre Psychotherapie
psychodynamische Therapieformen als Einzel- oder Gruppentherapie, Verhaltenstherapie, Familientherapie; durch Psychiater oder Psychotherapeuten; in Spezialambulanzen oder Suchtfachkliniken
Begleitende Pharmakotherapie
spezifische Behandlungsmethoden bei Opiat- (überwiegend mit Methadon oder Naltrexon) und Alkoholabhängigkeit (Anticraving-Behandlung mit Acamprosat), psychopharmakologische Behandlung bei psychiatrischer Komorbidität
Rehabilitation
Hilfe bei Arbeitsvermittlung, Umschulung, Tagesstrukturierung und Freizeitgestaltung
Selbsthilfegruppen
Integration durch Erfahrung von Loyalität und Verpflichtung, Kontrollfunktion der Gruppe zur Stärkung der oft schwachen individuellen Kontrolle

13.4 Therapie der psychiatrischen Komorbidität

Primäre, das heißt der Abhängigkeitsentwicklung vorausgehende psychiatrische Störungen müssen entsprechend behandelt werden. Bei erheblicher psychiatrischer Komorbidität kann die Behandlung dieser Störungen der Suchtbehandlung vorangehen. Zur Behandlung sind je nach Störung unterschiedliche Psychopharmaka und/oder Psychotherapieformen indiziert.
Introspektionsfähige, d. h. zur Beobachtung des eigenen Erlebens und Fühlens fähige Abhängige mit biographisch faßbaren Konflikten eignen sich für eine einsichtsorientierte Psychotherapie. Bei antisozialen Persönlichkeitsstrukturen oder kognitiven Einschränkungen sind lerntheoretisch orientierte Verfahren sinnvoll. Zur Behandlung kognitiver Störungen gibt es spezielle, teilweise computergestützte Trainingsprogramme.

13.5 Traditionelles Phasenmodell zur Behandlung Abhängiger

Motivationsphase
Zentrale Aufgabe dieser Phase ist die Motivation zur Behandlung; hilfreich ist hierbei oft der Kontakt zum Partner. Informationen durch Abhängige und Aussprache mit Abhängigen können die Motivation unterstützen. Die Konfrontation mit den Folgen der Abhängigkeit für die körperliche Gesundheit ist eine Chance, dem Betroffenen seine Abhängigkeit und seine Hilfsbedürftigkeit zu vermitteln und ihn von der Notwendigkeit zu überzeugen, seinen Lebensstil hin zur Abstinenz zu ändern.

Entgiftungsphase
Die Entgiftung erfolgt meist stationär und ist vor allem bei physischer Abhängigkeit, anamnestisch bekannten Entzugskomplikationen (Entzugskrämpfe, Delirium tremens), behandlungsbedürftigen somatischen Erkrankungen (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie), bei psychiatrischer Komorbidität sowie wiederholtem Scheitern ambulanter Entgiftungen indiziert. Zur Behandlung gehören medikamentöse Milderung der Entzugssymptome, Gruppentherapie, Bewegungstherapie, autogenes Training und Teilnahme an Selbsthilfegruppen.
Die sog. qualifizierte Entzugsbehandlung soll den Abhängigen zu einer weiterführenden Entwöhnungsbehandlung führen.

Entwöhnungsphase
Entwöhnung bedeutet mehr als eine Änderung der Konsumgewohnheiten. Der Abhängige soll lernen, abstinent zu leben. Grundlegend verändertes Erleben und Verhalten sollen den Suchtmittelkonsum als „Krücke“ zur Lebensbewältigung entbehrlich machen.
In der Regel wird die Entwöhnungsbehandlung stationär über mehrere Monate in einer Fachklinik durchgeführt. Bei guter sozialer Einbindung, insbesondere bei Mitarbeit der Angehörigen, ist auch eine ambulante Entwöhnungstherapie möglich.

Nachsorgephase
In dieser Phase zeigt es sich, ob sich die in der Entwöhnungstherapie erworbenen Einsichten und Fähigkeiten auch im Alltagsleben bewähren. Vielen hilft bei der Verwirklichung anhaltender Abstinenz die Einbindung in eine Selbsthilfegruppe wie Anonyme Alkoholiker, Kreuzbund, Blaues Kreuz, Guttempler-Orden oder Narcotics Anonymous.
Zur Nachsorgephase gehören auch Hilfen zur sozialen Rehabilitation.

13.6 Rückfallprophylaxe und Umgang mit Rückfällen

Die Rückfallprophylaxe fördert die Überzeugung des Patienten, sein Leben selbst zu meistern.
Die Rückkehr zu einem abstinenten Lebensstil ist ein Prozeß, der selten ohne Rückschläge abläuft. Die Bewältigung rückfallprovozierender Situationen oder bereits eingetretener Rückfälle bestimmt wesentlich die Prognose der Abhängigkeitsentwicklung. Eine moralisierende Vorwurfshaltung des sozialen Umfelds verstärkt die ohnehin bestehenden Selbstzweifel, Hilflosigkeit und Ängste. Resignation fördert den erneuten Griff zum Suchtmittel und kann zu einem Rückfall in den süchtigen Lebensstil führen.
Voraussetzung für einen konstruktiven Umgang mit dem Rückfall ist eine Ursachenanalyse. In lerntheoretisch orientierten Behandlungskonzepten ist der Rückfall Anlaß, das Erkennen und Bewältigen rückfallprovozierender Situationen zu verbessern. Auslösend sind beispielsweise unangenehme emotionale Zustände, zwischenmenschliche Konflikte oder sozialer Druck.
Zur Bewältigung dieser immer wieder auftretenden Situationen helfen
- Selbstsicherheitstraining
- Entspannungsübungen
- Kommunikationstraining

Weitere Möglichkeiten
- Sport und/oder Hobbies zur Entspannung und Selbstbestätigung
- keine Alkoholika im Haushalt, um die unmittelbare Konfrontation mit dem Suchtmittel zu meiden

Alkoholkrankheit

Auf einen Blick

ICD10
- Alkoholintoxikation (F10.0)
- schädlicher Gebrauch von Alkohol (F10.1)
- Alkoholabhängigkeit (F10.25)

- mit etwa 2,5 Mio. Betroffenen, ca. ⅔ davon Männer, ist Alkoholabhängigkeit eine der sozialmedizinisch wichtigsten Erkrankungen in Deutschland
- Alkohol beeinflußt vor allem das mesolimbische Belohnungssystem sowie die zerebrale Erregbarkeit (NMDA-Rezeptoren, GABA-Rezeptoren, spannungsabhängige Kalziumkanäle)
- die wesentlichen psychotropen Effekte sind Euphorisierung, Anxiolyse, Enthemmung aggressiver und libidinöser Impulse sowie Sedation
- Komplikationen der Alkoholabhängigkeit sind eine Vielzahl psychiatrischer, neurologischer und internistischer Erkrankungen, die alle zu einer erniedrigten Lebenserwartung führen
- die wichtigste therapeutische Maßnahme ist die Entwöhnungsbehandlung
- neuere Behandlungskonzepte setzen auf eine psychotherapeutisch und medikamentös gestützte Rückfallprophylaxe
- nach erfolgreicher Therapie bleibt ca. ⅓ der Patienten langfristig abstinent
- Alkoholkonsum in der Schwangerschaft kann zur Alkoholembryopathie führen

Stadieneinteilung nach Jellinek
Voralkoholische Phase
Prodromalphase
Kritische Phase
Chronische Phase

Grundlagen

Epidemiologie

Ca. 2,5 Mio Deutsche, d. h. ca. 3% der Bevölkerung, sind alkoholabhängig. Unter den Erwachsenen beträgt der Anteil Alkoholkranker ca. 2–5%, unter Jugendlichen ca. 4%. Etwa 30% der Alkoholkranken sind Frauen, 70% sind Männer. Mit einem Anteil von 35% der Gesamtheit der männlichen Patienten und 10% der weiblichen Patienten sind Alkoholabhängige eine wichtige Klientel psychiatrischer Krankenhäuser. In chirurgischen und internistischen Abteilungen beträgt der Anteil Alkoholkranker mindestens 10%.

Physiologie

Alkohol (Ethanol) wird nach oraler Aufnahme in der Regel innerhalb einer Stunde in Magen und Darm vollständig resorbiert. Die hydrophile Substanz löst sich rasch im Körperwasser. Wesentlicher Wirkort ist das Gehirn. Alkohol wird vornehmlich über Acetaldehyd zu Essigsäure abgebaut, die in den Energiestoffwechsel eingeschleust wird. Psychotrope Wirkungen sind

- Euphorisierung
- Entspannung
- Enthemmung aggressiver oder libidinöser Impulse
- Anxiolyse
- Sedation

Abhängig von der jeweiligen psychischen Disposition streben die Abhängigen unterschiedliche psychotrope Effekte des Alkohols an.

Pathophysiologie

Die biologische Vermittlung der psychotropen Alkoholwirkung ist noch nicht geklärt. Vermutlich entfaltet auch Alkohol seine Eigenschaft als positiver Verstärker durch Beeinflussung des mesolimbischen, dopaminergen Belohnungssystems (s. Plus 13.1). Alkoholpräferierende Ratten zeigen nüchtern ein Dopamindefizit im Nucleus accumbens. Eine Beeinflussung des mesolimbischen Systems durch Alkohol könnte über Tetrahydroisochinole (TIQ), Kondensationsprodukte aus dem Alkoholmetaboliten Acetaldehyd mit Monoaminen, erfolgen. Eventuell stimulieren diese TIQ Opiatrezeptoren, die wiederum die Aktivität des Belohnungssystems modulieren. Zudem beeinflußt Alkohol vor allem über NMDA-Rezeptor- und spannungsabhängige Kalziumkanäle die zerebrale Erregbarkeit. Neurophysiologische Wirkungen des Alkohols siehe Plus 13.7.

PLUS

13.7 Neurophysiologische Alkoholwirkungen

Alkohol hemmt die Ionenleitfähigkeit von Kalziumkanälen, die über NMDA-Rezeptoren des glutamatergen Systems aktiviert werden. L-Glutamat ist der wichtigste erregende Neurotransmitter des ZNS. Bei chronischem Alkoholkonsum reagiert das glutamaterge System auf die anhaltende Hemmung mit Vermehrung der NMDA-Rezeptoren (up regulation). Der Wegfall der alkoholbedingten Hemmung im Entzug könnte Ursache erhöhter zerebraler Erregbarkeit mit der Gefahr epileptischer Anfälle sein. Weitere Veränderungen bei chronischer Alkoholzufuhr betreffen eine verminderte Empfindlichkeit von GABA-A-Rezeptoren gegenüber γ-Amino-Buttersäure (GABA) sowie die Inhibition spannungsabhängiger Kalziumkanäle in neuronalen Membranen. Auch diese Veränderungen bedingen eine erhöhte zerebrale Erregbarkeit im Entzug. Bei wiederholten Entzugsphasen findet eventuell eine operante Konditionierung des Abhängigen statt: Die klinischen Folgen zerebraler Übererregbarkeit bis hin zu Krampfanfällen werden durch Alkoholeinnahme vermieden (negative Verstärkung).

Klinisches Bild und Diagnostik

Trinkverhalten

Alpha-Trinker
„Konflikttrinker“ konsumieren vermehrt Alkohol unter seelischer Belastung. Bei nur zeitweiliger psychischer Abhängigkeit sind die sozialen Folgen meist gering.

Beta-Trinker
Beta-Trinker oder „Gelegenheitstrinker“ konsumieren unregelmäßig, zum Beispiel bei gesellschaftlichen Anlässen, aber dann übermäßig Alkohol. Alkoholbedingte Erkrankungen wie Polyneuritis, Gastritis und Leberzirrhose können auch bei intermittierendem Konsum auftreten.

Gamma-Trinker
Gamma-Trinker weisen eine ausgeprägte psychische Abhängigkeit mit Kontrollverlust auf, zu der allmählich eine körperliche Abhängigkeit (Toleranzentwicklung, Entzugssymptome) hinzutritt. Kurzzeitig können Abstinenzphasen durchgehalten werden. Die gesundheitlichen und sozialen Folgen der Alkoholabhängigkeit sind meist erheblich.

Delta-Trinker
Delta-Trinker („Gewohnheitstrinker“, „Spiegeltrinker“) konsumieren kontinuierlich überhöhte Alkoholmengen, allerdings ohne Kontrollverlust. Bei ausgeprägten Entzugserscheinungen geht die Fähigkeit zur Abstinenz verloren.

Epsilon-Trinker
Epsilon-Trinker oder „Quartalsäufer“ (Dipsomanen) begehen episodisch mit Kontrollverlust verbundene, oft mehrtägige Alkoholexzesse bei ansonsten erhaltener Fähigkeit zur Abstinenz bzw. sozial angepaßtem Trinkverhalten. Das Exzeßtrinken kann schwerwiegende soziale Folgen haben.

Diagnostisches Vorgehen

Wegen der Tendenz der Betroffenen zum Verleugnen und Bagatellisieren des Alkoholkonsums wird die Diagnose oft zu Unrecht nicht gestellt. Vor allem bei ätiologisch unklaren Mißbefindlichkeiten oder bei Erkrankungen mit bekannter Assoziation mit Alkoholabhängigkeit sollte der Alkoholkonsum daher routinemäßig vom Arzt angesprochen werden. Dazu diagnostisch hilfreiche Fragen siehe Tabelle 13.5.

Anamnese

Die Suchtmittelananmese fragt nach dem Konsummuster, Konsumfunktion, Konsum anderer Suchtmittel, insbesondere von Benzodiazepinen, die soziale Anamnese nach sozialen Problemen wie Führerscheinentzug oder alkoholbedingter Minderung der Leistungsfähigkeit im täglichen Leben.

Tab. 13.5 **Diagnostisch hilfreiche Fragen bei Alkoholabhängigkeit**

- Haben Freunde oder Verwandte Ihren Alkoholkonsum schon einmal kritisiert?
- Haben Sie manchmal Schuldgefühle wegen Ihres Alkoholkonsums?
- Wurden Sie schon einmal im Zusammenhang mit Alkoholkonsum in eine Klinik aufgenommen?
- Glauben Sie, daß Sie Ihren Alkoholkonsum einschränken sollten?
- Waren Sie schon mal verärgert, weil Ihr Alkoholkonsum kritisiert wurde?
- Hatten Sie nach Alkoholkonsum öfter Gewissensbisse oder Schuldgefühle?
- Haben Sie schon mal morgens Alkohol getrunken, um Ihre Nerven zu beruhigen oder einen „Kater" zu bekämpfen?

Laboruntersuchungen

Pathologische (unspezifische) Erhöhung von γ-GT und MCV. Spezifischer für chronischen Alkoholkonsum ist die Erhöhung des Carbohydrate-deficient Transferrins (CDT), einer Variante des Transferrins mit reduziertem Gehalt an endständigen Kohlenwasserstoffverbindungen.

Phasen der Alkoholkrankheit

Voralkoholische Phase
Sozial üblicher Konsum und Alkoholmißbrauch sind zunächst kaum zu trennen. Alkohol wird bereits zur Lösung von Spannungen konsumiert. Der Alkoholkonsum kann schließlich zur täglichen Gewohnheit werden. Es entwickelt sich eine Alkoholtoleranz.

Prodromalphase
Das Thema Alkohol beherrscht die Gedanken. Schuldgefühle bezüglich des Konsums und Tabuisierung von Gesprächen über Alkohol belegen, daß der Betroffene sich der Alkoholproblematik bewußt ist. Heimliches und gieriges Trinken sind Formen pathologischen Trinkverhaltens. Alkoholkonsum und -toleranz nehmen zu. Bei Trinkepisoden kann es zu ausgeprägten Erinnerungslücken kommen (Palimpsest, „Blackout").

Kritische Phase
Das Trinkverhalten ist durch Kontrollverlust und morgendliches Trinken gekennzeichnet. Kurze Abstinenzperioden sind allerdings noch möglich. Der problematische Alkoholkonsum wird teils bagatellisiert oder geleugnet, teils unter Selbstmitleid und Schuldgefühlen gebeichtet. Reizbarkeit, Affektlabilität und ethische Nivellierung sind Zeichen einer organischen Wesensveränderung. Soziale Folgen der Abhängigkeit sind Verlust der beruflichen Position und familiäre Querelen. Somatische Folgeerkrankungen treten auf. Bei Entgiftungen kann es zu Delirien kommen.

Chronische Phase
Bei zunehmender Leberschädigung entwickelt sich eine Alkoholintoleranz. Prolongierte Rauschzustände halten zum Teil über Tage an. Die zerebrale Schädigung äußert sich in zunehmenden mnestischen Störungen bis hin zum dementiellen Abbau. Morgendliches Zittern als Entzugserscheinung wird durch erneuten Alkoholkonsum behoben. Gehäuftes Auftreten von Entzugskrämpfen, Entzugsdelirien und pathologischen Räuschen. Es kommt zur weiteren sozialen Desintegration bis hin zur Verelendung. Zunehmende Behandlungsbedürftigkeit wegen somatischer Folgeschäden.

Alkoholfolgekrankheiten

Die Folgen des chronischen Alkoholkonsums einschließlich der damit oft verbundenen Fehl- und Mangelernährung sind vielfältig; einbezogen sind fast alle Organe und Organsysteme, u. a. kommt es zu neurologischen und psychischen Störungen (s. Tab. 13.6).

Medizinische Komplikationen (Beispiele)
- Entzugssyndrom
- Entzugsanfälle oder Entzugsdelir
- Suchtfolgeerkrankungen wie Pankreatitis oder Gastritis (s. Tab. 13.6 und Plus 13.8)

Soziale Situation
- familiäre Desintegration, aber auch familiäre Beziehungsmuster, die zur Aufrechterhaltung des Konsums beitragen (sog. Co-Abhängigkeit)
- Fehlzeiten am Arbeitsplatz, beruflicher Abstieg, Arbeitsunfälle, Arbeitslosigkeit
- justitielle Belastung wegen Ordnungswidrigkeiten und Straftaten unter Alkoholeinfluß

Tab. 13.6 **Alkoholfolgekrankheiten**

- Schleimhautatrophie der Zunge (Cheilosis)
- Parotitis
- Pharynx- und Ösophaguskarzinome

Magen
- akute erosive Gastritis (insbesondere bei hochprozentigen Alkoholika) mit Gefahr von Magenblutungen
- chronische Gastritis
- Mallory-Weiss-Syndrom (Hämatemesis nach schwerem Erbrechen)
- Magenulkus

Leber
- Fettleber
- Hepatitis
- chronische Leberzirrhose

Pankreas
- akute Pankreatitis
- chronisch rezidivierende Pankreatitis

Herz
- Kardiomyopathie

Blut
- Anämie (B12-Mangel, Blutung, hämolytisch)
- Verminderung und/oder Funktionsstörung von Thrombozyten, Granulozyten und Lymphozyten

Stoffwechsel
- Hypertriglyzeridämie

endokrin
- Hypogonadismus (Gynäkomastie, weiblicher Behaarungstyp)
- sexuelle Funktionsstörungen

neurologische Störungen
- Polyneuropathie
- Myopathie
- Kleinhirnatrophie

psychische Störungen
- Wesensveränderung
- kognitive Leistungsdefizite
- Paranoia
- Suizidalität

PLUS

13.8 Psychische Alkoholfolgekrankheiten

Alkoholische Wesensveränderung
Auffällig sind vor allem affektive Veränderungen wie
- Stimmungslabilität
- Rührseligkeit
- Gereiztheit
- oberflächliche Euphorie
- emotionale Abstumpfung

Bei depravierten Alkoholkranken ist der Verfall ethischer Maßstäbe mit Unaufrichtigkeit und Verrohung zu beobachten. Die Veränderungen können Symptome einer alkoholtoxischen Hirnschädigung sein, aber auch psychoreaktiv als Folge der psychischen Auseinandersetzung des Abhängigen mit seiner Abhängigkeit auftreten. Ausgeprägte Scham über den Abstieg zeigt sich in tiefen Selbstwertkrisen oder wird durch Beharren auf Autonomie bei erhöhter Kränkbarkeit abgewehrt. Schuldgefühle, sozialen Verpflichtungen oder den eigenen Idealen nicht zu genügen, können sich in depressiver Verstimmung oder aber abgewehrt in zynischer Abwertung von Personen und Idealen äußern. Nach längerer Alkoholkarenz und Umstrukturierung des Lebensstils können diese Veränderungen remittieren.

Alkoholparanoia
Unter Alkoholparanoia versteht man den Eifersuchtswahn der Alkoholabhängigen. Der Abhängige ist dabei wahnhaft von der Untreue seines Lebenspartners überzeugt. Harmlose Umstände sind für ihn sichere Belege der Untreue. Ätiologisch ergänzen sich psychoreaktive Faktoren wie
- Schuldgefühle
- Schamgefühle
- Trennungsängste gegenüber dem Partner

und Folgen alkoholtoxischer Schäden wie
- Impotenz bei Polyneuropathie oder
- Kritikschwäche bei psychoorganischer Beeinträchtigung

Psychodynamisch betrachtet werden im Eifersuchtswahn Schuldgefühle bezüglich der desolaten Folgen der Alkoholabhängigkeit durch Projektion auf den Partner und dessen angebliche Untreue abgewehrt. Der Eifersuchtswahn dauert häufig auch nach Entgiftung an.
Differentialdiagnostisch ist der Eifersuchtswahn der Alkoholiker abzugrenzen gegenüber ähnlichen Zuständen bei chronischer Hirnschädigung (Alterungsprozesse, posttraumatische oder dystrophische Hirnschädigung) sowie bei schizophrenen Psychosen.

Suizidalität
Die Selbstmordrate Alkoholabhängiger ist um vieles höher als in der Normalbevölkerung. Ursachen sind:
- Enthemmung autoaggressiver Impulse als Folge der Intoxikation
- persönlichkeitsfremde Handlungen im pathologischen Rausch
- depressive Ernüchterung (Alkoholmelancholie) nach euphorisierendem Rausch
- bilanzierende Betrachtung der desolaten Lebenssituation, insbesondere nach Wegfall tragender menschlicher Beziehungen

Ätiologisch von Bedeutung sind Persönlichkeitszüge und Konflikte, die bereits für die Abhängigkeitsentwicklung eine Rolle spielten. Psychodynamisch wird der abhängige Suchtmittelkonsum wegen seiner selbstzerstörerischen Tendenz auch als protrahierter Suizid interpretiert.

Neuropsychologische Defizite
Nach jahrelangem übermäßigem Alkoholkonsum kommt es zu Einschränkungen der psychischen Leistungsfähigkeit und zu Defiziten von
- Aufmerksamkeit
- Konzentration
- Feinmotorik
- Gedächtnis
- Lernfähigkeit
- abstraktem Denken
- Problemlöseverhalten

die durch psychologische Tests diagnostiziert werden können. Ca. ⅓ dieser Patienten zeigt im kranialen CT eine Aufweitung der inneren und äußeren Liquorräume. Die kognitiven Defizite können durch verminderte berufliche Leistungsfähigkeit oder durch Fehler beim Führen eines KFZ zum sozialen Abstieg beitragen. Sie begrenzen die Möglichkeiten der sozialen Rehabilitation sowie die Therapieeignung, insbesondere für eine introspektionsorientierte Psychotherapie. Ursachen sind unter anderem alkoholtoxische Wirkungen, Mangelernährung (vor allem Thiaminmangel) und wiederholte Schädeltraumata, vor allem durch Stürze in alkoholisiertem Zustand. Zum Teil sind die kognitiven Defizite einschließlich begleitender Veränderungen im Schädel-CT unter Alkoholkarenz reversibel. Differentialdiagnostisch können kognitive Defizite bei Alkoholabhängigkeit auch Folge einer alkoholtoxischen Hepatopathie sein.
Bei Verdacht auf organische Hirnschädigung hilft die kranielle Computertomographie mit dem Befund einer kleinhirnbetonten Hirnatrophie bei der Differentialdiagnose.
Alkoholdelir, kognitive Einschränkungen bis hin zur alkoholischen Demenz, Wernicke-Enzephalopathie, Korsakow-Syndrom und Alkoholhalluzinose siehe Neurologie.

Therapie

Im Zentrum der Behandlung der Alkoholabhängigkeit steht die Entwöhnung. In den letzten Jahren wurde besonders die Rückfallprophylaxe und -therapie in der ambulanten Nachbehandlung nach qualifizierter Entgiftung oder Entwöhnung weiterentwickelt. Lerntheoretisch orientierte Psychotherapie zielt vor allem auf einen verbesserten Umgang mit rückfallprovozierenden Situationen (s. Plus 13.6).
Zur Therapie von Alkoholintoxikation und -delir sowie von neurologischen Alkoholfolgekrankheiten siehe Abschnitt Neurologie. Die Behandlung des alkoholischen Eifersuchtswahns orientiert sich unter Alkoholkarenz an der Therapie schizophrener Psychosen.
Eine medikamentöse Behandlung zur Dämpfung des Alkoholverlangens (Anti-craving-Therapie) kann ergänzender Teil des Behandlungsprogramms sein. Zahlreiche Substanzen (Dopaminagonisten, Dopaminantagonist Tiaprid, Serotonin-Reuptake-Hemmer, Opiatantagonist Naltrexon, Glutamatantagonist Acamprosat) wurden in Hinblick auf eine Reduktion der Alkoholaufnahme, eine Zunahme abstinenter Tage sowie eine Minderung des Alkoholverlangens geprüft.

In Deutschland ist bislang nur Acamprosat (Campral) als Anti-craving-Medikament zugelassen (s. Plus 13.9). Lithium oder Antidepressiva vermindern die Rückfallgefährdung bei affektiven Störungen.

PLUS

13.9 Medikamentöse Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit

Acamprosat (Campral)
(Kalzium-acetyl-homotaurinat)
Verminderung zerebraler Erregbarkeit durch Wirkung als NMDA-Glutamatrezeptorantagonist und Blockade spannungsabhängiger Kalziumkanäle.
Dosierung
bei Körpergewicht ≤ 60 kg morgens 2, mittags und abends je eine Tablette; bei Körpergewicht > 60 kg 3 x 2 Tabletten/d. Eine Tablette enthält 333 mg Acamprosat
Unerwünschte Wirkungen
- Durchfall
- Übelkeit
- selten Erbrechen
- selten Juckreiz und makulopapulöse Erytheme

Kontraindikation
- Niereninsuffizienz

Prognose

Die Heterogenität in Hinblick auf die Disposition zur Abhängigkeit, psychiatrische Komorbidität sowie die unterschiedlichen gesundheitlichen und sozialen Folgen der Abhängigkeit erschweren eine allgemeine Prognose. Nach mehrjährigen Katamnesen gelingt es 30–40% der Patienten, nach Entwöhnungstherapie ein Leben in Abstinenz bzw. mit nur gelegentlichem Alkoholkonsum zu führen. Prognostisch günstig ist die soziale Einbindung in Familie und Beruf. Komplikationen wie Leberzirrhose, Karzinome, Suizid und erhöhte Unfallgefährdung erniedrigen die Lebenserwartung von Alkoholkranken gegenüber der Normalbevölkerung für Frauen um 12% und für Männer um 15%. Die Todesfallrate Alkoholabhängiger beträgt pro Jahr in Deutschland ca. 40000 (Todesfallrate für Opiatabhängige ca. 1700/Jahr).

Abhängigkeit von Benzodiazepinen

Auf einen Blick

ICD10
- Benzodiazepinintoxikation (F13.0)
- schädlicher Gebrauch von Benzodiazepinen (F13.1)
- Benzodiazepinabhängigkeit (F13.25)
- Benzodiazepinentzug (F13.3)
- Benzodiazepinentzug mit Krampfanfällen (F13.31)
- Benzodiazepinentzug mit Delir (F13.4)

Benzodiazepine gehören zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten; die Indikation zu ihrer Verschreibung erfolgt oft ohne psychiatrische Diagnostik und strenge Differentialindikation; die Häufigkeit von Abhängigkeit und Mißbrauch ist schwer abschätzbar.

- Benzodiazepine verstärken die neuronale Hemmung im ZNS durch Interaktion mit dem GABA-A-Rezeptor-Komplex
- psychotrope Wirkungen sind vor allem Anxiolyse und Sedation
- es besteht die Gefahr psychischer und physischer Abhängigkeit
- der Entzug erfolgt in der Regel durch stufenweise Dosisreduktion
- für die Therapie ist die adäquate Behandlung psychiatrischer Komorbidität, vor allem depressiver Störungen und Angststörungen, von besonderer Bedeutung

Grundlagen

Epidemiologie

Die Häufigkeit der Benzodiazepinabhängigkeit ist nur schwer abschätzbar. Die Grenzen zwischen schwach indizierter ärztlicher Verschreibung, schädlichem Gebrauch und Abhängigkeit sind fließend. Risikogruppen für eine Benzodiazepinabhängigkeit sind vor allem Alkoholkranke und Konsumenten illegaler Drogen, depressive Patienten sowie Patienten mit Angststörungen oder Schlafstörungen. Überproportional häufig werden Benzodiazepine bei Frauen über 60 Jahren verordnet.

Pathophysiologie

Benzodiazepine verändern durch Bindung an Benzodiazepinrezeptoren die Konformation benachbarter GABA-A-Rezeptoren, wodurch diese wiederum empfindlicher auf γ-Amino-Buttersäure (GABA) reagieren. Folge einer Aktivierung des GABA-A-Rezeptors ist eine Hyperpolarisation der Zellmembran durch vermehrten Chloridionen-Einstrom. So wird die neuronale Erregbarkeit reduziert. Der GABA-A-Benzodiazepinrezeptor-Chloridionenkanal-Komplex findet sich mit hoher Dichte im frontalen und okzipitalen Kortex, im Hippokampus und im Zerebellum. Bei chronischer Benzodiazepin-Einnahme nimmt die Zahl der Benzodiazepin-Bindungsstellen ab (down regulation). Entzugssymptome sind Ausdruck gesteigerter zerebraler Erregbarkeit nach

Wegfall der benzodiazepinbedingten neuronalen Hemmung.

Suchtentwicklung

Die einzelnen Benzodiazepine haben ein unterschiedliches Wirkungsprofil. Sie wirken anxiolytisch, sedierend und, für das Suchtpotential dieser Substanzen weniger wichtig, antikonvulsiv und muskelrelaxierend. Nicht zuletzt wegen ihrer großen therapeutischen Breite gehören Benzodiazepine zu den am meisten verordneten Psychopharmaka. Bei therapeutischen Dosen entwickelt sich eine psychische und physische Abhängigkeit im allgemeinen erst nach einer mindestens viermonatigen Einnahme. Bei dieser sogenannten Low-Dose-Dependence treten bei fehlender Toleranzentwicklung typischerweise Entzugssymptome als Zeichen körperlicher Abhängigkeit auf. High-Dose-Dependence (Tagesdosis > 30 mg Diazepam-Äquivalent) führt auch zur Toleranzentwicklung.
Ärztliches Fehlverhalten, das heißt die Verordnung von Benzodiazepinen bei vagen Indikationen (Unruhe, Schlafstörungen) ohne präzise Diagnostik der zugrundeliegenden Störungen, sowie der Anspruch der Patienten, aus der Lebenssituation herrührende Mißbefindlichkeiten medikamentös zu manipulieren, begünstigen die Entwicklung der Benzodiazepinabhängigkeit. Im Teufelskreis von primärer Mißbefindlichkeit und Entzugssymptomen wird die Benzodiazepingabe fortgesetzt. Oft kann eine psychiatrische Komorbidität mit Alkoholabhängigkeit, Angsterkrankungen, affektiven Störungen oder Persönlichkeitsstörungen festgestellt werden. Suchtmittelkonsumenten nehmen Benzodiazepine oft zur Linderung agitierter Zustände infolge von Kokain- oder Stimulantiengebrauch sowie im Opiat- oder Alkoholentzug.

Klinisches Bild und Diagnostik

Zeichen einer chronischen Einnahme sind vor allem bei älteren Menschen
- Vergeßlichkeit
- Verminderung von Konzentration und Aufmerksamkeit
- Muskelschwäche
- Schwindel
- Appetitlosigkeit

Entzugssymptome

Im Vordergrund stehen psychische und vegetative Entzugssymptome, die meist nur leicht ausgeprägt sind (s. Tab. 13.7). Schwere Entzugssymptome treten vor allem bei High-Dose-Dependence auf, sind jedoch insgesamt selten. Hierbei können akute Verwirrtheitszustände sowie psychoseartige paranoid-halluzinatorische sowie ängstlich-depressive Zustände auftreten. Typisch sind vor allem qualitative und quantitative Wahrnehmungsstörungen, wie die intensivierte Wahrnehmung mit Hyperakusis und Hyperosmie, Oszillopsien (Zittern fixierter Objekte) und Dysmorphopsien (verzerrte Gestaltwahrnehmung).
Der Zeitpunkt des Auftretens von Entzugssymptomen hängt von der Halbwertszeit der konsumierten Substanz ab und liegt zwischen zwölf Stunden und bis zu acht Tagen nach der letzten Einnahme, Dauer im allgemeinen 5–15 Tage. Nach Langzeittherapie mit Benzodiazepinen (Low-Dose-Dependence) können Entzugssymptome in wechselnder Ausprägung über Monate anhalten.

Tab. 13.7 **Entzugssymptome bei Benzodiazepinabhängigkeit**

psychisch
- Angst
- innere Unruhe
- Schlaflosigkeit
- Verstimmung
- erhöhte Irritabilität

vegetativ
- Appetitlosigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Tachykardie
- Tremor
- Hypotonie
- Kopfschmerzen
- Muskelverspannung

neurologisch
- zerebrale Krampfanfälle
- Muskelzittern und -faszikulationen

psychiatrisch
- Depersonalisation und Derealisation
- Verwirrtheitszustände
- psychoseartige paranoid-halluzinatorische Zustände
- psychoseartige ängstlich-depressive Zustände

Rebound-Phänomene

Von Entzugssymptomen zu unterscheiden sind Rebound-Phänomene, das heißt das Wiederauftreten von Symptomen wie Angst, Unruhe oder Schlaflosigkeit, die zuvor mit Benzodiazepin behandelt wurden. Rebound-Phänomene klingen meist innerhalb einiger Tage ab, längeres Anhalten der Symptome ist ein Zeichen für das Wiederauftreten der Grunderkrankung.

Weitere diagnostisch wertvolle Hinweise

Die Einforderung von Verschreibungen mit vager Beschwerdeschilderung und häufigem Arztwechsel sind ein Hinweis auf eine Abhängigkeitsentwicklung. Bei älteren Patienten mit kognitiven Defiziten ist die Benzodiazepinabhängigkeit eine wichtige Differentialdiagnose zur Altersdemenz.

Therapie

Der Patient sollte über Auftreten und Verlauf möglicher Entzugs- bzw. Reboundsymptome aufgeklärt werden. Wegen des Risikos schwerer Entzugssymptome werden Entgiftungen bei High-Dose-Dependence sowie bei Mehrfachabhängigkeit stationär durchgeführt. Bei Low-Dose-Dependence kann die Entgiftung auch ambulant erfolgen.
Bei Multimorbidität mit schlechter Prognose und bei Low-Dose-Dependence alter Menschen muß nicht immer ein Benzodiazepinentzug durchgeführt werden. Dies gilt besonders dann, wenn keine Störungen von Aufmerksamkeit und Verhalten vorliegen. In diesen Fällen kann eine Fortsetzung des abhängigen Konsums weniger belastend sein als ein Entzug.

Entgiftung

Benzodiazepine mit langer Halbwertszeit können abrupt abgesetzt werden, bei Benzodiazepinen mit kurzer Halbwertszeit wird die Dosis schrittweise über 5–10 Tage, beispielsweise jeden zweiten Tag um 20%, reduziert. Bei verlängertem Entzug kann, vor allem unter ambulanten Bedingungen,

die Dosis über Wochen (beispielsweise pro Woche um 20%) reduziert werden. Weitere Entgiftungsstrategien sind die Umstellung auf ein Benzodiazepin mit langer Halbwertszeit wie Diazepam oder auf ein Barbiturat wie Phenobarbital mit anschließender schrittweiser Dosisreduktion.

Begleitende Maßnahmen

Als begleitende Medikation können bei Unruhezuständen im Entzug sedierende Antidepressiva wie Doxepin eingesetzt werden. Bei ausgeprägten vegetativen Entzugssymptomen sind Betablocker, beispielsweise Propanolol 40–120 mg/d, hilfreich. Bei psychotischen Zuständen im Entzug ist Haloperidol, bei Delir Clomethiazol indiziert. Der Einsatz von Carbamazepin bei protrahierten Entzügen wird diskutiert. Bei Wiederauftreten vorbestehender Krankheitssymptome wie Panikattacken oder Phobie ist eine spezifische psychotherapeutische und pharmakotherapeutische Behandlung einzuleiten.

Prognose

Mehrjährige Nachuntersuchungen bei ausschließlicher Benzodiazepinabhängigkeit zeigen mit ca. 50% vergleichsweise günstige Abstinenzraten. Bei psychiatrischer Komorbidität oder dem Konsum weiterer Suchtmittel ist die Prognose schlechter.

Abhängigkeit von Opiaten

Auf einen Blick

ICD10
- Opiatintoxikation (F11.0)
- schädlicher Gebrauch von Opiaten (F11.1)
- Opiatabhängigkeit (F11.25)
- Opiatabhängigkeit bei aktueller Substitution (F11.22)
- Opiatabhängigkeit bei aktueller Naltrexontherapie (F11.23)
- Opiatentzugssyndrom (F11.3)

- in Deutschland gibt es ca. 100000 Opiatabhängige
- psychotrope Wirkungen von Opiaten sind Anxiolyse, Euphorisierung und Sedation
- die Sucht ist gekennzeichnet durch psychische und physische Abhängigkeit
- zu Folgekrankheiten, vor allem HIV-Infektion, Hepatitis B oder C, führt der Lebensstil Opiatabhängiger
- eine spezifische Therapieform ist die Methadonsubstitution (als niederschwellige Therapie und als Hilfe zur Umstrukturierung des Lebensstils)
- zur Rückfallprophylaxe bei Opiatfreiheit dient Naltrexon (Opiatantagonist, mehrmonatige Einnahme erforderlich)

Opiate unterliegen der Kontrolle durch das Betäubungsmittelgesetz.

Grundlagen

Epidemiologie

In Deutschland gibt es ca. 100000 Opiatabhängige (0,3–0,5% der jungen Erwachsenen). Die Vorstellung, die die Öffentlichkeit von Opiatabhängigen hat, ist geprägt von „Junkies", körperlich und psychisch kranken, meist verwahrlosten, oft polytoxikomanen Abhängigen, die sich in der Drogenszene aufhalten. Zunehmend werden jedoch auch sozial integrierte Abhängige bekannt, die keineswegs wie früher nur aus dem medizinischen Umfeld kommen.

Pathophysiologie

Opiate werden aus Opium hergestellt, das aus der unreifen Frucht des Schlafmohns (Papaver somniferum) gewonnen wird. Das Substanzgemisch Opium enthält unter anderem das Alkaloid Morphin. Codein (Methylmorphin) und Heroin (Diacetylmorphin) sind Morphinderivate. Wegen seiner geringen Hydrophilie wird Morphin als Salz (Morphinum hydrochloricum) verwendet.
Opioide ist der Oberbegriff für Opiate und alle synthetisch hergestellten Substanzen mit opiatartiger Wirkung.

Von den zentralnervösen Wirkungen stehen
- Analgesie
- Sedierung
- Anxiolyse
- Euphorisierung

im Vordergrund. Die euphorisierende Wirkung beruht wahrscheinlich auf einer Modulation des mesolimbischen Belohnungssystems durch Wirkung an μ-Rezeptoren des Endorphinsystems.

Wichtigste unerwünschte Wirkungen
- Atemdepression
- Darmatonie
- Miosis
- bei Frauen Amenorrhoe
- bei längerem Konsum auch Libidoverlust

Komplikationen bei Überdosierung sind lebensbedrohliche Atemdepressionen. Im Gegensatz zu Alkohol sind Opiate nicht organtoxisch.

Suchtentwicklung

Opiate können geraucht, als Pulver geschnupft, als Tropfen oder Tabletten eingenommen oder intravenös verabreicht werden. Auf Grund der hohen Lipophilie von Heroin kommt es zu einer raschen Anreicherung im Gehirn und, vor allem nach i.v.-Injektion, zu einem schnellen Wirkungseintritt. Deshalb hat Heroin gegenüber Morphin das größere Suchtpotential.
Nach regelmäßigem Konsum über einige Wochen entwickelt sich eine körperliche Abhängigkeit mit Toleranzbildung und vegetativen Entzugssymptomen. Im Gegensatz zu Schmerzpatienten, die mit Opiaten behandelt werden, entwickeln sich bei Opiatabhängigen Sekundärsymptome. Die-

se sind nicht Ausdruck der Toxizität der Opiate, sondern Folge des Lebensstils Opiatabhängiger. Gemeinsames Benutzen unsteriler Spritzenbestecke oder Beschaffungsprostitution erhöhen die Gefahr für HIV-, Hepatitis-B- oder -C-Infektionen. Abgebrochene Schul- oder Berufsausbildung, justitielle Belastung wegen Verstoß gegen das Betäubungsmittelgesetz, Beschaffungskriminalität sowie Verschuldung führen bei vielen Opiatabhängigen zu sozialem Abstieg.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptome der akuten Opiatüberdosierung
- Bewußtseinstrübung
- Atemdepression
- Bradykardie
- Hypotonie
- Miosis
- Hypothermie

Diagnostisches Vorgehen

Die Suchtanamnese, die durch ein Drogenscreening im Urin ergänzt wird, soll unter anderem feststellen, ob eine Mehrfachabhängigkeit (Polytoxikomanie) vorliegt. Reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand, erhöhte Infektanfälligkeit oder Karies weisen auf somatische Folgeerkrankungen hin, Gefäßthrombosen an Einstichstellen, Spritzenabszesse, Sepsis oder Endokarditis auf Sekundärschäden nach intravenösem Konsum. Weitere Hinweise liefern
- Blutbild
- Leber- und Nierenwerte
- HIV-Serologie
- Hepatitis-B- und -C-Serologie

Der medizinischen Untersuchung schließt sich die psychiatrische an, die eine mögliche psychiatrische Komorbidität wie Angst- oder Persönlichkeitsstörungen oder psychiatrische Folgekrankheiten wie Persönlichkeitswandlung (sog. Entkernung der Persönlichkeit mit Entdifferenzierung und Verlust ethischer Orientierung) aufdeckt. Abschließend wird die soziale Situation (soziale Integration, Verschuldung, mögliche Strafprozesse, Arbeitssituation) dokumentiert.

Weitere diagnostisch wertvolle Hinweise

Bei Zweifeln an der Diagnose Abhängigkeit kann unter stationären Bedingungen das Auftreten von Entzugssymptomen unter Opioidkarenz abgewartet werden. Alternativ kann im Provokationstest mit dem Opiatantagonisten Naloxon die Auslösung von Entzugssymptomen geprüft werden (Naloxon 0,2 mg s.c., bei Wirkungslosigkeit oder unklarem Befund nach 30–60 min nochmals Naloxon 0,4 mg s.c.; bei Schwangerschaft kontraindiziert).

Opiatentzugssyndrom

Entzugssymptome wie Durchfall, Tachykardie und depressiv gereizte Stimmung sind als Umkehr der Opiatwirkung zu verstehen (s. Plus 13.10). Die Ausprägung hängt von der Art der konsumierten Droge, der täglichen Dosis und psychologischen Variablen ab. Je kürzer die Halbwertszeit der Substanz, desto kürzer und intensiver sind die Entzugssymptome. Der Heroinentzug ist nach wenigen Tagen beendet, gilt aber als sehr belastend; der Methadonentzug gilt als wenig belastend, überfordert aber wegen seiner relativ langen Dauer oft das Durchhaltevermögen der Abhängigen. Je größer die Tagesdosis, desto ausgeprägter sind die Entzugssymptome, wobei ängstliche Erwartungshaltung und persönlichkeitsbedingte Schwierigkeiten bei Streßbewältigung das unangenehme Erleben des Entzugs verstärken.
Zerebrale Anfälle im Entzug weisen in der Regel auf eine gleichzeitig bestehende Abhängigkeit von Alkohol, Benzodiazepinen oder Barbituraten hin.

PLUS

13.10 Opiatentzugssyndrom

Entzugssymptome als Zeichen körperlicher Abhängigkeit setzen in der Regel eine kontinuierliche Opioideinnahme über mindestens drei Wochen voraus.

Subjektive Entzugssymptome
- Drogenverlangen
- reizbare Verstimmung
- Angst
- innere Unruhe
- Schlafstörungen
- Müdigkeit
- Gähnen
- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen
- Bauchkoliken
- Übelkeit
- Appetitlosigkeit
- Hitze- und Kältegefühle
- Schweißneigung

Befunde
- Erbrechen
- Durchfall
- Hypertonie
- Tachykardie
- Mydriasis
- Augentränen
- Rhinorrhoe
- Muskelkrämpfe
- diskret erhöhte Körpertemperatur
- Piloerektion („Gänsehaut“)

Subjektive Beschwerden und Befunde können von sehr unterschiedlicher Intensität sein. Das subjektive Erleben des Patienten muß in der Entzugstherapie gleichrangig mit den Befunden berücksichtigt werden. Viele Patienten haben ein individuelles Muster an Entzugssymptomen, beispielsweise vornehmlich Bauchkoliken oder Muskelschmerzen.

Zeitlicher Verlauf
Heroinentzug (nach letzter Einnahme)
- nach 8–10 Stunden, erste Entzugssymptome
- nach 36–72 Stunden, stärkste Ausprägung
- nach 5 Tagen, deutliche Linderung
- nach 5–10 Tagen, Remission

Methadonentzug (nach abruptem Absetzen)
- nach 36–72 Stunden, erste Entzugssymptome
- nach 72–96 Stunden, Höhepunkt
- nach 10–12 Tagen, deutliche Linderung
- nach 14–21 Tagen, Remission

Therapie

Die traditionelle Therapie postuliert, daß nur dem drogenfreien Abhängigen wirkungsvoll geholfen werden kann. Daher ist der Entzug die Voraussetzung für die weitere, primär abstinenzorientierte Behandlung sowie für soziale Hilfen. Die Substitutionstherapie mit Methadon ist eine Alternative zur traditionellen Entzugs- und Entwöhnungsbehandlung. Entlastet vom Zwang zur Drogenbeschaffung, kann sich der Abhängige von der Drogenszene distanzieren. Weitere Schritte zur körperlichen und seelischen sowie zur sozialen Rehabilitation werden so möglich.

Behandlung der akuten Opiatvergiftung

Zur Behandlung der akuten Intoxikation bei Opiatüberdosierung gehört die Sicherung der Vitalfunktionen sowie die langsame intravenöse Gabe des Opiatantagonisten Naloxon (initiale Dosierung 0,4–2 mg). Unter klinischer Überwachung muß wegen der kurzen Halbwertszeit zur Verhinderung des erneuten Auftretens der Intoxikationssymptome die Naloxongabe eventuell in Abständen von 2–5 min wiederholt werden. Wichtigste Komplikation der Naloxongabe ist die Provokation eines schweren Opiatentzugssyndroms, das unter Umständen durch Opiatgabe behandelt wird.

Entzugsbehandlung

Der Opiatentzug (s. Plus 13.11) erfolgt meist stationär. Dabei wird die Heroineinnahme abrupt beendet („kalter Entzug“). Alternativ wird von Heroin auf Methadon umgestellt und dieses anschließend schrittweise reduziert („warmer Entzug“). Begleitend können zur Linderung der Entzugserscheinungen Clonidin oder sedierende trizyklische Antidepressiva (beispielsweise Doxepin 150–300 mg/d) eingesetzt werden; Abbruchraten von 30–40% begrenzen bislang den Erfolg. Neuere Konzepte, wie der Buprenorphin-gestützte Entzug oder der Kurzentzug in Narkose mit hochdosierter Gabe von Opiatantagonisten („Turbo-Entzug“), sind noch nicht hinreichend erprobt. Im Rahmen einer qualifizierten Entzugsbehandlung soll der Patient zur Aufnahme einer weiterführenden Therapie (beispielsweise einer stationären Entwöhnungstherapie) motiviert werden.

Methadonsubstitution

Bei Patienten, die nicht zu einer abstinenzorientierten Therapie zu motivieren sind, bietet sich die Substitution mit Opiatagonisten an (s. Plus 13.12). Im Vergleich zu Heroin und Codein ist das synthetische Opiat Methadon auf Grund seiner langen Halbwertszeit und der fehlenden psychotropen Wirkungen am besten für eine Substitutionstherapie geeignet. Methadon (Razemat) bzw. Levomethadon (linksdrehendes Isomer, L-Polamidon) verhindern, wenn sie täglich 1 x oral gegeben werden, das Auftreten von Entzugssymptomen.
Unter Beigebrauch wird der gleichzeitige Konsum weiterer Suchtmittel, beispielsweise von Heroin, Kokain, Benzodiazepinen oder Amphetaminen, verstanden. Ursache des Beigebrauchs ist vor allem

- eine unzureichende Methadondosis, die zu Heroinbeigebrauch führen kann, oder
- die Demaskierung psychischer Störungen unter Methadonsubstitution, die i. S. einer inadäquaten Selbstbehandlung beispielsweise zu Benzodiazepinkonsum bei Angststörungen führen kann

Palliative Substitution
Bei aktuell nicht behandelbaren Abhängigen bietet sich die Methadonsubstitution als Überlebenshilfe an. Sie ermöglicht dem Abhängigen oft einen ersten anhaltenden Kontakt zu einem Hilfesystem. Insbesondere bei AIDS-erkrankten Opiatabhängigen ist angesichts der fehlenden Motivation zur Behandlung der Abhängigkeit auf Grund der eingeschränkten Lebenserwartung sowie der begrenzten Belastbarkeit eine palliative Substitutionstherapie indiziert.

Methadonsubstitution als Teil der Behandlung der Abhängigkeit
Befreit vom Zwang der Drogenbeschaffung, kann sich der Abhängige vom Leben in der Drogenszene einschließlich der begleitenden Beschaffungskriminalität distanzieren. Auf diese Weise entstehen Freiräume, die therapeutisch genutzt werden sollten, beispielsweise zur sozialen Rehabilitation und zur Stabilisierung von psychischer und somatischer Gesundheit. Die Substitution ist hier nur Teil eines Gesamtbehandlungsplanes. Der stabilisierte und sozial integrierte Abhängige kann schließlich eventuell auf die Substitution verzichten. Durch die Aufgabe von Risikoverhalten hat die Substitution zudem einen präventiven Wert.

Behandlung während der Schwangerschaft
Vielen schwangeren Opiatabhängigen ist eine Opioidabstinenz nicht möglich. Durch chronischen Heroinkonsum auf der sog. Drogenszene ist der Fetus intermittierend sowohl Intoxikationen als auch Entzügen ausgesetzt, was gehäuft zu Mangelernährung, Anomalien, Spontanaborten, vorzeitigen Geburten oder Totgeburten führt. Unter diesen Gesichtspunkten ist die Methadonsubstitution während der Schwangerschaft das kleinere Übel. Das Neugeborene ist wegen des Opiatentzugs besonders überwachungs- und behandlungsbedürftig.

PLUS

13.11 Therapie der Opiatabhängigkeit

Entzugsbehandlung mit Methadon

Unter einem methadongestützten Entzug versteht man die ärztliche Gabe von Methadon anstelle des zuvor konsumierten Heroins mit anschließendem schrittweisen Ausschleichen von Methadon, eventuell in Kombination mit Clonidin. Die Dosisfindung muß vorsichtig erfolgen. Es besteht die Gefahr tödlicher Intoxikationen durch Dosen (Methadon-Razemat) >40 mg, besonders bei Nicht-Opiatabhängigen (beispielsweise falsche anamnestische Angaben, um Methadon zu erhalten).
Symptome der Überdosierung sind Müdigkeit und Atemdepression. Bei wechselndem Wirkstoffgehalt des Straßenheroins kann die zur Unterdrückung von Entzugssymptomen notwendige Dosis nur klinisch ermittelt werden.

Erster Tag (Dosisangaben für Methadon-Razemat)
- morgens 10–20 mg
- bei anhaltenden Entzugssymptomen über 60 min weitere 5–10 mg
- bei Bedarf nach 12 Stunden erneut 10–20 mg
- Tageshöchstdosis 40 mg (Ausnahme: Opiatkonsum >40 mg/d Methadon-Razemat-Äquivalent ist sicher festgestellt)

Zweiter Tag
Wiederholung der Dosis des Vortags, die zur Unterdrückung der Entzugssymptome ausreichend war

Dritter Tag und folgende
- Dosisreduktion um 5 mg/d bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 10 mg
- anschließend tägliche Reduktion um 2–3 mg

Opiatentgiftung während der Schwangerschaft
Im Frühstadium der Schwangerschaft ist eine Entgiftung mit der Gefahr eines Frühabortes, im weiteren Verlauf mit der Gefahr vorzeitiger Wehen bis hin zur Frühgeburt verbunden. Eine Methadonsubstitution stellt gegenüber dem Heroinkonsum auf der „Szene" oft das kleinere Übel dar. Bei bestehender Substitution kann durch eine teilweise Entgiftung, beispielsweise bis auf 40 mg/d Methadon-Razemat, das Entzugssyndrom des Neugeborenen gemildert werden. Eine solche Teilentgiftung sollte am ehesten im 2. Trimenon in vorsichtigen Reduktionsschritten (nicht größer als 5 mg/Wo) bei regelmäßigen gynäkologischen Untersuchungen durchgeführt werden.

Entzugsbehandlung mit Clonidin
Hemmung zentraler sympathoadrenerger Hyperaktivität durch alpha2-sympathomimetische Wirkung, vor allem am Locus coeruleus. Dadurch Linderung sympathisch bedingter Entzugssymptome wie Augentränen, Rhinorrhoe, Tachykardie und Blutdrucksteigerung.
Hinweis
Bei der Medikation ist der unterschiedliche Zeitverlauf des Heroin- und Methadonentzugs zu berücksichtigen.
Drogenverlangen, Lethargie, Schlaflosigkeit, innere Unruhe und Muskelschmerzen werden nicht beeinflußt.

Paracefan (Clonidin)
initial
- 3x0,1 mg/d, bei Bedarf Steigerung bis zu 0,8 mg/d;

bei Remission der Entzugssymptome
- ausschleichende Dosisreduktion um 0,1–0,2 mg/d
- bei Auftreten belastender unerwünschter Wirkungen Dosisreduktion um bis zu 0,4 mg/d

cave!
Rebound-Hypertonie bei abruptem Absetzen!
Bei einem Blutdruckabfall unter 85/55 mmHg ist die Clonidingabe bis zur Blutdruckstabilisierung auszusetzen.
häufige unerwünschte Wirkungen des Clonidin
- Hypotonie
- Bradykardie
- Sedation
- Mundtrockenheit

seltene unerwünschte Wirkungen
- Obstipation
- Schlafstörungen
- Parästhesien
- Raynaud-Phänomen
- depressive Syndrome
- Halluzinationen
- Verstärkung kardialer Überleitungsstörungen

Kontraindikationen
- bekannte Allergie gegen Clonidin
- ausgeprägte Bradykardie und Hypotonie
- Schwangerschaft

cave!
Anwendungsbeschränkung bei kardialer Vorschädigung und AV-Überleitungsstörungen oder Arrhythmien, Einnahme trizyklischer Antidepressiva in den letzten drei Wochen (hyposensitive alpha2-Rezeptoren) sowie bei anamnestisch bekannter Psychose.
Warnung: Wegen Sedation ist die Verkehrsfähigkeit eingeschränkt.

13.12 Methadonsubstitution

Rechtliche Grundlagen
- Methadon unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz (BtmG)
- die Verordnung ist durch die Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung (BtmVV) geregelt

Der Gebrauch von Methadon ist zulässig zur Analgesie sowie zur Substitution Opiatabhängiger bei gleichzeitiger Teilnahme an einer Sozio- und/oder Psychotherapie. Die Methadonsubstitution muß der zuständigen Behörde (beispielsweise dem Amtsapotheker des zuständigen Gesundheitsamts) gemeldet werden.

Voraussetzungen beim Patienten
- mehrjährige Opiatabhängigkeit
- Mindestalter 18 Jahre
- Wohnsitz oder Arbeitsstelle in der Stadt bzw. dem Landkreis der Arztpraxis oder der Substitutionsambulanz
- ausreichende Compliance für die tägliche Methadoneinnahme
- Fehlen einer Behandlungsalternative unter Berücksichtigung von Motivation, sozialer Integration, psychischer und somatischer Komorbidität und in Abgrenzung gegenüber anderen Therapieverfahren (primär abstinenzorientierte Therapien, Naltrexontherapie)

Ärztliche Voraussetzungen
- Integration in ein Behandlungsnetz zur Realisierung eines vielschichtigen Behandlungsplans
- Erfahrung in der Substitutionstherapie und in der Behandlung Abhängiger

- Genehmigung für eine kassenärztliche Behandlung durch die Kassenärztliche Vereinigung nach den NUB-Richtlinien (s. u.)

Kostenregelung
Zu Lasten der Krankenkassen kann eine Substitution Opiatabhängiger bei folgenden Indikationen (NUB-Richtlinien) durchgeführt werden:
- lebensbedrohlicher Zustand im Entzug
- schwere konsumierende Erkrankung
- opioidpflichtige Schmerzzustände
- AIDS-Erkrankung
- notwendige stationäre Behandlung einer akuten oder schweren Erkrankung sowie gleichzeitige Kontraindikation gegen einen Entzug
- Schwangerschaft, bis sechs Wochen nach der Geburt
- vergleichbar schwere Erkrankungen (für diese Einzelfall-Indikation ist die Zustimmung der Kommission der Kassenärztlichen Vereinigung notwendig)

Nachrangige Finanzierung: Sozialamt (Krankenhilfe oder Wiedereingliederungshilfe) oder Eigenfinanzierung durch den Patienten.

Durchführung
Abschluß eines Behandlungsvertrags vor Beginn der Substitution und Ausstellung eines Methadonausweises. Im Behandlungsvertrag sind die individuellen Therapieziele, Abgabemodalitäten, Urinkontrollen, vorläufige Dauer der Substitution, Form der psychosozialen Betreuung, ärztliche Gründe für Beendigung der Substitution sowie die Entbindung von der Schweigepflicht gegenüber der zuständigen Behörde (s. o.) geregelt.
Je nach Einzelfall sieht der Behandlungsplan vor:
- begleitende sozialpädagogische Hilfen
- Psychotherapie
- Psychopharmakotherapie
- Behandlung begleitender somatischer Erkrankungen sowie
- Urinkontrollen auf Beigebrauch am Anfang wöchentlich, nach Stabilisierung auch vierzehntägig

Dosierung
Methadon-Razemat in der Regel zwischen 60–120 mg/d. Eine Verordnung von mehr als 3000 mg innerhalb von 30 Tagen kann nach der Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung (BtMVV) in begründeten Einzelfällen erfolgen. In diesem Fall sind die Rezepte mit einem „A“ zu kennzeichnen. Bei Verordnung von Levomethadon (L-Polamidon) sind die angegebenen Dosen jeweils zu halbieren. Orale Einnahme unter Aufsicht, einmal täglich, nichtinjizierbare Lösung
- initial Methadon-Razemat 20–40 mg/d
- bis zur Freiheit von Entzugssymptomen in 1–2 tägigem Abstand um 5–10 mg erhöhen

Langfristige Entgiftung
Bei einer langfristig geplanten Entgiftung über 3–6 Monate wird die Methadondosis (Methadon-Razemat) um 10 mg/Woche bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 25 mg herabgesetzt. Anschließend erfolgt eine wöchentliche Reduktion um 5 mg. Bei Bedarf kann bei einer Tagesdosis <25 mg die Einnahme auch 2 x täglich erfolgen.

Kurzfristige Entgiftung
Bei abrupter Beendigung der Substitution (disziplinarische Entlassung, Beginn einer Haftstrafe usw.) kann ein kurzfristiger Entzug innerhalb von 10–30 Tagen notwendig werden. Hierbei wird die Methadondosis (Methadon-Razemat) um 10 mg/d bis zu einer Tagesdosis von 40 mg herabgesetzt. Anschließend erfolgt eine Reduktion der Dosis um 5 mg/d bis zu einer Tagesdosis von 5 mg, die nach 2–3 Tagen abgesetzt wird.
Unerwünschte Wirkungen des Methadon
- Sedation
- Obstipation
- ausgeprägte Schweißneigung
- Libidoreduktion
- Miosis
- Mundtrockenheit
- Blasenentleerungsstörung

Hinweis
Bei Auftreten unerwünschter Wirkungen kann eine Dosisanpassung erforderlich werden.
Kontraindikationen
- unbehandelbare Polytoxikomanie (Gefahr einer letalen Mischintoxikation)
- allergische Methadonüberempfindlichkeit
- obstruktive und entzündliche Darmerkrankungen (Ileusgefahr)

Arzneimittelinteraktionen
- beschleunigter Metabolismus bei Rifampicin (Tuberkulostatikum) und Barbituraten
- Hemmung des Methadonabbaus bei Gabe von Fluoxetin oder Fluvoxamin (Antidepressiva) und Cimetidin (H_2-Bloker)

cave!
Synergistische Verstärkung der sedativen Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Clonidin!

Rückfallprophylaxe

Naltrexon

Für Abhängige mit erhaltener Sozialstruktur kann nach dem Opiatentzug eine mehrmonatige Naltrexontherapie angezeigt sein (s. Plus 13.13). Der Opiatantagonist Naltrexon verhindert durch Blockade der μ-Rezeptoren des Endorphinsystems die psychotropen Wirkungen des Opiatkonsums wie Euphorie oder Anxiolyse. Durch Ausbleiben dieser positiven Verstärker soll das gelernte Verhalten des Opiatkonsums aufgegeben werden. Für Naltrexon sind keine Abhängigkeit, kein Mißbrauch und keine Toleranzentwicklung bekannt. Die Compliance des Patienten wird durch Naltrexoneinnahme unter ärztlicher Aufsicht oder in Gegenwart motivierter Angehöriger erhöht. Die Naltrexongabe ist Teil eines Behandlungsplans, der psychotherapeutische Maßnahmen wie beispielspielsweise psychodynamisch orientierte Einzel- oder Gruppentherapie oder systemische Familientherapie einschließt.

PLUS

13.13 Rückfallprophylaxe

Naltrexon ist ein kompetetiver µ-Rezeptorantagonist ohne intrinsische Aktivität und wird zur medikamentösen Unterstützung der Rückfallprophylaxe nach Opiatentzug eingesetzt.
Voraussetzung
opiatfreie Urinkontrollen über 7–10 Tage, bei Unsicherheit Naloxon-Provokationstest
Dosierung
– 50 mg/d oral (entspricht 1x1 Tablette)
oder
– 3x wöchentlich, beispielsweise montags und mittwochs 100 mg, freitags 150 mg
Unerwünschte Wirkungen
Naltrexon ist im allgemeinen gut verträglich; selten kommt es zu reversibler Transaminasenerhöhung, gastrointestinalen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen), Antriebsschwäche oder Depression
Kontraindikationen
– schwere Leberfunktionsstörung, akute Hepatitis
– gleichzeitige Einnahme von Opiaten oder Behandlung mit Opioidanalgetika
– Naltrexonüberempfindlichkeit
– Schwangerschaft, Stillzeit

cave!
Bei Beginn der Naltrexoneinnahme vor Opiatfreiheit besteht die Gefahr eines schweren Entzugssyndroms. Unter Naltrexontherapie sind ärztlich verordnete Opiate, beispielsweise Analgetika und Antitussiva, vermindert wirksam. Bei massiver Opiateinnahme zur Überwindung der Rezeptorblockade durch Naltrexon besteht die Gefahr lebensbedrohlicher Intoxikationen.

Prognose

Die Mortalität Opiatabhängiger beträgt jährlich ca. 2% und ist bedingt durch akzidentelle Überdosierungen, Suizide, potentiell letale Folgeerkrankungen wie AIDS oder Hepatitis B und C sowie das erhöhte Risiko, in Gewaltverbrechen verwickelt zu sein. Die Angaben zu Rückfallraten nach stationärer Behandlung schwanken zwischen 50–90%. Mit Hilfe der Substitution gelingt der Mehrzahl der Abhängigen in unterschiedlichem Ausmaß eine psychische, somatische oder soziale Stabilisierung, nur eine Minderheit wird abstinent.
Ca. 2% der Abhängigen geben pro Jahr aus bislang nicht hinreichend bekannten Gründen den Opiatkonsum spontan auf.
Den Erfolg der Naltrexontherapie begrenzen hohe Abbruchraten (bis zu 90% innerhalb der ersten 6 Monate).

Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Cannabis

Auf einen Blick

ICD10
– schädlicher Gebrauch von Cannabinoiden (F12.1)
– Cannabisabhängigkeit (F12.25)
– psychotische Störung bei Cannabiskonsum (F12.5)
– Amotivations-Syndrom (F12.71)

- Cannabis ist die am häufigsten konsumierte illegale Droge
- es wird aus den Blüten der Hanfpflanze gewonnen. Tetrahydrocannabinol (THC) ist der wichtigste Wirkstoff.
- die wesentlichen psychotropen Wirkungen sind Euphorie, Entspannung und intensivierte Erlebnisfähigkeit
- weitaus häufiger als eine psychische Abhängigkeit ist ein schädlicher Gebrauch, Toleranzentwicklung ist selten, das Auftreten physischer Entzugssymptome ist umstritten
- akute Komplikationen sind ängstlich-psychotische Zustände (Horrortrip), bei chronischem Konsum können das Amotivations-Syndrom sowie schizophrenieartige Psychosen auftreten
- nur eine Minderheit der Konsumenten geht von Cannabis zum Gebrauch weiterer illegaler Drogen wie Heroin und Kokain über

Cannabis ist nach dem Betäubungsmittelgesetz nicht verkehrs- und verschreibungsfähig; bei Besitz von kleinen Mengen kann von einer Strafverfolgung abgesehen werden.

Grundlagen

Epidemiologie

Cannabis ist nach Nikotin und Alkohol die am häufigsten konsumierte Droge in Deutschland. In einer 1990 durchgeführten Repräsentativumfrage unter den 12–39jährigen in den alten Bundesländern gaben 3,9% der Befragten Cannabiskonsum in den letzten 12 Monaten an. Bei 2/3 aller Konsumenten illegaler Drogen beschränkt sich die Drogeneinnahme auf Cannabis.

Pathophysiologie

Cannabis wird als Haschisch und Marihuana angeboten. Haschisch wird aus dem harzigen Sekret der weiblichen Hanfpflanze gewonnen; Marihuana enthält getrocknete Blüten und Blätter dieser Pflanze. Psychotrop wirksame Inhaltsstoffe sind Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabinoide. Als lipophile Substanz reichert sich THC stark im Gehirn an. Der Wirkstoffgehalt des Cannabis an THC variiert mit Alter und Herkunft der Pflanzen und beträgt im Durchschnitt 3–5%.

Haschisch wird geraucht oder gegessen. Zum Erreichen eines Rauschzustandes sind wenige Gramm erforderlich. Nach Inhalation setzen die psychovegetativen Wirkungen nach ca. 20–30 min ein und halten über 2–3 h an. Da die Substanz in der Leber schnell metabolisiert wird, sind bei oraler Aufnahme zum Erreichen eines entsprechenden Zustands größere Mengen notwendig. Einer raschen Elimination durch Umverteilung in fettreiches Gewebe folgt die Ausscheidung über Darm und Nieren mit einer Halbwertszeit von 30 h, so daß THC noch Tage später im Urin nachweisbar ist.
Der Wirkungsmechanismus des Cannabis ist bislang nicht geklärt. Ein Cannabinoidrezeptor konnte mit stärkster Dichte in Basalganglien, im Hippokampus und Zerebellum nachgewiesen werden. Eventuell beeinflussen Cannabinoide auch indirekt Opiatrezeptoren sowie das mesolimbische Belohnungssystem. Die von den Konsumenten erwünschten psychotropen Wirkungen sind:

- Intensivierung des Erlebens
- Entspannung
- Euphorie
- Sedation

Suchtentwicklung

Bei chronischer Einnahme kann im Sinne einer psychischen Abhängigkeit die freie Verfügung über den Cannabisgebrauch verlorengehen. Bei (in Deutschland selten) kontinuierlicher hochdosierter Einnahme kommt es zu Toleranzentwicklung und zu vorwiegend vegetativen, im Vergleich zu Opiaten jedoch gering ausgeprägten Entzugssymptomen. THC ist fraglich teratogen.
Cannabiskonsum kann Ausdruck eines jugendlichen Experimentierverhaltens sein. Therapeutischer Übereifer pathologisiert junge Menschen unnötig, Bagatellisierung möglicher Gefahren ist jedoch keine pädagogische Hilfe. Teilweise geben jugendliche Probierer den Gebrauch rasch wieder auf, andere integrieren einen maßvollen Cannabiskonsum in ihren Lebensstil ohne schwerwiegende Nachteile. Für wieder andere ist Cannabis Einstiegsdroge für den Konsum weiterer illegaler Drogen.
Die meisten Konsumenten von Heroin oder Kokain hatten zuvor schon Erfahrungen mit Cannabis. Wahrscheinlich haben diese Menschen durch Cannabiserfahrungen Hemmschwellen zur Manipulation seelischen Befindens und zur Kontaktaufnahme mit der illegalen Drogenszene abgebaut. In den Niederlanden zielt daher die präventive Drogenpolitik auf die soziale Trennung von Cannabiskonsumenten und den Konsumenten „harter Drogen“ wie Opiaten und Kokain.

Klinisches Bild und Diagnostik

Akute Intoxikation (Rausch)

Die Rauschwirkung ist sehr unterschiedlich (s. Tab. 13.8) und abhängig von der Dosis, dem THC-Gehalt und der Art der Einnahme. Auch aktuelles psychisches und körperliches Befinden, die Persönlichkeit des Konsumenten, Vorerfahrungen und Grundhaltung zum Drogenkonsum oder die Einnahme weiterer psychotroper Substanzen beeinflussen die Drogenwirkung.

Symptome des atypischen Rausches
Statt der angestrebten Euphorie können niedergedrückte Stimmung, Angst und Panik auftreten, statt der angestrebten Beruhigung innere Unruhe und Antriebssteigerung. Insbesondere bei hohen Dosen besteht die Gefahr von Desorientierung und Verwirrtheit sowie von psychotischen Zuständen mit ängstlicher Erregung und Wahnerleben (Horrortrip). Die wahnhafte Umdeutung der Umgebung kann unvorhersehbare autoaggressive Impulse oder Aggression gegen andere auslösen.

Tab. 13.8 **Cannabiswirkung**

psychische Wirkung
– Entspannungsgefühl
– angenehme Apathie mit Distanz zu Alltagsproblemen
– milde Euphorie
– geringe Sedation
– verändertes Zeiterleben mit Dehnung der erlebten Zeit von Minuten zu Stunden
– Konzentrations- und Auffassungsstörungen mit typischer Reizoffenheit und Ausrichtung auf irrelevante Reize
– assoziative Lockerung des Denkens
– Intensivierung von Sinneswahrnehmungen
– Sinnestäuschungen in Form von Illusionen, Pseudo-Halluzinationen und/oder Synästhesien
körperliche Wirkung
als Zeichen gesteigerter sympathischer Aktivität
– Tachykardie
– Blutdrucksteigerung
– erweiterte Pupillen mit konjunktivaler Injektion
– Reflexsteigerungen und Ataxie

Psychische Störungen bei chronischer Einnahme

Als Amotivations-Syndrom bezeichnet man die Symptomkonstellation von flach euphorischer Stimmung, Antriebslosigkeit und Passivität, verbunden mit einem Mangel an zielbewußtem Handeln. Bei Rückzug auf die eigene Erlebniswelt werden die Anforderungen der Umwelt, vor allem bezüglich Ausbildung und Beruf, zunehmend vernachlässigt. Die Leistungsschwäche ist auch durch Konzentrations- und Gedächtnisstörungen bedingt.
Chronische Psychosen nach anhaltendem Cannabiskonsum sind in ihrem Verlauf und prognostisch kaum von schizophrenen Psychosen zu unterscheiden. Insbesondere bei gleichzeitigem Konsum von Halluzinogenen kann es auch Monate nach Drogeneinnahme zu vorübergehenden Rauschzuständen kommen (Flashback).

Differentialdiagnose

Psychotische Symptome (Horrortrip) nach Cannabiseinnahme dauern allenfalls einige Tage an; bei längerer Dauer ist von einer drogeninduzierten schizophrenen Psychose auszugehen.
Das Amotivations-Syndrom ist von einem schizophrenen Residuum abzugrenzen. Hierfür ist eine sorgfältige Anamnese bezüglich des zeitlichen Zusammenhangs von Persönlichkeitswandlung, Cannabiskonsum und etwaigen psychotischen Symptomen notwendig. Die diagnostische Klärung gelingt nicht immer. Cannabis wird zum Teil von Patienten mit schizophrenen Störungen zur Unterdrückung krankheits- oder neuroleptikabedingter Einschränkungen eingesetzt, um die Erlebnisintensität zu steigern.

Therapie

Der unkomplizierte Rausch bedarf keiner Therapie. Bei atypischem Rausch (Horrortrip) sollte der Patient in eine reizarme Umgebung verbracht werden. Ein andauernder beruhigender Gesprächskontakt vermittelt dem Patienten Sicher-

heit (talking down). Bei Bedarf können 5–10 mg Diazepam langsam intravenös gegeben werden.

Behandlung bei chronischem Cannabiskonsum

Bei chronischem Konsum kann die Behandlung in der Regel ambulant durchgeführt werden. Eine stationäre Behandlung ist indiziert, wenn der Drogenkonsum auf anderen Wegen nicht unterbrochen werden kann. Dies gilt besonders bei mangelnder sozialer Unterstützung für eine Änderung des Lebensstils durch ein den Konsum förderndes Umfeld. Die stationäre Aufnahme kann für den Betroffenen auch Hilfe sein, Verleugnungstendenzen bezüglich seines problematischen Konsums zu durchbrechen.
Therapieziel der häufig als Gruppentherapie durchgeführten Psychotherapie ist bei antriebsarmen, in ihrer Entwicklung gehemmten jungen Menschen die Wiedergewinnung einer aktiv angestrebten Lebensperspektive. Hierzu sind oft die Vermittlung von Lebenskompetenz im Umgang mit Frustration oder mit sozialen Konflikten ebenso wie sozialpädagogische Hilfen, beispielsweise bei der Berufsausbildung, notwendig. Die Behandlung anhaltender psychotischer Zustände folgt den Behandlungsprinzipien schizophrener Psychosen.

Prognose

Angesichts der Heterogenität der Cannabiskonsumenten, beispielsweise jugendliche Probierer, Konsumenten mit kontrolliertem Konsum als integriertem Teil des Lebensstils oder Polytoxikomane, die unter anderem auch von Cannabis abhängig sind, ist eine generell formulierte Prognose nicht sinnvoll. Nur eine Minderheit der Probierer gerät in eine Abhängigkeit oder geht zu anderen illegalen Drogen über.

Abhängigkeit von Kokain

Auf einen Blick

ICD10
- Kokainintoxikation (F14.0)
- schädlicher Gebrauch von Kokain (F14.1)
- Kokainabhängigkeit (F14.25)
- Kokainpsychose (F14.5)

Kokain wird vor allem zur Befriedigung folgender emotionaler Bedürfnisse eingesetzt:
Erhöhung des Selbstwertgefühls, vermeintliche Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei übertriebenem Erfolgsstreben oder Stärkung des Identitätsgefühls durch Zugehörigkeit zu einer sich elitär gebenden Gruppe. Durch Kokainkonsum wird außerdem eine verbesserte soziale Kontakt- und Kommunikationsfähigkeit angestrebt zur Befriedigung von Wünschen nach Nähe und Anlehnung.

- Kokain bewirkt eine verstärkte dopaminerge Aktivität im mesolimbischen Belohnungssystem durch Hemmung der präsynaptischen Dopaminwiederaufnahme
- die wesentlichen psychotropen Wirkungen sind Antriebssteigerung, erhöhtes Selbstwertgefühl, Gefühl erhöhter Leistungsfähigkeit
- somatische Intoxikationssymptome sind Zeichen sympathischer Hyperaktivität
- Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit

Komplikationen
- lebensbedrohliche sympathische Hyperaktivität (hypertensive Krise)
- paranoide Psychose
- depressive Verstimmung unmittelbar nach Kokainkonsum („Crash")
- Auslösung schizophrener Psychosen
- protrahierte depressive Zustände nach Kokainentgiftung

Kokain unterliegt der Kontrolle durch das Betäubungsmittelgesetz.

Grundlagen

Epidemiologie

In der Altersgruppe der 12–39jährigen geben 1,3 % mindestens einmaligen Kokainkonsum während ihrer Lebenszeit an. Bei hoher Dunkelziffer soll die Zahl der Konsumenten in den letzten Jahren angestiegen sein. Menschen unter erheblichem beruflichem Leistungsdruck sowie Polytoxikomane sind für die Droge anfällig. In den USA ist der Konsum des im Vergleich zu Kokain weitaus preiswerteren „Crack" (Kokain-Base) vorwiegend in sozialen Randgruppen verbreitet.

Pathophysiologie

Kokain ist ein Alkaloid des Kokastrauches (Erythroxylon coca). Seine psychotrope Wirkung beruht wahrscheinlich auf einer reduzierten Rückresorption von Dopamin aus dem synaptischen Spalt durch Blockade des präsynaptischen Wiederaufnahmetransports im mesolimbischen Belohnungssystem. Zudem soll Kokain eine vermehrte Dopaminausschüttung sowie eine reduzierte Dopamininaktivierung im synaptischen Spalt bewirken. Mit ähnlichen Mechanismen führt Kokain auch zur Hyperaktivität des zentralen sympathischen Nervensystems. Durch Blockade des Natriumkanals an Nervenmembranen hemmt Kokain bei lokaler Applikation die Fortleitung von Aktionspotentialen, weshalb Kokain früher als Lokalanästhetikum verwendet wurde. Kokain wirkt außerdem lokal vasokonstriktorisch.
Bei oraler Aufnahme wird Kokain durch Hydrolyse im Magen-Darm-Trakt inaktiviert. Kokain wird daher nasal oder intravenös eingenommen, Kokainbase („Crack") auch geraucht. Die Wirkung tritt innerhalb weniger Minuten ein, die Halbwertszeit beträgt ca. 90 min. Bei Tachyphylaxie durch wiederholten Gebrauch kann die Halbwertszeit auf 30 min reduziert sein.

Psychotrope Wirkungen
- Antriebssteigerung
- euphorische Stimmungslage
- erhöhtes Selbstwertgefühl mit der Überzeugung gesteigerter Leistungsfähigkeit

Typische Verhaltensänderungen
- verstärktes Interesse an der sozialen Umwelt
- vermehrte soziale Kontakte
- Abnahme sozialer Hemmungen
- erhöhte sexuelle Aktivität

Die Euphorie ist zum Teil als Reaktion auf das subjektive Gefühl gesteigerter sozialer Kompetenz zurückzuführen.

Suchtentwicklung

Kokain kann zu schwerer psychischer Abhängigkeit führen, Entzugssymptome als Zeichen körperlicher Abhängigkeit treten hingegen nicht auf. Bei exzessivem Konsum kann sich durch Toleranzbildung eine deutliche Abschwächung der erwünschten psychotropen Wirkung ausbilden. Bei massiver Dosissteigerung kommt es zu einer akuten Intoxikation mit schwerwiegenden psychischen und somatischen Komplikationen.
Süchtige konsumieren Kokain typischerweise nicht täglich, sondern in Exzessen (binges), bei denen sie bis zur körperlichen Erschöpfung bzw. bis zum Versiegen des Kokainnachschubs den Zyklus von High (Hochgefühl während der Drogenwirkung) und Crash (quälender depressiver Zustand) innerhalb weniger Stunden mehrfach durchlaufen. Anschließend folgt ein Erschöpfungsschlaf.
Bei 25–50% der Kokainabhängigen können vor allem depressive Störungen (major depressive disorder, bipolare affektive Störung, atypische Depression) sowie andauernde Selbstwertunsicherheiten, beispielsweise bei narzißtischen Persönlichkeitsstörungen, diagnostiziert werden.

Klinisches Bild und Diagnostik

Den unkomplizierten Kokainrausch kennzeichnen
- Antriebssteigerung
- gehobene Stimmung mit erhöhtem Selbstwertgefühl und Leistungsbewußtsein
- gesteigerte sympathische Aktivität (Mydriasis, Erhöhung von Blutdruck, Puls und Temperatur)

wobei einzelne Symptome außerordentlich stark ausgeprägt sein können. Größenwahn als Steigerung eines erhöhten Selbstbewußtseins und euphorische Enthemmung als Steigerung einer erhöhten Stimmung können Impulshandlungen auslösen, die bei beeinträchtigter Urteilsfähigkeit zu gravierenden Verstößen gegen soziale Regeln, beispielsweise zu Sittlichkeitsdelikten, führen können.

Komplikationen

Überdosierung
Bei Kokainüberdosierung kommt es zu einer Überaktivität des sympathischen Nervensystems mit typischen Komplikationen wie
- hypertensive Krise mit dem Risiko einer Hirnblutung
- Hyperthermie
- Myokardinfarkt
- kardiogener Schock
- kardiale Arrhythmien
- zerebrale Anfälle

Bei entsprechenden, bereits vorher bestehenden organischen Schäden können diese Komplikationen auch ohne Überdosierung auftreten.
Akute Verwirrtheitszustände mit Desorientierung und ängstlicher Erregung sind ebenfalls Hinweise auf eine Kokainüberdosierung.

Verfolgungswahn
Exzessiver Konsum (binges) kann zu Verfolgungs- und Beziehungsideen führen, teilweise begleitet von optischen, akustischen und taktilen Halluzinationen. Während des folgenden Erschöpfungsschlafs bilden sich die Verfolgungsideen meist zurück. Bei Fortbestehen der Symptome muß differentialdiagnostsich an eine schizophrene Erkrankung gedacht werden.

Depression
Nach Abklingen der Kokainwirkung, besonders nach „binges“, kann die gehobene Stimmung kurzfristig in einen „Crash“ mit ausgeprägter depressiver Stimmungslage, Suizidgefahr sowie heftigem Kokainverlangen umschlagen. Ursache ist wahrscheinlich eine Verarmung an Dopamin im ZNS.

Protrahierte depressive Zustände
Poststimulant-mood-dysfunction bezeichnet protrahierte depressive Zustände, die auftreten, wenn Kokain über einen längeren Zeitraum eingenommen und dann abgesetzt wird. Nach einem Erschöpfungsschlaf sind die Patienten über einige Tage bei geringem Drogenverlangen affektiv weitgehend unauffällig. In dieser Phase werden gelegentlich mit angemessenem Erschrecken die sozialen Folgen der Abhängigkeit wahrgenommen. Es schließt sich über Tage bis Wochen eine fluktuierend ausgeprägte affektive Störung mit emotionaler Labilität, ängstlicher und niedergeschlagener Stimmung, Motivationsverlust und sexueller Empfindungslosigkeit (Anhedonie) an. Heftiges Kokainverlangen in diesem Zeitraum erhöht die Rückfallgefahr. Ursache ist wahrscheinlich eine Reaktion des an eine chronische Suchtmitteleinnahme adaptierten ZNS auf das Ausbleiben weiterer Kokainzufuhr. Wochen später sind die Patienten schließlich emotional ausgeglichen. Spezifische seelische Zustände oder Umweltstimuli, wie der Anblick einer Diskothek, in der zuvor Kokain eingenommen wurde, können dann der Auslöser für erneuten Kokainkonsum sein.

Diagnostisches Vorgehen

Bei der Untersuchung muß auf Rhinitis und Austrocknung der Nasenschleimhäute (Kokainschnupfen) geachtet werden, eine Bronchitis ist eher eine Komplikation chronischen „Crack“-Rauchens, Einstichstellen weisen auf intravenöse Anwendung hin.
Feststellung, ob zur Dämpfung unerträglicher kokainbedingter Antriebssteigerung Drogen wie Heroin oder Benzodiazepine eingenommen werden.
Differentialdiagnostisch müssen affektive Störungen als psychiatrische Komorbidität von den Folgen der Intoxikation oder Entgiftung abgegrenzt werden.

Therapie

Therapie bei Kokainintoxikation

Eine medikamentöse Therapie ist im allgemeinen bei Kokainintoxikation nicht notwendig, Überwachung von Puls, Blutdruck und Temperatur in ruhiger Umgebung ist ausreichend.

Die akute Überdosierung mit Verwirrtheitszustand und vegetativer Entgleisung ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der intensivmedizinischer Überwachung bedarf. Wegen des drohenden depressiven Stimmungsumschwungs sind die Patienten außerdem suizidgefährdet. Im allgemeinen ist dieses Stimmungstief zeitlich begrenzt, so daß eine zusätzliche antidepressive Behandlung nicht notwendig ist. Psychotische Symptome werden neuroleptisch behandelt, beispielsweise mit Haloperidol 5–10 mg i. v. Bei Anhalten der Symptome über die Intoxikation hinaus erfolgt die Therapie nach den Prinzipien für schizophrene Psychosen.

Entgiftungs- und Entwöhnungsbehandlung

Die Entgiftung kann ambulant oder stationär erfolgen. Indikationen für eine stationäre Entgiftung sind
- wiederholtes Scheitern einer ambulanten Behandlung, vor allem dann, wenn ohne eine zeitweilige Unterbindung der Kokainversorgung eine Entgiftung nicht möglich erscheint
- Durchbrechen des Teufelskreises von Euphorie und Depression bei exzessivem Konsum
- ausgeprägte depressive oder psychotische Symptome

Protrahierte depressive Symptome nach Entgiftung sind den Versuch einer antidepressiven Therapie wert, beispielsweise mit Desipramin 100–150 mg/d.
Als Hilfe zur Änderung des Lebensstils bieten sich unterschiedliche psychotherapeutische Behandlungsformen an. Bei der psychodynamischen Therapie steht die Selbstwertproblematik im Vordergrund, die Verhaltenstherapie belohnt in einem Verstärkerplan das Abstinenzverhalten und sanktioniert den Drogenkonsum. Dabei werden beispielsweise, je nach dem Ergebnis von Urinkontrollen (1–2mal pro Woche), vorher vereinbarte, individuell zugeschnittene Belohnungen oder unangenehme Konsequenzen zugeteilt. Bei der Bewältigung von Alltagsproblemen und dem Aufbau eines drogenfreien Lebensstils hilft eine stützende Psychotherapie. Die Rückfallprophylaxe orientiert sich an den bei Alkoholabhängigkeit eingesetzten Techniken.

Prognose

Die Prognose ist unklar.
Wichtigster prognostischer Faktor für ein Leben ohne Kokain ist der Verbleib in der entsprechenden Therapie.

Abhängigkeit von Stimulantien

Auf einen Blick

ICD10
– Stimulantienintoxikation (F15.0)
– schädlicher Gebrauch von Stimulantien (F15.1)
– Stimulantienabhängigkeit (F15.25)
– Psychose bei Stimulantienkonsum (F15.5)

Amphetamine werden häufig als Appetitzügler oder von Sportlern als Dopingmittel eingenommen. Hohe Leistungsanforderungen, wie beispielsweise bei Examina, disponieren zum Konsum.

- Amphetamine sind die am häufigsten mißbrauchten Stimulantien
- Amphetamine erhöhen die präsynaptische Freisetzung von Dopamin im mesolimbischen System
- die wesentlichen psychotropen Wirkungen sind Antriebsteigerung, das subjektive Erleben erhöhter Leistungsfähigkeit, und herabgesetztes Schlafbedürfnis
- ausgeprägte Toleranzentwicklung
- Komplikationen sind vegetative Funktionsstörungen wie hypertensive Krisen bei sympathischer Hyperaktivität, akute Psychosen bei Intoxikation sowie anhaltende drogeninduzierte Psychosen
- bei chronischem Konsum entwickelt sich eine psychische Abhängigkeit, typische Entzugssymptome treten nicht auf
- mit den Amphetaminen chemisch verwandt sind die sog. Entaktogene, darunter vor allem das in der sog. Technoszene weitverbreitete „Ecstasy" (MDMA)
- durch Konsum von „Ecstasy" und ähnlichen Substanzen werden erhöhte Vigilanz, Euphorie sowie eine Intensivierung von Kontakt- und Kommunkationsfähigkeit angestrebt.

Amphetamine sowie „Ecstasy" und verwandte Substanzen unterliegen dem Betäubungsmittelgesetz. Amphetamine sind bei speziellen Indikationen, beispielsweise hyperkinetisches Syndrom im Kindesalter und Narkolepsie, als Medikamente zugelassen.

Grundlagen

Epidemiologie

Polytoxikomane sowie Personen unter Leistungdruck wie Sportler oder Examenskanditaten sind besonders gefährdet. 2,7% der 12–39jährigen gaben in einer repräsentativen Stichprobe an, jemals Stimulantien eingenommen zu haben. Vor allem in der sog. Technoszene, d. h. in Diskotheken mit speziellem Musikangebot, werden Designerdrogen wie „Ecstasy" (MDMA) konsumiert. In den alten Bundesländern lag in einer Untersuchung von 1995 die Lebenszeitprävalenz des „Ecstasy"-Konsums bei 12–17jährigen bei 0,8%.

Pathophysiologie

Amphetamine wie Amphetamin, Methamphetamin (Pervitin) und Fenetyllin (Captagon) sind Phenyläthylamin-Derivate, die als lipophile Substanzen die Blut-Hirn-Schranke passieren. Im ZNS wird die präsynaptische Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin gefördert und die Wiederaufnahme sowie der enzymatische Abbau gehemmt. Ursache der Hochstimmung ist wahrscheinlich eine verstärkte Dopaminwirkung im mesolimbischen Belohnungssystem. Weitere psychotrope Wirkungen sind Erhöhung der geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit, Antriebssteigerung sowie herabgesetztes Schlafbedürfnis.

Peripher bewirken Amphetamine eine Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin. Nach Biotransformation in der Leber werden die Metaboliten renal ausgeschieden. Die biologische Halbwertszeit kann bei Ansäuerung des Urins von ca. 24 Stunden auf 8 Stunden verkürzt werden (Steigerung der renalen Ausscheidung).

Methylendioxymethamphetamin (MDMA, „Ecstasy") und vergleichbare Designerdrogen bewirken wohl hauptsächlich eine erhöhte Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt, beispielsweise durch erhöhte präsynaptische Serotoninausschüttung sowie Hemmung des Serotoninabbaus. Bei nichtmenschlichen Primaten ist MDMA neurotoxisch. Dosisabhängig kommt es zu Degeneration und Zerfall serotonerger Axonterminale. Die Neurotoxizität beim Menschen ist noch ungeklärt.

Suchtentwicklung

Amphetamine werden oral oder parenteral aufgenommen und können zu schwerer psychischer Abhängigkeit führen. Es kommt zu rascher Toleranzentwicklung, da nach Leerung der präsynaptischen Vesikel trotz deutlicher Dosissteigerung der gewünschte psychotrope Effekt ausbleibt. Körperliche Entzugserscheinungen sind nicht bekannt.

MDMA wird oral eingenommen. Die meisten Konsumenten konsumieren MDMA intermittierend, so beim Diskobesuch am Wochenende. Kasuistisch wurde auch über extreme Steigerung von Anwendungshäufigkeit und Dosis im Sinne einer psychischen Abhängigkeit berichtet.

Klinisches Bild und Diagnostik

Zeichen einer gesteigerten sympathischen Aktivität bei Amphetaminintoxikation sind Blutdruckerhöhung und Pulsbeschleunigung. Überschießende sympathische Aktivität, vor allem nach intravenöser Zufuhr, kann zu hypertensiven Krisen mit Hirnblutung, zerebralen Krampfanfällen und kardialer Dekompensation führen.

Ähnlich wie bei der poststimulant-mood-dysfunction bei Kokain treten nach Absetzen von Amphetaminen

- erhöhtes Schlafbedürfnis
- Hyperphagie (vermehrtes Eßverlangen)
- Konzentrationsstörungen
- depressive Verstimmungen

auf.

Amphetaminpsychose

Die Amphetaminpsychose, die nach Langzeitgebrauch auftreten kann, ist von einer schizophrenen paranoid-halluzinatorischen Psychose psychopathologisch nicht zu unterscheiden. Oft klingen die psychotischen Erscheinungen unter Karenz innerhalb weniger Tage ab. Bei andauernder Symptomatik muß differentialdiagnostisch die Auslösung einer schizophrenen Psychose erwogen werden.

Komplikationen bei MDMA-Konsum

Als akute Komplikationen des MDMA-Konsums können Panikattacken und Intoxikationspsychosen auftreten. Regelhaft werden Zeichen vegetativer Übererregung wie Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz beobachtet. Vereinzelt wurden Todesfälle mit der Trias Hyperthermie, Rhabdomyolyse und disseminierte intravasale Gerinnung beschrieben. Langfristige psychiatrische Komplikationen, wie depressive oder Angststörungen, sind wahrscheinlich selten.

Diagnostisches Vorgehen

Einstichstellen weisen auf intravenöse Anwendung von Stimulantien hin; bei der Untersuchung sollte auf lokale Komplikationen durch Infektionen geachtet werden. Außerdem Feststellung, ob sedierende oder anxiolytisch wirksame Substanzen wie Opiate, Alkohol, Benzodiazepine oder Barbiturate eingenommen werden (Anamnese und Drogenscreening im Urin).

Therapie

Akute Psychosen bei Amphetaminintoxikation werden neuroleptisch mit Haloperidol behandelt, anhaltende drogeninduzierte Psychosen wie schizophrene Psychosen. Analog werden Panikattacken und Psychosen bei MDMA-Konsum symptomatisch behandelt.

Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Halluzinogenen

Auf einen Blick

ICD10
- Intoxikation mit Halluzinogenen (F.16.0; mit Wahrnehmungsstörungen F16.04)
- schädlicher Gebrauch von Halluzinogenen (F16.1)
- Abhängigkeit von Halluzinogenen (F16.25)
- psychotische Störung bei Halluzinogenkonsum (F16.5)
- Nachhallzustände (Flashback, F16.70)

- am häufigsten wird LSD verwendet, daneben Meskalin, Psilocybin, Atropin und Muskarin
- psychotrope Wirkungen sind vor allem Wahrnehmungsstörungen wie Intensivierung der Sinneswahrnehmung, illusionäre Verkennungen, optische oder seltener akustische Halluzinationen
- chronischer Konsum kann zu psychischer Abhängigkeit und ausgeprägter Toleranz führen, typische Entzugssymptome treten nicht auf
- Komplikationen sind selbstschädigendes Verhalten durch wahnhafte Verkennung der Umwelt oder Überschätzung der eigenen Fähigkeiten, psychotische Angstzustände (Horrortrip), Auslösung einer schizophrenen Psychose und Wiederauftreten psychotischen Erlebens auch nach Absetzen der Drogen (Flashback)
- talking down (anhaltender beruhigender Gesprächskontakt) ist beim Horrortrip die Therapie der Wahl, die bei Bedarf durch Benzodiazepingabe unterstützt werden kann

Grundlagen

Epidemiologie

Eingebunden in religiöse Riten, war der Gebrauch von Halluzinogenen weit verbreitet. In den 60er Jahren war LSD eng mit der Pop-Kultur verbunden. In dieser Zeit wurde von einzelnen Psychiatern und Psychotherapeuten mit der Möglichkeit geworben, mit LSD einen verbesserten Zugang zu verdrängten Persönlichkeitsanteilen zu erlangen. In einer repräsentativen Umfrage gaben 3% der 12–39jährigen an, jemals Halluzinogene eingenommen zu haben.

Physiologie

Die Gruppe der Halluzinogene umfaßt chemisch heterogene Substanzen wie
- LSD (Lysergsäurediäthylamid, ein synthetisches Mutterkornalkaloid)
- Psilocybin (aus Psilocybe mexicana, mexikanischer Rauschpilz)
- Atropin (aus Atropa belladonna, Tollkirsche)
- Muskarin (aus Amanita muscaria, Agaricus muscarius, Fliegenpilz)
- Meskalin (aus Lophophora williamsii, Anhalonium lewinii, Peyote-Kaktus)
- „angel's dust" (Phencyclidin, PCP)

Der Wirkungsmechanismus der Halluzinogene ist nicht vollständig geklärt. Nach oraler Aufnahme beeinflußt LSD das serotonerge System. Die psychotropen Wirkungen sind abhängig von der verwendeten Substanz, der Dosis, der Stimmung des Konsumenten sowie den Umständen der Einnahme.
Bei pharmakologisch betrachtet großer therapeutischer Breite sind Überdosierungen von LSD nicht bekannt.

Suchtentwicklung

Chronische Zufuhr von Halluzinogen kann nach einigen Berichten zu psychischer Abhängigkeit führen. Typisch ist eine rasche Toleranzentwicklung vor allem für LSD. Körperliche Entzugssymptome sind nicht bekannt.
Halluzinogene werden zu bestimmten Anlässen, wie beispielsweise Konzerten oder Kinobesuchen, eingenommen, um die Erlebnisfähigkeit zu steigern; andere Konsumenten versprechen sich kreative Höhenflüge.

Klinisches Bild und Diagnostik

Paranoid-halluzinatorische Zustände nach Halluzinogenkonsum überdauern selten die Intoxikation. Anhaltende Psychosen nach Halluzinogenkonsum sind nur schwer von schizophrenen Psychosen abzugrenzen.
Zur Identifizierung der Substanzen bei forensischen Fragestellungen müssen Speziallabors herangezogen werden, da das Drogenscreening der meisten Urintests die chemisch heterogenen Halluzinogene nicht erfaßt.

LSD-Rausch

Der LSD-Rausch verläuft in mehreren Phasen. Nach einer Latenzzeit von 20–60 min nach oraler Einnahme treten initial Schwindel, Tachykardie, Mydriasis, Gesichtsrötung (Flush), Blutdrucksteigerung, verstärkte Muskeleigenreflexe, Angst und innere Unruhe auf. Dominierend in der 1–3 h nach Einnahme beginnenden eigentlichen Rauschphase, die über Stunden anhält, sind Wahrnehmungsstörungen (intensivierte Wahrnehmung von Farben, Hyperakusis, verstärkte Nachbilder, geometrische Verzerrungen bei optischen Wahrnehmungen, optische, seltener akustische Halluzinationen und Synästhesien, beispielsweise Schmecken von Farben). Die Wahrnehmungsstörungen werden teilweise von extremen Stimmungsschwankungen (Euphorie im abrupten Wechsel mit ängstlicher Gereiztheit) begleitet. Bei Verlust des Zeitgefühls wird ein Stillstand der Zeit erlebt, Körperschemastörungen und Depersonalisation sind Zeichen einer Ich-Störung. Die Konzentration auf die halluzinogene Erlebniswelt bedingt kognitive Einschränkungen.
In der Erholungsphase klingt der Rausch langsam ab. In der anschließenden Nachwirkungsphase stehen Erschöpfung und Ermüdung, oft unter depressiver Verstimmung, im Vordergrund.

Komplikationen

Selbstgefährdende Handlungen
Bei Verkennung der Umwelt oder Überschätzung der eigenen Fähigkeiten, beispielsweise dem Wahn, fliegen zu können.

„bad trip" oder „Horrortrip"
Ängstlich erregter Zustand bei akuter Intoxikation, disponierend sind rigide Ich-Strukturen und Angst vor Kontrollverlust.

Drogeninduzierte Psychose
Übergang der akuten Psychose nach Ende der Intoxikation in einen anhaltenden paranoid-halluzinatorischen Zustand. Ob es sich hierbei um eine eigene Erkrankung handelt oder um die Auslösung einer schizophrenen Psychose bei einer vulnerablen Persönlichkeit, ist ungeklärt.

Flashback-Psychose
Bei den sehr seltenen, meist unvermittelt auftretenden Flashback-Psychosen erleben die Betroffenen Wochen bis Monate nach Halluzinogenkonsum im drogenfreien Zustand erneut den psychotischen Zustand der Intoxikation. Wegen des ohnmächtigen Gefühls, die Kontrolle verloren zu haben, lösen diese Zustände beträchtliche Ängste aus, auch wenn der wiedererlebte psychotische Zustand ein angenehmes Erleben zum Inhalt hat. Diese Ängste können bei entsprechender „Selbstmedikation" einen polyvalenten Mißbrauch bis hin zur Polytoxikomanie provozieren.

Differentialdiagnostisch wertvolle Hinweise

Im Gegensatz zu anderen akuten organischen Psychosen wie dem Alkoholentzugsdelir sind LSD-Intoxikierte meist zur Situation orientiert, d.h. sie können Sinnestäuschungen als Folge einer Intoxikation mit einer gewissen Kritikfähigkeit betrachten.
Typisch für PCP-Psychosen sind neben optischen Halluzinationen neurologische Störungen wie vertikaler Nystagmus und Ataxie.
Cannabispsychosen gehen eher mit Schläfrigkeit als mit der für Halluzinogenkonsum typischen Hypervigilanz einher.
Bei Psychosen durch Intoxikation mit anticholinerg wirksamen Substanzen, beispielsweise durch Atropin, treten meist neben Sinnestäuschungen auch Bewußtseinstrübung und Desorientierung auf.
Akustische Halluzinationen sind typisch für schizophrene Psychosen.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Therapie

Bei akuter Intoxikation werden ängstlich erregte Patienten in eine ruhige und reizarme Umgebung verbracht und durch anhaltenden Zuspruch (talking down) beruhigt. Nicht zu kontrollierende Ängste können durch Benzodiazepine, beispielsweise 10 mg Diazepam langsam i. v., paranoid-halluzinatorische Zustände wie akute schizophrene Psychosen neuroleptisch behandelt werden.
Bei chronischem Halluzinogenkonsum ist eine Psychotherapie zur Klärung, welche Funktion der Drogenkonsum für die seelischen Bedürfnisse hat, notwendig.

Behandlung bei Flashback-Psychosen

In der Regel haben Flashback-Episoden eine gute Prognose. Sie treten in zeitlich immer größeren Abständen auf und können nach einem episodenfreien Intervall von 1–2 Jahren ganz ausbleiben. Deshalb steht die Aufklärung des Patienten im Vordergrund der Behandlung. Bei Flashback-Psychosen ist von einer weiteren Einnahme von Halluzinogenen dringend abzuraten.

SERVICE Sucht

Literatur

Galanter M, Kleber HD (eds): Textbook of Substance Abuse Treatment. American Psychiatric Press, Washington 1994
Umfassende Darstellung von Diagnostik und Therapie mit konkreten, am klinischen Handeln orientierten Ausführungen.

Mann K, Buchkremer G (Hrsg): Sucht Grundlagen Diagnostik Therapie. Fischer, Stuttgart 1996
Darstellung des Themas unter Berücksichtigung aktueller wissenschaftlicher Ergebnisse mit Schwerpunkt auf verschiedenen Aspekten der Alkoholabhängigkeit.

Poser S, Poser W: Medikamente Mißbrauch und Abhängigkeit. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-102431-3

Tretter F, Busello-Spieth S, Bender W (Hrsg): Therapie von Entzugssyndromen. Springer, Heidelberg 1994
Ausführliche Darstellung von klinischer Symptomatik und Therapie der Entzugssyndrome bei Alkohol-, Benzodiazepin- und Opiatabhängigkeit.

Keywords

dependence, addiction, alcoholism, drug abuse, substance abuse

Ansprechpartner

Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren e.V. (DHS), Westring 2, 59065 Hamm, Tel 02381/90150, Fax 02381/15331
Herausgabe zahlreicher Schriften zu aktuellen Fragen vor allem von Epidemiologie und Therapie. Register der wichtigsten Adressen ärztlicher und sozialpädagogischer Ansprechpartner zur Betreuung Abhängiger.

Anonyme Alkoholiker:
Bundeseinheitliche Telephonummer 19259 der örtlichen Kontaktstellen, e-mail: info@anonyme-alkoholiker.de

Al Anon: Familiengruppen/Selbsthilfegruppen für Angehörige und Freunde von Alkoholikern, Emilienstr. 4, 45128 Essen, Tel 0201/773007, Fax 0201/773008

Blaues Kreuz in Deutschland e.V., Freiligrathstr. 27, 42289 Wuppertal, Tel 0202/620030, Fax 0202/6200381

Selbsthilfe- und Helfergemeinschaft für Suchtkranke – Kreuzbund e.V., Münsterstr. 25, 59065 Hamm, Tel 02381/672720

Weitere Ansprechpartner im Internet: http://team.solution.de/gsf/selbsthilfe/Fachadressen.html

Patientenliteratur

Ecstasy – was tun?
Elternbroschüre, erhältlich bei der Landeszentrale für Gesundheitsbildung in Bayern e.V., Landwehrstrasse 60–62, 80336 München

Faust V: Psychopharmaka. Arzneimittel mit Wirkung auf das Seelenleben. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-276-4

Feuerlein W, Dittmar F: Wenn Alkohol zum Problem wird. 4. Aufl. Trias, Stuttgart 1999, ISBN 3-89373-473-2
Allgemeinverständlicher Ratgeber für Betroffene und ihre Angehörigen.

Gottschaldt M: Alkohol und Medikamente: Wege aus der Abhängigkeit. Trias, Stuttgart 1997, ISBN 3-89373-368-X

Schmieder A: Alkohol und Co: Sich aus der Verstrickung lösen. Trias, Stuttgart 1992, ISBN 3-89373-197-0

Täschner KL: Drogen, Rausch und Sucht: Ein Aufklärungsbuch. Trias, Stuttgart 1994, ISBN 3-89373-252-7

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Feuerlein W: Alkoholismus Mißbrauch und Abhängigkeit. 5. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-520905-9

Gölz J: Moderne Suchtmedizin, zur Fortsetzung. Diagnostik und Therapie der somatischen, psychischen und sozialen Syndrome. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-110571-2

Poser W, Poser S: Medikamente Mißbrauch und Abhängigkeit. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-102431-3

14 Vergiftungen



14 Vergiftungen 2099
Hans H. Maurer, Kaspar Stelzer und Günter Heinz

Grundlagen 2100

Therapie 2103

Service: Vergiftungen 2109

Symptomatik, Diagnostik, Differentialdiagnose, Therapie der wichtigsten Vergiftungen (tabellarisch) 2111

INHALTS-ÜBERSICHT

Vergiftungen

Hans H. Maurer, Kaspar Stelzer und Günter Heinz

Auf einen Blick

Synonym: Intoxikation
englisch: intoxication

Nach der International Classification of Diseases (ICD-10) wird als akute Vergiftung ein vorübergehender Zustand nach Aufnahme von Substanzen oder Alkohol mit Beeinträchtigung oder Veränderung der körperlichen oder/und psychischen Verhaltensfunktionen und Reaktionen definiert.
Einen allgemeinen Überblick über die häufigsten Ursachen von Vergiftungen, die wesentlichen klinischen Zeichen und Krankheitsbilder sowie die diagnostischen und therapeutischen Prinzipien gibt Tabelle 14.1. Die spezielle Symptomatik sowie die Diagnostik, Differentialdiagnose und Therapie der wichtigsten Vergiftungen sind am Ende des Abschnitts in einer tabellarischen Übersicht zusammengestellt.
Bei vielen Vergiftungen ist das klinische Bild nicht einheitlich, so daß es sich empfiehlt, mehrere Symptome pathophysiologisch zusammenzufassen und folgenden Syndromen zuzuordnen:

- M-cholinerges Syndrom mit Stuhl- und Harnabgang, Miosis, Bradykardie, Erbrechen, erhöhtem Tränen- und Speichelfluß (z.B. bei Vergiftung mit Alkylphosphaten)
- N-cholinerges Syndrom mit Tachykardie, Hypertonie, fibrillären Zuckungen, Paralyse (z.B. bei Vergiftung mit Alkylphosphaten)
- anticholinerges Syndrom mit trockener Haut, Hyperthermie, Durst, Schluckbeschwerden, reduzierter Magen-Darm-Motilität, Mydriasis, Tachykardie, Harnverhaltung, Halluzinationen, Atembeschwerden (z.B. bei Vergiftung mit Atropin)
- adrenerges Syndrom mit zentraler Stimulation, Krämpfen, Hypertonie, Tachykardie (z.B. bei Vergiftung mit Amphetaminen)
- narkotisches Syndrom mit zentraler Dämpfung, Atemdepression, Miosis (z.B. bei Vergiftung mit Opioiden)
- Entzugssyndrom mit Diarrhö, Mydriasis, Gänsehaut, Tachykardie, Tränenfluß, Gähnen, Krämpfen, Halluzinationen (z.B. bei Alkoholabhängigkeit)

Tab. 14.1 **Vergiftungen – Ursachen, allgemeine Symptomatik, diagnostische und therapeutische Prinzipien**

Häufige Ursachen
- Alkohol
- Arzneimittel
  z. B. Psychopharmaka, Hypnotika, Antiepileptika, Analgetika, Antihistaminika, Betablocker
- Haushaltschemikalien
  z. B. Insektizide, Ethylenglycol, Tenside, Säuren/Laugen
- Pflanzen
  z. B. Tollkirschen, Knollenblätterpilze
- Gase
  z. B. Kohlenmonoxid, Blausäure, Reizgase

Häufige klinische Zeichen
- Störung der Bewußtseinslage
  Somnolenz bis Koma
- Störung der Atemfunktion
  Hypo-/Hyperventilation, Atemdepression bis Apnoe
- Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts
- Störung der Herz-Kreislauffunktion
  Arrhythmien, Hypo-/Hypertonie, Schock
- Störung vegetativer Funktionen
  para-/sympathomimetische/-lytische Wirkung

Häufige Vergiftungssyndrome
- M-cholinerges Syndrom
- N-cholinerges Syndrom
- anticholinerges Syndrom
- adrenerges Syndrom
- narkotisches Syndrom
- Entzugssyndrom

Diagnostische Prinzipien
- körperliche Untersuchung
  Atmung, Herz-Kreislauffunktion, Neurostatus
- gezielte Anamneseerhebung
  wieviel, wovon, wann, wie und warum
  berufliches Umfeld, suizidale Absicht
- Inspektion des Fundorts
  Verpackungen, Behälter, Giftreste
- apparative Diagnostik in der Klinik
  EKG, EEG, Rö
- klinisch-chemische Untersuchung
  Blutgase, Säure-Basen-Status, Elektrolyte, Blutzucker (BZ), Cholinesterase (ChE), Kreatinkinase (CK), Leberwerte, Nierenwerte, Urinstatus, Gerinnungsstatus, Blutbild mit Thrombozyten
- klinisch-toxikologische Analyse
  welche Stoffe in welcher Konzentration in Blut, Urin, Magenspülflüssigkeit

Therapeutische Prinzipien
- Wiederherstellung, Sicherung und Erhaltung der Vitalfunktionen
  Notfall-ABC
- Therapie zentraler Krämpfe
  z. B. mit Diazepam
- primäre Giftelimination
  Magenspülung, Adsorbens, Laxans
- sekundäre Giftelimination
  forcierte Diurese, Hämodialyse, Hämoperfusion
- Antidottherapie
- psychiatrische Mitbehandlung bei Suizid- und Suchtpatienten

Darüber hinaus sind rechtliche Aspekte zu beachten.

Grundlagen

Vorbemerkungen

Akute oder chronische exogene Vergiftungen sind Erkrankungen, die im menschlichen Organismus durch schädigende Wirkungen körperfremder Substanzen (Xenobiotika) ausgelöst werden. Art und Ausmaß der Vergiftungssymptomatik hängen von der Dosis, der Einwirkungsdauer, der Einwirkungshäufigkeit sowie den pharmako-/toxiko-dynamischen und pharmako-/toxikokinetischen Eigenschaften des Fremdstoffs ab. Nicht der Nachweis, daß im Organismus ein Fremdstoff vorhanden ist, spricht zwangsläufig für das Vorliegen einer Vergiftung, sondern erst das Auftreten von Symptomen nach Überschreiten der entsprechenden Schwellendosis bzw. Schwellenkonzentration.
Der nicht selten angestellte Vergleich zwischen der vermutlich aufgenommenen Dosis und der sogenannten letalen Dosis, ist für die Beurteilung des Schweregrades einer Vergiftung wenig nützlich, da die vermutete Dosis meist nicht mit der tatsächlichen resorbierten übereinstimmt und die interindividuelle Variabilität der Toxikodynamik und insbesondere der Toxikokinetik beträchtlich sein kann.
Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption, der Verteilung, des (First-pass-) Metabolismus und der Elimination können nicht nur von der Wirkung des Fremdstoffs selbst, sondern auch von der Wirkung weiterer Fremdstoffe ganz wesentlich beeinflußt werden (z.B. Lähmung des Gastrointestinaltrakts durch Anticholinergika). Nicht zuletzt können der Füllungsgrad des Magens und die Art der verzehrten Lebensmittel die Bioverfügbarkeit des Fremdstoffs verändern. Da die Angaben der „letalen Dosis“ meist aus schlecht dokumentierten Fallberichten oder aus Extrapolationen von Tierversuchen stammen, werden sie hier nicht aufgeführt. Sie führen, nach der Erfahrung der Autoren, nicht selten zu Fehleinschätzungen. Weit verläßlichere Informationen liefert eine qualitative und quantitative toxikologische Analyse.
Die klinisch-toxikologischen Bewertungsgrundlagen, die sowohl für die Beurteilung einer Vergiftung als auch für die prognostische Aussage herangezogen werden müssen, können, im Gegensatz zu klinisch-pharmakologischen Bewertungsgrundlagen, nicht aus gezielten klinischen Studien gewonnen werden (s. Plus 14.1).

Epidemiologie

Verschiedene Untersuchungen kommen zu dem Schluß, daß bei 5–10% aller Patienten, die in internistischen Kliniken stationär aufgenommen werden, die Erkrankung durch Fehl- oder Überdosierungen von Arzneimitteln verursacht wurde. Die Letalität stationär behandelter Vergiftungen liegt bei der heutigen notfallmedizinischen Versorgung unter 1%.
Bei Vergiftungen im Erwachsenenalter stehen Suizidversuche mit Medikamenten, oft in Kombination mit Alkohol, im Vordergrund; Suizidversuche mit Pestiziden oder Haushaltschemikalien sind seltener. Akzidentelle Vergiftungen, z.B. mit Chemikalien, die in Getränkeflaschen abgefüllt wurden, sind bei Erwachsenen im Unterschied zu Kindern seltener. Mißbrauch von Alkohol, Medikamenten und Rauschgiften führen nicht selten zu schweren Vergiftungen.
Unter den Arzneimitteln spielen Hypnotika und Psychopharmaka, insbesondere Benzodiazepine, Analgetika (z.B. Paracetamol und Salizylate) und Opioide, sowie Antihistaminika, Antiepileptika oder Betablocker eine große Rolle, unter den Haushaltschemikalien vornehmlich Insektizide, Ethylenglycol, Tenside oder Säuren/Laugen. Bei Pflanzen stehen Tollkirschen oder Knollenblätterpilze im Vordergrund, bei Gasen Kohlenmonoxid, Blausäure oder Reizgas (s. Tab. 14.1).

Meldepflicht von Vergiftungsfällen nach § 16 e Chemikaliengesetz

Wer als Arzt zur Behandlung einer Erkrankung oder zur Beurteilung der Folgen einer Erkrankung hinzugezogen wird, bei der zumindest der Verdacht besteht, daß sie auf Einwirkungen gefährlicher Stoffe, gefährlicher Zubereitungen oder auf Erzeugnisse, die gefährliche Stoffe oder Zubereitungen freisetzen oder enthalten, zurückgehen, hat dem Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (ehemals Bundesgesundheitsamt) den Stoff oder die Zubereitung, Alter und Geschlecht des Patienten, den Expositionsweg, die aufgenommene Menge und die festgestellten Symptome mitzuteilen (s. Plus 14.2).

Diagnostik

Die Diagnose einer Vergiftung umfaßt
- eine gezielte Anamneseerhebung
- die Inspektion des Fundorts
- eine umfassende körperliche Untersuchung mit Beachtung typischer Vergiftungssymptome
- weitergehende apparative Untersuchungen und die Interpretation pathologischer Laborparameter
- eine qualitative und quantitative toxikologische Analyse

Diagnostische Besonderheiten

Verläßt sich der behandelnde Arzt auf die anamnestischen Angaben des Patienten und/oder seiner Angehörigen, kann dies möglicherweise zu medizinisch wie forensisch bedenklichen Fehleinschätzungen führen, da diese Angaben nicht selten (30–50% der Fälle) unvollständig oder gar (bewußt) falsch sind. Eine Intoxikation allein aufgrund der klinischen Symptomatik zu diagnostizieren, ist oft schwierig, da das klinische Bild vieler Intoxikationen dem klinischen Bild anderer, z.B. neurologischer oder internistischer, Erkrankungen ähnelt. Erschwerend kommt hinzu, daß in vielen Fällen Mischintoxikationen vorliegen, die das klinische Bild verschleiern. Außerdem kann die vorherrschende Symptomatik eines Gifts (z.B. Bewußtlosigkeit und Ateminsuffizienz bei Barbituratvergiftungen) die zunächst weniger ausgeprägte Wirkung eines anderen Stoffes überdecken. Nicht selten kommt es vor, daß Vergiftungen mit Substanzen, die primär keine typischen klinischen Symptome auslösen, überhaupt nicht oder erst nach Auftreten von Sekundärschäden (z.B. Leberzellnekrose bei Paracetamol, Nierenversagen bei Ethylenglycol) erkannt werden. Eine Antidottherapie ist zu diesem Zeitpunkt meist nicht mehr wirksam. So ist beispielsweise die Diagnostik bei einem unfallbedingten Schädel-Hirn-Trauma unter Alkohol- oder Tabletteneinfluß, das im weiteren Verlauf durch ein sich langsam entwickelndes subdurales Hämatom kompliziert sein kann, besonders erschwert. Erst der sichere toxikologische Nachweis oder, meist noch wichtiger, der sichere Ausschluß einer Intoxikation ist differentialdiagnostisch entscheidend.

PLUS

14.1 Klinisch-toxikologische Bewertungsgrundlagen

Im Gegensatz zu klinisch-pharmakologischen Bewertungsgrundlagen können klinisch-toxikologische Bewertungsgrundlagen nicht aus gezielten klinischen Studien gewonnen werden. Naturgemäß sind gerade im Bereich der klinischen Toxikologie dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn am Menschen ethische Grenzen gesetzt, so daß Bewertungen häufig nur aus experimentellen Studien am Tiermodell extrapoliert werden können. Klinische und toxikologische Informationen über Intoxikationen beim Menschen liefern Fallberichte (Case Reports). Wegen der oft unvollständigen klinischen und analytischen Dokumentation und der naturgemäß geringen Reproduzierbarkeit dieser Daten können nur umfangreiche statistische Evaluierungen zu halbwegs verläßlichen Bewertungsgrundlagen führen.
Therapeutische, toxische und letale Plasmakonzentrationen von Arznei- und Giftstoffen sind in umfangreichen Tabellen veröffentlicht, die Referenzwerte sind aber nicht vergleichbar mit denen der klinischen Chemie, denn die toxischen und insbesondere die letalen Konzentrationen sind oft nur wenigen Kasuistiken entnommen. Diese Daten sind nur mit kritischem Sachverstand zu verwerten. Noch schwieriger wird die Interpretation bei gleichzeitiger Aufnahme mehrerer Gifte und Bildung wirksamer Metaboliten. Im Zweifelsfall muß der Schluß lauten: „Die bei dem Patienten gemessene Plasmakonzentration kann, muß aber nicht, die gebotene Symptomatik erklären.“ Gegebenenfalls sind weitere diagnostische Maßnahmen notwendig.

14.2 Meldepflicht von Vergiftungsfällen

Nach §4 Abs. 2 des Bundesseuchengesetzes hat die Mitteilung hinsichtlich der Person des Patienten in anonymisierter Form zu erfolgen. Die anonyme Form gilt nicht, wenn die Angaben einem Träger der gesetzlichen Unfallversicherung zu übermitteln sind.
Gefährliche Stoffe oder gefährliche Zubereitungen im Sinne des §3 Chemikaliengesetz sind Stoffe oder Zubereitungen, die als sehr giftig, giftig, mindergiftig, ätzend, reizend, kanzerogen, teratogen, mutagen, chronisch schädigend, explosionsgefährlich, brandfördernd, hochentzündlich, leichtentzündlich, entzündlich oder umweltgefährlich eingestuft sind. Gemäß dem §16e Chemikaliengesetz vom 01.08.1990, Satz 1, muß der Träger der gesetzlichen Unfallversicherung die Daten ebenfalls anonymisiert an das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin weiterleiten.

Gezielte Anamneseerhebung und Inspektion des Fundortes

Vor oder während der Einleitung spezifischer Behandlungsmaßnahmen ist eine gezielte Anamnese, in die gegebenenfalls Anwesende oder Angehörige einbezogen werden, zu erheben. Wichtig sind Hinweise auf eine mögliche psychiatrische Vorgeschichte oder Unfälle. Das berufliche Umfeld, auch das der Angehörigen, kann unter Umständen Hinweise auf die Einnahme ungewöhnlicher Gifte geben; bei Heilberufen beispielsweise auf Muskelrelaxanzien, bei Berufen der Chemie oder Pharmazie auf Chemikalien (z. B. Zyanide), bei landwirtschaftlichen Berufen auf Pestizide (z. B. Alkylphosphate).

Arzneimittel- oder Giftreste sollen sichergestellt und in die Klinik mitgegeben werden, um die Identifizierung des Giftes zu erleichtern. Bei Suizidversuchen sollte immer auch an eine bewußte Irreführung gedacht und deshalb nicht nur der unmittelbare Fundort, sondern beispielsweise auch Abfallkörbe oder Küche inspiziert werden.
Auf die gezielten Fragen nach dem Wieviel, Wovon, Wann, Wie und Warum sollten möglichst präzise Antworten gegeben werden (s. Tab. 14.2).

Tab. 14.2 **Vergiftungen – Gezielte Anamneseerhebung**

Befragung des Patienten/des sozialen Umfelds
- liegt eine Erkrankung vor
- welche Medikamente werden (auch von Angehörigen) eingenommen
- gibt es berufliche, private, soziale Probleme
- war der Patient in der letzten Zeit depressiv
- ist der Patient in psychiatrischer Behandlung
- wurden Suizidgedanken geäußert
- ist bereits ein Suizid versucht worden
- wann wurde der Patient zum letzten Mal gesehen
- welchen Beruf haben der Patient oder seine Angehörigen

Inspektion der Umgebung
- Abschiedsbrief
- leere Arzneimittelpackungen
- Arzneimittelreste in einem Glas oder in einer Spritze, ggf. in die Klinik mitschicken zur toxikologischen Analyse!
- Kontrolle von Abfallkörben, Küche, WC!

cave!
Bewußte Irreführung möglich!

Diagnostik vor Ort

Bei der körperlichen Untersuchung ist vor allem auf Symptome zu achten, die auf eine bestimmte Vergiftung und auf den Schweregrad der Vergiftung hinweisen (s. Tab. 14.3). Seitendifferenz der Pupillen und neurologischer Reflexstatus sind differentialdiagnostisch wegweisend für eine zerebrale Blutung oder einen Insult. Bei jeder ungeklärten Bewußtseinsstörung ist an eine Intoxikation zu denken! Die Bewußtseinslage wird nach der Komaskala (siehe Abschnitt Intensivmedizin, akute Bewußtseinsstörung) klassifiziert.

Diagnostik in der Klinik

Die apparative Diagnostik in der Klinik ermöglicht die
- Sicherung der Diagnose durch klinisch toxikologische Analyse
- Erfassung von Art und Ausmaß der Toxinschäden an Organsystemen
- Erkennung von Sekundärkomplikationen wie Aspiration oder Rhabdomyolyse
- differentialdiagnostische Abgrenzung, beispielsweise gegen ZNS-Blutungen

Mit Hilfe diagnostischer Verfahren, wie Röntgen, Elektrokardiogramm (EKG), Elektroenzephalogramm (EEG), kranielles Computertomogramm (CCT) (s. Tab. 14.4), sowie klinisch-chemischen Untersuchungen (s. Tab. 14.5) und klinisch-toxikologischen Analysen kann die Diagnose erhärtet werden.

Klinisch-toxikologische Analyse

Prinzip

Klinisch-toxikologische Analysen haben zum Ziel, möglichst schnell herauszufinden, welche Stoffe in welcher Konzen-

Tab. 14.3 **Vergiftungen – Untersuchung vor Ort**

- Atmung
  freie Atemwege, Frequenz, Tiefe, Atemmuster, Atemarbeit, Bronchospastik, Lungenödem
- Blutdruck
- Puls
  Rhythmus, Frequenz, Qualität
- Bewußtseinslage
  Benommenheit, Somnolenz, Sopor, Koma
- Reaktion auf Schmerz
  Beugung, Streckung, gezielte Abwehrreaktion
- Reflexe
  Schutzreflexe, zentrale und periphere Reflexe
- Pupillen
  Weite, Reaktion auf Licht, Bulbusbewegungen
- adäquate Reaktion auf Ansprechen
  kognitive Funktionen
- Orientierungsstörung
  Angaben zu Ort, Zeit, Situation und Person
- Koordinationsstörung
- Haut
  Farbe, Durchblutung, Schweißbildung, Blutungen, Blasen, Einstichstellen, Schürfungen
- Muskulatur
  Auflagestellen an Unterschenkel, Oberschenkel, Schulter-Kontraktionen
- Körpertemperatur
- Mund-Nasen-Rachen-Raum
  Reste von Erbrochenem, Salivation, Verätzungen
- Magen-Darmtrakt
  Erbrechen, Ileus, Diarrhö, Blutungen
- Urogenitaltrakt
  Urinfarbe, Urinausscheidung (>1 ml/kg/h), Hämoglobin-, Myoglobinurie

Tab. 14.4 **Vergiftungen – Diagnostische Verfahren**

- Röntgen-Thorax
  Aspiration, Lungenödem, Herzgröße
- Abdomenleeraufnahme
  röntgendichte Gifte, freie Luft, Darmspiegel
- EKG
  Frequenz, Rhythmus, QRS-Komplex, QT-Zeit
- EEG
  allgemeine Veränderungen, Beta-EEG, Krampfpotentiale
- kranielles CT
  zur Differentialdiagnose: intrakranielle, intrazerebrale Blutung

Tab. 14.5 **Vergiftungen – Klinisch-chemische Untersuchungen**

- Blutgase
- Säure-Basen-Status
- Elektrolyte
- Blutzucker
- Kreatinkinase
- Leberwerte
- Nierenwerte
- Gerinnungsstatus
- Blutbild mit Thrombozyten
- Cholinesterase bei Verdacht auf Alkylphosphate
- CO-Hämoglobin, Methämoglobin bei Verdacht

tration in Blut, Urin oder Magenspülflüssigkeit vorliegen und ob deren Wirkprofil und Konzentration das klinische Bild erklären können. Da bei vielen Suiziden die anamnestischen Angaben zu Art und Menge des eingenommenen Giftes nicht zutreffen, ist es riskant, bei Verdacht auf eine bestimmte Intoxikation nur dieses Gift nachzuweisen bzw. zu quantifizieren. Die Praxis (ankreuzen der gewünschten Parameter, Ergebnis: Toxikologie negativ) führt oftmals dazu, sich in falscher Sicherheit zu wiegen und nicht nach weiteren, evtl. gravierenderen Vergiftungsursachen oder zusätzlichen Erkrankungen (zum Beispiel Hirnblutung) zu suchen.
Da Intoxikationen oft lebensbedrohlich sind, müssen klinisch-toxikologische Analysen kurzfristig, d. h. auch nachts, an Wochenenden oder Feiertagen durchgeführt werden. Abteilungen für Klinische Toxikologie mit einem 24-Stunden-Dienst gibt es nur an wenigen medizinischen Fakultäten wie beispielsweise Göttingen, Hannover oder Homburg/Saar. Deshalb bieten unterschiedliche Institutionen, meist ohne 24-Stunden-Dienst, klinisch-toxikologische Analysen an. Die entsprechenden Einrichtungen sowie ihre Ausstattung und Leistungspalette sind den Giftinformationszentralen bekannt und können dort erfragt werden.
Erfahrungsgemäß ist es meist effizienter, das Untersuchungsmaterial sofort (am besten per Taxi) in ein toxikologisch- analytisch kompetentes Zentrum zu schicken, als eine „Vorfelddiagnostik“ selbst durchzuführen und das meist unsichere Ergebnis erst einmal abzuwarten. Selbst wenn der Transport zu einem kompetenten Labor bis zu einer Stunde in Anspruch nimmt, wird der vermeintliche Zeitverlust durch eine exakte Diagnose mehr als wettgemacht. Unter Umständen ist es sogar besser, differentialdiagnostisch an alles zu denken, als sich auf eine Analyse mit mangelnder Universalität, Spezifität, Empfindlichkeit und Validität zu verlassen.
Am leistungsfähigsten ist die computerunterstützte Kapillar-Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung (GC-MS), ein Verfahren, das heute an den meisten klinisch-toxikologischen Zentren eingesetzt wird.

Indikation

Beim geringsten Verdacht einer Vergiftung und bei jedem klinischen Bild, für das differentialdiagnostisch eine Intoxikation in Frage kommt, sollte ein chemisch-toxikologisches Screening (meist im Urin) durchgeführt werden, das möglichst viele Arznei- und Giftstoffe erfaßt („General-Unknown“-Analyse). Um den Schweregrad einer Vergiftung einschätzen und Aussagen über den Verlauf machen zu können, müssen die aufgenommenen Substanzen zusätzlich im Plasma quantifiziert werden. Nur wenn die Plasmakonzentration der Substanz, unter Berücksichtigung des Einnahmezeitpunkts, mit der klinischen Symptomatik korreliert, ist die Gabe von Antidoten bzw. der Einsatz invasiver Entgiftungmethoden gerechtfertigt. Dies setzt allerdings voraus, daß verläßliche Referenzwerte zur Verfügung stehen.
Aus den genannten klinischen, aber auch aus forensischen Gründen darf heute auf eine toxikologische Analyse nicht mehr verzichtet werden (Vorgehen s. Plus 14.3). Eine toxikologische Analyse aus Kostengründen zu unterlassen, ist nicht nur aus forensischen Gründen bedenklich, sondern auch im Vergleich zu den Kosten einer zu langen oder nicht notwendigen Intensivbehandlung nicht zu verantworten.

Voraussetzungen

Eine telefonische Anmeldung der Analyse sowie eine telefonische Besprechung der gewünschten Anforderungen ist bei Notfällen obligatorisch.
Im einzelnen muß festgehalten werden
- warum soll die Analyse durchgeführt werden?
- Sicherung der Diagnose?, differentialdiagnostischer Ausschluß einer Intoxikation?, Indikation für eine invasive Detoxikation?, Verlaufskontrolle?
- wie ist der Zustand des Patienten?

- medizinische Anamnese (zum Beispiel Epilepsie), Symptomatik, bereits vorliegende Untersuchungsbefunde, Verdachtsdiagnose
- um welche Substanz handelt es sich?, wieviel wurde wann und wie eingenommen?
- welche Spezialuntersuchungen sollen evtl. in anderen Labors durchgeführt werden?
- wie ist die Beurteilung zum jetzigen Zeitpunkt aus klinischer, toxikologischer und chemisch-analytischer Sicht?
- welche therapeutischen Maßnahmen wurden bereits eingeleitet, welche Pharmaka verabreicht?
- wie dringlich ist der Befund zu übermitteln und an wen?
- welche Asservierungsvorschriften (z.B. bei Spezialuntersuchungen auf Lösemittel oder CO-Hb) sind zu beachten?
- welches Untersuchungsmaterial wird für die gewünschte Fragestellung benötigt (Nachlieferungen kosten Zeit und Geld!)?

Interpretation

Das Ergebnis der klinisch-toxikologischen Analyse muß im Dialog zwischen dem Toxikologen und dem behandelnden Arzt unter Berücksichtigung aller vorliegenden Befunde, die für eine erfolgreiche Interpretation notwendig sind, diskutiert und beurteilt werden.
Im einzelnen
- welche Erkrankungen kommen differentialdiagnostisch bei der gebotenen Symptomatik in Frage?
- liegt zusätzlich zu einer Vergiftung eine internistische oder neurologische Erkrankung vor?
- ist die Toxikokinetik durch Schock, Leber- oder Niereninsuffizienz beeinflußt?
- deckt sich das klinische Bild mit dem Wirkungsprofil der nachgewiesenen Stoffe?
- gibt es verläßliche Referenzwerte für therapeutische oder toxische Plasmakonzentrationen?
- liegen die Konzentrationen der nachgewiesenen Arznei- oder Giftstoffe überhaupt im wirksamen bzw. toxischen Bereich?
- beeinflussen die aufgenommenen Stoffe oder ihre Metaboliten oder eine bestehende Erkrankung die Toxikokinetik? Zum Beispiel verlangsamte Magen-Darm-Passage bei Vergiftung mit Anticholinergika, gesteigerter Metabolismus bei Antiepileptika
- korreliert der Schweregrad des klinischen Bildes mit der Giftkonzentration?
- stimmt die klinische Symptomatik nach der Detoxikation mit den jeweils gemessenen Konzentrationen überein?
- sind Spätschäden zu befürchten?

Bei Mischintoxikationen
- sind mögliche Interaktionen (Antagonismus, Synergismus) der nachgewiesenen Stoffe zu berücksichtigen?

PLUS

14.3 Toxikologische Analyse

Vorgehen
- EDTA-Blut (10 ml) bzw. Plasma
  obligatorisch zur Quantifizierung der Giftmenge
- Urin (erste Portion, 30ml)
  obligatorisch für Screening und zur Identifizierung der Substanz
- ggf. Magensaft (erste Portion)
  zur Identifizierung nach oraler Aufnahme
- ggf. Vollblut
  für Spezialuntersuchungen wie CO-Hb, ChE
- ggf. verwendetes Gift
  zur raschen Identifizierung der Reinsubstanz

Therapie

Rechtliche Besonderheiten

Bei akuten Vergiftungen sind vor allem bei drogenabhängigen und bei suizidalen Patienten einige rechtliche Fragen zu beachten. Der Arzt befindet sich in der Notfallsituation in der Garantenpflicht. Das bedeutet, daß er als Garant für die Unversehrtheit eines bedrohten Rechtsgutes, nämlich der Gesundheit, einzustehen hat. In dem Moment, wo er von einer Vergiftung erfährt, tritt diese Garantenpflicht ein. Er muß sich um den Patienten kümmern, gegebenenfalls durch einen Hausbesuch bzw. durch die Alarmierung eines Notarztes. Auf Angaben Dritter darf er sich nicht verlassen. Vernachlässigt der Arzt die Garantenpflicht, so macht er sich je nach Ausgang des Falles wegen Körperverletzung oder Tötung strafbar. Juristisch ist ein Suizidversuch ein Unglücksfall. Er ist nicht strafbar. Es besteht aber die Verpflichtung zur Hilfeleistung auch für Laien bei jedem Unglücksfall. Über die Hilfeleistungspflicht hinaus ist der Arzt auf Grund seiner Garantenpflicht gehalten, alles zu tun, um einen Suizid zu verhindern. Im Falle der Unterlassung kann er nach § 222 (fahrlässige Tötung) bzw. § 223 (Körperverletzung) des StGB belangt werden. Ist ein Patient nach einer suizidalen Vergiftung ansprechbar und äußert, daß er keine ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen will, so wird Artikel 2 des Grundgesetzes (Recht auf freie Entfaltung der Persönlichkeit) außer Kraft gesetzt. Bei urteilsfähigen und somit über einen wirksamen Willen verfügenden suizidalen Patienten ist nach der Rechtssprechung des BGH der Wille des Suizidenten rechtsunbeachtlich, das heißt der Arzt hat auf Grund der weiterbestehenden Hilfspflicht alles zu unternehmen, um die suizidale Handlung abzuwenden. Dies bedeutet, daß er gegen den Willen des Patienten ohne gerichtliche Bestellung eines Betreuers die Therapie auch unter Anwendung von Zwang aufnehmen muß. Demnach folgt, daß bei bewußtlosen suizidalen Patienten auch wenn sie ein sogenanntes Patiententestament – in dem sie die Therapie ablehnen – aufgesetzt haben, die Hilfeleistungspflicht gilt. Besteht keine Möglichkeit zur Kommunikation, so liegen die Voraussetzungen der Geschäftsführung ohne Auftrag vor (§ 677–687 BGB).
Etwas schwieriger ist die Situation bei Vergiftung durch Drogen, Alkohol oder Medikamente, die zu exogenen psychotischen Reaktionen wie beispielsweise bei der Diphenhydraminvergiftung führen. Für Patienten, die mit Drogen von Opiattyp vergiftet sind, gilt die Garantenpflicht nur so lange, bis sie wieder eine freie Willensäußerung tun können. Be-

steht nicht gleichzeitig eine Suizidalität und ist die Geschäftsfähigkeit (§ 104–108 BGB) wiederhergestellt, kann der Arzt sie gegen ihren Willen nicht weiterbehandeln. Alkoholisierte Patienten, die sich in erheblichem Maße fremd- und selbstgefährdend verhalten, können vorübergehend im Sinne eines rechtfertigenden Notstandes behandelt werden. Exogene psychotische Patienten sind, solange die Psychose andauert, wie psychotische Patienten zu behandeln. Für diese Patienten gilt das Psy KG. Sollten sie eine Therapie ablehnen, so ist eine Unterbringung durch die herbeizurufende Ordnungsbehörde (Polizei) einzuleiten. In der Klinik ist sodann eine Eilbetreuung, die beim zuständigen Amtsgericht eingeholt werden kann, einzurichten (nach Th. Zilker, Rote Liste 1998).
Zur Meldepflicht von Vergiftungsfällen siehe Plus 14.2.
Die rechtzeitige Dokumentation der erhobenen Untersuchungsbefunde, der durchgeführten Therapiemaßnahmen sowie klare, schriftliche ärztliche Anweisungen, beispielsweise auf der Intensivstation helfen, die notwendige Zusammenarbeit mehrerer Personen auch rechtlich abzusichern.
Die ärztliche Schweigepflicht gilt auch für akute Vergiftungen! Dies ist bei der Einschaltung der Polizei oder Staatsanwaltschaft, aber auch bei telefonischen Auskünften, zu beachten.

Allgemeine Grundsätze

Im Vordergrund der Erstversorgung stehen Wiederherstellung, Stabilisierung und Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen (s. Tab. 14.6). In Abhängigkeit von der eingenommenen Substanz, der verstrichenen Zeit und dem Vergiftungsbild kommen als therapeutische Maßnahmen entweder die Giftelimination, die Antidotbehandlung oder die intensive Behandlung der Symptome in Frage.
Primäre Behandlungsziele sind die Erhaltung des Lebens und die Minimierung potentieller Folgeschäden unter Berücksichtigung des Grundsatzes „nil nocere". Vergiftete sollten schnellstens in eine Klinik gebracht werden, am besten eine, die über die notwendige Erfahrung und die Ausrüstung für eine intensive Vergiftungsbehandlung verfügt.

Zusätzliche Hinweise

- bei zweifelsfrei gesicherter Vergiftungsursache bereits vor Ort das entsprechende Antidot verabreichen (z. B. Intoxikation mit Alkylphosphaten oder Opioiden)
- bei CO-Vergiftungen so früh wie möglich mit Sauerstoffgabe beginnen
- bei längeren Transportwegen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen an eine frühzeitige Gabe von Aktivkohle denken – Voraussetzung: orale Giftaufnahme und klares Bewußtsein
- den Patienten unter ärztlicher Begleitung in die nächste geeignete Klinik transportieren
- für den Transport den Patienten nach den notfallmedizinischen Regeln stabilisieren
- nichtintubierte Patienten in stabile Seitenlage bringen, da bei Intoxikationen ein hohes Aspirationsrisiko besteht (Übelkeit, Brechreiz, gepaart mit Bewußtseinstrübung)

Giftelimination

Bei der Elimination eines Giftes aus dem Körper wird zwischen der primären Giftelimination, der Entfernung noch nicht resorbierten Giftes, und der sekundären Giftelimination, der Entfernung bereits resorbierten Giftes, unterschieden.

Tab. 14.6 **ABC der Wiederbelebung**

A =	**Atemwege** freimachen und freihalten, Luftbrücken einlegen, stabile Seitenlagerung
B =	**Beatmen** Maskenbeatmung, ggf. intubieren und mit Beutel beatmen
C =	**Circulation** Aufrechterhaltung der Herz- und Kreislauffunktion nach den geltenden Prinzipien der Reanimation

Primäre Giftelimination

Am häufigsten werden Gifte oral aufgenommen. Wenn das Gift den Magen noch nicht passiert hat, ist – unter Beachtung der Kontraindikationen – die Entleerung des Magens durch Erbrechen oder Spülung angezeigt, wobei die fachgerechte Magenspülung die Methode der Wahl ist. Die Maßnahmen sind um so wirkungsvoller, je kürzer die Zeitspanne zwischen Aufnahme des Giftes und seiner Entfernung ist. Da bei Vergiftungen die Magen-Darm-Passage verlängert sein kann (zum Beispiel durch anticholinergen Effekt bei Antidepressiva), ist eine Magenentleerung auch noch viele Stunden nach Aufnahme des Giftstoffs sinnvoll.
Ist der Vergiftete bei Bewußtsein und kooperationsbereit, möglichst schnell 20–50 g Aktivkohle als Pulver oder notfalls als Aufschlemmung von 100–250 Kohletabletten à 250 mg! (in Wasser) verabreichen, dazu ein schnell wirkendes Laxans, z. B. ca. 20–30 g grobkristallines Natriumsulfat-10-Hydrat (Glaubersalz) oder 30–50 g Sorbitol (Wirkung und Anwendung von Aktivkohle siehe Plus 14.4). Unter der Voraussetzung, daß eine geeignete Klinik kurzfristig erreichbar ist, kann, um das Aspirationsrisiko so klein wie möglich zu halten, auf eine primäre Giftentfernung vor Ort verzichtet werden.

Auslösen von Erbrechen
Erbrechen führt zwar keinesfalls zu einer zuverlässigen und vollständigen Entleerung des Magens, trägt aber dazu bei, die Resorption der aufgenommenen Substanzen zumindest partiell zu verhindern. Erbrechen kann jederzeit, auch ohne Hilfsmittel, durch Reizung der Rachenhinterwand ausgelöst werden.
Um ein Erbrechen zu ermöglichen, sollte zuerst Tee, Leitungswasser oder Fruchtsaft getrunken werden. Anstatt die Rachenhinterwand mechanisch zu reizen, können auch Sirupus Ipecacuanhae oder Apomorphin (i.m. oder s.c.), verabreicht werden (s. Plus 14.5).

Kontraindikationen
- Bewußtlosigkeit
- Schock
- Vergiftung mit organischen Lösungsmitteln (z. B. Benzine)
- Vergiftung mit Schaumbildnern (z. B. Wasch- oder Spülmittel)
- Vergiftung mit ätzenden Substanzen (z. B. Laugen oder Säuren)

Magenspülung
Bei sorgfältiger und sachgemäßer Anwendung ist die Magenspülung innerhalb der ersten Minuten bis Stunden nach Gifteinnahme die Methode der Wahl zur Elimination nichtresorbierter toxischer Substanzen. Im Gegensatz zum Erbrechen führt die Methode zu einer sichereren und gründlicheren Entfernung des Giftes aus dem Magen. Ausnahmen sind große Kapseln oder Früchte, für die der Durchmesser des Magenschlauchs nicht ausreichend groß ist. Um Tabletten-

konglomerate zu erkennen, kann außerdem eine gastroskopische Kontrolle indiziert sein. Eine Spülung sollte nur von Erfahrenen unter Mithilfe von geschulten Mitarbeitern durchgeführt werden (Durchführung siehe Plus 14.6).
Bei Vergiftungen mit stark ätzenden Substanzen, wie starken Säuren oder Laugen, verbietet sich wegen der Perforationsgefahr eine Magenspülung; besondere Vorsicht ist bei Ösophagusvarizen angebracht.
Bei Bewußtseinstrübung oder erloschenen Schutzreflexen vor Magenspiegelung Schutzintubation!

PLUS

14.4 Wirkung und Anwendung von Aktivkohle

Aufgrund der außerordentlich großen Oberfläche kann Aktivkohle (20–50 g in 100–200 ml Wasser suspendiert) beträchtliche Giftmengen an sich binden. Es ist deshalb sinnvoll, bei einer Vergiftung initial möglichst große Mengen (1 g/kg KG) zu verabreichen. Größere Mengen (200–400 g) sollten allerdings nur unter kontrollierten Bedingungen eingesetzt werden, da zum einen Erbrechen mit Aspirationsgefahr ausgelöst und zum anderen der Anteil an Natriumhydrogenkarbonat zu gastrointestinalen oder systemischen unerwünschten Wirkungen führen kann. Bei schweren Vergiftungen, insbesondere bei Pharmaka mit ausgeprägtem entero-hepatischem Kreislauf (zum Beispiel Carbamazepin), sollte die Gabe von Aktivkohle in etwa 2–4stündigen Abständen (0,5 g/kg KG) wiederholt werden. Durch Absorption an die Kohle sinkt die Konzentration an freiem Gift im Darmlumen. Dies fördert die Diffusion und Sekretion aus Interstitium und Blut über die gesamte Darmoberfläche. Laxanzien wie 20–30 g grobkristallines Natriumsulfat-10-Hydrat oder 30–50 g Sorbitol beschleunigen die Passage und Elimination. Wiederholte Aktivkohlegaben ersetzen die abgesättigte und eliminierte Kohle durch frisches Adsorbens (gastrointestinale Dialyse). Siehe auch „Forcierte Diarrhö“.

cave!
Wegen der Gefahr einer Hypermagnesiämie kein Magnesiumsulfat verwenden, da bereits 12–15 mEqu/l Plasma Atemlähmung oder Asystolie hervorrufen können!
Kontraindikationen
- Vergiftungen mit ätzenden Säuren oder Laugen, da Aktivkohle einerseits unwirksam ist, aber andererseits Erbrechen hervorruft
- Perforationen im Bereich des Ösophagus oder Gastrointestinaltrakts
- paralytischer Ileus
- Bewußtlosigkeit, solange Atemwege nicht durch Tubus geschützt (Aspirationsgefahr bei Brechreiz)

Bei Substanzen, wie
- Alkoholen (Methanol, Ethanol)
- starken Laugen und Säuren
- Zyanidverbindungen
- Eisen
- Lithium,

die kaum an Aktivkohle gebunden werden, ist die Gabe von Aktivkohle ineffektiv.

14.5 Auslösen von Erbrechen

Sirupus Ipecacuanhae
Herstellung nach unterschiedlichen Rezepturen in der Apotheke, beispielsweise nach dem „Neuen Rezeptur-Formularium (NRF 19.1)“
100 g Sirupus Ipecacuanhae enthalten
- Ipecacuanha-Fluidextrakt 5,5 g
- Glycerol (85 %) 10,0 g
- p-Hydroxybenzoesäurepropylester 0,025 g
- p-Hydroxybenzoesäuremethylester 0,075 g
- Zuckersirup 84,4 g

Dosierung
- Kleinkinder 2 Teelöffel
- Erwachsene und Schulkinder 2 Eßlöffel

vorher 100–200 ml Fruchtsaft trinken lassen
Kommt es nach 20 min zu keinem Erbrechen, erneut ½ Dosis.
Beachten
Tritt kein Erbrechen ein, unverzügliche Magenspülung, da sonst toxische Erscheinungen wie beispielsweise gastrointestinale Irritationen oder temporäre Muskelschwäche auftreten können.

Apomorphin
Wegen der atemdepressiven und blutdrucksenkenden Wirkung vorsichtig einsetzen
Wirkung
- anhaltendes Erbrechen, Blutdrucksenkung, Atemdepression

Dosierung
- Erwachsene 5–6 mg s.c. (1 Amp. = 10 mg!)
- Kinder 0,1 mg/kg KG

Hinweis
Stets in Kombination mit Sympathomimetikum (z. B. Novadral, gleiche Dosis wie Apomorphin), bei übermäßigem Erbrechen Naloxon (z. B. Narcanti).

14.6 Durchführung der Magenspülung

Vor Einführung des Magenschlauchs einen venösen Zugang legen, Atropin bereitstellen und Puls überwachen. Durch Vagusreizung bei Manipulationen mit dem Magenschlauch können Bradykardie und Rhythmusstörungen ausgelöst werden. Patienten mit Bewußtseinsstörung müssen vor Spülung intubiert werden.
Der Schlauchdurchmesser sollte so weit wie möglich gewählt werden, damit er nicht durch Nahrungsreste verstopft wird; bei Erwachsenen 18 mm, bei Kindern 12 mm. Die Länge, bis zu der der Schlauch in den Magen eingeführt wird, ergibt sich aus dem Abstand Stirn bis Epigastrium plus ca. 1 Handbreit und wird auf dem Schlauch markiert; Lidocain-Spray erhöht die Gleitfähigkeit. Die Spülung selbst wird in Bauchlage oder strenger Seitenlage und Kopftieflage durchgeführt.
Zur Spülung wird der Magenschlauch bis zur Markierung vorgeschoben und durch einen Mundkeil vor Bissen gesichert. Die Lage im Magen ist dann richtig, wenn aus dem herabhängenden Magenschlauch Mageninhalt ausfließt oder eingeblasene Luft mit dem aufgelegten Stethoskop eindeutig und sicher über dem Magen zu hören ist. Gespült wird in kleinen Portionen (Einzelportion ca. 5 ml/kg KG), und zwar abwechselnd mit physiologischer Kochsalzlösung und Leitungswasser (körperwarm). Die erste Spülflüssigkeit wird asserviert für eine toxikologische Analyse.
Die Spülung wird so lange wiederholt, bis keine Beimengungen mehr sichtbar sind (Tabletten- oder Speisereste) – mindestens 10 und höchstens 60 Liter. Der letzten Spülflüssigkeit Aktivkohle beimischen; vor dem Herausziehen den Magenschlauch wegen der Aspirationsgefahr abklemmen.

Forcierte Diarrhö
Eine frühzeitige Darmentleerung, notfalls mittels Darmspülung über Sonden, ist neben der Magenspülung die wichtigste Entgiftungsmaßnahme, insbesondere bei Stoffen wie Psychopharmaka, bei denen eine sekundäre Giftelimination nicht möglich ist. Durch weitere Resorption des noch im Darm verbliebenen Giftes und/oder durch Reabsorption (zum Beispiel enterohepatischer Kreislauf) kann sich eine Vergiftung über mehrere Tage hinziehen. Deshalb sollten selbst bei Vergiftungsverdacht neben Aktivkohle stets 20–30 g grobkristallines Natriumsulfat-10-Hydrat (Glaubersalz) oder Sorbitol (30–50 g/200 ml Wasser) zur Förderung einer raschen und schonenden Darmentleerung verabreicht werden. Wasser und Salzverluste, insbesondere Kaliumverluste, müssen bilanziert und ausgeglichen werden.

Dekontamination von Haut oder Augen
Bei Kontamination der Haut mit Giftstoffen, die perkutan resorbiert werden, die betroffenen Stellen mit lauwarmem Wasser und Seife oder mit Netzmitteln abspülen (Schutzhandschuhe für den Helfer). Um eine transkutane Resorption zu verhindern, Haut mit Polyethylenglycol-400 (Lutrol) abtupfen.
Bei Exposition mit giftigen oder stark ätzenden Substanzen als Erstmaßnahme das betroffene Auge oder beide Augen möglichst lange mit warmem und möglichst mit fließendem Wasser bei offener Lidspalte spülen. Vor der Spülung die Augen mit einem Lokalanästhetikum (zum Beispiel Chibro-Kerakain Augentropfen) behandeln.

Maßnahmen nach Gasvergiftungen
Zu Gasvergiftungen durch Kohlenmonoxid (CO, Schwelbrände, Bergbau), Blausäure (HCN, Brände mit Polyurethanschaumstoffen) oder Reizgase (Brandgase) kommt es vorwiegend bei Bränden im Haushalt oder in Betrieben.
Wichtigste Maßnahme: Entfernung des Vergifteten aus dem kontaminierten Raum!

- gegebenenfalls Vorsichtsmaßnahmen, wie das Anlegen einer Gasmaske oder Anseilen
- mögliche Explosionsgefahr berücksichtigen
- den Vergifteten sitzend lagern, gegebenenfalls warm zudecken und mit Sauerstoff versorgen
- bei Gasen, wie Phosgen, Stickoxid oder Chlorgas, die nach Inhalation zu einem toxischen Lungenödem führen können, sofort lokal Glukokortikoide als Dosieraerosol (z. B. Becloturmant oder Pulmicort Dosier Aerosol) einsetzen
- bei Lungenödem entsprechende Maßnahmen ergreifen (Diuretika, Prednisolon, 1–2 g i. v.)

cave!
Schleimhautläsionen im Respirationstrakt sind Eintrittspforten für Superinfektionen und Pneumonien.

Sekundäre Giftelimination

Maßnahmen zur sekundären Giftelimination, wie forcierte Diurese, Hämodialyse oder Hämoperfusion, sind ausschließlich der Klinik vorbehalten; bei Lithium- oder Thalliumvergiftung können sie lebensrettend sein. Für einige Gifte besteht die Möglichkeit, durch Gabe eines Antidots, das resorbierte Gift durch Chelatbildung (zum Beispiel DMPS, EDTA, Deferoxamin) oder spezifische Antikörperbindung (Digitalis-Antitoxin) abzufangen und so die Elimination zu beschleunigen.

Forcierte Diurese

Die Steigerung der Diurese auf > 200 ml/h (3–5 ml/kg KG) durch Infusion größerer Flüssigkeitsmengen in Kombination mit Diuretika kann zur sekundären Giftelimination eingesetzt werden. Dies setzt jedoch voraus, daß das Gift und/oder seine aktiven Metaboliten zu einem erheblichen Anteil renal ausgeschieden werden und ihre tubuläre Resorption oder Sekretion durch Flußsteigerung oder durch pH-Veränderungen beeinflußt werden können. Klinisch relevant ist die alkalische Diurese zur Elimination von Salizylaten und einigen Barbituraten (z. B. Phenobarbital).

Durchführung
Strenge Bilanzkontrolle, klinische Überwachung (Kreislauf, zentraler Venendruck, Atmung) und Kontrolle des Elektrolyt- und Säure-Basen-Status sind bei der Durchführung einer forcierten Diurese obligatorisch. Zur Erzielung einer ausgeglichenen Flüssigkeitsbilanz kann Furosemid i. v. gegeben werden. Der Einsatz von Mannitol ist umstritten und im Regelfall überflüssig. Als Infusionslösung werden 0,9%ige Kochsalzlösung mit Kaliumzusatz nach Bedarf und 5%ige Glucoselösung im Wechsel im Verhältnis 1 : 1–3 : 1 verwendet. Der Urin kann durch intravenöse Natriumhydrogencarbonatgabe alkalisiert werden.

Kontraindikationen
- Herzinsuffizienz
- Hirnödem
- Lungenödem

In diesen Fällen sollte, ebenso wie bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininwert > 2,5 mg/dl), eine Hämodialyse oder eine kombinierte Behandlung mit Natriumhydrogencarbonat-Hämodialyse und Hämoperfusion vorgezogen werden, allerdings nur, wenn die Eigenschaften des Giftes (geringes Verteilungsvolumen, gesicherte Rückdiffusionskinetik) eine sekundäre Giftelimination ermöglichen.

Hämodialyse und Hämoperfusion

Extrakorporale Detoxikationsverfahren sollten eingesetzt werden, wenn sich aus Art und Schweregrad der Vergiftung und ihrer Folgen die klinische Indikation ergibt und die pharmakologischen Eigenschaften des Giftes eine effiziente Elimination ermöglichen.

Klinische Indikation
- lebensbedrohliche Vergiftung mit Ausfall der Vitalfunktionen
- Verschlechterung des klinischen Bildes trotz Ausschöpfen der konservativen Möglichkeiten
- Ausfall der natürlichen Eliminationswege wegen Leber-, Nieren-, oder Herzinsuffizienz (Schock!)
- Giftwirkung mit nicht beherrschbaren Spätfolgen durch hochtoxische Metaboliten (zum Beispiel Paraquat, Methanol)
- Begleitumstände, die eine konservative Therapie erschweren (Alter, Lungenerkrankungen)
- Sekundärschäden durch Giftwirkung (Elektrolytentgleisung, Laktatazidose, Niereninsuffizienz)

Pharmakologische Voraussetzung
- Verteilungsvolumen < 1 l/kg KG
- schnelle und reversible Gewebe-Plasma-Umverteilung
- extrakorporale Clearance ≥ endogene Clearance
- niedrige endogene Clearance
- Molmasse < 500 D, niedrige Proteinbindung, Wasserlöslichkeit (bei Hämodialyse)

- Adsorbierbarkeit an Kohle oder Kunstharz (bei Hämoperfusion)
- Reversibilität der Giftwirkung

Ausnahmen
- Frühphase einer sonst nicht beherrschbaren schweren Intoxikation (z. B. Paraquat) im Sinne einer Ultima ratio
- sehr frühe Vergiftungsphase, in der resorbiertes Gift vor Abstrom ins Gewebe durch Hämoperfusion aus dem Blut entfernt werden kann

Eine Effizienzkontrolle durch toxikologische Analyse ist immer anzustreben.

Kontraindikationen (relativ!)
- Schock
- Gerinnungsstörungen
- Thrombopenie

soweit sie nicht durch die Giftwirkung bedingt wird.

Die Hämoperfusion ist meist das effizientere Verfahren zur sekundären Giftelimination, da es weniger durch die Molekülgröße, die Proteinbindung oder die Wasserlöslichkeit der entsprechenden Substanzen eingeschränkt wird. Eine Kombination beider Verfahren bietet einerseits den Vorteil, das aufgenommene Gift zu entfernen, und andererseits die Möglichkeit, gleichzeitig Sekundärkomplikationen wie beispielsweise Elektrolytentgleisungen oder eine Azidose zu therapieren. Die Entgiftung durch Hämodialyse ist zum Beispiel für Lithium, Thallium, Methanol, Isopropanol, Salizylate oder Ethylenglycol gesichert, die Hämoperfusion hat sich zur Entgiftung z. B. von Barbituraten oder Theophyllin bewährt. Die Grenzen beider Verfahren liegen im hohen Verteilungsvolumen lipophiler Gifte. Im Einzelfall können bei den Giftinformationszentralen Angaben zur Effizienz erfragt werden.

Antidottherapie

Für einige Vergiftungen gibt es spezifische Antidote, Substanzen, die aufgenommene Gifte chemisch oder pharmakologisch inaktivieren (s. Tab. 14.7). Ihr Einsatz sollte von einer klaren Diagnose, die sich auf eine Identifizierung und Quantifizierung des Gifts stützt, abhängen, da die Antidote in der Regel selbst eine mehr oder minder ausgeprägte toxische Wirkung haben können.

Prinzipien
- Abfangen des Giftes im Blut (sekundäre Giftelimination)
  - Digitalis durch Digitalis-Antitoxin (BM)
  - Schwermetalle durch Komplexbildung (DMPS)
- Abziehen des Giftes von der Bindungsstelle
  - Alkylphosphate von der ChE durch ChE-Reaktivatoren (Obidoxim)
  - Zyanid von der Cytochromoxidase C durch MetHb-Bildner (4-DMAP)
- Verdrängen des Giftes von der Bindungsstelle (**cave:** evtl. Rebound durch unterschiedliche Kinetik von Gift und Antidot!)
  - Benzodiazepine durch Benzodiazepin-Antagonisten (Flumazenil)
  - Opioide durch Opioid-Antagonisten (Naloxon)
  - Anticholinergika durch ACh infolge AChE-Hemmung (Physostigmin, Pyridostigmin)
  - Cholinergika durch Anticholinergika (Atropin)
- Hemmung der Bildung toxischer Metaboliten durch Alkoholdehydrogenase-Hemmung
  - Ethylenglycol durch Ethanol
  - Methanol durch Ethanol
- Beschleunigung der metabolischen Entgiftung
  - Abfangen eines toxischen Metaboliten (Paracetamol: Acetylcystein)
  - Steigerung der körpereigenen Entgiftung (Zyanid: Thiosulfat → Rhodanid)

Psychiatrische Mitbehandlung bei Intoxikationen

Der Begriff „Intoxikation“ wird in der Psychiatrie wesentlich breiter verwendet als in der Toxikologie oder der somatischen Medizin. Während aus toxikologischer Sicht nur dann von einer Intoxikation gesprochen wird, wenn toxische Schwellenkonzentrationen überschritten werden, werden in der Psychiatrie auch nichttoxische Dosen von Substanzen, die eine verhaltensmodifizierende oder bewußtseinsverändernde Wirkung zeigen, als „Intoxikationen“ bezeichnet.
Es ist deshalb wichtig zu wissen, daß bei „Intoxikationen“ mit psychotropen Substanzen bereits Symptome als pathologisch angesehen werden, die bei Einnahme von noch nicht toxischen Dosierungen auftreten. So kann beispielsweise aus psychiatrischer Sicht bei einer Plasmakonzentration von 0,5 g/l (bei nicht vorhandener Toleranzentwicklung) bereits eine Alkoholintoxikation vorliegen, während eine Alkoholintoxikation aus toxikologischer Sicht erst ab 2–4 g/l einsetzt; ähnliches gilt für Intoxikationen mit Amphetaminen, Opiaten usw.
Bei Intoxikationen mit psychotropen Substanzen lassen sich prinzipiell zwei Motivationslagen unterscheiden:
- akzidentelle Intoxikationen, die beim Gebrauch psychotroper Substanzen auftreten, deren Wirkung gezielt gesucht wird. Dosisabhängig treten alle Stadien, von der leichten gewünschten Substanzwirkung bis hin zu schweren, potentiell tödlichen, primär aber nicht beabsichtigten, akzidentellen Vergiftungen ein.
- Intoxikationen, die in suizidaler oder homozidaler Handlung bzw. Absicht auftreten, mit dafür geeigneten oder ungeeigneten Substanzen, wobei primär eine Selbst- oder Fremdtötungsabsicht besteht.

Während bei legalen „Genußmitteln“ wie Alkohol oder illegalen Drogen wie Haschisch und LSD eher Intoxikationen der gewünschten oder akzidentellen Form vorkommen, finden sich bei Intoxikationen mit Barbituraten, Antidepressiva oder Benzodiazepinen häufig primär suizidale Handlungen. Diese unterschiedlichen Motivationslagen erfordern ein differenziertes ärztliches Vorgehen.
Eine vital nicht gefährdende Intoxikation, zum Beispiel mit Benzodiazepinen, die aber in suizidaler Absicht erfolgte, erfordert zwingend eine intensive Überwachung während der Akutbehandlung und eine Nachsorge nach Abklingen der akuten Intoxikation, während eine potentiell tödliche, aber akzidentelle Alkoholintoxikation eines Nichtalkoholikers nach Abschluß der Detoxikation meist keiner weiteren Behandlung bedarf.
Besonders problematisch in dieser Hinsicht sind Intoxikationen im akzidentellen-parasuizidalen-suizidalen Übergangsbereich, beispielsweise bei Opiatabhängigen mit Opiaten oder bei depressiven Patienten mit Antidepressiva. Hier kommt es gelegentlich zu potentiell tödlichen Überdosierungen ohne primär suizidale Absicht, aber mit parasuizidaler Inkaufnahme einer Todesfolge, wobei die Intoxikationen im Nachhinein dann oft als akzidentell dargestellt werden.
Die Differentialdiagnose der zur Intoxikation führenden Handlung kann dem Notarzt oder dem akut behandelnden

Tab. 14.7 **Anwendung und Dosierung gebräuchlicher Antidote (Stand Rote Liste 1998)**
Einzelheiten zu Dosierung, unerwünschten Wirkungen, Wechselwirkungen oder Kontraindikationen siehe Rote Liste oder Gebrauchs- und Fachinformationen.

Arznei-/Giftstoff	Antidot	Dosierung
Alkylphosphat-Insektizide	Atropin (Atropinsulfat) Obidoximchlorid (Toxogonin)	initial 5–10–100 mg i. v. bis zum Verschwinden der Vagussymptomatik, eventuell wiederholen nach Atropingabe: 1 Amp. Toxogonin langsam i. v. in 2 h-Abstand 1–2 mal wiederholen
Atropin (Tollkirsche)	Physostigmin (Anticholium)	initial 2 mg i. v. evtl. alle 20 min wiederholen bei Tachyarrhythmie Propranolol
Amanitin (Knollenblätterpilz)	Silibinin (Legalon SIL)	Tagesdosis 20 mg/kg KG verteilt auf 4 Infusionen über 2 h
Antikoagulanzien	Phytomenadion (Vitamin K_1) (Konakion MM)	1–10 mg i. v.
Benzodiazepine	Flumazenil (Anexate)	initial 0,2 mg i. v. evtl. 2. Dosis von 0,1 mg, wenn Bewußtlosigkeit anhält maximale Gesamtdosis 1 mg
Carbamat- Insektizide	Atropin **cave:** Obidoxim kontraindiziert!	initial 5–10–100 mg i. v. bis zum Verschwinden der Vagussymptomatik, evtl. wiederholen
Digitalis-Präparate Digitoxin	Digitalis-Antitoxin (Digitalis-Antidot BM) Colestyramin (Quantalan)	bis 6 Inj.-Flaschen Antidot BM i. v. oral 3 x 8 g/d
Eisen	Deferoxamin (Desferal)	bei akuter Vergiftung: nach Magenspülung: 5–10 g oral parenteral als Infusion: 0,5–1 g/100 ml in einer 5 %igen Glukoselösung durchschnittliche Tagesdosis bei Infusion 1–4 g/12 h
	Kalziumtrinatriumpentetat (Ditripentat-Heyl)	1 Amp/d über 1–2 h als Infusion
Ethylenglycol	Ethanol	initial 0,5 g/kg KG bis 1–1,2 g/l (‰) im Plasma
Methämoglobinbildner (Aniline, Chlorate, Nitrite, Nitrate)	Toloniumchlorid (Toluidinblau)	bei Met-Hb >30–40 %: 2–4 mg/kg KG, evtl. wiederholen nach 30 min
Methanol	Ethanol	initial 0,5 g/kg KG bis 1–1,2 g/l (‰) im Plasma
Morphin/Opioide	Naloxon (Narcanti u. a.)	initial 0,4–2 mg/kg alle 20 min bis zu 3 Gaben i. v., Maximaldosis 10 mg
Neuroleptika, bei Störung der Extrapyramidalmotorik	Biperiden (Akineton)	2,5–5 mg i.m. oder langsam i. v.
Paracetamol	N-Acetylcystein (Fluimucil-Lösung) (Fluimucil)	nach folgendem Schema infundieren: in 15 min 150 mg/kg KG in 200 ml Glukose-Lsg. (5 %) dann in 4 h 50 mg/kg KG in 500 ml Glukose-Lsg. (5 %) dann in 16 h 100 mg/kg KG in 1000 ml Glukose-Lsg. (5 %).
Quecksilber u. a. Schwermetalle	DMPS (Dimaval-Kaps. u.a, DMPS-Heyl Amp.)	initial 2 Kaps. danach 3 x 1 Kaps./d Dosierung nach Schweregrad Maximaldosis 1–2 g
Schaumbildner (Spül- oder Waschmittel)	Dimeticon (sab simplex)	oral bis 4 ml
Schwermetalle (Blei, Chrom, Kupfer u. a.)	Natriumkalziumedetat (Calcium-Vitis)	10–20 mg/kg KG/d über 3 Tage ggf. nach Intervall von 3 Tagen wiederholen
Thallium	Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) (Berliner Blau) (Antidotum Thallii Heyl)	6–40 Tabl. (3–20 g) über 24 h verteilen
Zyanid	4-Dimethylaminophenol (4-DMAP)	3–4 mg/kg KG i. v., mit möglichst viel aspiriertem Blut mischen
	danach Gabe von Natriumthiosulfat 10 %	anschließend 50–100 mg Natriumthiosulfat/kg KG

Arzt auf der Intensivstation in der Regel nicht zugemutet werden. Daher sollten, wenn nicht eindeutige Umstände eine andere Annahme erlauben und ein Fremdverschulden ausgeschlossen werden kann, alle Intoxikationen zunächst als suizidale Handlung angesehen werden. Die Patienten sollten daher – unabhängig vom Ausmaß der vitalen Bedrohung – während der gesamten stationären Behandlung unter Beobachtung bleiben, da nicht selten von schwerst suizidalen Patienten noch während der stationären Behandlung ein erneuter Suizidversuch unternommen wird. Deshalb sollte so früh wie möglich, bzw. sobald es der Bewußtseinszustand des Patienten erlaubt, ein Psychiater hinzugezogen werden, der nicht nur das Vorliegen einer suizidalen Motivation bei dem zur Intoxikation führenden Verhalten, sondern auch ein weiterbestehendes Suizidrisiko abschätzen kann. Daneben können eine eventuell bestehende psychiatrische Grunderkrankung erkannt oder die frühe postsuizidale Phase bereits therapeutisch genutzt und die Weichen für weitere therapeutische Maßnahmen frühzeitig gestellt werden.

SERVICE Vergiftungen

Notfallkoffer zur Vergiftungsbehandlung

In der folgenden Zusammenstellung sind Handelspräparate nur beispielhaft aufgelistet; es können jederzeit analoge Präparate anderer Hersteller verwendet werden.

Instrumentarium
1 Güdeltubus
(jeweils für Erwachsene und Kinder)
1 Mundkeil oder Beißring
1 Beatmungsbeutel mit Maske
(jeweils für Erwachsene und Kinder)
1 Laryngoskop
2 Tuben Nr. 7, 24
(jeweils für Erwachsene und Kinder)
1 Intubationsbesteck
(jeweils für Erwachsene und Kinder)
1 Magenschlauch 18, 12 mm
(jeweils für Erwachsene und Kinder)
1 Trichter
1 Stethoskop
1 Stauschlauch
1 Blutdruckmeßgerät
2 Blasenkatheter
2 Absaugkatheter
2 Infusionsbestecke
1 Paar OP-Handschuhe
1 Schere
1 Pinzette
2 Klemmen
1 Einmalskalpell
1 Taschenlampe
1 Aluminiumfolie
1 pH-Papier

Verbands- und Injektionsmaterial
1 Rolle Leukoplast, schmal und breit
5 Alkoholtupfer
2 Spritzen, jeweils mit 2, 5, 10, 20 ml
10 Kanülen, jeweils Nr. 18, 12, 1
5 Venenverweilkanülen (Butterfly)
2 Braunülen 0,5 (Braun Melsungen)
5 Kompressen
5 Mullbinden
1 Asservatflasche
1 Arterienbinde

Arzneimittel zur oralen und äußeren Anwendung
20 Akineton-Tabletten
50 g Aktivkohle
1 Beclotumant Dosier-Aerosol
1 Chibro-Keracain-Augentropfen
20 Dimaval-Kapseln
1 Isogutt-Augentropfen
100 ml Macrogol
50 g Natriumsulfat-10-Hydrat (Glaubersalz)
1 Nitrolingual-Spray 0,4
120 ml sab simplex-Suspension
1 Flasche Sirupus Ipecacuanhae
1 Xylocain Spray

Arzneimittel zur parenteralen Anwendung
2 Amp. Akineton (1 ml, 5 mg Biperiden)
2 Amp. Alkohol-Konzentrat 95% Braun (20 ml, 95% Ethanol)
2 Amp. Alupent (1 ml, 0,5 mg Orciprenalin)
2 Amp. Anexate (5 ml, 0,5 mg Flumazenil)
2 Amp. Anticholium (5 ml, 2 mg Physostigminsalizylat)
2 Amp. Apomorphin (1 ml, 10 mg Apomorphin-HCl)
2 Amp. Atropinsulfat-100 (10 ml, 100 mg Atropinsulfat)
2 Amp. Atropin Thilo (10 ml, 50 mg Atropinsulfat)
2 Amp. Buscopan (1 ml, 20 mg Butylscopolamin-Br)
2 Amp. Calcium-Sandoz (10 ml 20%iges Kalziumgluconat)
1 Amp. Desferal (5 ml, 500 mg Desferoxaminmesilat)
2 Amp. 4-DMAP (5 ml, 0,25 g 4-Dimethylaminophenol-HCl)
2 Amp. Dopamin-Giulini (10 ml, 50 mg Dopamin)
2 Amp. Euphyllin (1 ml, 200 mg Theophyllin)
2 Amp. Fortral (30 mg Pentazocin)
2 Amp. Haldol-Janssen (1 ml, 5 mg Haloperidol)
2 Amp. Lanitop (0,2 mg Metildigoxin) Boehringer Mannheim
2 Amp. Lasix 20 mg (2 ml, 20 mg Furosemid)
2 Amp. Lysthenon 2% (5 ml, 110 mg Suxamethonium-Chlorid)
2 Amp. Narcanti (1 ml, 0,4 mg Naloxon-HCl)
2 Amp. Natriumchlorid (10 ml, 0,9%)
2 Amp. Natriumthiosulfat 10% (10 ml, 1 g Natriumthiosulfat)
2 Amp. Psyquil 20 mg (1 ml, 20 mg Triflupromazin-HCl)
2 Amp. Solu-Decortin H 250 (1 ml, 250 mg Prednisolon)
2 Amp. Suprarenin (1 ml, 1,2 mg Adrenalin) 1 : 1000
1 Amp. Toluidinblau (10 ml, 300 mg Tolonium-Cl)
1 Amp. Toxogonin (1 ml, 0,25 g Obidoxim-Cl)
3 Amp. Valium 10 (2 ml, 10 mg Diazepam)
2 Amp. Volon A solubile (1 ml, 40 mg Triamcinolon)
2 Amp. Xylocain 2% (1 ml, 20 mg Lidocain)

Infusionen
500 ml Jonosteril-G
250 ml Plasmasteril
250 ml Glucose 5%
5 Amp. Natriumhydrogencarbonat-Lösung 8,4% je 20 ml

Formulare
1 Notizblock
1 Rezeptblock
1 Block AU-Bescheinigungen
1 Totenbescheinigung
1 Apothekenkalender
1 Taxiheft
2 Bücher Abrechnungsscheine

Informationszentren für Vergiftungsfälle in der Bundesrepublik Deutschland

Zentren mit durchgehendem 24-Stunden-Dienst (alphabetisch nach Städtenamen)

13353 Berlin
Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Humboldt-Universität Berlin, Station 43b, (Internist. Intensivstation), Augustenburger Platz 1, Tel 030/450-53555, Fax 030/450-53909

Fortsetzung

14059 Berlin
Beratungsstelle für Vergiftungserscheinungen und Embryonaltoxikologie (ITOX im BBGes), Spandauer Damm 130, Tel 030/19240, Fax 030/30686721

53113 Bonn
Informationszentrale gegen Vergiftungen, Zentrum für Kinderheilkunde der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Adenauerallee 119, Tel 0228/287-3211, Fax 0228/287-3314

99089 Erfurt
Gemeinsames Giftinformationszentrum der Länder Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen, Nordhäuser Str. 74, Tel 0361/73073-0, Fax 0361/73073-17

79106 Freiburg
Informationszentrale für Vergiftungen, Universitäts-Kinderklinik, Mathildenstr. 1, Tel 0761/19240, Fax 0761/2 70 44 57

37075 Göttingen
Giftinformationszentrum (GIZ)-Nord, Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie, Robert-Koch-Str. 40, Tel 0551/19240, Fax 0551/3831881

66421 Homburg/Saar
Universitätskliniken, Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin, Tel 06841/19240, Fax 06841/168314

55131 Mainz
Beratungsstelle bei Vergiftungen, Klinische Toxikologie, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes-Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, Tel 06131/19240, Fax 06131/232469

81675 München
Giftnotruf München, Toxikologische Abt. d. II. Medizinischen Klinik rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, Tel 089/19240, Fax 089/4140-2467

90419 Nürnberg
II. Medizinische Klinik des Städtischen Klinikums, Toxikologische Intensivstation, Flurstr. 17, Tel 0911/398-2451, Fax 0911/398-2205

Giftinformationszentrum Österreichs

1090 Wien
Vergiftungsinformationszentrale, Allgemeines Krankenhaus, Währinger Gürtel 18-20, Tel 0043/1/4064343

Giftinformationszentrum der Schweiz

8030 Zürich
Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Klosbachstr. 107, Tel 0041/1/251-5151, Fax 0041/1/252-8833
Anschriften und Telefonnummern weiterer europäischer Giftinformationszentralen siehe Anhang „Rote Liste".

Notfalldepots der Apothekerkammern für Sera und Antidota

Anschriften und Telefonnummern siehe Anhang „Rote Liste".

Literatur

Albrecht K: Intensivtherapie akuter Vergiftungen. Ullstein Mosby, Wiesbaden 1997

Bresinsky A., H. Besl: Giftpilze. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1985

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg): Diagnostische Leitlinien, Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Verlag Hans Huber, Bern 1991

Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J: Ellenhorn's Medical Toxicology. Williams and Wilkins, Baltimore 1997

Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 7. Aufl. Spektrum-Verlag, Heidelberg 1996

Frohne D, Pfänder HJ: Giftpflanzen. 4. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1997

Haddad LM, Winchester FJ: Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 2nd ed. W.B. Saunders, Philadelphia 1990

Leikin JB, Paloucek FP: Poisoning & Toxicology Handbood. 2nd ed. LexiComp, Hudson 1997

Maurer HH, Heinz G, Stelzer K: Vergiftungen. In: Loch FC, Knuth P: Notfallmedizin nach Leitsymptomen. 3. Aufl. Dtsch. Ärzteverlag, Köln 1995

Mebs D: Gifte im Riff. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1989

Mebs D: Gifttiere. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1992

Mühlendahl KE, Oberdisse U, Bunjes R, Ritter S: Vergiftungen im Kindesalter. 3. Aufl. Enke, Stuttgart 1995

Pfleger K, Maurer HH, Weber A: Mass Spectral and GC Data of Drugs, Poisons, Pesticides, Pollutants and Their Metabolites, Part 1. 2nd ed. VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim 1992

Roth L, Daunderer M, Korman KK: Giftpflanzen – Pflanzengifte. Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg-München 1984

Schäfer SG, Maurer HH: Erkennen und Behandeln von Vergiftungen. Bibliographisches Institut, Mannheim 1993

Viccellio P: Handbook of Medical Toxicology. Little and Brown, Boston 1993

Wirth W, Gloxhuber C: Toxikologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1994

Zeitschriften

Amrein R, Leishman B, Bentzinger C, Roncari G: Flumazenil in Benzodiazepine Antagonism. Action and Clinical use in Intoxications and Anaesthesiology. Med Toxicol 2 (1987) 411–429

Fahron G, Köppel C: Trends in der Diagnostik und Therapie von Vergiftungen Intensivmed 32 (1995) 86–98

Henreting FM, Selbst SM, Forrest C, Kearney TK, Orel H: Repeated acetaminophen overdosing causing hepatotoxicity in children. Clin Pediatrics 28 (1989) 525–528

Köppel C, Tenczer J: Die Bedeutung des chemisch-toxikologischen Screenings bei akuten Intoxikationen. Intensivmed 25 (1988) 289–293

Kulig K: Initial Management of ingestions of toxic substances. N Engl J Med 326 (1992) 1677–1681

Maurer HH: Systematic Toxicological Analysis of Drugs by GC-MS. J Chromatogr 580 (1992) 3–41

Neuvones PJ, Olkkola KT: Oral Activated Charcoal in the Treatment of Intoxications. Role of Single and Repeated Doses. Med Toxicol 3 (1988) 33–58

Pearigen PD, Benowitz NL: Poisoning due to Calcium antagonists. Experience with Verapamil, Diltiazem and Nifedipine. Drug Safety 6 (1991) 408–430

Prischl F, Donner A, Grimm G, Smetana R, Hruby K: Value of Flumazenil in Benzodiazepine Self-Poisoning. Med Toxicol 3 (1988) 334–339

Scheurlen C, Spannbrucker N, Spengler U, Zachoval U, Schulte-Witte H, Brensing K-A, Sauerbruch T: Amanita phalloides intoxications in a family of russian immigrants. Z Gastroenterol 32 (1994) 399–404

Zilker T, Clarmann MV: Knollenblätterpilz-Vergiftungen. Dtsch Ärzteblatt 85 (1988) B-1804–1808

Toxikologische Datenbanken, die online oder auf CD-ROM zur Verfügung stehen

Poisindex
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
Monographien zur Diagnose und Behandlung von Vergiftungen.

Martindale
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
4700 Monographien zur Pharmakodynamik und -kinetik wichtiger Arzneistoffe.

Drugdex
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
1400 Monographien zur Pharmakodynamik und -kinetik wichtiger Arzneistoffe.

Fortsetzung

Rote Liste
Editio Cantor, Aulendorf
Arzneimittelliste des BPI.

Fachinfo
Editio Cantor, Aulendorf
Monographien zu Arzneimitteln, entsprechend den Fachinformationen der Hersteller.

ABDA-Datenbank
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Eschborn
U. a. Monographien über Arzneimittelinteraktionen.

Römpp
Thieme, Stuttgart
Lexikon der Chemie mit ausführlichen Detailinformationen.

Merck-Sicherheitsdatenblätter
Merck, Darmstadt
Monographien zu Gefahrstoffen.

BGVV-Datei
nur in Giftinformationszentren verfügbar
Monographien zu Inhalt, Wirkung und Toxizität von Industrieprodukten sowie zur Therapie bei Vergiftungen.

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Junghanss T, Bodio M: Notfall-Handbuch Gifttiere, Diagnose, Therapie, Biologie. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-100111-X

Symptomatik, Diagnostik, Differentialdiagnose und Therapie der wichtigsten Vergiftungen

(Arzneimittel, Rauschgifte, Insektizide, Herbizide, Haushalts- und Industriechemikalien, pflanzliche Giftstoffe)

Verwendete Abkürzungen
ABC: Notfall-ABC, **C/L:** Carbo medicinalis/laxans, **CL** (l/h): Clearance, **Cp:** Plasmakonzentration, **FD:** forcierte Diurese, **HD:** Hämodialyse, **HP:** Hämoperfusion, **MS:** Magenspülung, **PB** (%): (Plasma-)Proteinbindung, **VD** (l/kg): Verteilungsvolumen

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
Alkohol – Ethanol	**Foetor alcoholicus** **cave:** nicht bei allen Alkoholika! *ZNS-Wirkung abhängig von Plasmakonzentration (Cp)* Grobe Orientierungswerte bei „Nicht-Alkoholikern“ • *Cp < 0,5 g/l („Promille“)* Redseligkeit, Euphorie, Enthemmung, Reflexsteigerung • *Cp 0,5-2 g/l („Promille“)* vermindertes Reaktionsvermögen, Störung des Gleichgewichts, Ataxie, Dysarthrie, abgeschwächte Reflexe, Desorientierung • *Cp 2-4 g/l („Promille“)* Erbrechen (Aspirationsgefahr!), Harn- und Stuhlinkontinenz, Somnolenz bis Bewußtlosigkeit, Abnahme der Schmerzempfindung, Verlust des Steh- und Gehvermögens • *Cp ≥ ca. 4 g/l („Promille“)* Bewußtlosigkeit, Koma, Analgesie, Areflexie, Hypothermie durch Dilatation der Hautgefäße, Atemstillstand, Herz-Kreislauf-Versagen **cave:** Bei Alkoholikern führen Cp < 3 g/l oft nur zu geringer Auffälligkeit!	• ABC, MS, C/L insbesondere bei Mischintoxikationen • Wärmezufuhr bei Unterkühlung • Glukose bei Hypoglykämie • Ausgleich einer metabolischen Azidose • HD bei sehr schwerer beatmungspflichtiger Vergiftung • Thiamin (Vitamin B1), bei Alkoholikern zur Prophylaxe einer Wernicke-Enzephalopathie z. B. 50 mg i.m. oder i.v., dann 100 mg/d oral
! Sturztrunk einer Flasche Schnaps kann tödlich enden (5 g/l)! *! Bei rechtzeitiger Behandlung werden auch Vergiftungen von über 6 g/l überlebt.*	*Berechnung der maximalen Ethanol-Plasmakonzentration:* $Cp\ (g/l) = \frac{\text{aufgen. Ethanolmenge (g)}}{\text{KG (kg)} \times V_D\ (l/kg)}$ aufgenommene Ethanolmenge (g) = getrunkenes Volumen (ml) × Ethanol Konz. (Vol. %) × 0,008 V_D = 0,55–0,68 l/kg, abhängig vom Körperfettanteil *Abnahme der Plasmakonzentration:* ca. 0,1 g/l pro Stunde, unter Infusionsbehandlung bis zu 0,3 g/l pro Stunde	**cave:** Bei Alkoholikern evtl. Delir nach Entgiftung! Kein Clomethiazol geben (Potenzierung der alkoholischen Wirkung)
	sorgfältige Untersuchung auf Frakturen und Hämatome häufig Stürze!, Gerinnungsstörungen bei Alkoholikern **Differentialdiagnose:** Schädel-Hirn-Trauma, Apoplex, intrakranielle Blutung, epileptischer Anfall, urämisches, hepatisches oder diabetisches Koma, hypoglykämischer Schock, Enzephalitis; Vergiftung mit anderen Lösemitteln, Kohlenmonoxid, Antiepileptika, Psychopharmaka, Opioiden, häufig Mischintoxikationen (vor allem mit Benzodiazepinen) Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
■ **Alkylphosphat-Insektizide** (irreversibler Cholinesterasehemmer) – E-605 – Parathion – Demeton ! *Blaue Warnfarbe im Erbrochenen? – Typischer Geruch?* ! **cave:** *Bei Intoxikationen mit Carbamat-Insektiziden (auch Dimethoat) ist kontraindiziert!*	Die Symptomatik erklärt sich durch eine Dauerstimulation der N- und M- Cholinozeptoren, weil Acetylcholin nicht abgebaut wird. • **Pupillen maximal eng**, Angst, Unruhe, Erregung • **erhöhte Bronchialsekretion** Bronchospasmus, Lungenödem • erhöhte Sekretion der Tränen-, Speichel- und Schweißdrüsen • abdominale Krämpfe, Diarrhö • **fibrilläre Zuckungen**, Krämpfe, **Atemlähmung, Koma** • Bradykardie, AV-Blockierung, Herz-Kreislaufstillstand *Zusätzliche klinische Diagnostik* • Röntgen-Thorax (Pneumonie durch organische Lösemittel der Alkylphosphate) *Klinisch-chemische Untersuchung* • Serum-Cholinesteraseaktivität (über Tage stark erniedrigt? – DD: Hepatitis, Leberzirrhose, Malnutrion, genetisch bedingter Cholinesterasemangel) • Elektrolyte, Blutzucker, Leber- und Nierenwerte • Blutgase, Säure-Basen-Status (Atemfunktionsstörung durch Muskelschwäche, ZNS-Depression, Bronchospasmus) **Differentialdiagnose:** Carbamat-, Pilz- (Trichterling, Rißpilz), Nikotinvergiftung; Miosis auch bei Stammhirnblutung, Vergiftungen mit Opiaten, Clonidin oder Hypnotika Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• ABC, ggf. sauerstoffangereicherte Beatmung • kontaminierte Kleider ausziehen, Haut dekontaminieren • Atropin initial 2–3 mg i. v./15 min, danach Langzeittherapie beginnend mit 2–4 mg/h (je nach Vergiftungssymptomatik) • Kontrollparameter: Bronchialsekretion, nicht Pupillenreaktion! • MS (Mageninhalt blau?) C/L (ggf. mehrfach) • Frühphase (< 24 h) Obidoxim (Toxogonin) 250 mg i. v., frühestens 10 min nach Atropininjektion! • Diazepam oder Phenobarbital bei zerebralen Krämpfen (Beatmungsmöglichkeit sichern!)
■ **Amphetamin** – „Speed" – Metamphetamin – Etilamfetamin PB: 20 % VD: 4 l/kg HWZ: 4–9 h	Intoxikationserscheinungen ca. 1 h nach oraler Einnahme, aber wenige Sekunden nach i. v.-Applikation. Ausgeprägte **Toleranzentwicklung**: Bei erster Amphetamin-Einnahme schwerste, u. U. tödliche Intoxikation ab ca. 120 mg; bei chronischer Einnahme werden Tagesdosen von über 1000 mg toleriert. • wellenartige Gesichtsrötung und Gesichtsblässe, Zyanose, Temperaturanstieg, Kopfschmerzen, Tachykardie, Palpitationen, ausgeprägte Hypertonie (Gefahr einer Hirnblutung!), Übelkeit, Erbrechen, Zähneknirschen, Atemnot, Tremor, Ataxie, sensorische Störungen • *psychopathologisch:* Bewegungsunruhe, Gereiztheit, Logorrhoe, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Feindseligkeit, Angst bis zur Panik; bei i. v.-Applikation meist Euphorie, Libidosteigerung, visuelle und taktile Halluzinationen, paranoide Denkinhalte • *schwere Intoxikation:* Herzstillstand, Herzinfarkt; neurologische Symptome von Zuckungen über tetanische Anfälle bis zu zerebralen Krämpfen, Koma Tod nach Hyperpyrexie, zerebralen Krämpfen und kardiovaskulärem Schock, bei Mißbrauch Gefahr der psychischen Abhängigkeit – **„Amphetamin-Typ"** *Anamnese* • werden Rauschdrogen oder Medikamente eingenommen? • welche Drogen oder Medikamente waren oder sind im Haus? • Probleme mit dem Körpergewicht? (Appetitzügler?) • Leistungssportler? (Dopingmittel?) *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG-Differenzierung der Arrhythmie • Monitorüberwachung und Blutdruckkontrolle • Laborwerte, EEG usw. **Differentialdiagnose:** Konsum von Kokain, Designerdrogen vom Ecstasy-Typ, Sympathomimetika (Symptomatik abhängig von der Rezeptorenselektivität; gezielte Therapie mit entsprechenden selektiven Adrenozeptorenblockern), beginnende Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis bzw. beginnende Manie Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	Amphetaminintoxikationen klingen meist spontan ab, stationäre Beobachtung ist meist ausreichend • ABC, ggf. MS, C/L bei lebensbedrohlicher Überdosierung • Kalziumantagonisten, z. B. Nifedipin, und Betablocker, z. B. Propranolol, bei hyperdynamischer Kreislaufdysregulation • Benzodiazepine bei starker Unruhe oder Krämpfen, z. B. Diazepam • Neuroleptika bei psychotischer Symptomatik, z. B. Haloperidol • **cave:** Keine saure FD (Risiko einer Hyperkaliämie und Verschlechterung der Nierenfunktion bei begleitender Rhabdomyolyse)

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
■ **Antidepressiva,** – trizyklische PB: hoch VD: sehr groß HWZ: 6–20 h, manche > 20 h *! Antidepressiva gehören zu den toxischsten Psychopharmaka. Der 1- bis 2- Wochen-Vorrat (2 g oder weniger) kann eine tödliche Dosis enthalten.* *! Der Verdacht einer Lithium-Intoxikation muß dem toxikologischen Labor mitgeteilt werden, da Lithium bei den üblichen toxikologischen Screening-Verfahren für organische Arznei- und Giftstoffe nicht erfaßt wird.*	Antidepressiva hemmen den präsynaptischen Reuptake von Noradrenalin und Serotonin, vermindern die Rezeptorempfindlichkeit für α1-adrenerge, M-cholinerge und H_1-histaminerge Substanzen und führen zu chinidinähnlichen Membraneffekten am Herzen (QRS-Verbreiterung und negative Inotrophie). • nervöse Übererregbarkeit, Halluzinationen • Somnolenz, Bewußtlosigkeit, Koma • myoklonische Zuckungen, Krämpfe • unregelmäßige Atmung, Ateminsuffizienz, Apnoe • Pupillen eng (zentrale Erregung) oder weit (anticholinerge Wirkung) • trockene Haut, trockener Mund, Obstipation • Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG-Differenzierung der Arrhythmie (QRS-Verbreiterung?) • Monitorkontrolle (ggf. über mehrere Tage!) • Laborwerte, EEG (Epilepsie?) **Differentialdiagnose:** anticholinerge Symptomatik auch bei Überdosierungen von Atropin, Scopolamin, Spasmolytika, Antihistaminika, Parkinsonmittel, Neuroleptika Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• ABC • Diazepam bei Krämpfen, 5-10 mg i. v. • MS, C/L wegen der anticholinergen Wirkung auch noch viele Stunden nach Aufnahme obligatorisch! • frühzeitige forcierte Diarrhö (essentiell für Therapieerfolg) • FD, HD, HP ineffektiv! • fraktionierte Natrium-hydrogenkarbonat-Infusion bei Azidose bis zum pH-Ausgleich **cave:** Bei Alkalisierung verringerte Elimination! • Lidocain bei ventrikulären Rhythmusstörungen, Bikarbonat! • evtl. Physostigmin-Injektion unter EKG-Kontrolle (evtl. unter Herzschrittmacherschutz) bei ausgeprägtem anticholinergem Syndrom, ca. alle 20 min 2 mg i. v. bei Erw. oder 0,5–1 mg i. v. bei Kindern (verzögerter Wirkungseintritt!) Physostigmingabe ist umstritten da die ventrikulären Rhythmusstörungen nicht auf anticholinergem, sondern auf chinidinähnlichem Effekt beruhen!
■ **Antidiabetika,** – orale PB: > 96 % VD: < 0,3 l/kg HWZ: 12–15 h (neuere kürzere HWZ als ältere) *! Bei jeder unklaren Bewußtlosigkeit ist der Blutzucker zu bestimmen!*	• Übelkeit, Erbrechen, evtl. Durchfall • Schweißausbruch, Kaltschweißigkeit • Unruhe, Zittern, Hypoglykämie, Laktazidose • Krampfanfälle • Somnolenz bis Bewußlosigkeit	• ABC, MS, C/L • Glukose • Natriumhydrogenkarbonat zum Ausgleich der Laktazidose
■ **Antihistaminika** – H_1-Blocker PB: hoch VD: groß HWZ: 2–10 h *! **cave:** Antihistaminika-Intoxikationen v. a. Kleinkinder sind sehr gefährdet (wenige Tabletten können – ohne Therapie – zum Tode führen)* *! Die nicht verschreibungspflichtigen „Hypnotika" Diphenhydramin und Doxylamin sind Antihistaminika mit entsprechender Vergiftungssymptomatik.*	Klassische Antihistaminika können insbesondere bei höherer Dosierung auch die M-Cholinozeptoren blockieren, so daß ein anticholinerges Syndrom resultiert. Dosisabhängige ZNS-Wirkung (Sedierung oder Exzitation). • Somnolenz, Bewußtlosigkeit, Koma • Halluzinationen, Orientierungsstörungen, Koordinationsstörungen, Krämpfe • Mundtrockenheit, Rötung des Gesichts, Fieber • Mydriasis, Tachykardie, Magen-, Darm-, Blasenatonie • Herz-Kreislaufstillstand *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG-Differenzierung der Arrhythmie • Laborwerte, EEG usw. **Differentialdiagnose:** delirante Syndrome, insbesondere Alkoholentzugsdelir. Anticholinerge Symptomatik auch bei Überdosierungen von Atropin, Scopolamin, Spasmolytika, Antihistaminika, Parkinsonmittel, Neuroleptika. Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• ABC • Diazepam bei Krämpfen 5–10 mg i. v. • MS mit gleitfähigem Schlauch (wegen der anticholinergen Wirkung noch viele Stunden nach Aufnahme obligatorisch!) • frühzeitige forcierte Diarrhö (essentiell für Therapieerfolg) • FD, HD, HP ineffektiv! • evtl. Physostigmin-Injektion unter EKG-Kontrolle, ca. alle 20 min 2 mg i. v. bei Erw. oder 0,5–1 mg i. v. bei Kindern (verzögerter Wirkungseintritt!) • Kühlung mit feuchten Tüchern bei Hyperthermie • β-Blocker bei supraventrikulärer Tachykardie, z. B. Propranolol • Lidocain bei ventrikulärer Tachyarrhythmie

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
Antikoagulanzien – Cumarinvergiftung – Rattengift PB: ~ 100 % VD: ≤ 1 l/kg HWZ: lang bis sehr lang *! Manche Rattengifte haben extrem lange Plasmaeliminationshalbwertszeiten!* *! Bei Blutungsneigung an eine Überdosierung mit Antikoagulanzien denken!* *!* **cave:** *Bei Überdosierung unter Langzeittherapie mit Antikoagulanzien treten die Symptome früher auf.*	Antikoagulanzien: vom Cumarintyp (Therapeutika: Phenprocoumon, Warfarin oder Rodentizide: Chlorphacinon, Cumatetralyl, Pyranocumarin) hemmen als Vitamin K1-Antagonisten die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (Prothrombinkomplex) in der Leber. Symptome treten nach Verbrauch der Faktoren auf (Faktor VII: kürzeste HWZ mit 6 h). • **Blutungsneigung** (evtl. subkutane und/oder gastrointestinale Blutungen, Nasenbluten, Konjunktivalblutungen, Hämaturie) v. a. bei bestehender Leberschädigung **cave:** Aspirationsgefahr durch erbrochenes Blut bei diffusen Magenblutungen • Verstärkung der Blutungsneigung durch Medikamente (Cimetidin, Allopurinol, Trimethoprim, Sulfamethoxazol, Phenylbutazon usw.) • verzögerter Wirkungseintritt (8–24 h nach einmaliger Einnahme) **Quickwert anfangs normal**, erst später extrem erniedrigt • schwere Intoxikation: kurzzeitige Leber- und Nierenfunktionsstörungen • bei Verwirrtheitszuständen und Bewußtlosigkeit an intrazerebrale Blutung denken! *Anamnese* • werden Antikoagulanzien eingenommen? • wurde Begleitmedikation geändert? (Interaktionen?) • ist Rattengift im Haus? • subkutane Blutungen? *Klinisch-chemische Untersuchung* • Blutbild mit Thrombozyten, Elektrolyte, Säure-Basen-Status • Bestimmung der Gerinnungsfaktoren und des Quickwertes (bei stationärer Aufnahme, 6–8 h später, evtl. später weitere Kontrollen) Faktoren II, VII, IX und X (V, s. DD) erniedrigt? Quickwert erniedrigt? • Leber- und Nierenwerte **Differentialdiagnose**: Blutungsneigung bei Thrombopenie, hämolytisch-urämisches Syndrom, Verbrauchskoagulopathie (Sepsis), akutes Leberversagen (auch der Faktor V erniedrigt), Faktorenmangel, Willebrand-Jürgens-Syndrom, Azetylsalizylsäurevergiftung Klarheit durch Bestimmung der Gerinnungsfaktoren, des Quickwertes sowie durch toxikologische Analyse!	• Volumenverlust ausgleichen • MS nur bei akuter Intoxikation, C/L bei enterohepatischem Kreislauf mehrfach im Abstand von 3–4 h *Vitamin K_1, Phytomenadion* • bei leichten Blutungen 5–10 mg oral über mehrere Tage • bei lebensbedrohlichen Blutungen 10–20 mg vorsichtig i. v. **cave:** Schockgefahr bei i. v. Gabe! evtl. mit Humanalbumin als Kurzinfusion Da **Wirkungseintritt erst nach ca. 12 h(!)**, bei lebensbedrohlichen Blutungen: • PPSB-Konzentrat (Dosierung nach Faktorenkonz.) • evtl. fresh frozen Plasma (1–2 Einheiten)
Atropin – Parasympatholytika – Tollkirsche – Stechapfel – Bilsenkraut – Spasmolytika PB: 50 % VD: 1,6 l/kg HWZ: 3 h *! 3–4 zerkaute Tollkirschen können für Kinder, > 15 für Erwachsene lebensgefährlich sein!*	Vergiftungen mit Atropin oder atropinähnlichen Stoffen durch den Verzehr von Tollkirschen (*Atropa belladonna*) oder Samen von Stechapfel (*Datura stramonium*) oder Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger*) sowie nach akzidenteller oder suizidaler Überdosierung mit Parasympatholytika (M-Cholinozeptorenblocker) wie Atropin, Spasmolytika (z. B. Butylscopolamin), mydriatischen Augentropfen (z. B. Tropicamid) Symptomatik abhängig von Noxe, Invasionsweg und Dosierung • Brechreiz, Erbrechen • Tachykardie, Mydriasis, Lichtempfindlichkeit, Mundtrockenheit, Durst • heiße, gerötete Haut, Fieber • Unruhe, Erregung, Aggressivität, Halluzinationen, Orientierungsstörungen • Krämpfe, Koma mit Atemdepression • Magen-, Darm-, Blasenatonie *Anamnese* • Verzehr von (schwarzblauen!) Tollkirschen oder Samen von Stechapfel oder Bilsenkraut? • akzidentelle oder suizidale Überdosierung mit Parasympatholytika wie Atropin, Spasmolytika (z. B. Butylscopolamin), mydriatischen Augentropfen (z. B. Tropicamid)?	• ggf. ABC • Erbrechen oft nicht auslösbar (Parasympathikolyse)! • rascher Transport in die Klinik • MS mit gleitfähigem Schlauch (wegen Parasympathikolyse viele Stunden nach Aufnahme obligatorisch!) • C/L • frühzeitige forcierte Diarrhö • FD, HD, HP ineffektiv! • ggf. β-Blocker bei Tachykardien (z. B. Propranolol) Antidotgabe • bei gravierenden anticholinergen Symptomen, Physostigmin unter EKG-Kontrolle (evtl. unter Herzschrittmacherschutz), ca. alle 20 min 2 mg i. v. bis verstärkter Speichelfluß einsetzt (verzögerter Wirkungseintritt!) **cave**: Pyridostigmin und Neostigmin wirken nur peripher!

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
! Bei Verdacht auf Vergiftung mit Atropin oder anderen Parasympatholytika sofortige Einweisung in die Klinik!	*Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG-Differenzierung der Arrhythmie • Monitorkontrolle (ggf. über mehrere Tage!) • Laborwerte, EEG u. s. w. **Differentialdiagnose:** delirante Syndrome, insbesondere Alkoholentzugsdelir. Pharmaka mit mehr oder weniger ausgeprägtem parasympatholytischem („anticholinerger“, M-Cholinozeptor-blockierender) Effekt wie Diphenhydramin und Doxylamin (nicht verschreibungspflichtige „Hypnotika“, eigentlich Antihistaminika), Antidepressiva, Neuroleptika, Parkinsonmittel Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	
Acetylsalicylsäure PB: 80 % VD: 0,2 l/kg HWZ: 15–20 min (bei Intoxikation: PB ↓, VD ↑, HWZ ↑) *! Deutlich erhöhte Plasmaeliminationshalbwertszeit bei Überdosierungen.* *! Acetylsalicylsäure häufig mit Paracetamol und/oder Codein kombiniert (Mischintoxikation mit überlagerter Symptomatik!)*	Salizylatüberdosierungen führen durch Hemmung multipler Enzymsysteme des Basisstoffwechsels von Glukose und Aminosäuren und Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch und zu einer metabolischen Azidose mit erhöhter Anionenlücke. *Leichte Intoxikation* • Ohrensausen, Schwindel, Seh- und Hörstörungen • Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Hyperventilation • Verwirrtheitszustand • Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes (Blut-pH zunächst normal, später metabolische Azidose und Hypokaliämie) *Schwere Intoxikation* • Atemnot, Schweißausbrüche, Hyperthermie • Tremor, Delir, Somnolenz, Koma • Exsikkose, Oligurie, Magen-, Darmblutungen *Überwachung:* • Atmung (Hyperventilation, Azidoseatmung, Lungenödem?) • neurologischer Status (Tremor, Bewußtseinslage, Reflexe, Pupillenödem, Seh- und Hörstörungen?) • Hydratationszustand (Exsikkose?) • Blutungsneigung (Hämatome, Hämatemesis, Hämaturie?) *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG-Monitoring (Hypokaliämie?) • Röntgen-Thorax (Lungenödem?) *Klinisch-chemische Untersuchung* • Blutbild, Gerinnungsstatus, Blutgasanalyse, Säure-Basen-Status (kompensierte respiratorische Alkalose, metabolische Azidose?) • Blutzucker, CK, Elektrolyte, Nieren- und Leberfunktionsparameter • Urinkontrolle (Blut, Myoglobin, Ketonkörper?) *Klinisch-toxikologische Untersuchung* • Plasmakonzentration (Salizylsäure): > 200 mg/l: leichte Intoxikation > 500 mg/l: schwere Intoxikation **Differentialdiagnose:** metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke, Ketoazidose, Laktazidose oder Sepsis; Ethylenglykol-, Methanolintoxikation (s. d.)	• ggf. ABC bei toxischem Lungenödem frühzeitig intubieren! • MS, C/L im Abstand von 4–6 h (bei bewußtseinsgestörten Patienten nach Intubation) • MS auch viele Stunden nach Einnahme noch sinnvoll (Ausfällung der Acetylsalicylsäure im sauren Mageninhalt unter Klumpenbildung und möglicher Pylorospasmus) • Kühlung mit Eis bei Hyperthermie • Glukose zur Prävention einer zerebralen Hypoglykämie (auch bei normalen peripheren Blutzuckerwerten) • Bilanzierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes, bei schwerer Intoxikation unter Kontrolle des ZVD • Natriumhydrogenkarbonat zum Ausgleich einer metabolischen Azidose, z. B. Einzeldosis von 1 mmol/kg KG plus Kaliumchloridsubstitution • HD bei schwerer Intoxikation • Vitamin K_1 oral
Barbiturate PB: 25–85 % VD: 0,3–2,3 l/kg HWZ: 1–120 h Phenobarbital: PB: 51 % VD: 0,7 l/kg HWZ: 60–130 h	Der Patient durchläuft die 4 Stadien der Narkose (nach Guedel) • **I. Analgesie** (Stadium der willkürlichen Erregung) Patient schläfrig, aber jederzeit weckbar • **II. Exzitation** (Stadium der unwillkürlichen Erregung) Bewußtlosigkeit, Reaktion auf verstärkte Reize mit unkoordinierten Abwehrbewegungen, verstärkter Brech- und Hustenreiz (**cave**: Aspirationsgefahr!), erhöhter Skelettmuskeltonus, vermehrte Drüsensekretion, Pupillen wechselnd weit, unregelmäßige frequente Atmung	• ABC, MS, C/L (auch noch Stunden nach Aufnahme!) • frühzeitige forcierte Diarrhö **cave**: Häufig Subileus-Symptomatik! • alkalische FD bei Phenobarbital, Barbital (sonst wenig effektiv) **cave**: Lungenödem • HD, HP bei sehr schwerer Vergiftung

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
! Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Verbindungen kann die Wirkung verstärkt werden! *! Die nicht verschreibungspflichtigen „Hypnotika" Diphenhydramin und Doxylamin sind eigentlich Antihistaminika und zeigen in bezug auf die anticholinerge Wirkung eine den Neuroleptika ähnliche Vergiftungssymptomatik (s. d.).*	• **III. Chirurgische Toleranz/1–4** 1) Schluck-, Brech- und Lidreflex erloschen, enge Pupillen, reagieren noch auf Licht, Atmung regelmäßig und tief, keine vollständige Analgesie 2) Schmerz- und Schutzreflexe fallen aus, Skelettmuskulatur relaxiert, Miosis, Herzfrequenz und Blutdruck stabil 3) erloschener Korneal- und Hustenreflex, keine Drüsensekretion, atonische Skelettmuskulatur, Pupillen zunehmend erweitert, erloschener Lichtreflex 4) Atmung zunehmend schwächer, beginnende Zyanose, flacher und zunehmend frequenter Puls, abfallender Blutdruck • **IV. Asphyxie** (Stadium der Überdosierung): Atemstillstand, Herz-Kreislaufstillstand, maximal weite, lichtstarre Pupillen • *Weitere Symptomatik*: Hypotonie bis Schock durch Vasodilatation und Myokarddepression, Hypothermie, Subileus, Lungen- und Hirnödem Hautläsionen an den Auflagestellen nach längerem Liegen („*Barbiturat-Blasen*")	Ausschleichende Barbiturat-Substitution bei Patienten unter Langzeittherapie: • 30 mg Phenobarbital für 100 mg Barbiturat • Dosis aufteilen und alle 6 h geben • Dosis täglich um 20 % reduzieren oder • 10 mg Diazepam alle 2–4 h über 24 h, dann langsam reduzieren
*! **cave:** Epileptiker können nach übermäßiger Entgiftung wieder krampfen!*	*Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG, Röntgen-Thorax (Aspiration?) • Blutgase und Säure-Basen-Status, Elektrolyte, Gerinnungsstatus, CK, Blutzucker, Leber- und Nierenwerte, Urin-Status (Myoglobinurie?) • EEG, evtl. CT-Schädel	
	Differentialdiagnose: Schädel-Hirn-Trauma, Apolex, intrakraniel-le Blutung, epileptischer Anfall, Enzephalitis, urämisches, hepatisches oder diabetisches Koma, hypoglykämischer Schock; Vergiftung mit Alkohol, Lösemitteln, Kohlenmonoxid, Antiepileptika, Chloralhydrat, Psychopharmaka, Opioiden o. ä. Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	
Benzine – Kohlenwasserstoffe – Paraffine – Lampenöle	Benzine werden je nach Siedepunkt (Leichtbenzin, Benzin, Diesel, Paraffin) für verschiedene Zwecke als Lösemittel, Treibstoff, Brennstoff u. s. w. verwendet. Bei Intoxikationen steht die Gefahr der Aspiration mit Lungenödem, interstitieller Entzündung, Atelektase, Bronchopneumonie und resultierender Hypoxie im Vordergrund. Resorptive Vergiftungen führen nur nach hohen Dosierungen (Suizid) zu gravierenden Schäden an Leber, Niere oder Herz. Flüchtige Kohlenwasserstoffe wirken zentral dämpfend und peripher neurotoxisch • Fötor (Benzingeruch) • Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, evtl. gastrointestinale Blutungen • Reizungen kontaminierter Schleimhäute • Husten, Tachypnoe, selten Dyspnoe, evtl. Zyanose bei Aspiration, Aspirationspneumonie • Schwindel, Benommenheit, Rausch, Somnolenz bis Koma (auch bei Inhalation) • Leber- und Nierenschäden bei schweren resorptiven Vergiftungen • *bei Toluol:* Muskelschwäche bis Lähmung, Rhabdomyolse, Nierenversagen, schwere Azidose, plötzlicher Tod durch Atemdepression oder Rhythmusstörungen	• ABC • MS nur bei schweren Vergiftungen nach Intubation (Aspirationsgefahr!) • bei oraler Aufnahme kleiner Mengen ist meist keine Therapie notwendig (*nil nocere!*) • bei Hypotension Volumengabe, Katecholamine meiden • bei kardialen Rhythmusstörungen symptomatische Therapie, z. B. Lidocain
	Zusätzliche klinische Diagnostik • EKG • Röntgen-Thorax (Aspiration?) *Klinisch-chemische Untersuchung* • Blutbild, Gerinnungs-Status, Blutgasanalyse und Säure-Basen-Status • Nieren- und Leberfunktionsparameter, CK (Rhabdomyolyse?) *Klinisch-toxikologische Untersuchung* • Bestimmung der Kohlenwasserstoffe in Plasma oder Urin • evtl. Nachweis in der Ausatemluft mittels Dräger-Prüfröhrchen	
	Differentialdiagnose: Vergiftungen mit Ethanol, Methanol, Ethylenglykol Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
Benzodiazepine – Tranquilizer – Hypnotika – Antiepileptika – Narkotika PB: 80–99 % VD: 0,7–22 l/kg HWZ: 0,3–80 h Diazepam: PB: 99 % VD: 1,1 l/kg HWZ: 24–48 h Flunitrazepam: PB: 78 % VD: 3,3 l/kg HWZ: 10–20 h Midazolam: PB: 98 % VD: 0,78 l/kg HWZ: 1,5–3 h *! Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Verbindungen kann die Wirkung verstärkt werden!*	Leichte bis mittlere Intoxikationen können – ohne suizidale Tendenz – im Rahmen einer Benzodiazepinabhängigkeit vorkommen. Schwere und schwerste Intoxikationen sind in der Regel Folge suizidaler Handlungen. Wegen großer therapeutischer Breite werden selbst hohe Dosen überlebt. *Leichte bis mittlere Intoxikation* • verwaschene Sprache, Schläfrigkeit bis zur Somnolenz • Muskelerschlaffung, Hypotonie, Schwindel • evtl. auch Unruhe, feindseliges oder aggressives Verhalten, Angstzustände, selten Halluzinationen *Schwerste Intoxikation* • Benommenheit, Lethargie, Verwirrtheit • Ataxie • mäßige Atemdepression, Bewußtlosigkeit **Differentialdiagnose:** akute hirnorganische Psychosyndrome verschiedener Ätiologie, postiktale Dämmerzustände Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	Leichte und mittlere Intoxikation • Überwachung ausreichend • ggf. tägl. Dosisreduktion über 8–10 d (stationär) bei Patienten unter Langzeittherapie Schwerste Intoxikation • **cave:** Aspiration! • ABC, MS, C/L • FD, HD, HP sind ineffektiv (hohe Plasmaproteinbindung und Verteilungsvolumen!) • Antagonist: Flumazenil hebt die ZNS-Dämpfung auf **cave:** Kürzer wirksam als Benzodiazepine, evtl. Entzugssymptomatik bei Benzodiazepinabhängigen!
β-Blocker – β-Rezeptor-Antagonisten PB: 5–95 % VD: 0,5–10,4 l/kg HWZ: 1–26 h Atenolol: PB: 5 % VD: 0,55 l/kg HWZ: 4–14 h Metoprolol: PB: 13 % VD: 4,2 l/kg HWZ: 3–6 h Propranolol: PB: 93 % VD: 3,9 l/kg HWZ: 2–6 h *!* **cave:** *Nach der Entgiftungsbehandlung kann es zu einem Entzugssyndrom mit Tachyarrhythmie und Hypertonie bzw. Angina-pectoris-Anfällen mit Myokardinfarkt bei pektanginösen Patienten kommen!*	• Bradykardie, AV-Block I–III. Grades, schwere Hypotonie, Schwindel, Herz-Kreislauf-Stillstand, periphere Zyanose, Oligurie • Atemlähmung, Bronchospasmus, respiratorische Azidose • evtl. zentrale Dämpfung: Somnolenz, Bewußtlosigkeit • evtl. zentrale Erregung : Krämpfe, Halluzinationen • Würgen, Erbrechen, Hypoglykämie (v. a. bei Kindern) *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG-Differenzierung der Arrhythmie, Monitorüberwachung und Blutdruckkontrolle, ggf. über mehrere Tage (Entzugssyndrom! s. u.) • EEG usw. *Klinisch-chemische Untersuchung* • respiratorische Azidose? • Hypoglykämie? • Elektrolyte, CK? **Differentialdiagnose:** Bradykardie und AV-Blockierung bei KHK und Herzinsuffizienz, schwere Hyperkaliämie; Überdosierung von Kalziumantagonisten (Verapamiltyp) oder Herzglykosiden Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse (**cave**: Plasmakonzentrationen korrelieren meist nicht mit der pharmakologischen Wirkung)!	• ABC, MS, C/L wiederholt wegen enterohepatischen Kreislaufs • Diazepam bei Krämpfen 5–10 mg i. v. • Antagonist: Orciprenalin 0,5–1 mg sehr langsam i.v. bei Hypotonie in Kombination mit Noradrenalin (Infusomat benutzen!) • evtl. Atropin • Agonisten Dopamin oder Dobutamin in sehr hohen Dosen (abhängig von der Rezeptorselektivität) • Bronchospasmolytika • Glukagon initial 0,2 mg/kg KG als Kurzinfusion, dann 0,5 mg/kg KG/12 h (nach Gabe eines Antiemetikums) **cave:** Blutzuckerabfall durch Insulinausschüttung! • Natriumhydrogenkarbonat bei Azidose (kontrollierte Gabe in Dosen von 1–2 mmol/kg KG) • Glukose bei Hypoglykämie • evtl. Herzschrittmacherbehandlung Sekundäre Giftelimination meist nicht notwendig und auf Grund der Pharmakokinetik vermutlich ineffektiv!
Bilsenkraut	**s. Atropin**	

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
Blausäure – Rauchgas – Zyanide – Zyankali	Zyanide blockieren zahlreiche Enzyme im Basisstoffwechsel, u. a. auch die Cytochrom-c-oxidase. Die gestörte Sauerstoffverwertung zeigt sich in einer venösen Hyperoxämie und einer Gewebehypoxie mit Laktazidose. Die Antidottherapie basiert auf zwei Mechanismen: DMAP bildet Methämoglobin, das anstelle der Cytochromoxidase das Zyanid bindet. Thiosulfat reagiert mit freiem Zyanid zu nichttoxischem Rhodanid, das renal eliminiert werden kann. *Mögliche Vergiftungsursachen* • Unfall in Galvanisierbetrieben (Säure im Galvanisierbad!) • Zyanwasserstoff (Blausäure) als Begasungsmittel zur Entwesung geschlossener Räume (z. B. Getreidesilos) • Selbstmord oder Mord („Zyankali"), meist im chemischen oder pharmazeutischen Umfeld • Rauchgas beim Verbrennen von Textilien und Kunststoffen (z. B. Polyurethan) *Auftreten der Symptomatik abhängig von der Invasion* • Inhalation von Blausäure: innerhalb von Sekunden • orale Aufnahme von Zyaniden: innerhalb von Minuten • *Initialstadium* Schleimhautirritationen, rosige Hautfarbe, Hyperpnoe • *Dyspnoestadium* meist quälende Atemnot, pektanginöse Zustände, Bewußtseinstrübung • *Spastisches Stadium* Bewußtlosigkeit, tonisch-klonische Krämpfe infolge zellulärer Hypoxie • *Paralytisches Stadium* nach kurzer Hyperpnoe, Apnoe, Areflexie, Herz-Kreislauf-Stillstand **Tod innerhalb weniger Minuten!** • *zusätzlich bei oraler Aufnahme* Erbrechen, Verätzungen der Magenschleimhaut *Besonderheiten bei der Diagnostik* • ggf. Raumluft- oder Atemluftanalysen (z. B. mit Dräger-Prüfröhrchen der Feuerwehr) • Bittermandelgeruch in der Ausatemluft? (**cave:** ca. 30 % der Menschen können genetisch bedingt Bittermandelgeruch nicht wahrnehmen) • Arbeitsplatz mit Zyaniden? • rosige Hautfarbe? • auffällige Venenfarbe bei Fundoskopie? **Zusätzliche Alkohol- und/oder Medikamentenintoxikation bedenken!** *Klinisch-chemische Untersuchung* • Blutgasanalyse (geringe Differenz zwischen arteriellem und venösem Sauerstoffpartialdruck) • Säure-Basen-Status (initial respiratorische Alkalose, später metabolische Azidose mit Anionenlücke) **Differentialdiagnose:** Kohlenmonoxidvergiftung Sicherung der Diagnose: Raumluft- oder Atemluftanalyse zusammen mit dem klinischen Bild und der Anamnese!	• Patient sofort aus der zyanidhaltigen Atmosphäre entfernen! • ABC, mit 100 % O_2 beatmen • Diazepam bei Krämpfen 5–10 mg i. v. Schwere Vergiftung mit Bewußtseinstrübung: • Antidot: 4-DMAP (4-Dimethylaminophenol-HCl) 3–4 mg/kg KG i. v., Erw. mit normalem Hb 1 Amp. 4-DMAP à 250 mg, verdünnt mit in Spritze aufgezogenem Blut (30–40 % MetHb) dann: 10 %ige Natriumthiosulfatlösung 50–100 mg/kg KG i. v. • bei Überdosierung von DMAP oder Fehlindikation: (Toluidinblau) fraktionierte Natrium-hydrogenkarbonat-Gabe zum Ausgleich der Azidose (weitere Gabe nach pH-Kontrolle), Hirnödemprophylaxe • MS bei oraler Zyanidaufnahme, dann 300 ml Kaliumpermanganatlösung (1 : 5000, rosa Farbe) instillieren zur Oxidation des restlichen Zyanids
Bleisalze	Akute Bleivergiftungen sind äußerst selten. Chronische Bleivergiftungen, z. B. durch berufliche Kontamination, verlaufen meist schleichend, wobei v. a. das erythropoetische System, die glatte Muskulatur und das motorische Nervensystem betroffen sind. Blei wird ähnlich dem Kalzium metabolisiert und daher bevorzugt in den Knochen eingebaut. Das im Blut zirkulierende Blei ist zu mehr als 90 % an die Erythrozyten gebunden. Messungen für Belastungsuntersuchungen müssen folglich stets mit Vollblut durchgeführt werden.	Bei akuter Vergiftung durch anorganische Bleisalze: • MS mit Natriumsulfat (2 bis 3 EL in einem Glas Wasser) ggf. Spasmolytika, Sedativa (Diazepam, 10 mg oral) D-Penicillamin 3 x 300 mg/d bzw. 2 Kps. an 4 Wochentagen, plus Pyridoxin 300 mg, 3 Wochen Therapie/1 Woche Pause oder $CaNa_2$-EDTA **cave:** Nicht > 20 mg/kg KG i. v. oder 30 mg/kg oral, 3 Tage Therapie/3 Tage Pause

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
	Akute Vergiftung mit anorganischen Bleisalzen • Übelkeit, Erbrechen, Darmkoliken, Obstipation, seltener Diarrhö • Müdigkeit, Blässe (Anämie) • Ikterus, Leberkoma • Bradykardie, Schock • Tetraplegie (schlaffe Lähmung) • epileptische Anfälle (Grand-mal-Anfälle) bei Kindern Wird die akute Phase überlebt, schließen sich die nachfolgend aufgeführten Symptome einer chronischen Bleiintoxikation an. Im Gegensatz zur akuten Bleivergiftung kommt es bei Langzeitexposition gegenüber Blei zum schleichenden Einsetzen der Symptome. Hilfreich ist es, nach den jeweiligen Arbeitsbedingungen zu fragen, um eine mögliche Exposition abzuschätzen. *Chronische Vergiftung mit anorganischen Bleisalzen* • Kopfschmerz, Schwindel, Nervosität, Konzentrationsschwäche, Gedächtnisschwäche, Sprachstörungen • Bleikoliken, Obstipation • Rotfärbung des Urins (Porphyrie mit Koproporphyrin III und δ-Aminolävulinsäure-Ausscheidung im Urin) • Blässe mit gelblich-grauer Haut (Anämie, Gefäßspasmen) • grau-blauer (Blei-)Saum am Zahnfleischrand • Nephropathie mit Albuminurie und Glukosurie • Streckerschwäche der Hand, Radialislähmung, schmerzlose Polyneuritis • Tremor, delirante Erregungszustände, epileptiforme Krämpfe *Zusätzliche klinische Diagnostik* • Röntgen (Blei ist röntgendicht): Abdomen, Röhrenknochen (Bleilinien an distalen Knochenenden?) *Klinisch-chemische Untersuchung* • Blutbild (normochrome Anämie, basophile Tüpfelung der Erythrozyten, Retikulozytose?) • Erythrozytenprotoporphyrin erhöht? • δ-Aminolävulinsäure erhöht? • Bestimmung der Bleikonzentration im Blut **Differentialdiagnose:** akute Porphyrie, Polyneuropathie (Diabetes), Enzephalopathie, Meningitis	Bei chronischer Vergiftung durch anorganische Bleisalze ähnliche, jedoch längere Behandlungsdauer als bei akuter Bleiintoxikation zur Entfernung des toxischen Schwermetalls: • Komplexbildner $CaNa_2$-EDTA, D-Penicillamin oder 2,3-Dimercaptosuccinat • symptomatische Therapie Bei akuter Vergiftung durch organische Bleisalze, z. B. Tetraethylblei (früher als Antiklopfmittel in Autobenzin verwendet): • symptomatische Therapie
Cannabis – Haschisch – Marihuana – „Gras" PB: 95 % VD: 8,9 l/kg HWZ: ca. 32 h (Tetrahydrocannabinol)	Symptomatik abhängig von Dosis und Zeit nach Substanzeinnahme (sofortiger Wirkungsbeginn beim Rauchen, mit einem Maximum nach ca. 30 min): • leichte Wahrnehmungsveränderungen (Intensivierung), gelegentlich flüchtige Angstzustände, **gerötete Konjunktiven,** Lichtscheu, vermehrter Tränenfluß, leichte Tachykardie, Blutdruckanstieg (Dauer ca. 2–4 h) • Heiterkeit, Glücksgefühle, Gefühl der Leichtigkeit der Extremitäten („Fliegen"), psychomotorische Erregung, zunehmende formale Denkstörungen, Störungen des Zeitgefühls (seltener Querulationen oder Mißtrauen) • bei Epileptikern u. U. Auslösung eines Krampfanfalls • evtl. Wellen von Ekstase, Überraschung, Schrecken; Depersonalisation und Derealisation; Störungen des Körperschemas, des Farb- und Formensehens bis hin zu meist optischen Halluzinationen (Blitze, Gesichter, komplexe Bilder) • Übergang in (traumlosen) Schlaf; selten Nacheffekte mit schwersten Angstzuständen oder intoxikationsähnlichen Erlebnissen („Flashback") *Inspektion* • Einstichstellen als Hinweis auf sonstigen Drogenkonsum? *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG, EEG, Laborwerte **Differentialdiagnose:** beginnende Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis; Intoxikation mit anderen Halluzinogenen (insb. LSD) Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	Überwachung des Patienten ausreichend; spezielle Therapie meist nicht erforderlich: • Diazepam, 10–30 mg oral, oder Lorazepam, 2–4 mg i. m., bei schweren Angstzuständen • kurzzeitige Gabe von Neuroleptika bei ausgeprägten paranoiden Symptomen, z. B. Haloperidol 2–5 mg/d oral, auf mehrere Dosen verteilt

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
Carbamat-Insektizide (Cholinesterasehemmer) ***!*** *Blaue Warnfarbe im Erbrochenen? – Typischer Geruch?* ***!*** **cave:** *Obidoxim ist bei Carbamat-Intoxikationen kontraindiziert.*	Carbamate hemmen wie Alkylphosphate die Acetylcholinesterase, allerdings nicht so lange, da sie hydrolytisch abgespalten werden können. Die Vergiftungen sind deshalb nicht so schwer wie bei Alkylphosphatintoxikationen (s. d.). Die Symptomatik wird von den M- und N-cholinergen Wirkungen bestimmt. • **Pupillen maximal eng, erhöhte Bronchialsekretion**, Bronchospasmus, Lungenödem • erhöhte Sekretion der Tränen-, Speichel- und Schweißdrüsen • abdominale Krämpfe, Diarrhö, fibrilläre Zuckungen, Krämpfe • Angst, Unruhe, Erregung • **Koma, Atemlähmung**, evtl. Herz-Kreislaufstillstand *Zusätzliche klinische Diagnostik* • Röntgen-Thorax (Pneumonie durch organische Lösemittel der Carbamate) *Klinisch-chemische Untersuchung* • Serum-Cholinesteraseaktivität: stark erniedrigt, aber kürzer als bei Alkylphosphaten (DD: Hepatitis, Leberzirrhose, Malnutrition, genetisch bedingter Cholinesterasemangel) • Elektrolyte, Blutzucker, Leber- und Nierenwerte • Blutgase und Säure-Basen-Status (Atemfunktionsstörung durch Muskelschwäche, ZNS-Depression, Bronchospasmus) **Differentialdiagnose:** Alkylphosphatvergiftung, Pilzvergiftung (Trichterling, Rißpilz) Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• ABC, ggf. mit Sauerstoff angereicherte Beatmung • kontaminierte Kleider ausziehen, Haut dekontaminieren • Atropin initial 2–3 mg/15 min i. v., dann Langzeittherapie mit 2–4 mg/h, je nach Vergiftungssymptomatik • Kontrollparameter: Bronchialsekretion, nicht Pupillenreaktion! • MS (Mageninhalt blau?) • C/L (ggf. mehrfach) • Diazepam oder Phenobarbital bei zerebralen Krämpfen (Beatmungsmöglichkeit sichern!)
Carbamazepin – Antiepileptikum PB: 75 % VD: 1–2 l/kg HWZ: 18–55 h ***!*** **cave:** *Epileptiker können nach übermäßiger Entgiftung wieder krampfen!*	Carbamazepin, ein dem Antidepressivum Opipramol strukturverwandtes Antiepileptikum, wird enteral gut resorbiert, zu 70–80 % an Plasmaproteine gebunden und nach Metabolisierung renal eliminiert. Bei Intoxikationen kommt es auf Grund des anticholinergen Effekts zur Reduktion der Magen-Darm-Peristaltik und somit zu einer deutlich verzögerten Resorption. Es unterliegt einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System entsprechen denen der Antidepressiva (s. Antidepressiva). • Übelkeit, Erbrechen • Schwindel, Tremor, Ataxie • Somnolenz, Bewußtlosigkeit, Koma • unscharfes Sehen, Mydriasis, Nystagmus • myoklonische Zuckungen, Krämpfe • selten Ateminsuffizienz, Herzrhythmusstörungen *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG-Differenzierung der Arrhythmie • Monitorkontrolle (ggf. über mehrere Tage!) • Laborwerte, EEG (Epilepsie?) **Differentialdiagnose:** Schädel-Hirn-Trauma, Apoplex, intrakranielle Blutung, epileptischer Anfall, Enzephalitis, urämisches, hepatisches oder diabetisches Koma, hypoglykämischer Schock; Vergiftung mit Alkohol, Lösemitteln, Kohlenmonoxid, Antiepileptika, Chloralhydrat, Psychopharmaka, Opioiden o. ä. Anticholinerge Symptomatik auch bei Überdosierung von Atropin, Scopolamin, Spasmolytika, Antihistaminika, Parkinsonmitteln, Neuroleptika. Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• ABC • MS, C/L noch viele Stunden nach Aufnahme obligatorisch! (wegen anticholinerger Wirkung und entero-hepatischen Kreislaufs) • frühzeitige forcierte Diarrhö (essentiell für Therapieerfolg) • FD, HD ineffektiv! • HP umstritten! • Natriumhydrogenkarbonat-Infusion bei Azidose
Chloralhydrat PB: 40 % VD: 0,75 l/kg HWZ: 8–11 h (Trichlorethanol)	Depression zentralnervöser Funktionen wie bei anderen Hypnotika (s. Barbiturate) • Erbrechen • Somnolenz bis Bewußtlosigkeit, Koma • Atemdepression bis Apnoe • Hypotonie, Arrhythmien bis Kammerflimmern, Schock • selten Transaminasenanstieg	• ABC • MS, C/L • frühzeitige forcierte Diarrhö • FD wenig effektiv • HD, HP bei schwerster Vergiftung • Azidoseausgleich mit Bikarbonat • wegen lokal korrosiver Effekte Antazida, z. B. Sucralfat oder Ranitidin • bei Arrhythmien ggf. β-Blocker

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
! Bei Kindern gefährliche Vergiftungen ab 1,5 g. *! Als chlorierter Kohlenwasserstoff kann Chloralhydrat bei massiven Vergiftungen zu Leberschäden führen.*	*Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG, Röntgen-Thorax (Aspiration?) • Blutgase und Säure-Basen-Status, Elektrolyte, Gerinnungsstatus, CK, Blutzucker, Leber- und Nierenwerte • EEG-Monitoring, evtl. CT-Schädel *Klinisch-toxikologische Untersuchung* • Bestimmung des Metaboliten Trichlorethanol **Differentialdiagnose:** Schädel-Hirn-Trauma, Apoplex, intrakranielle Blutung, epileptischer Anfall, Enzephalitis, urämisches, hepatisches oder diabetisches Koma, hypoglykämischer Schock; Vergiftung mit Alkohol, Lösemitteln, Kohlenmonoxid, Antiepileptika, Barbituraten, Psychopharmaka, Opioiden o. ä. Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	
Designerdrogen – MDMA – MDA – MDE – MBDB – „Ecstasy" – „Adam" – „Eve" *! Designerdrogen werden wie professionelle Tabletten (Bruchkante, Prägung mit szenetypischen Logos) angeboten, die aber **weder zugelassen noch sicherheitspharmakologisch geprüft** sind!*	Unter Designerdrogen versteht man Wirkstoffe, die durch chemische Modifikation zu neuen pharmakologischen Wirkungsprofilen führen. Amphetaminderivate, wie Methylendioxyamphetamin (MDA, *Love pills*), Methylendioxymethamphetamin (MDMA, *Ecstasy, XTC, Adam*) und Methylendioxyethylamphetamin (MDE, *Eve*) stehen dabei im Vordergrund. Diese Substanzen werden besonders auf Rave- und Technopartys illegal konsumiert. Das Hauptwirkungsprofil umfaßt sympathomimetische, entaktogene, z. T. halluzinogene, psychedelische Effekte. Die Wirkung wird durch das Setting (psychosozialer Kontakt in der Szene) verstärkt (behavioral toxicity). • Rastlosigkeit, Zittern, Unruhezustände, Psychosen, Agitiertheit, Aggressionsausbrüche, Angstzustände • Tachykardie, ausgeprägte Hypertonie (Gefahr einer Hirnblutung!) • ausgeprägte Exsikkose (stundenlanges Tanzen), Hyperthermie • selten: fulminantes Leberversagen, Rhabdomyolyse, epileptische Anfälle, Hirninfarkt bei Dauergebrauch Gefahr der psychischen Abhängigkeit! *Anamnese* • Teilnahme an einer Rave- oder Technoparty? • Konsum von Haschisch oder Medikamenten zum Downregulieren? • Einnahme von Rauschdrogen oder Medikamenten? • welche Drogen oder Medikamente waren oder sind im Haus? *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG-Differenzierung der Arrhythmie • Monitorüberwachung und Blutdruckkontrolle • Laborwerte, EEG **Differentialdiagnose:** beginnende Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, beginnende Manie; Einnahme von Amphetaminen oder Kokain Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• ABC, ggf. MS, C/L bei lebensbedrohlicher Überdosierung Volumensubstitution mit Elektrolytausgleich • Wadenwickel bei hitzschlagähnlichem Syndrom • Kalziumantagonist, z. B. Nifedipin, und β-Blocker, z. B. Propranolol, bei hyperdynamischer Kreislaufdysregulation • Benzodiazepine bei starker Unruhe oder bei Krämpfen, z. B. Diazepam • Neuroleptika bei psychotischer Symptomatik, z. B. Haloperidol
Detergenzien	s. Tenside	
Digitalis – Fingerhut – Digoxin – Digitoxin – Herzglykoside Digoxin: PB: 27 % VD: 5,6 l/kg HWZ: 40–70 h	Vergiftungen mit Herzklykosiden ereignen sich v. a. durch iatrogene, akzidentelle oder suizidale Überdosierung mit Herzglykosidpräparaten; Überdosierungen u. U. bei fehlender Dosisanpassung durch pharmakodynamische oder pharmakokinetische Interaktionen; selten durch den Verzehr von **Fingerhut** (Digitalis purpurea oder lanata) oder von anderen digitalishaltigen Pflanzen („Kräutertee") • Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö Sinusbradykardie, ventrikuläre Extrasystolen (oft multifokal), Bigeminus, AV-Block (v. a. Typ Wenckebach), AV-Knoten-Arrhythmien, paroxysmale atriale Tachykardien mit AV-Block • Benommenheit, Müdigkeit, uncharakteristische Sehstörungen (gelbe oder blaue Ringe, Skotome) • Verwirrtheit, innere Unruhe und Depression, insbesondere bei älteren und exsikkierten Patienten	• ggf. ABC • Volumensubstitution mit Elektrolytausgleich • Sauerstoff per Nasensonde Bei leichter Überdosierung: • Unterbrechen der Digitalismedikation, z. B. Digoxin für 48–96 h, Digitoxin für 8–9 Tage • Atropin bei bradykarden Rhythmusstörungen 0,5–2 mg i. v. oder s. c. • Phenytoin bei ventrikulären Extrasystolen 125–250 mg langsam i. v. (5–10 min)

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
Digitoxin: PB: 97 % VD: 0,56 l/kg HWZ: 161 h *! Kombination von ventrikulärem Bigeminus mit AV-Knoten-Tachykardie oder AV-Block können auf Herzglykosidvergiftung hindeuten.* *! EKG-Veränderungen bei Digitalisüberdosierung: muldenförmige ST-Streckensenkung, Vorhoftachykardie, AV-Block, Kammerbigeminus, Sinusbradykardie mit verlängerter PQ-Zeit.* *! Auch bei digitalisierten Patienten andere Ursachen kardialer Herzrhythmusstörungen bedenken (z. B. entzündliche, ischämische oder degenerative Prozesse am Herzen, ZNS-Erkrankungen). Sehstörungen und andere zentralnervöse Symptome müssen den Rhythmusstörungen nicht unbedingt vorausgehen.*	Patienten möglichst unter Monitorkontrolle in eine geeignete Klinik transportieren! *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG-Differenzierung der Arrhythmie • Monitorüberwachung (ggf. über mehrere Tage!) *Klinisch-chemische Untersuchung* • Kalium, Kalzium, Magnesium • Schilddrüsenwerte (Hypothyreose?) • Blutgasanalyse • Bestimmung der Herzglykoside **Differentialdiagnose:** Vergiftung mit β-Blockern, Kalzium, anderen Antiarrhythmika Das Auftreten toxischer Digitaliseffekte wird durch chronische Medikation, Alter, Niereninsuffizienz, koronare Minderperfusion, Hypoxämie, Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hypomagnesiämie oder Begleitmedikation (Stoffe, die Digitalis aus der Protein- und Gewebebindung verdrängen, z. B. Chinidin) gefördert. Sicherung der Diagnose: Bestimmung der Digitalis-Plasmakonzentration **cave:** Plasmakonzentration korreliert meist nicht mit der toxischen Wirkung, langsame Umverteilung!	• Lidocain besonders bei Kammertachykardie 50–100 mg i. v., dann Dauerinfusion (1–4 mg/min) • Defibrillation bei Kammerflimmern (auf niedrigster Energiestufe, unter Phenytoinschutz) • ggf. Schrittmachertherapie Bei lebensbedrohlicher Intoxikation: • MS, C/L, Colestyramin • Digitalis-Antidot BM • FD, HD, HP weniger effektiv **cave:** Keine Sympathomimetika wegen Arrhythmiegefahr!
Eisensalze *! Eisensalze wirken extrem toxisch, wenn die Bindungskapazität von Ferritin und Transferrin überschritten wird.*	Eisensalze werden häufig als Antianämika eingenommen. Insbesondere bei Kindern kommt es gelegentlich zu akzidentellen Vergiftungen. Während die ersten toxischen Symptome bereits bei einer Dosis zwischen 20 und 60 mg/kg KG auftreten können, kann eine Dosis von mehr als 200 mg/kg KG tödlich sein. Es kommt u. a. zu Endothelschäden und lokalen Verätzungen. • Übelkeit, Erbrechen • Abdominalschmerzen, Diarrhö • gastrointestinale Blutungen (Schleimhautnekrosen) • Azidose, Transaminasenanstieg (Leberschädigung), Gerinnungsstörungen • Nierenversagen • Lungenödem • Schock **Differentialdiagnose:** Schwermetallvergiftungen, z. B. mit Kupfer Sicherung der Diagnose: Bestimmung des Serumeisens	• ggf. ABC • MS mit Deferoxamin-haltiger isotoner NaCl-Lösung (500 mg/500 ml) • enterale Deferoxamingabe • endoskopische Magenspülung • forcierte Diarrhö • Azidoseausgleich
Ethanol	siehe Alkohol	
Ethylenglycol – Frostschutzmittel für Autokühler	Ethylenglycol wird durch die Alkoholdehydrogenase (ADH) zu toxischen Metaboliten wie Glykolsäure, Glyoxylsäure, Ameisensäure und Oxalsäure metabolisiert. Letztere bildet mit Kalziumionen schwerlösliche Kristalle, die zu Endothelreizungen mit lokaler Gerinnungsaktivierung führen. Präzipitate werden in Nierentubuli, Herzmuskel und anderen Geweben abgelagert. Die Einnahme von 20–50 ml Ethylenglycol führt bereits zur Intoxikation. Die Einnahme von mehr als 100 ml kann – ohne Therapie – zum Tode führen.	• ABC • MS effektiv nur wenige Stunden nach Einnahme • Natriumhydrogenkarbonat zum Ausgleich der Azidose • FD begünstigt renale Elimination • Pyridoxin (1 x 100 mg/d i. v. und Thiamin (1 x 100 mg/d i. v.) sollen die Oxalatbildung vermindern

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
PB: 0 % VD: 0,6 l/kg HWZ: 3 h (ohne Ethanoltherapie) 17 h mit Ethanoltherapie 2,5 h mit Ethanoltherapie und Dialyse ***!** Ethanol hemmt die ADH und verlangsamt damit den metabolischen Abbau von Ethylenglycol zu toxischen Metaboliten. Dadurch kann ein größerer Anteil unverändert über die Niere oder ggf. per Dialyse eliminiert werden.* ***!** Therapiebegleitende Kontrolle der Plasmakonzentrationen von Ethylenglycol und Ethanol im toxikologischen Labor!*	*1. Phase* • Frühphase manchmal symptomlos, oft: Übelkeit und Erbrechen • Aufnahme größerer Mengen: Rauschzustand (ohne Foetor alcoholicus), Stupor, Bewußtlosigkeit, Koma, evtl. Nystagmus, Ophthalmoplegie, Papillenödem • nach 4–8 h: metabolische Azidose, Hyperventilation, evtl. Hypokalzämie (wegen Bildung von Ca-Oxalat) *2. Phase (12–24 h)* – kardiorespiratorische Symptome • leichte Hypertonie, Tachykardie, Tachypnoe, Lungenödem, Herzversagen *3. Phase (24–72 h):* renale Komplikationen • Niereninsuffizienz, Anurie (Tubulusnekrosen infolge intrazellulärer Ödeme und Obstruktion der Tubuli durch Ca-Oxalat-Kristalle) *Anamnese* • Unfall, Suizid? • war oder ist **Kühlerfrostschutzmittel** (Ethylenglycol, eine visköse, wasserlösliche, süßschmeckende, farb- und geruchlose Flüssigkeit) im Haus? • wurde es evtl. in Getränkeflaschen umgefüllt und daraus getrunken? (Bremsflüssigkeit enthält das wesentlich ungiftigere Polyethylenglycol!) • war oder ist **Ölofenentrußer** im Haus? hat das Kind damit hantiert und evtl. einen Beutel ausgetrunken? *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG, EEG *Klinisch-chemische Untersuchung* • metabolische Azidose mit erhöhter Anionenlücke und Serumosmolalität? • Hypokalzämie, sonstige Elektrolyte? • harnpflichtige Substanzen ansteigend? *Klinisch-toxikologische Untersuchung* • Ethylenglycol-Plasmakonzentration > 0,2 g/l? • Ethanol-Plasmakonzentration > 1 g/l? **Differentialdiagnose:** metabolische Azidose mit Anionenlücke und erhöhter Serumosmolalität auch bei Vergiftungen mit Methanol, Salizylaten, Paraldehyd, Isoniazid oder Toluol Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	Bei Ethylenglycolkonzentration ≥ 0,2 g/l: • Ethanol-Infusion zur Aufrechterhaltung einer Ethanol-Plasmakonzentration von 1–1,2 g/l bis Ethylenglycol-Plasmakonzentration < 0,2 g/l sinkt (initial 0,5 g Ethanol/kg KG in 10 %iger Lösung, ca. 3 x 20 ml Amp. 95 % Alkoholkonzentrat/500 ml Glukoseinfusion/30 min über ZVK infundieren, z. B. 350 ml bei 70 kg KG, dann 0,25 g/kg KG/h) Bei Ethylenglycolkonzentration ≥ 0,5 g/l: • zusätzlich HD mit Natriumhydrogenkarbonat, Ethanoldosis während der Dialyse auf 0,5 g/kg KG/h verdoppeln **cave:** Ethanol wird dialysiert!
■ **Etilamfetamin**	siehe Amphetamin	
■ **Fliegenpilz** ■ **Pantherpilz** – Pantherina-Syndrom	*Fliegenpilze* (Amanita muscaria) und *Pantherpilze* (Amanita pantherina) enthalten Ibotensäure, die zum psychotropen Muscimol dekarboxyliert wird, sowie in geringen Mengen Muscarin. Intoxikationen lösen das sog. **Pantherina-Syndrom** aus, mit • Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen • Schweißausbruch, Puls wechselnd • später Erregung, angstbesetzten Halluzinationen • Ataxie, Myoklonie, Krämpfen • Pupillen weit oder eng *Anamnese* • wurden gesammelte Pilze gegessen? – wieviele? • wer hat mitgegessen? – ähnliche Symptomatik? • Pilzreste in Töpfen, Schüsseln, Abfall • unter welchen Erkrankungen leidet der Patient?	• MS, C/L • Diazepam bei Krämpfen 5–10 mg i. v. **cave:** Kein Atropin, da Muscarin nur in Spuren im Fliegenpilz enthalten! • bei zentraler Erregung Diazepam
■ **Glykole**	siehe Ethylenglycol	
■ **Herzglykoside**	siehe Digitalis	

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
Isopropanol – Isopropylalkohol VD: 0,5–0,7 l/kg HWZ: 3–16 h (Isopropanol) 8–26 h (Azeton)	Isopropanol wird als preiswerter Alkohol in Einreibungen, als Desinfektions-, Löse- oder Reinigungsmittel vielseitig verwendet. Akzidentelle oder suizidale Vergiftungen kommen nicht selten vor. Alkoholiker trinken mitunter im Entzug isopropanolhaltige Zubereitungen. Isopropanol wird wie andere Alkohole sehr gut resorbiert, im gesamten Körperwasser verteilt und zu 50–80 % zu Azeton metabolisiert. Isopropanol und Azeton werden renal und pulmonal eliminiert. Die Toxität ist im Vergleich zu Ethanol etwa doppelt so hoch! • Fötor (Isopropanol, Azeton) • Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, evtl. gastrointestinale Blutungen • Ataxie, Miosis oder Mydriasis • Benommenheit, Rausch, Somnolenz bis Koma • Hypotonie bis Schock, Herzrhythmusstörungen • Ateminsuffizienz bis Apnoe • Azetonämie, Azetonurie, Rhabdomyolyse • Leber- und Pankreasschäden *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG • Röntgen-Thorax (Aspiration?) *Klinisch-chemische Untersuchung* • Blutbild, Gerinnungs-Status, Blutgasanalyse und Säure-Base-Status, Blutzucker (im Unterschied zu Ethanol meist normal) • Nieren- und Leberfunktionsparameter, Pankreasenzyme, CK (Rhabdomyolyse), Urin-Status *Klinisch-toxikologische Untersuchung* • Bestimmung der Isopropanol- und Azetonkonzentration in Plasma und Urin: schwere Isopropanolvergiftung bei Plasmakonzentrationen > 1 g/l **Differentialdiagnose:** Schädel-Hirn-Trauma, Apoplex, intrakranielle Blutung, epileptischer Anfall, Enzephalitis, urämisches, hepatisches, diabetisches Koma, hypoglykämischer Schock; Vergiftungen mit Ethanol, Methanol, Ethylenglycol Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• ABC, MS • HD bei schwerster Vergiftung
Kalziumkanalblocker – Kalziumantagonisten PB: hoch VD: groß CL: hoch	Die Ausprägung der Symptomatik hängt davon ab, ob der eingenommene Kalziumantagonist eine mehr kardiale (z. B. Verapamil) oder mehr vaskuläre (z. B. Nifedipin) Wirkung hat. • schwere Hypotonie, periphere Zyanose, Nausea • Bradyarrhythmie, SA-Block, AV-Block I.–III. Grades, schenkelblockartige Kammerkomplexdeformierung, Herz-Kreislaufstillstand, Schock, Lungenödem • Somnolenz, Bewußtlosigkeit *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG-Differenzierung der Arrhythmie • Monitorüberwachung und Blutdruckkontrolle (ggf. über mehrere Tage!) *Klinisch-chemische Untersuchung* • Blutbild mit Thrombozyten, Gerinnungsstatus, Blutgase, Säure-Basen-Status • Elektrolyte, Blutzucker (Hyperglykämie?) • Leber- und Nierenwerte **Differentialdiagnose:** Vergiftungen mit β-Blockern, Clonidin, Digitalis Bei supraventrikulärer Tachykardie unter niedriger Dosis von Kalziumantagonisten sollte differentialdiagnostisch an ein Wolf-Parkinson-White-Syndrom gedacht werden (EKG!). Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• ABC, MS, C/L • frühzeitige forcierte Diarrhö mit wdh. Kohlegabe (Retardpräparate!) • Wahl des Sympathomimetikums abhängig von der Symptomatik (Bradykardie, Hypotonie, Herzinsuffizienz, z. B. Orciprenalin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin • Kalziumionen fraktionierte Gabe von Kalzium-Gluconat 10 ml einer 10 %igen Lösung (unter EKG-Kontrolle!) • evtl. Atropin • Glukagon 50–150 µg/kg KG langsam i. v., dann Dauerinfusion (1–5 mg/h) • Diazepam bei zerebralen Krämpfen **cave:** Blutdruckabfall! • Volumensubstitution **cave:** Lungenödem infolge negativer Inotrophie! • ggf. Herzschrittmacherbehandlung • Natriumhydrogenkarbonat-Dialyse bei schwerer Azidose • FD, HD, HP umstritten

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
Knollenblätterpilz – Phalloides-Syndrom PB: 0 % VD: 0,3 l/kg *! (s. auch Kap. Hepatologie)* *! Je früher und je stärker die ersten Symptome auftreten, desto schwerer ist die Vergiftung.* *! Die Letalität liegt trotz Einsatz aller intensivmedizinischen Maßnahmen bei 25 %.*	Ca. 95 % aller tödlichen Pilzvergiftungen sind auf die irrtümliche Einnahme von grünen Knollenblätterpilzen (*Amanita phalloides*) zurückzuführen, die beim Sammeln zwischen Juli und September insbesondere mit Champignons verwechselt werden. Die Amatoxine werden gut resorbiert, schnell über Galle und Niere ausgeschieden und unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf. Sie führen zum Zelltod, insbesondere von Darm, Leber und Niere. Die Vergiftung kann in mehrere Phasen unterteilt werden: Latenzzeit, gastrointestinale Phase, trügerische Remission, hepatorenale Phase und Exitus **1. Tag** – typische Latenzzeit von 7–24 h **2. Tag** – Brechdurchfall mit kolikartigen Bauchschmerzen, blutig-wäßrige Durchfälle (Darmschleimhautschäden durch Amatoxine) • **cave:** Exsikkose, Wasser-, Elektrolytverlust, Störung des Säure-Basen-Haushalts! • diagnostisch wichtig: häufiges Erbrechen • erste Anzeichen eines Leberschadens (Transaminasenanstieg) **3. Tag** – trügerische Remission der gastrointestinalen Symptomatik, zunehmende Leberparenchymschädigung bis Leberausfall • Transaminasenanstieg, Ikterus • Abfall der Gerinnungsfaktoren, Verbrauchskoagulopathie • Harnstoff-, Kreatininanstieg, Laktazidose **Folgezeit** *(abhängig vom Schweregrad der Intoxikation)* • Blutungskomplikationen, besonders des Gastrointestinaltrakts • zunehmende hepatische Enzephalopathie, Nierenversagen • Exitus letalis im Coma hepaticum häufig durch hämorrhagischen Schock *Anamnese* • wurden gesammelte Pilze gegessen? – wieviele? • wer hat mitgegessen? – ähnliche Symptomatik? • unter welchen Erkrankungen leidet der Patient? • Pilzreste in Töpfen, Schüsseln, Abfall *Klinisch-chemische Untersuchung* • Elektrolyte, Säure-Basen-Status, Transaminasen, Bilirubin • Gerinnungsfaktoren, Quick-Wert, Harnstoff, Kreatinin, Laktat • Blutbild (Thrombopenie bei Verbrauch, Anämie bei Blutung) *Klinisch-toxikologische Untersuchung* Bei jedem Verdacht sollte eine toxikologische Untersuchung durchgeführt werden, um in der für die Therapie wichtigen Frühphase eine Intoxikation klar erkennen zu können (nur wenige Speziallabors können die Amatoxine per RIA oder LC-MS bestimmen!). Eine mikroskopische Analyse der Pilzsporen in Speise- oder Abfallresten kann u. U. hilfreich sein. **Differentialdiagnose:** Eine toxikologische Analyse führt zusammen mit dem klinischen Bild zum Nachweis oder zum Ausschluß einer Intoxikation mit Knollenblätterpilzen.	• Magen-Darm-Spülung (soweit nicht schon durch Erbrechen und Durchfall geleert) • C/L 0,5 g/kg KG Aktivkohle mit Laxans, alle 4 h über 48 h (Resorptionsverhinderung und Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs) evtl. auch Duodenalsonde • FD, HD, HP wenig effizient (Amanitin-Plasmakonzentration meist schon stark reduziert) Antidottherapie: • Silibinin 4 × 5–10 mg/kg/d, frühzeitiger und kontinuierlicher Einsatz! (hemmt Amatoxin-Aufnahme in die Leberzellen, aktiviert zelluläre Proteinsynthese) oder • Penicillin G 1 (1.d), dann 0,5 (2/3.d) Mio E/kg KG (hemmt Aufnahme in die Leberzellen, setzt zellgebundenes Amanitin frei), ZNS-Nebenwirkung • Volumen- und Elektrolyt-Ersatz • Heparin (250 E/h), fresh frozen Plasma, evtl. AT III zur Verbesserung der Gerinnung • Substitution der Vitamine B, C und v. a. Vitamin K • Pirenzepin 2 × 10 mg/d zur Ulkus- und Blutungsprophylaxe • schwer resorbierbare Antibiotika (Neomycin) zur Sterilierung des Darmes und Verhinderung der Einschwemmung von Endotoxinen • evtl. Lebertransplantation Thioctsäure und N-Acetylcystein umstritten.
Kohlenmonoxid – CO – Rauchgas *! Beatmung mit 100 % O_2 verkürzt nach Beendigung der Exposition die Halbwertszeit des CO-Hb von 6 auf 1 h.* *! **cave:** Normaler arterieller Sauerstoffpartialdruck schließt CO-Vergiftung mit schwerer Gewebehypoxie nicht aus!*	Kohlenmonoxid bindet mit einer 200fach höheren Affinität als Sauerstoff an Hämoglobin, 40fach höher an Myoglobin und Cytochrom-c-oxidase. Die Blockade der Sauerstofftransports, verminderte Sauerstofffreisetzung im Gewebe und Störung der Zellatmung verursachen eine Gewebehypoxie und metabolische Azidose. Symptomatik abhängig von der CO-Konzentration in der Luft und Einwirkungsdauer (Schwerarbeit in CO-haltiger Luft beschleunigt eine Intoxikation). *Mögliche Vergiftungsursachen:* • CO entsteht bei unvollständiger Verbrennung! • Auspuffgase von Autos (bis 10 %, bei KAT < 1 %) • schlecht ziehende Öfen (z. B. schlechte Raumbelüftung!) • Leuchtgas (als „Kokereigas" noch in manchen Bezirken verwendet!) • Rauchgase bei Bränden (neben Zyanid und Reizgasen, s. d.) *Langsames Anfluten des CO* (Initialstadium) • Kopfschmerz, Schwindel, Beklemmung, Übelkeit, Erbrechen, Schwäche	• Patient sofort aus der CO-haltigen Atmosphäre entfernen! • ABC **mit 100 % O_2 beatmen bis CO-Hb < 15 % (4–6 h)** • ggf. Therapie des Lungenödems (insbes. bei Mischintoxikation mit Reizgasen) • ggf. Therapie des Hirnödems • fraktionierter Ausgleich der Azidose bis pH 7,15 (O_2-Dissoziationskurve) • kontrollierte alkalische Diurese bei Rhabdomyolyse (CK > 5000 U/l Serum) zur Prophylaxe eines sekundären Nierenversagens • ggf. HD **cave:** Spätschäden am ZNS infolge hypoxischer Gewebeschädigung möglich!

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
	• evtl. Ohrensausen, Sehstörungen, Kreislaufkollaps • irreguläre Atmung (Cheyne-Stokes-Atmung), Dyspnoe • Azidose, Hyperglykämie *Massives Anfluten des CO* (Lähmungsstadium) • CO-Hb > 40 %, bei Anämie > 20 % • auffällig rote Lippenfarbe, Schwäche in den Beinen • Somnolenz, Bewußtlosigkeit, Koma • Dyspnoe, Tachypnoe, Apnoe, Lungenödem • Angina pectoris, Hypotonie, Herzrhythmusstörungen (kardiale Hypoxie) *Inspektion der Umgebung* • hat es gebrannt? wo wurde der Patient gefunden (Auto, Garage, Bad mit schlecht ziehendem Gasofen, Küche mit („Kokerei"-)Gasherd, Raum mit offenem Feuer)? • Abschiedsbrief? Bei begründetem Verdacht sofort **venöses Blut zur Bestimmung des CO-Hb-**Gehalts entnehmen (in Zentrallabors oder toxikologischen Labors meist kurzfristig durchführbar)! Blutentnahme nach Sauerstoffbeatmung führt zu nur begrenzt verwertbaren Ergebnissen, die sachkundig interpretiert werden müssen (Zeitdauer der Beatmung), da die CO-Hb-Konzentration schnell abfällt und so kaum mehr Aufschluß über Vergiftungsursache bzw. Schweregrad möglich ist. *Zusätzliche klinische Diagnostik* • CO-Hb-Bestimmung (s. o.) • Blutgasanalyse, periphere Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie) • Blutbild, Gerinnungsstatus, Urinstatus (Myoglobinurie?) • Blutzucker, CK, Kreatinin, OT, LDH, Laktat • EKG-Monitoring, Röntgen-Thorax (Lungenödem) • neurologischer Status (Hirnödem?) Ggf. Ausschluß einer zusätzlichen Vergiftung mit Alkohol (z. B. bei Brandauslösung durch Zigarette, wenn der Patient einschläft!) oder Medikamenten durch eine toxikologische Analyse! **Differentialdiagnose:** Vergiftung mit Zyaniden oder Methämoglobinbildnern, hypoxischer Hirnschaden Eine CO-Hb-Bestimmung in rechtzeitig entnommener Blutprobe führt zusammen mit dem klinischen Bild und der Anamnese zum Nachweis bzw. Ausschluß einer CO-Intoxikation.	Bei sehr schweren Vergiftungen (CO-Hb > 40 %) oder schweren neurologischen Störungen und bei Schwangeren ist hyperbare Sauerstofftherapie indiziert.
Kokain – „Koks" – „Schnee" – „Crack" PB: 8,7 % VD: 1,2–1,9 l/kg HWZ: 48–75 h *! Rauchen von „Crack" führt zu rascher und intensiver Wirkung! (Kokain + Backpulver = Natrium- oder Ammoniumhydrogenkarbonat => schnell resorbierbare freie Kokain-Base)* *! Besonders gefährlich ist die Kombination von hohen Dosen Kokain und Opiaten (i. v.), sog. „Speedball".*	Kokain führt als Reuptake-Hemmer von Katecholaminen zu noradrenergen und dopaminergen Effekten. • äußerste Erregung und starke psychomotorische Unruhe, Reizbarkeit gestörtes Urteilungsvermögen, impulsives Sexualverhalten, Aggressivität, Tachykardie, Hypertonie, Mydriasis, u. U. zusätzlich Schwitzen oder Frösteln, Übelkeit oder Erbrechen, visuelle oder taktile Halluzination • bei sehr hohen Dosen: zerebrale Krämpfe, Atemdepression bis zum Atemstillstand, Herzrhythmusstörung und Herzstillstand, meist nach vorhergehenden Synkopen oder Angina pectoris ähnlichen Brustschmerzen • bei chronischem Konsum : Läsionen der Nasenschleimhaut bis zur Zerstörung des knorpeligen Nasenseptums („Sattelnase") Dauer der Intoxikation – auch ohne therapeutische Intervention – ca. 24 h (max. 48 h). Mit abnehmender Intoxikation deutliche Gereiztheit und Unruhe, u. U. zusammen mit Angst, Reizbarkeit und später Ermüdung Bei Mißbrauch Gefahr der psychischen Abhängigkeit – „Kokain-Typ" *Inspektion der Umgebung* • leere Drogenbriefchen? • Schnupfutensilien (Röhrchen, Spiegel, Rasierklinge) oder Rauchutensilien?	• ABC • ggf. MS, C/L • Kalziumantagonist, z. B. Nifedipin, und β-Blocker, z. B. Propranolol, hyperdynamische Kreislaufdysregulation • Benzodiazepine bei starker Unruhe oder Krämpfen, z. B. Diazepam • Neuroleptika bei psychotischer Symptomatik, z. B. Haloperidol

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
	Zusätzliche klinische Diagnostik • EKG-Differenzierung der Arrhythmie • Monitorüberwachung und Blutdruckkontrolle • klinisch-chemische Analyse, EEG **Differentialdiagnose:** Einnahme von Amphetaminen oder Designerdrogen („Ecstasy"); beginnende Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, beginnende Manie Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	
■ **Laugen** **! cave:** *Auslösen von Erbrechen ist kontraindiziert (Ausnahme: evtl. unmittelbar nach Verschlucken)!* *! Fehlende Verätzungen im Mund schließen Verätzungen des Ösophagus und Magens nicht aus!* *! Originalbehälter sicherstellen!* *! Mit pH-Papier prüfen, ob Säuren oder Laugen eingenommen wurden.* *! Bei unklarer Zusammensetzung von Haushalts- oder Industrieprodukten Giftinformationszentrale befragen (s. Service)!*	Akzidentelle wie suizidale Vergiftungen werden meist durch orale Aufnahme von Natronlauge, Salmiaklösungen oder Kalilauge verursacht (Haushaltschemikalien wie Putzmittel, WC-/Rohrreiniger; Spülmaschinenreiniger oder Waschmaschinenpulver). Laugen sind gefährlicher als Säuren und verursachen schwerere Gewebeschädigungen (Kolliquationsnekrose) mit der Gefahr von Perforationen im Bereich des Ösophagus, Magens oder proximalen Dünndarms (Prädilektionsstellen: Oropharynx, Ösophagus, Magenfundus und Pylorus). Der Schweregrad der Verätzung wird bestimmt von Art, Konzentration, Menge, pH-Wert und lokaler Verweilzeit der Lauge. • Lippen und Mundschleimhäute glasig geschwollen und stark schmerzhaft • Schmerzen in der Magengegend und unter dem Sternum • Erbrechen von verätzten und abgestoßenen Schleimhäuten (falls die ersten Stadien überlebt werden), qualvolles Schlucken • Marmorierung der Haut, tachykarder Puls • Schock mit sekundärem Leber- und Nierenversagen • Dyspnoe und Stridor durch Glottisödem, Fistelbildung • Blutungen, Sepsis durch Superinfektion • Exitus infolge Mediastinitis (Ösophagusperforation) oder Peritonitis (Magenperforation) *Zusätzliche klinische Diagnostik* • Röntgen-Thorax (Aspiration?), Röntgen-Abdomen (Perforation, freie Luft?) • EKG • Ösophagogastroduodenoskopie (innerhalb der ersten 24 h) zur Beurteilung des Schweregrades der Verätzungen *Klinisch-chemische Untersuchung* • Blutbildung, Gerinnungsstatus • Blutgase, Säure-Basen-Status, Elektrolyte, Blutzucker • Leber- und Nierenwerte **Differentialdiagnose:** Vergiftung durch andere ätzende Substanzen Eine pH-Kontrolle führt zusammen mit dem klinischen Bild zum Nachweis oder zum Ausschluß eine Intoxikation mit Laugen.	• ggf. ABC • unmittelbar nach Aufnahme: reichlich Wasser trinken (verdünnen!) und ggf. erbrechen lassen • keine Aktivkohle! • Intubation bzw. Tracheotomie bei Dyspnoe durch Glottisödem • frühzeitig hochdosiert Glukokortikoide, z. B. Prednisolon, bei Erosionen und tiefen Läsionen zur Vermeidung von Strikturen • Analgetika lokal/systemisch bei Schmerzen • Atropin, Ranitidin zur Reduktion der Magenperistaltik/-sekretion • Antibiotika zur Infektionsprophylaxe (evtl. Sepsis durch Superinfektion) • chirurgische Intervention bei Perforation oder Fistelbildung • Hautverätzungen unter fließendem Wasser spülen, dann evtl. puffernde Salben • Verätzungen der Augen unter fließendem Wasser spülen (5–10 min), dann Augenarzt
■ **Lindan** γ-Hexachlorcyclohexan (γ-HCH) *! Das als Insektizid verwendete Hexachlorcyclohexan (HCH) besteht aus 8 Isomeren sehr unterschiedlicher Toxizität. Lindan, das weniger toxische γ-Isomere, wird therapeutisch als Ektoparasitizid eingesetzt.* *! HCH wird auf Grund seiner Lipophilie enteral und pulmonal gut resorbiert. Trotz der vergleichsweise geringen transdermalen Resorption kann es bei großflächiger to-*	Lindan, antiparasitär therapeutisch eingesetzt, führt wie HCH bei Überdosierung durch Änderung der Natrium- und Kaliumionen-Leitfähigkeit erregbarer Zellmembranen zu Übererregbarkeit, Krämpfen und Herzrhythmusstörungen. Im ZNS beeinflußt Lindan den GABA-Rezeptor-Chloridkanal-Komplex an den Synapsen. Vergiftungssymptome können abhängig von Dosis, Lösungsmittel, aber auch vom Füllungszustand des Magens nach Minuten bis Stunden auftreten. *Akute, leichte Vergiftung* • Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, Kopfschmerz • Unruhe, Tremor, Ataxie und Muskelfaszikulationen *Akute, schwere Vergiftung* • generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle (über Stunden wiederkehrend) • Lungenödem, zentrale Atemlähmung • Herz-Kreislauf-Versagen und Rhythmusstörungen • Leber- und Nierenschädigung (Rhabdomyolyse) • evtl. über Wochen anhaltende Seh- und Hörstörungen sowie Parästhesien	• ggf. ABC • bei Hautkontakt entkleiden, mit Wasser und Seife waschen • MS, C/L bei oraler Aufnahme • HP wegen großen Verteilungsraums wenig effektiv • orale Cholestyramingabe zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs 4 g, 1–6 x pro Tag • Diazepam oder Phenobarbital bei Krämpfen • kontrollierte alkalische Diurese bei Rhabdomyolyse (CK > 5000 U/l Serum) • ggf. HD zur Prophylaxe eines sekundären Nierenversagens **cave**: Evtl. Tachyarrhythmien bei Katecholamingabe (Membraneffekte des Lindans)!

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
pischer Applikation (z. B. von Läuse- und Krätzemittel), insbesondere auf geschädigter Haut, zur Intoxikation kommen. Lindan reichert sich im Fettgewebe an, wo es über Jahre persistieren kann. Die hepatischen Metaboliten werden renal eliminiert.	*Chronische Vergiftung* • Hepatomegalie, motorische Störungen, degenerative ZNS-Veränderungen • evtl. aplastische Anämie *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG-Differenzierung der Arrhythmie, Monitorüberwachung • klinisch-chemische Analyse (insbes. Leber- und Nierenwerte, CK) • EEG **Differentialdiagnose:** Eine toxikologische Analyse führt zusammen mit dem klinischen Bild zum Nachweis oder zum Ausschluß einer Intoxikation mit Lindan.	
Lithium VD: 0,3–0,4 l/kg (akute Vergiftung) 0,7–1 l/kg (chronische Vergiftung) HWZ: 18–24 h	Lithium ist ein kleines, einwertiges Kation, welches den Kaliumtransport durch Zellmembranen beeinflußt und damit zu Potentialänderungen an Nerven, Muskeln und Synapsen führt. Lithium wird zur Prophylaxe affektierter Psychosen (endogene Depressionen und Manien) sowie schizoaffektiver Psychosen eingesetzt: Symptomatik bei akzidenteller Überdosierung oder Suizidhandlung *Leichte bis mäßige Überdosierung(1,5–2,0 mmol/l)* • gastrointestinal: Erbrechen, abdominale Schmerzen, Mundtrockenheit • neurologisch: Ataxie, Müdigkeit, verwaschene Sprache, Nystagmus, Lethargie oder Erregung, Muskelschwäche, Tremor *Mäßige bis schwere Überdosierung (2,0–2,5 mmol/l)* • gastrointestinal: Anorexie, persistierende Übelkeit mit Erbrechen • neurologisch: Sehstörungen, muskuläre Faszikulationen, klonische Gliederbewegungen, gesteigerte Sehnenreflexe, choreoathetotische Bewegungskrämpfe, Delir, Synkopen, EEG-Veränderungen, Stupor • kardiovaskulär: niedriger Blutdruck, kardiale Arrhythmien, Reizleitungsstörungen, Herz-Kreislauf-Versagen *Schwere Überdosierung (> 2,5 mmol/l)* • generalisierte Krämpfe • Oligurie, Nierenversagen, Exitus *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG-Differenzierung der Arrhythmie (T-Abflachung, QT-Verlängerung), Monitorkontrolle (ggf. über mehrere Tage!) • EEG, CT-Schädel (DD: Tumor, zerebrale Erkrankungen) *Klinisch-chemische Untersuchung* • Elektrolyte, Blutbild, Hämatokrit (Dehydratation?) • Blutgasanalyse • evtl. Liquoruntersuchung zum Ausschluß eines entzündlichen Prozesses *Klinisch-toxikologische Untersuchung* • Bestimmung der Lithium-Plasmakonzentration (meist im Kliniklabor) 0,6–0,8 mmol/l therapeutische Konzentration ab 1,6 mmol/l Intoxikation **cave:** Toxikologische Routineuntersuchungen erfassen Lithium nicht! **Differentialdiagnose:** Intoxikation z. B. mit trizyklischen Antidepressiva, Enzephalitis, raumfordernde Prozesse **cave:** Verwechslung mit Exazerbation der psychiatrischen Grunderkrankung (Depression, Manie) Klinisches Bild in Korrelation zur Lithium-Plasmakonzentration führt zur Diagnose Lithium-Überdosierung.	• ABC • MS bei akuter Vergiftung • Aktivkohlegabe unwirksam Ersatz: Polystyrol, Divinylbenzol, Sulfonsäure als Natriumsalz (Elutit) als orale oder rektale Applikation (nie bei Hyperkaliämie) • forcierte Diarrhö • forcierte Diurese bei kontrollierter Hypervolämie (isotone Elektrolytlösung + Furosemid) • Elektrolytkontrolle und Magnesiumsubstitution • Bikarbonat-Hämodialyse bei symptomatischen Patienten mit Plasmaspiegeln > 2,5 mmol/l • Langzeitdialyse oder CVV HD bis Plasmaspiegel < 1 mmol/l bei Kurzzeitdialyse Rebound! • bei zerebralen Krämpfen Diazepam

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
■ LSD – Lysergid – Halluzinogene PB: 80 % VD: 0,27 l/kg HWZ: 2,5 h	Die Symptomatik ist abhängig von Dosis und individuellen Faktoren. Deutliche Symptome treten bereits nach Einnahme von 20–120 µg auf. *Bei niedriger Dosis* • autonome Reaktionen: Pupillendilatation, Piloerektion, Anstieg der Körpertemperatur, Reflexsteigerungen • Veränderungen der Stimmung: Euphorie bis zur Ekstase, Angst bis zur Panik, seltener Feindseligkeit, paranoide Denkinhalte *Bei höherer Dosis* • Wahrnehmungsstörungen (Farben werden intensiver; Gegenstände bewegen sich), illusionäre Verkennungen, Halluzinationen (meist optisch), Störung der Raumwahrnehmung und des Körperschemas • typisch: Synästhesie (z. B. Töne werden als Licht wahrgenommen), Depersonalisation, Derealisation Beginn der Intoxikation ca. 30 min. nach Einnahme, maximal nach ca. 1–4 h, Dauer ca. 8–16 h. Gelegentlich „*Flashbacks*“, d. h. verlängerter Intoxikationseffekt über einige Tage oder erneutes Auftreten von Intoxikationssymtomen ohne erneute Einnahme nach Tagen, Wochen oder Monaten (!), meist mit Angstsymptomen. *Inspektion der Umgebung* • leere Drogenbriefchen (Filzstückchen mit Comic-Figuren, Black-Cats usw.) oder Arzneimittelpackungen? • Drogen- oder Arzneimittelreste in einem Glas oder in einer Spritze? (ggf. unbedingt in die Klinik mitschicken zur toxikologischen Analyse, s. u.!) *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG • EEG **Differentialdiagnose:** Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis; Konsum anderer Halluzinogene, z. B. Cannabis oder Phencyclidin (PCP), Einnahme von Anticholinergika Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• Überwachung meist ausreichend • Benzodiazepin bei starken Angstzuständen, z. B. Diazepam 10 mg oral oder i. m., evtl. alle 2–4 h wiederholen • Haloperidol bei psychotischen Erregungszuständen 1–5 mg i. m., evtl. alle 6 h wiederholen • Haloperidol zur Vermeidung eines *Flash-Back* 1–2 mg/d, evtl. über Wochen *Zusätzliche Maßnahmen:* • verhindern, daß der Patient aus dem Fenster springt (Gefühl, fliegen zu können!)
■ Methanol – Holzgeist PB: 0 % VD: 0,6 l/kg HWZ: 8–28 h > 40 h (unter Ethanol) *! Ethanol hemmt die ADH und verlangsamt den Abbau von toxischen Metaboliten, wodurch ein Großteil unverändert über die Niere oder ggf. per Dialyse eliminiert werden kann.* *! **cave:** Bei der Dialyse muß das ebenfalls eliminierte therapeutisch verabreichte Ethanol wieder ersetzt werden! Durch die Ethanolgabe wird einerseits der Intoxikationsverlauf abgemildert, andererseits der Intoxikationszustand jedoch verlängert! Ansatz der 10 % Alkohollösung, z. B. durch Zusatz von 60 ml eines 95 % Alkoholinfu-*	Die Symptomatik der Methanolvergiftung resultiert hauptsächlich aus den Wirkungen der Metaboliten **Formaldehyd** und **Formiat** (Ameisensäure). Für die netzhautschädigende Wirkung wird der Formaldehyd verantwortlich gemacht. Das Formiat führt über Interferenzen mit der Cytochromoxidase zu Stoffwechselentgleisungen und metabolischer Azidose. Durch kompetitive Hemmung der Alkoholdehydrogenase (ADH) mittels Ethanol kann die Bildung der toxischen Metabolite verlangsamt werden. • Frühsymptome wie bei Alkoholrausch • Schwindel, Kopfschmerz, Oberbauchschmerzen (Pankreas!), Erbrechen, Azidoseatmung, Zyanose • Somnolenz, Exzitation, Bewußtlosigkeit, Koma, Sehstörungen • Spätphase: Mydriasis, Krämpfe, Atemlähmung, Nierenversagen, Hämaturie • Nierenversagen, Hämotonie *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG • Röntgen-Thorax *Klinisch-chemische Untersuchung* • Blutbild, Gerinnungs-Status, Blutgasanalyse und Säure-Basen-Status, Elektrolyte (Anionenlücke, osmolare Lücke), Blutzucker • Nieren- und Leberfunktionsparameter, Pankreasenzyme, CK (Rhabdomyolyse), Urin-Status *Klinisch-toxikologische Untersuchung* • Bestimmung der Methanol- und Formiat- sowie der Ethanolkonzentration im Plasma: schwere Methanolvergiftung > 0,5 g/l	• ABC • Überwachung der Atmung **cave:** ZNS-Depression mit plötzlicher Apnoe! Vor Ort, wenn ansprechbar: • Ethanol oral, z. B. 100 ml Weinbrand, ca. 40 %, trinken lassen Ethanol-Plasmakonz. muß 1–1,2 g/l erreichen! Zusätzlich in der Klinik: • MS nur unmittelbar nach Giftaufnahme sinnvoll • FD, C/L wenig effektiv • HD gegen Natriumhydrogenkarbonatdialyselösung zum Azidoseausgleich und zur Formiatentfernung (hohe Effektivität, Clearance ca. 100–150 ml/min) • Indikation für HD: – Plasmakonzentrationen von Methanol > 0,5 g/l und/oder Formiat > 0,2 g/l, – schwere metabolische Azidose, Sehstörungen, Nierenversagen – Ingestionsmenge > 25 ml Langzeitdialyse oder repetitive Dialyse bei Methanolplasmakonzentration < 0,2 g/l

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
sionszusatzes zu 500 ml einer 5 % Glukoselösung nach Abziehen eines gleichen Volumens.	**Differentialdiagnose:** metabolische Azidose mit hoher Anionenlücke und osmolarer Lücke sowie ZNS-Symptomatik: Ethylenglykol-, Salizylat-, Paraldehyd-, Isoniazidvergiftung, diabetische Ketoazidose ZNS-Symptomatik auch bei subduralem Hämatom Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	Intoxikationsphase unter Ethanolabgabe auf Tage verlängert! • bei Azidose kontrollierte fraktionierte Natriumhydrogenkarbonatgabe bis Blut-pH 7,2–7,4 • Ethanolinfusion zur Erzielung einer Ethanolplasmakonz. von 1–1,2 g/l über mehrere Tage bis Methanolplasmakonz. < 0,2 g/l Richtwerte zur Aufsättigung: • initial Ethanol 0,5 g/kg KG entspr. ca. 5 ml einer 10 %igen Alkohollösung in 30 min über ZVK infudieren • als Erhaltungsdosis Dauerinfusion mit 0,25 g/kg KG/h entspr. 2,5 ml der 10 %igen Lösung • während Hämodialyse Infusionsdosis verdoppeln (Ethanol ist dialysierbar) • Adaptierung der Dosis und Kontrolle der Plasmakonzentrationen • Kalziumfolinat (Leucovorin 1 mg/kg KG bis 50 mg i. v. anschl. Folsäure 1 mg/kg KG bis 50 mg alle 4–5 mg alle 4–5 h • Diazepam bei zerebralen Krämpfen, falls nicht ausreichend, Phenytoin
Neuroleptika – Phenothiazine – Butyrophenone – Fluspirilen – Pimozid PB: hoch VD: groß	Die Symptomatik einer Neuroleptikavergiftung resultiert u. a. aus hemmenden Effekten auf dopaminerge, α-adrenerge, M-cholinerge und H_1-histaminerge Rezeptoren im ZNS und in der Peripherie. Am Herzen wirken sie chinidinähnlich. • Somnolenz, Bewußtlosigkeit, Koma • Atemdepression, Atemstillstand • extrapyramidale Symptome (Hypo-, Hyperkinesen) • Mydriasis, Mundtrockenheit (anticholinerge Wirkung), Hypothermie • Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand • Blutdruckabfall bis zum Schock *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG-Differenzierungen der Arrhythmie, Monitorkontrolle ggf. über mehrere Tage! • Laborwerte, EEG u. s. w. **Differentialdiagnose:** anticholinerge Symptomatik auch bei Überdosierung von Atropin, Scopolamin, Spasmolytika, Antihistaminika, Parkinson-Mitteln, Neuroleptika Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• ABC • emetische Maßnahmen wirkungslos! • MS wegen anticholinerger Wirkung auch viele Std. nach Einnahme sinnvoll! • C/L • frühzeitige forcierte Diarrhö • FD, HD, HP ineffektiv! • Diazepam bei Krämpfen 5–10 mg i. v. • Biperiden bei extrapyramidalen Symptomen • evtl. Physostigmin-Injektion unter EKG-Kontrolle (evtl. unter Herzschrittmacherschutz) alle 30 min 2 mg i. v. bei Erw. oder 0,5–1 mg i. v. bei Kindern (verzögerter Wirkungseintritt!) • Bei Hypothermie mit 1 °C/h erwärmen • bei Hypotonie Volumengabe und Noradrenalin
Nikotin – Tabak PB: 5–20 % VD: 1–2 l/kg HWZ: 0,8–1,3 h *! Nikotinaufnahme aus Therapeutika (insb. Pflaster mit 50 mg) meist gefährlicher als aus Rauchwaren!*	Nikotin führt primär zu einer Stimulation autonomer Ganglien, bei längerer Einwirkung zu deren Blockade. Dies erklärt die unterschiedlichen Wirkungen bei niedriger oder hoher Dosierung. Nach akzidenteller oder suizidaler Aufnahme von Tabakwaren oder Therapeutika (Pflaster, Kaugummi) kann es zur Intoxikation kommen. Da Nikotin sehr toxisch ist kann eine Dosis von 60 mg (entspricht ca. 12 Zigaretten) tödlich sein. Vergiftungssymptome treten meist rasch auf, da Nikotin über Lunge, Haut und Darm gut resorbiert wird (bei Zigarettenaufnahme jedoch meist langsamer). Die Symptome halten 1–2 h nach leichter und 18–24 h nach schwerer Intoxikation an. • Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhö, gestörte Peristaltik • Kopfschmerzen, Hypersalivation • Unruhe, Verwirrtheit, Schwindel, evtl. Krämpfe, Koma • Miosis, später Mydriasis, Tränenfluß	• ABC • MS bei Aufnahme hoher Dosen (> 40 mg/Erw.) und nur in Frühphase Aspirationsrisiko bei zerebraler Krampfneigung beachten • C/L wiederholte Aktivkohlegabe • HD und HP wenig wirksam • bei dermaler Exposition Alkaliseifen bei Dekontamination vermeiden • bei oraler Vergiftung keine Antazide • Diazepam oder Phenobarbital bei zerebralen Krämpfen • Atropin bei starken cholinergen Symptomen

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
	• Tachypnoe, evtl. später Atemdepression, verstärkte Bronchialsekretion • erhöhte Katecholaminfreisetzung, periphere Vasokonstriktion, Hypertonie • Tachykardie, später Hypotonie, Bradykardie *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG, EEG, klinisch-chemische Analyse, CK, Nierenfunktionsparameter, Leberwerte *Klinisch-toxikologische Untersuchung* **Differentialdiagnose:** cholinerge Symptomatik auch bei Alkylphosphat- und Carbamat-Intoxikation Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• bei Hypotension Volumengabe und periphere Vasopressoren wie Dopamin und Noradrenalin • auf Rhabdomyolyse achten
Opioide – Opiate – Codein – Heroin – Morphin Codein: PB: 10% VD: 3,5 l/kg HWZ: 3–4 h Heroin: PB: 40% VD: 25 l/kg HWZ: 3–4 h Morphin: PB: 35% VD: 3,5 l/kg HWZ: 3,4 h Alfentanil: PB: 92% VD: 0,4–1 l/kg HWZ: 3,4 h Tramadol: PB: 4% VD: 3,1 l/kg HWZ: 4,1–6,7 h *! Die Opioidintoxikation muß immer als ernster Notfall betrachtet werden!* *! Opiatabhängige sind oft polytoxikoman, so daß häufig Mischintoxikationen z. B. mit Benzodiazepinen oder Barbituraten vorliegen! Opiatüberdosierungen sind auch im Rahmen einer Schmerztherapie möglich, insbesondere bei Leber- und Niereninsuffizienz.*	*Niedrige Dosen* (z. B. 5–10 mg Morphin) • Analgesie, Benommenheit, Stimmungsveränderungen (z. B. Euphorie), Wärmegefühl, Schwere der Gliedmaßen, trockener Mund, wellenartige Gesichtsrötungen • bei erstmaligem oder seltenem Konsum oft Übelkeit und Erbrechen • bei i. v. Applikation „high"-Gefühl kurz nach der Injektion mit nachfolgender Sedierung, eng gestellte Pupillen *Höhere Dosen* • verstärkte Analgesie (keine Reaktion auf Schmerzreize) • beginnende Atemdepression, maximal enge Pupillen • verwaschene Sprache, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen *Überdosierung* • stecknadelkopfgroße Pupillen, Reaktionslosigkeit, Koma • stark verlangsamte Atmung, Hypothermie, zerebrale Krämpfe • Hypotension, Bradykardie, Schock, Tod durch Atemstillstand **cave:** Mydriasis im Finalzustand! • klinische Komplikationen: Ileus, Harnverhalt, Rhabdomyolyse, Lungenödem *Inspektion der Umgebung* • Patient (Drogenabhängiger) wird meist in „typischen" Wohnungen oder einschlägigen Lokalitäten gefunden • Spritzen, Kanülen, Ampullen? **cave:** Heroin wird auch geschnupft oder geraucht! • (Aluminium-)Briefchen? Rußgeschwärzte Löffel? Kerze? • Leere Arzneimittelpackungen? (z. B. morphin-, codeinhaltige Präparate?) *Zusätzliche klinische Diagnostik* • Blutgase, CK, Kreatinin, EEG, EKG **Differentialdiagnose:** Benzodiazepin- oder Barbituratvergiftung, hirnorganische Erkrankung, systemische Erkrankung mit komatösem Verlauf Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• ABC • MS/CL bei oraler Vergiftung Antagonist **cave:** Rückfall in komatösen Zustand 4–5 h nach guter initialer Wirkung (relativ kurze Halbwertszeit des Antagonisten im Vergleich zu Opioiden) • Naloxon 0,4 mg i. v. in kleinsten Dosen injizieren, evtl. 4–5 mal in den ersten 30–45 min wiederholen ohne Beatmung zu unterbrechen! • **cave:** Entzugssyndrom bei Opioidabhängigen unter Naloxon-Medikation! • Beatmung sichern! • bei Lungenödem unter Heroin PEEP-Beatmung und Steroide • kontrollierte alkalische Diurese bei Rhabdomyolyse (CK > 5000 U/l Serum) zur Prophylaxe eines sekundären Nierenversagens, ggf. HD
Paracetamol PB: < 50% VD: 0,95 l/kg HWZ: 2 h *! Paracetamolvergiftungen werden wegen der möglicherweise symptomarmen Frühphase leicht übersehen.*	Die Symptomatik basiert in der Frühphase auf einer unspezifischen gastrointestinalen Irritation mit vegetativer Begleitsymptomatik. In der Spätphase stehen die Folgen der Leber- und Nierenzelldegeneration im Vordergrund. Diese werden durch einen toxischen Metaboliten verursacht, wenn er nicht im Entstehungsstadium physiologisch durch Glutathion oder pharmakologisch durch Acetylcystein abgefangen wird. Dieser intermediär gebildete Metabolit (Chinonimin) reagiert in *statu nascendi* mit Thiolgruppen der o. g. Verbindungen oder – falls nicht mehr vorhanden – mit denen von Membran- und Enzymproteinen.	• MS, C/L in Frühphase und bei Retardpräparaten • HD und/oder HP nur in Frühphase (Resorptionsphase) und bei hoher Plasmakonzentration, Effektivität gering

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
! Die einmalige Aufnahme von > 6 g kann bereits Leberschädigungen verursachen, eine Dosis von > 15 g kann (ohne Therapie) zum Tode führen! *! Bei jedem Verdacht auf eine Paracetamol-Intoxikation sollte eine toxikologische Analyse durchgeführt werden, um damit in der möglicherweise symptomlosen, aber für die Therapie äußerst wichtigen Frühphase eine Intoxikation erkennen zu können!* *! Paracetamol ist häufig mit Codein oder anderen Analgetika kombiniert (Mischintoxikationen).*	**1. Phase** • Frühphase manchmal symptomlos • Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen **2. Phase (ab 2. Tag)** nach vorübergehendem Wohlbefinden • Oberbauchbeschwerden, Lebervergrößerung (Kapselschienen), Pankreatitis • Leberfunktionsstörung (Transaminasen und Bilirubin erhöht, alkalische Phosphatase normal oder schwach erhöht, Quickwert erniedrigt) • evtl. beginnende Niereninsuffizienz, bes. bei vorgeschädigter Niere **3. Phase (ab 3. Tag)** • Ikterus, Gerinnungsstörungen, hepatische Enzephalopathie, Leberkoma • Hypoglykämie, metabolische Azidose mit Kussmaul-Atmung • Nierenversagen durch Nierentubuluszellschäden oder hepatorenales Syndrom • Myokardnekrose (EKG), Lungenödem *Klinisch-chemische Untersuchung* • Gerinnungsstatus (Synthesestörung, Verbrauchskoagulopathie) • Blutbild (Thrombopenie bei Verbrauch, Anämie bei Blutung) • Blutgasanalyse und Säure-Basen-Status (metabolische Azidose?) • Leberwerte (Transaminasen und Bilirubin erhöht? – Alkalische Phosphatase normal?) • Nierenfunktionsparameter (Kreatinin erhöht? – Harnstoff wegen fehlender Metabolisierung im Normbereich) • Pankreaswerte (Amylase und/oder Lipase erhöht? – Begleitpankreatitis?) • Blutzucker erhöht? *Klinisch-toxikologische Untersuchung* • Plasmakonzentration (> 4 h p. i.) entscheidet über Indikation für Antidottherapie **cave!** Bei chronischer Überdosierung, Kachexie oder Alkoholisierung Antidottherapie schon bei niedrigen Werten indiziert **Differentialdiagnose:** Eine qualitative und quantitative toxikologische Analyse führt zusammen mit dem klinischen Bild zum Nachweis oder zum Ausschluß einer Intoxikation mit Paracetamol. Da Paracetamol in vielen Präparaten mit Codein oder anderen Analgetika kombiniert ist, kann eine Mischintoxikation vorliegen. Die Symptomatik, die durch diese Stoffe hervorgerufen wird, kann zunächst im Vordergrund stehen, so daß evtl. eine Paracetamol-Intoxikation übersehen wird. Deshalb: Toxikologische Analyse!	• frühzeitige Antidotgabe Indikation gegeben bei Einzeldosis > 6–10 g (150 mg/kg KG) und/oder Plasmakonzentration 4 h p. i. > 200 mg/l 8 h p. i. > 100 mg/l 16 h p. i. > 50 mg/l N-Acetylcystein Infusionsschema – 150 mg/kg KG in 200 ml 5 % Glukose-Lsg. in 15 min – 50 mg/kg KG in 500 ml 5 % Glukose-Lsg. in 4 h – 100 mg/kg KG in 1000 ml 5 % Glukose-Lsg. in 16 h Antidotwirkung nimmt in zeitlichem Abstand zur Einnahme ab. Unerwünschte Wirkung: allergische Reaktionen, Urtikaria, Bronchospasmus, Angioödem ggf. Dosisreduktion • Azidoseausgleich mit Bikarbonat • in Spätphase Intensivtherapie wie bei Leberkoma: Glukose, Vitamin-K-Gerinnungsfaktor, Frischplasma, Laktulose oral, Darmsterilisation, Hirnödemprophylaxe • bei Persistenz der Azidose, sekundären Gerinnungsstörungen und Enzephalopathie wegen dann ungünstiger Prognose an Lebertransplantation denken
■ Paraquat (Pflanzenschutzmittel) – Gramoxone extra VD: 1,2–1,6 l/kg HWZ: 8–120 h *! Einnahme von 3 g Paraquat kann unbehandelt zum Tod führen!*	Paraquat kann inhalativ, über die Haut oder oral resorbiert werden. Es führt zur Bildung von aktivem Sauerstoff und zu irreversiblen Membranschäden, v. a. in Lunge, Darm, Niere, Leber, Pankreas und Nebennieren. Es reichert sich im Gewebe, insbesondere in Pneumozyten, an, weshalb es akut zu Alveolitis und Lungenödem oder chronisch zu einer *progredienten Lungenfibrose* kommen kann. Bei Kontakt mit Haut oder Schleimhäuten kommt es zu Verätzungen und evtl. Ulzerationen. Die Symptomatik ist dosisabhängig und verläuft in typischen Stadien. **1. Tag** • Übelkeit, Erbrechen, Durchfall • brennende Schmerzen im Mund, Rachen, Epigastrium (lokale Verätzung) **2.–3. Tag** • Leber- und Nierenschäden (reversibel) • Alveolarzellschäden mit Störung des pulmonalen Gasaustauschs. • Bei schwerer Vergiftung kardiogener Schock durch Myokardnekrosen.	• ABC • sofortiges Erbrechen auslösen trotz korrosiver Wirkung • sofortige Dekontamination bei dermaler Exposition • Klinikeinweisung in allen Fällen • MS, C/L • FD bei erhaltener Nierenfunktion • HD nur supportiv bei Nierenversagen • HP über Aktivkohle innerhalb der ersten 12 h als Langzeitbehandlung, Effektivität um so höher je früher mit HP begonnen wird, aber insgesamt gering. Rebound! • zur Minderung der Lungenfibrosierung werden u. a. eingesetzt – Beatmung mit niedrigem O_2-Anteil zur Minderung der O_2-Radikalbildung

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
***!** Primäres Therapieziel ist die Verhinderung bzw. Verminderung der systemischen Aufnahme durch frühzeitige Verhinderung der Resorption und Steigerung der Elimination in der Umverteilungsphase!* ***!** Sehr hohe Letalität trotz Therapie!*	**5.–10. (14.) Tag** • toxisches Lungenödem (Latenz) • irreversibler Lungenschaden (Fibrose) • *Exitus* infolge Lungen- oder Nierenversagen, Hirnblutungen oder multiplen Organversages *Inspektion der Umgebung* • Leere Herbizidbehälter *Zusätzliche klinische Diagnostik* • Röntgen-Thorax, Gastroskopie in Frühphase (lokale Verätzung?) *Klinisch-chemische Untersuchung* • Elektrolyte, Blutzucker, Leber- und Nierenwerte • Blutgase und Säure-Basen-Status Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	– NO-Zumischung zum Atemgas zur Vasodilatation – hochdosierte Steroide – Vitamin C und E als Antioxidanzien – Cyclophosphamid Der therapeutische Wert dieser Maßnahmen ist ebenso wie der Stellenwert der kontinuierlichen Hämofiltration/Hämoperfusion nicht gesichert. • Therapieziel muß primär die Verminderung der systemischen Resorption durch primäre Gifteliminaton sein. Die nach Aufnahme in die Alveolarzelle entstehenden Strukturschäden sind irreversibel.
Phenytoin – Antiepileptikum PB: 90–95 % VD: 0,6–0,7 l/kg 0,9–1 l/kg (Kinder) HWZ: 8–60 h ***!** **cave:** Epileptiker können nach übermäßiger Entgiftung wieder krampfen!*	Symptome können wegen pharmakologisch bedingter Resorptionsverzögerung oft erst nach Stunden auftreten. Durch Pharmaka mit ebenfalls hoher Proteinbindung (z. B. Salizylate, Sulfonamide, Thiazide) kann Phenytoin aus seiner Plasmaproteinbindung (> 90 %) verdrängt werden und die toxischen Effekte verstärken. Bei Überdosierung verlängert sich durch Sättigung metabolisierender Enzyme die Plasmaeliminationshalbwertszeit auf bis zu mehrere Tage. Phenytoin wird in der Leber metabolisiert und die Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. Die Metabolisierung wird durch die Leberfunktion und bestehende Komedikation beeinflußt. INH Sulfonamide, Diazepam, Alkohol u. a. hemmen, Carbamezepin, Theophyllin und Phenobarbital beschleunigen den Metabolismus. • Blickrichtungsnystagmus, dann Spontannystagmus • Ataxie, Lethargie, verwaschene Sprache, Koordinationsstörungen, Schwindel, Verwirrtheit, Halluzinationen, Krampfanfälle • Durchlaufen der Narkosestadien bei schwerer Vergiftung (s. Barbiturate) • Bradykardie, AV-Block, Blutdruckabfall *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG, Röntgen-Thorax (Aspiration?) • Blutgase und Säure-Basen-Status, Elektrolyte, Blutdruck, CK • EEG, evtl. CT-Schädel • neurologische Untersuchung (Seitendifferenz?) **Differentialdiagnose:** Schädel-Hirn-Trauma, Apoplex, intrakranielle Blutung, epileptischer Anfall, Enzephalitis, urämisches, hepatisches, diabetisches Koma, hypoglykämischer Schock; Vergiftung mit Alkohol, Lösemitteln, Kohlenmonoxid, Antiepileptika, Chloralhydrat, Psychopharmaka, Opioiden o. ä. Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• ABC • MS auch noch nach Stunden effektiv • wiederholte C/L • frühzeitige forcierte Diarrhö • FD, HD, HP wenig effektiv • symptomatische Therapie – bei Hypotonie bilanzierte Elektrolyt- und Volumensubstitution, peripher wirksame Pressoren wie Dopamin und Noradrenalin – bei Bradykardie Atropin – bei Krämpfen Diazepam oder Phenobarbital
Pyrethroide VD: groß HWZ: hoch ***!** Pyrethroide sind in Handelsprodukten meist in organischen Lösemitteln gelöst, die selbst toxische Effekte auslösen oder bei Aspiration zu einer Pneumonie führen können. Deshalb Vorsicht bei Erbrechen! Ggf. MS nach Intubation!*	Pyrethroide führen durch Beeinflussung von Neuronenmembranen zu reversiblen neurotoxischen Effekten, die erst bei Überdosierungen zu Symptomen führen. Der Pyrethroidgehalt handelsüblicher Produkte ist so gering, daß mit Vergiftungen weniger nach akzidenteller als nach suizidaler Aufnahme zu rechnen ist. Vergiftungssymptome meist nach Tagen bis Wochen reversibel. *Dermale Exposition* • Kontaktdermatitis • Parästhesien (Kribbeln, Juckreiz, Kältegefühl, schmerzhaftes Brennen) • Erytheme oder papulöses Exanthem *Inhalative Exposition* • Rhinitis, Husten, Bronchospasmus, subjektiv Brustschmerzen • bei schwerer Vergiftung: Dyspnoe, Zyanose, Pneumonitis, Lungenödem • Ataxie, Krampfanfälle und Koma *Orale Aufnahme* • Anästhesie von Lippen, Zunge, gestörtes Geschmacksempfinden	• ggf. ABC • bei Hautkontakt nach dem Entkleiden mit kaltem Wasser und Seife waschen • bei Augenkontakt mindestens 15 min unter Wasser spülen, Augenarzt! • bei Inhalation entfernen aus der gashaltigen Atmosphäre, körperliche Ruhigstellung Schwere Vergiftung: • MS, C/L • Diazepam oder Phenobarbital bei Krämpfen • Atropin bei bronchialer Hypersekretion oder Braykardie bei anaphylaktischen Reaktionen: – Antihistaminika – Steroide – Suprarenin

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
	• Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall • Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Mattigkeit, Appetitlosigkeit • bei schwerer Vergiftung: Muskelfaszikulation, Tremor, Ataxie, Krampfanfälle, Koma • Lungenödem, Blutdruckabfall, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG zur Differenzierung der Arrhythmie, Monitorüberwachung • Laborwerte, EEG **Differentialdiagnose:** Lindan-Intoxikation Eine toxikologische Analyse führt zusammen mit dem klinischen Bild zum Nachweis oder zum Ausschluß einer Intoxikation mit Pyrethroiden.	• bei nichtkardiogenem Lungenödem: PEEP-Beatmung
Quecksilber HWZ: 60 Tage (metallisch) 40 Tage (anorganisch) 70 Tage (organisch) *! Die klinische Relevanz einer Quecksilberbelastung durch Amalgamfüllungen wird z. Zt. kontrovers diskutiert. In kontrollierten wissenschaftlichen Studien sind bislang, mit Ausnahme sehr seltener Allergien, keine Symptome oder Erkrankungen zweifelsfrei auf das Tragen von Amalgamfüllungen zurückzuführen.*	Akute oder chronische Quecksilbervergiftungen sind heute selten. Bei beiden Formen ist zwischen anorganischen, z. B. Sublimat ($HgCl_2$), und organischen Verbindungen, z. B. Methylquecksilber ($HgCH_3Cl$), zu unterscheiden. Die orale Einnahme von metallischem Quecksilber (z. B. aus Thermometern) ist harmlos. Eine massive Inhalation von Quecksilberdämpfen kann zu Vergiftungserscheinungen führen. Die Diagnose einer Quecksilbervergiftung ist wie bei anderen Schwermetallen meist schwierig, da zumindest anfänglich eine charakteristische Symptomatik fehlt. Hier kann eine Quecksilberbestimmung im Blut und Urin den entscheidenden Hinweis geben. *Vergiftung durch anorganische Verbindungen* (z. B. Sublimat) • Metallgeschmack, Übelkeit, anhaltendes und therapeutisch schwer zu beeinflussendes Erbrechen • starker Speichelfluß • Brennen im Bereich von Ösophagus und Magen • gerötete Stellen im Rachenbereich (Stomatitis) • Abdominalschmerzen, Diarrhö (z. T. blutig, ulzerös-hämorrhagische Kolitis) • Blutdruckabfall, Schock • anfänglich Polyurie, später evtl. Anurie und Urämie • Exitus durch Schock innerhalb von 24 h, durch Urämie nach ca. 10 Tagen *Vergiftung durch organische Verbindungen* • Anorexie, Übelkeit, starker Durst, Schluckbeschwerden • Wahrnehmungs- und Bewegungsstörungen (Sehen, Hören, Sprechen, Gehen) • Stupor (Betäubung ohne jegliche körperliche oder geistige Aktivität) • Krämpfe • Exitus noch 4–7 Wochen nach der Einnahme möglich Eine **chronische Vergiftung** durch Quecksilberverbindungen entwickelt sich schleichend. Die Langzeitexposition gegenüber Quecksilber führt zu Schädigungen des Nervensystems, der Nieren und sehr häufig zu einer Stomatitis. Chronische Intoxikationen durch organische Quecksilberverbindungen (Methylquecksilber) rufen vorwiegend zentralnervöse Störungen hervor. • Frühstadium: Kopfschmerz, Schwindel, Nervosität, reduzierte Merkfähigkeit, Stomatitis, ulzeröse Gingiva, lockere Zähne, gesteigerter Speichelfluß mit Metallgeschmack, evtl. Quecksilbersaum am Zahnfleisch, feinschlägiger Tremor der Finger (beidseitig) • Spätstadium: Hysterie, Schlaflosigkeit, Depressionen (*Erethismus mercurialis*) erhöhte Infektionsgefahr, Kachexie • bei Verschlucken von Knopfzell-Batterien Extraktion soweit sie in Ösophagus oder Magen erreichbar sind • nach Pyloruspassage abführende Maßnahmen und Röntgenkontrolle der Passage	Akute Vergiftung durch Sublimat ($HgCl_2$): • MS Milch mit Aktivkohle mischen: mit kleinen Volumina (ca. 200 ml) spülen **cave:** Keine NaCl-Lösung verwenden, da NaCl das Hg^{2+} aus der Proteinbindung verdrängt! • DMPS akut 2 Kps. danach 3 x 1 Kps./d Dosierung nach Schweregrad. max. 1–2 g • Sedativa z. B. Diazepam 10 mg langsam i. v. Bei Nierenversagen Dialyse Chronische Vergiftung: • DMPS oral über längeren Zeitraum einsetzen

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
Reizgase – Rauchgas – Brandgas	Die Zusammensetzung von *Brandgasen* hängt von der Art des verbrannten Materials, der Sauerstoffzufuhr, der Temperatur und der Dauer des Feuers ab. Die wichtigsten Rauchgase sind **Kohlenmonoxid, Blausäure** und **Reizgase** (am häufigsten *nitrose Gase, Aldehyde*). Die Hypoxie ist Folge der Hb-blockierenden Wirkung von CO und Blausäure sowie Folge des bei lokaler Irritation durch Hitze und Reizgase entstehenden Kapillareffekts mit Lungenödem. *Mögliche Vergiftungsursachen* • *Brände* von Autos, Flugzeugen, Wohnungen, Industrieanlagen etc (ggf. Raumluft- oder Atemluftanalysen, z. B. mit Dräger-Prüfröhrchen der Feuerwehr) • *Chlorgasvergiftungen* bei unsachgemäßer Handhabung bzw. Unfällen. z. B. in Schwimmbädern oder Industrieanlagen *Akut wirkende Reizgase* (z. B. Ammoniak, Schwefeldioxid, Chlor, Salzsäuregas, Isozyanate, Aldehyde) • Schleimhautreizungen an Auge, Nase, oberen und tiefen Atemwegen • Niesen, Husten, Atemnot, evtl. Apnoe, Laryngospasmus • eher selten toxisches Lungenödem (s. u.) *Verzögert wirkende Reizgase* (z. B. nitrose Gase, Phosgen) • leichte Anfangsbeschwerden mit Schleimhautreizungen, Husten-Würgereiz, evtl. Laryngospasmus • nach mehrstündiger Latenz (auch nach vorherigem Abklingen der akuten Beschwerden): Atembeschwerden, Tachykardie, **Lungenödem** (Schweregrad abhängig von Reizgaskonzentration, Expositionsdauer, körperlicher Betätigung und Flüssigkeitszufuhr in der Latenzzeit) *Zusätzliche klinische Diagnostik* • Bestimmung von CO-Hb, Met-Hb, Cyanid • Blutgasanalyse (arterieller Sauerstoffpartialdruck und Sauerstoffsättigung) • Blutbild, Gerinnungsstatus, Urinstatus (Myoglobinurie?) • Blutzucker, CK, Kr, OT, LDH, Laktat • EKG-Monitoring, Röntgen-Thorax (Lungenödem?) **Differentialdiagnose:** Raumluft- oder Atemluftanalyse führt zusammen mit dem klinischen Bild und der Anamnese zum Nachweis oder zum Ausschluß einer Intoxikation mit Reizgasen.	• Patient sofort – unter Atemschutz! – aus dem kontaminierten Raum entfernen! • ggf. ABC • Sauerstoff • ggf. Inhalation von Glukokortikoiden z. B. Budesonid obligatorisch bei nitrosen Gasen und Phosgen, auch wenn Symptome fehlen Prophylaxe des Lungenödems: • strenge Bettruhe, • Sedierung, z. B. Diazepam (nur wenn Beatmung möglich) • Flüssigkeitsentzug, ggf. mit Diuretika, z. B. Furosemid • Blockade des Hustenreizes z. B. mit Codein • ggf. Atemgas mit Sauerstoff anreichern • möglichst frühzeitig alle 5 min 2 Atemstöße mit Glukokortikoid-Dosier-Aerosol • bei Bronchospasmus Theophyllin • bei blausäurehaltigen Gasen siehe dort; hohe Dosen Glukokortikoide zur Prophylaxe des ARDS sind umstritten
Säuren *! Auslösen von Erbrechen kontraindiziert! Ausnahme: Unmittelbar nach Verschlucken!* *! Originalbehälter sicherstellen!* *! Mit pH-Papier läßt sich leicht überprüfen, ob eine Vergiftung mit Säuren oder Laugen vorliegt.* *! Fehlende Verätzungen im Mund schließen Verätzungen des Ösophagus und des Magens nicht aus!*	Akzidentelle wie suizidale Vergiftungen werden meist durch orale Aufnahme von Salzsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Schwefelsäure oder Salpetersäure hervorgerufen, Abhängig von der aufgenommenen Menge (Suizidanten meist große Mengen) und Stärke der Säure kommt es durch erhebliche Verätzungen der Mundschleimhäute, des Ösophagus, des Magens und des Intestinaltrakts zu Koagulationsnekrosen Der entstehende Schorf schützt zwar vor weiterer Verätzung, kann aber bei massiver Verätzung eine Perforation nicht verhindern. Resorbierte Säuren führen zu metabolischer Azidose, schwerer Hämolyse mit Verbrauchskoagulopathie, Schock und akutem Nierenversagen. Die Prognose ist um so schlechter, je mehr Zeit zwischen Aufnahme und Beginn der therapeutischen Maßnahmen vergangen ist. • typische Schorfbildung: weiß bei Salzsäure, gelblich bei Salpetersäure, schwärzlich bei Schwefelsäure • Mundschleimhäute und Lippen verquollen • Schmerzen in Magengegend und unter Sternum • schmerzhafte Schluckbeschwerden • Dyspnoe und Stridor durch Glottisödem • Mediastinitis (Ösophagusperforation) oder Peritonitis (Magenperforation, seltener als bei Laugen) • evtl. Sepsis durch Superinfektion • Zeichen der metabolischen Azidosen als Spätkomplikationen • Hämolyse, Verbrauchskoagulupathie, Oligo- bis Anurie • Schock (nach 1–3 h)	Orale Säureaufnahme: • ggf. ABC • innerhalb weniger Minuten nach Verschlucken reichlich Wasser trinken (1–2 Glas) und ggf. Erbrechen lassen. Später kein Erbrechen mehr auslösen und keine Aktivkohle geben! • Intubation unter Sicht bzw. ggf. Tracheotomie bei Dyspnoe durch Glottisödem • Einlage einer weichen Duodenalsonde nur in den ersten 90 min • Sucralfat • frühzeitig Glukokortikoide (2 mg/kg KG) bei Erosionen und tiefen Läsionen zur Vermeidung von Strikturen, z. B. Prednisolon (wird aber kontrovers diskutiert) • ggf. Verlaufskontrolle der Strikturenbildung durch Röntgenuntersuchungen • Analgetika i. v. oder Lidocain, z. B. Xylocain viscös • Atropin, Ranitidin zur Reduktion der Magenperistaltik/-sekretion • Antibiotika zur Infektionsprophylaxe (evtl. Sepsis durch Superinfektion)

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
***!** Bei unklarer Zusammensetzung von Haushalts- oder Industrieprodukten: Giftinformationszentrale befragen (s. Service)!*	*Zusätzliche klinische Diagnostik* • Röntgen-Thorax (Aspiration?), Röntgen-Abdomen (Perforation, freie Luft?) • EKG • Ösophagogastroduodenoskopie zur Beurteilung des Schweregrades der Verätzung (innerhalb der ersten 24 h; Verätzung oft erst nach Stunden erkennbar, deutlich erhöhtes Perforationsrisiko durch sekundäre Entzündungsprozesse) *Klinisch-chemische Untersuchung* • Blutbild, Gerinnungsstatus • Blutgase, Säure-Basen-Status, Elektrolyte, Blutzucker • Leber- und Nierenwerte **Differentialdiagnose:** andere ätzende Substanzen Eine pH-Kontrolle führt zusammen mit dem klinischen Bild zum Nachweis oder zum Ausschluß einer Intoxikation mit Säuren!	• chirurgische Intervention bei Perforation oder Fistelbildung Hautverätzungen: • unter fließendem Wasser spülen, dann evtl. puffernde Salben Augenverätzungen: • unter fließendem Wasser spülen (5 bis 10 Min), dann Augenarzt
Spasmolytika	siehe Atropin	
„Speed“	siehe Amphetamin	
Stechapfel	siehe Atropin	
Tenside – Detergenzien – Seife – Handspülmittel – Waschmittel ***!** **cave:** Spülmaschinenreiniger oder Maschinenwaschmittel sind meist stark alkalisch, so daß es auch zu Verätzungen kommen kann (s. Laugen)!*	Tenside werden in Haushaltsseifen, Wasch- oder Spülmitteln als grenzflächenaktive Substanzen eingesetzt (anionische, kationische und nichtionische Tenside). *Augenkontakt* • Reizung der Schleimhäute *Orale Aufnahme* • Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen • Schaumbildung • Behinderung der Atmung durch Schaumbildung (Aspiration) • evtl. Reizung der Schleimhäute des Mundes, Ösophagus und Magens (insbesondere alkalische Präparate)	Augenkontakt: • mit Wasser spülen orale Aufnahme von Schaumbildnern ohne Lauge • Keine MS oder Erbrechen auslösen (Schaumbildung, Aspirationsgefahr, evtl. Lungenödem oder Pneumonie!) • Patienten über Bett oder Stuhl querlegen und Kopf tief lagern bei spontanem Erbrechen • Antibiotikaprophylaxe, Kortikoidgabe bei Schaumaspiration
Thallium VD: 1–5 l/kg HWZ: 8 Tage ***!** **cave:** Kaliumgabe kann zur raschen Verdrängung von Thallium aus dem Gewebe und Umverteilung mit Sekundärschäden an den Nieren führen. Risiko der Hyperkaliämie!*	Früher wurde Thallium als Rattengift verwendet. Lösliche Thalliumverbindungen werden im Gegensatz zu den übrigen Schwermetallen unabhängig von Art und Applikation vollständig resorbiert und zum Teil über die Nieren, größtenteils über die Darmwand eliminiert. Deshalb wird versucht, das Thalium aus dem Magen-Darm-Trakt durch Bindung an Berliner Blau zu entfernen. Ansonsten durchläuft Thallium einen entero-enteralen Kreislauf. Hieraus resultiert die vergleichsweise lange Plasmaeliminationshalbwertszeit von etwa 8 Tagen. Eine Thalliumintoxikation ist nur schwer zu diagnostizieren, da die Symptomatik anfänglich untypisch ist. Die Aufnahme von mehr als 1 g Thalliumsulfat kann beim Erwachsenen – ohne therapeutische Maßnahmen – innerhalb von 3–4 Wochen zum Tode führen. Wird dieser Zeitraum überlebt, besteht im allgemeinen keine Lebensgefahr mehr. Dauerschäden, z. B. Atrophie des *N. opticus*, können sich jedoch auch noch später einstellen. • unmittelbar nach oraler Aufnahme: Brechreiz, evtl. Erbrechen, Bauchschmerz, Bauchkrämpfe, therapieresistente Obstipation • nach 2–4 Tagen: Schlaflosigkeit • nach 2–5 Tagen: zunehmende Tachykardien mit Extrasystolen, neuralgische Schmerzen in den Beinen (zunehmende Druckempfindlichkeit), schwere Form der Polyneuritis, Optikusneuritis • Nephritis, Hypertonus • Ende der 2. Woche: Haarausfall, Anhydrose, Leukonychie • nach 3–4 Wochen: Koma, Exitus *Klinisch-toxikologische Untersuchung* • Bestimmung der Thalliumkonzentration in Blut und Urin **Differentialdiagnose:** Bestimmung der Thalliumkonzentration führt zusammen mit dem klinischen Bild und der Anamnese zum Nachweis oder Ausschluß einer Vergiftung mit Thallium.	• Erbrechen oder MS 1 %ige Natriumiodidlösung (Einnahme liegt nicht mehr als max. 24 h zurück) • C/L oder besser Antidot • Berliner Blau 6–20 Tabl. (3–20 g)/24 h verteilen bis die Thalliumkonzentration im Urin < 0,5 mg/l 24 h sinkt • FD + K-Substitution z. B. Furosemid unterstützend bis die Thalliumkonzentration im Urin < 1 mg/l/24 h • ggf. HD als Langzeitdialyse Effizienz durch hohes Verteilungsvolumen limitiert Beseitigung der Obstipation, z. B. 15 %ige Mannitlösung • Prostigmin • Opioide bei neuralgischen Schmerzen • Diazepam bei Krämpfen 10 mg langsam i. v.

Arznei-/Giftstoff	Symptomatik – Diagnostik – Differentialdiagnose	Therapie
Tollkirsche	siehe Atropin	
Valproat – Antiepileptikum PB: 80–90 % VD: 0,1–0,4 l/kg HWZ: 4–14 h (Kinder) 8–17 h (Erwachsene), bei Intoxikation oder Leberschaden verlängert **! cave:** *Epileptiker können nach übermäßiger Entgiftung wieder krampfen!*	Valproinsäure wird schnell und vollständig resorbiert und nach hepatischer Metabolisierung renal eliminiert. Unter Therapie kann es auch noch nach 2–3 Monaten zu einem lebensbedrohlichen hepatischen Koma kommen. • Übelkeit, Erbrechen • Somnolenz bis Koma (evtl. lang anhaltend trotz normalisierter Plasmakonzentration) • Muskeltonus und Eigenreflexe reduziert, initial evtl. gesteigert • Atemdepression, Areflexie • bei sehr schweren Vergiftungen: Hirnödem, Hör- und Sehstörungen • metabolische Azidose, Hypernatriämie, Hypokalzämie, Hyperosmolalität, Hypoglykämie, Ammoniakerhöhung, CK-Erhöhung • 2. Tag: evtl. reversible Leber- und Nierenfunktionsstörungen *Zusätzliche klinische Diagnostik* • EKG, Röntgen-Thorax (Aspiration?) • EEG, evtl. CT-Schädel *Klinisch-chemische Untersuchung* • Blutgase und Säure-Basen-Status, Elektrolyte, Blutzucker • Ammoniak, CK, Amylase, Leberfunktionsparameter • Blutbild in Thrombozyten- und Gerinnungsstatus **Differentialdiagnose:** Schädel-Hirn-Trauma, Apoplex, intrakranielle Blutung, epileptischer Anfall, Enzephalitis, urämisches, diabetisches, hepatisches Koma, hypoglykämischer Schock; Vergiftung mit Alkohol, Lösemitteln, Kohlenmonoxid, Antiepileptika, Chloralhydrat, Psychopharmaka, Opioide Sicherung der Diagnose: Toxikologische Analyse!	• ABC, MS, wiederholt C/L • frühzeitig forcierte Diarrhö • FD, HD, HP umstritten! Valproinsäure ist bedingt durch hohe Eiweißbindung wenig dialysabel, bei frischen Intoxikationen mit starker Überdosierung sinkt der proteingebundene Anteil, so daß durch die Kombination von Dialyse und Hämoperfusion die Elimination beschleunigt werden kann • bei protrahiertem Koma CT und ggf. Hirnödemtherapie • bei Leberkoma Therapie wie üblich • bei ZNS-Depression Therapieversuch mit Naloxon

15 Intensivmedizin



15 Intensivmedizin 2141

Respiratorisches Versagen 2141
Michaela Leutz, Janos Juhasz, Gerhard W. Sybrecht

Respiratorisches Versagen bei speziellen Erkrankungen 2145

Beatmung 2146
Janos Juhasz, Michaela Leutz, Gerhard W. Sybrecht

Nichtinvasive Beatmung 2146

Invasive Beatmung 2147

ARDS 2151
Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Inhalationstrauma und Aspiration 2154
Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Schock 2156
Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Sepsis 2159
Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Disseminierte intravasale Gerinnung und Polytransfusion 2161
Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Bewußtseinsstörung 2163
Hans-Christoph Diener

Medikamentöse Kreislaufunterstützung 2167
Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Kardiopulmonales Monitoring 2169
Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Überwachung der Kreislaufparameter 2169

Überwachung der Respiration 2171

Weitere Messungen zur Überwachung eines kritisch kranken Patienten 2171

Service: Intensivmedizin 2172

15 Intensivmedizin

Respiratorisches Versagen

Michaela Leutz, Janos Juhasz, Gerhard W. Sybrecht

Auf einen Blick

englisch: respiratory failure

Ein respiratorisches Versagen entsteht, wenn der Körper entweder durch Störungen des Gasaustausches oder der alveolären Ventilation nicht mehr in der Lage ist, eine normale Blutgaskonstellation aufrechtzuerhalten.

Grenzwerte (auf Meereshöhe gemessen)
- PaO_2 < 60 mmHg
- $PaCO_2$ > 45 mmHg

Der Schweregrad einer atemmechanischen Beeinträchtigung wird jedoch durch die arteriellen PO_2- und PCO_2-Werte allein oft nicht erfaßt, da sie durch eine gesteigerte Atemarbeit und dadurch vermehrte alveoläre Ventilation sowie eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes in Ruhe oft aufrechterhalten werden. Die vermehrte Atemarbeit wird vom Patienten jedoch als Dyspnoe empfunden und kann zur Erschöpfung der Atemmuskulatur führen.

Der respiratorischen Insuffizienz liegt
- entweder ein hypoxämisches Lungenparenchymversagen mit einer primären Störung der Oxygenierung bzw. des Gasaustausches
- oder ein hyperkapnisches Versagen der alveolären Ventilation, verursacht durch Atemwegs- oder extrapulmonale Erkrankungen

zugrunde. Ersteres führt in der Regel zu einer respiratorischen Partialinsuffizienz mit unterschiedlich ausgeprägter Hypoxämie, letzteres zu einer respiratorischen Globalinsuffizienz mit Anstieg der $PaCO_2$-Werte und nachfolgender respiratorischer Azidose (s. Tab. 15.1).
Außerdem wird eine akute von einer chronischen respiratorischen Insuffizienz unterschieden. Die Übergänge sind dabei häufig fließend, z. B. im Falle der akuten Exazerbation einer vorbestehenden obstruktiven Ventilationsstörung.

Tab. 15.1 **Respiratorische Insuffizienz – Ursachen**

hypoxämisches Lungenversagen
(führt zur respiratorischen Partialinsuffizienz)
- primäre Störung des Gasaustauschs
- Lungenparenchymversagen
- Diffusionsstörungen
- Rechts-links-Shunts
- Ventilations-Perfusionsstörungen

hyperkapnisches Pumpversagen
(führt zur respiratorischen Globalinsuffizienz)

neuromuskulär
- durch Beeinträchtigung des Atemzentrums: z. B. Intoxikationen durch Opiate, Benzodiazepine, Schädel-Hirn-Trauma, Apoplex
- durch Beeinträchtigung zentraler Nervenbahnen, z. B. Rückenmarksverletzungen, Poliomyelitis, amyotrophe Lateralsklerose
- durch Beeinträchtigung peripherer Nervenbahnen: Guillain-Barré-Syndrom, Phrenikusparese
- durch Beeinträchtigung der neuromuskulären Übertragung: Myasthenia gravis, Tetanus, Botulismus, Intoxikationen (z. B. Cholinesterasehemmer, Curare)

muskulär
- Muskeldystrophien (Morbus Duchenne), Myopathien (entzündlich, metabolisch, paraneoplastisch)

erhöhte Atemarbeit
- obstruktive Atemwegserkrankungen
- verminderte Thoraxbeweglichkeit: Thoraxdeformierungen (Kyphoskoliose, Z.n. Thorakoplastik, Rippenserienfrakturen), Pleuraerkrankungen, Adipositas

Grundlagen

Bei chronischen Erkrankungen besteht in gewissen Grenzen die Möglichkeit zur Anpassung an die Veränderungen des Gashaushaltes (s. Plus 15.1). So nehmen z. B. viele Patienten mit einer schweren COPD einen erhöhten $PaCO_2$ in Kauf, um dadurch die Atemmuskulatur zu entlasten. Ein klassisches Beispiel sind die „blue bloater", bei denen der Atemantrieb letztlich nicht mehr über den Anstieg des $PaCO_2$ und Abfall des pH-Wertes erfolgt, sondern dem Hypoxie-Drive folgt. Anders dagegen die Patienten vom Typ „pink puffer", die eine erhebliche Atemarbeit leisten, um ihren Gashaushalt möglichst lange innerhalb normaler Werte zu halten.

Pathophysiologie

Nur akute Veränderungen des $PaCO_2$-Wertes führen zu einer Veränderung des pH-Wertes und damit zur akuten respiratorischen Insuffizienz. Bei einer chronischen respiratorischen Insuffizienz dagegen setzt der Körper Kompensationsmechanismen in Gang: Die respiratorische Azidose wird bei chronisch erhöhtem $PaCO_2$ renal durch Retention von HCO_3 kompensiert und somit der pH-Wert innerhalb physiologischer Grenzen aufrechterhalten. Ähnliches gilt für Patienten mit chronischer Hypoxämie (z. B. bei Diffusionsstörungen), die durch eine gesteigerte Atemfrequenz die al-

PLUS

15.1 Pathophysiologie des respiratorischen Versagens

Hypoxämisches Lungenparenchymversagen

Ein hypoxämisches Lungenversagen wird in der Regel durch Erkrankungen des Lungenparenchyms oder der Atemwege verursacht. Durch eine pulmonale Gasaustauschstörung entsteht zunächst ein Oxygenationsversagen, das durch einen erniedrigten PaO_2 bei gleichzeitig erhöhter alveolo-arterieller Differenz des Sauerstoffpartialdruckes ($P[A\text{-}a]O_2$) charakterisiert ist. Ursachen für die ausgeprägte Hypoxämie

- eine Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses
- eine venöse Beimischung zu arteriellem Blut durch sog. Rechts-links-Shunts im Lungenkreislauf oder
- eine Verminderung der Diffusionskapazität

Bei erniedrigten PaO_2-Werten kann der $PaCO_2$ dabei im Normbereich liegen, ist jedoch als Zeichen einer alveolären Hyperventilation zur Aufrechterhaltung normaler PaO_2-Werte häufig erniedrigt.

Änderungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses

Eine Hypoxämie ist meist auf eine Erniedrigung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses (V/Q) zurückzuführen. Werden ungenügend ventilierte Areale normal perfundiert, gelangt nichtoxygeniertes Blut als venöse Beimischung in das linke Herz und den systemarteriellen Kreislauf (physiologischer Rechts-links-Shunt). Solche Veränderungen entstehen z. B.

- durch obstruktive Ventilationsstörungen oder
- durch Sekretansammlungen in den Alveolen (z. B. bei einer Pneumonie) oder
- durch Flüssigkeit (z. B. beim alveolären Ödem) oder
- bei einem Bronchusverschluß mit Atelektase des entsprechenden Lungenareals

Typisch für die resultierende Hypoxämie ist eine Erhöhung der $P(A\text{-}a)O_2$, d. h. der Differenz des alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckes. Sie ist durch Sauerstoffgabe, also eine Erhöhung des FiO_2, reversibel.

Rechts-links-Shunts

Veränderungen des normalen Perfusions-Ventilations-Quotienten führen bei normalen anatomischen Verhältnissen zu einem physiologischen Rechts-links-Shunt (s. o.). Daneben gibt es anatomische Shunts, bei denen das Blut mit den Alveolen gar nicht mehr in Kontakt tritt, beispielsweise bei AV-Fisteln oder intrakardialen Rechts-links-Shunts. Bei letzteren ist eine Anhebung des PaO_2 durch Sauerstoffgabe nicht möglich. Diesen Umstand nutzt man diagnostisch, indem man reinen O_2 ($FiO_2 = 1{,}0$) appliziert. Im Falle eines Rechts-links-Shunts kann dabei gleichzeitig das sog. Shuntvolumen(QS) abgeschätzt werden. Dieses wird prozentual zum Herzzeitvolumen (QT) dargestellt (QS/QT). Unter normalen Bedingungen beträgt es weniger als 3% des Herzzeitvolumens und entsteht durch die bronchiale Zirkulation und die Thebesius-Gefäße, die das Myokard des linken Ventrikels versorgen und direkt in den linken Vorhof drainieren.

Diffusionsstörungen

Diffusionsstörungen entstehen durch

- Veränderungen der alveolokapillären Membran
- oder durch eine Einschränkung der alveolokapillären Oberfläche

Patienten mit veränderter Diffusionskapazität weisen zunächst nur unter Belastung, später auch in Ruhe eine Hypoxämie auf. Diese ist durch alveoläre Hyperventilation oder Sauerstoffapplikation reversibel. Da CO_2 wesentlich besser diffundiert als O_2, wird bei alveolärer Hyperventilation der PaO_2-Wert oft im Normbereich gehalten. Der $PaCO_2$ fällt gleichzeitig ab. Dies führt jedoch zu einer vermehrten Atemarbeit. Durch die verkürzte Kontaktzeit zwischen der alveolären Atemluft und den Erythrozyten, z. B. bei einer Steigerung des Herzzeitvolumens durch körperliche Belastung oder Fieber, wird die Hypoxämie aggraviert.

Hyperkapnisches Ventilationsversagen

Bei Patienten ohne pulmonale Vorerkrankungen ist das respiratorische Versagen in der Regel auf ein Versagen der alveolären Ventilation zurückzuführen. Diese führt auf Grund

- eines unzureichenden Atemminutenvolumens im Verhältnis zur CO_2-Produktion oder
- einer Erhöhung der Totraumventilation bzw.
- der Kombination dieser beiden Phänomene

zu einem erhöhten $PaCO_2$ und häufig auch zu einem erniedrigten PaO_2. Mögliche Ursachen, die zu einer Insuffizienz der Atempumpe führen, sind Beeinträchtigungen

- des Atemzentrums
- der zentralen oder peripheren Nervenbahnen
- der neuromuskulären Übertragung oder
- muskuläre Erkrankungen bzw. metabolische Störungen mit Beeinträchtigung der Atemmuskulatur

Daneben kann das neuromuskuläre Pumpversagen auch auf dem Boden einer erhöhten Atemarbeit durch eine Veränderung der Atemmechanik, z. B. durch

- obstruktive Atemwegserkrankungen
- eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes oder
- eine verminderte Thoraxbeweglichkeit

entstehen (s. Tab. 15.2).

Atemregulation

Chemorezeptoren im Bereich der Medulla oblongata reagieren auf Änderungen der H^+-Ionen-Konzentration in der Umgebungsflüssigkeit. Sedativa, Intoxikationen, Traumata oder Insulte können zu einer zentralen Atemdepression durch eine verminderte Reaktion auf CO_2 führen. Bei erhaltenem Atemantrieb und fehlender Atemantwort

- durch neuromuskuläre Erkrankungen oder eine Veränderung der Atemmechanik bzw.
- durch eine Steigerung der Atemarbeit mit Erschöpfung der Atemmuskulatur

entsteht subjektiv das Gefühl von Dyspnoe.

Atemmuskulatur

Zwerchfellparesen, Muskeldystrophien (z. B. Morbus Duchenne), aber auch entzündlich, paraneoplastisch, metabolisch (z. B. Hypokaliämie, Hypophosphatämie) oder medikamentös (z. B. Steroide) bedingte Myopathien können zu einer Schwächung der Atemmuskulatur und zum hyperkapnischen Pumpversagen führen. Zusätzlich kann die Muskelfunktion durch eine Überdehnung der Muskelfasern, z. B. bei chronischer Lungenüberblähung, eingeschränkt sein.

veoläre Ventilation erhöhen und damit in Ruhe eine Normoxämie bei gleichzeitig erniedrigtem $PaCO_2$ aufrechterhalten können. Hier bleibt der pH-Wert durch eine vermehrte Ausscheidung saurer Valenzen ebenfalls im physiologischen Bereich. Weitere Adaptationsphänomene sind

- die Kontraktion der pulmonalarteriellen Gefäße (Euler-Liljestrand-Reflex), die letztlich zur pulmonalen Hypertonie und zum Cor pulmonale führt
- die durch die Hypoxie bedingte vermehrte Ausschüttung von Erythropoetin, die eine Polyglobulie mit Erhöhung des Hämatokritwertes zur Folge hat
- die Änderung des Atemantriebs, der beim Auftreten einer respiratorischen Globalinsuffizienz durch die Hypoxämie erfolgt

Solange der pH-Wert bei einer respiratorischen Insuffizienz im Normbereich liegt, kann also von einem kompensierten chronischen Prozeß ausgegangen werden. Oft demaskiert sich eine in Ruhe kompensierte respiratorische Insuffizienz erst unter Belastung oder beim Auftreten einer weiteren Erkrankung, die eine Steigerung des Atemminutenvolumens erfordert (z.B. fieberhafter Infekt, Herzerkrankung). Man spricht in diesem Fall von einer latenten respiratorischen Insuffizienz. Die für die Belastungssituation zusätzlich geforderte Mehrarbeit kann von der Atemmuskulatur aber ggf. nicht mehr gewährleistet werden. Die nunmehr akut exazerbierte respiratorische Insuffizienz führt zur deutlichen Veränderung des pH-Wertes im Sinne einer respiratorischen Azidose. Zu den einzelnen Störungsebenen siehe Tabelle 15.2.

Tab. 15.2 **Störungsebenen im respiratorischen System und die klinischen Ursachen des respiratorischen Versagens**

Störungsebene	Atemzentrum	Atempumpe	Lunge/Atemwege
Art der Störung	Ventilation	Ventilation	Oxygenation oder Ventilation und Oxygenation
klinische Ursache	Überdosierung von Sedativa Rückenmarkschaden Pickwick-Syndrom Hypoventilation durch metabolische Alkalose	Kyphoskoliose instabiler Thorax extremes Übergewicht Poliomyelitis Guillain-Barré-Syndrom Myasthenia gravis amyotrophe Lateralsklerose (ALS) muskuläre Dystrophien Muskelrelaxantien	COPD (Bronchitis, Emphysema) Asthma bronchiale Pneumonie Lungenembolie zystische Fibrose Lungenfibrose Lungenödem (Infektionen, Links-Herz-Insuffizienz, Kapillarschädigung, ARDS)

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Außer bei einer primären Depression des Atemzentrums oder einer chronischen $PaCO_2$-Erhöhung klagt ein Patient mit respiratorischer Insuffizienz in erster Linie über Dyspnoe. Diese ist in der Regel um so stärker, je akuter das Krankheitsgeschehen ist. Sie äußert sich klinisch in Unruhe, Angst, Beklemmungsgefühl bis hin zur Todesangst oder Aggressivität. Symptome einer chronischen Hypoxämie sind Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger.

Bei steigendem $PaCO_2$ treten zudem Verwirrtheit und später Somnolenz bis hin zur CO_2-Narkose auf. Eine akute Hyperkapnie führt zu einer zerebralen Gefäßdilatation und dadurch zu Kopfschmerzen und Schwindel.

Klinisch sprechen

- eine ausgeprägte Erfordernistachypnoe mit Atemfrequenzen >40/min in Ruhe
- Unruhe
- Nasenflügelatmung
- Kaltschweißigkeit und
- Kreislaufinstabilität

für ein drohendes respiratorisches Versagen. Das einzige zuverlässige Zeichen eines manifesten respiratorischen Versagens ist die vollständig fehlende Spontanatmung.

Diagnostisches Vorgehen

Die diagnostische Sicherung eines akuten respiratorischen Versagens erfolgt über die Analyse der arteriellen Blutgase und äußert sich als akute respiratorische Azidose. Auch bei chronischem respiratorischen Versagen wird die akute Dekompensation durch eine Erniedrigung des vorher normalen pH-Wertes angezeigt (acute on chronic respiratory failure).

Blutgasanalyse

Anhand der Blutgaswerte kann man zwischen

- einem hypoxämischen Lungenparenchymversagen
- einem hyperkapnischen Pumpversagen und
- einem kombinierten respiratorischen Versagen

unterscheiden. Gleichzeitig geben sie Hinweise darauf, wie lange die respiratorische Insuffizienz bereits besteht:

Während zu Beginn der Erkrankung häufig in Ruhe normale Blutgaswerte gefunden werden, kann unter Belastung eine Hypoxämie auftreten. Bei chronischer Hyperventilation zeigt sich in der Blutgasanalyse ein erniedrigter $PaCO_2$ mit einer renal kompensierten respiratorischen Alkalose. Erst in späteren Stadien reicht die Hyperventilation zur Aufrechterhaltung eines normalen PaO_2 nicht mehr aus; Folge ist eine respiratorische Partialinsuffizienz. Mit zunehmender Erschöpfung der Atemmuskulatur steigt dann sukzessive der $PaCO_2$-Wert an, es entsteht eine respiratorische Globalinsuffizienz mit Hypoxämie und Hyperkapnie. Geschieht dies allmählich, verbleibt dem Körper Zeit, um die jetzt entstehende respiratorische Azidose durch eine renale Retention von HCO_3 metabolisch zu kompensieren und den pH-Wert im Normbereich zu halten. Typische Blutgaskonstellationen siehe Tabelle 15.3.

Laboruntersuchungen

Erniedrigte Serumelektrolyt- oder -phosphatwerte können auf die metabolische Komponente einer atemmuskulären Erschöpfung hinweisen. Für eine chronische respiratorische Insuffizienz sprechen die Erhöhung des Hämatokrits und eine Polyglobulie. Eine Leukozytose, insbesondere mit Linksverschiebung, weist auf eine Infektion hin. Bei gleichzeitiger Lymphopenie sollte eine chronische Steroidtherapie hinterfragt werden.

Tab. 15.3 **Blutgaskonstellation beim respiratorischen Versagen**

Versagen der	pO_2	pCO_2	pH	HCO_3	$P(A\text{-}a)O_2$	Beispiel
Oxygenation						
akut	↓↓	↓↓	↑	≅	↑	Lungenembolie
chronisch	↓	↓≅	≅	↓	↑	Lungenfibrose
Ventilation						
akut	↓	↑	↓	≅	≅↑	Verlegung der Atemwege
chronisch	≅↓	↑	≅	↑	≅	neuromuskuläre Erkrankung
Oxygenation und Ventilation						
akut	↓	↓↑	↑↓	≅	↑	Asthma
chronisch	↓	≅↑	≅↓	↑	↑	COPD

Bildgebende Verfahren

- infiltrative Veränderungen
- Atelektasen, aber auch Bullae
- Pneumothorax und
- Pleuraveränderungen

können einfach anhand von Röntgenthoraxaufnahmen in zwei Ebenen diagnostiziert werden. Gelegentlich finden sich Hinweise auf eine (größere) Lungenembolie. Ein CT in Spiraltechnik ist beim Verdacht auf zentrale Lungenembolien sinnvoll, bei emphysematösen oder interstitiellen Erkrankungen dagegen in HR-Technik.

Lungenfunktionsprüfung

Die Bodyplethysmographie ermöglicht eine klare Unterscheidung zwischen obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen. Gleichzeitig kann der Schweregrad einer Lungenerkrankung abgeschätzt werden. Die Bestimmung der Diffusionskapazität erlaubt Aussagen über eine Störung im Bereich der alveolokapillären Membran und ihrer Fläche. Die Inspirationsmuskelkraft kann ebenfalls gemessen werden und gibt Aufschluß über die Reservekapazität der Inspirationsmuskulatur: Sobald die für einen normalen Atemzug aufzuwendende Inspirationsmuskelkraft (P_I) 50% der maximalen Inspirationsmuskelkraft (P_{Imax}) erreicht, kommt die Atemfunktion zum Erliegen. Ein Lungengesunder baut nur ca. 1–2% des $P_{0,1\,max}$ (inspiratorischer Mundverschlußdruck, 0,1 s nach Beginn der Inspiration gemessen) pro Atemzug auf. Unter Belastung kann er die Atemarbeit bei nur flachem Druckanstieg problemlos steigern, während bei Patienten mit chronischer Atemwegserkrankung das Verhältnis $P_{0,1}/P_{0,1\,max}$ erhöht ist und schon unter willkürlicher Ventilationssteigerung eine steilere Druckantwort mit einer Annäherung an die Ermüdungsgrenze registriert wird.

Therapie

Die Therapie ist auf 4 Ziele gerichtet:

- Behandlung der primären Störung
- Verbesserung der Lungenfunktion
- Aufrechterhaltung einer adäquaten O_2-Versorgung
- Aufrechterhaltung der Ventilation zur Eliminierung des CO_2

Ziel bei einer akuten, aber reversiblen Erkrankung ist die komplette Genesung, während bei fortgeschrittener und irreversibler Krankheit die therapeutischen Erwartungen deutlich eingeschränkt sind.

Die Behandlung ist primär auf die zugrundeliegende Störung ausgerichtet und von deren pathophysiologischen Merkmalen abhängig. Dazu gehören z. B.

- das Freimachen verlegter Atemwege
- Detoxikationsmaßnahmen bei akuten Vergiftungen
- die Verbesserung der kardialen Auswurfleistung beim kardiogenen Lungenödem
- die Antibiotikatherapie bei einer Pneumonie

Zur lebenswichtigen Aufrechterhaltung der Lungenfunktion gehören

- Sekretmobilisation und -drainage
- Bronchodilatatoren
- ggf. antiinflammatorische Medikamente bei reversibler Atemwegsobstruktion

Bei Gefahr eines Lungenödems muß eine sorgfältige Flüssigkeitsbilanzierung erfolgen.

Die Sauerstoffversorgung der Organe ist vor allem vom Herzzeitvolumen und der Hämoglobinkonzentration abhängig, sie kann durch Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration verbessert werden. Für Patienten ohne Vorerkrankung des respiratorischen Systems gilt ein $PaO_2 > 8$ kPa (60 mmHg) mit einer entsprechenden Sauerstoffsättigung > 90% als akzeptabel. Die Sauerstofftherapie ist aber lediglich eine supportive Maßnahme. Bei Patienten mit Hypoxämie lassen sich durch eine Langzeit-Sauerstofftherapie die Überlebensraten bei guter Lebensqualität deutlich verbessern. Die Applikation erfolgt über Nasensonde oder Mund-Nasen-Maske. Bei kontinuierlichem Sauerstoffbedarf besteht bei manchen Patienten die Möglichkeit zur Sauerstoffapplikation über einen Trachealkatheter.

cave: eine unkontrollierte O_2-Gabe ist evtl. gefährlich, da sie bei Patienten mit einer vorbestehenden Hyperkapnie den Atemantrieb so weit reduzieren kann, daß eine CO_2-Narkose ausgelöst wird.

Benötigt der Patient eine $FiO_2 > 50\%$ zur Aufrechterhaltung einer akzeptablen O_2-Sättigung, muß von einer ernsthaften Beeinträchtigung der pulmonalen Funktion ausgegangen und ggf. eine mechanische Beatmung initiiert werden. Braucht ein künstlich beatmeter Patient höhere Sauerstoffkonzentrationen ($FiO_2 > 0{,}5$), sollte man eine Beatmung mit PEEP (positive end-expiratory pressure) erwägen, da dadurch unbelüftete Alveolarbereiche (Mikroatelektasen) wiedereröffnet und der Gasaustausch verbessert werden können. (s. Beitrag Beatmung). Unter Spontanatmung hat die Anwendung von CPAP (continuous positive airway pressure), z. B. über eine Nasenmaske, den gleichen Effekt.

Nimmt die CO_2-Retention zu und führt zum Auftreten einer respiratorischen Azidose, wird eine mechanische Beatmung zur Elimination des CO_2 erforderlich. Dies gilt besonders für eine akute Hyperkapnie. Jede Zunahme des $PaCO_2$ ist Hinweis auf ein atemmuskuläres Pumpversagen durch erhöhte Atemarbeit und gesteigerten Sauerstoffverbrauch. Indikationen für die mechanische Beatmung sind

- ein Anstieg des $PaCO_2$
- eine extreme Atemarbeit und
- die atemmuskuläre Erschöpfung

Respiratorisches Versagen bei speziellen Erkrankungen

Postoperatives respiratorisches Versagen

Infolge eines persistierenden Effekts von Anästhetika und Analgetika ist der Atemantrieb häufig noch gedämpft, die Ventilation durch Muskelrelaxantien und Thoraxschmerzen beeinträchtigt. Am häufigsten tritt das postoperative respiratorische Versagen bei Patienten mit chronischen pulmonalen oder neuromuskulären Erkrankungen oder bei Patienten mit Störungen des Elektrolyt- bzw. Säure-Basen-Haushaltes auf. Wichtig sind die Freihaltung der Atemwege, eine adäquate Sauerstoffzufuhr und die Sekretdrainage, um eine Atelektasenbildung durch Sekretretention zu verhindern.

Intoxikationen

Die Überdosierung bestimmter Medikamente kann eine zentrale Atemdepression auslösen. Neben der Atmung sind dabei häufig auch andere autonome Funktionen wie
- die Thermoregulation (Benzodiazepine, Phenothiazine) und
- die Kreislaufregulation (Barbiturate, Opiate, Phenothiazine)

betroffen. Oft ist keine spezifische Antagonisierung dieser Medikamente möglich. Ausnahmen sind Intoxikationen mit Opiaten oder Benzodiazepinen, deren zentraldämpfende Wirkung mit Naloxon bzw. mit Flumazenil antagonisiert werden kann. Neben einer Flüssigkeitsbilanzierung zur Aufrechterhaltung der Kreislauf- und Nierenfunktion sollte eine Aspirations- und Infektionsprophylaxe durchgeführt werden. Oxygenation und Ventilation müssen ggf. durch eine mechanische Beatmung aufrechterhalten werden.

Thoraxtrauma

Ein Thoraxtrauma kann mehrere zusammenwirkende Probleme auslösen. Eine Lungenkontusion bewirkt
- eine Hypersekretion und
- die Verminderung der Compliance („steife Lungen") mit konsekutiver Störung des Gasaustausches

Eine Instabilität der Thoraxwand durch Rippen- oder Sternumfrakturen, ein Pneumo- oder Hämatothorax, Schmerzen und Analgetika können zu
- einer Verminderung der Atemexkursionen mit eingeschränkter Ventilation und
- dadurch zu einem Versagen der ventilatorischen Pumpfunktion

führen.

Therapeutische Maßnahmen umfassen
- die Unterstützung der Oxygenation und Kreislauffunktion
- eine adäquate Schmerzbekämpfung (häufig ist eine Opiat- oder Interkostalanalgesie erforderlich)
- ggf. eine Drainagetherapie und
- eine mechanische Beatmung

COPD

Das respiratorische Versagen bei der COPD kann als
- reines Oxygenations- oder
- kombiniertes Ventilations/Oxygenationsversagen

auftreten. Patienten mit einer schweren Obstruktion ($FEV_1 < 1{,}0\,l$) halten eine normale Atemregulation auf Dauer nicht aufrecht. Aus der sich entwickelnden Hypoventilation und dem veränderten Gasaustausch resultiert eine chronische Hypoxämie, die zur
- Polyzythämie
- Flüssigkeitsretention und
- pulmonalen Hypertension

führt. Übergewicht und nächtliche Hypoventilation können erschwerend hinzukommen. Diese Patienten weisen oft die Zeichen eines chronischen respiratorischen Versagens auf, das z.B. durch eine Atemwegsinfektion akut aggravieren und dadurch dekompensieren kann. Die akute Exazerbation eines chronischen respiratorischen Versagens hat eine hohe Mortalität (etwa 20 %) und eine schlechte Langzeitprognose. Die Therapie umfaßt
- antibiotische Behandlung der Infektion
- Sekretdrainage
- Bronchospasmolyse
- exakte Flüssigkeitsbilanzierung

Beim chronischen respiratorischen Versagen folgt die Minderventilation einem Adaptationsmechanismus zur Verminderung der Atemarbeit. Exazerbiert dieses akut, reicht die Atemmuskelkraft dann nicht mehr aus, um die erhöhten Erfordernisse zu kompensieren. Wegen der alveolären Hypoventilation können die $PaCO_2$-Werte (> 11 kPa, 80 mmHg) extrem ansteigen (**cave:** CO_2-Narkose!). Eine Sauerstoffzufuhr darf nur sehr vorsichtig und unter engmaschiger Kontrolle der Blutgase erfolgen, um den Atemantrieb nicht wegzunehmen, der bei diesen Patienten durch den „Hypoxie-Drive" gesteuert wird.

Asthma bronchiale

Akute Asthmaanfälle sind mit
- einer rasch auftretenden Atemwegsobstruktion
- Hypoxämie und oft auch
- einem ventilatorischen Versagen

assoziiert. Das Herzzeitvolumen ist durch Dehydratation (Hypovolämie) und reduzierte Blutzufuhr zum linken Vorhof bei erhöhtem Alveolardruck (häufig Pulsus paradoxus) vermindert. Infolge des anaeroben Stoffwechsels und der akuten CO_2-Retention kann eine kombinierte, zunächst metabolische, dann repiratorische Azidose auftreten. Trotz ausgeprägter Hypoxämie wird eine Zyanose oft durch die verringerte periphere Perfusion maskiert.

Die Therapie des respiratorischen Versagens folgt den Therapierichtlinien für das Asthma bronchiale
- Sauerstoffzufuhr
- systemische Steroidgabe
- Bronchodilatatoren- und
- Volumenzufuhr

Bei ausbleibendem Therapieerfolg oder Zeichen eines drohenden respiratorischen Versagens ist eine künstliche Beatmung erforderlich.

Lungenödem

Eine linksventrikuläre Insuffizienz (z.B. bei akutem Myokardinfarkt, hypertensiver Krise) führt häufig zu ausgeprägter Hypoxämie. Die Zyanose kann durch periphere Vasokonstriktion maskiert werden. Durch
- Sauerstoff und Diuretika
- Senkung der Vor- (z.B. Nitrate) und Nachlast (antihypertensive Therapie)
- Opiate zur Sedierung und Senkung des Pulmonalisdruckes oder
- Katecholamine zur kardialen Unterstützung

kann die Situation meist verbessert werden. Die mechani-

sche Ventilation ist dabei die beste Methode zur Entlastung der Atempumpe. Die Positivdruckbeatmung führt dabei zu einem erhöhten intrathorakalen Druck, der sich durch die Verminderung des venösen Rückstroms zusätzlich positiv auswirkt.

Kapillarschäden (capillary leakage)

Die fulminanteste Manifestation eines diffusen Kapillarschadens, der zum nichtkardiogenen Lungenödem führt, ist das ARDS. Die Erkrankung ist meist durch eine hochgradige Hypoxämie, durch Shunts, eine verringerte Lungencompliance und FRC sowie eine diffuse Verschattung auf der Röntgenaufnahme (Flüssigkeit in den Alveolen) gekennzeichnet. Die Patienten müssen zur Aufrechterhaltung eines $PaO_2 > 60$ mmHg (möglichst bei einem $FiO_2 < 0{,}5$) frühzeitig intubiert und mit erhöhten PEEP-Werten mechanisch beatmet werden.

Beatmung

Janos Juhasz, Michaela Leutz, Gerhard W. Sybrecht

Auf einen Blick

Synonym: Mechanische Ventilation
englisch: mechanical ventilation

Bei inadäquater alveolärer Ventilation und/oder Oxygenierung wird eine mechanische Beatmung mit oder ohne zusätzliche Sauerstoffgabe notwendig. Die mechanische Beatmung kann

- invasiv nach Intubation des Patienten oder
- nichtinvasiv nach Anpassung einer dicht schließenden Maske

durchgeführt werden. Die mechanische Ventilation kann druck- oder volumenkontrolliert erfolgen. Die Inspiration während einer assistierten Beatmung erfolgt entweder zeit- oder flußgesteuert.

Nichtinvasive Beatmung

Eine mechanische Beatmung erfordert meist eine endotracheale Intubation und den Anschluß an ein Beatmungsgerät, da alternative Methoden (intermittierende Positivdruckbeatmung über eine Nasen- oder Mund-Nasen-Maske) in vielen Fällen nicht ausreichen. Dennoch haben nichtinvasive Beatmungsformen in der Behandlung der respiratorischen Insuffizienz in jüngerer Zeit wachsendes Interesse erfahren. Nichtinvasive Beatmungsverfahren sind bei akuter und chronischer respiratorischer Insuffizienz bei verschiedenen Grundkrankheiten indiziert. Komplikationen, die durch eine endotracheale Intubation, positiven Beatmungsdruck und die Respiratorentwöhnung entstehen können, werden so vermieden. Primäres Ziel ist eine verbesserte alveoläre Ventilation bei gleichzeitig minimierter Atemarbeit. Die nichtinvasive Beatmung bietet sich vor allem bei Patienten an, deren eigene Ventilation für die Durchführung der Grundversorgung (z. B. Körperpflege, Nahrungsaufnahme) noch ausreicht und bei denen keine Aspirationsgefahr besteht (Indikationen s. Tab. 15.4). Eine spezielle Indikation zur nächtlichen CPAP-Therapie (CPAP = continuous positive airway pressure) sind die schlafbezogenen Atmungsstörungen (z. B. Schlafapnoe). Kontraindikationen für eine nichtinvasive Beatmung sind

- ein erhebliches Aspirationsrisiko und/oder
- eine Depression des Atemzentrums

Tab. 15.4 **Nichtinvasive Beatmung – Indikationen**

- neuromuskuläre Erkrankungen
- COPD mit globaler respiratorischer Insuffizienz
- Entlastung der Atemmuskulatur bei respiratorischem Distreß
- nächtliche Hyperkapnie/Hypoxämie durch Schlaf- und/oder REM-Schlaf-bezogene Hypoventilation bei COPD und Kyphoskoliose
- Tagesmüdigkeit durch Schlaffragmentierung bei inadäquater nächtlicher respiratorischer Pumpfunktion

Posturale Methoden

Die posturalen Methoden (Beatmung unter Ausnutzung der Körperhaltung bzw. der Körperposition) erzielen eine Verbesserung der alveolären Ventilation durch Veränderungen der Körperhaltung. Durch Ausnutzung der Gravitation im Schaukelbett oder durch die Anwendung eines intermittierenden externen positiven Druckes (Pneumobelt) werden die Bauchorgane im vorgegebenen Rhythmus verlagert. Daraus resultiert eine passive Zwerchfellbewegung nach oben bzw. nach unten und eine Verbesserung der alveolären Ventilation.
Beide Methoden können das Atemzugvolumen vergrößern. Während man im Schaukelbett liegt, kann der Pneumobelt beim sitzenden Patienten angewandt werden. Indikation ist z. B. die chronische respiratorische Insuffizienz bei neuromuskulären Erkrankungen mit Zwerchfellbeteiligung, die eine nichtinvasive Positiv- oder Negativdruckbeatmung nicht tolerieren. Kontraindikationen sind:

- akutes respiratorisches Versagen
- schnell progrediente neuromuskuläre Erkrankungen
- Labilität der oberen Atemwege
- extreme Bronchialsekretion
- Thoraxdeformitäten (auch exzessive Adipositas)

Negativdruckbeatmung (negativ pressure ventilation – NPV)

Bei der Negativdruckbeatmung wird während der Inspiration ein subatmosphärischer Druck („Negativdruck“) auf den Brustkorb oder den ganzen Körper ausgeübt. Sie ist die älteste Form der mechanischen Ventilation und wird bei verschiedenen Verfahren angewandt (iron lung, poncho, cuirass). Die NPV erzielt eine effektivere CO_2-Elimination als die posturalen Methoden. Nachteile der Methode sind

- die Durchführung in Rückenlage
- die erschwerte Patientenversorgung
- die Gefahr (vorwiegend nachts) einer oberen Atemwegsobstruktion bei ungenügender Synchronisation von maschineller Beatmung und Spontanatmung des Patienten

Die NPV wird vor allem als intermittierende chronische Beatmungsform für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen oder Erkrankungen der Thoraxwand eingesetzt. Ggf. können auch Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz bei der Exazerbation einer schweren COPD davon profitieren; eine definitive Aussage ist dazu jedoch noch nicht möglich.

(Nasale) Positivdruckbeatmung (nasal positive pressure ventilation – NPPV)

Die NPPV kann über
- eine Nasen- oder Gesichtsmaske sowie
- ein Mundstück

erfolgen. Als komfortable Alternative zur invasiven Beatmung ermöglicht sie dem Patienten das Sprechen und die Selbstbestimmung über die mechanische Ventilation. Ein weiterer Vorteil ist die intermittierende, zeitlich begrenzte Anwendung während des Schlafs, wodurch neben einer verbesserten Ventilation auch eine Obstruktion der oberen Atemwege beseitigt werden kann (BiPAP = bilevel positive airway pressure). Die NPPV kann druck- (PSV) oder volumenkontrolliert (NIPPV- noninvasive intermittent positive pressure ventilation) durchgeführt werden. Die Vorteile der PSV gegenüber der NIPPV sind der patientengesteuerte Atemzyklus (Atemzugvolumen und Inspirationszeit) und die Aufrechterhaltung eines konstanten Drucks in der Maske, auch wenn diese undicht ist. Die Indikation für NPPV ist das respiratorische Versagen bei
- Thoraxwanddeformitäten
- COPD und
- neuromuskulären Erkrankungen

Sie wird häufig auch zur Überbrückung eines akuten respiratorischen Versagens angewandt und kann den Entwöhnungsprozeß von einem invasiven Beatmungsgerät erleichtern.

Intermittierende Selbstbeatmung (ISB)

Immer häufiger wird eine nichtinvasive druck- oder volumenkontrollierte Beatmungsmethode als Langzeit- und Heimbeatmung angewandt. Davon profitieren vor allem Patienten mit chronischen Erkrankungen des respiratorischen Systems (neuromuskuläre Erkrankungen, Kyphoskoliose, COPD), die wegen
- einer chronischen respiratorischen Insuffizienz bei exazerbierter Grunderkrankung oder
- eines Infekts

häufig einer stationären Behandlung bedürfen. Durch eine Heimbeatmung können stationäre Aufnahme und invasive Beatmungsformen oft verhindert und eine bessere Prognose und Lebensqualität erzielt werden.

Invasive Beatmung

Intubation

Für eine invasive Beatmungsform muß der Patient endotracheal intubiert werden. Die Tubuseinlage erfolgt nasal, oral oder über eine Tracheotomie. Ein aufblasbarer Ballon (Cuff) dichtet manschettenartig den Raum zwischen Tubus und Trachealwand ab, damit der Luftein- und -ausstrom ausschließlich über den Tubus erfolgen kann. Das freie Tubusende wird über ein Y-Stück und zwei Kunststoffschläuche an das Beatmungsgerät angeschlossen, das mit Druck Luft in die Lunge preßt und damit die Inspiration gewährleistet. Die Ausatmung erfolgt passiv über das Exspirationsventil. Aufeinanderfolgende Beatmungszyklen sichern die alveoläre Ventilation und dadurch den Gasaustausch.

Indikationen: Manchmal ist die Intubation nur nötig, um die Atemwege freizuhalten, also im eigentlichen Sinne keine Beatmung erforderlich ist; z. B.
- bei drohender oder definitiver Verlegung bzw. Obstruktion der Atemwege
- bei fehlenden Schutzreflexen

(s. Tab. 15.5). In bestimmten Fällen, z. B. bei Schädeltrauma oder Larynxverschluß, kann die nasale oder orale Intubation erschwert oder unmöglich sein, was eine Tracheo- oder Krikothyreotomie erforderlich macht.

Indikationen zur mechanischen Ventilation

Die Indikation zur Beatmung ist in der Regel bei einem Ungleichgewicht zwischen geforderter Atemarbeit und vorhandener Inspirationsmuskelkraft gegeben; also immer dann, wenn die alveoläre Ventilation durch den Patienten nicht mehr aufrechterhalten oder eine adäquate Oxygenierung durch alleinige Sauerstoffzufuhr nicht mehr gewährleistet werden kann.
Ziele der mechanischen Beatmung sind
- eine verbesserte alveoläre Ventilation (meßbar anhand der $PaCO_2$-, PaO_2- und pH-Werte)
- die Verringerung der Sauerstoffzufuhr (FiO_2) und der Atemarbeit, die zur Aufrechterhaltung der Blutgase auf akzeptablem Niveau erforderlich sind

Einzelindikationen siehe Tabelle 15.5. In äußerst seltenen Fällen ist die mechanische Beatmung auch bei einer schweren und unkontrollierbaren Hyperventilation mit ausgeprägter Alkalose indiziert.

Tab. 15.5 **Intubation und mechanische Beatmung – Indikationen**

Intubation ohne Beatmung
Sicherung: Freihalten der Atemwege – nur bei adäquater Ventilation und Oxygenierung
- drohende Verlegung oder Obstruktion der Atemwege (z. B. Koma, Bewußtseinsverlust)
- definitive oder akute Verlegung bzw. Obstruktion der Atemwege (z. B. Larynxödem, Epiglottitis, Laryngospasmus, Trachealtumor, Pseudokrupp)

Intubation und mechanische Beatmung
- Apnoe
- kardiopulmonale Reanimation
- inadäquate alveoläre Ventilation (akute oder drohende Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose) bei
  - Depression des Atemzentrums
  - zunehmender Erschöpfung der Atemmuskulatur
  - nicht korrigierbar niedriger PaO_2
  - nicht korrigierbar gestörter pH
- verminderte Oxygenierung ($PaO_2 < 60$ mmHg)
  - wenn $FiO_2 > 0{,}5$ zur Aufrechterhaltung der Oxygenation benötigt werden
  - mit Symptomen oder ernsthaft beeinträchtigten Körperfunktionen
- Allgemeinanästhesie

Einstellungen am Beatmungsgerät

Abhängig von der Beatmungsform und der Grunderkrankung des Patienten können am Beatmungsgerät verschiedene Parameter eingestellt werden, um eine möglichst schonende und effektive Ventilation zu erzielen. Je nach Einstellung erhält der Patient eine partielle oder komplette Unterstützung der Atemfunktion, die kontrolliert oder assistiert-kontrolliert erfolgt.

Kontrollierte Beatmung: Bei einer volumenkontrollierten Beatmung wird pro Atemzug ein vorgewähltes Volumen (Atemzugvolumen, tidal volume = V_T) vom Respirator zur Lunge gepreßt. Dies kann zu gefährlich hohen Spitzendrükken (> 35 cmH_2O) und dadurch zum Barotrauma der Lunge führen. Diese Spitzendrücke können durch eine vorgewählte Druckbegrenzung limitiert werden. Dabei wird jedoch die Inspiration unterbrochen, und der Patient erhält für diesen Atemzug ein niedrigeres Volumen. Durch Veränderung

- des Atemmodus (druckkontrollierte Beatmung)
- des Atemmusters (Verlängerung der Inspirationsdauer, Erniedrigung des PEEP)

können Spitzendrücke bei gleicher Atemfrequenz bis zu einem gewissen Grad minimiert werden. Eine andere Möglichkeit, Spitzendrücke unter Aufrechterhaltung des Atemminutenvolumens zu minimieren, ist die Erniedrigung des V_T bei Erhöhung der Atemfrequenz. Die vorgewählte Atemfrequenz bestimmt bei kontrollierter Beatmung die Anzahl der Beatmungszyklen pro Minute und die Dauer des jeweiligen Atemzyklus.

Assistiert-kontrollierte Beatmung: Bei assistiert-kontrollierter Beatmung erhält der Patient vom Respirator eine Mindestanzahl von Atmungszyklen, die er durch willkürliche Anstrengung jedoch steigern kann. Der inspiratorische Spitzenfluß bestimmt die Geschwindigkeit des Atemzyklus. Je schneller dabei die Flußrate ist, desto kürzer ist die Inspirationszeit. Die optimale Inspirationszeit liegt bei 0,5 – 1,5 s. Die Triggersensitivität bestimmt die Kraftaufwendung, mit der ein Patient einen Beatmungszyklus initiieren kann. Diese Anstrengung erscheint als negativer Ausschlag in der Atemwegsdruckkurve.

PEEP: Am Ende der Exspiration kann durch ein exspiratorisches Ventil ein PEEP (positive end-exspiratory pressure) gehalten werden, der über dem Umgebungsluftdruck liegt. Er verhindert einen Kollaps der Atemwege und Alveolen und verbessert damit in der Regel die Oxygenierung. Er kann bei allen Beatmungsformen individuell zwischen 5 – 20 cmH_2O eingestellt werden. Bis zu einem PEEP von 10 cmH_2O treten normalerweise keine wesentlichen Komplikationen auf. Bei darüberliegenden Drücken können z. B. Barotraumen oder eine Depression der kardialen Pumpfunktion auftreten.
Über die Sauerstoffzufuhr (FiO_2) wird das während der Beatmung zugemischte O_2 in % des Atemminutenvolumens eingestellt.

Konventionelle Beatmungsformen

Um das Prinzip einer Beatmung zu verstehen, sind Kenntnisse über die Veränderungen des Atemwegsdruckes während eines normalen Atemzyklus notwendig. Während eines Atemzyklus entsteht durch eine Druckdifferenz zwischen Alveolen und Umgebung eine Luftbewegung zwischen Lunge und Außenwelt. Bei der Inspiration ist dieser Druck negativ (Luft gelangt in die Lungen hinein), bei der Exspiration positiv. Dazwischen entspricht der Atemwegsdruck dem Atmosphärendruck der Umgebung (s. Abb. 15.1). Der grundlegende Unterschied zwischen Normalatmung und mechanischer Ventilation liegt in den Veränderungen des Atemwegsdrucks. Der am häufigsten angewandte mechanische Ventilationsmodus ist die intermittierende Positivdruckbeatmung (intermittent positive pressure ventilation – IPPV), bei der grundsätzlich der normale Atemwegsdruck geändert wird.

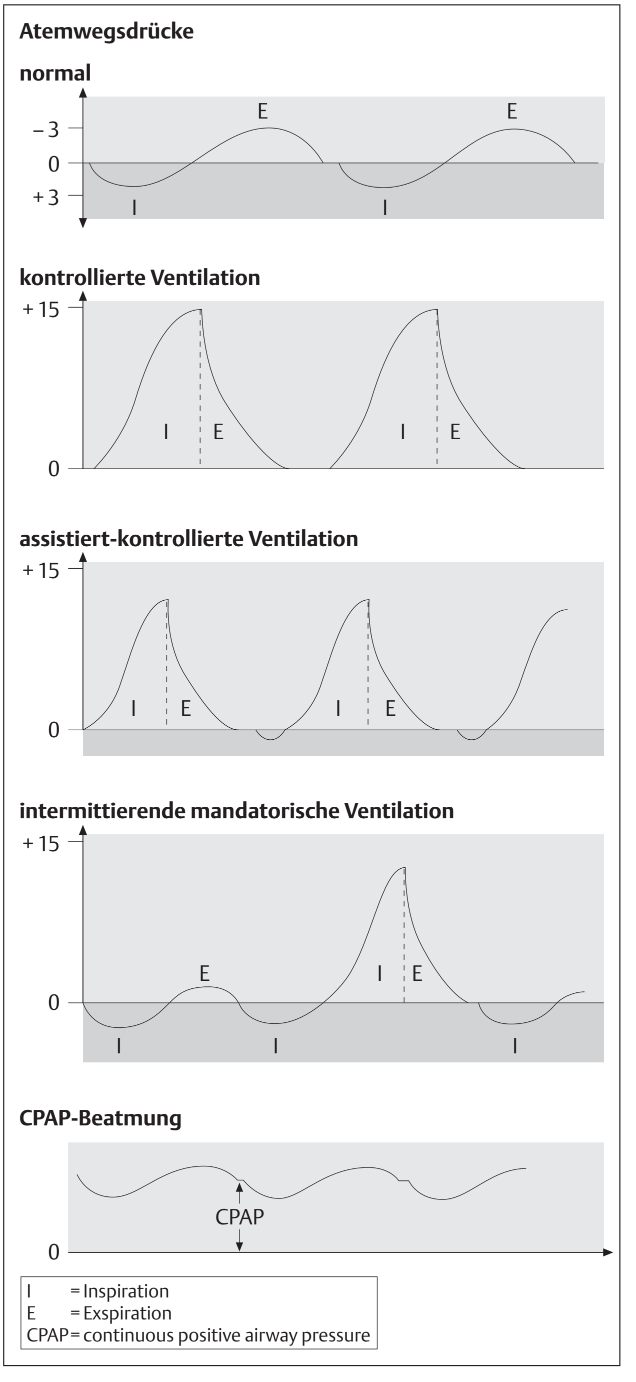


Abb. 15.1 Atemwegsdrücke

Kontrollierte mechanische Ventilation (controlled mechanical ventilation – CMV)

Die kontrollierte Beatmung ist der älteste Modus der IPPV. Da die Ventilation vollständig durch den Respirator ohne Ei-

genarbeit des Patienten erfolgt, fehlt der negative Druck; das bedeutet im Vergleich zur normalen Atmung einen positiven Atemwegsdruck während der In- und Exspiration. Erst am Ende der Exspiration entspricht der Druck in den Atemwegen wieder dem Atmosphärendruck, sofern kein PEEP eingestellt wurde.
Für ein adäquates Atemzugvolumen preßt der Respirator Luft in die Lunge, wodurch endinspiratorisch ein höherer Spitzendruck als unter Spontanatmung entsteht (s. Abb. 15.1). Die Exspiration erfolgt wie bei der Spontanatmung passiv durch die elastischen Rückstellkräfte. Durch die höheren Spitzendrücke und den positiven Druck während des gesamten Atemzyklus herrscht gegenüber der Spontanatmung ein höherer Atemwegsmitteldruck. Der Gasaustausch wird dadurch verbessert; es können jedoch auch Komplikationen im Sinne eines Barotraumas auftreten, vor allem, wenn die Spitzendrücke 35 cmH_2O bzw. die Mitteldrücke 30 cmH_2O überschreiten.
Eine Indikation zur CMV besteht vor allem bei Patienten, die komplett paralytisch oder unfähig sind, spontan zu atmen oder das Beatmungsgerät zu triggern. Um eine kontrollierte Beatmung zu tolerieren, muß der Patient in der Regel sediert, in Einzelfällen auch relaxiert werden.

Assistiert-kontrollierte Ventilation (assist-control ventilation – ACV)

Bei der ACV wird jeder spontane Atemzug des Patienten vom Beatmungsgerät unterstützt, wobei die Beatmungszyklen üblicherweise volumen- oder druckgesteuert sind. Der Patient hat bei dieser Beatmungsform die Möglichkeit, aktiv einen maschinell unterstützten Atemzyklus zu triggern (einzuleiten), indem er durch seine Atemarbeit kurzfristig einen negativen Inspirationsdruck erzeugt, der vom Respirator erkannt und in Form eines maschinellen Atemzyklus beantwortet wird (s. Abb. 15.1).
Atemzugvolumen und eine Mindestatemfrequenz pro Minute werden vorgegeben. Jeder zusätzliche vom Patienten getriggerte Atemzyklus wird ebenfalls mit dem vorgegebenen Atemzugvolumen beantwortet. Vorteil der ACV ist die vom Patienten frei gewählte Atemfrequenz, die bei intakter Chemorezeption eine optimale alveoläre Ventilation aufrechterhalten soll. Dies kann sich jedoch auch als Nachteil auswirken, da bei Tachypnoe
- eine respiratorische Alkalose und
- eine dynamische Hyperinflation

entstehen können, wenn der getriggerte Atemzug einsetzt, bevor das eingeatmete Luftvolumen vollständig ausgeatmet werden konnte. Dieses Phänomen, das hauptsächlich bei Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung entsteht, führt zu einer Asynchronie zwischen Patient und Respirator („Patient kämpft mit dem Beatmungsgerät“).

Intermittierende mandatorische Ventilation (IMV)

Die IMV erlaubt eine relativ freie Interaktion zwischen Patient und Beatmungsgerät. Zwar sind Atemzugvolumen und Atemfrequenz vorgegeben, der Atemzyklus wird jedoch synchronisiert zur patienteneigenen Inspirationsarbeit freigegeben (s. Abb. 15.1).
Zwischen diesen synchronisierten Atemzügen ist eine Spontanatmung möglich, die druckunterstützt werden kann. Die IMV bietet sich nur für Patienten mit intaktem Atemzentrum und erhaltener Restfunktion der Atemmuskulatur an. Sie wird häufig zur Entwöhnung vom Respirator eingesetzt; bei überwiegender Spontanatmung wird die Absenkung der vorgegebenen Atemzyklen auf max. 7/min willkürlich als Entwöhnungsmodus angesehen. Jeder synchronisierte Atemzug setzt ein bestimmtes Atemzugvolumen frei. Das heißt, je mehr Atemarbeit der Patient zu leisten vermag, um so geringer fällt die Unterstützung durch den Ventilator aus und umgekehrt.

Druckunterstützte Beatmung (pressure support ventilation – PSV)

Voraussetzung für eine PSV sind
- ein intaktes Atemzentrum und
- die Fähigkeit, einen subatmosphärischen Atemwegsdruck aufzubauen, um einen Atemzyklus zu triggern

Patient und Respirator arbeiten bei dieser Beatmungsform synchronisiert; jedesmal, wenn der Patient die Triggerschwelle (Sensitivität kann vorgewählt werden) unterschreitet, wird ein Atemzyklus mit einer vorgegebenen Druckunterstützung freigesetzt, unabhängig von der Atemanstrengung des Patienten. Der Atemwegsdruck steigt bei PSV zu Beginn der Inspiration rasch auf einen vorgewählten Plateauwert an und bleibt dann für den Rest der Inspiration konstant. Der Unterschied zwischen druckgesteuerter ACV und PSV besteht im Abschluß der Inspiration:
- bei der ACV wird sie durch die Einstellung der Inspirationsdauer (time-cycled)
- bei der PSV durch den Fluß (flow-cycled)

bestimmt.

Vorteile dieser Beatmungsform sind:
- die überwiegend patientenkontrollierte Ventilation
- die hohe Synchronisationsrate zwischen Patient und Beatmungsgerät und
- die bei richtig vorgewählter Druckunterstützung meist angenehme Beatmung (kein Einsatz der Atemhilfsmuskulatur); auf Sedierungsmaßnahmen kann deshalb oft verzichtet werden

Dies und die vielen Einstellungsmöglichkeiten zwischen nahezu totaler Atemunterstützung und annähernder Spontanatmung kann zur Entwöhnung vom Respirator von Vorteil sein. Nachteile können sich daraus ergeben, daß das Atemminutenvolumen nicht steuerbar ist und von der Triggerfrequenz und der Interaktion zwischen Patient und Respirator abhängt. Instabile Patienten sind deshalb sorgfältig zu überwachen.

Kontinuierliche Überdruckbeatmung (continuous positive airway pressure – CPAP)

Ein intakter Atemantrieb ist Grundbedingung für die CPAP-Beatmung. Diese führt zu einer Erhöhung des Lungenvolumens und zu einer besseren Oxygenierung, indem der endexspiratorische Druck in den Atemwegen über den Atmosphärendruck angehoben wird (PEEP). Bei erhaltener Spontanatmung wird dieser vorgegebene Druck vom Ventilator über ein „demand-ventil“ oder einen kontinuierlichen Fluß während des gesamten Atemzyklus gehalten (s. Abb. 15.1).
Die Höhe des Drucks ist einstellbar.
Vorteile bei Spontanatmung
- Verbesserung der Oxygenierung, wenn diese auf ein vermindertes Lungenvolumen zurückzuführen ist und wenn kollabierte Lungenanteile wiedereröffnet werden können
- Verminderung der Atemarbeit bei Patienten mit intrinsischem PEEP

Als intrinsischer, Auto- oder interner PEEP wird ein während des gesamten Exspiriums bei Normalatmung anhaltender positiver Druck in den Atemwegen bezeichnet. Er entsteht meist bei Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung,

wenn die Exspirationszeit nicht ausreicht, um die durch die elastischen Rückstellkräfte passiv erfolgende Exspiration bis zum Erreichen des funktionellen Residualvolumens zu gewährleisten. Ein erhöhter Atemwegswiderstand und kurze Exspirationszeiten begünstigen die Entwicklung eines Auto-PEEP unter Beatmung.
Auch die Nachteile der CPAP-Beatmung ähneln denen der PEEP-Beatmung
- Tendenz zur Hyperinflation (Überblähung)
- Zunahme der exspiratorischen Atemarbeit und
- Kardiodepression durch Verminderung des venösen Rückstroms bei exzessiven Druckwerten

Eine CPAP-Beatmung kann sowohl invasiv als auch nichtinvasiv durchgeführt werden.

Alternative Beatmungsformen

Hochfrequenzventilation (high frequency ventilation – HFV)

Durch niedrige Atemzugvolumina (1 – 3 ml/kgKG) und hohe Atemfrequenzen (100 – 3000/min) wird das Atemminutenvolumen (Produkt aus f x V_T) üblicherweise größer als unter konventioneller Beatmung. Durch die signifikante Reduktion des V_T und der Atemwegsdrücke wird die Wahrscheinlichkeit eines Barotraumas reduziert. Die HFV kann in
- „high frequency oscillation",
- „high frequency PPV" und
- „high frequency jet ventilation" (HFJV)

unterschieden werden. Alle drei Formen werden in der Anästhesiologie angewendet, die HFJV auch bei Patienten mit akutem respiratorischen Versagen (ARDS). Überzeugende klinische Daten über Vorteile der HFV gegenüber der kontrollierten mechanischen Beatmung liegen jedoch nicht vor. Bei Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung ist die HFV kontraindiziert, da durch die exspiratorische Flußlimitation bei diesen Erkrankungen das Risiko des „air-trapping" und der dynamischen Hyperinflation besteht.

Inverse ratio ventilation (IRV)

Bei diesem druckkontrollierten Beatmungsmodus überschreitet die Inspirationszeit die Exspirationszeit (Verhältnis I:E > 1 : 1). Die IRV wird sowohl bei einer druck- (Vorgabe des Atemwegsdrucks) als auch bei einer volumenkontrollierten Beatmung (Vorgabe des V_T) eingesetzt; erstere meist bei Patienten mit ARDS. Die Verbesserung der Ventilation erfolgt dabei durch die Rekrutierung kollabierter Lungenareale durch den prolongierten positiven Atemwegsdruck. Der mittlere Atemwegsdruck wird dadurch auf einem relativ hohen Niveau gehalten, ohne daß dabei der Spitzendruck in den Alveolen gefährlich ansteigt. Vorgegeben werden bei der IRV
- das inspiratorische Druckniveau
- die Atemfrequenz
- ein PEEP und
- das Verhältnis der Inspirations- zur Exspirationsdauer

Atemwegsmitteldruck, Atemminutenvolumen und Hämodynamik bedürfen während einer IRV der regelmäßigen und sorgfältigen Überwachung, da Barotraumen und eine Verschlechterung der Hämodynamik auftreten können. Während die IRV im Frühstadium des ARDS, wenn noch die Möglichkeit zur Rekrutierung kollabierter Lungenareale besteht, eine ideale Beatmungsform darstellt, ist sie bei Patienten mit schwerer obstruktiver Ventilationsstörung kontraindiziert. Sie würde, wie die HFV, auf Grund der verkürzten Exspirationszeit zur Zunahme der funktionellen Residualkapazität (air-trapping durch dynamische Hyperinflation) und des Auto-PEEP führen.

Airway pressure release ventilation (APRV)

Bei diesem CPAP-Modus wird der Atemwegsdruck intermittierend für kurze Phasen auf einen niedrigeren Wert oder auf Atmosphärendruck abgesenkt. Ein exspiratorisches Ventil läßt in weniger als 10 ms den Druck abfallen und wieder auf CPAP-Niveau ansteigen. Der Druckabfall ermöglicht eine effektivere CO_2-Elimination durch verbesserten Luftausstrom.
- CPAP
- Niveau
- Frequenz und
- Dauer des Druckabfalls

werden vorgegeben. Im Vergleich zur CMV ermöglicht die APRV niedrigere Atemwegsmitteldrücke und $PaCO_2$-Werte bei erhaltenem PaO_2. Patienten mit ARDS und Hyperkapnie können von dieser Beatmungsform profitieren.

Proportional assistierte Beatmung (proportional assist ventilation – PAV)

Diese synchronisierte druckunterstützte Beatmungsform ist neu; sie unterstützt den Patienten proportional zu seiner spontanen Atemarbeit. Dazu mißt der Respirator sowohl den Atemfluß als auch das Atemzugvolumen des Patienten und unterstützt beides in einem vorgegebenen definierten Verhältnis.
Der effektive Beatmungsdruck entsteht durch
- die resistive Unterstützung des vom Patienten erzeugten inspiratorischen Luftflusses und
- die elastische Unterstützung des ebenfalls vom Patienten bestimmten inspiratorischen Atemzugvolumens

Je stärker die Atemanstrengung des Patienten ist, desto mehr Unterstützung liefert das Beatmungsgerät. Die PAV ermöglicht eine bedarfsgerechte Steuerung der Ventilation durch den Patienten sowie eine verbesserte Synchronisation zwischen Patient und Beatmungsgerät. Die patienteneigene Atemarbeit kann so weit unterstützt werden, daß die erforderliche Atemarbeit vom Beatmungsgerät übernommen und die minimale Unterstützung durch den Bedarf und die Kraft des Patienten bestimmt wird. Bei zu geringer Unterstützung wird die Atemmuskulatur exzessiv beansprucht und kann ermüden; der Patient selbst empfindet Dyspnoe. Da sich das Beatmungsgerät den Anstrengungen des Patienten anpaßt, wird ein Ankämpfen des Patienten gegen den Ventilator jedoch weitgehend vermieden. Durch die optimale Synchronisation zwischen Patient und Beatmungsgerät kann die Sedierung minimiert werden. Die aktive Nutzung der Atemmuskulatur erleichtert den Entwöhnungsprozeß vom Ventilator.
Voraussetzung für eine adäquate alveoläre Ventilation:
- ein intakter Atemantrieb
- eine intakte Chemorezeption

PAV kann auch nichtinvasiv bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz angewandt werden.

Komplikationen der mechanischen Beatmung

Obwohl die mechanische Beatmung eine lebensrettende Maßnahme darstellt, können zum Teil gefährliche unerwünschte Wirkungen auftreten (s. Tab. 15.6). Neben der Überwachung der Blutgase ist deshalb oft auch eine Überwachung der Hämodynamik notwendig (s. Beitrag Kardio-

Tab. 15.6 **Intubation und mechanische Beatmung – Komplikationen**

Intubation
- Läsionen im Mund und/oder in den oberen Atemwegen, Beschädigung des Zahnstatus
- Blutungen
- Fehlintubation in die Speiseröhre
- Infektionen (Sinusitis)
- Druckstellen in der Trachea, Tracheomalazie
- einseitige Intubation (Tubuslage in einem Hauptbronchus)
- Tubusverschluß durch Sekretverlegung

Applikation eines positiven Drucks
- Barotrauma (Pneumothorax, Pneumomediastinum, subkutanes/Mediastinalemphysem)
- verminderte Vorlast, linksventrikuläre Funktionseinschränkung
- Rechtsherzbelastung (durch Stauung in den Lungenarterien mit konsekutiver Drucksteigerung im Lungenkreislauf)
- verminderte zerebrale Perfusion (durch erhöhten Jugularvenen- und intrakraniellen Druck)
- Erhöhung des physiologischen Totraums

Sauerstofftoxizität (durch freie Sauerstoffradikale)
- Parenchymschaden (durch langdauernden $FiO_2 > 0{,}6$)

Sedierungs- und Relaxationsmaßnahmen
- Vasodilatation, Hypotension
- Sekretretention
- Atelektase
- Begünstigung einer critical-illness-Polyneuropathie

sonstige Komplikationen
- mentale Störungen, Entwicklung eines Durchgangssyndroms (z. B. durch Schlafdeprivation, Schmerzen, Angst)
- verminderte Nierenfunktion (durch vermindertes Blutvolumen und Verschlechterung der Nierenperfusion)
- Distension und Hypomotilität des Darmes mit Obstipation, Erbrechen, Schleimhautulzerationen und -blutungen
- Streßulkus
- Muskelatrophie (durch Immobilität und Malnutrition)
- nosokomiale Infektionen
- Katabolie bei ungenügender Kalorienzufuhr
- Fehlfunktionen des Beatmungsgeräts

pulmonales Monitoring). Sind die Atemzyklen von Patient und Ventilator nicht optimal synchronisiert, entstehen Dyspnoe und eine vermehrte Atemarbeit. Um den Kampf zwischen Patient und Beatmungsgerät zu verhindern, bleiben oft nur ausreichende Sedierungs- und ggf. Relaxationsmaßnahmen mit diversen eigenen Risiken.

Entwöhnung von der mechanischen Beatmung

Meist ist die Respiratorentwöhnung nach Behandlung der Akutsituation problemlos. Schwierigkeiten treten auf
- bei Patienten mit chronischen, hauptsächlich pneumologischen oder neurologischen Vorerkrankungen
- bei langfristiger Beatmung

In der Regel ist dann eine stufenweise Entwöhnung vom Respirator notwendig.
Die Optimierung des Allgemeinzustands mit
- Korrektur einer Anämie, Hypoxämie, Katabolie
- Behandlung von Infektionen
- Stabilisierung der kardialen Pumpfunktion

steht zunächst im Vordergrund. Danach wird die Fähigkeit des Patienten untersucht, selbständig eine adäquate alveoläre Ventilation und ausreichende Oxygenierung aufrechterhalten zu können. Geeignete Methoden:
- Messung der Inspirationsmuskelkraft
- Bestimmung von $P_{0,1}$, Pi_{max}, Atemarbeit
- intermittierende Spontanatmung unter regelmäßiger Kontrolle der Blutgase

Die Entscheidung zur Extubation hängt ab
- vom aktuellen Zustand und
- von der Grunderkrankung des Patienten

Ggf. kann eine intermittierende nichtinvasive Beatmung die Entscheidung zur Extubation erleichtern.

ARDS

Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Auf einen Blick

Synonyme: akutes Lungenversagen, Schocklunge, Hyaline-Membranen-Syndrom des Erwachsenen
englisch: acute respiratory distress syndrome, ARDS

Das ARDS (acute respiratory distress syndrome) wird wie folgt definiert:
- schwere Hypoxämie mit $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg bzw. $PaO_2 < 75$ mmHg bei $FiO_2 > 0{,}5$)
- radiologisch nachweisbare diffuse Infiltrationen
- pulmonalkapillärer Verschlußdruck ≤ 18 mmHg, bzw. fehlende Zeichen einer linksatrialen Hypertension

Einteilung
Das akute Lungenversagen kann durch
- eine direkte Einwirkung auf das Lungengewebe (z. B. Pneumonie, Inhalations-, Barotrauma, Kontusion, Aspiration) oder
- eine indirekte Schädigung bei einer schweren Erkrankung (z. B. Schock, Sepsis, Polytrauma, Massentransfusion usw.)

entstehen (s. Tab. 15.7).

Histopathologisch wird das ARDS in ein akutes und ein chronisches Stadium eingeteilt, die Übergänge sind fließend. Nach einer exsudativen Phase mit interstitiellem Lungenödem durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität kommt es zu einem Untergang der Pneumozyten Typ II und dadurch zu einer insuffizienten Surfactant-Produktion. Folgen sind
- ein alveoläres Lungenödem
- Mikroatelektasen
- hyaline Membranen und
- intrapulmonale Shunts

Durch Endothelproliferation der Alveolarkapillaren entsteht eine Fibrosierung mit weiterer Perfusions- und Diffusionsverschlechterung.

Grundlagen

Die Inzidenz des ARDS wird auf 3 – 8 Fälle pro 10^5 Einwohner geschätzt.

Pathophysiologie

Pathophysiologisch wird ein akutes exsudatives Stadium von einer später auftretenden fibroproliferativen Phase abgegrenzt. Die Übergänge zwischen beiden Stadien sind fließend.

Akutes Stadium: Im akuten (exsudativen) Stadium kommt es zu einem Untergang der Pneumozyten Typ I bei noch erhaltener Kontinuität des Alveolarepithels und der Basalmembran. Daneben entsteht durch eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität zunächst ein interstitielles, später auch intraalveoläres Ödem aus Flüssigkeit, Proteinen, Blutzellen und Fibrin. Bereits nach 1 – 2 Tagen lassen sich hyaline Membranen in den Alveolen nachweisen. In den Kapillaren bilden sich Mikrothromben, die aus Fibrin, Thrombozyten und Fettemboli bestehen.

Chronisches Stadium: In dieser proliferativen Phase kommt es zu einer zunehmenden Verdickung von Endothel, Epithel und Interstitium durch Ödem, Fibrosierung und Zellproliferation, wobei die Differenzierung der Pneumozyten Typ II in Pneumozyten Typ I fehlt. Deshalb ist die Produktion von Surfactant, der für die Reduktion der Oberflächenspannung notwendig ist, insuffizient. Die Folgen sind
- eine ausgeprägte Hypoxämie durch ein gestörtes Perfusions-Ventilations-Verhältnis und die Eröffnung von Shunts im Lungenkreislauf
- eine Abnahme der pulmonalen Compliance und Herabsetzung der funktionellen Residualkapazität
- ein Anstieg des Lungengefäßwiderstands mit Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks

Dem Patienten steht durch das Ödem und die spätere Fibrosierung nur noch eine begrenzte Gasaustauschfläche zur Verfügung (Konzept der Babylunge). Dabei werden nicht alle Areale der Lunge gleichmäßig geschädigt. Nach Gattinoni kann die Lunge in gesunde und kranke Areale (Zonen) eingeteilt werden; beim schweren ARDS stehen dem Patienten nur noch ca. 20 – 30 % der normalen Gasaustauschfläche zur Verfügung (Zone H = healthy). In dieser Zone finden sich gesunde Lungenareale mit
- einer normalen Compliance
- normaler funktioneller Residualkapazität und
- normalen Ventilations-/Perfusionsverhältnissen

In der restlichen Lunge befinden sich
- potentiell gesunde kollabierte und atelektatische Areale, die durch PEEP und adäquate Atemzugvolumina wieder am Gasaustausch teilnehmen können (Zone R = recruitable) sowie
- echte Shunt-Bezirke mit alveolärem Totraum durch alveoläre/vaskuläre Okklusion (Zone D = diseased), in denen kein Gasaustausch mehr stattfindet

Es entsteht ein großer intrapulmonaler Rechts-links-Shunt (Q_S/Q_T).

Klinisches Bild und Diagnostik

Klinisch imponieren Tachypnoe, Dyspnoe und Zyanose. Anamnestisch ist häufig ein Ereignis mit direkter oder indirekter Lungenschädigung eruierbar (s. Tab. 15.7).

Tab. 15.7 **ARDS – Ätiologie**

pulmonale Ursachen
– Pneumonitis, z. B. durch Strahlen
– Inhalationstraumen
– Aspiration von Chemikalien oder sauren Flüssigkeiten
– Viruspneumonie
– Lungenödem durch Aufenthalt in großer Höhe
– Ertrinkungsunfall
– Fett-, Fruchtwasser- oder Luftembolie
– Thoraxtrauma, Lungenkontusion
extrapulmonale Ursachen
– Sepsis
– Schock
– (Poly-)Transfusion
– Disseminierte intravasale Gerinnung
– Polytrauma (multiple Frakturen)
– Verbrennungen
– OP mit Herz-Lungen-Maschine

Laboruntersuchungen: Die Blutgasanalyse zeigt zunächst eine schwere Hypoxämie und Hypokapnie als Zeichen der Bedarfstachypnoe bei schwerer Gasaustauschstörung. Im weiteren Verlauf aggraviert sich die Hypoxämie. Sie kann auch durch eine Erhöhung des FiO_2 auf 1,0 nicht wesentlich gebessert werden, wodurch der erhöhte alveolo-arterielle Sauerstoffgradient ($AaDO_2$) reflektiert wird. Mit dem Fortschreiten der Gasaustauschstörung und Ermüdung der Atemmuskulatur entsteht zusätzlich eine Hyperkapnie.

Röntgenthorax: Typisch für das ARDS sind alveoläre, konfluierende Infiltrate in allen Lungenabschnitten, ähnlich wie beim akuten kardialen Lungenödem. Beim ARDS treten jedoch keine Veränderungen der Pulmonalgefäße oder der Herzsilhouette auf. Im weiteren Verlauf entsteht das Bild einer „weißen Lunge" (s. Abb. 15.2).

Thorax-CT: Das CT zeigt eine inhomogene Verteilung der Infiltrationen, die hauptsächlich in den abhängigen Lungenpartien lokalisiert sind. Außerdem ermöglicht es die Darstellung von Komplikationen, die auf einer a.p.-Röntgenaufnah-



Abb. 15.2 Weiße Lunge

me häufig nicht sichtbar sind, z. B. Pneumothorax, Abszedierung, Ergüsse.

Swan-Ganz-Katheter: Der pulmonalarterielle Druck (PAP) steigt parallel zur Ausprägung des ARDS. Der linksatriale Druck (pulmonalkapillärer Wedgedruck – PCWP) bleibt normal, wenn nicht gleichzeitig eine Herzerkrankung vorliegt. Mit der Bestimmung des Sauerstoffgehalts auf verschiedenen Ebenen kann zusätzlich ein Rechts-links-Shunt abgeschätzt werden.

Lungencompliance: Die Compliance nimmt beim ARDS signifikant ab. Sie kann bei einem beatmeten Patienten orientierend mit folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{Totale statische Compliance } (C_{tstat}) = \frac{\text{Atemzugvolumen } (V_T)}{\text{endinspiratorischer Atemwegsdruck}(P_{endinsp}) - \text{PEEP in ml/ cmH}_2\text{O}}$$

Differentialdiagnose ARDS

Radiologisch muß zwischen
- einem kardialen Lungenödem
- einer Überwässerung bei Niereninsuffizienz (fluid lung)
- einer Pneumonie und
- diffusen Infiltraten bei ARDS

unterschieden werden. Anamnese und fehlende Zeichen der linksatrialen Druckerhöhung kennzeichnen das ARDS.

Therapie

Das ARDS erfordert eine maschinelle Beatmung mit PEEP und unter Berücksichtigung folgender Kriterien, um eine weitere Schädigung der Lunge zu vermeiden:
- $FiO_2 \leq 50\%$
- niedrige Atemzugvolumina, d. h. 6–10 ml/kgKG (zur Vermeidung von volumenbedingten Traumen)
- niedrige Atemwegsspitzen- und Plateaudrücke ($PIP \leq 40\, cmH_2O$, $P_{plateau} \leq 30\, cmH_2O$) zur Vermeidung von Barotraumen auf die noch ventilierten Areale (kontrollierte Hypoventilation)

Stewart und Slutsky schlagen folgende Formel vor: „p^2r^2"
- **p**rotect the ventilated lung
- **p**revent oxygen toxicity
- **r**ecruit the infiltrated, atelectatic, consolidated lung
- **r**educe the anatomic and alveolar dead space

Ziel ist nicht die Normalisierung der arteriellen Blutgase, sondern das Vermeiden einer Gewebshypoxie. Eine Hyperkapnie (permissive Hyperkapnie) wird dabei oft bewußt in Kauf genommen. Die meisten Patienten tolerieren die Hyperkapnie und auch eine Azidose ≥ 7,25 gut, solange letztere nicht zur Beeinträchtigung der Hämodynamik führt. Kurzfristig kann bei Kreislaufinstabilität oder einem drohenden Organversagen (akutes Nierenversagen) der pH-Wert durch die i. v.-Gabe von $NaHCO_3$ korrigiert werden.

cave: bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck ist die permissive Hyperkapnie kontraindiziert.

Inverse-Ratio-Ventilation

Durch eine Verlängerung der Inspirationszeit wird meist eine Verbesserung der Oxygenierung ohne weitere Erhöhung der Atemwegsspitzendrücke erreicht. Häufig erfordert diese Beatmung jedoch stärkere Sedierungsmaßnahmen und gelegentlich eine Relaxation des Patienten, was in der Erholungsphase zu einer vermehrten Muskelschwäche und teilweise Paresen führen kann, vor allem dann, wenn gleichzeitig systemisch Kortikosteroide verabreicht werden.

Extrakorporale Verfahren

- ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung)
- IVOX (intravaskuläre Oxygenation)
- $ECCO_2$-Removal

haben bislang im Vergleich zu konventionellen Beatmungsmodi keine sichere Verbesserung der Überlebensraten von ARDS-Patienten erbracht. Sie sollten nur in spezialisierten Zentren unter Studienbedingungen oder z. B. bei Patienten in Erwartung einer Lungentransplantation zum Einsatz kommen.

Experimentelle Ansätze in der Respiratortherapie

Intratracheale Gasinsufflation: Durch eine Verringerung des physiologischen Totraums wird während der Inspiration weniger CO_2 inhaliert. Dabei scheint für die Reduktion des $PaCO_2$ die Position des kleinen Trachealkatheters weniger entscheidend zu sein als die Gaszufuhr.

Partielle Flüssigkeitsbeatmung: Perfluorcarbone sind ölige Flüssigkeiten mit einer hohen O_2- und CO_2-Bindungskapazität. Indem sie kollabierte Alveolen mit Surfactant-Mangel ausfüllen, vermindern sie deren Oberflächenspannung und führen sie wieder dem Gasaustausch zu. Nachteil ist vor allem die komplette Verschattung im a.p.-Röntgenbild, die eine Veränderung im Sinne von infektiösen Infiltraten o. ä. maskiert. Das Verfahren durchläuft derzeit Phase-1-Studien.

Kinetische Therapie: Intermittierende Lagerung auf dem Bauch, in links- und rechtsseitiger Posititon, oder spezielle Rotationsbetten fördern allein durch die Schwerkraft eine Umverteilung der Durchblutung in noch gesunde Areale und ermöglichen das Wiedereröffnen von Kompressionsatelektasen. Eine Konsolidierung und Superinfektion der atelektatischen Bezirke kann somit verhindert werden.

Kontrolle des Flüssigkeitshaushaltes: Obwohl die Entstehung des Lungenödems beim ARDS auf eine erhöhte Kapillarpermeabilität zurückzuführen ist, scheint eine negative Flüssigkeitsbilanz unter Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens in der Anfangsphase des ARDS wichtig für das Überleben zu sein.

Medikamentöse Behandlungsansätze

Inhalatives Stickstoffmonoxid: Inhaliertes NO führt über eine Relaxation glatter Muskelfasern in den Pulmonalgefäßen zu einer signifikanten Senkung des pulmonalarteriellen Drucks und des intrapulmonalen Shuntvolumens. Dadurch verbessert sich die Oxygenierung bei unveränderter Hämodynamik. Bevor jedoch eine generelle Empfehlung zum Einsatz von NO beim ARDS ausgesprochen werden kann, sind weitere kontrollierte Studien notwendig.

Surfactant: Während bei Frühgeborenen der Surfactant fehlt, ist beim ARDS eher seine Zusammensetzung und sein Metabolismus verändert. Da dem Surfactant neben der Aufrechterhaltung der Oberflächenspannung in den Alveolen auch antimikrobielle und immunologische Eigenschaften zugesprochen werden, wird in Studien versucht, exogenen Surfactant zu applizieren. Der Nutzen einer solchen Behandlung ist beim ARDS wissenschaftlich noch nicht eindeutig belegt, die Kosten sind enorm.

Kortikosteroide: Wegen ihrer antiphlogistischen Wirkung wurden Steroide auch beim ARDS eingesetzt. Studien zeigten jedoch, daß sie in der Frühphase des ARDS nicht zur Verbesserung führen. Patienten in der fibroproliferativen Phase (ca. 5 – 10 Tage nach Beginn der Erkrankung) oder bei einer Eosinophilie in Blut oder BAL-Flüssigkeit können jedoch davon profitieren. Da prospektive Daten dazu noch ausstehen, ist ein Versuch mit 1 – 2 mg Prednisolon/kg KG/Tag über 1–2 Wochen gerechtfertigt, wenn nach einigen Tagen keine Besserung des klinischen Befundes eintritt.

Antibiotika: Bei Zeichen einer (Super-)Infektion sollte eine empirische Antibiotikatherapie begonnen werden, die ggf. an das Antibiogramm adaptiert wird. Eine selektive Darmsterilisation als prophylaktische Maßnahme wird nicht empfohlen.

Pentoxiphyllin: Der Phosphodiesteraseinhibitor hat einen negativen Effekt auf die Chemotaxis und Aktivierung von Neutrophilen bei Sepsis und ARDS. Sein Einsatz sollte zunächst noch in weiteren Studien kontrolliert werden.

Andere medikamentöse Therapieansätze, z. B. Antioxidanzien (N-Acetylcystein), Ketokonazol, nichtsteroidale Antiphlogistika (Ibuprofen) oder vasoaktive Substanzen, konnten in Studien keine Senkung der Mortalitätsrate erzielen. Sie sind beim ARDS deshalb nicht indiziert.

Verlauf und Prognose

Obwohl sich die Überlebensrate seit den 60er Jahren kontinuierlich verbessert hat, liegt die Mortalität auch heute noch bei 50 – 60 %. Todesursachen sind
- die auslösenden Faktoren (z. B. Sepsis, Multiorganversagen)
- das ARDS selbst
- beatmungsassoziierte Komplikationen

Inhalationstrauma und Aspiration

Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Auf einen Blick

englisch: aspiration, inhalation injury

Unter dem Begriff Aspiration versteht man das versehentliche Einatmen fester oder flüssiger Substanzen ins Bronchialsystem. Bei gasförmigen Substanzen spricht man dagegen eher von einem Inhalationstrauma.

Einteilung
Die aspirierten Stoffe können
- chemisch-irritativ/toxisch oder bakteriell kontaminiert eine Reizung oder Schädigung von Atemwegen und/oder Lungenparenchym auslösen oder
- primär zu einem Verschluß (Bolus-Okklusion) der Atemwege führen

(s. Tab. 15.8).
Das Inhalationstrauma entsteht durch Gase, Dämpfe, Rauch oder starke Hitzeeinwirkung auf die Bronchien. Die inhalierten Substanzen können in Stoffe mit
- asphyktischer (z. B. CO_2, CO, N_2, CH_4, H_2S, CS_2, Hydrogen- oder Vinylzyanid) oder
- toxischer (z. B. NH_3, Phosgen, N_2O, NO, SO_2, O_3)

Wirkung unterschieden werden.
Sonderformen sind das Mendelson-Syndrom (Aspiration von Magensaft), die Aspirationspneumonie, die Fremdkörperaspiration mit Verlegung der Atemwege und das Ertrinken, wobei bei letzteren die akute Ateminsuffizienz mit Asphyxie im Vordergrund steht.

Tab. 15.8 **Aspirierte/inhalierte Stoffe – Einteilung**

chemisch-irritativ/toxisch
– Magensaft, Gallensekret
– Kohlenwasserstoffe, SO_2, Nitrosegase, O_3
– Öle
– Puder
– Alkohol
bakteriell kontaminiert
– Rachensekret
– Mageninhalt
okkludierend
– Fremdkörper
asphyktisch wirkend
– Ertrinken
– CO_2, CO, N_2, CH_4, H_2S, CS_2
– Hydrogen- oder Vinylzyanid
– Mekonium, Fruchtwasser

Grundlagen

Physiologie

Der normale Schluckakt schützt vor einer Aspiration. Der Speisebrei wird zum Schlucken von der Zunge zum Hypopharynx geschoben. Während der obere Ösophagussphinkter öffnet, verschließt die Epiglottis die Larynxapertur, die Stimmbänder sind ebenfalls geschlossen. Durch die Peristaltik im Ösophagus und Öffnung des unteren Ösophagussphinkters gelangt der Speisebrei in den Magen. Die erneute Kontraktion des unteren Ösophagussphinkters verhindert einen gastroösophagealen Reflux.
Auch die Atemwege bieten Schutzmechanismen gegen eine Aspiration. Bei intakter Nasenatmung werden Partikel $> 10\,\mu m$ bereits in den oberen Atemwegen filtriert; nur Partikel $< 10\,\mu m$ können die Atemwege und nur Teilchen $< 2\,\mu m$ die Alveolen erreichen. Die mukoziliäre Clearance und der Hustenstoß eliminieren versehentlich aspiriertes Material aus den Atemwegen; Makrophagen und neutrophile Leukozyten eliminieren Fremdmaterial aus den Alveolen.

Pathophysiologie

Der Schluckakt kann bei
- älteren
- sedierten bzw. alkoholisierten oder
- neurologisch erkrankten Patienten

und im Schlaf gestört sein.
Die mukoziliäre Clearance und der Hustenstoß können darüber hinaus durch pulmonale Erkrankungen wie COPD oder Asthma beeinträchtigt werden. Besonders disponierend für die rezidivierende Aspiration von Magensaft sind
- gastroösophagealer Reflux
- Ösophagusdivertikel
- tracheoösophageale Fistel
- Zustand nach Intubation und Tracheotomie mit Ernährung über eine nasogastrale Sonde

Die Aspiration größerer Mengen Magensaft kann durch toxische Schädigung der alveolokapillären Membran zum ARDS führen. Der chemische Reiz (pH $< 2{,}5$) löst einen Bronchospasmus aus. Durch eine Schädigung der alveokapillären Membran entsteht ein toxisches Lungenödem. Die Freisetzung von Entzündungsmediatoren unterhält den Schädigungsprozeß auch nach Neutralisierung des sauren pH-Wertes. Dabei scheinen Zytokine (IL-8), interzelluläre Adhäsionsmoleküle (ICAM), freie Radikale und Proteasen, die von Neutrophilen freigesetzt werden, eine Rolle zu spielen.
Rezidivierende kleinere Aspirationen können eine Fibrosierung mit Granulombildung und Makrophagenveränderungen (Riesenzellen, Schaumzellen) auslösen.
Bei einer größeren Anzahl aspirierter Bakterien steht oft eine Aspirationspneumonie im Vordergrund, die sich nur hinsichtlich des Erregerspektrums von einer normalen Bronchopneumonie unterscheidet (gehäuft anaerobe Keime).
Beim Beinaheertrinken ist die Hypoxämie nur z.T. auf die Aspiration von Wasser zurückzuführen. Auch ein reflektorisch ausgelöster Laryngospasmus kann zur Asphyxie führen (trockenes Ertrinken).

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Eine akzidentelle Aspiration löst in der Regel einen ausgeprägten Hustenreiz aus. Bei sedierten oder komatösen Patienten kann der Hustenreiz fehlen. Der durch die Irritation hervorgerufene Bronchospasmus besteht jedoch trotzdem, und das klinische Bild ähnelt einer akuten Atemwegsobstruktion.

Fremdkörperaspiration: Symptom einer Fremdkörperaspiration mit Verlegung der zentralen Atemwege ist häufig ein Stridor. Die Bolusverlegung der Trachea verursacht eine komplette Asphyxie, die Teilverlegung der Atemwege kann durch einen Ventilmechanismus zur Überblähung des dahinterliegenden Lappens oder Segmentes führen.

Aspiration chemisch-irritativer Substanzen: Folge ist oft ein toxisches Lungenödem mit schwerer Dyspnoe, Zyanose, Rasselgeräuschen und Hypoxämie, das nach einer Latenzzeit von 1 Stunde bis wenigen Tagen auftritt. Die Klinik entspricht dem Bild eines nichtkardialen Lungenödems bis hin zum ARDS.

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese

Die Ursache einer Aspiration oder eines Inhalationstraumas läßt sich oft schon eigen- oder fremdanamnestisch klären und bei sedierten, komatösen oder alkoholisierten Patienten trotz fehlender Anamnese zumindest vermuten. Die Patienten klagen häufig über Dyspnoe, Hustenreiz, Nebengeräusche bei der Atmung (z.B. Stridor oder Giemen), Heiserkeit und Zyanose.

Körperliche Untersuchung

Bei einer Rauchgasvergiftung finden sich oft Brandspuren im Gesichts- und Halsbereich, gelegentlich auch schwarzer oder blutiger Auswurf. Eine Zyanose ist nicht immer erkennbar, da sie z.B.
- durch Verbrennungen, Ruß, Blutungen oder
- durch das kirschrote Haut- und Schleimhautkolorit bei Carboxyhämoglobinämie

maskiert sein kann. Die Auskultation der Lunge ist evtl. zunächst unauffällig, da oft erst nach einer Latenzzeit von 24–48 Stunden ein toxisches Lungenödem auftritt.

Röntgenthoraxaufnahme

Wie der Auskultationsbefund ist auch das Röntgenbild in den ersten 24–48 Stunden häufig unauffällig. Veränderungen im Sinne eines nichtkardialen, toxischen Lungenödems ähneln dann dem Bild der „weißen Lunge“ beim ARDS. Bei chronischen Verläufen sieht man häufig eine interstitielle Zeichnungsvermehrung im Sinne einer Fibrosierung. Nach einer massiven Aspiration kann das Bild einer abszedierenden Pneumonie auftreten. Wurde ein Fremdkörper aspiriert, zeigt das Röntgenbild
- bei kompletter Verlegung eines Bronchus eine Atelektase
- bei partieller Verlegung mit Ventilmechanismus eine Überblähung des distal liegenden Lungenareals

Der Fremdkörper selbst stellt sich nur dar, wenn er aus röntgendichtem Material besteht.

Laboruntersuchungen

Bei Patienten mit Rauchgasvergiftung ist evtl. eine Bestimmung der Zyanidkonzentration notwendig.

Blutgasanalyse: Häufig findet sich zunächst nur eine mehr oder weniger ausgeprägte Hypoxämie bei Hyperventilation. Im Falle einer Rauchgasvergiftung kann der Sauerstoffpartialdruck gelegentlich normal sein. Finden sich erhöhte COHb-Werte, besteht trotz normaler Blutgaskonstellation eine Behandlungsindikation.

Lungenfunktion

Anhand früher, d.h. in den ersten 24 h auftretender Veränderungen, insbesondere
- der Vitalkapazität und
- der Diffusionskapazität

kann man die Prognose des Patienten abschätzen. Für die akute Rauchgasvergiftung gilt dies jedoch nur eingeschränkt: Viele Patienten entwickeln eine Hyperreagibilität der Atemwege, die ebenfalls über die Lungenfunktionsprüfung erfaßt werden kann. Auch bei chronischer (Mikro-) Aspiration oder einer Lipidpneumonitis treten Veränderungen auf, die von einer bronchialen Hyperreagibilität und Obstruktion bis hin zur restriktiven Ventilationsstörung (bei Fibrosierung) reichen können.

Zusatzuntersuchungen

Zur Abklärung
- eines gestörten Schluckaktes
- eines Passagehindernisses oder
- eines Divertikels der oberen Speisewege

kann eine Ösophagogastroskopie oder ein Ösophagogramm notwendig werden.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten treten meist nur bezüglich der aspirierten bzw. inhalierten Substanz und der zugrundeliegenden Ursachen auf.
- Das Mendelson-Syndrom entsteht nach einer massiven Aspiration von Magensaft und wird durch Erkrankungen mit Zwerchfellhochstand, Schluckstörungen oder Bewußtseinsverlust begünstigt
- Eine Fremdkörperaspiration kann ggf. als Angina-pectoris-Anfall fehlgedeutet werden, wobei die Unfähigkeit zu sprechen und eventuelle kontinuierliche Nebengeräusche auf eine Bolusverlegung der Atemwege hinweisen
- Eine exogene Lipidpneumonitis, z.B. nach Aspiration von Speisen, Petroleum (z.B. Feuerschlucker) oder ölhaltigen Nasentropfen, führt häufig zu bronchialer Hyperreagibilität oder Obstruktion und auch zu restriktiven Veränderungen, deren Ätiologie oft nur durch eine bronchoalveoläre Lavage oder transbronchiale Biopsie gesichert werden kann

Therapie

Um eine Aspiration zu vermeiden, sollte bei Risikopatienten der Oberkörper hoch bzw. seitlich gelagert werden. Bewußtlose Patienten müssen ggf. intubiert werden, um die Atemwege frei zu halten. Bei massiver Aspiration sollten Magensaft und Nahrung möglichst unmittelbar und unter Sicht (bronchoskopisch) abgesaugt werden. Eine Lavage ist kontraindiziert, da sie zu einer Verteilung des Aspirats in die Peripherie führt. Ferner ist auf eine ausreichende Oxygenierung zu achten. Bei Entwicklung eines ARDS steht die Intubation und PEEP-Beatmung im Vordergrund (s. Beitrag ARDS). Die Indikation zur Gabe systemischer Kortikosteroide ist umstritten, da sie zu einer höheren Infektionsrate führen können. Bei infektiösen Komplikationen besteht die Indikation zur Antibiose unter Beachtung des zu erwartenden Keimspektrums:
- bei ambulant erworbenen Pneumonien hauptsächlich Pneumokokken und Anaerobier
- bei einer nosokomialen Aspirationspneumonie meist gramnegative Fäkalbakterien

Fremdkörperaspiration: Ein Fremdkörper, der auf Induktion eines Hustenstoßes (Heimlich-Handgriff) nicht spontan abgehustet werden kann, muß bronchoskopisch entfernt werden. Die starre Bronchoskopie (größerer Arbeitskanal, optimale Arbeitsbedingungen unter Vollnarkose) ist vor allem bei großen Fremdkörpern oder bei Kindern indiziert.

Inhalationstrauma: Der Patient mit Inhalationstrauma muß über mindestens 24, besser 48 h überwacht werden, da sich ein toxisches Lungenödem meist erst nach einer Latenzzeit manifestiert. Durch Sauerstoffzufuhr (bis zu FiO_2 von 100%, z.B. bei einer CO-Vergiftung) wird der Effekt asphyktisch wirkender Substanzen minimiert. Vor allem bei Entwicklung eines ARDS sind ggf. Intubation und PEEP-Beatmung notwendig. Eine Indikation zur systemischen Kortikosteroidgabe besteht
- nach Inhalation von toxischen Gasen
- bei schwerer bronchialer Obstruktion und
- bei der Therapie der Bronchiolitis obliterans, z.B. nach Inhalation chemisch irritativer Gase

Man nimmt außerdem an, daß Kortikosteroide, vor allem topisch appliziert, eine Atemwegshyperreagibilität oder eine Bronchiolitis obliterans verhindern können.

Verlauf und Prognose

Werden die Ursachen für eine Aspiration rechtzeitig erkannt, kann diese oft verhindert bzw. das aspirierte Material umgehend bronchoskopisch abgesaugt werden. Ein ARDS nach massiver Magensaftaspiration verläuft in 30 – 62% der Fälle letal.

Bei bakterieller Kontamination des aspirierten Materials kann sich eine Aspirationspneumonie entwickeln; typische Komplikationen sind dabei eine Abszedierung oder ein Pleuraempyem.

Die Lipidpneumonitis hat, solange keine Fibrosierung aufgetreten ist, eine relativ gute Prognose; gelegentlich profitieren die Patienten von Kortikosteroiden (je nach Ausprägung inhalativ oder i.v.). In der Regel reicht es jedoch aus, weitere Aspirationen lipidhaltiger Substanzen zu vermeiden. Ätzende Substanzen können zu narbigen Strikturen der oberen Atemwege mit zunehmender Dyspnoe führen.

Wichtig für das Gespräch mit dem Patienten

Nach einer Rauchgasvergiftung ist eine mindestens 24–48stündige Beobachtung des Patienten notwendig, da ein toxisches Lungenödem mit ARDS entstehen kann. Bevor der Patient entlassen werden kann, sollten deshalb 24 Stunden nach dem Ereignis eine Blutgasanalyse und eine Bestimmung der Lungenfunktion und der Diffusionskapazität durchgeführt werden.

Schock

Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

englisch: shock

Schock ist ein Syndrom, bei dem eine unzureichende Gewebeperfusion ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf und dadurch eine Zell- und Gewebshypoxie verursacht. Diese wiederum führt zur Veränderung der Organfunktionen und letztlich zum Organversagen.

Einteilung

Nach ihren Ursachen unterscheidet man verschiedene Schockformen (s. Tab. 15.9)
- hypovolämischer Schock durch ein vermindertes intravasales Volumen bei Flüssigkeitsverlusten nach innen, außen oder in das Interstitium
- kardiogener Schock bei kardialem Pumpversagen. Ursa-

Tab. 15.9 **Schockformen – Ursachen**

hypovolämischer Schock Flüssigkeitsverlust nach außen – Blutungen – gastrointestinaler Flüssigkeitsverlust (Diarrhoe, Erbrechen) – renaler Flüssigkeitsverlust (Polyurie bei Diabetes mellitus oder insipidus, nach akutem Nierenversagen oder durch Diuretika) – über die Haut (starkes Schwitzen, Verbrennungen)
Flüssigkeitsverlust nach innen – innere Blutungen – Flüssigkeitsverlust in den sog. „dritten Raum“, z. B. bei Pankreatitis, Ileus, Leberzirrhose
Flüssigkeitsverlust ins Interstitium – erhöhte Kapillarpermeabilität bei septischem oder anaphylaktischem Schock – Eiweißmangel
kardiogener Schock – akuter Myokardinfarkt – Kardiomyopathien, Myokarditis – dekompensierte Klappenvitien – Arrhythmien – Tamponade durch Perikarderguß oder Spannungspneumothorax – Obstruktion der Ausflußbahn, z. B. bei fulminanter Lungenembolie, Myxom, Klappenstenosen
septischer Schock (s. Beitrag Sepsis) **anaphylaktischer Schock** – Mediatorenfreisetzung bei allergischer Typ-I-Reaktion (z. B. Histamin, Leukotriene, PAF) mit Vasodilatation, erhöhter Kapillarpermeabilität, bronchialer Obstruktion und Aktivierung der Darmmotorik, z. B. infolge Bienenstich, Hyposensibilisierung, Bluttransfusion
neurogener Schock

chen sind meist Kontraktilitätseinschränkungen, Rupturen, Perforationen oder eine akute Obstruktion der Ausflußbahn
- septischer Schock (s. Beitrag Sepsis)
- anaphylaktischer Schock
- andere Schockformen, z. B. neurogener Schock

Grundlagen

Pathophysiologie

Im Schock liegt das systemische Sauerstoffangebot DO_2 unter den metabolischen Erfordernissen des Organismus. DO_2 hängt ab von
- der Hämoglobinkonzentration
- der arteriellen Sauerstoffsättigung
- dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck
- dem Herzzeitvolumen

Letzteres wiederum steht im engen Zusammenhang mit Vor- und Nachlast und der Myokardkontraktilität.
Die Vorlast wird durch
- das intravasale Volumen
- den intrathorakalen Druck
- den venösen Vasomotorentonus
- Vorhof- und tachykarde Rhythmusstörungen

beeinflußt.
Systemischer und pulmonalarterieller Gefäßwiderstand und der Widerstand in der aortalen und pulmonalen Ausflußbahn bestimmen die Nachlast. z. B. Aortenstenosen oder Lungenembolien können diese erheblich beeinträchtigen. Die akute Verschlechterung der Kontraktilität ist meist Folge eines Myokardinfarkts.

Kompensationsphase des Schocks

Kompensationsmechanismen des Organismus beantworten den schockauslösenden Reiz mit der sog. Kreislaufzentralisation, d. h. einer Perfusionsumverteilung zugunsten des Gehirns und der Koronarien.
- Gastrointestinaltrakt
- Nieren
- Haut
- Skelettmuskulatur

werden dagegen minderperfundiert. Zu schockbedingten Organschäden siehe Plus 15.2.
Reflexmechanismen über die Barorezeptoren im Karotissinus und Aortenbogen sowie über die Volumenrezeptoren im rechten Vorhof führen zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Folgen sind
- eine Erhöhung des arteriolären Widerstands, der Herzfrequenz und der Kontraktilität (Steigerung des Herzzeitvolumens)
- eine Venokonstriktion und transkapilläre Flüssigkeitsaufnahme (Erhöhung des effektiven intravaskulären Volumens und dadurch Erhöhung des venösen Rückstroms)
- die Freisetzung von Katecholaminen
- die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems

PLUS

15.2 Pathophysiologie der schockbedingten Organschäden

Nieren
Ein Schock mit renaler Minderperfusion ist die häufigste Ursache des akuten Nierenversagens. Die Nierenperfusion ist erst im schweren Schock dramatisch beeinträchtigt, wobei die Oligurie durch
- eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate
- die erhöhte tubuläre Reabsorption von Salz und Wasser

bedingt ist. Deshalb sollte frühzeitig die Indikation zur kontinuierlichen Hämofiltration oder zur Hämodialyse (venovenös mit Blutpumpe; arteriovenös) gestellt werden.

Lunge
Tachypnoe und ein erhöhtes Atemminutenvolumen führen zur Hypokapnie und kompensieren dadurch die metabolische Azidose. Bei protrahiertem Schock führt dies zur Ermüdung der Atemmuskulatur mit respiratorischem Versagen. Das ARDS ist eine häufige Komplikation des septischen Schocks.

Leber
Parallel zum Abfall des Herzzeitvolumens sinkt die portale und arterielle Leberperfusion. Die Hypoxie führt zu einer Nekrose der zentrilobulären Hepatozyten. Laborchemisch fällt eine leichte Erhöhung von Bilirubin, alkalischer Phosphatase und Transaminasen auf.

Gastrointestinaltrakt
Hypoxiebedingt treten Änderungen im Bereich der Mukosa auf. Dadurch können intestinale Mikroorganismen (Translokation) und Lipopolysaccharide die Darmwand überschreiten, in die Blutstrombahn gelangen und eine Sepsis auslösen.

Zentrales Nervensystem
Die Hirnperfusion bleibt lange Zeit gut erhalten und fällt erst im schweren Schock ab. Ab diesem Zeitpunkt scheint das Schockgeschehen irreversibel (Circulus vitiosus).

Dekompensationsphase des Schocks

Myokardiales Versagen führt zur Dekompensation. Ursache ist einerseits eine erniedrigte Koronarperfusion. Diese kann durch den niedrigen systemarteriellen diastolischen und Mitteldruck oder durch Koronarsklerose bedingt sein und durch eine mediatorenbedingte koronare Vasokonstriktion begünstigt werden (z. B. Leukotriene, PAF). Zytokine wie TNFα führen außerdem zu einer Verminderung der myokardialen Kontraktilität.
Die Dilatation präkapillärer Sphinkter in der Körperperipherie führt zur Aufhebung der kompensatorischen Vasokonstriktion – ein weiterer Grund für die Dekompensation. Ursachen hierfür sind die Freisetzung von Prostaglandinen und von NO, die gefäßdilatierend wirken, sowie die Katecholamindepletion. Der Blutdruck fällt massiv ab.

Veränderungen der Mikrozirkulation

Vasoaktive Substanzen wie Histamin, Bradykinin, PAF und Zytokine führen zusammen mit freien Sauerstoffradikalen zu einer Schädigung des Kapillarbettes mit erhöhter Kapillarpermeabilität bis hin zum Kapillarleck. Gleichzeitig bilden sich Aggregate aus aktivierten Leukozyten und Thrombozyten bis hin zur disseminierten intravasalen Koagulation mit Aktivierung der Gerinnungskaskade. Die Erythrozyten verlieren durch eine Veränderung ihrer Membranlipide ihre Verformbarkeit und beeinträchtigen den Sauerstofftransport und die Kapillardurchblutung weiter.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Allen Schockformen gemeinsam sind
- arterielle Hypotonie
- Tachykardie und
- Tachypnoe

Aus dem Quotienten von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck errechnet sich der sog. Schockindex, der eine grobe Einschätzung der Kreislaufsituation zuläßt (s. Tab. 15.10) und vor allem für die präklinische Versorgung wertvoll sein kann.

Hypovolämischer Schock: Typisch sind
- trockene Haut und Schleimhäute
- verminderter Hautturgor
- Fieber
- hoher Hämatokrit
- niedriger zentraler Venen- und pulmonalkapillärer Wedgedruck

Kardiogener Schock: Im kardiogenen Schock besteht ein Vorwärtsversagen mit niedrigem Herzzeitvolumen (Herzindex $< 1{,}8\,l/min/m^2$). Zentraler Venendruck und pulmonalkapillärer Verschlußdruck sind hoch.
- erhöhte enddiastolische Drücke im linken Ventrikel sprechen für ein diastolisches Pumpversagen
- erhöhte Pulmonalisdrücke sprechen für eine pulmonale Hypertonie (chronisch oder akut, z. B. durch Lungenembolie)

Tab. 15.10 **Schockindex**

Herzfrequenz/systolischer Blutdruck
– < 1 = normal
– = 1 = drohender Schock
– > 1 = manifester Schock

Anaphylaktischer Schock: Diese Form des Schocks manifestiert sich meist kurz nachdem der Patient dem auslösenden Agens exponiert wurde. Typisch sind eines oder mehrere der folgenden Symptome:
- Allgemeinsymptome wie Schwindel, Schwitzen, Kopfschmerzen
- Tachykardie und Hypotonie
- Hautveränderungen wie Erythem, Urtikaria, Flush, Angioödem
- Zeichen der Atemwegsobstruktion mit Bronchospasmus, Larynxödem

Diagnostisches Vorgehen

Anamnese und klinische Symptome können wichtige Hinweise auf die Genese des Schocks geben. Ein Patient im Schock muß unverzüglich behandelt und sorgfältig klinisch überwacht werden (s. Beitrag Kardiopulmonales Monitoring). Gleichzeitig werden die auslösenden Ursachen abgeklärt und ggf. behoben.

Differentialdiagnose Schock

Fehlende Venenfüllung und ein erniedrigter ZVD charakterisieren einen hypovolämischen Schock. Gefüllte Halsvenen und ein meist hoher ZVD sprechen für einen kardiogenen Schock. In beiden Schockformen ist die Haut blaß und kaltschweißig, während beim septischen Schock durch die Gefäßdilatation in der Peripherie die Haut warm ist.

Therapie

Wichtig sind
- das frühzeitige Erkennen eines Schocks, nach Möglichkeit noch während der kompensierten Phase
- die sofortige Einleitung supportiver Maßnahmen
- die Behandlung des Grundleidens nach Klärung der Ätiologie

Im weiteren Verlauf steht oft die Behandlung von Komplikationen (z. B. akutes Nierenversagen) im Vordergrund.

Allgemeine Maßnahmen

- Freihalten der Atemwege
- O_2-Gabe
- Wärmeausgleich
- Schocklagerung
  - Flach- bzw. Kopftieflage beim hypovolämischen Schock
  - erhöhter Oberkörper und Beintieflagerung beim kardiogenen Schock

Volumenzufuhr

Zur i. v.-Flüssigkeitssubstitution stehen kristalline und kolloidale Lösungen zur Verfügung. Wegen ihres niedrigen osmotischen Drucks diffundieren kristalloide Lösungen (z. B. NaCl 0,9%, Ringer-Laktat-Lösung) rasch ins Interstitium; daher wird für einen vergleichbaren hämodynamischen Effekt gegenüber kolloidalen Lösungen das 2 – 4 fache Volumen benötigt. Kolloidale Lösungen sind den kristalloiden hinsichtlich einer Verbesserung des Sauerstofftransports und der Herzleistung überlegen. Gelatine- und Hydroxyäthylstärke-Lösungen sind wirksam und dabei preisgünstiger als Humanalbumin.
Zur Überbrückung einer nur kurzfristigen Hypovolämie eignen sich Gelatine-Lösungen, die eine relativ geringe Halbwertszeit haben. Für eine stärkere Erhöhung des intravasalen Volumens sollten HAES-Lösungen 6% oder 10% mit ei-

nem Molekulargewicht von 200000 oder 450000 Da gewählt werden.
Hypertone, hyperonkotische NaCl-Lösungen zeigten eine gute Wirksamkeit im Tierversuch, für einen routinemäßigen Einsatz dieser Lösungen in der Klinik liegen bislang allerdings keine hinreichenden Daten vor.
Zur Volumenersatztherapie sollten sowohl kolloidale als auch kristalloide Lösungen verwendet werden. Der Flüssigkeitsbedarf kann anhand engmaschiger Kontrollen

- des arteriellen Drucks
- des zentralen Venendrucks
- der kardialen Auswurffraktion und Füllungsdrücke
- der renalen Ausscheidung

abgeschätzt werden.

Bluttransfusion

Hämoglobin ist als Sauerstoffträger für einen optimalen Sauerstofftransport notwendig. Der angestrebte Hämatokritwert hängt von der aktuellen Kreislaufsituation und der vorbestehenden Durchblutungssituation (z.B. bei KHK) ab und sollte auch bei sonst gesunden Patienten 20–25% nicht unterschreiten. Besonders bei einem Kapillarleck (capillary-leak-syndrome) müssen Flüssigkeitsverluste ins Interstitium vermieden werden. Vor allem Patienten mit Blutungen sollten deshalb frühzeitig Erythrozytenkonzentrate und Gerinnungsfaktoren in Form von FFP (fresh frozen plasma) erhalten.

Katecholamine: s. Beitrag Medikamentöse Kreislaufunterstützung

Sauerstoffgabe und mechanische Beatmung

Alle Schockpatienten sollten wegen der Gewebshypoxie Sauerstoff erhalten; durch Intubation und Beatmung kann zusätzlich eine Umverteilung des Blutflusses vom Zwerchfell zu den Abdominalorganen erzielt und dadurch die viszerale Perfusion verbessert werden.

Spezielle Maßnahmen beim anaphylaktischen Schock

- Unterbrechung der Antigenzufuhr
- Adrenalin 0,1–0,5 mg i.v.; ggf. wiederholt
- Prednisolon 250 mg i.v.
- Antihistaminika, H_1-Blocker (Clemastin 2 mg) i.v.
- Volumensubstitution
- ggf. kardiopulmonale Reanimation

Verlauf und Prognose

Der Verlauf des Schocks hängt von der rechtzeitigen Erkennung, Behandlung und dem Grundleiden ab. Es können Organschäden bis zum Multiorganversagen auftreten und zu Komplikationen führen. Die Letalität hängt von der Grunderkrankung ab.

Sepsis

Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Auf einen Blick

englisch: sepsis, SIRS (systemic inflammatory response syndrome) due to infection

Unter dem Begriff Sepsis versteht man das Auftreten von bestimmten Symptomen und Laborparametern im Zusammenhang mit einer schweren Infektion. Im englischen Sprachgebrauch wird der Begriff „sepsis syndrome“ verwendet. Auf einer „Konsensus Konferenz“ von 1992 wurden folgende Definitionen vorgeschlagen:

- das SIRS (systemic inflammatory response syndrome) ist durch das Zusammentreffen zweier oder mehrerer der folgenden Punkte definiert: Fieber oder Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe, Veränderungen der Leukozytenzahl (meist Leukozytose). Ein SIRS kann sowohl durch infektiöse als auch durch nichtinfektiöse Prozesse (z.B. nekrotisierende Pankreatitis, schweres Trauma) ausgelöst werden
- der Begriff Sepsis bedeutet eine durch eine Infektion ausgelöste systemische Reaktion im Sinne eines SIRS. Eine schwere Sepsis geht mit einer Organdysfunktion einher
- ein septischer Schock entspricht einer schweren Sepsis, die trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr mit einer Hypotonie < 90 mmHg einhergeht

Obwohl bei vielen Patienten Lipopolysaccharide (Endotoxine) aus der Zellwand gramnegativer Bakterien nachgewiesen werden konnten, sollte der Begriff „Septikämie“ nicht verwendet werden.

Grundlagen

Epidemiologie

Der septische Schock ist eine der häufigsten Todesursachen auf Intensivstationen. Als Gründe für eine Zunahme der Inzidenz, besonders bei Patienten > 65 Jahre, gelten

- eine höhere Lebenserwartung bei prädisponierten Patienten mit Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz usw.
- immunsuppressive Therapieregimes bei Tumorkranken und Transplantierten
- die Ausdehnung invasiver therapeutischer Maßnahmen
- der Anstieg der Häufigkeit nosokomialer Infektionen

Pathophysiologie

Verschiedene Mikroorganismen können einen septischen Schock verursachen. Die häufigsten sind gramnegative Bakterien, aber auch alle anderen Erreger (inklusive Pilze, Viren und Protozoen) kommen als Auslöser in Frage. Mediatoren setzen dabei eine Reaktion in Gang, die zu verschiedenen Organveränderungen führt.
Ein Mediator ist z.B. das Lipopolysaccharid (LPS) aus der Zellmembran gramnegativer Bakterien. Seine Rolle bei der Entstehung des septischen Schocks ist noch nicht endgültig geklärt. Bei einer Studie hatten LPS-positive Patienten je-

doch häufiger ein Organversagen sowie eine höhere Mortalitätsrate. Geringe Mengen LPS können auch beim Gesunden metabolische, hämodynamische und hämatologische Effekte wie beim septischen Schock auslösen. Das LPS im Komplex mit einem Lipopolysaccharid-bindenden Protein (LPB) bindet an Makrophagen und löst dadurch die Produktion von Zytokinen wie TNFα aus.
TNFα bewirkt eine Aktivierung neutrophiler Leukozyten und ihre Adhärenz an Endothelzellen mit nachfolgender Kapillarschädigung (erhöhte kapilläre Permeabilität bis hin zum kapillären Leck). In vitro konnte TNFα die Kontraktilität glatter Muskelzellen reduzieren, eine mögliche Erklärung für die hämodynamischen Veränderungen mit niedrigem systemischen Gefäßwiderstand beim septischen Schock. Andere Studien zeigten eine gestörte mitochondriale Sauerstoffaufnahme und einen erhöhten Katabolismus durch TNFα.
Weitere Mediatoren in der Pathogenese des septischen Schocks sind IL-1, IL-6, IL-8, Thromboxan A_2, Prostazyklin, Leukotriene zur chemischen Attraktion und Aktivierung von Neutrophilen und die slow reacting substance of anaphylaxis, PAF, Bradykinin, Komplementfaktoren und freie Sauerstoffradikale.
Il-1 führt zu Fieber und stimuliert die hepatische Synthese von Akut-Phase-Proteinen. Wie TNFα führt IL-1 zum hyperdynamen Kreislaufversagen durch Verminderung der Kontraktilität der Gefäßmuskulatur. Il-6 ruft ähnliche Veränderungen wie TNFα und IL-1 hervor, IL-8 begünstigt die Expression von Adhäsionsmolekülen.

Klinisches Bild und Diagnostik

Symptomatik

Klinisch stehen Fieber, Schocksymptomatik mit Tachykardie und Hypotonie, Tachypnoe mit respiratorischer Alkalose, warmes Integument und ein verändertes Sensorium im Vordergrund.

Fieber oder Hypothermie: Durch endogene Pyrogenfreisetzung (Zytokine, TNFα, usw.) ist die Thermoregulation gestört. Eine spontane Hypothermie ist prognostisch eher ungünstig zu werten. Bis jetzt ist aber noch nicht bekannt, warum einmal Fieber und zum anderen eine Hypothermie auftritt.

Kreislaufdepression: Patienten im septischen Schock sind tachykard und hypoton, bedingt vor allem durch einen deutlich erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand. Ursache ist eine Vasodilatation durch TNFα und IL-1 und andere Faktoren, z. B. NO, welches über die Aktivierung der GMP-Zyklase zur Relaxation der Gefäßmuskeln führt. Gleichzeitig besteht neben einer Erhöhung des Herzminutenvolumens eine Einschränkung der myokardialen Kontraktilität, die ebenfalls zytokinvermittelt zu sein scheint.

Organmanifestationen: Häufig treten Veränderungen der Nieren- und Leberfunktion sowie im Bereich des Gastrointestinaltraktes auf (s. Beitrag Schock). Während der Kompensationsphase ist sowohl der Blutfluß als auch die Sauerstoffausschöpfung in den Organen erhöht. Bei zunehmender Dekompensation ist die viszerale Perfusion dagegen erniedrigt. Pulmonale Syndrome wie das ARDS können sowohl Ursache als auch Folge einer Sepsis sein.

Tab. 15.11 **Laborparameter bei Sepsis**

Blutbildveränderungen
- Leukozytose > 15 000/ml, seltener Leukopenie < 3500/ml
- Lymphopenie, Linksverschiebung und toxische Granulation
- Thrombozytopenie

Veränderungen des Gerinnungsstatus (Zeichen der DIC)
- Thrombozytenabfall > 30 %/24 h
- Abfall des AT-III- und Quickwertes
- Anstieg der PTT
- Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte

metabolische Veränderungen
- Hyperglykämie
- Hypophosphatämie
- Hyperlaktatämie
- Erhöhung des Harnstoffs durch negative Stickstoffbilanz

Zerebrale Störungen: Bewußtseinsstörungen von leichter Verwirrtheit bis zum Koma sind meist auf eine Veränderung der zerebralen Perfusion zurückzuführen; zusätzlich können bei veränderter Blut-Hirn-Schranke auch Aminosäuren Symptome einer Enzephalitis hervorrufen.

Diagnostisches Vorgehen

Laborchemisch (s. Tab. 15.11) fallen neben Veränderungen des Blutbildes und des Gerinnungsstatus metabolische Störungen auf. Zur Sicherung eines zugrundeliegenden Infektes sollten Blut-, Urin- und Sputumkulturen und bei entsprechender Klinik auch Kulturen aus anderen Körperflüssigkeiten (z. B. Liquor) angelegt werden.

Differentialdiagnose

Andere Schockformen müssen gegen den septischen Schock abgegrenzt werden. Ein hyperdynames Kreislaufversagen mit hohem Herzzeitvolumen und niedrigem systemischen Gefäßwiderstand spricht für das Vorliegen eines septischen Schocks, hohe systemische Gefäßwiderstände machen die Diagnose eher unwahrscheinlich.

Therapie

Wichtig sind vor allem die Identifikation und die sofortige Sanierung der Infektionsquelle. Abgekapselte Eiteransammlungen (z. B. Abszesse, Empyem) müssen ggf. drainiert werden.

Antibiotikatherapie

Bei der Wahl der Antibiotika sollten
- die vermutliche Infektquelle
- die zu erwartetenden Resistenzlagen und
- jüngste epidemiologische Entwicklungen

berücksichtigt werden.
Die Antibiose muß sofort empirisch begonnen und später ggf. an das Ergebnis der mikrobiologischen Ergebnisse (Erregerkulturen und Antibiogramm) angepaßt werden. Die Kombination eines Pseudomonaden-wirksamen Aminopenicillins oder eines Cephalosporins der dritten Generation mit einem Aminoglykosid erfaßt ein breites Keimspektrum. Bei chirurgischen Infektionen ist evtl. die Gabe eines Antibiotikums mit Wirkung gegen anaerobe Keime notwendig. Antimykotika sollten bei Patienten eingesetzt werden, die trotz breiter Antibiose weiterhin Symptome des septischen Schocks oder bereits Zeichen einer Pilzinfektion aufweisen.

Flüssigkeitssubstitution

Die Volumengabe (s. Beitrag Schock) erfolgt zur Anhebung der Vorlast und Kompensation der Hypotonie. Ein pulmonalkapillärer Verschlußdruck von 12 mmHg gilt für die kardiale Funktion als optimal.

Medikamentöse Kreislaufunterstützung

(s. dort). Noradrenalin ist ein potenter α-Rezeptor-Agonist, der über eine Anhebung des systemarteriellen Mitteldrucks zur Verbesserung der arteriellen Hypotonie und dadurch auch der renalen Perfusion führt. Geringe Dosen Dopamin (1–5 µg/kg/min) scheinen sich auch bei Noradrenalingabe günstig auf die renale Perfusion auszuwirken. Dobutamin steigert die (eingeschränkte) myokardiale Kontraktilität und das periphere Sauerstoffangebot.

Hydrokortison

Die relative Nebennierenrindeninsuffizienz im septischen Schock rechtfertigt eine Substitutionstherapie mit Hydrokortison, wobei vor allem ein kreislaufstabilisierender Effekt im Vordergrund steht. Dabei können Dosen bis zu 200–400 mg/d i. v. notwendig werden. Hochdosierte Methylprednisolongaben sind jedoch umstritten.

Zyklooxygenase-Inhibitoren

Auf Grund der z. T. prostaglandinmediierten pathophysiologischen Wirkmechanismen wurden kleinere Studien mit Ibuprofen durchgeführt, wodurch eine Senkung des Fiebers, der Herzfrequenz und der Beatmungsdrücke erreicht werden konnte. Große Studien stehen zur Zeit noch aus.
Zur Sauerstoffgabe, mechanischen Beatmung und Nierenersatztherapie siehe Beiträge Schock, mechanische Beatmung und Nierenersatztherapie.

Verlauf und Prognose

Der Verlauf des septischen Schocks ist von
- der rechtzeitigen Erkennung und Behandlung eines septischen Syndroms
- der zugrundeliegenden Ursache und
- der Entwicklung eines Multiorganversagens

abhängig. Die Letalität liegt durchschnittlich bei 50%. Die Prognose erscheint günstiger bei Urosepsis; bei vorbestehender Leberzirrhose oder bei Entwicklung eines Multiorganversagens liegt die Sterblichkeit bei annähernd 100%. Zur Beurteilung des Schweregrads eines septischen Schocks und zur Ermittlung der Prognose können verschiedene Score-Systeme eingesetzt werden.

Disseminierte intravasale Gerinnung und Polytransfusion

Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Auf einen Blick

Synonym: Verbrauchskoagulopathie
englisch: DIC, disseminated intravascular coagulation
Abkürzung: DIC

Die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) tritt sekundär bei Erkrankungen auf, die über eine intravasale Aktivierung des Gerinnungssystems zu disseminierten Mikrothromben in der Endstrombahn und über den dadurch entstehenden Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten zur Verbrauchskoagulopathie führen können. Durch eine sekundäre Hyperfibrinolyse werden Fibrinogen und andere Gerinnungsfaktoren ggf. zusätzlich inaktiviert.
Nach ihrer Ätiologie wird die DIC in verschiedene Gruppen eingeteilt (s. Tab. 15.12). Anhand ihres Verlaufs kann die DIC in akut und chronisch eingeteilt werden. Die akute DIC verläuft in 3 Phasen, die sich oft überschneiden.
- in der Prä-DIC-Phase liegen manifeste Risikoerkrankungen vor, die eine DIC auslösen können, es finden sich jedoch keine typischen Laborveränderungen
- bei der manifesten DIC treten typische Laborveränderungen und eine hämorrhagische Diathese auf
- in der Post-DIC-Phase zeigt sich eine reaktive Hyperkoagulabilität mit Normalisierung der Laborparameter und fehlendem Fibrinomernachweis

Tab. 15.12 **Disseminierte intravasale Gerinnung – Ätiologie**

Kontaktaktivierung des endogenen Gerinnungssystems
- durch Schädigung des Gefäßendothels
- durch extrakorporale Verfahren (z. B. Dialyse, ECMO)
- durch Störung der Mikrozirkulation (z. B. im Schock)

Aktivierung des exogenen Gerinnungssystems
- durch Freisetzung oder Einschwemmung von Prothrombinaktivatoren in die Blutbahn, z. B. geburtshilfliche Komplikationen (Fruchtwasserembolie, Abort, vorzeitige Plazentalösung, EPH-Gestose)
- durch Operationen oder Manipulationen an thrombokinasereichen Organen (Lunge, Pankreas, Prostata)
- durch manifeste Hämolysen (immunologisch, Fehltransfusionen, hämolytische Krisen)
- durch Schlangengifte (enzymatisch)
- durch Malignome (Tumorzerfall, TNF-α -, IL-1-Freisetzung)

indirekte Aktivierung der Gerinnung über Mediatoren
- z. B. Bakterientoxine bei Sepsis
- Sonderformen
  - Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (Verbrauchskoagulopathie mit NNR-Blutungen bei Meningokokkensepsis)
  - Purpura fulminans (symmetrische großflächige Hautblutungen mit zentraler Nekrose und DIC durch Mikrothrombosierungen von Hautgefäßen nach Infekt)
  - generalisiertes Sanarelli-Shwartzman-Phänomen

Grundlagen

Pathophysiologie

Die Aktivierung der Gerinnungskaskade erfolgt je nach Grunderkrankung über
- das extrinsische System
- das intrinsische System oder
- über eine direkte enzymatische Aktivierung einzelner Gerinnungsfaktoren

Bei gramnegativer Sepsis kann die Endotoxinämie zur Lyse und Degranulation der Granulozyten und Monozyten führen, durch die eine Substanz mit thromboplastischer Aktivität freigesetzt wird, die wiederum das extrinsische Gerinnungssystem aktiviert. Die ebenfalls bei gramnegativer Sepsis zirkulierenden Lipopolysaccharide können direkt den Faktor XII und damit das intrinsische Gerinnungssystem aktivieren. Eine indirekte Aktivierung erfolgt über verschiedene Zytokine (TNF-α, IL-1) und Gefäßfaktoren. Bei der Promyelozytenleukämie wird ebenfalls eine Substanz mit thromboplastischer Aktivität freigesetzt, während das von Adenokarzinomen freigesetzte Muzin häufig zur direkten Aktivierung des Faktors X führt.

Die (reaktive) Fibrinolyse ist ein Sekundärphänomen nach übermäßiger Aktivierung des Gerinnungssystems. Das regelmäßige Auftreten von Organschäden kann dadurch verhindert werden, gleichzeitig wird die Blutungsneigung jedoch durch die entstehenden Fibrin- und Fibrinogenabbauprodukte verstärkt. Schema zum Ablauf der DIC siehe Abbildung 15.3.

Disseminierte intravasale Gerinnung – Pathophysiologie

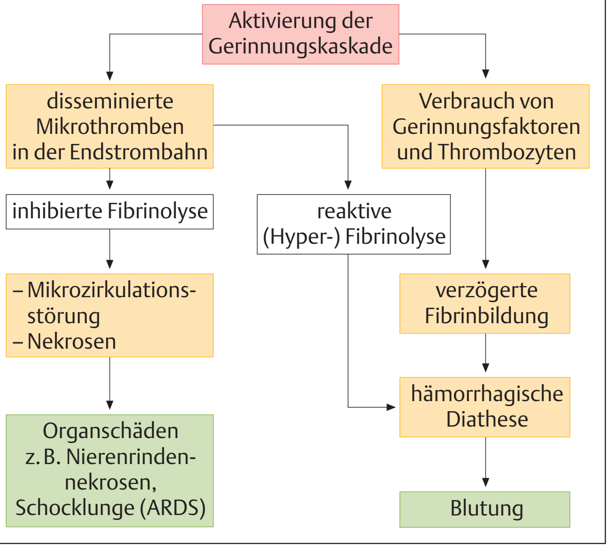


Abb. 15.3 Disseminierte intravasale Gerinnung – Ablauf

Klinisches Bild und Diagnostik

Mikrothrombosierungen in der Endstrombahn führen zur Gewebsischämie und z. T. zu Nekrosen, die ihrerseits zu petechialen und flächenhaften Haut- und Schleimhaut- sowie zu inneren Blutungen führen können. Klinisch steht aber zunächst meist die auslösende Erkrankung im Vordergrund. Die Zeichen der DIC können deshalb erst einmal unerkannt bleiben.

Laboruntersuchungen

Typisch für die DIC sind
- der Abfall von Thrombozyten, Fibrinogen, AT-III- und Quick-Wert
- bei gleichzeitigem Anstieg der PTT (Verbrauch der Faktoren V und VIII) und dem Nachweis von Fibrinmonomeren

Der Nachweis von Fibrinogenspaltprodukten (D-Dimere) gelingt erst in der Phase der sekundären Hyperfibrinolyse. Bei Erkrankungen, die zu einer DIC prädisponieren (s. Tab. 15.12), ist das Fibrinogen als „Akute-Phase-Protein" meist erhöht. Hier können deshalb auch Normwerte bereits auf eine DIC hinweisen.

Differentialdiagnose DIC

Verschiedene Laborparameter, die typisch für eine DIC sind, finden sich auch bei Leberschäden oder primärer Hyperfibrinolyse. Letztere tritt selten auf, so z. B. paraneoplastisch bei Prostatakarzinomen. Die Konstellation der Laborbefunde unterscheidet sich jedoch von der DIC (s. Tab. 15.13).

Tab. 15.13 **Differentialdiagnose DIC – Laborparameter**

Laborbefund	DIC	Lebererkrankungen	primäre Hyperfibrinolyse
Thrombozyten	– erniedrigt	– grenzwertig bis erniedigt	– normal
Quick-Wert	– erniedrigt	– erniedrigt bis normal	– normal bis erniedrigt
AT-III-Wert	– erniedrigt	– normal bis grenzwertig	– normal
Fibrinogen	– erniedrigt	– erniedrigt	– erniedrigt
PTT	– erhöht	– erhöht	– erhöht
Fibrinmonomere	– ja	– ja/nein	– nein
Fibrin-und Fibrinogenspaltprodukte*	– nein	– ja/nein	– ja

* bei DIC ohne sek. Fibrinolyse vorhanden; sonst sind bei beiden Formen die Parameter gleichermaßen verändert

Therapie

Die kausale Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung steht im Vordergrund, da allein durch die Behandlung der auslösenden Ursache die Verbrauchskoagulopathie unterbrochen werden kann. Gleichzeitig müssen Komplikationen verhindert bzw. therapiert werden (z. B. akutes Nierenversagen).

Die symptomatische Therapie der DIC orientiert sich am jeweiligen Stadium, wobei die Stadien sich überschneiden können.

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

In der Prä-DIC-Phase steht die Low-Dose-Heparinisierung (5–10 IE/kg/h unter ständiger Kontrolle des Gerinnungsstatus) zur Prophylaxe einer DIC und thromboembolischer Komplikationen im Vordergrund.
Bei manifester intravasaler Gerinnung erfolgt die Substitution von
- AT-III bis zu einem Zielwert > 70–80 % des Normwertes
- Frischplasma (FFP – fresh frozen plasma); die Indikation besteht bei einem Abfall des Fibrinogens und Quickwertes bei gleichzeitiger Verlängerung der PTT
- zusätzlich Thrombozytenkonzentrate bei Blutungszeichen oder Thrombozytenabfall
- Erythrozytenkonzentrate je nach Ausmaß der Blutung

Obwohl Heparin theoretisch die Fähigkeit zur Neutralisation aktivierter Gerinnungsfaktoren (XII, XI, IX, X, II) besitzt, konnte eine dadurch reduzierte Thrombinbildung nicht sicher belegt werden. Heparingaben bei manifester DIC bleiben deshalb speziellen Situationen, z. B. Purpura fulminans oder Promyelozytenleukämie, vorbehalten.
In der Post-DIC-Phase besteht eine Neigung zur Hyperkoagulabilität, die durch eine erneute Heparinisierung unter Kontrolle der PTT unterdrückt werden sollte. Als Zielwert wird eine PTT mit dem 1,5–2 fachen der Norm angestrebt. Die AT-III-Aktivität sollte weiterhin bei > 70–80 % der Norm liegen.
Verlauf und Prognose werden meist von der zugrundeliegenden Erkrankung bestimmt und entscheidend von den DIC-bedingten Organschäden und Komplikationen, z. B. akutes Nierenversagen, Hämorrhagien, beeinflußt.

Bewußtseinsstörung

Hans-Christoph Diener

Auf einen Blick

Eine ausgeprägte Bewußtseinsstörung ohne Reaktion auf Licht, Ansprache oder Schmerzreize wird als Koma bezeichnet. Ein zerebral bedingtes Koma tritt nur auf, wenn beide Hirnhemisphären oder der Hirnstamm betroffen sind. Ätiologisch werden Erkrankungen des zentralen Nervensystems, metabolische Erkrankungen, Intoxikationen und psychogene Bewußtseinsstörungen unterschieden (s. Tab. 15.14).

Stadieneinteilung
Somnolenz
- leichte Bewußtseinstrübung
- apathischer schläfriger Zustand
- Befolgung einfacher Anforderungen

Sopor
- Patient kann nur kurzzeitig durch schmerzhafte Reize aufgeweckt werden
- Zustand wie Tiefschlaf
- Übergang zum Koma

Koma
- unerweckbare Bewußtlosigkeit

Beurteilung des Bewußtseinszustands nach der Glasgow-Koma-Skala (s. Tab. 15.15)

Tab. 15.14 **Akute Bewußtseinsstörung – Ursachen**

Erkrankungen des Zentralnervensystems
– strukturelle Läsionen
– zerebrale Herniation
– Raumforderungen in der hinteren Schädelgrube
– Hirnstamminfarkt
– Basilaristhrombose
metabolische Erkrankungen
– suizidale Intoxikationen
– diabetisches Koma
– zerebrale Hypoxie
– Urämie
– Hypokalzämie
– Hyperkalzämie
– hepatisches Koma
– Wasserintoxikation
– Wernicke-Enzephalopathie
psychogene Bewußtseinsstörungen

Diagnostik

Unabhängig von lebenserhaltenden therapeutischen Maßnahmen muß umgehend geklärt werden, ob es sich um eine zerebrale oder um eine metabolisch bedingte Bewußtseinsstörung handelt. Dazu sind klinische Untersuchung und Anamnese hilfreich.

Herz-Kreislauf-System
Erhöhter Blutdruck und Bradykardie weisen auf eine zerebrale Bewußtseinsstörung, arterielle Hypotonie auf eine metabolisch bedingte Bewußtseinsstörung hin.

Atmung
Eine Hyperventilation spricht am ehesten für eine metabolische Azidose im Rahmen einer diabetischen Ketoazidose oder einer Urämie, eine Hypoventilation für eine Läsion im Bereich der Medulla oblongata oder für eine Arzneimittelüberdosierung, eine Cheyne-Stokes-Atmung (rhythmischer Wechsel zwischen vermehrter und deutlich verringerter Atmung mit apnoischen Pausen) geht mit bilateralen Läsionen der Hirnhemisphären oder einem metabolischen Koma einher.

Körpertemperatur
Fieber und akute Bewußtseinsstörung finden sich bei einer Meningoenzephalitis, bei einer Subarachnoidalblutung kann es neben dem Meningismus zu einer leichten Temperaturerhöhung kommen; hier muß differentialdiagnostisch ein Hitzschlag ausgeschlossen werden.

Pupillen
Seitengleiche symmetrische Pupillen, die gut auf Licht reagieren, sprechen am ehesten für ein metabolisches Koma.

Seitengleiche Pupillen oder erweiterte Pupillen, die nicht auf Licht reagieren, kommen im Rahmen einer zerebralen Hypoxie oder einer Intoxikation mit Atropin vor; extrem enge Pupillen sprechen für eine Intoxikation mit Narkotika bzw. Opioiden. Eine Pupillendifferenz spricht immer für ein zerebrales Koma bei einem erhöhten Hirndruck.

Augenhintergrund
Stauungspapille bei zerebralen Bewußtseinsstörungen

Nackensteifigkeit
Hinweis auf eine Subarachnoidalblutung oder eine Meningoenzephalitis

Reflexe
Eine Asymmetrie der Muskeleigenreflexe bzw. eine einseitige Reflexsteigerung mit Pyramidenbahnzeichen spricht für eine strukturelle ZNS-Läsion. Bilateral gesteigerte Reflexe und bilaterale Pyramidenbahnzeichen, beispielsweise ein positiver Babinski, finden sich bei zerebralen Hypoxien, beim globalen Hirndruck und bei metabolischer Bewußtseinsstörung.

Vestibulookulärer Reflex
Prüfung des Puppenaugenphänomens
Beim Puppenaugenphänomen werden die Augenlider nach oben gezogen, der Kopf nach rechts und links gedreht. Ist der vestibulookuläre Reflex erhalten, bewegen sich die Augen in Gegenrichtung zur passiven Kopfbewegung.
Ein erhaltener vestibulookulärer Reflex zeigt an, daß der Hirnstamm zwischen dem N. oculomotorius und dem N. vestibularis intakt ist, ein ausgefallener vestibulookulärer Reflex ist Ausdruck einer Schädigung des Hirnstamms, eines sehr tiefen metabolischen Komas oder schwerster diffuser Hirnläsionen.

außerdem
Sowohl spontane wie auch sensorisch evozierte Myoklonien (Berührung, akustische Reize) sprechen für eine diffuse, meist anoxische Hirnschädigung.

Anamnese

- eine schlagartig einsetzende Bewußtseinsstörung spricht für eine intrazerebrale Blutung, eine Subarachnoidalblutung oder einen großen Infarkt im Hirnstamm, die Entwicklung einer Bewußtseinsstörung über Minuten bis Stunden ist Kennzeichen einer toxischen oder metabolischen Ursache
- vorausgehende neurologische Symptome wie epileptische Anfälle, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Doppelbilder und Ataxie sind Hinweise auf eine neurologische Ursache
- Depression, Psychose oder Drogenmißbrauch sprechen für einen Suizidversuch

Krankheitsbilder

Eine rein unilaterale Schädigung einer Hirnhemisphäre verursacht primär keine Bewußtlosigkeit. Zur Bewußtlosigkeit kommt es erst, wenn Ödeme oder Massenverlagerungen zu einer zusätzlichen Schädigung der anderen Hirnhemisphäre führen. Mit Hilfe eines sofort durchgeführten CT ist eine schnelle Differentialdiagnose möglich (intrazerebrale Massenblutung, Subarachnoidalblutung, großes subdurales Hämatom, epidurales Hämatom, bilateraler Hirninfarkt bei kardialen Embolien, ausgeprägtes Hirnödem bei akutem Verschluß der A. carotis interna oder A. cerebri media).

Massenverlagerungen im Bereich der Hirnhemisphären verursachen eine Umschichtung des Gehirns nach unten oder zur Seite. Durch die Falx cerebri und das Tentorium kommt es sekundär zur Abklemmung von Gefäßen und zur Ischämie (zerebrale Herniation). Klinische Hinweise für eine Herniation sind ipsilaterale Erweiterung der Pupille (Schädigung des N. oculomotorius), kontralaterale Hemiparese, Hemiplegie und im weiteren Verlauf ipsilaterale Parese.

Raumforderungen im Bereich der hinteren Schädelgrube

Zerebelläre Blutungen, subdurale Hämatome der hinteren Schädelgrube und rasch wachsende Tumoren (Metastasen) der hinteren Schädelgrube führen zu Bewußtseinsstörungen.
Die klinische Symptomatik beginnt mit ausgeprägten Kopfschmerzen, wiederholtem Erbrechen, Schwindel, Blutdruckanstieg; später stellen sich ausgeprägte Stand- und Gangataxie, bilaterale Pyramidenbahnzeichen, Miosis und progrediente Bewußtseinsstörung bis hin zum Koma ein.
Bei der Untersuchung ist der vestibulookuläre Reflex ausgefallen, der Muskeltonus ist erniedrigt, die Reflexe sind abgeschwächt. Es kommt zu einer zunehmenden Ateminsuffizienz.
Die Diagnostik erfolgt durch Computertomographie.

Hirnstamminfarkt oder Basilaristhrombose

Akutes Auftreten der Symptome sowie sofortige Bewußtseinstrübung. Vorausgehen können fluktuierende Symptome wie Doppelbilder, Schwindel, Drehschwindel, Dysarthrie, Schluckstörungen, Para- und Tetraparesen.
Die Diagnostik erfolgt durch ein CT (Ausschluß einer Blutung) und eine sofortige Angiographie, Höhenlokalisation siehe Abbildung 15.4.

Metabolische Erkrankungen

Ursachen eines metabolischen Komas (in abnehmender Reihenfolge)

Arzneimittelvergiftungen in suizidaler Absicht
Barbiturate, Benzodiazepine, Neuroleptika, Antidepressiva, Alkohol und Opioide (sehr enge Pupillen)

Diabetisches Koma bei diabetischer Ketoazidose
Exsikkose, Kussmaul-Atmung,

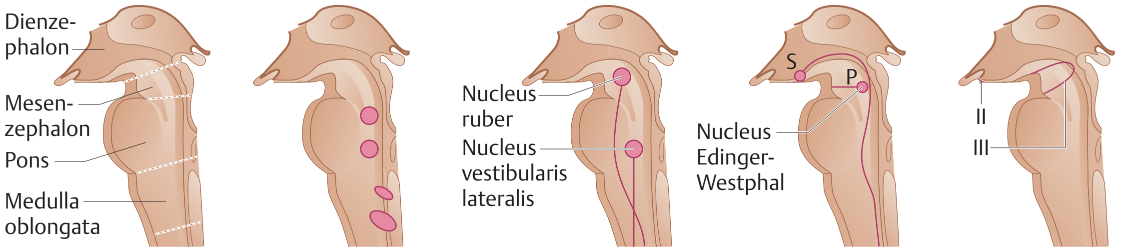
Zerebrale Hypoxie
Herzstillstand und Kammerflimmern, akute Ateminsuffizienz, lang anhaltende arterielle Hypotonie

Urämie
Enzephalopathie, metabolische Azidose, Elektrolytverschiebungen, Dehydratation

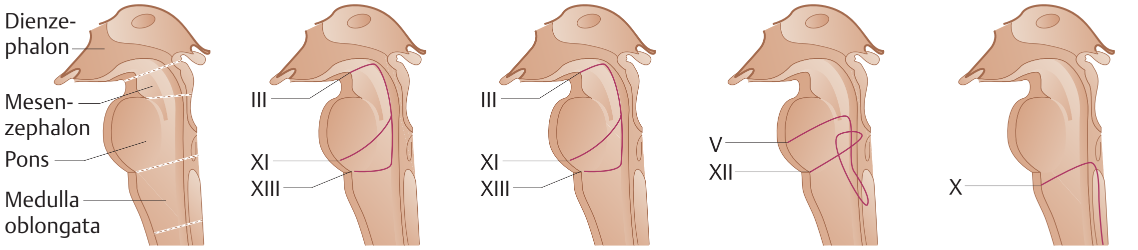
Störungen des Kalziumstoffwechsels
bei Hypokalzämie Bewußtseinsstörung, Tetanie und epileptische Anfälle
bei Hyperkalzämie Dehydratation, diffuse allgemeine Schwäche, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, epileptische Anfälle

Hepatisches Koma
meist gehen der hepatischen Enzephalopathie Stadien der Verwirrtheit oder des Delirs, die langsam in ein Koma übergehen, voraus. Typische Ursachen sind Leberversagen bei akuter Hepatitis, toxische Leberschädigung oder Leberzirrhose

Akute Bewußtseinsstörung



	Atmung	Motorik	Pupillenweite	Reflex auf Licht
spätes dienzephales Syndrom	Cheyne-Stokes-Atmung	Beuge-Streck-Synergien	1 – 3 mm	positiv
mesenzephales Syndrom	Hyperventilation	Streck-Synergien	3 – 5 mm anisokor evtl. entrundet	träge bis negativ
pontines Syndrom	verflacht beschleunigt evtl. ataktisch	fehlende Schmerzreaktion Tonus schlaff	3 – 5 mm anisokor evtl. entrundet	träge bis negativ
bulbäres Syndrom	Cluster-, Schnapp-Atmung bis Apnoe	fehlende Schmerzreaktion Tonus schlaff	maximal weit entrundet	träge bis negativ



	Reaktion auf Kalorik	Puppenaugen-Phänomen	Kornealreflex	Hustenreflex
spätes dienzephales Syndrom	tonisch	auslösbar enthemmt	erschöpflich bis negativ	schwach bis fehlend
mesenzephales Syndrom	schwer auslösbar bis dyskonjugiert	schwer auslösbar bis dyskonjugiert	erschöpflich bis negativ	schwach bis fehlend
pontines Syndrom	fehlt	negativ	erschöpflich bis negativ	schwach bis fehlend
bulbäres Syndrom	fehlt	negativ	erschöpflich bis negativ	schwach bis fehlend

Abb. 15.4 Lokalisationsdiagnostik der wichtigsten Hirnstammfunktionen und ihre Veränderungen bei Hirnstammsyndromen unterschiedlicher Höhe (nach Stöhr et al. 1997)

Wasserintoxikation
Addison-Krise, nephrotisches Syndrom, inadäquate ADH-Sekretion

Wernicke-Enzephalopathie
bei Alkoholikern kommt es auf Grund eines Vitamin-B_1-Mangels zu Verwirrtheit, Nystagmus, Doppelbildern und Ataxie, in einem späteren Stadium zum Koma

Psychogene Bewußtseinsstörungen

Verdächtig für ein psychogenes Koma sind
- normale seitengleiche Reflexe
- normal weite Pupillen, normale Pupillenreaktion
- fehlender Meningismus
- erhaltener vestibulookulärer und Kornealreflex
- Reaktion auf ausgeprägte Schmerzreize
- Nystagmus, der bei kalorischer Prüfung mit Eiswasser mit der raschen Komponente zur Gegenrichtung des gespülten Ohres schlägt

Der motorische Test, bei dem die Hand des Patienten über das Gesicht gehalten und plötzlich losgelassen wird, sichert die Diagnose: Beim psychogenen Koma wird die Hand in letzter Sekunde weggezogen.

Differentialdiagnose (s. DD 15.1 – DD 15.3)

DD 15.1 Differentialdiagnose der Bewußtseinsstörung mit neurologischen Herdsymptomen

Erkrankung	Symptomatik	Untersuchung	Zusätzliche Parameter
Hirntumor	Stauungspapillen, Erbrechen	CT	Zunahme der Tiefe der Bewußtseinsstörung
zerebrale Blutung	Hemiplegie, hypertone Blutdruckwerte	hyperintens im CT	plötzlicher Beginn, höheres Alter
Hirnkontusion	Beule am Kopf	CT, Rö. Schädel	Anamnese, Blutung aus Nase oder Ohr
subdurales Hämatom	Atmung langsam, Hemiparese, Pupillendifferenz	CT	Trauma, zunehmende Kopfschmerzen, Somnolenz, Verwirrtheit
Hirnabszeß	Hemiparese, epileptische Anfälle, Hirndruck	CT Leukozytose, Liquor: Zellzahl erhöht	Fieber, Infektion, zunehmende Kopfschmerzen, neurologische Herdsymptome
Herpesenzephalitis	Anfälle, Aphasie, Hemiparese	MRT (Herd temporal), Liquor, PCR	Fieber, zunehmende Bewußtseinsstörung

Abkürzungen: CT Computertomographie, MRT Magnetresonanztomographie, PCR Polymerasekettenreaktion, BZ Blutzucker

DD 15.2 Differentialdiagnose der Bewußtseinsstörung ohne neurologische Herdsymptome mit Meningismus

Erkrankung	Symptomatik	Untersuchung	Zusätzliche Parameter
Meningoenzephalitis	Fieber, Kopfschmerz, liegt gekrümmt	CT Liquor, Zellzahl erhöht, Eiweiß erhöht	subakuter Beginn
Subarachnoidalblutung	Hypertonie, Meningismus	CT (95% pos.) Liquor blutig	plötzlicher Beginn bei körperlicher Anstrengung

Abkürzungen: CT Computertomographie, MRT Magnetresonanztomographie, PCR Polymerasekettenreaktion, BZ Blutzucker

DD 15.3 Differentialdiagnose eines Komas ohne neurologische Herdsymptome und ohne Meningismus bei normalem CT

Erkrankung	Symptomatik	Untersuchung	Zusätzliche Parameter
Alkoholintoxikation	Hypothermie, arterielle Hypotonie, Hautrötung, Geruch	Blutalkoholspiegel	Anamnese
Barbituratintoxikation	Hypothermie, arterielle Hypotonie	Barbiturate im Urin, β-Aktivität im EEG	Anamnese: z. B. Epilepsie
Heroin-, Kokainintoxikation	langsame Atmung, Zyanose, enge Pupillen	Blutspiegel	Einstichstellen
Kohlenmonoxidvergiftung	rosa Hautfarbe	Carboxyhämoglobin	
Anoxie, Hypoxie	erhöhter Muskeltonus, Fieber, Myoklonien	Liquor o.B. EEG: Nullinie oder Δ Aktivität	Anamnese: z. B. KHK CK erhöht, EKG
Hypoglykämie	erhöhter Muskeltonus, Fieber, Anfälle	BZ erniedrigt	Vorstadien mit Schwitzen, Blässe, Schweißausbruch
Hyperglykämie	Hyperventilation, Kussmaul-Atmung	BZ erhöht, Ketonurie	Anamnese: Diabetes, Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust
Urämie	trockene Haut, Mundgeruch, Myoklonien	Kreatinin erhöht, Proteinurie	progrediente Apathie, Verwirrtheit, Tremor
hepatisches Koma	Ikterus, Aszites, portale Hypertension	Leberenzyme erhöht, NH_3 erhöht	Verwirrtheit, Tremor
Hitzschlag	hohes Fieber, Tachypnoe		Anamnese: Sonnenbrand
Status kleiner Anfälle	motorische Entäußerungen	EEG	Anamnese: partiell komplexe Anfälle oder Absencen
hypertensive Krise	Blutdruck erhöht, Kopfschmerz, Anfälle	Retinopathie, Stauungspapillen	Übergang von Verwirrtheit, Stupor zu Koma über Stunden

Abkürzungen: CT Computertomographie, MRT Magnetresonanztomographie, PCR Polymerasekettenreaktion, BZ Blutzucker

Therapie

Akute Maßnahmen

- Freihalten der Atemwege, gegebenenfalls Intubation und künstliche Beatmung
- Messung von Blutdruck, Puls und Temperatur
- EKG zur Identifizierung einer Perfusionsminderung des Gehirns auf Grund einer arteriellen Hypotonie oder einer Herzrhythmusstörung (Asystolie, Kammerflimmern)
- Legen eines venösen Zugangs
- Laboruntersuchungen wie Blutzucker, Elektrolyte, Blutbild, Nierenwerte und Kreatinin
- Asservierung einer Serumprobe für toxikologische Untersuchungen bei Intoxikationsverdacht
- Infusion von 50 ml 50%iger Glukose (Hypoglykämie) und 5 ml Thiamin (Vitamin-B_1; Wernicke-Enzephalopathie)
- Anlegen eines Blasenkatheters
- Bestimmung der Komatiefe nach der Glasgow-Koma-Skala (Tab. 15.15)

Tab. 15.15 **Glasgow-Koma-Skala – Bestimmung des Bewußtseinszustands**

Augenöffnen	
– nein	1 Punkt
– auf Schmerzreize	2 Punkte
– auf Ansprache	3 Punkte
– spontan	4 Punkte
Reaktion auf Ansprache	
– keine	1 Punkt
– unverständlich	2 Punkte
– inadäquate verbale Äußerung	3 Punkte
– verwirrt	4 Punkte
– gut orientiert	5 Punkte
motorische Reaktion	
– keine	1 Punkt
– Streckbewegungen	2 Punkte
– abnorme Flexion	3 Punkte
– Wegziehen der Extremitäten	4 Punkte
– gezielte Reaktion auf Schmerzreize	5 Punkte
– normale Antwort auf Befehle	6 Punkte
Bewertung: Summe aller Reaktionen, Scores von 3 oder 4 Punkten haben eine schlechte, Scores über 11 Punkte eine gute Prognose.	
Hirntod	$\leq$ 3 Punkte
Koma	$\leq$ 8 Punkte
wach und normal	$\leq$ 15 Punkte

Medikamentöse Kreislaufunterstützung

Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

englisch: cardiovascular drugs

Um die Kreislaufregulation und die Organperfusion in Schocksituationen aufrechtzuerhalten, erfolgt als Erstmaßnahme der intravenöse Flüssigkeits- bzw. Volumenersatz in Form von kolloidalen und kristalloiden Lösungen (s. Beitrag Schock). Wenn die Kreislaufdepression trotz dieser Maßnahmen anhält oder wenn diese, wie beim kardiogenen Schock, nicht auf ein Flüssigkeitsdefizit zurückzuführen ist, sind inotrope und vasoaktive Substanzen, insbesondere Katecholamine, indiziert. Viele positiv inotrop wirkenden Substanzen sind gleichzeitig vasoaktiv. Ihre Wirkung kann, wie beim Dopamin, je nach Dosierung unterschiedlich sein.
Positiv inotrope Substanzen werden nach ihrem Wirkprinzip in 4 große Gruppen unterteilt. Hier werden nur die Stoffe besprochen, die zur Erhöhung des intrazellulären cAMP führen. Dazu gehören die Sympathikomimetika, d. h. Katecholamine und verwandte Substanzen. Weitere Substanzen siehe Abschnitt Kardiologie, Beitrag Herzinsuffizienz.

Sympathikomimetika

Katecholamine und verwandte Medikamente werden vor allem in der Schocktherapie eingesetzt. Durch eine kurze Halbwertszeit von 2–3 min sind sie auch bei einer kontinuierlichen i. v.-Infusion auf Grund der berechenbaren hämodynamischen Effekte gut steuerbar. Nur durch eine Down-Regulation der β-Rezeptoren bei chronischer Stimulation derselben ist die Wirkung der Katecholamine limitiert. Die Wirkung der einzelnen Katecholamine unterscheidet sich nach

- Dosierung
- Rezeptoraffinität
- Verteilung der entprechenden Rezeptoren

(s. Tab. 15.16 und 15.17).
Während α-Rezeptoren hauptsächlich eine Gefäßkonstriktion verursachen, führt die Stimulation von β-Rezeptoren (z. B. am Herzen) zur Gefäßdilatation. Durch die Erhöhung des intrazellulären cAMP können alle Katecholamine Sinustachykardien, supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien auslösen.

Dopamin

Dopamin ist ein körpereigenes Katecholamin, dessen Effekt auf das Herzkreislaufsystem je nach Dosierung variiert. Bei einer i. v.-Infusionsrate von < 3μg/kg/min wird vor allem der renale und viszerale Blutfluß verbessert. Bei einer Dosierung von 2–5μg/kg/min führt die Stimulation kardialer β_1-Rezeptoren zu einer Verbesserung der myokardialen Kontraktilität und des Herzzeitvolumens. Dieser Effekt wird durch eine Steigerung der Dosis bis zu 20μg/kg/min verstärkt, allerdings tritt dann (ab 10μg/kg/min) zunehmend die Wirkung einer α-Rezeptor-Stimulation mit Erhöhung

Tab. 15.16 **Katecholamine – Rezeptorstimulation**

Rezeptoren	Dopamin 1	Dopamin 2	β_1	β_2	α_1	α_2
Medikament						
Noradrenalin	–	–	+++	+	+++	+++
Adrenalin	–	–	+++	++	+++	+++
Dopamin*						
bis 3µg/kg/min	+++	++	–	–	–	+
2–10µg/kg/min	++	++	+	++	+	+
> 10µg/kg/min	+	+	++	+	++	++
Dobutamin	–	–	+++	++	++	–
Dopexamin	++	+	+	+++	–	–

– keine, + leichte, ++ mäßige, +++ starke Aktivierung
* > 5 µg/kg/min: zusätzlich indirekte Wirkung durch Freisetzung von Noradrenalin aus den präsynaptischen Vesikeln

Tab. 15.17 **Katecholamine – Wirkung auf den regionalen Blutfluß**

Medikament	renal	kardial	zerebral	viszeral	muskulär	kutan
Noradrenalin	+/–	+	+	+/–	–	–
Adrenalin	+/–	+	+	+/–	(+)/–	–
Dopamin						
bis 3µg/kg/min	+++	–	+	+++	–	–
2–10µg/kg/min	++/+	+	+	++/+	–	–
> 10µg/kg/min	–/+	+	+	–/+	–	–
Dobutamin	+	+	+	+	++	+
Dopexamin	+++	+	+	+++	+	+

– keine Veränderung bzw. Reduktion (des regionalen Blutflusses), + leichte, ++ mäßige, +++ deutliche Steigerung des regionalen Blutflusses

- des Blutdrucks
- des systemvaskulären Widerstandes
- der Herzfrequenz

in den Vordergrund. Durch Erhöhung der Herzfrequenz und der myokardialen Wandspannung steigt mit zunehmender Dopamindosis auch der Sauerstoffverbrauch. Außerdem wurde bei höherer Dosierung gelegentlich

- ein Anstieg des pulmonalkapillären Verschlußdrucks
- das Auftreten von Koronarspasmen

beschrieben. Trotzdem ist Dopamin vor allem auf Grund seiner Fähigkeit, den viszeralen Blutfluß zu verbessern, ein wichtiges Medikament in der Schocktherapie.

Dobutamin

Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin, das hauptsächlich zu einer Verbesserung der myokardialen Kontraktilität führt. Die übliche Dosierung liegt bei 2,5–10µg/kg/min, in Einzelfällen bis zu 40µg/kg/min als kontinuierliche i.v.-Infusion. Die Wirkung auf den peripheren Vasomotorentonus ist durch die gleichzeitige Aktivierung von α_1-Rezeptoren (Vasokonstriktion) und β_2-Rezeptoren (Vasodilatation) gering. Trotzdem scheint die Verbesserung des Herzzeitvolumens teilweise auf einer Verminderung der Nachlast durch periphere Vasodilatation zu beruhen. Dobutamin wird vor allem beim kardiogenen Schock eingesetzt; in Einzelfällen ggf. auch beim septischen Schock, da eine Verbesserung des Sauerstofftransports nachgewiesen wurde.

Dopexamin

Dopexamin ist ebenfalls ein synthetisches Katecholamin, das in einer Dosierung von 1–4 µg/kg/min verabreicht wird und Dopamin-1-, -2- und β_2-Rezeptoren stimuliert. Dopexamin hat einen positiv-inotropen Effekt und reduziert, neben einer deutlichen Nachlastsenkung, auch den linksventrikulären Füllungsdruck. Ähnlich wie Dopamin scheint auch Dopexamin den renalen und viszeralen Blutfluß zu verbessern. Endgültige Daten über den Einsatz von Dopexamin fehlen bislang jedoch.

Adrenalin

Das körpereigene Katecholamin Adrenalin zeigt eine ausgeprägte Stimulierung von α- und β-Rezeptoren. Es wird präferentiell als langsame i.v.-Bolusgabe

- zur Behandlung des anaphylaktischen Schocks (0,1 mg verdünnt auf 1 ml NaCl 0,9%) und
- zur Reanimation beim akuten Herzstillstand (1,0 mg verdünnt auf 10 ml NaCl 0,9%, davon 5 ml i.v., und bei Bedarf weitere Portionen von je 1 ml i.v.)

eingesetzt. Als kontinuierliche i.v.-Infusion von 0,1µg/kg/min, die langsam bis zu max. 4µg/kg/min gesteigert werden kann, wirkt Adrenalin hauptsächlich positiv inotrop und chronotrop mit einer Steigerung

- der Herzfrequenz
- des Blutdrucks
- des Schlagvolumens
- des Herzzeitvolumens

Dadurch wird der myokardiale Sauerstoffverbrauch deutlich erhöht. Ab einer Dosierung von 20µg/min steht die Aktivierung der α-Rezeptoren mit Erhöhung der Vor- und Nachlast und Reduktion des renalen und viszeralen Blutflusses im Vordergrund. Adrenalin als Infusion wird gelegentlich beim kardialen Pumpversagen in der Herzchirurgie verwendet;

Vorteile gegenüber anderen Katecholaminen sind jedoch nicht bewiesen.

Noradrenalin

Das körpereigene Noradrenalin bewirkt durch Stimulation der α-Rezeptoren eine deutliche Vasokonstriktion. Obwohl hohe Dosen zu einer Extremitäten-und Eingeweide-Ischämie führen können, ist Noradrenalin im septischen Schock das Medikament der Wahl, da ein hyperdynames Kreislaufversagen mit niedrigem systemischen Gefäßwiderstand bei hohem Herzzeitvolumen vorliegt. Durch die Anhebung des systemarteriellen Blutdrucks kann die Diurese unter Noradrenalin, vor allem bei gleichzeitiger Gabe von Dopamin (1 – 3µg/kg/min), verbessert werden; eine vorbestehende Reflextachykardie wird durch Anhebung des systemarteriellen Mitteldrucks gesenkt. Durch Stimulation der β_1-Rezeptoren steigert Noradrenalin auch die myokardiale Kontraktilität. Es wird als kontinuierliche i.v.-Infusion verabreicht, wobei die Dosierung mit 0,1µg/kg/min begonnen und nach Effekt adaptiert werden kann.

Kardiopulmonales Monitoring

Michaela Leutz und Gerhard W. Sybrecht

Synonym: intensivmedizinische Überwachung
englisch: cardiopulmonary monitoring

Ein kritisch erkrankter Patient benötigt eine ständige Überwachung seiner Vitalfunktionen. Dabei werden
- die Kreislaufparameter
- die Atmung
- der Gasaustausch
- der Flüssigkeits- und Säure-Basen-Haushalt
- die renale Ausscheidung
- die Temperatur

überwacht, um Veränderungen frühzeitig zu erfassen und entsprechende therapeutische Schritte einzuleiten.

Überwachung der Kreislaufparameter

- Herzfrequenz
- myokardiale Kontraktilität
- Vor- und Nachlast

bestimmen Kreislaufsituation und Herzminutenvolumen des Patienten. Zur Einschätzung dieser Parameter stehen EKG, Blutdruckmonitoring und Messungen
- des zentralvenösen Drucks
- des pulmonalarteriellen Drucks
- des pulmonalkapillären Verschlußdrucks

zur Verfügung.

EKG

Die kontinuierliche EKG-Überwachung und dadurch frühzeitige Erfassung von Herzrhythmusstörungen verbessert besonders die Prognose bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, ist jedoch obligater Bestandteil jedes kardiopulmonalen Monitorings. Auswertung siehe Abschnitt Kardiologie, Beitrag EKG.

Blutdruckmessung

Nichtinvasive Meßmethoden

Manuell wird der Blutdruck palpatorisch und auskultatorisch nach Riva-Rocci bestimmt. Die Pulspalpation erfolgt in Reanimationssituationen, wenn Korotkow-Töne nicht mehr auskultiert werden können und noch kein arterieller Zugangsweg vorliegt. Die Methode ist nicht zur Verlaufsbeobachtung eines Patienten geeignet, da keine diastolischen Werte gemessen werden können. Außerdem sind die Differenzen zu invasiv gemessenen Werten zu groß, vor allem bei sehr hohen oder sehr niedrigen Blutdruckwerten.
Bei der auskultatorischen Blutdruckbestimmung nach Riva-Rocci wird der Druck beim Auftreten und Verschwinden der Korotkow-Töne als systolischer und diastolischer Druck bestimmt. Nachteil dieser Methode ist das Fehlen der Korotkow-Töne bei sehr niedrigen Druckwerten sowie die Abweichung gegenüber invasiv bestimmten Werten bei extremer Hypo- oder Hypertonie.
Automatisierte Meßapparate können über eine automatisch aufgepumpte Blutdruckmanschette den arteriellen Druck messen. Weitere Möglichkeiten sind die photoplethysmographische Messung über einen Fingerling oder die arterielle Tonometrie. Automatisierte Geräte messen größtenteils nicht genauer als manuelle Methoden. Sie werden jedoch häufig beim Patiententransport und bei relativ stabilen Patienten eingesetzt; sie sind nicht geeignet für Patienten, bei denen rasche Veränderungen der Blutdruckwerte zu erwarten sind.

Invasive Blutdruckmessung

Ein intraarterieller Katheter wird über ein flüssigkeitsgefülltes System mit einem Druckdomen verbunden, das neben dem Patienten auf Höhe des linken Vorhofs angebracht wird und die Druckwerte in Kurven und digitaler Form auf einem Monitor registriert.
Vorteile dieser Methode sind
- die kontinuierliche Überwachung und die Registrierung der absoluten Druckwerte in der Arterie
- der sichere Zugang für häufige arterielle Blutabnahmen, z.B. zur Überprüfung der Blutgase

Um sichere Blutdruckwerte zu erhalten, muß der Nullabgleich des Druckdomens auf Herzhöhe erfolgen und das System frei und ohne Luftblasen durchgängig sein. Nachteil der invasiven Methode ist ein mögliches Verletzungs-, Blutungs- oder Infektionsrisiko. Die Indikation zur invasiven Blutdruckmessung besteht bei allen Patienten, die kreislaufinstabil sind oder bei denen eine auskultatorische Messung zu ungenau ist (s. auch Tab. 15.18).

Tab. 15.18 **Intraarterieller Zugang – Indikationen**

– hämodynamische Überwachung kreislaufinstabiler Patienten
– häufige Blutentnahmen, arterielle Blutgasanalysen
– intraarterielle Medikation
– intraaortale Gegenpulsation

Zentraler Venendruck

Die regelmäßige Überwachung des zentralen Venendrucks bei Patienten im Schock ermöglicht die Steuerung des Volumenausgleichs.
Zugangswege sind präferentiell die Vv. jugulares internae. Die Einlage eines pulmonalarteriellen Katheters erfolgt vorzugsweise von rechts, die Punktion der Vv. subclaviae linksseitig. Bei Patienten mit Blutungsneigung ist die Vena femoralis der sicherste Zugangsweg. Nachteile eines Femoraliskatheters sind die höheren Infektionsraten und die Streckhaltung des Beines. Häufigkeit und Ausmaß der Komplikationen beim Legen und während der Verweildauer eines zentralvenösen Katheters sind abhängig
- vom gewählten Zugangsweg
- von der persönlichen Erfahrung des Arztes
- von der Liegedauer
- von der Manipulationshäufigkeit

Typische Komplikationen sind
- Fehlpunktionen (arterielle Punktion, Pneumothorax)
- Arrhythmien
- Thrombosen
- Infektionen

Luftembolien und die Verletzung anderer Strukturen sind selten. Indikationen für einen zentralvenösen Zugang siehe Tabelle 15.19. Kontraindikationen sind relativ und beinhalten
- Gerinnungsstörungen
- Punktion im Bereich einer Thrombose, eines Infektionsherdes oder eines OP-Gebietes

Pulmonalarterieller Katheter (Swan-Ganz-Katheter)

Manche Patienten benötigen eine differenzierte hämodynamische Überwachung, d. h. Messungen
- des zentralen Venendrucks
- des pulmonalarteriellen und pulmonalkapillären Verschlußdrucks (zur Abschätzung des linksatrialen Drucks)
- des Herzzeitvolumens

Die Applikation eines Pulmonaliskatheters erfolgt über einen zentralvenösen Zugangsweg. Nach Punktion einer zentralen Vene (vorzugsweise V. jugularis interna rechts oder V. subclavia links) werden mittels Seldinger-Technik zunächst eine Schleuse und darüber der Katheter eingeführt. Über ein flüssigkeitsgefülltes System wird das distale Katheterende an ein Druckdomen angeschlossen, das die Daten als Kurven an einen Monitor und einen Drucker oder an ein EKG-Gerät zur Aufzeichnung weiterleitet (Normwerte s. Tab. 15.20). Mit Hilfe der Thermodilutionsmethode können
- das systolische Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen gemessen und
- der Herzindex (Auswurfleistung / Körperoberfläche / Minute) berechnet

werden. Typische Komplikationen sind
- die Verletzung von Venen, Pulmonalgefäßen und rechtem Ventrikel (Schädigung der Papillarmuskulatur oder des Klappenapparates)
- Herzrhythmusstörungen
- Thrombosen, Embolien (Lungeninfarkte)
- Infektionen

Die Infektionsrate beim Pulmonaliskatheter liegt höher als bei normalen zentralvenösen Zugängen. Deshalb sollte die Liegedauer eines Swan-Ganz-Katheters 72 h nicht überschreiten.
Indikationen für einen Pulmonaliskatheter siehe Tabelle 15.21. Er ist wichtig
- zur Überprüfung und Überwachung der Hämodynamik und der kardialen (links- und rechtsventrikulären) Funktion
- zur Erfolgskontrolle therapeutischer Maßnahmen
- zur Einschätzung der Prognose

Die Meßergebnisse ermöglichen auch die differentialdiagnostische Einschätzung eines Schocks sowie die differenzierte Kreislaufüberwachung und Therapiekontrolle bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie, Lungenembolien oder akutem linksventrikulärem Versagen, die vasoaktive oder fibrinolytische Substanzen, eine PEEP-Beatmung oder große Flüssigkeitsvolumina erhalten. Eine Perikardtamponade oder konstriktive Perikarditis, Klappenvitien

Tab. 15.19 **Zentralvenöser Zugang – Indikationen**

- fehlender periphervenöser Zugangsweg
- Überwachung des zentralen Venendrucks
- Zugangsweg für pulmonalarteriellen Katheter oder Schrittmacherimplantation
- hochkonzentrierte i. v.-Medikation (z. B. hochdosierte KCl-Gabe), die einen chemischen Reiz auf die Gefäßwand ausübt
- parenterale Ernährung
- Hämodialyse oder Hämofiltration

Tab. 15.20 **Hämodynamische Meßparameter – Normwerte**

Meßparameter	Abkürzung	Normwerte
– linksatrialer Druck	LAP	4–12 mmHg
– pulmonalkapillärer Verschlußdruck	PCWP	4–12 mmHg
– pulmonalarterieller Druck	PAP	20–30/6–15 mmHg
– pulmonalarterieller Mitteldruck	PAPm	10–18 mmHg
– rechtsventrikulärer Druck	RVP	20–30/0–5 mmHg
– rechtsatrialer Druck	RAP	2–6 mmHg
– zentraler Venendruck	ZVD	< 6 mmHg oder 12 cmH_2O
– Herzzeitvolumen	HZV	3,0–7,0 l/min
– Herzindex		2,5–4,5 $l/m^2/min$
– systolisches Schlagvolumen	SV	70–130 ml/Schlag
– systemischer Gefäßwiderstand*	SVR	1100–1500 dyne/s/cm^{-5}
– pulmonaler Gefäßwiderstand**	PVR	110–250 dyne/s/cm^{-5}

$$\text{* systemischer Gefäßwiderstand } (dyne/s/cm^2) = \frac{\text{arterieller Mitteldruck – rechter Vorhofmitteldruck (mmHg)}_{x80}}{\text{Herzminutenvolumen (l/min)}}$$

$$\text{** pulmonalarterieller Widerstand } (dyne/s/cm^2) = \frac{\text{pulmonalarterieller Mitteldruck – pulmonalkapillärer Verschlußdruck (mmHg)}_{x80}}{\text{Herzminutenvolumen (l/min)}}$$

Tab. 15.21 **Pulmonaliskatheter – Indikationen**

- Kreislaufüberwachung unter vasoaktiver Medikation und Flüssigkeitssubstitution bei Patienten mit schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, Lungenödem, schwerer pulmonaler Hypertonie, Cor pulmonale, Lungenembolie unter Lysetherapie oder schwerer Hypotonie
- Differentialdiagnose zwischen kardiogen und nichtkardiogen bedingtem Lungenödem
- Messung des Pulmonalisdrucks, des Herzzeitvolumens und des peripheren Gefäßwiderstands
- perioperative Überwachung bei thoraxchirurgischen Eingriffen und bei nichtthoraxchirurgischen Eingriffen bei schwerer Herzerkrankung.

oder Kontraktilitätsstörungen können dagegen echokardiographisch diagnostiziert werden.

Überwachung der Respiration

Zur Überwachung der Atmung gehört die Überprüfung des pulmonalen Gasaustauschs, des Sauerstofftransports und -verbrauchs, der Atemmechanik und der Funktion der Atemmuskulatur.

Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse kann kapillär aus dem hyperämisierten Ohrläppchen oder arteriell bestimmt werden. Bei respiratorisch oder kreislaufinstabilen Patienten sollte eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt werden, da die kapillären Werte trotz Hyperämisierung des Ohrläppchens durch ein erniedrigtes Herzzeitvolumen oder eine periphere Minderperfusion verfälscht sein können. Standard ist die arterielle Bestimmung
- des PaO_2
- des $PaCO_2$
- des pH-Wertes

präferentiell aus einem liegenden arteriellen Zugang. Dabei wird gleichzeitig der Säure-Basen-Haushalt überprüft.

Pulsoxymetrie

Über einen Finger- oder Ohrclip ist eine kontinuierliche photometrische Bestimmung des prozentualen Oxyhämoglobinanteils (SaO_2) möglich. Fehlerquellen:
- Vasokonstriktion, Hypotonie, Hypothermie, Bewegungsartefakte oder ein verrutsches Meßfenster können die Messung verfälschen
- falsch-niedrige Werte werden bei lackierten Fingernägeln, dunkler Hautfarbe oder bei reduzierenden Medikamenten wie Methylenblau gemessen
- falsch-hohe Werte dagegen durch eine Erhöhung des Carboxy- oder Methämoglobinanteils oder durch Hypothermie

Bei Patienten, die keine respiratorische Globalinsuffizienz aufweisen, kann durch die Pulsoxymetrie die Häufigkeit arterieller Blutgasanalysen reduziert werden.

Kapnographie

Die Kapnographie mißt die CO_2-Konzentration in der Exspirationsluft. Dabei wird eine charakteristische Kurvenform registriert, die die physiologischen Veränderungen in der Lunge widerspiegelt. Die CO_2-Konzentration kann während der Inspirationszeit (CO_2-Konzentration der Raumluft = 0,03%) vernachlässigt werden. Sie steigt erst mit Beginn der Exspiration abrupt an und erreicht am Ende nahezu ein Plateau, das durch die alveoläre CO_2-Konzentration bestimmt wird, die im Gleichgewicht mit der pulmonalvenösen CO_2-Konzentration steht. Über die gemessene Konzentration kann der Partialdruck berechnet werden. Die letzten 20% der Exspiration, wenn also die Kurve nahezu das Plateau erreicht hat, können dem End-Tidal-PCO_2 gleichgesetzt werden, der sich beim Gesunden vom $PaCO_2$ um ± 1,5 mmHg unterscheidet. Durch eine Erhöhung des Totraums oder eine Verminderung der Perfusion (Shuntvolumen) ändert sich die Differenz zwischen End-Tidal- und arteriellem PCO_2.
Da der $PaCO_2$ nicht verläßlich aufgezeichnet wird, ist der Einsatz auf Intensivstationen trotz charakteristischer Kurvenformen nur von eingeschränkter Bedeutung.

Meßapparaturen zur kontinuierlichen intraarteriellen Blutgasüberwachung sind noch relativ neu und bedürfen der weiteren klinischen Überprüfung.

Messung der Atemfunktion

Die Atemfrequenz wird klinisch oder apparativ über die Bewegungen der Thoraxwand bestimmt. EKG-Elektroden, sofern sie so plaziert sind, daß sie die größten Schwankungen der Thoraxausdehung erfassen, ermöglichen eine Anzeige der Atemfrequenz am Monitor. Über elastische Bänder mit eingebauten Meßdrähten können die Thoraxexkursionen nicht nur dargestellt, sondern auch die Veränderung der Volumina (Tidalvolumen) gemessen werden (ateminduzierte Plethysmographie). Diese Methode ermöglicht auch die Erfassung von Veränderungen im Bereich der funktionellen Residualkapazität, zum Beispiel durch PEEP.

Einfache Überprüfung der Atemmechanik

Peak-flow-Meter: Mit Hilfe eines Peak-flow-Meters wird die maximale exspiratorische Flußgeschwindigkeit gemessen und damit das Ausmaß einer obstrukiven Ventilationsstörung abgeschätzt. Die Methode ist nur bei Patienten mit Spontanatmung möglich.

Weitere Messungen zur Überwachung eines kritisch kranken Patienten

Temperatur: Neben der ständigen Überwachung der Atmung und der Kreislaufsituation muß eine regelmäßige Kontrolle (spätestens alle 4 Stunden) der zentralen Körpertemperatur erfolgen. Die Messung sollte zentral erfolgen, d. h. rektal, in der Blase oder im Ohr. Mittlerweile stehen Blasenkatheter mit integrierter Thermistorsonde zur kontinuierlichen Temperaturmessung zur Verfügung.

Ausscheidung: Blasenkatheter sollten stündlich entleert werden, um die renale Ausscheidung zu überwachen. Die Nierenfunktion ist gerade bei Patienten im Schock ein sensibler Parameter der Gewebeperfusion und sollte deshalb sorgfältig überprüft werden, um ein drohendes Nierenversagen rechtzeitig erkennen und therapeutisch einschreiten zu können.

pH-Bestimmung der gastralen Mukosa: Die Minderperfusion der Organe im Schock beginnt im Bereich des Gastrointestinaltrakts. Durch die Gewebshypoxie kommt es zu einer erhöhten Permeabilität für Keime und Lipopolysaccharide, die oft im septischen Schock eine Rolle spielen. Der anaerobe

Stoffwechsel führt zur Azidose im Bereich der Mukosa; der dort herrschende pH-Wert scheint die Prognose eines Patienten im Schock zu beeinflussen.

Weitere Untersuchungsmethoden in der Intensivmedizin sind regelmäßige Thoraxröntgenaufnahmen, die Echokardiographie und die Sonographie.

SERVICE Intensivmedizin

Literatur Respiratorisches Versagen

Martin L: Pulmonary physiology in the clinical practice. Mosby, St- Louis (1987) 219–238

Murray JF, Nadel JA (eds): Textbook of respiratory medicine. WB Saunders, Philadelphia (1994) 2545–2636

Parrillo JE, Bone RC (eds): Critical care medicine. Mosby, St. Louis (1995) 601–626

Petty TL, Ashbaugh DG: The adult respiratory distress syndrome. Chest 60 (1971) 233–239

West JB: Respiratory physiology – the essentials. 5th ed. William & Wilkins, New York 1995

Wilkens H, Sybrecht GW: Respiratorische Insuffizienz. In: Konietzko N, Wendel H, Wiesner W: Erkrankungen der Lunge. Walter de Gruyter, Berlin (1994) 688–699

Keywords

oxygenation failure, ventilation failure, acute/chronic respiratory failure, respiratory muscles

Literatur Beatmung

Becker H, Peter JH, von Wichert P: Nasal continuous positive airway pressure. Eur Resp Rev 2 (1992) 400–408

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur nächtlichen Beatmungstherapie bei Atmungsstörungen. Pneumologie 48 (1994) 328–330

Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS: Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Resp Crit Care Med 151 (1995) 1799–1806

Laier-Groeneveld G: Richtlinien zur Indikation und Durchführung der intermittierenden Selbstbeatmung (ISB). Med Klinik 88 (1993) 509–510

Sassoon CSH: Positive pressure ventilation. Alternate modes. Chest 100 (1991) 1421–1429

Slutsky AS: Mechanical ventilation ACCP consensus conference. Chest 104 (1993) 1833–1859

Stahl CA, Fichter J, Meiners B, Sybrecht GW: Proportional assistierte Beatmung (PAV) – Chancen und Grenzen eines neuen Beatmungskonzeptes. Pneumologie 51 (1997) 264–269

Tobin MJ (ed): Principles and Practice of mechanical ventilation. McGraw-Hill, New York 1993

Keywords

invasive/noninvasive ventilation, PEEP, intubation, CPAP

Literatur ARDS

Kollef MH, Schuster DP: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 332 (1995) 27–37

Lewandowski K et al.: Das akute Lungenversagen des Erwachsenen (ARDS): Pathophysiologie, Diagnose und Behandlung. Pneumologie 50 (1996) 505–17

Rossaint R et al.: Recent advances in the treatment of ARDS – review paper. Clin Intensive Care 6 (1995) 62–71

Stuart RS, Slutsky AS: Mechanical ventilation: a shifting philosophy. Curr Opin Crit Care 1 (1995) 49–56

Keywords

ARDS, acute/adult respiratory distress syndrome, acute lung injury, extracorporal membrane oxygenation, NO-inhalation, exogenous surfactant, permissive hypercapnia, inverse-ratio ventilation

Literatur Inhalationstraumen und Aspiration

Ainslie G: Inhalational injuries produced by smoke and nitrogen dioxide. Respir Med 87 (1993) 169–74

Folkesson HG, Matthay MA, Hébert CA, Broaddus VC: Acid Aspiration-induced Lung Injury in Rabbits is Mediated by Interleukin-8-dependent Mechanisms. J Clin Invest 96 (1995) 107–116

Haponik EF: Smoke inhalaton injury. Some priorities for respiratory care professionals. Respir Care 37 (1992) 609–627

Kinsella J, Carter R, Reid WH et al.: Increased airways reactivity after smoke inhalation. Lancet 337 (1991) 595–597

Knight PR, Druskovich G, Tait AR, Johnson KJ: The Role of Neutrophils, Oxidants and Proteases in the Pathogenesis of Acid Pulmonary Injury. Anesthesiology 77 (1992) 772–778

Nagase T, Ohga E, Sudo E, Karayama H, Uejima Y, Matsuse T, Fukuchi Y: Intercellular Adhesion Molecule-1-Mediates Acid Aspiration-induced Lung Injury. Am J Resp Crit Care Med 154 (1996) 504–510

Youn YK, Lalonde C, Demling R: Oxidants and the Pathophysiology of Burn and Smoke Inhalation Injury. Free Radical Biol & Med12 (1992) 409–415

Keywords

aspiration, acute inhalation injury

Literatur Schock

Buhren V: Pathophysiology of shock. Unfallchir 99 (1996) 207–220

Janssens U, Hanrath P: Schock. Anästhesist 44 (1995) 123–139

Walz M et al.: Neues in der klinischen Schocktherapie. Chir 66 (1995) 1040–1049

Keywords

shock, cardiogenic shock, hypovolemic shock, anaphylactic shock, septic shock, acute renal failure, multiple organ failure, continuous hemofiltration, gastric intramucosal pH, adrenergic receptor agonist

Literatur Sepsis

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20 (1992) 864–874

Baumgartner JD et al.: A novel score for predicting the mortality of septic shock patients. Crit Care Med 20 (1992) 953–960

Bernard GR et al.: Prostacyclin and thromboxane A formation is increased in human sepsis syndrome: effects of cyclooxygenase inhibition. Am Rev Respir Dis 144 (1991) 1095–1101

Brandtzaeg P et al.: Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. J Infect Dis159 (1989) 195–204

Hollenberg SM et al.: The effect of tumor necrosis factor on vascular smooth muscle. In vitro studies using rat aortic rings. Chest 100 (1991) 1133–1137

Stadler J et al.: Tumor necrosis factor α inhibits hepatocyte mitochondrial respiration. Ann Surg 216 (1992) 539–546

Suffredini AF et al.: The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. N Engl J Med 321 (1989) 280–287

Fortsetzung

Keywords

sepsis, sepsis syndrome, SIRS, systemic inflammatory response syndrome, MOF – multiple organ failure, mechanical ventilation, continuous hemofiltration, catecholamines

Literatur Disseminierte intravasale Gerinnung und Polytransfusion

Bick RL: Disseminated intravascular coagulation. Hematol Oncol Clin North Am 6 (1992) 1259–1285

Bick RL et al.: Coagulation abnormalities in malignancy: A review. Semin Thromb Hemost 18 (1992) 353–372

Bone RC et al.: Modulators of coagulation: A critical appraisal of their role in sepsis. Arch Intern Med 52 (1992) 1381–1399

Müller-Berghaus G: Pathophysiologic and biochemical events in disseminated intravascular coagulation: Dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways. Semin Thromb Hemost 15 (1989) 58–87

Schmaier AH et al.: Disseminated intravascular coagulation: pathogenesis and management. J Intensive Care Med 6 (1991) 209–228

Keywords

DIC, disseminated intravascular coagulation, hyperfibrinolysis

Literatur Akute Bewußtseinsstörung

Hacke W (Hrsg): Neurocritical care. Springer, Berlin 1994

Stöhr M, Brandt T, Einhäupl KM (Hrsg): Neurologische Syndrome in der Intensivmedizin. 2. Aufl. Kohlhammer, Stuttgart 1997

Keywords

coma, stupor, intoxication, hypoxia, metabolic coma

Literatur Medikamentöse Kreislaufunterstützung

Barnard MJ, Linter SPK: Acute circulatory support. Br Med J 307 (1993) 35–41

Feldmann AM: Classification of Positive Inotropic Agents. J Am Coll Cardiol 22 (1993) 1223–1227

Meier-Hellmann A, Reinhart K: Effects of catecholamines on regional perfusion and oxygenation in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand 39 (1995) 239–248

Mager G, Höpp HW, Hilger HH: Digitalis, Katecholamine und Vasodilatatoren bei Herzinsuffizienz. Internist 33 (1992) 631–638

Keywords

adrenergic receptor agonists, catecholamines, inotropic agents, vasoactive drugs, circulatory support, shock, cardiogenic shock, anaphylaxis, sepsis

Literatur Kardiopulmonales Monitoring

Gutierrez G et al.: Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 339 (1992) 195–199

Shapiro BA et al.: Clinical performance of a blood gas monitor: A prospective multicenter trial. Crit Care Med 21 (1993) 487–494

Zimmerman JL et al.: Initial evaluation of a new intraarterial blood gas system in humans. Crit Care Med 4 (1993) 495–500

Keywords

cardiopulmonary monitoring, cardiac output, pulmonary artery catheter, blood-gas sampling, pulsoxymetry, capnography, gastric intramucosal pH

Ansprechpartner

Deutsche Gesellschaft für internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGII), Med. Klinik Nephrologie, Moorenstr.5, 400225 Düsseldorf, Tel 0211/8117726, Fax 0211/8117722, Internet: http://www.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/fg/intinadr.htm

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Chirurg. Klinik, Marchioninistr. 15, 81377 München, Tel 089/70951, Fax 089/70958893, Internet: http://www.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/fg/divi-adr.htm

Arbeitsgemeinschaft Neurologische Intensivmedizin (ANIM), Neurolog. Univ.-Klinik, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Tel 040/47173770, Fax 040/47176712, Internet: http://www.cch.de/ANIM98/index.html

Bücher zu diesem Thema bei der Thieme-Verlagsgruppe

Bästel S, Ruppert J: Wenn Sekunden entscheiden, Herz-Lungen-Wiederbelebung. Thieme, Stuttgart 1997, ISBN 3-13-778401-8

Bremer F, Hörnchen U, Bartsch A: Notfallmedizin direkt, Leitlinien zu Diagnostik und Therapie. Thieme, Stuttgart 1996, ISBN 3-13-106491-9

Burchardi H: Akute Notfälle, Pathophysiologie, Diagnostik, Erstbehandlung. 4. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-589104-6

Koller F, Neuhaus K: Internistische Notfallsituationen. 6. neubearb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-510606-3

Lawin P: Praxis der Intensivbehandlung. 6. neubearb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-441806-1

Ledochowski M, Lechleitner P: Internistisches Notfall-Kompendium, Unter Mitarb. v. Baubin M u. a., 2. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-718002-3

Peter K, Lawin P, Briegel J: Intensivmedizin 1994, Organdysfunktionen. 15. Internationales Symposium über aktuelle Probleme der Notfallmedizin und Intensivtherapie in München, Mit Beitr. in engl. Sprache. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-138201-5

Safar P, Bircher NG: Wiederbelebung, Herz, Lunge, Gehirn. 2. neubearb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1990, ISBN 3-13-652202-8

Stauch M: Kreilaufstillstand und Wiederbelebung, Der kardiale Notfall. 6. überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart 1994, ISBN 3-13-406906-7

Weilemann LS, Schuster HP: Parenterale Ernährung. Thieme, Stuttgart 1993, ISBN 3-13-786201-9

Referenzbereiche klinisch wichtiger Laborparameter

Franz Rinninger

Die Referenzbereiche können z. T. je nach verwendeter Labormethode verschieden sein.
Im Zweifelsfall gilt der vom Labor angegebene Wert.

AB	arterielles Blut oder arterialisiertes Kapillarblut	P	Plasma
C	Citratblut	S	Serum
E	EDTA-Blut	U	Urin
KB	kapilläres Vollblut	St	Stuhl

Laborwert		konventionelle Einheit	x Faktor =	SI-Einheit
Entzündungsparameter				
BSG (nach 1 Stunde)	C	♀ < 50 J.: < 20 mm > 50 J.: < 30 mm ♂ < 50 J.: < 15 mm > 50 J.: < 20 mm		
CRP	S	≤ 5 mg/l		
Hämatologische Parameter				
Hämatokrit (Hkt)	E	♀ 37–48 % ♂ 45–52 %		♀ 0,37–0,48 ♂ 0,45–0,52
Hämoglobulin (Hb)	E	♀ 11,5–16,5 g/dl ♂ 13–18 g/dl	0,6206	♀ 7,14–10,24 mmol/l ♂ 8,07–11,17 mmol/l
Haptoglobin	S/P	50–220 mg/dl	0,01	0,5–2,2 g/l
Transferrin Ferritin Eisenbindungskapazität		200–360 µg/dl 20–280 ng/ml 250–410 µg/dl	10 0,1791	2–3,6 mg/l 20–280 µg/l 45–73 µmol/l
➤ **Blutbild**				
Erythrozyten	E	♀ 4–5,2 Mio./µl ♂ 4,5–5,9 Mio./µl		♀ 4–5,2 x 10^{12}/l ♂ 4,5–5,9 x 10^{12}/l
Leukozyten	E	4–11 Mio./ml		4–11 x 10^{9}/l
Granulozyten – basophile – eosinophile – neutrophile	E	 < 200 /µl < 450 /µl 1800–7000 /µl		
Lymphozyten – T-Lymphozyten – T-Helferzellen – T-Suppressorzellen – B-Lymphozyten	E	1000–4800 /µl 750–1350 /µl 500– 900 /µl 220– 580 /µl 70– 210 /µl		
Retikulozyten	E	8–41 /1000 Erythrozyten		
Thrombozyten	E	150 000–450 000 /µl		
➤ **Differentialblutbild**				
Leukozyten – stabkernige neutrophile – segmentkernige neutrophile – eosinophile	E	 0– 4 % 45–74 % 0– 7 %		

Laborwert		konventionelle Einheit	x Faktor =	SI-Einheit
– basophile Lymphozyten Monozyten		0– 2 % 16–45 % 4–10 %		
➤ Erythrozytenindices				
MCH (= HbE; mittlerer Hb-Gehalt des einzelnen Erythrozyten)	E	28–33 pg/Zelle		
MCHC (mittlere Hb-Konzentration der Erythrozyten)	E	32–36 g/dl		320–360 g/l
MCV (mittleres Erythrozytenvolumen)	E	86–98 fl		86–98 μm³
Gerinnung				
APTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)	P	≤ 36 s		
Blutungszeit		< 2–8 min		
TPZ (Thromboplastinzeit, früher: Quick-Wert)	P	≥ 70 %		0,9–1,3 (INR)
TZ (Thrombinzeit)	P	≤ 21 s		
Antithrombin III	P	75–120 %		
Fibrinogen	P	180–450 mg/dl	0,03	5,4–13,5 μmol/l
Blutgasanalyse				
Basenexzeß	AB			–3 bis +3 mmol/l
O_2-Sättigung	AB	95–98 %		
P_{aCO_2}	AB	36– 44 mmHg	0,1333	4,7–5,9 kPa
P_{aO_2}	AB	70–100 mmHg	0,1333	9,3–13,3 kPa
pH	AB	7,36–7,44		
Standardbikarbonat	AB			22–26 mmol/l
Laktat	P	9–16 mg/dl	0,111	1–1,8 mmol/l
Elektrolyte und Elemente				
Chlorid	S U	 6–6,3 g/24 h		98–112 mmol/l 169–178 mmol/24h
Kalzium – gesamt – ionisiert	 S U U S	 8,5–10,5 mg/dl 16–20 mg/dl 4,5–4,9 mg/dl 	 0,2495 0,2495 0,2495	 2,13–2,63 mmol/l 4–5 mmol/l 2–8 mmol/24h 1,12–1,23 mmol/l
Eisen	S	♀ 60–140 μg/dl ♂ 70–170 μg/dl	0,1791 0,1791	♀ 11–25 μmol/l ♂ 12–30 μmol/l
Kalium	S U			3,5–5 mmol/l 30–90 mmol/24h
Kupfer Coeruloplasmin	S U S	70–155 μg/dl < 70 μg/24 h 20–45 mg/dl	0,1574	11–24 μmol/l 0,20–0,45 g/l
Magnesium	S	1,8–2,8 mg/dl	0,4114	0,75–1,15 mmol/l
Natrium	S U			135–145 mmol/l 120–220 mmol/24h

Laborwert		konventionelle Einheit	x Faktor =	SI-Einheit
Phosphat	S	2,4–4,6 mg/dl	0,3229	0,77–1,5 mmol/l
Protein				
Gesamtprotein	S	6–8 g/dl	10	60–80 g/l
Albumin	S	3,5–5,5 g/dl	10	35–55 g/l
Eiweißelektrophorese S – α_1-Globuline – α_2-Globuline – β-Globuline – γ-Globuline		 2– 5 % 7–10 % 9–12 % 12–20 %		
α_1-Globuline	S	0,1–0,4 g/dl	10	1–4 g/l
α_2-Globuline	S	0,5–0,9 g/dl	10	5–9 g/l
β-Globuline	S	0,6–1,1 g/dl	10	6–11 g/l
γ-Globuline	S	0,8–1,5 g/dl	10	8–15 g/l
Immunglobulin – G – A – M	S	 700–1600 mg/dl 70– 400 mg/dl 40– 230 mg/dl		 7–16 g/l 0,7–4 g/l 0,4–2,3 g/l
α_1-Antitrypsin	S	0,19–0,35 g/dl	10	1,9–3,5 g/l
β_2-Mikroglobulin	S	< 3 mg/l		
Enzyme				
Alkalische Phosphatase (AP) AP: Knochenisoenzym	S S	55–175 U/l 3,4–21,2 ng/ml		
CHE	S	3000–8000 U/l		
CK CK-MB (Masse) Infarktverdacht bei CK-MB	S	♀ 5–70 U/l ♂ 5–80 U/l ≤ 5 ng/ml > 5 % der Gesamt-CK	0,01667	♀ 0,08–1,17 µkat/l ♂ 0,08–1,33 µkat/l
GLDH	S	≤ 5 U/l		
GOT	S	♀ 3–15 U/l ♂ 3–18 U/l	1,667	♀ 5–25 µkat/l ♂ 5–30 µkat/l
GPT	S	♀ 3–17 U/l ♂ 3–22 U/l	1,667	♀ 5–28 µkat/l ♂ 5–37 µkat/l
γGT	S	♀ 5–18 U/l ♂ 6–28 U/l		
LAP	S	11–35 U/l		
LDH	S	40–240 U/l	0,01667	0,66–391 µkat/l
HBDH	S	55–140 U/l		
Glukosestoffwechsel				
Blutzucker – nüchtern – nicht nüchtern oder 2 Std. nach oraler Belastung mit 75 g Glukose	KB	 55–110 mg/dl < 200 mg/dl	0,05551	 3,05–6,1 mmol/l < 11,1 mmol/l
Glukose	U	50–300 mg/24 h	0,05551	0,3–1,7 mmol/24 h
C-Peptid (nüchtern)	S	1,1–3,6 µg/l	÷ 2,975	0,37–1,2 nmol/l
Insulin (nüchtern)	S/P	8–24 µE/ml	7,175	58–172 pmol/l

Laborwert		konventionelle Einheit	x Faktor =	SI-Einheit
Hb A1c	E	< 6 %		
Fettstoffwechsel				
Triglyzeride	S	< 150 mg/dl	0,01129	< 2 mmol/l
Cholesterin	S	Risiko erhöht > 200 mg/dl	0,02586	Risiko erhöht > 5 mmol/l
LDL-Cholesterin	S	Risiko erhöht > 130 mg/dl	0,02586	Risiko erhöht > 3,5mmol/l
HDL-Cholesterin	S	Risiko erhöht < 40 mg/dl	0,02586	Risiko erhöht < 1 mmol/l
Lipoprotein (a)	S	Risiko erhöht > 150 mg/dl		
Niere/Urin				
Albumin	U	< 40 mg/24 h		
Erythrozyten	U	< 5 /µl		
Harnsäure	S	2,5–7 mg/dl	60	155–384 µmol/l
Harnstoff	S U	8–26 mg/dl 395–1384 mg/dl	0,17	1,7– 9,3 mmol/l 400–580 mmol/l
Kreatinin	S	0,5–1,4 mg/dl	88,4	44–106 µmol/l
Kreatinin–Clearance		100–160 ml/min/1,73m² KO		
Leukozyten	U	< 5 /µl		
Osmolalität	P U			280–295 mOsm/l 750–1400 mOsm/l
spezifisches Gewicht	U			1,002–1,035
pH	U	4,8–7,4		
Protein	U	< 80 mg/24 h		< 0,08 g/24 h
Renin (8.00 Uhr, im Liegen)	P			1–2,5 µg/l/h
Hormone				
➤ **Hypophyse**				
ACTH	S	9–52 ng/l	0,2202	2–11 pmol/l
Prolaktin	S	♀ < 15 ng/ml ♂ < 11 ng/ml		♀ < 15 µg/l ♂ < 11 µg/l
STH (hGH)	S	< 5 ng/ml		< 5 µg/l
➤ **Schilddrüse**				
TSH	S	0,4–4 mU/l		
Thyroxin (T_4)	S	5–12 µg/dl	12,86	64–154 nmol/l
freies Thyroxin (fT_4)	S	1–2,3 ng/dl		13–30 pmol/l
Trijodthyronin (T_3)	S	70–190 ng/dl	0,01536	1,1–2,9 nmol/l
➤ **Nebenschilddrüse, Knochenstoffwechsel**				
1,25-Dihydrocholecalciferol	S	20–50 ng/ml		
25-Hydroxycholecalciferol	S	Sommer: 15–95 ng/ml		
25-Hydroxycholecalciferol	S	Winter: 12–62 ng/ml		
➤ **Nebenniere/Gonaden**				
Kortisol – 8.00 Uhr – 16.00 Uhr	S	 50–250 µg/l 30–120 µg/l	27,59	 140–690 nmol/l 80–330 nmol/l

Laborwert		konventionelle Einheit	x Faktor =	SI-Einheit
freies Kortisol	U	20–100 µg/d	2,759	55–275 nmol/d
Aldosteron (8.00 Uhr)	S	< 8 ng/dl	27,74	< 220 pmol/l
Katecholamine – Adrenalin – Metanephrine	S	 < 20 µg/24 h < 1,3 mg/24 h	5,458	 < 110 nmol/ 24h < 7 µmol/ 24h
DHEA-S	S	0,5–2,5 mg/l	0,0027	1,3–6,7 µmol/l
Testosteron	S	♀ < 1 ng/ml ♂ 3–10 ng/ml	3,467	♀ < 3,5 nmol/l ♂ 10–35 nmol/l
Östradiol (bei Ovulation höher)	S	20–60 pg/ml	3,671	70–220 pmol/l
Magen, Pankreas				
pankreasspezifische Amylase	S	13–64 U/l	0,01667	0,2–1,1 µkat/l
Chymotrypsin	St	> 120 µg/g Stuhl		
Elastase-1	St	> 200 µg/g Stuhl		
Gastrin	S	40–200 pg/ml		40–200 ng/l
Lipase	S	< 160 U/l	0,01667	< 2,66 µkat/l
Stuhlfett	St	< 7 g/24 h		
Leber/Galle				
Ammoniak	S/P	80–110 µg/dl	0,5872	47–65 µmol/l
Bilirubin – gesamt – direkt	S/P	 0,2–1 mg/dl < 0,2 mg/dl	 17,1 17,1	 3,4–17,1 µmol/l 0,9–5,1 µmol/l
Liquor				
Glukose		40–70 mg/dl	0,05551	2,2–3,9 mmol/l
pH		7,31–7,34		
spezifisches Gewicht		1,006–1,008 g/ml		
Gesamteiweiß		20–50 mg/dl	0,01	0,2–0,5 g/l
IgG		0,9–5,7 mg/dl	0,01	0,009–0,057 g/l
Laktat		10–20 mg/dl	0,111	1–2 mmol/l
Zellen		< 10/3		
Leukozyten		< 4 /ml		

Sachverzeichnis

A

AA s. Anämie, aplastische
AA-Amyloidose 725, 1327ff
– Ätiologie 1329
– Therapie 1330
$AaDO_2$ s. Sauerstoffdruckdifferenz, arterioalveoläre
AAI-Schrittmacher 1232f
AAT (Aminopyrin-Atemtest) 678, 736
Abacavir 1893
AB0-Blutgruppe, Nierentransplantatkompatibilität 1434
ABC der Wiederbelebung 2104
ABDM (ambulante Langzeit-Blutdruckmessung) 1450
Abdomen
– akutes 441, 684
– – bei AIDS 512
– – Campylobacter-Infektion 500
– – CMV-Enterokolitis 512
– – Colitis ulcerosa 619
– – Differentialdiagnose 442, 801
– – Divertikelperforation 598
– – Divertikulitis 597
– – Hiatushernieninkarzeration 517
– – Leitsymptome 441
– – Mesenterialischämie, akute 612
– – Peutz-Jeghers-Syndrom 610
– – Sonographie 451
– – Ursache 441
– – Yersinienenterokolitis 498f
– aufgetriebenes 578, 580
– – Pseudomyxoma peritonei 655
– Auskultation 441
– brettahartes 441, 654
– geblähtes 1497
– – Megakolon, akutes 593
– – Neugeborenes 592
– – Pankreatitis, akute 626
– Inspektion 441
– Konsistenz, gummiartige 626
– Palpation 441
– Perkussion 441
Abdomendistension 441
Abdomeneinziehung, inspiratorische 1491
Abdomenübersichtsaufnahme 456
– Colitis ulcerosa 619
– Durchblutungsstörung, mesenteriale 613
– Ileus, paralytischer 627
– Megakolon
– – akutes 594
– – toxisches 620
– Pankreatitis, akute 628
– Pseudoobstruktion, intestinale 472
Abdominal aortic aneurysm s. Bauchaortenaneurysma
Abdominalkolik 1651
Abdominalorganerkrankung, Schmerzübertragung 440
Abdominalschmerzen 439ff
– bei Acarbose-Therapie 300f
– bei AIDS 512
– akute 439
– – Ursache, extraabdominelle 441
– bei älteren Menschen 1777
– Amöbenkolitis 1874f
– Candidämie 1816
– chronische 439
– – Ursache, ungeklärte 442
– Colitis ulcerosa 619
– Crohn-Krankheit 617
– Cronkhite-Canada-Syndrom 611
– Diagnostik 441
– Differentialdiagnose 441
– Divertikulitis 598
– Divertikulose 598
– Dünndarmlymphom 486
– Eisensalzvergiftung 2122
– nach endoskopisch-retrograder Cholangio-Pankreatikographie 454
– Entstehungsmechanismus 440
– entzündungsbedingte 439
– Fluconazol-bedingte 1772
– Flucytosin-bedingte 1771
– funktionelle, chronische 443
– Gelbfieber 1840
– Hakenwurmbefall 510
– Hohlorganerweiterung, akute 439
– bei infektiöser Endokarditis 1184
– ischämiebedingte 439
– Itraconazol-bedingte 1772f
– Katayama-Fieber 1878
– kolikartige 348
– Lokalisation 440
– Malaria 1872
– Malassimilation 569
– Megakolon, erworbenes 593
– Nahrungsmittelvergiftung 502
– Pankreaskarzinom 636, 638
– Pankreatitis, akute 626
– Pathophysiologie 439
– bei Peritonealdialyse 1428
– Peritonealkatheterinfektion 1804
– Peritonitis 654
– periumbilikale 500
– plötzliche 612
– Porphyrie, akute, intermittierende 348
– postprandiale 613
– psychogene 442
– Reizdarmsyndrom 475f
– rezidivierende 443
– – Hämoglobinurie, nächtliche, paroxysmale 857
– Rifampicin-bedingte 1761
– in den Rücken ausstrahlende 636
– Schistosomiasis 510
– Schwere 441
– Sichelzellanämie 844
– Sublimatvergiftung 2134
– Tuberlukose, gastrointestinale 505
– tumorbedingte 439
– Turcot-Syndrom 609
– Typhus 1818
– T-Zell-Lymphom, Enteropathie-assoziiertes 489
– Untersuchung, körperliche 441
– Vaskulitis 613
– Verner-Morrison-Syndrom 646
– Whipple-Krankheit 504
– Yersinienenterokolitis 498f
– Zwergbandwurmbefall 509
– Zytomegalievirus-Infektion 1789
Abdominalsepsis 1755
Abduzensparese 1933
– Borreliose 1947
Abetalipoproteinämie 331, 571
Abgase, Kombinationswirkung mit Allergenen 2056
Abgeschlagenheit 1619
Abhängigkeit (s. auch Sucht) 2071ff
– Amphetamin-Typ 2112
– disponierende Faktoren 2071
– Disposition 2073
– Entgiftungsphase 2077
– Entwicklungsphasen 2074f
– Entwöhnungsphase 2077
– Kokain-Typ 2126
– Komorbidität, psychiatrische 2072f
– Lösung 2075
– Motivationsphase 2077
– Nachsorgephase 2077
– Pathophysiologie 2072f
– physische 2071ff
– – Alkohol 2078
– Prognose 2076f
– psychische 2071ff
– Rückfall, Ursachenanalyse 2077
– Rückfallprophylaxe 2077
– sekundäre 2073
– Therapie 2075ff
Ablaufsonde, nasogastrale 2007
abl-Gen 884
Abort
– Cumarinderivat-bedingter 1280f
– drohender 117
– habitueller 254
– wiederholter
– – Antiphospholipid-Syndrom 1634
– – Lupus erythematodes, systemischer 1636f
Abscheidungsthrombus 54
Absorption 563
– intestinale 562
Abstoßung s. Transplantatabstoßung
Abszedierung bei Divertikulitis 598
Abszeß 1854
– anorektaler 595
– epiduraler s. Epiduralabszeß
– intraabdomineller 617
– ischiorektaler 595
– mediastinaler 1541
– pelvirektaler 595
– perianaler 505
– perianulärer 1124
– perirektaler 595
– perivalvulärer, Echokardiographie 1186
– pulmonaler s. Lungenabszeß
– subduraler 207, 1850
Abszeßbildung
– Crohn-Krankheit 617
– nach Gefäßprothesenimplantation 1800f
– Granulomatose, septische 483
– nach Granulozytopenie 1782f
– bei intravenösem Drogenkonsum 1794
Abszeßpunktion, CT-gesteuerte 1851
Abwehrmechanismus, körpereigener, Störung 1535
Abwehrspannung, abdominale 441, 654
– – Divertikulitis 598
Acamprosat 2081
Acarbose 300f, 321
– Dünndarmfunktionsstörung 572
– Kontraindikation 300f
– unerwünschte Wirkung 300f
Acceptable daily intake 2031, 2063
ACD s. Anämie bei chronischer Entzündung
Acebutolol, Schwangerschaft 1444
ACE s. auch Angiotensin-Conversionsenzym
ACE-Gen-Polymorphismus 1309
ACE-Hemmer 46, 320, 1070, 1079, 1081, 1209, 1309, 1449, 1451
– Herzinsuffizienz, akute 1085
– Alport-Syndrom 1364
– Blutdrucksenkung bei diabetischer Nephropathie 305
– Dosierung 1081
– Einfluß auf die Risikofaktoren des metabolischen Syndroms 320
– Hyponatriämie 384f
– Kaliumkonzentration im Serum 393, 395
– Kontraindikation 385, 1081, 1129
– myokardiales Pumpversagen 1117
– Myokardinfarkt, akuter 1114f
– nephrotisches Syndrom 1311
– Nierendurchblutung 1292
– Proteinurie 1403
– Schwangerschaft 1443
– Therapiebeginn 1080
– Unverträglichkeit 1080f
– Wirkung 1079
– – unerwünschte 1081
– Wirkungsmechanismus 1115
ACE-Hemmer-Diuretika-Kombination 1080
Acenocoumarol 1585
Acetaldehyd 545, 711f, 2078
Acetaldehyddehydrogenase 712
Acetazolamid 384
– Alkalose, metabolische 429
– Hyperphosphatämie, schwere 417
– Kombination mit Schleifendiuretikum 385
– phosphatausscheidender Effekt 413
Acetonitril, Zigarettenrauch 2058
Acetonurie 291
Acetorphan 447
Acetylcholin 2107
– Nierendurchblutung 1292
Acetylcystein 715, 717, 1493, 2107, 2131
– Bezoarauflösung 534
– Mukoviszidose 1500
β-Acetyldigoxin, Erhaltungsdosis 1082
Acetylen, Zigarettenrauch 2058
Acetylsalicylsäure 23, 51, 325, 447, 1951f
– Angina pectoris 1102, 1105
– Blutung, gastrointestinale 444
– Blutverlust im Stuhl 832
– Dosierung 1952
– Harnsäureausscheidung im Urin 1682
– Kontraindikation 23, 1930, 1952
– maximale Tagesdosis 1951
– Migräne 1930
– Myokardinfarkt 981, 1114f
– Nierenarterienstenose 46
– Polycythaemia vera rubra 891
– Rehabilitation, kardiale 1119
– Reye-Syndrom 724f
– bei Schlaganfallrisiko 1919
– Schwangerschaftshypertonie-Prophylaxe 1443
– Vorhofflimmern 1258
– unerwünschte Wirkung 23, 1930, 1952
– Verschlußkrankheit, arterielle 40
– – – zerebrale 308
Acetylsalicylsäureanreicherung im Nierenmark 1350
Acetylsalicylsäure-Asthma 1478
Acetylsalicylsäure-Hypersensitivität 1105
Acetylsalicylsäurevergiftung 2115
Achalasie 461ff
– Diagnostik 462
– Differentialdiagnose 462f
– Gespräch mit dem Patienten 463
– hypermotile 462
– Karzinomrisiko 524
– krikopharyngeale 466
– obere 466
– sekundäre 462
– Therapie 462f
– Thoraxübersichtsbild 462
Achillessehnenansatz, schmerzhafter
– – Arthritis, reaktive 1663
– – bei Enteropathie 1661
– – Psoriasisarthropathie 1659

– – Spondylitis ankylosans 1652, 1654f
Achillessehnenreflex, gestörter 1415, 1696
Achlorhydrie 539, 546
Achselbehaarung, fehlende
– – Hairless women 232
– – beim Mann 232
Achsenfehlstellung, gonarthrosebedingte 1675
Achsenstoßschmerz 1619, 1700
Aciclovir 492, 1535, 1767, 1910f
– Bioverfügbarkeit 1767
– Dosierung 1766
– Herpes
– – genitalis 1884
– – zoster 1862
– Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis 1850
– Herpesvireninfektion 1858, 1860
– bei Immunsuppression 939, 942f
– Indikation 1766f
– Prodrug 1768
– Varizellen 1861
– unerwünschte Wirkung 1767
Aciclovir-Ganciclovir-Kreuzresistenz 1768
Acipimox 320
Acithromycin 1527
Acquired
– immunodeficiency syndrome s. AIDS
– megacolon s. Megakolon, erworbenes
– megarectum s. Megakolon, erworbenes
– polycystic kidney disease s. Nierenerkrankung, zystische, erworbene
ACR-Klassifikationskriterien, Lupus erythematodes, systemischer 1633
Acrodermatitis
– atrophicans 1823
– – chronica 125
– enteropathica 1976
Acrolein 2057
Acromegaly s. Akromegalie
ACT (activated clotting time) 1424
ACTH 141, 190
– biologisch inaktives 286
ACTH-Aktivität, Diagnostik 197
ACTH-Kurztest 204
ACTH-Mangel, isolierter 155
ACTH-Sekretion 196
– ektope 200, 284
– – Bronchialkarzinom 1561
– – Nachweis 198, 286
– – Symptomatik s. Cushing-Syndrom
– – Therapie 200, 285
– – tumorbedingte 197, 285
– Messung 197
– Phäochromozytom 211
– Schwangerschaft 263
ACTH-Stimulationstest 247
ACTH-Test 206
ACTH-Zell-Adenom 147
Activated clotting time 1424
Acuminate wart s. Condylomata acuminata
Acute
– arterial occlusion s. Arterienverschluß, akuter
– blood loss anemia s. Blutungsanämie, akute
– glomerulonephritis s. Glomerulonephritis, akute
– heart failure s. Herzinsuffizienz, akute
– hepatic failure s. Leberversagen, akutes
– interstitial nephritis s. Nephritis, interstitielle, akute
– lymphoblastic leukemia s. Leukämie, akute, lymphatische
– megacolon s. Megakolon, akutes
– myelogenous leukemia s. Leukämie, akute, myeloische
– myocardial infarction s. Myokardinfarkt, akuter
– on chronic respiratory failure 2143
– pancreatitis s. Pankreatitis, akute
– renal failure s. Niereninsuffizienz, akute
– respiratory distress syndrome s. ARDS
ACV (assist-control ventilation) s. Ventilation, assistiert-kontrollierte
ADA (Adenosin-Desaminase) 480, 482
Adalat 464
Adams-Stokes-Anfall 1230
ADC (AIDS dementia complex) 1898
Addis-Count 1300f
Addison-Ausweis 204
Addison-Krankheit 190, 203ff
– Anämie 836
– Autoimmunsyndrom, polyglanduläres 281
– Differentialdiagnose 195
– Hyperkaliämie 394
– Therapie in der Schwangerschaft 205
Addison-Krise 202, 2165
– nach Langzeit-Steroidtherapie 621
– Therapie 205
Additionsalkalose 427
Additionsazidose 423f
Addressine, mukosale 478
Adduktorenkanal-Druckschmerz 99
Adduktorenkontraktur 1676f
Adenin-Phosphoribosyltransferase-Mangel 1357
Adenocarcinoma s. Adenokarzinom
Adenokarzinom
– bronchiales 1559f
– – Molekularbiologie 1560
– duktales, Pankreas 636
– duodenales 558f
– – Präkanzerose 553f
– gastrales 555
– – intestinaler Typ 539
– – bei Polypen 553
– gastrointestinales 1024
– intestinales 589
– kolorektales 601, 603
– metastasierendes, Differentialdiagnose 1574
– muzinöses, Pankreas 637
– ösophageales (s. auch Ösophaguskarzinom) 167, 175, 526, 530
– – Barrett-Ösophagus 523ff, 530
– – Endoskopie 530
– – Endosonographie 530
– – Präkanzerose 524
– – Prognose 530
– – Radiochemotherapie, präoperative 530
– – Röntgenuntersuchung 530
– – Stenteinlage 530
– – Symptomatik 530
– – Therapie 530
– – Tumorzerstörung 530
– Prostata s. Prostatakarzinom
– renales s. Nierenzellkarzinom
– schleimbildendes 655
– vesikales 1379
Adenom(e)
– flache, gastrale 553
– gastrointestinale, multiple 606
– hepatozelluläres 776
– – Behandlung 778
– – hormoninduziertes 718
– intestinales 589
– kolorektales 601ff
– – Carcinoma in situ 603
– – Epidemiologie 602
– – Karzinomentwicklung 602f
– – Karzinomrisiko 602
– – Kontrolluntersuchung, posttherapeutische 603
– – multiples 608
– – neoplastische Veränderungen 602
– – Operationsindikation 603
– – Schlingenabtragung 603
– – Screening 602
– – Vorzugslokalisation 603
– nephrogenes 1379
– parathyreoidales 267f
– – MEN-I-Syndrom 276
– villöses, kolorektales 602
Adenoma sebaceum 1360, 1366
Adenomatous-polyposis-coli-Gen s. APC-Gen
Adenom-Karzinom-Sequenz 554, 606
– Genomalteration 602
Adenomkrankheit 602
Adenomyomatose der Gallenblase 806
Adenosin 5
– Nierendurchblutung 1292
Adenosin-Belastung
– Angina pectoris 1101
– Myokard-Perfusionsszintigraphie 1059, 1101
Adenosin-Desaminase-Mangel 480, 482
Adenosinmonophosphat, zyklisches, thrombozytäres 957
Adenosintriphosphat 1245
Adenosintriphosphatase, Thermoregulation 2032
Adenosin nucleotid translocator 1191
Adenoviren 1830f
– im Stuhl 511
Adenovireninfektion
– intestinale 511
– posttransplantäre 1789
Aderhautmelanom 1014
Aderlaßbehandlung 764, 889, 891, 1589
– bei chronischer hepatischer Porphyrie 347
– Eisenmangel 891
ADH s. Alkoholdehydrogenase; s. auch Antidiuretisches Hormon
Adhäsionsmoleküle 478, 1475
– Asthma bronchiale 1477
– interzelluläre 1477
– auf Leukozyten 1477
Adhäsionsproteine 1348
ADH-Rezeptor, tubulärer 1294
ADH-Rezeptoren-Defekt 143
ADH-Sekretion
– ektope 145, 284, 286f
– inadäquate (s. auch Bartter-Syndrom) 143, 145f, 286f, 379, 381
– – Alkalose 428
– – Bewußtseinsstörung 2165
– – Chloridkonzentration im Urin 428
– – Differentialdiagnose 146
– – Diuretikatherapie 385
– – Hypokaliämie 391f
– – medikamentenbedingte 381
– – paraneoplastische 381, 1561
– – Therapie 429
– – Urinosmolalität 1303
Adipositas (s. auch Übergewicht) 147, 334ff, 1986ff
– abdominelle 316, 1987
– Anamnese 337
– androide 251, 2000
– Atemwegserkrankung 337
– Bardet-Biedl-Syndrom 1361
– Behandlungsindikation 1987
– Behandlungsziel 1987
– Bewegungsapparaterkrankung 337
– Bewegungstherapie 1987
– Chromosomenstörung 338f
– Definition 334
– Diagnostik 337f, 1987
– Differentialdiagnose 338f
– Dysbetalipoproteinämie 328
– bei endokriner Erkrankung 338
– Epidemiologie 334f
– Ernährungsanamnese 337f
– Ernährungstherapie 339, 1987
– Ernährungsweise 336f
– Familienanamnese 337
– Gallensteinbildung 2007
– gastrointestinale Erkrankung 337
– Gesundheitsrisiken 337
– Gesundheitsstörung 334
– Herz-Kreislauf-Erkrankung 337
– Hodenfunktionsstörung 237
– hüftbetonte 1987
– Insulinwirkungsstörung 316
– Karzinogenese 2008
– Karzinomrisiko 337
– Laboruntersuchungen 338
– Lebenserwartung 1987
– Leberverfettung 723
– Leidensdruck, psychosozialer 1987
– metabolisches Syndrom 316
– morbide
– – Lungenfunktionseinschränkung 337
– – Therapie, chirurgische 341
– Ovarialinsuffizienz 247
– Pathophysiologie 336
– Patientenschulung 339
– PCO-Syndrom 251
– permagna 1601
– Physiologie 335
– Prädisposition, genetische 334, 336
– Prävalenz 335
– Prognose 341
– Reflux, gastroösophagealer 520
– Rezidivprophylaxe 1987
– Risikofaktoren, kardiovaskuläre 334
– Rückfallprophylaxe 341
– Schweregrad 337
– Schweregrade 334
– sekundäre 334, 338
– soziokultureller Status 336f
– stammbetonte 317, 334, 337f
– Stoffwechselerkrankung 317, 337
– Therapie (s. auch Körpergewichtsreduktion) 98ff, 334, 338ff
– Tumor, östrogenabhängiger 337
– Untersuchung, klinische 338
– Verhaltenstherapie 1988
Adiuretin s. ADH; s. Antidiuretisches Hormon
ADI-Wert 2063
Adnexe, männliche 1382
Adnexitis 1882
Adofovir 1910
ADP 956
ADP-Freisetzung, thrombozytäre, verminderte 956f
ADPKD (autosomal dominant polycystic disease) s. Zystennierenerkrankung, autosomal dominante
Adrenal cortical tumor s. Nebennierenrindenkarzinom
Adrenal tumor s. Nebennierentumor
Adrenalektomie 193, 214
– Anämie 836
– bilaterale 200
Adrenalin 210, 956, 1086, 2168
– Herzstillstand, akuter 2168
– Lungenembolie 1586f
– Schock, anaphylaktische 2159, 2168
– Wirkung 2168
– – unerwünschte 1086
Adrenalin-Infusion 2168
Adrenalintest 1631
Adrenalitis
- nekrotisierende 203
– Zytomegalievirus-Infektion 1837
Adrenerges Syndrom 2099
Adrenocortical insufficiency s. Nebennierenrindeninsuffizienz
Adrenogenital syndrome s. Adrenogenitales Syndrom
Adrenogenitales Syndrom 190, 206f
– – adultes 250
– – mit Androgenüberproduktion 206
– – Diagnostikindikation 206
– – fetales, Diagnostik 266
– – Neugeborenes 206
Adrenokortikotropes Hormon s. ACTH
β-Adrenorezeptor-Blocker s. Betablocker
Adrenorezeptoren, Verteilung 1084
β_3-Adrenorezeptor-Mutation 316
Adriamycin
– Bronchialkarzinom, kleinzelliges 1567
– Osteosarkombehandlung 1013
– Weichteilsarkom-Behandlung 1011
Adriamycin-Kardiomyopathie 1210f
Adsorbentien 447, 2008
Adult respiratory distress syndrome s. ARDS
Advanced glycosylation endproducts s. AGE-Proteine
Adventitia, koronare, IVUS-Bild 1051
Adynamie
– der Beine 39
– Hypokaliämie 389
– Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz 154
– Krise, thyreotoxische 178
– Mineralstoffmangel 1975
– Sprue 578
– Ursache 1549
Aedes aegypti 1729, 1840
Aerobier 1744f
Aeromonas 500
Aerosol 2053
– saures 2053
Aerosolgenerator 1484
Aerosoltherapie 1484

Affektive Störung 2072f
– – alkoholbedingte 2080
– – depressiv-paranoide 333
– – bei Kokaingebrauch 2091
Affektregulation 2074
Affen-B-Virus 1858
Afferent loop Syndrome 535
Afferenzen, nozizeptive, stumme 1950
Afibrinogenämie 961
Afipia felis 1827
Aflatoxin, Ösophaguskarzinomrisiko 526
Aflatoxin B 779
Aflatoxine 2008
AFP s. α-Fetoprotein
Afrikanische Trypanosomiasis s. Trypanosomiasis, afrikanische
Afterdepolarization 1228
Afterload matching 1074
Agammaglobulinämie
– kongenitale 480
– – X-chromosomale 482, 1785
– schweizerischer Typ 898
Aganglionose, Darmsegment 592
Agaricus muscarius 2094
A-Gastritis s. Gastritis, chronisch atrophische
AGE-Proteine 59, 303, 1332, 1402f
Aggressionshemmung 1264
Aggressivität
– Designerdrogenvergiftung 2121
– Kokainvergiftung 2126
Agitiertheit 2121
Agnogenic myeloid metaplasia s. Myelofibrose, idiopathische
Agoraphobie 1940
Agranulozytose 1951
– akute, medikamentenbedingte 852
– Candidiasis, disseminierte 1782
– Chemotherapie-indizierte 1782, 1812f
– Felty-Syndrom 1631
AGS s. Adrenogenitales Syndrom
AGS-Krise 206
Ahnemüller-Grunddiätsystem 1982
AI s. Aortenklappeninsuffizienz
AIDS 483, 898, 1888ff, 1897
– Adrenalitis 203, 1837
– Angiomatose, bazilläre 1827
– B-Zell-Lymphom 1862f
– Candida-Infektion 1907
– CD4⁺-Lymphozyten-Zahl 1890f
– Definition 1889
– Diagnose 1889
– Diarrhoe 511
– – Differentialdiagnose 1904
– Ernährung 2010, 2022
– Gastrointestinaltrakterkrankung 1900
– Gelenkerkrankung 1901
– Giardia-lamblia-Infektion 506
– Hämopoeseveränderung 1900
– Hauterkrankung 1899
– Hautläsionen, ulzerierende 1910f
– Herpes-simplex-Virus-Infektion 1910f
– Herzerkrankung 1901
– Infektiosität 1889
– Kaposi-Sarkom, gastrales 558
– Kryptokokkeninfektion 1908
– Kryptokokkose, ösophagogastrale 506
– Lungenerkrankung 1898
– Mangelernährung 2010
– Mykobakteriose, atypische 1906
– neurologische Erkrankung 1898
– Nierenerkrankung 1901
– Non-Hodgkin-Lymphom, malignes 485
– Pneumocystis-carinii-Pneumonie s. Pneumocystis-carinii-Pneumonie
– Prognose 1888
– Protozoeninfektion 512, 1903f
– Raumforderung, intrazerebrale 1903
– Säugling 1894f
– Schwangerschaft 1894
– Strongyloidiasis 510f
– Therapie, antiretrovirale 1912
– Thyreoiditis 185
– Toxoplasmose-Enzephalitis 1829
– Tuberkulose 1904
– – Primärprophylaxe 1905
– Varizella-Zoster-Virus-Infektion 1910f
– Virusinfektion, intestinale 512
– Vorbeugungsmaßnahmen 1890f
– Wissensstand des Patienten 1896
– Zytomegalievirus-Infektion, 1909
– – ösophageale 492
– Zytomegalievirus-Kolitis 512
– Zytomegalievirus-Meningoenzephalitis, Prognose 1850f
– Zytomegalievirus-Reaktivierung 1838
AIDS dementia complex 1898
AIDS-Cholangiopathie 1900
AIDS-definierende Erkrankungen 1897, 1889f, 1907
– – gastrointestinale 511
AIDS-Enteropathie 513, 1900
AIDS-related dementia 1898
AIHA s. Anämie, autoimmunhämolytische
AIP s. Porphyrie, akute, intermittierende
Airway pressure release ventilation 2150
Ajmalin 1245
Akanthozyten 828, 1299
– Abetalipoproteinämie 332
– Pyruvatkinasemangel 843
– im Urin 1297, 1306, 1363
Akanthozytose 827, 842
Akanthozyturie 1299
Akkommodationsstörung nach Insulintherapieeinleitung 298
Akne
– adrenogenitales Syndrom 206
– Beurteilungskriterien 250
– bei der Frau 250
– SAPHO-Syndrom 1665
Akrenwachstum 148f
Akrodermatitis atrophicans 1824
Akromegalie 146ff, 648f
– Ätiologie 148
– Bestrahlung 149
– Diagnostik 148f
– GRFom 648f
– Hyperphosphatämie 415
– Komplikation 148f
– operatives Vorgehen 149
– paraneoplastische 283, 286f
– Therapie 149f
Akromegaloid 148
Akromioklavikulargelenkarthritis 1667
Akroosteolyse 271
Akropathie, Hyperthyreose 173
Akrozyanose 15, 839
Aktin-Myosin-Komplexe, myokardiale 1071
Aktinomyzeten 503
Aktionspotential 1226
Aktivität
– fibrinolytische, im Plasma 977
– körperliche, Energiebedarf 1980f
– – bei Hypertriglyzeridämie 327
– – Insulinbedarf 297
– – bei Obstipation 2003
– – peak bone mass 351
– – Steigerung 340
– – Typ-2-Diabetiker 299f
Aktivkohle 2104f
– Anwendung, kontrollierte Bedingungen 2105
– Kontraindikation 2105
Akupunktur 1487
– Schmerztherapie 1954f
Akutdiagnostik, mikrobiologische 940
Akut-Phase-Proteine 966f
– Anämie bei chronischer Entzündung 834
– Angina pectoris, instabile 1104
– Arthritis, rheumatoide 1326, 1623
– Leberentzündung, chronische 765
– Polymyalgia rheumatica 1644
– rheumatisches Fieber 1188f
– Sepsis 1808
– von-Willebrand-Faktor 966f
δ-ALA s. δ-Aminolävulinsäure
AL-Amyloidose 725, 928f, 1327ff
– multiples Myelom 926f
– Pathogenese 1329
– primäre 1329
Alanin-Aminotransferase 677, 1789
– Hepatitis D 696
– Ikterus 787
– Mononucleosis infectiosa 1836
– Zytomegalievirus-Infektion 1789
– Zytomegalievirus-Mononukleose 1838
Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase-Defekt 1357
Albendazol 728, 1773, 1904
Albendazolresorption 1773
Albright-Syndrom 273
Albumin
– Bilirubinbindung 661
– – verminderte 664
– Kalziumbindung 401
– Kupferbindung 764
Albuminausscheidung im Urin (s. auch Albuminurie) 305, 318f, 1301
– – Diabetes mellitus 1332
Albumin-Bilirubin-Komplex 661
Albumin-Fettsäure-Komplex 1969
Albuminkonzentration im Serum 1996
– – chronisch-entzündliche Darmkrankheit 2002
– – Mangelernährung 1405
– – verminderte 664, 1984, 2014f
Albuminmangel, Hypokalzämie 629
Albuminsynthese, gesteigerte, bei Peritonealdialyse 1429
Albuminurie (s. auch Albuminausscheidung im Urin) 1291, 1301
– Antihypertensivaeinfluß 320
– Gelbfieber 1840
– Nephropathie, diabetische 58, 305, 307, 1331
– Nephrosklerose, sekundär maligne 1340
– pathologische 305
Alcoholic
– cirrhosis s. Leberzirrhose, alkoholische
– fatty liver s. Fettleber, alkoholische
– hepatitis s. Fettleberhepatitis, alkoholische
– liver disease s. Leberschädigung, alkoholbedingte
Aldolase 1640
Aldose-Reduktase 1332
Aldose-Reduktase-Inhibition 1332, 1946f
Aldosteron 376, 380f, 1073, 1293f
– Funktion 190f
Aldosteronantagonist 193, 392f, 1294
Aldosteronbestimmung 193
– 24h-Urin 192
– Serum 192
Aldosteronbildung, vermehrte 748
Aldosterondefizit, Symptome 203
Aldosteronismus, primärer, Hypertonie, arterielle 1455
Aldosteronkonzentration im Plasma, Kaliumausscheidung 389
Aldosteronmangel 381
– Hyperkaliämie 394
Aldosteronproduktion
– paraneoplastische 191
– Regulation 194
– verminderte 206
Aldosteronsekretion
– Schwangerschaft 264
– Stimulation 377
Aldosteronsynthese 190f
Aldosteronsynthetase 191
Aldosteronsynthetaseexpression, aberrante 191
Aldosteronüberproduktion 190, 193
Alendronat 359, 362
Alexie 1918
Alfentanilvergiftung 2131
Algeninfektion, gastrointestinale 507
Aliasing-Phänomen 1048
ALIP (atypical localization of immature precursors) 860
Alkalische-Phosphatase-anti-alkalische-Phosphatase-Methode 820
Alkalisubstitution, orale 427
Alkalose 419
– Anionenlücke im Serum 424
– Hypokaliämie 390, 419, 428
– hypokaliämische 428, 737
– – Bartter-Syndrom 1361, 1368
– – Cushing-Syndrom 197
– – Therapie 393
– Kaliumverschiebung, transzelluläre 388f
– Kalzium, ionisiertes 419
– metabolische 427ff
– – Ammoniaktoxizität 744
– – Ätiologie 427
– – Bartter-Syndrom 194
– – Basenüberschuß 420
– – Conn-Syndrom 192
– – Definition 427
– – Hyperaldosteronismus, primärer 191
– – Hyperkalzämie 409
– – hypokaliämische 428
– – Kompensation 421, 428
– – Leberzirrhose 735
– – Meßgrößen 427
– – Milch-Alkali-Syndrom 407
– – Mukoviszidose 1498
– – natriumchloridresistente 428
– – natriumchloridsensitive 428
– – Pathophysiologie 421, 428
– – Therapie 429
– Mineralokortikoid-induzierte 428
– respiratorische 419, 422f
– – akute, Kompensation 421
– – Asthma bronchiale 1481
– – chronische 423
– – – Hypokaliämie 423
– – – Kompensation 421
– – Definition 422
– – Höhenaufenthalt 2038
– – Hypophosphatämie 412f
– – Kompensation 423
– – kompensierte 2143
– – Leberversagen, akutes 773
– – Meßgrößen 422
– – Mukoviszidose 1498
– – Pathophysiologie 423
– – Therapie 423
– Tetanieschwelle 404
Alkaptonurie 342
– Diagnostik 342
Alkohol 1977
– Brennwert 300
– Diabetes mellitus 1992f
– Einfluß
– – auf die Plasmatriglyzeridkonzentration 1989
– – auf die renale Harnsäuresekretion 1994
– Hypertonie, arterielle 1993
– Interaktion mit Medikamenten 1942f
– Karzinogenese 2008
– Plasmakonzentration 2111
– Toleranzentwicklung 2079
– Wirkung
– – koronarprotektive 1977
– – auf den Stoffwechsel 1977
– ZNS-Wirkung 2111
Alkoholabbau 711, 1977
Alkoholabhängigkeit (s. auch Alkoholabusus) 715, 2071, 2077ff
– Anamnese 2078f
– Diagnostik 2078f
– disponierender Faktor 2072f
– Disposition, genetische 2073
– Entwöhnung 2077, 2080
– Epidemiologie 2077f
– klinisches Bild 2078
– Komplikation 2077
– Laboruntersuchungen 2079
– neuropsychologische Defizite 2080
– physische 2078
– Prognose 2081
– Psychotherapie 2080
– Rückfallprophylaxe 2077, 2080f
– Selbstmordrate 2080
– Therapie 2080
– Todesfallrate 2081
– Verleugnungstendenz 2078f
– Verstärkung, negative 2078
– Zwillings-Studie 2073
Alkoholabstinenz 1941, 1943
– bei Leberzirrhose 715
– bei schlafbezogener Atmungsstörung 1578
Alkoholabusus (s. auch Alkoholabhängigkeit) 1924
– Dysfunktion, erektile 242
– Herzschädigung 1210
– Hypogonadismus 238

– Leberzirrhose 734
– bei Ösophagusvarizen 740
– Pankreaskarzinom 636
– Pankreatitis 625, 631
Alkoholbeschränkung 320f
– bei Hypertriglyzeridämie 1989
Alkoholdehydrogenase 711f, 1977
– Helicobacter pylori 545
Alkoholdehydrogenase-Hemmung 2107
Alkoholdehydrogenase-Störung, angeborene 2073
Alkoholembryopathie 2077
Alkoholentzug 397
– Symptome 1942, 2099
Alkoholentzugsdelir 1941f, 2079, 2115
– Therapie 1942
Alkoholexzeß 2078f
Alkoholfolgekrankheit 2077ff
– neurologische 1941ff
– psychische 2080
Alkoholgebrauch, schädlicher 2077
Alkoholgehalt in Getränken 1977
Alkoholgenuß, Einfluß auf den Triglyzeridspiegel 327
Alkoholhalluzinose 1941f, 2080
Alkoholintoleranz 2079
Alkoholintoxikation 2077, 2100, 2103
– akute 1941
– akzidentelle, potentiell tödliche 2107
– Differentialdiagnose 2111, 2166
– psychiatrische Sicht 2107
– toxikologische Sicht 2107
Alkoholismus s. auch Alkoholabhängigkeit; s. auch Alkoholabusus
– Eisenspeicherung, hepatozytäre 763
– Anämie 827, 836f
– chronischer 1941, 1977
– – Enzephalopathie s. Wernicke-Enzephalopathie
– – Epilepsie 1944
– – Folgekrankheit, neurologische 1941ff
– – Hirnischämierisiko 1918
– – Hirnrindenatrophie 1943
– – Hyperlipoproteinämie 329
– – Hypokaliämie 390
– – Hypophosphatämie 412
– – Kleinhirnschädigung 1943
– – Magnesiummangel 397f
– – Myopathie 1944
– – Polyneuropathie 1943
– – Psychose 1943
– – Subarachnoidalblutung 1924
– Infektion 1793
– Meningitis, tuberkulöse 1847
– Pneumokokkeninfektion, systemische 1847
Alkoholkarenz 711, 713, 2007
– bei Fettleber 724
– bei Hypertriglyzeridämie 327
– Ketoazidose 426
Alkoholkonsum 711, 1269
– chronischer 711
– – Leberzirrhoserate 712
– – Marker 676
– entwicklungsphysiologische Sicht 2073
– Gicht 1993
– Harnsteinbildung 1357
– HDL-Spiegel 331
– Hypertonierisiko 1448
– Kontrollverlust 2078f
– morgendlicher 2079
– Ösophaguskarzinomrisiko 526
– Porphyrie, hepatische, chronische 347
– Rektumkarzinom 2004f
– Schlafapnoe, obstruktive 1578
– Schwangerschaft 2077
– soziokulturelle Bedingungen, 2074
– Typ-1-Diabetiker 299f
Alkoholkranke, behandlungsbedürftige 711
Alkoholkrankheit 2077ff
– Anamnese 2078f
– chronische Phase 2079
– Diagnostik 2078ff
– fortgeschrittene 1943
– klinisches Bild 2078
– Komorbidität, psychiatrische 2073
– Komplikation, medizinische 2079
– kritische Phase 2079
– Lebenserwartung 2081
– Organmanifestationen, extrahepatische 715
– Pneumonie, ambulant erworbene 1521
– Pneumonieletalität 1523
– Prodromalphase 2079
– Prognose 2081
– Stadieneinteilung 2077
– voralkoholische Phase 2079
Alkoholmelancholie 2080
Alkoholmißbrauch s. Alkoholabusus
Alkoholparanoia 2080
Alkoholrausch, prolongierter 2079
Alkoholresorption 1977
Alkoholsensibilisierende Substanzen 1941
Alkoholserumspiegel 1941
Alkoholstoffwechsel 712
Alkoholtoleranz
– pharmakodynamische 2072f
– verminderte 1942
Alkoholtrinkmenge, kumulative 1943
Alkoholunverträglichkeit 2073
Alkoholverlangen, Dämpfung 2080
Alkoholwirkung
– lebertoxische 711
– neurophysiologische 2078
– Pathophysiologie 2078f
– Physiologie 2078
– psychotrope 2077f
Alkylanzien, CLL-Therapie 924
Alkylphosphat
– Antidot 2107, 2108
Alkylphosphatvergiftung 2099
– Cholinesterasehemmer, irreversibler 2112
– Differentialdiagnose 2112, 2120
ALL s. Leukämie, akute, lymphatische
Allergen(e) 1477, 2013
– chemisches, Exposition, berufsbedingte 1479
– inhalatives 1473, 1477, 2055
– Kombinationswirkung 2056
– – mit Abgasen 2056
– pflanzliches, Exposition, berufsbedingte 1479
Allergenbelastung 1473
Allergenempfindlichkeit, bronchiale 2050
Allergenexposition, berufsbedingte 1479
Allergen-IgE-Antikörper-Reaktion 2013
Allergeninhalation 1477
Allergenprovokation, inhalative 1470
Allergen-Suchkost 2012
Allergie 2012
– gastrointestinal vermittelte 584
– gastrointestinale 2012
– – Provokationstest 585
– genetische Faktoren 1474
– Prävention 2013
– Zytokine 1475
Allergische Reaktion
– – bei Insulintherapie 298
– – Itraconazol-bedingte 1772f
– – Zytokineinfluß 1475
Allergische Reaktionstypen 585
Allergoprint 1477
Allodynie 1949
Allopurinol 345f, 864, 985, 1328
– CML-Therapie 887
– Medikamentenwechselwirkung 985
– Polycythaemia vera rubra 891
Alltagstätigkeiten
– Arthrose 1670f
– Hüftgelenkarthrose 1676f
– Vertebralsyndrom 1697
– – im Alter 1701
All-trans-Retinsäure 866f, 870
Alopecia diffusa areolaris 1883
Alopezie
– androgenetische 244
– Cronkhite-Canada-Syndrom 611
– diffuse 1632f
– Graft-versus-host-disease, chronische 951
– Mischkollagenose 1642
– östrogenopenische 248
– Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II 363
ALP s. Leukozytenphosphatase, alkalische
Alphalipoproteinämie 331
Alphastrahlung, natürliche 2040
Alphateilchen 2039
– Äquivalentdosis 2040
Alpha-Trinker 2078
ALP-Index 819, 890
– Myelofibrose, idiopathische 894
Alport syndrome s. Alport-Syndrom
Alport-Genträger(in) 1362
Alport-Syndrom 1359, 1362f
– adultes 1362
– Aufbau der glomerulären Basalmembran 1363
– Diagnostik 1359, 1363
– Differentialdiagnose 1364
– Erbgang 1362, 1364
– Gendiagnostik 1363
– Genort 1359, 1363
– Glomerulosklerose 1363
– mit Granulozyten-Einschlußkörperchen 1362
– juveniles 1362
– mit Leiomyomatose 1359, 1362
– mit Makrothrombozytopenie 1362
– Mutationen 1363
– Nierenbiopsie 1362f
– Nierenhistologie 1362
– Nierentransplantation 1364
– Penetranzmerkmal 1362
– Progredienzfaktoren 1362
– Symptome 1359, 1363
– Therapie 1359, 1364
– Verlauf 1362
Alprostadil 308
δ-ALS s. δ-Aminolävulinsäure
ALT s. Alanin-Aminotransferase
Alteplase 979ff
Altern 7
Alternans
– elektrischer 1197, 1202f
– respiratorischer 1491
Altershaut 2038
Altershypothyreose 169f
Alterungsprozeß 1775
– Knochenstoffwechsel 352
Aluminium, Trinkwasser 2043
Aluminiumabsorption, gastrointestinale 1415
Aluminiumakkumulation 1413, 1415
Aluminium-Enzephalopathie 1415
Aluminiumhydroxid 417
Aluminiumintoxikation
– Anämie 1409
– chronische 1411
Aluminiumkonzentration im Serum, Dialysepatient 1413, 1415
Aluminiumosteopathie 271, 1411ff
Aluminiumüberdosierung 417
Alveolar proteinosis s. Alveolarproteinose
Alveolardifferenzierungsstörung 1502
Alveolardruck 1469
Alveolarmakrophagen 945, 1521
– Mykobakterien-Phagozytose 1545
Alveolarproteinose 1506, 1509
Alveolarschaden, diffuser 1506
Alveolarzellkarzinom 1507
Alveolenschädigung, sauerstoffbedingte 1514
Alveolitis 1317, 1507
– eosinophile 1508
– exogen-allergische 1507
– – berufsbedingte 1507
– – Diagnostik 1507
– – – immunologische 1471
– – Gebäude-assoziierte 2057
– – Häufigkeit 1505
– fibrosierende 1640f
– interstitielle 1640
– lymphozytäre 1512
– – medikamenteninduzierte 1514
– neutrophile 1507f
– Paraquat-bedingte 2132
Alzheimer-Krankheit 1923
Amanita muscaria 2094
Amanita phalloides intoxication s. Knollenblätterpilzvergiftung
Amanita poisoning s. Knollenblätterpilzvergiftung
Amanitin 720
– Antidot 2108
Amantadin 1769
– Influenza-Pneumonie 1834f
Amatoxin 720, 2125
Amaurose s. auch Amaurosis; s. auch Erblindung
– Gangliosidose 332
– Ischämie, vertebrobasiläre 1918
Amaurosis fugax 47, 49, 51
– – Arteriitis temporalis 69
Amebiasis s. Amöbiasis
Ameisensäure 2052
Amenorrhoe 246, 569
– Anorexia nervosa 2016
– Behandlung 248
– Cushing-Syndrom 197
– Hyperprolaktinämie 151
– Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz 154
– Leberzirrhose 735
– MEN-I-Syndrom 276
– Opiat-bedingte 2083
– PCO-Syndrom 251
– primäre 234, 246
– Prolaktinom 150
– sekundäre 246, 766
– Wilson-Krankheit 766
Amerikanische Trypanosomiasis s. Trypanosomiasis, amerikanische
Amezinium 93
Amikacin 1501, 1758, 1765, 1906f
– Tuberkulose 1906
Amikacin-Sulfonamid-Kombination 1764
Amilorid 384, 393, 1293f
– Dosierung 1081
– Kaliumanstieg 395
– Mukoviszidose 1500
Amine 554
– biogene, Phäochromozytom 211
Aminoazidurie, tubuläre 1300f
Aminobisphosphonate 359
ε-Aminocapronsäure 978f
4-Aminodiphenyl, Zigarettenrauch 2058
Aminoglutethimid 996
Aminoglykosid 941, 1758, 1939
– Dosierung 1758
– Hypomagnesiämie 397
– Kaliumverlust 390f
– Kombinationstherapie 1758f
– Nephrotoxizität 1759
– Ototoxizität 1759, 1939
– schwer resorbierbare 746
– Wirkung 1758f
– – unerwünschte 1759
Aminoglykosid-Ampicillin-Kombination bei Listeriose 1820f
Aminoglykosid-Betalaktam-Kombination bei Sepsis 1809
Aminoglykosid-Betalaktam-Synergismus 1758
Aminoglykosidkombination 1754f
Aminoglykosid/Pseudomonas-Betalaktam-Kombination 1758
Aminoglykosidresistenz 1758f
Aminoguanidin 1332
δ-Aminolävulinsäure 348, 1566
δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase 348
– Hemmung, bleibedingte 2055
δ-Aminolävulinsäure-Synthase 349
Aminomethylbenzoesäure 978f
Aminopenicillin 1754f
– Endokarditisprophylaxe 1737
– Listeriose 1819
– Pseudomonaden-wirksames 2160
Aminopenicillin/Betalaktamase-Inhibitor-Kombination 1527, 1757
– Aspirationspneumonie 1543
– Pneumonie, ambulant erworbene 1527
Aminopyrin-Atemtest 678, 736
5-Aminosalicylsäure 619, 621
– Nephritis, interstitielle, akute 1349
– Wirkungsweise 621
Aminosäuren 564, 1962
– aromatische 744
– Ernährung, künstliche 2019, 2022

– essentielle 1963, 1965, 2020
– – Mangel 1966
– Physiologie 1966
– verzweigtkettige 744, 2006
Aminosäurenrückresorption, tubuläre 1291
Aminosäurenstoffwechsel 1966
Aminosäurentransport, carriervermittelter 1292
Aminosäurestoffwechselstörung 342f
Aminosäuretransporter, dibasischer 1368
Amiodaron 1082, 1209, 1245
– Einfluß auf die Digitalisglykosid-Clearance 1082
– hypertrophische Kardiomyopathie 1216f
– unerwünschte Wirkung 1209, 1245
Amitriptylin 1702, 1952f
– Kontraindikation 1952
– unerwünschte Wirkung 1952
Amitriptylinoxid 1952f
– Kontraindikation 1952
– unerwünschte Wirkung 1952
AML s. Leukämie, akute, myeloische
AMLA (antimyolemmale Antikörper) 1192
Ammoniak 743, 1296, 1965
– Grenzwerte 2064
– Luftbelastung 2051
– Zigarettenrauch 2058
Ammoniakkonzentration im Serum 677, 735
– – Leberzirrhose 737
Ammoniogenese 1295
Ammoniumchlorid 545
Ammoniumionenausscheidung 1296
– renale, Anionenlücke 425
– verminderte 412
Ammoniumkonzentration im Urin 425
Ammoniumnitrat-Aerosol 2053
Ammoniumproduktion, tubuläre, verminderte 1404
Ammoniumsynthese 1296
Amnesie
– Alkoholintoxikation 1941
– Rausch, pathologischer 1942
Amöben 1874ff
– Nachweis im Stuhl 1875f
Amöbenabszeß 726
Amöbeninfektion, invasive 1868
Amöbenkolitis 1874ff
– chronische 1875
– fulminante 1874f
Amöben-Leberabszeß 726, 1875f
– Differentialdiagnose 1876
– Ruptur 726
– Sonographie 726f
– Therapie 1773, 1876
Amöben-Lungenabszeß 1875
Amöbenruhr s. Amöbiasis
Amöbenträger 1874
Amöbiasis 507, 726, 1773, 1874ff
– Antikörpernachweis 1875f
– Diagnose 1875
– Differentialdiagnose 1876
– extraintestinale 1773, 1875
– intestinale 1874ff
– – chronische 726, 1875
– – Therapie 1876
– kutane 1875
– Letalität 491
– Morbidität 491
– Therapie 1773, 1876
Amöbom 1875f
Amoebiasis s. Amöbiasis
Amotivations-Syndrom 2088f
Amoxicillin 1754f
– Borrelien-Myokarditis 1194
– Dosierung 1755
– Endokarditisprophylaxe 1180, 1187
– Exanthem 1864
– Gelenkprothese, infizierte 1806
– Helicobacter-pylori-Eradikation 549f
– Indikation 1755
– Lyme-Borreliose 1824f
– Zystitis 1345
Amoxicillin-Clavulansäure-Kombination 1501, 1757f
– ambulant erworbene Pneumonie 1527
– Peritonitis 654f
– – bakterielle, spontane 754
AMP, zyklisches, im Urin erhöhtes 408
Amphetaminabhängigkeit 2092f
Amphetaminderivate 2121
Amphetamine 2072f, 2092
– Hypertonie, pulmonale, primäre 1588
– Indikation 2092
– Symptome nach dem Absetzen 2093
– Toleranzentwicklung 2092f, 2112
– Wirkmechanismus 2092
– Wirkung 2092
Amphetaminpsychose 2093
Amphetaminvergiftung 2093, 2099, 2112
– Differentialdiagnose 2112
Amphotericin B 491, 506, 727, 1770ff, 1815ff, 1908
– Dosierung 1771
– Fieber unklarer Genese 941
– Indikation 1770f
– Kaliumverlust 390
– Leishmaniose 1877
– lipidkomplexiertes 1770
– liposomal verpacktes 1770
– Lungeninfiltrat, antibiotikaresistentes 942f
– Pilzpneumonie 1538
– Prophylaxe bei Immunsuppression 939
– Wirkung 1770
– – unerwünschte 1770f, 1908
Amphotericin-B-Flucytosin-Kombination 1770, 1816
Amphotericin-B-Infusion
– bei febriler Neutrozytopenie 1782
– Prämedikation 1771
Amphotericin-Suspension, Prophylaxe bei intensiver Chemotherapie 938
Ampicillin 1754f
– Endokarditisprophylaxe 1187
– Listeriose 1820
Ampicillin-Aminoglykosid-Kombination bei Listeriose 1820f
Ampicillin-Sulbactam-Kombination 1757
– bei nosokomialer Pneumonie 1532
Amplifikationsmethode 1748
Ampullektonie 804
Amputation
– Diabetes mellitus 62, 1792
– bei Gasbrand 1856
– Osteosarkom 1013
– Phlegmasia coerulea dolens 116
– Thrombangiitis obliterans 63, 66
– Weichteilsarkom 1010f
Amputationsrate, Diabetiker 58
Amrinon 1086
Amylase 564
Amylaseaktivität im Serum
– – bei chronischer Niereninsuffizienz 1414
– – erhöhte
– – – Pleurapunktat 1600
– – – Ursachen 628
– – falsch-niedrige 627
– – Pankreatitis, akute 625, 627
Amyloid, atriales, isoliertes 1329
Amyloidablagerung, multiples Myelom 926f
Amyloid-L-Proteine 725
Amyloidnachweis 1330
Amyloidose 1328ff
– Ätiologie 725, 1329
– Crohn-Krankheit 617
– Diagnostik 928f, 1330
– dialyseassoziierte 1329
– Differentialdiagnose 1643
– Dünndarmbeteiligung 471
– familiäre 725, 1329
– generalisierte 725
– der Leber s. Leberamyloidose
– Malabsorption 586f
– Nierenbeteiligung 1328
– Pathogenese 1329
– primäre 725, 1328
– bei rheumatoider Arthritis 1628
– sekundäre 617, 725, 1329
– Stammzelltransplantation 947, 954f
– Symptomatik 725
– systemische
– – Nierenbeteiligung 1326
– – bei rheumatoider Arthritis 1326
– – senile 1329
– Therapie 1330
– Transthyretin-Typ 725
Amyloidpolyneuropathie, familiäre 725
Amyloid-Vorläuferprotein 1329
Amyotrophe Lateralsklerose 1601, 1640
Amyotrophie, diabetische 306, 1945
Anabolika 350
– Lebertumor 718
– Osteoporose 360, 362
Anaerobier 1744f
– grampositive
– – Antibiotikatherapie 1760
– Lungenabszeß 1542
– Resistenzprüfung 1746
– Weichteilinfektion 1854
Anaerobierinfektion
– Antibiotikatherapie 1755, 1760, 1762f
– Antibiotikawahl 1760
– Fasziitis, nekrotisierende 1856f
– Hirnabszeß 1850
– Pneumonie
– – ambulant erworbene 1521
– – nosokomiale 1530, 1532
– pulmonale 1543
Anagrelide 893
Anal carcinoma s. Analkarzinom
Anal fissure s. Analfissur
Analatresie 591
Analekzem 595
Analfissur 595
Analfistel, inkomplette 595
Analgesic-associated nephropathy s. Analgetika-Nephropathie
Analgesie 1949
– Opiat-bedingte 2083
Analgetika
– Angriffsort 1949
– Arthritis, rheumatoide 1629
– Arthrose 1672
– Halbwertszeit 1951
– Hämolyseauslösung bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel 843
– Kombination 1951
– Kopfschmerzauslösung 1934
– Migräne 1930
– Myokardinfarkt, akuter 1114
– Periarthropathie der Schulter 1709
– peripher wirksame 1951f
– – – unerwünschte Wirkung 1952
– phenacetinhaltige, Nierenveränderung 1350
– Schmerzsyndrom, lokales 1707
– Spannungskopfschmerz 1932
– Spondylitis ankylosans 1657
– Suchtpotential 1951
– Therapie, additive 1953
– Vertebralsyndrom 1697
– – im Alter 1701
– zentral wirksame 1952f
– – – hochpotente 1951, 1953
– – – niedrigpotente 1951, 1952f
Analgetikaabusus 634, 638, 1350, 1932f
– Urothelkarzinom 1378
Analgetikaasthma-Syndrom 1479
Analgetikaintoleranz 1478
Analgetika-Nephropathie 1327, 1350f
Analkanal 594
– Präkanzerose 596
Analkanalkarzinom 596
Analkanalulkus, längsverlaufendes 595
Analkarzinom 596
Analrandkarzinom 596
Analrandknoten 594
Analschleimhaut 561
Analsphinkterachalasie 592
Analsphinkterkrampf 595
Analsphinkterstörung, funktionelle 594
Analstenose 592
Analtuberkulose 505
Analyse
– chemische, Umwelttoxikologie 2030
– klinisch-toxikologische 2101ff
Anämie 827f, 830
– Abetalipoproteinämie 332
– AIDS 1900
– Alkoholismus 836f
– analgetikabedingte 1350
– aplastische 851ff, 945
– – chemikalienbedingte 851
– – Chloramphenicol-bedingte 1764f
– – Differentialdiagnose 853, 862, 875
– – Grading 851ff
– – Knochenmarkdiagnostik 818, 852
– – medikamentenbedingte 851
– – Neutrozytopenie 1780
– – Prognose 854
– – schwere 851, 853
– – sehr schwere 851
– – Spätkomplikation 854f
– – Spontanremission, späte 854f
– – Stammzelltransplantation 947, 953
– – Symptomatik 852
– – Therapie 851, 853ff
– Arsenvergiftung, chronische 2054
– Arthritis, rheumatoide 1626f
– autoimmunhämolytische 837, 839f, 902f, 943
– – idiopathische 839
– – Leukämie, chronische, lymphatische 921, 923
– – sekundäre 839
– – steroidrefraktäre 924
– Benzolintoxikation, chronische 2051
– Bleivergiftung 2119
– chronische, Crohn-Krankheit 617
– bei chronischer Entzündung 831ff
– – – Ätiopathogenese 834
– – – Differentialdiagnose 835
– – – Laboruntersuchungen 834
– – – Schweregrad 834
– – – Therapie 835
– Colitis ulcerosa 619
– Definition 827
– Dekompensation bei Herzinsuffizienz 1077
– Differentialdiagnose 827
– dyserythropoetische, kongenitale 862
– Endokrinopathie 835
– Erythrozytenindices 828
– Erythrozytensubstitution 942
– Erythrozytenvolumen, korpuskuläres, mittleres 815, 828
– nach Gastrektomie 537
– Glukagonom 647
– Hakenwurminfektion 508
– Hämatokrit 828
– Hämoglobin, korpuskuläres, mittleres 815
– Hämoglobinkonzentration 828
– Hämoglobinurie, nächtliche, paroxysmale 856f
– hämolytische 664, 827, 837ff
– – akute, medikamentenbedingte 852
– – alloantikörperbedingte 839
– – angeborene 827, 842f
– – antikörpervermittelte 830
– – chemisch-allergische 839
– – chronische 1866f
– – Coombs-Test-negative 1838ff
– – erworbene 839ff
– – extrinsische 837
– – hereditäre 838
– – bei Herzklappenprothese 1179
– – Klassifikation 837
– – Kompensationszeichen 838
– – kongenitale 838
– – korpuskuläre 827, 837
– – Leberzirrhose 737
– – medikamenteninduzierte 837, 839ff, 852, 1340
– – mikroangiopathische 838ff
– – – HELLP-Syndrom 1442
– – – primäre 840
– – – sekundäre 841
– – postinfektiöse 827
– – Rifampicin-bedingte 1765
– – Splenektomieindikation 836f
– hyperchrome 815, 1984
– hyperregeneratorische 827
– Hypersplenismus 836
– hypochlorämische 1975
– hypochrome 815, 2037
– hypoplastische 830

– hypoproliferative 835
– hyporegenerative 835
– Hypoxie 2037
– Klinik 827
– Knochenmarkdiagnostik 818
– Leberabszeß, bakterieller 731
– Lebererkrankung 836f
– Leitsymptom 827
– Leukämie
– – akute 867, 873
– – chronische 921
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– Magenkarzinom 556
– makrozytäre 815, 827ff, 843, 1976
– – Knochenmarkbeurteilung 830
– – Leberzirrhose 737
– – megaloblastäre 827
– – nicht-megaloblastäre 827
– malabsorptionsbedingte 573
– Malaria 1872
– megaloblastäre 664, 846ff, 1974
– – Differentialdiagnose 862
– – Erythrozytenparameter 846
– – Folsäuremangel 849
– – nach Gastrektomie 537
– – Kobalaminmangel 847ff
– – pyridoxinsensitive 849
– – thiaminsensitive 849
– – Vitamin-B_{12}-Substitution 539
– mikrozytäre 815, 831, 1976
– – Aluminiumüberdosierung 417
– – hypochrome 828, 835, 846
– – – Differentialdiagnose 829
– – – Ferritinspiegel 829
– – – nach Gastrektomie 537
– – – malassimilationsbedingte 569
– – normochrome 1617
– multiples Myelom 925f
– myelodysplastisches Syndrom 859f
– Myelofibrose, idiopathische 894
– Nephronophthise, juvenile, familiäre 1360
– Nierenzellkarzinom 1376
– normochrome 835, 1617
– normozytäre, normochrome 828f
– – – hypoproliferative 1409
– – – Differentialdiagnose 829
– – – Retikulozyten 829
– Ösophaguskarzinom 527
– perniziöse 539, 556, 827, 847ff, 1786f
– – Anamnese 848
– – Diagnostik 539, 848
– – Erythrozytenparameter 848
– – juvenile 847
– – neurologische Veränderungen 848
– – Prognose 849
– – psychische Veränderungen 848
– – Symptomatik 847
– refraktäre 849, 859
– – mit Blastenexzeß 859
– – – in Transformation zur Leukämie 859, 861, 863
– – mit Ringsideroblasten 859, 863
– – Therapie 863
– renale 835, 1400, 1402f, 1409f, 1997
– – Alport-Syndrom 1362
– – Hämodialyse 1418
– – Therapie 1407, 1409
– Schwangerschaft bei Herzerkrankung 1279
– selbstverschuldete 830
– sideroblastische 664
– Therapie bei akuter Niereninsuffizienz 1395
– T-Zell-Lymphom, Enteropathie-assoziiertes 489
– Urothelkarzinom 1378
– Whipple-Krankheit 504
– Wilson-Krankheit 766
Anamnese
– adipositasspezifische 338
– kardiale 1033
– präoperative 1274
Anaphylaktische Reaktion bei Plasmaaustausch 1430
Anasarka 1077
Anästhetika, Applikation, epidurale 1698f
Anastomosal stenosis s. Anastomosenstenose
Anastomose
– biliodigestive 807
– extra-intrakranielle 47
– gastroduodenale 535
– ileoanale 608, 622
– intrakranielle 47
– lympho-venöse 131, 133
– portokavale 664, 674, 737, 740
Anastomosenaneurysma 74
Anastomosenstenose 535
Anastrozol 996
Anazidität 847
ANCA 70f, 707f, 1320f, 1617, 1647
– Arthritis, rheumatoide 1323
– Churg-Strauss-Syndrom 1321
– Felty-Syndrom 1323
– Glomerulonephritis 1303
– Grundkrankheit 1321
– Kollagenose 1323
– Lupus erythematodes, systemischer 1323
– Nachweis 1320
– perinukleäre s. p-ANCA
– Polyangiitis 1321
– – nodosa 1321
– Polyarteriitis, mikroskopische 1317, 1321
– Polymyositis 1323
– rheumatische Erkrankung 1323
– Riesenzellarteriitis 1321
– Schoenlein-Henoch-Purpura 1321
– Sjögren-Syndrom 1323
– Spondarthritis 1323
– Vaskulitis, systemische 1318, 1647
– Wegener-Granulomatose 1317, 1319ff
– Zielantigen 1320
Ancrod 24f
Ancylostoma duodenale 510
Ancylostomiasis 510, 1773
Anderson-Krankheit 331f
Androgen resistance s. Androgenresistenz
Androgenapplikation mit kontrazeptiver Zielsetzung 243
Androgenbestimmung bei Ovarialinsuffizienz 247
Androgendefizienz, relative 238
Androgene 249
– Einfluß auf die Hämatopoese 836
– bei der Frau 250
– hochdosierte, bei Knochenmarkaplasie 854, 858
– bei idiopathischer Myelofibrose 895
– testikuläre 1383
– Zielorgane 219
Androgenentzug, adjuvanter, bei Prostatakarzinom 1385
Androgenisierung 244, 249
– PCO-Syndrom 251
– Therapie 250
– Therapieversagen 251
Androgenresistenz 218, 223, 231f, 235
Androgenrezeptor 1382f
Androgenrezeptor-Defekt 218, 223, 231f, 235
Androgensubstitution bei chronischer Systemerkrankung 239
Androgensynthese 190, 249
Androgenüberproduktion 201, 318f
– adrenale 249
– adrenogenitales Syndrom 206
– ovarielle 249
Androgenvorstufen 247
Andrologische Erkrankung 221
Androstendion bei der Frau 250
Androstendionkonzentration im Serum der Frau 247
Anemia of chronic disorders s. Anämie bei chronischer Entzündung
Anergie 479, 1547, 1904
Aneurysma
– arterielles 74, 76f
– – peripheres 77
– – supraaortales 78
– chirurgische Maßnahmen 32f
– cirsoides 79
– dissecans 54, 74
– – der Aorta s. Aortendissektion
– femorales 77
– femoro-popliteales 77
– intrakranielles 1371, 1917, 1924ff
– – Blutung 1924
– – Klippung 1926
– – Screening bei autosomal dominanter Zystennierenerkrankung 1372f
– – Thrombosierung 1926f
– Komplikation, thrombotische 24
– mykotisches 79
– – bei AIDS 1898
– – bei infektiöser Endokarditis 1184
– poststenotisches 78f
– spurium 74
– verum 74
– – Thrombose 54
Aneurysmabildung
– Polyarteriitis nodosa 1649
– Riesenzellarteriitis 1648
Aneurysmektomie 1119
ANF (atrialer natriuretischer Faktor) 1329, 1448
Anfall(Anfälle)
– eklamptischer 1442
– hypoxischer 1167
– zerebrale
– – bei Alkoholentzug 1942, 2078
– – Alkoholmißbrauch, chronischer 1941, 1944
– – Gangliosidose 332
– – HIV-Enzephalopathie 1898
– – Kokain-bedingte 2091
– – Lobärblutung 1923
– – bei Opiatentzug 2084f
– – Sinusvenenthrombose 1926, 1933
– – bei Suchtmittelentzug 2072f
Angel's dust 2094
Angiektasien 333
Angiitis
– leukozytoklastische, kutane 1650f
– des Zentralnervensystems, isolierte 1926f
Angina
– abdominalis 41f, 613, 1414
– decubitus 1101
– Mononucleosis infectiosa 1835f
– pectoris 463, 1033, 1096
– – Anfall, nächtlicher 1106, 1134
– – atypische 1107
– – belastungsabhängige 1132f
– – nach Bypass-Operation 1057
– – Dialysepatient 1406f
– – bei endokardialem Tumor 1251
– – Gegenpulsation, pneumatische, externe 1088
– – Hypertonie
– – – arterielle 1446
– – – pulmonale, primäre 1589
– – instabile 324, 1096ff, 1103ff
– – – Acetylsalicylsäurewirkung 1105
– – – Akut-Phase-Proteine 1104
– – – Betarezeptorenblocker-Wirkung 1105
– – – Bypass-Chirurgie 1105
– – – Entzündungszeichen 1104
– – – Heparinwirkung 1105
– – – Klassifikation 1104f
– – – Koronarangiographie 1104
– – – nach Myokardinfarkt 1113
– – – Myokardinfarktrisiko 1105
– – – Nitratwirkung 1105
– – – Pathogenese 1098
– – – Provokation 1104
– – – Risikobeurteilung 1104
– – – Ruhe-EKG 1103ff
– – – Therapie 1103, 1105
– – – therapierefraktäre 1087
– – nach Myokardinfarkt 1103, 1111, 1117
– – Myokardischämie, asymptomatische 1107
– – bei perikardialem Tumor 1252
– – primäre 1104
– – in Ruhe 1033
– – Schmerzausstrahlung 1033
– – Schweregrad 1101
– – sekundäre 1104
– – stabile 1100ff
– – – Acetylsalicylsäurewirkung 1102
– – – Anfallsprophylaxe, chronische 1103
– – – Auswurffraktion, linksventrikuläre 1103
– – – Belastungsgrad 1101
– – – Betarezeptorenblocker-Wirkung 1102
– – – CCS-Klassifikation 1101
– – – Doppler-Sonographie, intrakoronare 1101
– – – Echokardiographie, transösophageale 1102f
– – – Herzkatheteruntersuchung 1101
– – – Ischämienachweis 1101
– – – Kalziumantagonistenwirkung 1103
– – – Koronarangiographie 1101f
– – – Letalität 1103
– – – Nitratwirkung 1102
– – – Perfusions-Myokardszintigraphie 1101
– – – preconditioning 1101
– – – Prognose 1103
– – – Provokationssituation 1100
– – – Ruhe-EKG 1101
– – – Streß-Echokardiographie 1101
– – – Symptomatikänderung 1103
– – – Therapie 1100, 1102f
– – – Ultrafast-CT 1102f
– – – Ultraschall, intravaskulärer 1102f
– – vasospastische 1096, 1106
– – Walk-through-Phänomen 1101
– Zytomegalievirus-Mononukleose 1838
Anginaäquivalent 1033, 1101
Angiodysplasie 81f
– Blutungsrate bei chronischer Niereninsuffizienz 1414
– extratrunkuläre 81
– Fistel, arteriovenöse 79
– gastrointestinale 837
– Shuntvolumenbestimmung 82
– Therapie 82
– trunkuläre 81
– Varizen 102
– Venenklappeninsuffizienz 121
Angiographie 21ff, 324, 458, 1051
– bei akuter Niereninsuffizienz 1392
– Befundbewertung 21
– Blutungsquellenlokalsierung 444
– Gastrinomnachweis 644f
– Hirninfarkt, ischämischer 1921
– Indikation 21
– Komplikation 22f, 458
– Kontraindikation 458
– Kontrastmittel 21
– Limitation 1052f
– Nierenuntersuchung 1304
– Patientenvorbereitung 22
– renale, Tumordiagnostik 1375
– superselektive 22, 644f
– Takayasu-Krankheit 68
– transumbilikale 458
Angiokeratoma corporis diffusum 333
Angiomatose, bazilläre 1826ff
– – AIDS 1899
– – Diagnostik, serologische 1746
– – Therapie 1828f
Angiomatosis retinae 1366f
– – tuberöse Sklerose 1366
– – von-Hippel-Lindau-Syndrom 1366, 1370
Angiomyolipom, renales 1367, 1371, 1376
Angiomyolipome
– multiple 1366
– renale, multilokuläre 1366
Angioödem
– hereditäres 114
– Schock, anaphylaktischer 2158
Angiopathie
– diabetische 58ff
– – biochemische Veränderungen 59
– – Diagnostik 60
– – hämodynamische Veränderungen 59
– – Komplikationen 61
– – ossäre Beteiligung 16
– – Prognose 63
– – revaskularisierende Maßnahmen 62

– – Symptomatik 60
– – Therapie 62
– obliterierende 86
Angioplastie 308
– Nierenarterie 46
– perkutane, transluminale 28, 62, 309
– – – Erfolgskriterien 30f
– – – Komplikation 30f
– – – Kontraindikation 28
– – – Restenosierungsprophylaxe 325
– – – mit Stentimplantation 28
– – – Vena-cava-Membran 771
– – – Zugangswahl 29
Angiosarkom
– hepatisches 778
– – steroidinduziertes 718
– kardiales 1254
Angioskopie 1051, 1102f
Angiotensin I 1291, 1449
Angiotensin II 43, 190, 377, 1073, 1291, 1335, 1449
– Eigenschaften 1449
– Natriumrückresorption, renal-tubuläre 385
– Nierendurchblutung 1292
Angiotensin III 1449
Angiotensin-II-Antagonisten 1080f
– Dosierung 1081
– Wirkung, pharmakologische 1081
Angiotensinase 1449
Angiotensinbelastungstest 1442
Angiotensin-II-Bildung, extrarenale 1448
Angiotensin-Conversionsenzym 43, 1291, 1449
– Hemmer s. ACE-Hemmer
– Sarkoidose 1512
Angiotensinogen 1291, 1448
Angiotensin-System, extrarenales 1448
Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptoren 1449
Angiozentrische immunproliferative Läsionen 919
Angst
– Amphetaminvergiftung 2112
– Cannabisvergiftung 2119
– Designerdrogenvergiftung 2121
– Herzerkrankung, funktionelle 1263
– Herzschrittmacherpatient 1234
– LSD-bedingte 2094, 2129
– Synkope 1242
Angststörung 2072f
– Benzodiazepinabhängigkeit 2081
– Opiatabhängigkeit 2084
Angstsyndrom, nervöses 422f
Anhalonium lewinii 2094
Anhedonie bei Kokaingebrauch 2091
Anhidrose 60
Anilin, Zigarettenrauch 2058
Anionen, organische, Clearance 665
Anionenaustauscher 758
Anionenkonzentration im Serum 424
Anionenlücke 418
– diagnostische Möglichkeiten 425
– im Serum 424f
– – vergrößerte 426
– im Urin 425, 1296
Anionentransporter, organischer 662, 668
– – kanalikulärer, multispezifischer 666f
Aniridie 1360, 1365
Anisakiasis 510f
Anisakis marina 510f
Anisozytose 828, 846, 848, 860
– Myelofibrose, idiopathische 894
Anitis 619
Ankylose 1625
– Arthritis, septische 1712
– Hämarthrose 968
– intervertebrale 1625, 1654
– der kleinen Wirbelgelenke 1655
– Psoriasisarthropathie 1659
– Still-Krankheit 1631
Ankylosing spondylitis s. Spondylitis ankylosans
Ankyrindefekt 842
Anlaufschmerz 1614, 1670
Ann-Arbor-Klassifikation
– Lymphom, gastrointestinales 486
– modifizierte, Hodgkin-Lymphom 932
– Non-Hodgkin-Lymphom 897
Annular pancreas s. Pancreas anulare
Anoderm 594
Anopheles-Mücke 1870, 1873
Anorchie 222, 224f
– angeborene 225
Anorectal abscess 595
Anorectal disorders 594
Anorektale Erkrankung 594
Anorexia nervosa 2016
– – Diabetikerin 310
– – Hodenfunktionsstörung 237
– – peak bone mass 351
Anorexie 786, 2014, 2016
– Hypokaliämie 390
– bei Magnesiummangel 398
– Ovarialinsuffizienz 247
– Rifampicin-bedingte 1761
– Tumorkrankheit 2008, 2010
– Urämie 1413
Anosmie 1361
Anosognosie 1918
Anovulation
– chronische 246
– Therapie 255
Anoxie, Differentialdiagnose 2166
ANP s. Peptid, natriuretisches, atriales
Anpassungsstörung 2062
Anstrengungsasthma 1478
Anstrengungsgrad, subjektiver 1270
Antazida 548
– alkalische, leicht resorbierbare 407
– aluminiumhaltige, Interaktion mit phosphathaltigen Nahrungsmitteln 413
– bei Analgetikatherapie 1953
– Einfluß auf die Itrakonazolresorption 1772f
– bei gastroösophagealer Refluxkrankheit 521
– magnesiumhaltige, Interaktion mit phosphathaltigen Nahrungsmitteln 413
– phosphatbindende 412
Antazidatherapie, Pneumonierisiko 1534
Anterior bridging leaflet 1160
Anthrachinone 449
Antiallergika 1939
– Asthmatherapie 1485
Antiandrogen 251
– nichtsteroidales 1386
Anti-Apoptose-Gen
– Translokation 907
– Überexpression 898
Antiarrhythmika 1085, 1226, 1228, 1244f
– Applikation, intravenöse 1244f
– Auslösung einer hämolytischen Anämie 840
– Indikationsstellung 1244
– Klasse I 1245
– Klasse III 1245
Antiarrhythmikagabe, elektrophysiologisch getestete 1223
Antiasthmatika 1483
– unerwünschte Wirkung 1486
Anti-Basalmembran-Antikörper 1317
Antibiogramm, Endokarditis, infektiöse 1187
Antibiotika 1753
– Applikationsart 1752
– Einfluß auf die Bilirubinkonjugation 664
– Erregerspektrum 1752
– Exanthemauslösung 1864
– Hämolyseauslösung 843
– Hauptangriffspunkte 1753
– Hemmkonzentration, minimale 1746
– Kaliumanstieg 395
– Konzentration, bakterizide, minimale 1746
– Nebenwirkungen 1533
– Pharmakokinetik 1753
– Polyneuropathie 1946
– Spermatogenesearrest 238
– Wirksamkeit 1745
– Wirkung 1753
– zellwandaktive 1751
Antibiotikaprophylaxe
– Anämie, aplastische, schwere 853
– Erregerätiologie 942
– bei Immunsuppression 1737
– Indikation 1737
– Leukämie, akute lymphatische 878f
– lokale 1738f
– myelodysplastisches Syndrom 862f
– bei Neutrozytopenie 938f
– parenterale 1737
– perioperative 1755
– perorale 1737
– präoperative 1735, 1737
– systemische 1737
Antibiotikaresistenz 1734, 1746, 1751, 1753, 1755
Antibiotikaresistenzprüfung 1739, 1745f, 1753
– Indikation 1746
Antibiotikastaub, Exposition, berufsbedingte 1479
Antibiotikatherapie 1750ff
– Anamnese 1751
– Arthritis
– – reaktive 1653
– – septische 1715
– Darmflorazerstörung 501
– empirische 1752, 1755
– – Granulozytopenie 1781
– – Herzschrittmacher-Infektion 1800
– – Hirnabszeß 1851
– – Liquorshuntinfektion 1803
– – Meningitis 1846
– – Neutrozytopenie, febrile 1781f
– – Prothesenendokarditis 1798f
– – Sepsis 1809, 1811
– gezielte 1752
– intraperitoneale 1804
– intraventrikuläre 1803
– kalkulierte, bei ambulant-erworbener Pneumonie 1526
– Kolitis, pseudomembranöse 502
– Schwangerschaft 1526
– Sepsis 2160
– Voraussetzungen 1750
– Whipple-Krankheit 504
Antibiotikatherapieversagen 1753
Antibiotikumpenetration in die Zelle 1751
Antibiotikumwahl 1750f
– bei Sepsis 1811
Anti-Borrelien-Antikörper 1824f
Anti-Brucella-Antikörper-Titer 1821
Anti-Cardiolipin-Antikörper 1617
Anti-CD3-Antikörper 785, 1890
Anti-Centromer-Antikörper 1323, 1617, 1636f
Anticholinerges Syndrom 2099
Anticholinergika 2107
– Antidot 2107
– Asthmatherapie 1483f, 1486
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1493
– inhalative 1484, 1486
– Prostatahyperplasie, benigne 1384
Anti-C3-Konvertase-Antikörper 1304
Anti-CMV-Antikörper 1837, 1839
Anti-craving-Therapie bei Alkoholabhängigkeit 2080
Anti-D-Antikörper 959
Antidepressiva 1939
– Herzerkrankung, funktionelle 1266
– Reizdarmsyndrom 476
– Schmerztherapie 1951
– sedierende, bei Benzodiazepin-Entzug 2083
– Spannungskopfschmerz, chronischer 1932f
– trizyklische
– – Fibromyalgie-Syndrom, generalisiertes 1702, 1704
– – Hypertoniemanifestation 212
– – Kardiomyopathie 1210f
– – Kontraindikation 1952
– – Neuropathie, sensomotorische, diabetische 306f
– – Opiatentzug 2085
– – Ösophagus, hyperkontraktiler 464
– – Phobie 1940f
– – Polyneuropathie 1946f
– – Schmerztherapie 1952f
– – unerwünschte Wirkung 1952f
– – Vergiftung 2113
– Wirkungsweise 2113
– – bei Schmerzen 1953
Antidepressivumvergiftung 2107
Antidiabetika, orale 300f, 320
– – Kontraindikation 303
– – unerwünschte Wirkung 295
– – Vergiftung 2113
Antidiabetika-Fluconazol-Interaktion 1772
Antidiabetikatherapie
– Pseudosekundärversagen 301
– Sekundärversagen 295, 301
Antidiarrhoika 447
Antidiuretisches Hormon (s. auch ADH; s. auch Vasopressin) 141f, 375ff, 1073, 1291, 1293f
– – Antagonisierung 385
– – Ausschüttung nach Myokardinfarkt 1112
– – Freisetzung 377, 1294
– – Mangel 142
– – Resistenz des distalen Nephrons 1367
– – Sekretionshemmung, medikamentenbedingte 144
Anti-DNS-Antikörper 1633
Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper s. Anti-dsDNA-Antikörper
Antidornase B 1308
Antidot 2102, 2107f
– Dosierung 2108
– Notfalldepots 2110
– Wirkungsweise 2107
Antidottherapie 2100, 2104
Anti-dsDNA-Antikörper 1322f, 1634
– Glomerulonephritis, rasch progrediente 1325
– zirkulierende 1322
Antiemetika
– bei Analgetikatherapie 1953
– Migräneattacke 1930
Anti-Endomysium-Antikörper 577f
Antiepileptika, Anämieauslösung 840
Antiepileptikumvergiftung 2117, 2120, 2133, 2137
Antifibrinolytika 978f
Anti-GAD-Antikörper 291
Anti-GBM-Antikörper 1303, 1317ff, 1392
– Glomerulonephritis, rasch progrediente 1325
– nach Nierentransplantation 1364
– Zielantigen 1318
Anti-GBM-Nephritis s. Goodpasture-Syndrom
Antigen
– Benennung 819
– im Darmlumen 478
– Diagnostik, serologische 1747
– embryonales, reaktiviertes 1017
– intrazelluläres 479
– itrazytoplasmatisches 820
– karzinoembryonales 162
– – Bronchialkarzinom 1561
– – Magenkarzinom 556
– membranständiges 819
– prostataspezifisches 1024f, 1382f, 1385
– – erhöhtes 1025
– vakuolisierendes 545
– zytotoxinassoziiertes 540f, 545
Antigen-Antikörper-Reaktion 1747
Antigenexposition 1725
Antigenic drift, Influenzaviren 1730f, 1832
Antigenic shift, Influenzaviren 1730f, 1832
Antigenpräsentation 1623
– Epithelzellen, intestinale 479
Antigen-Suchtest 1740
Anti-Gliadin-Antikörper 578
Antiglobulin-Test 839
Antihämophiles
– Globulin A s. Faktor VIII
– Globulin B 962
Anti-HAV 678, 686
Anti-HBc 678, 686, 691
– Polyarteriitis nodosa 1617
Anti-HBe 686, 690f, 703
Anti-HBs 686, 690f, 703f

– Polyarteriitis nodosa 1617
Anti-HCV 678, 686, 694f, 705
– Polyarteriitis nodosa 1617
– Prävalenz 693
– – Thalassämiepatienten 693
– Screening 693
Anti-HDV 686, 696
– Prävalenz 695
Anti-HDV-IgG 686
Anti-Helicobacter-pylori-IgG 548
Antihelminthika 1773ff
Anti-HEV 697
Anti-HEV-IgG/IgM 686
Antihistaminika 758
Antihistaminikumvergiftung 2113
– Kleinkind 2113
Anti-Histon-Antikörper 1634
Anti-HIV-Antikörper 1888, 1890f, 1895
Antihyalouronidase 1308
Antihypertensiva 320, 1451f, 1939
– Anämieauslösung 840
– Dosierungsschema 1451
– Dysfunktion, erektile 242
– Einfluß auf die Risikofaktoren des metabolischen Syndroms 320
– Kombinationstherapie 1451
– Monotherapie 1451
– Nephropathie, diabetische 305
– Schwangerschaft 1443f
– Substanzklassen 1451
Antihypotonika 93
Anti-IgA-Antikörper 481
Anti-Immunkomplex-Antikörper 1324
Antiischämische Substanzen bei stabiler Angina pectoris 1102
Anti-JC-Virus-Antikörper 1911
Anti-Jo1-Antikörper 1617, 1640f
Anti-Kardiolipin-Antikörper 1634
Anti-κ-λ-Ketten-Antikörper 1329
Antikoagulanzien
– Antidot 2108
– bei Antiphospholipid-Syndrom 1636
– orale, Interaktion mit Rifampicin 1761
– schnell wirksame 1585
Antikoagulanzien-Fluconazol-Interaktion 1772
Antikoagulanzien-Itraconazol-Interaktion 1772f
Antikoagulanzienvergiftung 2114
Antikoagulation 970
– Antidot 119
– Blutungskomplikation 1180, 1923
– Einstellung 1180
– Grundsätze 120
– Hämodialyse 1420
– Herzinsuffizienz 1079
– Herzklappen-Bioprothese 1178
– Herzklappenendoprothese 1179
– – Schwangerschaft 1181
– INR-Wert 1180
– Komplikation 119
– bei kontinuierlichen extrakorporalen Eliminationsverfahren 1424
– Kontraindikation 119
– langzeitige 56
– lebenslange 119
– Lipidadsorption, direkte 1432
– Lungenembolie 1584f
– mechanischer Herz-Kreislauf-Unterstützung 1094
– Mitralklappenprolaps 1261
– Nierenvenenthrombose 1337
– orale 119, 974f
– – Komplikation 974
– – niedrig dosierte 1258
– Phlebothrombose 114, 119
– Plasmaseparation 1430
– prophylaktische, bei Schlaganfallrisiko 1919
– Schwangerschaft 120, 1181, 1280
– Sinusvenenthrombose 1926
– systemische 978f
– Therapiedauer 1585
– Thrombus, linksventrikulärer 1259
– Venenthrombose 101
– Ventrikelaneurysma 1114
– Vorhofflimmern 1257f
Antikonvulsiva 1939
– Epilepsie, alkoholische 1944f
– Schmerztherapie 1951, 1953
– Trigeminusneuralgie-Prophylaxe 1935
– Vitamin-D-Metabolismus 403f
Antikonvulsiva-Osteopathie 364
Antikonzeptiva, hormonelle 1623
– – Mammakarzinomrisiko 991
Antikörper s. auch Autoantikörper
– antimitochondriale 707, 756
– – Zirrhose, primär biliäre 755f
– antimyolemmale 1192
– anti-neutrophilen-zytoplasmatische s. ANCA
– – perinukleäre s. p-ANCA
– antinukleäre 1392, 1617, 1627
– – Charakterisierung 1323
– – Glomerulonephritis 1303
– – Kollagenose 1632
– – Leberkrankheit 708
– – Lupus erythematodes, systemischer 1322f, 1633
– – systemische Sklerose 1636
– – Vaskulitis, systemische 1318
– antisarkolemmale 1192
– antithrombozytäre 864, 958
– gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren 708
– gegen Dornase-α 1500
– gegen Endomysium 577f
– erregerspezifische 1725
– gegen Erregerstamm-spezifische Hämagglutinine 1833
– gegen Erythrozytenoberflächenstrukturen 839
– gegen Gerinnungsfaktoren 960
– gegen glatte Muskulatur 707
– gegen Gliadin 578
– gegen glomeruläre Basalmembran s. Anti-GBM-Antikörper
– gegen Herpesviren 1858
– gegen Intrinsic factor 847
– Leber/Niere-mikrosomale 707f
– gegen Leber/Pankreas-Antigen 707f
– gegen LH/HCG-Rezeptor 282
– gegen lösliches Leberantigen 707f
– monoklonale 815, 819
– – gegen Endotoxin 1809
– – Erregernachweis 1747
– – ^{111}In-markierte, gegen Myosin 1111
– – NHL-Behandlung 904
– gegen Nahrungsmittelallergene 481
– gegen Neuraminidase 1833
– neutralisierende, nach Influenza 1833
– plättchenassoziierte 958
– präzipitierende 1471
– gegen Rötelnvirus 1866
– gegen steroidproduzierende Gonadenzellen 282
– gegen virales Capsidantigen 1835
– zirkulierende, gegen peripheres Nervenmyelin 1946
Antikörperantwort 480
Antikörperbestimmung, rheumatische Erkrankung 1617
Antikörperbildung
– intrathekale, gegen Borrelia burgdorferi 1824f
– spezifische, gestörte 481
– T-Zell-abhängige, bei betagten Menschen 1775
Antikörperbildungsstörung 1786f
Antikörpermangel 1785
– Leukämie, chronische, lymphatische 923
Antikörpermangel-Syndrom 480
– multiples Myelom 931
Antikörpernachweis 1318, 1746, 1750f
Antikörpertiter, Arthritis, reaktive 1664f
Anti-La-Antikörper 1636f
Antileukotriene, Asthmatherapie 1486
Anti-LH/HCG-Rezeptor-Antikörper 282
Antilymphozytenglobulin 1438
Antilymphozytenserum 954
Antimalariamittel
– Arthritis, rheumatoide 1622, 1629
– Arthrose 1671
– Hämolyseauslösung 843
– Lupus erythematodes, systemischer 1635f
– Sjögren-Syndrom 1644
– systemische Sklerose 1638f
– unerwünschte Wirkung 1629, 1635
– – – am Auge 1627
Antimetabolitentherapie, Anämie, megaloblastäre 849
Antimonpräparat 1877
Anti-MPO-Antikörper 1321
– Glomerulonephritis, rasch progrediente 1325
Antimuskarinika 550
Antimyelin-Antikörper 1946
Anti-Myeloperoxidase-Antikörper 1650f
Antimykobakterielle Substanzen 1764ff
Antimykotika 1770f, 1817, 2160
– systemische, bei Fieber unklarer Genese 941
– unerwünschte Wirkung 1538
Antimyosin-Szintigraphie 1111
Anti-nDNS-Antikörper 1617
Anti-Onkogen-Antikörper 872f, 1560
Antiöstrogene
– Mammakarzinombehandlung 997
– bei Osteoporose 359
Antioxidantien 1118, 1973f, 1991, 2008, 2012
Antioxidative Kapazität 1991
Antiparasitäre Substanzen 1773ff
Antiphlogistika 1951
– COX-2-selektive 543
– nichtsteroidale s. auch Antirheumatika, nichtsteroidale
– – Arthrose 1671f
– – Auslösung eines hepatorenalen Syndroms 751
– – Kontraindikation 753
– – Magenschleimhautschädigung 542f
– – Nierendurchblutung 1292
– – Ulkusblutung 552
– – Ulkusentstehung 546, 551
– – Ulkuspatient 548
– – Ulkusperforation 553
– – Ulkusrisiko 546
– – Unverträglichkeit 1478
Antiphlogistikatherapie, Rezidivulkus-Prophylaxe 551
Antiphospholipid-Antikörper 111, 975, 1612f, 1634
– Lungenembolie 1582
Antiphospholipid-Syndrom 116, 1634
– Leitsymptom 1613
α_2-Antiplasmin 977ff
Anti-Proteinase-3-Antikörper 1320f, 1650
– Glomerulonephritis, rasch progrediente 1325
Antirefluxmechanismus, gastroösophagealer 519
Antiresorptiva bei Osteoporose 359
Antiretrovirale Substanz 1766, 1768, 1888, 1892ff
– – Schwangerschaft 1894
– – unerwünschte Wirkung 1893
Antirheumatika 1939
– nichtsteroidale (s. auch Antiphlogistika, nichtsteroidale) 1622, 1629
– – bei älteren Patienten 1630f
– – Arthritis, reaktive 1665
– – Blutung, gastrointestinale 444
– – gastroprotektive Substanzen 1630f
– – Gicht 345, 1682
– – Hydroxyapatitkrankheit 1687
– – Injektion, intraartikuläre 1951
– – Lupus erythematodes, systemischer 1635f
– – Minimal-change-Glomerulonephritis 1313
– – Nephritis, interstitielle 1349
– – Nephropathie 1327
– – Nierenfunktion 1291
– – Periarthropathie
– – – des Knies 1710
– – – der Schulter 1709
– – Psoriasisarthropathie 1660
– – SAPHO-Syndrom 1667
– – Schmerzsyndrom, lokales 1707
– – Spondylarthropathie 1653
– – – enteropathische 1662f
– – Spondylitis ankylosans 1657
– – Still-Krankheit 1631
– – unerwünschte Wirkungen 1635
– – Vertebralsyndrom 1697
– – – im Alter 1701
Anti-RNP-Antikörper 1617, 1641
Anti-Ro-Antikörper 1634, 1636f
Anti-Scl-70-Antikörper 1323, 1617, 1636f
Antisekretorische Substanzen 447
Anti-SLA/Anti-LP-Antikörper 707
Anti-Sm-Antikörper 1322f, 1617
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
Antispastika 1939
Anti-Spermien-Antikörper 243
Anti-SSA-Antikörper 1323
Anti-SSA/La-Antikörper 1643
Anti-SSA/Ro-Antikörper 1643
Anti-SSB-Antikörper 1323
Anti-SSB/La-Antikörper 1643
Antistreplase 979f
Anti-Streptokokken-Antikörper 1188
Antistreptolysin-O-Titer 1308, 1392, 1866f
Anti-Synthetase-Antikörper 1639
Antithrombin 972f, 978f
Antithrombin-II-Antagonisten 1209
Antithrombin-III-Mangel 101, 116, 1337
Antithrombin-III-Substitution 2163
Antithrombinmangel 973, 989
– hereditärer 973
– heterozygoter 973
Antithrombosestrümpfe 105, 118
Antithymozytenglobulin 1091f
Anti-TNF-Antikörper, monoklonale 1809
Anti-TPO-Antikörper 162, 173
α_1-Antitrypsin
– Allele 1490
– rekombinantes 768
– im Stuhl 574
– ZZ-Phänotyp 1490
α_1-Antitrypsin 1490
α_1-Antitrypsin deficiency s. α_1-Antitrypsin-Mangel
α_1-Antitrypsin-Clearance
– fäkale 460
– intestinale 582
α_1-Antitrypsin-DNA, Gentransfer 769
α_1-Antitrypsin-Einschlüsse 768
α_1-Antitrypsin-Konzentration im Serum 582, 768
α_1-Antitrypsin-Mangel 767ff, 1489
– Behandlung 1494
– Differentialdiagnose 738, 768, 1499
– Hypertonie, pulmonale 1592
– Lebertransplantation 783
– Leberzirrhoserisiko 768
– Lungentransplantation 1604
– Pneumothorax 1596
– therapeutische Optionen 768
– Wegener-Granulomatose 1320
α_1-Antitrypsin-Substitution 768, 1494
Antituberkulotika
– hepatotoxische 733
– unerwünschte Wirkung 1551
Anti-U1-RNP-Antikörper 1323, 1641ff
Anti-VCA-Antikörper 1835f
Antivirale Substanzen 1766f
Anti-VZV-Immunoglobuline 1861
Anti-Xa-Aktivität 1424
Antrachinon-Laxantien 600
Antrektomie 470, 533
Antriebssteigerung
– Amphetamin-bedingte 2092
– Kokain-bedingte 2090f
Antriebsstörung
– Blutung, zerebrale, frontale 1923
– Schmerzen 1953
Antrumdivertikel, präpylorisches 532
Antrumkarzinom 557
Antrummotilitätsstörung 468
Antrumresektion 535, 556
– – Magenkarzinomrisiko 553
Anuloplastie 1130
Anuloraphie 1130
Anulozyten 828
Anulusprothese 1130
Anurie
– Definition 1297, 1391
– Herzinsuffizienz, akute 1084
– komplette 1297, 1391
Anxiolyse
– alkoholbedingte 2077ff
– Benzodiazepin-bedingte 2081f

– Opiat-bedingte 2083
– Schmerztherapie 1953
Anxiolytika 1266, 1940f
– generalisiertes Fibromyalgie-Syndrom 1704
Anzapfsyndrom 36
Aorta
– ascendens
– – Druckmessung 1134
– – Echokardiographie, transösophageale 1049
– Blutströmungsgeschwindigkeit 5
– nicht zugänglicher Bereich bei transösophagealer Echokardiographie 1262f
– Riesenzellarteriitis 1648
– schmale 1155
– über dem Ventrikelseptumdefekt reitende 1166
Aortenaneurysma 74, 1087, 1576f
– abdominales s. Bauchaortenaneurysma
– Aortitis luica 77
– dissezierendes 1136
– Schmerzausstrahlung 1691
– Schwangerschaftsabbruch 1281
– Therapie, konservative 77
– thorakales 74, 76f
Aortenareal 1133
Aortenbifurkationsverschluß 55f
– Grenzzone 55
Aortenbogen 5
– Druckbelastung 5
– rechter 1168
Aortenbogenangiographie 50f
Aortenbogenanomalie 1576f
Aortenbogenäste, Verschlußsyndrome 67
Aortenbogensyndrom 1648f
– entzündliches s. Takayasu-Krankheit
Aortendissektion 71ff, 1087
– Blutdrucksenkung 73
– DeBakey-Klassifikation 71
– Differentialdiagnose 52, 73, 1102
– Echokardiographie, transösophageale 1049
– Entry 71
– bei intraaortaler Gegenpulsation 1088
– Magnetresonanztomographie 1058
– Reentry 71
– retrograde 72
– Stanford-Klassifikation 72
– Therapie 73
Aortendruck, verminderter 1132f
Aortenersatz 32f
Aortenintimariß 71f
Aortenisthmus 1148
Aortenisthmusplastik 1152
Aortenisthmusstenose 1148ff
– adulte 1149
– Aortendruck, poststenotischer 1149
– Auskultationsbefund 1150
– Ballondilatation 1152
– Behandlungsindikation 1151
– Blutdruckgradient 1151
– Druckverhältnisse 1149
– Echokardiographie 1151
– Elektiveingriff 1152
– Frühkorrektur 1151
– infantile 1148
– Inspektionsbefund 1150
– juxtaduktale 1148
– Lebenserwartung 1150
– Operationsverfahren 1152
– postduktale 1148
– präduktale 1148
– Prothesenbypass 1152
– Pulspalpationsbefund 1035
– Residualbefund 1152
– Röntgenthoraxbild 1151
– Sauerstoffversorgung 1149
– Schwangerschaft 1281
– Todesursache 1150
Aortenklappe
– bikuspide 1124f, 1132ff
– Druckgradient, Operationsindikation 1130
– Echokardiographie 1133
– Schlußunfähigkeit, diastolische 1134
– trikuspide 1132
– unikuspide 1132
Aortenklappendegeneration, myxomatöse 1125, 1134
Aortenklappenendokarditis, rheumatische 1124f, 1132
Aortenklappenersatz 1124, 1170
– Indikation 1130
– Prognose 1131
– Training, körperliches 1271
Aortenklappenfehler 1132
Aortenklappenfunktion, Linksherz-Katheteruntersuchung 1065
Aortenklappeninsuffizienz 1087, 1134f
– akute 1134, 1136
– angeborene 1125
– Aortendissektion 72
– mit Aortenklappenstenose 1134
– Aortographie 1135
– Aspekt 1126
– Auskultationsbefund 1135
– Echokardiographie 1135
– Elektrokardiographie 1135
– bei Fallot-Tetralogie 1167
– Herzkatheteruntersuchung 1135
– bei infundibulärem Ventrikelseptumdefekt 1158
– Nachlast 1125
– Operation, nichtkardiale 1276
– Operationsindikation 1130
– Prognose 1131, 1135
– Regurgitationsfraktionsbestimmung 1135
– relative 1125
– rheumatische 1188
– Röntgenuntersuchung 1135
– Schwangerschaft 1281
– Schweregradbestimmung 1135
– sekundäre 1125
– bei Spondylitis ankylosans 1654f
– Symptome 1134
– Takayasu-Krankheit 68
– Therapie, medikamentöse 1129
– Ursache 1125
– Ventrikelvolumen, endsystolisches 1135
Aortenklappenöffnungsfläche 1128, 1132
– Bestimmung, echokardiographische 1133
– Operationsindikation 1130
– verminderte, Schwangerschaft 1281
Aortenklappenprothese
– Antikoagulation 1180
– Thromboserisiko 1179
Aortenklappenseparation, eingeschränkte 1133
Aortenklappenstenose 1123, 1132ff
– angeborene 1132
– Aspekt 1126
– Ballonvalvuloplastie 1131
– degenerative 1124, 1132
– Differentialdiagnose 1128
– Druckgradient 1048, 1133
– Fluoroskopie 1133
– Geräuschfortleitung 1133
– Herzkatheteruntersuchung 1134
– Herzminutenvolumen 1132f
– Herztod, plötzlicher 1241
– kritische 1132
– Lävokardiographie 1134
– Linksherz-Katheteruntersuchung 1129
– Operation, nichtkardiale 1275f
– Operationsindikation 1130
– Prognose 1131, 1134f
– relative 1125, 1135
– Schwangerschaft 1279, 1281
– Spitzengradient 1123
– Synkope 1243
– Therapie 1129
– – vor Schwangerschaft 1281
– Ursache 1125
– Vorhofflimmern 1134f
Aortenklappenumbau, degenerativer 1124, 1132
Aortenklappenverkalkung 1133, 1135
Aortenprothese
– nach Aortenisthmusstenosen-Resektion 1152
– infizierte 1801
– – Prognose 1801
– Komplikation 1801
Aortensegelabriß 1136
Aortensegelperforation 1136
Aortensegelprolaps 1125
Aortensklerose 5, 1128
Aortenstenose 1081
– angeborene 1132
– Operation, nichtkardiale 1275
– Palpationsbefund 1035
– Schwangerschaftsabbruch 1279
– subvalvuläre 1132
– supravalvuläre 1132
– valvuläre s. Aortenklappenstenose
Aortenwurzelerweiterung 1136
Aortic dissection s. Aortendissektion
Aortic insufficiency s. Aortenklappeninsuffizienz
Aortic stenosis s. Aortenklappenstenose
Aortitis
– Differentialdiagnose 52
– Ductus arteriosus, persistierender 1164
– granulomatöse 67
– luica, Aortenaneurysma 77
– Spondylitis ankylosans 1652, 1654f
Aortitissyndrom, unspezifisches s. Takayasu-Krankheit
Aortographie 42, 75
– Aortenklappeninsuffizienz 1135
APAAP-Methode 820
Apathie
– Eiweißmangel, akuter 2014
– Niereninsuffizienz, chronische 1414
– Trypanosomiasis, afrikanische 1878f
Apatitkrankheit s. Hydroxyapatitkrankheit
aPC s. Protein C, aktiviertes
APC-Gen 602, 606
APC-Resistenz 101, 111
APD (automatisierte Peritonealdialyse) 1403, 1427ff
Aperistaltis, ösophageale 461
Aphasie 48f
– Ischämie, zerebrale 1918
– Leukenzephalopathie, multifokale, progressive 1911
– Lobärblutung 1923
Aphthen 492
– Colitis ulcerosa 619
– Crohn-Krankheit 617f
– oropharyngoösophageale, AIDS 1900
Aplastic anemia s. Anämie, aplastische
Apnoe
– Definition 1578
– obstruktive 1462f
– zentrale 1579
Apnoe/Hypopnoe-Index 1579
Apnoeindex 1579
Apo-A-I-Abbau, erhöhter 331
Apo-A-I-Strukturvarianten 331
Apo-B-100-Defekt, familiärer 326
Apo-C-II-Defekt 327
Apo-C-II-Mangel, familiärer 326
Apo-C-III-Mangel, familiärer 331
Apocoeruloplasmin 764
Apoferritine, saure 834
Apo-I-Mangel, familiärer 331
Apolipoprotein B-100 324
Apolipoprotein-B-Defekt 331f
Apolipoprotein-E 324, 1969
– Isotypen 318
Apolipoprotein-E-Polymorphismus 1990
Apomorphin 2104f
Apoplektischer Insult s. Schlaganfall
Apoproteine 318, 324
Apoptose 479, 813, 872f, 1219, 1449
– HIV-bedingte 1890
– Kolonepithelzellen 600
Apoptosehemmung 907
Apparat, juxtaglomerulärer 376
Appendixkarzinoid 650
Appendixmukozele, Ruptur 655
Appendixtumor, neuroendokriner 649
Appendizitis 617
– akute 441
– Differentialdiagnose 796
– Schmerzen 440
Appetitlosigkeit 473
– Benzodiazepin-bedingte 2082
– Tumorkrankheit 2008f
Appetitzügler 341, 1987, 2092
– Hypertonie, pulmonale, primäre 1588
Appetitzüglerabusus 2016
Applied-potential-Tomographie 534
Appositionsthrombose 56
Aprotinin 978f
Aprotininderivate 768
APRV (airway pressure release ventilation) 2150
APS s. Autoimmunsyndrom, polyglanduläres
APSAC (azetylierter Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex) 979
aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) 968
– verlängerte 968, 974
Apudom 649
– ösophageales 530
– Tumormarker 1561
APUD-System 1556
APUD-Zellen 283
Aquaporin 1294
Aquaporin-2-Defekt 1367
Äquilibrationstest, peritonealer 1426f
Äquilibriumuntersuchung, Radionuklidventrikulographie 1061
Äquivalentdosis 2039
Arabinosylcytosin 887
Arachidonsäure 956, 2008
Arachidonsäuremetabolismus, Hemmung, medikamentenbedingte 957
ARA-Kriterien, Arthritis, rheumatoide 1622
Arbeitsanforderung, körperliche 1272f
Arbeitsbelastung, stereotype 1704
Arbeitsfähigkeitsbeurteilung 1272f
Arbeitshyperämie, postischämische, induzierte 16f
Arbeitsleistung, geistige, Lärmwirkung 2036f
Arbeitsplatz-Konzentration, maximale 2031, 2045, 2063
Arbeitsplatz-Luftbelastung 2045
Arbeitsstofftoleranzwert, biologischer 2031, 2063
Arbeitsunfähigkeit
– koronare Herzkrankheit 1272f
– Rückenschmerzen 1693
– Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit 2060f
Arboviren 1839
Arbovireninfektion 1841
Arbovirus-Enzephalitis 1849
Arbutamin-Belastung, Myokard-Perfusionsszintigraphie 1059
ARD (AIDS-related dementia) 1898
ARDS 421, 1506, 1533, 1842, 2146f, 2150ff
– Antibiotikatherapie 2154
– aspirationsbedingtes 2155
– Beatmung 2153
– Blutgasanalyse 2152
– Definition 2151
– febriles pulmonales Syndrom 1842
– Flüssigkeitsbilanz 2153
– high frequency jet ventilation 2150
– inhalationstraumabedingtes 2156
– Letalität 2154
– nach Magensaftaspiration 2156
– Malaria 1872
– Oxygenierungsverfahren, extrakorporales 2153
– Prognose 2154
– Röntgenthorax 2152
– Säure-Basen-Haushalts-Störung 421
– Schock, septischer 2157
– Stadien 2152
– Swan-Ganz-Katheter 2153
– Therapie 2153
– Thorax-CT 2152
– Todesursache 2154
– Ursache 2151f
Areflexie 1947
Arenaviren 1839, 1841
Argentaffinom 649
Arginin 1962f, 1966
Argonlaser 304
Arkade, pankreatikoduodenale 41
Armbewegungen, periodische, im Schlaf 1580

Armlymphödem 132
Armplexusneuritis, HIV-Infektion 1947
Armschmerzen
– arterielle Verschlußkrankheit 39
– Differentialdiagnose 1706f
Arm-Schultergürtel-Region, Nachtschmerz 1706f
Armvenenthrombose 110, 116
Aromatasedefekt 235
Aromatasehemmer, Mammakarzinombehandlung 997
Arousals 1465, 1578
– apnoeassoziierte 1580
Arrhythmie
– absolute 1237
– – Schlaganfallprävention 1919
– bradykarde 1227
– – Herztod, plötzlicher 1241
– bei chronischer Herzinsuffizienz 1082
– Dekompensation bei Herzinsuffizienz 1077
– digitalisinduzierte 1080
– idiopathische, Herztod, plötzlicher 1241
– katecholaminbedingte 2167
– Kokain-bedingte 2091
– maligne, Phosphodiesterasehemmerbedingte 1086
– respiratorische, aufgehobene 1266
– supraventrikuläre
– – Katheterablation 1246
– – Therapie 1244
– Ursprungsortbestimmung 1246
– ventrikuläre
– – Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1219
– – Katheterablation 1246
– – nach Myokardinfarkt 1117
– – Myokarditis, diphtherische 1194
– – Therapie 1244
– – Virusmyokarditis 1192
Arrhythmiefokus, Katheterablation 1223, 1246
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy s. Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene
Arrhythmogenic right ventricular dysplasia s. Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene
Arsen 2054
– Grenzwerte 2064
– karzinogene Wirkung 2054
– Luftkonzentration 2054
– Trinkwasser 2043
Arsenpräparat bei afrikanischer Trypanosomiasis 1878f
Arsentoxizität 2054
Arsenvergiftung 2054
Arteria(-ae)
arcuatae 1289
– axillaris, Verschluß 55
– basilaris, Verschluß 1918
– brachialis, Verschluß 55
– carotis
– – externa 46
– – Gefäßwandveränderung 325
– – interna 46
– – – Flußminderung 47
– – – Kollateralen 48
– – Pulsation, verstärkte 1034
– cerebelli inferior anterior 466
– cerebri media
– – – Embolie 47
– – – Ruptur lentikulostriärer Äste 1924
– – – Thrombose 1920
– communicans anterior, Aneurysma 1925
– femoralis
– – communis
– – – Hämatom, pulsierendes 74
– – – Verschluß 55f
– – superficialis, Stenose 19
– haemorrhoidalis superior 41
– hepatica propria 671
– iliaca
– – Aneurysma 77
– – externa, Verschluß, Grenzzone 55
– interlobularis 1289ff
– ophthalmica, Dopplerflußmessung, bidirektionale 18f
– pulmonalis
– – Dilatation 1144, 1146
– – Ektasie 1137, 1144
– renalis 1289
– spinalis
– – anterior, Durchblutungsstörung 49
– – posterior, Durchblutungsstörung 49
– subclavia 46
– – Verschluß 67
– temporalis
– – Biopsie 69, 1648f
– – Druckschmerzhaftigkeit 1644
– tibialis anterior, Verschluß 15
– vertebralis 46, 466
– – Strömungsumkehr 50
– – Verschluß, doppelseitiger 52
Arteria-carotis-communis-Subklavia-Bypaß 50
Arteria-carotis-interna-Abgangsstenose, Ausschälplastik 51
Arteria-carotis-Versorgungsgebiet, Ischämie 1917f
Arteria-cerebri-anterior-Versorgungsgebiet, Ischämie 1918
Arteria-cerebri-media-Versorgungsgebiet, Ischämie 1918
Arteria-cerebri-posterior-Versorgungsgebiet, Ischämie 1918
Arterial aneurysm s. Aneurysma, arterielles
Arterial-switch-Operation 1175, 1177
Arteria-mesenterica-superior-Syndrom 532
Arterie(n)
– Druckbelastung 5
– Elastizitätsverlust 7
– hirnversorgende
– – extrakranielle 46
– – – Diagnostik 49
– – Kollateralen 46f
– Schwirren 16
– supraaortale 47
– Veränderung, degenerative 6
Arterienalterung 6f
Arterienauskultation 55
Arteriendesobliteration 54, 56
Arteriendruck
– Messung, dopplersonographische 85
– systolischer 38
Arterienerkrankung 14ff
– Belastungstest 17
– Computertomographie 20f
– Diagnostik 14
– Doppler-Sonographie 17
– Duplexsonographie 18f
– Gefäßauskultation 16f
– Hautfarbe 15
– Hauttemperatur 14
– Magnetresonanzangiographie 20
– Ödem 15
– Oszillographie, mechanische 19
– Pulstastung 16
– Rezidivprophylaxe 23
– Sekundärprävention 23
– Störung, trophische 15
– Therapie, konservative 23ff
– Trainingsbehandlung, Kontraindikation 26
– Venenverschlußplethysmographie 20
– Volumenplethysmographie, lichtelektrische, akrale 19
Arterienkompression 53
Arterienpunktion 22
Arterienrekanalisation 38
Arterienverschluß
– akuter 15, 32f, 53ff
– – Diagnostik 55
– – Erstmaßnahme, präklinische 55
– – Höhenlokalisation 55
– – ischämische Phase 54
– – Medikamentenanamnese 55
– – Operationsindikation 56
– – Revaskularisationsphase 54
– – Rezidivprophylaxe 56
– – Therapie 55f
– chronischer 33
– Devaskularisationsphase 54
– embolischer 24, 53, 56
– extrakranieller 46f, 51f
– gastrointestinaler 612
– peripher-akraler 39
– thrombotischer 5f, 53ff
– – femoro-poplitealer 53
– – Kollateralenbildung 54
Arteriitis 10
– cranialis s. Arteriitis temporalis
– Takayasu s. Takayasu-Krankheit
– temporalis 67ff, 1317, 1644, 1647f, 1926f
– – Diagnostik 69, 1646
– – Differentialdiagnose 52, 69
– – – zum Spannungskopfschmerz 1932
– – Erkrankungsalter 1648
– – Symptomatik 69, 1646, 1648
– – Therapie 69, 1646, 1648f
Arteriographie
– bei Diabetes mellitus 61
– Halsgefäße 50
– der Hand 85
– Panarteriitis nodosa 70f
– Thrombangiitis obliterans 65
Arteriolen 9
Arteriolennekrose, fibrinoide, renale 1338
Arteriolosklerose
– glomeruläre 1446
– renale 8f, 1338f
Arteriopathie
– degenerative 53
– – Diabetes mellitus 58
– – primär obliterierende 6
– – Sekundärprävention 23
– entzündliche, Histologie 64
– organische 14
– – Heparintherapie 24
Arteriophlebopathie, kombinierte 24
Arterioportographie 681
Arteriosclerosis obliterans s. Verschlußkrankheit, arterielle, periphere
Arteriosklerose (s. auch Atherosklerose) 6, 34, 324f, 612, 1991
– Aneurysma, femoro-popliteales 77
– Aneurysmaentstehung 74
– aortale 34, 1262f
– Aortenaneurysma, thorakales 74
– Arterien, hirnversorgende, extrakranielle 47
– Ätiopathogenese 324
– Diabetes mellitus 59, 303, 307
– Differentialdiagnose 65
– Dysbetalipoproteinämie 328
– Dysfunktion, erektile 242
– Extremitätenarterien 34
– fortgeschrittene 38
– Komplikation, kardiovaskuläre 324
– koronare s. Koronarsklerose
– LDL-Plasmakonzentration 329
– Nierenarterie 43
– Pathogenese 2016
– progrediente, bei Analgetikaabusus 1350
– pseudoaneurysmatische, dilatierende 53
– Risikofaktoren 307, 970, 973, 1991
– – Typ-2-Diabetes 299
– Therapie 325
– Viszeralarterien 41
Arterioskleroserisiko, Lipidapherese 1430
Arteriovenous fistula s. Fistel, arteriovenöse
Arthralgie s. Gelenkschmerzen
Arthritis 1623, 1702
– AIDS 1901
– Alkaptonurie 342
– autoimmune 1616
– bakterielle
– – chronisch-granulomatöse 1714
– – chronisch proliferative 1712
– – infektreaktive s. Arthritis, reaktive
– – bei intravenösem Drogenabusus 1714
– – nicht-Neisserien-bedingte 1713
– Borreliose 1193
– Brucellose 1821
– Candidainfektion 1816
– Chinolontherapie 1759
– Colitis ulcerosa 619
– Crohn-Krankheit 617
– Dermatomyositis 1639
– bei Enteropathie 1652, 1661
– Erythema infectiosum 1867
– Gonokokkeninfektion 1864
– der großen Gelenke 1631
– Henoch-Schoenlein-Purpura 1651
– Infektions-assoziierte s. Infektarthritis
– infektiöse 1624, 1712
– – Antibiotikatherapiebeginn 1752
– infektiös-eitrige s. Arthritis, septische
– intermittierende leichte, bei Arthrose 1670
– kristallinduzierte 1682
– – iatrogene 1653
– – Röntgenuntersuchung 1617
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– Mischkollagenose 1641f
– mutilans 1658f
– nichterosive 1633
– postinfektiös-reaktive s. Arthritis, reaktive
– postinterventionelle 1713
– psoriatrica s. Psoriasisarthropathie
– reaktive 480, 1611f, 1618f, 1661, 1663ff
– – Antikörpertiter 1664f
– – Ätiopathogenese 1663
– – Campylobacter-induzierte 500
– – chronische 1665
– – Clamydien-induzierte 1665, 1882
– – Definition 1663
– – Diagnostik 1664
– – Differentialdiagnose 1665
– – – zur Chondrokalzinose 1684
– – – zur Psoriasisarthropathie 1660
– – – zur septischen Arthritis 1715
– – Erreger 1663
– – Gelenkbefallsmuster 1612
– – Gelenkpunktat 1663
– – HLA-Assoziation 1611, 1663
– – mit Keratoderma blennorrhagicum 1666
– – physikalische Maßnahmen 1665
– – Prognose 1665
– – radiologische Zeichen 1652
– – Reiter-Syndrom 1663
– – Rezidiv 1665
– – Röntgenaufnahmen 1664
– – Symptome 1663f
– – systemische Manifestation 1652
– – Therapie 1665
– – yersiniainduzierte 498f
– rheumatoide 898, 1611, 1622f, 1786f
– – Aktivitätsparameter 1625
– – Altersgipfel 1622
– – Antikörper 1617
– – ARA-Kriterien 1622
– – Arthritis, septische, polyartikuläre 1714
– – Augenveränderungen 1627
– – Basistherapie 1622, 1628f
– – Basisuntersuchung 1630f
– – chirurgische Maßnahmen 1628f
– – Diagnostik 1623, 1625
– – diätetische Maßnahmen 1630
– – Differentialdiagnose 1627, 1634, 1645, 1660, 1665, 1681, 1684, 1715
– – Ergotherapie 1628f
– – Ernährung 2008
– – extraartikuläre Manifestation 1627, 1630
– – Frühstadium 1622ff
– – Funktionseinschränkung, Stadien 1622
– – Gefäßbeteiligung 1627
– – Gelenkbefallsmuster 1612f, 1622, 1624
– – Gelenkpunktat 1616
– – genetische Determination 1622
– – Geschlechtsverteilung 1612, 1622f
– – große Gelenke 1627
– – Halswirbelsäulenbeteiligung 1625f
– – Herzbeteiligung 1627
– – Immunpathogenese 1623
– – Klassifikationskriterien 1622
– – Laboruntersuchungen 1617, 1625
– – Lebenserwartung 1622

– – Leitsymptome 1622
– – Lungenbeteiligung 1510f, 1627
– – Lungenfunktionsdiagnostik vor Therapiebeginn 1630f
– – Manifestationsalter 1612
– – Nierenbeteiligung 1326f
– – Organmanifestationen 1627
– – Patientenaufklärung 1628
– – Physiotherapie 1628
– – Prävalenz 1622
– – Prognose 1630
– – radiologische Zeichen 1625
– – Remissionskriterien 1628
– – Rheumafaktor-positive 1623, 1625, 1630
– – Röntgenaufnahmen 1625
– – Schwangerschaft 1623, 1630
– – bei Silikose 1511
– – Spätstadium 1624f
– – Stadieneinteilung 1622
– – Therapie 1628ff
– – – medikamentöse 1622, 1628f
– – Todesursache 1622
– – Wirbelsäulenbeteiligung 1626
– – Zwei-Phasen-Skelettszintigraphie 1625
– Röteln 1866
– bei Sarkoidose 1612
– septische 1661, 1712ff
– – akute 1712, 1714
– – Ätiologie 1712
– – Diagnostik 1714f
– – Differentialdiagnose 1715
– – Druckentlastung 1715
– – Epidemiologie 1712
– – Erreger 1712
– – Erregerelimination 1715
– – Erregernachweis 1715
– – Gelenkbefallsmuster 1713
– – nach Gelenkeingriff 1713
– – Gelenkpunktion 1714
– – beim Kind 1713
– – Leitsymptom 1714
– – Mikrobiologie 1713
– – monoartikuläre, chronische 1714
– – Neisserien-bedingte 1713
– – – Behandlung 1716
– – Pathogenese 1712
– – Pathophysiologie 1713
– – polyartikuläre 1714
– – Risikofaktoren 1712, 1714
– – Schmerztherapie 1716
– – Synovialisbiopsie 1715
– – Therapie 1712, 1714f
– septisch-eitrige, bei infektiöser Endokarditis 1184
– Sjögren-Syndrom 1643
– Synovialpunktat 1616
– tuberkulöse 1717
– unklarer Genese 1617
– urica (s. auch Gicht) 344, 1679ff
– – bevorzugtes Gelenk 1612
– – Manifestationsalter 1612
– Vaskulitis, systemische 1647
– virale, Differentialdiagnose 1715
– Zöliakie 1663
Arthritis-Dermatitis-Syndrom 1811
Arthrodese 1628f
– Kniegelenk 1676f
Arthronose s. Arthrose
Arthro-Osteitis s. SAPHO-Syndrom
Arthropathie 317, 1611
– Colitis ulcerosa 619, 1661
– Crohn-Krankheit 1661
– destruktive 1680f, 1685
– enteropathische 1661f
– Hämochromatose 763, 1612
– hämophile 968
– – Gelenkbefallsmuster 1612
– neuropathische 1684
Arthropoden, Rickettsienübertragung 1825
Arthrose (s. auch Arthrosis) 1614, 1668ff, 1672, 1702
– Adipositas 337
– aktivierte 1669f
– – Differentialdiagnose 1684, 1715
– – Röntgenuntersuchung 1617
– – Therapie 1672
– allgemeine Maßnahmen 1672
– Alltagstätigkeiten 1670f
– Arthroskopie 1671
– Chondrokalzinose, chronische 1684
– Dekompensationsphase 1669
– Diagnostik 1670f
– Einflußfaktoren 1669
– familiäre 1668
– Funktionseinschränkungen 1670
– Gelenkbefallsmuster 1612, 1669
– Gelenkpunktat 1616f, 1670f
– generalisierte 1617
– Geschlechtsverteilung 1612
– Gespräch mit dem Patienten 1673
– hypermetabole Phase 1669
– Knochenreaktion, hypertrophe 1683
– Komplikationen 1671
– Laboruntersuchungen 1670f
– Magnetresonanztomographie 1671
– Manifestationsalter 1612
– Operationsindikation 1673
– orthopädisch-technische Maßnahmen 1672
– Patientenaufklärung 1672
– postentzündliche 1622, 1625, 1631
– posttraumatische 1668
– Prävention 1671
– primäre 1668
– Prognose 1673
– Reizung periartikulärer Strukturen 1670
– Röntgendiagnostik 1670f
– Schweregrad 1669
– sekundäre 1669
– – iatrogene 1669
– Skelettszintigraphie 1671
– Sportarten 1673
– Symptomatik 1670
– Therapie 1671f
– überlastungsbedingte 1669
– Ultraschalldiagnostik 1671
– Ursache 1668
Arthrosis
– alcaptonurica 342
– deformans s. Arthrose
Arthroskopie
– Arthrose 1671
– Schultergelenk 1709
Arthrozentese s. Gelenkpunktion
ARVCM s. Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene
Arylsulfatase A 333
Arzneimittel (s. auch Medikamente) 1634
– allergische Reaktion 715
– Anämie
– – aplastische 851
– – hämolytischen 840
– antituberkulöse
– – hepatotoxische 733
– – unerwünschte Wirkung 1551
– Cholestaseauslösung 668, 718
– Einfluß
– – auf die ADH-Sekretion 381
– – auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 192
– Fehldosierung 2100
– Hepatitis, allergische 717
– Hepatotoxizität 715
– Herzinsuffizienz, Dekompensation 1077
– Hyperkaliämie-verursachende 1404
– Hyperlipoproteinämie-auslösende 329
– Hypertonie-auslösende 1455
– hypothyreoseinduzierende 169
– Interaktion mit Alkohol 1942f
– Kaliumanstieg 394
– Kopfschmerzauslösung 1934
– Leberpassage, erste 716
– Leberschädigung 719
– Leberzellnekrosen, akute 716
– Lungenerkrankung, interstitielle 1514
– Lupus-erythematodes-Auslösung 1634
– myelotoxische 852
– Nephritis, interstitielle, akute 1348
– osteoporosefördernde 354f
– photoallergen wirksame 2039
– phototoxisch wirksame 2039
– bei Porphyrie verbotene 349
– porphyriegeeignete 349
– porphyrinogene 348
– Resorptionseinschränkung bei Herzinsuffizienz 1079
– Schlafapnoe, obstruktive 1578
– schwindelauslösende 1939
– strumigene 164
– Thrombozytenfunktionshemmung 957
– tubulotoxische 1390
– venentonisierende 128
Arzneimittelanamnese 2075
– bei akutem Arterienverschluß 55
– bei Hyperkaliämie 395
– bei Hypokaliämie 391
Arzneimittelentgiftung, reduzierte 735
Arzneimittelexanthem 1836, 1864
– AIDS 1899
– Penicillin-bedingtes 1756
– Therapie 1865
Arzneimittel-Idiosynkrasie 715f
Arzneimittelinteraktion 1452
– Chinolone 1760
– Erythromycin 1761
– Fluconazol 1772
– Itraconazol 1772f
– Kumarine 1798f
– Rifampicin 1761, 1765, 1798f
– Tetrazykline 1760
Arzneimittelüberdosierung 2100
– Bewußtseinsstörung 2163
– respiratorische Insuffizienz 2145
Arzneimittelvergiftung 2100, 2103
– Aktivkohleanwendung 2105
– in suizidaler Absicht 2164
Arzneimittelwirkung, unerwünschte, intestinale 476
Arzt-Patienten-Beziehung, Reizdarmsyndrom-Patient 477
AS s. Aortenklappenstenose
ASA (antisarkolemmale Antikörper) 1192
Asbestexposition
– Bronchialkarzinom 1558
– Mesotheliom, malignes 1572
– p53-Mutation 1560
Asbestfasern 1515
– Trinkwasser 2044
Asbestkörperchen 1515
Asbestose 1515, 1572
– ILO-Klassifikation 1515
Ascariasis s. Askariasis
Ascaridosis s. Askariasis
Ascaris lumbricoides 508, 730
Aschoff-Geipel-Knötchen 1188
Ascites s. Aszites
Ascorbinsäure 1962
– Alkaptonurie 342
– Harnansäuerung 1999
ASD s. Vorhofseptumdefekt
Askariasis 730
– Therapie 1773ff
Aspartat-Aminotransferase 677, 1789
– Ikterus 787
– Lassafieber 1841
– Mononucleosis infectiosa 1836
– Zytomegalievirus-Infektion 1789, 1838
Aspergillom bei Bronchiektasen 1504f
Aspergillose
– gastrointestinale 506
– Hirnabszeß 1852f
– invasive 1772f
– Myokarditis 1194
– pulmonale 1537f
– – AIDS 1898
– – invasive 1537
– Therapie 1194, 1538, 1772f
Aspergillus
– flavus 506
– fumigatus 506, 1815
– niger 506
Aspergillusinfektion 1815f
Aspergilluspneumonie 1537, 1781
– bei Immundefekt 1534
– bei Neutrozytopenie 1736
Aspermie 221
Asphyxie
– Barbituratvergiftung 2116
– Beinaheertrinken 2155
– Fremdkörperaspiration 2155
Aspiration 421, 2155f
– Blutgasanalyse 2155
– Definition 2154
– Diagnostik 2155f
– Fehlfunktion des oberen Ösophagussphinkters 466
– Komplikation, infektiöse 2156
– laryngotracheale 520
– Lungenabszeß 1542
– bei Ösophagusdivertikel 516
– pharyngotracheale 516
– Pneumonie, ambulant erworbene 1521
– Pneumonieerreger 1529
– Prophylaxe 2156
– rezidivierende 443, 1510, 2155
– Risikofaktoren 1521, 2155
– Schutzmechanismen 2154
– Therapie 2156
Aspirationspneumonie 2154ff
– bei Achalasie 462
– beim älteren Menschen 1776
– ambulant erworbene 2156
– – Therapie 1543
– Antibiotikatherapie 1754
– chronische 1510
– bei intravenösem Drogenkonsum 1795
– nosokomiale 2156
Aspirationszytologie, Schilddrüse 164
Aspirinintoleranz 1478
Aspirin-like-defect 956f
Assist-control ventilation 2149
Assmann-Frühinfiltrat 1546, 1548
Assoziationen, statistische
– – umweltepidemiologische 2028
– – Zufälligkeit 2028
AST s. Aspartat-Aminotransferase
Astemizol-Itraconazol-Interaktion 1772f
Asterixis 743f
Asthenozoospermie 221
Asthenurie 142
Asthma
– bronchiale 1473ff
– – Adhäsionsmoleküle 1477
– – allergisches 1473ff, 1477, 2055
– – – Immuntherapie 1486
– – – Prognose 1487
– – – Sofortreaktion bei Allergenexposition 1477
– – – Spätreaktion bei Allergenexposition 1477
– – Anamnese 1480, 1482
– – anstrengungsinduziertes 1478
– – Anticholinergika 1484, 1486
– – Antileukotriene 1486
– – arzneimittelinduziertes 1478
– – Ätiologie 1474
– – Auslösermeidung 1482
– – Azidose 421
– – Bedarfsmedikation 1483, 1485
– – berufsbedingtes 1479
– – Beschwerdenauslöser 1478
– – betablockerbedingtes 1082, 1479
– – Blutgasanalyse, arterielle 1481, 2144
– – bronchiale Obstruktion 1476
– – Bronchodilatationstest 1481
– – Bronchodilatatoren 1486
– – Bronchoskopie 1482
– – chirurgischer Eingriff 1487
– – chronisches 1479
– – Churg-Strauss-Syndrom 1323, 1650
– – Dauermedikation 1483, 1485
– – Diagnose
– – Diagnosesicherung 1482
– – Diagnostik 1473, 1480ff
– – – allergologische 1481f
– – Differentialdiagnose 1473, 1482f, 1499
– – Dünndarmtumor, neuroendokriner 651
– – Einfluß saurer Aerosole 2053
– – endogenes s. Asthma bronchiale, nichtallergisches
– – Entzündungsmediatoren 1477
– – Entzündungszellen 1474f
– – Eosinophilenzahl 1480
– – Epidemiologie 1473

– – extrinsisches s. Asthma bronchiale, allergisches
– – Formaldehydexposition 2052
– – genetische Faktoren 1474
– – Glukokortikoidtherapie 1483, 1485
– – Hypogonadismus 238
– – IgE-Bestimmung 1480
– – Infektion 1478
– – intrinsisches s. Asthma bronchiale, nichtallergisches
– – Karzinoid-Syndrom 649
– – Langzeittherapie 1483
– – Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten 1486
– – Lungenfunktionsdiagnostik 1481
– – nächtliches 1478
– – nichtallergisches 1473f, 1477
– – Ozonempfindlichkeit 2049
– – Pathogenese 1474f
– – Patiententraining 1487
– – Peak-Flow-Messung 1467, 1481
– – perenniales 1479
– – Prognose 1481, 1487
– – Provokationstest 1481
– – psychischer Einfluß 1479
– – respiratorische Insuffizienz 2145
– – Röntgendiagnostik 1482
– – saisonales 1479
– – schlafbedingtes 1478
– – Schwefeldioxidexposition 2047
– – Schwefelwasserstoffexposition 2051
– – Schweregrad 1480
– – Sekundärfolgen 1487
– – Sputumuntersuchung 1481
– – Stickstoffdioxidexposition 2047f, 2050
– – β_2-Sympathomimetika 1484f
– – Therapie 1482ff
– – – antiallergische 1485
– – – Stufenplan 1483
– – Therapiekontrolle 1481
– – Thoraxuntersuchung 1480
– – Umweltfaktoren 1473
– – Urlaubsortwahl 1486
– – Vitalfunktionen 1480
– – Zytokine 1476f
– cardiale 1077
Asthmaanfall 1476f
– lebensbedrohlicher 1487
– respiratorische, Insuffizienz 2145
– Schweregrad 1480, 1487
– schwerer 1479
– Therapie 1487
Asthmaformen 1474
Astrovireninfektion, intestinale 511
Astrozytom, Turcot-Syndrom 608
Astvarikose 104f
Asynchronie, pankreatikocibiale 571
Asystolie 1241
– Karotissinus-Syndrom 1242
Aszendensaneurysmen 75
Aszites 378, 385, 441, 746ff
– Ätiologie 747
– Budd-Chiari-Syndrom 770
– chylöser 656, 747
– – Ernährung 750
– Definition 746
– Dialysepatient 1414
– Diuretikatherapie 750
– eiweißreicher 505
– Energiebedarf 2005
– entzündlicher 747
– Ernährung 750, 2006
– Fettleberhepatitis, alkoholische 713
– Filariose 135
– Flüssigkeitszufuhr 2006
– Gastroenteropathie, exsudative 582
– Hepatitis B, chronische 703
– hepatorenales Syndrom s. Hepatorenales Syndrom
– Hypertension, portale 671, 674
– Infektion 753
– kardiogener 747
– Kokzidioidomykose 506
– Laparoskopie 749
– Leberzirrhose 734f
– bei malignem Pleuramesotheliom 1573
– maligner 747, 1024
– Malnutrition 1405
– Nachweis 746, 749
– pankreatogener 630, 747
– Pericarditis constrictiva 1200
– mit peripheren Ödemen 748
– Peritonitis, tuberkulöse 505
– Pleuraerguß 1598
– portaler 671, 674, 747
– Prognose 751
– Proteinmalassimilation 569
– Rechtsherzinsuffizienz 1034
– bei schwerer Hypoproteinämie 747
– Symptomatik 748
– Therapie 750
– therapierefraktärer 654
– TIPS-Anlage 751
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
– Trikuspidalklappenstenose 1142
– tuberkulöser 747
– Virushepatitis, chronische 700
– zirrhotischer 748
Aszitesbildung 672, 747
Aszitesflüssigkeit
– Plasminogenkonzentration 751
– Triglyzeridbestimmung 656f
– Tuberkelbakteriennachweis 505
– Untersuchung 746, 749
Asziteskultur 654
Aszitespunktion 654, 750
– diagnostische 754
– wiederholte 746
Aszitesreinfusion, extrakorporale 751
Ataxia teleangiectatica 483, 898
Ataxie 1937
– AIDS 1898
– Cannabis-bedingte 2089
– Kleinhirnatrophie, alkoholische 1943
– Leukenzephalopathie, multifokale, progressive 1911
– Niemann-Pick-Krankheit Typ C 333
– Phencyclidin-Psychose 2094f
– Refsum-Syndrom 333
– spastische 848
– bei Varizellen 1860
– zerebelläre 483
Atelektase 1463, 2142, 2144
– Bronchialkarzinom 1559, 1570
– Fremdkörperaspiration 2155
– Mukoviszidose 1496
– nach Organtransplantation 1537
– bei Pneumothorax 1597
– Ursache 1549
Atemantrieb 2141
– Hyperkapnie 422
– Hypoxie-Drive 2141, 2145
– postoperativ gedämpfter 2145
– zentraler 418
– – erniedrigter 1602
Atemantriebsstörung 1463
Atemarbeit 2151
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1490
– erhöhte 1466, 2141
– extreme 2145
Atembeschwerden
– anticholinerges Syndrom 2099
– Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit 2060f
Atemdepression
– Arzneimittelüberdosierung 2145
– Chloralhydratvergiftung 2120
– Clomethiazol-bedingte 1942f
– Kokainvergiftung 2126
– narkotisches Syndrom 2099
– Neuroleptikumvergiftung 2130
– Opiat-bedingte 2083f
– zentrale 2142, 2145
Atemexkursion
– Blutfluß 1464f
– Verminderung, posttraumatische 2145
Atemflußmessung 1469
Atemfrequenz 2171
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1491
– Schwangerschaft 1278
Atemfunktion, Messung 2171
Atemgeräusch
– abgeschwächtes 1522f
– aufgehobenes 1491, 1596, 1599
Atemhilfsmuskulatureinsatz, verstärkter 1491
Ateminsuffizienz
– neuromuskuläre Erkrankung 1601
– Raumforderung der hinteren Schädelgrube 2164
– Thoraxdeformität 1601
Atemlähmung
– Betablockervergiftung 2117
– Botulismus 503
– Bronchospasmus 2117
– Carbamatvergiftung 2120
– Koma 2112
– Säuglingsbotulismus 503
Atemlastzunahme 1462
Atemmechanik 1467, 2171
Atemminutenvolumen 421, 2142
Atemmuskulatur
– Entlastungshypothese 1466f
– erschöpfte 2142f, 2145, 2152
– – Schock 2157
– Myopathie, glukokortikoidbedingte 1493
– Überwachung 2171
Atemmuskulaturinsuffizienz 1466
Atemnotsyndrom, neonatales, bei diabetischer Mutter 302f
Atempumpe 1461
Atempumpenstörung 1461, 1463
Atempumpenversagen 1466, 2141ff
– akutes 1602
– hyperkapnisches 1601, 2141ff
– neuromuskulär bedingtes 2142
Atemregulationsstörung 2142
– zentrale 1578
Atemstillstand, Barbituratvergiftung 2116
Atemwege
– Freimachen 2144
– Funktionsstörung 2143
– Normalflora 1517
– obere
– – Erregerabwehr 1517
– – Infektion 1517ff
– – Tonusregulation 1578
– – Virusinfektion 1518
– Ozonempfindlichkeit 2049
– Schwefeldioxidbelastung 2046f
– Überempfindlichkeit 2047
– – ozoninduzierte 2049
– – Stickstoffdioxid-bedingte 2048
– untere, Abwehrmechanismen 1521
Atemwegsdruck 2148
– Beatmung, mechanische 2148
– endexspiratorisch positiver s. PEEP
– endinspiratorischer 2153
– kontinuierlich positiver, bei schlafbezogener Atmungsstörung 1578, 1580
Atemwegsentzündung, exogene 1474
Atemwegserkrankung
– Adipositas 337
– allergische 2055
– chronische 238, 2022
– Flugreise 2038f
– Kindesalter, Stickstoffdioxidbelastung 2048
– Milbenallergen-Exposition, frühkindliche 2055
– obstruktive, Passivrauch-Exposition 2059
Atemwegshyperreagibilität 1470, 1473
– Mukoviszidose 1498
Atemwegsinfektion 1517ff
– akute 1519
– Azithromycin-Wirkung 1761
– Erregeridentifikation 1517
– Makrolid-Wirksamkeit 1760
Atemwegsinsuffizienz 2007
Atemwegskolonisation bei Beatmung 1735
Atemwegsobstruktion 1462f, 1491
– akute 421
– Asthmaanfall 2145
– Blutgaskonstellation 2144
– chronische 421
– Diagnostik 1467
– exspiratorisch wirksame 1462f
– inspiratorisch wirksame 1462f
– Mukoviszidose 1496
– Physiologie 1475
– respiratorische, Insuffizienz 2145
– rezidivierende, Therapie, antiinflammatorische 2144f
– Schock, anaphylaktischer 2158
– Spirometrie 1467
Atemwegsreaktivität 1481
Atemwegsreizung
– formaldehydbedingte 2052
– Sick-Building-Syndrom 2058
Atemwegsteilverlegung 2155
Atemwegswiderstand 1468f
– Asthma bronchiale 1481
– Mukoviszidose 1498
Atemzentrum 1461
– Funktionsstörung 2143
– Stimulation bei Azidose 425
Atemzentrumschädigung 1601
Atemzugvolumen 2148f, 2153
Atemzyklus 2148
Atenolol, Schwangerschaft 1444
Atenololvergiftung 2117
Äthanolinjektion, perkutane, Lebertumor, maligner 780
Atherektomie
– direktionale 1053, 1121
– dynamische 29
– koronare 1053
– Ultraschall, intravaskulärer 1053
Atherektomiekatheter 1121
Atheroembolic renal disease s. Nierenarterienembolie
Atherogenese 5, 324
Atherom 6f, 1430
Atherosclerosis s. Atherosklerose
Atherosklerose (s. auch Arteriosklerose) 6ff, 34
– Definition 6
– ektatische 6
– Endothelveränderungen 7
– Generalisation, progrediente 6
– herdförmige 6
– Morbiditätsrisiko 7
– obliterierende 7, 10
– Risikofaktoren 7ff
– stenosierende 6
Atlantoaxialgelenk, Instabilität 1625
Atlantodentalgelenk
– Destruktion 1652
– Subluxation bei Spondylitis ankylosans 1654f
Atlasbogen-Dens-Abstand 1625
Atmosphäre, Gaszusammensetzung 2037
Atmung
– Diagnostik 1467ff
– paradoxe 1491
– periodische, nächtliche, zentral bedingte 1580
– Überwachung 2171
– vertiefte 425
Atmungsregulation 1461
Atmungsstörung, schlafbezogene 1465, 1471, 1578ff
– – Therapie 1580
Atmungsunterstützung, mechanische 1492, 1494
Atombombenexplosion, Strahlenkrebsrisiko 2041
Atonie, gastrointestinale, Neuropathie, diabetische 306
Atopie 1473, 1477
Atovaquon 1903f
ATPase s. Adenosintriphosphatase
ATP-Mangel 397, 413
ATRA (All-trans-Retinsäure) 870
Atresie, biliäre, Hyperlipidämie 330
AT1-Rezeptoren 1449
AT1-Rezeptoren-Blocker 1449, 1451
Atrial fibrillation s. Vorhofflimmern
Atrial septal defect s. Vorhofseptumdefekt
Atrialer natriuretischer Faktor 1329, 1448
Atrioseptektomie 1174
Atrioseptostomie 1174f
Atrioventricular septal defect s. Septumdefekt, atrioventrikulärer
Atrioventrikulärer Septumdefekt s. Septumdefekt, atrioventrikulärer
Atrium commune 1153

Atropin
– Antidot 2108
– Carbamatvergiftung 2120
– Wirkung auf die AV-Überleitung 1230
Atrophie blanche 98f
Atropin 2049, 2093f, 2107, 2108
Atropinpsychose 2094f
Atropinvergiftung 2099, 2114f
– Pupillenuntersuchungsbefund 2164
Attacke, zerebralischämische, transiente s. Transiente ischämische Attacke
Attacken, vasospastische, akrale 83
Atypical localization of immature precursors 860
Atypical teratoma syndrome 1026
Auer-Stäbchen 867
Auflösung 1046
– axiale 1046
Aufmerksamkeitsstörung
– alkoholbedingte 2080
– Benzodiazepin-bedingte 2082
Aufrichtetest 1692
Aufstoßen 473, 533
Augen
– Giftstoffentfernung 2106
– Hypertonieauswirkung 1446
Augenerkrankung nach Stammzelltransplantation 952
Augenhintergrund 14
Augenhintergrundveränderung, hypertensive 1339, 1446
Augenlider, lilafarbene 1640
Augenlinsentrübung, strahlenbedingte 2040
Augenlinsenverkalkung 272
Augenmißbildung 1866
Augenmuskelblockierung 179
Augenmuskeldicke 180
Augenmuskelparese 49
– Arteriitis temporalis 1648
– Botulismus 503
– Hypophysenvorderlappenadenom 147, 151
– Whipple-Krankheit 1662f
Augenreizung
– formaldehydbedingte 2052
– Sick-Building-Syndrom 2057
Augenspülung
– bei Giftstoffkontamination 2106
– bei Laugenverätzung 2127
Augentropfen 1644f
Augenverätzung
– Lauge 2127
– Säure 2136
Aura, Migräne 1928f
Auraminfluoreszenz 1742
Auramin-Rhodamin-Färbung 1742
Ausdauerleistung, körperliche, Ernährungsergänzung 1981
Ausdauertraining 321, 1697
– bei generalisiertem Fibromyalgie-Syndrom 1704
Ausfallsyndrom, sensomotorisches, Diskushernie 1688
Ausflußtraktaneurysma, rechtsventrikuläres 1169f
Ausflußtraktobstruktion
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1211
– linksventrikuläre 1174
– rechtsventrikuläre 1145
– – Fallot-Tetralogie 1166
– – bei Ventrikelseptumdefekt 1158
Ausflußtrakt-Tachykardie, rechtsventrikuläre 1222f
Auskultation
– abdominale 441
– Herzklappenfehler 1127
Auskultationsbefund, kardiologischer, Schwangerschaft 1279
Auslandsaufenthalt, Pneumonie, ambulant erworbene 1521
Ausscheidungsurographie
– Karzinomnachsorge 1380f
– Tumordiagnostik 1378
Außenluft
– Allergene 2055
– Benzolbelastung 2051
– Formaldehydbelastung 2052
– Kohlendioxidkonzentration 2051
– Kombinationseffekte 2056
– Ozonkonzentration 2048f
– Schwebstaubbelastung 2053
– Schwefeldioxid-Belastung 2045
– Stickstoffdioxidbelastung 2047
– Sulfatkonzentrationen 2053
– Verunreinigung, kraftfahrzeugbedingte 2047
Außenluftbelastung, Richtwerte 2045
Außenseiterdiät 339, 1982
– gewichtsreduzierende 1987
Austin-Flint-Geräusch 1135
Australia-Antigen 70
Austreibungsgeräusch
– mittsystolisches 1144
– systolisches 1128, 1147
– – aortales 1133
– – links parasternales 1163
– – Pulmonalklappe 1168
– überdurchschnittlich lautes 1265
Austreibungsklick 1141, 1168
– protosystolischer 1133
Auswurf 1465, 1489
– Pneumonie 1522
– Tuberkulose 1547
Auswurffraktion 1139
– eingeschränkte 1075
– Herzklappeninsuffizienz 1125
– linksventrikuläre
– – Herztod, plötzlicher 1241
– – Mitralklappeninsuffizienz 1139f
– – Prognose bei Angina pectoris 1103
– – Radionuklidventrikulographie 1061
Auswurfton, pulmonaler, frühsystolischer 1147, 1154
Auswurfvolumen 1071
– Regulation 1071
Auswurfwiderstand, linksventrikulärer 1071
Autoantigen 280f
– Reagibilität beim betagten Menschen 1775
Autoantikörper (s. auch Antikörper) 281
– Arthritis, rheumatoide 1623
– Autoimmunhepatitis 707
– gegen Belegzellen 847
– Diabetes mellitus 291
– Endokarditis, infektiöse 1185
– gegen Glutamat-Decarboxylase 291
– gegen Inselzellen 291
– gegen Insulin 291, 312
– Kollagenose 1632
– Lebererkrankung 708
– Mischkollagenose 1641
– gegen Schilddrüsenhormone 162
– gegen Schilddrüsenperoxidase 162, 173
– Sjögren-Syndrom 1643
– gegen Tyrosin-Phospatase IA-2 291
– Vaskulitis, systemische 1647
Autofluoreszenz-Detektion 1566
Autoimmunadrenalitis 203
Autoimmuncholangitis 757f
Autoimmune
– chronic hepatitis s. Autoimmunhepatitis
– disease s. Autoimmunkranheit; s. Kollagenose
– hemalytic anemia s. Anämie, autoimmunhämolytische
– polyglandular syndrome s. Autoimmunsyndrom, polyglanduläres
Autoimmunerkrankung s. Autoimmunkrankheit
Autoimmunhämolyse 839
Autoimmunhepatitis 707ff
– Antikörperstufendiagnostik 679
– auslösende Faktoren 707
– chronische 707
– Differentialdiagnose 708, 738, 789
– EBV-bedingte 698
– HLA-Assoziation 707
– Lebertransplantation 783
– Remissionskriterien 709
– Serologie 788
– Symptome 707
– Therapie, immunsuppressive 709
– Typ I 707
– – chronische 688
– – Overlap-Syndrom 708
– Typ II 694, 707
– Typ III 707
Autoimmunität, Infertilität 222
Autoimmunkrankheit 280, 479, 1632
– Anämie 827
– Arthritis, rheumatoide 1622f
– Cholangitis, primär sklerosierende, 805
– Common variable immunodeficiency 1786f
– generalisierte s. Kollagenose
– IgA-Mangel 481
– Komplementmangel 1785f
– Plasmaaustausch, therapeutischer 1429
– polyendokrine s. Autoimmunsyndrom, polyglanduläres
– Sjögren-Syndrom 1642
– Stammzelltransplantation 947
– Zirrhose, primär biliäre 755
Autoimmunphänomene, Leukämie, chronische, lymphatische 920f
Autoimmunreaktion, HCV-bedingte 694
Autoimmunsyndrom, polyglanduläres 156, 204, 280ff
– – Autoantigene 281
– – Autoantikörper 281
– – Frühdiagnose 282
– – Typ I 280
– – Typ II 281
Autoimmunthyreoiditis 159, 169f, 181, 183, 280
– Diagnostik 170
– HLA-Assoziation 183
– Hypothyreose 168
– Sonographiebefund 183
Autoimmunthyreopathie 162
Autolysosomen 600
Automatie, kardiale 1227
– – abnorme, Erregungsbildung 1226, 1228, 1238
Automatiezentrum, abnormes, myokardiales 1228
Autonome Störung 215
Auto-PEEP 2149
Autoregulation, renale 1291f
Autoregulationsort, renaler, physiologischer 1338
Autosomal dominant polycystic disease s. Zystennierenerkrankung, autosomal dominante
Autosomen 823
Autosplenektomie 844
AV-Block 1229ff
– Abszeß, perivalvulärer 1186
– AV-Knoten-Mesotheliom 1254
– I. Grades 1230
– – Ostium-secundum-Defekt 1154
– II. Grades 1230
– – Typ Mobitz 1230
– – Typ Wenckebach 1230
– III. Grades, angeborener 1230
– Herzglykosidvergiftung 2122
– Herzschrittmacher 1232ff
– Hinterwandinfarkt 1112
– höhergradiger, Herzschrittmacher 1234
– Inkompetenz, chronotrope 1234
– intranodaler 1230
– Kalziumantagonistenvergiftung 2124
– kompletter
– – durch Katheterablation 1247
– – Langzeit-EKG 1043
– konnataler 1636f
– Lokalisierung 1230
– medikamentös bedingter 1230
– Myokarditis, diphtherische 1194
– Operation, nichtkardiale 1276
– partieller, bei Vorhofflattern 1237
– subnodaler 1230
– Therapie 1230
– transienter, medikamentös erzeugter 1245
– Transposition der großen Gefäße, kongenital korrigierte 1171
– Virusmyokarditis 1192
AV-Dissoziation 1244
Aversion 2011
AV-Kanal
– kompletter 1160, 1162f
– – Einteilung 1160
– – Endokarditisprophylaxe 1163
– – Hämodynamik 1160
– – Korrekturoperation 1163
– – Operation im Erwachsenenalter 1163
– – Palliativoperation 1163
– – Symptome 1162
– partieller 1153
– – Definition 1160
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
AV-Klappen-Rekonstruktion 1163
AV-Knoten 1226
– kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße 1170
– Lage bei atrioventrikulärem Septumdefekt 1160
AV-Knoten-Arrhythmie, Digitalisvergiftung 2121
AV-Knoten-Dysfunktion 1229
AV-Knoten-Fibrosierung 1229
AV-Knoten-Mesotheliom 1254
AV-Knoten-Reentry-Tachykardie 1227, 1235, 1239
– Katheterablation 1247
AV-Knoten-Tachykardie
– Herzglykosidvergiftung 2122
– Therapie, medikamentöse 1245
AV-Knoten-Überleitung
– langsame 1239
– schnelle 1239
AVSD s. Septumdefekt, atrioventrikulärer
AV-Synchronizität, Verlust, Herzschrittmacherpatient 1234
Azathioprin 621, 784
– Arthritis, rheumatoide 1629
– Autoimmunhepatitis 709
– Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 621
– Dermatomyositis 1641
– Dosierung 1091
– Erhaltungstherapie bei ALL 876
– Herztransplantation 1091
– ITP-Behandlung 959
– Lupus erythematodes, systemischer 1635
– Mischkollagenose 1642f
– Nierentransplantation 1438
– Polymyositis 1641
– Polyneuritis, inflammatorische, demyelinisierende, chronische 1947
– unerwünschte Wirkung 784, 1629, 1635
– Wirkungsmechanismus 621, 1438
Azathioprin-Allopurinol-Interaktion 985
Azetazolamid 1293f
Azetylsalizylsäure s. Acetylsalicylsäure
Azidität 473
Azidose 419
– Alkoholkonsum, chronischer 712
– Anionenlücke im Serum 424
– Atemzentrumstimulation 425
– gemischte 422
– hyperchlorämische 195
– – mit Hyperkaliämie 194
– Hyperkaliämie 194, 419, 425
– Kaliumverschiebung, transzelluläre 388f
– Kalzium, ionisiertes 419
– Malaria 1872
– metabolische 423ff
– – akute 425f
– – – Hyperphosphatämie 415
– – Anionenlücke 425f
– – – im Serum 425
– – – im Urin 425
– – Acetylsalicylsäurevergiftung 2115
– – Basendefizit 420
– – chronische 425, 427
– – – Symptome 1404
– – Definition 423
– – dekompensierte 425
– – Diagnostik 425f
– – Herzinsuffizienz 1078, 1084
– – hyperchlorämische 409, 424, 426
– – Hyperkaliämie 1404
– – Hyperkalzämie 409
– – bei Hypokaliämie 393
– – bei Hypophosphatämie 412

– – Kaliumspiegel 389
– – Kompensation 421
– – Meßgrößen 423
– – Niereninsuffizienz, chronische 1400, 1997
– – normochlorämische 424, 426
– – Notfall 425
– – Pathophysiologie 425
– – Proteolysesteigerung 1405
– – Therapie 426f
– – – bei akuter Niereninsuffizienz 1394
– renale 1998
– – Hämodialyse 1418
– renal-tubuläre 1357
– – Differentialdiagnose 426
– – distale 364
– – – erworbene 412
– – Lowe-Syndrom 1361
– – Osteopetrose 370, 1358, 1361
– – Zirrhose, primär biliäre 756
– respiratorische 419, 421f, 1464f, 1602, 2141
– – akute 421f, 2143
– – – Hyperphosphatämie 415
– – – Kompensation 421
– – – Therapie 422
– – Asthma bronchiale 1482
– – Beatmung, mechanische 422, 2144f
– – Betablockervergiftung 2117
– – chronische 421f
– – – Kompensation 421
– – – Therapie 422
– – Definition 421
– – Diagnostik 422
– – Entstehung 2143
– – Intubationsindikation 422
– – Kaliumspiegel 389
– – Kompensation 421, 2141
– – kompensierte 2143
– – Leberversagen, akutes 773
– – Meßgrößen 421
– – Mukoviszidose 1498
– Tetanieschwelle 404
– urämische 416
– Vasokonstriktion 1591
Azinus, hepatischer 659
Azinuszellkarzinom, Pankreas 637
Azithromycin 1751, 1760
– Chlamydia-trachomatis-Infektion 1882f
– Ulcus molle 1884f
Azlocillin 1501, 1754f
Azole 1783
Azoospermie 221, 226
– Androgenresistenz, minimale 232
– Klinefelter-Syndrom 226
– orchitisbedingte 228
– Samenwegsobstruktion 241
– XX-Mann 228
Azoospermiefaktor 226
Aztreonam 1501, 1757

B

BAA s. Bauchaortenaneurysma
Babesia microti 1869
Babesiose 1869
Babinski-Zeichen 1625, 2164
Babylunge 2152
Babyscope 453
Bacampicillin-HCl 1754f
Bacillus-cereus-Enterotoxin 503
Back school 1697
Bäcker-Asthma 1479
Background-Retinopathie 304
Backward failure s. Rückwärtsversagen
Backwash-ileitis 619
Bacterial arthritis s. Arthritis, bakterielle
Bacterial infections of the liver s. Lebererkrankung, bakterielle
Bacterial myocarditis s. Myokarditis, bakterielle
Bacterial overgrowth syndrom s. Dünndarm, Überbesiedlung, bakterielle
Bacteroides-fragilis-Infektion, Antibiotikatherapie 1762f
Bad trip 2094f
Badetod 2035
Bagassose 1508
Baghdad-Ulkus s. Leishmaniose
Baker-Zyste 1627, 1710
Bakteriämie 1182, 1742, 1807
– Arthritis, polyartikuläre 1714
– chronisch intermittierende, Vaskulitis 1326
– Diabetes mellitus 1791
– eingriffsbedingte 1187
– nach Endoskopie 453
– gramnegative 939, 1810
– grampositive 1812f
– Hirnabszeß 1850
– bei HIV-Infektion 512
– intermittierende 1742
– Katheter-assoziierte 1734, 1802f
– – posttransplantäre 1790
– kontinuierliche 1742
– Neutrozytopenie-assoziierte, posttransplantäre 1790
– Phlegmone 1856
– Pyelonephritis 1344
– rezidivierende 1183
– spät-posttransplantäre 1790
Bakterien
– gramnegative 1810
– – Lipopolysaccharid 2159, 2162
– – Schock, septischer 1808
– – Sepsis s. Sepsis, gramnegative
– Identifizierung 1743
– Resistenzprüfung 1739
– ureasebildende, Harnsteinbildung 1354
Bakterienkultur 1739, 1744f
– Ergebnisinterpretation 1750f
– Interpretation 1745
– Probenkontamination 1745
Bakteriennachweis 1742
Bakterienzylinder 1300
Bakteriostase, Clindamycin 1762
– Tetrazykline 1760
Bakteriurie 1299f, 1342ff, 1742
– asymptomatische 1342f
– – beim älteren Menschen 1777
– Diabetes mellitus 1791
– kontrollbedürftige 1302
– Nachweis 1344
– Risiko, fetales 1345
– signifikante 1302, 1342
– symptomatische, beim älteren Menschen 1777
– unverdächtige 1302
Bakterizidie
– Aminoglykoside 1758
– antimykobakterielle Substanzen 1765
– Betalaktame 1754
– Carbapeneme 1756
– Clindamycin 1762
– Fluorochinolone 1759
BAL s. Lavage, bronchoalveoläre
Balance, muskuläre 1694f
Balanoposthitis 1886f
Balantidiose 507
Balantidium coli 507
Balkannephropathie 1352
B-ALL 872f, 878
– Therapie 877f
– Translokation, chromosomale 872f
Ballaststoffe 1962, 1972, 2003
– Diabetes mellitus, 1992f
– Dickdarmkarzinomprävention 2004
– bei Dumpingsyndrom 2000f
– bei erworbenem Megakolon 593
– bei Hypercholesterinämie 1989
– Ionenaustauscher-Funktion 1973
– Quellfähigkeit 1972f
– Zufuhrempfehlung 1973
Ballonatrioseptostomie 1175
Ballondilatation
– Aortenisthmusstenose 1152
– Gallengangstenose 806
– koronare 1085
– Papilla duodeni 800, 804
– perkutane, transluminale, Hämodialyse-Shunt 1421
– Ultraschall, intravaskulärer 1053
Ballongegenpulsation, pulmonalarterielle 1088
Ballonpumpe, intraaortale 1087, 1117
Ballontamponade, Ösophagusvarizenblutung 741
Ballonvalvuloplastie 1130f
– Komplikation 1131
– Pulmonalstenose 1148
– Trikuspidalklappe 1130
Bambusstabform der Wirbelsäule 1652, 1655f
Bänder, mesenteriale 532
Bandentechnik 823
Bandscheibendegeneration 1699
Bandscheibenverknöcherung, überbrückende 1654
Bandwurmbefall 509f
Bang-Krankheit s. Brucellose
Bannwarth-Syndrom 1947
Barbituratabhängigkeit 2072f
Barbiturat-Blasen 2116
Barbiturate, Toleranz, pharmakokinetische 2072f
Barbiturat-Itraconazol-Interaktion 1772f
Barbiturat-Methadon-Wechselwirkung 2087
Barbiturat-Substitution, ausschleichende 2116
Barbituratvergiftung 2106f, 2115f
– Differentialdiagnose 2116, 2166
– Diurese, forcierte 2106f
– Hämoperfusion 2107
Bardet-Biedl-Syndrom 1368
– Typ 2 1361
Bare lymphocyte syndrome 480
Bariumbreischluck 521
– bei Ösophaguskarzinomverdacht 527, 530
– Thorax-Röntgenuntersuchung, kardiologische 1054
Bariumsulfat 456
– Kontraindikation 457
Barlow-Syndrom s. Mitralklappenprolaps-Syndrom
Barorezeptor-Dysfunktion, Digitalisglykosideinfluß 1080
Barorezeptor-Mechanismus, Autoregulation, renale 1291f
Barorezeptor-Reflex, Abschwächung 1073
Barorezeptorsystem 1072f
Barotrauma
– beim Abtauchen 2037
– Behandlung 2037
– Pneumothorax 1596
– pulmonales, bei volumenkontrollierter Beatmung 2148
Barrett-Ösophagus 519f, 523ff
– Geschlechterunterschied 519
– Karzinomrisiko 523, 530
– Komplikation 524f
– Therapie 523ff
– Überwachungsprogramm 524f
Barrett-Schleimhaut 524
Barrett's esophagus s. Barrett-Ösophagus
Barriere, intestinale 561, 563ff
– – extrinsische 564f
– – intrinsische 564f
– – Zerstörung 564f
Bartholinitis, Gonorrhoe 1881
Bartonella
– henselae 1826f
– – Diagnostik, serologische 1746
– quintana 1826
Bartonella-Infektion 1826ff
– Therapie 1828
Bartonellose 1826f
– generalisierte 1826
Bartter-Syndrom (s. auch ADH-Sekretion, inadäquate) 194, 391, 1361, 1368
– Symptome 1361
– Therapie 1361
Basalganglien 2073
– Lipidspeicherung 332
– Verkalkung 272
Basaliom 1015, 2038
Basalmembran
– alveoläre, Antikörper 1317
– glomeruläre
– – Antikörper s. Anti-GBM-Antikörper
– – Aufbau bei Alport-Syndrom 1363
– – IgG-Ablagerung 1318
– – Lamellierung 1362f
– – Schrumpffältelung 1339
– – Verdickung 304f, 1310ff
– – verdünnte 1362, 1364
– kapillare, verdickte 59
– tubuläre
– – verdickte 1348
– – zerstörte 1351
Basalmembran-Spikes 1310
Basalmembranverdickung, glomeruläre 304f
Basaltemperatur 246
Basaltemperaturkurve 255
Base exzess s. Basenüberschuß
Basedow-Hyperthyreose unter Interferon-α-Therapie 701
Basedow-Krankheit 173f
– HLA-Assoziation 173
– Jodexposition 178
– Rezidiv 175
– – postpartales 176
– Therapie 164, 174
– TSH-Rezeptor-Autoantikörper 162
Basendefizit 427
Basenüberschuß 418ff
Basilarismigräne 1928f
Basilaristhrombose 2164
– Therapie 1922
Basilarisverschluß 1918, 1938
Basiscephalosporine, Resistenz 940f
Basismedikamente, antirheumatische 1622, 1627ff
– – Nebenwirkung am Auge 1627
Basisrisiko, umweltbedingtes 2029
Bassen-Kornzweig-Syndrom 331
Batterielogeninfekt 1800
BAT-Wert (biologischer Arbeitsstofftoleranzwert) 2031, 2063
Bauchaortenaneurysma 76f
– Angiographie, präoperative 77
– infrarenales 77
– Operationsindikation 77
– Ruptur 76f
– Symptomatik 76f
Bauchbinde 1700
Bauchdeckenabwehrspannung 441, 598. 654
Bauchfellentzündung s. Peritonitis
Bauc latze 675, 736f
Bauchspeicheldrüsenentzündung s. Pankreatitis
Bauchtrauma, stumpfes, Sonographie 451
Bauchwand-Ekchymosen 627
Bauchwassersucht s. Aszites
Bauhin-Klappe s. Ileozökalklappe
Baustoffe 1963
Bayliss-Effekt 1291
BCG-Blaseninstillation 1380
BCG-Impfung 1544, 1551
– Indikation 1551
bcl-2-Gen 911f
– Expression 907
– Translokation 908
– Überexpression 898
B-CLL 901, 920
bcr/abl-Fusionsprotein 884
bcr/abl-Rearrangement 882ff, 893
– diagnostische Bedeutung 885
bcr-Gen 885
BE (Bethesda-Einheit) 965
Beatmung
– Atemwegskolonisation 1735
– Indikation 422
– mechanische 2146ff
– – alternative 2150
– – beim ARDS 2153
– – assistiert-kontrollierte 2148
– – Atemwegsdruck 2148
– – Auto-PEEP 2150
– – druckkontrollierte 2148
– – druckunterstützte 2149
– – Entwöhnung 2149, 2151
– – Indikation 2144f, 2147
– – invasive 2146ff
– – Komplikation 2150
– – kontrollierte 2148
– – konventionelle 2148
– – nichtinvasive 2146f

– – Kaliumspiegel 389
– – Kompensation 421
– – Meßgrößen 423
– – Niereninsuffizienz, chronische 1400, 1997
– – normochlorämische 424, 426
– – Notfall 425
– – Pathophysiologie 425
– – Proteolysesteigerung 1405
– – Therapie 426f
– – – bei akuter Niereninsuffizienz 1394
– renale 1998
– – Hämodialyse 1418
– renal-tubuläre 1357
– – Differentialdiagnose 426
– – distale 364
– – – erworbene 412
– – Lowe-Syndrom 1361
– – Osteopetrose 370, 1358, 1361
– – Zirrhose, primär biliäre 756
– respiratorische 419, 421f, 1464f, 1602, 2141
– – akute 421f, 2143
– – – Hyperphosphatämie 415
– – – Kompensation 421
– – – Therapie 422
– – Asthma bronchiale 1482
– – Beatmung, mechanische 422, 2144f
– – Betablockervergiftung 2117
– – chronische 421f
– – – Kompensation 421
– – – Therapie 422
– – Definition 421
– – Diagnostik 422
– – Entstehung 2143
– – Intubationsindikation 422
– – Kaliumspiegel 389
– – Kompensation 421, 2141
– – kompensierte 2143
– – Leberversagen, akutes 773
– – Meßgrößen 421
– – Mukoviszidose 1498
– Tetanieschwelle 404
– urämische 416
– Vasokonstriktion 1591
Azinus, hepatischer 659
Azinuszellkarzinom, Pankreas 637
Azithromycin 1751, 1760
– Chlamydia-trachomatis-Infektion 1882f
– Ulcus molle 1884f
Azlocillin 1501, 1754f
Azole 1783
Azoospermie 221, 226
– Androgenresistenz, minimale 232
– Klinefelter-Syndrom 226
– orchitisbedingte 228
– Samenwegsobstruktion 241
– XX-Mann 228
Azoospermiefaktor 226
Aztreonam 1501, 1757

B

BAA s. Bauchaortenaneurysma
Babesia microti 1869
Babesiose 1869
Babinski-Zeichen 1625, 2164
Babylunge 2152
Babyscope 453
Bacampicillin-HCl 1754f
Bacillus-cereus-Enterotoxin 503
Back school 1697
Bäcker-Asthma 1479
Background-Retinopathie 304
Backward failure s. Rückwärtsversagen
Backwash-ileitis 619
Bacterial arthritis s. Arthritis, bakterielle
Bacterial infections of the liver s. Lebererkrankung, bakterielle
Bacterial myocarditis s. Myokarditis, bakterielle
Bacterial overgrowth syndrom s. Dünndarm, Überbesiedlung, bakterielle
Bacteroides-fragilis-Infektion, Antibiotikatherapie 1762f
Bad trip 2094f
Badetod 2035
Bagassose 1508
Baghdad-Ulkus s. Leishmaniose
Baker-Zyste 1627, 1710
Bakteriämie 1182, 1742, 1807
– Arthritis, polyartikuläre 1714
– chronisch intermittierende, Vaskulitis 1326
– Diabetes mellitus 1791
– eingriffsbedingte 1187
– nach Endoskopie 453
– gramnegative 939, 1810
– grampositive 1812f
– Hirnabszeß 1850
– bei HIV-Infektion 512
– intermittierende 1742
– Katheter-assoziierte 1734, 1802f
– – posttransplantäre 1790
– kontinuierliche 1742
– Neutrozytopenie-assoziierte, posttransplantäre 1790
– Phlegmone 1856
– Pyelonephritis 1344
– rezidivierende 1183
– spät-posttransplantäre 1790
Bakterien
– gramnegative 1810
– – Lipopolysaccharid 2159, 2162
– – Schock, septischer 1808
– – Sepsis s. Sepsis, gramnegative
– Identifizierung 1743
– Resistenzprüfung 1739
– ureasebildende, Harnsteinbildung 1354
Bakterienkultur 1739, 1744f
– Ergebnisinterpretation 1750f
– Interpretation 1745
– Probenkontamination 1745
Bakteriennachweis 1742
Bakterienzylinder 1300
Bakteriostase, Clindamycin 1762
– Tetrazykline 1760
Bakteriurie 1299f, 1342ff, 1742
– asymptomatische 1342f
– – beim älteren Menschen 1777
– Diabetes mellitus 1791
– kontrollbedürftige 1302
– Nachweis 1344
– Risiko, fetales 1345
– signifikante 1302, 1342
– symptomatische, beim älteren Menschen 1777
– unverdächtige 1302
Bakterizidie
– Aminoglykoside 1758
– antimykobakterielle Substanzen 1765
– Betalaktame 1754
– Carbapeneme 1756
– Clindamycin 1762
– Fluorochinolone 1759
BAL s. Lavage, bronchoalveoläre
Balance, muskuläre 1694f
Balanoposthitis 1886f
Balantidiose 507
Balantidium coli 507
Balkannephropathie 1352
B-ALL 872f, 878
– Therapie 877f
– Translokation, chromosomale 872f
Ballaststoffe 1962, 1972, 2003
– Diabetes mellitus, 1992f
– Dickdarmkarzinomprävention 2004
– bei Dumpingsyndrom 2000f
– bei erworbenem Megakolon 593
– bei Hypercholesterinämie 1989
– Ionenaustauscher-Funktion 1973
– Quellfähigkeit 1972f
– Zufuhrempfehlung 1973
Ballonatrioseptostomie 1175
Ballondilatation
– Aortenisthmusstenose 1152
– Gallengangstenose 806
– koronare 1085
– Papilla duodeni 800, 804
– perkutane, transluminale, Hämodialyse-Shunt 1421
– Ultraschall, intravaskulärer 1053
Ballongegenpulsation, pulmonalarterielle 1088
Ballonpumpe, intraaortale 1087, 1117
Ballontamponade, Ösophagusvarizenblutung 741
Ballonvalvuloplastie 1130f
– Komplikation 1131
– Pulmonalstenose 1148
– Trikuspidalklappe 1130
Bambusstabform der Wirbelsäule 1652, 1655f
Bänder, mesenteriale 532
Bandentechnik 823
Bandscheibendegeneration 1699
Bandscheibenverknöcherung, überbrückende 1654
Bandwurmbefall 509f
Bang-Krankheit s. Brucellose
Bannwarth-Syndrom 1947
Barbituratabhängigkeit 2072f
Barbiturat-Blasen 2116
Barbiturate, Toleranz, pharmakokinetische 2072f
Barbiturat-Itraconazol-Interaktion 1772f
Barbiturat-Methadon-Wechselwirkung 2087
Barbiturat-Substitution, ausschleichende 2116
Barbituratvergiftung 2106f, 2115f
– Differentialdiagnose 2116, 2166
– Diurese, forcierte 2106f
– Hämoperfusion 2107
Bardet-Biedl-Syndrom 1368
– Typ 2 1361
Bare lymphocyte syndrome 480
Bariumbreischluck 521
– bei Ösophaguskarzinomverdacht 527, 530
– Thorax-Röntgenuntersuchung, kardiologische 1054
Bariumsulfat 456
– Kontraindikation 457
Barlow-Syndrom s. Mitralklappenprolaps-Syndrom
Barorezeptor-Dysfunktion, Digitalisglykosideinfluß 1080
Barorezeptor-Mechanismus, Autoregulation, renale 1291f
Barorezeptor-Reflex, Abschwächung 1073
Barorezeptorsystem 1072f
Barotrauma
– beim Abtauchen 2037
– Behandlung 2037
– Pneumothorax 1596
– pulmonales, bei volumenkontrollierter Beatmung 2148
Barrett-Ösophagus 519f, 523ff
– Geschlechterunterschied 519
– Karzinomrisiko 523, 530
– Komplikation 524f
– Therapie 523ff
– Überwachungsprogramm 524f
Barrett-Schleimhaut 524
Barrett's esophagus s. Barrett-Ösophagus
Barriere, intestinale 561, 563ff
– – extrinsische 564f
– – intrinsische 564f
– – Zerstörung 564f
Bartholinitis, Gonorrhoe 1881
Bartonella
– henselae 1826f
– – Diagnostik, serologische 1746
– quintana 1826
Bartonella-Infektion 1826ff
– Therapie 1828
Bartonellose 1826f
– generalisierte 1826
Bartter-Syndrom (s. auch ADH-Sekretion, inadäquate) 194, 391, 1361, 1368
– Symptome 1361
– Therapie 1361
Basalganglien 2073
– Lipidspeicherung 332
– Verkalkung 272
Basaliom 1015, 2038
Basalmembran
– alveoläre, Antikörper 1317
– glomeruläre
– – Antikörper s. Anti-GBM-Antikörper
– – Aufbau bei Alport-Syndrom 1363
– – IgG-Ablagerung 1318
– – Lamellierung 1362f
– – Schrumpffältelung 1339
– – Verdickung 304f, 1310ff
– – verdünnte 1362, 1364
– kapillare, verdickte 59
– tubuläre
– – verdickte 1348
– – zerstörte 1351
Basalmembran-Spikes 1310
Basalmembranverdickung, glomeruläre 304f
Basaltemperatur 246
Basaltemperaturkurve 255
Base exzess s. Basenüberschuß
Basedow-Hyperthyreose unter Interferon-α-Therapie 701
Basedow-Krankheit 173f
– HLA-Assoziation 173
– Jodexposition 178
– Rezidiv 175
– – postpartales 176
– Therapie 164, 174
– TSH-Rezeptor-Autoantikörper 162
Basendefizit 427
Basenüberschuß 418ff
Basilarismigräne 1928f
Basilaristhrombose 2164
– Therapie 1922
Basilarisverschluß 1918, 1938
Basiscephalosporine, Resistenz 940f
Basismedikamente, antirheumatische 1622, 1627ff
– – Nebenwirkung am Auge 1627
Basisrisiko, umweltbedingtes 2029
Bassen-Kornzweig-Syndrom 331
Batterielogeninfekt 1800
BAT-Wert (biologischer Arbeitsstofftoleranzwert) 2031, 2063
Bauchaortenaneurysma 76f
– Angiographie, präoperative 77
– infrarenales 77
– Operationsindikation 77
– Ruptur 76f
– Symptomatik 76f
Bauchbinde 1700
Bauchdeckenabwehrspannung 441, 598. 654
Bauchfellentzündung s. Peritonitis
Bauc latze 675, 736f
Bauchspeicheldrüsenentzündung s. Pankreatitis
Bauchtrauma, stumpfes, Sonographie 451
Bauchwand-Ekchymosen 627
Bauchwassersucht s. Aszites
Bauhin-Klappe s. Ileozökalklappe
Baustoffe 1963
Bayliss-Effekt 1291
BCG-Blaseninstillation 1380
BCG-Impfung 1544, 1551
– Indikation 1551
bcl-2-Gen 911f
– Expression 907
– Translokation 908
– Überexpression 898
B-CLL 901, 920
bcr/abl-Fusionsprotein 884
bcr/abl-Rearrangement 882ff, 893
– diagnostische Bedeutung 885
bcr-Gen 885
BE (Bethesda-Einheit) 965
Beatmung
– Atemwegskolonisation 1735
– Indikation 422
– mechanische 2146ff
– – alternative 2150
– – beim ARDS 2153
– – assistiert-kontrollierte 2148
– – Atemwegsdruck 2148
– – Auto-PEEP 2150
– – druckkontrollierte 2148
– – druckunterstützte 2149
– – Entwöhnung 2149, 2151
– – Indikation 2144f, 2147
– – invasive 2146ff
– – Komplikation 2150
– – kontrollierte 2148
– – konventionelle 2148
– – nichtinvasive 2146f

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

– – – intermittierende 2151
– – – Kontraindikation 2146
– – – posturale Methode 2146
– – proportional assistierte 2150
– – Sauerstoffkonzentrationen 2144f
– – bei Schock 2159
– – bei Sepsis 1809
– – bei Tetanus 1856f
– – Therapieziele 2147
– – Überwachung 2150
– – volumenkontrollierte 2148
– nasale, bei schlafbezogener Atmungsstörung 1578, 1580
– neuromuskuläre Erkrankung 1602f
– nichtinvasive 1466f, 1494, 1501
– Pneumonie
– – ambulant erworbene 1528
– – nosokomialer 1533
– Pneumonieerreger 1529
Beatmungsgerät, Einstellung 2148
Bechterew-Krankheit s. Spondylitis ankylosans
Beckenarterienstenose, Doppler-Sonographie 18
Beckenarterienverschluß
– akuter, Prognose 56
– Oberschenkel-Stufenoszillogramm 19
Becken-Bein-Bereich, Schmerzsyndrom, lokales 1705
Beckenbodenfunktion, Obstipation 448
Beckenbodengymnastik 2004f
Beckengürtelschmerzen, symmetrische 1645
Beckenkippungsübung 1698f
Beckenschiefstand 1692
Beckenübersichtsaufnahme 1617f, 1709
Beckenvenensporn 112
Beckenvenenthrombose 97, 109
– Diagnostik 99
– Differentialdiagnose 114
– Fibrinolyse, therapeutische 977, 981
– Mikrozirkulationsstase 12
– Thrombektomie 115
Beckenvenenthrombus, flottierender 113
Beclometason, Asthmatherapie 1483, 1485
Beclometason-dipropionat, Tagesdosis 1485
Beclometason-Dosier-Aerosol, FCKW-freies 1484
Becquerel 2040
Befeuchterlunge 1508
Befeuchterwasser 2058f
Befreiungs-Lagemanöver 1938
Begleithepatitis 789
– bei systemischer Virusinfektion 698
Begleitödem, entzündliches 15
Begutachtung
– gynäkologisch-geburtshilfliche, bei Herzerkrankung 1280
– kardiologische, Schwangere, herzkranke 1280
Behaarungstyp, femininer 676
Behçet-Krankheit 613f, 1662
– Vaskulitis 1926f
Beinaheertrinken 2155
Beinbeschwerden 96f
– venös bedingte 96, 124
Beinbewegungen, periodische, im Schlaf 1580
Beinhochlagerung 118
Beinischämie, akute 78
Beinlängendifferenz 81, 1692
Beinmuskelparese, proximale, einseitige 1945
Beinmuskulaturschwäche, AIDS 1898
Beinödem
– bei Budd-Chiari-Syndrom 770
– Rechtsherzinsuffizienz 1077
Beinpumpe, venöse 100
Beinschwellung 96, 103
– Differentialdiagnose 125
– Phlebothrombose 113
– posttraumatische 114
– Veneninsuffizienz, chronische 124
Beinumfangsdifferenz 97, 113
Beinvenen 95
Beinvenenerkrankung, phlebitisch-thrombotische 107
Beinvenenthrombose
– proximale, Embolisationsrisiko 1581
– tiefe s. Phlebothrombose
Beklemmungsgefühl
– Herzschrittmacherpatient 1234
– thorakales, Aortenklappeninsuffizienz 1134
Belastbarkeit 1698f
– maximale 1465
Belastung
– körperliche 1118
– – Angina pectoris, stabile 1101
– – Aortenklappeninsuffizienz 1134
– – erhöhte, Kreislaufsystemadaptation 1072
– – inadäquate, Dekompensation bei Herzinsuffizienz 1077
– pharmakologische 1101
– – Echokardiographie 1049
– – Myokard-Perfusionsszintigraphie 1059, 1101
Belastungsangina s. Angina pectoris, stabile
Belastungsasthma 1478
Belastungsdyspnoe 1077, 1465, 1471, 1478
– Aortenklappeninsuffizienz 1134
– Aortenklappenstenose 1130, 1132f
– Asbestose 1515
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1491
– Bronchuskarzinoid 1556
– Ductus arteriosus, persistierender 1165
– Hyperthyreose 174
– Kardiomyopathie 1208
– Lungenembolie, chronisch rezidivierende 1582
– Lungenfibrose, idiopathische 1508
– Pericarditis constrictiva 1200
– Pulmonalklappenstenose 1143
– Silikose 1515
– Vorhofseptumdefekt 1154
Belastungs-EKG 1041ff, 1100f, 1465
– Abbruchkriterium 1041ff
– Blutdruckverhalten 1042
– Herzfrequenzverhalten 1042
– Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1221
– Komplikation 1042f
– Kontraindikation 1041
– nach Myokardinfarkt 1117
– Myokardinfarktmortalität 1101
– Sensitivität 1042, 1101
– Spezifität 1101
– Vortestwahrscheinlichkeit 1101
Belastungsinsuffizienz, kardiale 1070
Belastungslimitierung, kardiale 1471
– pulmonale 1471
Belastungsschmerzen 38, 1614
– Hüftgelenk 1676
– am Muskelansatz 1706
– Vertebralsyndrom 1695
Belastungsszintigraphie, myokardiale 1059f
Belastungstest 155, 1101
Bell-Parese 1859
Belohnungssystem, dopaminerges, mesolimbisches 2072f
– – – Alkoholwirkung 2078f
– – – Amphetaminwirkung 2092
– – – Kokainwirkung 2090
Bence-Jones-Plasmozytom 1327
Bence-Jones-Protein 925, 929, 1327
Bence-Jones-Proteinurie 1327
– Ausschluß 1302
Bends 2037
Benign
– familial hematuria s. Hämaturie, familiäre, benigne
– liver tumor s. Lebertumor, benigner
– prostatic hyperplasia s. Prostatahyperplasie, benigne
Benzanthrazen, Zigarettenrauch 2058
Benzathinpenicillin 1754
– Syphilis 1883
Benzin 2116
– Benzolgehalt 2051
Benzinvergiftung 2116
Benzo(a)pyren 2054
– Grenzwerte 2064
– Zigarettenrauch 2058
Benzo(a)pyrenbelastung, Quelle 2054
Benzo(a)pyren-Dihydrodiolepoxid 2054
Benzodiazepinabhängigkeit 2081ff, 2117
– Entgiftung 2082
– Entzugstherapie 2081, 2083
– Rebound-Phänomen 2082
– Risikogruppen 2081
Benzodiazepinantagonisten 745, 2107
Benzodiazepine 2081ff
– Antidot 2107, 2108
– Entzugssymptome 2082
– High-Dose-Dependence 2082
– Low-Dose-Dependence 2082
– Suchtentwicklung 2082
– Tetanus 1856f
– Toleranz, pharmakodynamische 2072f
– Toleranzentwicklung 2082
– Wirkung 2081f
Benzodiazepinentzug 2081
Benzodiazepingebrauch, schädlicher 2081
Benzodiazepinrezeptoren, down regulation 2081
Benzodiazepinrezeptoren-Blocker 1941
Benzodiazepinvergiftung 2081, 2107, 2117, 2145
– Differentialdiagnose 2117
Benzoesäure 2012
Benzol 2051
– Grenzwerte 2064
– Leukämieauslösung 866
– Luftbelastung 2051
– Zigarettenrauch 2058
Benzol-Immissionskonzentration 2051
Benzolintoxikation 2051
Benzopyron 134
Benzoylbenzoat bei Skabies 1886f
Benzpyren 2008
Benzylpenicillin 77, 1754
Benzyl-Penicillin-Benzathin 1189
Beobachtungsbias 2028, 2068f
Beobachtungspraxis 2068
Beriberi 1973
Beriberi-Herz 1210f
Berliner Blau 2108
Berliner-Blau-Reaktion 819
Bernard-Soulier-Syndrom 955ff
Bernoulli-Gleichung 1048
Berstungsschmerzen, Unterschenkel 103
Berufsallergen 1477
Berufskrankheit
– Alveolitis, exogen-allergische 1507
– Asbestose 1515
– Isozyanat-Alveolitis 1507
– Pleuramesotheliom, malignes 1572
– Silikose 1514
Berylliose 407
Beschwerden, pektanginöse
– – Aortenklappeninsuffizienz 1134
– – Kardiomyopathie, hypertrophische 1213
– – Pulmonalklappenstenose 1143
Besenreiservarizen 97
– Therapie 104f
Best supportive care bei Bronchialkarzinom 1570
Bestrahlung, Halsregion, Hypothyreose 168
Betablocker 194, 320, 325, 1451
– bei akutem Myokardinfarkt 1114f
– Angina pectoris 1102, 1105
– mit α1-blockierender Wirkung 1082
– Blutdruckanstieg, paradoxer 212
– Bronchokonstriktion 1479
– Dosierung 1082
– Einfluß auf die Risikofaktoren des metabolischen Syndroms 320
– Entzugssyndrom 2117
– Herzerkrankung, funktionelle 1266
– Herzinsuffizienz 1079, 1082
– Herzrhythmusstörung 1082
– Hyperkaliämie 395
– Hypokaliämie 390
– Kaliumanstieg 395
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1217
– kardioselektive, nach Myokardinfarkt 307
– Kontraindikation 1106, 1115
– nicht-kardioselektive 741
– Rehabilitation, kardiale 1119
– Rezidivprophylaxe nach Ösophagusvarizenblutung 741
– Schwangerschaft 1444
– Therapiebeginn 1082
– unerwünschte Wirkung 1082
Betablockervergiftung 2117
Betahistin 1938
Betalaktam-Allergie, Glykopeptideinsatz 1763
Betalaktam-Aminoglykosid-Kombination bei Sepsis 1809
Betalaktamase 1754
Betalaktamase-Inhibitor 1754f, 1757
Betalaktame 1754f, 1760
– Exanthemauslösung 1864
– Kreuzallergie 1754f
– nekrotisierende Fasziitis 1857
– unerwünschte Wirkung 1754f
Betalaktam-Sulbactam-Kombination 1757
Betalipoproteinämie 331
Betarezeptorenblocker s. Betablocker
Betastrahlen 2039
Beta-Trinker 2078
Betäubungsmittelgesetz 2074f, 2083, 2086, 2092
Betazellen, pankreatische 289
Betazellendestruktion, autoimmune 290
Betazellreserve 301
Bethesda-Einheit 965
Betreuung, psycho-onkologische 943f
Bevölkerungsstudie 2027
Beweglichkeit, Messung 1614
Bewegungsapparat, Erkrankung bei Adipositas 337
Bewegungsarten, gelenkschonende 340
Bewegungseinschränkung 1613
– Arthrose 1670
– Hyperostose, skelettale, diffuse, idiopathische 1699
– Vertebralsyndrom 1695
Bewegungskrankheit 1937
Bewegungsmangel 319, 334, 336ff, 1269
Bewegungsprogramm, aerobes 1270
Bewegungsschulung 1693
Bewegungssegment, vertebrales 1689, 1698
– – Schmerzausstrahlung 1694f
– – Untersuchung 1619
Bewegungstherapie
– Adipositas 1987
– Arthrose 1672
– metabolisches Syndrom 319, 321
– radikuläres Syndrom 1698f
– Varikose 105
Bewegungstraining 1118
Bewertungsgrundlage, klinisch-toxikologische 2100f
Bewußtlosigkeit
– Blutung, zerebrale 1923
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1213
– Sonnenstich 2033
– Subarachnoidalblutung 1925
– zerebral bedingte 2164
Bewußtseinseinschränkung 1845
Bewußtseinslage 2101
Bewußtseinsstörung
– akute 2163ff
– Akutmaßnahmen 2167
– Alkalose, respiratorische 423
– Anamnese 2164
– Atmung 2163
– Augenhintergrund 2164
– Basilarisverschluß 1918
– Blutung, zerebrale 1923
– Diagnostik 2163
– Differentialdiagnose 2101, 2165
– Enzephalitis 1848
– Enzephalopathie, hepatische 743
– Herz-Kreislauf-Funktion 2163
– Hirnmetastasen 987
– Hypernatriämie 387
– Hyponatriämie 381

– Körpertemperatur 2163
– Leberversagen, akutes 772
– Malaria, zerebrale 1872
– metabolisch bedingte, Ursache 2163f
– progrediente 1918
– psychogene 2163, 2165
– Pupillenuntersuchungsbefund 2163
– Raumforderung, der hinteren Schädelgrube 2164
– Reflex, vestibulookulärer 2164
– Reflexprüfung 2164
– schlagartig einsetzende 2164
– Schock, septischer 2160
– Therapie 2167
– Wernicke-Enzephalopathie 1941, 1943
– Zentralnervensystemerkrankung 2163
Bewußtseinstrübung
– Opiat-bedingte 2084
– progrediente 49
– bei Typ-1-Diabetes-mellitus 291
– Waterhouse-Friderichsen-Syndrom 1846f
Bewußtseinsverlust
– Herzinsuffizienz, akute 1084
– vorübergehender 1033
Bewußtseinszustand 2163, 2167
Beziehungsfähigkeit 2074
Bezoar 467f, 533
– Rezidivprophylaxe 535
– Therapie 534
BFH s. Hämaturie, familiäre, benigne
B-Gastritis s. Helicobacter-pylori-Gastritis
Bias 2028
– diagnostischer 2028
Bigeminus 1243, 2121f
Biguanidabkömmling 300
Biguanide, Dünndarmfunktionsstörung 572
Bikarbonatausscheidung, renale 418, 427
Bikarbonatelimination, eingeschränkte 735
Bikarbonationenregeneration 1295
Bikarbonatkonzentration
– Dialysat 1420
– im Serum
– – Abfall, primärer 419
– – Anstieg, primärer 419
– – erhöhte 427f
– – Regulation 418
– – verminderte 423
Bikarbonatneubildung, renale 1295
Bikarbonatpuffer 418
Bikarbonat-Pufferbase 1295
Bikarbonatretention, renale 419, 421
– – primäre 427
Bikarbonatrückresorption, renale 418, 1292f
– – geteigerte 425
– – Hemmung 429, 1404
Bikarbonatsekretion 564f
Bikarbonatsynthese, renale 424f
Bikarbonatverlust 423f
– Ausgleich 424
– intestinaler, Azidosebehandlung 426
– renaler 1292
Bikarbonatzufuhr
– intravenöse 426
– Kontraindikation 422
– orale 427
Bilderrahmen-Phänomen, Wirbelkörper 356f
Bildnachverarbeitung, elektronische 21
Bile duct stones s. Choledocholithiasis
Bile duct tumors s. Gallenwegetumor
Bilevel positive airway pressure 2147
Bilhariasis s. Schistosomiasis
Bilharziasis s. Schistosomiasis
Bilharziose s. Schistosomiasis
Biliary dyskinesia s. Gallengangdyskinesie
Biliary reflux s. Reflux, biliärer
Bilirubin
– Albuminbindung 661
– – konkurrierende Substanzen 664
– – verminderte 664
– Bindungsproteine, zytosolische 662
– direktes 660, 663, 786
– indirektes 660, 663, 786
– konjugiertes 677
– – Bestimmung, quantitative 663
– unkonjugiertes 662
– – Bestimmung, quantitative 663
– wasserlösliches 662
– Wirkung, toxische 661
– zirkulierendes 661
Bilirubinaufnahme in die Leberzelle 664
Bilirubinausscheidung 662
Bilirubinbindung, intrazelluläre 664
Bilirubin-Clearance, hepatische 664
Bilirubindiglukuronid 662, 666
Bilirubindikonjugat 662
Bilirubinexkretion, hepatozelluläre 662
– – gestörte 663, 666
Bilirubingallensteine 842
Bilirubinglukuronidierung 662ff
Bilirubinkonjugatauscheidung in die Galle 662
Bilirubinkonjugation 662ff
– verminderte 663
Bilirubinkonjugationsstörung 664
Bilirubinkonjugatspaltung 662
Bilirubinkonzentration im Serum 660, 786
– – Graft-versus-host-disease 951
– – Malariaanfall 1873
Bilirubinmonoglukuronid 662, 666f
Bilirubinmonokonjugat 662, 665
Bilirubinreduktion, Darmflora 662
Bilirubinstoffwechsel 661f
– pathologischer 663
Bilirubinsynthese, gesteigerte 663f
Bilirubintransportprotein 661
Bilirubin-UDP-Glukuronyltransferase 662
– Aktivität 664f
– Aktivitätsbestimmung 665
– Klonierung 665
– Störung, genetisch bedingte 665
Bilirubin-UGT1 662
Biliverdinreduktase 661
Biliverdin IXa 661
Billroth-I-Magenresektion 535
– bei Karzinom 557
– Magenkarzinomrisiko 553
Billroth-II-Magenresektion 535
– bei Karzinom 557
– Magenkarzinomrisiko 553
– Syndrom der zuführenden Schlinge 535
Bilsenkrautvergiftung 2114
Bindegewebsdysplasie, Mitralklappenprolaps 1141
Bindegewebserkrankung, entzündlich-systemische s. Kollagenose
Bindegewebstumor, benigner 607
Bindungsprotein, zytosolisches, für Gallensäuren 668
Binet-Klassifikation, Leukämie, chronische, lymphatische, 920
Binge eating 338
Binges 2091
Bing-Horton-Syndrom s. Clusterkopfschmerz
Bioaktive Substanzen 1962
Biofeedback-Training bei Schmerzen 1955
Bioimpedanz-Analyse 337
Biokatalysatoren 1963
Biologische Wertigkeit, Eiweiß 1966
Biomonitoring 2030
Bioprothese, Herzklappe s. Herzklappenprothese, biologische
Biopsie
– bronchoskopische, Mortalität, kumulative 1562
– endoskopische 452
– ösophagoskopische 521
– transbronchiale
– – Kontraindikation 941
– – Lungenfibrose, idiopathische 1509
Bioresonanz 1487
Biotin 1974
Biotinmangel 1974
Biotransformation 716
– Leberzirrhose 735
BiPAP (bilevel positive airway pressure) 2147
Biperiden 2108
Birkenpollen 2055
Bisgaard-Kulisse, Kompressionsdruck 126
Bisgaard-Zeichen 99
Bisoprolol, Dosierung 1082
Bisphosphonat 350, 931, 983, 996
– Bolusinjektion 359
– fibröse Dysplasie 372f
– Hypophosphatasie 366f
– Osteoporose 359, 362
– bei Paget-Krankheit 367
– Therapieeffektbeurteilung 358
– unerwünschte Wirkungen 359
Bithional 730
Bittermandelgeruch der Ausatemluft 2118
Biuret-Reaktion 1302
Bizytopenie 851
Björk-Shiley-Prothese 1178
Blähungen 569
– Reizdarmsyndrom 475
– Tumorpatient 2009
– Ursache 569
Blalock-Hanlon-Atrioseptektomie 1174
Blalock-Taussig-Shunt 1169
Bläschenbildung, periorale 1910f
Blase s. auch Harnblase
Blasenbildung 347
Blasenentleerungsstörung
– bei älteren Menschen 1777
– Diagnostik 1383
– Methadon-bedingte 2087
– neurogene, Diabetes mellitus 1332
– Neuropathie, diabetische 306f
– Niereninsuffizienz, akute 1390
– Prostatahyperplasie, benigne 1383
– Prostatitis 1386
– Ursache 1383
Blasenkarzinom 1374, 1377ff
– Elektroresektion, transurethrale 1379
– Harnleitermündungs-Infiltration 1378
– Metastasierung 1378
– muskelinvasives 1380f
– Nachsorge 1380f
– oberflächliches 1379ff
– bei Schistosomiasis 1878
– Therapie, operative 1379
– TNM-Klassifikation 1378
Blasenkatheter 2171
Blasenlähmung 986f
– hypokaliämiebedingte 391
Blasenpunktionsurin 1297
Blasenspiegelung s. Zystoskopie
Blasenstein 1356
Blässe 38, 827, 838f
– Anämie bei chronischer Entzündung 834
– umschriebene 15
Blasten, leukämische 867, 871ff
– – Absiedlung im ZNS 879
– – Organbesiedlung 872
Blastenkrise 881
– Definition 886
– Leukämie, chronische, myeloische 886
– lymphatische 886
– – Differentialdiagnose 875
– – Therapie 889
– myeloische 886
– – Therapie 889
Blastenvermehrung 861
Blastocystis hominis 1773
Blastocystis-hominis-Infektion 507
Blastomyces dermatitidis 506
Blastomykose 506
– Epidemiologie 1815
– Therapie 1771ff
Blaualgen 507
Blausäurevergiftung 2100, 2106ff, 2118
– Antidot 2107f
– Differentialdiagnose 2118
Blausucht 2043
Blei 2055
– teratogenes Potential 2055
– Belastungsuntersuchung 2118
– Bodenbelastung 2044
– Grenzwerte 2031, 2064
– Meßwerte 2055
– Trinkwasser 2043, 2055
Bleiaufnahme, orale 2055
Blei-Emission, anthropogene 2055
Bleikoliken 2119
Bleikonzentration im Blut 2043, 2055
Bleipolyneuropathie 1946
Bleisalzvergiftung 2118
– Differentialdiagnose 2119
Bleiverbindung, organische 2055
Bleivergiftung
– akute 2118
– Anämie 664
– chronische 2118
– Porphyrie 346
Bleomycin-Pleurodese 1601
Blepharitis angularis 1974
Blickfolge, sakkadierte 1943
Blicklähmung, horizontale, komplette 1923
Blickparese
– konjugierte 1918
– vertikale, Thalamusblutung 1923
Blickrichtungsnystagmus 1918
– Alkoholintoxikation 1941
– Durchblutungsstörung, vertebrobasiläre 1938
– Kleinhirnatrophie, alkoholische 1943
– Phenytoinvergiftung 2133
Blickstörung, nukleäre 1918
– – progressive 1923
Blindheit s. Amaurose
Blindsacksyndrom s. Dünndarm, Überbesiedlung, bakterielle
Block
– atrioventrikulärer s. AV-Block
– bifaszikulärer 1231f
– trifaszikulärer 1231f
β-Blocker s. Betablocker
β_1-Blocker, Schwangerschaft 1444
Blockade, neuromuskuläre, Aminoglykosid-bedingte 1759
Blood loss anemia, acute s. Blutungsanämie, akute
Blow-out-Phänomen 97ff, 103, 124
Blue bloater 1491, 2141
Blut
– Elektroneutralität 424
– Fließeigenschaften, Verbesserung 24f, 40
– okkultes, im Stuhl 443, 601, 832
– – – Amöbiasis 1875
– – – Reisediarrhoe 1869
Blutabgang, analer s. Hämatochezie
Blutabnahme für Blutkultur 1184f
Blutagarplatte 1744f
Blutarmut, familiäre 846
Blutausstrich 828f
Blutbild 813
– Globalparameter 813
– leuko-erythroblastisches 894
– rotes 830
Blutbildung s. Hämatopoese
Blutbildveränderung, pentachlorphenolbedingte 2052f
Blut-Dialysat-Substanzkonzentrationsunterschied 1417
Blutdruck 318, 1445
– diastolischer 1441
– – erhöhter s. Hypertonie arterielle
– KHK-Mortalität 1100
– Lärmwirkung 2036f
– Nephropathie, diabetische 305
– Nitratwirkung 1114
– Ouabain-like-Hormon-Einfluß 377
– Regulation 1072
– Schwangerschaft 1278
– systolischer
– – Blutbleispiegel 2055
– – Normgrenze, altersabhängige 1447
– – Schockindex 2158
– zirkadiane Rhythmik 1450
– – – Umkehr 1442
Blutdruckabfall
– bei Belastungs-EKG 1042
– bei drastischer Kalorienbegrenzung 340
– bei Hämodialyse 1422f
– Katecholamin-refraktärer, bei Azidose 425
– Schwangerschaft bei Fallot-Tetralogie 1283

Blutdruckamplitude
– große
– – Aortenklappeninsuffizienz 1134
– – Ductus arteriosus, persistierender 1165
– – Herzsyndrom, hyperkinetisches 1265
– kleine
– – Aortenklappenstenose 1132f
– – AV-Kanal, kompletter 1162
– – Pericarditis constrictiva 1200
– – Pulmonalstenose 1147
– – Ventrikelseptumdefekt 1158
– – Vorhofseptumdefekt 1154
Blutdruckanstieg
– Amphetamin-bedingter 2093
– bei Belastungs-EKG 1042
– Barorezeptorreaktion 1073
– LSD-bedingter 2094
– Nephropathie, diabetische 1332
– paradoxer 212, 216
– Raumforderung der hinteren Schädelgrube 2164
Blutdruckautoregulation, gestörte 8f
Blutdruckdifferenz zwischen den Armen 1649
Blutdruckgradient, Aortenisthmusstenose 1151
Blutdrucklangzeitmessung, ambulante, diskontinuierliche 91
Blutdruckmessung 1449, 2169
– arterielle, blutige 1084
– auskultatorische 2169
– automatisierte 2169
– dopplersonographische 17
– intrakoronare 1101
– invasive 2169
– kontinuierliche 2169
– nichtinvasive 2169
– photoplethysmographische 2169
Blutdruckreaktion, hypotensive, Dobutamin-bedingte 1050
Blutdruckregulation 5, 191, 1289
– Sympathikusfunktion 1448
Blutdruckrezeptoren 47
Blutdruckschwankung, überdurchschnittliche 1265
Blutdrucksenkung
– Aortendissektion 73
– Barorezeptorreaktion 1073
– bei diabetischer Nephropathie 305
– kontrollierte, bei maligner Nephrosklerose 1340
– kritische, ACE-Hemmer-bedingte 1080
– medikamentöse 305, 320, 1451
– Therapieziel 320
– urämische Kardiomyopathie 1407
Blutdruckspitze 1338
– nächtliche, Schwangerschaft 1442
Blutdruckverhalten, mütterliches 264
Blutdruckwelle 5
Bluteinstrom, arterieller 20
Bluteosinophilie
– Asthma bronchiale 1480
– Eosinophilie, pulmonale, tropische 1879
– Gastroenteritis, eosinophile 582
– Katayama-Fieber 1878
– Reiserückkehrer 1868
– Scharlach 1866f
Bluterbrechen s. Hämatemesis
Blutergelenk s. Hämarthrose
Bluterkrankheit s. Hämophilie
Blutfilariose 1880f
Blutfluß 1464f
– Eliminationsverfahren, extrakorporales, kontinuierliches 1424
– myokardialer 1097
– – Nitratwirkung 1114
– portaler 674
– – hepatofugaler 740, 745
– pulmonaler, erhöhter 1590
– renaler 1291f
– – Schwangerschaft 1441
– viszeraler, Dopamin-Wirkung 2167
Blutflußautoregulation, gestörte 59
Blutflußgeschwindigkeit
– Gefäßstenose 1048
– koronare 1101
– Messung 1045, 1101
– – dopplerechokardiographische 1047
Blutflußgeschwindigkeiten-Integration, räumlich-zeitliche 1050
Blutflußmessung, Magnetresonanztomographie 1057
Blutflußprofil 1048
Blutflußrichtung 18f
Blutgasanalyse 422, 1078, 2143, 2171
– bei ARDS 2152
– arterielle 2171
– – Asthma bronchiale 1481
– – Bronchitis, chronisch-obstruktive 1491
– – bei Hypophosphatämie 414
– – Lungenfibrose, idiopathische 1509
– nach Aspiration 2155
– vor Flugreise 2038f
– nach Inhalationstrauma 2155
– kapilläre 2171
– Mukoviszidose 1498
– bei neuromuskulärer Erkrankung 1602
– Pneumothorax 1596
– präoperative, bei Bronchialkarzinom 1566
Blutgerinnung s. Gerinnung
Blutglukoseeinstellung 288
Blutgruppe A, Gastritis, chronisch, atrophische 538
Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
– Arteriitis temporalis 1648f
– Arthritis, rheumatoide 1626, 1628
– Lupus erythematodes, systemischer 1634
– Nierenzellkarzinom 1376
– Polymyalgia rheumatica 1645
– rheumatische Erkrankung 1617
– Still-Krankheit 1631
– Vaskulitis, systemische 1646
Blutkultur 940, 1742
– Blutabnahme 1184f
– Endokarditis
– – infektiöse 1184f
– – bei intravenösem Drogenkonsum 1794
– Listeriennachweis 1820
– Mykobakteriennachweis 1906
– bei Pneumonie 1523
– bei Prothesenendokarditisverdacht 1798
Blutkulturentnahme 1184f, 1742
Blut-Liquor-Schranke 419
Blutlymphozyten, atypische 914f
Blutprodukttransfusion
– bei aplastischer Anämie 854
– Zytomeglaie-Virus-Übertragung 1837
– – Prophylaxe 1789
Blutspender, Anti-HCV-Screening 693
Blutstammzellen 945
– Autotransplantation 888
– Gewinnung 888, 946
– HLA-kompatible 888
– patienteneigene, Transplantation 945f
– transplantierte
– – Abstoßung 946
– – Immunkompetenz 945
– Tumorzellkontamination 946f
Blutstammzellspender
– HLA-identischer 945, 947
– partiell HLA-identischer 945, 947
Blutstammzelltransplantation 945ff
– Abstoßungskrise, Vorbeugung 945
– allogene 888, 945ff
– autologe 945ff
– Behandlung, vorbereitende 945
– Frühphase 948
– Geschwisterspender 945
– Granulozytenregeneration 949
– Hämatopoeseregeneration 946f
– Infektionsprophylaxe 939
– Komplikation 945, 949
– Konditionierung 945, 948
– Langzeitwirkung, unerwünschte 952
– Lymphopoeseregeneration 946f
– Mantelzell-Lymphom 909
– bei myelodysplastischem Syndrom 859
– syngene 945
– Therapie
– – myeloablative 945
– – myelosuppressive 947
– T-Zellen-Depletion 950f
Blutstillung 977
– physiologische s. Hämostase
– vorläufige 971
Blutströmungsverlangsamung, venöse, Thromboseentstehung 110
Bluttransfusion
– HIV-Infektion 1889
– Indikation bei megaloblastärer Anämie 850f
– bei Schock 2159
– bei Thalassämie 846f
Bluttrematoden 510
Blutung s. auch Hämorrhagie
– anale 594
– antikoagulationsbedingte 1179f
– chronische 603
– Cumarintherapie-bedingte 1585
– fetale, Cumarinderivat-bedingte 1280f
– gastrointestinale 443ff
– – akute 443
– – Angiographie 444
– – arteriell spritzende 445
– – Begleitreaktion 444
– – chronische, Eisenmangel 832
– – Diagnostik 444, 567
– – Eisensalzvergiftung 2122
– – Endoskopie 444
– – Hämophilie 968
– – Magenlymphom 486
– – malignes Melanom 1014
– – Notfallversorgung 444
– – NSAR-bedingte, chronische 1630f
– – obere 443, 674, 740
– – – bei chronischer Niereninsuffizienz 1413
– – – NSAIDs-Gastropathie 543
– – – ulkusbedingte 547
– – – Zollinger-Ellison-Syndrom 643
– – okkulte 443
– – Pathophysiologie 443
– – bei Peutz-Jeghers-Syndrom 610
– – Polycythaemia vera rubra 890f
– – Prognose 445
– – Therapie 444
– – Turcot-Syndrom 609
– – untere 443, 599
– – Vaskulitis 613
– generalisierte 1822
– Gerinnung, intravasale, disseminierte 2162
– Gerinnungsfaktorenmangel 960
– Haarzell-Leukämie 906
– Hämophilie 968
– Heparintherapie-bedingte 1585
– Hyperkaliämie 394
– intestinale
– – okkulte 504
– – Therapie bei akuter Niereninsuffizienz 1395
– intrahepatische, HELLP-Syndrom 1442
– intrakranielle 968
– intraperikardiale 1201
– intrazerebrale s. Blutung, zerebrale
– Leukämie, akute, lymphatische 873, 879
– Lokalisation 962f
– bei Lysetherapie 1585
– myelodysplastisches Syndrom 859f
– nasopharyngeale 741
– okkulte 504
– – Duodenaltumor, maligner 559
– – ulkusbedingte 547
– perioperative, von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 966f
– petechiale 1840
– – Lebererkrankung, chronische 675
– – subepitheliale, Magenschleimhaut 543
– postoperative, Hämophilie 968
– postpartale, Cumarinderivat-bedingte 1280f
– posttraumatische, verstärkte 962
– rektale 619
– retinale 1339
– spontane 962, 964
– subfasziale 968
– subperiostale 968
– Thrombozythämie, essentielle 891f
– Thrombozytopathie, kongenitale 955
– tracheobronchiale 741
– Vitamin-K-Mangel 1973
– zerebelläre
– – Hämatomentfernung 1924f
– – Symptome 1923
– zerebrale 47, 773, 1917, 1923ff
– – AIDS 1898
– – Behandlung 1917, 1924f
– – Bewußtlosigkeit, initiale 1923
– – Bewußtseinsstörung 2164
– – Computertomographie 1924
– – Differentialdiagnose 2166f
– – Eklampsie 1441
– – fibrinolysebedingte 981
– – frontale 1923
– – bei Herzklappenprothese 1179
– – hypertensive 1924f
– – iatrogene 1923
– – Inzidenz 1923
– – Kopfschmerzen 1933
– – bei Lysetherapie 1585
– – okzipitale 1923
– – raumfordernde 1917, 1924
– – Risikofaktoren 1923
– – subkortikale 1923
– – Ventrikeleinbruch 1923f
Blutungsanämie
– akute 836
– chronische 837
Blutungskomplikation, Prädialysestadium 1410
Blutungsmuster, Hämophilie 968
Blutungsneigung (s. auch Hämorrhagische Diathese) 955, 979
– AL-Amyloidose 927
– Anämie, aplastische 852
– Antikoagulanzienvergiftung 2114
– Acetylsalicylsäurevergiftung 2115
– Cefamandol-bedingte 1756
– Differentialdiagnose 964
– generalisierte 958
– Hämoglobinurie, nächtliche, paroxysmale 856
– Ursachen 2114
– Vitamin-K-Malassimilation 569
Blutungsquelle, gastrointestinale 443ff
– – Embolisation 444
– – Forrest-Klassifikation 445
– – Nachweis 444
– – Spontanverschluß 445
– – Unterspritzung 444
Blutungsschock 836, 1840f
Blutungsstörung bei hormonaler Kontrazeption 257
Blutungstyp 962f
Blutungszeit, verlängerte 955ff, 967
Blutungszyste, subchondrale 968
Blutvergiftung 134
– gramnegative Bakterien s. Sepsis, gramnegative
– grampositive Kokken s. Sepsis, grampositive
Blutverlust
– akuter 836
– – tödlicher 836
– Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz 1409
– anorektaler 486
– chronischer 837
– – Eisenmangel 832
– gastrointestinaler 444
– hämodialysebedingter 1409
– intestinaler, chronischer 835
– rezidivierender 830
Blutversorgung, myokardiale, nach Myokardinfarkt 1112
Blutverteilungsstörung, physiologische 34
Blutviskosität 24f
Blutviskositätssteigerung 10f, 1591
– Raynaud-Phänomen 84
– Thromboseentstehung 111
Blutvolumen
– effektives 375ff
– regurgitierendes 1123, 1128
– – aortales 1134

– – mitrales 1139
– Schwangerschaft 1278
– vermindertes, Synkope 1242
Blutzellen, Immunphänotypisierung 819
Blutzellengewinnung 946, 1429
Blutzellzählgerät, automatisches 813
Blutzuckerkonzentration 290
– Abfall, Reaktionskaskade 312
– Anstieg
– – postprandialer 300f
– – paradoxer 297
– Bestimmung 291, 313
– Einflußfaktoren 297
– erhöhte s. Hyperglykämie
– erniedrigte s. Hypoglykämie
– Gastroparese 468
– Glukosurie 291
– Hirninfarkt, ischämischer, akuter 1921
– Nierenschwelle 294
– postprandiale 300f, 318
– präprandiale 296f
– Regulation 311f
– – präkonzeptionelle 302
– Selbstkontrolle 294, 302f
– – bei intensivierter Insulintherapie 296
– Wirkung einer Insulineinheit 296f
B-Lymphozyten 871
– Aktivierung, Zytokin-vermittelte 1639
– CD5-positive 921
– Differenzierung, IgA-spezifische 479
– EBV-transformierte 1836
– Entwicklungsstörung 480
– Epstein-Barr-Virus-Infektion, persistierende 1835f
– IgA-spezifische 1308
– monoklonale 932
BMI s. Body-Mass-Index
Boden 2044f
– Bleibelastung 2044
– chemisch belasteter 2044
– chlororganische Belastung 2044
– ehemals industriell genutzter 2045
– Grenzwert, Metallkonzentration 2044
– Schadstoffkonzentrationen, tolerable 2045
Bodenkontamination 2044
Bodenqualität 2045
Body set point 335
Body-Mass-Index 317f, 334, 337, 1269, 1405, 1987
– Indikation zur Körpergewichtsreduktion 338f
Bodyplethysmographie 2144
– Prinzip 1468f
Boeck-Krankheit s. Sarkoidose
Boerhaave-Syndrom 1540
Bogen, schmerzhafter 1707
Bolus-Obstruktion
– Atemwege 2154f
– Ösophagusring 517
Bombesin 461, 565
Bone marrow transplantation s. Knochenmarktransplantation
Bone mineral density s. Knochendichte
BOOP s. Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
Bordetella pertussis 1731
Bordier-Knochenbiopsiemethode 357
Borg-Skala 1270
Borrelia burgdorferi 1194, 1823, 1947
– – Diagnostik, serologische 1746
Borrelieninfektion 1947
Borrelien-PCR 1194
Borreliose s. Lyme-Borreliose
Borreliosis s. Lyme-Borreliose
Borrmann-Einteilung, Magenkarzinom 555
Botulinum-Toxin 502
Botulinum-Toxin-Injektion, endoskopische, bei Achalasie 463
Botulism s. Botulismus
Botulismus 502f
– Ateminsuffizienz 1601
– Therapie 503
Bouchard-Arthrose 1668, 1673f
– Gelenkbefallsmuster 1674
Bourneville-Pringle-Krankheit s. Tuberöse Sklerose
Boutonneuse fever s. Rickettsiose
Bowman-Kapsel 1289
– Druck 1291
– IgG-Ablagerung 1318
Bowman-Kapselraum, Halbmondbildung 1325
Boyle-Mariotte-Gesetz 1468f, 2037
BPH s. Prostatahyperplasie, benigne
Brain abscess s. Hirnabszeß
Brachytherapie, endobronchiale 1571
Bradyarrhythmie
– Kalziumantagonistenvergiftung 2124
– bei Mitralklappenprolaps 1141
Bradykardie s. auch Herzrhythmusstörung, bradykarde
– AV-Block 2117
– betablockerbedingte 1082, 2117
– bei Bewußtseinsstörung 2163
– Clonidin-bedingte 2086
– Definition 1226
– Hyperkalzämie 268, 982
– Karotissinus-Syndrom 1242
– Krise, hypothyreote 169
– M-cholinerges Syndrom 2099
– Myokardinfarkt, rechtsventrikulärer 1111
– Opiat-bedingte 2084
– relative 1822
– Synkope 1242
Bradykinin, Asthma bronchiale 1477
Brady-Tachy-Syndrom 1229
Brain natriuretic peptide 377
Branched DNA signal amplification, HCV-RNA-Nachweis 695
Branchio-oto-renales, Syndrom 1361, 1368
Brandgas 2135
Brandt-Lagetraining 1938
Braunwald-Klassifikation, Angina pectoris, instabile 1104f
BRCA2-Gen 991
Breakbone fever s. Denguefieber
Brechdurchfall
– Cholera 499
– Knollenblätterpilzvergiftung 2125
– Salmonellengastroenteritis 495
Brechreizauslösung 1244
Breitbandcephalosporin 1501
Breitspektrum-Antibiotikum 1752
– bei arterieller Durchblutungsstörung 24f
Breitspektrum-Betalaktame, Erregerresistenz 1734
Breitspektrumtumormarker 641
Brennen
– retrosternales 1033
– – Candida-Ösophagitis 1907
– thorakales, belastungsabhängiges 1100
Brenner-Hypothese 1400
Brennwert
– physikalischer 1964f
– physiologischer 1964f
Breslow-Index 1015
Bridenileus, Schmerzen 442
Bridging s. Herztransplantation, Wartezeitüberbrückung
Brill-Zinsser-Krankheit 1825
Broad-Beta-Krankheit 328
Broca-Index 337, 1983, 1987
Brom, Schwimmbadwasser 2044
Bromocriptin 150, 152
– bei prämenstruellem Syndrom 253
Bromsulphthalein 664, 668
Bromsulphthalein-Test 666
Bronchial
– asthma s. Asthma bronchiale
– carcinoid tumor s. Bronchuskarzinoid
– carcinoma s. Bronchialkarzinom
– papilloma s. Papillom, bronchiales
Bronchialarterienarrosion 1466
Bronchialarterienokklusion, radiologisch kontrollierte 1551
Bronchialasthma s. Asthma bronchiale
Bronchialatmen 1522f
Bronchialepithel 1495
Bronchialkarzinom 1466, 1558ff
– asbestinduziertes 1515
– Ätiologie 1558
– Bronchoskopie 1561
– Computertomographie 1470, 1561
– Diagnosesicherung 1567
– Diagnostik 1561
– – bildgebende 1561
– Differentialdiagnose 1555, 1566
– Einsekundenkapazität 1565
– Epidemiologie 1558
– Feinnadelpunktion, perkutane 1562
– Fernmetastasen 1559
– – Staging 1563
– – Symptome 1561
– Früherkennung 1566
– Herzmetastase 1254
– Inoperabilität, funktionelle 1566
– Inzidenz 1558
– 5-Jahres-Überlebensrate 1560
– Klassifizierung, histologische 1558
– kleinzelliges 1558, 1564
– – Bestrahlung 1568
– – Chemo-/Radiotherapie 1568
– – Chemotherapie 1567f
– – chirurgisches Vorgehen 1568
– – extensive disease 1559
– – – Chemotherapieansprechraten 1567
– – – Therapiekonzept 1568
– – Häufigkeit 1558
– – hormonproduzierendes 283
– – Kombinationschemotherapie 1567
– – limited disease 1559
– – – Chemotherapieergebnisse 1567
– – – Therapiekonzept 1568
– – Lokalrezidivrisikosenkung 1568
– – Metastasierung, intraspinale 1564
– – Resektion, primäre 1568
– – Rezidivbehandlung 1567
– – Schädelbestrahlung, prophylaktische 1568
– – Stadieneinteilung 1559
– – Stammzelltransplantation 953
– – Standardchemotherapie 1567
– – Strahlentherapie 1567
– – Therapie 986, 1558, 1567f
– – Therapiekonzept, multimodales 1567
– – Tumormarker 1561
– – Tumorverdopplungszeit 1567
– Knochenmarkaspiration 1564
– Knochenszintigraphie 1563
– Laboruntersuchungen 1561
– Magnetresonanztomographie 1561
– metastasierendes 1570
– – Hyperkalzämie 407
– Molekularbiologie 1560
– Nachbarorganinfiltration 1559
– nekrotisch zerfallendes 1549
– nichtkleinzelliges 1558
– – Atelektase, assoziierte 1559
– – best supportive care 1570
– – Bestrahlung, palliative 1570
– – Brachytherapie, endobronchiale 1571
– – Chemotherapie 1569f
– – FDG-PET-Indikation 1563
– – Hauptbronchusbefall 1559
– – Lasertherapie 1570
– – Lymphknotenmetastasen 1559
– – nichtresektables 1569
– – Operation 1569
– – palliative endoskopische Maßnahmen 1570
– – palliatives symptomorientiertes Vorgehen 1570
– – Pleurainfiltration 1559
– – Radiotherapie, neoadjuvante 1569
– – Stadieneinteilung 1560, 1569
– – Stentimplantation 1571
– – Strahlensensibilisierung 1569
– – Therapie 986, 1558, 1569ff
– – TNM-Klassifikation 1560
– okkultes 1562
– Onkogen 1560
– Operabilität 1564
– Paraneoplasie 1561
– Passivrauch-Exposition 2059
– Pathogenese 1560
– peripheres 1562
– Pleurainfiltration 1561
– Pneumonie, poststenotische 1522f, 1526
– Positronen-Emissions-Tomographie 1562
– Probeentnahmetechniken 1562
– Prognose 1558, 1571
– radiologische Merkmale 1562
– Rehabilitation 1571
– Risiko beim Zigarettenraucher 2054
– Röntgenthoraxbild 1561
– rundherdartiges 1566
– Screening 1560
– Sonographie, abdominale 1563
– Sputumzytologie 1561
– Stadtbewohner 2054
– Staging 1470, 1562f
– stenosierendes 1563
– Symptome 1558, 1560
– Thorax-Sonographie 1561
– Thoraxwandinfiltration 1570
– Todesursachen 1571
– Tumormarker 1561
– UICC-Klassifikation 1560
Bronchiallavage 1740
Bronchialobstruktion 1468
– während des Schlafes 1478
Bronchialpapillom 1556f
Bronchialschleimhautbiopsie 1482
Bronchialschleimhautrelief, kopfsteinpflasterartiges 1512
Bronchialsekret
– eitriges, zähes 1502
– Untersuchung, mikrobiologische 1740
Bronchialsekretabsaugung, bronchoskopische 1531
Bronchialsekretdehydratation 1496
Bronchialsekretdrainage 2144f
Bronchialsekretion
– Alkylphosphatvergiftung 2112
– Carbamatvergiftung 2120
Bronchialsekretmobilisation 2144f
Bronchialsystem, peripheres 1462
Bronchialtoilette
– Bronchiektasen 1504f
– Mukoviszidose 1500
Bronchiectasis s. Bronchiektasen
Bronchiektasen 1502ff
– Bronchographie 1504
– Computertomographie 1470, 1503
– Diagnosik 1503
– Differentialdiagnose 1499
– Glukokortikoidanwendung 1504f
– Lungentransplantation 1604
– Mukoviszidose 1496
– Prognose 1504f
– Reid-Klassifikation 1502
– Röntgenübersichtsaufnahme 1503
– Therapie 1504
Bronchiolitis 1509ff, 1519
– obliterans 1509ff, 1606, 1627, 2156
– – einseitige 1492
– – Kollagenose 1510
– – im Lungentransplantat 1606
– – Lungentransplantation 1604
– – medikamenteninduzierte 1514
– – mit organisierender Pneumonie 1506, 1509f, 1514, 1532
– – rheumatische Erkrankung 1510
Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia s. Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
Bronchitis
– akute 1518f
– – bakterielle 1518
– – Therapie 1519
– – virusbedingte 1518f
– Antikörpermangel 1786
– chronische 1465
– – Chinolontherapie 1760
– – Definition 1489
– – Differentialdiagnose 1492
– – Exazerbation 1519, 1764f
– – Mukoviszidose 1497
– – Ozonempfindlichkeit 2049
– chronisch-obstruktive 1489ff
– – β_2-Agonisten 1493
– – Anticholinergika 1493
– – Atemfrequenz 1491
– – Atmungsunterstützung, mechanische 1494
– – Blutgasanalyse, arterielle 1491, 2144
– – Bronchodilatation 1493
– – Computertomographie 1492

– – Definition 1489
– – Ernährung 1493
– – Ganzkörperplethysmographie 1491
– – genetische Faktoren 1489
– – Glukokortikoidanwendung 1493
– – Haemophilus-influenzae-Pneumonie 1524
– – Hyperkapnieschweregrad 1494
– – Hypertonie, pulmonale 1591
– – Infektbehandlung 1493
– – Infektion, bakterielle 1491
– – Infektionsprävention 1493
– – Klassifizierung 1491
– – Lungentransplantation 1494
– – Lungenvolumenoperation 1493
– – NPPV 2147
– – Pneumonie, ambulant erworbene 1521
– – Pneumonieletalität 1523
– – Primärprävention 1489
– – respiratorische Insuffizienz 2145
– – Risikofaktoren 1489
– – Sauerstoff-Langzeittherapie 1492
– – Schutzimpfungen 1493
– – Spirometrie 1491
– – Theophyllineffekte 1493
– – Therapie 1492f
– – Thorax-Röntgenbefund 1491
– – Trainingsprogramm 1494
– eitrige 1524
– im Kindesalter, Schwefeldioxidbelastung 2047
– Komplementmangel 1786
– rezidivierende 1497
– – bei Achalasie 462
Bronchodilatationstest 1481
Bronchodilatator 1467, 1493, 2144f
– Asthmatherapie 1486
Bronchographie 1504
Bronchokonstriktion 1477ff
– β-Adrenozeptor-Blocker-bedingte 1479
– nach Allergenexposition 1477
– anstrengungsinduzierte 1478
– Entzündungsmediatoren 1477
– Karzinoidsyndrom 1557
– schwefeldioxidbedingte 2046f
Bronchophonie 1522f
Bronchopneumogramm 1523
Bronchopneumonie 1519
Bronchoskopie 942, 1561f
– Asthma bronchiale 1482
– Bronchialkarzinom 1561
– bei Immunsuppression 941f
– Karzinoid 1557
– Komplikation 1562
– Lungenabszeß 1543
– Lungenfibrose, idiopathische 1509
– Lymphknotenpunktion 1562
– Mediastinaltumor 1576
– Pneumonie
– – bei Immuninkompetenz 1535
– – nosokomiale 1530
– Tumordiagnostik 1561f
Bronchospasmus
– aspirationsbedingter 2155
– Hypokalzämie 404
– Pyrethroidvergiftung 2133
– Schock, anaphylaktischer 2158
Bronchuskarzinoid 1556f, 1563
– atypisches 1556
– Bronchoskopiebefund 1557
– Probebiopsie 1557
– Therapie 1557
Bronchusverschluß 2142
Bronze-Diabetes s. Hämochromatose, idiopathische
Broteinheit 296f
Brucellen 1820f
Brucellen-Endokarditis 1821
Brucellen-Meningitis 1821
Brucellen-Spondylodiszitis 1820f
Brucellose 1817, 1820f
– Diagnostik, serologische 1746
– gefährdete Personen 1821
– Meldepflicht 1820
– Therapie 1820f
Brückennekrosen, hepatische 659, 805
Brugia
– malayi 135, 1879
– timori 1879
Brunnenwasser 2043
– Nitratbelastung 2043
Brustwandstarre 1654f
Brustwirbelsäule, Schmerzsyndrom, lokales 1706
Bruton-Agammaglobulinämie 482
BSG s. Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
B-Symptomatik
– Burkitt-Lymphom 915
– Differentialdiagnose 1549
– Haarzell-Leukämie 906
– Hodgkin-Lymphom 932f
– Leukämie, chronische, lymphatische 923
– Mantelzell-Lymphom 909
– Non-Hodgkin-Lymphom 902f
– T-Zell-Lymphom 914f, 917f
Bucindolol 1082
Budd-Chiari-Syndrom 673, 770f, 891, 949
– akutes 770
– – Leberversagen, akutes 773
– arzneimittelbedingtes 719, 770
Budesonid
– Asthmatherapie 1483, 1485
– Tagesdosis 1485
Budesonid-Formoterol-Kombination 1485
Buerger's disease s. Thrombangiitis obliterans
Büffelnacken 197
Building-related illness s. Gebäude-assoziierte Krankheit
Bülau-Drainage 1596
Bulbärparalyse 49, 1918
– Ponsblutung 1923
Bulbus duodeni
– – Magensäureüberladung 545
– – Metaplasie, gastrale 545
– – Säureneutralisation, eingeschränkte 545
Bulbusdruck 1244
Bulbus-duodeni-Divertikel 533
Bulbus-duodeni-Gastrinom 644f
Bulbus-duodeni-Ulkus 552f
Bulge-Zeichen 1616
Bulging 1077
Bulimia nervosa s. Bulimie
Bulimie 338, 2014, 2017
– Hypokaliämie 390, 428
– Zeichen 391
Bulimie-Attacke 2017
Bulk-Tumor 934
– Strahlentherapie 935
Bulky disease 902f
Bulla, pulmonale 1595
Bullae 1492, 2144
Bumetanid 384
Bundesseuchengesetz 2101
Bundle-Branch-Reentry-Tachykardie 1238
Buprenorphin 1952ff
– Analgesie, lokale, ganglionäre 1954
– maximale Tagesdosis 1953
– Opiatentzug 2085
– Wirkungsdauer 1953
– unerwünschte Wirkung 1952
Burkhardt-Knochenbiopsiemethode 358
Burkitt-like-ALL 873
Burkitt-Lymphom 898f, 915f, 1835f
– Ätiologie 871
– Debulking 902
– endemisches 915
– extranodale Manifestation 915
– Gesichtsschädelbereich 916
– HIV-assoziiertes 915
– Immunphänotypisierung 901, 915
– Inzidenz 915
– Risikofaktoren 916
– Schädelbestrahlung, prophylaktische 902f
– sporadisches 915
– Therapie 916
– Translokation, chromosomale 898
– Vorkommen 898
– Zytogenetik 901
Burnett-Syndrom 407, 428
Burning-feet-Syndrom 306, 1415
Bursa
– infrapatellaris 1710
– olecrani, Tophus 1680f
– praepatellaris 1710
Bursektomie 1710
Bursitis 1615, 1624, 1702, 1705
– Differentialdiagnose 107
– Gicht 1679ff
– Injektionstherapie 1701
– praepatellaris, berufliches Risiko 1705
– subacromialis 1685, 1707
– subdeltoidea 1707
Bürste, geschützte 1530
Bürstenabstrich, Bronchialkarzinom 1562
Bürstenmassage 28
Bürstensaum-Enzymaktivität, duodenale, reduzierte 514
Bürstensaumenzyme, kohlenhydratspaltende, fehlende 568
Bürstensaummembran 564
Bürstenschädel 838, 845
Buscopan 42
Busulfan 870, 883, 887
– CML-Therapie 887
– Nebenwirkung 887
Busulfan-Lunge 887
1,3-Butadien, Zigarettenrauch 2058
Butyrophenonvergiftung 2130
B-Vitamin-Malabsorption 573
B-Vorläufer-ALL 872, 878
– Risikofaktoren 878
– Therapie 877
BWS-Syndrom 1689
Byler-Syndrom 668
– Lebertransplantation 783
Bypass
– aortokoronarer 1120
– aorto-renaler 46
– arteriokoronarer 1120
– axillo-femoraler, subkutaner 33
– extraanatomischer 33
Bypassdurc ängigkeit, Elektronenstrahl-Tomographie 1057
Bypass-Operation 33, 309
– aortokoronare 307
– gastrointestinale, Athropathie 1663
– koronare 1105, 1119
– minimal invasive 1120
– vor nichtkardialer Operation 1277
B-Zellen
– Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 616
– Entwicklung 813
B-Zellen-Reifung 480, 1327
B-Zell-Funktionsstörung, mit T-Zell-Funktionsstörung 482
B-Zell-Lymphom 484, 899ff, 928f, 1862f
– AIDS 1889
– gastrointestinales, lokalisiertes s. MALT-Lymphom
– großzelliges
– – diffuses 898f, 901
– – primär mediastinales 899, 913
– – sklerosierendes, mediastinales 913
– hochmalignes 899
– – Burkitt-ähnliches 915f
– Klassifikation 899
– lymphoblastisches 914
– primäres 484
– undifferenziertes, hochmalignes, AIDS 485
B-Zell-Marker 922f
B-Zell-Neoplasie, periphere 899
B-Zell-Proliferation 482
– Kontrolle, gestörte 485
B-Zell-Reifungsstörung 480ff, 485

C

CA-125 655, 1024f
Cabergolin 152
C3-Ablagerung
– glomeruläre 1307, 1316
– mesangiale 1325
Cabot-Ringe 848
^{11}C-Acetat 1059, 1062
Cadaverin 1402f
Cadmium 2044f
– Nutzpflanzen 2045
– Zigarettenrauch 2058
Cadmiumexposition, Nierenzellkarzinom 1019
Café-au-lait-Flecken 371
CagA-Gen s. Antigen, zytotoxinassoziiertes
Calabar-Schwellung 1880f
Calcinosis cutis 1637
Calcitonin 984
Calcitonin gene related peptide 565, 1928f
Calcitriol 1997
Calcium pyrophosphate crystal deposition disease s. Chondrokalzinose
Calcium-overload 1228
Calici-Viren 697
Calici-Viren-Infektion, intestinale 511
California serogroup encephalitis 1849
c-ALL, Translokation, chromosomale 872f
Calmodulin-Inhibitoren 447, 1870f
Calymmatobacterium granulomatis 1884f
Cambridge-Klassifikation, Pankreatitis, chronische 633
^{14}C-Aminopyrin 678
cAMP, intrazelluläres 2167
Campylobacter 494
– coli 500
– jejuni 500
– – Chinolonresistenz 1759f
– – Makrolid-Wirksamkeit 1761
Campylobacter-Infektion 482, 500f
– Arthritis, reaktive 1663
– Folgeerkrankung 500
– bei HIV-Infektion 512
Canadian Cardiovascular Society s. CCS
$CaNa_2$-EDTA 2119
Canalicular multi-organic anion transporter 662, 666f
c-ANCA 1303, 1392, 1650
– Zielantigen 1320
Cancer of unknown primary s. CUP-Syndrom
Candida 1815
– albicans 491, 505, 1815, 1886, 1907
– Fluconazol-resistente 1771
– glabrata 505
– krusei 1907
Candida-albicans-Harnwegsinfektion 1772
Candida-Endokarditis 1815ff
– bei intravenösem Drogenkonsum 1795
– Therapie 1817
Candida-Endophthalmitis 1815ff
– bei intravenösem Drogenkonsum 1795
– Therapie 1817
Candidainfektion (s. auch Candidiasis) 1815f
– disseminierte 1782, 1815
– bei Immunsuppression 785
– lokale 1815
– ösophageale 491
– systemische 1815
– Therapie 1538, 1817
Candidämie 1815f
– posttransplantäre 1790f
Candida-Ösophagitis 1907
– AIDS 1889
– Karzinomrisiko 526
– Therapie 1772f, 1908
Candida-Peritonitis 1772
Candida-Pneumonie 1537
Candida-Sepsis 1816
Candida-Spondylodiszitis 1816f
Candida-Stomatitis 1907f
– Therapie 1772, 1908
Candida-Vaginitis 1772
Candida-Vulvovaginitis 1886
Candidiasis s. auch Candida-Infektion
– AIDS 1907
– Azol-resistente 1770
– disseminierte 1782, 1815
– – chronische 1781f
– – Diagnostik 1816
– Fluconazolprophylaxe nach Knochenmarktransplantation 1791

– – Definition 1489
– – Ernährung 1493
– – Ganzkörperplethysmographie 1491
– – genetische Faktoren 1489
– – Glukokortikoidanwendung 1493
– – Haemophilus-influenzae-Pneumonie 1524
– – Hyperkapnieschweregrad 1494
– – Hypertonie, pulmonale 1591
– – Infektbehandlung 1493
– – Infektion, bakterielle 1491
– – Infektionsprävention 1493
– – Klassifizierung 1491
– – Lungentransplantation 1494
– – Lungenvolumenoperation 1493
– – NPPV 2147
– – Pneumonie, ambulant erworbene 1521
– – Pneumonieletalität 1523
– – Primärprävention 1489
– – respiratorische Insuffizienz 2145
– – Risikofaktoren 1489
– – Sauerstoff-Langzeittherapie 1492
– – Schutzimpfungen 1493
– – Spirometrie 1491
– – Theophyllineffekte 1493
– – Therapie 1492f
– – Thorax-Röntgenbefund 1491
– – Trainingsprogramm 1494
– eitrige 1524
– im Kindesalter, Schwefeldioxidbelastung 2047
– Komplementmangel 1786
– rezidivierende 1497
– – bei Achalasie 462
Bronchodilatationstest 1481
Bronchodilatator 1467, 1493, 2144f
– Asthmatherapie 1486
Bronchographie 1504
Bronchokonstriktion 1477ff
– β-Adrenozeptor-Blocker-bedingte 1479
– nach Allergenexposition 1477
– anstrengungsinduzierte 1478
– Entzündungsmediatoren 1477
– Karzinoidsyndrom 1557
– schwefeldioxidbedingte 2046f
Bronchophonie 1522f
Bronchopneumogramm 1523
Bronchopneumonie 1519
Bronchoskopie 942, 1561f
– Asthma bronchiale 1482
– Bronchialkarzinom 1561
– bei Immunsuppression 941f
– Karzinoid 1557
– Komplikation 1562
– Lungenabszeß 1543
– Lungenfibrose, idiopathische 1509
– Lymphknotenpunktion 1562
– Mediastinaltumor 1576
– Pneumonie
– – bei Immuninkompetenz 1535
– – nosokomiale 1530
– Tumordiagnostik 1561f
Bronchospasmus
– aspirationsbedingter 2155
– Hypokalzämie 404
– Pyrethroidvergiftung 2133
– Schock, anaphylaktischer 2158
Bronchuskarzinoid 1556f, 1563
– atypisches 1556
– Bronchoskopiebefund 1557
– Probebiopsie 1557
– Therapie 1557
Bronchusverschluß 2142
Bronze-Diabetes s. Hämochromatose, idiopathische
Broteinheit 296f
Brucellen 1820f
Brucellen-Endokarditis 1821
Brucellen-Meningitis 1821
Brucellen-Spondylodiszitis 1820f
Brucellose 1817, 1820f
– Diagnostik, serologische 1746
– gefährdete Personen 1821
– Meldepflicht 1820
– Therapie 1820f
Brückennekrosen, hepatische 659, 805
Brugia
– malayi 135, 1879
– timori 1879
Brunnenwasser 2043
– Nitratbelastung 2043
Brustwandstarre 1654f
Brustwirbelsäule, Schmerzsyndrom, lokales 1706
Bruton-Agammaglobulinämie 482
BSG s. Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
B-Symptomatik
– Burkitt-Lymphom 915
– Differentialdiagnose 1549
– Haarzell-Leukämie 906
– Hodgkin-Lymphom 932f
– Leukämie, chronische, lymphatische 923
– Mantelzell-Lymphom 909
– Non-Hodgkin-Lymphom 902f
– T-Zell-Lymphom 914f, 917f
Bucindolol 1082
Budd-Chiari-Syndrom 673, 770f, 891, 949
– akutes 770
– – Leberversagen, akutes 773
– arzneimittelbedingtes 719, 770
Budesonid
– Asthmatherapie 1483, 1485
– Tagesdosis 1485
Budesonid-Formoterol-Kombination 1485
Buerger's disease s. Thrombangiitis obliterans
Büffelnacken 197
Building-related illness s. Gebäude-assoziierte Krankheit
Bülau-Drainage 1596
Bulbärparalyse 49, 1918
– Ponsblutung 1923
Bulbus duodeni
– – Magensäureüberladung 545
– – Metaplasie, gastrale 545
– – Säureneutralisation, eingeschränkte 545
Bulbusdruck 1244
Bulbus-duodeni-Divertikel 533
Bulbus-duodeni-Gastrinom 644f
Bulbus-duodeni-Ulkus 552f
Bulge-Zeichen 1616
Bulging 1077
Bulimia nervosa s. Bulimie
Bulimie 338, 2014, 2017
– Hypokaliämie 390, 428
– Zeichen 391
Bulimie-Attacke 2017
Bulk-Tumor 934
– Strahlentherapie 935
Bulky disease 902f
Bulla, pulmonale 1595
Bullae 1492, 2144
Bumetanid 384
Bundesseuchengesetz 2101
Bundle-Branch-Reentry-Tachykardie 1238
Buprenorphin 1952ff
– Analgesie, lokale, ganglionäre 1954
– maximale Tagesdosis 1953
– Opiatentzug 2085
– Wirkungsdauer 1953
– unerwünschte Wirkung 1952
Burkhardt-Knochenbiopsiemethode 358
Burkitt-like-ALL 873
Burkitt-Lymphom 898f, 915f, 1835f
– Ätiologie 871
– Debulking 902
– endemisches 915
– extranodale Manifestation 915
– Gesichtsschädelbereich 916
– HIV-assoziiertes 915
– Immunphänotypisierung 901, 915
– Inzidenz 915
– Risikofaktoren 916
– Schädelbestrahlung, prophylaktische 902f
– sporadisches 915
– Therapie 916
– Translokation, chromosomale 898
– Vorkommen 898
– Zytogenetik 901
Burnett-Syndrom 407, 428
Burning-feet-Syndrom 306, 1415
Bursa
– infrapatellaris 1710
– olecrani, Tophus 1680f
– praepatellaris 1710
Bursektomie 1710
Bursitis 1615, 1624, 1702, 1705
– Differentialdiagnose 107
– Gicht 1679ff
– Injektionstherapie 1701
– praepatellaris, berufliches Risiko 1705
– subacromialis 1685, 1707
– subdeltoidea 1707
Bürste, geschützte 1530
Bürstenabstrich, Bronchialkarzinom 1562
Bürstenmassage 28
Bürstensaum-Enzymaktivität, duodenale, reduzierte 514
Bürstensaumenzyme, kohlenhydratspaltende, fehlende 568
Bürstensaummembran 564
Bürstenschädel 838, 845
Buscopan 42
Busulfan 870, 883, 887
– CML-Therapie 887
– Nebenwirkung 887
Busulfan-Lunge 887
1,3-Butadien, Zigarettenrauch 2058
Butyrophenonvergiftung 2130
B-Vitamin-Malabsorption 573
B-Vorläufer-ALL 872, 878
– Risikofaktoren 878
– Therapie 877
BWS-Syndrom 1689
Byler-Syndrom 668
– Lebertransplantation 783
Bypass
– aortokoronarer 1120
– aorto-renaler 46
– arteriokoronarer 1120
– axillo-femoraler, subkutaner 33
– extraanatomischer 33
Bypassdurc ängigkeit, Elektronenstrahl-Tomographie 1057
Bypass-Operation 33, 309
– aortokoronare 307
– gastrointestinale, Athropathie 1663
– koronare 1105, 1119
– minimal invasive 1120
– vor nichtkardialer Operation 1277
B-Zellen
– Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 616
– Entwicklung 813
B-Zellen-Reifung 480, 1327
B-Zell-Funktionsstörung, mit T-Zell-Funktionsstörung 482
B-Zell-Lymphom 484, 899ff, 928f, 1862f
– AIDS 1889
– gastrointestinales, lokalisiertes s. MALT-Lymphom
– großzelliges
– – diffuses 898f, 901
– – primär mediastinales 899, 913
– – sklerosierendes, mediastinales 913
– hochmalignes 899
– – Burkitt-ähnliches 915f
– Klassifikation 899
– lymphoblastisches 914
– primäres 484
– undifferenziertes, hochmalignes, AIDS 485
B-Zell-Marker 922f
B-Zell-Neoplasie, periphere 899
B-Zell-Proliferation 482
– Kontrolle, gestörte 485
B-Zell-Reifungsstörung 480ff, 485

C

CA-125 655, 1024f
Cabergolin 152
C3-Ablagerung
– glomeruläre 1307, 1316
– mesangiale 1325
Cabot-Ringe 848
^{11}C-Acetat 1059, 1062
Cadaverin 1402f
Cadmium 2044f
– Nutzpflanzen 2045
– Zigarettenrauch 2058
Cadmiumexposition, Nierenzellkarzinom 1019
Café-au-lait-Flecken 371
CagA-Gen s. Antigen, zytotoxinassoziiertes
Calabar-Schwellung 1880f
Calcinosis cutis 1637
Calcitonin 984
Calcitonin gene related peptide 565, 1928f
Calcitriol 1997
Calcium pyrophosphate crystal deposition disease s. Chondrokalzinose
Calcium-overload 1228
Calici-Viren 697
Calici-Viren-Infektion, intestinale 511
California serogroup encephalitis 1849
c-ALL, Translokation, chromosomale 872f
Calmodulin-Inhibitoren 447, 1870f
Calymmatobacterium granulomatis 1884f
Cambridge-Klassifikation, Pankreatitis, chronische 633
^{14}C-Aminopyrin 678
cAMP, intrazelluläres 2167
Campylobacter 494
– coli 500
– jejuni 500
– – Chinolonresistenz 1759f
– – Makrolid-Wirksamkeit 1761
Campylobacter-Infektion 482, 500f
– Arthritis, reaktive 1663
– Folgeerkrankung 500
– bei HIV-Infektion 512
Canadian Cardiovascular Society s. CCS
$CaNa_2$-EDTA 2119
Canalicular multi-organic anion transporter 662, 666f
c-ANCA 1303, 1392, 1650
– Zielantigen 1320
Cancer of unknown primary s. CUP-Syndrom
Candida 1815
– albicans 491, 505, 1815, 1886, 1907
– Fluconazol-resistente 1771
– glabrata 505
– krusei 1907
Candida-albicans-Harnwegsinfektion 1772
Candida-Endokarditis 1815ff
– bei intravenösem Drogenkonsum 1795
– Therapie 1817
Candida-Endophthalmitis 1815ff
– bei intravenösem Drogenkonsum 1795
– Therapie 1817
Candidainfektion (s. auch Candidiasis) 1815f
– disseminierte 1782, 1815
– bei Immunsuppression 785
– lokale 1815
– ösophageale 491
– systemische 1815
– Therapie 1538, 1817
Candidämie 1815f
– posttransplantäre 1790f
Candida-Ösophagitis 1907
– AIDS 1889
– Karzinomrisiko 526
– Therapie 1772f, 1908
Candida-Peritonitis 1772
Candida-Pneumonie 1537
Candida-Sepsis 1816
Candida-Spondylodiszitis 1816f
Candida-Stomatitis 1907f
– Therapie 1772, 1908
Candida-Vaginitis 1772
Candida-Vulvovaginitis 1886
Candidiasis s. auch Candida-Infektion
– AIDS 1907
– Azol-resistente 1770
– disseminierte 1782, 1815
– – chronische 1781f
– – Diagnostik 1816
– Fluconazolprophylaxe nach Knochenmarktransplantation 1791

– genitalis 1886f
– hämatogene 1771f
– hepatolienale 940f, 1782f, 1815
– intestinale 505
– Katheter-assoziierte 1817
– mukokutane, chronische
– – – Autoimmunsyndrom, polyglanduläres, Typ I 281
– – – Therapie 1771
– bei Neutrozytopenie 1781f
– orale 1907
– – nach Nierentransplantation 1437
– oropharyngeale 1486, 1772f
– ösophageale 1772f
– posttransplantäre 1790f
– Prophylaxe 1908
– systemische
– – bei Immunsuppression 785
– – bei Multiorganversagen 1791
Candidose s. Candidiasis
Cannabinoide 2088
Cannabinoidrezeptor 2089
Cannabis 2088f
– Toleranzentwicklung 2089
– Wirkung 2089
Cannabisabhängigkeit 2088f
Cannabisgebrauch, schädlicher 2088
Cannabiskonsum 2089
Cannabispsychose 2094f
Cannabisrausch 2089
– atypischer 2089
Cannabissuchtentwicklung 2089
Cannabisvergiftung 2119
– akute 2089
Canrenon 1294
CAPD (kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse) 1403, 1427
CAPD-Peritonitis 653f
Capillaria philippinensis 509
Capillariasis s. Kapillariasis
Capillary leak 1808
– – respiratorische, Insuffizienz 2146
– – Virusinfektion 1839
Capillary-leak syndrome
– Anti-CD3-Antikörper 785
– Volumensubstitution 2159
Capsaicin 306f , 1672
Capsidantigen, virales, Antikörper 1835f
Captopril 1081
– Wirkung, klinische 1079
Captopril-Isotopennephrographie 1455
Captopril-Renographie 44f
Captopril-Szintigraphie 45
Captopril-Test 44f, 193, 1455
Caput medusae 674f, 770, 737
Caput-ulnae-Syndrom 1625
Carbamat 2120
Carbamat-Insektizid, Antidot 2108
Carbamatvergiftung 2120
Carbamazepin 2120
– Alkoholentzugsdelir 1942
– Dosierung 1952
– Neuropathie, sensomotorische, diabetische 306f
– Schmerzen, neuralgiforme 1946f
– Schmerztherapie 1952f
– Trigeminusneuralgie-Prophylaxe 1935
– unerwünschte Wirkung 1952
Carbamazepinvergiftung 2120
– Aktivkohleanwendung 2105
Carbapenem 1756
– Erregerspektrum 1756
– Indikation 1757
– postantibiotischer Effekt 1757
– Resistenzprobleme 1757
Carbapenem-Aminoglykosid-Kombination 1757
Carbapenem-Penicillin-Kreuzallergie 1757
Carbenicillin 1754f
Carboanhydrase 418, 1292
Carboanhydrase-Defekt 1358, 1361
Carboanhydrasehemmer 384, 413, 1292
– Kaliumverlust 390
– bei metabolischer Alkalose 429
– Wirkungsmechanismus 1294
Carboanhydrase-II-Mangel 370
Carboanhydrasereaktion 420
Carbohydrate-deficient transferrin, Alkoholabhängigkeit 2079
Carboplatin 1567
Carboxyhämoglobinämie 2155
Carboxypenicilline 1754f
Carcinoma in situ 1885
– – Adenom, kolorektales 603
– – bronchiales 1559, 1566
– – Harntrakt 1378
– – Mamma 991
– – testikuläres 1001
– – vesikales 1380
Carcinoma of the pancreas s. Pankreaskarzinom
Cardiac
– neurosis s. Herzerkrankung, funktionelle
– output 1464f
– rehabilitation s. Rehabilitation, kardiale
Cardiac-Index s. Herzindex
Cardiogenic embolism Embolie, kardiogene
Cardiolipintest 1883
Cardiopulmonary monitoring s. Monitoring, kardiopulmonales
Caroli’s disease s. Caroli-Syndrom
Caroli-Syndrom
– Gallenwegsinfektion, aufsteigene 799
– Karzinominzidenz 807
Carpenter-Syndrom 281
Carpentier-Ring 1130
Carrier 1963
– natriumabhängiger 564
Carriermoleküle 1291
Carrier-Protein 1290f
Carvedilol 1082
Castleman-Erkrankung 898
Cat scratch disease s. Katzenkratzkrankheit
Cathartic colon s. Kolon, cathartisches
Catheter related infection s. Infektion, Katheter-assoziierte
Catosin-Arabinosid 869
Cauda equina, Claudicatio intermittens 1700
Cauda-equina-Syndrom 1654f, 1697ff
– Diagnostik 1690f
– Operationsindikation 1698f
CAVH s. Hämofiltration, arteriovenöse, kontinuierliche
CAVHD s. Hämodialyse, arteriovenöse, kontinuierliche
CAVHDF s. Hämodiafiltration, arteriovenöse, kontinuierliche
C-Banden-Darstellung 824
CB-CC-Lymphom 901
CBG s. Kortisolbindungsglobulin
CCND1-Onkogen, Überexpression 898, 909
CCS-Klassifikation, Angina pectoris, stabile 1101
CCS-Schweregradeinteilung, Herzkrankheit 1034
CCT (congenitally corrected transposition) s. Transposition der großen Gefäße, kongenital korrigierte
CD3-Antikörper, orthoklone 1091f
CD4/CD8-Quotient 1896
– Bestimmung 1891
– erniedrigter 1514
$CD4^+$-Lymphozyten 813, 1639, 1890
– intraepitheliale 483
– Verlust 483
– – HIV-Infektion 485
– Zytokinproduktionsmuster 616
$CD8^+$-Lymphozyten 479, 1639
$CD4^+$-Lymphozyten-Zahl 1658f, 1888, 1890ff
– Bestimmung 1896, 1891
– HIV-Infektion 1888, 1890ff
– – Therapieüberwachung 1892
– Mykobakteriose, atypische 1906
– Pneumocystis-carinii-Pneumonie 1901
– Primärprophylaxe
– – gegenPneumocystis carinii 1903
– – gegen Toxoplasmose 1904
– Zytomegalievirus-Infektion, 1909
CDAI s. Crohn’s disease activity index
CD43-Antigen-Störung 483
CD86-Antikörper 1091
CD4-Lymphozyten, Granulombildung, tuberkulöse 1545
CD-Nomenklatur 819
CD34-Oberflächenantigen 945
CD23-Serumspiegel 921
CDT (carbohydrate-deficient transferrin) s. Transferrin, kohlenhydratdefizientes
CED s. Darmerkrankung, chronisch-entzündliche
CEE (Central European Encephalitis) s. Frühsommer-Meningoenzephalitis
Cefalothin 1756
Cefamandol 1755f
Cefazedon 1756
Cefazolin 1755f
Cefepim 1755f
Cefoperazon 1756
Cefotaxim 1755f
– Borrelien-Myokarditis 1194
– Meningitis 1846
– Peritonitis 654f
– – bakterielle, spontane 754
Cefotetan 1756
Cefotiam 1756
Cefoxitin 1756
Cefpirom 1755f
Cefsulodin 1756
Ceftazidim 1501, 1755f
– Fieber unklarer Genese 941
– Gelenkprothese, infizierte 1806
Ceftriaxon 1755f
– Bannwarth-Syndrom 1947
– Borrelien-Myokarditis 1194
– Gonorrhoe 1882f
– Liquorshuntinfektion 1803
– Lyme-Borreliose 1824f
– Meningitis 1846
– Meningokokkenmeningitis-Prophylaxe bei Kontaktpersonen 1847
– Meningokokkensepsis 1811
– Pneumonie beim älteren Menschen 1776f
– Postsplenektomiesepsis 1787
– Ulcus molle 1884f
– unerwünschte Wirkung 1756
Cefuroxim 1755f
Celiac disease (s. Sprue, einheimische; s. Zöliakie) 577
Celiprolol 320
Central European Encephalitis s. Frühsommer-Meningoenzephalitis
Cephalosporin 1754ff
– Aspirationspneumonie 1543
– Fieber unklarer Genese 941
– 1. Generation 1755f
– 3. Generation 941, 1846, 2160
– Hirnabszeß 1851
– Indikationen 1755
– Meningokokkenmeningitis 1846
– Myelotoxizität 1756
– orale 1755f
– parenterale 1756
– Peritonitis, bakterielle, spontane 754
– Pneumonie
– – ambulant erworbener 1527
– – nosokomiale 1532
– Resistenzentwicklung 1756
– unerwünschte Wirkung 1756
– bei Zystitis 1345
Cephalosporinderivate 768
Cephalosporin-Penicillin-Kreuzallergie 1756
Cephalosporintherapie, empirische, initiale 1756
c-erb-B-2-Aktivierung 1560
Cerebral hemorrhage s. Blutung, zerebrale
C1-Esterase-Inhibitor 978f
Cestodiasis s. Zestodiasis
CF (cystic fibrosis) s. Mukoviszidose
CFTR 625, 668
CFTR-Gen 625, 1495, 1497
– Mutationsklassen 1497
C-Gastritis s. Gastritis, reaktive
CGRP (calcitonin gene-related peptide) 565, 1928f
Chagas-Krankheit s. Trypanosomiasis, amerikanische
Chagas-Myokarditis 1194
Chagom 1879
Chancenverhältnis 2066
Chancre 1878
Chancroid s. Ulcus molle
Charcot-Fuß 60f, 309
Charcot-Leyden-Kristalle 1481
Charcot-Trias 800, 803
^{13}C-Harnstoff-Atemtest 548, 550
Chediak-Higashi-Syndrom 898
Cheilosis 569, 1983
– Plummer-Vinson-Syndrom 516
– Vitamin-B_2-Mangel 1974
Chelatbildner 767, 854, 862, 864
– bei Hyperkalzämie 409
Chelatkomplexbildung, Proteinurienachweis 1302
Chemikalien
– Anämie, aplastische 851
– Urothelkarzinom 1378
Chemikaliengesetz 2100f
Chemische Stoffe
– – im Wasser 2043
– – im Trinkwasser 2043
Chemoembolisation 681
– intraarterielle, superselektive, präoperative 780
– Lebertumor, maligner 780
Chemokine 1348
Chemorezeptoren 1461, 2142
Chemotaxis, Entzündungsmediatoren 1477
Chemotherapeutikaresistenz 662
Chemotherapie
– ABVD-Schema 935
– adjuvante, Mammakarzinom 994
– antileukämische 868ff
– – intensive 875f, 888
– antineoplastische, Komplikation, infektiöse 938
– – Neutrozytopenie 1779
– antituberkulöse 1550ff
– – intermittierende 1551
– – präventive 1552
– BEACOPP-Schema 935
– CHOP-Schema 487
– cisplatinhaltige 1025
– COPP-Schema 935
– intensive, Prophylaxe, antimikrobielle 938f
– – – – selektive, orale 938f
– lokoregionäre, Lebermetastasen 780
– MOPP-Protokoll 935
– myeloablative 888, 945ff
– – Indikation 946f
– – Komplikation 948
– myelosuppressive 947
– Phäochromozytom, malignes 215
– Spermatogenesearrest 239
– systemische, Ösophagitis 522
– zytostatische
– – CUP-Syndrom 1025
– – Harnsäureproduktion 984
– – Mammakarzinom 997
– – Nierenfunktionsverschlechterung 984
– – systemische, Tumorlysesyndrom 984
– zytotoxische, hochdosierte, Stammzelltransplantation 945
Chenodeoxycholsäure 797f
Cheyne-Stokes-Atmung 1579f, 2163
– Kohlenmonoxidvergiftung 2126
– periodische 1578
Chiasma-opticum-Kompression 146f, 151
Chiasma-Syndrom 147
Chikungunyafieber 1839
Child-Pugh-Score 782
Child-Turcotte-Stadieneinteilung, Leberzirrhose 734
Chimärismus 946
Chinin
– bei Malariaanfall 1873
– bei polyneuropathischen motorischen Störungen 1946f
Chinidin, Einfluß auf die Digitalisglykosid-Clearance 1082
Chinidin-sulfat 1874
Chinin-dihydrochlorid bei schwerer Malaria 1874
Chinin-hydrochlorid, Nebenwirkungen 1874

Chininsulfat bei Malaria 1873
Chinolone 1751
– bei ambulant erworbener Pneumonie 1527
Chinolonresistenz 1760
Chinolon-Rifampicin-Kombination 1761
Chiragra 344
Chirurgischer Eingriff, Endokarditisprophylaxe 1187
Chlamydia
– pneumoniae 1524
– trachomatis 1342f, 1884f
Chlamydia-psittaci-Infektion 1524
Chlamydia-trachomatis-Infektion 1524, 1882
Chlamydieninfektion
– Arthritis, reaktive 1663
– Diagnostik, molekulare 1748
– beim Mann 241
– Prostatitis 1386
Chlamydien-Pneumonie 1524
– Antibiotikumwahl 1527
– Diagnostik, serologische 1746
– Letalität 1528
Chlamydien-Urethritis, Azithromycin-Wirkung 1761
Chlor 1975
– Grenzwerte 2031
Chloracetat-Esterase-Reaktion 819
Chloralhydratvergiftung 2120
– Kind 2121
Chlorambucil 1323
– CLL-Therapie 924
Chloramphenicol 1751, 1764f
2'-Chlordesoxyadenosin 907
Chlordiazepoxid bei Alkoholhalluzinose 1942f
Chlorgasvergiftung 2106, 2135
Chlorhexidin 1734, 1783
Chloridausscheidung, renale 420
Chlorid-Bikarbonat-Austauscher, biliärer 668
Chlorid-Diarrhoe 428
Chloridionenakkumulation, intrazelluläre 1495
Chloridionenfluß, transmembranöser 1495
Chloridionenkanal 1495
Chloridionenkanal-Blocker 447
Chloridionenkanal-Defekt 625, 1495
Chloridkonzentration
– im 24h-Sammelurin 428
– im Serum
– – Anionenlücke 424
– – Bestimmung bei Hyperkalzämie 409
– – erhöhte 424
– tubuläre 1291
– im Urin bei Alkalose 428
Chloridmangel 428
Chloridresorption, parazelluläre, tubuläre 1292f
Chloridrückdiffusion, tubuläre 1292f
Chloridrückresorption, renale 420, 1291
Chloridrückresorptionsstörung, renal-tubuläre, angeborene 428
Chloridsekretion
– Diarrhoe, sekretorische 446
– gesteigerte, ins Kolon 570
Chloridsensoren 1292f
Chloridtransport, parazellulärer 1292
Chlorid-Transporter, tubulärer, Funktionsstörung 1358f
Chlorierung
– Schwimmbadwasser 2044
– Trinkwasser 2044
Chlormangel 1975
2-Chlorodeoxyadenosin, CLL-Therapie 924
Chloroquin 347
– Ateminsuffizienz 1601
– Lupus erythematodes, systemischer 1635f
– Malaria 1873
– Sjögren-Syndrom 1644
– systemische Sklerose 1638f
Chlorpromazin, Lupus-erythematodes-Auslösung 1634
Chlortalidon 195, 384
– Dosierung 1081
Cholangiodrainage
– endoskopische 453
– perkutane, transhepatische 454, 671, 807
Cholangiographie
– endoskopisch-retrograde 762, 799, 805
– intravenöse 794f
– – Kontraindikation 671
– nicht darstellbares Gallengangsystem 666
– orale 794f
– perkutane, transhepatische 454, 671, 788, 794f
Cholangiokarzinom 668, 780
Cholangio-Pankreatikographie, endoskopisch-retrograde 453f, 628, 671, 760, 788, 794
– – Pankreaskarzinom 637
– – Pankreatitis, akute 633
– – therapeutische 454
Cholangiopathie, AIDS 1900
Cholangioskopie 453, 788
Cholangiozyten 668
Cholangitis 795, 799f, 802
– akute 800
– – steinbedingte 800
– aszendierende 762
– eitrige 803
– – Symptomatik 793
– HIV-bedingte 1900
– Leberegel 730
– Lebernekrose 735
– nichteitrige, chronisch destruierende s. Zirrhose, primär biliäre
– Pigmentgallensteine, braune 799
– primär sklerosierende 671, 707, 805f
– – – bei Colitis ulcerosa 619
– – – bei Crohn-Krankheit 617
– – – Definition 805
– – – Differentialdiagnose 738, 757, 806
– – – ERCP-Befund 619
– – – HLA-Assoziation 805
– – – Lebertransplantation 806
– – – Stadieneinteilung 805
– – – Therapie 806
– Prophylaxe 806
– Sepsis, gramnegative 1810
– Symptomatik 793, 805
Cholecalciferol s. Cholekalziferol; s. Vitamin D_3
Cholecystektokinin 565
Cholecystokinin 336, 667
Choledochoduodenostomie 533
Choledocholithiasis 671, 760, 795, 796ff
– Symptomatik 793, 799
Choledochusrevision 797
Choledochusstenose 453
Cholekalziferol s. auch Vitamin D_3
Cholekalziferolhydroxylierung, gestörte 403f
Cholelithiasis 786, 795ff
– bei Adipositas 337
– Differentialdiagnose 42, 796
– Komplikation 795
– Mukoviszidose 1497
Cholera 446, 499, 1727, 1868
– algida 499
– asiatica 499
– Flüssigkeitssubstitution 499
– fulminans 499
– Impfschutz 1728
– Impfung 500, 1727f
– pankreatische 646
– Prophylaxe 500
– sicca 499
– Übertragungsmodus 1727
Choleradiarrhoe 499
Choleraepidemie 499
Cholestase 662f, 666, 668ff
– arzneimittelbedingte 668f, 671, 718
– Candidiasis, disseminierte, chronische 1782
– Choledocholithiasis 799
– chronische 759
– Diagnostik, bildgebende 671
– bei Duodenaldivertikel 533
– Enzymmarker 676
– Erythromycin-bedingte 1761
– extrahepatische 454, 666ff
– Hepatitis, akute 684
– hepatokanalikuläre 718
– bei Hodgkin-Lymphom 933
– Hyperlipidämie 330
– Hyperlipoproteinämie 329
– intrahepatische 663, 668
– – Östrogen-Typ 718
– – Phenothiazin-Typ 718
– Lebernekrose 735
– bei Magenkarzinom 558
– Maldigestion 568
– nichtobstruktive 668
– obstruktive 668f
– Pankreaskarzinom 636
– rekurrierende, benigne 668
– Symptome 666
– Therapie 671
– Vitamin-D-Resorptionsstörung 403
Cholestaseparameter 663
– erhöhte 755
Cholestasesyndrom im Kindesalter 668
Cholestasis s. Cholestase
Cholesterin 1969
– exogenes, Transportdefekt 333
– freies
– – erhöhtes 330
– – Galle 666
– Reesterifizierung 564
– unverestertes, Akkumulation 333
– verestertes, Abfall 736
– Wasserlöslichkeit 792
Cholesterin-7a-Hydroxylase 792
Cholesterinaufnahme, maximale 1118
Cholesterinausscheidung 1969
Cholesterinembolie 11
Cholesterinester 792
Cholesterinesterablagerung 329, 331
Cholesterinexkretion, biliäre, verminderte, Hypothyreose 330
Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient 318
Cholesterinhypersekretion 792
Cholesterinkonzentration
Cholesterinkristalle 791
– Ablagerung 1336
– Nukleation 792
Cholesterinpolypen 806
Cholesterinrücktransport 324
Cholesterinsättigungsindex 792
Cholesterin-Schauer 11
Cholesterinsekretion, biliäre 792
Cholesterinspeicherung 333
Cholesterinspiegel 318
– erhöhter 326, 756
– – Therapie, medikamentöse 320
– erniedrigter 332
– Fettsäureneinfluß 1990
– in der Galle 792
– KHK-Mortalität 1099
– koronare Herzkrankheit 1098
– Mangelernährung 1405
– Nahrungscholesterin-Einfluß 1990
– Therapieziel 329
– Thiazideinfluß 320
– Zirrhose, primär biliäre 756
Cholesterinspiegelsenkung, medikamentöse 323, 327, 1119
Cholesterinstein 791
– Risikofaktoren 793
Cholesterinstoffwechsel 1969
Cholesterinsynthese 792, 1969
Cholesterinsynthesehemmer 323, 325ff, 1334f
– unerwünschte Wirkung 327
Cholesterintransport, reverser 331
Cholesterinzufuhr, Verminderung 1989
Cholezystektomie 797, 802
– nach akuter Gallenstein-induzierter Pankreatitis 631
– mit Choledochusrevision 797
– laparoskopische 797, 800
– Letalität beim AIDS-Patienten 1900
– prophylaktische 797
– beim Salmonella-typhi-Dauerausscheider 1819
Cholezystitis 795, 800ff
– akalkulöse 800f
– akute 441
– chronische 802
– Computertomographie 794
– Diagnose 801
– Differentialdiagnose 796
– Intensivpatient 801
– kalkulöse 800
– Komplikation 796, 802
– Symptomatik 793, 800f
– Therapie 802
Cholezystokinin 336, 667
Cholezystokininfreisetzung, endogene, gestörte 571
Cholezystolithiasis 795ff, 801
– asymptomatische 795
– Komplikation 795
– Prognose 798
– Symptomatik 793
– Therapie 797f
Cholezystolithotomie 797
Cholezystostomie, laparoskopische 797
Cholinergika, Antidot 2107
Cholinesterasehemmer, irreversibler 2112
Cholinesterasehemmervergiftung 2120
Chondrodermatitis helicis 2035
Chondrokalzinose 345, 366, 408, 1612, 1683ff
– akuter Anfall 1684
– Charakteristika 1679
– chronische 1684
– familiäre 1683
– Gelenkbefallsmuster 1612, 1683
– Gelenkpunktion 1616, 1684
– Manifestationsalter 1612, 1683
– primäre 1683
– Röntgenuntersuchung 1617
– sekundäre 1682
Chondrolyse, chondrozytäre 1669
Chondroprotektiva 1673
– Kontraindikation 1673
Chordae tendineae s. Sehnenfaden; s. Sehnenfäden
Chordotomie 1954f
Chorea minor 1124f, 1188f
Choriongonadotropin, humanes (s. auch HCG) 263f, 1024f
– – Bestimmung 265
– – Sekretion, ektope 284
– – Seminom 1002
– – Tumordiagnostik 1025
– – Untereinheiten
– – Wirkungen 264
Choriongonadotropinkonzentration im Serum, Mediastinaltumor 1576
Chorionkarzinom 229, 1002f
– Metastasierung 1002f
Chorionzottenbiopsie 266
Chorioretinitis 1816
– Therapie 1829
– Toxoplasmoseinfektion, perinatale 1828f
CHP s. Porphyrie, hepatische, chronische
Chrispin-Norman-Score 1498
Christmas-Faktor s. Faktor IX
Chrom 1976
Chrom-51-EDTA 1303
Chrommangel 1976
Chromoglyzinsäure 585
Chromogranin 1025
Chromogranin A 641f, 648, 650f
Chromopertubation 255
Chromosom, dizentrisches 824
Chromosomenaberration
– hämatologische Systemerkrankung 815
– Leukämie
– – akute
– – – lymphatische, 873
– – – myeloische 866f
– – chronische, lymphatische 921
– myelodysplastisches Syndrom 860f
– Myelofibrose, idiopathische 894
– Non-Hodgkin-Lymphom 898
– numerische 823
– – beim Knaben 226
– strukturelle 824
– – beim Knaben 226
Chromosomenanalyse 821, 823f
– optische 823
– Tumordiagnostik 1025
– Untersuchungsmaterial 824

Chromosomenanomalie 823f
– Adipositas 338f
– Diagnostik, pränatale 265
– primäre 824
Chromosomenanteilsdrehung 824
Chromosomenanteilsverlust 824
Chromosomenarm
– kurzer 823
– langer 823
Chromosomensatz 823f
Chromosomensegmentverdoppelung 824
Chromosomenzahl 823
Chronic
– bronchitis s. Bronchitis, chronische
– functional abdominal pain s. Abdominalschmerzen, funktionelle, chronische
– heart failure s. Herzinsuffizienz, chronische
– interstitial nephritis s. Nephritis, interstitielle, chronische
– intestinal pseudoobstruction s. Pseudoobstruktion, intestinale
– kidney failure s. Niereninsuffizienz, chronische
– lymphocytic leukemia s. Leukämie, chronische, lymphatische
– myeloid leukemia s. Leukämie, chronische, myeloische
– myocardial infarction s. Myokardinfarkt, chronisches Stadium
– obstructive lung disease s. Bronchitis, chronisch-obstruktive
– obstructive pulmonary disease s. Bronchitis, chronisch-obstruktive
– pancreatitis s. Pankreatitis, chronische
– renal failure s. Niereninsuffizienz, chronische
– venous insufficiency s. Veneninsuffizienz, chronische
Chronic-atrophic gastritis s. Gastritis, chronisch atrophische
Chronic-fatigue-Syndrom 1704, 1837
– Differentialdiagnose 1704
– Holzschutzmittelexposition, chronische 2052f
Chronische venöse Insuffizienz s. Veneninsuffizienz, chronische
Chrysotilfasern 1572
Churg-Strauss-Syndrom 70f, 1317, 1323, 1646f, 1650
– ANCA-Nachweis 1321
– Diagnostik 1646
– Dünndarmbeteiligung 585
– Durchblutungsstörung, zerebrale 1926f
– Glomerulonephritis 1317
– Histologie 1650f
– Symptome 1646
– Therapie 1646, 1650f
Chvostek-Zeichen 272f, 405, 573
Chylomicron retention disease 331
Chylomikronen 323, 564, 1969
– abnormale 328
– vermehrte 326f
– Verwertungsstörung 1408
Chylomikronenbildungsstörung 332
Chylomikronen-Remnants 324, 331
Chylomikronen-Triglyzeride 1988
Chyloperikard 1197
Chylothorax 1598
Chymase 1448
Chymotrypsinausscheidung im Stuhl 459, 633
Chymusdurchmischung 471
Ciclosporin A 783, 1604, 1606f
– Anämie, autoimmunhämolytische, steroidrefraktäre 924
– Arthritis, rheumatoide 1629
– Cholestaseauslösung 669
– Glomerulosklerose, fokal-segmentaler 1315
– GvHD-Prophylaxe 950f
– Hypomagnesiämie 397
– Immunsuppression, bei Herztransplantation 1091
– Interaktion mit Rifampicin 1761
– Medikamentenwechselwirkung 784
– Minimal-change-Glomerulonephritis, rezidivierende 1314
– Nierendurchblutung 1292
– Nierentransplantation 1438
– Psoriasis 1661
– unerwünschte Wirkung 784, 1438, 1629
– Wirkungsmechanismus 1438
Ciclosporin-A-Spiegel nach Herztransplantation 1091
Ciclosporineffekt, toxischer 1341
Ciclosporin-Fluconazol-Interaktion 1772
Ciclosporin-Itraconazol-Interaktion 1772f
Cidofovir 1766, 1769, 1910
CIDP s. Polyneuritis, demyelinisierende, inflammatorische, chronische
CIIPO s. Pseudoobstruktion, intestinale, chronische, idiopathische
Cilastatin 1756
Cimetidin 549
Cimino-Brescia-Fistel 1421
CIN s. Zervikale intraepitheliale Neoplasie
Cine-Modus, Elektronenstrahl-Tomographie 1056
CIPO (chronic intestinal pseudoobstruction) s. Pseudoobstruktion, intestinale
Ciprofloxacin 495, 1501, 1759, 1899, 1906
– Dünndarm-Überbesiedlung, bakterielle 581
– Gelenkprothese, infizierte 1806
– Gonorrhoe 1882f
– Legionellenpneumonie 1527
– Meningokokkenmeningitis-Prophylaxe bei Kontaktpersonen 1847
– Peritonitis 654f
– Prophylaxe bei intensiver Chemotherapie 938
– Salmonella-typhi-Dauerausscheider 1819
– Tuberkulose 1906
– Typhus 1818f
Circulus arteriosus, Aneurysma 1924
Circus-movement-Tachykardie 1239
– Therapie, medikamentöse 1245
Cirrhose cardiaque 735
Cirrhosis hepatis congenitalis s. Leberzirrhose, kongenitale
Cisaprid 448, 469, 472f
Cisplatin
– Bronchialkarzinom, kleinzelliges 1567
– Hypomagnesiämie 397
– Osteosarkombehandlung 1013
Cisplatin-Therapie, Urinflußerhöhung 1395
CK (Kreatinkinase) 1109
CK-MB 1109
C3-Komplement 1304, 1308, 1324
– Serumspiegel, Lupus erythematodes, systemischer 1322f
C3-Komplement-Mangel, heterozygoter 1322f
C3-Konvertase 1304
C-Krea s. Kreatinin-Clearance
CLA (common leukocyte antigen) 1025
Clap s. Gonorrhoe
Clarithromycin 492f, 1751, 1760f, 1907
– Erysipel 1855
– Helicobacter-pylori-Eradikation 549f
– Pneumonie, ambulant erworbene 1527
Clarithromycin-Kurzinfusion 1761
Clarithromycin-Rifabutin-Interaktion 1761
Clark-Level 1015
Claudicatio
– intermittens 34, 38, 55
– – der Cauda equina 1700
– – Extremität, obere 1648f
– spinalis 1688, 1700f
– Thrombangiitis obliterans 65
Clavi 1627
Clavulansäure 1527, 1754f, 1757
Clearance 1302
– bronchiale 1502
– Definition 1302
– mukoziliäre 1465, 1521, 1533, 2154
– – Mukoviszidose 1496
– – Verbesserung 1528
Clearancedefekt, mukoziliärer 1502, 1521
Climacterium praecox 248
Clindamycin 1751, 1762, 1903f
– Aspirationspneumonie 1543
– Endokarditisprophylaxe 1180, 1187
– Gelenkprothese, infizierte 1806
– Indikation 1762
– nekrotisierende Fasziitis 1857
– Pneumocystis-carinii-Pneumonie 1538
Clindamycin-Pyrimethamin-Kombination 1762
CLL s. Leukämie, chronische, lymphatische
Clodronat 359, 368, 983
Clofazimin 492f
Clofibrat 665
– Kontraindikation 759
Clomethiazol 715, 1942f
Clomipramin 1952f
Clonidin 192, 447, 472f
– hypertensiver Notfall 1452
– Kontraindikation 2086
– Opiatentzug 2085f
– unerwünschte Wirkung 2086
Clonidin-Methadon-Wechselwirkung 2087
Clonidin-Test 155, 210, 213
Clonorchiasis 730
Clonorchis sinensis 730
Clopamid 384
Clostridium s. auch Klostridien
– botulinum 494, 502f
– – Nachweis 503
– difficile 494, 501, 1869
– perfringens 503, 1856
– tetani 1732f, 1856
Clostridium-difficile-Infektion
– bei chronischer Niereninsuffizienz 1414
– bei HIV-Infektion 512
Clostridium-perfringens-Typ-F-Toxin 503
Clotbuster 29
Clusterkopfschmerz 1928, 1932f
c-met-Gen-Mutation 1020
CML s. Leukämie, chronische, myeloische
CMML s. Leukämie, chronische, myelomonozytäre
cMOAT (canalicular multi-organic anion transporter) 662, 666f
24-cm-Perforansvenen-Insuffizienz 123
CMV s. Beatmung, mechanische, kontrollierte; s. auch Zytomegalievirus
CMV-Hepatitis 698
CMV-Hyperimmunglobulin 1538
CMV-Matrixprotein-Nachweis 698
c-myc-Gen, Translokation 915
c-myc-Mutation 1560
c-myc-Onkogen 602
c-myc-Proto-Onkogen, Translokation 898
C4-Nephritisfaktor 1304
C-Nervenfasern 440
Co-Abhängigkeit 2079
Coagulopathy s. Koagulopathie
Coarctatio aortae s. Aortenisthmusstenose
Coarctation of the aorta s. Aortenisthmusstenose
Cobble-stone 617
Coccidioides immitis 506, 1869
Cockett-Perforansvenen 95, 98f
Cockett-Perforansvenen-Insuffizienz 103, 123
Cockroft-Gault-Formel 1302
Codein 447, 2083
– maximale Tagesdosis 1953
Codeinvergiftung 2131
CO_2-Dissoziationskurve 1463
Codman-Dreieck 1012
Coeruloplasmin 764f
Coeruloplasmin-Gen 765
Coeruloplasminkonzentration im Serum 765f
Coeruloplasminmangel 765
$^{14}CO_2$-Exhalation 736
$^{13}CO_2$-Glykocholat-Atemtest 460
CO-Hämoglobin 2037, 2050, 2126
COHb s. CO-Hämoglobin
^{13}C-Oktansäure-Atemtest 306f
Colchicin 345, 768, 1682
– Dünndarmfunktionsstörung 572
– unerwünschte Wirkung 345, 1682
Colestipol 671
Colestyramin 447, 576, 671, 718, 758f, 2108
– Dünndarmfunktionsstörung 572
– Kolitis, pseudomembranöse 502
– Lindanvergiftung 2127
Colistin 938
Colitis
– cystica profunda 622
– indeterminata 620
– ulcerosa 480, 615, 619, 1618f, 1661f, 1666, 2001f
– – Abdomenübersichtsaufnahme 619
– – Arthropathie 1661f
– – Cholangitis, primär sklerosierende 805
– – Definition 619
– – Diagnostik 619, 1662
– – Differentialdiagnose 620, 1499
– – Endoskopie 619
– – Enteroklysma 620
– – Entzündungsparameter 619
– – Ernährung 2003, 2021
– – extraintestinale Manifestationen 619
– – Gallenwegstumor 807
– – Kolonkontrasteinlauf 620
– – Komplikation 619
– – Krankheitsaktivität 620
– – Operationsindikation 622
– – Pseudopolyposis 611
– – Risiko der malignen Entartung 619
Collagenous colitis s. Kolitis, kollagene
Colon
– irritabile s. Reizdarmsyndrom
– spasticum s. Reizdarmsyndrom
– transversum, Klopfschall, tympanischer 626
Colon-ascendens-Divertikulitis 598
Colony stimulating factor 1631
– – – Mangel 370
Colorectal adenoma s. Adenom, kolorektales
Colorectal cancer s. Karzinom, kolorektales
Color-Kinesis 1045, 1050
Coma s. auch Koma
– hepaticum et uraemicum 751
Common cold s. Erkältungskrankheit
Common leukocyte antigen 1025
Common variable immunodeficiency s. Hypogammaglobulinämie, erworbene
Community acquired pneumonia s. Pneumonie, ambulant erworbene
Complete transposition of the great arteries s. Transposition der großen Gefäße
Compliance 1272
– myokardiale 1406
– pulmonale 1469
– – ARDS 2153
– – erhöhte 1469
– – posttraumatisch verminderte 2145
– – statische 1469
– – – totale 2153
– – verminderte, ARDS 2152
– rechtsventrikuläre 1147
Compliancekurve 1469
Compliancestörung
– diastolische 1076
– linksventrikuläre 1132
– venöse, hormonal bedingte 102f
Compliance-Verlust, HIV-Patient 1893
Computertomographie
– abdominelle 458
– Arterienerkrankung 20f
– Bauchaortenaneurysma 76f
– Bewertung 1057
– Blutung, zerebrale 1924
– Bronchialkarzinom 1561
– Bronchiektasennachweis 1503
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1492
– bei Divertikulose 598
– Harnwegs-Tumordiagnostik 1378

– Herztumor 1252
– Hirninfarkt, ischämischer 1921
– hochauflösende 1503, 2144
– bei Ikterus 788
– Indikation, kardiovaskuläre 1056
– kontrastmittelverstärkte 628
– kranielle 2164
– – bei AIDS 1903, 1911
– – bei Alkoholkrankheit 2080
– – bei Bronchialkarzinom 1564
– Lebererkrankung 680
– Lungenembolie 1583
– Mediainfarkt 1920
– Mediastinaltumor 1575
– Messung intraabdomineller Fettdepots 318f
– Nierenuntersuchung 1020, 1304, 1375
– Oberbauch 794
– – bei Bronchialkarzinom 1564
– Ösophaguskarzinom 528
– Osteosarkom 1009
– Pankreaskarzinom 636
– Pankreatitis 628, 633
– Pericarditis constrictiva 1201
– Pleuramesotheliom, malignes 1573
– Prolaktinomnachweis 151
– quantitative 355, 357
– Rückenschmerzen 1690f
– Sarkoidose 1512
– bei Schlaganfall 1917
– Subarachnoidalblutung 1925
– thorakale 1056, 1470
– – beim ARDS 2152
– – hochauflösende 1503, 2144
– – bei Immunsuppression 940f
– – Lymphknotenstaging 1562
– – Spiraltechnik 2144
– – Strahlendosis 1057
– Weichteilsarkom 1009
– Whipple-Krankheit 504
CO_2-Narkose 422, 2143ff
Condylomata
– acuminata 595f, 1884f
– – bei HIV-Infektion 1894f
– lata 596, 1883
Confounder 2028
Congenital bilateral aplasia of the vas deferens 222
Congenital liver cirrhosis s. Leberzirrhose, kongenitale
Congenital malformation of the vasculature s. Angiodysplasie
Congenital megacolon s. Megacolon congenitum
Congenitally corrected transposition s. Transposition der großen Gefäße, kongenital korrigierte
Connective tissue disease s. Kollagenose
Conn-Syndrom 192f
– Alkalose 427
Continuous positive airway pressure s. Überdruckbeatmung, kontinuierliche
Continuous-wave-Doppler 1047
Controlled mechanical ventilation s. Beatmung, mechanische, kontrollierte
Controller 1483, 1485
Coomassie-Brillantblau 1302
Coombs-Test 839
– negativer 857
COPD s. Bronchitis, chronisch-obstruktive
Coping, Asthma bronchiale 1479
Coping skills 2074
Cor
– pulmonale 422, 1489ff, 1525, 1590ff, 2143
– – akutes 1077, 1083
– – Bronchiektasen 1503ff
– – Definition 1590
– – dekompensiertes 1591, 1593
– – Diagnostik 1592
– – Druckmessung 1470
– – Echokardiographie 1593
– – Elektrokardiogramm 1592
– – Herz-Lungen-Transplantation 1090
– – Lungenfunktion 1593
– – Mukoviszidose 1497f
– – Prognose 1594
– – bei Silikose 1515
– – Symptomatik 1491, 1591
– – Tachykardie, atriale, ektope 1237
– – Therapie 1593
– – Thoraxröntgenbild 1592
– triatriatum 1128
Corona phlebectatica paraplantaris 98f
Coronary artery disease s. Koronare Herzkrankheit
Corpus
– luteum 245
– – graviditatis 262
– pineale 157
Corpus-luteum-Insuffizienz 246, 266
– Therapie 255f
Corpus-luteum-Zellen, Antikörper 282
Corticotropin releasing hormone (s. auch CRH) 199
Corticotropin-releasing-Faktor 262
– Phäochromozytom 211
– plazentarer 264
Corti-Organ 2035
Corynebacterium 940
– diphtheriae 1728
– – Nachweis 1194
Corynebacterium-diphtheriae-Toxin 1194
Cotrimoxazol s. Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Kombination
Cotton wool spots 304
Cotton-wool-Exsudate 1340, 1446
Courvoisier-Zeichen 786, 807
Cowden-Syndrom 610
COX-1 543
Coxa vara congenita 1676
Coxarthrosis s. Hüftgelenkarthrose
Coxiella burneti 1825
Coxsackie-Viren der Gruppe B, Myokarditis 1190f
^{11}C-Palmitat 1062
^{11}C-Palmitin 1059
CPAP (continuous positive airway pressure) s. Überdruckbeatmung, kontinuierliche
C-Peptid-Spiegel bei Hypoglykämie 314
CPH s. Hemikranie, chronisch-paroxysmale
Crab louse s. Pediculosis pubis
Crack s. Kokain
Cranial arteritis s. Arteriitis temporalis
Crash 2090f
Crash-Diät 339
Credé-Prophylaxe 1881
Creola-Körperchen 1481
Crescendo-Angina 1104
Crescendo-Geräusch
– präsystolisches 1137
– spätsystolisches 1141
CREST-Syndrom 1637
– Antikörpernachweis 1323
– Hypertonie, pulmonale 1590
– Ösophagusmanometriebefund 465
CRF s. Corticotropin-releasing-Faktor
CRH s. auch Corticotropin releasing hormone
CRH-Stimulation 286
CRH-Test 155, 199
Crigler-Najjar-Syndrom 665
– Lebertransplantation 783
Critical-illness-Polyneuropathie 1946
Crohn-Krankheit 480, 571, 615ff, 1661, 1666
– Aktivitätsparameter 617
– Arthropathie 1661
– Begleiterkrankung 617
– Cholangitis, primär sklerosierende 805
– Definition 617
– Diagnostik 617f, 1662
– Diarrhoe 570
– Differentialdiagnose 620, 1499
– Endoskopie 617
– Entzündungsparameter 618
– Ernährung 2002f, 2021
– Ernährungstherapie 622
– extraintestinale Manifestationen 617
– Komplikation 617
– Lymphom 485
– Operationsindikation 622
– Ösophagusbeteiligung 522
– Subileus 588
– Symptomatik 617
– Therapie 620
Crohn's disease s. Crohn-Krankheit
Crohn's Disease Activity Index 617
Cromoglicinsäure 1478
– Asthmatherapie 1483, 1485
Cromone 1483
Cronkhite-Canada-Syndrom 611
Crosslinked-Telopeptid, N-terminales 358
Crotamiton-Lotion 1886f
Crush-Hämolyse-Niere 1389
Crush-Niere 1390
Crush-Syndrom 394
Cruveilhier-von-Baumgarten-Geräusch 674
Cruveilhier-von-Baumgarten-Syndrom 740
Cryptococcus neoformans 506, 1815, 1908
Cryptosporidium parvum 507, 512
CSE-Hemmer 308, 320
CSE-Hemmer-Fibrat-Kombination 320
CSF (colony stimulating factor) 1631
CSF-Mangel 370
CT s. Computertomographie
C-Test 945
CT-Myelographie 1690f
Cumarine 23f, 1585
– Indikation 24
– Langzeittherapie nach Lungenembolie 1585
– Schwangerschaft 1181, 1280f
– Wirkungsweise 1585
Cumarinembryopathie 1280f
Cumarinnekrose 11
Cumarinvergiftung 2114
CUP-Register 1026
CUP-Syndrom 1022ff
– Basisdiagnostik 1024f
– Chemotherapie 1025
– Diagnostik 1024f
– Palliation 1025
– Primärtumorsuche 1023f
– Prognose 1022
– Subtypisierung, histologische 1023
– therapeutische Möglichkeiten 1025
– Zytogenetik 1025
Curschmann-Spiralen 1481
Cushing's disease s. Cushing-Krankheit
Cushing-Krankheit 147, 153, 196, 200
– Alkalose 428
– Differentialdiagnose 198
– Osteoporose 353
– Therapie 200
Cushing-Syndrom (s. auch Hyperkortisolismus) 146f, 190, 195, 211, 641
– ACTH-abhängiges 195
– ACTH-unabhängiges 195, 200
– Bronchialkarzinom 1561
– Differentialdiagnose 198, 200
– endogenes 195
– Hodenfunktionsstörung 238
– Hypertonie, arterielle 1455
– Hypokaliämie 390
– hypophysär-hypothalamisches s. Cushing-Krankheit
– Infektion 1784
– Komplikation, kardiovaskuläre 197
– Nebennierenrindenkarzinom 201
– Ovarialtumor 260
– paraneoplastisches 283, 285f, 1561
– zentrales s. Cushing-Krankheit
CVI (chronische venöse Insuffizienz) s. Veneninsuffizienz, chronische
CVID (common variable immunodeficiency) s. Hypogammaglobulinämie, erworbene
CVVH s. Hämofiltration, venovenöse, kontinuierliche
CVVHD s. Hämodialyse, venovenöse, kontinuierliche
CVVHDF s. Hämodiafiltration, venovenöse, kontinuierliche
CW-Doppler 679, 1047
Cyanwasserstoff, Zigarettenrauch 2058
Cyclandelat 1931
Cyclooxygenase-Hemmer 429
Cyclophosphamid 868, 870
– Arthritis, rheumatoide 1629
– Bronchialkarzinom, kleinzelliges 1567
– CLL-Therapie 924
– Goodpasture-Syndrom 1319
– ITP-Behandlung 959
– Kontraindikation 1635
– Lupus erythematodes, systemischer 1635f
– Lupus-Nephritis 1323
– Panarteriitis nodosa 71
– Polyangiitis, mikroskopischer 1321
– Polyneuritis, inflammatorische, demyelinisierende, chronische 1947
– Pulstherapie 1635, 1650
– unerwünschte Wirkung 1629, 1635
– Urothelkarzinom 1378
– Urotoxizität 1635
– Vaskulitis, systemische 614f
– Wegener-Granulomatose 1321, 1646, 1650
Cyclophosphamid-Glukokortikoid-Kombination 1635
CYFRA 21–1 1561
Cystein 1966
Cystic duct stump syndrome s. Postcholezystektomiesyndrom
Cystic fibrosis s. Mukoviszidose
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator s. CFTR
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene s. CFTR-Gen
Cytidin-Nukleosid-Analogon 1769
Cytochromoxidase 764
Cytochrom-P450 678, 1761, 2030
Cytochrom-P450-System 716f
– Alkoholabbau 711f
– Tetrachlorkohlenstoffintoxikation 721
Cytomegalic inclusion disease s. Zytomegalievirus-Infektion
Cytomegalie s. Zytomegalie
Cytomegalo virus infection s. Zytomegalievirus-Infektion
Cytosin-Arabinosid 868, 870
– hochdosiertes 879
C-Zell-Hyperplasie, MEN-II-Syndrom 276
C-Zell-Karzinom 185, 187

D

Dacarbazin 1011, 1017
Daktylitis, Arthritis, reaktive 1612, 1663f
– Psoriasisarthropathie 1652, 1658f
DALI (direkte Lipidadsorption) 1432
Dallas-Klassifikation, Myokarditis 1190
Dalrymple-Phänomen 179
Dämmerzustand, postiktaler 2117
Damoiseau-Ellis-Linie 1599
Dämpfung, zentrale, narkotisches Syndrom 2099
Dane-Partikel 689
Dantrolen 1946f
Dapson 1904
Dapson-Trimethoprim-Kombination 1764f
Darm
– Gaszusammensetzung 566
– Graft-versus-host-Reaktion 951
– HIV-Gehalt 511
– Nervenversorgung 562
– Physiologie 562
Darmatonie, Opiat-bedingte 2083
Darmblutung, Dysenterie 496f
– Typhus 1818
Darmdekontamination 1758
– selektive 1534, 1738f
Darmentleerung s. Defäkation
Darmepithelnekrosen 496
Darmerkrankung
– mit chronischem Blutverlust 835
– chronisch-entzündliche 480, 615ff
– – akuter Schub 2003
– – Akuttherapie 620
– – Befall, diskontinuierlicher 617
– – – kontinuierlicher 619f
– – B-Zellen 616
– – Cholangitis, primär sklerosierende 805
– – Differentialdiagnose 476, 619f, 1499
– – Ernährung 2002, 2021

– Herztumor 1252
– Hirninfarkt, ischämischer 1921
– hochauflösende 1503, 2144
– bei Ikterus 788
– Indikation, kardiovaskuläre 1056
– kontrastmittelverstärkte 628
– kranielle 2164
– – bei AIDS 1903, 1911
– – bei Alkoholkrankheit 2080
– – bei Bronchialkarzinom 1564
– Lebererkrankung 680
– Lungenembolie 1583
– Mediainfarkt 1920
– Mediastinaltumor 1575
– Messung intraabdomineller Fettdepots 318f
– Nierenuntersuchung 1020, 1304, 1375
– Oberbauch 794
– – bei Bronchialkarzinom 1564
– Ösophaguskarzinom 528
– Osteosarkom 1009
– Pankreaskarzinom 636
– Pankreatitis 628, 633
– Pericarditis constrictiva 1201
– Pleuramesotheliom, malignes 1573
– Prolaktinomnachweis 151
– quantitative 355, 357
– Rückenschmerzen 1690f
– Sarkoidose 1512
– bei Schlaganfall 1917
– Subarachnoidalblutung 1925
– thorakale 1056, 1470
– – beim ARDS 2152
– – hochauflösende 1503, 2144
– – bei Immunsuppression 940f
– – Lymphknotenstaging 1562
– – Spiraltechnik 2144
– – Strahlendosis 1057
– Weichteilsarkom 1009
– Whipple-Krankheit 504
CO_2-Narkose 422, 2143ff
Condylomata
– acuminata 595f, 1884f
– – bei HIV-Infektion 1894f
– lata 596, 1883
Confounder 2028
Congenital bilateral aplasia of the vas deferens 222
Congenital liver cirrhosis s. Leberzirrhose, kongenitale
Congenital malformation of the vasculature s. Angiodysplasie
Congenital megacolon s. Megacolon congenitum
Congenitally corrected transposition s. Transposition der großen Gefäße, kongenital korrigierte
Connective tissue disease s. Kollagenose
Conn-Syndrom 192f
– Alkalose 427
Continuous positive airway pressure s. Überdruckbeatmung, kontinuierliche
Continuous-wave-Doppler 1047
Controlled mechanical ventilation s. Beatmung, mechanische, kontrollierte
Controller 1483, 1485
Coomassie-Brillantblau 1302
Coombs-Test 839
– negativer 857
COPD s. Bronchitis, chronisch-obstruktive
Coping, Asthma bronchiale 1479
Coping skills 2074
Cor
– pulmonale 422, 1489ff, 1525, 1590ff, 2143
– – akutes 1077, 1083
– – Bronchiektasen 1503ff
– – Definition 1590
– – dekompensiertes 1591, 1593
– – Diagnostik 1592
– – Druckmessung 1470
– – Echokardiographie 1593
– – Elektrokardiogramm 1592
– – Herz-Lungen-Transplantation 1090
– – Lungenfunktion 1593
– – Mukoviszidose 1497f
– – Prognose 1594
– – bei Silikose 1515
– – Symptomatik 1491, 1591
– – Tachykardie, atriale, ektope 1237
– – Therapie 1593
– – Thoraxröntgenbild 1592
– triatriatum 1128
Corona phlebectatica paraplantaris 98f
Coronary artery disease s. Koronare Herzkrankheit
Corpus
– luteum 245
– – graviditatis 262
– pineale 157
Corpus-luteum-Insuffizienz 246, 266
– Therapie 255f
Corpus-luteum-Zellen, Antikörper 282
Corticotropin releasing hormone (s. auch CRH) 199
Corticotropin-releasing-Faktor 262
– Phäochromozytom 211
– plazentarer 264
Corti-Organ 2035
Corynebacterium 940
– diphtheriae 1728
– – Nachweis 1194
Corynebacterium-diphtheriae-Toxin 1194
Cotrimoxazol s. Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Kombination
Cotton wool spots 304
Cotton-wool-Exsudate 1340, 1446
Courvoisier-Zeichen 786, 807
Cowden-Syndrom 610
COX-1 543
Coxa vara congenita 1676
Coxarthrosis s. Hüftgelenkarthrose
Coxiella burneti 1825
Coxsackie-Viren der Gruppe B, Myokarditis 1190f
^{11}C-Palmitat 1062
^{11}C-Palmitin 1059
CPAP (continuous positive airway pressure) s. Überdruckbeatmung, kontinuierliche
C-Peptid-Spiegel bei Hypoglykämie 314
CPH s. Hemikranie, chronisch-paroxysmale
Crab louse s. Pediculosis pubis
Crack s. Kokain
Cranial arteritis s. Arteriitis temporalis
Crash 2090f
Crash-Diät 339
Credé-Prophylaxe 1881
Creola-Körperchen 1481
Crescendo-Angina 1104
Crescendo-Geräusch
– präsystolisches 1137
– spätsystolisches 1141
CREST-Syndrom 1637
– Antikörpernachweis 1323
– Hypertonie, pulmonale 1590
– Ösophagusmanometriebefund 465
CRF s. Corticotropin-releasing-Faktor
CRH s. auch Corticotropin releasing hormone
CRH-Stimulation 286
CRH-Test 155, 199
Crigler-Najjar-Syndrom 665
– Lebertransplantation 783
Critical-illness-Polyneuropathie 1946
Crohn-Krankheit 480, 571, 615ff, 1661, 1666
– Aktivitätsparameter 617
– Arthropathie 1661
– Begleiterkrankung 617
– Cholangitis, primär sklerosierende 805
– Definition 617
– Diagnostik 617f, 1662
– Diarrhoe 570
– Differentialdiagnose 620, 1499
– Endoskopie 617
– Entzündungsparameter 618
– Ernährung 2002f, 2021
– Ernährungstherapie 622
– extraintestinale Manifestationen 617
– Komplikation 617
– Lymphom 485
– Operationsindikation 622
– Ösophagusbeteiligung 522
– Subileus 588
– Symptomatik 617
– Therapie 620
Crohn's disease s. Crohn-Krankheit
Crohn's Disease Activity Index 617
Cromoglicinsäure 1478
– Asthmatherapie 1483, 1485
Cromone 1483
Cronkhite-Canada-Syndrom 611
Crosslinked-Telopeptid, N-terminales 358
Crotamiton-Lotion 1886f
Crush-Hämolyse-Niere 1389
Crush-Niere 1390
Crush-Syndrom 394
Cruveilhier-von-Baumgarten-Geräusch 674
Cruveilhier-von-Baumgarten-Syndrom 740
Cryptococcus neoformans 506, 1815, 1908
Cryptosporidium parvum 507, 512
CSE-Hemmer 308, 320
CSE-Hemmer-Fibrat-Kombination 320
CSF (colony stimulating factor) 1631
CSF-Mangel 370
CT s. Computertomographie
C-Test 945
CT-Myelographie 1690f
Cumarine 23f, 1585
– Indikation 24
– Langzeittherapie nach Lungenembolie 1585
– Schwangerschaft 1181, 1280f
– Wirkungsweise 1585
Cumarinembryopathie 1280f
Cumarinnekrose 11
Cumarinvergiftung 2114
CUP-Register 1026
CUP-Syndrom 1022ff
– Basisdiagnostik 1024f
– Chemotherapie 1025
– Diagnostik 1024f
– Palliation 1025
– Primärtumorsuche 1023f
– Prognose 1022
– Subtypisierung, histologische 1023
– therapeutische Möglichkeiten 1025
– Zytogenetik 1025
Curschmann-Spiralen 1481
Cushing's disease s. Cushing-Krankheit
Cushing-Krankheit 147, 153, 196, 200
– Alkalose 428
– Differentialdiagnose 198
– Osteoporose 353
– Therapie 200
Cushing-Syndrom (s. auch Hyperkortisolismus) 146f, 190, 195, 211, 641
– ACTH-abhängiges 195
– ACTH-unabhängiges 195, 200
– Bronchialkarzinom 1561
– Differentialdiagnose 198, 200
– endogenes 195
– Hodenfunktionsstörung 238
– Hypertonie, arterielle 1455
– Hypokaliämie 390
– hypophysär-hypothalamisches s. Cushing-Krankheit
– Infektion 1784
– Komplikation, kardiovaskuläre 197
– Nebennierenrindenkarzinom 201
– Ovarialtumor 260
– paraneoplastisches 283, 285f, 1561
– zentrales s. Cushing-Krankheit
CVI (chronische venöse Insuffizienz) s. Veneninsuffizienz, chronische
CVID (common variable immunodeficiency) s. Hypogammaglobulinämie, erworbene
CVVH s. Hämofiltration, venovenöse, kontinuierliche
CVVHD s. Hämodialyse, venovenöse, kontinuierliche
CVVHDF s. Hämodiafiltration, venovenöse, kontinuierliche
CW-Doppler 679, 1047
Cyanwasserstoff, Zigarettenrauch 2058
Cyclandelat 1931
Cyclooxygenase-Hemmer 429
Cyclophosphamid 868, 870
– Arthritis, rheumatoide 1629
– Bronchialkarzinom, kleinzelliges 1567
– CLL-Therapie 924
– Goodpasture-Syndrom 1319
– ITP-Behandlung 959
– Kontraindikation 1635
– Lupus erythematodes, systemischer 1635f
– Lupus-Nephritis 1323
– Panarteriitis nodosa 71
– Polyangiitis, mikroskopischer 1321
– Polyneuritis, inflammatorische, demyelinisierende, chronische 1947
– Pulstherapie 1635, 1650
– unerwünschte Wirkung 1629, 1635
– Urothelkarzinom 1378
– Urotoxizität 1635
– Vaskulitis, systemische 614f
– Wegener-Granulomatose 1321, 1646, 1650
Cyclophosphamid-Glukokortikoid-Kombination 1635
CYFRA 21–1 1561
Cystein 1966
Cystic duct stump syndrome s. Postcholezystektomiesyndrom
Cystic fibrosis s. Mukoviszidose
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator s. CFTR
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene s. CFTR-Gen
Cytidin-Nukleosid-Analogon 1769
Cytochromoxidase 764
Cytochrom-P450 678, 1761, 2030
Cytochrom-P450-System 716f
– Alkoholabbau 711f
– Tetrachlorkohlenstoffintoxikation 721
Cytomegalic inclusion disease s. Zytomegalievirus-Infektion
Cytomegalie s. Zytomegalie
Cytomegalo virus infection s. Zytomegalievirus-Infektion
Cytosin-Arabinosid 868, 870
– hochdosiertes 879
C-Zell-Hyperplasie, MEN-II-Syndrom 276
C-Zell-Karzinom 185, 187

D

Dacarbazin 1011, 1017
Daktylitis, Arthritis, reaktive 1612, 1663f
– Psoriasisarthropathie 1652, 1658f
DALI (direkte Lipidadsorption) 1432
Dallas-Klassifikation, Myokarditis 1190
Dalrymple-Phänomen 179
Dämmerzustand, postiktaler 2117
Damoiseau-Ellis-Linie 1599
Dämpfung, zentrale, narkotisches Syndrom 2099
Dane-Partikel 689
Dantrolen 1946f
Dapson 1904
Dapson-Trimethoprim-Kombination 1764f
Darm
– Gaszusammensetzung 566
– Graft-versus-host-Reaktion 951
– HIV-Gehalt 511
– Nervenversorgung 562
– Physiologie 562
Darmatonie, Opiat-bedingte 2083
Darmblutung, Dysenterie 496f
– Typhus 1818
Darmdekontamination 1758
– selektive 1534, 1738f
Darmentleerung s. Defäkation
Darmepithelnekrosen 496
Darmerkrankung
– mit chronischem Blutverlust 835
– chronisch-entzündliche 480, 615ff
– – akuter Schub 2003
– – Akuttherapie 620
– – Befall, diskontinuierlicher 617
– – – kontinuierlicher 619f
– – B-Zellen 616
– – Cholangitis, primär sklerosierende 805
– – Differentialdiagnose 476, 619f, 1499
– – Ernährung 2002, 2021

– – Ernährungstherapie 621, 2002
– – Erstmanifestationsalter 615
– – familiäres Risiko 615
– – IgA-Mangel 481
– – Immundefekt 483
– – Lymphom 485
– – Makrophagenaktivierung 616
– – Ösophagusbeteiligung 522
– – Phosphatmangel 412
– – Pseudopolypen 611
– – Rektumbeteiligung 619
– – Sonographie 451
– – Therapie 615, 620, 622, 2002
– – – operative 622
– – T-Zell-Subpopulationen 616
– – Vitamin-D-Mangel 403
– – Yersinienpersistenz 498
– entzündliche 1786f
– – Blutung 444
Darmflora 497, 562, 565
– Bilirubinreduktion 662
– zerstörte 501
Darmgeräusche 441
Darminfarkt 70f
Darminfektion 492, 494f
– Erreger 492
– Therapie 492
Darminhalt 562
Darminhaltsstase 587
Darmischämie nach Aortenersatz 1801
Darmkeim-Bakteriämie beim älteren Menschen 1778
Darmkrämpfe, Tumorpatient 2009
Darmlähmung s. Ileus, funktioneller
Darmlymphozyten 561
Darmmotilität 562
– fehlende 441
Darmmotilitätshemmung 447
– medikamentöse, bei AIDS 513
Darmmotilitätsstörung, ischämiebedingte 612
Darmmukosaentzündung, granulomatöse 505
Darmnekrose 586
– ischämische 42
Darmneoplasie 476
Darmobturation 586
Darmokklusion 586
Darmparalyse 586
Darmperforation
– Histoplasmose 506
– Panarteriitis nodosa 70f
– Typhus 1818
Darmsaft
– Kaliumkonzentration 388, 390
– Natriumkonzentration 380
Darmschleimhaut 561
– Pflastersteinrelief 617f
Darmschlinge, blinde 1663
Darmspülung
- orthograde, Endoskopievorbereitung 453
– bei Vergiftung 2106
Darmsteifungen 441
Darmstenose 617
Darmulzeration 505f
Darmverschluß s. Ileus, mechanischer
Darmwanddistension, Ileus 586
Darmwandgangrän 612f
Datenbank, toxikologische 2110
Dauerantikoagulation 52, 56
Dauerausscheider
– Choleraerreger 1727
– Salmonella typhi 1818f
Dauerflush 651
Dauerhochdruck, Phäochromozytom 212
Dauerkatheter, Harnwegsinfektion 1343
Dauerkopfschmerz, medikamenteninduzierter 1930, 1934
Dauerschallpegel, äquivalenter 2035
Dauerschmerz, inguinaler 1627
Dauerstrahl-Dopplertechnik 1047
Dauertachykardie 1247
Daumengelenksubluxation 1625
Daumengrundgelenkarthritis 344
Daumenkreisen, schmerzhaftes 1674
Daumensattelgelenkarthrose 1668, 1673f
Daunorubicin 868, 870
Dawn-Phänomen, Typ-1-Diabetes-mellitus 296f
DC-Ablation 1246
DCC-Gen, Verlust 602
DCM 1205
DDAVP s. Desmopressin
DDAVP-Test 1367
DDDR-Schrittmacher 1234
DDD-Schrittmacher 1232ff
– Indikation 1234
D-Dimere 972, 978f, 2162
D-Dimer-Konzentration, erhöhte 978f
DDI-Schrittmacher 1234
DDT, Grenzwerte 2031
Deafferentierungsschmerz 1950f
– Therapie 1953
DeBakey-Klassifikation, Aortendissektion 71
Debré-De-Toni-Fanconi-Syndrom 413, 1361
– Osteomalazie 365
– Phosphatdiabetes 364, 413
– bei Zystinurie 1368
Debridement, arthroskopisches 1716
Debulking 902
Decadurabolin 362
Decrescendo-Geräusch
– diastolisches 1147
– – Aortenklappeninsuffizienz 1135
– – Mitralklappenstenose 1137
– – Pulmonalklappeninsuffizienz 1144
– holosystolisches 1140
Deep friction 1707, 1710
Deep venous thrombosis s. Phlebothrombose; s. Venenthrombose, tiefe
Deep vein thrombosis s. Phlebothrombose; s. Venenthrombose, tiefe
Defäkation
– Einfluß auf die Divertikelentstehung 597
– Funktionsdiagnostik 448
– schmerzhafte 595
– Verhaltensschulung 593
Defäkationserleichterung 593
Defäkographie 448
Defekt, mukoziliärer 1502
Deferentitis
– Filariose 1879
– Gonorrhoe 1881
Deferoxamin 864, 1413, 2108
Deferoxamin-Infusion, subkutane 846f
Defibrase 24f
Defibrillation 1239
– externe 1245
Defibrillator 1082, 1223, 1226, 1246f
– automatischer
– – vor Herztransplantation 1089
– – Infektion 1799ff
– implantierbarer 1247
– Stimulation, AV-sequentielle 1249
Defibrillatorimplantation 1223
– transvenös-pektorale 1249
Defibrillatorsystem, transvenöses 1247
Defibrinierende Substanzen 24f
Defizit
– kognitives
– – Alkoholkrankheit 2080
– – LSD-bedingtes 2094f
– neurologisches, ischämisches
– – – prolongiert reversibles 47
– – – reversibles 47, 1917
Deformität
– extraartikuläre, bei Arthrose 1669
– präarthrotische 1668, 1673
Degeneration
– axonale, Niereninsuffizienz, chronische 1415
– hepatolentikuläre s. Wilson-Krankheit
– neurologische, progressive 333
Dehnungsrezeptoren 375, 1072, 1461
Dehnungsschmerz 1696
Dehnungsübungen
– Beinmuskulatur 1710
– Hüftmuskulatur 1710
– bei lokalem Schmerzsyndrom 1707
– Rückenmuskulatur 1698
Dehydratation 376f
– Gehirnzellen 386
– hitzebedingte 2033
– schleifendiuretikabedingte 1292f
Dehydroepiandrosteron bei der Frau 250
Dehydroepiandrosteron-Sulfat 201
Dehydroepiandrosteron-Sulfat-Konzentration im Serum der Frau 247, 250
11β-Dehydrogenase-Mangel 191
Dehydropeptidase-Hemmer 1756
7-Dehydrosterol 2039
Dekompression 2037
Dekortikation 1540, 1600f
Delavirdin 1893
Deleted in colorectal cancer gen s. DCC-Gen
Deletion, chromosomale 824, 860
Delirium tremens 1942
– – Anfälle, epileptische 1944
– – Differentialdiagnose 745
Delta-Trinker 2078
Demand-Schrittmacher 1231
Demeclocyclin 146f, 286f
– ADH-Antagonisierung 385
Demenz
– AIDS 1898
– alkoholbedingte 2080
– arteriosklerotische 48
– Dialysepatient 1415
– Leukenzephalopathie, multifokale, progressive 1911
– Leukodystrophie, metachromatische 333
– Niemann-Pick-Krankheit Typ C 333
– Spätsyphilis 1883
– vaskuläre 1923
Demetonvergiftung 2112
Demyelinisierung
– Niereninsuffizienz, chronische 1415
– sekundäre 333
Dengue fever s. Dengue-Fieber
Denguefieber 1839ff
– hämorrhagisches 1840f
– Therapie 1841
Dengue-Virus 1840
DENIS-Sonde 588
Denken, abstraktes, Störung, alkoholbedingte 2080
De-novo-Lipidsynthese 336
Dens-Atlasbogen-Abstand 1625
Dense-deposit disease 1312
Denserosion 1625
Dentinogenesis imperfecta 369
Dent-Syndrom 1358f
Denver-Shunt 751
Denys-Drash-Syndrom 1360, 1365
Dependency-Syndrom 111, 121
– Differentialdiagnose 114
Depersonalisation, LSD-bedingte 2094f
Depletions-Koagulopathie durch Plasmaaustausch 1430
Depotfett 1968
Depotpenicilline 1754
Depots, fibrilläre, glomeruläre 1316
Depravation 2080
Depression 1703f, 2073
– Differentialdiagnose 199
– Herzerkrankung, funktionelle 1264
– nach Kokainwirkung 2091
– reaktive 1264
– Schmerzen, chronische 1949
– Schwindel 1939
Depressive Reaktion, Diabetiker 310
Depressive Störung, Benzodiazepinabhängigkeit 2081
de-Quervain-Tendovaginitis s. Tendovaginitis stenosans
DeQuervain-Thyreoiditis 159, 181ff
De-Ritis-Quotient 676
Dermatitis
– AIDS 1899
– atopische 1473
– brombedingte 2044
– erysipeloide 107
– Glukagonom 647
– herpetiformis 577
– bei Malassimilation 569
– Onchozerkose 1880
– papulöse 1899
– seborrhoische 1899
– – Therapie 1771
– staphylokokkenbedingte 1899
– Vitamin-B_6-Mangel 1974
– Zinkmangel 1976
Dermatitis-Arthritis-Syndrom 1713
Dermatochondritis helicis 2035
Dermato-Liposklerose 132
Dermatomykose 291
Dermatomyositis 12, 1639ff
– Aktivitätsbeurteilung 1640f
– Antikörper 1617, 1632
– Differentialdiagnose 1634, 1640
– im höheren Alter 1639
– jugendliche 1639
– Langzeittherapie 1641
– Lungenbeteiligung 1510f
– malignitätsassoziierte 1639ff
– Symptome 1632, 1640
– Therapie 1641
– UV-Strahlungs-Wirkung 2039
Dermatosklerose 98f, 103
Der-p1-Allergen 2055
Designerdroge 2092f
Designerdrogenvergiftung 2121
Desinfektionsmittel, Schwimmbadwasser 2044
Desintegration, soziale, alkoholbedingte 2079
Desipramin
– Kokainentgiftung 2092f
– Reizdarmsyndrom 476
– Schmerztherapie 1953
Desmin 1025
Desmodus rotundus salivary plasminogen activator 980
Desmoidtumor 607
17,20-Desmolase-Defekt 233
Desmopressin 144f, 957, 967, 1410
– hochdosiertes 1368
– Wirkungsweise 967
Desmosomen 1025
Desorientiertheit
– Kokain-bedingte 2091
– Niereninsuffizienz, chronische 1414
Desoxycholsäure 566, 2004
Desoxypyridinolinkonzentration im Urin 367
Detoxikation 2144f
– extrakorporale 2106f
Deuterium 1964, 1983
Dexamethason 986f
– Late onset AGS 207
– Meningitis 1846
– – tuberkulöser 1847
– Schmerztherapie 1953
– Typhus 1818f
Dexamethasonkurztest 197, 199
Dexamethason-Suppressionstest 247, 250
Dexamethasontest
– hochdosierter 199
– protrahierter 199
Dexfenfluramin 341
Dextraneisen 835
Dextransulfat-Adsorption, Lipidapherese 1431
Dezerebration 333
DHEA-S s. Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DHT s. Dihydrotestosteron
Diabetes
– insipidus 142, 144f, 147, 386, 1294
– – centralis 142, 379
– – – Therapie 145, 387
– – Diagnostik 143f
– – renalis 142f, 379, 1361, 1367
– – – angeborener 143
– – – autosomal rezessiver 1367
– – – erworbener 143
– – – Therapie 387
– – – X-chromosomaler 1367
– – Urinosmolalität 1303
– – Wegener-Granulomatose 1649
– mellitus 288ff, 1269
– – Akromegalie 149
– – Alkoholkonsum 1992f
– – Angiopathie s. Angiopathie, diabetische
– – atherogenes Risiko 1099
– – Atherosklerose 7ff
– – autoimmun bedingter s. Typ-1-Diabetes-mellitus
– – Bakteriämie 1791
– – Bakteriurie 1791

– – Betreuungskonzept, langfristiges 309f
– – Definition 288
– – Diagnostik 291
– – Diarrhoe 571
– – Differentialdiagnose 292
– – Disposition, genetische 289
– – Dysfunktion, erektile 238
– – Einstellungsqualität 288, 291
– – Eiweißzufuhr 1992
– – EKG-Kontrollen 307
– – Energiebedarf 1992
– – entgleister 381
– – Epidemiologie 288
– – Ernährung 1992
– – – künstliche 2021
– – Ersteinstellung 309
– – Familienanamnese 292
– – Fettstoffwechselstörung 329f, 1334
– – Fettzufuhr 1992
– – Folgeschäden 288
– – Fußpflege 63, 1793
– – Fußsyndrom s. Fuß, diabetischer
– – Gastroparese 468
– – Gespräch mit dem Patienten 1334f
– – Glukagonom 647
– – Hämochromatose, idiopathische 763
– – Harnwegsinfektion, bakterielle 1343
– – Herzerkrankung 307
– – Hirnischämierisiko 1918
– – HLA-Assoziation 289
– – Hyperlipoproteinämie 329
– – Hypoaldosteronismus 194
– – Hyponatriämie 381
– – Hypophosphatämie 412f
– – Infektion 1791f
– – Infektprophylaxe 1791
– – insulinpflichtiger s. Typ-1-Diabetes-mellitus
– – Insulintherapie s. Insulintherapie
– – juveniler, Differentialdiagnose 1499
– – Kohlenhydratzufuhr 1992
– – Komplikation 288
– – – chronische 303ff
– – koronare Herzkrankheit 1099
– – Körpergewichtsregulation 1992
– – Leberzirrhose 736
– – Makroangiopathie 58, 303, 307ff
– – Manifestationsalter 288, 292
– – Mikroangiopathie s. Mikroangiopathie, diabetische
– – Mikroalbuminurienachweis 1302
– – Mukormykose, rhino-fazio-zerebrale 1791f
– – Mukoviszidose 1497f
– – Myokardinfarktmortalität 1099
– – Nephropathie s. Nephropathie, diabetische
– – Neuropathie s. Neuropathie, diabetische
– – Nierenbiopsie, Indikation 1305
– – Nierenersatztherapie 1331
– – Otitis externa maligna 1791f
– – Pankreatitis, chronische 632
– – pankreopriver 292, 634
– – – Pathogenese 290
– – Pneumonieletalität 1523
– – Polyneuropathie 1945
– – psychische Auswirkungen 310
– – Pyelonephritis 1343
– – Retinopathie s. Retinopathie, diabetische
– – Sinusitis 1792
– – Spätsyndrom 307
– – Spondylitis, bakterielle 1719
– – Stoffwechseleinstellung 63, 288, 291, 309
– – – optimale, bei Niereninsuffizienz 1403
– – Stoffwechselentgleisung 295
– – Stoffwechselselbstkontrolle 293
– – Symptomatik 291
– – Therapie 320
– – Therapieziel 288, 292
– – Todesursache 1099
– – Typ 1 s. Typ-1-Diabetes-mellitus
– – Typ 2 s. Typ-2-Diabetes-mellitus
– – Verlaufskontrolle 309
– – Verschlußkrankheit, arterielle 308
– – VLDL-Zusammensetzung 329
Diabeteskost 299
Diabetesrisiko
– bei diabetischem Elternteil 302
– nach Gestationsdiabetes 303
Diabetic angiopathy s. Angiopathie, diabetische
Diabetic nephropathy s. Nephropathie, diabetische
Diabetiker, Berufswahl 310
Diabetikerlebensmittel 1992f
Diabetikerprodukte 299
Diabetikerschulung 63, 293f, 299, 309
Diabetogener Faktor 636
Diacetylmorphin s. Morphin
Diagnostik
– bakteriologische 1742
– kardiologische 1033f
– mikrobiologische 1739
– molekulare 1748
– parasitologische 1743
– pränatale 768
– präoperative 1274, 1277
– serologische 1747
– virologische 1743
Dialysat
– Aluminiumfreiheit 1415
– hyponatriämisches 1420
– Peritonealdialyse 1427
– Zusammensetzung 1418, 1420
Dialysatfluß 1419
– Eliminationsverfahren, extrakorporales, kontinuierliches 1424
Dialysatkompartiment 1417, 1419
Dialysatnatrium 387
Dialysator 1417fff
– Biokompatibilität 1419
– Rezirkulationsrate 1424
Dialysattrübung bei Peritonealdialyse 1428
Dialysatwahl 1420
Dialyse
– bei akuter Niereninsuffizienz 1392, 1395
– Aluminiumkonzentration im Serum 1413
– Ernährung 1998
– gastrointestinale 2105
– bei Hyperkaliämie 396
– bei Hyperkalzämie 409
– Katabolismus 1405
– Lipidstoffwechselstörung 330
– bei metabolischer Azidose 426
– β_2-Mikroglobulin-Amyloidose 1412
– bei Natrium-Wasser-Überschuß 387
– Rezidivblutung, gastrointestinale 1414
– Trinkmenge 1998
– Verfahrenswahl 1403
Dialysedauer 1418
Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom 1415, 1422f
Dialyseeffektivität 1419
Dialyseelektivität 1419
Dialysepatient
– Alter 1417
– Aszites 1414
– Demenz 1415
– Eisentherapie, intravenöse 1409
– Ernährungszustand 1418
– Erythropoetinspiegel 1409
– Erythrozytenüberlebenszeit 1409
– Herzinsuffizienz 1406f
– Infektanfälligkeit 1419
– kardiovaskuläre Erkrankung 1406
– Karpaltunnelsyndrom 1415
– mangelernährter 1405
– Mesenterialischämie 1414
– Morbiditätsrisiko 1400
– Obstipation 1414
– Pankreatitis 1414
– Perikarditis 1406
– Sprachstörung 1415
– Trinkmenge 1404
– Wesensveränderung 1415
Dialysesystem, Plasmaseparation 1430
Dialyseverfahren, kontinuierliches 1423f
– – Gefäßzugang 1424
Dialyseverfahrenswahl 1425
Dialysewasseraufbereitung 1420
Dialysierflüssigkeit 1420
Diaphragma 1461
Diaphragmaschwäche 1466
Diarrhoe 445ff, 568
– Acamprosat-bedingte 2081
– Adenom, villöses 602
– Adenovireninfektion 511
– Aeromonasinfektion 500
– bei AIDS 511ff, 1897, 2010
– – Therapie 513
– akute 447
– Alkylphosphatvergiftung 2112
– Amöbenkolitis 1874f
– Anamnese 447
– Ätiologie 445
– Bacillus-cereus-Enterotoxin 503
– blutige 497, 510, 612, 619
– – postnatale 483
– blutig-schleimige 500
– Campylobacter-Infektion 500
– Candidiasis 505
– Choleratoxin-bedingte 446
– chologene 576
– chronische 445, 447, 482, 568, 617
– – AIDS 1900
– – Differentialdiagnose 619
– – Dünndarmerkrankung, immunoproliferative 488
– – Enteropathie, allergische 585
– – Koloskopie 575
– Clindamycin-bedingte 1762f
– Colitis ulcerosa 619
– Crohn-Krankheit 570, 617
– Cronkhite-Canada-Syndrom 611
– Definition 445
– Diabetes mellitus 472f, 571
– Diagnostik 447
– digitalisglykosidbedingte 1082, 2121
– Dünndarmtumor, neuroendokriner 651
– dysenteritische 496f, 1869
– echte 569
– EHEC-Infektion 497
– EIEC-Infektion 497
– Elektrolytverlust 446
– endemische, bei Kindern 511
– Enteropathie, diabetische 472f
– Entzugssyndrom 2099
– bei entzündlicher Systemerkrankung 585
– EPEC-Infektion 497
– Epidemiologie 445
– Erreger, bei AIDS 1904
– durch Escherichia coli 497
– ETEC-Infektion 497
– falsche 569
– febrile, beim älteren Menschen 1778
– fettige 504
– mit Fieber, bei Immunsuppression 940f
– Fliegenpilzvergiftung 2123
– Fluconazol-bedingte 1772
– Flucytosin-bedingte 1771
– Flüssigkeitsverlust 446
– forcierte 2106
– funktionell bedingte 569
– Graft-versus-host-disease 951
– großvolumige wäßrige 447
– Hakenwurmbefall 510
– HIV-induzierte 514
– Hyperaldosteronismus, sekundärer 194
– Hyperthyreose 586
– Hypogammaglobulinämie, erworbene 482
– Hypokaliämie 390
– bei IgA-Mangel 1786
– infektiöse 491f
– – akute 445
– intermittierende, Strahlenschaden 583
– Kaposi-Sarkom 1912
– Karzinoid-Syndrom 643, 649, 1557
– Katayama-Fieber 1878
– beim Kind 511
– Knollenblätterpilzvergiftung 2125
– Kolitis, pseudomembranöse 502
– Kryptosporidieninfektion, bei AIDS 512
– lactosebedingte 459
– Lambliasis 506
– laxantienbedingte 446
– malabsorptionsbedingte 571
– malassimilationsbedingte 568
– – Pathophysiologie 570
– Mg^{++}-induzierte 446
– motorisch bedingte 571
– unter Nahrungskarenz anhaltende 646
– Nikotinvergiftung 2130
– Norwalk-Virus-Infektion 511
– Opiatentzug 2084
– osmotische 446, 568, 571f, 2018
– Pankreatitis, chronische 632
– paradoxe 445
– Paraquatvergiftung 2132
– Pathophysiologie 445
– Penicillin-assoziierte 1754f
– Protozoen-Infektion 1904
– Pyrethroidvergiftung 2134
– Reiserückkehrer s. Reisediarrhoe
– Reizdarmsyndrom 476
– rezidivierende, IgA-Mangel, selektiver 481
– Schistosomiasis 510
– sekretorische 446, 568, 570ff, 643, 646
– Sistieren beim Fasten 446
– sondennahrungsbedingte 2018
– Sprue 578
– – tropische 580
– Sulbactam-bedingte 1758
– nach subtotaler Gastrektomie 536
– Tensidvergiftung 2136
– Therapie 447
– Trichuriasis 509
– Tuberlukose, gastrointestinale 505
– Tumorpatient 2009
– Turcot-Syndrom 609
– Typhus 1818
– T-Zell-Lymphom, Enteropathie-assoziiertes 489
– Verner-Morrison-Syndrom 646
– VIPom 643, 646
– Wasserverlust 386
– wäßrige 496ff, 500, 504, 511
– – chronische 500
– im Wechsel mit Obstipation 476, 603
– Whipple-Krankheit 504, 1662
– Yersinieninfektion 498
– Zollinger-Ellison-Syndrom 643
– Zwergbandwurmbefall 509
Diarrhoespirale 446
Diastolikum
– Aortenklappeninsuffizienz 1135
– Herzklappenfehler 1127
– lageabhängiges 1135
– links parasternales 1142, 1144
– Mitralklappenstenose 1137
– Pulmonalklappeninsuffizienz 1144
– Trikuspidalklappenstenose 1142
Diät 1986
– eiweißarme 1996ff
– – unerwünschte Wirkung 1998
– elektrolytdefinierte 1986f
– energiedefinierte 1986f
– gastroenterologische 1986f
– glutenfreie 577, 579
– bei Hyperkalzämie 410
– kochsalzarme
– – Blutdruck 1448
– – unerwünschte Wirkung 1998
– Körpergewichtsreduktion 339
– lipidsenkende 327
– phosphatarme 416, 1998
– proteinarme 343
– proteindefinierte 1986f
– purinarme 345f
– wissenschaftlich gesicherte, Rationalisierungsschema 1986
Diätetik 1986
Diätetika, phenylalaninfreie 343
Diätfehler, Dekompensation bei Herzinsuffizienz 1077
Diätfett 1971
Diätformen 1986
Diathese, hämorrhagische s. Hämorrhagische Diathese
Diäthylcarbamazin 1774f

Diätprogramm, kommerzielles 1987
Diätverordnung 1963
Diazepam
– Cannabisrausch 2090
– Rausch, pathologischer 1942f
Diazo-Reagens 663
Dibenzodioxine
– chlorierte 2052f
– polychlorierte
– – Boden 2044
– – Zigarettenrauch 2058
Dibenzofurane
– chlorierte 2052f
– polychlorierte, Boden 2044
DIC (disseminated intravascular coagulation) s. Gerinnung, intravasale, disseminierte
Dickdarm 561, 563f
– Gasgehalt 566
– Permeabilitätssteigerung, NSAR-bedingte 565
– Sonographie 451
Dickdarmerkrankung, Diarrhoe 447
Dickdarmflora 565
– Aktivität, metabolische 566
– methanogene 566
– sulfatreduzierende 566
Dickdarmfunktionsstörung 2004
Dickdarminfektion 492, 494f
Dickdarmkarzinom 806
– Ernährungsfaktoren 2004
– Prävention 2004f
Dickdarmosmolarität 566
Dickdarmsaft, Kaliumkonzentration 388
– Natriumkonzentration 380
Dickdarmtumor 601
Diclofenac 1951ff
– Kontraindikation 1952
– maximale Tagesdosis 1951
– Spondylarthropathie 1653
– unerwünschte Wirkung 1952
Dicloxacillin 1755
Dicumarolderivat 1923
Didanosin 1892f
– Einfluß auf die Itraconazolresorption 1772f
– Kontraindikation 1893
– Tagesdosis 1893
– unerwünschte Wirkung 1893
Dieselmotor-Emission 2054
Diethylcarbamazine 1879
Difenoxin 447
Differentialblutbild 813
Differentialdiagnose, Atropinvergiftung 2115
Differential-Zyanose 1165
Differenzierung, sexuelle 231
– – Störung 218, 231f, 234
– – – genetisch bedingte 226
Diffuse esophageal spasm s. Ösophagusspasmus, diffuser
Diffusion
– Hämodialyse 1417
– Peritonealdialyse 1427
Diffusionsbarriere 564f
Diffusionskapazität 1463
– alveolo-kapilläre
– – Aspiration 2155
– – Bestimmung 2144
– – Inhalationstrauma 2155
– Bestimmung, Single-breath-Version 1464
– Sarkoidose 1512
Diffusionsstörung, alveolokapilläre 2142
Diffusionsstrecke, pulmonale 1463
dIgA s. Immunglobulin A, dimeres
DiGeorge-Syndrom 483
Digestion 563
Digestionsstörung 563
Digitalis 1939
– Antidot 1082, 2107, 2108
Digitalis-Antitoxin 2107, 2108
Digitalisglykosid-Clearance, einschränkende Arzneimittel 1082
Digitalisglykoside 1080, 1082, 1209
– Herzinsuffizienz, akute 1086
– Kardiomyopathie, hypertrophische, nichtobstruktive 1216
– Kombinationstherapie 1080
– Kontraindikation 1080, 1082
– Pharmakokinetik 1080
– Überdosierung 1082, 1228, 1237
– – EKG-Veränderung 2122
– Wirkung 1080
Digitalis-Therapie
– AV-Block 1229
– Kalziumwirkung 406
Digitalistoleranz bei Hypokaliämie 391
Digitalisvergiftung 1082, 2121
– Hyperkaliämie 395
Digitoxin
– Antidot 2108
– Erhaltungsdosis 1082
– Halbwertszeit 1082
– Pharmakokinetik 1080
– wirksame Serumkonzentration 1080
Digitoxinvergiftung 2121
Digoxin
– Erhaltungsdosis 1082
– Halbwertszeit 1082
– Pharmakokinetik 1080
– wirksame Serumkonzentration 1080
Digoxin-Itraconazol-Interaktion 1772f
Digoxinvergiftung 2121
Di Guglielmo-Syndrom 849
Dihydergot 93
Dihydralazin, Schwangerschaft 1444
Dihydrocodein 1952
Dihydroergotamin 128, 1930
– Kontraindikation 1930
– Migräneattackenauslösung 1934
– Migräneprophylaxe 1931
– unerwünschte Wirkung 1930
Dihydropyridin 1103, 1452
– Schwangerschaft 1444
Dihydropyridin-Betablocker-Kombination 1103
Dihydrotachysterol 406f
Dihydrotestosteron 234, 1382f
– bei der Frau 250
5α-Dihydrotestosteron 218, 220
2,8-Dihydroxyadenin-Stein 1354
1,25-Dihydroxycholecalciferol-Bildung, eingeschränkte 269
1,25-Dihydroxycholecalciferol-Substitution 271
Dilatation
– linksatriale 1136
– – Ventrikelseptumdefekt 1156
– linksventrikuläre
– – Aortenklappeninsuffizienz 1134f
– – Aortenklappenstenose 1132f
– – ischämisch bedingte 1113
– – Mitralklappeninsuffizienz 1139
– – Ursache 1139
– – Ventrikelseptumdefekt 1156
– rechtsatriale
– – Ostium-secundum-Defekt 1155
– – Pulmonalklappeninsuffizienz 1144
– – Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
– rechtsventrikuläre
– – Klappeninsuffizienz 1124f
– – Myokarditis, diphtherische 1194
– – Ostium-secundum-Defekt 1155
– – Pulmonalklappeninsuffizienz 1144
– – Pulmonalstenose 1147
– – Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
Dilated cardiomyopathy s. Kardiomyopathie, dilatative
Diloxanidfuroat 1773, 1876
Diltiazem 1103, 1589
– Schwangerschaft 1444
4-Dimethylaminophenol 2107f
4-Dimethylaminophenol-HCl 2118
Dimeticon 2108
Dinitrate 1103
Dioxine, chlorierte 2029
Diphenhydraminvergiftung 2103, 2115f
Diphenole 449
Diphenoxylat 447
2,3-Diphosphoglycerat 412
2,3-Diphosphoglycerat-Mangel 413
Diphosphonate 332, 410
Diphtherie 1728
– Ateminsuffizienz 1601
– Auffrischimpfung 1728f
– Basisimmunisierung 1728f
– Erregernachweis 1194
– Immunisierung, passive 1729
– Impfung 1726, 1728f
– Myokarditis 1190
– Tod, plötzlicher 1194
– Übertragungsmodus 1728
Diphtherie-Antitoxin 1194
Diphtherie-Formoltoxoid 1728f
Diphtherie-Immunglobulin, humanes 1729
Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfung 1728f
Diphyllobothriasis 509
Diphyllobothrium latum 509
Dip-Plateau 1201
Dipsomane 2078f
Dipylidiasis 510
Dipylidium caninum 510
Dipyridamol 1050
Antidot 1059
Dipyridamol-Belastung
– bei Angina pectoris 1101
– Echokardiographie 1049, 1101
– Myokard-Perfusionsszintigraphie 1059
Disaccharidasehemmer 470
Disaccharide 1967
Discitis 1717
Discus intervertebralis, Verkalkung 342
DISH (diffuse idiopathische skelettale Hyperostose) 1656, 1699
Disk-diffusion 1746
Diskordanz
– atrio-ventrikuläre 1170
– ventrikulo-arterielle 1170, 1173
Diskushernie 1688, 1694
– lumbale 1696, 1710
– – hohe 1710
– lumbosakrale 1696
– mediolaterale 1689
– postoperativ fortbestehende Symptomatik 1691
– Spontanverlauf 1698f
Diskusprotrusion 1694
Disorders of spermiogenesis s. Spermiogenesestörung
Disorders of testosterone biosynthesis s. Testosteronsynthesestörung
Dissektionsmembran, Magnetresonanztomographie 1058
Disseminated intravascular coagulation s. Gerinnung, intravasale, disseminierte
Dissé-Raum 659, 661
– Kollagenablagerung 673
Dissoziation
– atrioventrikuläre 1238
– sinusoidale, fokale, arzneimittelbedingte 719
Disulfiram 1941
Diszitis 1717
Diurese 376f, 2106f
– alkalische 2106f
– forcierte 409, 744
– – Giftelimination 2106
– – bei Hyperkalzämie 409
– osmotische
– – Glukosurie 291
– – Hypokaliämie 390
– – Koma, diabetisches 386
– – Urinosmolalität 1303
Diuresesteigerung 1394
Diuretika 383, 385, 1079ff, 1451
– Aszites 750
– bei familiärer periodischer Paralyse 392
– Herzinsuffizienz 1074, 1083, 1086
– Indikation 384f
– Kaliumanstieg 395
– kaliumsparende 193, 384f, 393, 1080f, 1292ff, 1367
– – Dosierung 1081
– – Kontraindikation 1081
– – therapeutische Wertigkeit 1081
– – unerwünschte Wirkung 1081
– Kaliumverlust 390
– kaliuretische 195
– bei Natrium-Wasser-Überschuß 387
– Nephronabschnitte 385
– osmotische 385
– – Kombination mit Schleifendiuretikum 385
– – Überdosierung 381
– phosphatausscheidender Effekt 413
– bei prämenstruellem Syndrom 253
– Schwangerschaft 1444
– Wirkungsmechanismus 383f, 1294
Diuretikaabusus
– Alkalose 427f
– Chloridkonzentration im Urin 428
Diverticular bleeding s. Divertikelblutung
Diverticulitis s. Divertikulitis
Diverticulosis s. Divertikulosis
Divertikel
– Düdnnarm 567
– gastroduodenales 532
– Kolon s. Kolondivertikel
– ösophageales s. Ösophagusdivertikel
Divertikelblutung 597, 599
– Prognose 600
– Rezidivblutungsrisiko 599
Divertikelkrankheit s. Divertikulose
Divertikelperforation 598f
– nach retroperitoneal 598
– Therapie 599
Divertikulitis 441, 597ff, 619, 1414, 2003
– Akuttherapie 597
– Differentialdiagnose 598, 1499
– Komplikation 598
– Langzeitbehandlung 599
– nekrotisierende 597
– Prävalenz 597
– rezidivierende 598
Divertikulose 597ff
– Computertomographie 598
– Ernährung 2003
– Operationsindikation 599
– Symptomatik 598
Dizziness s. Schwindel
DLCO, Sarkoidose 1512
DLTx s. Lungentransplantation, bilaterale
4-DMAP s. 4-Dimethylaminophenol
DMPS 2108
DNA (s. auch DNS) 2040
DNA-Fragment, spezifisches, Vermehrung 822
DNA-Reparatursystem, Defekt 602, 604
DNA-Synthesehemmer 1091
DNA-Vakzine 1726
DNCG s. Cromoglicinsäure
DNS s. auch DNA
– Schadstoffwirkung, toxische 2030
– Strahlenschaden 2040
DNS-Polymerase-Hemmung 1769
DNS-Schaden, Reparation 2040
Dobutamin 1086, 1101, 2168
– Indikation 1086
– Lungenembolie 1586f
– Pumpversagen, myokardiales 1117
– Wirkung 2168
– – unerwünschte 1050
Dobutamin-Belastung
– Angina pectoris 1101
– Echokardiographie 1049
– Myokard-Perfusionsszintigraphie 1059
Dog tapeworm infection s. Gurkenkernbandwurmbefall
Domperidon 469, 1930
Donovan-Körperchen 1877
Donovanose 1884f
Dopamin 210, 1086, 2167
– hepatorenales Syndrom 752
– Indikation 1086
– Nierendosis 1393
– Nierendurchblutung 1292
– Niereninsuffizienz, akute 1393
– Pumpversagen, myokardiales 1116
– bei septischem Schock 2161
– Wirkung 2167
Dopaminagonisten 149, 152, 1939
– Indikation 152
– Magenentleerung, verzögerte 468
Dopaminantagonisten 469
Dopamin-Dobutamin-Kombination 1117
Dopamin-β-Hydroxylase 210, 764
Dopamin-β-Hydroxylase-Mangel 215
– Therapie 217
Dopamin-2-Rezeptoren 151f
Dopaminspiegel, extrem erhöhter 216

Dopaminverarmung, hypothalamische, medikamentenbedingte 151
Dopexamin 2168
– bei akuter Niereninsuffizienz 1393
Dopingmittel 2092
Doppelbildersehen 48
– Ischämie, vertebrobasiläre 1918
– Polyneuropathie, diabetische 1945
– Schwindel 1937
– Wernicke-Enzephalopathie 1941
Doppelfiltrationsplasmapherese 1431
Doppelflügelklappe 1178
Doppel-Herzklappenfehler, rheumatischer 1124f
Doppelkontrastuntersuchung 456f
– Dünndarm 567, 575
– Duodenum 559
– Kolon 603
– Magen 556
– bei Ulkusverdacht 548
Doppelkontur, retrokardiale, rechtsgelegene 1055
Doppellumen-Katheter 1424
Doppelmembranfiltration, Lipidapherese 1431
Doppelstrang-DNA, Antikörper s. Anti-dsDNA-Antikörper
Doppler, gepulster 1047
Doppler tissue imaging s. Gewebe-Doppler-Echokardiographie
Doppler-Echokardiographie 1047f
– Aortenklappenstenose 1133
– bei chronischer Herzinsuffizienz 1078
– farbkodierte s. Farb-Doppler-Echokardiographie
– Geschwindigkeitsmessung 1047
Doppler-Effekt 1047
Doppler-Flußmessung, bidirektionale 18f
Doppler-Rohsignal 1050
Doppler-Shift 1047
Doppler-Signal, farbkodiertes 451
Doppler-Sonographie 17, 38, 308, 325
– Arterien, extrakranielle, hirnversorgende 49
– farbkodierte 613
– Hirninfarkt, ischämischer 1921
– intrakoronare 1101
– Lebererkrankung 679
– Pulmonalarteriendruck-Bestimmung 1593
– Subarachnoidalblutung 1926f
– transkranielle 18f, 49f
– Venendiagnostik 99
Dornase α 1500
Dorsal root entry zone coagulation 1954f
Dosier-Aerosol 1483
– FCKW-haltiges 1484
Dosis-Wirkungs-Beziehung 2027, 2029
Dottersacktumor 1002
Double chambered right ventricle 1146, 1158
Double needle-Dialyse 1420
Double-duct-sign 637
Double-switch-Operation 1172
Downhill-Varizen 518f
Down-Syndrom 532
Doxepin 1952f
– Opiatentzug 2085
– Schmerztherapie 1952f
Doxorubicin 870
– bei malignem Pleuramesotheliom 1574
Doxycyclin 1761, 1899
– Borrelien-Myokarditis 1194
– Chlamydia-trachomatis-Infektion 1882f
– Legionellenpneumonie 1527
– Leptospirose 1822f
– Lyme-Borreliose 1824f
– Malaria 1873
– ei Syphilis 1884
Doxycyclin-Rifampicin-Kombination 1761, 1820f
Doxycyclin-Streptomycin-Kombination 1821
Doxylaminvergiftung 2115f
DPC-Gen 636
D-Penicillamin
– Bleivergiftung 2118
– Wilson-Krankheit 766f
Drahtschlingenglomeruli 1322f
Drehschwindel 1938
– Basilarismigräne 1929
– Durchblutungsstörung, vertebrobasiläre 1938
– Ischämie, vertebrobasiläre 1918
– Labyrinthausfall, akuter 1938
Dreieck
– der Dysplasie 1219
– portales 659
Drei-Tage-Fieber 1858, 1862
Dressler-Syndrom 1114, 1199
DREZ (dorsal root entry zone coagulation) 1954f
Drogen, illegale
– – soziokulturelle Bedingungen 2074
– – Vergiftung 2107
Drogenabusus
– HIV-Infektion 1889
– entwicklungsphysiologische Sicht 2073
– intravenöser 1183, 1186, 1794
– – Arthritis, bakterielle 1714
– – Candidainfektion 1815
– – Infektion 1794
– – Spondylodiszitis-Erreger 1718f
– soziokulturelle Bedingungen 2074
Drogenscreening im Urin 2075, 2084
Drogenvergiftung 2103, 2107
Drogenwirkung, Einflußfaktoren 2074f
Drop-attacks 48f
Druck
– enddiastolischer, linksventrikulärer 1132
– endexspiratorisch positiver, interner 1476f
– hydraulischer, Ultrafiltration 1419
– hydrostatischer 747
– – erhöhter, Pleuraerguß 1598f
– intraluminaler, Kolon 598
– intraperikardialer 1201
– intrapleuraler 1469, 1595
– – verstärkt negativer 1597ff
– intrathorakaler 1469
– kolloidosmotischer 1291
– – intravasaler 747
– – verminderter, Pleuraerguß 1597ff
– linksatrialer
– – ARDS 2153
– – erhöhter 1132f, 1136
– – Normwert 2170
– osmotischer, Mineralstoffe 1975
– positiver, externer, intermittierender, Ventilationsverbesserung 2146
– pulmonalarterieller
– – Anstieg, belastungsinduzierter 1271
– – ARDS 2153
– – erhöhter 1136, 2152
– – Normwert 2170
– pulmonalkapillärer 1138, 1470, 1591
– – erhöhter 1590
– – Herzinsuffizienz, akute 1083
– – Pumpversagen, myokardiales 1116
– – Messung 1138
– pulmonal-venöser, erhöhter 1054, 1136
– rechtsatrialer 1591
– – Anstieg, inspiratorischer 1111
– – erhöhter 1034, 1111
– – Normwert 2170
– rechtsventrikulärer 1591, 2170
– transpulmonaler 1469
– zentralvenöser 1591
Druckarbeit, kardiale 1125
Druckbelastung
– Herzinsuffizienz 1071, 1084
– Herzklappenfehler 1125
– linksventrikuläre 1132
– rechtsventrikuläre
– – Ductus arteriosus, persistierender 1164
– – Pulmonalstenose 1146
– ventrikuläre
– – Anpassung, myokardiale 1071
– – chronische 1075
Druckdiurese 191, 1340
Druckfallkrankheit 2037
Druckfiltrationsverfahren, extrakorporales 1422
Druckgefühl
– retrosternales 1100
– thorakales, belastungsabhängiges 1100
Druckgradient
– atrioventrikulärer, diastolischer, Mitralklappenstenose 1136
– intraventrikulärer 1212
– – maximaler 1214
– – postextrasystolischer 1214
– transvalvulärer 1123
– – Messung 1126
Druckkurve, ventrikuläre
– – Dip-Plateau 1201
– – Quadratwurzel-Phänomen 1201
Druckluftunfall 2037
Druckmessung
– linksatriale 1138
– linksventrikuläre 1134, 1138
– peridurale 1924f
– rechtsatriale 1064
– rechtsventrikuläre 1064
– transdiaphragmale 1466
Druckpunkte
– Fibromyalgie-Syndrom, generalisiertes 1703
– Periarthropathie der Hüfte 1709
– Schulteruntersuchung 1707
Druckquotient, brachiopedaler 18
Druckrezeptoren 375, 377, 1072
Druckschmerz
– axillärer 1627
– epigastrischer, postprandialer 535
– Nervenkompressionssyndrom 1711
– punktförmiger 1702
– retrosternaler 1575
Druckschwankung, intrathorakale 1464f
Druckspritzgeräusche, intraabdominelle 586, 588
Drucksteigerung, intrakranielle 422, 2164
– – blutungsbedingte 1923
– – Hirninfarkt, ischämischer 1921
– – bei Hyperkapnie 422
– – Hyponatriämie 381
– – Hypophysenvorderlappenadenom 147
– – Symptome 381, 1921, 2033
– – Therapie 1924f
Druckströmungsdiagramm 1469
Druck-Volumen-Beziehung, ventrikuläre 1071
Drug fever 1187
Drug-induced hepatotoxicity s. Lebererkrankung, medikamentös induzierte
Drug-induced liver injury s. Lebererkrankung, medikamentös induzierte
Drug-Monitoring, therapeutisches 1485
Drüsen
– bulbourethrale 1382
– exokrine
– – Autoimmunerkrankung 1642
– – Lymphozyteninfiltrat 1643
– muzinöse, Sekreteindickung 625
Drüsenausführungsgänge, Sekretobstruktion 1495
Drüsenkörperzyste 554
Drüsensekretion, Entzündungsmediatoren 1477
DSA s. Subtraktionsangiographie, digitale
DSA-Aortographie 75
Dschungelgelbfieber s. Gelbfieber
DSPA (Desmodus rotundus salivary plasminogen activator) 980
DSPA α-1 979f
D-TGA 1173
– mit kleinem Vorhofseptumdefekt 1173
Dual-Röntgenabsorptiometrie 355, 357
Dubin-Johnson-Syndrom 662, 666
Duchenne-Hinken 1676f
Duchenne-Muskeldystrophie 1601
Ductus
– arteriosus 1148
– – persistierender 1128, 1148, 1163ff
– – – Auskultationsbefund 1165
– – – Diagnostik 1165
– – – Druckverhältnisse 1164
– – – Fallot-Tetralogie 1167
– – – großer 1164
– – – Hämodynamik 1164
– – – Herzkatheterdiagnostik 1166
– – – Kathetertechnik, interventionelle 1166
– – – Palpationsbefund 1165
– – – Probeverschluß 1166
– – – Qp/Qs 1164
– – – Shuntrichtung 1166
– – – Spontanverschluß 1164
– – – Therapie 1166
– – – Todesursache 1164
– – – Transposition der großen Gefäße 1173
– – – Verschluß 1166
– – – – postnataler 1164
– Botalli s. Ductus arteriosus
– cysticus, Durc ängigkeitsprüfung 796
– omphalomesentericus 567
– Santorini 623
– – Stenose, relative, bei Pancreas divisum 624f
– thoracicus 478
– Wirsungianus 623
Ductus-Bellini-Karzinom 1019f
Ductus-choledochus-Stenose mit Ductus-Wirsungianus-Stenose 637
Ductus-cysticus-Verschluß 795
Ductus-thoracicus-Ruptur 1598
Ductus-Wirsungianus-Stenose mit Ductus-choledochus-Stenose 637
Ducuing-Zeichen 99
Duffy-Faktor 1871
Dumping-Syndrom 312, 470, 536
– diätetische Maßnahmen 470
– Ernährung 2000
– Therapie 315
Dunkelfeldmikroskopie 1742
Dünndarm 563f
– Beteiligung bei Systemerkrankung 585
– discrete clustered contractions 475
– Doppelkontrastuntersuchung 567, 575
– Enzymdefekt 576
– Funktion 563
– Kandidainfektion 505
– Kohlendioxidgehalt 566
– Resorptionsschritte 563
– Röntgen-Kontrastmitteluntersuchung 457
– Sonographie 451
– Strahlenschaden 583f
– Strahlenspätschaden 583
– Überbesiedlung, bakterielle 459, 471, 566, 580
– – – Ätiopathogenese 581
– – – Diagnose 581
– – – Differentialdiagnose 476
– – – Folgen 581
– – – Keime 580
– – – Lymphom 484
– – – nach Magenresektion 537
– – – bei multiplen Divertikeln 567
– – – Therapie 581
– – – Ursache 580
– Whipple-Krankheit 504
Dünndarmanomalie 567
Dünndarmarchitektur 561
Dünndarmbiopsie 482, 488, 575, 582
– PAS-Färbung 504
Dünndarmdivertikel 567
Dünndarmdysfunktion, systemische Sklerose 1638
Dünndarmepithel
– Barrierefunktion 564f
– Barrierefunktionsstörung 568
– Verlust, strahlenbedingter 2040
Dünndarmerkrankung
– Diarrhoe 447
– immunoproliferative 484f, 487f
Dünndarmflora 566
Dünndarmfunktionsstörung 568ff
– medikamentenbedingte 572
– strahlenbedingte 572
Dünndarmileus 456
Dünndarminfektion 492, 494f
Dünndarminfiltration, plasmazelluläre 485, 487

Dünndarmkarzinom 589
Dünndarmlymphom 486f, 553, 898
– Diagnostik 487
– immunproliferatives 898
– mediterraner Typ 487
– umschriebenes 486
Dünndarm-Manometrie 472
Dünndarmmotilität 470, 571
– postprandiale 471
Dünndarmmotilitätsstörung 586
– Reizdarmsyndrom 475
– Überbesiedlung, bakterielle 581
Dünndarmmukosa
– Permeabilität, erhöhte 565
– Plasmazelleninfiltrat 485
Dünndarmpassage, verlangsamte 472
Dünndarmperforation, lymphombedingte 486, 488
Dünndarmresektion 2002
– Hypergastrinämie 645
– Malabsorption 568
Dünndarmsaft
– Kaliumkonzentration 388
– Natriumkonzentration 380
Dünndarmsarkom 589
Dünndarmschleimhaut, zottenlose 578
Dünndarmschleimhautatrophie bei HIV-Infektion 514
Dünndarmschlinge, antiperistaltische 470
Dünndarmsegment, nekroseummauertes 628
Dünndarmstenose, pankreaskarzinombedingte, Palliation 637
Dünndarmstrangulation 586
Dünndarmtumor 589
– benigner 589
– maligner 589
– neuroendokriner 648ff
– – Diagnostik 650
– – funktioneller 651
– – Lebermetastasen 651ff
– – Lymphknotenmetastasierung 650f
– – Mesenteriumbeteiligung 650f
– – nichtfunktioneller 650f
– – stenosierender 651
– – Symptome 651
– – Therapie 650ff
Dünndarmzottenatrophie 578, 2013
Duodenal malignancies s. Duodenaltumor, maligner
Duodenal ulcer s. Ulcus duodeni
Duodenalatresie 532
Duodenalbiopsie 488
– Giardia-lamblia-Nachweis 506
– Mykobakteriennachweis 1906
– PAS-Färbung 504
Duodenaldivertikel 567
– angeborenes 533
– erworbenes 533
– Gallenwegsinfektion, aufsteigende 799
– juxtapapilläres 533
– peripapilläres 567
Duodenalflüssigkeit, Giardia-lamblia-Nachweis 506
Duodenalgeschwür s. Ulcus duodeni
Duodenalkarzinom (s. auch Adenokarzinom, duodenales; s. auch Papillenkarzinom) 558f
– Präkanzerose 553f
Duodenalkompression 532
Duodenalpolypen
– adenomatöse, multiple 607
– villöse, Adenokarzinom 554, 558
Duodenalpräkanzerose 553, 558
Duodenalschleimhautmetaplasie, gastrale 533, 545
Duodenalsekret 460
Duodenalstenose
– malignombedingte 559
– Pancreas anulare 623
Duodenaltumor
– maligner 558f
– neuroendokriner 649
Duodenalulkus s. Ulcus duodeni
Duodenektomie 554
Duodenojejunostomie 532
Duodenopankreatektomie 637
Duodenum 561
– Doppelkontrastuntersuchung 559
– Magenschleimhautektopie 533
– Pankreasgewebe, ektopes 624f
– Polypektomie, endoskopische 554
– Röntgen-Kontrastmitteluntersuchung 457
– Sonographie 451
Duodenumdilatation, prästenotische 532, 559
Duodenumrotation, inkomplette 532
Duplexsonographie 17ff, 318f, 450
– abdominelle 450
– Darmuntersuchung 451
– farbkodierte 18f, 38
– – Arterien, extrakranielle, hirnversorgende 49
– – Arterienverschluß, akuter 55
– – Arteriitis temporalis 69
– – Budd-Chiari-Syndrom 771
– – Hypertension, portale 671, 674
– – Nierenuntersuchung 1304
– – Viszeralarterien 42
– Hirninfarkt, ischämischer 1921
– Leber 745
– Lebererkrankung 679
– Nierenarterie 45, 1455
– Ösophagusvarizenblutung 740
– Phlebothrombose 113
– Thrombophlebitis 107
– Tumordiagnostik 680
– Venendiagnostik 99, 107, 113
Duplikation, chromosomale 824
Dupuytren-Kontraktur 675, 737
Duralsackeinengung 1699
Duralsackkompression 986
Duran-Ring 1130
Durchblutungsinsuffizienz 55
Durchblutungsmessung 20
Durchblutungsreserve 25
Durchblutungsstörung s. auch Minderdurchblutung
– arterielle 34
– – Behandlung 24
– – Fibrinolyse, therapeutische 977
– – Kompensationsmechanismen 36
– – periphere 14
– – viszerale 41
– Fontaine-Schweregradeinteilung 34
– funktionelle, akrale 24f
– mesenteriale 613
– Polycythaemia vera rubra 890
– vasospastische 1638
– vertebrobasiläre 1938
– zerebrale 1917ff
– – Diabetes mellitus 58, 308
– – Kopfschmerzen 1933
– – Risikofaktoren 1917
– – Takayasu-Arteriitis 1648f
Durchblutungsumverteilung, pulmonale 1078
Durchflußvolumen 37
Durchflußzytometrie 819f, 856f, 956
Durchleuchtung 456, 2041
– Krebsinduktionsrisiko 2041
– thorakale 1054
Durchwanderungsperitonitis 586f
– Darmwandgangrän 612
Duroziez-Doppelgeräusch 1135, 1165
Durst 378, 2033
– anticholinerges Syndrom 2099
– Diabetes insipidus 143
– Hyperkalzämie, chronische 408
– Niereninsuffizienz, terminale 381
Durstgefühl, nachlassendes 378
Durstmechanismus 375, 377, 385
Durstversuch 142, 144
Durstzentrum 385
DVI-Schrittmacher 1234
DXA s. Zweienergien-Röntgenstrahlabsorption
D-Xylose-Test 504, 574
Dynamic aortic patch 1088
Dysäquilibriumsyndrom 1415, 1422f
Dysarthrie 48f
– Blutung, zerebelläre 1923
– GM1-Gangliosidose 332
– Hypophosphatämie 414
– Kleinhirnatrophie, alkoholische 1943
– Leukodystrophie, metachromatische 333
– Wilson-Krankheit 766
Dysästhesie 1695, 1949
– AIDS 1898
– Nervus-medianus-Innervationsbereich 1415
Dysbalance, muskuläre 1698
– – LWS-Syndrom mit Ausstrahlung 1689
– – Rückenschmerzen 1688, 1694, 1699
Dysbetalipoproteinämie 328
– familiäre, koronare Herzkrankheit 1098
Dysenterie 496f
– chronische 496f
– EIEC-Infektion 497
Dyserythropoese 661, 664
– morphologische Zeichen 860
Dysfibrinogenämie 961, 975, 979
Dysfunktion
– autonome 215ff
– – Urämie 1415
– erektile 218, 222, 241ff
– – alkoholbedingte 2080
– – Diabetes mellitus 238, 306f, 1945
– – Lebererkrankung, chronische 238
– – medikamentenbedingte 242
– – neurologisch bedingte 242, 306f
– – Niereninsuffizienz, chronische 238
– – primäre 241
– – sekundäre 241
– – Therapie 243, 307
– – vaskulär bedingte 242
– hypothalamische
– – Adipositas 338
– – Ovarialinsuffizienz 246
– hypothalamisch-hypophysäre
– – beim Knaben 218
– – beim Mädchen 246
– krikopharyngeale, idiopathische 466
– linksventrikuläre 1125, 1222
– – Mitralklappeninsuffizienz 1139
– – nach Myokardinfarkt 1115
– – Rehabilitation 1268
– – Training, körperliches 1271
– muskuläre 1694
– rechtsventrikuläre 1111
– tendomuskuläre 1695
– tubuläre, multiple 1368
Dysglobulinämie, kongenitale 480
Dyskeratose 569
Dyslipidämie
– Diabetes mellitus 1334
– urämische 1408
Dyslipoproteinämie 323, 1988ff
– Adipositas 337
– Diabetes mellitus 329, 1992
– ernährungsbedingte 1988
– genetisch bedingte 1988
– Leberzirrhose 736
– metabolisches Syndrom 316
– sekundäre 328
– Therapie, medikamentöse 320
Dysmenorrhoe, sekundäre 253
Dysmorphie, faziale 610
Dysmorphopsien bei Benzodiazepinentzug 2082
Dyspepsie 468
– funktionelle 472ff
– – Anamnese 474
– – Definition 472
– – Diagnostik 473f
– – entzündliche Veränderungen 473
– – Motilitätsstörung 473
– – Prognose 474
– – sozioökonomische Bedeutung 472
– – Therapie 474
– nichtulzeröse 472
Dysphagia lusoria 517
Dysphagie 48f, 515, 1699
– Achalasie 461
– Anastomosenstenose 535
– Aortenaneurysma, thorakales 76
– Bariumbreischluck 521
– Bronchialkarzinom 1561
– Candida-Ösophagitis 1907
– Fehlfunktion des oberen Ösophagussphinkters 466
– nach Gastrektomie 535
– gastrointestinale Erkrankung 442f
– Insult, ischämischer 466
– krikopharyngeale 466
– nach Magenresektion 535
– Mediastinaltumor 1575
– Mediastinitis, chronische 1541
– oropharyngeale 466
– Ösophagusbeteiligung bei Systemkrankheit 465
– Ösophagusdivertikel 516
– Ösophagusinfektion 491
– Ösophagusleiomyosarkom 531
– Ösophagusring 517
– Ösophagusspasmus, diffuser 463
– Palliation 467
– Parkinson-Krankheit 466
– Plattenepithelkarzinom, ösophageales 526
– Plummer-Vinson-Syndrom 516
– Refluxkrankheit, gastroösophageale 520
– Sjögren-Syndrom 1643
– systemische Sklerose 1638
– Ursache 461
– Web 517
– Wilson-Krankheit 766
Dysphasie 49
Dyspigmentation, Graft-versus-host-disease, chronische 951
Dysplasie
– bronchopulmonale, Lungentransplantation 1604
– fibromuskuläre, Nierenarterie 43, 1454
– fibröse s. Fibröse Dysplasie
– hoc radige 602
– intestinalerTyp 524
– kolorektale 602
– nicht klassifizierbare 602
– niedriggradige 602
– rechtsventrikuläre, arrhythmogene s. Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene
– spondyloepiphysäre 1668
Dysplasminogenämie 975
Dyspnoe 1033, 1465, 1489, 1640, 2141ff
– akute 1482
– Alveolarproteinose 1509
– Alveolitis, exogen-allergische 1507
– Anämie 839
– anfallsweise 1478
– Anginaäquivalent 1101
– ARDS 2152
– Aspiration chemisch-irritativer Substanzen 2155
– Asthma bronchiale 1476f
– Bronchialkarzinom 1560
– Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie 1509
– Differentialdiagnose 1491
– Eisenmenger-Reaktion bei Ventrikelseptumdefekt 1158
– Fallot-Tetralogie 1167
– Herzinsuffizienz 1073, 1076
– – akute 1084
– Herzklappenfehler 1123
– Herzschrittmacherpatient 1234
– Histiozytose X 1513
– Hypertonie, pulmonale 1589, 1591
– kardial bedingte 1034
– Kardiomyopathie, dilatative 1205
– Linksherzinsuffizienz 1077
– Lungenembolie 1582
– Mediastinaltumor 1575
– Mediastinitis, chronische 1541
– Mitralklappeninsuffizienz 1139
– Mitralklappenprolaps 1141
– Mitralklappenstenose 1136
– Mukoviszidose 1497
– Myokardinfarkt, akuter 1108
– nächtliche
– – Aortenklappeninsuffizienz 1134
– – paroxysmale 1033, 1077
– nichtkardial bedingte 1034
– Pleuraerguß 1570, 1599
– Pleuramesotheliom, malignes 1573
– Pleuropneumonie 1539
– Pneumonie 1522f
– Pulmonalstenose 1147
– Sarkoidose 1512
– Silikose 1515

– systemische Sklerose 1638
– Transposition der großen, Gefäße 1174
– Tuberkulose 1547
– Ursache 1033, 1079
– Virusmyokarditis 1192
– Volumenüberschuß 379
Dyspraxia intermittens 34, 38
Dysproteinämie
– Lymphadenopathie, angioimmunoblastische 918
– Magenkarzinom 556
Dysregulation
– orthostatische 195, 1084, 1939
– – Polyneuropathie, diabetische 1945
– vegetative
– – bei Alkoholentzug 1942
– – Alkoholentzugsdelir 1941
– – Kardiomyopathie, hypertrophische 1212
– – bei Suchtmittelentzug 2072f
Dystonie
– GM1-Gangliosidose 332
– Niemann-Pick-Krankheit Typ C 333
Dystrophindefekt 1208
Dysurie 1344
– ohne Keimnachweis 1344
– Urinuntersuchung 1299
– Urothelkarzinom 1378
D-Zellen 545

E

Eagle-Effekt 1857
Early afterdepolarization 1228
Early asthmatic reaction 1477
Early cancer
– – gastraler s. Magenfrühkarzinom
– – ösophagealer 526
Early morning dipping 1478
Early-Antigen 1839
Eastern equine-encephalomyelitis 1849
EATL s. T-Zell-Lymphom, Enteropathie-assoziiertes
Eaton-Lambert-Syndrom 1640
EBNA-1 1836
Ebola fever s. Ebolafieber
Ebolafieber 1839, 1841f
Ebola-Virus 1841
Ebstein-Anomalie
– linksseitige 1171
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
EBV s. Epstein-Barr-Virus
EBV-Kernantigen 1 915
E-Cadherin 636
$ECCO_2$-Removal 2153
Echinococcus
– granulosus 727
– multilocularis 727
Echinokokkose, zystische 762
Echinokokkuszyste 726, 728
Echinokokkuszystenruptur 728
Echinostoma ilocanum 510
Echinozyten 828, 843
Echocardiography s. Echokardiographie
Echokardiogramm
Echokardiographie 1045ff, 1054, 1470
– Abstandsmessung 1046
– A-Modus 1045
– Aortenisthmusstenose 1151
– Aortenklappeninsuffizienz 1135
– Aortenklappenstenose 1133
– AV-Kanal, kompletter 1162
– Bildgebung 1045
– B-Modus 1045
– Cor pulmonale 1593
– Ductus arteriosus, persistierender 1165
– Emboliequellensuche 55
– Endokarderkennung, automatische 1045, 1050
– Endokarditis, infektiöse 1186
– Fallot-Tetralogie 1167
– Herzinsuffizienz, akute 1084
– Herzklappenfehler 1123, 1126
– Herzklappenvegetation 1186
– Herzspender 1089
– Herztumor 1251f
– Hirninfarkt, ischämischer 1921
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1214
– Leading-edge-Methode 1046
– Linksherzinsuffizienz nach Myokardinfarkt 1113
– Links-rechts-Shunt, intrakardialer 1113
– Lungenembolie 1583
– Mitralklappeninsuffizienz 1140
– – nach Myokardinfarkt 1113
– Mitralklappenprolaps 1141, 1261
– Mitralklappenstenose 1138
– M-Modus 1045
– nach Myokardinfarkt 1111, 1113, 1118
– Nachuntersuchung bei Herzklappenendoprothese 1180
– Ostium-secundum-Defekt 1155
– Pericarditis constrictiva 1200
– Perikarderguß 1198, 1202f
– Perikarderkrankung 1196
– Perikarditis, akute 1198
– Perikardtamponade 1202f
– Pulmonalstenose 1147
– Rekonstruktion, dreidimensionale 1047
– Schallfrequenz 1046
– Schnittebenen 1046
– Schwangerschaft 1279
– Spontanecho-Kontrast 1257
– Thrombusbildung, intrakardiale 1114
– TM-Modus 1045
– transösophageale 1045, 1048f, 1795, 1798ff
– – Abszeß, perivalvulärer 1186
– – Aorta, nicht zugänglicher Bereich 1262f
– – Aortenklappe 1133
– – Endokarditis, infektiöse 1186
– – Indikation 1048
– – Kardioversion 1258
– – Koronararteriendarstellung 1102f
– – Mediastinaltumor 1576f
– – Mitralklappe 1126, 1138, 1140
– – offenes Foramen ovale 1259
– – Technik 1049
– – Transducer 1049
– – Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
– – Vorhoftumor 1252
– Transposition der großen Gefäße, kongenital korrigierte 1172
– Ventrikelseptumdefekt nach Myokardinfarkt 1113
– Virusmyokarditis 1192
– Vorhofthrombus 1257
– Wertigkeit 1045
– zweidimensionale 1046
ECLom 649
ECL-Zellen 537, 549
ECL-Zellen-Hyperplasie 538
ECL-Zellen-Karzinoid 538
– Langzeitüberwachung, endoskopische 539
ECL-Zellen-Proliferation 649
ECMO s. Membranoxygenierung, extrakorporale
ECP (eosinophil cationic protein) 1475, 1480
ECP (external counterpulsation) s. Gegenpulsation, pneumatische, externe
Ecstasy 2074f, 2092f, 2121
Ecthyma gangraenosum 1781f
Ectopic ACTH syndrome s. Cushing-Syndrom, paraneoplastisches
EDCF (endothelian derived constricting factor) 5
EDRF (endothelium derived relaxing factor) 5, 1080
Edrophonium 461
EDTA-Pseudothrombozytopenie 815
EEG (Elektroenzephalographie) 1921
Efavirenz 1893
Effloreszenzen, makulo-papulöse 1818f
Eflornithin 1878f
EF-Slope 1138
Egel, intestinale 1774f
Egelbefall s. Trematodiasis
EGIL-Klassifikation, Leukämie, akute, lymphatische 873
EHEC (enterohämorrhagische Escherichia coli) 494, 496f
Ehlers-Danlos-Syndrom
– Fistel, arteriovenöse 79
– Plättchenfunktionsstörung 956
EIEC (enteroinvasive Escherichia coli) 494, 497
Eierschalen-Hili 1515
Eifersuchtswahn 2080
Eikosanoide 1989
Eikosopentaensäure 1993
Eilbetreuung 2104
Einatmungsluft, Kohlendioxidanteil 2051
Einblutung, zerebrale 958
Einenergie-Röntgenstrahlabsorptiometrie 357
Einflußstauung 1142
– Keimzelltumor, maligner, des Mannes, 1002
– obere 985f
– – Behandlung 985
– – Bronchialkarzinom 1561, 1570
– – B-Zell-Lymphom, mediastinales 913
– – Differentialdiagnose 985
– – Hodgkin-Lymphom 933
– – Mediastinaltumor 1575
– – Mediastinitis 1541
– – Pleuramesotheliom, malignes 1573
– – Ursache 985
– Pericarditis constrictiva 1200
– untere 1002
Eingeweide-Ischämie, Noradrenalin-bedingte 2169
Einheitsrisiko 2063
Einklemmungserscheinungen, intrakranielle 773
Einlauf, phosphathaltiger 415
Einschlafepisoden beim Autofahren 1579
Einschlußkonjunktivitis, neonatale 1882f
Einschlußkörperchen 513, 1789
Einschlußkörperchenkrankheit s. Zytomegalievirus-Infektion
Einschlußkörpermyositis 1639ff
Einschmelzung, pulmonale s. Lungenabszeß
Einsekundenkapazität 1467
– Abfall 1467, 1490
– Asthma bronchiale 1480f
– Bronchialkarzinom 1565
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1491
– Provokationstest, bronchialer 1481
Eintauchnährboden 1302
Einthoven-EKG-Ableitungen 1037
Einzelbehandlung, krankengymnastische 27
Einzelimpfung 1727
Einzel-Lungentransplantation 1604f
Einzelnierentumor 1377
Eisbergphänomen 1556
Eisen 1976
– Antidot 2108
– physiologische Bedeutung 830
– Reservekapazität 2015
– Tagesbedarf 827
– transferringebundenes 831, 834
– Wechselwirkung mit Medikamenten 833
Eisenablagerung 238
Eisenbedarf, erhöhter 832
Eisenbindungskapazität 1984
– herabgesetzte 834
Eisen-III-Chlorid 342
Eisendepot-Präparat 833
Eisendextran 1409
Eisenfärbung 819
Eisenfehlverwertung 860
Eisenglukonat 833, 1409
Eisenhaushaltsstörung, Knochenmarkdiagnostik, zytochemische 819
Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) s. Berliner Blau
Eisenindex, hepatischer 763
Eisenkonzentration
– hepatische 763
– im Serum 763, 861
– – Anämie 829
– – Arthritis, rheumatoide 1626f
Eisenmalabsorption 573
Eisenmangel 819, 830ff, 837, 893, 1409, 1630f, 1976
– durch Aderlaßbehandlung 891
– Ätiologie 831
– blutungsbedingter 832
– diätetische Maßahmen 832f
– entzündlich bedingter 832
– medikamentenbedingter 832
– Pathophysiologie 832
– Symptome 537
Eisenmangelanämie 827, 830ff, 835, 1016f, 1983
– Differenzierung von Thalassämie 846f
– Erythrozytenindices 832f
– bei kolorektalem Karzinom 603
– Magenkarzinom 555
– bei paraösophagealer Hernie 518
– Plummer-Vinson-Syndrom 516
– Ulkuskrankheit 547
Eisenmenger-Reaktion 1090, 1283
– bei atrioventrikulärem Septumdefekt 1162
– bei komplettem AV-Kanal 1163
– Lungentransplantation 1604
– Operation, nichtkardiale 1276
– bei persistierendem Ductus arteriosus 1164f
– Schwangerschaftsabbruch 1279, 1283
– Therapie 1155
– bei Ventrikelseptumdefekt 1156, 1158
– bei Vorhofseptumdefekt 1154
Eisenmetabolismusstörung 834
Eisenpool, erniedrigter 831
Eisenresorption 537, 830, 833
– überhöhte 762
Eisenresorptionsstörung 832f
– Crohn-Krankheit 617
– nach Gastrektomie 537
Eisensaccharat 1409
Eisensalzvergiftung 2122
Eisenspeicher 829f
Eisenspeicherkrankheit s. Hämaochromatose, idiopathische
Eisenspeicherung 831
Eisenstoffwechsel 830
Eisensubstitution 832f, 1409
– nach Gastrektomie 537
– intensive 858
– intravenöse 833, 1409
– orale 1409
Eisen-II-Sulfat 833
Eisentransport 830
Eisentransportparameter 832f
Eisenüberladung 830
– diätetische 763
– transfusionsbedingte 763
Eisenunterversorgung 2015
Eisenverwertungsstörung, entzündlich-reaktiv bedingte 827
Eiweiß (s. auch Protein) 1963, 1965ff
– Bilanzminimum 1967
– biologische Wertigkeit 1966f
– Ergänzungswert 1966
– Halbwertszeit 1966
– hoher biologischer Wertigkeit 1997
– Hungerminimum 1967
– Metabolismus, bakterieller, intestinaler 581
– Resorptionskoeffizient 1963
– respiratorischer Quotient 1964
Eiweißabbau 1966
– Endprodukt 1965
Eiweißbedarf 1966f
– Bestimmung 1966f
– Hämodialyse 1404f
– Leberkrankheit, chronische 2006
– Niereninsuffizienz, chronische 1404f
Eiweißkombination 1966
Eiweißkonzentration, im Serum, multiples Myelom 927
Eiweißmalabsorption 573
Eiweißmangel 385, 1966, 1984, 2014
– Symptomatik 1983, 2014
Eiweißmangelödem 1405
Eiweißpool des Körpers 1966
Eiweißresorption 564
Eiweißsynthese 1966

– systemische Sklerose 1638
– Transposition der großen, Gefäße 1174
– Tuberkulose 1547
– Ursache 1033, 1079
– Virusmyokarditis 1192
– Volumenüberschuß 379
Dyspraxia intermittens 34, 38
Dysproteinämie
– Lymphadenopathie, angioimmunoblastische 918
– Magenkarzinom 556
Dysregulation
– orthostatische 195, 1084, 1939
– – Polyneuropathie, diabetische 1945
– vegetative
– – bei Alkoholentzug 1942
– – Alkoholentzugsdelir 1941
– – Kardiomyopathie, hypertrophische 1212
– – bei Suchtmittelentzug 2072f
Dystonie
– GM1-Gangliosidose 332
– Niemann-Pick-Krankheit Typ C 333
Dystrophindefekt 1208
Dysurie 1344
– ohne Keimnachweis 1344
– Urinuntersuchung 1299
– Urothelkarzinom 1378
D-Zellen 545

E

Eagle-Effekt 1857
Early afterdepolarization 1228
Early asthmatic reaction 1477
Early cancer
– – gastraler s. Magenfrühkarzinom
– – ösophagealer 526
Early morning dipping 1478
Early-Antigen 1839
Eastern equine-encephalomyelitis 1849
EATL s. T-Zell-Lymphom, Enteropathie-assoziiertes
Eaton-Lambert-Syndrom 1640
EBNA-1 1836
Ebola fever s. Ebolafieber
Ebolafieber 1839, 1841f
Ebola-Virus 1841
Ebstein-Anomalie
– linksseitige 1171
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
EBV s. Epstein-Barr-Virus
EBV-Kernantigen 1 915
E-Cadherin 636
ECCO_2-Removal 2153
Echinococcus
– granulosus 727
– multilocularis 727
Echinokokkose, zystische 762
Echinokokkuszyste 726, 728
Echinokokkuszystenruptur 728
Echinostoma ilocanum 510
Echinozyten 828, 843
Echocardiography s. Echokardiographie
Echokardiogramm
Echokardiographie 1045ff, 1054, 1470
– Abstandsmessung 1046
– A-Modus 1045
– Aortenisthmusstenose 1151
– Aortenklappeninsuffizienz 1135
– Aortenklappenstenose 1133
– AV-Kanal, kompletter 1162
– Bildgebung 1045
– B-Modus 1045
– Cor pulmonale 1593
– Ductus arteriosus, persistierender 1165
– Emboliequellensuche 55
– Endokarderkennung, automatische 1045, 1050
– Endokarditis, infektiöse 1186
– Fallot-Tetralogie 1167
– Herzinsuffizienz, akute 1084
– Herzklappenfehler 1123, 1126
– Herzklappenvegetation 1186
– Herzspender 1089
– Herztumor 1251f
– Hirninfarkt, ischämischer 1921
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1214
– Leading-edge-Methode 1046
– Linksherzinsuffizienz nach Myokardinfarkt 1113
– Links-rechts-Shunt, intrakardialer 1113
– Lungenembolie 1583
– Mitralklappeninsuffizienz 1140
– – nach Myokardinfarkt 1113
– Mitralklappenprolaps 1141, 1261
– Mitralklappenstenose 1138
– M-Modus 1045
– nach Myokardinfarkt 1111, 1113, 1118
– Nachuntersuchung bei Herzklappenendoprothese 1180
– Ostium-secundum-Defekt 1155
– Pericarditis constrictiva 1200
– Perikarderguß 1198, 1202f
– Perikarderkrankung 1196
– Perikarditis, akute 1198
– Perikardtamponade 1202f
– Pulmonalstenose 1147
– Rekonstruktion, dreidimensionale 1047
– Schallfrequenz 1046
– Schnittebenen 1046
– Schwangerschaft 1279
– Spontanecho-Kontrast 1257
– Thrombusbildung, intrakardiale 1114
– TM-Modus 1045
– transösophageale 1045, 1048f, 1795, 1798ff
– – Abszeß, perivalvulärer 1186
– – Aorta, nicht zugänglicher Bereich 1262f
– – Aortenklappe 1133
– – Endokarditis, infektiöse 1186
– – Indikation 1048
– – Kardioversion 1258
– – Koronararteriendarstellung 1102f
– – Mediastinaltumor 1576f
– – Mitralklappe 1126, 1138, 1140
– – offenes Foramen ovale 1259
– – Technik 1049
– – Transducer 1049
– – Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
– – Vorhoftumor 1252
– Transposition der großen Gefäße, kongenital korrigierte 1172
– Ventrikelseptumdefekt nach Myokardinfarkt 1113
– Virusmyokarditis 1192
– Vorhofthrombus 1257
– Wertigkeit 1045
– zweidimensionale 1046
ECLom 649
ECL-Zellen 537, 549
ECL-Zellen-Hyperplasie 538
ECL-Zellen-Karzinoid 538
– Langzeitüberwachung, endoskopische 539
ECL-Zellen-Proliferation 649
ECMO s. Membranoxygenierung, extrakorporale
ECP (eosinophil cationic protein) 1475, 1480
ECP (external counterpulsation) s. Gegenpulsation, pneumatische, externe
Ecstasy 2074f, 2092f, 2121
Ecthyma gangraenosum 1781f
Ectopic ACTH syndrome s. Cushing-Syndrom, paraneoplastisches
EDCF (endothelian derived constricting factor) 5
EDRF (endothelium derived relaxing factor) 5, 1080
Edrophonium 461
EDTA-Pseudothrombozytopenie 815
EEG (Elektroenzephalographie) 1921
Efavirenz 1893
Effloreszenzen, makulo-papulöse 1818f
Eflornithin 1878f
EF-Slope 1138
Egel, intestinale 1774f
Egelbefall s. Trematodiasis
EGIL-Klassifikation, Leukämie, akute, lymphatische 873
EHEC (enterohämorrhagische Escherichia coli) 494, 496f
Ehlers-Danlos-Syndrom
– Fistel, arteriovenöse 79
– Plättchenfunktionsstörung 956
EIEC (enteroinvasive Escherichia coli) 494, 497
Eierschalen-Hili 1515
Eifersuchtswahn 2080
Eikosanoide 1989
Eikosopentaensäure 1993
Eilbetreuung 2104
Einatmungsluft, Kohlendioxidanteil 2051
Einblutung, zerebrale 958
Einenergie-Röntgenstrahlabsorptiometrie 357
Einflußstauung 1142
– Keimzelltumor, maligner, des Mannes, 1002
– obere 985f
– – Behandlung 985
– – Bronchialkarzinom 1561, 1570
– – B-Zell-Lymphom, mediastinales 913
– – Differentialdiagnose 985
– – Hodgkin-Lymphom 933
– – Mediastinaltumor 1575
– – Mediastinitis 1541
– – Pleuramesotheliom, maligines 1573
– – Ursache 985
– Pericarditis constrictiva 1200
– untere 1002
Eingeweide-Ischämie, Noradrenalin-bedingte 2169
Einheitsrisiko 2063
Einklemmungserscheinungen, intrakranielle 773
Einlauf, phosphathaltiger 415
Einschlafepisoden beim Autofahren 1579
Einschlußkonjunktivitis, neonatale 1882f
Einschlußkörperchen 513, 1789
Einschlußkörperchenkrankheit s. Zytomegalievirus-Infektion
Einschlußkörpermyositis 1639ff
Einschmelzung, pulmonale s. Lungenabszeß
Einsekundenkapazität 1467
– Abfall 1467, 1490
– Asthma bronchiale 1480f
– Bronchialkarzinom 1565
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1491
– Provokationstest, bronchialer 1481
Eintauchnährboden 1302
Einthoven-EKG-Ableitungen 1037
Einzelbehandlung, krankengymnastische 27
Einzelimpfung 1727
Einzel-Lungentransplantation 1604f
Einzelnierentumor 1377
Eisbergphänomen 1556
Eisen 1976
– Antidot 2108
– physiologische Bedeutung 830
– Reservekapazität 2015
– Tagesbedarf 827
– transferringebundenes 831, 834
– Wechselwirkung mit Medikamenten 833
Eisenablagerung 238
Eisenbedarf, erhöhter 832
Eisenbindungskapazität 1984
– herabgesetzte 834
Eisen-III-Chlorid 342
Eisendepot-Präparat 833
Eisendextran 1409
Eisenfärbung 819
Eisenfehlverwertung 860
Eisenglukonat 833, 1409
Eisenhaushaltsstörung, Knochenmarkdiagnostik, zytochemische 819
Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) s. Berliner Blau
Eisenindex, hepatischer 763
Eisenkonzentration
– hepatische 763
– im Serum 763, 861
– – Anämie 829
– – Arthritis, rheumatoide 1626f
Eisenmalabsorption 573
Eisenmangel 819, 830ff, 837, 893, 1409, 1630f, 1976
– durch Aderlaßbehandlung 891
– Ätiologie 831
– blutungsbedingter 832
– diätetische Maßahmen 832f
– entzündlich bedingter 832
– medikamentenbedingter 832
– Pathophysiologie 832
– Symptome 537
Eisenmangelanämie 827, 830ff, 835, 1016f, 1983
– Differenzierung von Thalassämie 846f
– Erythrozytenindices 832f
– bei kolorektalem Karzinom 603
– Magenkarzinom 555
– bei paraösophagealer Hernie 518
– Plummer-Vinson-Syndrom 516
– Ulkuskrankheit 547
Eisenmenger-Reaktion 1090, 1283
– bei atrioventrikulärem Septumdefekt 1162
– bei komplettem AV-Kanal 1163
– Lungentransplantation 1604
– Operation, nichtkardiale 1276
– bei persistierendem Ductus arteriosus 1164f
– Schwangerschaftsabbruch 1279, 1283
– Therapie 1155
– bei Ventrikelseptumdefekt 1156, 1158
– bei Vorhofseptumdefekt 1154
Eisenmetabolismusstörung 834
Eisenpool, erniedrigter 831
Eisenresorption 537, 830, 833
– überhöhte 762
Eisenresorptionsstörung 832f
– Crohn-Krankheit 617
– nach Gastrektomie 537
Eisensaccharat 1409
Eisensalzvergiftung 2122
Eisenspeicher 829f
Eisenspeicherkrankheit s. Hämaochromatose, idiopathische
Eisenspeicherung 831
Eisenstoffwechsel 830
Eisensubstitution 832f, 1409
– nach Gastrektomie 537
– intensive 858
– intravenöse 833, 1409
– orale 1409
Eisen-II-Sulfat 833
Eisentransport 830
Eisentransportparameter 832f
Eisenüberladung 830
– diätetische 763
– transfusionsbedingte 763
Eisenunterversorgung 2015
Eisenverwertungsstörung, entzündlich-reaktiv bedingte 827
Eiweiß (s. auch Protein) 1963, 1965ff
– Bilanzminimum 1967
– biologische Wertigkeit 1966f
– Ergänzungswert 1966
– Halbwertszeit 1966
– hoher biologischer Wertigkeit 1997
– Hungerminimum 1967
– Metabolismus, bakterieller, intestinaler 581
– Resorptionskoeffizient 1963
– respiratorischer Quotient 1964
Eiweißabbau 1966
– Endprodukt 1965
Eiweißbedarf 1966f
– Bestimmung 1966f
– Hämodialyse 1404f
– Leberkrankheit, chronische 2006
– Niereninsuffizienz, chronische 1404f
Eiweißkombination 1966
Eiweißkonzentration, im Serum, multiples Myelom 927
Eiweißmalabsorption 573
Eiweißmangel 385, 1966, 1984, 2014
– Symptomatik 1983, 2014
Eiweißmangelödem 1405
Eiweißpool des Körpers 1966
Eiweißresorption 564
Eiweißsynthese 1966

Eiweißumsatz 582
Eiweißverlust
– enteraler 582
– – Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 621
– – Diagnostik 461
– – Immunglobulinmangel 483
– Peritonealdialyse-bedingter 1405
– renaler 1999
Eiweißverlustsyndrom
– enterales 2002
– Klassifikation 583
Eiweißzufuhr
– bei chronischer Niereninsuffizienz 1996
– bei Dialyse 1998
– empfohlene 1966
– bei hepatischer Enzephalopathie 2006
– Leberinsuffizienz 2005
– unzureichende 1984
– zu hohe 1966
Ejakulationsstörung 222
Ejakulatuntersuchung 218, 221
Ejakulatvolumen 221
– vermindertes 241
Ejection click 1141
Ejection-Klick s. Austreibungsklick
Ejektionsfraktion s. Auswurffraktion
Ekchymosen
– Denguefieber 1840
– hämorrhagisches Fieber 1839
– Thrombozytopathie, kongenitale 955
– von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 966f
EKG s. Elektrokardiogramm; s. Elektrokardiographie
Eklampsie 841, 1441f
– Blutdrucksenkung 1443
– drohende 1442
– Notfalltherapie 1443
Ektasie, biliäre, kongenitale s. Caroli-Syndrom
Ektopie, ventrikuläre 1034
Ekzem
– Differentialdiagnose 125
– perianales 619
– Skabies 1886
– Wiskott-Aldrich-Syndrom 483
Elaidinsäure 1990
Elastase im Stuhl 459, 574, 633
Elastizitätshochdruck 1448
Elastose, aktinische 2038
Elektroenzephalographie, Hirninfarkt, ischämischer 1921
Elektrogastrographie 534
Elektrokardiogramm
– Analyse 1037f, 1043
– – computerisierte 1043f
– Epsilon-Wellen 1221
– Hypokaliämie 391
– Hypokalzämie 405
– Hypomagnesiämie 398
– intramyokardial abgeleitetes 1091
– Linkstyp, überdrehter, mit persistierender S-Zacke 1230
– Niedervoltage 1192, 1200, 1252
– Normalbefund 1037
– Perikarderguß 1406
– P-Welle s. P-Welle
– QRS-Komplex s. QRS-Komplex
– QT-Verkürzung
– QT-Zeit s. QT-Zeit
– Q-Zacke s. Q-Zacke
– Rechtstyp, überdrehter 1230
– Sägezahnmuster 1237
– Spätpotentiale 1045, 1118
– ST-Strecke s. ST-Strecke
– T-Welle s. T-Welle
– Überwachung, kontinuierliche 2169
– U-Welle s. U-Welle
– Veränderungen 1039
Elektrokardiographie 1036ff, 1040f
– Ableitungen, rechtsthorakalen 1037
– Angina pectoris, instabile 1104f
– Aortenklappeninsuffizienz 1135
– Aortenklappenstenose 1133
– AV-Kanal, kompletter 1163
– Brustwandableitung 1037, 1041
– – bipolare 1037
– Ductus arteriosus, persistierender 1165
– Elektrodenkabelplazierung 1041
– Extrasystolen 1243
– Extremitätenableitung 1037, 1041
– Fallot-Tetralogie 1168
– Herzinsuffizienz, chronische 1077
– Herzspender 1089
– Herztumor 1252
– Indikation 1038f
– Kardiomyopathie
– – hypertrophische 1214
– – rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1221
– Komplikation 1041
– kontinuierliche 2169
– Linksschenkelblock 1230
– Mitralklappenprolaps 1141
– Mitralklappenstenose 1138
– Myokardinfarkt, akuter 1109
– Ostium-secundum-Defekt 1154
– Pericarditis constrictiva 1200
– Perikarderguß 1197
– Perikarditis, akute 1197
– Rechtsschenkelblock 1230
– Schwangerschaft 1279
– Torsade-de-pointes-Tachykardie 1240
– Transposition der großen, Gefäße, kongenital korrigierte 1171
– Ventrikelseptumdefekt 1159
– Virusmyokarditis 1192
Elektrokardioversion 1217
Elektrolytabsorption 562
Elektrolyte
– Ernährung, künstliche 2019
– extrazelluläre 375
– intrazelluläre 375
Elektrolytentgleisung 627
Elektrolythaushalt, Urindiagnostik 1297
Elektrolytlösung, kaliumreiche 783
Elektrolytsekretion, intestinale 571
Elektrolytstörung 1404
– Amphotericin-B-bedingte 1771
– Anorexia nervosa 2016
– Pneumonie, nosokomiale 1533
– Unterkühlung 2034f
Elektrolytveränderung, Säure-Basen-Haushalts-Störung 419
Elektrolytverlust
– Cholera 499
– Diarrhoe 446
– Gastroenteritis, akute 2001
– Ileuskrankheit 588
– Kapillariasis 509
– Salmonellengastroenteritis 495
Elektrolytverschiebung
– Pankreatitis, akute 629f
– bei Volumensubstitution 378f
Elektromyographie 1945
– Fibrillationspotentiale 1640
Elektronen 2039
Elektronenmikroskopie 1742f
– Tumordiagnostik 1025
Elektronenstrahlen 2039
Elektronenstrahl-Tomographie 1056
Elektroneutralität 1975
– im Blut 424
Elektronvolt 2039
Elektrophysiologie, Herz 1226
Elektroresektion, transurethrale
– – Blasenkarzinom 1379
– – Prostata 1384
Elektrosmog 2041
Elektrotherapie 27
– Periarthropathie des Knies 1710
– radikuläres Syndrom 1698f
– Spondylitis ankylosans 1657
Elemente, radioaktive 2039
– – Verbreitung 2029
Elephantiasis
– Filariose 1879
– lymphostatische 132
Eliminationsdiät 2012
Eliminationsverfahren
– extrakorporales 1417, 1419
– – Clearance 1425
– – Harnstoff-Clearance 1425
– – intermittierendes, Effektivität 1424f
– – kontinuierliches 1423ff
– – – Antikoagulation 1424
– – – Clearance-Parameter 1424
– – – Gefäßzugang 1424
– – – peak concentration hypothesis 1424f
– intrakorporales 1426
ELISA 1747
– Anti-dsDNA-Antikörper-Nachweis 1322f
Ellenbogen, Schmerzsyndrom, lokales 1706
Ellenbogenarthritis, rheumatoide 1627
Ellenbogengelenk, Erguß 1627
Ellenbogengelenkersatz, Infektion 1804
Elliptozyten 828, 832f
Elliptozytose 842
Ellsworth-Harvard-Test 405
EMB s. Ethambutol
Embolektomie 56
– bei Lungenembolie 1586
Embolie 53, 973, 1917
– Antiphospholipd-Syndrom 1634
– arterielle 53
– – Arteriosklerose, aortale 1262f
– – Endokarditis, infektiöse 1261
– – gastrointestinale 612
– – Herzklappenprothese 1261
– – Herzklappentumor 1259
– – Myokardinfarkt 1114
– – Prädilektionsstellen 53
– – Prognose 56
– – Symptomatik 55
– – Vorhofflimmern 1237
– – Vorhofmyxom 1259
– – Vorhofseptumaneurysma 1260
– arterio-arterielle 53, 1919
– – zerebrale 47
– atheromatöse 1336
– chronisch rezidivierende 1582
– Definition 970
– Glukagonom 647
– Herztumor 1259
– idiopathische 1585
– bei intraaortaler Gegenpulsation 1088
– kardiogene 1256ff, 1335, 1920f
– – Antikoagulation 1921
– Myxom, ventrikuläres 1253
– Nierenarterie 1335
– paradoxe 24, 115, 1256, 1259f, 1335
– – Schwangerschaft 1282
– periphere, nach erfolgreicher Kardioversion 53
– Risikogruppen 120
– septische 1184, 1581
– systemische
– – bei endokardialem Tumor 1251
– – Mitralklappeninsuffizienz 1139
– – Mitralklappenstenose 1137
– Thrombozythämie, essentielle 891
– Ursache 101
– zerebralarterielle 1917, 1919
– – bei Herzklappenprothese 1179
– – bei Vorhofflimmern 1237
Emboliepropylaxe 116, 120
– bei ischämischem Hirninfarkt 1921
– bei Vorhofflimmern 1257f
Emboliequelle 53ff, 1335, 1919
– Diagnostik 55
– extrakardiale 54
– kardiale 53f
Embolierisiko bei Herzklappenprothese 1179
Embolisation, Fistel, arteriovenöse 80f
Embolisationsmaterial 1919
EMG-Biofeedback 1955
EMK (Erythema-migrans-Krankheit) s. Lyme-Borreliose
Emphysema s. Lungenemphysem
Emphysemblase, subpleurale, Ruptur 1595
Emphysembronchitis, chronisch-obstruktive 238
Empty-Sella-Syndrom 153
Empyem nach Pneumonektomie 1540
Emulgatoren 2012
Enalapril 1081, 1117
– Dosierung 1081
– Wirkung, klinische 1079
Enanthem 1835f
Encephalitis s. Enzephalitis
Endangitis obliterans s. Thrombangiitis obliterans
Endarteriektomie, Arteria carotis 1917
Endarteriitis, Ductus arteriosus, persistierender 1164
Endobrachy-Ösophagus s. Barrett-Ösophagus
Endocarditis fibroplastica 1218
Endocrine ophthalmopathy s. Orbitopathie, endokrine
Endocrine pancreatic tumor s. Pankreastumor, neuroendokriner
Endokard, Ablagerung, nichtbakterielle 1182
Endokarderkennung, automatische, Echokardiographie 1045, 1050
Endokardfibrose 652f
– rechtsventrikuläre 1143
Endokarditis 1812
– AIDS 1901
– akute 1085
– Antibiotikatherapie 1758
– Arthritis, polyartikuläre 1714
– bakterielle 1124f, 1193
– – akute 1842
– – chronische, Vaskulitis 1326
– – floride 117
– – Herzklappenfehler 1123
– – bei hypertrophischer Kardiomyopathie 1217
– – Prävention 1737
– – Spondylitis 1719
– – subakute 1182
– – – Glomerulonephritis 1307
– Blutkulturentnahme 1794
– Brucellose 1821
– Candidainfektion 1815f
– Dekompensation bei Herzinsuffizienz 1077
– Differentialdiagnose 1645, 1647, 1834f
– Enterokokken-bedingte 1814
– Exanthem 1863f
– Gonokokkeninfektion 1881
– nach Herzklappenersatz s. Prothesenendokarditis
– bei implantiertem Defibrillator 1799
– infektiöse 1034, 1182ff
– – Blutkultur, negative 1184f
– – Diagnostik 1182, 1184ff
– – Embolie 1261
– – Erregerspektrum 1183
– – fulminante 1186
– – Hautmanifestation, periphere 1184f
– – Herzklappenersatz 1187
– – immunologische Begleitreaktionen 1185
– – Keimeintrittspforte 1182f
– – Keimnachweis 1184f
– – Komplikation 1182ff
– – Laboruntersuchungsbefund 1185
– – Nierenbeteiligung 1185
– – nach operativer Herzfehlerbehandlung 1145
– – prädisponierende Faktoren 1182
– – Risikogruppen 1187
– – subakute 1186
– – Therapie 1182, 1186f
– bei Intrauterinspirale 1280
– bei intravaskulärem Verweilkatheter 1802
– bei intravenösem Drogenkonsum 1794f, 1813
– kulturnegative 1184f, 1826f
– bei permanentem Herzschrittmacher 1799
– persistierende, nach Herzklappenersatz 1798
– Q-Fieber, chronisches 1826f
– rechtsseitige 1794, 1799, 1802, 1813
– rheumatische 1124f
– Staphyloccoccus-aureus-Bakteriämie 1813
– subakute 1798
– – Antibiotikatherapie 1752, 1754
– thrombotische, nichtbakterielle 1182
– bei Ventrikelseptumdefekt 1158
Endokarditispaß 1799
Endokarditisprophylaxe 1187, 1737, 1762
– bei erworbenem Herzklappenfehler 1129

– bei Herzklappenprothese 1179
– bei komplettem AV-Kanal 1163
– bei obstruktiver hypertrophischer Kardiomyopathie 1216
– perioperative 1276
– peripartale 1279
– Schemata 1187
Endokardkissendefekt 1161
Endoknochen 370
Endokrine Erkrankung
– – Arthrose 1668
– – Dünndarmbeteiligung 586
– – McCune-Albright-Syndrom 371
– – Raynaud-Phänomen, sekundäres 87
– – Schlafapnoe, obstruktive 1578
Endokrine Funktion, männliche, altersabhängige 220
Endokrine Störung
– – Hämochromatose, idiopathische 763
– – Hyperostose, skelettale, diffuse, idiopathische 1699
– – männliche 218ff
– – nach Stammzelltransplantation 952
– – weibliche 244, 246
Endokrin-metabolisches Syndrom s. Metabolisches Syndrom
Endokrinologie
– fetale 263
– mütterliche 263
Endokrinopathie
– Anämie 835
– fetale 266
– mütterliche 264, 266f
– bei Nierenzellkarzinom 1376
– paraneoplastische 283, 285
Endometriose 244, 253
– Differentialdiagnose 476
– intraabdominale 253
Endometritis 1881
Endometriumkarzinom bei Adipositas 337
Endometriumkarzinomrisiko, Tamoxifen-bedingtes 359
Endomorphine 27
Endomyokardbiopsie 1193
– transvenöse, nach Herztransplantation 1092
Endomyokardfibrose 1218
– mit Eosinophilie 1218
Endomyokarditis, eosinophile 1218
Endoparasitennachweis 1743
Endophlebitis hepatica obliterans s. Budd-Chiari-Syndrom
Endophthalmitis 1815f
Endoprothese, infizierte 1805
Endorphine 1106
Endoscopic retrograde cholongiopancreatography s. Cholangio-Pankreatikographie, endoskopisch-retrograde
Endoscopic ultrasound s. Endosonographie
Endoskopie 452f, 456
– Colitis ulcerosa 619
– Crohn-Krankheit 617
– Duodenaltumor, maligner 559
– Einverständniserklärung des Patienten 452
– Frühkarzinom, ösophageales 526
– Gastritis, chronisch, atrophische 538
– bei gastrointestinaler Blutung 444
– Helicobacter-pylori-Gastritis 541
– bei Ikterus 788
– Komplikation 453
– Kontraindikation 453, 457
– Magenkarzinom 556
– NSAIDs-Gastropathie 543
– bei Ösophagusdivertikelverdacht 516
– bei Ösophaguskarzinomverdacht 527, 530
– Perforationsrate 453
– Refluxkrankheit, gastroösophageale 521
– therapeutische 452
– Ulkusblutungsquelle 552
– bei Ulkusverdacht 548
– Ulkusverlaufskontrolle 550
Endosonographie 453, 455
– Gastrinomnachweis 644
– bei Ikterus 788
– Indikation 455
– Magenkarzinom 556
– bei Ösophaguskarzinomverdacht 527, 530
– Rektumkarzinom 604
Endothel 5, 324
– Hyperglykämiewirkungen 8f
– Hyperlipidämiewirkung 8f
– Nierenerkrankung, mikrovaskuläre 1338
– Thromboseentstehung 110
Endothelfunktionsstörung
– altersabhängige 7
– hämolytisch-urämisches Syndrom 1340
– Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische 1340
– Raynaud-Phänomen, primäres 83
Endothelian derived constricting factor 5
Endothelin 5, 1106
Endothelinsekretion, Phäochromozytom 211
Endothelium derived relaxing factor 5, 1080
Endothelläsion 7, 973, 1636
– traumatische 110
Endothelschäden 5
Endothelstimulation, nikotinbedingte 8f
Endothelveränderung, Atherosklerose 7
Endotoxin 732, 1808ff
– Antikörper, monoklonale 1809
– Gerinnungssystemaktivierung 988
Endotoxinämie
– Gerinnung, intravasale, disseminierte 2162
– Ileus 586
Endotoxinblockierung 1809
Endstrombahnthrombosierung 54
End-Tidal-PCO_2 2171
Energie
– Erhaltungsbedarf 1965
– Leistungsbedarf 1965
– umsetzbare 1964
Energiebedarf 1965
– bei Dialyse 1998
– Ernährung, künstliche 2020
– bei Fieber 1983
– körperliche Aktivität 1981
– Leistungssport 1982
– Wachstumsphase 1981
Energiebilanz
– chronisch positive 335
– langfristig positive 334
– Niereninsuffizienz, chronische 1997
Energiedosis 2039
Energiegewinnung 289, 1965
– Leistungssport 1982
Energiemangel, Symptome 1967
Energiereservenmobilisierung 2015
Energiespeicherung 335
Energiestoffwechsel 335
– Phosphatfunktion 410
Energieträger
– Ernährung, künstliche 2020
– leerer 1968, 1977ff
Energieumsatz 1964f
– nach Nahrungsaufnahme 1965
Energieverbrauch 336f, 1964
– Steigerung 340
Energieverlust bei Mukoviszidose 1499
Energiezufuhr
– Diabetes mellitus 1992
– Ernährung, künstliche 2019
– bei generalisierter Mangelernährung 2015
– Leberzirrhose 739
– Parameter 1983
– Stillzeit 1979
– Typ-2-Diabetiker 299
– zu niedrige 1967
Engegefühl, retrosternales 1033
Engraftment 945
Enkephalin 27, 565
Enkephalininhibitoren 447
Enolase, neuronenspezifische 642, 1025
– – Bronchialkarzinom 1561
Enoximon 1086
Entaktogene 2074f, 2092
Entamoeba
– dispar 1874
– histolytica 507, 726, 1762f, 1868, 1874
– – Antikörpernachweis 726f
Entamoeba-histolytica-Infektion 1762f
Entbindung
– Hämodynamik 1278
– bei Herzerkrankung 1279
– HIV-positive Frau 1894
Enteritis
– granulomatöse s. Crohn-Krankheit
– infektiöse 619
– regionalis (s. auch Crohn-Krankheit) 2001
– – Hypophosphatämie 412
– strahlenbedingte 583
– ulzerierende, idiopathische 488
Enterobacter cloacae 1756
Enterobacteriaceae
– Antibiotikaresistenz 1734, 1756
– Fasziitis, nekrotisierende 1856f
– gramnegative, Infektion, Katheter-assoziierte 1801
– Meningitis, nosokomiale 1844
– multiresistente 1756
– Postinfluenza-Pneumonie 1834
– Weichteilinfektion 1854
Enterobiasis 508
– Therapie 1773ff
Enterobius vermicularis 508
Enterococcus-faecium-Endokarditis 1758
Enteroglukagon 461, 565
Enteroklysma 618
Enterokokken
– Antibiotikaresistenz 1734
– Carbapenemresistenz 1757
– Cephalosporinresistenz 1756
– Glykopeptid-resistente 1763
– Vancomycin-resistente 1734, 1736, 1746
Enterokokkenbakteriämie 1812
– nosokomiale 1814
Enterokokkenendokarditis 1186, 1758
Enterokokkeninfektion 1758
Enterokokken-Prothesenendokarditis 1799
Enterokokkenreservoir 1812f
Enterokokkensepsis 1814
Enterokolitis
– infektiöse 1752
– Sepsis, gramnegative 1810
– nach Stammzelltransplantation 949
– Yersinieninfektion 498f
Enteropathic arthritis s. Spondylarthropathie, enteropathische
Enteropathie
– AIDS-assoziierte 2011
– allergische, Provokationstest 584
– Arthritis 1618f
– chronisch-entzündliche, Spondylarthropathie s. Spondylarthropathie, enteropathische
– diabetische 472f
– exsudative 582, 2002
– – Immundefekt 483
– gluteninduzierte 577, 2001, 2013
– – Therapie 2013
– T-Zell-Lymphom 484f, 488f
Enterotoxin 492f, 1813
– Bacillus cereus 503
– Campylobacter 500
– Cholera 499
– Clostridium
– – difficile 501
– – perfringens 503
– Escherichia coli 497
– Pathogenität 497
– Resorption 495
– Salmonellen 495
– Yersinienenterokolitis 498
Enteroviren 1830f
Enterovirusinfektion
– Myokarditis 1190f
– Zentralnervensystem 1849
Enterozyten
– Enterotoxinwirkung 495
– Virenbefall 510
Enterozytozoon bieneusi 507, 512
Entgiftung 2073
– invasive 2102
Enthemmung, alkoholbedingte 2077ff
Enthesiopathie 1612, 1618f, 1627, 1652, 1706
– Arthritis, reaktive 1664
– Diagnostik 1660
– entzündliche 1658f
– Psoriasisarthropathie 1658f
– Röntgenbefund 1655
– Spondylitis ankylosans 1654f
– Therapie 1653, 1660, 1665
Entkernung der Persönlichkeit 2084
Entkoppelung, elektromechanische, nach Kardioversion 1258
Entspannung, Cannabis-bedingte 2088f
Entspannungstechnik bei generalisiertem Fibromyalgiesyndrom 1704
Entspannungstherapie bei metabolischem Syndrom 319
Entstauungstherapie 126
Entwicklung
– depressive neurotische, mit Somatisierungstendenz 2062
– frühkindliche, verzögerte 2043
Entwicklungsstörung, angeborene, Arthrose 1668
Entwicklungsverzögerung
– konstitutionelle 157
– sexuelle, konstitutionelle 222
Entwöhnungsbehandlung 2075, 2077
Entzügelungshochdruck 67
Entzugsbehandlung, qualifizierte 2077
Entzugskomplikation 2077
Entzugssymptome 2071f
Entzugssyndrom 2099
Entzündlich-rheumatische Erkrankung
– – Befunderhebung 1616
– – Diagnostik 1614
– – Differentialdiagnose 1618
– – Gelenkbefallsmuster, Hand 1618
Entzündung 1620
– chronische, Schmerzentstehung 1950
– gastrointestinale, chronische 484
– granulomatöse 1649
– periartikuläre 1685
– Zytokine 1476
Entzündungsbehandlung bei rheumatischer Erkrankung 1620
Entzündungshemmung, Zytokine 1476
Entzündungskaskade 1808
Entzündungsmediatoren 1807ff, 2008
– Abdominalschmerzen 439
– Arthritis, rheumatoide 1623
– Aspiration 2155
– Atemwege 1475
– Neutralisation 1809
Entzündungsmediatorenbildung, Hemmung 2008
Entzündungsmediatorenkaskade
– Initiation 1813
– Unterbrechung 1809
Entzündungsparameter, Ikterus 788
Entzündungsreaktion
– allergische 1475
– Arthritis, rheumatoide 1623
– asthmatische 1474f
– – Aktivitätsmarker 1480
– – TH-Lymphozyten 1476f
– verminderte, beim älteren Menschen 1775
Entzündungszeichen 69
– systemische 1646
Entzündungszellen
– Adhäsion an Endothelzellen 1477
– Asthma bronchiale 1474f
Enzephalitis 1844, 1848ff
– bakterielle 1848
– Borreliose 1193
– chronische, Spätsyphilis 1883
– chronisch-progressive 1823
– Diagnostik, bildgebende 1848
– Differentialdiagnose 1849
– EEG-Befund 1848
– Elektroenzephalographie 1848
– Erreger 1848
– Herpes-simplex-Viren-Infektion s. Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis
– Hirnbiopsie 1848
– Katzenkratzkrankheit 1850
– Laboruntersuchungen 1848
– Listeriose 1820

– bei Masern 1865
– neurogene 1848
– Nokardiose 1849
– parasitäre 1848
– Symptomatik 1848
– Varizellen beim Erwachsenen 1861
– virale s. Virusenzephalitis
– Zytomegalievirus-Infektion 1909
Enzephalomyelitis 1844
Enzephalopathie
– Aluminiumüberdosierung 417
– chronische, Blutbleispiegel 2055
– hepatische 671, 743ff, 786, 2006, 2164
– – Akutbehandlung 745
– – Ätiopathogenese 743
– – Auslösung, exogene 744
– – Behandlung 774
– – Diagnose 745
– – Ernährung 2006
– – hepatorenales Syndrom 1398
– – Fettleberhepatitis, alkoholische 713
– – Lactulosetherapie 745f
– – latente 743
– – Leberversagen, aktues 772f
– – Leberzirrhose, dekompensierte 734f, 737
– – nach Ösophagusvarizenblutung 740
– – Pathophysiologie 743f
– – Prognose 746
– – Prophylaxe 740
– – Proteinzufuhr 745f
– – Stadieneinteilung 743, 773
– – Symptomatik 744
– – therapierefraktäre 745
– – nach TIPS-Analge 743
– Hepatitis B, chronische 703
– HIV-bedingte s. HIV-Enzephalopathie
– hypertensive 1446, 1933
– bei infektiöser Endokarditis 1183
– Katzenkratzkrankheit 1827
– Lassafieber 1841
– pankreatische 629
– portosystemische 774
– urämische 1414, 2164
– vaskuläre 1926f
– Whipple-Krankheit 1662f
– Zytomegalievirus-Infektion 1837
Enzym
– glutathionmetabolisierendes 712
– pflanzliches, Exposition, berufsbedingte 1479
Enzymaktivität
– erythrozytäre 843
– Schadstoffwirkung, toxische 2030
Enzymdefekt
– erythrozytärer 837
– – Anämie, hämolytische 843
– intestinaler 576
Enzymdiagnostik bei hepatobiliärer Erkrankung 676
Enzymeiweiß 1966
Enzym-Immunoassay 1747
– Anti-dsDNS-Antikörper-Nachweis 1322f
– indirekter 1747
Enzyminduktoren 768
Enzymquotienten 676
Enzymreaktion, ATP-abhängige 397
Eosinophil cationic protein s. Protein, kationisches, eosinophiles
Eosinophil peroxidase 1475
Eosinophile chemotaktische Faktoren 1475
Eosinophile, hypodense 1475
Eosinophilic gastroenteropathy s. Gastroenteritis, eosinophile
Eosinophilie 1475
– Cholestase, hepatokanalikuläre, arzneimittelbedingte 718
– Churg-Strauss-Syndrom 1323, 1650
– Endomyokardfibrose 1218
– Hepatitis, allergische, arzneimittelbedingte 717
– Parasitose, der Leber 726
– pulmonale, tropische 1879
– Strongyloidiasis 510f
– Toxokariasis 729
Eosinophilie-Myalgie-Syndrom 1638
Eosinophilopoetin 1475
Eosinophilurie 1300
Eotaxin 1475
EPEC (enteropathogene Escherichia coli) 493f, 497
Ephedrin 536
EPH-Gestose s. Präeklampsie
Epicondylopathia s. auch Epikondylopathie
– humeri
– – lateralis 1613, 1619, 1706f
– – medialis 1706f
Epidemic
– cerebrospinal meningitis s. Meningokokkenmeningitis
– typhus s. Fleckfieber
Epidemiologie 2066
– umweltorientierte s. Umweltepidemiologie
Epididymitis 241
– Chlamydia-trachomatis-Infektion 1882
– Gonorrhoe 1881
Epidural abscess s. Epiduralabszeß
Epiduralabszeß 207, 1844, 1850ff
– Erreger 1850
– intrakranieller 1851
– intraspinaler 1718, 1851f
– – Magnetresonanztomographie 1852
– Operationsindikation 1852
– Punktion, CT-gesteuerte 1851
– Symptomenprogression bei Therapie 1852
Epiglottitis, akute 1519
Epikondylopathie (s. auch Epicondylopathia) 1702, 1705
Epilepsie
– alkoholische 1941, 1944
– tuberöse Sklerose 1366
Epiphysenfugenschluß, inkompletter 235
Epiphyseolysis capitis femoris 1676
Epirubicin 1567
Episkleritis 1627
– Colitis ulcerosa 619f
– Wegener-Granulomatose 1649
Epistaxis
– Denguefieber 1840
– Gelbfieber 1840
– hämorrhagisches Fieber 1839
– Purpura, thrombozytopenische, idiopathische 958
– rezidivierende 955
– Thrombozythämie, essentielle 892
– Thrombozytopathie, kongenitale 955
– von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 966f
Epithel
– gastrointestinales, Strahlenwirkung 583
– spezialisiertes 524
Epitheliome, gutartige 1881
Epitheloidzellgranulome, nekrotisierende 1319
Epithelzellen
– glomeruläre, Fußfortsatzverschmelzungen 1314f
– intestinale, Antigenaufnahme 479
Epithelzylinder 1300
Epitop 1477
EPO (eosinophil peroxidase) 1475
Epoxidharz-Exposition 1636
Epsilon-Trinker 2078f
Epsilon-Wellen 1221
Epstein-Barr-Virus 698, 1623, 1789, 1835, 1858
– Ausscheidung im Speichel 1835
– Durchseuchung 1835
– Kernantigen 1915
– Seropositivität 1835
– Übertragung 1835
Epstein-Barr-Virus-Enzephalitis 1849
Epstein-Barr-Virus-Infektion 871, 1835ff
– Burkitt-Lymphom 915
– Differentialdiagnose 1835ff
– bei HIV-Infektion 1910f
– Hodgkin-Lymphom 932f
– Kälteautoantikörper 840
– Mononukleose, infektiöse s. Mononucleosis infectiosa
– persistierende 1835f
– posttransplantäre 1787, 1789
– Therapie 1836
– bei Transplantation 1789
Epstein-Syndrom 1362
ERBB2-Protein-Expression, gesteigerte 555
Erblindung s. auch Amaurose; s. auch Amaurosis
– Arteriitis temporalis 69, 1648
– monokuläre 1928f
– Onchozerkose 1880
– Retinopathie, diabetische 58, 304
– zeitweilige 1446
Erbrechen
– Alkalose 428
– Atropinvergiftung 2114
– Auslösung 2104f
– Bacillus-cereus-Enterotoxin 503
– Bleivergiftung 2119
– Botulismus 503
– Campylobacter-Infektion 500
– Cholera 499
– chronisches 428
– Clindamycin-bedingtes 1762f
– Denguefieber 1840
– Dünndarmlymphom 486
– Dyspepsie, funktionelle 473
– EPEC-Infektion 497
– galliges, nach Magenresektion 536
– nach Gastrektomie 535
– Gelbfieber 1840
– Hakenwurmbefall 510
– bei Hämodialyse 1422f
– Hyperaldosteronismus, sekundärer 194
– Hyperkalzämie 408
– Hypokaliämie 428
– induziertes 2104f
– Itraconazol-bedingtes 1772f
– Kaliumverlust 390
– beim Kind 511
– Krise, hyperkalzämische 408
– Magenausgangsstenose, ulkusbedingte 553
– Magenduplikation 532
– Magenlymphom 486
– nach Magenresektion 535f
– M-cholinerges Syndrom 2099
– Meningokokkenmeningitis 1846f
– Myokardinfarkt 1034, 1108
– Nikotinvergiftung 2130
– Pankreatitis, akute 626
– Phosphatmangel 412
– postnatales 623
– postprandiales 467f
– Raumforderung der hinteren Schädelgrube 2164
– schwallartiges, Neugeborenes 469
– selbstinduziertes 2016f
– Staphylococcus-aureus-Toxin 502
– Syndrom der zuführenden Schlinge 535
– Tuberlukose, gastrointestinale 505
– Tumorpatient 2009
– ulkusbedingtes 547
– Urämie 1413
– bei verzögerter Magenentleerung 533
– Wasserverlust 386
Erbsubstanz 1748
ERC s. Cholangiographie, endoskopisch-retrograde
ERCP s. Cholangiopankreatikographie, endoskopisch-retrograde
Erectile dysfunction s. Dysfunktion, erektile
Erektion 241f
Erektionsstörung s. Dysfunktion, erektile
Erfordernishochdruck 52
Erfordernistachypnoe 2143
Erfrierung 2035
Ergokalziferol 2039
Ergometertraining 1271
Ergometrie 17
– Echokardiographie 1045, 1049
– Elektrokardiographie 1041ff
– Myokard-Perfusionsszintigraphie 1059
– präoperative, bei Bronchialkarzinom 1566
Ergosterol 2039
Ergosterolsynthesehemmung 1771
Ergotamin
– Kontraindikation 1930
– Migräneattackenaulösung 1934
– unerwünschte Wirkung 1930
Ergotamintartrat 1930
Ergotherapie 25, 1620
– bei rheumatoider Arthritis 1628f
Ergotismus 93
Erhaltungsbedarf, Energie 1965
Erionit 2045
Erkältungskrankheit 1518f, 1834
– Differentialdiagnose 1834
– Erreger 1518
– Symptome 1519
– virale 1830
Erlenmeyer-Kolben-Deformität 370
Ermüdbarkeit 291
Ermüdungsschmerz, Vertebralsyndrom 1695
Ernährung 1961ff
– AIDS 2010
– im Alter 1980f
– Anorexia nervosa 2016
– Aszites, zirrhotischer 750
– ballaststoffarme 597f, 2003f
– ballaststoffreiche 599, 2002
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1493
– Darmkrankheit, chronisch-entzündliche 621, 2002
– diabetesgerechte 288
– Dialysepatienten 1998
– drastisch kalorienreduzierte 339f
– Dünndarm-Strahlenschaden 584
– einseitige 1982f
– enterale, bei Malnutrition 1406
– Fettanteil 336f
– fettreiche 336f
– – Karzinogenese 2008
– Gallenkrankheit 2006
– ganzheitlicher Ansatz 1982, 1986
– bei generalisierter Mangelernährung 2014f
– Gicht 1993
– Harnsteinbildungsneigung 1357
– heimparenterale 472f
– hochkalorische 1499
– hyperkalorische, fettreiche, Insulinresistenzauslösung 316
– Hypertonie in der Schwangerschaft 1443
– Immunsystem 1983
– kaliumarme 389
– kalorienreduzierte, diabetesgerechte 299
– kalziumreiche 1995
– Kohlenhydratanteil 336f
– kohlenhydratfreie 1968
– kohlenhydratreiche, fettreduzierte 2007
– künstliche 2017ff
– – Aufbaukost 2022
– – Crohn-Krankheit 2002
– – enterale 2017ff
– – – Mukoviszidose 1499
– – Hypernatriämie 386
– – Indikation 2017
– – orale 2017
– – Überwachung 2020
– – Zusammensetzung 2019
– Laktasemangel 2002
– laktovegetabile 2008
– Leberkrankheit 2005f
– Leberzirrhose 738f
– Leistungssport 1981
– Magen-Darm-Krankheit 1999ff
– Magenkarzinomhäufigkeit 2000
– mäßig kalorienreduzierte 339
– metabolisches Syndrom 319
– Mukoviszidose 2007
– natriumarme 750, 2006
– nephrotisches Syndrom 1999
– Niereninsuffizienz
– – akute 1392, 1395
– – chronische 1996ff
– Pankreatitis 2007
– parenterale 2019
– – bei akutem Megakolon 594

– – bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung
– – Fettsäuren, mittelkettige 1971
– – bei hepatischem Koma 2006
– – Hyperphosphatämie 415
– – Hypokaliämie 414
– – Hypophosphatämie 412, 414
– – bei Kachexie 2009
– – Komplikation 2019
– – bei Kurzdarmsyndrom 576
– – Magnesiumprophylaxe 399
– – bei Malnutrition 1406
– – partielle 2019
– – Phosphatprophylaxe 414
– – totale 2019
– Peritonealdialysepatient 1429
– polysaccharidreiche 2003
– Prävention 1961
– bei primär biliärer Zirrhose 759
– proteinarme 1294
– purinreiche 1993
– bei rezidivierendem Harnwegsinfekt 1999
– bei rheumatischer Krankheit 2008
– Risikoverhalten 1985
– Schwangerschaft 1979
– Stillzeit 1979
– Typ-1-Diabetes-mellitus 298
– überkalorische 334, 1269, 1968
– Urolithiasis 1994
– vegane 1982
– – Eisenunterversorgung 2015
– vollwertige 1962f, 1978ff, 1991
– – Leitsätze 1979
– Wachstumsphasen 1980
Ernährungsanamnese 1983, 1985
– Adipositas 337f
Ernährungsassoziierte Krankheit 1961
Ernährungsberatung 1985
– bei HIV-Infektion 2010
– bei Obstipation 448
Ernährungsform, alternative 1982
Ernährungsgewohnheiten
– Anämie 830
– Gicht 1680
– Karzinom, kolorektales 603
– Kolondivertikelentstehung 597
– Ösophaguskarzinomrisiko 526
Ernährungsmedizin 1961ff
Ernährungsmitbedingte Krankheit 1961
Ernährungsprotokoll 338, 1983, 1985
Ernährungsschulung nach Myokardinfarkt 1118
Ernährungssituation 1962
Ernährungssonde 2019
Ernährungsstörung, Tumorkrankheit 2008
Ernährungstherapie 1961, 1985f
– bei Adipositas 339, 1987
– bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung 621
– bei Mukoviszidose 1499
– Typ-2-Diabetes-mellitus 299
Ernährungsverhalten 1985, 2016
– Erfassung 1985
– Krebspatient 2009
– präventives 1985
– Selbstdisziplin 1988f
Ernährungszustand 1983f
– biochemische Parameter 1984
– Dialysepatient 1418
– bei HIV-Infektion 2010
– Niereninsuffizienz, chronische 1996
– Parameter 1405
– Tumorpatient 2009
Erosionen
– intestinale, Crohn-Krankheit 617
– oropharyngoösophageale, AIDS 1900
Erregbarkeit
– neuromuskuläre, gesteigerte 387, 404
– – Hypernatriämie 387
– – Provokationstest 405
– – verminderte 391
Erreger (s. auch Keim) 1751
– adhärent wachsende 1751
– Anfärbbarkeit 1742
– gramnegative
– – Antibiotikatherapie 1755, 1757f
– – Gefäßprotheseninfektion 1800
– – Pneumonie beim älteren Menschen 1776
– grampositive, multiresistente 1746
– multiresistente 1751, 1755
– obligat intrazelluläre 1751
– uropathogener 1342f
Erregerätiologie nach antibiotischer Prophylaxe 942
Erregerinterpretation 1744f
Erregerkultur 1744
Erregerlokalisation, Antibiotikumwahl 1750
Erregernachweis 1750
– Harnwege 1741
– kultureller 1742, 1744, 1750f
– – Ergebnisinterpretation 1750f
– Respirationstrakt 1740
Erregung, kreisende s. Reentry-Mechanismus
Erregungsbildung, kardiale
– – Aktivität, ektope 1228, 1238
– – Automatie, abnorme 1226, 1228, 1238, 1254
Erregungsleitung
– kardiale
– – Kurzschlußverbindungen 1239
– sinuatriale 1226
– ventrikulo-atriale, retrograde 1234, 1239
Erregungsleitungsbahn, kardiale, akzessorische 1239, 1245
– – – Katheterablation 1247
– – – verborgene 1239
Erregungsleitungsstörung
– atrioventrikuläre 1229
– intraventrikuläre 1112, 1231
– kardiale 1124, 1226
– – AV-Knoten-Mesotheliom 1254
– – Virusmyokarditis 1192
– sinuatriale 1228
Erregungsleitungssystem, kardiales 1226
– – Kalkeinlagerung 1124
– – kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße 1170
Erregungsleitungsverzögerung, kardiale 1227
Erregungsrückbildungsstörung, kardiale 1197
Erregungsübertragung, neuromuskuläre 401
Ersatzmagen 535
Ersatzrhythmus, junktionaler 1229
Ersatzsalz, kaliumhaltiges 2006
Ersatzschläge, ventrikuläre 1229
Erschöpfung, körperliche 1034
Erschöpfungssyndrom, chronisches s. Chronic-fatigue-Syndrom
Erstickung, rote 422
Ertrinken 2154
ERV (exspiratorisches Reservevolumen) 1468f
Erwärmungstod 2034f
Erysipel 131f, 134, 1710, 1812f, 1854f
– Differentialdiagnose 107, 125, 1855
– rezidivierendes 126, 1855
– Therapie 1855
Erythem 1639
– nekretolytisches, migrierendes 647
– Pyrethroidvergiftung 2133
– strahlenbedingtes 2040
– UV-Strahlung-bedingtes 2038
Erythema
– chronicum migrans 1613, 1618f, 1627, 1823, 1947
– – – Differentialdiagnose 1855
– exsudativum multiforme 717, 1857, 1860, 1864
– – – Rezidivprophylaxe 1860
– infectiosum 1866f
– marginatum 1188f
– migrans 1193
– nodosum 1612, 1618f
– – Arthritis
– – – bei Enteropathie 1652
– – – reaktive 1664
– – mit asymmetrischer Oligoarthritis 1662
– – nach Campylobacter-Infektion 500
– – Colitis ulcerosa 619
– – nach gastrointestinaler Bypass-Operation 1663
– – Sarkoidose 1512
– – Spondylarthropathie, enteropathische 1661
– – Tuberkulose 1546
– – nach Yersinienenterokolitis 498f
Erythema-migrans-Krankheit s. Lyme-Borreliose
Erythrämie s. Polycythaemia vera rubra
Erythroblasten 845
Erythroblastenkrise 886
Erythrodermie
– Graft-versus-host-disease 951
– Scabies norvegica 1886f
Erythroleukämie 664, 849
Erythromelalgie 10f, 333, 890
– paraneoplastische 11
Erythromycin 1501, 1760
– Amöbenkolitis 1876
– Borrelien-Myokarditis 1194
– Diphtherie 1194
– Dosierung 1761
– Erysipel 1855
– Legionellenpneumonie 1527
– Motilität, antroduodenale 469
– Pneumonie, ambulant erworbene 1527
– Prophylaxe des rheumatischen Fiebers 1189
– Schwangerschaft 1526
– Wechselwirkung 1761
– unerwünschte Wirkung 1761
Erythromycin-Estolat 1526
Erythromycin-Kurzinfusion 1761
Erythropoese
– Ausreifung, überstürzte 836f
– gesteigerte 664, 846
– Hormoneinfluß 836
– Leukämie, akute, myeloische 867
Erythropoesestörung
– alkoholbedingte 713
– Crohn-Krankheit 617
Erythropoetin 864, 1289, 1900
– Effekte im Knochenmark 1409
– humanes, rekombinantes 835, 1997
– Stammzelltransplantation 946
Erythropoetinausschüttung, hypoxiebedingte 2143
Erythropoetinbildung 1409
– Schilddrüsenhormoneinfluß 835
– verminderte 1402
Erythropoetinbildungshemmung 834
Erythropoetinmangel 942
– relativer 834f, 1409
Erythropoetinsekretion, ektope 284
Erythropoetinspiegel
– Dialysepatient 1409
– multiples Myelom 926
– physiologischer 1409
– Polycythaemia vera rubra 890
Erythropoetinsubstitution 931, 1407, 1409f
Erythroxylon coca 2090
Erythrozyten
– abnorme 664
– Antikörperbeladung 839
– fragmentierte 1340
– hypochrome 1409
– kernhaltige 845
– Plasmodienrezeptoren 1871
– polychromatische 815
– radioaktiv markierte, Blutungsquellenlokalisierung 599
– ^{99m}Tc-markierte 1059, 1061
– Tränentropfenform 894
Erythrozytenabbau 661
Erythrozytenagglutination, Erregernachweis 1747
Erythrozytenaggregate 24f, 830
Erythrozytenbildungsstörung 830
Erythrozytendeformität 1299
Erythrozytenflexibilität 24f
Erythrozytenindices 815, 828f
– Anämiedifferenzierung 828, 846, 848
Erythrozytenkonzentrat 837, 942, 2159
– Filtersystem 942f
– gewaschenes 943
– leukozytenarmes 862f
– Vorbestrahlung 943
Erythrozytenlebenszeit
– Dialysepatient 1409
– verkürzte 834, 842f, 1409
Erythrozytenmasse
– Schwangerschaft 1278
– verminderte 827
Erythrozytenmorphologie 828
Erythrozytenoberflächenstrukturen, Antikörper 839
Erythrozytenresistenz
– osmotische 827
– verminderte 827, 842f
Erythrozytensubstitution 942
– bei idiopathischer Myelofibrose 895
– bei myelodysplastischem Syndrom 862ff
– bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie 858
Erythrozytentüpfelung, basophile 828, 845f, 848
Erythrozytenverlust 830
Erythrozytenvolumen, korpuskuläres, mittleres 813, 815, 828ff
– – – erniedrigtes 845
Erythrozytenzahl 813, 830
– Urin 1291
Erythrozytenzylinder 1299ff
– Nephrosklerose, sekundär maligne 1340
Erythrozytose 838, 890
– Nierenzellkarzinom 1376
Erythrozyturie
– glomeruläre 1297
– – akute 1307
– Glomerulonephritis, membranöse 1311
– Nachweis 1298f
– Nephrosklerose, benigne 1339
– nichtglomeruläre 1297
– persistierende 1306
ESBLA (extended spectrum betalactamase) 1755f
Escape-Phänomen 359
Escherichia coli 493ff
– – enterohämorrhagische 12, 494, 497
– – – Toxin 496f
– – enteroinvasive 494, 497
– – enteropathogene 493, 497
– – enterotoxische 493, 497
– – – Toxin, hitzestabiles 497
– – Harntraktinfektion 1342
– – Peritonitis, bakterielle, spontane 753
– – Serotypen, SLTs-produzierende 497
– – toxinbildende, Reisediarrhoe 1868f
– – Verwandtschaft mit Shigellen 496f
Escherichia coli colitis s. Diarrhoe durch Escherichia coli
Esmolol 1245
Esophageal ring s. Ring, ösophagealer
Esophageal varices s. Ösophagusvarizen
Esophageal web s. Web
Espundia s. Leishmaniose
Eßattacken, unkontrollierte 338
Essential thrombocythemia s. Thrombozythämie, essentielle
Eßstörung 449, 2016f
Eßverhaltensänderung 338ff
– verhaltenstherapeutisch orientierte Strategie 340
Eßverhaltensstörung 338
– Diabetikerin 310
EST (Elektronenstrahl-Tomographie) 1056
Esterase-Nachweis 819
Estersturz 736
ESWL s. Stoßwellenlithotripsie, extrakorporale
ET s. Thrombozythämie, essentielle
Etacrynsäure 405
Etambutol 1550
ETEC (enterotoxische Escherichia coli) 493, 497
Ethambutol 492f, 1550, 1765f, 1906f
– Tuberkulose 1906
– unerwünschte Wirkung 1551
Ethanol
– als Antidot 2108
– Ethylenglykolvergiftung 2123
– Methanolvergiftung 2129f
Ethanol-Infusion 2123, 2130

Ethanoloxidierendes System, mikrosomales 711f
Ethinylestradiol 256
Ethylenglycol, Antidot 2107, 2108
Ethylenglykolvergiftung 2122f
– Detoxikation, extrakorporale 2107
– Differentialdiagnose 2123
Etidronat 359, 362, 368
Etilamfetaminvergiftung 2112
Etilefrin 93
Etoposid 870, 924
– Hodgkin-Lymphom-Behandlung 936
– bei kleinzelligem Bronchialkarzinom 1567
Etozolin 384
Eulenaugenzellen 513
v.-Euler-Liljestrand-Reflex 1476f, 2143
Eunuchoidismus 218, 225
Euphorisierung
– alkoholbedingte 2077f, 2080
– Cannabis-bedingte 2088f
– Kokain-bedingte 2091
– Opiat-bedingte 2083
Eurotransplant-Zentrale 1089
EUS (endoscopic ultrasound) s. Endosonographie
Evans-Syndrom 827
E-605-Vergiftung 2112
Ewing-Sarkom, Stammzelltransplantation 947
Exanthem
– Amoxicillin-bedingtes 1864
– Ausbreitung
– – zentrifugale 1863, 1866
– – zentripetale 1863
– Blässe, periorale 1866f
– Differentialdiagnose 1864
– Drei-Tage-Fieber 1858
– Ebola-Virus-Infektion 1841
– Endokarditis 1863f
– erythematöses 1840
– nach Fieberrückgang 1862f
– Fluconazol-bedingtes 1772
– Gelbfieber 1840
– Gonokokkeninfektion 1810, 1863f
– Graft-versus-host-disease 951
– HIV-Infektion, akute 1895
– infektiöses 1863ff
– – Therapie 1865
– juckendes 1865f
– Katayama-Fieber 1878
– Kokkeninfektion 1864
– Leptospirose 1822f
– lilafarbenes 1640
– Lokalisation 1863
– Lues II 1883
– Lupus erythematodes
– – – subakuter 1634
– – – systemischer 1633
– makulo-papulo-petechiales 1825
– makulopapulöses 1618f, 1826, 1841, 1863
– – Mykoplasmenpneumonie 1524
– – Nephritis, interstitielle, akute 1349
– Masern 1865
– medikamentös bedingtes 1863f
– – – Therapie 1865
– Meningokokkeninfektion 1810, 1863f
– Mischkollagenose 1642
– Mononucleosis infectiosa 1835
– Morphologie 1863
– nichtinfektiöses, mit Fieber 1865
– papulopustulöses 1810
– parainfektiöses 1864
– petechiales 1864
– postinfektiöses 1864
– purpuriformes 1864
– pustulöses 1864
– Reiserückkehrer 1863
– Rifampicin-bedingtes 1765
– Ringelröteln 1867
– ringförmiges 1867
– Roseola infantum 1862f
– Röteln 1866
– Scharlach 1866
– Schwangerschaft 1866
– stammbetontes 1864
– Still-Krankheit 1631
– Sulfonamid-bedingtes 1764
– Toxoplasmose 1828f
– urtikarielles 1864, 1878
– Varizellen 1857, 1860
– vesikulöses 1864
– Zeckenbißfieber 1825f
– Zeitpunkt des ersten Auftretens 1863
Exanthema subitum 1858, 1862
Exercise-induced asthma s. Asthma bronchiale, anstrengungsinduziertes
Exophthalmus
– einseitiger 180, 1320
– maligner 180
– Orbitopathie, endokrine 179
Exotoxin 1808, 1812f
– pyrogenes 1813
– Streptokokken, β-hämolysierende, Gruppe A 1813
Expektorantien 1493
Expektoration, maulvolle 1502f
Expektorationsförderung, medikamentöse 1493
Expositionsabschätzung, umweltmedizinische 2029
Expositions-Wirkungs-Zusammenhang 2067
Exsikkose 376f, 385f
– beim älteren Menschen 1778, 1980f
– Diabetes mellitus 291
– Diagnostik 382
– Gastroenteritis, akute 2001
– Hyperkalzämie, chronische 408
– Ileuskrankheit 588
– Krise, hyperkalzämische 408
– Symptome 378
– Therapie 2001
– Ursache 381
– Verner-Morrison-Syndrom 646
Exspiration 1461, 2148
Exspirationsluft, Kohlendioxidkonzentration 2171
Exspirium, verlängertes 1476
Exsudat 747, 1600f
– Aszites 747
– pleurales 1597f
Exsudate, harte, retinale 304
– weiche, retinale 304
Extended spectrum betalactamase 1755f
Extended-field-Radiatio, Hodgkin-Lymphom 935
Extension, apparative 1698f
Extensorsehnenruptur 1625
External counterpulsation s. Gegenpulsation, pneumatische, externe
Extrapyramidalmotorik, Störung, neuroleptikabedingte 2108
Extrasystolen 1243
– hypokaliämiebedingte 391
– monomorphe 1243
– polymorphe 1243
– supraventrikuläre 1243
– ventrikuläre 1243
– – Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1221
– – Myokardinfarkt, akuter 1112
– – Pause, kompensatorische 1243
Extrazellulärraum 374f
– Natriumbestand 380f
Extrazellulärvolumen, Hypernatriämie 387
Extremität(en)
– kaltschweißige 1201
– obere, Schmerzsyndrom, lokales 1706
– untere
– – Deformität 413
– – Gelenkschwellung 1615
– – Ischämie bei intraaortaler Gegenpulsation 1087f
– – Schmerzausstrahlung bei radikulärem Syndrom 1696
– – Schmerzsyndrom, lokales 1706
– – Tendinose 1694f
Extremitätenarterienembolie 55
Extremitätenarterienverschluß 7
– akuter 56
Extremitätenataxie 1918
Extremitätenischämie
– kritische 27
– Noradrenalin-bedingte 2169
Extremitätenperfusion, zytostatische 1017
Extremitätensarkom, 5-Jahres-Überlebensrate, krankheitsfreie, postoperative 1012
Extremitätenschmerz, peitschenhiebartiger 55
Extremitätenvenenverschluß, foudroyanter 110f
Extremitätenverlust, arterienverschlußbedingter 56
Extremitätenwachstumsstörung 82
Extubation, Indikation 2151
Exzeßtodesrate, Influenza 1833

F

FAB-Klassifikation
– Leukämie, akute
– – – lymphatische 873
– – – myeloische 865
– myelodysplastisches Syndrom 859f
Fabry-Katarakt 333
Fabry-Krankheit 333
– Organmanifestationen 333
Fabry-Krise 333
Facial pain s. Gesichtsschmerz
Facies
– leonina 922
– mitralis 1126
Fadentest 1616f
– Gelenkpunktatuntersuchung 1616
Fadenwürmer 508
Fahrradergometertraining 1270
Fahrradergometrie 1078
– Echokardiographie 1049
– Elektrokardiographie 1041ff
Fahrzeugabgase 2047
Faktor s. auch Gerinnungsfaktor
Faktor V 973
Faktor VIII 960, 962ff
– aktivierter 968
– Halbwertszeit 962f
– Hemmkörper 964
– Immuntoleranzerzeugung 965
– Physiologie 968
Faktor VIII C 966
– – Aktivitätsminderung 966f
Faktor IX, Halbwertszeit 962f
Faktor IXa 968
Faktor X, Aktivierung 968
– – Muzin-bedingte 2162
Faktor XII 960
– Thromboseentstehung 110
Faktor-V-Gen, Punktmutation 974
Faktor-VIII-Konzentrat 964
Faktor-IX-Konzentrat 964
Faktor-V-Leiden 974
Faktor-V-Leiden-Mutation 101, 111
Faktor-V-Mangel, kogenitaler 961
Faktor-VII-Mangel, kongenitaler 961
Faktor-VIII-Mangel 961, 967
Faktor-IX-Mangel 962, 967
Faktor-X-Mangel 927
– bei Amyloidose 725
– kongenitaler 961
Faktor-XI-Mangel, kongenitaler 961
Faktor-XII-Mangel 960, 974
– homozygoter 979
Faktor-XIII-Mangel, kongenitaler 961
Faktor-VIII-Molekülkomplex, Defekt 965
Faktor-VIII-Substitution 969
– high responder 965
– low responder 965
Faktor-IX-Substitution 969
Fall-Kontroll-Studie 2066
Fallneigung
– Labyrinthausfall, akuter 1938
– im Stehen 1937
Fallot-Tetralogie 1166ff
– Auskultationsbefund 1167
– azyanotische 1167
– Hämodynamik 1167
– Korrekturoperation 1168f
– Lebenserwartung 1167
– Operationszeitpunkt 1168
– Palpationsbefund 1167
– Pulmonalstenose 1146
– Re-Operation-Indikation 1170
– Röntgenbefund 1168
– Sauerstoffsättigung 1167
– Schwangerschaft 1283
– Synkope 1243
Famciclovir 1768, 1860
– Dosierung 1766
– Hepes zoster 1861
– Indikation 1766
Familial adenomatous polyposis s. Polyposis, adenomatöse, hereditäre
Familienanalyse, genetische 1211
Familienplanung 243
Familienscreening
– hereditäre adenomatöse Polyposis 607
– Turcot-Syndrom 609
Famotidin 549
Fanconi-Anämie 851, 859
– Chromosomenanalyse 853
– Differentialdiagnose 862
– Stammzelltransplantation 947
Fanconi-Syndrom s. Debré-De-Toni-Fanconi-Syndrom
FAP s. Polyposis, adenomatöse, hereditäre
Farb-Doppler-Echokardiographie 1048
– Aortenklappeninsuffizienz 1135
– Endokarditis, infektiöse 1186
– Mitralklappeninsuffizienz 1140
Farb-Duplexsonographie 308
Färbemethoden 1742f
Farbstoff, fluoreszierender 819
Farbstoff-Bindungstest 1302
Färbung, säurefeste, modifizierte 1742
Farbwahrnehmungsstörung, digitalisglykosidbedingte 1082
Farmerlunge 1507f
Fasciola hepatica 730
Fascioliasis 762
– Therapie 1774f
Faßthorax 1497
Fasten 1971
– Blutglukosewerte 313
– Gilbert-Syndrom 665
– sozialmotiviertes 2014
Fast-Fourier-Transformation 1047
Faszienlücke 98f, 103
Fasziitis 1812f
– Definition 1854
– eosinophile 1638
– nekrotisierende 1813, 1856f
– – diabetischer Fuß 1792
– – Erregernachweis 1857
– – bei intravenösem Drogenkonsum 1794
– Therapie 1855, 1857
Faszikulationen 1946f
Fasziotomie 1856
– paratibiale 101
Fatigue-Syndrom s. auch Chronic-fatigue-Syndrom
– Hepatitis, chronische 699
Fatty liver s. Fettleber
Fatty streak 1097
Faustschlußkraft, verminderte 1704
Faustschlußprobe 17
Favismus s. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
Fazialisparese
– Borreliose 1947
– flüchtige 49
– Herpes-simplex-Virus-Typ-1-Infektion 1859
– Lyme-Borreliose 1824
^{18}F-Deoxyglukose 1059, 1062, 1562
FDG (^{18}F-Deoxyglukose) 1059,1062, 1562
Febris s. auch Fieber
– petechialis s. Fleckfieber
– undulans s. Brucellose
– uveoparotidea subchronica 1512
Fechtner-Syndrom 1362
Feedback-Mechanismus, tubulo-glomerulärer 1291ff
– – Furosemid-Wirkung 1292f
– – Mediatoren 1390
Fehlbesiedlung, bakterielle, intestinale s. Dünndarm, Überbesiedlung, bakterielle
Fehlbildung
– angeborene, strahlenbedingte 2041
– anorektale 591

Ethanoloxidierendes System, mikrosomales 711f
Ethinylestradiol 256
Ethylenglycol, Antidot 2107, 2108
Ethylenglykolvergiftung 2122f
– Detoxikation, extrakorporale 2107
– Differentialdiagnose 2123
Etidronat 359, 362, 368
Etilamfetaminvergiftung 2112
Etilefrin 93
Etoposid 870, 924
– Hodgkin-Lymphom-Behandlung 936
– bei kleinzelligem Bronchialkarzinom 1567
Etozolin 384
Eulenaugenzellen 513
v.-Euler-Liljestrand-Reflex 1476f, 2143
Eunuchoidismus 218, 225
Euphorisierung
– alkoholbedingte 2077f, 2080
– Cannabis-bedingte 2088f
– Kokain-bedingte 2091
– Opiat-bedingte 2083
Eurotransplant-Zentrale 1089
EUS (endoscopic ultrasound) s. Endosonographie
Evans-Syndrom 827
E-605-Vergiftung 2112
Ewing-Sarkom, Stammzelltransplantation 947
Exanthem
– Amoxicillin-bedingtes 1864
– Ausbreitung
– – zentrifugale 1863, 1866
– – zentripetale 1863
– Blässe, periorale 1866f
– Differentialdiagnose 1864
– Drei-Tage-Fieber 1858
– Ebola-Virus-Infektion 1841
– Endokarditis 1863f
– erythematöses 1840
– nach Fieberrückgang 1862f
– Fluconazol-bedingtes 1772
– Gelbfieber 1840
– Gonokokkeninfektion 1810, 1863f
– Graft-versus-host-disease 951
– HIV-Infektion, akute 1895
– infektiöses 1863ff
– – Therapie 1865
– juckendes 1865f
– Katayama-Fieber 1878
– Kokkeninfektion 1864
– Leptospirose 1822f
– lilafarbenes 1640
– Lokalisation 1863
– Lues II 1883
– Lupus erythematodes
– – – subakuter 1634
– – – systemischer 1633
– makulo-papulo-petechiales 1825
– makulopapulöses 1618f, 1826, 1841, 1863
– – Mykoplasmenpneumonie 1524
– – Nephritis, interstitielle, akute 1349
– Masern 1865
– medikamentös bedingtes 1863f
– – – Therapie 1865
– Meningokokkeninfektion 1810, 1863f
– Mischkollagenose 1642
– Mononucleosis infectiosa 1835
– Morphologie 1863
– nichtinfektiöses, mit Fieber 1865
– papulopustulöses 1810
– parainfektiöses 1864
– petechiales 1864
– postinfektiöses 1864
– purpuriformes 1864
– pustulöses 1864
– Reiserückkehrer 1863
– Rifampicin-bedingtes 1765
– Ringelröteln 1867
– ringförmiges 1867
– Roseola infantum 1862f
– Röteln 1866
– Scharlach 1866
– Schwangerschaft 1866
– stammbetontes 1864
– Still-Krankheit 1631
– Sulfonamid-bedingtes 1764
– Toxoplasmose 1828f
– urtikarielles 1864, 1878
– Varizellen 1857, 1860
– vesikulöses 1864
– Zeckenbißfieber 1825f
– Zeitpunkt des ersten Auftretens 1863
Exanthema subitum 1858, 1862
Exercise-induced asthma s. Asthma bronchiale, anstrengungsinduziertes
Exophthalmus
– einseitiger 180, 1320
– maligner 180
– Orbitopathie, endokrine 179
Exotoxin 1808, 1812f
– pyrogenes 1813
– Streptokokken, β-hämolysierende, Gruppe A 1813
Expektorantien 1493
Expektoration, maulvolle 1502f
Expektorationsförderung, medikamentöse 1493
Expositionsabschätzung, umweltmedizinische 2029
Expositions-Wirkungs-Zusammenhang 2067
Exsikkose 376f, 385f
– beim älteren Menschen 1778, 1980f
– Diabetes mellitus 291
– Diagnostik 382
– Gastroenteritis, akute 2001
– Hyperkalzämie, chronische 408
– Ileuskrankheit 588
– Krise, hyperkalzämische 408
– Symptome 378
– Therapie 2001
– Ursache 381
– Verner-Morrison-Syndrom 646
Exspiration 1461, 2148
Exspirationsluft, Kohlendioxidkonzentration 2171
Exspirium, verlängertes 1476
Exsudat 747, 1600f
– Aszites 747
– pleurales 1597f
Exsudate, harte, retinale 304
– weiche, retinale 304
Extended spectrum betalactamase 1755f
Extended-field-Radiatio, Hodgkin-Lymphom 935
Extension, apparative 1698f
Extensorsehnenruptur 1625
External counterpulsation s. Gegenpulsation, pneumatische, externe
Extrapyramidalmotorik, Störung, neuroleptikabedingte 2108
Extrasystolen 1243
– hypokaliämiebedingte 391
– monomorphe 1243
– polymorphe 1243
– supraventrikuläre 1243
– ventrikuläre 1243
– – Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1221
– – Myokardinfarkt, akuter 1112
– – Pause, kompensatorische 1243
Extrazellulärraum 374f
– Natriumbestand 380f
Extrazellulärvolumen, Hypernatriämie 387
Extremität(en)
– kaltschweißige 1201
– obere, Schmerzsyndrom, lokales 1706
– untere
– – Deformität 413
– – Gelenkschwellung 1615
– – Ischämie bei intraaortaler Gegenpulsation 1087f
– – Schmerzausstrahlung bei radikulärem Syndrom 1696
– – Schmerzsyndrom, lokales 1706
– – Tendinose 1694f
Extremitätenarterienembolie 55
Extremitätenarterienverschluß 7
– akuter 56
Extremitätenataxie 1918
Extremitätenischämie
– kritische 27
– Noradrenalin-bedingte 2169
Extremitätenperfusion, zytostatische 1017
Extremitätensarkom, 5-Jahres-Überlebensrate, krankheitsfreie, postoperative 1012
Extremitätenschmerz, peitschenhiebartiger 55
Extremitätenvenenverschluß, foudroyanter 110f
Extremitätenverlust, arterienverschlußbedingter 56
Extremitätenwachstumsstörung 82
Extubation, Indikation 2151
Exzeßtodesrate, Influenza 1833

F

FAB-Klassifikation
– Leukämie, akute
– – – lymphatische 873
– – – myeloische 865
– myelodysplastisches Syndrom 859f
Fabry-Katarakt 333
Fabry-Krankheit 333
– Organmanifestationen 333
Fabry-Krise 333
Facial pain s. Gesichtsschmerz
Facies
– leonina 922
– mitralis 1126
Fadentest 1616f
– Gelenkpunktatuntersuchung 1616
Fadenwürmer 508
Fahrradergometertraining 1270
Fahrradergometrie 1078
– Echokardiographie 1049
– Elektrokardiographie 1041ff
Fahrzeugabgase 2047
Faktor s. auch Gerinnungsfaktor
Faktor V 973
Faktor VIII 960, 962ff
– aktivierter 968
– Halbwertszeit 962f
– Hemmkörper 964
– Immuntoleranzerzeugung 965
– Physiologie 968
Faktor VIII C 966
– – Aktivitätsminderung 966f
Faktor IX, Halbwertszeit 962f
Faktor IXa 968
Faktor X, Aktivierung 968
– – Muzin-bedingte 2162
Faktor XII 960
– Thromboseentstehung 110
Faktor-V-Gen, Punktmutation 974
Faktor-VIII-Konzentrat 964
Faktor-IX-Konzentrat 964
Faktor-V-Leiden 974
Faktor-V-Leiden-Mutation 101, 111
Faktor-V-Mangel, kogenitaler 961
Faktor-VII-Mangel, kongenitaler 961
Faktor-VIII-Mangel 961, 967
Faktor-IX-Mangel 962, 967
Faktor-X-Mangel 927
– bei Amyloidose 725
– kongenitaler 961
Faktor-XI-Mangel, kongenitaler 961
Faktor-XII-Mangel 960, 974
– homozygoter 979
Faktor-XIII-Mangel, kongenitaler 961
Faktor-VIII-Molekülkomplex, Defekt 965
Faktor-VIII-Substitution 969
– high responder 965
– low responder 965
Faktor-IX-Substitution 969
Fall-Kontroll-Studie 2066
Fallneigung
– Labyrinthausfall, akuter 1938
– im Stehen 1937
Fallot-Tetralogie 1166ff
– Auskultationsbefund 1167
– azyanotische 1167
– Hämodynamik 1167
– Korrekturoperation 1168f
– Lebenserwartung 1167
– Operationszeitpunkt 1168
– Palpationsbefund 1167
– Pulmonalstenose 1146
– Re-Operation-Indikation 1170
– Röntgenbefund 1168
– Sauerstoffsättigung 1167
– Schwangerschaft 1283
– Synkope 1243
Famciclovir 1768, 1860
– Dosierung 1766
– Hepes zoster 1861
– Indikation 1766
Familial adenomatous polyposis s. Polyposis, adenomatöse, hereditäre
Familienanalyse, genetische 1211
Familienplanung 243
Familienscreening
– hereditäre adenomatöse Polyposis 607
– Turcot-Syndrom 609
Famotidin 549
Fanconi-Anämie 851, 859
– Chromosomenanalyse 853
– Differentialdiagnose 862
– Stammzelltransplantation 947
Fanconi-Syndrom s. Debré-De-Toni-Fanconi-Syndrom
FAP s. Polyposis, adenomatöse, hereditäre
Farb-Doppler-Echokardiographie 1048
– Aortenklappeninsuffizienz 1135
– Endokarditis, infektiöse 1186
– Mitralklappeninsuffizienz 1140
Farb-Duplexsonographie 308
Färbemethoden 1742f
Farbstoff, fluoreszierender 819
Farbstoff-Bindungstest 1302
Färbung, säurefeste, modifizierte 1742
Farbwahrnehmungsstörung, digitalisglykosidbedingte 1082
Farmerlunge 1507f
Fasciola hepatica 730
Fascioliasis 762
– Therapie 1774f
Faßthorax 1497
Fasten 1971
– Blutglukosewerte 313
– Gilbert-Syndrom 665
– sozialmotiviertes 2014
Fast-Fourier-Transformation 1047
Faszienlücke 98f, 103
Fasziitis 1812f
– Definition 1854
– eosinophile 1638
– nekrotisierende 1813, 1856f
– – diabetischer Fuß 1792
– – Erregernachweis 1857
– – bei intravenösem Drogenkonsum 1794
– Therapie 1855, 1857
Faszikulationen 1946f
Fasziotomie 1856
– paratibiale 101
Fatigue-Syndrom s. auch Chronic-fatigue-Syndrom
– Hepatitis, chronische 699
Fatty liver s. Fettleber
Fatty streak 1097
Faustschlußkraft, verminderte 1704
Faustschlußprobe 17
Favismus s. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
Fazialisparese
– Borreliose 1947
– flüchtige 49
– Herpes-simplex-Virus-Typ-1-Infektion 1859
– Lyme-Borreliose 1824
^{18}F-Deoxyglukose 1059, 1062, 1562
FDG (^{18}F-Deoxyglukose) 1059,1062, 1562
Febris s. auch Fieber
– petechialis s. Fleckfieber
– undulans s. Brucellose
– uveoparotidea subchronica 1512
Fechtner-Syndrom 1362
Feedback-Mechanismus, tubulo-glomerulärer 1291ff
– – Furosemid-Wirkung 1292f
– – Mediatoren 1390
Fehlbesiedlung, bakterielle, intestinale s. Dünndarm, Überbesiedlung, bakterielle
Fehlbildung
– angeborene, strahlenbedingte 2041
– anorektale 591

Fehler, statistischer 2028
Fehlernährung 2015
– Diagnose 1983
– Folsäuremangel 849
– krankheitsbedingte 1961
Fehlform, Wirbelsäule 1692
Fehlhaltung 1613, 1688f, 1692
– Jugendliche 1692
– kompensatorische 1692
– LWS-Syndrom 1689
– Rückenschmerzen 1688
Fehlregulation, orthostatische 89
Feigwarzen s. Condylomata acuminata
Feinmotorikstörung, alkoholbedingte 2080
Feinnadelpunktion
– Sarkom 1009
– Schilddrüse 164, 187
Feinstaub 2053
Feinstaubinhalation, berufsbedingte 1514
Feld
– magnetisches 2042
– elektrisches 2041f
– elektromagnetisches, hochfrequentes 2042f
– magnetisches 2041f
Fel-d1-Konzentration, Sensibilisierungsrisiko 2055
Feldstärke, elektrische 2041f
Felinose s. Katzenkratzkrankheit
Felty-Syndrom 1630f
Feminisierung 231f
– Hodentumor 229
– Leberzirrhose 736
– testikuläre 223, 232
Femoraliskatheter 2170
Femoralvenenthrombose 118
Femurfraktur 355
Femurkondylus, medialer, Knocheneinbruch, subchondraler 1676f
Femurkopfnekrose, Glukokortikoid-bedingte 1627
Femurverkrümmung, hirtenstabförmige 368
Fenetyllin 2092
Fenoterol 1484f
Fernembolektomie 32f
Ferritin 763, 861
Ferritinkonzentration
– im Serum 832f, 1409
– – Anämie, mikrozytäre 828
– – Anämiedifferenzierung 829
– – niedrige 857
– – Still-Krankheit 1631
– im Urin 1302
Ferse, Schmerzsyndrom, lokales 1706
Fertignahrung, industriell hergestellte 2018
Fertilisation, assistierte 226, 229, 240
Fertilität, männliche 254
Fertilitätsstörung
– chemotherapiebedingte 887
– Ursache, männliche 218
Feto-plazentare Einheit 262
α-Fetoprotein 263, 1024f
– Karzinom, hepatozelluläres 778
– Keimzelltumor 1024f
– – maligner, des Mannes 1000, 1002
– – nichtseminomatöser 229
– Leberregeneration 774
– Leberzellkarzinom 676, 779
– Seminom 1003
– Serumwerte, Schwangerschaft 265, 676, 779
Fett 1963, 1968ff
– Dickdarmkarzinogenese 2004
– Energiegehalt 1968
– Ernährung, künstliche 2019f
– Resorptionskoeffizient 1963
– respiratorischer Quotient 1964
Fettassimilation 459
Fettaufnahme 1969
– Körperreaktion 336f
Fettbelastungstest 318
Fettdepot 335
– intraabdominelles
– – Bestimmung, quantitative 318f
– – vergrößertes 316
– viszerales 335
Fetteinlagerung, vorwiegend viszerale 1100
Fettembolie 1581
Fettemulsion 2020
Fettgewebe
– mesenteriales, Crohn-Krankheit 617
– subkutanes 1405
– – Abnahme 2014
– Verteilung 334f, 337, 1987
Fettgewebsnekrose, subkutane 629
Fettkörnchenzellen 1299
Fettkörnchenzylinder 1300
Fettkörper, infrapatellarer 1710
Fettleber (s. auch Leberverfettung) 722
– alkoholische 712f, 724
– arzneimittelbedingte 718, 723
– Porphyrie, hepatische, chronische 347
– Prognose 724
– Sonographie 723
– Ursache 2005
Fettleberhepatitis 724
– alkoholische 713f
– – fulminante 713
– – Leberzirrhoseform 734
– – Sonographie 713
– arzneimittelbedingte 718
Fettleibigkeit s. Adipositas
Fettmalabsorption 573
Fettmalassimilation 570f
Fettmaldigestion 459
Fettnekrose, Kalziumablagerung 403
Fettoxidation 1965
Fettreduktion bei Steatorrhoe 2007
Fettresorption 564
Fettresorptionsreduktion, medikamentöse 341
Fettresorptionsstörung 571
Fettsäuren 289, 1968, 1970f
– einfach ungesättigte 1990f
– Einfluß auf die Cholesterinkonzentration im Plasma 1990
– Ernährung, künstliche 2020
– essentielle 1963, 1965, 1968, 1971, 2007
– – bei Fettrestriktion 2007
– – Mangel 1971
– freie 336, 566, 1968
– – erhöhte 317
– gesättigte 1971
– – Dickdarmkarzinom 2004
– – Hypercholesterinämie 1988f
– – langkettige 1968
– – – cholesterinanhebender Effekt 1990
– – – Zufuhrminderung 1989
– ^{123}J-markierte 1059, 1061
– kurzkettige 564, 566
– – flüchtige 566
– langkettige 2002
– mehrfach ungesättigte 1971, 1988f
– – cholesterinsenkender Effekt 1990
– – Einfluß auf die Plasmatriglyzeridkonzentration 1990
– – bei Mukoviszidose 1499
– mittelkettige 564, 1971, 2002f
– – bei exsudativer Gastroenteropathie 582
– in Nahrungsfetten 1970
– Neubildung aus Glukose 1965
– ungesättigte 1971
ω-3-Fettsäuren 1630, 1962f, 1971, 2004f
– antientzündliche Potenz 2002
– Polyarthritis, chronische 2008
ω-6-Fettsäuren, mehrfach ungesättigte 2004f
Fettsäurenmalabsorption 570f
Fettsäurenstoffwechsel 1971
– myokardialer 1062
Fettsäureoxidation, vorwiegende, respiratorischer Quotient 1471
Fettsäureszintigraphie, myokardiale 1061
Fettstoffwechsel s. Lipidstoffwechsel
Fettstuhl 568
Fettsucht s. Adipositas
Fettverteilung 334f, 337, 1987
Fettzellhyperplasie 335
Fettzellhypertrophie 335
Fettzufuhr
– Diabetes mellitus 1992
– Hypercholesterinämie 1988f
– Hypertonie, arterielle 1993
– Körpergewichtsreduktion 339
– Mukoviszidose 1499
– Regeln 1989
Feuchtwarzen s. Condylomata acuminata
FEV_1 s. Einsekundenkazität
FEV_1-FVC-Quotient 1491
FFP (fresh frozen plasma) s. Frischplasma, gefrorenes
Fiberbronchoskopie 941
Fibrat 320, 323, 327
– unerwünschte Wirkung 327
Fibrinablagerung, intravasale 972
Fibrinbildung, intravasale 978f
Fibrinmonomere 972, 2162
Fibrinogen 318, 961
– abnormales 979
Fibrinogendefekt 975
Fibrinogenmangel, kongenitaler 960
Fibrinogensenkung 40
Fibrinogenspaltprodukte 978f, 2162
Fibrinogenspiegel 318
– atherogenes Risiko 1100
Fibrinolyse 5, 11, 972, 977
– Aktivierung 977ff, 988
– gesteigerte s. Hyperfibrinolyse
– Hemmung 978f
– Inhibitor 977ff
– intrapleurale 1540
– Kontaktfaktor 977
– bei Pleuraerguß 1600
– therapeutische s. Thrombolyse
– verminderte 111, 975, 979
Fibrinolyseantagonist 978f
Fibrinolyseparameter, metabolisches Syndrom 318
Fibrinolysestörung 970, 979
– metabolisches Syndrom 316
Fibrinolysetherapie s. Thrombolyse
Fibrinolytika 24f, 977, 979ff, 1115
– fibrinspezifische 977
– der 3. Generation 979
– nichtfibrinspezifische 977
Fibrinopeptid 972
Fibrin-Pleurodese 1601
Fibrin(ogen)-Spaltprodukte 978f, 2162
Fibrinspaltung 978f
Fibrinthrombus 971
Fibroblastenaktivierung 1348
Fibroblastenwachstumsfaktor 148
Fibroelastom, papilläres, kardiales 1254
Fibrogenese 673
Fibro-Lipomatose, interstitielle, myokardiale 1221
Fibrom
– kardiales 1253
– renales, Differentialdiagnose 1376
Fibromatose, mesenteriale 607
Fibromyalgia syndrome s. Fibromyalgie-Syndrom
Fibromyalgie-Syndrom, generalisiertes 1702ff
– – ACR-Diagnosekriterien 1703
– – Begleitsymptome 1702f
– – Differentialdiagnose 1645, 1704
– – Geschlechtsverhältnis 1703
– – Prognose 1705
– – Schmerzlokalisationen 1703
Fibronektindepots, glomeruläre 1316
Fibronektin-Glomerulonephritis 1316
Fibrosarkom, kardiales 1254
Fibrose
– dermale 132
– mediastinale 1540f
– periportale 805
– retroperitoneale 656, 1541, 1691
– strahlenbedingte 2040
– zystische s. Mukoviszidose
Fibröse Dysplasie 371f
– – monostotische 371
– – polyostotische 371
– – – unilaterale 371
Fibrosierung
– tubulo-interstitielle 1338
– zwiebelschalenähnliche, periglomeruläre 1348
Fibrositis s. Weichteilrheumatismus
Fibrous dysplasia s. Fibröse Dysplasie
Ficksches Gesetz 1463
Fieber s. auch Febris
– AIDS 1897
– Alveolarproteinose 1509
– Alveolitis, exogen-allergische 1507
– Amöbenkolitis 1874f
– Amöben-Leberabszeß 1875
– bei Amphotericin-B-Infusion 1771
– unter Antibiose 1187
– antibiotikaresistentes 506
– Bakteriämie 1742
– beatmeter Patient 1532
– Bewußtseinsstörung, akute 2163
– Brucellose 1821
– Campylobacter-Infektion 500
– Candidiasis, disseminierte, chronische 1782
– chronisches 1821
– Churg-Strauss-Syndrom 1323, 1650f
– Denguefieber 1840
– Dermatomyositis 1639
– bei Diabetes mellitus 1791
– Divertikulitis 598
– Dysenterie 496
– Endokarditis, infektiöse 1034, 1183
– Energiebedarf 1983
– Enzephalitis 1848
– Erkältungskrankheit, virale 1830
– Erysipel 1855
– Exanthem, nichtinfektiöses 1865
– nach Gefäßprothesenimplantation 1800f
– Gelbfieber 1840
– Gichtanfall 1680f
– hämorrhagisches 1769
– Henoch-Schoenlein-Purpura 1651
– nach Herzklappenersatz, Differentialdiagnose 1798f
– Hirnabszeß 1851
– Influenza 1833
– intermittierendes 1631
– Katayama-Fieber 1878
– Leishmaniose, viszerale 1877
– Leptospirose 1822
– Lymphom 486
– Malaria 1871f
– Masern 1865
– Meningitis, bakterielle 1845
– – tuberkulöse 1847
– Meningokokkenmeningitis 1846f
– Mononucleosis infectiosa 1835f
– Myokardinfarkt, akuter 1109
– Nephritis, interstitielle, akute 1349
– bei Neutrozytopenie s. Neutrozytopenie, febrile
– Nierenzellkarzinom 1375f
– Perikarditis, akute 1197
– Peritonealkatheterinfektion 1804
– Peritonitis 654
– Pneumonie 1522
– Polyangiitis, mikroskopische 1321
– Polyarteriitis nodosa 1649
– Prostatitis 1386
– Prothesenendokarditis 1798
– Pyelonephritis 1344
– Q-Fieber, chronisches 1826f
– Reiserückkehrer 1868
– – Brucellose 1821
– – Denguefieber 1840f
– – Differentialdiagnose 1868
– – Leptospirose 1822
– – Typhus 1818
– remittierendes 731, 1183
– rheumatisches s. Rheumatisches Fieber
– Roseola infantum 1862f
– Röteln 1866
– Sarkoidose 1512
– Scharlach 1866f
– Schock
– – hypovolämischer 2158
– – septischer 2160
– Sepsis 1808
– nach Splenektomie 1786
– bei stationär behandeltem Patienten 1531
– Still-Krankheit 1631
– systemisches inflammatorisches Syndrom 1807, 2159

– T-Zell-Lymphom, Enteropathie-assoziiertes 489
– uncharakteristisches 1830
– – Differentialdiagnose 1834
– undulierendes 727, 1821
– unklarer Genese
– – – Behandlung 941
– – – bei Hyperkortizismus 1784
– – – bei Neutrozytopenie 1781f
– Vancomycin-bedingtes 1763
– Vaskulitis, systemische 1646f
– Wasserverlust 386
– Wegener-Granulomatose 1320, 1650
– Zeckenbißfieber 1826
– Zoonose, virale 1839
– Zytomeglaie-Virus-Infektion 1838
Fieberblasen 1859, 1862f
Fiebergefühl 852
Fieberkrämpfe 1862f
Filariose 131, 135, 1879
– kutane 1774f
– lymphatische 1879
– Therapie 1774f
Filgrastim 939
Filmbildende Substanz 536, 548
Filterload 1292f
Filtration, glomeruläre
– – ANP-Einfluß 377
– – Regulation 377
Filtrationsdruck, glomerulärer 1290f
– – erhöhter 304f
Filtrationsfraktion, glomeruläre 1291f
Filtrationsrate, glomeruläre s. Glomeruläre Filtrationsrate
Filzläuse 1887
Fingergelenkkontraktur 1638
Finger-Handgelenk-Arthrose 1673
Fingerherpes 1859
Fingerhutvergiftung 2121
Fingerischämie
– paroxysmale 84, 86
– Thrombangiitis obliterans 65
Fingerkuppennekrose 65
Fingernageldystrophie 611, 1365
Fingernägel-Wachstumsstörung 272
Fingernekrose, arterienverschlußbedingte 56
Fingerpolyarthrose 1627, 1668, 1673ff
– aktivierte, Differentialdiagnose 1681
– Differentialdiagnose 1660, 1674, 1681, 1684
– Gelenkbefallsmuster 1612
– Geschlechtsverteilung 1612, 1673
– Manifestationsalter 1612
– Röntgenuntersuchung 1674f
– Therapie 1671, 1675
Fingerpuls 1165
Fingerschwellung, diffuse, Mischkollagenose 1641
Fingertremor 174
Finkelstein-Test 1706f
Finnen 727
First-Pass-Untersuchung, Radionuklidventrikulographie 1061
Fisch
– Organochlorverbindungen 2044f
– schwermetallbelasteter 2044f
Fischaugenkrankheit 331
Fischbandwurmbefall 509
Fischer-Verband 126
Fischöl 320, 1309
Fischölkapseln 1989
Fischwirbel 356f
FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) 820, 1748
Fissur 617f
– kortikale 367
Fistel
– anorektale 595
– aortokavale 79
– arterio-portovenöse 674
– arteriovenöse 16, 78ff, 2142
– – angeborene 79
– – chirurgische Maßnahmen 32f
– – Diagnostik 80
– – direkte 79
– – zur Hämodialyse 1421
– – iatrogenene 79
– – indirekte 79
– – Shuntvolumenreduktion 80f
– – spontane 79
– – traumatische 79
– – tumoröse 79
– bronchopleurale 1539, 1597
– divertikulotracheale 516
– entero-enterale 617
– enterokutane 2003
– gastrointestinale, Kaliumverlust 390
– Gefäßprothesen-enterische 1801
– kolovaginale 598
– kolovesikale 598
– ösophagopulmonale 526f
– ösophagotracheale 526f, 2155
– perianale 617
Fistelbildung
– Crohn-Krankheit 617
– nach Gefäßprothesenimplantation 1800f
Fisteln, arteriovenöse, multiple 79
Fistulogramm 1421
Fitneß, allgemeine 1694f, 1697
– – im Alter 1700
FK 506 1091
Flachrücken 1692
Flankenschmerz
– Nephritis, interstitielle, akute 1349
– Nierenarterienembolie 1335
– Nierenvenenthrombose 1337
– Nierenzellkarzinom 1375
– Pyelonephritis 1344
– retroperitoneale Fibrose 656
Flankentumor, tastbarer 1375
Flapping-Tremor 744, 1414
Flashback 2089, 2093f, 2129
Flatterwellen 1237
Flatulenz 566
Flavivirus 694, 698, 1729
Flavonoide 128
Flecainid 1245
Fleckfieber 1825
– Differentialdiagnose 1842
– endemisches 1825
– epidemisches 1825
– japanisches 1825
– murines 1825
Fleckschatten, pulmonale, Differentialdiagnose 1549
Fleisch, Eiweißgehalt 1966
Fleischaversion 2009
Fleischkonsum, Dickdarmkarzinogenese 2004
Fleroxacin 1759
Flexionskontraktur 1638
Fliegenpilz 2094
Fliegenpilzvergiftung 2123
Flimmerarrhythmie, Embolierisiko 53
Flimmerskotom 1929
Floppy-mitral-valve-Syndrom s. Mitralklappenprolaps-Syndrom
Flora
– körpereigene, Infektion bei Neutrozytopenie 1780f
– oropharyngeale 1517
Flucloxacillin 24f, 1501, 1754f
– Arthritis, septische 1717
– Gelenkprothese, infizierte 1806
Fluconazol 491, 1535, 1770ff, 1783, 1815ff, 1908f
– Arzneimittelinteraktion 1772
– Candidainfektion 1538, 1886f
– Dosierung 1772
– Fieber unklarer Genese 941
– Indikation 1770
– Prophylaxe
– – bei Immunsuppression 939
– – bei intensiver Chemotherapie 938
– unerwünschte Wirkung 1770, 1772
Flucytosin 1770f, 1815ff
– Pilzpneumonie 1538
– unerwünschte Wirkung 1770
Flucytosin-Amphotericin-B-Kombination 1770, 1816
Fludarabin-Monophosphat, CLL-Therapie 924
Fludrocortison 195, 205
– autonome Dysregulation 216
Flugreise, Hypoxie 2038f
Flugzeugkabinendruck 2038f
Fluid lung 379
– – Niereninsuffizienz, akute 1391
– – chronische 1404
Flumazenil 2107, 2108, 2145
Flunarizin 1931
Flunisolid
– Asthmatherapie 1483, 1485
– Tagesdosis 1485
Fluor vaginalis
– – Candidiasis 1886
– – sexuell übertragbare Krankheit 1881
– – Trichomoniasis 1885
Fluorcytosin 506
Fluorescein-Dilaurat 459
Fluoreszenzangiographie, retinale 304
Fluoreszenz-Bandenfärbung 824
Fluoreszenz-Immunzytologie, mikroskopische 819
Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung 820, 1748
Fluoreszenzmethode, Bronchialkarzinom-Früherkennung 1566
Fluoreszenzmikrolymphangiographie 133
Fluoreszenzmikroskopie 1742
Fluoreszenz-Treponema-Antibody-Absorptions-Test 1883
9-α-Fluorhydrocortison 93
Fluorid 359f, 1995
– Osteoporose 359, 362
– Überdosierungszeichen 360
Fluoride 350
Fluoridintoxikation des Skelettes 371
Fluoridose 360
Fluoridsupplementierung 1996
Fluorierung, Trinkwasser 2044
Fluorochinolone 1751, 1759f
– Arzneimittelinteraktion 1760
– Erregerspektrum 1759
– Implantat-assoziierte Infektion 1797
– Indikation 1759
– orale 939
– Resistenzprobleme 1760
– Salmonella-typhi-Dauerausscheider 1819
– Typhus 1818f
– unerwünschte Wirkung 1760
5-Fluorourazil 638
Fluoxetin-Methadon-Wechselwirkung 2087
Flupirtin 1951f
Flush 211, 643, 1557
– alkoholausgelöster 651
– Diagnose 651
– Dünndarmtumor, neuroendokriner 651
– Karzinoid-Syndrom 649
– LSD-bedingter 2094
– maligner 651
– Nikotinsäure-bedingter 327
– Schock, anaphylaktischer 2158
– VIPom 646
Flush-Syndrom 283
Fluspirilenvergiftung 2130
Flußblindheit 1880
Flußdichte, magnetische 2041f
Flußgeschwindigkeit, exspiratorische
– – maximale 2171
– – Mukoviszidose 1498
Flüssigkeit, intraabdominelle, freie 451
Flüssigkeitsausscheidung, verminderte 378f
Flüssigkeitsaustausch, transpleuraler 1598
Flüssigkeitsbeatmung, partielle 2153
Flüssigkeitsbedarf 2159
Flüssigkeitsbilanz, gastrointestinale 562
Flüssigkeitsbilanzierung bei akuter Niereninsuffizienz 1392
Flüssigkeitsentzug
– maschineller 1086
– Peritonealdialyse 1426
Flüssigkeitskompartiment 375
– drittes 378
Flüssigkeitsmangel 378
Flüssigkeitsrestriktion
– bei Herzinsuffizienz 1079, 1083
– bei inadäquater ADH-Sekretion 381, 385
Flüssigkeitsspiegel, mediastinaler 462
Flüssigkeitsverlust 385
– Cholera 499
– Diarrhoe 446
– Hypokaliämie 390
– Kapillariasis 509
– Salmonellengastroenteritis 495
– Ursache 378f
Flüssigkeitsverschiebung
– extrazellulär-intrazelluläre 376f
– intrazellulär-extrazelluläre 376f
Flüssigkeitszufuhr
– bei akuter Niereninsuffizienz 1395
– bei akuter Pankreatitis 630
– bei Cholera 499
– bei Diarrhoe 497
– Ernährung, künstliche 2020
– exzessive 379
– bei Hyperkalzämie 409
– intravenöse 2158, 2167
– Leistungssport 1981
– bei Oligo-Anurie 1392
– orale 378f, 387
– bei septischem Schock 2161
– bei Urolithiasis 1994
Flüssignahrung
– chemisch definierte 2018
– nährstoffdefinierte 2018
– Reflux 2018
Flußreserve, koronare s. Koronarreserve
Fluß-Volumen-Kurve, Asthma bronchiale 1481
Flußwasser
– Organochlorverbindungen 2044
– Schwermetallbelastung 2044
Flutamid 1386
Fluticason 1483, 1485
Fluticason-Salmeterol-Kombination 1485
Flutter 1500
Fluvoxamin-Methadon-Wechselwirkung 2087
FMS-Mutation 859
FNH s. Hyperplasie, nodale, fokale, der Leber
Focal segmental glomerulosclerosis s. Glomerulosklerose, fokal-segmentale
Foetor
– alcoholicus 2111
– ex ore, Candidiasis 1907
– hepaticus 676, 744, 773
– uraemicus 1413
Fogarty-Katheter 32f, 56
Folinsäure 1904
Follikelstimulierendes Hormon 141, 245
Follikulitis 1855
Follikulogenese, eingeschränkte 246
Follikulometrie, ultrasonographische 246, 255
Fölling-Krankheit 343
Folsäure 846ff, 1974, 2015
– bei Mathotrexat-Therapie 1630f
– physiologische Bedeutung 1974
– Reservekapazität 2015
– Sprue, tropische 580
Folsäureantagonisten 849, 942f
Folsäuremalabsorption 573
Folsäuremangel 827, 1962, 1974
– Alkoholkrankheit 2006
– Differentialdiagnose 942
– nach Gastrektomie 537
– Knochenmarkbefund 830
– Mangelernährung 1984
– Schwangerschaft 2015
– Ursache 849
Folsäurespeicher 849
Folsäurespiegel im Serum 849, 861
Folsäurestoffwechsel 847
– Enzymdeffekt 849
Folsäuresubstitution 849
– bei Leberzirrhose 739
Folsäuresupplementierung, perikonzeptionelle 2015
Folsäuresynthesehemmer 1764f
Fong-Syndrom 1359, 1365
Food allergy s. Enteropathie, allergische
Food-frequency-Methode 1985
Foods for specified health use 1962f
Foramen ovale, offenes 54, 1147, 1259
Foramen-Monroi-Blockade 1920
Formaldehyd 2051f, 2057, 2129
– Grenzwerte 2064

– Innenraumbelastung 2052
– Luftbelastung 2052
– MAK-Wert 2052
– Vorkommen 2051
– Zigarettenrauch 2058
Formaldehydexposition 2052
Formestan 996
Formiat 2129
Formiminoglutaminsäure-Ausscheidung im Urin 849
Formoterol 1483, 1485
Formuladiät 339f, 1963, 1987, 2003
Formulanahrung, hypoallergene 2013
Forrest-Klassifikation
– Blutungsquelle im oberen Gastrointestinaltrakt 445
– Ulkusblutung 552
Forward failure s. Vorwärtsversagen
Foscarnet 492, 1767ff, 1860, 1909ff
– CMV-Infektion, intestinale 513
– Dosierung 1766, 1769
– Indikation 1766, 1769
– unerwünschte Wirkung 1769
– Zytomegalievirus-Infektion 1789, 1837, 1839
Foscarnet-Zidovudin-Kombination 1768
Fossa jugularis, Schwirren 1126, 1133
Fotosensitivität 1632
– goldtherapiebedingte 1653, 1660
– Lupus erythematodes, systemischer 1633f
Fourier-Transformation 1057
Fournier-Gangrän 1857
Fractional flow reserve 1101
Fragmentozyten 12f, 828, 840f, 1442
Fraktion, attributable 2066
Fraktur 354f, 1619
– fibröse Dysplasie 371
– Hyperparathyreoidismus 271
– multiples Myelom 925
– Osteogenesis imperfecta 368
– osteoporosebedingte 355, 361
– Osteosarkom 1012
– Paget-Krankheit 367
– pathologische 354, 1619
– rezidivierende 368
Frakturanamnese 355
Frakturanfälligkeit 350
Framingham-Studie 1070, 1076, 1096, 1467
Francisella tularensis 1869
Frank-Starling-Mechanismus 1071, 1073f
Frau-zu-Mann-Transsexualität 236
FRC s. Residualkapazität, funktionelle
Freihandpunktion, sonographisch kontrollierte 450
Fremdkörper
– Infektion 1751, 1797ff, 1804, 1812f
– orthopädischer 1804
Fremdkörperaspiration 2154ff
– Differentialdiagnose 2156
– Röntgenbefund 2155
– Therapie 2156
Fremdkörperentfernung, bronchoskopische 2156
Fremdkörpergefühl, Ösophagusdivertikel 516
Fremdspender 945
Fremdstoff
– lipophiler, Biotransformation 716
– toxischer s. Giftstoff
Fremdstoffakkumulation, hepatische 716
Fremdstoffexklusion 479
Fremdstoffneutralisierung 479
Frémissement mitrale 1137
Frequenzshift, pw-Doppler-Echokardiographie 1047
Frequenzspektrumanalyse 18f
Fresh frozen plasma s. Frischplasma, gefrorenes
Freßsucht s. Bulimie
Friedewald-Formel 322
Friedreich-Ataxie, Ateminsuffizienz 1601
Frischplasma, gefrorenes 943, 2159
– – bei disseminierter intravasaler Gerinnung 2163
Frontalhirn 2073
Frontkeil, osteolytischer 367
Front-loaded-t-PA 1116
Frosch-Zeichen 1235
Frostbeule 2035
Frostschutzmittelvergiftung 2122
Frozen shoulder s. Periarthropathia humeroscapularis ankylosans
Fruchttod, intrauteriner, drohender 265
Fruchtwasserembolie 1581
Frühdumping 536, 2000
Frü eburt, wiederholte 1636f
Frühkarzinom, gastrales s. Magenfrühkarzinom
Frühmobilisation 121, 1268
Frührehabilitation, kardiologische 1268
Frühsommer-Meningoenzephalitis 1729, 1823, 1848f
– Differentialdiagnose 1849
– Endemiegebiete 1729, 1843, 1848
– Immunisierung
– – aktive 1849
– – passive 1729
Frühsyndrom, postthrombotisches 122
Frühsyphilis 1882f
Fruktose 1968
Fruktoseinfusion bei akuter intermittierender Porphyrie 349
Fruktoseintoleranz, hereditäre 311, 315
– – Differentialdiagnose 738
Frustrationstoleranz 2074
FSGS s. Glomerulosklerose, fokal-segmentale
FSH (follikelstimulierendes Hormon) 141, 245
FSME s. Frühsommer-Meningoenzephalitis
fT3 (freies Trijodthyronin) 159, 161
fT4 (freies Thyroxin) 159, 161, 170, 173
FTA-abs (Fluoreszenz-Treponema-Antibody-Absorptions-Test) 1883
Führungskatheter, Koronarangioplastie, perkutane, transluminale 1120
Füllungsbehinderung, kardiale, akute 1084
Füllungsdruck, enddiastolischer s. Vorlast
Füllungsgeräusch, diastolisches 1135
Functional dyspepsia s. Dyspepsie, funktionelle
Functional Foods 1962f
Fundoplicatio nach Nissen 523
Fundoskopie 1446
Fundus
– hypertonicus 1339
– paraproteinaemicus 923
Fundusdrüsenhyperplasien, nichtadenomatöse 607
Fundusphotographie 304
Fundusvarizen 518
Fungal myocarditis s. Myokarditis bei Pilzerkrankung
Fungämie 1807, 1816
– katheterbedingte 1734
Fungistatika 1770, 1817
Funktionell-dynamische Störung 1692
Funktionsdiagnostik
– endokrinologische 197, 201
– gastrointestinale 458
Funktionsfähigkeit
– eingeschränkte 1613
– physische, Messung 1614
Funktionslymphszintigraphie 133
Funktionsstörung
– linksventrikuläre
– – diastolische 1213
– – Herztod, plötzlicher 1241
– neuromuskuläre 1688
Funktionsszintigraphie
– hepatobiliäre 794f
– nephrologische 1303
FUO s. Fieber unklarer Genese
Furosemid 146f, 384, 985, 1291f
– Dosierung 1081, 1086
– bei forcierter Diurese 2106f
– bei Hyperkaliämie 396
– bei Hyperkalzämie 409
– bei hyperkalzämischer Krise 409
– Hypokalzämie 405
– Niereninsuffizienz, akute 1393
– Wirkung
– – am Nephron 1294
– – nephroprotektive 1292, 1393
Furunkel 1812, 1854f
Furunkulose, rezidivierende 1855
Fusidinsäure 1763f
– Bioverfügbarkeit 1764
Fusidinsäure-Prophylaxe, neurochirurgische 1764
Fusobacterium-Infektion 1762f
Fuß
– angiopathischer 60, 62
– diabetischer 58, 308f
– – Amputation 58, 1792
– – Diagnostik 309
– – Gespräch mit dem Patienten 63
– – infizierter 1791f
– – Klassifikation 308
– – Pathogenese 58
– – Prävention 62
– – Therapie 309
– neuropathischer 60, 62
– Röntgenuntersuchung 1617f, 1625, 1659
– Schmerzsyndrom, lokales 1706
– Valgusfehlstellung 1627
Fußdeformität, Adipositas 337
Fußgelenke, Arthritis, rheumatoide 1627
Fußheberschwäche 1696
Fußpflege bei Diabetes mellitus 63
Fußphlegmone 61
Fußpilz, Unterschenkelerysipel 1855
Fußrandulzeration 60
Fußrückenulzeration 60
Fußsohlenbrennen 1711
Fußsohlendruckschmerz 99
Fußsohlenschmerz 38, 113
Fußwurzelankylose, knöcherne 1625
FVL-Mutation 974f

G

GABA (γ-Aminobuttersäure) 744, 2078
GABA-A-Benzodiazepinrezeptor-Chloridionenkanal-Komplex 2081
GABA-A-Rezeptoren
– Alkoholwirkung 2078
– Benzodiazepinwirkung 2081
Gaenslen-Zeichen 1624
Galaktorrhoe 146f, 249
– Hyperprolaktinämie 151
– MEN-I-Syndrom 276
– Prolaktinom 150
Galaktosämie 311
Galaktose-Eliminationskapazität 678
Galaktose-Toleranztest 678, 736
α-Galaktosidase, lysosomale, Aktivitätsmangel 333
Galaktosylsulfatidakkumulation 333
Gallbladder tumor s. Gallenblasentumor
Galle 665ff, 791f
– Cholesterinkonzentration 792
– duktuläre 667
– farblose 665
– Kalziumkonzentration 792
– kanalikuläre 667
– Natriumkonzentration 380
– Proteingehalt 792
– übersättigte 791
Galleabflußbehinderung 802f
– chronische 791
Galleableitung, perkutane, transhepatische s. Cholangiodrainage, perkutane, transhepatische
Galleausscheidungsstörung s. Cholestase
Gallebildung 667
Gallebildungstörung 666
Gallebrechdurchfall s. Cholera
Galledrainage (s. auch Cholangiodrainage) 671
Gallefluß 667
Gallenblase
– Funktionsfähigkeitsprüfung 796
– kranke, Steinbildung 793
– Leeraufnahme 796
– Leertomographie 794f
– Motilitätsstörung 793
– Pankreasgewebe, ektopes 624f
– tastbare 786
Gallenblasenempyem 796
Gallenblasenentleerung 667
Gallenblasenerkrankung 791, 794f
Gallenblasenfunktion 667
Gallenblasengangrän 796
Gallenblasenhydrops 802
Gallenblasenkarzinom 802, 806f
Gallenblasenkontraktion 565
Gallenblasenpolyp 806
Gallenblasenstein, Sonographie 794f
Gallenblasentumor 806f
Gallenblasenwand, ödematös verdickte 801
Gallenerkrankung
– Ernährung 2006
– Lipidstoffwechselstörung 330
Gallenfarbstoffe im Urin 1298f
Gallenflüssigkeit, lithogener Index 2007
Gallengang
– Ascaris lumbricoides 508
– Fehlentwicklung 762
– Stenteinlage, retrograd-endoskopische 807
Gallengangatresie 768
Gallengangdrainage, endoskopische 803
Gallengangdyskinesie 804
Gallengänge
– erweiterte 799
– interlobuläre 660f
– terminale 660f
Gallengangkarzinom 760, 786, 806f
– Behandlung 807
– Lebertransplantation 783
Gallengangobstruktion 669
– Leberegel 730
Gallengangstein (s. auch Choledocholithiasis) 668, 799
– Extraktion, endoskopische 628, 631, 800
– primärer 799
– sekundärer 799
– Sonographie 794
– Therapie 760
Gallengangstenose, Dilatation 805f
Gallengangstriktur 760
Gallengangsystem
– cholangiographisch nicht darstellbares 666
– Mikrosporidiennachweis bei AIDS 512
Gallengangverschluß 757
Gallengangzellen 668
Gallenkanalikuli 659
Gallenkolik 791, 797
Gallensäuren 564, 666, 1969
– atypische 670
– Bindung, intrazelluläre 668
– ^{13}C-markierte 460
– konjugierte 564, 569
– Kreislauf, enterohepatischer 564, 569, 1969
– Reflux, duodenogastraler 547
– sekundäre 2004
– im Stuhl 574
Gallensäurenabsorptionstörung 569
Gallensäurenausscheidung 570, 667
Gallensäurendekonjugation 566
Gallensäurenhyposekretion 792
Gallensäurenkonzentration im Serum 666
– – erhöhte 670
Gallensäurenmalabsorption 460
– Diarrhoe 570
Gallensäurenmangel 569f
Gallensäurenpool 569, 667
Gallensäurenproduktionsteigerung 327
Gallensäurenresorption, Reduzierung 327
Gallensäurenrückresorption 566
– nach Ileumresektion 576
Gallensäurensekretion 792
– kanalikuläre 668
– gestörte 736
Gallensäurenstoffwechsel 570
– Leberzirrhose 736
Gallensäurensynthese, reduzierte 735f
Gallensäurentransport, hepatischer 668
Gallensäurentransporter, ATP-abhängiger 668
Gallensäurenverlust, enteraler 570
Gallenstein
– Pankreatitis, akute 625

– Innenraumbelastung 2052
– Luftbelastung 2052
– MAK-Wert 2052
– Vorkommen 2051
– Zigarettenrauch 2058
Formaldehydexposition 2052
Formestan 996
Formiat 2129
Formiminoglutaminsäure-Ausscheidung im Urin 849
Formoterol 1483, 1485
Formuladiät 339f, 1963, 1987, 2003
Formulanahrung, hypoallergene 2013
Forrest-Klassifikation
– Blutungsquelle im oberen Gastrointestinaltrakt 445
– Ulkusblutung 552
Forward failure s. Vorwärtsversagen
Foscarnet 492, 1767ff, 1860, 1909ff
– CMV-Infektion, intestinale 513
– Dosierung 1766, 1769
– Indikation 1766, 1769
– unerwünschte Wirkung 1769
– Zytomegalievirus-Infektion 1789, 1837, 1839
Foscarnet-Zidovudin-Kombination 1768
Fossa jugularis, Schwirren 1126, 1133
Fotosensitivität 1632
– goldtherapiebedingte 1653, 1660
– Lupus erythematodes, systemischer 1633f
Fourier-Transformation 1057
Fournier-Gangrän 1857
Fractional flow reserve 1101
Fragmentozyten 12f, 828, 840f, 1442
Fraktion, attributable 2066
Fraktur 354f, 1619
– fibröse Dysplasie 371
– Hyperparathyreoidismus 271
– multiples Myelom 925
– Osteogenesis imperfecta 368
– osteoporosebedingte 355, 361
– Osteosarkom 1012
– Paget-Krankheit 367
– pathologische 354, 1619
– rezidivierende 368
Frakturanamnese 355
Frakturanfälligkeit 350
Framingham-Studie 1070, 1076, 1096, 1467
Francisella tularensis 1869
Frank-Starling-Mechanismus 1071, 1073f
Frau-zu-Mann-Transsexualität 236
FRC s. Residualkapazität, funktionelle
Freihandpunktion, sonographisch kontrollierte 450
Fremdkörper
– Infektion 1751, 1797ff, 1804, 1812f
– orthopädischer 1804
Fremdkörperaspiration 2154ff
– Differentialdiagnose 2156
– Röntgenbefund 2155
– Therapie 2156
Fremdkörperentfernung, bronchoskopische 2156
Fremdkörpergefühl, Ösophagusdivertikel 516
Fremdspender 945
Fremdstoff
– lipophiler, Biotransformation 716
– toxischer s. Giftstoff
Fremdstoffakkumulation, hepatische 716
Fremdstoffexklusion 479
Fremdstoffneutralisierung 479
Frémissement mitrale 1137
Frequenzshift, pw-Doppler-Echokardiographie 1047
Frequenzspektrumanalyse 18f
Fresh frozen plasma s. Frischplasma, gefrorenes
Freßsucht s. Bulimie
Friedewald-Formel 322
Friedreich-Ataxie, Ateminsuffizienz 1601
Frischplasma, gefrorenes 943, 2159
– – bei disseminierter intravasaler Gerinnung 2163
Frontalhirn 2073
Frontkeil, osteolytischer 367
Front-loaded-t-PA 1116
Frosch-Zeichen 1235
Frostbeule 2035
Frostschutzmittelvergiftung 2122
Frozen shoulder s. Periarthropathia humeroscapularis ankylosans
Fruchttod, intrauteriner, drohender 265
Fruchtwasserembolie 1581
Frühdumping 536, 2000
Frü eburt, wiederholte 1636f
Frühkarzinom, gastrales s. Magenfrühkarzinom
Frühmobilisation 121, 1268
Frührehabilitation, kardiologische 1268
Frühsommer-Meningoenzephalitis 1729, 1823, 1848f
– Differentialdiagnose 1849
– Endemiegebiete 1729, 1843, 1848
– Immunisierung
– – aktive 1849
– – passive 1729
Frühsyndrom, postthrombotisches 122
Frühsyphilis 1882f
Fruktose 1968
Fruktoseinfusion bei akuter intermittierender Porphyrie 349
Fruktoseintoleranz, hereditäre 311, 315
– – Differentialdiagnose 738
Frustrationstoleranz 2074
FSGS s. Glomerulosklerose, fokal-segmentale
FSH (follikelstimulierendes Hormon) 141, 245
FSME s. Frühsommer-Meningoenzephalitis
fT3 (freies Trijodthyronin) 159, 161
fT4 (freies Thyroxin) 159, 161, 170, 173
FTA-abs (Fluoreszenz-Treponema-Antibody-Absorptions-Test) 1883
Führungskatheter, Koronarangioplastie, perkutane, transluminale 1120
Füllungsbehinderung, kardiale, akute 1084
Füllungsdruck, enddiastolischer s. Vorlast
Füllungsgeräusch, diastolisches 1135
Functional dyspepsia s. Dyspepsie, funktionelle
Functional Foods 1962f
Fundoplicatio nach Nissen 523
Fundoskopie 1446
Fundus
– hypertonicus 1339
– paraproteinaemicus 923
Fundusdrüsenhyperplasien, nichtadenomatöse 607
Fundusphotographie 304
Fundusvarizen 518
Fungal myocarditis s. Myokarditis bei Pilzerkrankung
Fungämie 1807, 1816
– katheterbedingte 1734
Fungistatika 1770, 1817
Funktionell-dynamische Störung 1692
Funktionsdiagnostik
– endokrinologische 197, 201
– gastrointestinale 458
Funktionsfähigkeit
– eingeschränkte 1613
– physische, Messung 1614
Funktionslymphszintigraphie 133
Funktionsstörung
– linksventrikuläre
– – diastolische 1213
– – Herztod, plötzlicher 1241
– neuromuskuläre 1688
Funktionsszintigraphie
– hepatobiliäre 794f
– nephrologische 1303
FUO s. Fieber unklarer Genese
Furosemid 146f, 384, 985, 1291f
– Dosierung 1081, 1086
– bei forcierter Diurese 2106f
– bei Hyperkaliämie 396
– bei Hyperkalzämie 409
– bei hyperkalzämischer Krise 409
– Hypokalzämie 405
– Niereninsuffizienz, akute 1393
– Wirkung
– – am Nephron 1294
– – nephroprotektive 1292, 1393
Furunkel 1812, 1854f
Furunkulose, rezidivierende 1855
Fusidinsäure 1763f
– Bioverfügbarkeit 1764
Fusidinsäure-Prophylaxe, neurochirurgische 1764
Fusobacterium-Infektion 1762f
Fuß
– angiopathischer 60, 62
– diabetischer 58, 308f
– – Amputation 58, 1792
– – Diagnostik 309
– – Gespräch mit dem Patienten 63
– – infizierter 1791f
– – Klassifikation 308
– – Pathogenese 58
– – Prävention 62
– – Therapie 309
– neuropathischer 60, 62
– Röntgenuntersuchung 1617f, 1625, 1659
– Schmerzsyndrom, lokales 1706
– Valgusfehlstellung 1627
Fußdeformität, Adipositas 337
Fußgelenke, Arthritis, rheumatoide 1627
Fußheberschwäche 1696
Fußpflege bei Diabetes mellitus 63
Fußphlegmone 61
Fußpilz, Unterschenkelerysipel 1855
Fußrandulzeration 60
Fußrückenulzeration 60
Fußsohlenbrennen 1711
Fußsohlendruckschmerz 99
Fußsohlenschmerz 38, 113
Fußwurzelankylose, knöcherne 1625
FVL-Mutation 974f

G

GABA (γ-Aminobuttersäure) 744, 2078
GABA-A-Benzodiazepinrezeptor-Chloridionenkanal-Komplex 2081
GABA-A-Rezeptoren
– Alkoholwirkung 2078
– Benzodiazepinwirkung 2081
Gaenslen-Zeichen 1624
Galaktorrhoe 146f, 249
– Hyperprolaktinämie 151
– MEN-I-Syndrom 276
– Prolaktinom 150
Galaktosämie 311
Galaktose-Eliminationskapazität 678
Galaktose-Toleranztest 678, 736
α-Galaktosidase, lysosomale, Aktivitätsmangel 333
Galaktosylsulfatidakkumulation 333
Gallbladder tumor s. Gallenblasentumor
Galle 665ff, 791f
– Cholesterinkonzentration 792
– duktuläre 667
– farblose 665
– Kalziumkonzentration 792
– kanalikuläre 667
– Natriumkonzentration 380
– Proteingehalt 792
– übersättigte 791
Galleabflußbehinderung 802f
– chronische 791
Galleableitung, perkutane, transhepatische s. Cholangiodrainage, perkutane, transhepatische
Galleausscheidungsstörung s. Cholestase
Gallebildung 667
Gallebildungstörung 666
Gallebrechdurchfall s. Cholera
Galledrainage (s. auch Cholangiodrainage) 671
Gallefluß 667
Gallenblase
– Funktionsfähigkeitsprüfung 796
– kranke, Steinbildung 793
– Leeraufnahme 796
– Leertomographie 794f
– Motilitätsstörung 793
– Pankreasgewebe, ektopes 624f
– tastbare 786
Gallenblasenempyem 796
Gallenblasenentleerung 667
Gallenblasenerkrankung 791, 794f
Gallenblasenfunktion 667
Gallenblasengangrän 796
Gallenblasenhydrops 802
Gallenblasenkarzinom 802, 806f
Gallenblasenkontraktion 565
Gallenblasenpolyp 806
Gallenblasenstein, Sonographie 794f
Gallenblasentumor 806f
Gallenblasenwand, ödematös verdickte 801
Gallenerkrankung
– Ernährung 2006
– Lipidstoffwechselstörung 330
Gallenfarbstoffe im Urin 1298f
Gallenflüssigkeit, lithogener Index 2007
Gallengang
– Ascaris lumbricoides 508
– Fehlentwicklung 762
– Stenteinlage, retrograd-endoskopische 807
Gallengangatresie 768
Gallengangdrainage, endoskopische 803
Gallengangdyskinesie 804
Gallengänge
– erweiterte 799
– interlobuläre 660f
– terminale 660f
Gallengangkarzinom 760, 786, 806f
– Behandlung 807
– Lebertransplantation 783
Gallengangobstruktion 669
– Leberegel 730
Gallengangstein (s. auch Choledocholithiasis) 668, 799
– Extraktion, endoskopische 628, 631, 800
– primärer 799
– sekundärer 799
– Sonographie 794
– Therapie 760
Gallengangstenose, Dilatation 805f
Gallengangstriktur 760
Gallengangsystem
– cholangiographisch nicht darstellbares 666
– Mikrosporidiennachweis bei AIDS 512
Gallengangverschluß 757
Gallengangzellen 668
Gallenkanalikuli 659
Gallenkolik 791, 797
Gallensäuren 564, 666, 1969
– atypische 670
– Bindung, intrazelluläre 668
– ^{13}C-markierte 460
– konjugierte 564, 569
– Kreislauf, enterohepatischer 564, 569, 1969
– Reflux, duodenogastraler 547
– sekundäre 2004
– im Stuhl 574
Gallensäurenabsorptionstörung 569
Gallensäurenausscheidung 570, 667
Gallensäurendekonjugation 566
Gallensäurenhyposekretion 792
Gallensäurenkonzentration im Serum 666
– – erhöhte 670
Gallensäurenmalabsorption 460
– Diarrhoe 570
Gallensäurenmangel 569f
Gallensäurenpool 569, 667
Gallensäurenproduktionsteigerung 327
Gallensäurenresorption, Reduzierung 327
Gallensäurenrückresorption 566
– nach Ileumresektion 576
Gallensäurensekretion 792
– kanalikuläre 668
– gestörte 736
Gallensäurenstoffwechsel 570
– Leberzirrhose 736
Gallensäurensynthese, reduzierte 735f
Gallensäurentransport, hepatischer 668
Gallensäurentransporter, ATP-abhängiger 668
Gallensäurenverlust, enteraler 570
Gallenstein
– Pankreatitis, akute 625

– Zusammensetzung 791
Gallensteinbildung 791
– unter Ceftriaxon-Therapie 1756
– Ernährung 2006
– bei Malassimilation 569
– bei schneller Gewichtsreduktion 337
Gallensteinextraktion 453, 628, 631, 800
Gallensteinleiden s. Cholelithiasis
Gallenwege
– Entzündung 800
– erweiterte 788
Gallenwegeerkrankung 791, 794f
Gallenwegeinfektion
– aufsteigene 799
– sekundäre 799
Gallenwegsdilatation, intrahepatische 762
Gallenwegsdrainage s. Cholangiodrainage
Gallenwegsobstruktion 802
– Leberzirrhoseentstehung 759
Gallenwegsstenose, pankreaskarzinombedingte 637
Gallenwegstumor 806f
Gallereflux 536
Gallesekretion 666
Gallethromben 666
– zentrale 718
Gallium-Szintigraphie 1719
Gallstone disease s. Cholelithiasis
Galopprhythmus 1192, 1200
GALT (gut associated immune system) s. Immunsystem, darmassoziiertes
Gametozyten 1870
Gammaglobuline
– Bestimmung 1471
– FSME-Prophylaxe 1729
– Hepatitis-A-Prophylaxe 1730
Gammaglobulinsubstitution
– Antikörpermangel 1785ff
– Common variable immunodeficiency 1786f
Gamma-Hexachlorcyclohexan 1886f
Gammakamera 1058
Gammastrahlen 2039f
– Äquivalentdosis 2040
Gamma-Trinker 2078
Gammopathie, monoklonale 818, 1327f
– – benigne s. Gammopathie, monoklonale, unbestimmter Signifikanz
– – Knochenmarkdiagnostik 818
– – Thromboseentstehung 111
– – unbestimmter Signifikanz 925, 927ff, 1327f
– – – Differentialdiagnose 928f
– – – Karzinom 927
Ganciclovir 492, 1768, 1860, 1909
– Applikation 1768
– – intraokuläre 1768
– CMV-Infektion, intestinale 513
– Dosierung 1766, 1768
– Indikation 1766, 1768
– Langzeittherapie, parenterale 1768
– unerwünschte Wirkung 1768
– Zytomegalievirus-Infektion 1538, 1789, 1837, 1839
Ganciclovir-Aciclovir-Kreuzresistenz 1768
Ganciclovir-Depot, intraokuläres 1738f
Ganciclovir-Implantat, intraokuläres 1768
Ganciclovir-Kapseln 1768
Ganciclovir-Prophylaxe bei Nierentransplantation 1437
Gangapraxie 1923
Gangataxie
– Alkoholintoxikation 1941
– Blutung, zerebelläre 1923
– Kleinhirnatrophie, alkoholinduzierte 1941, 1943
– Raumforderung der hinteren Schädelgrube 2164
Ganglion
– cervicale superius, Opioidanalgesie, lokale 1954
– Gasseri, Thermokoagulation 1954f
– – – perkutane 1935
– stellatum
– – Blockade 86
– – Opioidanalgesie, lokale 1954
Ganglioneuromatose, intestinale 277
Gangliosid GM2, Antikörperinduktion 1017
Ganglioside 1946f
Gangliosidose 332
Gangrän 24f, 34, 110f, 115
– diabetische 16, 62
– – Differentialdiagnose 125
– synergistische 1854, 1856f
– Thrombangiitis obliterans 65
Gangschulung 1693
Gangstörung
– GM1-Gangliosidose 332
– Refsum-Syndrom 333
Gangunsicherheit 1918
Gänsehals-Deformität 1160, 1162
Ganzhirnstrahlentherapie 988
Ganzkörperbestrahlung 945
– bei akuter myeloischer Leukämie 869
– bei Herztransplantat-Abstoßungsreaktion 1092
– Krebs-Mortalitätsrisiko 2041
– Mantelzell-Lymphom 909
– Strahlenschaden 2040
Ganzkörper-40K-Zählung 1984
Ganzkörperplethysmographie 1491
Ganzvirusimpfstoff 1730f
Garantenpflicht, ärztliche 2103
Gardia-lamblia-Infektion 481
Gardner's syndrome s. Gardner-Syndrom
Gardner-Syndrom 606ff
– Augenhintergrundveränderungen 607
– Duodenalkarzinom 554
– Magenkarzinom 553
– Magenpolypen 553f
– Prognose 608f
Gärtner-Zeichen 1034
Gasaustausch, pulmonaler 1461f
– – Überwachung 2171
Gasaustauschstörung 2141f
– Alveolitis, exogen-allergische 1507
– ARDS 2152
– posttraumatische 2145
Gasbildung in Weichteilen 1854
Gasbrand 1854ff
– Antitoxin 1856
– Begleitreaktion der Leber 732
– Meldepflicht 1854
– Therapie 1855f
Gase, anorganische 2045, 2047f
Gasembolie bei Dekompression 2037
Gasinsufflation, intratracheale 2153
Gaslöslichkeit 1463
Gasödem, Meldepflicht 1854
Gastrektomie 535, 557
– Anastomosenstenose 535
– erweiterte 557
– Lymphknotendissektion, radikale 557
– bei Lymphom 487
– partielle, Osteoporoseentwicklung 354
– Reflux, alkalischer 522
– subtotale 533, 536
– bei Teratom 532
Gastric
– cancer s. Magenkarzinom
– early cancer s. Magenfrühkarzinom
– inhibitory polypeptide 461, 565
– malignancies s. Magentumor, maligner
– metastases s. Magenmetastase
– ulcer s. Ulcus ventriculi
Gastrin 565, 641
Gastrin releasing peptide 565
Gastrinkonzentration im Serum 461, 548
Gastrinom 546, 548, 641, 643ff
– Angiographie, supraselektive 644f
– Chemotherapie, systemische 645
– Diagnostik 644f
– duodenales 643ff
– Endosonographie 644
– Enukleation 279
– Gastrinbestimmung 461
– Illumination, transduodenale, intraoperative 644f
– Inoperabilität 645
– Lebermetastasen 645
– Lokalisierungsdiagnostik 278
– Magensaftsekretionsanalyse 459
– MEN-I-Syndrom 277
– Metastasenentwicklungsrisiko 641
– Metastasierung 643, 645
– Prognose 645
– Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie 644
– Symptomatik 643
– Therapie 278, 645
Gastrinoma s. Gastrinom
Gastrinsekretion 545
– ektope 284
– Feedbackhemmung, somatostatinvermittelte 545
– Sekretin-Stimulation 548
Gastritis 473, 538ff
– akute 538, 540f
– – Pathophysiologie 541
– atrophische 827, 832f, 847, 1643
– – Autoimmunsyndrom, polyglanduläres 281
– – bei erworbener Hypogammaglobulinämie 482
– – multifokale 540
– – urämiebedingte 1413
– bakterielle, phlegmonöse 544
– chronisch atrophische 538f, 553, 555f
– – – Diagnostik 538f
– – – Hypergastrinämie 644
– chronische 538, 540
– – Ernährung 2000
– erosive
– – akute 543, 741
– – hämorrhagische 543
– Helicobacter-pylori-assoziierte 473, 484f
– – Lymphom 484f
– infektiöse, Helicobacter-pylori-unabhängige 538, 544
– Klassifikation 538
– Niereninsuffizienz, chronische 1413
– Prophylaxe bei akuter Pankreatitis 630
Gastroduodenalschleimhaut-Hypoxie, Ulkusentstehung 546
Gastroduodenostomie 532
Gastroenteritis
– akute 2001
– eosinophile 582, 1650
– Knollenblätterpilzvergiftung 720
– Norwalk-Virus-Infektion 511
– Plesiomonasinfektion 500
– Salmonelleninfektion s. Salmonellengastroenteritis
Gastroenteropankreatisches System, Peptide, regulatorische 564
Gastroenteropathie, exsudative 582
Gastroenterostomie 535
Gastroesophageal reflux disease s. Refluxkrankheit, gastroösophageale
Gastrografin 456f
Gastrointestinal infection s. Infektion, gastrointestinale
Gastrointestinal polyposis syndromes s. Polyposissyndrom, gastrointestinales
Gastrointestinalblutung s. Blutung, gastrointestinale
Gastrointestinale Erkrankung
– – bei Adipositas 337
– – AIDS-definierende 511, 1900
– – Beschwerden, thorakale 442f
– – Hyperaldosteronismus, sekundärer 194
– – Osteoporose 354
– – Schmerzlokalisation 439
– – Spondylarthropathie s. Spondylarthropathie, enteropathische
Gastrointestinaltrakt
– Gasvolumen 566
– Regulation, neuroendokrine 564
– Schädigung, schockbedingte 2157
– Sonographie 450
– unterer, Endoskopie 1662
Gastrojejunostomie 557
– bei Magenatresie 532
– Maldigestion 537
Gastrokalzin 537
Gastroösophagealer Übergang, Zylinderepithelausläufer 524
Gastroparese 467ff
– akute 467
– chronische 467
– diabetische 306, 468, 533, 1414
– – Pathophysiologie 468
– idiopathische 468
– Symptomatik 468
– Therapie 469
– Ursache 467
Gastroparesis s. Gastroparese
Gastropathie
– Histologie 543
– hypertensive, kongestive 741
– reaktive 542
Gastroplastik, vertikale 341
Gastroprotektiv wirksame Substanzen bei NSAR-Therapie 1630f
Gastroskopie 468
Gastrostomie, perkutane, endoskopische 466, 2019
– – – bei Muskoviszidose 1499
Gastrin releasing peptide 565
Gasvergiftung 2100, 2106
Gasvolumen
– gastrointestinales 566
– intrathorakales
– – Asthma bronchiale 1481
– – Mukoviszidose 1498
– transportiertes 1463
Gaszusammensetzung
– atmosphärische 2037
– im Darm 566
Gate-control-Mechanismus 1698f
Gaucher-Krankheit 332, 862
Gaucher-Zellen 332
Gaumen, gotischer 838
GBS s. Guillain-Barré-Syndrom
G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) 868, 939, 1476
– bei akuter lymphatischer Leukämie 878
– bei akuter myeloischer Leukämie 868
– bei Granulozytopenie 1783
– Hodgkin-Lymphom-Behandlung 936
– NHL-Behandlung 904
– Stammzelltransplantation 946f
– unerwünschte Wirkung 864
G-CSF-Mangel 370
Gebäude, klimatisiertes 2058
Gebäude-assoziierte Krankheit 2057f
Gebrauch schädlicher Suchtmittel 2071
Geburtsbeginn 264
Gedächtnis, immunologisches 1725
Gedächtnisstörung
– alkoholbedingte 2080
– Cannabis-bedingte 2089
– HIV-Enzephalopathie 1898
Gedächtnis-T-Zellen 480
Gedeihstörung 578
– Mukoviszidose 1497
– Osteopetrose, maligne 370
– Pancreas anulare 623
– Rachitis 363
Gefäßanomalie, pulmonalarterielle 1463
Gefäßauskultation 16f
Gefäßbett, pulmonales, Destruktion 1590
Gefäßbiopsie 1647ff
Gefäßdilatation, zerebrale, hyperkapniebedingte 2143
Gefäßektasien, antrale 741
Gefäßendoprothese 29
Gefäßendothel, Wirkung körperlichen Trainings 1270
Gefäßersatz, alloplastischer, Dialysepatient 1421
Gefäßgeräusch 16f, 38
Gefäßläsion, atherosklerotische 1097
Gefäßmalformation s. Angiodysplasie
Gefäßmuskelzellen, Proliferation 324
Gefäßmuskulatur, Angiotensin-II-Wirkung 377
Gefäßneubildung, retinale 304f
Gefäßobstruktion, retroperitoneale Fibrose 656f
Gefäßoperation, schlaganfallprophylaktische 51
Gefäßprothese 1121
– Flüssigkeitsansammlung, periprothetische 1801
– periphere, infizierte 1801
Gefäßprotheseninfektion 1800f
– femoropopliteale 1800

Gefäßreaktivität, pulmonale 1589
Gefäßrekonstruktion 32f
– dreidimensionale 1051
Gefäßrelaxation 6
Gefäßsport 27
Gefäßstauung, perihiläre 1404
Gefäßstenose 324
– Blutflußgeschwindigkeit 1048
Gefäßstumpfunterspritzung 445
Gefäßstütze (s. auch Stent, intravasaler) 1120
Gefäßtonusverlust, Sepsis 1808
Gefäßtraining 26, 40
Gefäßveränderung
– Diagnostik 325
– retinale, hypertoniebedingte 1446
Gefäßverkalkung 408
Gefäßverschluß
– mesenterialer, Duplexsonographie 451
– thrombotischer 1815
Gefäßwand, Lipidanreicherung 324
Gefäßwandernährung 5
Gefäßwandhypertrophie 1073
Gefäßwandnekrose 70
Gefäßwandquerschnitt, zwiebelschalenähnlicher 1338f
Gefäßwandtonus 5
Gefäßwiderstand
– peripherer 1448
– – Schwangerschaft 1278, 1441
– – totaler 1441
– postkapillärer, intrahepatischer 672
– pulmonaler 2170
– systemischer 2170
Gefrierpunktserniedrigung, Urinosmolalitätsbestimmung 1303
Gegenpulsation
– intraaortale 1087f
– – bei dekompensierter Herzinsuffizienz 1082
– pneumatische, externe 1082, 1088
– pulmonalarterielle 1088
Gegenpulsationsballon, Implantation in die Aortenwand 1088
Gehirn
– Energiegewinnung 1965, 1969
– – beim Fasten 1971
– Hypertonieauswirkung 1446
– Hypophosphatämieauswirkung 414
Gehirnabszeß s. Hirnabszeß
Gehirnzellen
– Natriumüberangebot 386
– Wasserverlust 386
Gehleistung, Verbesserung 25
Gehörknöchelchenkette 2035
Gehörorgan, Frequenzunterscheidungsvermögen 2035
Gehörorganschädigung, lärmbedingte 2035
Gehstrecke
– schmerzfreie 26f
– verminderte 38
Gehtest 17
Gehtraining 25, 38, 1270f
Gelatine-Lösung 2158
Gelbfieber 698, 1729, 1839f
– Begleithepatitis 698
– Differentialdiagnose 1842
– Impfbestimmungen 1840
– Impfung 1729, 1840
– Letalität 1840
– sylvatisches 1840
– Übertragungsmodus 1729
– urbanes 1729, 1840
Gelbfiebergürtel 1729
Gelbfiebervirus 1840
Gelbsucht s. Icterus; s. Ikterus
Geldscheinhaut 675, 735
Gelegenheitsblutdruck 1450
Gelegenheitstrinker 2078
Gelenk, humeroskapuläres 1623
– – Instabilität 1708
Gelenkauftreibung, spindelförmige 1624
Gelenkbeschwerden, zirkadiane Rhythmik 1624, 1629
Gelenk-Débridement, arthroskopisches 1673, 1712
Gelenkdeformität, präarthrotische 1668, 1673
Gelenkdestruktion
– Arthritis
– – rheumatoide 1628
– – septische 1712
– Chondrokalzinose 1683ff
– progrediente 1630
– Psoriasisarthropathie 1658f
Gelenkeinblutung 962, 968
Gelenkerguß 1615, 1624
– bei Arthrose 1670
– Druckentlastung 1715
– eitriger 1712
– Ellenbogengelenk 1627
– Entlastungspunktion 1687, 1712
– fluktuierender 1714
– Kniegelenk 1627
– Schultergelenk 1627
Gelenkerkrankung
– autoimmune 1616
– degenerative s. Arthrose
– entzündliche s. Arthritis
– entzündlich-rheumatische 1614, 1617f
– infektassoziierte 1611
– kristallinduzierte 1616
– nicht-entzündliche, Synovialpunktat 1616
– Röntgenuntersuchung 1617f
– im Wachstumsalter 1668
Gelenkersatz 1628f, 1673
– Infektion 1804
Gelenkfehlstellung 1622
Gelenkflüssigkeit 1623
Gelenkhypermobilität 368
Gelenkinfektion 1712f
– bakterielle 1674
– durch Gelenkeingriff 1713
– Gelenkpunktat 1616
– bei intravenösem Drogenkonsum 1795
– traumatisch bedingte 1713
Gelenkinkongruenz 1669
Gelenkinstabilität 1613, 1670
Gelenkkapsel, Druckschmerz 1624
Gelenkkapselkalzifizierung 413
Gelenkkapselschrumpfung 1670
Gelenkkapselverdickung 1670
Gelenkknorpeldestruktion 1668f
Gelenkknorpelverlust 1669f
Gelenkknorpelzerstörung, Gicht 344
Gelenkmobilisation 1698
Gelenkprothese, infizierte 1712f, 1804
– – Therapie 1716f, 1806
Gelenkpunktat 1616f
– Arthritis, reaktive 1663
– Arthrose 1670f
– Bakteriennachweis 1616f
– entzündliches 1616f
– Fadentest 1616
– Farbe 1616
– Harnsäurekristalle 1681
– Hydroxyapatitkristalle 1686
– Kalzium-Pyrophosphat-Kristalle 1684
– Kniegelenkarthrose 1676
– Kristallnachweis 1617, 1671
– Lesetest 1616
– Leukozytenzahl 1616f
– nicht-entzündliches 1616f
– Trübung 1616
– Untersuchung 1616f, 1714f
– Viskosität 1616f
Gelenkpunktion 1712ff
– Infektion 1713
Gelenkschmerzen 1614, 1622f, 1631
– Anamnese 1614
– Arthrose 1670
– belastungsbedingte 1670
– biomechanische 1614
– Bronchialkarzinom 1561
– Crohn-Krankheit 617
– Dekompressionsunfall 2037
– Endokarditis, infektöse 1183
– entzündliche 1614
– ermüdungsbedingte 1670
– Erythema infectiosum 1867
– nach gastrointestinaler Bypass-Operation 1663
– Influenza 1833
– Kryoglobulinämie 1324
– Lupus erythematodes systemischer 1633
– Lyme-Borreliose 1823
– Nephritis, interstitielle, akute 1349
– rheumatisches Fieber 1188
– Röteln 1866
– SAPHO-Syndrom 1665
– Sarkoidose 1512
– Spondylitis ankylosans, juvenile 1654
– Still-Krankheit 1631
– systemische Sklerose 1638
– Takayasu-Arteriitis 1648f
– Toxoplasmose 1828f
– Vaskulitis, systemische 1647
– wandernde 1810
– Whipple-Krankheit 504, 1662f
– nach Yersinienenterokolitis 498f
Gelenkschonung 1628f
Gelenkschwellung 1614f, 1622, 1624
– Extremität, untere 1615
– Ultraschalluntersuchung 1615
Gelenkspaltverschmälerung 1625, 1670f
– Arthritis, septische 1715
– Hüftgelenk 1677
– interphalangeale 1674f
– Kniegelenk 1676
Gelenkspülung 1673, 1716
Gelenksteifigkeit 1614f, 1670
Gelenküberlastungsschaden 1668f
Gelenkveränderung, erosiv-destruktive 1622f
Gelenkverletzung 1713
Gelenkversteifung, chirurgische 1628f
Gemzitabin 638
General-Unknown-Analyse 2102
Genetic haemochromatosis s. Hämochromatose, idiopathische
Genital herpes s. Herpes genitalis
Genitale
– ambisexuelles 225, 234f
– äußeres
– – Fehlbildung 218
– – phänotypische Abweichungen 231
– intersexuelles 235
Genitalentwicklungsstörung 231
Genitalödem bei Peritonealdialyse 1428
Genmaterial in Lebensmitteln 1963
Genoderm 154
Gensonde 1748
Gentamicin 1501, 1758
– Endokarditisprophylaxe 1180, 1187
– bei Fieber unklarer Genese 941
Gentargeting 1560
Gentherapie 846f
– bei Gaucher-Krankheit 332
– bei Mukoviszidose 1501
– Vektoren 1501
Gentransfer 769, 1560
Gepefrin 93
Gerätetauchen 2037
Gerätetraining, dosiertes 1693
Geräusch
– diastolisches s. Diastolikum
– diskontinuierliches 2035
– hochfrequentes, holosystolisches 1135
– systolisch-diastolisches 1128
– systolisches s. Systolikum
GERD s. Refluxkrankheit, gastroösophageale
Geriatrischer Patient, Ernährung, künstliche 2021
Gerinnung 401, 971
– intravasale
– – disseminierte 11, 629, 943, 988, 2160ff
– – – akute 988f
– – – Ätiologie 2161
– – – chronische 988f
– – – D-Dimer-Konzentration 978f
– – – Definition 2161
– – – Differentialdiagnose 2162
– – – Exanthem 1864
– – – Laboruntersuchung 988f, 2162
– – – Malaria 1872
– – – Pathophysiologie 2162
– – – Pneumokokkensepsis 1814
– – – Prognose 2163
– – – Symptome 2162
– – – Therapie 989, 2162
– – – Ursache 988
– – lokale 840
– – – pharmakologisch induzierte 111
– plasmatische 5
Gerinnungsdefekt 101, 960
– plasmatischer s. Koagulopathie
Gerinnungsfaktor(en) (s. auch Faktor) 677, 962, 972f
– Antikörperbildung 960
– Charakteristika 961
– Funktionsstörung 960f
– Halbwertszeit 962
– Konzentrationsbestimmung 962f
– Synthesedefekt 736, 960f
– Vitamin-K-abhängige, Cefamandol-Einfluß 1756
Gerinnungsfaktorkonzentrat, virusinaktiviertes 964
Gerinnungsfaktormangel 943, 961
– Leberversagen, akutes 773f
Gerinnungsfaktorsubstitution 962ff, 2159
Gerinnungsimbalance 11
Gerinnungsinhibitoren, Aktivität, verminderte 111
Gerinnungskaskade 960, 971
Gerinnungsstatus
– metabolisches Syndrom 318
– Sepsis 2160
Gerinnungsstörung 970
– bei akuter Pankreatitis 629, 631
– erworbene 116
– hereditäre 101
– kongenitale, Phelbothrombose 110
– Lungenembolie 1582
– Meningokokkensepsis 1810
– Niereninsuffizienz, akute 1389
– multiples Myelom 927
– plasmatische 955
– thrombophile s. Hyperkoagulabilität
Gerinnungssystem 960f
– Aktivierung 960, 988, 2161
– extrinsisches 960
– intrinsisches 960
– plasmatisches 972
– Wirkung körperlichen Trainings 1270
Germinalzellaplasie 239
Geröllzyste 1677
Gesamtbilirubin 660, 663, 677, 786
Gesamtcholesterin 317, 322, 1118
Gesamtcholesterin/HDL-Quotient 1269
Gesamtdurchblutung 34
Gesamteiweißkonzentration im Plasma 378f, 382
Gesamtenergieverbrauch 335
Gesamt-IgE 1480
Gesamtkalzium 402
– Hypalbuminämie 272f
Gesamtkörpereisen 830
Gesamtkörperfett 1984
Gesamtkörperharnsäure 1682
Gesamtkörperkalium 1983
Gesamtkörperkalzium 401, 403
Gesamtkörpermagnesium 397
Gesamtkörpernatrium 379f, 383, 387
Gesamtkörperphosphat 410
Gesamtkörperwasser 1984
Gesamtmortalität, Schwebfeinstaubeinfluß 2053
Gesamtprotein, Korrektur des Serumkalziums 402
Gesamtprotein-Ausscheidung im Urin 1301
Gesamtrisiko, koronares 322
Gesamtschwebstaub 2053
Gesamtstaub 2053
Gesamt-Testosteron 318f
Gesamtthyroxin im Serum 170
Gesäßschmerz 38f
– nächtlicher 1652, 1654
Geschäftsführung ohne Auftrag 2103
Geschlechtsdifferenzierung s. Differenzierung, sexuelle
Geschlechtskrankheit s. Sexuell übertragbare Krankheit
Geschlechtsverkehr
– Harnwegsinfektion 1343
– HIV-Übertragungsrisiko 1889
Geschlechtswechsel 231, 234
Geschlechtszugehörigkeit 236
Geschmack, metallischer 1413
Geschmacksstörung 1413

Geschwisterspender 945
Gesichtsexanthem
– Blässe, periorale 1866f
– Röteln 1866
Gesichtsfeldausfall 49, 152
– bitemporaler 151
Gesichtsfurunkel 1855
Gesichtsödem 737, 1126
Gesichtsschädelvergröberung 148f
Gesichtsschmerz 1928, 1935
Gesichtsschwellung 133
Gesichtszoster 1855
Gestagene
– Kontrazeption, hormonale 256f
– Mammakarzinombehandlung 997
– bei prämenstruellem Syndrom 253
– synthetische 257
Gestationsdiabetes 295, 266f, 302f
Gestose 1441
Gesundheitspaß Diabetes 310
Getränke
– harnalkalisierende 1994
– harnsäuernde 1994
Gewalttätigkeit, persönlichkeitsfremde 1942
Gewebe-Doppler-Echokardiographie 1045, 1050
Gewebeeisenmangel 832f
Gewebehelminthen 1774
Gewebeirritation 1620
Gewebekalzifikation 416
Gewebenekrose
– Mukormykose 1815
– Hyperphosphatämie 415
Gewebe-Plasminogenaktivator 977f, 1115, 1429
– Dosierung 1586
– Freisetzung 977
– – verminderte 111, 975, 979
– rekombinanter 977, 979f, 1922f
– Thromboseentstehung 110
Gewebshypoxie, Schock 2156
Gewebsischämie, Gerinnung, intravasale, disseminierte 2162
Gewebsmakrophagen 945
Gewebsnematoden 510f, 1774f
Gewebsthromboplastin 960
Gewicht s. Körpergewicht
Gewohnheitstrinker 2078
GFR s. Glomeruläre Filtrationsrate
Ghon-Komplex 1546, 1548
GH-PRL-Zell-Adenom, gemischtes 147
GHRH-Test 155
GH-Zell-Adenom 146f
Giant left atrium 1139
Giant ulcera 492
Giant-cell arteritis s. Riesenzellarteriitis
Giardia intestinalis 1773
Giardia-lamblia-Infektion (s. auch Lambliasis) 506f, 1773
– AIDS 512
– Antibiotikatherapie 1762f
– Dünndarmerkrankung, immunoproliferative 488
– Hypogammaglobulinämie, erworbene 482
– IgA-Mangel 1786
Giardiasis s. Lambliasis
Gibson-Cooke-Schweißtest 1499
Gicht (s. auch Arthritis urica) 344, 1612, 1679ff, 1993
– Adipositas 337
– akute 1855
– assoziierte Erkrankungen 1681
– chronische 344, 1680ff
– chronisch-tophöse 1679
– Differentialdiagnose 345, 1681
– Ernährung 1993
– familiäre 1354
– Gelenkbefallsmuster 1680f
– Gelenkpunktat 1616f, 1681
– Manifestation 1679f
– monoartikuläre 1682f
– Organbeteiligung 1679
– bei Polycythaemia vera rubra 891
– primäre 344
– Prognose 1682f
– Prophylaxe 345, 1993
– sekundäre 344
– Therapie 345, 1682
Gichtanfall 344f, 1679ff
– auslösende Faktoren 1680f
– Differentialdiagnose 1681
– polyarthritischer 344
– Prophylaxe 1682f
– Symptome 1680f
– Therapie 1682
Gichtarthritis s. Arthritis urica
Gichtarthropathie, destruktive 1681
Giemen 1479
Giemsa-Bandenfärbung 824
Giemsa-Färbung 1742
Gift, gewerbliches, Cholestase 668
Giftaufnahme, perkutane 2106
Giftelimination 2104, 2106f
Giftinformationszentrum 2102, 2107, 2109
Giftpilze 2011
Giftstoff (s. auch Vergiftung) 1963, 2100ff
– ätzender 2105f
– Bioverfügbarkeit 2100
– Dosis 2100
– – letale 2100
– Elimination 2100
– Hautkontamination 2106
– lipophiler 2107
– Plasmakonzentration 2102
– Resorptionsgeschwindigkeit 2100
– Schwellenkonzentration 2100
Giftstoffaufnahme, orale 2104f
Giftstoffausscheidung, renale 2106f
Gilbert-Meulengracht-Krankheit 664f
Gilbert-Syndrom 664f
Gingivahyperplasie 867
Gingivalblutung 966f
Gingivitis 1974, 1995
Gingivostomatitis, aphthöse 1859
Ginseng 1962f
Giordano-Giovanetti-Diät 1997f
GIP s. Gastric inhibitory polypeptide
Gitelman-Syndrom 391f, 1368
Glandula labialis, Biopsie 1642
Glanzhaut 97, 113
Glanzmann-Naegeli-Thrombasthenie 955ff
Glasgow-Koma-Skala 1925, 2163, 2167
Glasknochenkrankheit s. Osteogenesis imperfecta
Glaskörperblutung 59, 304f
Glaskörperentfernung 304f
Glaubersalz 2104f
Glaukom
– Diabetes mellitus 304
– Glukokortikoid-bedingtes 1627
GLDH s. Glutamat-Dehydrogenase
Gleic ewicht, Physiologie 1937
Gleic ewichtsorgan, Schädigung, Aminoglykosid-bedingte 1939
Gleithoden 224
Gleitraum, subakromialer 1707
Gletscherbläschen 2039
Gliadin 577
α-Gliadin-Antikörper 485
Glibenclamid 301
Glibornurid 301
Gliclazid 301
Glimepirid 301
Glioblastom 608
Glioma-Polyposis 608
Glipizid 301
Gliquidon 301
Glisoxepid 301
GLOA (ganglionäre lokale Opioidanalgesie) 1954
Globalinsuffizienz, respiratorische 2141, 2143
– – Mukoviszidose 1498, 1501
– – neuromuskuläre Erkrankung 1602
β-Globin 845
Globozoospermie 222, 240
Globulin
– antihämophiles s. Faktor VIII
– Kalziumbindung 401
– Sexualhormon-bindendes 220, 318f
– – bei der Frau 247, 250
– – Sekretionsstörung bei Glukokortikoidtherapie 238
– – Synthesestörung 237f
α_1-Globuline 1648f
α_2-Globuline 1311, 1645
γ-Globuline s. Gammaglobuline
Globusgefühl 442f
Glockenthorax 363
Glomeruläre Erkrankung 1306
– – Serumkomplement 1313
– – T-Lymphozyten-vermittelte 1313
Glomeruläre Filtrationsrate 751, 1291f, 1425
– – Bestimmung 1302f, 1403
– – hepatorenales Syndrom 1397
– – kreatininblinder Bereich 1302, 1403
– – Nephropathie, diabetische 305
– – Niereninsuffizienz 1389, 1400
– – Polyneuropathie, urämische 1415
– – Regulation 1292
– – Reninwirkung 1292
– – Schock 2157
– – Schwangerschaft 1441
Glomerulonephritis 1306ff
– akute 1307f
– chronische 1306
– Churg-Strauss-Syndrom 1323
– Diagnostik 1306, 1308
– Differentialdiagnose 752
– diffus-proliferative 1307, 1322, 1324
– fibrilläre 1316
– fokal nekrotisierende 1650f
– fokal-segmentale 1322f
– – rekurrierende, im Nierentransplantat 1439
– Hepatitis B 692
– HIV-bedingte 1901
– Immundiagnostik 1303
– immunotaktoide 1316
– infektassoziierte, bei Immunsuppression 1327
– Kryoglobulinämie 1324
– membranoproliferative 1312f, 1324
– – Hepatitis-B-assoziierte 1313
– – Hepatitis-C-assoziierte 1313
– – idiopathische 1313
– – Pathogenese 1306
– – sekundäre 1312
– – Typ II 1304
– – Typisierung 1312
– membranöse 1310ff, 1322f
– – chronisch-progrediente 1312f
– – goldtherapiebedingte 1327
– – idiopathische 1306
– – Immunpathogenese 1310f
– – Immunsuppression 1311
– – nach Nierenvenenthrombose 1337
– – penicillaminbedingte 1327
– – sekundäre 1310
– – Stadieneinteilung 1310f
– nekrotisierende 1318, 1325
– Niereninsuffizienz, akute 1389, 1391
– Panarteriitis nodosa 70f
– parainfektiöse 1326
– Pathogenese 1306
– Polyangiitis, mikroskopische 1321, 1650f
– postinfektiöse, akute 1306f
– rasch progrediente 1306, 1308, 1317, 1320, 1325
– – – ANCA-positive 1306
– – – Autoantikörper-Nachweis 1325
– – – immunhistologische Formen 1325
– – – nekrotisierende 1317
– – – Serumdiagnostik 1325
– – – im Transplantat 1364
– bei rheumatoider Arthritis 1326
– Schoenlein-Henoch-Purpura 1325
– Stufendiagnostik 1306
– bei systemischem Lupus erythematodes s. Lupus-Nephritis
– Urinsedimentbefund 1299
– Vaskulitis, systemische 1317f
– Wegener-Granulomatose 1320, 1649
– nach Yersinienenterokolitis 498f
Glomerulosklerose 304f, 1291, 1348
– Alport-Syndrom 1363
– collapsing fokal-segmentale 1315
– diabetische 1332
– fokale 1315
– fokal-segmentale 1313ff
– – Heroin-induzierten 1315
– – HLA-Assoziation 1315
– – Pathogenese 1306, 1315
– – primäre 1314
– – Rezidivbehandlung 1315
– – sekundäre 1314
– – Steroidresistenz 1315
– Niereninsuffizienz, chronische 1400
– nach Poststreptokokken-Glomerulonephritis 1308
– progressive 1291
– rekurrierende, im Nierentransplantat 1439
– therapeutische Strategie 1291
Glomerulus 1289ff
Glomerulusfiltrat, Kaliumzufuhr 394
Glomerulusfiltratbildung 1291f
Glomeruluskapillaren 1289ff
– Filtrationsdruck 1291
Glomerulusverödung, ischämisch bedingte 1338f
Glomus caroticum 47, 1461
Glomus-caroticum-Sklerose 47
Glossitis 569
– Plummer-Vinson-Syndrom 516
– schmerzhafte 573
Glucagonoma s. Glukagonom
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency s. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
Glukagon 310, 565, 647
– bei Betablockervergiftung 2117
– bei Hypoglykämie 315
– Injektion, subkutane 298
– bei Kalziumantagonistenvergiftung 2124
Glukagonom 647
– Häufigkeit 641
– MEN-I-Syndrom 277
– Metastasenentwicklungsrisiko 641
– Symptomatik 277, 647
Glukagonsekretion 312
– ektope 284
Glukagonspiegel im Plasma 647
Glukagon-Test 210, 213, 291
Glukokortikoid(e) 768, 1635
– Anämie, autoimmunhämolytische 839
– Anwendung, systemische 1629
– Applikation
– – bronchiale 2156
– – epidurale 1698f, 1701
– – intraartikuläre 1622, 1630, 1660, 1665
– – – Arthrose 1669, 1672
– – – Gichtarthritis 1682f
– – lokale 1629, 1660
– ARDS 2154
– Arteriitis temporalis 69, 1648f
– Arthritis
– – reaktive 1665
– – rheumatoide 1629
– Asthmatherapie 1483, 1485, 1487
– – orale, intermittierende 1486
– Biosynthese 207, 222
– Bronchiektasen 1504f
– Bronchiolitis obliterans
– – – mit organisierender Pneumonie 1510
– – – im Transplantat 1606f
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1493
– Churg-Strauss-Syndrom 1650f
– CLL-Therapie 924
– Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 620, 1662f
– Dermatomyositis 1641
– Einfluß
– – auf die Hämatopoese 836
– – auf den Phosphatstoffwechsel 413
– Fettleberhepatitis, alkoholische 713
– First-pass-Effekt 621
– Funktion 190
– Gicht 1682
– Glomerulosklerose, fokal-segmentale 1315
– Goodpasture-Syndrom 1319
– Herpes zoster 1862
– bei Hyperkalzämie 409
– – maligner Erkrankungen 983
– Hypokaliämie 390
– Immunsuppression 783, 1091

– Indikation 1629
– inhalative 1483, 1485, 1504f
– ITP-Behandlung 959
– Langzeittherapie 621, 2143
– – Nebenwirkungen am Auge 1627
– – Osteoporose-Prophylaxe 1630, 1645
– Laugenverätzung 2127
– Lungenfibrose, idiopathische 1509
– Lupus erythematodes, systemischer 1634f
– Minimal-change-Glomerulonephritis 1314
– Mischkollagenose 1642f
– Mononucleosis infectiosa 1836
– Mukoviszidose 1501
– Myositis, akute 1641
– Nephritis, interstitielle, akute 1349
– Orbitopathie, endokrine 159, 180
– Osteoporose 354f
– Panarteriitis nodosa 71
– Periarthropathia humeroscapularis calcarea, akute 1709
– Pneumocystis-carinii-Pneumonie 1538
– Polyarteriitis nodosa 1649
– Polymyalgia rheumatica 69, 1645
– Polymyositis 1641
– Psoriasisarthropathie 1660
– Reaktion bei Hypoglykämie 312
– SAPHO-Syndrom 1667
– Sarkoidose 1513
– Säureverätzung 2135
– Schmerzsyndrom, lokales 1707
– Schmerztherapie 1951, 1953
– Schwangerschaft 266f
– SHBG-Sekretionshemmung 238
– Sjögren-Syndrom 1644
– Spondylarthropathie 1653
– Spondylitis
– – ankylosans 1657
– – bakterielle 1719
– Still-Krankheit 1631
– systemische Sklerose 1638f
– Takayasu-Krankheit 68, 1649
– Thromboseentstehung 111
– Thyreoiditis de Quervain 183
– topische 1485f
– Tuberkulose 1550
– Typhus 1818f
– Ulkuspatient 548
– Vaskulitis, systemische 1648
– Vertebralsyndrom im Alter 1701
– Wirkung
– – immunsuppressive 1438
– – topische 621, 1485
– – unerwünschte 784, 1486, 1493, 1630, 1635
Glukokortikoid-Cyclophosphamid-Kombination 1635
Glukokortikoid-Dosieraerosol 2106
Glukokortikoiddosis, Infektionsrate 1784
Glukokortikoidexzeß 195
– Osteoporose 353
Glukokortikoidsubstitution, lebenslange 207
Glukokortikoidtherapie
– chronische s. Glukokortikoide, Langzeittherapie
– Infektion 1532, 1784
– Pneumonierisiko 1529
– systemische, bei Inhalationstrauma 2156
Glukokortikoidüberangebot 153, 195
Glukoneogenese 289, 312, 1965f, 1968
– gesteigerte 317
– hepatische, verminderte 736
Glukose 1967f
– Ernährung, künstliche 2019f
– Nierenparenchymschädigung 1332
– im Plasma 1968
– respiratorischer Quotient 1964
– Umwandlung in Fettsäuren 1968
– Wertigkeit bei Leistungssport 1982
Glukoseaufnahme 289
Glukosebedarf, Energiegewinnung im Gehirn 1965
Glukosebelastung
– intravenöse 291
– orale 303
Glukose-H_2-Atemtest 460, 574, 580f
Glukoseinfusion
– bei akuter intermittierender Porphyrie 349
– Phosphatverschiebung 417
– bei Wasserdefizit 387
Glukose-Insulin-Injektion, intravenöse, bei Hyperkaliämie 396, 1394
Glukoseintoleranz 647
Glukosekonzentration
– im Blut s. Blutzuckerkonzentration
– erniedrigte, Pleurapunktat 1549, 1600
– im Plasma, Nierenschwelle 1968
– im Urin 294
Glukosenachweis, Urin 1298f
Glukoseoxidation 289
Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, X-chromosomale 866
Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel 664, 843
– hämolyseauslösende Substanzen 843
– Malariatherapie 1873
Glukosereabsorptionskapazität, renale 291
Glukoseresorption bei Peritonealdialyse 1429
Glukoserückresorption, renal-tubuläre 292, 1291
Glukosestoffwechsel 289
– Diagnostik 317
– Insulinresistenz 316f
– Mukoviszidose 1498
– myokardialer 1062
Glukosetoleranz
– Antihypertensivaeinfluß 320
– gestörte 316f, 327, 2005
– Hypertoniker 316
– Leberkrankheit, chronische 736, 2005
– metabolisches Syndrom 316
– Myokardinfarkt, akuter 1111
– Pankreaskarzinom 636
– Pankreatitis, akute 630
Glukosetoleranztest, oraler
– – bei Akromegalie 149
– – bei Gestationsdiabetesverdacht 303
– – bei Hypertriglyzeridämie 327
– – bei Hypoglykämiesymptomen 313
Glukosetransport, carriervermittelter 1292
Glukoseutilisation 289
– vorwiegende, respiratorischer Quotient 1471
Glukosezufuhr bei Hypoglykämie 315
Glukosidase 564
β-Glukosidase, saure, Mangel 332
α-Glukosidase-Hemmung 300f
Glukosinolate 1962
Glukosurie 291
– Blutglukoseschwellenwert 1292
– renale 292
β-Glukuronidase, bakterielle 662
Glukuronidierung 662
Glukuronsäure 662
– UDP-aktivierte 716
Glu-Plasmin 977
Glu-Plasminogen 977
Glutamat 744
Glutamat-Decarboxylase, Autoantikörper 291
Glutamat-Dehydrogenase 677, 787
– Fettleberhepatitis, alkoholische 713
– Ikterus 787
– Leberzirrhose 737
Glutamaterges System, Alkoholwirkung 2078
Glutamin 1962f
– Ernährung, künstliche 2020
Glutaminsynthese 735, 743
γ-Glutamyl-Transpeptidase 663, 666, 670, 676f
– Alkoholabhängigkeit 2079
– Fettleber, alkoholische 713
– Ikterus 787
– Leberschaden, alkoholischer 676
– Leberzirrhose 737
– Zirrhose, primär biliäre 756
Glutathion 712, 716, 2131
Glutathionmangel 1496, 1500
Glutathionperoxidase 1991, 2030
Glutathion-S-Transferase 2030
Glutathionsynthese, eingeschränkte 717
Gluten 577, 2013
Gluten sensitive enteropathy s. Sprue, einheimische
Gluthemid 665
α-Glycerophosphat 712
Glykogen 289, 1963, 1967
Glykogenolyse 289, 312
Glykogenose 311, 315, 956, 1640
Glykogenspeicherkrankheit 311, 315, 956, 1640
Glykolipide 1968
Glykolyse
– aerobe 1982
– anaerobe 1982
– Defekt, angeborener 843
Glykopeptide 1763
– Erregerresistenz 1734, 1763
– orale 938f
Glykoprotein
– histidinreiches 974, 977
– Knochenmatrix 351
Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Hemmstoff 1105
Glykoproteinrezeptoren, thrombozytäre 956
Glykosaminoglykane 1713
Glykosaminoglykan-Peptid-K-Komplex 1673
Glykoside, vasoaktive 128
Glykosphingolipid-Abbaustörung 333
Glykosphingolipidakkumulation 333
Glykosylierung, nichtenzymatische 59
Glykosylphosphatidylinositol 857
Glyoxylatreduktase-Defekt 1357
Glyzerinsuppositorien 593
Glyzeryltrinitrat s. Nitroglyzerin
GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) 939, 1476
– Granulozytopenie 1783
– Leukämie, akute myeloische 868
– NHL-Behandlung 904
– Stammzelltransplantation 946f
GM-CSF/IL-3-Fusionsprotein 939
GM2-Gangliosidose 332
Gnathostoma spinigerum 510f
Gnathostomiasis 510f
GnRH-Agonisten 996
GnRH-Analoga 253
GnRH-Antagonisten 147
GnRH-Applikation, intranasale 224
GnRH-Sekretionsstörung, sekundäre 222
GnRH-Substitution 218, 221
GnRH-Test 155
GO s. Gonorrhoe
Goblet-Guyot-Zeichen 626
Goiter s. Struma
Goldberger-EKG-Ableitungen 1037
Goldtherapie
– Arthritis, rheumatoide 1622, 1629
– Glomerulonephritis, membranöse 1327
– Nebenwirkungen am Auge 1627
– Psoriasisarthropathie 1660
– Spondylarthropathie 1653
– unerwünschte Wirkung 1629
Golferellenbogen 1706
Gonadendysgenesie 222, 229, 234
– gemischte 234
Gonadenzellen, steroidproduzierende, Autoantikörper 282
Gonadoblastom 235
Gonadotrope Achse 155
Gonadotropine 147
Gonadotropinmangel, isolierter 155
Gonadotropinsekretion
– ektope 260
– bei der Frau 245
– kontrazeptiver Ansatz 243
– Schwangerschaft 263
Gonadotropinspiegel, erhöhter 235
Gonadotropinsubstitution 218
Gonadotropin-Zell-Adenom 146
Gonarthritis s. Kniegelenkarthritis
Gonarthrose s. Kniegelenkarthrose
Goniometer 1614
Gono-Blennorrhoe, Prophylaxe 1881
Gonokokken 1881
– Betalaktam-resistente 1758
Gonokokken-Arthritis 1713
– Therapie 1717
Gonokokkenbakteriämie 1713, 1811
Gonokokken-DNA-Nachweis 1881
Gonokokkeninfektion
– Begleitreaktion der Leber 732
– Diagnostik
– – kulturelle 1881
– – molekulare 1748
– Exanthem 1863f
Gonokokkensepsis 1810f, 1881
Gonokokkenträger, asymptomatischer 1881
Gonorrhea s. Gonorrhoe
Gonorrhoe 1881ff
– Differentialdiagnose 1882
– Meldepflicht 1881
– pharyngeale 1881
Gonosomen 823
Goodpasture syndrome s. Goodpasture-Syndrom
Goodpasture-Syndrom 1317ff, 1392
– Anti-GBM-Antikörper 1303
– Ätiologie 1318
– HLA-Assoziation 1318
– Therapie 1319
Goose-neck-Deformität 1160, 1162
Gorlin-Formeln 1128
Goserelinacetat 996
GOT s. Aspartat-Aminotransferase
GOT/GPT-Quotient 676
Gottstein-Heller-Operation 463
Gout s. Gicht
G-6-PDH s. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GPT s. Alanin-Aminotransferase
Gradient, osmotischer, extrazellulär-intrazellulärer 376f
Graft-Arteriopathie 1093
Graftinfektion, intravaskuläre 1813
Graft-versus-host-disease 888, 946, 950
– akute 950
– chronische 851, 854f, 950f
– – Behandlung 951
– – Differentialdiagnose 1643
– Infektionsrisikofaktoren 1788
– Organbeteiligung 950f
– Ösophagusbeteiligung 522
– Prophylaxe 950, 1788
– Risikofaktoren 950
– Schimmelpilzinfektion, pulmonale 1790f
– Therapie 950f
Graft-versus-host-Reaktion 841, 945, 949f
– nach Blutstammzelltransplantation 945
– nach Erythrozytensubstitution 943
– nach Knochenmarktransplantation 854f
– nach Thrombozytensubstitution 943
Graft-versus-Leukämie-Effekt 869, 888, 945, 951ff
Graft-versus-Lymphom-Effekt 945
Graft-versus-Tumor-Effekt 951
Graham-Steell-Geräusch 1137, 1144, 1154, 1165
Gram-Färbung 1742, 1744f
Gram-negative sepsis s. Sepsis, gramnegative
Gram-positive sepsis s. Sepsis, grampositive
Granula, neuroendokrine 641, 1025
α-Granula 955ff, 971
δ-Granula 955
Granularatrophie, rote, der Niere 1339
Granulocyte/macrophage-colony stimulating factor s. GM-CSF
Granulocyte-colony stimulating factor s. G-CSF
Granulom
– epitheloidzelliges 1544f, 1549
– myokardiales 1190
– nekrotisierendes 1650f
– nichtverkäsendes 617
– syphilitisches 1883
Granulomatose
– allergische s. Churg-Strauss-Syndrom
– lymphomatoide 919

– septische 483
Granulomatosis infantiseptica s. Listeriose
Granulomatous interstitial nephritis s. Nephritis, interstitielle, granulomatöse
Granulombildung
– Histiozytose X 1513
– intestinale, Schistosomiasis 510
– intraabdominale, Enterobiasis 508
– pulmonale 1319
– retroorbitale, Wegener-Granulomatose 1320
– Sarkoidose 1512
– Tuberkulose 1545
Granulopoese, Reifungsstörung 860
Granulozyten 813
– aktivierte, Degranulation 1320f
– eosinophile, im Sputum 1481
– Hyposegmentierung 860
– neutrophile, Cyclophosphamid-Therapie 1635
Granulozyten-Einschlußkörperchen mit Alport-Phänotyp 1362
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor s. G-CSF
Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor s. GM-CSF
Granulozytentransfusion 1783
Granulozytenzahl, Anämie, aplastische 851
Granulozytopenie 1779
– Candidämie 1816
– chemotherapiebedingte 939, 949
– Infektionsprophylaxe 1783
– Leukämie
– – akute
– – – lymphatische 873
– – – myeloische 867
– – chronische, lymphatische 921
Granulozytopoese, Übersegmentierung 847
Gras 2119
Gräserpollen 2055
Gravidität s. Schwangerschaft
Grawitz-Tumor s. Nierenzellkarzinom
Gray 2039
Gray-platelet-syndrome 956
Greifkraft, herabgesetzte 1624
Greifreflex 744
Grenzwert 2029f
Grenzzoneninfarkt 1920
GRFom 648
Grippe s. Influenza
Grippeähnlicher Symptomenkomplex
– – Interferon-α-bedingter 701
– – Rifampicin-bedingter 1761, 1765
Grobstaub 2053
Größen-Gewichts-Indizes 337
Großzehengrundgelenk, Arthritis 344, 1612, 1680f
Großzehengrundgelenk, Arthrose, aktivierte 345
Großzehenheberschwäche 1696
Growth hormone releasing hormone, Sekretion, ektope 286f
GRP (gastrin releasing peptide) 565
Grunddiätsystem nach Ahnemüller 1982
Grundimmunisierung 1727
Grundumsatz 335, 1965
– Mukoviszidosepatient 1499
Grundwasser, Nitratbelastung 2043
Gruppenmeinung, Ernährungsverhalten 1985
Gs-α-Mutation 148
γ-GT s. γ-Glutamyl-Transpeptidase
Guanaritoafieber 1839
Guanidinderivat 1402f
Guanidinosuccinat 1402f
Guanintriphosphataseaktivität 148
Guanosinderivat 1767
Guar 536, 1973, 1989, 2000f
Guillain-Barré-Syndrom 1898, 1946f
– Ateminsuffizienz 1601
– chronisches 1947
– HIV-Infektion 1947
– bei Mononucleosis infectiosa 1836
Gummen 1883
Gumprecht-Kernschatten 922
Gurkenkernbandwurmbefall 510
Gürtelrose s. Herpes zoster
GUSTO-Studie 981
Gut associated immune system s. Immunsystem, darmassoziiertes
Guthrie-Test 343
GvHD s. Graft-versus-host-disease
GvHR s. Graft-versus-host-Reaktion
GvL (Graft-versus-Leukämie-Effekt) 869, 888, 945, 951ff
GvT (Graft-versus-Tumor-Effekt) 951
Gynäkomastie 676, 786
– Adipositas 238
– Alkoholabusus, chronischer 238
– Hodentumor 229
– Hyperthyreose 238
– durch kaliumsparende Diuretika 1081
– Klinefelter-Syndrom 226
– Lebererkrankung, chronische 238, 736f
– Reifenstein-Syndrom 232
– Spironolacton-bedingte 193
– XX-Mann 228
Gyrasehemmer 495, 1759
– Peritonitis, bakterielle, spontane 754
– Zystitis 1345
G-Zellen-Hyperplasie 538, 645

H

Haarausfall
– bei drastischer Kalorienbegrenzung 340
– Lues II 1883
– Methotrexat-bedingter 1630f
– Mineralstoffmangel 1976
– Thalliumvergiftung 2136
Haarleukoplakie, orale 1910f
HAART s. High active antiretroviral therapy
Haarzellen 906, 2035
Haarzellendegeneration 2036
Haarzell-Leukämie 899, 906f
– B-Symptomatik 906
– Differentialdiagnose 862, 923
– Immunphänotypisierung 901
– Therapie 897, 906f
– Vaskulitis 1651
– Zweittumor 906f
Habitus, marfanoider 274, 276f
Hach-Veneninsuffizienzgrad 125
Haemophilus influenzae
– – Gelenkinfektion beim Kind 1713
– – Makrolid-Wirksamkeit 1761
– – Resistenzentwicklung 1527
– – Typ B 1729, 1785
Haemophilus-influenzae-Impfung 1726f, 1729, 1844
Haemophilus-influenzae-Infektion
– Antikörpermangel 1786
– bronchopulmonale 1501
– Kind, AIDS 1889
– Komplementmangel 1786
– Therapie 1501
Haemophilus-influenzae-Meningitis 1844
Haemophilus-influenzae-Pneumonie 1524, 1835
– beim älteren, Menschen 1776
– ambulant erworbene 1520
– Antibiotikumwahl 1527
– bei Influenza 1835
– nach Splenektomie 1534
HAES-Lösung 2158
Hahnenkammphänomen, Karotispulskurve 1133
Hairless woman 232
Hairy leucoplakia s. Haarleukoplakie, orale
Hakenwurminfektion 510, 1773
Halbmondbildung
– Bowmann-Kapselraum 1325
– glomeruläre 1316, 1325
– – Churg-Strauss-Syndrom 1323
– – diffuse 1318
– – Goodpasture-Syndrom 1318
– – IgA-Nephropathie 1309
– – Kryoglobulinämie 1324
– – Lupus erythematodes, systemischer 1322f
– – Polyangiitis, mikroskopische 1321
– – Poststreptokokken-Glomerulonephritis 1308
– – Schoenlein-Henoch-Purpura 1325
– – segmentale 1321
Halbmond-Glomerulonephritis s. Glomerulonephritis, rasch progrediente
Halbseitenlähmung, sensomotorische, zunehmende 49
Hallux valgus 60
Halluzinationen
– akustische 1941f, 2094f
– Alkoholismus 1941f
– Amphetaminvergiftung 2112
– anticholinerges Syndrom 2099
– Antidepressivumvergiftung 2113
– Antihistaminikumvergiftung 2113
– Atropinvergiftung 2114
– Cannabisvergiftung 2119
– Entzugssyndrom 2099
– Fliegenpilzvergiftung 2123
– Halluzinogen-bedingte 2093
– Kokain-bedingte 2091, 2126
– LSD-bedingte 2094f, 2129
– optische 2094f
– Phencyclidin-Psychose 2094f
– Phenytoinvergiftung 2133
– taktile 1942
– visuelle 1942
Halluzinogen 2093f
– Suchtentwicklung 2094
– Toleranzentwicklung 2093f
Halluzinogenabhängigkeit 2093ff
Halluzinogengebrauch
– schädlicher 2093
– Nachhallzustände 2093
Halluzinogenintoxikation 2093, 2095
Halofantrin 1873
Haloforme 2044
Haloperidol 2092
Halothan-Hepatitis 717
Halsfistel, laterale 1361
Halsgefäße, Arteriographie 50
Halsrippe 78f, 112
Halsschmerzen
– Lassafieber 1841
– Röteln 1866
– Scharlach 1866f
Halsvenen, gefüllte 2158
Halsvenenpulsation 1235
Halsvenenstauung 985, 1034, 1077
– Myokardinfarkt, rechtsventrikulärer 1111
– Perikarderguß 1406
– Trikuspidalklappenstenose 1142
Halswirbelsäule
– Arthritis, rheumatoide 1625f
– Instabilität, segmentale 1625
– Magnetresonanzuntersuchung 1625
– Psoriasisarthropathie 1658f
– Röntgendiagnostik 1625
– Schmerzsyndrom, lokales 1706
– Veränderung, entzündliche 1625
Halswirbelsäulenfraktur bei Spondylitis ankylosans 1654f
Haltemuskulatur, insuffiziente 1692
Haltungsinsuffizienz 1688, 1692
– Jugendliche 1692
– LWS-Syndrom 1689
– Osteoporose 1700
– rheumatische Erkrankung 1613
– Rückenschmerzen 1688
– Vertebralsyndrom 1613
Haltungsleistungsstörung 1692
Haltungsschulung 1693
Haltungsstörung 1692
Hämabbau 661
Hämagglutinin 1832f
Hämalaun 819
Hämangioblastom
– retinales 1365
– spinales 1366
– zerebelläres 1360, 1365
– zerebrales 1366
– des ZNS 1365, 1370
Hämangioendotheliom 776
– Leber 776, 778
Hämangiom 81
– arteriovenöses 81
– kardiales 1253f
– kavernöses 81
– Leber 776f
– vesikales 1379
Hamann-Zeichen 1541
Hämarthros 962, 968
Hämarthrose 968, 1612
Hamartom 609
– chondromatöses, pulmonales 1555
Hamartome, multiple 610, 1366
– – im ZNS 1366
Hämatemesis 443
– hämorrhagisches Fieber 1839
– Ösophaguserkrankung 515, 740
– ulkusbedingte 547
– Wiskott-Aldrich-Syndrom 483
Hämatochezie 443f, 740
– Colitis cystica profunda 622
– Ulcus recti simplex 622
Hämatogene Erkrankung, Raynaud-Phänomen, sekundäres 87
Hämatokrit 382, 827ff
– Anhebung, durch Erythropoetinsubstitution 1410
– Polycythaemia vera rubra 890f
– respiratorische Insuffizienz, chronische 2143
– Schock 2158f
– Schwangerschaft 1283
– terminale Niereninsuffizienz 835
Hämatologische Systemerkrankung
– – Budd-Chiari-Syndrom 770
– – minimal residuale 815
Hämatolymphangiom 135
Hämatom 962
– epidurales 1933
– frontales 1923
– großes, Hyperbilirubinämie 664
– okzipitales 1923
– subdurales
– – chronisches 1933
– – Differentialdiagnose 745, 2166f
– – Kopfschmerzen 1933
– subkutanes, Hämophilie 968
– zerebrales, Entfernung 1924f
Hämatomfärbung 661
Hämatopoese 813, 815, 851
– AIDS 1900
– Bleiwirkung 2055
– extramedulläre 838, 845, 894
– ineffektive 845f, 867, 881
– – bei gesteigertem peripheren Zellumsatz 853
– – qualitativ abnorme 853
– maligne Entartung 813
– Schilddrüsenhormoneinfluß 835
– Stammzellen 945
– Zelldifferenzierung 813
Hämatopoeseinsuffizienz, Non-Hodgkin-Lymphom 902f
Hämatopoeseregeneration nach Blutstammzelltransplantation 946f
Hämatopoesestörung 834
Hämopoesetransformation, klonale 881, 894
Hämatothorax 1598, 1601
Hämatozytopenie, autoimmune 1786f
Hämaturie (s. auch Makrohämaturie; s. auch Mikrohämaturie) 1300f, 1309
– familiäre, benigne 1359, 1362, 1364
– glomeruläre 1299
– Hämophilie 968
– beim Kind 1365
– mikroskopische, asymptomatische 1308
– nichtglomeruläre 1300f
– Nierenzellkarzinom 1020, 1375
– rezidivierende 1308
– Schistosomiasis 1878
– schmerzlose 1375
Hämbiosynthesestörung 346f
Häminfusion 349
Hämobilie 681, 807
Hämochromatose 346, 864, 2006
– Arthropathie 1612
– Chondrokalzinose 1683
– Diabetes mellitus 290
– Differentialdiagnose 195, 738, 763
– hereditäre, frühe 763
– heterozygote 763
– homozygote 763

– septische 483
Granulomatosis infantiseptica s. Listeriose
Granulomatous interstitial nephritis s. Nephritis, interstitielle, granulomatöse
Granulombildung
– Histiozytose X 1513
– intestinale, Schistosomiasis 510
– intraabdominale, Enterobiasis 508
– pulmonale 1319
– retroorbitale, Wegener-Granulomatose 1320
– Sarkoidose 1512
– Tuberkulose 1545
Granulopoese, Reifungsstörung 860
Granulozyten 813
– aktivierte, Degranulation 1320f
– eosinophile, im Sputum 1481
– Hyposegmentierung 860
– neutrophile, Cyclophosphamid-Therapie 1635
Granulozyten-Einschlußkörperchen mit Alport-Phänotyp 1362
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor s. G-CSF
Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor s. GM-CSF
Granulozytentransfusion 1783
Granulozytenzahl, Anämie, aplastische 851
Granulozytopenie 1779
– Candidämie 1816
– chemotherapiebedingte 939, 949
– Infektionsprophylaxe 1783
– Leukämie
– – akute
– – – lymphatische 873
– – – myeloische 867
– – chronische, lymphatische 921
Granulozytopoese, Übersegmentierung 847
Gras 2119
Gräserpollen 2055
Gravidität s. Schwangerschaft
Grawitz-Tumor s. Nierenzellkarzinom
Gray 2039
Gray-platelet-syndrome 956
Greifkraft, herabgesetzte 1624
Greifreflex 744
Grenzwert 2029f
Grenzzoneninfarkt 1920
GRFom 648
Grippe s. Influenza
Grippeähnlicher Symptomenkomplex
– – Interferon-α-bedingter 701
– – Rifampicin-bedingter 1761, 1765
Grobstaub 2053
Größen-Gewichts-Indizes 337
Großzehengrundgelenk, Arthritis 344, 1612, 1680f
Großzehengrundgelenk, Arthrose, aktivierte 345
Großzehenheberschwäche 1696
Growth hormone releasing hormone, Sekretion, ektope 286f
GRP (gastrin releasing peptide) 565
Grunddiätsystem nach Ahnemüller 1982
Grundimmunisierung 1727
Grundumsatz 335, 1965
– Mukoviszidosepatient 1499
Grundwasser, Nitratbelastung 2043
Gruppenmeinung, Ernährungsverhalten 1985
Gs-α-Mutation 148
γ-GT s. γ-Glutamyl-Transpeptidase
Guanaritoafieber 1839
Guanidinderivat 1402f
Guanidinosuccinat 1402f
Guanintriphosphataseaktivität 148
Guanosinderivat 1767
Guar 536, 1973, 1989, 2000f
Guillain-Barré-Syndrom 1898, 1946f
– Ateminsuffizienz 1601
– chronisches 1947
– HIV-Infektion 1947
– bei Mononucleosis infectiosa 1836
Gummen 1883
Gumprecht-Kernschatten 922
Gurkenkernbandwurmbefall 510
Gürtelrose s. Herpes zoster
GUSTO-Studie 981
Gut associated immune system s. Immunsystem, darmassoziiertes
Guthrie-Test 343
GvHD s. Graft-versus-host-disease
GvHR s. Graft-versus-host-Reaktion
GvL (Graft-versus-Leukämie-Effekt) 869, 888, 945, 951ff
GvT (Graft-versus-Tumor-Effekt) 951
Gynäkomastie 676, 786
– Adipositas 238
– Alkoholabusus, chronischer 238
– Hodentumor 229
– Hyperthyreose 238
– durch kaliumsparende Diuretika 1081
– Klinefelter-Syndrom 226
– Lebererkrankung, chronische 238, 736f
– Reifenstein-Syndrom 232
– Spironolacton-bedingte 193
– XX-Mann 228
Gyrasehemmer 495, 1759
– Peritonitis, bakterielle, spontane 754
– Zystitis 1345
G-Zellen-Hyperplasie 538, 645

H

Haarausfall
– bei drastischer Kalorienbegrenzung 340
– Lues II 1883
– Methotrexat-bedingter 1630f
– Mineralstoffmangel 1976
– Thalliumvergiftung 2136
Haarleukoplakie, orale 1910f
HAART s. High active antiretroviral therapy
Haarzellen 906, 2035
Haarzellendegeneration 2036
Haarzell-Leukämie 899, 906f
– B-Symptomatik 906
– Differentialdiagnose 862, 923
– Immunphänotypisierung 901
– Therapie 897, 906f
– Vaskulitis 1651
– Zweittumor 906f
Habitus, marfanoider 274, 276f
Hach-Veneninsuffizienzgrad 125
Haemophilus influenzae
– – Gelenkinfektion beim Kind 1713
– – Makrolid-Wirksamkeit 1761
– – Resistenzentwicklung 1527
– – Typ B 1729, 1785
Haemophilus-influenzae-Impfung 1726f, 1729, 1844
Haemophilus-influenzae-Infektion
– Antikörpermangel 1786
– bronchopulmonale 1501
– Kind, AIDS 1889
– Komplementmangel 1786
– Therapie 1501
Haemophilus-influenzae-Meningitis 1844
Haemophilus-influenzae-Pneumonie 1524, 1835
– beim älteren, Menschen 1776
– ambulant erworbene 1520
– Antibiotikumwahl 1527
– bei Influenza 1835
– nach Splenektomie 1534
HAES-Lösung 2158
Hahnenkammphänomen, Karotispulskurve 1133
Hairless woman 232
Hairy leucoplakia s. Haarleukoplakie, orale
Hakenwurminfektion 510, 1773
Halbmondbildung
– Bowmann-Kapselraum 1325
– glomeruläre 1316, 1325
– – Churg-Strauss-Syndrom 1323
– – diffuse 1318
– – Goodpasture-Syndrom 1318
– – IgA-Nephropathie 1309
– – Kryoglobulinämie 1324
– – Lupus erythematodes, systemischer 1322f
– – Polyangiitis, mikroskopische 1321
– – Poststreptokokken-Glomerulonephritis 1308
– – Schoenlein-Henoch-Purpura 1325
– – segmentale 1321
Halbmond-Glomerulonephritis s. Glomerulonephritis, rasch progrediente
Halbseitenlähmung, sensomotorische, zunehmende 49
Hallux valgus 60
Halluzinationen
– akustische 1941f, 2094f
– Alkoholismus 1941f
– Amphetaminvergiftung 2112
– anticholinerges Syndrom 2099
– Antidepressivumvergiftung 2113
– Antihistaminikumvergiftung 2113
– Atropinvergiftung 2114
– Cannabisvergiftung 2119
– Entzugssyndrom 2099
– Fliegenpilzvergiftung 2123
– Halluzinogen-bedingte 2093
– Kokain-bedingte 2091, 2126
– LSD-bedingte 2094f, 2129
– optische 2094f
– Phencyclidin-Psychose 2094f
– Phenytoinvergiftung 2133
– taktile 1942
– visuelle 1942
Halluzinogen 2093f
– Suchtentwicklung 2094
– Toleranzentwicklung 2093f
Halluzinogenabhängigkeit 2093ff
Halluzinogengebrauch
– schädlicher 2093
– Nachhallzustände 2093
Halluzinogenintoxikation 2093, 2095
Halofantrin 1873
Haloforme 2044
Haloperidol 2092
Halothan-Hepatitis 717
Halsfistel, laterale 1361
Halsgefäße, Arteriographie 50
Halsrippe 78f, 112
Halsschmerzen
– Lassafieber 1841
– Röteln 1866
– Scharlach 1866f
Halsvenen, gefüllte 2158
Halsvenenpulsation 1235
Halsvenenstauung 985, 1034, 1077
– Myokardinfarkt, rechtsventrikulärer 1111
– Perikarderguß 1406
– Trikuspidalklappenstenose 1142
Halswirbelsäule
– Arthritis, rheumatoide 1625f
– Instabilität, segmentale 1625
– Magnetresonanzuntersuchung 1625
– Psoriasisarthropathie 1658f
– Röntgendiagnostik 1625
– Schmerzsyndrom, lokales 1706
– Veränderung, entzündliche 1625
Halswirbelsäulenfraktur bei Spondylitis ankylosans 1654f
Haltemuskulatur, insuffiziente 1692
Haltungsinsuffizienz 1688, 1692
– Jugendliche 1692
– LWS-Syndrom 1689
– Osteoporose 1700
– rheumatische Erkrankung 1613
– Rückenschmerzen 1688
– Vertebralsyndrom 1613
Haltungsleistungsstörung 1692
Haltungsschulung 1693
Haltungsstörung 1692
Hämabbau 661
Hämagglutinin 1832f
Hämalaun 819
Hämangioblastom
– retinales 1365
– spinales 1366
– zerebelläres 1360, 1365
– zerebrales 1366
– des ZNS 1365, 1370
Hämangioendotheliom 776
– Leber 776, 778
Hämangiom 81
– arteriovenöses 81
– kardiales 1253f
– kavernöses 81
– Leber 776f
– vesikales 1379
Hamann-Zeichen 1541
Hämarthros 962, 968
Hämarthrose 968, 1612
Hamartom 609
– chondromatöses, pulmonales 1555
Hamartome, multiple 610, 1366
– – im ZNS 1366
Hämatemesis 443
– hämorrhagisches Fieber 1839
– Ösophaguserkrankung 515, 740
– ulkusbedingte 547
– Wiskott-Aldrich-Syndrom 483
Hämatochezie 443f, 740
– Colitis cystica profunda 622
– Ulcus recti simplex 622
Hämatogene Erkrankung, Raynaud-Phänomen, sekundäres 87
Hämatokrit 382, 827ff
– Anhebung, durch Erythropoetinsubstitution 1410
– Polycythaemia vera rubra 890f
– respiratorische Insuffizienz, chronische 2143
– Schock 2158f
– Schwangerschaft 1283
– terminale Niereninsuffizienz 835
Hämatologische Systemerkrankung
– – Budd-Chiari-Syndrom 770
– – minimal residuale 815
Hämatolymphangiom 135
Hämatom 962
– epidurales 1933
– frontales 1923
– großes, Hyperbilirubinämie 664
– okzipitales 1923
– subdurales
– – chronisches 1933
– – Differentialdiagnose 745, 2166f
– – Kopfschmerzen 1933
– subkutanes, Hämophilie 968
– zerebrales, Entfernung 1924f
Hämatomfärbung 661
Hämatopoese 813, 815, 851
– AIDS 1900
– Bleiwirkung 2055
– extramedulläre 838, 845, 894
– ineffektive 845f, 867, 881
– – bei gesteigertem peripheren Zellumsatz 853
– – qualitativ abnorme 853
– maligne Entartung 813
– Schilddrüsenhormoneinfluß 835
– Stammzellen 945
– Zelldifferenzierung 813
Hämatopoeseinsuffizienz, Non-Hodgkin-Lymphom 902f
Hämatopoeseregeneration nach Blutstammzelltransplantation 946f
Hämatopoesestörung 834
Hämopoesetransformation, klonale 881, 894
Hämatothorax 1598, 1601
Hämatozytopenie, autoimmune 1786f
Hämaturie (s. auch Makrohämaturie; s. auch Mikrohämaturie) 1300f, 1309
– familiäre, benigne 1359, 1362, 1364
– glomeruläre 1299
– Hämophilie 968
– beim Kind 1365
– mikroskopische, asymptomatische 1308
– nichtglomeruläre 1300f
– Nierenzellkarzinom 1020, 1375
– rezidivierende 1308
– Schistosomiasis 1878
– schmerzlose 1375
Hämbiosynthesestörung 346f
Häminfusion 349
Hämobilie 681, 807
Hämochromatose 346, 864, 2006
– Arthropathie 1612
– Chondrokalzinose 1683
– Diabetes mellitus 290
– Differentialdiagnose 195, 738, 763
– hereditäre, frühe 763
– heterozygote 763
– homozygote 763

– idiopathische 762ff
– – HLA-Assoziation 762
– Magnetresonanztomographie 680
– perinatale 763
– sekundäre 846f
– – Prophylaxe 864
Hämodiafiltration 1403, 1422
– arteriovenöse, kontinuierliche 1424
– venovenöse, kontinuierliche 1424f
– – – Harnstoff-Clearance 1425
Hämodialyse 305, 1403, 1417ff
– Antikoagulation 1420
– apparative Voraussetzungen 1418
– arteriovenöse, kontinuierliche 1424
– Bikarbonatspiegelanhebung 1404
– Blutfluß 1419
– blutführendes System 1420
– Blutverlust 1409
– Clearance 1419
– Dialysatfluß 1419
– dialysatführendes System 1420
– Eiweißbedarf 1404f
– Ernährung 1998f
– Fistelstenose 1421
– Gefäßzugänge 1421
– Giftelimination 2106f
– mit Hämofiltration s. Hämodiafiltration
– Harnstoff-Clearance 1425
– Heparinbedarf 1421
– bei Hyperkaliämie 396, 1394
– bei hyperkalzämischer Krise 409
– bei Hyperphosphatämie 416f
– Indikation 1399, 1417
– Kaliumelimination 1420
– Katabolismus 1405
– Katheter, zentralvenöser 1422
– Komplikation 1422
– Kontrolluntersuchungen 1418
– langzeitige, Zystennierenentwicklung 1369
– Phosphatelimination 1420
– physikalische Grundlagen 1417
– Shuntkomplikation 1421
– Substanztransport 1417
– Trockengewicht 1421
– Ultrafiltrationskoeffizient 1419
– venovenöse, kontinuierliche 1424f
– – – Harnstoff-Clearance 1425
– Volumenentzug 1421
– Wasseraufbereitung 1420
Hämodialysepatient, V-Infektion 697
Hämodialysesystem, natrium modeling 1420
Hämodilution 40
– isovolämische 308
Hämodynamik
– Barorezeptorkontrolle 1072
– Betablockerwirkung 1082
– Digitalisglykosidwirkung 1080
– Entbindung 1278
– Herzinsuffizienz 1074
– Herzspender 1089
– Hypertonie, arterielle, essentielle 1448
– lokale, Thromboseentstehung 111
– Meßparameter 2171
– Schwangerschaft 1278
– Überwachung 2170
– Wochenbett 1278
Hämofiltration 1422f
– arteriovenöse, kontinuierliche 1423
– Elektrolytbilanz 1423
– Filter 1423
– Gefäßzugang 1423
– Harnstoff-Clearance 1425
– bei Sepsis 1809
– Substituat 1423
– venovenöse, kontinuierliche 1424
– – – bei hepatorenalem Syndrom 1399
Hämoglobin
– fetales, Persistenz, hereditäre 844
– Kohlenmonoxidaffinität 2050
– Strukturanomalie 844
Hämoglobin A 845
Hämoglobinanomalie 838
– Malariaresistenz 844f
Hämoglobinbildung, verminderte 2055
Hämoglobin-Elektrophorese 844
– Thalassämie 845
Hämoglobin F 844ff
Hämoglobin H 845f
Hämoglobin-H-Krankheit 846
Hämoglobinkonzentration 827f, 942, 1984, 2157
– Dimension 815, 830
– Grenzwerte 827
– korpuskuläre, mittlere 813, 815, 828ff
– Polycythaemia vera rubra 890
– Sichelzellanämie 844
– bei Ulkusblutungsverdacht 548
– verminderte 831
Hämoglobinopathie 664, 837, 844f
Hämoglobin-S-Hämoglobinopathie 844f
Hämoglobinsynthese 830
Hämoglobinurie 839, 1390
– Malaria 841
– nächtliche, paroxysmale 827, 837, 856ff, 943
– – – Haupttodesursache 858
– – – Knochenmarkbefund 857
– – – molekularer Defekt 856f
– – – Remissionen 858f
– – – Stammzelltransplantation 947, 954
– Niereninsuffizienzprophylaxe 1396
Hämoglobinzylinder 1300
Hämokkult-Test 444, 602
– Sensitivität 602
Hämokonzentration 1840f
Hämolyse
– Anämie, megaloblastäre 846
– auslösende Substanzen bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel 843
– extravasale 664
– Hämoglobinurie, nächtliche, paroxysmale 856ff
– hämolytisch-urämisches Syndrom 1340
– Herzklappenprothesen-bedingte 1179
– Hyperbilirubinämie 664
– Hyperkaliämie 394
– Hyperphosphatämie 415
– infektiös-toxische 837, 841
– intravasale 664
– komplementvermittelte 856
– laborchemischer Befund 857
– Malaria 841, 1872
– mechanische 841
– – Differentialdiagnose 862
– mikroangiopathische 837, 840, 1638
– – schwangerschaftsassoziierte 840
– Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische 1340
– Sphärozytose, hereditäre 842
– β-Thalassämie 845
– Therapie 858
α-Hämolyse 1744f
β-Hämolyse 1744f
Hämolyseschübe 843
Hämolysezeichen 838f
Hämolysine 900
Hämolytisches Syndrom, akutes, bei Alkoholismus 836f
Hämolytisch-urämisches Syndrom 12f, 840, 943, 1338, 1340f
– – infektassoziiertes 1340
– – beim Kind 496f
– – medikamentös induziertes 1341
– – schwangerschaftsinduziertes 1341
Hämoperfusion
– Giftelimination 2106f
– bei Knollenblätterpilzvergiftung 720
Hämoperfusion-Hämodialyse-Kombination, Giftelimination 2107
Hämoperikard 1197, 1406
– Aortendissektion 72
Hämophagozytose-Syndrom 919, 1838f
– CMV-assoziiertes 1788f
Hämophilie 967ff, 1341
– Akuttherapie 969
– Arthropathie, Gelenkbefallsmuster 1612
– Familienanamnese 968
– V-Infektion 697
– Konduktorin, sichere 968
– Schweregrade 967
– Therapie 969
– Überträgerin, potentielle 969
Hämophilie A 960f, 967
– Therapie 964
Hämophilie B 960f, 967
– Therapie 964
Hämophiliepatienten, Anti-HCV-Prävalenz 693
Hämophilus Ducreyi 1884
– Postinfluenza-Pneumonie 1834
Hämopoese s. Hämatopoese
Hämoproteinabbau 661
Hämoptoe
– Alveolarproteinose 1509
– Eisenmenger-Reaktion 1158, 1165
– hämorrhagisches Fieber 1839
– Mitralklappenstenose 1137
Hämoptyse 1465ff
– Bronchialkarzinom 1560
– Bronchiektasen 1503
– Bronchuskarzinoid 1556
– Differentialdiagnose 1566, 1599
– entzündungsbedingte 1566
– Goodpasture-Syndrom 1319
– Lungenembolie 1582
– Lungentumor, gutartiger 1555
– Mitralklappeninsuffizienz 1139
– Mukoviszidose 1496f
– Polyangiitis, mikroskopische 1321
– tumorbedingte 1566
– Ursache 1466f
– Wegener-Granulomatose 1320, 1649
Hämorrhagie s. auch Blutung
– alveoläre
– – diffuse 1506
– – Kollagenose 1510
– – rheumatische Erkrankung 1510
Hämorrhagische Diathese (s. auch Blutungsneigung) 117, 955
– – Koagulopathie 962
– – Thrombozytopathie, kongenitale 955
– – vaskuläre 964
– – Verbrauchskoagulopathie 2161
– – Weil-Krankheit 732
Hämorrhagisches Fieber 1839ff, 1863
– – Differentialdiagnose 1842
– – Leptospirose 1822
– – Reiserückkehrer 1840f, 1868
– – Therapie 1769
Hämorrhagisches Syndrom in der Schwangerschaft 697
Hämorrhoiden 594
Hämosiderin 830f
– im Urin 857
Hämosiderose 98f, 763
– Hypogonadismus 238
– Prophylaxe 854
Hämostase 6, 960f
Hämostasefaktor-Gen-Mutation 974
Hämostasestörung
– Promyelozytenleukämie 867
– Thrombose, arterielle 54
Hämostyptika 957
Hämoxygenase 661
Hämpigmentzylinder 1390
Hand
– Arthritis, rheumatoide 1624
– Kompressionsschmerz 1634
– Morgensteifigkeit 1634
– Röntgenuntersuchung 1617f, 1625, 1659
– Schmerzsyndrom, lokales 1706
– Sensibilitätsstörung 1710
Handarteriographie 85
Händedesinfektion 1735f
Händehygiene 1734f
Hand-Fuß-Syndrom, Sichelzellanämie 844
Handgelenk, Chondrokalzinose 1683
Handgelenkarthrose, Geschlechtsverteilung 1668
Handgelenkentzündung 1624
Handgelenkschmerzen, berufliches Risiko 1705
Handlinienverfärbung, gelb-orange 328
Handmuskelatrophie 1624f
Handrückenschwellung 1641
Handschwellung, diffuse 1632
Handskelett, Gelenkbefallmuster bei rheumatischer Erkrankung 1618, 1624
Handwurzelankylose, knöcherne 1625
Hanf 2088
Hantafieber 1839, 1841f
– Differentialdiagnose 1842
– Letalität 1842
Hantavirenausscheidung 1842
Hantavirus 1392, 1839, 1841
Hantavirus-Infektion, Nephritis, interstitielle 1351
Haptoglobin 664, 839, 842f, 861
– vermindertes 857
HAQ (Health Assessment Questionnaire) 1614
Harnabflußstörung
– Harnsteinentstehung 1353
– Harnwegsinfektion, bakterielle 1342
– Infektionsrisiko 1343
Harnabgang, M-cholinerges Syndrom 2099
Harnableitung
– künstliche 1380
– suprapubische 307
Harnalkalisierung 887
Harnblase s. auch Blase
Harnblasenatonie
– Neuropathie, diabetische 306f, 1945
– Therapie 307
Harnblasenmukosa, Abwehrmechanismen 1343
Harnblasenschutz bei Cyclophosphamid-Therapie 1635
Harnblasenstörung, zentrale 1923
Harnblasentumor, maligner 806
Harnblasenvorfall 1777
Harnleiter-Haut-Fistel, künstliche 1380
Harnleiterobstruktion, retroperitoneale Fibrose 656f
Harnpflichtige Substanzen 381
– – Ausscheidung 374
– – Ausscheidungsstörung 1353
– – Elimination, Hämodialyse 1417
– – – Hämofiltration 1422
– – – kontinuierliche 1423
– – Retention 1391
– – – hepatorenales Syndrom 1398
– – – bei infektiöser Endokarditis 1186
Harnsalzkristallisation 1353
Harnsäure 984, 1354
Harnsäureausscheidung 344, 1354
– Steigerung 345, 1682f
– fehlende 346
– verminderte 1680
Harnsäurebildung 345, 1682f, 1993
– vermehrte 1680
Harnsäurekonzentration
– Plasma 1994
– Serum 344ff, 1681f
– Urin 985, 1681
Harnsäurekristalle 1299
– Ablagerung 1679f
– Nachweis 1681
Harnsäurepool 344
Harnsäuresekretion, renaltubuläre, Alkoholeinfluß 1994
Harnsäurestein 1354, 1379
Harnsäuresteinbildung
– Flüssigkeitszufuhr 1994
– Prävention 1994
– Ursache 1354
Harnstauung 1344
– Prostatahyperplasie, benigne 1382f
– steinbedingte 1355
– tumorbedingte 1378
– Ursache 1356
Harnstauungsniere, blutkoagelbedingte 1378
Harnstein 1344, 1353ff, 1356
– Differentialdiagnose 1356
– kalziumhaltiger 1328
– nicht schattengebender 1354
– nichtabgangsfähiger 1356
– obstruierender 1355
– Rezidivrisiko 1357
– Zusammensetzung 1353
Harnsteinabgang 1355f, 1368
Harnsteinbildung 1353ff
– endogene Faktoren 1353
– Inhibitorstoffe 1353
– bei Malassimilation 569f, 572
– Prophylaxe 1357

– – bei Sulfonamidtherapie 1764
– Urin-pH 1355, 1977
Harnsteinerkrankung s. Nephrolithiasis
Harnstoff 1965
Harnstoff-Clearance 1419
– Diureseabhängigkeit 1295
– Eliminationsverfahren, extrakorporales 1425
Harnstoffkonzentration im Serum
– – Dialysepatient, mangelernährter 1405
– – erhöhte, Symptome 1402f
– – Erythrozytenüberlebenszeit 1409
– – Niereninsuffizienz, akute 1391
Harnstoffproduktionsrate 1405
Harnstoffrezirkulation 1295
Harnstoffrückresorption, tubuläre 1291
Harnstoffsynthese 743, 1296
– verminderte 735
Harnstofftransport 1295
Harnstoffzyklusdefekt, Lebertransplantation 783
Harnstrahlabschwächung 1383
Harntrakt, oberer, Sonographie beim Mann 1383
Harnträufeln 1383
Harnverhalt
– anticholinerges Syndrom 2099
– Prostatahyperplasie, benigne 1383
– Prostatitis 1386
Harnvolumen 374
Harnwege, Erregernachweis 1741
Harnwegsanomalie 1344
Harnwegsblutung
– Hämophilie 968
– malignes Melanom 1014
Harnwegsentzündung, Diabetes mellitus 291
Harnwegsinfektion
– beim älteren Menschen 1777
– Antibiotikatherapie 1759, 1764f
– Arthritis 1618f
– bakteriämische 1810
– bakterielle 1342ff
– – Abwehrmechanismen 1343
– – ambulant erworbene 1344
– – aszendierende 1342f
– – Erreger 1343f
– – Keimelimination 1344
– – beim Kind 1342, 1344
– – komplizierte, des Mannes 1342
– – nosokomiale 1342ff
– – obere 1342f, 1345
– – prädisponierende Faktoren 1342f
– – rezidivierende 1343
– – Säugling/Kleinkind 1342
– – Schwangerschaft 1342f, 1345
– – untere 1342f
– Chinolon-Therapie 1759
– bei Immunsuppression 785, 940f
– nach Nierentransplantation 1790
– nosokomiale 1733f
– Prophylaxe, postkoitale 1345
– rezidivierende
– – Ernährung 1999
– – Fistel, kolovesikale 598
– Screening 1742
– Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Kombination 1764f
– untere 1342
– – unkomplizierte, der Frau 1344
– Urindiagnostik 1302, 1344
Harnwegskontamination 1302
Harnzeitvolumen 1391
Harnzuckerausscheidung 291, 294
Haschisch 2088f
Haschischvergiftung 2119
– akzidentelle 2107
Hashimoto-Thyreoiditis 159, 181, 183, 898
– Diagnostik 170
– HLA-Assoziation 183
– unter Interferon-α-Therapie 701
– Sonographiebefund 183
H_2-Atemtest 459, 566, 574, 580f
H^+-ATPase 1292f
Haupthistokompatibilitäts-Antigene 1434
Haushaltschemikalienvergiftung 2100, 2136
Hausmülldeponie 2045
Hausstaub, Pentachlorphenolkonzentration 2053
Hausstaubmilbe 1477
– Major-Allergen 2055
Haustierallergen 1477
Haustrierungsverlust 600
Haut 1854
– blaßgelbliche 847
– Graft-versus-host-Reaktion 951
– Ischämietoleranzzeit 54
– kirschrote 2155
– livide 15
– Lymp efäßnetz, oberflächliches 131
– Salzgeschmack 1497
Hautalterung, vorzeitige 2039
Hautatrophie
– Hyperkortisolismus 196
– Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz 154
– Lebererkrankung, chronische 675, 735
Hautbiopsie 1863
Hautblutung 125
– Denguefieber 1840f
– Gerinnung, intravasale, disseminierte 2162
– großflächige 962
– Leptospirose 1822f
– Meningokokkensepsis 1810
– mikrobiell bedingte 1863
– Thrombozytopathie, kongenitale 955
– von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 966f
Hautdekontamination bei Vergiftung 2106
Hautdurchblutung 83f
– akrale 83
Hautemphysem 1597
Hautfaltendickenmessung 337
Hautfarbe 15
Hautflora 1854
Hautinduration 1637f
Hautinfektion 1812
– bakterielle 1854ff
– chronische 135
– nach Gefäßprothesenimplantation 1800f
– bei intravenösem Drogenkonsum 1794
– Lymphangitis 135
– opportunistische 1899
– Therapie 941
– virale 1857ff
Hautkapillaren 10
Hautkarzinom 1015
Hautkolorit 38
Hautkrankheit, Perianalregion 594
Hautkrebsrisiko 2039
Hautlymphangiodysplasie 135
Hautnekrose, Polyarteriitis nodosa 1649
Hautpigmentation
– Hämochromatose, idiopathische, 763
– Leberzirrhose 735
– McCune-Albright-Syndrom 371
Hautreizung, Sick-Building-Syndrom 2058
Hautschuppung
– palmoplantare 1866f
– Scharlach 1866f
Hauttemperatur 14, 38, 2032
– Seitendifferenz 15
– Venenerkrankung 98f
– verminderte 15
Hauttemperatursprung 55
Hauttest, allergologischer 1470, 1477
Hauttrockenheit 1638
– anticholinerges Syndrom 2099
Hauttumor, maligner, bei Immunsuppression 1439
Hautturgor, verminderter 378, 2158
Hautulkus, therapierefraktäres 1630
Hautulzeration, Wegener-Granulomatose 1320
Hautveränderung
– arsenbedingte 2043
– ichthyosiforme 333
– ischämische 56
– lilafarbene 1640
– – periorbitale 1632, 1640
– postmenopausale 259
Hautverätzung
– Lauge 2127
– Säure 2136
Hautverbrennung bei Unterkühlung 2034f
HAV (s. auch Hepatitis-A-Virus) 684
HAV-Infektion 684, 686f
– Diagnostik 687
HAV-RNA 686f
HAV-Titer im Stuhl 686
HBc-AG 686, 690f
HBDH s. Hydroxybutyrat-Dehydrogenase
HBe-AG 690f
Hb_{A1}/Hb_{A1c}-Wert 291
HBIG (Hepatitis-B-Immunglobulin) 692
H_1-Blocker s. H_1-Rezeptor-Antagonist
H_2-Blocker s. H_2-Rezeptor-Antagonist
24h-Blutdruckmessung 318f
HBs-AG 678, 686, 688, 690, 695, 1730
– Polyarteriitis nodosa 1617
HBs-AG-Träger, asymptomatischer 678
HBV (s. auch Hepatitis-B-Virus) 684
HBV-DNA 686, 690f
– persistierende 686, 690
HBV-HCV-Infektion 694
HBV-Infektion 688, 690ff
– asymptomatische 690
– neonatale 688
– parenterale 688
– perinatale 688
– Risikogruppen 688, 692
– Screening-Test 691
– Serokonversion 703
– subklinisch verlaufende 690
HBV-Mutanten 690
HBV-Nachweis, extrahepatischer 689
HBV-Trägerstatus 686, 688, 690, 692
HBV-Übertragung 688
Hb_{A1c}-Wert 292, 294, 318, 1333
– Antidiabetikaeinfluß 300
– Schwangerschaft 302
HBx-Antigen 690
HCC s. Karzinom, hepatozelluläres
HCG (s. auch Choriongonadotropin, humanes) 263
HCG-Stimulationstest 238
HCG-Substitution 221
– bei Maldescensus testis 224
HCG-Test 242
HCM s. Kardiomypathie, hypertrophische
HCV (s. auch Hepatitis-C-Virus) 684
– Bindung an die Leberzelle 694
HCV-HIV-Infektion 694
HCV-Infektion 693ff
– Autoimmunreaktion 694
– Diagnostik 695
– Risikogruppen 693
HCV-Nachweis 693
– extrahepatischer 693
HCV-RNA 686, 694f, 705, 707
HCV-Screening 695
HCV-Trägerstatus 694
HCV-Vakzine 695
HCV-Varianten 694
HDL 323, 1969
– Cholesterintransport 331
HDL-Cholesterin 322f, 1971, 1988
HDL-Cholesterin-Spiegel 317f, 1098
– Adipositas 337
– Anhebung, pharmakologisch induzierte 331
– Antihypertensivaeinfluß 320
– Diabetes mellitus 329
– Einflußfaktoren 331
– erhöhter 331
– kardiovaskuläres Risiko 1269
– nach Körpergewichtsreduktion 1990
– niedriger 317, 329, 331, 337, 1269
– Niereninsuffizienz, chronische 1408
HDL-Mangel mit planaren Xanthomen 331
HDV (s. auch Hepatitis-δ-Virus) 684
HDV-Genotypen 696
HDV-Infektion 678, 686, 695f
– epidemische 695
HDV-RNA 686, 696
HDV-Übertragung 695
Headache s. Kopfschmerzen
Head-Zone 1694f, 1949
Health Assessment Questionnaire 1614
Heart failure s. Herzinsuffizienz
Heart transplantation s. Herztransplantation
Heartburn s. Sodbrennen
Heberden-Arthrose 1668, 1673f
– Gelenkbefallmuster 1674
Heerfordt-Syndrom 1512
Hefen im Urin 1742
Hefepilze im Stuhl 505
Heimbeatmung 2147
Heimdialyse 1403
Heimlich-Handgriff 2156
Heinz-Innenkörper 828, 843, 845
Heiserkeit
– Aortenaneurysma, thorakales 76
– Bronchialkarzinom 1560
– durch inhalative Glukokortikoidtherapie 1486
– Mediastinaltumor 1575
– bei Mitralklappenstenose 1137
– bei Ösophaguskarzinom 527
– bei primärer pulmonaler Hypertonie 1589
Helfer-T-Zell-Defekt 483
Helfer-T-Zell-Funktion 480
Helicobacter pylori 539f, 1762f, 2001
– – Kolonisationsfaktoren 540
– – Magenkarzinogenese 553
– – Makrolid-Wirksamkeit 1761
– – Nachweis 548
– – Prävalenz bei chronisch atrophischer Gastritis 538
– – proteolytische Bestandteile 545
– – toxische Produkte 545
– – Urease-Aktivität 540f, 548
– – Virulenzfaktoren 540f
Helicobacter-pylori-Eradikation 548ff
– Compliance 550
– Kombinationstherapie 549, 1762f
– Kosteneffektivität 551
– bei Magenlymphom 485, 487
– Magenschleimhautwiederherstellung 546
– vor NSAIDs-Therapie 544
– Quadrupel-Therapie 549f
– bei Rezidivulkus 535
– vor Rezidivulkus-Prophylaxe 551
– Therapiedauer 550
– Triple-Therapie 549
– bei Ulkuskrankheit 549, 552
Helicobacter-pylori-Gastritis 540ff
– akute 540f
– antral betonte 540
– atrophische, multifokale 540
– Biopsie 542
– chronisch, atrophische 553
– chronische 540
– Endoskopiebefund 541
– Histologie 541
– Ulkus 544f
Helicobacter-pylori-Infektion 539ff
– Ätiopathogenese 540f, 545
– chronische 898
– Risikofaktor 539
– Ulkusblutung 552
– Ulkusrisiko 544
Helicobacter-pylori-Kolonisation, Magenschleimhaut 540
Helicobacter-pylori-Reinfektionsrate 550
Helicobacter-pylori-Urease 540f, 548
HELLP-Syndrom 840f, 1341, 1441f
– Letalität 1444f
Helminthiase 508ff
HELP (heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) 1432
Hemianopsie
– bitemporale 146f
– homonyme 48, 1918
– – Blutung, zerebrale 1923
Hemiataxie 49
Hemiblock
– linksanteriorer 1230
– linksposteriorer 1230
Hemihypästhesie 48
– Ischämie, zerebrale 1918
– Lobärblutung 1923
Hemikolektomie rechts 650

Hemikranie, chronisch-paroxysmale 1932
Hemilaminektomie 1698f
Hemiparese
– beinbetonte 1918, 1923
– Blutung, zerebrale 1923
– flüchtige 48
– Herniation, zerebrale 2164
– Ischämie, zerebrale 1918
– Leukenzephalopathie, multifokale, progressive 1911
– Lobärblutung 1923
Hemiplegie
– Blutung, zerebrale 1923
– Herniation, zerebrale 2164
– Meningitis, tuberkulöse 1847
Hemizellulose 1972
Hemmkonzentration, minimale 1746
Hemmkörperelimination 965
Hemmkörperhämophilie 964
– Therapie 965
Hemmkörpertiter 965
Hemolytic-uremic syndrome s. Hämolytisch-urämisches Syndrom
Hemophilia s. Hämophilie
Hemorrhoids s. Hämorrhoiden
Henderson-Hasselbalch-Formel 418, 420, 423
Henle-Schleife 1289f, 1293ff
– Diuretikawirkung 1294
Henoch-Schoenlein-Purpura s. Schoenlein-Henoch-Purpura
Henry-Dalton-Gesetz 2037
Hepadnaviren 689
Hepar cysticum congenitum s. Zystenleber
Heparansulfat 1424
Heparin 24, 973
– bei akutem Myokardinfarkt 1114f
– bei akuter Arterienverschluß 56
– bei disseminierter intravasaler Gerinnung 2163
– Dosierung 117
– Eliminationsverfahren, extrakorporales, kontinuierliches 1424
– bei Fibrinolysetherapie 118
– Hämodialyse 1421
– bei instabiler Angina pectoris 1105
– bei linksventrikulärem Thrombus 1259
– Lipidadsorption, direkte 1432
– niedermolekulares 117, 120, 970, 1584f
– Plasmaseparation 1430
– Schwangerschaft 1181, 1280f
– Wirkungsweise 117
Heparinallergie 117
Heparin-Kofaktor II 972
Heparin-Kofaktor-II-Defekt 975
Heparinoid 117
Heparinresistenz 116
Heparintherapie
– aPTT-Kontrolle 117
– Komplikation 117, 1585
– Kontraindikation 117
– kurzzeitige 114
– bei Lungenembolie 1581, 1584f
– Nebenwirkung 117
– Phlebothrombose 114, 117, 119
– Thrombozytenzahl 117, 121
Hepatic adverse drug reaction s. Lebererkrankung, medikamentös induzierte
Hepatic encephalopathy s. Enzephalopathie, hepatische
Hepatic hydatide cysts s. Echinokokkose
Hepatic iron index s. Eisenindex, hepatischer
Hepatitis (s. auch Virushepatitis) 684ff
– akute 684ff
– alkoholische 711
– allergische, arzneimittelbedingte 717
– autoimmune s. Autoimmunhepatitis
– Brucellose 1821
– cholestatische 951
– chronisch aktive 720
– chronische 684, 690, 699ff
– – arzneimittelbedingte 718
– – Eisenspeicherung, hepatozytäre 763
– – Gespräch mit dem Patienten 702
– – histologische Veränderungen 699
– – Laboruntersuchungen 700
– – Lebertransplantation 782
– – schwere 699
– – Wilson-Krankheit 766
– Ernährung 2005
– fulminante 684, 688, 696
– – alkoholbedingte 713
– – Leberzirrhoseform 734
– – medikamentös bedingte 716
– granulomatöse
– – arzneimittelbedingte 719
– Hyperlipoproteinämie 329
– ikterische 1822f
– bei Immunsuppression 785
– Katzenkratzkrankheit 1827
– Knollenblätterpilzvergiftung 720
– Lassafieber 1841
– Leberfibrose 734
– Leptospirose 732, 1822f
– Lues II 1883
– medikamentös induzierte 716, 718f, 789
– Porphyrie, hepatische, chronische 347
– portale 805
– Q-Fieber, chronisches 1826f
– toxische 757, 789
– Varizellen beim Erwachsenen 1861
– Zytomegalievirus-Infektion 1838
Hepatitis A 686ff, 1730
– akute 686
– Behandlung 687
– fulminante 687f
– Immunität 686
– Impfung 687f, 1726, 1730
– Prävention 688
– primär cholestatische 687
– protrahierte 687
– rezidivierende 687
– Übertragungsmodus 1730
Hepatitis-A-E-Viren 684
Hepatitis-A-Virus 684ff, 1730
– Marker 686f
– Struktur 687
Hepatitis B 688, 690ff, 1730
– akute 686
– Behandlung 692, 703
– cholestatische, fibrosierende 692
– chronische 686, 688, 703f
– Endemiegebiete 688, 1649
– fulminante 691f
– Grundimmunisierung 1730
– HDV-Koinfektion 696
– Immunisierung 692, 1725f, 1730
– – Transplantatempfänger 1789
– Karzinom, hepatozelluläres 779
– Komplikationen 691
– Leberversagen, akutes 772
– Manifestation, extrahepatische 691
– Prävalenz 688
– Prophylaxe 692
– Serokonversion 690
– Symptomatik 690, 703
Hepatitis-B-Antigen 1646
Hepatitis-B-Immunglobulin 692
Hepatitis-B-Trägerstatus, HDV-Superinfektion 696
Hepatitis-B-Virus 684ff, 1730
– Marker 686, 690
– Struktur 688
Hepatitis-B-Virus-Infektion
– chronische 1317
– – Nierentransplantatempfänger 1435
– mit dem Transplantat 1789
Hepatitis C 686, 693ff
– chronische 704f
– – bei Alkoholismus 1793
– Diagnostik 695, 705
– Differenzierung von Autoimmunhepatitis 708
– Expositionsprophylaxe 695
– fulminante 694
– Manifestation, extrahepatische 695
– Marker, serologische 694
– Prävention 695
– primär cholestatische 694
– Superinfektion 694
Hepatitis-C-Antigen 1646
Hepatitis-C-Virus 684f
– Marker 686, 694
– Struktur 693
Hepatitis-C-Virus-Infektion 678
– chronische 1313, 1317, 1324
– mit dem Transplantat 1789
Hepatitis D 678, 695f
– chronische 703f
– Differenzierung von Autoimmunhepatitis 708
– Leberversagen, akutes 772
– Prävention 696
– Symptomatik 696, 703
– Therapie 696, 704
Hepatitis-D-Virus s. Hepatitis-δ-Virus
Hepatitis E 686f, 697
Hepatitis-E-Virus 684ff, 697
– Marker 686
Hepatitis G 686, 697f
– fulminante 698
Hepatitis-G-Virus 684ff, 697
– Marker 686
Hepatitisviren 685
– Serologie 788
Hepatitisvireninfektion
– Anämie, aplastische 851
– bei intravenösem Drogenkonsum 1794
– mehrfache 694
Hepatitis-δ-Virus 684f
– Marker 686, 696
– Struktur 696
Hepatoblastom 608f
Hepatocyte growth factor 1020
Hepatolentikuläre Degeneration s. Wilson-Krankheit
Hepatolithiasis 760
Hepatomegalie (s. auch Lebervergrößerung) 786
– Anämie, perniziöse 848
– druckschmerzhafte 731
– Fettleber 712, 723
– Haarzell-Leukämie 906
– Hämochromatose, idiopathische 763
– Lebertumor, maligner 779
– Leberzirrhose 737
– Leishmaniase 727
– Leukämie, akute, lymphatische 873
– Lymphom, zentroblastisch-zentrozytisches 908
– Malaria 727
– metastasenbedingte 648
– Myelofibrose, idiopathische 895
– Rechtsherzversagen, akutes 1583
– Tangier-Krankheit 331
– Transposition der großen Gefäße 1174
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
Hepatopathie, alkoholtoxische 2080
Hepatopulmonales Syndrom 737
Hepatorenal syndrome s. Hepatorenales Syndrom
Hepatorenales Syndrom 385, 734, 751ff, 1397ff
– – Definition 751, 1397
– – Diagnostik 752, 1398
– – Differentialdiagnose 752, 1397f
– – Hämodialyse-Indikation 1399
– – Pathophysiologie 1398
– – Prädiktoren 1397
– – Prognose 752, 1397, 1399
– – Symptomatik 751, 1398
– – Therapie 752, 1399
Hepatosplenomegalie
– Amyloidose 1330
– Brucellose 1820f
– Felty-Syndrom 1630
– Gaucher-Krankheit 332
– Hodgkin-Lymphom 933
– Leishmaniose, viszerale 1877
– Leukämie
– – akute, myeloische 867
– – chronische, lymphatische 920, 922
– Mischkollagenose 1642
– Mononucleosis infectiosa 1835f
– Myelofibrose, idiopathische 894
– Niemann-Pick-Krankheit Typ C 333
– Polycythaemia vera rubra 891
– Q-Fieber, chronisches 1826f
– Schistosomiasis 729
– Still-Krankheit 1631
– Typhus 1818f
– γ-δ-T-Zell-Lymphom, hepatolienales 918
– Zytomegalievirus-Mononukleose 1838
Hepatotoxizität
– Arzneimittel 715
– Isoniazid 1765
– Pyrazinamid 1765
Hepatovenographie, retrograde 771
Hepatozyten 659f
– Ballonierung 673
– Bilirubinexkretion 662
– Eisenspeicherung 763
– Funktion 660
– funktioneller Aufbau 667
– zentrilobuläre, Nekrose 2157
Herbizid, chloriertes 2029
Herdabszeß 1854
Herdsymptome, neurologische 1848
Hereditary
– nephritis s. Alport-Syndrom
– nonpolyposis colorectal carcinoma s. Lynch-Syndrom
– spherocytosis s. Sphärozytose, hereditäre
Heredopathia atactica polyneuritiformis s. Refsum-Syndrom
Hering-Breuer-Reflex 1461
Heringswurm 510f
Hermaphroditismus verus 222, 231
24h-Ernährungsprotokoll 1985
Herniation, zerebrale 2164
Hernie
– paraösophageale 517ff
– bei Peritonealdialyse 1428
Hernieneinklemmung 796
Heroin 2083
– Glomerulosklerose, fokal-segmentale 1315
– Suchtpotential 2083
Heroinentzug 2084
– kalter 2085
– methadongestützter 2086
– warmer 2085
Heroinentzugssyndrom 2084f
Heroinintoxikation 2131, 2166
Herpes
– generalisatus neonatorum 1885
– genitalis 1857, 1859f, 1884, 1910f
– – Rezidivprophylaxe 1860
– – Suppressionstherapie 1767
– labialis 1857, 1910f
– – Rezidiv 1860
– simiae 1858
– simplex 698
– – AIDS 1910f
– – Begleithepatitis 698
– – oraler 491
– zoster (s. auch Zoster) 1778, 1857, 1861ff, 1910f
– – im Alter 1778
– – Antibiotikatherapie 1766
– – chronischer 1910f
– – generalisierter 1910
– – Gesichtsbereich 1954
– – HIV-assoziierter 1910
– – Reaktivierung 922
– – Therapie 1861, 1910
Herpeseruption, rezidivierende, UV-Licht-bedingte 2039
Herpes-Keratitis 1860
Herpes-Ösophagitis 1859f
Herpes-Proktitis 1859f
Herpes-simplex-Virus 1857
_ Typ 1 1857ff, 1884, 1910f
Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis 1848ff, 1857f, 2166f
– Antibiotikatherapie 1766f
– Diagnostik 1848, 1858
– EEG-Befund 1848
– Differentialdiagnose 745, 1849, 1920f
– Therapie 1850
Herpes-simplex-Virus-Infektion
– AIDS 1889, 1910f
– Aktivierung, nach Knochenmarktransplantation 1780
– Komplikation 1857
– ösophageale 491
– posttransplantäre 1789
– Prophylaxe 1535

– Therapie 1766, 1910f
Herpes-simplex-Virus-Typ-1-Infektion 1859f
Herpes-simplex-Virus-Typ-2-Infektion
– perianale 513
– perinatale 1860
Herpes-Tracheobronchitis 1859
Herpesviren 1857f
– Replikationshemmung 1768
– Rezidivinfektion 1858
– tierische 1858
Herpesvireninfektion 1858ff
– Dissemination 1859f
– nach Herztransplantation 1093
– intestinale, bei AIDS 513
– latente 1857f
– Rezidivprophylaxe 1860
– Therapie 1858, 1860
Herpesvirus 6, humanes 1789, 1858, 1862f
Herpesvirus 8, humanes 1858, 1862
Herpesvirus-Enzephalitis, Therapie 1860
Herpes-zoster-Virus
– Infektion beim älteren Menschen 1778
– persistierender 1778
Hertel-Exophthalmometer 180
Hertz 2035
Herxheimer-Reaktion 1880
Herz
– Auskultation 1035
– 2D-Bild, echokardiographisches 1046
– Elektrophysiologie 1226
– Hypertonieauswirkung 1445
– Hypophosphatämieauswirkung 413
– Katheterzugang 1063
Herzachse, elektrische 1037
Herzangst 1264
Herzarbeit 1071
Herzbasis, Refluxgeräusch, diastolisches 1168
Herzbeschwerden, vegetative s. Herzerkrankung, funktionelle
Herzbuckel 1034, 1158, 1162
Herz-Druckmassage 1464f
Herzerkrankung
– Entbindungsmodus 1279
– funktionelle 1263ff
– – biologische Faktoren 1264
– – Diagnosebenennung 1266
– – Diagnostik 1263ff
– – Differentialdiagnose 1263, 1265
– – psychische Faktoren 1263
– – psychotherapeutische Behandlung 1266f
– – Therapie 1263, 1266
– hypertensive 1216f
– ischämische
– – atherosklerotische 1407
– – Dialysepatient 1406
– – nichtatherosklerotische 1407
– kongenitale, Endokarditis, infektiöse 1183
– Kontrazeption 1280
– rheumatische, Endokarditis, infektiöse 1183
– Schwangerschaft 1278ff
– – Endokarditisprophylaxe 1279
– – Gefährdungsphasen 1280f
– – Thromboseprophylaxe 1280
– – Vorsorgeuntersuchungen 1280
– Schwangerschaftsabbruch 1279
Herzersatz, mechanischer 1082
Herzexplantation 1090f
Herzfehler
– angeborener 1034, 1145ff
– – Operation, nichtkardiale 1276
– azyanotischer 1145
– DiGeorge-Syndrom 483
– komplexer 1145
– zyanotischer 1145
Herzfrequenz 1097
– Belastungs-EKG 1042
– Hypertonie, arterielle, essentielle 1448
– inadäquat hohe 1265
– Lärmwirkung 2036f
– Regulation 1072
– Schockindex 2158
– Schwangerschaft 1278
Herzfrequenzsteigerung, belastungsbedingte, fehlende 1229
Herzfrequenzvariabilität 1043, 1118
– eingeschränkte 306
– hohe 1265
Herzfunktion, Sympathikuseinfluß 1073
Herzfunktionsstörung 1264
Herzgeräusch 1036
Herzglykoside s. Digitalisglykoside
Herzhöhlenvergrößerung 1054f
Herzindex 1075, 1088, 1591
– Berechnung 2170
– Normwert 1074, 2170
– Pumpversagen, myokardiales 1116
– Schock, kardiogener 1084
Herzinfarkt s. Myokardinfarkt
Herzinsuffizienz 1034, 1070f, 1404, 1467, 2106f
– Adipositas 337
– akute 1073, 1083ff
– – Blutgasanalyse 1084
– – Echokardiographie 1084
– – Elektrokardiographie 1084
– – Kompensationsmechanismen 1084
– – Myokarditis 1192
– – Symptome 1084
– – Therapie 1085
– alkoholbedingte 1210
– Anämie 848
– ANP-Plasmaspiegel 1073
– Atmungsstörung, schlafbezogene 1580
– AV-Kanal, kompletter 1162
– Chagas-Myokarditis 1195
– chronische 1073, 1077ff
– – ACE-Hemmer-Einfluß 1079
– – Blutgasanalyse 1078
– – Dekompensation 1077, 1082f
– – Diagnostik 1077f
– – Differentialdiagnose 1079
– – Doppler-Echokardiographie 1078
– – Elektrokardiographie 1077
– – Fahrradergometrie 1078
– – Flüssigkeitsrestriktion 1079
– – Gesamtbehandlungskonzept 1079
– – Herzkatheteruntersuchung 1078
– – Herzmuskelentlastung 1079
– – Herztransplantation 1082
– – Kochsalzbeschränkung 1079
– – Komplikation, Behandlung 1082
– – Laboruntersuchungen 1078
– – Letalität 1082
– – Lungenfunktionsprüfung 1078
– – Myokardbiopsie 1078
– – Oberbauchsonographie 1078
– – Patienten-Compliance 1077, 1079
– – Prognose 1070, 1082
– – Pulmonalisangiographie 1078
– – Risikofaktorenausschaltung 1079
– – Röntgenthorax 1078
– – scheinbar therapierefraktäre 1079
– – Therapie 1079f, 1082
– – Thromboseprophylaxe 1079
– – Todesursache 1082
– dekompensierte 1077, 1082f
– Diagnostik 1070
– Dialysepatient 1406f
– diastolische Störung 1071, 1075
– Diuretikatherapie 384f
– Druck-Volumen-Diagramm 1074
– Ductus arteriosus, persistierender 1164
– Epidemiologie 1070
– extrakardial bedingte 1071
– Fabry-Krankheit 333
– nach Fallot-Tetralogie-Korrekturoperation 1169
– Framingham-Studie 1070, 1076
– Frühstadium 1073
– Füllungsbehinderung, diastolische 1071
– Funktionsstörung, systolische 1071
– Hämodynamik 1074
– nach Herzklappenersatz 1798
– Herzklappenfehler 1126
– Herztransplantation 1089f
– Hydratationszustand 378f
– Hyperkaliämie 394
– Hyperthyreose, chronische 1210f
– Hypokaliämie 390
– Hyponatriämie 381, 385
– Inzidenz 1070, 1076
– Kardiomyopathie
– – dilatative 1205, 1208
– – rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1223
– Kompensationsmechanismen 1074
– latente 1073
– Letalität 1070
– manifeste 1073
– Mikrozirkulationsstörung 10
– Myokarditis, diphtherische 1194
– Nachlaststeigerung 1074
– Niereninsuffizienz, akute 1389
– NYHA-Stadieneinteilung 1070
– – Schwangerschaftsrisiko 1279
– Operationsfähigkeit 1275
– nach operativer Herzfehlerbehandlung 1145
– Pathophysiologie 1073
– Pericarditis constrictiva 1196
– perioperative 1276
– Pleuraerguß 1597ff
– Polyarteriitis nodosa 1649
– Polycythaemia vera rubra 890
– postmyokarditische 1094
– Prävalenz 1070
– Pulmonalstenose 1147
– Rekompensation 1073
– rhythmogene 1071
– Rückwärtsversagen 1076f
– Symptome 1073
– systemische Sklerose 1638
– systolische Störung 1071, 1075
– Tachykardie, ventrikuläre 1239
– Takayasu-Arteriitis 1648f
– Therapie 1070, 1074
– – antihypertensive 1452
– – kausale 1076
– Todesursache 1070
– Training, körperliches 1271
– Transposition der großen Gefäße 1174
– – – – kongenital korrigierte 1170
– Trypanosomiasis, amerikanische 1879
– Tumor
– – endokardialer 1252
– – myokardialer 1252
– Ursache 1070f
– Ventrikelseptumdefekt 1157
– Vorhofmyxom 1253
– Vorwärtsversagen 1076
Herzkatheterlabor, biplanes 1066f
Herzkatheteruntersuchung 1063ff
– bei chronischer Herzinsuffizienz 1078
– Herztumor 1253
– Indikation 1064, 1078
– Komplikation 1064
– Kontraindikation, relative 1064
– Meßwerte 1063
– Pericarditis constrictiva 1201
– Seldinger-Technik 1064
– Vorhofseptumdefekt-Verschluß 1155
Herzklappe
– Ablagerung, nichtbakterielle 1182
– Ballondilatation 1131
– Blutflußprofil 1048
– Magnetresonanztomographie 1057
– myxomatöse 1142
– Schlagvolumenquantifizierung 1050
Herzklappendefekt, Auskultationsareale 1035
Herzklappenendokarditis
– bakterielle 1124f
– infektiöse 1182f
Herzklappenendoprothese s. Herzklappenprothese
Herzklappenerkrankung
– degenerative, Endokarditis, infektiöse 1183
– Operationsfähigkeit 1275f
– rheumatische, Schlaganfallrisiko 1919
– Training, körperliches 1271
Herzklappenersatz 1085, 1123ff, 1130
– Endokarditis s. Prothesenendokarditis
– Indikationsstellung 1123
– bei infektiöser Endokarditis 1187
– Operationsletalität 1131
– Operationsrisiko 1131
– Prognose 1131
– prothetischer s. Herzklappenprothese
Herzklappenfehler 1123ff
– Auskultationsphänomene 1127
– Dekompensation, kardiale 1126
– Druckbelastung 1125
– Echokardiographie 1126
– erworbener 1123ff
– – Diagnostik 1126f, 1129
– – Differentialdiagnose 1127
– – Endokarditisprophylaxe 1129
– – linkskardialer 1124f
– – Operationsindikation 1130
– – Prognose 1131
– – rechtskardialer 1124f
– – Therapie 1128ff
– Hämolyse 841
– Herzspitzenstoß 1126
– Herzuntersuchung, invasive 1126
– Kardiomyopathie 1210
– kombinierter 1124
– Leistungsfähigkeitseinschränkung 1123
– linkskardialer, Lungenkreislauf 1128
– Quantifizierung 1123, 1126
– rheumatischer 1124f
– Stadieneinteilung 1123
– Symptomatik 1123, 1126
– Therapie 1123
– Verlaufsbeobachtung 1126
– Volumenbelastung 1125
– Whipple-Krankheit 504
– zyanotischer, korrigierter, Schwangerschaft 1283
Herzklappenfunktion 1123
Herzklappeninsuffizienz 1123ff
– Auswurffraktion 1125
– Differentialdiagnose 1128
– Einteilung, hämodynamische 1123
– entzündlich bedingte 1124f
– Graduierung 1128
– rechtskardiale 1129
– Regurgitationsfraktion 1050
– rheumatische 1188
– Ventrikelvolumen, endsystolisches 1125
– Volumenbelastung 1125
Herzklappen-Kunststoffprothese 1130
Herzklappenöffnungsfläche 1123, 1128
Herzklappenprothese 1130, 1178ff
– Antikoagulation 1179
– Auswahl 1178
– biologische 1130, 1178
– – Antikoagulation 1178
– – Degeneration 1131, 1179, 1262
– – Malfunktionsnachweis 1262
– Embolierisiko 1261
– Endokarditis, infektiöse, postoperative 1183
– Endokarditisprophylaxe 1179
– Fremdechos, mobile 1261
– Frühendokarditis 1179
– Frühletalität 1178
– Hämolyse 841, 1179
– Komplikation 1179
– mechanische 1178
– Mitralposition 1130
– Nachsorgeuntersuchung 1180
– Operation, nichtkardiale 1276
– Reoperationsindikation 1179
– Schwangerschaft 1181
– Spätendokarditis 1179
– Therapie, medikamentöse 1180
– Thromboembolierisiko 1179
– Thromboserisiko 1179
– Thrombosierung 1261f
– Training, körperliches 1271
– Vegetationsnachweis 1186
Herzklappenrekonstruktion 1130
Herzklappenring-Dilatation 1124f
Herzklappenstenose
– Differentialdiagnose 1127
– Doppler-Echokardiographie 1047
– Druckbelastung 1125
– Druckgradient 1048
– Einteilung, hämodynamische 1123
– rheumatische 1188
– Schweregrad 1128
Herzklappentumor, Embolie 1259
Herzklappenvegetation 1124f, 1182
– Echokardiographie 1186

– Embolie 1261
Herzklappenveränderung
– degenerative 1123f
– entzündliche 1085, 1123
– myxomatöse 1124f
– rheumatische 1123
Herzklopfen 1264
– Mitralklappeninsuffizienz 1139
Herzkontur 1055
– Beweglichkeit, eingeschränkte 1200
Herzkrankheit s. auch Herzerkrankung
– CCS-Schweregradeinteilung 1034
– Depression, reaktive 1264
– Diagnostik 1033f
– – bildgebende 1054ff
– – nuklearmedizinische 1058, 1063
– Flugreise 2038f
– Inspektion 1034
– koronare s. Koronare Herzkrankheit
– NYHA-Schweregradeinteilung 1034
– Palpation 1035
– Schweregrad 1033
– Symptome 1033
– Untersuchung, körperliche 1034
Herzkranzarterien, Angiographie 1066
Herz-Kreislauf-Beschwerden, Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit 2060f
Herz-Kreislauf-Erkrankung
– Adipositas 337
Herz-Kreislauf-System, Barorezeptor-kontrolle 1072
Herz-Kreislauf-Training 1697
Herz-Kreislauf-Überlastung, Niereninsuf-fizienz, akute 1391
Herz-Kreislauf-Unterstützung, mechani-sche, permanente 1095
Herz-Kreislauf-Unterstützungssystem s. Kreislauf-Unterstützungssystem
Herzleistung 1071
Herz-Lungen-Maschine 1090f
Herz-Lungen-Transplantation 1604f
– bei Eisenmenger-Reaktion 1155, 1159
– Indikation 1090
– Pneumonie 1536
– bei pulmonaler Hypertonie 1593
Herzminutenvolumen s. Herzzeitvolu-men
Herzmißbildung 1866
Herzmuskel (s. auch Myokard) 1071
– Magnetresonanztomographie 1057
Herzmuskelatrophie 2016
Herzmuskelerkrankung, entzündliche s. Myokarditis
Herzmuskelzelle 1226f
Herzmuskelzellennekrose 1109
Herzmuskulaturfunktion, Kaliumkonzen-trationsgefälle 387
Herzneurose 1263
Herzoperation, AV-Block, postoperativer 1229
Herzpalpitationen, β_2-Sympathomimeti-kum-bedingte 1486
Herzphobie 1264
Herzrandpulsation, vermehrte 1135
Herzrasen 1033
– atypisches 1265
Herzretransplantation 1092f
Herzrhythmusstörung 1226ff
– Akuttherapie 1226
– bei Alkoholentzug 1942
– Auslösung 1226
– Azidose 425
– Belastungs-EKG 1041
– bradykarde (s. auch Bradykardie) 1226ff, 1231
– – Therapie 1085, 1231, 1233
– bei chronischer Herzinsuffizienz 1082
– digitalisglykosidbedingte 1080, 1082
– bei drastischer Kalorienbegrenzung 340
– Eisenmenger-Reaktion 1158, 1165
– Elektrokardiographie 1038f
– nach Fallot-Tetralogie-Korrekturope-ration 1169
– Guillain-Barré-Syndrom 1947
– Herzinsuffizienz 1071, 1083f
– vor Herztransplantation 1089
– Hyperkaliämie 394
– Hyperkalzämie 408, 982
– Hyperthyreose 174
– Hypokaliämie 389, 391, 428
– Hypomagnesiämie 399
– ^{123}J-MIBG-Szintigraphie 1062
– Kardiomyopathie, dilatative 1205
– Langzeit-EKG 1043
– Langzeittherapie 1226
– Lyme-Borreliose 1823
– Mitralklappenprolaps 1141
– Myokardinfarkt, akuter 1112
– Operationsfähigkeit 1276
– nach operativer Herzfehlerbehand-lung 1145
– Perikardzyste 1202
– Polyneuropathie 1945
– Spondylitis ankylosans 1654f
– supraventrikuläre 1210, 1252
– Synkope 1243
– systemische Sklerose 1638
– tachykarde (s. auch Tachykardie) 1226f, 1235f, 1238
– – Herztod, plötzlicher 1241
– – ventrikuläre, nach Myokardinfarkt 1045
– theophyllinbedingte 1486
– Therapie 1082, 1209
– Ursache 2122
– ventrikuläre 1252
– Virusmyokarditis 1192
Herzschaden, alkoholbedingter 1210
Herzschatten
– aortal konfigurierter 1133
– vergrößerter 1078, 1252
Herzschattengröße 1054
Herzschattenverbreiterung 1406
Herzschlag
Aussetzen, belastungsabhängiges 1034
– verstärkt empfundener 1033
Herzschmerzen
– atypische 1264
– ohne koronare Herzerkrankung 1264
Herzschrittmacher 1226, 1231ff
– bewegungsgesteuerter 1232
– Einkammersystem 1231
– Elektrode, rechtsventrikuläre 1233f
– frequenzadaptiver 1231ff
– muskelaktivitätsgesteuerter 1232
– permanenter, Infektion 1799ff
– QT-Zeit-gesteuerter 1233
– Stimulationsformen 1233f
– Zweikammersystem 1233
Herzschrittmachercode 1231
Herzschrittmacherimplantation 1230ff
– Indikation 1230ff
– bei kongenital korrigierter Transposi-tion der großen Gefäße 1172
– bei Sick-Sinus-Syndrom 1229
Herzschrittmachersystem, komplexes 1231
Herzschrittmachertherapie 1085, 1231ff
– bei hypertrophischer Kardiomyopa-thie 1216f
Herzschwäche s. Herzinsuffizienz
Herzsensationen
– Mediastinaltumor 1575
– subjektiv bedeutsame 1264
Herzseptumbeweglichkeit, paradoxe 1593
Herzspender 1089
Herzspitzenstoß 1035
– hebender 1035, 1126
– – Aortenklappeninsuffizienz 1135
– – Virusmyokarditis 1192
– Herzklappenfehler 1126
– hyperaktiver 1150, 1158, 1162, 1265
– nicht palpabler 1200
– sichtbarer 1034
– verstärkter 1208
Herzstechen 1264
Herzstillstand
– akuter, Adrenalin-Einsatz 2168
– Guillain-Barré-Syndrom 1947
– Hyperkalzämie 408
– Polyneuropathie 1945
Herzsyndrom, hyperkinetisches 1210f, 1236, 1264ff
Herztaille, eingezogene 1168
Herzteileinklemmung 1202f
Herzthrombus 53
Herztod
– akuter, Lungenembolie 1582
– plötzlicher 1045, 1070, 1082, 1096, 1241
– – Adipositas 337
– – bei chronischer Herzinsuffizienz 1082
– – Definition 1241
– – familiäre Häufung 1218
– – Häufigkeit 1241
– – Kardiomyopathie, dilatative 1205
– – – hypertrophische 1211, 1216, 1218
– – – rechtsventrikuläre, arrhythmoge-ne 1219f, 1223
– – Kugelthrombus, linksatrialer 1128
– – nach operativer Herzfehlerbehand-lung 1145
– – Pulmonalstenose 1147
– – Raily-Day-Syndrom 216
– – Risikopatienten 1241
– – bei Synkope 1132f
– – Tumor, kardialer 1251f
– – Vorhofmyxom 1253
1. Herzton 1035
– paukender 1137
– prominenter 1128
2. Herzton 1035
– gespaltener 1139
– leiser 1133
– paukender 1154, 1163, 1165
– Spaltung
– – atemunabhängige 1143
– – fixierte 1154, 1583
– – paradoxe 1133
3. Herzton 1035, 1583
– Endomyokardfibrose 1218
– Mitralklappeninsuffizienz 1139
– Mitralklappenstenose 1137
– Ventrikelseptumdefekt 1158
4. Herzton 1035
– Aortenklappeninsuffizienz 1135
– Eisenmenger-Reaktion 1165
– Mitralklappeninsuffizienz, akute 1140
– Ventrikelseptumdefekt 1158
Herztöne, leise 1196
Herzton-3-Galopp 1035
Herztonintensität 1036
Herztonspaltung, weite 1036
Herztransplantat
– Arteriosklerose, CMV-assoziierte 1789
– Ischämiezeit 1090
– Toleranzinduktion 1091
– Vaskulopathie 1093
Herztransplantation 1082, 1089ff, 1119
– Abstoßungsdiagnostik 1091
– Abstoßungsreaktion 1091ff
– – akute 1089, 1091
– – chronische 1089, 1093
– – schwere 1092
– Abstoßungstherapie 1092
– alternative Verfahren 1089
– Anastomosierung 1090f
– bridging 1087
– Dringlichkeitsbeurteilung 1090
– Endomyokardbiopsie, transvenöse 1092
– heterotope 1090f
– Immunsuppression 1089, 1091
– Infektion 1092, 1790
– – Prophylaxe 1093
– – Risikofaktoren 1788
– ^{123}J-MIBG-Szintigraphie 1062
– Kompatibilitätskriterien 1089
– Komplikation 1089, 1091
– Kontraindikation 1090f
– Koordinierung 1089
– Langzeittherapie 1091
– Langzeitüberlebensrate 1093
– Monitoring, zytoimmunologisches 1092
– Nachbehandlung 1091
– orthotope 1089ff
– Todesursache 1092
– Toxoplasmoseinfektion 1828, 1791
– Überbrückungsmaßnahmen 1089
– Ultraschall, intravaskulärer 1052f
– Virusinfektion 1093
– Voraussetzungen 1089f
– Wartezeit 1093
– Wartezeitüberbrückung 1082, 1086, 1209
– – Kunstherz 1095
Herztumor 1251ff
– Auskultationsbefund 1252
– benigner 1251, 1254
– – Säugling/Kind 1253
– Embolie 1259
– endokardialer 1251f
– Herzkatheteruntersuchung 1253
– Koronarangiographie 1253
– Magnetresonanztomographie 1252
– maligner 1251, 1253f
– metastatischer 1251, 1254f
– – Embolie 1259
– myokardialer 1251f, 1254
– Resektion 1253
– sekundärer 1254
– Therapie 1253
– valvulärer 1251
Herzummauerung, tumoröse 1254
Herzversagen
– akutes 1083
– terminales 1073, 1079
Herzwandbewegungsstörung
– Echokardiographie 1049
– ischämiebedingte 1049
Herzwandspannung 1125
– linksventrikuläre 1139
Herzzeitvolumen 1072, 1448, 2144f, 2157
– Adaptation an körperliche Belastung 1072
– adäquates 1094
– Aortenklappenstenose 1132f
– Atmungsstörung, schlafbezogene 1579
– Azidose 425
– Bestimmung 1128, 2170
– eingeschränktes 1589
– erhöhtes 1076
– – Herzinsuffizienz 1071
– – Volumenmangel 376
– erniedrigtes 1034
– Gegenpulsation, intraaortale 1088
– grenzwertiges 1076
– Hypertonie, pulmonale 1591
– inadäquates 1034
– kleines, fixiertes 1146
– Lungenembolie 1581, 1586f
– Mitralklappeninsuffizienz 1139
– Mitralklappenstenose 1136
– niedriges, fixiertes 1147
– Normalwert 1591, 2170
– Reduktion, abrupte 1242
– Schwangerschaft 1278
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
– vermindertes 381
Heterophyes heterophyes 510
Heterotopie, ventrikuläre, digitalisglyko-sidbedingte 1082
HEV (s. auch Hepatitis-E-Virus) 684
HEV-Infektion 684, 697
HEV-RNA 686, 697
HF s. auch High frequency; s. auch Hoch-frequenz
HF-Feld, Kraftwirkung 2042f
HFJV (high frequency jet ventilation) 2150
HF-Strahlung 2042f
HFV (high frequency ventilation) s. Hochfrequenzventilation
V (s. auch Hepatitis-G-Virus) 684
V-Infektion 697
V-Nachweis 698
V-RNA 686, 698
V-Übertragung, intrauterine 697
HHM (humoral hypercalcemia of malig-nancy) s. Hyperkalzämie maligner Er-krankungen
HHV6 (humanes Herpes-Virus 6) 1789, 1858, 1862f
HHV8 (humanes Herpes-Virus 8) 1858, 1862
Hiatal hernia s. Hiatushernie
Hiatusgleithernie 517f
Hiatushernie 517ff
– axiale 517
Hibernating myocardium 1098
Hibernation 2034
Hidradenitis suppurativa 1652, 1666
5-HIES (5-Hydroxyindolessigsäure) 650f

High active antiretroviral therapy 512
High frequency jet ventilation 2150
High frequency oscillation 2150
High frequency PPV 2150
High frequency ventilation s. Hochfrequenzventilation
High output failure 1076
– – – hyperkinetisches Herzsyndrom 1210f
High-density-Lipoproteine s. HDL
High-Flux-Dialysator 1419
High-flux-Dialysemembran 1330f
High-perceived-work-load 1695
High-risk-PTCA, Kreislaufunterstützung 1087
High-turnover-Osteopathie 1411
High-turnover-Osteoporose 351
– glukokortikoidbedingte 352ff
– Hyperthyreose 353
– postmenopausale 352
HII (hepatic iron index) s. Eisenindex, hepatischer
Hilfeleistungspflicht 2103
Hill-Phänomen 1165
Hiluslymphknoten
– Randsinusverkalkung 1515
– Vergrößerung, beidseitige 1512
Hilusprominenz 1208
Hilus-Tanzen 1155
Himbeerzunge 1866f, 1974
Hindgut neuroendocrine tumor 640, 642, 649ff
Hinterdarmtumor, neuroendokriner 640, 642, 649ff
Hinterhornganglien 440
Hinterstrangstimulation 1955
Hinterwandinfarkt
– Beteiligung des rechten Ventrikels 1109
– Herzrhythmusstörung 1112
– Schmerzausstrahlung 1691
H^+-Ionen, freie, Urin 1296
H^+-Ionen-Mangel 427
H^+-Ionen-Sekretion, tubuläre 1292f
von-Hippel-Lindau-Gen 1020, 1365
von-Hippel-Lindau-Syndrom 210, 212, 1360, 1365, 1370
– Diagnostik 1360, 1366
– Gendiagnostik 1360, 1365f
– Nierenzellkarzinom 1019
– Pankreaszysten 624f
– Prävalenz 1370
– Symptome 1360, 1365, 1371
– Therapie 1360
Hirnabszeß 1844, 1850ff
– AIDS 1889
– Antibiotikatherapie 1755, 1762f, 1851
– – gezielte 1752
– Differentialdiagnose 2166f
– durch direkte Fortleitung 1850
– Eisenmenger-Reaktion 1158, 1165
– Erregerspektrum 1850
– bei Gesichtsfurunkel 1855
– hämatogener 1850
– bei infektiöser Endokarditis 1183
– bei intravenösem Drogenkonsum 1795
– Listeriose 1820
– Magnetresonanztomographie 1851
– nach neurochirurgischem Eingriff 1850
– nosokomial erworbener 1851ff
– Prognose 1852f
– Punktion, stereotaktische 1851
– ZNS-Nokardiose 1849
Hirnarterienaneurysma, mykotisches 1184
Hirnarterienembolie 1260f
– bei infektiöser Endokarditis 1183, 1261
– kardiogene 1256
– bei Mitralklappenprolaps 1261
– nach Myokardinfarkt 1114
– bei Vorhofseptumaneurysma 1260
Hirnarterienthrombose, lokale 1920
Hirnatrophie
– AIDS 1898
– kleinhirnbetonte 2080
Hirnbiopsie 1903
– diagnostische 1848
– offene 1851
Hirnblutung s. Blutung, zerebrale
Hirndruck, erhöhter s. Drucksteigerung, intrakranielle
Hirndrucksenkung 774
Hirndrucksonde bei akutem Leberversagen 774
Hirndrucksymptomatik 381, 1921, 2033
Hirndurchblutung 47
– Autoregulation 47, 1443
– poststenotische 48
– Schock 2157
– Stabilisierung 52
– verminderte, bei Hypokapnie 423
Hirnembolie s. Hirnarterienembolie
Hirnerweichung, ischämische 1446
Hirngefäße, Kalibersprünge 1926f
Hirngefäßthrombose bei intravenösem Drogenkonsum 1795
Hirnhautentzündung s. Meningitis
Hirnhemisphäre, arterielle Versorgung 1918
Hirnhemisphärenläsion 2163f
Hirninfarkt 1917ff
– AIDS 1898
– Bewußtseinsstörung 2164
– ischämischer 1917
– – akuter 1917, 1919
– – – Basisversorgung 1921
– – Blutzuckerspiegel 1921
– – Diagnostik 1921
– – Embolieprophylaxe 1921
– – Fibrinolyse 1922f
– – Hirndrucksymptomatik 1921
– – Körpertemperatur 1921
– – Notfall-Labor 1921
– – Prophylaxe 1922
– – Risikofaktoren 1918
– – Sekundärprävention 1922f
– – Ursache
– – – hämodynamische 1920
– – – kardiale 1256
– – bei Vorhofflimmern 1258
– beim Jugendlichen 110
– kompletter 49
– lakunärer 1918, 1920, 1923
– Operationsindikation 52
– Panarteriitis nodosa 70f
– Pathogenese 973
– progredienter 49
– Sichelzellanämie 844
– territorialer 1919
– vasospastischer 1924
Hirnischämie s. Ischämie, zerebrale
Hirnkontusion 1933, 2166f
Hirnläsionen, ischämische, multiple 1926f
Hirnmetastase 987
– Einblutung 1920f
– malignes Melanom 1017
– Primärtumor 987
– solitäre, Resektion 1570
– Therapie 987f
Hirnnerven
– Neuritis 1947
– Polyneuropathie, diabetische 1945
Hirnnervenausfall
– Lyme-Borreliose 1824, 1947
– Meningitis
– – bakterielle 1845
– – tuberkulöse 1847
– Neurozystizerkose 1879
– Osteopetrose, maligne 370
Hirnnervenkompression 371
Hirnnervenläsion, HIV-Infektion, akute 1895
Hirnödem 987, 2106f
– blutungsbedingtes 1923
– Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom 1415
– bei Hirnabszeß 1851
– Hyperpyrexie, graue 2034
– Leberversagen, akutes 772f
– malignes 1922
– bei Meningitis 1844
– Niereninsuffizienz, akute 1391
– Osmotherapie 1922
– Sonnenstich 2033
– Symptome 1391
– Therapie 988, 1921
– Unterkühlung 2034f
Hirnrindenatrophie, alkoholinduzierte 1941, 1943
Hirnschaden
– alkoholtoxischer 2080
– HIV-bedingter 1898
Hirnsklerose, tuberöse 210
Hirnstammenzephalitis 1939
Hirnstammfunktion 2165
Hirnstamminfarkt 49, 2164
Hirnstamminsult 1922
Hirnstammkompression, blutungsbedingte 1923
Hirnstammsyndrom 1938, 2165
Hirntod 1434f
– dissoziierter 1434f
Hirntumor 987, 1933
– Differentialdiagnose 2166f
– Einblutung 1920f
– Stammzelltransplantation 953
Hirnvenenthrombose 110
Hirnventrikeldrainage 1802
Hirnzysten, multiple 1879
Hirschsprung's disease s. Megacolon congenitum
Hirschsprung-Krankheit s. Megacolon congenitum
Hirsutism s. Hirsutismus
Hirsutismus 244, 246, 249
– adrenogenitales Syndrom 206
– Cushing-Syndrom 197
– 21-Hydroxylase-Defekt 206
– idiopathischer 250
– Nebennierenrindenkarzinom 201
– Therapie 250
– Therapieversagen 251
Hirudin, Eliminationsverfahren, extrakorporales, kontinuierliches 1424
His-Bündel 1226
– kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße 1170
His-Purkinje-System 1227
Histamin 2011
– Asthma bronchiale 1477
Histaminausschüttung, Vancomycin-bedingte 1763
Histamin-Rezeptor-Antagonisten 522
Histaminsekretion, Phäochromozytom 211
Histaminvergiftung 2011
Histidin 1966
– Ernährung, künstliche 2020
Histiozytom, fibröses, malignes, kardiales 1254
Histiozytose X 147
– Differentialdiagnose 1492
– histologische Stadien 1513
– Lungentransplantation 1604
– Organbefall 1513
– pulmonale 1513
Histokompatibilitätsantigene s. HLA
Histoplasma capsulatum 506, 1869
– – Ösophagusinfektion 492f
Histoplasmose 1791, 1869
– AIDS 1889, 1898
– disseminierte 1898
– Epidemiologie 1815
– gastrointestinale 506
– Kalziumstoffwechsel 407
– Mediastinitis 1541
– pulmonale 1898
– Therapie 1771ff
Hitzeakklimatisation 2032f
– Salzkonzentration im Schweiß 2033
Hitzeeinwirkung 2032
– Crush-Niere 1390
Hitzeerschöpfung 2033
Hitzekollaps 2032f
Hitzekoller 2033
Hitzekrämpfe 2033
Hitzeschockproteine 540f
Hitzschlag 2033f
– Differentialdiagnose 2166
HIV 1888ff
– Antikörper 1888, 1890f, 1895
– DNS-Vakzine 1726
– Eigenschaften 1890
– Resistenzentwicklung 1892f
HIV-Anzucht 1891
HIV-Enzephalopathie 1888f, 1895
– subakute 1898
– Therapie, antiretrovirale 1850f
HIV-Infektion 483, 1643, 1888ff
– AIDS-definierende Erkrankungen 1889
– akute 1888, 1890, 1895
– Alkoholiker 1793
– Anamnese 1896
– Angiomatose, bazilläre 1827
– Basistherapie 1888
– Betreuung des Patienten 1896f
– durch Blutprodukte 1889
– $CD4^+$-Lymphozyten-Zahl 1889ff
– CMV-Primärprophylaxe 1768
– Diagnostik 1890f, 1895
– – bildgebende 1896
– – serologische 1890f
– Ernährungsberatung 2010
– Ernährungstherapie, Indikation 2010
– Ernährungszustand 2010
– Erstuntersuchung 1895
– fortgeschrittene 1897
– Foscarnet-Zidovudin-Kombination 1768
– gastrointestinale Beteiligung 483,
– durch Gerinnungsfaktorenkonzentrat 964
– Glomerulosklerose, collapsing fokal-segmentale 1315
– Immunantwort 1890
– immunologisches Fenster 1891
– Infektion
– – bakterielle, opportunistische, intestinale 512
– – Diagnostik 1896
– – Prophylaxe 1893
– Infektiosität 1889
– Initialdiagnostik 1890f, 1896
– Inkubationszeit 1890
– Kindesalter 1894f
– Klassifikation 1889
– Komplikation 1535, 1898
– Körpergewichtsverlaufskontrolle 2010
– Kryptokokkenmeningitis 1844, 1772
– Laboruntersuchung 1896
– Latenzphase 1888, 1890, 1895
– Leishmaniose, viszerale 1877
– Lymphom, gastrointestinales 485
– Mangelernährung 2010
– Maßnahmen bei Entbindung 1894
– Mycobacterium-avium-intracellulare-Infektion 1552, 1761
– Mykobakteriennachweis 1548
– Neugeborenes 1894f
– nicht-AIDS-definierende Erkrankungen 1889
– Ösophagusschleimhautschädigung 492
– Parasiteninfektion 512
– Pathophysiologie 1890
– Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Prophylaxe 1764f
– Pneumokokkensepsis 1814
– Pneumonie 1535
– Polyneuritis 1947
– Postexpositionsprophylaxe 1890f
– Prävalenz 1889
– Prävention 1890f
– primäre 1895
– Prognose 1888, 1896f
– Prophylaxe der Pneumocystis-carinii-Pneumonie 1737
– Psoriasisarthropathie 1658f
– Schutzimpfungen 1893
– – beim Kind 1895
– Schwangerschaft 1894
– Serokonversion 1888, 1890, 1895
– Spondylodiszitis-Erreger 1718f
– Stadien 1889
– Surrogatmarkerdiagnostik 1891
– symptomatische 1897
– T-Helferzellen-Zahl 1471, 1535
– Therapie 1892f
– – Überwachung 1892
– – Versagen, sekundäres 1892
– mit dem Transplantat 1789
– Tuberkuloseverlauf 1550
– Untersuchungsintervalle 1896f
– Verlaufskontrolle 1891, 1896f
– Virusanzucht 1891

– Virusgenomnachweis 1891
– Viruslast 1888ff
– – Bestimmung 1891, 1896
– – Therapieüberwachung 1892
– Viruslastreduktion 1892
– Wissensstand des Patienten 1896
– Zytomegalievirus-Infektion 1769
HIV-Kachexie-Syndrom 449, 511
HIV-p24-Antigen 1891
– – Schwangerschaft 1894
HIV-Protease-Inhibitoren, Interaktion mit Rifampicin 1761
HIV-Replikation 1890
HIV-Screening bei Schwangerschaft 1894
HIV-Syndrom, akutes 1895
HIV-Übertragung 1888f
– intrauterine 1894f
HIV-Virämie 1890
H^+/K^+-ATPase 549
H^+/K^+-ATPase-Hemmer 549
H-Ketten 1327
HLA-A3 762
HLA-Assoziation 1611
– Arthritis
– – reaktive 1663
– – rheumatoide 1622
– Felty-Syndrom 1631
– Goodpasture-Syndrom 1318
– Hämochromatose, idiopathische 762
– Polymyalgia rheumatica 1644
– Psoriasis 1658
– Psoriasisarthropathie 1658
– SAPHO-Syndrom 1665
– Sjögren-Syndrom 1643
– Spondylarthropathie 1652
– – enteropathische 1661
– Spondylitis ankylosans 1653
HLA-B8 577, 805, 1643
HLA-B27
– Arthritis
– – reaktive 1663ff
– – nach Yersinienenterokolitis 498f
– Häufigkeit 1653
– Psoariasisarthropathie 1658
– SAPHO-Syndrom 1665
– Spondylarthropathie 1652
– – enteropathische 1661
– Spondylitis
– – ankylosans 1653
– – psoriatica 1658
HLA-B38 1658
HLA-DQ 289
HLA-DR2 1631, 1643f, 1658
– Goodpasture-Syndrom 1318
HLA-DR3 289, 707, 805
HLA-DR4 1622, 1658
HLA-DR-Molekül 1623
HLA-DRW 52 1643
HLA-DW3 577
HLA-Molekül 1623
HLTx s. Herz-Lungen-Transplantation
HMG-CoA-Reduktase 792
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren 327, 1119, 1311
HMSN s. Polyneuropathie, motorisch-sensible, hereditäre
HNCM s. Kardiomyopathie, hypertrophische, nichtobstruktive
HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma) 604
Hochdosis-Chemotherapie, Mammakarzinom 997
Hochdosis-Glukokortikoidtherapie, Knochendichteverlust 361
Hochdosis-Heparin-Therapie, Osteoporose 355
Hochdruckkrankheit s. Hypertonie, arterielle
Hochdruckkrise s. Krise, hypertensive
Hochfrequenz s. auch HF; s. auch High frequency
Hochfrequenzstromenergie, Katheterablation 1246
Hochfrequenzventilation 2150
Hochspannungsfreileitung 2042
Hochtonverlust 2036
Hochwuchs 228
Hockey-Sticks 771
Hockstellung 1167
HOCM s. Kardiomyopathie, hypertrophische, obstruktive
Hoden, intraabdominaler 224
Hodenatrophie 786, 1001
– Lebererkrankung 676, 736
Hodenautotransplantation 225
Hodenbestrahlung 230
Hodenbiopsie 240, 1001ff
Hodendysgenesie 1001
Hodenektopie 224
Hodenentzündung s. Orchitis
Hodenfunktion 218
Hodenfunktionsstörung 221
– bei Systemerkrankung 237
Hodeninsuffizienz, primäre 238
Hodenlageanomalie 224
Hodenschmerzen 1649
Hodenschwellung 229, 1002
– schmerzhafte 228
Hodensonographie 224, 1002
Hodentumor 222, 229f
– Diagnostik 230, 1002
– endokrin aktiver 229
– maligner s. Keimzelltumor, maligner, des Mannes
– Prognose 230
– Risikofaktoren 229
Hodenuntersuchung 221
Hodenvolumen 221
Hodgkin's disease s. Hodgkin-Lymphom
Hodgkin-Lymphom 932ff, 1835
– Ausbreitungsgrad 934
– B-Symptomatik 932f
– Chemotherapie 932, 935ff
– Chemotherapie-Strahlentherapie-Kombination 935f
– Diagnostik 933f
– Inzidenz 932
– Lymphomknotenhistologie 933
– lymphozytenarmes 934
– lymphozytenreiches 934
– Mischtyp 934
– noduläre Sklerose 934
– Primärtherapie 934, 936
– Rezidiv 936f
– Risikofaktoren 934
– Rye-Klassifikation 934
– Staging 933
– Stammzelltransplantation 947, 953
– Strahlentherapie 932, 935
– Therapie 932, 934ff
– Zweitneoplasie 937
Hodgkin-Zellen 932
Hoffa-Fettkörper 1710
Höhenaufenthalt 2036, 2038
– Hypoxämie 1462
Höhenkrankheit 423
Höhenschwindel 1937
Höhlentherapie 1487
Hohlfaserdialysator 1419
Hohlfaserfilter 1431
Hohlorgan
– Nervenendigung, schmerzübertragende 439
– Sonographie 450
Hohlorganerweiterung 439
Hohlorganperforation 441
Hohlorgantumor 439
Hohlrundrücken 1692
Hohlvene
– obere s. Vena cava superior
– untere Vena cava iferior
Holiday-Heart-Syndrom 1210
Holosystolikum, bandförmiges, hochfrequentes 1139
Holt-Oram-Syndrom, Vorhofseptumdefekt 1153
Holzarbeiterlunge 1508
Holzgeistvergiftung 2129
Holzschuhherz 1168
Holzschutzmittel 2052f
Holzschutzmittelsyndrom 2052f
Holzstaub 1479
Homans-Zeichen 99
Homing, mukosales 477f
Homing-Rezeptoren 478
Homogentisinsäureakkumulation 342
Homogentisinsäureausscheidung im Urin 342
Homogentisinsäure-Oxigenase 342
Homograft, Herzklappenersatz 1178
Homöopathie 1487
– bei Schmerzen 1951
Homotaurocholsäure, Selen-75-markierte 460
Homovanillinsäure 210
Homovanillinsäurekonzentration im Urin 1576
Homozystein 974
Homozysteinkonzentration im Plasma 1100
Homozysteinstoffwechsel 2016
Honeycomb-Lunge s. Wabenlunge
Honigwaben-Lunge s. Wabenlunge
Hookworm infection s. Hakenwurminfektion
Hörminderung, Menière-Krankheit 1938
Hormon(e)
– adrenokortikotropes s. ACTH
– antidiuretisches s. Antidiuretisches Hormon
– follikelstimulierendes 141, 245
– luteinisierendes 245
– natriuretisches 1448
– schwangerschaftserhaltende 262
– thyreotropes 141
– vasodilatatorisch wirksames 1073
– wachstumsfördernde 262
Hormone-secreting ovarian tumor s. Ovarialtumor, hormonaktiver
Hormonrezeptoren, Tumordiagnostik 1025
Hormonsekretion, ektope 283
Hormonsubstitution
– perimenopausale 259
– postmenopausale 244, 350, 360f
– – Mammakarzinom-Risiko 361
– – bei Osteoporose 358f
– – Therapieschema 362
– – transdermale 360
– – unerwünschte Wirkungen 361
– Schwangerschaftserhaltung 266
Hormontherapie
– gegengeschlechtliche 236
– Mammakarzinom 996
– palliative 1025
Horner-Syndrom 1541
– Bronchialkarzinom 1561
– Kopfschmerzen 1933
– Schilddrüsenkarzinom 165, 186
– Thalamusblutung 1923
Horrortrip 2088f, 2093ff
Hörstörung
– makrolidbedingte 1761
– Ochronose 342
Horton-Krankheit s. Arteriitis temporalis
Hörverlust 1649
Hot biopsy 486
Howell-Jolly-Körperchen 828, 848
24h-pH-Metrie 519
HPL (humanes Plazentalaktogen) 263
HPRT-Gen, Schadstoffwirkung, toxische 2030
HPV (humane Papillom-Viren) 1885
H_2-Rezeptor 549
H_1-Rezeptor-Antagonist
– bei anaphylaktischem Schock 2159
– bei Pruritus 671
H_2-Rezeptor-Antagonist 549, 1735
– Dysfunktion, erektile 242
– bei funktioneller Dyspepsie 474
– bei Gastrinom 278
– Itrakonazolresorption 1772f
– Pneumonierisiko 1534
– Rezidivulkus-Prophylaxe 551
– Streßulkusprophylaxe 552
– Therapiekosten 551
H_1-Rezeptor-Antagonisten-Vergiftung 2113
HRG (histidinreiches Glykoprotein) 977
HRS s. Hepatorenales Syndrom
24h-Sammelurin
– Kreatininbestimmung 1297
– Parasitennachweis 1741
HSAN s. Polyneuropathie, sensibel-autonome, hereditäre
HTLV-1-Endemiegebiet 916
HTLV-1-Infektion 510f
– endemische 871
HTX s. Herztransplantation
Hüftgelenk
– Periarthropathie s. Periarthropathie der Hüfte
– Steifheitsgefühl 1676f
– Ultraschalluntersuchung 1627
Hüftgelenkarthritis, rheumatoide 1627
– Spondylitis ankylosans 1655
Hüftgelenkarthrose 1612, 1676ff
– infero-posteriore 1676f
– Knieschmerzen 1710
– konzentrische 1676f
– medial-inferiore 1676f
– Periarthropathie 1709
– posttraumatische 1676
– Prognose 1677
– Röntgenuntersuchung 1676f
– supero-laterale 1676f
– Symptomatik 1676
– Therapie 1677
Hüftgelenkdestruktion 1677
Hüftgelenkdysplasie, kongenitale 1673, 1676
Hüftgelenkersatz
– Infektion 1804
– totalprothetischer 1677
Hüftgelenkspaltverschmälerung, konzentrische 1655
Hüftgelenkuntersuchung, Druckpunkte 1709
Hüfthinken, antalgisches 1676f
Hüftkopf, Schmerzsyndrom, lokales 1706
Hüftkopfdeformierung 1676f
– präarthrotische 1676
Hüftkopfnekrose, avaskuläre, glukokortikoidbedingte 354f
Hüftschmerzen, artikulär bedingte 1710
Human immunodeficiency virus s. HIV
Human papilloma virus s. Papillom-Viren, humane
Humaninsulin, biotechnologisch hergestelltes 295
Huminsäuren, Trinkwasser 2043
Humoral hypercalcemia of malignancy s. Hyperkalzämie maligner Erkrankungen
Hungerkur, Membransschäden 724
Hungerregulation 335
Hungertest 313f
Hungry bone syndrome 404
Hunter-Möller-Glossitis 848
HUS s. Hämolytisch-urämisches Syndrom
Husten 1465
– ACE-Hemmer-bedingter 1080f
– Alveolarproteinose 1509
– Alveolitis, exogen-allergische 1507
– Asbestose 1515
– Asthma bronchiale 1479
– Bronchialkarzinom 1560
– Bronchiektasen 1502
– Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie 1509
– Bronchuskarzinoid 1556
– chronischer 1489
– Lungenfibrose, idiopathische 1508
– Mukoviszidose 1497
– nichtproduktiver 1519
– Pleuraerguß 1599
– Pleuropneumonie 1539
– Pneumonie 1522
– produktiver 1491
– – Lungenabszeß 1542
– – Tuberkulose 1547
– rezidivierender 1555
– trockener 1638
– Tuberkulose 1544, 1547
– Typhus 1818
Hustenanfälle, nächtliche 1139
Hustenmechanismus, gestörter 1521
Hustenreflex 1521
Hustenstoß 2154
– Induktion bei Fremdkörperaspiration 2156
– reduzierter 1602
Hustentest 103
HVL s. auch Hypophysenvorderlappen
HVL-Test, kombinierter 155
HWF s. Wachstumsfaktor, hämopoetischer

HWS s. auch Halwirbelsäule
HWS-Syndrom 1689, 1697, 1706
– Differentialdiagnose zur Migräne 1929
Hyaline-Membranen-Syndrom des Erwachsenen s. ARDS
Hyalinose
– arterioläre, glomeruläre 1332
– glomeruläre 1339
– der kleinen penetrierenden Hirnarterien 1923
Hyalohyphomykose 506
Hyaluronsäure 1673
Hybridisierung 1748
Hydralazin 1080
– Lupus-erythematodes-Auslösung 1634
Hydralazin-Nitrat-Kombination 1080
Hydratation bei Hitzschlag 2034
Hydratationszustand 378ff
Hydrazin, Zigarettenrauch 2058
Hydrocephalus s. auch Hydrozephalus
– aresorptivus 1917
– – Kopfschmerzen 1933
– – Subarachnoidalblutung 1924
– internus
– – Behandlung 1921
– – Liquordrainage 1802
– occlusus 1924f
Hydrochlorothiazid 195, 384, 1081, 1367
Hydrodensitometrie 1984
Hydrofluoralkane, chlorfreie 1484
Hydrogenausscheidung, verminderte 412
Hydrokortison 156, 202
– Addison-Krise 205
– Nebennierenrindeninsuffizienz 205
– Notfallpackung 204
– Schock, septische 2161
Hydrolyser 29
Hydronephrose 1371
Hydrops fetalis 845
Hydrotherapie 28, 105, 1672
Hydrothorax bei Peritonealdialyse 1428
Hydroxyapatitkrankheit 1679, 1685ff
– Charakteristika 1679
– radiologischer Befund 1686
– Therapie 1687
Hydroxyapatitkristalle 351, 1671, 1685f
Hydroxybutyrat-dehydrogenase 1111
Hydroxychloroquin
– Dermatomyositis 1641
– Lupus erythematodes, systemischer 1635f
– Sjögren-Syndrom 1644
– systemische Sklerose 1638f
1α-Hydroxycholecalciferol 364
1α-Hydroxycholecalciferol-Substitution 271
Hydroxyfettsäuren 566
5-Hydroxyindolessigsäure im 24h-Urin 650f
Hydroxykobalamin 848f
Hydroxylapatit, Mobilisierung aus dem Knochen 412
1α-Hydroxylase 352
– Funktionsverlust 403
21-Hydroxylase-Defekt 206f
– Salzverlustsyndrom 206
– Therapie 207
17α-Hydroxylase-Mangel 191
11β-Hydroxylase-Mangel 191
21-Hydroxylase-Mangel 195
11β-Hydroxylase-Störung 201
1α-Hydroxylierung, verminderte 363
17-Hydroxyprogesteron, erhöhtes 206
3α-Hydroxysteroid-Dehydrogenase 668
17α-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt 233
5-Hydroxytryptamin 960
Hydroxyurea 844, 863f
– CML-Therapie 883, 887
– Myelofibrose, idiopathische 895
– Nebenwirkung 887
– Polycythaemia-vera-rubra-Behandlung 891
Hydrozele 1879
Hydrozephalus s. auch Hydrocephalus
– Hypophysenvorderlappenadenom 147
– bei liegendem Liquorshunt 1803
– Neurozystizerkose 1879
– Toxoplasmoseinfektion, perinatale 1828f
Hygienehandbuch 1735
Hygienekommission 1736
Hygroma cysticum colli 135
Hymenolepiasis 509
Hymenolepis nana 509
Hypakusis 367
Hypalbuminämie 272f, 747f, 1418
– Dialysepatient 1407
– Leishmaniose, viszerale 1877
– nephrotisches Syndrom 1311
Hypalgesie
– dermatombezogene 1696
– distal betonte 1945
Hypästhesie
– dermatombezogene 1696
– distal betonte 1945
– sockenförmige 60
Hyperakusis 2082, 2094f
Hyperaldosteronämie 1368
Hyperaldosteronism s. Hyperaldosteronismus
Hyperaldosteronismus 190ff, 193, 386
– Alkalose 428
– Diagnostik 192
– glukokortikoidsupprimierbarer 191
– hitzebedingter 2032
– hyperreninämischer 391
– Hypokaliämie 390
– Magnesiummangel 398
– primärer 190ff
– sekundärer 190, 194, 748
– – mit Hypertonie 194
– – bei VIPom 646
Hyperalgesie 1949
– viszerale 475
Hyperalimentation, chronische 338
Hyperalphalipoproteinämie, familiäre 331
Hyperämie
– hypoxische 13
– reaktive 20
– retinale 1332
Hyperamylasämie nach ERCP 454
Hyperandrogenämie 246, 249f
– bei Frauen 316
– ovarielle 255
– relative 249
Hyper-Apo-B-Lipoproteinämie 326
Hyperästhesie 1949
Hyperazidität 541
– bei erhöhtem Vagotonus 546
– bei verminderter Somatostatinproduktion 545
Hyperbilirubinämie 663ff
– Bilirubinexkretionsstörung, hepatozelluläre 666
– Cholestase, extrahepatische 666f
– Crigler-Najjar-Syndrom, Typ I 665
– Dubin-Johnson-Syndrom 666
– Fettleberhepatitis, alkoholische 713
– Gilbert-Syndrom 665
– intrahepatisch bedingte 663f
– konjugierte 662, 670, 786
– neonatale, bei diabetischer Mutter 302f
– posthepatisch bedingte 663, 666f
– prähepatisch bedingte 663f
– Rotor-Syndrom 666f
– Säuglingsalter 665
– unkonjugierte 664f, 786
Hyperchlorämie, Anionenlücke im Serum 424
Hypercholesterinämie 322, 1269, 1988, 1990
– Atherombildung 8
– Behandlung 759
– Diabetes mellitus 329
– Ernährungstherapie 1988f
– familiäre 325f, 328
– – homozygote 326
– – mit Hypothyreose 330
– – Lipidapherese 1430
– bei der Frau 328
– mit Hypertriglyzeridämie 327
– Hypothyreose 330
– kardiovaskuläres Risiko 326
– Leber-Gallen-Erkrankung 330
– polygene 325
– – Definition 326
– primäre 325ff
– Therapie 308, 323, 326
– Therapieziel 322
Hyperchylomikronämie 1990
Hypercoagulability s. Hyperkoagulabilität
Hypercortisolism s. Hyperkortisolismus
Hypereosinophiles Syndrom, Stammzelltransplantation 954f
Hyperfibrinogenämie 975
– Atherosklerose 7ff
Hyperfibrinolyse 751, 964, 979
– primäre 2162
– sekundäre 988, 2161f
Hyperfiltration, glomeruläre 1291
– – Nephropathie, diabetische 1332
– – Niereninsuffizienz, chronische 1400
Hyperfunktion, renale 1332
Hypergammaglobulinämie
– Leberzirrhose, floride 734
– Leishmaniose, viszerale 1877
– Mischkollagenose 1642f
– polyklonale 707, 737
– Sjögren-Syndrom 1643
– T-Zell-Lymphom, angioimmunoblastisches 918
Hypergastrinämie
– Differentialdiagnose 548
– nach Dünndarmresektion 645
– mit Magensäurehypersekretion 644
– bei Protonenpumpenhemmer-Therapie 549
– trophischer Effekt auf die Magenschleimhaut 538
– Ursachen 644
– bei verminderter Somatostatinproduktion 545
– Zollinger-Ellison-Syndrom 546, 643
Hyperglykämie 288, 291, 303
– Differentialdiagnose 293, 2166
– Dumpingsyndrom 2000f
– Glukagonom 647
– nach Insulinomentfernung 315
– Leberzirrhose 736
– medikamentenbedingte 293
– periodisch auftretende 1332
– Spätdumping 536
– Ursache 288
– Wirkungen 8f
Hyperhidrosis
– Akromegalie 149
– Hyperthyreose 174
Hyperhomozysteinämie 101, 974, 2016
– Thromboseentstehung 111
Hyperhydratation 376f
– hypotone 381
– Therapie bei akuter Niereninsuffizienz 1394
Hyper-IgM-Syndrom 1785
Hyperimmunglobulin
– Hepatitis-B-Prophylaxe 1730f
– Rötelnprophylaxe 1732f
Hyperimmunreaktion 918
Hyperinfektionssyndrom 510f
Hyperinflation 1466, 2150
– dynamische 2149f
Hyperinsulinämie 290, 300f, 317
– Angiopathie 58
– Leberzirrhose 736
– Schwangerschaft 264
– Wirkung auf die Gefäßwand 9
Hyperinsulinismus 2005
Hyperkaliämie 394ff, 427, 1415, 2136
– ACE-Hemmer-bedingte 1080f
– Addison-Krankheit 394
– Anamnese 395
– Azidose 419, 425
– Digitalisintoxikation 395
– Hämodialyse 1418
– hepatorenales Syndrom 752
– 21-Hydroxylase-Defekt 206
– Komplikation, kardiale 395
– lebensbedrohliche 388, 394f
– medikamentenbedingte 395
– Niereninsuffizienz 394
– – akute 1391
– – chronische 1997
– Prophylaxe 1394
– Symptomatik 395
– Therapie 396
– – bei akuter Niereninsuffizienz 1394
– Ursache 388, 394, 1404
Hyperkalzämie 211, 407ff, 982f
– akute 408
– Alkalose 428
– Bewußtseinsstörung 2164
– chronische 408f
– – Pankreatitis 632
– Diagnose 268, 408, 982
– EKG-Veränderungen 982
– endokrine Erkrankung 407
– gastrointestinale Störung 408
– granulomatöse Erkrankung 407
– Hypermagnesiämie 400
– Hyperparathyreoidismus 407
– – primärer 267f
– – sekundärer 1412
– immobilisationsbedingte 407
– kardiovaskuläre Störungen 408
– Knochenmetastasen 286
– lebensbedrohende 408
– maligner Erkrankungen 268, 286f, 407ff, 527, 982f
– – – Differentialdiagnose 982
– medikamentös bedingte 407
– multiples Myelom 925
– Muskelveränderungen 408
– Nierenfunktionsstörung 408
– Nierenzellkarzinom 1376
– Osteopathie, adyname 1412
– paraneoplastische 283, 354
– Sarkoidose 1512
– Säure-Basen-Status 409
– Skelettveränderungen 408
– Symptome 268, 408, 982
– – gastrointestinale 586f
– symptomlose 408
– Therapie 269, 983, 1292
– thiazidbedingte 1081
– Tumor, maligner 407
– T-Zell-Lymphom, adultes 917
– Ursache 407, 983
– Volumensubstitution 983
– zentralnervöse Störungen 408
Hyperkalziurie 1354f
– absorptive 1354f
– Harnsteinbildung 1354f, 1358f
– renale 1354f
– resorptive 1354f
– therapiebedingte 358f
Hyperkapnie 421f, 1463, 1601, 2141, 2143ff
– akute 2143ff
– Asthma bronchiale 1476f, 1482
– Atemantrieb 422
– Beatmungsindikation 422
– Bronchitis, chronisch obstruktive 1492, 1494
– chronische 421f, 1464ff
– – Überkompensation 422
– Erhöhung bei Sauerstoffgabe 1463
– permissive 2153
– Sauerstoffgabe 2144f
– Symptomatik 422, 2143
Hyperkatabolismus 1391
Hyperkeratose 569
– Diabetes mellitus 59f
– follikuläre 573
Hyperkeratosis
– palmaris 524
– plantaris 524
Hyperkinesen
– extrapyramidale 744
– Neuroleptikumvergiftung 2130
Hyperkoagulabilität 970ff, 988
– Definition 970, 972
– Erfassung 972
– Gespräch mit dem Patienten 975
– Post-DIC-Phase 2163
– reaktive 2161
– Thromboseentstehung 111
Hyperkortisolismus (s. auch Cushing-Syndrom) 195ff
– Diagnostik 197f
– physiologischer 195
– Prognose 200
– Therapie 200

Hyperkyphose 1613, 1654, 1692
– thorakolumbale 1700
Hyperlaktatämie 712
Hyperlipazidämie 1968
Hyperlipidämie 325ff, 1961
– Alkoholkonsum, chronischer 712
– Atherosklerose 7ff
– Cholestase 330
– Definition 322
– mit erniedrigtem koronaren Risiko 331
– gemischte 1988
– Gesamtrisikoprofil 1431
– Hypothyreose 329
– kombinierte 322, 326ff
– – Ätiopathogenese 328
– – Ernährung 1989
– – familiäre 325f, 328
– nephrotisches Syndrom 1311
– renal bedingte 330
– Risiko für koronare Herzkrankheit 322, 326, 1098
– Schilddrüsenhormonuntersuchung 330
– sekundäre 322, 328
Hyperlipoproteinämie
– Alkoholismus, chronischer 329
– Cholestase 329
– Diabetes mellitus 329
– Hepatitis 329
– Hyperthyreose 329
– kombinierte, familiäre 326, 1098
– Leberzirrhose 736
– medikamentenbedingte 329
– nephrotisches Syndrom 1999
– Nierenerkrankung 329
– primäre 322, 325ff
– sekundäre 328
Hyperlipoproteinämie IV 1408
Hypermagnesiämie 400, 2105
Hypermenorrhoe 260
Hypermetabolismus 883
Hypernatriämie 379f, 385ff
– Diagnostik 387
– Differentialdiagnose 386
– Extrazellulärvolumen 387
– Gesamtkörpernatrium 387
– Koma, diabetisches 386
– bei künstlicher Ernährung 386
– lebensgefährdende 387
– Pathophysiologie 385
– RAAS-Suppression 377
– Wassermangel 385f
– Wasserüberschuß 385f
Hypernephrom s. Nierenzellkarzinom
Hyperosmie bei Benzodiazepinentzug 2082
Hyperosmolalität 385
– Hyponatriämie 381
– klinische Zeichen 387
Hyperostose
– akromio-klavikuläre 1699
– Komplikation 1667
– SAPHO-Syndrom 1652, 1665ff
– skelettale, diffuse, idiopathische 1656, 1699
– sternoklavikuläre 1665
– sternokostoklavikuläre 112, 1652
Hyperöstrogenämie, Hodentumor 229
Hyperoxalurie 570f, 1357
– Definition 1354f
– enterale 576, 2002
– Harnsteinbildung 1354f
– Nephrolithiasis 1357
– primäre 1357
– sekundäre 1354f
Hyperparasitämie, Malaria 1872
Hyperparathyreoidismus 267ff, 366f, 407f, 414, 1354f
– Alport-Syndrom 1362
– Diagnostik, bildgebende 270
– Differentialdiagnose 408
– Hypermagnesiämie 400
– idiopathischer 195
– bei Malassimilation 569
– postoperativer, transitorischer 406
– primärer 267ff
– – asymptomatischer 354
– – Diagnostik 268, 277
– – Hyperkalzämie 407
– – Hypophosphatämie 413
– – MEN-I-Syndrom 276, 278
– – MEN-II-Syndrom 276
– – Operationsindikation 269
– – Osteoporose 354
– – Thiazidtest 409
– sekundärer 269f, 403, 416, 1400, 1415, 1998
– – Definition 1410
– – Differentialdiagnose 270
– – intestinal bedingter 269ff
– – bei Osteopetrose 370
– – Pathogenese 1410
– – renal bedingter 269ff
– – Skelettalterung 352
– Symptome 1403, 1412
– – gastrointestinale 586f
– tertiärer 269f
– – Definition 1410
Hyperparathyroidism s. Hyperparathyreoidismus
Hyperpathie 1949
Hyperperfusion 10f
– renale 1291
Hyperperistaltik 586
Hyperphagie nach Absetzen von Amphetaminen 2093
Hyperphenylalaninämie 343
Hyperphosphatämie 403, 415ff
– Akromegalie 415
– chronische 417
– mit erhöhter Kreatininkonzentration im Serum 416
– Hämodialyse 1420
– Hypokalzämie 403, 416
– Hypoparathyreoidismus 272, 415
– – sekundärer 1411
– bei Niereninsuffizienz 415f, 1412
– Phosphatverschiebung 415
– schwere, akute, Behandlung 417
Hyperpigmentation
– Cronkhite-Canada-Syndrom 611
– CVI-typische 123
– Nebennierenrindeninsuffizienz 204
– Whipple-Krankheit 1662
– Zirrhose, primär biliäre 756
Hyperplasie
– erythropoetische 836f
– glanduläre, nichtadenomatöse, gastrale 607
– lymphatische, noduläre 482, 485
– noduläre, fokale, der Leber 718, 776, 778
– parathyreoidale 267, 269
– – MEN-I-Syndrom 274, 276
– – MEN-IIa-Syndrom 274
Hyperpnoe 387
Hyperpolarisation 389
Hyperprolactinemia s. Hyperprolaktinämie
Hyperprolaktinämie 150f, 247f
– funktionelle 150f
– beim Mann 222, 238
– medikamentös induzierte 151
– physiologische 249
– Therapie 152, 255
– Ursache 150
Hyperpyrexie
– Amphetaminvergiftung 2112
– graue 2034
– Hypernatriämie 387
– Malaria 1872
– rote 2033
Hyperreagibilität, bronchiale 1474f, 1477, 2155
Hyperreflexie 1625
– Hypokalzämie 404
Hyperreninämie 1368
Hyperreninismus, primärer 1455
Hypersalivation 527
Hypersekretion, muköse, bronchiale, Schwefeldioxid-bedingte 2047
Hypersensitivitätspneumonitis s. Alveolitis, exogen-allergische
Hypersensitivitätsreaktion, zelluläre 2012
Hypersensitivitätsvaskulitis 1317, 1618f, 1647, 1650f
– Glomerulonephritis 1317
Hypersomnie 1465, 1579
Hyperspleniе-Syndrom 862
Hypersplenismus 1631
– Anämie 836
– Leukämie, chronische, lymphatische 920f, 923
– Myelofibrose, idiopathische 894
– Ursache 836
Hypersympathikotone Reaktion 92
Hypertension
– intrakranielle s. auch Drucksteigerung, intrakranielle
– – benigne 1933
– kapilläre 59, 1332
– portale 518f, 664, 671ff, 737, 894
– – Aszites s. Aszites
– – Behandlung 771
– – Differentialdiagnose 674
– – Echinokokkuszyste 728
– – durch erhöhten Blutfluß 673
– – Farb-Duplexsonographie 671, 674
– – Hepatitis, chronische 700
– – intrahepatisch-postsinusoidale 673, 770
– – Lebertumor, maligner 779
– – Leberzirrhose, alkoholische 714
– – Mukoviszidose 1495, 1497
– – Ösophagusvarizenblutung s. Ösophagusvarizenblutung
– – Pfortaderdurchmesser 740
– – posthepatisch verursachte 673, 770
– – prähepatisch verursachte 673
– – Schistosomiasis 728
– – Sonographie 674
– – Therapie 674, 771
Hypertensive nephrosclerosis s. Nephrosklerose, benigne
Hyperthermie 2033
– anticholinerges Syndrom 2099
– Ecstasy-bedingte 2093
– Kokain-bedingte 2091
Hyperthermieschlinge, Magenfrühkarzinomabtragung 557
Hyperthyreose 146f, 172ff
– Anämie 835
– Ausschlußdiagnostik 173
– chronische 1210f
– Diarrhoe 586
– fetale 162
– Herzinsuffizienz 1210f
– Hyperlipoproteinämie 329
– Hypogonadismus 238
– immunogen ausgelöste 159
– jodinduzierte 178
– bei Jodmangelstruma 165
– Kardiomypathie 1210f
– Kombinationstherapie 175f
– latente 173
– – Jodexposition 178
– Magnesiummangel 398
– manifeste 173
– Nachweisdiagnostik 159, 173
– Operation 175
– Operationsindikation 176
– Osteoporose 353
– Radiojodbehandlung 175f
– Rezidiv, postpartales 176
– Schwangerschaft 175, 266f
– Sonographiebefund 174
– subklinische 176
– Symptomatik 173
– Therapie 159, 164, 174
– – Kindesalter 176
– – medikamentöse 174
– Therapiekontrolle 175
– Thyreoiditis de Quervain 182
– Typ Morbus Basedow s. Basedow-Krankheit
– Ursache 172
– Vorhofflimmern 1256
Hyperthyreosis factitia 161, 172
Hyperthyreotropinämie 170
Hyperthyroidism s. Hyperthyreose
Hypertonie
– arterielle 1269, 1445ff
– – Adipositas 337
– – adrenalbedingte 1455
– – adrenerges Syndrom 2099
– – Aggravierung 1404
– – akzelerierte 1340
– – Aldosteronismus, primärer 1455
– – Alkoholwirkung 1993
– – Allgemeinmaßnahmen 1451
– – Alport-Syndrom 1359, 1362
– – Amphetaminvergiftung 2112
– – Analgetika-Nephropathie 1350
– – Aortenisthmusstenose 1149
– – Atherosklerose 7ff
– – Belastungs-EKG 1042
– – Bewußtseinsstörung 2163
– – Blutung, zerebrale 1923
– – Conn-Syndrom 192
– – Cushing-Syndrom 197, 1455
– – Demenz, vaskuläre 1923
– – Diagnostik 1449
– – – bildgebende 1454
– – Differentialdiagnose 92f
– – – zur Migräne 1929
– – Differentialtherapie 1452
– – endokrine 1447, 1455
– – Epidemiologie 1445
– – Ernährung 1993
– – erythropoetinbedingte 1410
– – essentielle 191, 1447ff
– – – Differentialdiagnose 1443
– – – Kochsalzkonsum 1448
– – – Körpergewicht 1448
– – – metabolisches Syndrom 316
– – – psychische Faktoren 1447
– – – soziale Faktoren 1447
– – – Umweltfaktoren 1448
– – – Ursache 1445
– – Fabry-Krankheit 333
– – Folgeerscheinungen 1445
– – Fundoskopie 1446
– – Gewichtsnormalisierung 1451
– – mit Gewichtsverlust 212
– – Glomerulonephritis, membranöse 1311
– – Glomerulosklerose, fokal-segmentale 1315
– – Hämodialyse 1418
– – Herzbelastungsfolge 1445
– – Herzinsuffizienz 1070, 1076
– – Hirnischämierisiko 1918
– – Hyperaldosteronismus 191
– – Hyperkortisolismus 196
– – hypokaliämische 191
– – Insulinwirkungsstörung 316f
– – intermittierende 212
– – JNC-Klassifikation 1447
– – Klassifikation 1446f
– – Kochsalzzufuhr 1993
– – Kombinationstherapie, medikamentöse 1451
– – Komplikation 1445f
– – koronare Herzkrankheit 1098
– – Lebensweiseänderung 1451
– – Lupus erythematodes, systemischer 1636f
– – maligne 841, 1339f
– – – Enzephalopathie 1446
– – – Nierenveränderung 1446
– – – Therapie 1340
– – medikamentenbedingte 1455
– – Monotherapie, medikamentöse 1451
– – N-cholinerges Syndrom 2099
– – Nephritis, interstitielle, akute 1349
– – Nephropathie, diabetische 304f, 1332
– – Nephrosklerose
– – – benigne 1339
– – – sekundär maligne 1339
– – Nierenerkrankung, zystische 1369
– – Niereninsuffizienz, chronische 1400
– – Nierenschädigung 1446
– – nach Nierentransplantation 1437
– – Nierenzellkarzinom 1376
– – der oberen Extremität 1035
– – Operationsfähigkeit 1275
– – Organschädigung, sekundäre 1445f, 1449
– – Panarteriitis nodosa 70f
– – Phäochromozytom 210, 212
– – Polycythaemia vera rubra 890
– – Präeklampsie 1441f
– – Prävalenz 1445
– – primäre 1993
– – Pseudohyperaldosteronismus 191
– – renoparenchymatöse 1447, 1452, 1454f

– – renovaskuläre 43, 193, 1447, 1453ff
– – – Beschwerden 44
– – – Diagnostik 1454f
– – – Stadien 1454
– – Risikofaktoren, begleitende 1449
– – salzsensitive 1993
– – Schwangerschaft s. Schwangerschaft, Hypertonie, arterielle
– – schwangerschaftsinduzierte 1441
– – Schweregrade 1441, 1445
– – sekundäre 1445f, 1452, 1454f
– – Subarachnoidalblutung 1924
– – Symptome 1449
– – systolische, isolierte 1445
– – Therapie 1445, 1450ff
– – – Indikation 1450
– – – medikamentöse 320, 1451f
– – – präoperative 1275
– – therapierefraktäre 117, 212
– – – Behandlung 1452
– – – Diagnostik 1454
– – Therapieziel 1450
– – Thrombolysetherapie bei Myokardinfarkt 1116
– – bei tuberöser Sklerose 1366
– – WHO-Definition 1445
– – Zystennierenerkrankung 1371
– brachiozephale 1149f
– intraglomeruläre 1292
– kapilläre 59, 1332
– portale s. Hypertension, portale
– pulmonale 1136, 1464f, 2143
– – Auskultationsbefund 1154
– – chronische 1587
– – nach Fallot-Tetralogie-Korrekturoperation 1169
– – latente 1590f
– – Lungentransplantation 1589, 1604
– – manifeste 1591
– – Mischkollagenose 1642
– – Operationsfähigkeit 1276
– – Pathophysiologie 1590
– – primäre 1587ff
– – – Diagnostik 1589
– – – Elektrokardiogramm 1588
– – – Kalziumantagonistenwirkung 1589
– – – Phenprocoumonwirkung 1589
– – – Prostazyklingabe, intravenöse 1589
– – – Sauerstoff-Langzeittherapie 1589
– – – Schwangerschaft 1589
– – – Symptomatik 1588
– – – systemische Sklerose 1637
– – – Thorax-Röntgenbefund 1589
– – – Vasokonstriktion 1589
– – Pulmonalklappeninsuffizienz, relative 1144
– – Rechtsherzkatheter 1593
– – Röntgenbild 1592
– – Schistosomiasis 729
– – Schock 2158
– – Schwangerschaftsabbruch 1279, 1283
– – Schweregrad 1591
– – sekundäre 1590
– – Takayasu-Krankheit 68, 1648f
– – Therapie 1593
– – thromboembolische 1586
– – Ventrikelseptumdefekt 1158
– – Vorhofseptumdefekt 1154
– pulmonalvaskuläre 1490
– venolär-kapilläre 122
– venöse 110f, 122
– – ambulatorische 123
Hypertrichose 347
Hypertriglyzeridämie 322, 326f, 1269, 1988, 1990
– Adipositas 337
– Diabetes mellitus 329, 1334f
– Ernährungstherapie 1989
– familiäre 326
– – koronare Herzkrankheit 1098
– mit Hypercholesterinämie 327
– LDL-Erhöhung 328
– Niereninsuffizienz, chronische 330
– Pankreatitisrisiko 327
– primäre 326f
– sekundäre 327
– Therapie 327
– therapierefraktäre 320
Hypertrophic cardiomyopathy s. Kardiomyopathie, hypertrophische
Hypertrophie
– biventrikuläre, Ductus arteriosus, persistierender 1165
– exzentrische, linksventrikuläre 1134, 1139
– glomeruläre 1400
– konzentrische, linksventrikuläre 1132
– linksventrikuläre 1126, 1132, 1134, 1139, 1445f
– – asymmetrische 1214
– myofibrilläre 1190
– myokardiale s. Myokardhypertrophie
– rechtsventrikuläre 1144, 1592
– – Fallot-Tetralogie 1168
– – Pulmonalklappeninsuffizienz 1144
– – Pulmonalklappenstenose 1144, 1146f
– – Ventrikelseptumdefekt 1156
Hyperuricemia s. Hyperurikämie
Hyperurikämie 344, 1679f
– Alkoholkonsum, chronischer 712
– asymptomatische 1679
– chemotherapiebedingte 984
– genetisch bedingte 1680
– Lesch-Nyhan-Syndrom 346
– metabolisches Syndrom 316, 318
– postmenopausale Zunahme 344
– Schwangerschaftsfettleber 724
– Therapie, antihypertensive 1452
– Ursache 1680
Hyperurikosurie 1354
– akute, Niereninsuffizienzprophylaxe 1396
Hyperventilation 418, 745
– alveoläre 422, 2142
– – Asthma bronchiale 1481
– – chronische, Blutgasanalyse 2143
– bei Azidose 425
– Bewußtseinsstörung 2163
– Gegenregulation 423
– kompensatorische, Flugreise 2038f
– sekundäre 423
Hyperventilationstetanie 404f
Hyperviskosität
– Leukämie, chronische, myeloische 889
– multiples Myelom 927
– Non-Hodgkin-Lymphom 902f
– Polycythaemia vera rubra 889
Hyperviskositätssyndrom 927, 1324, 1328
– Thromboseentstehung 111
Hypervitaminose 1975, 1996
Hypervolämie 380
– akute 381
– Erythrozytenmeßwerte 827
– Polycythaemia vera rubra 889
– RAAS-Suppression 377
– Ursache 379
Hyperzellularität
– glomeruläre 1312f
– mesangiale 1314ff
Hyperzirkulation 1265
Hypnotika 1939
Hypnotikavergiftung 2117
Hypnozoiten 1871
Hypoaldosteronism s. Hypoaldosteronismus
Hypoaldosteronismus 194f
– hyporeninämischer 394, 1404
Hypoalphalipoproteinämie, familiäre 331
Hypoaminoazidämie bei Glukagonom 647
Hypobetalipoproteinämie 331f
Hypochlorämie 428
Hypochlorhydrie 459
– Helicobacter-pylori-Gastritis, akute 541
– Verner-Morrison-Syndrom 646
Hypocholesterinämie, relative 332
Hypochondrie 1264
Hypochromie, erythrozytäre 828, 846
Hypocoeruloplasminämie 766
Hypodermitis 98f
– Differentialdiagnose 107
Hypofibrinogenämie 961
Hypofibrinolyse 111, 975, 979
Hypogammaglobulinämie
– erworbene 480ff, 1785
– – Diagnostik 482
– – Manifestation, gastrointestinale 482
– – Symptomatik 481, 1786f
– – Therapie 482
– Immunglobulinkonzentration im Serum 480
– Pneumokokkensepsis 1814
– polyklonale, multiples Myelom 926
– primäre, Anti-HCV-Prävalenz 693
Hypogenitalismus 1361
Hypoglycaemia s. auch Hypoglykämie
– factitia 314f
– unawareness 294, 298
Hypoglykämie (s. auch Hypoglycaemia) 294, 310ff, 773f, 1968
– Akutbehandlung 310, 315
– alkoholinduzierte 312, 712
– Blutglukosebestimmung 313
– Diagnose 310, 312f
– Differentialdiagnose 314, 2166
– Dopamin-β-Hydroxylase-Mangel 216
– Dumpingsyndrom 2000f
– endokrin bedingte 312
– funktionelle 311
– hepatische 312
– insulinbedingte 297f, 311
– – selbstinduzierte 314
– Kind 311, 313
– Leberkrankheit, chronische 2006
– Malaria 1872
– medikamentenbedingte 312
– Mukoviszidose 1497
– Myokardischämieauslösung 308
– nächtliche 298
– neonatale, bei diabetischer Mutter 302f
– paraneoplastische 283
– postprandiale 310, 533
– – bei diabetischer Gastroparese 306f, 311
– – Spätdumping 536
– reaktive 312ff
– – idiopathische 314
– beim Schwerkranken 312
– selbstinduzierte 311, 314
– Spätreaktion 312
– Sulfonylharnstoff-bedingte 301, 311
– – selbstinduzierte 314
– Symptome 298, 310, 313
– – adrenerge 312f
– Therapie 314
– Ursache 310f
Hypoglykämiewahrnehmung, abgeschwächte 294, 298
Hypogonadism s. Hypogonadismus
Hypogonadismus 237ff
– Alkoholabusus, chronischer 238
– Atemwegserkrankung, chronische 238
– Anämie 836
– Differentialdiagnose 151
– Hämosiderose 238
– hypergonadotroper, weiblicher 246
– – perimenopausaler 258
– hyperprolaktinämischer 150
– – bei der Frau 153
– hypogonadotroper 155, 238
– – weiblicher 246
– – idiopathischer, männlicher 221f
– hypophysär bedingter 238
– Kallmann-Syndrom 1361
– Lebererkrankung, chronische 238
– männlicher 218
– – Diagnostik 221
– – Gespräch mit dem Patienten 224
– – Knochenmassenverlust 353
– – Osteoporosebehandlung 360
– – postpubertärer 218
– – Prognose 223
– – Symptomatik 220
– – bei Systemerkrankung 237
– – Therapie 221
– Niereninsuffizienz, chronische 238
– Oteoporose 353
– prämenopausaler 353
– primärer, männlicher 218
– sekundärer
– – männlicher 218
– – Substitutionsbehandlung 156
– weiblicher (s. auch Ovarialinsuffizienz) 246
Hypohydratation, hypertone 381
Hypokaliämie 389ff, 1997
– akute 391
– Alkalose 419, 423, 428
– beim Alkoholentzug 397
– Anamnese 391
– mit Azidose 393
– Bartter-Syndrom 194, 391f, 1368
– chronische, Symptomatik 391
– Conn-Syndrom 192
– Differentialdiagnose 393
– Digitalistoleranzminderung 391
– diuretikabedingte 389f, 1080f, 1086
– EKG-Veränderung 391
– Extrasystolen, ventrikuläre 1243
– Hyperaldosteronismus, primärer 191
– Ileus 586
– Labordiagnostik 391
– Laxantienabusus 600
– lebensbedrohliche 389, 393
– medikamentenbedingte 390f
– mit metabolischer Alkalose, Therapie 393
– mit metabolischer Azidose, Therapie 393
– Paralyse, periodische, familiäre 392
– Pathophysiologie 389
– schleifendiuretikumbedingte 1081
– $β_2$-Sympathomimetikum-bedingte 1486
– Therapie 393
– thiazidbedingte 1081
– Torsade-de-pointes-Tachykardie 1240
– Ursache 388f
– Verner-Morrison-Syndrom 646
– VIPom 646
Hypokalzämie 352, 403ff, 427
– akute 405
– bei akuter Pankreatitis 629
– Behandlung 272f
– Bewußtseinsstörung 2164
– chronische 406
– EKG-Veränderungen 405
– Hyperparathyreoidismus, sekundärer 269
– bei Hyperphosphatämie 416
– bei Hypokaliämie 391, 394f
– Hypoparathyreoidismus 272
– – sekundärer 1410
– Kalziumelimination, extrazelluläre, vermehrte 403
– Knochenmetastasen 404
– Nachweis 272f
– neonatale, bei diabetischer Mutter 302f
– Niereninsuffizienz, chronische 403, 1412
– Osteomalazie 363
– Parathormonwirkung, verminderte 403
– Provokationstests 272f
– Röntgenbefund 405
– Vitamin-D-Mangel 403
Hypokalzurie, therapiebedingte 358f
Hypokapnie 423, 1602
– ARDS 2152
– Asthma bronchiale 1481
Hypomagnesiämie 397ff
– beim Alkoholentzug 397
– Bartter-Syndrom 1368
– Chondrokalzinose 1683
– Differentialdiagnose 398
– bei Hypokaliämie 391, 394f
– Parathormonsekretionshemmung 403
– Pathophysiologie 397
– Torsade-de-pointes-Tachykardie 1240
Hyponatriämie 379ff
– Differentialdiagnose 382
– Behandlung 146f
– Diabetes mellitus 381
– Diagnostik 382
– Differentialdiagnose 745

– ernährungsbedingte 381
– essentielle 381
– hepatorenales Syndrom
– hepatorenales Syndrom 752, 1397
– Herzinsuffizienz 381, 385
– 21-Hydroxylase-Defekt 206
– Hyperosmolalität 381
– Leberinsuffizienz 385
– Leberzirrhose 381
– metabolisch bedingte 381
– Natriumspiegelanhebung 383
– Nebenniereninsuffizienz 381
– nephrotisches Syndrom 381
– RAAS-Stimulation 377
– Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion 145
– Therapie 383
– Urinbefund 382
– Ursache 145
Hypoöstrogenämie 249
Hypoöstrogenismus 248
Hypoparathyreoidismus 272f
– Autoimmunsyndrom, polyglandulä-res, Typ I 280
– Differentialdiagnose 405, 416
– Ellsworth-Harvard-Test 405
– Hyperphosphatämie 415
– idiopathischer 272
– primärer 280
– Symptome 272
– – gastrointestinale 586f
– Therapie 406
Hypoparathyroidism s. Hypoparathyreoidismus
Hypopharynx
– Kinematographie 516
– Röntgen-Videographie 516
Hypopharynxwandballonierung 466
Hypophosphatämie 365, 412ff
– beim Alkoholentzug 397
– Auswirkungen auf die Organsysteme 413
– Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 412
– Definition 412
– Diabetes mellitus 413
– Diagnostik 414
– Hyperparathyreoidismus, primärer 268, 413
– Lebererkrankung, cholestatische 412
– Phosphat-Diabetes 413
– durch Phosphatverschiebung in die Zellen 413
– renal bedingte 365
– schwere 412
– Therapie 414
– X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis 365
Hypophosphatämischer Faktor, humoraler 364
Hypophosphatasie 355, 363, 365
– Erwachsenenform 366
– infantile 365
– Kindheitsform 366
– perinatale 365
Hypophysär-hypothalamische Erkrankung 170
– – Hypothyreose 169
Hypophyse 141
Hypophysenadenom
– MEN-I-assoziiertes 274, 276, 279
– TSH-produzierendes 170
Hypophysen-Gonaden-Achse, Diagnostik 247
Hypophysenhinterlappen 141, 377
– Funktionsstörung 385, 387
Hypophysenoperation, transsphenoidale 152, 200
Hypophysenstielkompression 150
Hypophysenvorderlappen, schwangerschaftsbedingte Veränderung 263
Hypophysenvorderlappen-Adenom 146f
– ACTH-produzierendes 146f, 153, 195, 198
– – nach bilateraler Adrenalektomie 200
– Ausdehnung, supraselläre 146f
– dienzephalische Störungen 147
– endokrin inaktives 147
– Funktionsdiagnostik, endokrine 147
– gonadotropes 147
– HVL-Insuffizienz 155
– MEN-I 148
– nichtprolaktinproduzierendes 147
– plurihormonelles 146f
– Resektion, neurochirurgische 147
– Schädel-Röntgenuntersuchung 147
– Therapie 147
– TSH-produzierendes 147, 173
– Untersuchung, ophthalmologische 147
Hypophysenvorderlappenhormone 141
Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz 146f, 154ff, 222
– Anämie 836
– Empty-Sella-Syndrom 153
– komplette 154
– Notfallpaß 156
– Therapie 147, 156
Hypophysenvorderlappen-Nekrose 154
Hypophysenvorderlappen-Partialinsuffizienz 154
Hypophysenvorderlappen-Tumor (s. auch Hypophysenvorderlappen-Adenom) 169
Hypopigmentation 343
Hypopituitarism s. Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz
Hypopituitarismus s. Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz
Hypopnoe 1578f
– Definition 1578
– Pathophysiologie
Hypoproteinämie 582
Hypoprothrombinämie 961
Hyporeflexie
– AIDS 1898
– Hyperkalzämie 408
Hyposensibilisierung 1470, 2061
Hyposensibilität 1711
Hypospadie 223
– Androgenresistenz, minimale 232
– perineale 232
– perineoskrotale 223
– – mit Pseudovagina 234
Hypospermie 221
Hyposthenurie, Hyperkalzämie 268
Hyposympathikotone Reaktion 92
Hypothalamisch-hypophysärer Regelkreis 141
Hypothalamus 141
Hypothalamusgangliozytom, GHRH-sezernierendes 148
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse 203
Hypothalamus-Hypophyse-Ovar-Regelkreis 245
Hypothalamusinsuffizienz 156
Hypothermie
– Krise, hypothyreote 169
– Opiat-bedingte 2084
– Schock, septischer 2160
– Sepsis 1808
– systemisches inflammatorisches Syndrom 1807, 2159
Hypothyreose 168ff, 1976
– AIDS 185
– Anämie 835
– angeborene 168ff
– Ausschlußdiagnostik 169
– nach Bestrahlung im Halsbereich 168
– Differentialdiagnose 170
– Epidemiologie 168
– Hypermagnesiämie 400
– Hyperprolaktinämie 249
– Hyponatriämie 381
– jodbedingte 169
– juvenile 169
– kongenitale 161f
– Lipidstoffwechselstörung 329
– Malabsorption 586
– medikamentös induzierte 169
– Nachweisdiagnostik 159, 169
– primäre 168
– – Hodenfunktionsstörung 238
– Prognose 171
– nach Radiojodtherapie 168, 176f
– nach Schilddrüsenresektion 168, 177
– sekundäre 154, 168
– – Nachweis 170
– – Substitutionsbehandlung 156
– Sonographiebefund 170
– subklinische 168
– Therapie 159, 170f
– transiente 170
Hypothyroidism s. Hypothyreose
Hypotonie
– abdomino-femorale 1149f
– arterielle 89ff, 204
– – Ätiologie 89
– – betablockerbedingte 1082, 2117
– – bei Bewußtseinsstörung 2163
– – chronische 89ff
– – Clonidin-bedingte 2086
– – endokrin bedingte 89
– – hämorrhagisches Fieber 1839
– – Kalziumantagonistenvergiftung 2124
– – kardial bedingte 89
– – konstitutionelle 92
– – Lungenembolie 1583
– – medikamentös bedingte 89
– – nach Myokardinfarkt 1111ff
– – neurogene 89
– – nitratbedingte 1081
– – Opiat-bedingte 2084
– – orthostatische 215
– – Perikarderguß 1406
– – Perikardtamponade 1196, 1202f
– – Schock 2158
– – Schwindel 1939
– – Sepsis 1807
– – Therapie 216
– – vaskulär bedingte 89
– – Volumenmangel 89, 378f
– orthostatische 306f
Hypourikämie, hereditäre 1354
Hypoventilation 418, 1462, 1476f
– Alkalose 428
– alveoläre 421, 1601, 2145
– – Asthma bronchiale 1482
– – primäre 419
– Bewußtseinsstörung 2163
– Bikarbonatanstieg 428
– Hypophosphatämie 414
– nächtliche 1602f
– Phosphatumverteilung 413
Hypoventilationssyndrom 1601f
Hypovolämie 378f, 381
– Blutverlust, akuter 836
– Erythrozytenmeßwerte 827
– Hyperaldosteronismus, sekundärer 193
– Hyperkaliämie 394
– Hypokaliämie 390
– Ileus 586f
– Niereninsuffizienz, akute 1389
– Pankreatitis, akute 627
– RAAS-Stimulation 377
Hypoxämie 1034, 1462f, 2141, 2143
– Alveolitis, exogen-allergische 1507
– ARDS 2146f, 2151f
– Asthma bronchiale 1482
– Asthmaanfall 2145
– Atemwegsobstruktion 1476f
– Beinaheertrinken 2155
– unter Belastung 2143
– chronische 2143, 2145
– Cor pulmonale 1591
– Fallot-Tetralogie 1167
– Hypertonie, pulmonale, primäre 1588f
– Kompensation 2141
– – hämatologische 1493
– – kardiopulmonale 1493
– Langzeit-Sauerstofftherapie 2144f
– Lungenembolie 1583ff
– Mukoviszidose 1498
– neuromuskuläre Erkrankung 1602
– bei respiratorischer Azidose 422
– Ursache 2142
– ventilationsbedingte 1463
Hypoxanthin 984
Hypoxanthinausscheidung im Urin, erhöhte 346
Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase 346
Hypoxie 16, 2037ff
– alveoläre, Vasokonstriktion 1591
– anämische 2037
– Definition 2037
– Differentialdiagnose 2166
– Flugreise 2038f
– hypoxämische 2037
– lokale 123
– Reizgasvergiftung 2135
– mit respiratorischer Alkalose 423
– Schock 2156
– umweltbedingte 2037
– Unterkühlung 2034f
– zerebrale, Pupillenuntersuchungsbefund 2164
– zirkulatorische, ischämische 2037
– zytotoxische 2037

I

IABP (intraaortic balloon pumping) s. Gegenpulsation, intraaortale
Ibandronat 359, 362, 368, 983
Ibuprofen 1952
– Kontraindikation 1952
– bei Migräne 1930
– bei septischem Schock 2161
– unerwünschte Wirkung 1930, 1952
ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) 483
Ich-Störung, LSD-bedingte 2094f
ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) 240
Icterus (s. auch Ikterus) 660
– intermittens juvenilis 665
– neonatorum, prolongierter 169
Idarubicin 870
Identitätskonflikt 2074
Idiopathic infertility s. Infertilität, idiopathische
Idiopathic lung fibrosis s. Lungenfibrose, idiopathische
Idiopathic myelofibrosis s. Myelofibrose, idiopathische
Idiopathic thrombocytopenic purpura s. Purpura, thrombozytopenische, idiopathische
IDL, erhöhtes 1408
IDL-Abbau, verminderter 325
IDL-Partikel 324
IDL-Produktionssenkung, medikamentöse 327
IEL s. Lymphozyten, intraepitheliale
Ifosfamid
– Bronchialkarzinom, kleinzelliges 1567
– Osteosarkombehandlung 1013
– Weichteilsarkom-Behandlung 1011
IgA s. auch Immunglobulin A
IgA^+-B-Zellen 479
IgA-Antikörper 943
IgA-Glomerulonephritis, idiopathische 1317
IgA-Homöostase, Fehlregulation 1308
IgA1/IgA2-Verhältnis 481
IgA-Nephropathie 752, 1308f, 1325
– chronisch-progrediente 1309
– Differentialdiagnose 1364
– Hochdruckbehandlung 1309
– Nierenbiopsiebefund 1309
– Prädisposition, genetische 1308
– Urinsediment 1299
IgE s. auch Immunglobulin E
IgE-Antikörper 1471, 1477
– Asthma bronchiale 1480
IGF-1 147ff
IGF-Bindungsprotein-3 149
IGF-1-Mangel, selektiver 157
IGF-1-Spiegel 149
IgG s. auch Immunglobulin G
IgG-anti-CMV-Antikörper, Übertragung, diaplazentare 1837
IgG-Antikörper 1745, 1747
IgG-Subklassen-Mangel 1785
IgM-Antikörper 1745, 1747
– komplementbindende, gegen Myelin 1946
IgM-anti-VCA 1835f
IgM-B-Lymphoblasten 479
IgM^+-B-Zellen 479
IgM-Mangel, Wiskott-Aldrich-Syndrom 483
IgM-Plasmazellen 479

– ernährungsbedingte 381
– essentielle 381
– hepatorenales Syndrom
– hepatorenales Syndrom 752, 1397
– Herzinsuffizienz 381, 385
– 21-Hydroxylase-Defekt 206
– Hyperosmolalität 381
– Leberinsuffizienz 385
– Leberzirrhose 381
– metabolisch bedingte 381
– Natriumspiegelanhebung 383
– Nebenniereninsuffizienz 381
– nephrotisches Syndrom 381
– RAAS-Stimulation 377
– Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion 145
– Therapie 383
– Urinbefund 382
– Ursache 145
Hypoöstrogenämie 249
Hypoöstrogenismus 248
Hypoparathyreoidismus 272f
– Autoimmunsyndrom, polyglanduläres, Typ I 280
– Differentialdiagnose 405, 416
– Ellsworth-Harvard-Test 405
– Hyperphosphatämie 415
– idiopathischer 272
– primärer 280
– Symptome 272
– – gastrointestinale 586f
– Therapie 406
Hypoparathyroidism s. Hypoparathyreoidismus
Hypopharynx
– Kinematographie 516
– Röntgen-Videographie 516
Hypopharynxwandballonierung 466
Hypophosphatämie 365, 412ff
– beim Alkoholentzug 397
– Auswirkungen auf die Organsysteme 413
– Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 412
– Definition 412
– Diabetes mellitus 413
– Diagnostik 414
– Hyperparathyreoidismus, primärer 268, 413
– Lebererkrankung, cholestatische 412
– Phosphat-Diabetes 413
– durch Phosphatverschiebung in die Zellen 413
– renal bedingte 365
– schwere 412
– Therapie 414
– X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis 365
Hypophosphatämischer Faktor, humoraler 364
Hypophosphatasie 355, 363, 365
– Erwachsenenform 366
– infantile 365
– Kindheitsform 366
– perinatale 365
Hypophysär-hypothalamische Erkrankung 170
– – Hypothyreose 169
Hypophyse 141
Hypophysenadenom
– MEN-I-assoziiertes 274, 276, 279
– TSH-produzierendes 170
Hypophysen-Gonaden-Achse, Diagnostik 247
Hypophysenhinterlappen 141, 377
– Funktionsstörung 385, 387
Hypophysenoperation, transsphenoidale 152, 200
Hypophysenstielkompression 150
Hypophysenvorderlappen, schwangerschaftsbedingte Veränderung 263
Hypophysenvorderlappen-Adenom 146f
– ACTH-produzierendes 146f, 153, 195, 198
– – nach bilateraler Adrenalektomie 200
– Ausdehnung, supraselläre 146f
– dienzephalische Störungen 147
– endokrin inaktives 147
– Funktionsdiagnostik, endokrine 147
– gonadotropes 147
– HVL-Insuffizienz 155
– MEN-I 148
– nichtprolaktinproduzierendes 147
– plurihormonelles 146f
– Resektion, neurochirurgische 147
– Schädel-Röntgenuntersuchung 147
– Therapie 147
– TSH-produzierendes 147, 173
– Untersuchung, ophthalmologische 147
Hypophysenvorderlappenhormone 141
Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz 146f, 154ff, 222
– Anämie 836
– Empty-Sella-Syndrom 153
– komplette 154
– Notfallpaß 156
– Therapie 147, 156
Hypophysenvorderlappen-Nekrose 154
Hypophysenvorderlappen-Partialinsuffizienz 154
Hypophysenvorderlappen-Tumor (s. auch Hypophysenvorderlappen-Adenom) 169
Hypopigmentation 343
Hypopituitarism s. Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz
Hypopituitarismus s. Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz
Hypopnoe 1578f
– Definition 1578
– Pathophysiologie
Hypoproteinämie 582
Hypoprothrombinämie 961
Hyporeflexie
– AIDS 1898
– Hyperkalzämie 408
Hyposensibilisierung 1470, 2061
Hyposensibilität 1711
Hypospadie 223
– Androgenresistenz, minimale 232
– perineale 232
– perineoskrotale 223
– – mit Pseudovagina 234
Hypospermie 221
Hyposthenurie, Hyperkalzämie 268
Hyposympathikotone Reaktion 92
Hypothalamisch-hypophysärer Regelkreis 141
Hypothalamus 141
Hypothalamusgangliozytom, GHRH-sezernierendes 148
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse 203
Hypothalamus-Hypophyse-Ovar-Regelkreis 245
Hypothalamusinsuffizienz 156
Hypothermie
– Krise, hypothyreote 169
– Opiat-bedingte 2084
– Schock, septischer 2160
– Sepsis 1808
– systemisches inflammatorisches Syndrom 1807, 2159
Hypothyreose 168ff, 1976
– AIDS 185
– Anämie 835
– angeborene 168ff
– Ausschlußdiagnostik 169
– nach Bestrahlung im Halsbereich 168
– Differentialdiagnose 170
– Epidemiologie 168
– Hypermagnesiämie 400
– Hyperprolaktinämie 249
– Hyponatriämie 381
– jodbedingte 169
– juvenile 169
– kongenitale 161f
– Lipidstoffwechselstörung 329
– Malabsorption 586
– medikamentös induzierte 169
– Nachweisdiagnostik 159, 169
– primäre 168
– – Hodenfunktionsstörung 238
– Prognose 171
– nach Radiojodtherapie 168, 176f
– nach Schilddrüsenresektion 168, 177
– sekundäre 154, 168
– – Nachweis 170
– – Substitutionsbehandlung 156
– Sonographiebefund 170
– subklinische 168
– Therapie 159, 170f
– transiente 170
Hypothyroidism s. Hypothyreose
Hypotonie
– abdomino-femorale 1149f
– arterielle 89ff, 204
– – Ätiologie 89
– – betablockerbedingte 1082, 2117
– – bei Bewußtseinsstörung 2163
– – chronische 89ff
– – Clonidin-bedingte 2086
– – endokrin bedingte 89
– – hämorrhagisches Fieber 1839
– – Kalziumantagonistenvergiftung 2124
– – kardial bedingte 89
– – konstitutionelle 92
– – Lungenembolie 1583
– – medikamentös bedingte 89
– – nach Myokardinfarkt 1111ff
– – neurogene 89
– – nitratbedingte 1081
– – Opiat-bedingte 2084
– – orthostatische 215
– – Perikarderguß 1406
– – Perikardtamponade 1196, 1202f
– – Schock 2158
– – Schwindel 1939
– – Sepsis 1807
– – Therapie 216
– – vaskulär bedingte 89
– – Volumenmangel 89, 378f
– orthostatische 306f
Hypourikämie, hereditäre 1354
Hypoventilation 418, 1462, 1476f
– Alkalose 428
– alveoläre 421, 1601, 2145
– – Asthma bronchiale 1482
– – primäre 419
– Bewußtseinsstörung 2163
– Bikarbonatanstieg 428
– Hypophosphatämie 414
– nächtliche 1602f
– Phosphatumverteilung 413
Hypoventilationssyndrom 1601f
Hypovolämie 378f, 381
– Blutverlust, akuter 836
– Erythrozytenmeßwerte 827
– Hyperaldosteronismus, sekundärer 193
– Hyperkaliämie 394
– Hypokaliämie 390
– Ileus 586f
– Niereninsuffizienz, akute 1389
– Pankreatitis, akute 627
– RAAS-Stimulation 377
Hypoxämie 1034, 1462f, 2141, 2143
– Alveolitis, exogen-allergische 1507
– ARDS 2146f, 2151f
– Asthma bronchiale 1482
– Asthmaanfall 2145
– Atemwegsobstruktion 1476f
– Beinaheertrinken 2155
– unter Belastung 2143
– chronische 2143, 2145
– Cor pulmonale 1591
– Fallot-Tetralogie 1167
– Hypertonie, pulmonale, primäre 1588f
– Kompensation 2141
– – hämatologische 1493
– – kardiopulmonale 1493
– Langzeit-Sauerstofftherapie 2144f
– Lungenembolie 1583ff
– Mukoviszidose 1498
– neuromuskuläre Erkrankung 1602
– bei respiratorischer Azidose 422
– Ursache 2142
– ventilationsbedingte 1463
Hypoxanthin 984
Hypoxanthinausscheidung im Urin, erhöhte 346
Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase 346
Hypoxie 16, 2037ff
– alveoläre, Vasokonstriktion 1591
– anämische 2037
– Definition 2037
– Differentialdiagnose 2166
– Flugreise 2038f
– hypoxämische 2037
– lokale 123
– Reizgasvergiftung 2135
– mit respiratorischer Alkalose 423
– Schock 2156
– umweltbedingte 2037
– Unterkühlung 2034f
– zerebrale, Pupillenuntersuchungsbefund 2164
– zirkulatorische, ischämische 2037
– zytotoxische 2037

I

IABP (intraaortic balloon pumping) s. Gegenpulsation, intraaortale
Ibandronat 359, 362, 368, 983
Ibuprofen 1952
– Kontraindikation 1952
– bei Migräne 1930
– bei septischem Schock 2161
– unerwünschte Wirkung 1930, 1952
ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) 483
Ich-Störung, LSD-bedingte 2094f
ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) 240
Icterus (s. auch Ikterus) 660
– intermittens juvenilis 665
– neonatorum, prolongierter 169
Idarubicin 870
Identitätskonflikt 2074
Idiopathic infertility s. Infertilität, idiopathische
Idiopathic lung fibrosis s. Lungenfibrose, idiopathische
Idiopathic myelofibrosis s. Myelofibrose, idiopathische
Idiopathic thrombocytopenic purpura s. Purpura, thrombozytopenische, idiopathische
IDL, erhöhtes 1408
IDL-Abbau, verminderter 325
IDL-Partikel 324
IDL-Produktionssenkung, medikamentöse 327
IEL s. Lymphozyten, intraepitheliale
Ifosfamid
– Bronchialkarzinom, kleinzelliges 1567
– Osteosarkombehandlung 1013
– Weichteilsarkom-Behandlung 1011
IgA s. auch Immunglobulin A
IgA^+-B-Zellen 479
IgA-Antikörper 943
IgA-Glomerulonephritis, idiopathische 1317
IgA-Homöostase, Fehlregulation 1308
IgA1/IgA2-Verhältnis 481
IgA-Nephropathie 752, 1308f, 1325
– chronisch-progrediente 1309
– Differentialdiagnose 1364
– Hochdruckbehandlung 1309
– Nierenbiopsiebefund 1309
– Prädisposition, genetische 1308
– Urinsediment 1299
IgE s. auch Immunglobulin E
IgE-Antikörper 1471, 1477
– Asthma bronchiale 1480
IGF-1 147ff
IGF-Bindungsprotein-3 149
IGF-1-Mangel, selektiver 157
IGF-1-Spiegel 149
IgG s. auch Immunglobulin G
IgG-anti-CMV-Antikörper, Übertragung, diaplazentare 1837
IgG-Antikörper 1745, 1747
IgG-Subklassen-Mangel 1785
IgM-Antikörper 1745, 1747
– komplementbindende, gegen Myelin 1946
IgM-anti-VCA 1835f
IgM-B-Lymphoblasten 479
IgM^+-B-Zellen 479
IgM-Mangel, Wiskott-Aldrich-Syndrom 483
IgM-Plasmazellen 479

IHSS (infundibuläre hypertrophische Subaortenstenose) 1205
Ikterus (s. auch Icterus) 660, 666, 669, 675, 786ff
– Anämie 827, 838f
– Anamnese 786
– α_1-Antitrypsin-Mangel 768
– Cholestase 787
– cholestatischer, endotoxinbedingter 732
– – Ursache 791
– Differentialdiagnose 663, 786ff
– Endoskopie 788
– Entzündungsparameter 788
– Gelbfieber 1840
– Hämolyse 788, 827, 838
– Hepatitis A 687
– Hepatitis E 697
– Inspektion 786
– intrahepatisch bedingter 663, 789
– Leberbiopsie 788
– Leberparameter 787
– Lebersynthesefunktion 787
– Lebertumor, maligner 779
– Leberzellschädigung 787
– Leberzirrhose 735, 737
– Leishmaniose, viszerale 1877
– Leukämie, chronische, lymphatische 922
– Malaria 1872
– Mononukleose, infektiöse 698
– nichthämolytischer, familiärer s. Gilbert-Syndrom
– Pankreasparameter 788
– posthepatischer 663, 789
– postnataler 768
– prähepatischer 663
– Prodromi 786
– Pyruvatkinasemangel 843
– schmerzloser 439, 559, 669
– – progredienter 803
– Sonographie, abdominelle 788
– Sphärozytose, hereditäre 842
– β-Thalassämie 845
– Urinstatus 788
– Zirrhose, primär biliäre 755f
ILD (interstitial lung disease) s. Lungenerkrankung, interstitielle
ILE s. Lungenerkrankung, interstitielle
Ileal neuroendocrine tumor s. Ileumtumor, neuroendokriner; s. auch Dünndarmtumor, neuroendokriner
Ileitis terminalis s. auch Crohn-Krankheit
– – Yersinienenterokolitis 498f
Ileofemoralvenenthrombose 112
– vor der Entbindung 120
– Thrombektomie 115
Ileokoloskopie 452f, 599
Ileostomie 608f
Ileozökalabszeß 618
Ileozökalklappe 561
– klaffende 600
– Tumor, neuroendokriner 650
Ileozökal-Pouch 1380
Ileozökalregion
– Mantelzell-Lymphom 488
– Tuberlukose, intestinale 504
Ileum, terminales
– – Funktionsprüfung 574
– – Resektion 2002
Ileum-Conduit 1380
Ileum-Ersatzblase, orthotope 1380
Ileumfunktionsstörung, Fettmalassimilation 571
Ileumresektion 571
– Diarrhoe 570
– distale 576, 2002
Ileumtumor, neuroendokriner 649f
Ileus 586ff
– Abdomeninspektion 441
– Ascaris lumbricoides 508
– Auskultationsbefund 586, 588
– Crohn-Krankheit 617
– Duplexsonographie 451
– funktioneller s. Ileus, paralytischer
– Invagination 587
– Krise, hyperkalzämische 408
– lymphombedingter 488
– mechanischer 441, 588
– Mesenterialischämie, akute 612
– Pankreatitis, akute 626
– paralytischer 586
– – Abdomenleeraufnahme 627
– – Auskultationsbefund 441
– – Hypokaliämie 389, 391
– – infektiös-toxischer 586, 588
– bei Peutz-Jeghers-Syndrom 610
– postnataler 592
Ileuskrankheit 586f
Iliakaaneurysma 77
Iliakalvenenthrombose 118
Ilioinguinalissyndrom 1706
Iliosakralgelenk
– buntes Bild 1655
– Gelenkspaltverbreiterung 1655
– Psoriasisarthropathie 1658ff
– Röntgenaufnahme, gezielte 1618, 1655
– Untersuchung, radiologische 1655
Iliosakralgelenkarthritis 1612, 1652, 1706
– asymmetrische 1660
– beidseitige 1652, 1655
– Brucellose 1820f
– Colitis ulcerosa 619
– Diagnostik 1655, 1715
– einseitige 1652
– Enteropathie 1662
– reaktive 1664
– – einseitige 1663
– Spondylitis ankylosans 1655
Iliosakralgelenk-Blockierung 1706, 1710
Iliosakralgelenkentzündung s. Iliosakralgelenkarthritis
Iliosakralgelenkpunktion 1714
Ilium, Schmerzsyndrom, lokales 1706
Illumination, transduodenale, intraoperative 644f
ILO-Klassifikation
– Asbestose 1515
– Silikose 1515
Iloprost 1589
IM s. Myelofibrose, idiopathische
IMEG (intramyokardial abgeleitetes Elektrokardiogramm) 1091f
IMEG-System 1092
Imidazole 1771, 1816, 1886f
Imidazolinrezeptoragonisten 1451
Imipenem 1501, 1756
– Fieber unklarer Genese 941
– Gelenkprothese, infizierte 1806
– Pneumonie, ambulant erworbene 1527
Imipramin 1952
– Reizdarmsyndrom 477
– Schmerztherapie 1952f
Immediate-early-Antigen 1839
– Nachweis 1789
Immissionskonzentration, maximale 2031, 2063
Immobilisation
– Hyperkalzämie 407
– bei Phlebothrombose 115, 118
– Thromboseentstehung 111
Immobilisationskalziurie 1354f
Immunabwehr
– humorale 1534, 1890
– verminderte
– – Tuberkuloseaussaat 1546
– – Tuberkulosereaktivierung 1547
– zelluläre 1534, 1890
– – Störung bei chronischer Niereninsuffizienz 1408
Immunadsorption 1430, 1947
– extrakorporale 959
– Lipidapherese 1431
Immunantwort 871
– Antigen-spezifische, Peyer-Plaques 479
– nach Impfung 1725
– lokale, Regulation 479
– mukosale, Initiation 478
Immundefekt (s. auch Immundefizienz; s. auch Immuninkompetenz) 480ff
– angeborener 945
– Diagnostik 1471
– humoraler 480, 1471
– Impfung 1538
– kombinierter 480, 898
– – schwerer 480, 482, 1785
– kongenitaler 1534
– multiples Myelom 925f
– Niereninsuffizienz, chronische 1408
– Pneumonie s. Pneumonie bei Immuninkompetenz
– sekundärer 483
– Spondylodiszitis-Erreger 1718f
– nach Stammzelltransplantation 949
– Whipple-Krankheit 503
– zellulärer 480, 1471
– – angeborener 898
– – HIV-Infektion 1890
Immundefektsyndrom 480f
– Diagnostik 480
– erworbenes s. AIDS; s. HIV-Infektion
– Manifestation, gastrointestinale 480
– Pathogenese 480
Immundefizienz s. auch Immundefekt; s. auch Immuninkompetenz
– variable 1785
Immundefizienzsyndrom, primäres 1785
Immundepots, granuläre, glomeruläre 1326
Immundiagnostik
– nephrologische 1303
– Sensitivität eines Tests 1739
Immundiät 2010
Immundysregulation, senile 1775
Immune hemolysis due to drugs s. Anämie, hämolytische,medikamenteninduzierte
Immunelektrophorese 1327
Immunfluoreszenz 1742, 1747
– perinukleäre 1303, 1320
– Virusnachweis 1745
– zytoplasmatische 1320
Immunfluoreszenztest
– Anti-dsDNA-Antikörper-Nachweis 1322f
– indirekter 282
Immunglobulin(e)
– antiinflammatorisches 479
– hochdosierte, ITP-Behandlung 959
– monoklonale 900, 925ff
– – Konzentrationsanstieg im Serum 902f
– oropharyngeale Sekrete 1517
– polyvalente 942f
– Tetanusprophylaxe 1732f
Immunglobulin A (s. auch IgA) 1308
– dimeres 478f
– α-Kette, schwere, im Serum 487
– sekretorisches 478, 1521
– – Abwehr einer intestinalen Pilzbesiedlung 505
– – Aufbau 479
– – Eigenschaften 479
– – Funktion 479
– – intestinales 564f
– – Mangel 481
Immunglobulin-A-Ablagerung 1651
– mesangiale 1308, 1325
Immunglobulinablagerung, glomeruläre 1306, 1308, 1322f, 1325
Immunglobulin-A-Konzentration im Serum 481
– – erhöhte 483, 1308
– – erniedrigte 481
Immunglobulin-A-Mangel 943, 1785
– Ataxia teleangiectatica 483
– Giardia-lamblia-Infektion 506
– IgM-Funktion 479
– Infektion, gastrointestinale 1786
– selektiver 480f
Immunglobulin-A-Subklassen-Defekt 481, 1786f
Immunglobulin E s. auch IgE
Immunglobulin-E-Konzentration im Serum
– – Asthma bronchiale 1480
– – erhöhte 483
Immunglobulin-E-Sekretion 1475
Immunglobulin G s. auch IgG
Immunglobulin-G-Ablagerung
– Basalmembran, glomeruläre 1318
– glomeruläre 1307, 1316
– – lineare 1325
– – Lupus-Nephritis 1322f
– – subepitheliale 1310
Immunglobulin-G-Ausscheidung im Urin 1301f
Immunglobulin-G-Mangel 482
– Ataxia teleangiectatica 483
Immunglobulin-G-Substitution 482
Immunglobulinleichtketten 925ff
– Ablagerung 725
Immunglobulinmangel 900
– sekundärer 483
Immunglobulinmangelsyndrom 1499
Immunglobulin M s. IgM
Immunglobulinpräparat 1725
Immunglobulinproduktion
Immunglobulinschwerketten 926f
Immunglobulinsubstitution 482
– multiples Myelom 931
– prophylaktische 923
Immunglobulinsynthese 871
– Störung 481, 921, 1327
Immunhämolyse 837, 839
Immunhistochemie, Tumordiagnostik 1025
Immuninkompetenz s. auch Immundefekt; s. auch Immundefizienz
– Aspergillose, gastrointestinale 506
– nach Blutstammzelltransplantation 945
– Candidiasis, intestinale 505
– Infektion, gastrointestinale 491
– nach Knochenmarktransplantation 945, 949
Immunisierung
– aktive 1725
– passive 1725
Immunkomplexbildung, glomeruläre 1306
Immunkomplexe
– abgelagerte 1633
– IgA-haltige, zirkulierende 1308
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– zirkulierende 1308
– – Arthritis, rheumatoide 1630
– – Felty-Syndrom 1631
– – HBV-Infektion 691
– – Vaskulitis, rheumatoide 1627
Immunkomplex-Erkrankung 70
– glomeruläre 1306
Immunkomplex-Glomerulonephritis 1872
Immunkomplexvaskulitis 613
– Thrombophlebitis 106f
Immunoblot-Technik 498f
Immunocompromised host s. Pneumonie bei Immuninkompetenz
Immunoproliferative small intestinal disease s. Dünndarmerkrankung, immunoproliferative
Immunozytom 839, 899
– Knochenmarkdiagnostik 818
– lymphoplasmazytoides 923
Immunphänotypisierung 815, 819, 825
– Leukämie, akute, lymphatische 873
Immunpräzipitation 1747
Immunreaktion
– fehlgeleitete 1623
– lokale, intestinale 480
– Virusinfektion, myokardiale 1191
– zellvermittelte 1725
Immunschwäche (s. auch Immunsuppression) 1779
– erworbene 898
– Infektion 1779
– physiologische, im hohen Alter 1775
Immunsuppression (s. auch Immunschwäche) 1438, 1779
– Anämie, aplastische 851, 854f
– Antibiotikaprophylaxe 1737f
– Antibiotikumwahl 1752
– Aspergillose, gastrointestinale 506
– Autoimmunhepatitis 709
– definierte, Erregerspektrum 1534
– Herpes zoster 1861
– Herpes-Ösophagitis 1859
– Herpesvireninfektion 1767, 1858f
– nach Herztransplantation 1089, 1091
– Induktionsbehandlung 1436
– Infektion 785
– – nosokomiale 1733
– Infektionsrisiko 1093
– – Patientenaufklärung 1785
– Knochenmarkaplasie 858

– Komplikation 939ff
– Kryptokokkose, ösophagogastrale 506
– langjährige, unerwünschte Wirkung 1093
– nach Lungentransplantation 1605
– Malignomentwicklung 1439
– medikamentöse
– – Infektarthritis 1617
– – ITP-Behandlung 959
– – Lipidstoffwechselstörung 330
– – bei membranöser Glomerulonephritis 1311
– – Pneumonie 1536
– Meningitis, tuberkulöse 1847
– mit myeloablativer Therapie 945
– Myokarditis 1193
– Nierentransplantation 1408, 1434, 1436
– Parvovirus-B12-Infektion 1866f
– Patientenunterbringung 1736
– Pilzinfektionen 1770
– Prophylaxe
– – antimykotische 939
– – antivirale 939
– Steroiddosisüberprüfung bei Infektion 1784
– Toxoplasmoseinfektion, reaktivierte 1828
– transplantationsassoziierte 898
– Überwachung, mikrobiologische 939
– Varizellen 1860f
– Zytomegalievirus-Infektion 1769, 1838
Immunsuppressiva 783, 1486
– bei autoimmunhämolytischer Therapie 839
– chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis 1947
– Dermatomyositis 1641
– Glomerulonephritis, infektassoziierte 1327
– Lupus erythematodes, systemischer 1635f
– Mischkollagenose 1642f
– Myositis, akute 1641
– Polymyositis 1641
– Psoriasisarthropathie 1658f
– Vaskulitis, systemische 1646, 1648
– Wirkung
– – bei Transplantatabstoßungsreaktion 1091
– – unerwünschte 784, 1093
Immunsystem 477ff
– bei betagten Menschen 1775
– Bronchus-assoziiertes 477
– darmassoziiertes 477
– – HIV-Infektion 483
– – Lymphozytenwanderung 478
– – Stimulation, chronische 485
– Ernährungseinfluß 1983
– Funktion nach Blutstammzelltransplantation 950
– intestinales, Darmerkrankung, chronisch-entzündliche, 616
– Leberversagen, akutes 773
– mukosaassoziiertes 477, 616
– – Effektorkompartiment 477
– Pentachlorphenolwirkung 2052f
– Stammzellen 945
Immunsystemstörung 1984
– Eiweißmangel 2014f
Immunsystemzerstörung, HIV-bedingte 1890f
Immunthrombozytopenie
– akute, medikamentenbedingte 852
– heparinassoziierte 1585
– Leukämie, chronische, lymphatische 921
Immunthyreopathie 172, 174
Immuntoleranz
– orale 478f
– systemische 479
Immuntoleranzinduktion, orale 479
Immunvaskulitis 927
Immunzytochemie 819
Impedanzanalyse, bioelektrische 1984
Impedanzmessung, gastrale 534
Impetigo 1813, 1854
Impfbereitschaft 1725
Impfmasern 1865
Impfplan 1727
Impfpolio 1732
Impfstoff 1725
Impfstrategie 1725f
Impfung 1725ff
– bei HIV-Infektion 1893
– – beim Kind 1895
– Indikation 1726
– bei Immundefekt 1538
– bei Komplementmangel 1785
– Kontraindikation 1726
– Nichtansprechen bei chronischer Niereninsuffizienz 1409
Impfvirusweiterverbreitung 1726
Impingement der Rotatorenmanschette 1699
Implantat, Infektion s. Infektion, Implantat-assoziierte
Impotenz s. Dysfunktion, erektile
Impression, basiläre 1625
– – Spondylitis ankylosans 1654f
Impulsbildung, spontane 1227
Impuls-Echo-Prinzip 1046
Impulssteuerung 2072f
IMV (intermittierende mandatorische Ventilation) 2149
Inaktivität, körperliche 1269
– – Niereninsuffizienz, chronische 1405
Inappetenz 636
Indapamid 384
Index, glykämischer 1992f
– oszillometrischer 19
Indian tick typhus s. Rickettsiose
Indikationsimpfung 1726
Indinavir 1892f
Indometacin 447, 1933, 1952, 2049
– Bartter-Syndrom 429
– Kontraindikation 1952
– Spondylarthropathie 1653
– unerwünschte Wirkung 1952
Indozyaningrün 664
Indozyaningrün-Test 678
Industriegesellschaft 2029
Infantilismus, sexueller 225, 231
– – Leydig-Zell-Hypoplasie 235
Infarktgefäßreokklusion 1116
Infarktgefäßwiedereröffnung 1116
Infarktpneumonie 1526, 1530, 1532
Infection
– after splenectomy s. Infektion nach Splenektomie
– associated with cerebrospinal fluid prosthetic devices s. Liquorshuntinfektion
– associated with orthopedic implants s. Infektion, Fremdkörper-assoziierte
– associated with vascular grafts s. Gefäßprotheseninfektion
– in continuous ambulatory peritoneal dialysis s. Infektion, Peritonealkatheter-assoziierte
– during glucocorticoid therapy s. Infektion bei Hyperkortizismus
– occuring with antibody deficiency s. Infektion bei Antikörpermangel
– occuring with complement deficiency s. Infektion bei Komplementmangel
– occuring with Cushing's syndrome s. Infektion bei Hyperkortizismus
– occurring with alcoholism s. Infektion bei Alkoholismus
– occurring with diabetes mellitus s. Infektion bei Diabetes mellitus
– occurring with intravenous drug abuse s. Infektion bei intravenösem Drogenkonsum
– occurring with neutropenia s. Infektion bei Neutrozytopenie
– in the transplant recipient s. Infektion, posttransplantäre
Infectious mononucleosis s. Mononucleosis infectiosa
Infective endocarditis s. Endokarditis, infektiöse
Infekt
– bronchialer, rezidivierender 1471
– bronchopulmonaler, chronischer, Mukoviszidose 1501
– – rezidivierender
– – – AV-Kanal, kompletter 1162
– – – persistierender Ductus arteriosus 1165
– grippaler 1830
Infekt-Anämie s. Anämie bei chronischer Entzündung
Infektanfälligkeit
– Diabetes mellitus 291
– Dialysepatient 1419
– Felty-Syndrom 1631
– Hyperkortisolismus 196
– Hypophosphatämie 413
– Leukämie, chronische, lymphatische 920f
– multiples Myelom 925f
– Niereninsuffizienz, chronische 1408
Infektarthritis 1611f, 1616ff
– Differentialdiagnose 1617, 1660, 1665, 1681, 1684
– extraartikuläre Hinweise 1618f
– Gelenkbefallsmuster 1612
– Gelenkpunktat 1616f
– Risikofaktoren 1617
– Röntgenuntersuchung 1617
Infektion 1733
– Alkoholismus 1793
– bei älteren Menschen 1775ff
– anaerobe, pulmonale 1542
– Antikörpermangel 1785ff
– Asthma bronchiale 1478
– bakterielle
– – Atemwege, obere 1518
– – Diagnostik, serologische 1746
– – gastrointestinale, Erreger 492
– – Granulomatose, septische 483
– – nach Lungentransplantation 1606
– – Neutrozytopenie 1779f
– – nichtopportunistische, intestinale, bei HIV-Infektion 512
– – opportunistische, intestinale, bei HIV-Infektion 512
– – posttransplantäre 1790
– – schwere, postnatale 482
– – sexuell übertragbare 1881
– – systemische, Begleitreaktion der Leber 732
– nach Blutstammzelltransplantation 945
– blutübertragene, nach Knochenmarktransplantation 1780
– bronchopulmonale, IgA-Mangel, selektiver 481
– chronisch rezidivierende, Immunglobulin-G-Substitution 482
– bei chronischer Niereninsuffizienz 1405, 1414
– Dekompensation bei Herzinsuffizienz 1077
– Diabetes mellitus 1791f
– Diagnostik 939
– – bei HIV-Infektion 1896
– endogene 1734
– enterale, Diarrhoe 447
– – IgA-Mangel, selektiver 481
– Erregerinterpretation 1744f
– fokale, durch Staphylokokken 1813
– Fremdkörper-assoziierte 1751, 1797ff, 1804, 1812f
– gastrointestinale 491ff
– – Differentialdiagnose 476, 506
– – Dünndarmerkrankung, immunoproliferative 485
– – Reizdarmsyndrom 475
– – sekundäre, bei HIV-Infektion 511
– – Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Kombination 1764f
– Gelenkerkrankung 1611
– Glukokortikoid-assoziierte 1784
– Graft-versus-host-disease, chronische 950f
– Haarzell-Leukämie 906
– nach Herztransplantation 1092
– bei HIV-Infektion 511f, 1888, 1890, 1893, 1896f
– bei Hyperkortizismus 1532, 1784
– Hypogammaglobulinämie, erworbene 481
– immunsuppressionsassoziierte 785, 1779
– Implantat-assoziierte 1797ff
– bei implantiertem Defibrillator 1799
– Insulinbedarf 297
– intestinale, Arthritis, reaktive 1663
– intraabdominelle 941
– – Antibiotikatherapie 1755, 1757
– – bei geriatrischen, Patienten 1777
– bei intravaskulärem Verweilkatheter s. Infektion, Katheter-assoziierte
– bei intravenösem Drogenkonsum 1794
– Katheter-assoziierte 1801ff
– – Infektionsweg 1802
– – Therapie 1802f
– nach Knochenmarktransplantation 888, 945, 949
– Komplementmangel 1785f
– Leukämie, akute, lymphatische 873
– lokale 1807
– – Sepsis, gramnegative 1810
– nach Lungentransplantation 1605
– myelodysplastisches Syndrom 859
– Myelosuppression 938
– Neutrozytopenie 1779ff
– nosokomiale 1733ff
– – beim älteren Menschen 1775
– – Entstehungsmechanismus 1734
– – Erreger 1733f
– – nach Lebertransplantation 785
– – Neutrozytopenie 1780f
– – Präventionsmaßnahmen, betriebliche 1735
– – Risikofaktoren 1733f
– – Übertragung 1734, 1736
– opportunistische 1535
– – AIDS 1888, 1890, 1897
– – gastrointestinale 1900
– – HIV-infiziertes Kind 1895
– – bei Hyperkortizismus 1784
– – nach Lungentransplantation 1605
– – Pneumonie 1535
– – Prophylaxe 938, 1737
– parasitäre
– – posttransplantäre 1791
– – sexuell übertragbare 1881
– bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie 856f
– perianale 941
– Peritonealkatheter-assoziierte 1803f
– bei permanentem Herzschrittmacher 1799
– postnatale, Immundefekt, kombinierter, schwerer 483
– posttransplantäre 1780, 1787f
– – Inzidenz 1787
– – Risikofaktoren 1788
– respiratorische, bei Kindern bei Influenza-Epidemie 1833
– rezidivierende, bei Mukoviszidose 1496
– Risiko für das Personal 1734
– sinopulmonale, rezidivierende 483
– nach Splenektomie 1786f
– systemisches inflammatorisches Syndrom s. Sepsis
– Therapie
– – bei akuter Niereninsuffizienz 1395
– – antimikrobielle s. Antibiotikatherapie
– transfusionsbedingte 942f
– urogenitale, Arthritis, reaktive 1663
– Zentralnervensystem 1844
Infektionsdiagnostik 1739f
– kulturelle 1744
– mikroskopische 1742f
– molekulare 1739, 1748
– Probengewinnung 1739
– Probentransport 1739
– serologische 1739, 1746f
– – Ergebnisinterpretation 1747
Infektionskontrolle 1735
Infektionskrankheit 1725ff
– bei älteren Menschen 1775ff
– biphasische 1822
– exanthematöse 1863ff
– – beim Erwachsenen 1863
– – mit fetaler Gefährdung 1866
– Hautveränderung, generalisierte 1863
– in Nordamerika vorkommende 1868
– Prophylaxe, antibiotische 1737
– Reiserückkehrer 1868ff

– Therapie, antimikrobielle s. Antibiotikatherapie
– tropische 1868f
– – Inkubationszeit 1869
– Übertragung am Arbeitsplatz 1734
Infektionsprävention, Standardmaßnahmen 1736
Infektionsprophylaxe 938, 1725ff
– bei HIV-Infektion 1893
– – beim Kind 1895
– nach Herztransplantation 1093
Infektionsrate, Glukokortikoiddosis-abhängige 1784
Infektionsreaktivierung nach Knochenmarktransplantation 1787
Infektneigung s. Infektanfälligkeit
Infektstein 1354
Infertile-male-Syndrom 223, 232
Infertilität 146f, 218, 244, 254ff
– Diagnostik 221
– Hodentumor 229
– idiopathische 239
– immunologische 222
– Malassimilation, generalisierte 569
– Mukoviszidose 1497
– Systemerkrankung 237
– Therapie 256
– tumortherapiebedingte 239
– Ursache 256
Infertility s. Infertilität
Infiltrat, eosinophiles, gastrointestinales 582
Infiltration, pulmonale, diffuse 2151f
Inflammatory bowel diseases s. Darmerkrankung, chronisch-entzündliche
Inflammatory cardiomyopathy s. Myokarditis
Influenza 1726, 1730f, 1832ff
– Differentialdiagnose 1834
– Impfschutz 1730f
– Inkubationszeit 1833
– Komplikation 1833
– Prophylaxe 1834f
– Übertragungsmodus 1730f
Influenza A, Pneumonie 1525
Influenza-A-Virus 1830ff
– Amantadin-Wirksamkeit 1769
– Mutation 1832
– Reservoir, tierisches 1843
– Übertragung 1833
Influenza-A2-Virusinfektion 1318, 1833
Influenza-C-Virus 1833
Influenzaepidemie 1730f, 1832f
Influenza-Impfstoff 1730f
Influenza-Impfung 1528, 1726, 1730f, 1832ff
– beim älteren Menschen 1778f
– Auswirkungen 1834f
– bei chronisch-obstruktiver Bronchitis 1493
– bei Diabetes mellitus 1791
– nach Herztransplantation 1093
– bei HIV-Infektion 1894
– Indikation 1730f, 1833
Influenza-Pandemie 1833
Influenza-Pneumonie 1832ff
– bakterielle, sekundäre 1835
– primäre 1832ff
– Therapie 1834f
Influenza-Viren 1730f, 1830ff
– Oberflächenproteine 1832
– Reservoir, tierisches 1833
– Virulenz 1832f
Influenza-Virus-Infektion 1832ff
– Pneumonie, ambulant erworbene 1521
Infraschallbelastung 2058f
Infusion
– peripher-venöse, Thrombophlebitis 106f
Infusionsbehandlung, antibiotische, intraarterielle 62
Infusionslösung
– Diurese, forcierte 2106f
– hypertone 2019
– kolloidale 2158
– kristalloide 2158
– phospholipidhaltige 415
INH s. Isoniazid
Inhalation injury s. Inhalationstrauma
Inhalationsallergen 1473, 1477, 2055
Inhalationshilfe 1484
Inhalationstherapie bei Mukoviszidose 1500
Inhalationstrauma 2154ff
– Blutgasanalyse 2155
– Lungenfunktion 2155
– Therapie 2156
Initialfieber, Tuberkulose 1546
Initialrheumatoid, Tuberkulose 1546
Injury-syndrome s. Überlastungssyndrom, repetitives
Inkompetenz, chronotrope 1234
Inkretine 290
Innenohrschädigung
– Aminoglykosid-bedingte 1939
– Knalltrauma 2036
Innenohrschwerhörigkeit s. auch Schwerhörigkeit
– Alport-Syndrom 1359, 1362f
– Nervus-vestibulocochlearis-Tumor 1938
– progrediente 1938
– Rötelnembryopathie 1866
Innenraumluft
– Allergene 2055
– Feuchtigkeitsgehalt 2055
– flüchtige organische Verbindungen 2059
– Formaldehydbelastung 2052
– Kombinationseffekte 2057
– Ozonkonzentration 2048f
– Passivrauchbelastung 2057
– Pentachlorphenolbelastung 2052f
– Radonbelastung 2040
– Stickstoffdioxidbelastung 2047f
– Verunreinigung 2057
Innenraumlüftung 2057
Inotrope Substanzen 2167
INR (international normalized ratio) 121, 1179
Insektenallergen 1477
Inselzellenantikörper 291
Inselzellhyperplasie 312
Inselzelltumor 642
– GH-sezernierender 148
Insertionstendopathie 1702, 1705
– Hüfte 1709
– Schulter 1707
– Therapie 1710
In-situ-Hybridisierung 820, 1748
Inspiration 2148
Inspirationsmuskelkraft 2144, 2151
Inspirationsmuskulatur, Innervation 1461
Instabilität, atlanto-axiale 1625f
– – Operationsindikation 1628f
Instrument, HIV-kontaminiertes 1890f
Insuffizienz
– hämopoetische, Leukämie, akute, lymphatische 871
– muskuläre 1688
– respiratorische s. Respiratorische Insuffizienz
– vertebrobasiläre 1938
Insuffizienzpunkt, distaler 122, 125
Insulin 289, 295, 565, 1968f
– Autoantikörper 291, 312
– Funktionen 289
– rasch wirksames 296f
– Wirkung 289, 312
– – auf den Fettstoffwechsel 336
– – molekulare 289
– – Postrezeptordefekt 736
Insulinantagonisten 736
Insulin-Autoimmunsyndrom 312
Insulinbasalbedarf 296
Insulinbedarf 296f
– Schwangerschaft 266f, 302
Insulinbiosynthese 289
Insulineinheit 296f
Insulineinstellung bei verzögerter Magenentleerung 533
Insulinempfindlichkeit, abnehmende 290
Insulin-Fertigspritze 296, 302f
Insulin/Glukose-Quotient 314
Insulinhypoglykämie 155
Insulininfusion 296f
Insulininjektion 295f
Insulininjektionsstelle 296
Insulin-like growth factor, Sekretion, ektope 284
Insulinmangel 288ff
– Lipidstoffwechselstörung 329
– Pankreatitis, akute 630
– relativer 291
Insulinom 283, 310, 312, 314
– Häufigkeit 641
– malignes 312
– MEN-I-assoziiertes 274, 277, 279
– Metastasenentwicklungsrisiko 641
– Nachweis 277
– Symptomatik 643
– Therapie 315
Insulin-Pen 295f, 302f
Insulinpumpentherapie 296f
Insulinresistenz 288ff, 317, 2005
– Antihypertensivaeinfluß 320
– Ernährungstherapieeinfluß 299
– Lipidstoffwechselstörung 329
– metabolisches Syndrom 316
– realtive, Schwangerschaft 264
– Typ B 312
Insulinresistenz-Syndrom s. Metabolisches Syndrom
Insulinrezeptordefekt 293
Insulinrezeptoren, Down-Regulation 736
Insulinsekretion 289, 565
– autonome 312
– Herabsetzung, hypokaliämiebedingte 391
– Regulation, zentralnervöse 290
– Sulfonylharnstoffeinfluß 300f
Insulinsekretionsstörung 290
Insulinsensitivität 317
– Bestimmung 319
Insulinspiegelbestimmung 319
Insulinsubstitution, angepaßte 288, 293f
Insulintherapie 294ff, 1992f
– allergische Reaktion 298
– Basis-Bolus-Prinzip s. ulintherapie, intensivierte
– Bioverfügbarkeit 295
– Durchführung 295
– funktionelle s. Insulintherapie, intensivierte
– bei Gestationsdiabetes 303
– Hypokaliämie 390
– Hypophosphatämie 413
– Indikation 295
– – bei Typ-2-Diabetes 301
– intensivierte 295ff
– – Ernährungsregeln 298
– – Typ-2-Diabetes 302f
– Komplikation 297
– konventionelle 297
– – Typ-2-Diabetes 302
– Präparateauswahl 295
– Spritz-Eß-Abstand 296f
– Typ-2-Diabetes-mellitus 301ff
Insulitis, chronische 290
Insult
– angiospastischer 1917
– apoplektischer 47f, 1446
– – hämorrhagischer 117
– – kompletter 47
– – progredienter 47
– – Vorzeichen 48
– zerebraler
– – ischämischer 466, 1259ff
– – junger Patient 1898
– – nach t-PA-Thrombolyse 1116
– – bei Vorhofflimmern 1257
Intelligenzquotient, Blutbleispiegel 2055
Intensivpatient, Cholezystitis 801
Intercellular adhesion molecule-1 483
Interdigitalraumulzeration 60
Interferon
– Graft-versus-host-disease, chronische 950f
– Nierenzellkarzinom-Behandlung 1021
– Wirkungsmechanismus 702
Interferon α 652f, 702, 1313
– bei chronischer Hepatitis 700, 703ff
– CML-Therapie 887
– Erhaltungstherapie bei kleinzelligem Bronchialkarzinom 1567
– bei fulminanter Hepatitis A 687
– Genstruktur 702
– Haarzell-Leukämie-Behandlung 906f
– bei Hepatitis C 695, 705
– bei idiopathischer Myelofibrose 895
– Kontraindikation 700
– Melanombehandlung 1017
– Nebenwirkung 887
– NHL-Behandlung 897, 904
– Polycythaemia-vera-rubra-Behandlung 891
– rekombinantes 702
– Tumorlysesyndrom 984
– Unverträglichkeit 887
– Wirkung 702
– – unerwünschte 700
Interferon β 702
Interferon γ 479, 702
– Applikation, intrapleurale 1574
– Melanombehandlung 1017
– Tuberkulose 1545
Interferon-α-Mangel 370
Interferon-α-Therapie, Überwachung 701
Interkostalräume, Einziehung, inspiratorische 1491
Interleukin(e)
– allergische Reaktion 1475
– Asthma bronchiale 1476f
– Nephritis, interstitielle 1348
– Tuberkulose 1545
Interleukin-1
– Graft-versus-host-Reaktion 950
– Schock, septischer 2160
– Sepsis 1808
Interleukin-2
– Melanombehandlung 1017
– Nierenzellkarzinom-Behandlung 1021
Interleukin-4, Graft-versus-host-disease, chronische 950f
Interleukin-12 479, 939, 1475, 1477, 1623
– Blockade 479
Interleukin-1α-Mangel 370
Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten 1809
Interleukin-2-Rezeptoren, lösliche 916
Interlobulararteriennekrose, fibrinoide, renale 1338
Intermediate-density-Lipoproteine s. IDL
Intermittent positive pressure ventilation s. Positivdruckbeatmung, intermittierende
International normalized ratio 121, 1179
Interstitial lung disease s. Lungenerkrankung, interstitielle
Interstitial lung diseases in connective tissue diseases s. Lungenerkrankung, interstitielle
Interstitial nephritis s. Nephritis, interstitielle
Interstitial nephritis due to nonsteroidal antiinflammatory drugs s. Nephritis, interstitielle, NSAR-bedingte
Intervallgeräusch
– frühdiastolisches 1154
– systolisches 1154
Interventionsstudie 2067
Intervertebralraumverengung 342
Interzeptiva 256
Intestinal barrier defects s. Malassimilation
Intestinal fluid loss s. Malassimilation
Intestinal tuberculosis s. Tuberkulose, gastrointestinale
Intestinoskopie 452
Intimadicke, koronare 1051
Intoxication s. Vergiftung
Intoxikation s. Vergiftung
Intoxikationspsychose, Ecstasy-bedingte 2093
Intraaortic balloon pumping s. Gegenpulsation, intraaortale
Intrauterinspirale, Endokarditisrisiko 1280
Intravascular ultrasound s. Ultraschall, intravaskulärer
Intrazellulärraum 375
Intrinsic-factor, Schilling-Test 460
Intrinsic-factor-Mangel 537, 539, 847
– selektiver, angeborener 847
Intubation, endotracheale 2146f

– – ohne Beatmung 2147
– – Indikation 422, 2147
– – Komplikation 2151
Intussuszeption, lymphombedingte, Kind 486
Inulin 1291, 1972
Inulin-Clearance 1302
Invagination 587
– bei Peutz-Jeghers-Syndrom 610
– Sonogramm 587
Inverse ratio ventilation 1468f, 2150, 2153
Inversion, chromosomale 824, 866f
Inversionswetterlage 2045, 2056
In-vitro-Fertilisation 240, 244
In-vitro-Genamplifikation 678
Involved-field-Radiatio, Hodgkin-Lymphom 935
Inzidentalome 202
Inzidenz 2066
Inzisionsbiopsie, Sarkom 1009
Iodine deficiency s. Jodmangel
Ionenaustauscher 323, 327
– bei Hyperkaliämie 396
– unerwünschte Wirkung 327
Ionisierung 1487, 2039
IPD s. Peritonealdialyse, intermittierende
Ipecacuanha-Fluidextrakt 2105
IPPV (intermittierende Positivdruckbeatmung) 2146, 2148
Ipratropium, Asthmatherapie 1484
Ipratropiumbromid bei chronisch-obstruktiver Bronchitis 1493
IPSID (immunoproliferative Dünndarmerkrankung) 484f, 487f
Iridozyklitis
– Heerfordt-Syndrom 1512
– Kryoglobulinämie 1324
– Lues II 1883
– Onchozerkose 1880
– Wegener-Granulomatose 1320
Irisblenden-Phänomen 10f
Iritis 617
Iron defincicency anemia s. Eisenmangelanämie
Irritable bowel syndrome s. Reizdarmsyndrom
Irritable ösophagus s. Ösophagus, irritabler
Irritantrezeptoren 1465
IRV (inverse ratio ventilation) 1468f, 2150, 2153
ISB (intermittierende Selbstbeatmung) 2147
Ischämie 16
– koronare, Passivraucher 2059
– intestinale, Angiographie 458
– kritische 36
– myokardiale s. Myokardischämie
– subendokardiale 1074
– Vaskulitis, systemische 1646f
– vertebrobasiläre 1917f
– zerebrale 1917ff
– – Diagnostik 1920
– – Differentialdiagnose 1920f
– – dominante Seite 1918
– – Notfalltherapie 1921
– – Sekundärprävention 1922f
– – Therapie 1921
Ischämiesyndrom
– akutes 56
– Arteriitis temporalis 69
– komplettes 53
Ischämietoleranz, warme, Niere 1336
Ischämiezeit, kalte 783
Ischemic lesions of the bowel s. Durchblutungsstörung, mesenteriale
Ischemic stroke s. Schlaganfall
ISCN-Code 823f
Isis 902 1910
Islet cell tumor s. Pankreastumor, neuroendokriner
ISN s. Nephritis, interstitielle
Isochromosom 824
Isochromosom i 12p 1000
Isolation, reverse 939
Isoleuzin 1965
Isolierung 1735f, 1751
Isoniazid 492f, 1535, 1550ff, 1764f, 1906
– Dosierung 1765
– Indikation 1765
– Infektionsprophylaxe, bei Neutrozytopenie 938f
– Lupus-erythematodes-Auslösung 1634
– Tuberkuloseprävention 1552
– unerwünschte Wirkung 1551, 1765
Isopropanolvergiftung 2124
– Detoxikation, extrakorporale 2107
Isosorbiddinitrat 1081
Isosorbid-5-Mononitrat 1081
Isospora belli 507, 1904
Isospora-belli-Infektion
– AIDS 512, 1889
– Therapie 1904
Isosporiasis 507
Isosthenurie 144, 1390
Isotop, radioaktives 1058
Isotopanreicherung, fixierte 1060
Isotopen-Clearance 1303
Isotopen-Nephrographie 1392
– nach Captoprilgabe 1455
Isotopenverdünnungsmethode, Gesamtkörperwasserbestimmung 1983
Isozyanat, Exposition, berufsbedingte 1479
Isozyanat-Alveolitis 1507
Ito-Zellen 659, 673, 712, 736
– aktivierte 736
– Funktion 659
ITP s. Purpura, thrombozytopenische, idiopathische
Itraconazol 1771ff, 1815ff, 1908
– Arzneimittelinteraktion 1772f
– Candidiasis genitalis 1886f
– Dosierung 1772f
– Indikation 1770, 1772f
– Pilzpneumonie 1538
– unerwünschte Wirkung 1770, 1772f
IVDU s. Drogenabusus, intravenöser
Ivermectin 1774, 1880f
IVOX (intravaskuläre Oxygenation) 2153
IVUS s. auch Ultraschall, intravaskulärer
IVUS-Atherektomie-Katheter, kombinierter 1053
IVUS-Katheter 1051

J

Jaffé-Lichtenstein-Syndrom 371
Jakob-Creutzfeldt-Erkrankung 157
Janeway-Läsion 1184f, 1864
Jarisch-Herxheimer-Reaktion 1828f, 1884f
Jaundice s. Icterus; s. Ikterus
J-Chain 479
JC-Virus-Infektion 1910f
Jejunal neuroendocrine tumor s. Jejunumtumor, neuroendokriner; s. auch Dünndarmtumor, neuroendokriner
Jejunaldivertikel 567f
Jejunalkarzinom 590
Jejunalkatheter, perkutaner 535
Jejunostomie, perkutane, endoskopische 1499
Jejunum, Pankreasgewebe, ektopes 624f
Jejunumreservoir 557
Jejunumtumor, neuroendokriner 650
Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom 1240
Jetlag 157
^{123}J-Fettsäure-Szintigraphie, myokardiale 1061
^{123}J-Metajodbenzylguanidin-Szintigraphie, myokardiale 1059, 1062
^{131}J-Metajodbenzylguanidin-Szintigraphie 1557
– Phäochromozytom, malignes 213
JNC-Klassifikation, Hypertonie, arterielle 1447
Jo-1-Antikörper 1511
Jobe-Test 1708
Jod-123 (s. auch ^{123}J) 1061, 1976
Jodaufnahme in die Schilddrüse, Hemmung 2043
Jodbedarf, Schwangerschaft 266
Joddefizit, tägliches 166
Jodexposition 178
Jodidtherapie 164
Jodinkorporationen 160
Jodmangel 1962, 1976, 2015f
– alimentärer 164f
– intrathyreoidaler 165
Jodmangelregion 164
Jodmangelstruma 164, 173
– Gespräch mit dem Patienten 167
– Therapie 166
– Verlaufskontrolle 166
Jodprophylaxe 166
Jodresorptionsstörung 2043
Jodsalz 166, 2015f
Jodzufuhr, übermäßige 169
Johnson-Typisierung, Ulcus ventriculi 547
Jolly-Körperchen 842f
Jontophorese 1707
Josamycin 1760
Jostent Stentgraft 1121
^{123}J-Phenylpentadekansäure 1061
J-Pouch 622
^{123}J-Schilddrüsenszintigraphie 163
^{131}J-Therapie s. Radiojodtherapie
Juckreiz s. Pruritus
Jugularvenenfüllung 1084
– erhöhte
– – Perikarditis, akute 1197
– – Perikardtamponade 1196, 1201
Jugularvenenpuls, systolischer 1147, 1162
Jugulumeinziehung, inspiratorische 1491
Junifieber 1839
Juvenile polyposis s. Polyposis, juvenile
Juxtaglomeruläre-Zellen-Tumor 1376

K

Kachexie
– AIDS 1889, 1900
– Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 621
– Ernährungstherapie 2009
– kardiale 1201, 1209
– Leishmaniose, viszerale 1877
– Mesenterialischämie, chronische 613
– Tuberkulose 1545
– – gastrointestinale 505
– Tumorkrankheit 2008, 2010
– – Ernährung, künstliche 2021
– Whipple-Krankheit 504
Kaffeestaub-Exposition, berufsbedingte 1479
Kahler-Krankheit s. Multiples Myelom
Kala-Azar s. Leishmaniose, viszerale
Kalibersprung, Lungengefäße 1163, 1165
KALIG-1-Gen-Verlust 226
Kalium 375, 1975
– Ernährung, künstliche 2019
Kaliumaufnahme
– Nahrung 388
– in die Zelle, gestörte 394
Kaliumausscheidung 388
– renale 191, 388
– – Aldosteronwirkung 388
– – Bestimmung 391
– – verminderte 394
Kaliumausscheidungsstörung 388
Kaliumbikarbonat 393ff
Kaliumcanrenoat 384
Kaliumchlorid 194, 393f
Kaliumdefizit, intrazelluläres 425
Kaliumeffekt, depolarisierender, Hemmung 1394
Kaliumelimination, Hämodialyse 1420
Kaliumhomöostase 387
– Mineralokortikoidsekretion 388
– Säure-Basen-Gleic ewicht 388
Kaliumkonzentration
– Darmsaft 388, 390
– Dialysat 1420
– extrazelluläre 387, 389
– intrazelluläre 387
– Magensaft 388, 390
– Pankreassaft 388
– Schweiß 388
– Serum 387f
– – Bestimmung 388
– – EKG-Veränderungen 391
– – erhöhte, lebensbedrohliche 394f
– – erniedrigte, lebensbedrohliche 389
– – pH-Wert-Abhängigkeit 388f
– – Regulation 388
– Speichel 388
– Stuhl 446
Kaliumkonzentrationsgefälle 387, 389
Kaliumlaktat 393
Kaliummalat 393
Kaliummangel 389ff, 425, 1975
– akuter 391
– Anorexia nervosa 2016
– Bulimia nervosa 2017
– chronischer 391
– Differentialdiagnose 393
– diuretikabedingter 389
– bei drastischer Kalorienbegrenzung 340
– Labordiagnostik 391
– Laxantienabusus 2003
– medikamentenbedingter 390
– Tetanieschwelle 404
– Therapie, Magnesiumzufuhr 399
– Ursache 390
Kalium-Natrium-Hydrogenzitrat 1357
Kaliumpermeabilität der Zellen 387f
Kaliumphosphat 393
Kaliumreabsorption, renal-tubuläre 388
Kaliumresorption, verminderte 390
Kaliumsalze organischer Säuren 393ff
Kaliumsekretion, renal-tubuläre 190, 388
Kaliumshift
– transzelluläre, pH-Wert-Abhängigkeit 388f
– in die Zelle 390f, 394
– – gestörte 388
Kaliumstoffwechsel 387ff
– Pathophysiologie 389
Kaliumsubstitution 392ff
– bei Diuretikatherapie 1086
– Kontraindikation 393
– orale 394
– parenterale 393
– bei Thalliumvergiftung 2136
Kaliumüberschuß 394
– extrazellulärer 394
Kaliumverlust 388ff
– gastrointestinaler 389
– Hyperaldosteronismus, sekundärer 194
– laxantienbedingter 449
– renal-tubulärer 194, 390
Kaliumverschiebung s. Kaliumshift
Kaliumzufuhr
– bei arterieller Hypertonie 1993
– diätetische 1404
– erhöhte, Niereninsuffizienz, akute 1391
– Glomerulusfiltrat 394
– verminderte 389f
Kalkembolie 1124
Kallikrein 977
Kallmann-Syndrom 155, 221f, 226, 1361, 1368
– Therapie 221
Kalorienbedarf 339
– Mukoviszidose 1499
– Niereninsuffizienz, chronische 1404f
Kalorienbegrenzung 339f
Kalorimetrie 1964
Kälteagglutinine 11, 900
– Mykoplasmenpneumonie 1524
Kälteagglutininkrankheit 839f
– chronische 840
Kälteanwendung bei Periarthropathie, der Schulter 1709
Kälteautoantikörper 837, 839
– postinfektiöse 840
Kältegefühl, einseitiges 55
Kälteintoleranz 169
Kältepackung, muskeldetonisierende 1697
Kälteurtikaria 2035
Kältewirkung, exogene 2034f
– lokalisierte 2035
Kaltschweißigkeit 2143, 2158
Kaltwasseranwendungen 105
1-α-Kalzidiol 362

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

– – ohne Beatmung 2147
– – Indikation 422, 2147
– – Komplikation 2151
Intussuszeption, lymphombedingte, Kind 486
Inulin 1291, 1972
Inulin-Clearance 1302
Invagination 587
– bei Peutz-Jeghers-Syndrom 610
– Sonogramm 587
Inverse ratio ventilation 1468f, 2150, 2153
Inversion, chromosomale 824, 866f
Inversionswetterlage 2045, 2056
In-vitro-Fertilisation 240, 244
In-vitro-Genamplifikation 678
Involved-field-Radiatio, Hodgkin-Lymphom 935
Inzidentalome 202
Inzidenz 2066
Inzisionsbiopsie, Sarkom 1009
Iodine deficiency s. Jodmangel
Ionenaustauscher 323, 327
– bei Hyperkaliämie 396
– unerwünschte Wirkung 327
Ionisierung 1487, 2039
IPD s. Peritonealdialyse, intermittierende
Ipecacuanha-Fluidextrakt 2105
IPPV (intermittierende Positivdruckbeatmung) 2146, 2148
Ipratropium, Asthmatherapie 1484
Ipratropiumbromid bei chronisch-obstruktiver Bronchitis 1493
IPSID (immunoproliferative Dünndarmerkrankung) 484f, 487f
Iridozyklitis
– Heerfordt-Syndrom 1512
– Kryoglobulinämie 1324
– Lues II 1883
– Onchozerkose 1880
– Wegener-Granulomatose 1320
Irisblenden-Phänomen 10f
Iritis 617
Iron defincinecy anemia s. Eisenmangelanämie
Irritable bowel syndrome s. Reizdarmsyndrom
Irritable ösophagus s. Ösophagus, irritabler
Irritantrezeptoren 1465
IRV (inverse ratio ventilation) 1468f, 2150, 2153
ISB (intermittierende Selbstbeatmung) 2147
Ischämie 16
– koronare, Passivraucher 2059
– intestinale, Angiographie 458
– kritische 36
– myokardiale s. Myokardischämie
– subendokardiale 1074
– Vaskulitis, systemische 1646f
– vertebrobasiläre 1917f
– zerebrale 1917ff
– – Diagnostik 1920
– – Differentialdiagnose 1920f
– – dominante Seite 1918
– – Notfalltherapie 1921
– – Sekundärprävention 1922f
– – Therapie 1921
Ischämiesyndrom
– akutes 56
– Arteriitis temporalis 69
– komplettes 53
Ischämietoleranz, warme, Niere 1336
Ischämiezeit, kalte 783
Ischemic lesions of the bowel s. Durchblutungsstörung, mesenteriale
Ischemic stroke s. Schlaganfall
ISCN-Code 823f
Isis 902 1910
Islet cell tumor s. Pankreastumor, neuroendokriner
ISN s. Nephritis, interstitielle
Isochromosom 824
Isochromosom i 12p 1000
Isolation, reverse 939
Isoleuzin 1965
Isolierung 1735f, 1751
Isoniazid 492f, 1535, 1550ff, 1764f, 1906
– Dosierung 1765
– Indikation 1765
– Infektionsprophylaxe, bei Neutrozytopenie 938f
– Lupus-erythematodes-Auslösung 1634
– Tuberkuloseprävention 1552
– unerwünschte Wirkung 1551, 1765
Isopropanolvergiftung 2124
– Detoxikation, extrakorporale 2107
Isosorbiddinitrat 1081
Isosorbid-5-Mononitrat 1081
Isospora belli 507, 1904
Isospora-belli-Infektion
– AIDS 512, 1889
– Therapie 1904
Isosporiasis 507
Isosthenurie 144, 1390
Isotop, radioaktives 1058
Isotopanreicherung, fixierte 1060
Isotopen-Clearance 1303
Isotopen-Nephrographie 1392
– nach Captoprilgabe 1455
Isotopenverdünnungsmethode, Gesamtkörperwasserbestimmung 1983
Isozyanat, Exposition, berufsbedingte 1479
Isozyanat-Alveolitis 1507
Ito-Zellen 659, 673, 712, 736
– aktivierte 736
– Funktion 659
ITP s. Purpura, thrombozytopenische, idiopathische
Itraconazol 1771ff, 1815ff, 1908
– Arzneimittelinteraktion 1772f
– Candidiasis genitalis 1886f
– Dosierung 1772f
– Indikation 1770, 1772f
– Pilzpneumonie 1538
– unerwünschte Wirkung 1770, 1772f
IVDU s. Drogenabusus, intravenöser
Ivermectin 1774, 1880f
IVOX (intravaskuläre Oxygenation) 2153
IVUS s. auch Ultraschall, intravaskulärer
IVUS-Atherektomie-Katheter, kombinierter 1053
IVUS-Katheter 1051

J

Jaffé-Lichtenstein-Syndrom 371
Jakob-Creutzfeldt-Erkrankung 157
Janeway-Läsion 1184f, 1864
Jarisch-Herxheimer-Reaktion 1828f, 1884f
Jaundice s. Icterus; s. Ikterus
J-Chain 479
JC-Virus-Infektion 1910f
Jejunal neuroendocrine tumor s. Jejunumtumor, neuroendokriner; s. auch Dünndarmtumor, neuroendokriner
Jejunaldivertikel 567f
Jejunalkarzinom 590
Jejunalkatheter, perkutaner 535
Jejunostomie, perkutane, endoskopische 1499
Jejunum, Pankreasgewebe, ektopes 624f
Jejunumreservoir 557
Jejunumtumor, neuroendokriner 650
Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom 1240
Jetlag 157
^{123}J-Fettsäure-Szintigraphie, myokardiale 1061
^{123}J-Metajodbenzylguanidin-Szintigraphie, myokardiale 1059, 1062
^{131}J-Metajodbenzylguanidin-Szintigraphie 1557
– Phäochromozytom, malignes 213
JNC-Klassifikation, Hypertonie, arterielle 1447
Jo-1-Antikörper 1511
Jobe-Test 1708
Jod-123 (s. auch ^{123}J) 1061, 1976
Jodaufnahme in die Schilddrüse, Hemmung 2043
Jodbedarf, Schwangerschaft 266
Joddefizit, tägliches 166
Jodexposition 178
Jodidtherapie 164
Jodinkorporationen 160
Jodmangel 1962, 1976, 2015f
– alimentärer 164f
– intrathyreoidaler 165
Jodmangelregion 164
Jodmangelstruma 164, 173
– Gespräch mit dem Patienten 167
– Therapie 166
– Verlaufskontrolle 166
Jodprophylaxe 166
Jodresorptionsstörung 2043
Jodsalz 166, 2015f
Jodzufuhr, übermäßige 169
Johnson-Typisierung, Ulcus ventriculi 547
Jolly-Körperchen 842f
Jontophorese 1707
Josamycin 1760
Jostent Stentgraft 1121
^{123}J-Phenylpentadekansäure 1061
J-Pouch 622
^{123}J-Schilddrüsenszintigraphie 163
^{131}J-Therapie s. Radiojodtherapie
Juckreiz s. Pruritus
Jugularvenenfüllung 1084
– erhöhte
– – Perikarditis, akute 1197
– – Perikardtamponade 1196, 1201
Jugularvenenpuls, systolischer 1147, 1162
Jugulumeinziehung, inspiratorische 1491
Junifieber 1839
Juvenile polyposis s. Polyposis, juvenile
Juxtaglomeruläre-Zellen-Tumor 1376

K

Kachexie
– AIDS 1889, 1900
– Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 621
– Ernährungstherapie 2009
– kardiale 1201, 1209
– Leishmaniose, viszerale 1877
– Mesenterialischämie, chronische 613
– Tuberkulose 1545
– – gastrointestinale 505
– Tumorkrankheit 2008, 2010
– – Ernährung, künstliche 2021
– Whipple-Krankheit 504
Kaffeestaub-Exposition, berufsbedingte 1479
Kahler-Krankheit s. Multiples Myelom
Kala-Azar s. Leishmaniose, viszerale
Kalibersprung, Lungengefäße 1163, 1165
KALIG-1-Gen-Verlust 226
Kalium 375, 1975
– Ernährung, künstliche 2019
Kaliumaufnahme
– Nahrung 388
– in die Zelle, gestörte 394
Kaliumausscheidung 388
– renale 191, 388
– – Aldosteronwirkung 388
– – Bestimmung 391
– – verminderte 394
Kaliumausscheidungsstörung 388
Kaliumbikarbonat 393ff
Kaliumcanrenoat 384
Kaliumchlorid 194, 393f
Kaliumdefizit, intrazelluläres 425
Kaliumeffekt, depolarisierender, Hemmung 1394
Kaliumelimination, Hämodialyse 1420
Kaliumhomöostase 387
– Mineralokortikoidsekretion 388
– Säure-Basen-Gleic ewicht 388
Kaliumkonzentration
– Darmsaft 388, 390
– Dialysat 1420
– extrazelluläre 387, 389
– intrazelluläre 387
– Magensaft 388, 390
– Pankreassaft 388
– Schweiß 388
– Serum 387f
– – Bestimmung 388
– – EKG-Veränderungen 391
– – erhöhte, lebensbedrohliche 394f
– – erniedrigte, lebensbedrohliche 389
– – pH-Wert-Abhängigkeit 388f
– – Regulation 388
– Speichel 388
– Stuhl 446
Kaliumkonzentrationsgefälle 387, 389
Kaliumlaktat 393
Kaliummalat 393
Kaliummangel 389ff, 425, 1975
– akuter 391
– Anorexia nervosa 2016
– Bulimia nervosa 2017
– chronischer 391
– Differentialdiagnose 393
– diuretikabedingter 389
– bei drastischer Kalorienbegrenzung 340
– Labordiagnostik 391
– Laxantienabusus 2003
– medikamentenbedingter 390
– Tetanieschwelle 404
– Therapie, Magnesiumzufuhr 399
– Ursache 390
Kalium-Natrium-Hydrogenzitrat 1357
Kaliumpermeabilität der Zellen 387f
Kaliumphosphat 393
Kaliumreabsorption, renal-tubuläre 388
Kaliumresorption, verminderte 390
Kaliumsalze organischer Säuren 393ff
Kaliumsekretion, renal-tubuläre 190, 388
Kaliumshift
– transzelluläre, pH-Wert-Abhängigkeit 388f
– in die Zelle 390f, 394
– – gestörte 388
Kaliumstoffwechsel 387ff
– Pathophysiologie 389
Kaliumsubstitution 392ff
– bei Diuretikatherapie 1086
– Kontraindikation 393
– orale 394
– parenterale 393
– bei Thalliumvergiftung 2136
Kaliumüberschuß 394
– extrazellulärer 394
Kaliumverlust 388ff
– gastrointestinaler 389
– Hyperaldosteronismus, sekundärer 194
– laxantienbedingter 449
– renal-tubulärer 194, 390
Kaliumverschiebung s. Kaliumshift
Kaliumzufuhr
– bei arterieller Hypertonie 1993
– diätetische 1404
– erhöhte, Niereninsuffizienz, akute 1391
– Glomerulusfiltrat 394
– verminderte 389f
Kalkembolie 1124
Kallikrein 977
Kallmann-Syndrom 155, 221f, 226, 1361, 1368
– Therapie 221
Kalorienbedarf 339
– Mukoviszidose 1499
– Niereninsuffizienz, chronische 1404f
Kalorienbegrenzung 339f
Kalorimetrie 1964
Kälteagglutinine 11, 900
– Mykoplasmenpneumonie 1524
Kälteagglutininkrankheit 839f
– chronische 840
Kälteanwendung bei Periarthropathie, der Schulter 1709
Kälteautoantikörper 837, 839
– postinfektiöse 840
Kältegefühl, einseitiges 55
Kälteintoleranz 169
Kältepackung, muskeldetonisierende 1697
Kälteurtikaria 2035
Kältewirkung, exogene 2034f
– lokalisierte 2035
Kaltschweißigkeit 2143, 2158
Kaltwasseranwendungen 105
1-α-Kalzidiol 362

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Kalziferol s. Vitamin D
Kalzifikation
– ektope 271
– metastatische 408
– zerebrale 370
Kalzinose 1637f
– subkutane 1638
Kalziphylaxie 1412
Kalzitonin 162, 263, 359, 401
– analgetischer Effekt 359
– bei hyperkalzämischer Krise 409
Kalzitonin-Gen-related Peptid 211
Kalzitoninsekretion, ektope 284
Kalzitoninspiegel, erhöhter 162
Kalzitonin-Stimulationstests 278
Kalzitriolmangel 352, 1402, 1410
– Therapie 406
Kalzium 1975
– im Dickdarmlumen fehlendes 570
– Ernährung, künstliche 2019
– bei Glukokortikoid-Langzeittherapie 1630, 1645
– ionisiertes
– – Säure-BasenHaushalts-Störung 419
– – im Serum 401f
– – – Bestimmung 408
– – – bei Hyperphosphatämie 415
– komplexgebundenes 401
– proteingebundenes 401
– Reservekapazität 2015
Kalziumablagerung 403
Kalziumabsorption, enterale 352
Kalziumabsorptionsstörung nach Magenresektion 537
Kalzium-acetyl-homotaurinat s. Acamprosat
Kalziumantagonisten 24f, 194f, 308, 320, 1926f
– Achalasie 463
– bei Alkoholentzug 398
– Angina pectoris 1103, 1106
– Dihydropyridin-Typ 1103
– Einfluß
– – auf die Digitalisglykosid-Clearance 1082
– – auf die Risikofaktoren des metabolischen Syndroms 320
– Hypertonie, pulmonale, primäre 1589
– langwirksame 1451
– Nierendurchblutung 1292
– Niereninsuffizienz, akute 1393
– Schwangerschaft 1443f
– systemische Sklerose 1638f
– Überdosierung 2117
Kalziumantagonisten-Betarezeptorenblocker-Kombination 1103, 1452
Kalziumantagonistenvergiftung 2124
Kalziumapplikation, intravenöse 1082
Kalziumausscheidung 402
– enterale 402
– renale 402, 416
– – Steigerung 409
– – verminderte 407
Kalziumbedarf 352
– maternaler 263
– täglicher 402
Kalziumbilanz 1995
– maternale, negative 263
Kalziumbilanzstörung 351
Kalziumbilirubinat 792
Kalziumelimination
– aus dem Darm 410
– extrazelluläre, vermehrte 403
Kalziumfraktion, biologisch aktive 401
Kalziumfreisetzung, intrazelluläre, cholestasebedingte 669
Kalziumglukonat 406, 1394
– bei Hyperkaliämie 396
– bei Kalziumantagonistenvergiftung 2124
Kalziumhomöostase 401
Kalziumionen 401
Kalziumkanal, Alkoholwirkung 2078
Kalziumkanalblocker 2124
– bei Diarrhoe 447
Kalziumkonzentration
– Galle 792
– 24h-Urin 358f
– intrazelluläre
– – erhöhte 1228
– – verminderte 423
– Serum 401f, 416
– – Bestimmung 401, 408
– – Korrektur 402
– – Mediastinaltumor 1576
– – Osteopathie, renale 1412
– – Regulation 401
– – Senkung 409
– Urin 401
– – Mediastinaltumor 1576
Kalziummalabsorption 573
Kalziummangel 403ff, 427, 570, 1975
– Enteropathie, gluteninduzierte 2013
– Postgastrektomiesyndrom 2001
– psychische Störungen 405
– Symptome 404f
– Ursachen 403
Kalziummangel-Rachitis s. Osteomalazie, kalzipenische
Kalziummobilisierung aus dem Knochen 402f, 409
Kalziumoxalatdihydrat-Stein 1354
Kalziumoxalatmonohydrat-Stein 1354
Kalziumoxalatstein 1354f
Kalziumphosphatablagerung 403, 416
– extraossäre 271
Kalziumphosphatgicht 415f
Kalzium-Phosphat-Komplexe 404, 406, 415f
Kalziumphosphatstein 1354
Kalzium/PTH-set point-Verschiebung 270
Kalzium-Pyrophosphat-Arthropathie s. Chondrokalzinose
Kalzium-Pyrophosphat-Dihydrat-Kristalle 1671, 1682ff
Kalziumreabsorption, renaltubuläre 983
Kalziumresorption 402, 1292f
– Einfluß oxalsäurereicher Lebensmittel 1995
– Hemmung 409
– aus dem Knochen, vermehrte 1354f
– verminderte 270, 272, 403, 416
– verstärkte 407
Kalziumrückresorption, renal-tubuläre 402f
Kalziumstein, Flüssigkeitszufuhr 1994
Kalziumstoffwechsel 401ff
Kalziumstoffwechselstörung 578, 2164
Kalziumsubstitution 405f
– intravenöse 405
– orale 406
– bei renal bedingtem sekundärem Hyperparathyreoidismus 271
Kalziumtrinatriumpentetat 2108
Kalziumüberschuß 407
Kalziumumverteilung 403
Kalziumunterversorgung 2015
Kalziumverteilung 401
Kalziumzufuhr 362, 1995
– bei arterieller Hypertonie 1993
– Dickdarmkarzinomhäufigkeit 2005
– empfohlene 352
– inadäquat hohe 352
– bei Osteoporose 358f
– tägliche 358f
– vermehrte 407
Kammerdepolarisation, vorzeitige 1239
Kammerflattern 1239
– Langzeit-EKG 1044
Kammerflimmern 1044, 1239
– Asystoliewahrscheinlichkeit 1246
– bei chronischer Herzinsuffizienz 1082
– Defibrillation 1245
– digitalisglykosidbedingtes 1082
– bei Digitalisglykosid-Therapie 1245
– hyperkaliämiebedingtes 395
– hypokaliämiebedingtes 391
– Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1219
– Myokardinfarkt, akuter 1112
– Unterkühlung 2034f
– bei Verapamil-Therapie 1245
Kammerrepolarisation, abnorme, frühzeitige 1239
Kammertachykardie s. Tachykardie, ventrikuläre
Kammerurin 1298ff
12-Kanal-Oberflächen-EKG 1037, 1039, 1041
Kanalolithiasis 1938
Kanamycin, Dünndarmfunktionsstörung 572
Kandidiasis s. Candidiasis
Kanzerogen s. Karzinogen
Kaolin-Pectin 447
Kapillardruck
– erhöhter, Pleuraerguß 1597
– intraglomerulärer 1291
– pulmonaler s. Druck, pulmonalkapillärer
Kapillaren 9
– glomeruläre, Wandaufbau 1291
Kapillar-Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung, computerunterstützte 2102
Kapillariasis 509
Kapillarleck 2158f
– Volumensubstitution 2159
Kapillarmikroskopie 85, 1637
Kapillarperfusion 9
Kapillarpermeabilität
– Pleuraerguß 1597ff
– Schock 2158
Kapillarpuls 1165
Kapillarschaden
– hypoxischer 15
– respiratorische, Insuffizienz 2146
– Veneninsuffizienz, chronische 123
Kapillarschlingen, glomeruläre 1289f
Kapillarschlingenkollaps, glomerulärer 1315, 1339
Kapillarsklerose 59, 1350
Kapillarszintigraphie 133
Kaplan-Syndrom 1511, 1627
Kapnographie 2171
Kaposi-Sarkom 1858, 1862f, 1888f, 1911f
– Differentialdiagnose 1902
– disseminiertes 1911
– extrakutanes 1912
– gastrales 558
– gastrointestinales 1911
– Kolon 601
– pulmonales 1535, 1912
Kaposi-Virus 1911
Kappa-AL-Amyloidose 1329
Kardiainsuffizienz 1999
Kardiakarzinom
– Ausdehnung 556
– Differentialdiagnose 462f
– Häufigkeit 554
– Ösophagusinfiltration 530
– Therapie, chirurgische 557
Kardiavarizen 674
Kardiavarizenblutung 741
Kardiomegalie 1192
Kardiomyopathie 1204f, 1208
– alkoholische 1210
– Amyloidose 1329
– dilatative 1205, 1207ff
– – biventrikuläre 1222
– – Diagnostik 1209
– – Echokardiographie 1078
– – Herztod, plötzlicher 1241
– – idiopathische 1208
– – Immunhistologie 1208
– – inflammatorische 1190, 1193
– – Niereninsuffizienz, chronische 1407
– – NYHA-Klassifikation 1205
– – Schweregradeinteilung 1205
– – Skelettmuskelbeteiligung 1205
– – Therapie 1205, 1209
– – Thrombus, linskventrikulärer 1259
– – virale 1208
– drogenassoziierte 1210f
– Hämochromatose, idiopathische 763
– Herztransplantation 1090
– hypertensive 1210
– hyperthyreote 1210f
– hypertrophische 1205, 1211ff
– – Allgemeinmaßnahmen 1216
– – Angiogramm 1215
– – Auskultationsbefund 1213
– – Belastungsuntersuchung 1215
– – Definition 1212
– – Diagnostik 1213ff
– – Elektrokardiographie 1214
– – familiäre 1211
– – Familienanalyse, genetische 1211
– – Gen-Loci 1212
– – Gespräch mit dem Patienten 1218
– – Herzkatheteruntersuchung 1215
– – Herzschrittmachertherapie 1216f
– – Herztod, plötzlicher 1241
– – Intensivbehandlung 1217
– – Klassifikation 1212
– – molekularbiologische Befunde 1218
– – Nervensystem, autonomes 1212
– – nichtobstruktive 1211, 1215f
– – – apikale 1211, 1215
– – – Differentialdiagnose zur HOCM 1216
– – – subaortal-apikale 1215
– – Notfalltherapie 1217
– – obstruktive 1132, 1211ff
– – – Diagnose 1214
– – – Differentialdiagnose zur HNCM 1216
– – – Herzschrittmacher 1234
– – – mittventrikuläre 1212
– – – Operationsergebnis 1217
– – – subaortale 1212f, 1217
– – – Synkope 1243
– – Prognose 1217
– – Schwangerschaft 1217, 1281
– – Therapie 1211, 1216f
– – Todesursache 1218
– idiopathische 1204
– inflammatorische 1190
– ischämische 1210
– – Überbrückung bis zur Herztransplantation 1089
– Katecholamin-induzierte 212
– Klassifikation 1204
– kobaltinduzierte 1210f
– Lyme-Borreliose 1823
– medikamentös-toxische 1210f
– mitochondriale 1208
– nicht klassifizierbare 1205
– obliterierende 1218
– Operationsfähigkeit 1275
– progressive 1879
– radiogene 1209
– rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1205, 1212, 1219ff
– – – Angiographie 1221
– – – Diagnostik 1219ff
– – – Differentialdiagnose 1222
– – – Herztod, plötzlicher 1241
– – – linksventrikuläre Beteiligung 1219
– – – Magnetresonanztomographie 1221
– – – Myokardbiopsie 1221
– – – Risikofaktoren 1223
– – – Ruhe-EKG 1221
– – – Screening bei Wettkampfsportlern 1221
– – – Therapie 1223
– restriktive 1205, 1218
– – Differenzierung von Pericarditis constrictiva 1201
– spezifische 1204, 1209, 1212
– toxische 1209
– urämische 1406f
– valvuläre 1210
– bei Zytostatikatherapie 1210f
Kardiomyoplastie 1082, 1089
– dynamische 1209
Kardiospasmus s. Achalasie
Kardiovaskuläre Erkrankung
– – Dialysepatient 1406
– – Nierentransplantatempfänger 1435
– – Schlafapnoe, obstruktive 1578
Kardiovaskuläres Ereignis, Gesamtrisiko 1269
Kardiovaskuläres System, Magnetresonanztomographie 1057
Kardioversion 1239, 1244
– elektrische 1085, 1245
– Entkoppelung, elektromechanische 1258
– externe 1245
– TEE-geführte 1258
Karditis, rheumatische 1188f
Karies 1968, 1995f
Kariesprophylaxe 1995
Karinaspreizung 1055

Karnofsky-Index 1570
Karotiden, hüpfende 1165
Karotidenpulsation, schleudernde 1134
β-Karotin 1963
– Dosierung, antioxidativ wirksame 1991
– im Serum 459
Karotinoide 1962f
Karotisaneurysma 78f
– Differentialdiagnose 52
Karotisdissektion 1922, 1933
– Differentialdiagnose 52
Karotis-Druckversuch 1242
Karotis-Duplex-Sonographie 326
Karotisinsuffizienz 48f
Karotiskreislauf, obliterativer Prozeß 49
Karotispulskurve 1133
Karotisschlaganfall 47
Karotissinus 1242
– hypersensitiver, Herzschrittmacher-implantation 1232
Karotissinus-Massage 1244
Karotissinus-Syndrom 1242
Karotisstenose 308, 1917
– asymptomatische 1918
– Doppler-Frequenzspektrum 50
– hämodynamisch wirksame 47
– Prodromalattacken 48
– rasch progrediente 1919
– Therapie, chirurgische 51
Karotisverschluß
– Kompensation 48
– Takayasu-Krankheit 67
Karpaltunnelsyndrom 1613, 1624, 1702, 1706
– Akromegalie 148f
– Dialysepatient 1415
– Differentialdiagnose 1711
– Hyperostose, skelettale, diffuse, idiopathische 1699
– Symptome 1710
– systemische Sklerose 1638
– Ursache 1710
Karpopedalspasmus 423
Kartagener-Syndrom 1518, 1521
Kartenherz-Becken 363
Kartoffel-Ei-Diät 1997f
– bei hepatischer Enzephalopathie 2006
Kartoffeleiweiß 1966
Karyotyp 823, 825
Karzinogen
– Einheitsrisiko 2063
– Exposition, berufliche 1558
– der Nahrung 2008
– Urothelkarzinom 1377
– im Wasser 2043
– zumutbare Exposition 2063
– Wirkung 1377
Karzinoid 283, 649, 1556ff
– atypisches 1556
– duodenales 558
– GHRH-sezernierendes 148
– malignes
– – kolorektales 601
– – Pulmonalklappenstenose 1143
– MEN-I-Syndrom 276f
– Metastasierung 643
– Symptomatik 643, 1557
– Trikuspidalinsuffizienz 1143
Karzinoidkrise 651ff
– intraoperative 652
– Prävention 652f
Karzinoid-Syndrom 641, 649ff, 1556f
– Gefäßveränderungen 651
– Symptome 649
– Therapie 652
Karzinom s. auch Krebs
– adenoidzystisches s. Zylindrom
– adenosquamöses, Pankreas 637
– aldosteronproduzierendes 191
– bronchoalveoläres 1562
– cholangioläres bei Befall mit chinesischem Leberegel 730f
– cholangiozelluläres, Lebertransplantation 783
– bei Cronkhite-Canada-Syndrom 611
– embryonales 1002
– endobronchiales 1566
– Gammopathie, monoklonale, unbekannter Signifikanz 927
– hepatozelluläres 681, 684, 690, 778f
– – bei alkoholischer Leberzirrhose 711
– – bei chronischer Hepatitis C 704
– – Lebertransplantation 783
– – bei Leberzirrhose 735, 738
– – Lipoidol-Chemoembolisation 778
– – Marker 676
– – steroidinduziertes 718
– kolorektales 601, 603ff
– – Adipositas 337
– – Chemotherapie 601
– – – palliative 604f
– – Frühdiagnose 601
– – Gardner-Syndrom 607
– – bei hereditärer adenomatöser Polypose 606
– – Metastasen 603
– – Morbidität 491
– – Polyposis
– – – adenomatöse, hereditäre 607
– – – juvenile 610
– – Prognose 601
– – Rezidivhäufigkeit 604f
– – Screening 602
– – stenosierendes 603
– – TNM-Klassifikation 603
– – Tumorausbreitung 603
– – Zweitkarzinom, proximales 603
– Lynch-Syndrom 604
– naso-pharyngeales, nichtverhornendes 1835
– parathyreoidales 268
– – hormonaktives 267
– periampulläres 804
– Peutz-Jeghers-Syndrom 609
– Polyposis, juvenile 610
– schleimbildendes, kolorektales 603
– spinozelluläres 2038f
Karzinomatose, disseminierte 841
Karzinomentstehung 526
Karzinommetastase 602
Käsewäscherlunge 1508
Kaskadenfiltration 1431
Kastenzehen 132
Katabolismus 332
– dialysebedingter 1405
– Hyperkaliämie 1404
– Hyperphosphatämie 415
– Niereninsuffizienz, chronische 1405
– Phäochromozytom 212
Katalase 711f, 1991, 2030
Katalase-Test 1744f
Kataplexie 1580
Katarakt
– nach chemotherapeutischer Konditionierung 952
– Diabetes mellitus 304
– Glukokortikoid-bedingte 1627
– hypokalzämiebedingte 405
– Lowe-Syndrom 1361
– strahlentherapiebedingte 952
Katayama-Fieber 1878
Katecholamin(e) 210, 336, 2167f
– bei akuter Herzinsuffizienz 1085f
– Autoregulation, renale 1291f
– freie
– – 24h-Urin 210
– – Plasma 213
– – Urin 213
– Hämostase 960
– bei Herzinsuffizienz 1080f
– bei hypertrophischer Kardiomyopathie 1217
– Metabolisierung 210
– Nierendurchblutung 1292
– synthetisches 1393
– Wirkung auf die AV-Überleitung 1230
– Wirkungsunterschiede 2167
Katecholamin-Nitrat-Kombination 1086
Katecholaminsynthese 190, 211
Katecholaminüberproduktion 210
Katheter
– permanent implantierter, Peritonealdialyse 1427
– pulmonalarterieller s. Pulmonaliskatheter
– zentraler, Eliminationsverfahren, extrakorporales, kontinuierliches 1424
– zentralvenöser s. Venenkatheter, zentraler
Katheterablation 1226, 1246ff
– arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie 1223
– Ausflußtrakt-Tachykardie, rechtsventrikuläre 1223
– Präexzitationssyndrom 1247
– Tachykardie
– – supraventrikulärer 1247
– – ventrikuläre 1247
– Vorhofflattern 1247
– Vorhofflimmern 1247
Katheterangiographie 21
Kathetereingriff, Mikroembolisierung, disseminierte 11
Kathetereinlage 1734
Katheterinfektion 1734, 1812f
– Nachweis 1813
Katheterisierung, Harnwegsinfektion, bakterielle 1343
Katheterlyse, lokale 29
Katheterschleuse 22
Kathetersepsis 1772
Kathetertechnik, interventionelle
– – Ductus-arteriosus-Verschluß 1166
– – Vorhofseptumdefekt-Verschluß 1155
Katheterurin 1297
Kationenaustauscherharz 1394
Kationenkonzentration im Serum 424
Katzenallergen 2055
Katzenkratzkrankheit 1826ff, 1849f
– Diagnostik 1746, 1827
– Enzephalitis 1850
Katzenschnurren über der Herzspitze 1137
Kaudasyndrom s. Cauda-equina-Syndrom
Kaumuskulatur-Claudicatio 1646, 1648
– Polymyalgia rheumatica 1644
Kausalgie 1949, 1954
Kausalität, Umweltepidemiologie 2028
Kava-Filter 115, 1584ff
Kava-Filter-Implantation 101
– Komplikation 1586f
Kava-Filter-Verschluß 1586f
Kavakatheter 1084
Kavathrombose
– vor der Entbindung 120
– Nierenvenenbeteiligung 1336
Kavathrombus
– Magnetresonanztomographie 1375
– Nierenzellkarzinom 1375, 1377
Kaverne 1549, 1904
– tuberkulöse 1545, 1551
– Wegener-Granulomatose 1649
Kavographie, Budd-Chiari-Syndrom 771
Kawasaki-Krankheit 1317
Kayser-Fleischer-Ring 766
Keilwirbel 356f
Keim (s. auch Erreger) 1751
– uropathogener, Nachweis 1344
Keimaszension, Harnwegsinfektion, bakterielle 1342f
Keimdichte 1751
Keimepithelschädigung 239
Keimstrang-Stroma-Tumor, WHO-Klassifikation 1000
Keimwachstum 1751
Keimzahlbestimmung, Urin 1302
Keimzellen, Mutation, strahlenbedingte 2041
Keimzelltumor
– maligner
– – des Mannes 1000ff
– – – Chemotherapie 1003
– – – Gespräch mit dem Patienten 1005
– – – Maldescensus testis 224
– – – mediastinaler 1001
– – – metastasierter 1002f
– – – Molekulargenetik 1001
– – – Nachsorge 1005
– – – Prognose 1005
– – – retroperitoner 1001
– – – Stadieneinteilung 1003
– – – WHO-Klassifikation 1000
– – mediastinaler 1001f
– – Onkogenese 1002
– – retroperitonealer 1002
– – im ZNS 1001
– nichtseminomatöser 229, 1000ff
– seminomatöser s. Seminom
– Stammzelltransplantation 947, 953
– testikulärer 229
– Therapie, myeloablative 953
– Tumormarker 1024f
Keimzelltumorsyndrom, extragonadales 1022, 1026
Keimzentrumslymphom 898f
– follikuläres 907, 911
Kelchdivertikelstein 1356
Kelchstein 1353, 1355
Kent-Bündel 1239
Kenya tick typhus s. Rickettsiose
Keratansulfat 1671
Keratitis
– Onchozerkose 1880
– Zoster, ophthalmicus 1778
Keratoconjunctivitis sicca 1627, 1643f
Keratoderma blennorrhagicum 1652, 1664
Keratokonjunktivitis, Herpesvireninfektion 1857, 1859
Kerckring-Falten 561
Kerley-A-Linien 1055, 1078
Kerley-B-Linien 1055, 1078, 1208
Kernantigene, extrahierbare, Antikörper 1322f
Kernatypien, myokardiale 1208
Kernikterus 665
Kerntemperatur, Unterkühlung 2034f
Ketoazidose 1968
– alkoholische 425f
– diabetische 291, 425f
– – Bewußtseinsstörung 2163
– – Hypokaliämie 390
– – Hypokaliämiegefahr 393
– bei drastischer Kalorienbegrenzung 340
– Mukormykose, rhino-fazio-zerebrale 1792
– Schwangerschaft 264
– Therapie 295
Ketoconazol 200, 1770f
– bei Candidainfektion 1538
Ketonämie 1968
Ketonkörper 1969, 1971
– Energiegewinnung im Gehirn 1965
– Typ-1-Diabetes-mellitus 291
– im Urin 291, 294
Ketonsäuren, vermehrte 424
Ketonurie 291, 294
Ketten, schwere 1327
α-Ketten-Krankheit s. Dünndarmerkrankung, immunoproliferative
Kettentendinose 1694f
Keuchhusten s. Pertussis
Keys-Formel 1990
K^+/H^+-ATPase 1293
KHK s. Koronare Herzkrankheit
Kidney transplantation s. Nierentransplantation
Kiefer-Claudicatio 69
Kiefergelenkmyathropathie 1929
Kiel-Klassifikation, Non-Hodgkin-Lymphom 897ff
Kieselsäure, kristalline 1514
Killiansches Dreieck 515
Kilojoule 1964
Kilokalorie 1964
Kimmelstiel-Wilson-Syndrom 1332
Kinderkrankheit
– exanthematöse 1863
– Impfung 1725f
Kinematographie, Hypopharynx 516
Kinetose 1937
Kinky hair disease 765, 1976
Kippscheibenprothese 1178
Kipptisch-Untersuchung 92
Ki-ras-Onkogen 602
Kissing disease s. Mononucleosis infectiosa
Klappenapparat, vesikoureteraler 1343
Klappenchirurgischer Eingriff 1124
Klärschlamm 2045
Klarzell-Karzinom, Niere 1019
Klarzell-Lymphom 913
Klasse-I-Interferon 702
Klasse-II-Interferon 702
Klatskin-Tumor 807

Klebsiella pneumoniae 1654, 1835
Klebsiellenpneumonie 1531, 1835
Kleingefäßvaskulitis 1650f
Kleinhirn, Entmarkungsherde 1939
Kleinhirnatrophie
– alkoholinduzierte 1941, 1943
– diffuse 1941
Kleinhirnblutung 1923ff
Kleinhirnfunktionsstörung
– alkoholbedingte 1941
– Wernicke-Enzephalopathie 1943
Kleinhirnhämangioblastom 1360, 1365
Kleinhirninfarkt 49
Kleinhirnvorderlappenatrophie
– alkoholinduzierte 1941, 1943
– isolierte 1943
Kleinwuchs 206
Kletterstufe, Belastungs-EKG 1041
Klick
– mittsystolischer 1128, 1141
– systolischer 1261
Klick-Syndrom s. Mitralklappenprolaps-Syndrom
Klima 2032ff
Klimaanlage 2057
Klimakterium 258
Klimazonenabwanderung 2032
Klinefelter-Syndrom 222, 226, 898
– Adipositas 338
– Anämie 836
Klinikhygieneabteilung 1735
Klippel-Trénaunay-Syndrom 81f, 121, 135
– Kompressionsbehandlung 82
Klitorishypertrophie 250
– Nebennierenrindenkarzinom 201
Klopfmassage 1500
Klopfschall
– gedämpfter 1522f, 1599
– hypersonorer 1596
– tympanischer, über dem Colon transversum 626
Klopfschmerz 1619
Klostridien (s. auch Clostridium) 1856
– histotoxische 1854
– Virulenz 1856
Kluthe-Quirin-Diät 1998
Klysma, salinisches 593
– Steroidtherapie 621
KMT s. Knochenmarktransplantation
Knalltrauma 2036
Kniebinnenläsion 1710
Kniegelenk
– Arthrodese 1676f
– Bandruptur 1675
– Chondrokalzinose 1683
– Hypermobilität 1710
– Kapsel-Band-Apparat-Schädigung 1710
– Kompartimente 1675
– Konturvergröberung 1675
– Periarthropathie s. Periarthropathie des Knies
– Röntgenaufnahme 1618, 1671, 1676, 1710
– Steifigkeitsgefühl 1675
– Ultraschalluntersuchung 1710
– Umfangvergrößerung 1675
Kniegelenkarthritis
– bakterielle 1715
– rheumatoide 1627
Kniegelenkarthrose 1612, 1675f
– aktivierte 1676f
– Geschlechtsverteilung 1668
– patello-femorale 1674f
– sekundäre 1675
– stark progrediente 1676f
– Synovialflüssigkeitsanalyse 1676
– tibio-femorale 1675
Kniegelenkerguß 1616, 1627, 1676f
Kniegelenkersatz 1676f
Kniegelenkinstabilität 1675
Knie-Hacken-Versuch 1943
Kniekehlenaneurysma 78
Knieschmerzen, periartikuläre 1710
Knistern, herzschlagsynchrones 1541
Knisterrasseln 1508
Knöchelödem 103
Knochen
– Hypervaskularisierung 366f
– im Knochen 370
– kompakter 351
– Matrix 351f
– Mineralphase 351
– Remodelling 351
– – Fluorideinfluß 360
– trabekulärer 351
– – Oberfläche/Massen-Quotient 351
Knochenabbau 351, 402
– gesteigerter 407
– Marker 367
– Parameter 358
– Psoriasisarthropathie 1658
– überwiegender 351
– verminderter 370
Knochenalterbestimmung, postnatale 170
Knochenanbau 351
– Marker 358, 367
– Psoriasisarthropathie 1658
– überstürzter 366
– verminderter 351
Knochenatrophie 344
Knochenaufbautherapie 358f
Knochenbildungsanregung, medikamentöse 350
Knochenbiopsie 357f, 367
Knochenbrüchigkeit 350
Knochendemineralisation, gelenknahe 1625, 1652, 1664
Knochendichte 1995
– Fluorideinfluß 360
– Messung 350, 357
– Normalwert 350f
– Osteosklerose 370
Knochendichtezuwachs, therapiebedingter 362
Knochendysplasie, fibröse s. Fibröse Dysplasie
Knochenentkalkung bei Niereninsuffizienz 416
Knochenerkrankung 1611
– metabolische 1619
Knochenerneuerung 351
Knochenerosion 1630, 1670f
Knochenerweichung s. Osteomalazie
Knochengewebe, Mikroarchitekturstörung 350
Knochenhistologie, Osteoporose 357
Knocheninfarkt, Sichelzellanämie 844
Knocheninfektion
– Diabetes mellitus 1792
– bei intravenösem Drogenkonsum 1795
Knochenkrümmung 367
Knochenmark 945
– Beurteilung bei makrozytärer Anämie 830
– Einzelzellenbeurteilung 818
– Eisenfärbung 819
– Fasergehalt 818
– – erhöhter 886
– Fremdgewebeinfiltration 853
– HIV-Infektion 1900
– hyperzelluläres 881, 883, 890
– – Leukämie, akute, myeloische 867
– leeres 851ff
– megaloblastäres 849
– – zellreiches 846
– Panhyperplasie 894
– Plasmazellinfiltration 1328
– Speichereisengehalt, erhöhter 860
– volles, bei peripherer Zytopenie 857
Knochenmarkaplasie
– angeborene 851
– Busulfan-bedingte 887
– erworbene 851
– Hämoglobinurie, nächtliche, paroxysmale 856
– Leukämie, chronische, myeloische 885
– Therapie 858
Knochenmarkaspiration 817, 852f
– bei Bronchialkarzinom 1564
Knochenmarkbestrahlung, Leukämierisiko 2041
Knochenmarkbiopsie 815, 817f
– Anämie 832f
– – aplastische 851ff
– Myelofibrose, idiopathische 894
Knochenmarkdepression
– Benzolintoxikation, chronische 2051
– Pneumonie 1534
Knochenmarkdiagnostik 817ff
– histologische 817f
– molekularbiologische 820
– zytochemische 819
– zytogenetische 823f, 853
– zytologische 815, 817f
Knochenmarkdysfunktion
– multiples Myelom 926
– Shwachman-Diamond-Syndrom 625
Knochenmarker 358
Knochenmarkfibrose 894, 1411
Knochenmark-Fremdspender 879
Knochenmarkhistologie 815ff, 852
Knochenmarkhyperplasie 894
Knochenmarkhypoplasie 853
Knochenmarkinfiltrat
– herdförmiges 818
– Leukämie, chronische, lymphatische 921
– lymphatisches 818
– Monoklonalität 818
– multiples, Myelom 929
– T-Zell-Lymphom, lymphoblastisches 914f
Knochenmarkinhibierende Faktoren 1409
Knochenmarkinsuffizienz
– Hodgkin-Lymphom 933
– Leukämie, akute, lymphatische 871, 873
– Myelofibrose, idiopathische 894
Knochenmarkkarzinose 862
Knochenmarkkultur, Mykobakteriennachweis 1906
Knochenmarkpunktion 817
Knochenmarkschaden, medikamentös-toxischer 862
Knochenmarkspenderdatei 888
Knochenmarkspenderregister 945
Knochenmarkstammzellen 945
– strahlenbedingter Untergang 2040
Knochenmarksuppression
– ALL-Therapie 878
– Sulfadiazin-bedingte 1904
Knochenmarktransplantat, T-Zellen-Depletion 950f
Knochenmarktransplantation 945f, 948
– bei akuter lymphatischer Leukämie 876, 879
– bei akuter myeloischer Leukämie 868f
– allogene 879, 886, 888
– bei aplastischer Anämie 851
– autologe 879
– bei chronischer myeloischer Leukämie 883, 886, 888
– CMV-Infektions-Reaktivierung 1788f
– Fluconazolprophylaxe 1791
– bei Gaucher-Krankheit 332
– HBV-Reinfektion 692
– Indikation 945ff, 952
– Infektion s. Infektion, posttransplantäre
– Infektionsprophylaxe 939
– Infektionsreaktivierung 1787
– Komplikation 945
– – infektiöse 949
– – pulmonale 1537
– Langzeitwirkung, unerwünschte 952
– bei myelodysplastischem Syndrom 862, 864
– bei Niemann-Pick-Krankheit 333
– bei Osteopetrose 371
– bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie 856f
– Pilzinfektion, posttransplantäre 1790f
– Schimmelpilzinfektions-Prophylaxe 1791
– bei schwerem kombiniertem Immundefekt 483
– Sekundärmalignom 952
– Therapie, antimykotische 1772f
– Virusinfektion 1789
Knochenmarkzellen
– Aspiration 946
– Chloracetat-Esterase-Reaktion 819
– Esterase-Nachweis 819
– Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung 820
– Immunphänotypisierung 819
– PAS-Reaktion 819
– Peroxidase-Reaktion 819
– Peroxydase-positive 819
Knochenmarkzellularität, reduzierte 859
Knochenmasse 352
– verminderte 350f
Knochenmasseverlust 351f
– postmenopausaler 352
Knochenmetaplasie, subkutane 126
Knochenmetastase(n)
– Differentialdiagnose 416
– Hyperkalzämie 286, 407
– Hypermagnesiämie 400
– Hypokalzämie 404
– Knieregion 1710
– osteoblastische 404
– – Behandlung 1385
– Primärtumor 996, 1023f
– Schmerzbestrahlung 1377
– vertebrale 1691
Knochenmineralisierung 351
– Störung, fluoridbedingte 360
– verminderte 352
Knochennekrose
– aseptische, nach Stammzelltransplantation 952
– ischämische, Dekompressionsunfall 2037
– bei Kniegelenkarthrose 1676f
Knochenneubildung 1652
– Anregung, medikamentöse 359
– intervertebrale, paradiskale 1660
– schalenartige 1012
Knochenoberfläche 351
Knochenproliferation 1652
Knochenprotektion bei multiplem Myelom 931
Knochenresorption
– gesteigerte 366
– Hemmung 984, 996
– osteoklastische 982, 996
– subperiostale 271
Knochenresorptionszonen, vermehrte 1411
Knochensarkom s. Sarkom, osteogenes
Knochenschmerzen 573
– Gammopathie, monoklonale 1328
– Hyperkalzämie 408
– Hyperparathyreoidismus 270, 354
– Hypophosphatämie 413
– metastasenbedingte, Therapie 1386
– Osteopathie, renale 1412
– Sichelzellanämie 844
– tumorbedingte 996
Knochenschwund s. Osteoporose
Knochensklerosierung
– metaphysäre 1669
– SAPHO-Syndrom 1652, 1666f
– subchondrale 1668ff
– – Hüftgelenk 1677
– – Symptome 1670
Knochenstoffwechsel 351f
– Alterung 352
– Kalziumbilanzstörung 351
– Körpergewicht 351
– nach Nierentransplantation 1439
– Östrogenmangel 352
– Phosphatfunktion 410
– physikalische Belastung 351
– Sexualhormone 351
– Vitamin D 352
Knochenstruktur 351
Knochensubstanzverlust 1995
Knochenszintigraphie 271, 1691
– bei Bronchialkarzinom 1563
– Paget-Krankheit 367
Knochentophus 1681
Knochentumor
– Differentialdiagnose 416, 1666
– gutartiger 1619
– maligner 1008, 1619
Knochenumbau
– gesteigerter 366, 407, 1411
– niedriger 1412
Knochenumbaumarker 358
Knochenumbaurate 1413
– erhöhte 352
Knochenumsatz, Herabsetzung 409
Knochenusur 1623, 1625

– gelenknahe 344
Knochenverbiegung
– fibröse Dysplasie 371
– X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis 365
Knochenwachstum, Pubertät 351
Knochenzement, Aminoglykosid-Beimengung 1738f
Knochenzyste
– Hüftgelenkarthrose 1677
– progrediente 1413
– subchondrale 1670f
Knollenblätterpilzvergiftung 720f, 2100, 2125
– Antidot 2108
– Differentialdiagnose 2125
– Leberversagen, akutes 773
– Therapie 720, 774
Knopflochdeformität 1624f
Knopflochstenose, Mitralklappe 1136
Knorpelabbau 1668f
Knorpelerweichung 1671
Knorpelfissur 1669, 1683, 1713
Knorpelmarker 1671
Knorpelschädigung, Arthritis, septische 1712
Knorpelschwund, entzündungsbedingter 1625
Knorpelverkalkung 1683f
Knötchen, subkutane 70f
Koagulation, intravasale, umschriebene 629
Koagulationsnekrose 2135
– myokardiale 1098
Koagulometer 962f
Koagulopathie 960ff
– angeborene 960
– Antikoagulation, Therapiedauer 1585
– Differentialdiagnose 964
– erworbene 964
– Prognose 964
– Symptomatik 962
– Therapie 962f
– urämische 1414
Kobalamin s. Vitamin B_{12}
Kobalt 1976
Kobaltmangel 1976
Koch-Krankheit s. Tuberkulose
Kochsalz (s. auch Natriumchlorid) 379
Kochsalzaufnahme, maximale 1118
Kochsalzbelastungstest 144
Kochsalzempfindlichkeit 1448
Kochsalzlösung, hypertone 146f
Kochsalzresorption, renal-tubuläre 1292f
Kochsalzrestriktion 305, 320f, 387
– bei arterieller Hypertonie 1451
– bei chronischer Herzinsuffizienz 1079
– Hypertonie in der Schwangerschaft 1443
Kochsalzzufuhr, Hypertonie, arterielle 1448, 1993
Koenen-Tumor 1360, 1366
Koexpression, myeloische 873
Koffein, Hypertonierisiko 1448
Koffeinelimination 736
Koffein-Eliminations-Test 678
Kohle 447
Kohlendioxid 2051
– Grenzwerte 2064
– als Kontrastmittel 21, 28
– Zigarettenrauch 2058
Kohlendioxidabgabe 1471
Kohlendioxidelimination 418
– Beatmung, mechanische 2144f
Kohlendioxidintoxikation 2051
Kohlendioxidkonzentration
– alveoläre 2171
– Exspirationsluft 2171
– pulmonalvenöse 2171
– Raumluft 2171
Kohlendioxidpartialdruck
– arterieller 418, 2141, 1462, 2171
– – Abfall 422, 425, 2142
– – – primärer 419
– – Anstieg 419, 421, 2142, 2145
– – – primärer 419
– – Hirndurchblutungsregulation 47
– – Sauerstoffatmung 1492
– – Veränderung, akute 2141
– venöser 418
Kohlenhydratabsorption 459
Kohlenhydrate 289, 1963, 1967f
– Austauscheinheiten 1992f
– Austauschtabellen 299
– Digestionshemmung 300f
– Energiegewinnung 1965
– komplexe 339
– Metabolismus, bakterieller, intestinaler 566, 581
– rasch resorbierbare 299
– Resorption 564
– Resorptionskoeffizient 1963
– schlecht resorbierbare, Diarrhoe 446
– schnell resorbierbare 327
Kohlenhydratmalabsorption 576
– Diarrhoe 446
– Dünndarmüberbesiedlung, bakterielle 580
– klinische Zeichen 573
– Laborbefunde 573
Kohlenhydratmalassimilation 574f
Kohlenhydratportion 296f
– Insulinbedarf 296f
Kohlenhydratresorptionshemmung 300f
Kohlenhydratstoffwechsel 1968
– Enzymdefekt 311
– Regulation 565
– Störung 292
– Wirkung körperlichen Trainings 1270
Kohlenhydratzufuhr 1968
– bei Diabetes mellitus 1992
– den Energiebedarf übersteigende 1965
– Körpergewichtsreduktion 339
– Körperreaktion 336f
– bei Mukoviszidose 1499
– parenterale 413
Kohlenmonoxid 2050
– Grenzwerte 2064
– MAK-Wert 2050
– Zigarettenrauch 2058
Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, pulmonale 1464
Kohlenmonoxidexposition 2050
Kohlenmonoxidvergiftung 2050, 2100, 2104, 2106, 2125f
– akute 2050
– Differentialdiagnose 2126, 2166
Kohlenwasserstoffe
– aliphatische, Ausgasung 2045
– aromatische 2053f
– – polyzyklische 2053
– – – Wintersmog 2056
– halogenierte, Leberschädigung 721f
– polyzyklische 2008
Kohlenwasserstoffexposition, Anti-GBM-Glomerulonephritis 1318
Kohlenwasserstoffvergiftung 2116
Koilonychie 832f
Kokain 2072f, 2090f, 2126
– Toleranzbildung 2091
– Überdosierung 2091
– Wirkung 2090
– – Pathophysiologie 2090
– – psychotrope 2090
Kokainabhängigkeit 2090ff
Kokainentgiftung 2092
Kokainexzeß 2091
Kokaingebrauch 2073
– schädlicher 2090
Kokainintoxikation 2090f, 2126
– Differentialdiagnose 2127, 2166
– Therapie 2091
Kokain-Opiat-Kombination 2127
Kokainpsychose 2090
Kokainrausch 2091
Kokainschnupfen 2091
Kokainsuchtentwicklung 2091
Kokken
– gramnegative, Endokarditis 1183
– grampositive 1812ff
– – morphologische Unterscheidung 1814
– – Pneumonie bei Influenza 1835
– – Virulenz 1812f
Kokkeninfektion, Exanthem 1864
Koks s. Kokain
Kokzidioidomykose 1791, 1869
– AIDS 1889, 1898
– disseminierte 1898
– Epidemiologie 1815
– gastrointestinale 506
– Kalziumstoffwechsel 407
Kolektomie 608f, 806
– prophylaktische, bei Lynch-Syndrom 604
Kolik
– biliäre 795
– harnsteinbedingte 1353, 1355
Kolipase 564
Kolipasemangel, kongenitaler 571
Kolitis
– Clostridium-difficile-assoziierte 1762f
– Differentialdiagnose 42
– fulminante 613, 620
– generalisierte, AIDS 2011
– ischämische 612, 619
– – nekrotisierende, fulminante 613
– – Therapie 613
– kollagene 601
– lymphozytäre 601
– mikroskopische 601
– nekrotisierende 503, 613
– nicht-dysenteritische 1875
– nichtulzeriende 601
– pseudomembranöse 501, 1869
– – Cephalosporin-assoziierte 1756
– – Clindamycin-assoziierte 1762f
– – Endoskopiebefund 502
– – Penicillin-assoziierte 1754f
– – Rückfall nach Vancomycin-Behandlung 502
– – Sulbactam-bedingte 1758
– – Therapie 502
– ulzeröse 619
– – Amöbiasis 1875
– ulzerös-hämorrhagische, Sublimatvergiftung 2134
– Zytomegalievirus-Infektion 1909
Kollagen 956
Kollagenablagerung, atriale 1229
Kollagenfasern, Knochenmatrix 351
Kollagenose 107, 601, 1611, 1618f, 1627, 1632
– ANCA 1323
– Differentialdiagnose 1645
– klinische Expression 1612f
– Lungenerkrankung, interstitielle 1506, 1510
– Ösophagusbeteiligung 465
– Perikarditis 1199
– Raynaud-Phänomen, sekundäres 86f
– Screening 1632
– Trockenheitssymtome 1643
– Überlappungssymptome 1632
– undifferenzierte 1632
– Vaskulitis, sekundäre 12
Kollagensynthese, gesteigerte 712, 714
Kollagen-Typ-II-Antikörper 1623
Kollagen-Typ-II-Molekül, Genmutation 1668
Kollaps, orthostatischer 91
Kollateralen
– Aortenisthmusstenose 1149f
– aorto-pulmonale 1167
– Transportkapazität 36
– veno-venöse 122
Kollateralenbildung 24, 36
– Stimulation 40
– viszerale 41
Kollateralpulse 20
Kollektoren 130f
Kollektorentransplantation 133
Kollektorfibrosklerose, obliterierende 134
Koller-Test 736
Kolliquationsnekrose 2127
Kolon
– abgeschlossene Kammern 598
– cathartisches 600
– dilatiertes 627
– Doppelkontrast-Röntgenuntersuchung 603
– Druck, intraluminaler 598
– Funktionsbeurteilung 448
– Gasproduktion 566
– irritables s. Reizdarmsyndrom
– Pseudostrikturen 600
– Röntgen-Kontrastmitteluntersuchung 457
– Strahlenschaden 572
– Transitzeit 448
Kolonadenome, multiple 607
Kolondekompression, endoskopische 594
Kolondilatation 600, 619
Kolondivertikel 597ff
– Prädilektionsstellen 597
Kolondivertikulose 1360, 1371
Kolonelongation 593
Kolonentlastungssonde 588
Kolonepithelzellen, Apoptose, laxantienbedingte 600
Kolonkarzinom 601, 603ff, 2004f
– Chemotherapie, adjuvante 604f
– bei Colitis ulcerosa 619
– erblich bedingtes 604
– junger Patient 603
– muzinöses, rechtsseitiges 603
– Polyposis, juvenile 610
Kolonkontrasteinlauf 457
– Colitis ulcerosa 620
– Kontraindikation 457
Kolonlumendurchmesser, Megakolon 592
Kolonlymphom 486
Kolonpolyp 524, 601f
Kolonpolyposis 607
Kolonpseudodivertikel 1638
Kolonrahmen, erweiterter 594
Kolonschleimhautherniation 597
Kolonstenose, divertikulitisbedingte 598
Kolontransitzeit 593
Kolontumor, neuroendokriner 649ff
Koloskopie
– Blutungsquellenlokalisierung 444
– bei chronischer Diarrhoe 575
– nach Divertikulitis 598
– Indikation 452
– bei Karzinomverdacht 603
– Komplikation 453
– bei Obstipation 448
– bei okkultem Blut im Stuhl 443
– Polyposis-Syndrom 607
– bei positivem Hämokkult-Test 602
Kolostrum, bovines, anti-kryptosporidienhaltiges 512
Kolpitis 1885
Koma s. auch Coma
– Azidose, metabolische, dekompensierte 425
– Basilarisverschluß 1918
– Definition 2163
– diabetisches 295, 2164
– – hyperosmolares 295, 386
– – Hypohydratation 381
– – ketoazidotisches s. Koma, ketoazidotisches
– – Maßnahmen 295
– Enzephalitis 1848
– Enzephalopathie, urämische 1414
– Gelbfieber 1840
– hepatisches 743f, 2164
– – Differentialdiagnose 2166
– – Knollenblätterpilzvergiftung 2125
– – Paracetamolvergiftung 2132
– – Tetrachlorkohlenstoffintoxikation 721
– Hyperkalzämie 408
– Hyperkapnie 422
– Hypernatriämie 387
– hypophysäres 154
– – Therapie 156
– hypothyreotes 168
– ketoazidotisches 291,295, 426f
– – Differentialdiagnose 426
– Meningitis, tuberkulöse 1847
– metabolisches 2163
– – Ursache 2164
– Ponsblutung 1923
– psychogenes 2165
– Raumforderung der hinteren Schädelgrube 2164
– Subarachnoidalblutung 1925
– Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion 286f
– Trypanosomiasis, afrikanische 1878f
– Typhus 1818f
– Volumenmangel 378
– zerebral bedingtes 2163

Komaskala 2101
Kombinationstherapie
– antiretrovirale 512
– antituberkulöse 1550, 1552
Kommissurotomie 1130
– offene 1130f
– Pulmonalklappe 1148
Komorbidität
– im Alter 1700
– psychiatrische
– – bei Abhängigkeit 2072f
– – Benzodiazepinabhängigkeit 2081
– – Opiatabhängigkeit 2084
– – Therapie 2076
Kompartmentresektion, Weichteilsarkom 1010f
Kompartment-Syndrom 11
– nach Arteriendesobliteration 54
Kompetenz, chronotrope 1234
Komplementablagerung, glomeruläre 1306, 1310
Komplementbindungsreaktion 1747
Komplement-C3-Konzentration im Serum 1996
Komplementkaskadenaktivierung 12, 401
– Glomerulonephritis 1306, 1312
Komplementmangel 1785, 1844
– hereditärer 1845
– homozygoter 1785
– Impfung 1785
– Infektion 1785
Komplementspiegel
– erniedrigter 1313
– glomeruläre Erkrankung 1313
Komplexfunktion, eingeschränkte 1613
Kompressionsbehandlung bei Venenerkrankung 101
Kompressionsklasse 105, 120, 127
Kompressionsstrumpf 105, 118, 120, 126f
– bei Lymphödem 134
– Rezeptur 127
Kompressionssyndrom, venöses 114
Kompressionstherapie
– bei chronischer venöser Insuffizienz 126f
– Kontraindikation 118, 120, 127
– lebenslange 126
– Phlebothrombose 114f, 117
– Varikose 105
– weiterführende 120
Kompressionsverband 117, 126f
Konditionstraining bei degenerativ engem Spinalkanal 1700
Kondom 243
Konduktorin 967f
Konfabulationen 1941, 1943
Konfidenzintervall 2028, 2066
Konflikt, sensorischer 1937
Konflikttrinker 2078
Kongorot, Magenfrühkarzinomanfärbung 556
Konjunktivitis 1612, 1618f
– Arthritis, reaktive 1664
– Crohn-Krankheit 617
– Erkältung 1519
– hämorrhagische 1842
– hämorrhagisches Fieber 1839
– Hyperkalzämie 408
– Hyperparathyreoidismus, sekundärer 1412
– Leptospirose 1822f
– Masern 1865
– Psoriasisarthropathie 1652, 1658
– Reiter-Syndrom 1663
Konkordanz, atrio-ventrikuläre 1173
Konnektivitis s. Kollagenose
Konserve, ballonierte 502
Konservierungsmittel 2012
Konsistenzerhöhung
– epifasziale 98f
– subfasziale 98f
Kontaktallergisierung, polyvalente 126
Kontaktamöbizid 1773
Kontaktdermatitis 1855
– formaldehydbedingte 2052
– Pyrethroidvergiftung 2133
Kontakt-Dissolution, perkutane, transhepatische 797f
Kontaktekzem, perianales 595
Kontinenzorgan 561
Kontinua 1547
Kontraktur
– Polymyositis 1639
– Spondylitis ankylosans 1654
– systemische Sklerose 1637f
Kontrastangiographie 1051
Kontrastechokardiographie 738, 1050
Kontrasteinlauf 457
Kontrastmittel s. auch Röntgenkontrastmittel
– Kopräzipitation mit L-Ketten 1328
– lungengängiges 1050
– negatives 21
– Nierenschädigung 1390
Kontrastmittelallergie 22
Kontrastmittelapplikation, Niereninsuffizienzprophylaxe 1396
Kontrastmittel-Echokardiographie
– offenes Foramen ovale 1259
– transösophageale 1256
Kontrastmittelpassageuntersuchung 457
Kontrastmittelzwischenfall 22f
Kontrazeption
– bei Herzerkrankung 1280
– hormonale 244, 256ff
– – Hirnischämierisiko 1918
– – Kontraindikation 257f
– – Kontrolluntersuchungen 258
– – unerwünschte Wirkungen 257
– des Mannes 243
Kontrazeptiva 256
– Anforderungen 243
– hormonale 1269
– – Adenom, hepatozelluläres 718, 776
– – Herzerkrankung 1280
– – Hyperplasie, noduläre, fokale, der Leber 776
– – Hypertonie, arterielle 1455
– – Interaktion, mit Rifampicin 1761, 1765
– – – mit Tetrazyklinen 1760
– – Nebenwirkungen, erwünschte 257
– – Phlebothromboserisiko 109
– – Porphyrie, hepatische, chronische 347
– – Thromboseentstehung 111f
– – Verabreichungsformen 257
– – Zielorte 256
Konturphänomen 100f
Konvektion 2032
Konzentration
– bakterizide, minimale 1746
– hepatische 764
Konzentrationsstörung
– nach Absetzen von Amphetaminen 2093
– alkoholbedingte 2080
– Benzodiazepin-bedingte 2082
– Cannabis-bedingte 2089
– bei drastischer Kalorienbegrenzung 340
– Eisenmangel 832
– Niereninsuffizienz, chronische 1414
– Sick-Building-Syndrom 2057
Konzentrierungsfähigkeit, renale, verminderte 1367
Koordinationsstörung 49
Koordinationsübungen 1698
Kopfhaltung, vorgeschobene, Korrektur 1693
Kopfnicken, pulssynchrones 1126, 1134, 1165
Kopfschmerzen 49, 1928ff
– AIDS 1898
– Arteriitis temporalis 69
– Blutdruckerhöhung 1933
– Blutung, intrazerebrale 1933
– Denguefieber 1840
– Differentialdiagnose 1932
– Durchblutungsstörung, zerebrale 1933
– Eklampsie, drohende 1442
– Empty-Sella-Syndrom 153
– Endokarditis, infektiöse 1184
– Enzephalopathie, hypertonische 1446
– halbseitige 1928f
– bei Hämodialyse 1422f
– hämorrhagisches Fieber 1839
– Hirnabszeß 1851
– Hyperkapnie 2143
– Hyponatriämie 381
– Hypophysenvorderlappenadenom 147
– idiopathische 1928
– Influenza 1833
– Ischämie, vertebrobasiläre 1918
– Karotisdissektion 1933
– Katayama-Fieber 1878
– Lebenmittelintoleranz 2011
– Malaria 1872
– Malformation, arteriovenöse 1933
– Masern 1865
– medikamenteninduzierte 1932, 1934
– Meningitis, bakterielle 1845
– Meningokokkenmeningitis 1846f
– Nephrosklerose, sekundär maligne 1339
– nitratbedingte 1081
– okzipitalbetonte, akute 1925
– okzipitale 1648, 1918, 1933
– Phäochromozytom 212
– postpunktionelle 1932f
– posttraumatische 1932f
– Pseudotumor cerebri 1933
– pulsierende 1933
– Raumforderung der hinteren Schädelgrube 2164
– rezidivierende 1928f
– Röteln 1866
– Sick-Building-Syndrom 2057
– Sinusvenenthrombose 1926, 1933
– symptomatische 1928
– Takayasu-Arteriitis 1648f
– temporale 1644, 1648, 1933
– vasomotorische 1931
– Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit 2060f
– Zeckenbißfieber 1826
Koplik-Flecken 1865
Koproporphyrin Typ I im Urin 666
Koproporphyrie, hereditäre 348
Koproporphyrinogen-Oxidase-Defekt 348
Koproporphyrinurie, sekundäre 346
Korbhenkel-Prothese 1152
Koreafieber 1842
Korkenzieher-Kollateralen 65
Kornealepithel, dystrophische Veränderung 333
Koronarangiographie 1051ff
– ambulante 1101
– Angina pectoris, vasospastische 1106
– nach Herztransplantation 1093
– Herztumor 1253
– Indikation 1102, 1104, 1127
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1215
– Limitation 1052f
– präoperative 1274f
– selektive 1063, 1065
– bei Thoraxschmerz 1100, 1102ff
Koronarangioplastie 307
– perkutane, transluminale 1120
– – – Lumengewinns 1053
– – – präoperative 1277
– – – transradiale 1120f
Koronararterie(n)
– atherosklerotische 1097
– – IVUS-Befund 1051
– rechte, dominante, Verschluß 1111
– Ultraschall, intravaskulärer 1051
Koronararterien, epikardiale 1097
Koronararterienkompression, Kardiomyopathie, hypertrophische 1215
Koronararterien-Restenose 1120
Koronararterienstenose s. Koronarstenose
Koronararterienverkalkung, Elektronenstrahl-Tomographie 1056
Koronararterienverschluß 1098
Koronararteriitis, CMV-assoziierte, im Herztransplantat 1789
Koronararteriosklerose s. Koronarsklerose
Koronardurchblutung
– Gegenpulsation, intraaortale 1088
– verminderte 1097
Koronare Herzkrankheit 317, 1096ff
– – Altersabhängigkeit 1100
– – Anamnese 1033
– – Aortenisthmusstenose 1150
– – Arbeitsfähigkeitsbeurteilung 1272f
– – Belastungs-EKG 1041f
– – Diabetes mellitus 307
– – Differentialdiagnose 1216f
– – Epidemiologie 1096
– – Erstmanifestation, klinische 1096, 1103
– – Fabry-Krankheit 333
– – Fibrinogenspiegel 1100
– – Framingham-Studie 1096
– – Gesamtrisikoprofil 1431
– – HDL-Cholesterin 331
– – Herzinsuffizienz 1076
– – Herztod, plötzlicher 1241
– – Hirnischämierisiko 1918
– – ^{123}J-Fettsäure-Szintigraphie 1062f
– – Koronarangiographie 1102
– – – selektive 1063
– – Koronarangioplastie, perkutane, transluminale 1120
– – LDL-Cholesterin-Wert 322
– – Myokard-Perfusionsszintigraphie 1059
– – Operationsfähigkeit 1274f
– – operative Maßnahmen 1119
– – Pathogenese 1096
– – Prävention 1118, 1269, 1271
– – Prognose 1102
– – Rehabilitation 1268
– – Risiko bei Hyperlipidämie 322
– – Risikofaktoren 322, 1096, 1098, 1269
– – Risikofaktorenreduktion, Richtlinien 1269
– – Schweregrad 1041
– – Sekundärprävention 1269
– – soziale Faktoren 1100
– – Streß-Echokardiographie 1050
– – Tachykardie, ventrikuläre 1238
– – Therapie 307, 325
– – – antihypertensive 1452
– – Training, körperliches 1269f
– – Wiedereingliederung, berufliche 1272
Koronares Syndrom, akutes 1053, 1097
Koronarfluß 1097
Koronargefäße
– Bildrekonstruktion, dreidimensionale 1102f
– Ummauerung, tumoröse 1252
Koronarhauptstammstenose 1104
Koronariitis 68
Koronarinsuffizienz, relative 1125
– – bei Aortenklappenstenose 1132f
– – bei endokardialem Tumor 1251
Koronarperfusionsdruck, Nitratwirkung 1114
Koronarplaque, atherosklerotische, IVUS-Bild 1052
Koronarreserve 1097, 1099, 1101
– verminderte 1061, 1074, 1098, 1207, 1407
Koronarsklerose 1052f, 1097
– akzelerierte, nach Herztransplantation 1093
– Diabetes mellitus 307, 1099
– Herzinsuffizienz 1070
– Herztod, plötzlicher 1241
– Hypercholesterinämie, familiäre, homozygote 326
– hypertoniebedingte 1446
– Kind 326
– Kohlenmonoxidexposition 2050
– Mehrgefäßerkrankung 1101, 1103f
– Pathogenese 1097
– Prävention 1100
– rasch-progrediente 1097
Koronarspasmus 1033, 1106
– bei Belastungs-EKG 1041
Koronarstenose 1052f, 1097
– Angiographie 1065
– Angioplastie, perkutane, transluminale 1120
– dynamische Komponente 1097f, 1101, 1106
– hämodynamische Relevanz 1052f

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

– komplexe 1104
– koronares Syndrom, akutes 1053
– Magnetresonanztomographie 1102f
– Myokardszintigraphie 1059, 1061, 1101
– Prognose 1103
– signifikante 1101, 1104
– Streß-Echokardiographie 1101
– – Sensitivität 1050
Koronarstenosegrad 1099
Koronarstent 1121
Koronartonus 1101, 1106
Koronarvaskulitis, Kryoglobulinämie 1324
Koronaviren 1830f
Körperbildstörung 2016
Körpereisenbestand 830
Körperfettanteil 335
Körperfettmessung 337
Körpergewicht 338f
– Diabetes mellitus 1992
– Fettanteil 1968
– Knochenentwicklung 351
– relatives 1983
– Verlaufskontrolle bei HIV-Infektion 2010
– wechselndes 428
Körpergewichtanstieg 1404
Körpergewichtsabnahme bei Adipositas s. Körpergwichtsreduktion
Körpergewichtsreduktion 338ff, 1987
– chirurgische 341
– bei Cholelithiasis 2007
– bei Diabetes mellitus 329
– Diät 339
– Fettzufuhr 339
– Grundsätze 338f
– bei Hypercholesterinämie 1988f
– bei Hypertriglyzeridämie 327, 1989
– Kohlenhydratzufuhr 339
– medikamentöse 341
– bei metabolischem Syndrom 319
– Plasmalipoproteine 1990
– praktische Verhaltensweisen 1988
– bei primärer Hypercholesterinämie 327
– Programm 340
– bei rheumatischer Krankheit 2008
– bei schlafbezogener Atmungsstörung 1578
– schnelle 337
– bei Typ-2-Diabetes-mellitus 288, 299
– unwirksame Methoden 341
– Verhaltenstherapie 1988f
Körpergewichtsregulation 335
Körpergewichtsschwankungen 2017
Körpergewichtsverlust 449, 1619, 2014
– AIDS 1889, 1897, 1900, 1904
– Anämie
– – bei chronischer Entzündung 834
– – perniziöse 847
– Anorexia nervosa 2016
– Arteriitis temporalis 1648
– Arthritis, rheumatoide 1623
– Candida-Ösophagitis 1907
– Churg-Strauss-Syndrom 1650f
– Crohn-Krankheit 617
– Cronkhite-Canada-Syndrom 611
– Diabetes mellitus 291
– Diagnostik 449
– Glukagonom 647
– Größenangabe 449
– HIV-Infektion 2010
– Hyperthyreose 174
– Magenausgangsstenose 553
– Magenlymphom 486
– nach Magenresektion 536, 2001
– Malassimilation 568
– Nierenzellkarzinom 1375
– Ösophagusdivertikel 516
– Ösophaguskarzinom 527
– Pankreaskarzinom 636
– Pankreatitis, chronische 632
– Pathophysiologie 449
– Polyangiitis, mikroskopische 1321
– Polyarteriitis nodosa 1649
– Polymyalgia rheumatica 1644
– nach proximal selektiver Vagotomie 536
– Sprue 578
– Still-Krankheit 1631
– systemische Sklerose 1638
– Therapie 449
– Tuberkulose, gastrointestinale 505
– Tumorkrankheit 449, 2008
– T-Zell-Lymphom, Enteropathie-assoziiertes 489
– Ulkuskrankheit 547
– Urothelkarzinom 1378
– Ursache 449, 1549
– Vaskulitis
– – rheumatoide 1627
– – systemische 1646f
– Verner-Morrison-Syndrom 646
– bei verzögerter Magenentleerung 533
– Wegener-Granulomatose 1320, 1650
– Whipple-Krankheit 504, 1662
Körpergewichtszunahme
– Hypothyreose 169
– Ödeme 1034
– Plasmalipoproteine 1990
– schnelle 379, 1311
– Schwangerschaft 1979
– Ursache 338
Körpergrößenverlust 350, 355, 1700
Körperkerntemperatur 84
Körpermasse, fettfreie 1983f
Körperschall 2035
Körperschemastörung, LSD-bedingte 2094f
Körperstromdichte, felderzeugte 2042
Körpertemperatur
– erhöhte (s. auch Fieber) 598
– höchste, mit dem Leben vereinbare 2034
– subfebrile 1619, 1623, 1662
– Überwachung 2171
– Verhaltensregulation 2032
Körperverletzung 2103
Körpervolumenanstieg 1404
Körperzellmasse 1983
Körperzusammensetzung 1983f
Korpusgastritis, erosive 541
Korpuskarzinom 557
Korpuspolypen
– adenomatöse 538f
– hyperplastische 538
Korpusschleimhautatrophie 539
Korsakow-Psychose 1941, 1943, 2080
Kortikalis 351
Kortikalisauflösung 1625
Kortikoid-Kristallsuspension, Injektion, intraartikuläre 1672
Kortikosteroide s. auch Glukokortikoide
Kortikosteroidsynthese 190, 207
– fetale 263
Kortikosteroidsynthese-Defekt 222
Kortikotrope Achse, Funktionsdiagnostik 155
Kortikotropin-Releasing-Hormon, Sekretion, ektope 284ff
Kortisol, freies, im 24h-Urin 153
Kortisol-ACTH-Sekretion, Feedbackmechanismus 196
Kortisolbindungsglobulin 198
Kortisolmangel 203, 378f
Kortisolsekretion
– ektope 260
– Rhythmus, zirkadianer 198
Kortisolspiegel im Plasma 198
Kortisolstimulationstest 204
Kortisolsynthese 190
– Enzymdefekt 206
– mütterliche 263
Kortisolsynthesestörung 190, 206
Kortison 156
Kortison-Cyclophosphamid-Kombination 1323
Kost
– ballaststoffreiche 477
– eiweißfreie 1967
– kaliumarme 1404
– kohlenhydratreiche, Lipidstoffwechsel 324
– vollwertige, der Deutschen Gesellschaft für Ernährung 340
Kostaufbau
– nach akuter Gastroenteritis 2001
– nach akuter Pankreatitis 2007
– nach künstlicher Ernährung 2022
Kostmann-Syndrom 859
Kotininausscheidung im Urin 2029
Kotransporter, natriumabhängiger 667
Kotschmieren 593
Kovariable 2028
Koxarthrose s. Hüftgelenkarthrose
Koxitis s. Hüftgelenkarthritis
Kraft-Ausdauer-Training 1657, 1693, 1698
Kraftfahrzeugverkehr
– Benzol-Emission 2051
– Benzo(a)pyren-Emission 2054
– Blei-Emission 2055
– Formaldehyd-Emission 2052
Kraftlosigkeit 1622f
Kraftmessung 1614
– proximale 1640
Krafttraining 321
– isometrisches 1620
Krampfadern s. Varikose
Krampfanfall(-anfälle)
– bei chronischer Niereninsuffizienz 1414
– Dialyse-Dysäquilibrium-Syndrom 1415
– Eklampsie 1441
– Enzephalitis 1848
– erythropoetinbedingte 1410
– bei Hämodialyse 1422f
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– Malaria 1872
– Neurozystizerkose 1879
– Panarteriitis nodosa 70f
– postpartale 1441
– tuberöse Sklerose 1360
– zerebrale, Therapie 988
Krämpfe
– abdominelle 503, 509
– adrenerges Syndrom 2099
– Antihistaminikumvergiftung 2113
– Entzugssyndrom 2099
– generalisierte
– – Hypernatriämie 387
– – theophyllinbedingte 1486
– Hypokalzämie 404
– Hyponatriämie 381
– Tollwut 1849
Krampi 1946f
Kraniotabes 363
Krankengymnastik 27
– bei Psoriasisarthropathie 1660
– bei Schmerzen 1954f
Krankenhaushygiene 938, 1733, 1735
Krankheitsauswirkungen
– Gradierungsskala, numerische 1614
– Kofaktoren 1614
– rheumatische Erkrankung 1613
– soziales Umfeld 1614
Krankheitscluster 2068
Krankheitshäufigkeit 2027
Krankheitsmodell 1613
Krankheitsprozeß 1613
Krankheitsvariable 2027f
– Assoziation zu Umweltfaktoren 2028
Krankheitsverarbeitung 1272
Krankheitsverhalten, abnormes 1695
K-ras-Mutation 636, 1560
Krätze 1886
Kreatinin 1302
Kreatininbestimmung, 24h-Urin 1297
Kreatinin-Clearance 1302, 1403
– errechnete 1302
– Hämodialyse-Indikation 1417
– Niereninsuffizienz, chronische 1400
– ungenaue 1302
– verminderte 752
Kreatinin-Harnstoff-Clearance 1403
– kombinierte 1302, 1428
Kreatininkonzentration
– Serum 1302, 1403, 1996
– – Dialysepatient, mangelernährter 1405
– – Eklampsie, drohende 1442
– – erhöhte 752, 1873
– – Harnstein, obstruierender 1355
– – bei Hyperphosphatämie 416
– – Malariaanfall 1873
– – Nephritis, interstitielle, akute 1349
– – Nierenerkrankung, atheroembolische 1336
– – Niereninsuffizienz, akute 1391
– – Peritonitis 654
– – präpartal erhöhte 1444
– – Standardbikarbonat-Berechnung 420
– Urin 1332
Kreatinin-Körpergrößen-Index 1984
Kreatininsekretion, renal-tubuläre 1302
Kreatinkinase 1109
Kreatinphosphokinase 1640
Krebs s. auch Karzinom
Krebsdiät 2009
Krebserkrankung
– Ernährungseinfluß 2008
– strahleninduzierte 2040f
– – Risikokoeffizient, organabhängiger 2041
Krebserkrankungs-Cluster 2068
Krebserzeugende Substanz 2063
Krebs-Henseleit-Zyklus 743
Krebsnachsorge 998
Krebsprävention 2008, 2010
Krebsprophylaxe 2008
Krebsrisiko
– benzolbedingtes 2051
– zusätzliches 2063
Kreislauf
– enterohepatischer 662, 667
– kleiner s. Lungenkreislauf
– peripherer 5
– vertebrobasilärer, obliterativer Prozeß 49
Kreislaufdepression
– Kompensationsmechanismen 1084
– Schock, septischer 2160
– Volumensubstitution 2167
Kreislaufinstabilität, intradialytische 1419
Kreislaufkollaps, orthostatischer 6f
Kreislaufparameter 2169
Kreislaufregulationsstörung
– Arzneimittelüberdosierung 2145
– funktionelle 89
– hypotone 90
– orthostatische 428
– – hitzebedingte 2032
Kreislaufsystem 5
– Adaptation an höhere körperliche Belastung 1072
Kreislaufunterstützung
– biventrikuläre 1094
– medikamentöse 2168
– univentrikuläre 1094
Kreislauf-Unterstützungssystem, mechanisches 1082, 1089, 1094f
– – nach Myokardinfarkt 1117
Kreislaufversagen
– Cholera fulminans 499
– hyperdynames
– – Noradrenalin-Wirkung 2169
– – Schock, septischer 2160
– Salmonellengastroenteritis 495
Kreislaufzentralisation 1083f, 2157
– Myokardinfarkt, akuter 1112
Kreislaufzirkulation, hyperdyname 674
Krepitation 1854
Kretinismus 1976
Kreuzbandläsion 1671
Kreuzschmerzen
– morgendliche 1658f, 1661
– nächtliche 1652, 1654
– Psoriasisspondylarthropathie 1658f
– SAPHO-Syndrom 1666
Kreuzungsphänomene, retinale 1446
Krikothyreotomie 2147
Krim-Kongo-Fieber 1839, 1842
Krise
– aplastische 842f, 1866f
– hämolytische 842f
– hyperkalzämische 268f, 407ff
– hypertensive 1033, 1085
– – Amphetamin-bedingte 2092f
– – Differentialdiagnose 2166
– – – zur Migräne 1929
– – Kokain-bedingte 2090f
– – bei Phäochromozytomoperation 214
– hypothyreote 169
– infektiöse 844
– megaloblastäre 844

– ökologische, Bewältigungsverhalten 2061
– parathyreotoxische 408
– renale 1638
– thyreotoxische 178
– vasookklusive 844
Kristallarthropathie 1611f, 1624, 1679, 1685
– Charakteristika 1679
– Differentialdiagnose 1660, 1665, 1715
– – zur rheumatoiden Arthritis 1627
– Gelenkpunktat 1616f
– Röntgenuntersuchung 1617
Kristallbursitis 1685
Kristalle
– im Gelenkpunktat 1671
– Nachweis 1617
Kristallisationshemmende Substanzen im Urin 1353
Kristallurie 1297, 1299ff
– Prophylaxe bei Sulfonamidtherapie 1764
KRK s. Karzinom, kolorektales
Krokydolithfasern 1572
Kropf s. Struma
Krossektomie 101, 104ff
Krukenberg-Tumor 555
Kryoglobulinämie 12, 928f, 1324f, 1348, 1646, 1651
– essentielle 1317
– gemischte 695
– Glomerulonephritis 1304, 1317
– multiples Myelom 927
– Nierenbeteiligung 1324
Kryoglobuline 900, 1304, 1317, 1324
Kryotherapie bei Spondylitis ankylosans 1657
Kryptantigenfreilegung 1341
Kryptenabszeß 500, 619
Kryptenrarefizierung 485
Kryptokokkenantigen 1908
Kryptokokkeninfektion 1816
Kryptokokkenmeningitis 1844
– bei HIV-Infektion 1772, 1908
– Langzeitsuppression 1772
– Therapie 1772f, 1909
Kryptokokkenpneumonie 1534
Kryptokokkom 1908
Kryptokokkose 1791, 1815
– AIDS 1889
– Myokarditis 1194
– ösophagogastrale 506
– Therapie 1194, 1538
Kryptorchismus 224
– Korrektur 1001
– Leydig-Zell-Hypoplasie 235
– 5-α-Reduktase-Defekt 234
– Reifenstein-Syndrom 232
Kryptosporidien 1904
Kryptosporidiose 507
– AIDS 512, 1889, 1904
– Therapie 1758, 1904
KSHV(Kaposi-Sarkom-assoziiertes Virus) 1858
Kugel-Käfig-Prothese 1178
Kugelthrombus, linksatrialer 1128
Kugelzellanämie 842
Kühlerfrostschutzmittel 2123
Kultur 1744
Kulturboden 2045
Kumarine, Arzneimittelinteraktion 1798f
Kumarinnekrose 119, 974
Kunstherz, totales 1095
Kunstherzimplantation 1209
Kunststoffprothese
– Arterienrekonstruktion 33
– Herzklappe 1130
Kunststoffstent 453
Kupfer 764, 1976
Kupferausscheidung 764, 766
Kupferdrahtarterien, retinale 1446
Kupfergehalt
– des Körpers 764
– Trinkwasser 2043
Kupferhistidin 765
Kupferintoxikation 774
Kupferkonzentration, hepatische 766
Kupfermangel 765, 1976
Kupferresorption 764
Kupferstoffwechsel 764
– bei primär biliärer Zirrhose 767
Kupferstoffwechselstörung, X-Chromosom-gebundene 765
Kupfertransportdefekt 764
Kupferzufuhr 2006
Kupffer-Sternzellen 659, 945
– Eisenspeicherung 763
– Hyperplasie 727
Kuppelzeichen 100f
Kupulolithiasis 1938
Kurzdarmsyndrom 568, 617, 2002
– Ernährung 576
– – künstliche 2021
– Ernährungstherapie 2002f
– Hyperoxalurie 1354f
– Komplikation 617
– Magnesiumverlust 397
– Therapie 576
Kurzschlußverbindung, atriofaszikuläre, rechtskardiale 1239
Kurzzeitdiät 335
Kurzzeitgedächtnisstörung
– Alkoholismus 1941, 1943
– Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit 2060f
Kurzzeitlysetherapie bei akuter Mesenterialischämie 613
Kuß-Krankheit s. Mononucleosis infectiosa
Kussmaul-Atmung 291, 425, 1404, 2164
Kussmaul-Maier-Krankheit s. Polyarteriitis nodosa
Kussmaul-Zeichen 1111, 1200
Kwashiorkor 1967, 2014
Kyasanur-Forest-Krankheit 1839
Kyphose
– respiratorische Insuffizienz 1601
– thorakale, Umstellungsosteomie 1657

L

Labeling index 928f
Labetalol, Schwangerschaft 1444
Labioskrotalfalten 234
Labyrinthausfall 1938
Lacklippen 675, 737
Lackzunge 675
Lactitol 448, 745f
– spontane bakterielle Peritonitis 754
Lactobacillus 502
Lactulose 448, 593, 745, 2003
– Enzephalopathie, hepatische 2006
– H_2-Atemtest 459
– Peritonitis, bakterielle, spontane 754
– unerwünschte Wirkung 746
LADA (latent autoimmune diabetes in adults) 302f
Lagerung, intermittierende 2153
Lagerungsdrainage
– Bronchiektasen 1504f
– Lungenabszeß 1543
– Mukoviszidose 1500
Lagerungsprobe nach Ratschow 17
Lagerungsschwindel, paroxysmaler, benigner 1938
Lagetraining 1938
Lähmung
– Botulismus 503
– distal beginnende, aufsteigende 1947
– hyperkaliämische 394
– hypokaliämische 389, 391
– Kohlenmonoxidvergiftung 2126
– Porphyrie, akute, intermittierende 348
– postparoxysmale 1920f
Lakritzabusus, Hypokaliämie 390
β-Laktam-Antibiotika 941
β-Laktam/β-Laktamaseinhibitor bei nosokomialer Pneumonie 1532
Laktasemangel 575f
– Diarrhoe 568
– Enteropathie, gluteninduzierte 2013
– Ernährungstherapie 2002
– H_2-Atemtest 459
– Osteoporose 354f
– partieller 2002
– Postgastrektomiesyndrom 2001
– sekundärer 576, 2001
– bei Sprue 579
Laktasepräparat 575
Laktat, erhöhtes 422ff, 426
Laktatazidose 393, 425f
– Herzinsuffizienz, chronische 1078
– Metformin-bedingte 300f
– Unterkühlung 2034f
Laktatdehydrogenase 861, 1640
– Anämie, perniziöse 848
– Burkitt-Lymphom 916
– hepatobiliäre Erkrankung 677
– Ikterus 787
– Keimzelltumor, maligner, des Mannes 1002
– malignes Melanom, metastasiertes 1016f
– Mantelzell-Lymphom 909
– Mononucleosis infectiosa 1836
– Myokardinfarkt, akuter 1111
– Toxoplasmose, pulmonale 1898
– T-Zell-Lymphom, adultes 916
Laktoferrine 834
Laktose, H_2-Atemtest 459
Laktose-Intoleranz 573, 656, 2011
– Differentialdiagnose 476
Laktosetoleranztest 354f, 574
Laktotrope Achse, Funktionsdiagnostik 155
Laktulose s. Lactulose
Lambda-AL-Amyloidose 1329
Lambda-L-Ketten 1329
Lambert-Eaton-Syndrom
– Ateminsuffizienz 1601
– paraneoplastisches, Bronchialkarzinom 1561
Lambl-Exkreszenzen 1261
Lambliasis 506f, 1773
Lamblien s. Giardia lamblia
Lamina
– muscularis mucosae, baumförmig verzweigte 609
– propria, Makrophagen, PAS-positive 503f
Lamina-propria-Lymphozyten 477, 480, 483, 561
L-Aminosäuren, Ernährung, künstliche 2020
Lamivudin 702, 1892f
Lampenölvergiftung 2116
Landboden 2045
Landouzy-Sepsis 1547
Landry-Guillain-Barré-Syndrom 1946
Landry-Paralyse 1946
Langerhans-Histiozytose X s. Histiozytose X
Langerhans-Inseln, Transplantation 297
Langerhans-Zellen 945, 1514
Langhans-Riesenzellen 1544f
Langzeit-Antiepileptika-Einnahme, Osteomalazie 354f
Langzeit-Antikoagulation 1258
Langzeitblutdruckmessung, ambulante 1450
Langzeit-EKG 1043f
– Analyse, computerisierte 1043f
– Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1221
– nach Myokardinfarkt 1117
– ST-Strecken-Analyse 1107
Langzeit-Heparinisierung, Schwangerschaft 1280f
Langzeit-L-Thyroxin-Therapie, Knochenmassenverlust 354f
Langzeitmanometrie, ösophageale 461
Langzeit-pH-Metrie 520
– Asthma bronchiale 520
– ösophageale 464
– Reflux, gastroösophagealer 521
Langzeit-Sauerstofftherapie 2144f
Lansoprazol 549
– bei Refluxösophagitis 522
LAP (Leuzinaminopeptidase) 677, 787
Laparoskopie 455
– Aszites 749
– bei der Frau bei Sterilität 255
– Komplikation 682
– Kontraindikation 682
– Lebererkrankung 682
Laparotomie, diagnostische 777, 934
LaPlace-Gesetz 1125
L-Arginin 24f
L-Argininhydrochlorid 429
L-Arginin-Test 155
Lärm 2035ff
– Immissionsrichtwerte 2036f
– physiologische Reaktion 2036f
Lärmempfindlichkeit, Migräne 1928f
Lärmschädigung, chronische 2036
Lärmschwerhörigkeit 2035f
– berufsbedingte 2035
– Dosis-Wirkungs-Beziehung 2036
Lärmverarbeitung 2036f
Lärmwirkungen, extraaurale 2036
Laron-Zwerg 157
Larva migrans visceralis s. Toxokariasis
Laryngoskopie bei Lymphom 486
Laryngospasmus 421
– Beinaheertrinken 2155
– Hypokalzämie 404
Laryngotracheitis, viral bedingte 1519
Larynxödem, Schock, anaphylaktischer 2158
LAS (Lymphadenopathiesyndrom) 1895
Lasègue-Zeichen 1689
– Auslösung 1696
– gekreuztes 1690, 1696
Laserangioplastie 1121
Laser-Doppler-Fluxmetrie 10
Laserkoagulation
– bei diabetischer Retinopathie 304
– Magenfrühkarzinom 557
– Magenkarzinom, inoperables 558
– panretinale 304
Laserrevaskularisation, transmyokardiale 1093, 1120
Lasertherapie
– Angiomatosis, retinae 1366f
– endobronchiale 1570
– endoskopische, bei Magenmembran 532
Lassa fever s. Lassafieber
Lassafieber 1839, 1841f
– Meldepflicht 1841
– Therapie 1769, 1839, 1841
Lassafieber-Virus 1841
Late afterdepolarization 1228
Late asthmatic reaction 1477
Late onset AGS 207
Latent autoimmune diabetes in adults 302f
Lateralsklerose, amyotrophe 1601, 1640
Latex 1479
Latex-Agglutinations-Verfahren 1744f, 1747
Latex-Schnelltest 1866f
Laufbandergometrie 17, 1041
Laufbandtraining 25
Laugenaufnahme, orale 2127
Laugenverätzung, ösophageale 522
Laugenvergiftung 2127
– suizidale 2127
Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom 338f
Laurén-Klassifikation, Magenkarzinom 555
Läuse, Rickettsienübertragung 1825
Lavage, bronchoalveoläre 940f, 1482, 1507
– – Alveolarproteinose 1509
– – Asbestose 1515
– – Erregerdiagnostik 1530
– – HistiozytoseX 1514
– – bei Immunsuppression 942
– – Lungenfibrose, idiopathische 1509
– – Pneumie, bei Immuninkompetenz 1535
– – Sarkoidose 1512
Lavageflüssigkeit, bronchoalveoläre
– – nach Ozonexposition 2048f
– – nach Stickstoffdioxidexposition 2047
– – Zytologie 1507
Lävokardiographie
– Aortenklappenstenose 1134
– Mitralklappeninsuffizienz 1140
Laxantien 449, 593, 2003
– bei Analgetikatherapie 1953
– salinische 446
– bei Vergiftung 2105
Laxantienabusus 600

– ökologische, Bewältigungsverhalten 2061
– parathyreotoxische 408
– renale 1638
– thyreotoxische 178
– vasookklusive 844
Kristallarthropathie 1611f, 1624, 1679, 1685
– Charakteristika 1679
– Differentialdiagnose 1660, 1665, 1715
– – zur rheumatoiden Arthritis 1627
– Gelenkpunktat 1616f
– Röntgenuntersuchung 1617
Kristallbursitis 1685
Kristalle
– im Gelenkpunktat 1671
– Nachweis 1617
Kristallisationshemmende Substanzen im Urin 1353
Kristallurie 1297, 1299ff
– Prophylaxe bei Sulfonamidtherapie 1764
KRK s. Karzinom, kolorektales
Krokydolithfasern 1572
Kropf s. Struma
Krossektomie 101, 104ff
Krukenberg-Tumor 555
Kryoglobulinämie 12, 928f, 1324f, 1348, 1646, 1651
– essentielle 1317
– gemischte 695
– Glomerulonephritis 1304, 1317
– multiples Myelom 927
– Nierenbeteiligung 1324
Kryoglobuline 900, 1304, 1317, 1324
Kryotherapie bei Spondylitis ankylosans 1657
Kryptantigenfreilegung 1341
Kryptenabszeß 500, 619
Kryptenrarefizierung 485
Kryptokokkenantigen 1908
Kryptokokkeninfektion 1816
Kryptokokkenmeningitis 1844
– bei HIV-Infektion 1772, 1908
– Langzeitsuppression 1772
– Therapie 1772f, 1909
Kryptokokkenpneumonie 1534
Kryptokokkom 1908
Kryptokokkose 1791, 1815
– AIDS 1889
– Myokarditis 1194
– ösophagogastrale 506
– Therapie 1194, 1538
Kryptorchismus 224
– Korrektur 1001
– Leydig-Zell-Hypoplasie 235
– 5-α-Reduktase-Defekt 234
– Reifenstein-Syndrom 232
Kryptosporidien 1904
Kryptosporidiose 507
– AIDS 512, 1889, 1904
– Therapie 1758, 1904
KSHV(Kaposi-Sarkom-assoziiertes Virus) 1858
Kugel-Käfig-Prothese 1178
Kugelthrombus, linksatrialer 1128
Kugelzellanämie 842
Kühlerfrostschutzmittel 2123
Kultur 1744
Kulturboden 2045
Kumarine, Arzneimittelinteraktion 1798f
Kumarinnekrose 119, 974
Kunstherz, totales 1095
Kunstherzimplantation 1209
Kunststoffprothese
– Arterienrekonstruktion 33
– Herzklappe 1130
Kunststoffstent 453
Kupfer 764, 1976
Kupferausscheidung 764, 766
Kupferdrahtarterien, retinale 1446
Kupfergehalt
– des Körpers 764
– Trinkwasser 2043
Kupferhistidin 765
Kupferintoxikation 774
Kupferkonzentration, hepatische 766
Kupfermangel 765, 1976
Kupferresorption 764
Kupferstoffwechsel 764
– bei primär biliärer Zirrhose 767
Kupferstoffwechselstörung, X-Chromosom-gebundene 765
Kupfertransportdefekt 764
Kupferzufuhr 2006
Kupffer-Sternzellen 659, 945
– Eisenspeicherung 763
– Hyperplasie 727
Kuppelzeichen 100f
Kupulolithiasis 1938
Kurzdarmsyndrom 568, 617, 2002
– Ernährung 576
– – künstliche 2021
– Ernährungstherapie 2002f
– Hyperoxalurie 1354f
– Komplikation 617
– Magnesiumverlust 397
– Therapie 576
Kurzschlußverbindung, atriofaszikuläre, rechtskardiale 1239
Kurzzeitdiät 335
Kurzzeitgedächtnisstörung
– Alkoholismus 1941, 1943
– Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit 2060f
Kurzzeitlysetherapie bei akuter Mesenterialischämie 613
Kuß-Krankheit s. Mononucleosis infectiosa
Kussmaul-Atmung 291, 425, 1404, 2164
Kussmaul-Maier-Krankheit s. Polyarteriitis nodosa
Kussmaul-Zeichen 1111, 1200
Kwashiorkor 1967, 2014
Kyasanur-Forest-Krankheit 1839
Kyphose
– respiratorische Insuffizienz 1601
– thorakale, Umstellungsosteomie 1657

L

Labeling index 928f
Labetalol, Schwangerschaft 1444
Labioskrotalfalten 234
Labyrinthausfall 1938
Lacklippen 675, 737
Lackzunge 675
Lactitol 448, 745f
– spontane bakterielle Peritonitis 754
Lactobacillus 502
Lactulose 448, 593, 745, 2003
– Enzephalopathie, hepatische 2006
– H_2-Atemtest 459
– Peritonitis, bakterielle, spontane 754
– unerwünschte Wirkung 746
LADA (latent autoimmune diabetes in adults) 302f
Lagerung, intermittierende 2153
Lagerungsdrainage
– Bronchiektasen 1504f
– Lungenabszeß 1543
– Mukoviszidose 1500
Lagerungsprobe nach Ratschow 17
Lagerungsschwindel, paroxysmaler, benigner 1938
Lagetraining 1938
Lähmung
– Botulismus 503
– distal beginnende, aufsteigende 1947
– hyperkaliämische 394
– hypokaliämische 389, 391
– Kohlenmonoxidvergiftung 2126
– Porphyrie, akute, intermittierende 348
– postparoxysmale 1920f
Lakritzabusus, Hypokaliämie 390
β-Laktam-Antibiotika 941
β-Laktam/β-Laktamaseinhibitor bei nosokomialer Pneumonie 1532
Laktasemangel 575f
– Diarrhoe 568
– Enteropathie, gluteninduzierte 2013
– Ernährungstherapie 2002
– H_2-Atemtest 459
– Osteoporose 354f
– partieller 2002
– Postgastrektomiesyndrom 2001
– sekundärer 576, 2001
– bei Sprue 579
Laktasepräparat 575
Laktat, erhöhtes 422ff, 426
Laktatazidose 393, 425f
– Herzinsuffizienz, chronische 1078
– Metformin-bedingte 300f
– Unterkühlung 2034f
Laktatdehydrogenase 861, 1640
– Anämie, perniziöse 848
– Burkitt-Lymphom 916
– hepatobiliäre Erkrankung 677
– Ikterus 787
– Keimzelltumor, maligner, des Mannes 1002
– malignes Melanom, metastasiertes 1016f
– Mantelzell-Lymphom 909
– Mononucleosis infectiosa 1836
– Myokardinfarkt, akuter 1111
– Toxoplasmose, pulmonale 1898
– T-Zell-Lymphom, adultes 916
Laktoferrine 834
Laktose, H_2-Atemtest 459
Laktose-Intoleranz 573, 656, 2011
– Differentialdiagnose 476
Laktosetoleranztest 354f, 574
Laktotrope Achse, Funktionsdiagnostik 155
Laktulose s. Lactulose
Lambda-AL-Amyloidose 1329
Lambda-L-Ketten 1329
Lambert-Eaton-Syndrom
– Ateminsuffizienz 1601
– paraneoplastisches, Bronchialkarzinom 1561
Lambl-Exkreszenzen 1261
Lambliasis 506f, 1773
Lamblien s. Giardia lamblia
Lamina
– muscularis mucosae, baumförmig verzweigte 609
– propria, Makrophagen, PAS-positive 503f
Lamina-propria-Lymphozyten 477, 480, 483, 561
L-Aminosäuren, Ernährung, künstliche 2020
Lamivudin 702, 1892f
Lampenölvergiftung 2116
Landboden 2045
Landouzy-Sepsis 1547
Landry-Guillain-Barré-Syndrom 1946
Landry-Paralyse 1946
Langerhans-Histiozytose X s. Histiozytose X
Langerhans-Inseln, Transplantation 297
Langerhans-Zellen 945, 1514
Langhans-Riesenzellen 1544f
Langzeit-Antiepileptika-Einnahme, Osteomalazie 354f
Langzeit-Antikoagulation 1258
Langzeitblutdruckmessung, ambulante 1450
Langzeit-EKG 1043f
– Analyse, computerisierte 1043f
– Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1221
– nach Myokardinfarkt 1117
– ST-Strecken-Analyse 1107
Langzeit-Heparinisierung, Schwangerschaft 1280f
Langzeit-L-Thyroxin-Therapie, Knochenmassenverlust 354f
Langzeitmanometrie, ösophageale 461
Langzeit-pH-Metrie 520
– Asthma bronchiale 520
– ösophageale 464
– Reflux, gastroösophagealer 521
Langzeit-Sauerstofftherapie 2144f
Lansoprazol 549
– bei Refluxösophagitis 522
LAP (Leuzinaminopeptidase) 677, 787
Laparoskopie 455
– Aszites 749
– bei der Frau bei Sterilität 255
– Komplikation 682
– Kontraindikation 682
– Lebererkrankung 682
Laparotomie, diagnostische 777, 934
LaPlace-Gesetz 1125
L-Arginin 24f
L-Argininhydrochlorid 429
L-Arginin-Test 155
Lärm 2035ff
– Immissionsrichtwerte 2036f
– physiologische Reaktion 2036f
Lärmempfindlichkeit, Migräne 1928f
Lärmschädigung, chronische 2036
Lärmschwerhörigkeit 2035f
– berufsbedingte 2035
– Dosis-Wirkungs-Beziehung 2036
Lärmverarbeitung 2036f
Lärmwirkungen, extraaurale 2036
Laron-Zwerg 157
Larva migrans visceralis s. Toxokariasis
Laryngoskopie bei Lymphom 486
Laryngospasmus 421
– Beinaheertrinken 2155
– Hypokalzämie 404
Laryngotracheitis, viral bedingte 1519
Larynxödem, Schock, anaphylaktischer 2158
LAS (Lymphadenopathiesyndrom) 1895
Lasègue-Zeichen 1689
– Auslösung 1696
– gekreuztes 1690, 1696
Laserangioplastie 1121
Laser-Doppler-Fluxmetrie 10
Laserkoagulation
– bei diabetischer Retinopathie 304
– Magenfrühkarzinom 557
– Magenkarzinom, inoperables 558
– panretinale 304
Laserrevaskularisation, transmyokardiale 1093, 1120
Lasertherapie
– Angiomatosis, retinae 1366f
– endobronchiale 1570
– endoskopische, bei Magenmembran 532
Lassa fever s. Lassafieber
Lassafieber 1839, 1841f
– Meldepflicht 1841
– Therapie 1769, 1839, 1841
Lassafieber-Virus 1841
Late afterdepolarization 1228
Late asthmatic reaction 1477
Late onset AGS 207
Latent autoimmune diabetes in adults 302f
Lateralsklerose, amyotrophe 1601, 1640
Latex 1479
Latex-Agglutinations-Verfahren 1744f, 1747
Latex-Schnelltest 1866f
Laufbandergometrie 17, 1041
Laufbandtraining 25
Laugenaufnahme, orale 2127
Laugenverätzung, ösophageale 522
Laugenvergiftung 2127
– suizidale 2127
Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom 338f
Laurén-Klassifikation, Magenkarzinom 555
Läuse, Rickettsienübertragung 1825
Lavage, bronchoalveoläre 940f, 1482, 1507
– – Alveolarproteinose 1509
– – Asbestose 1515
– – Erregerdiagnostik 1530
– – HistiozytoseX 1514
– – bei Immunsuppression 942
– – Lungenfibrose, idiopathische 1509
– – Pneumie, bei Immuninkompetenz 1535
– – Sarkoidose 1512
Lavageflüssigkeit, bronchoalveoläre
– – nach Ozonexposition 2048f
– – nach Stickstoffdioxidexposition 2047
– – Zytologie 1507
Lävokardiographie
– Aortenklappenstenose 1134
– Mitralklappeninsuffizienz 1140
Laxantien 449, 593, 2003
– bei Analgetikatherapie 1953
– salinische 446
– bei Vergiftung 2105
Laxantienabusus 600

– Alkalose 427f
– Anorexia nervosa 2016
– Bulimia nervosa 2017
– Hypokaliämie 390
– Laborbefund 428
– Vitamin-D-Resorptionsstörung 403
Laxantienkolon 600, 619
Laxative colon s. Laxantienkolon
LCAT s. Lezithin-Cholesterin-Acyltransferase
LCDD s. Light-chain-deposition disease
LDH (s. auch Laktatdehydrogenase) 677, 1836
LDH-Isoenzym 1 848
L-D-Hydroxiphenylserin 217
LDL 323f, 1969
– erhöhte 326
– – Diabetes mellitus 329
– – bei Hypertriglyzeridämie 328
– – Niereninsuffizienz, chronische 1408
– Glykolysierung 329
– Modifikation bei Diabetes mellitus 329
– Oxidierung 329
– triglyzeridreiche 329
LDL-Antikörper vom Schaf 1431
LDL-Apo-B, erhöhtes 326
LDL-Cholesterin 324, 1269, 1971, 1988
– atherogenes Risiko 1098
– Atheroskleroseentstehung 8f
– Berechnung, semiquantitative 322
– Lipidapherese 1430
– oxidiertes 1096f
LDL-Cholesterin-Abbau, verminderter 325, 329f
LDL-Cholesterin-Elimination, extrakorporale 326
LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient 1269
LDL-Cholesterin-Spiegel 317f, 1119
– Antihypertensivaeinfluß 320
– erhöhter 1430
– Nahrungscholesterin-Einfluß 1990
– Senkung, medikamentöse 327
– Therapieziel 322, 329
LDL-Heparin-Fibrinogen-Komplex 1432
LDL-Partikel-Zusammensetzung 317
LDL-Plasmapherese 1093
LDL-Präzipitation, extrakorporale, heparininduzierte 1432
LDL-Rezeptor 329, 1969, 1990
– fehlender 325
LDL-Rezeptor-Defekt 325f
LDL-Rezeptor-Studien, genetische 326
LDL-Überproduktion 325
L-Dopa 1939
L-DOPS (L-D-Hydroxiphenylserin) 217
Lebendimpfstoff 1725
– Kontraindikation 1726
Lebenserwartung 929
– erhöhte 331
Lebensmittel (s. auch Nahrungsmittel) 1962ff
– Bewertung, ernährungsphysiologische 1978f
– biologisch-dynamische 1963
– chemische Rückstände 1963
– diätetische 1963
– fermentierte 1962
– Fertigprodukte, industriell hergestellte 1963
– Fremdstoffe 1963
– Genmaterialaufnahme 1963
– glutenhaltige 2013
– kaliumreiche 1404, 1998
– kalziumreiche 1995
– Mikroorganismen, pathogene 1963, 2011
– oxalsäurereiche 1995
– pflanzlicher Herkunft 1978f
– – – Adipositas-Rezidivprophylaxe 1988
– – – antioxidative Inhaltsstoffe 1991
– – – Ballaststoffe 1972
– – – Eiweißgehalt 1966
– – – Kohlenhydrate 1967
– purinarme 1993
– purinreiche 1993
– Unverträglichkeitsreaktion 2011
– Verfügbarkeit der Inhaltsstoffe 1963
– Vitamingehalt 1973f
– Zusatzstoffe 1963
Lebensmittelallergen 481, 2012f
Lebensmittelallergenkombination 2012
Lebensmittelallergie 584f, 2011ff
– Differentialdiagnose 1499
– – zur Lebensmittelintoleranz 2011
– Ernährungstherapie 2012
– zeitweise 2013
Lebensmittelgesetz 1963
Lebensmittelhygiene 2011
Lebensmittelinfektion 2011
Lebensmittelintoleranz 2011
– bei AIDS 2010
– chronisch entzündliche Darmkrankheit 2002
– Colon irritabile 2004f
– Vorzugsalter 2013
Lebensmittelprotokoll 1985
Lebensmittelüberwachung 502
Lebensmittelvergiftung 502, 2011
– Toxin, bakterielles 502
Lebensstil, Risikofaktoren, kardiovaskuläre 1269
Lebensstiländerung bei metabolischem Syndrom 319
Leber 659ff
– Aminosäurenstoffwechsel 1966
– Anatomie, funktionelle 659
– Begleitreaktion bei systemischer bakterieller Infektion 732
– Beteiligung bei systemischer Erkrankung 757
– Biotransformationsleistung, Quantifizierung 736
– Blutversorgung 659
– Brückennekrosen 805
– Duplexsonographie 451, 745
– Entgiftungsleistung 677
– exkretorisches System 660
– Gallengangdrainage 659
– Graft-versus-host-Reaktion 951
– harte, höckerige 737
– Hyperplasie, nodale, fokale s. Hyperplasie, nodale, fokale, der Leber
– Kapazität, mikrosomale, metabolische 678
– kleine, höckrige 786
– kleine derbe 713
– künstliche 782
– Parasitose 726ff
– Syntheseleistung 736
– Synthesestörungen 736
– vergrößerte 684
Leberabszeß 780
– Amöbiasis s. Amöben-Leberabszeß
– bakterieller 731
– Differentialdiagnose 762
– Echinokokkuszysteninfektion, sekundäre 728
Leberadenom 776, 778
– hormoninduziertes 718
Leberamyloidose 725
Leberangiographie 681
Leberangiosarkom 778
– steroidinduziertes 718
Leberarteriographie 681
Leberausfall 715
– Knollenblätterpilzvergiftung 2125
Leberausfallskoma 743
Leberazinus 659
Leberbiopsat, Mykobakteriennachweis 1906
Leberbiopsie 671
– α_1-Antitrypsin-Ablagerungen 768
– Budd-Chiari-Syndrom 771
– Hämochromatose, idiopathische 763
– bei Ikterus 788
– laparoskopische 738
– leuchtend rote Fluoreszenz 347
– transjuguläre 682, 738, 774
– Zirrhose, primär biliäre 757
Leberblindpunktion 682, 788
Leberdegeneration, fettige 722, 724
Leberdruckschmerz, punktförmiger 726f
Leberdurchblutung 671
Leberegel 730
– Therapie 1774f
Leberenzyme
– Alkoholkonsum 712
– Erhöhung, Itraconazol-bedingte 1772f
– Malariaanfall 1873
Lebererkrankung 659ff
– alkoholbedingte 711, 715
– – Differentialdiagnose 738
– Anämie 836f
– Anamnese 675
– angeborene 761ff
– – Differentialdiagnose 789
– – Lebertransplantation 783
– Autoantikörper 708
– autoimmune 678
– – Differentialdiagnose 707
– bakterielle 731, 733
– Blutgerinnungsstörung 117
– cholestatische 412, 663, 668
– chronisch progrediente, Lebertransplantation 782
– chronische 675ff
– – Eiweißbedarf 2006
– – Ernährungstherapie 2006
– – Hautveränderungen 675
– – Hypertension, portale 671
– – Hypogonadismus 238
– – Komplikation 2005
– – Nekrose, renal-tubuläre, akute 752
– – Pneumonieletalität 1523
– – Schleimhautveränderungen 675
– Computertomographie 680
– Diagnostik 675f
– – bildgebende, nichtinvasive 680
– Differentialdiagnose 2162
– Doppler-Sonographie 679
– Duplexsonographie 679
– Enzymdiagnostik 676
– Ernährung 2005f
– – künstliche 2021
– hepatozelluläre, cholestatische 663
– Laboruntersuchungen 676
– Laparoskopie 682
– Leitsymptome 660, 662
– Lipidstoffwechselstörung 330
– Magnetresonanztomographie 680
– Medikamentenanamnese 716
– medikamentös induzierte 715f
– Osteoporose 354
– toxische 710ff
– Untersuchung 678, 682
Leberfibrose 676, 734, 699
– arzneimittelbedingte 719
– Hämochromatose, idiopathische 763
– perisinusoidale 736
– progrediente, bei autosomal rezessiver Zystennierenerkrankung 1371
– Schistosomiasis 728
– Serumtransaminasen 677
Leberfunktion 659
– nach TIPS-Anlage 743
Leberfunktionsdiagnostik, quantitative 678
Leberfunktionsparameter 676
– Ursodeoxycholsäure-Einfluß 758
Leberfunktionsszintigraphie 682
Leberfunktionsüberbrückung, passagere 782
Lebergift 721f
Leberglykogen 1968
Lebergrößenbestimmung 676
Leberhämangioendotheliom 776, 778
Leberhämangiom 776f
Leberhämatom 762
Leberhautzeichen 713, 735
Leberhilusinfiltration 558
Leberinfarkt
– arzneimittelbedingter 719
– Panarteriitis nodosa 70f
Leberinfiltration, entzündliche 735
Leberinsuffizienz 385
– akute s. Leberversagen, akutes
– Eiweißzufuhr 2005
– Hyponatriämie 385
– Niereninsuffizienz, funktionelle s. Hepatorenales Syndrom
– Osteomalazie 364
Leberknotengröße 734
Leberkoma s. Koma, hepatisches
Leberkrankheit s. Lebererkrankung
Leberläppchen 659
Leberlappen 659
Leberläsion, fokale, Magnetresonanztomographie 680
Lebermetastasen 760, 778
– Behandlung 780
– Embolisation 645, 647, 652f
– Plattenepithelkarzinom, ösophageales 527
– Primärtumor 778f, 1023f
Leber-Mikrosomen-Antikörper 708
Lebernekrosen 734f
– fleckförmige 699
– konfluierende 699
– Leberversagen, akutes 773
– Leberzirrhoseform 734
Leber-Nieren-Versagen, kombiniertes 752, 1397
Leberoberfläche 676
Leberparenchymdegeneration, zystische 762
Leberparenchympigmentierung, braunschwarze 666
Leberparenchymregeneration, abnorme 735f
Leberparenchymzellenatrophie, periportale 727
Leberperfusionsstörung, schockbedingte 2157
Leberperfusionsszintigraphie 682
Leberpforte 679f
Leberpuls, systolischer 1147, 1162
Leberregeneration 659, 774
Leberregeneratknoten 673, 699
Leberresektion 659
Leberruptur 681
– HELLP-Syndrom 1442
Leberschädigung
– alkoholbedingte 676, 2079
– arzneimittelbedingte 718f
– chronische
– – arzneimittelbedingte 718
– – Differentialdiagnose 789
– durch halogenierte Kohlenwasserstoffe 721f
– ischämische 719
– Malaria tropica 727
– mykotoxinbedingte 720f
– pentachlorphenolbedingte 2052f
– Porphyrie, hepatische, chronische 347
– schockbedingte 2157
– toxische 738
– vaskuläre 719
Lebersegmente 659
Lebersektoren 659
Lebersonographie 678f, 737, 776
– Mukoviszidose 1498
– Tumornachweis 779
Leberstauung 664
Lebersternchen 675
Lebersyntheseleistung
– Diagnostik 677
– Ikterus 787
Lebersynthesestörung 943
Lebertransplantat
– CMV-Hepatitis 698
– HBV-Reinfektion 692
– Hepatitisviren-Reinfektion 782
– Konservierung 783
Lebertransplantation 687, 781ff
– Abstoßungsreaktion 784
– – CMV-assoziierte 1789
– bei akutem Leberversagen 775, 782
– bei alkoholischer Leberschädigung 711, 715, 783
– bei α_1-Antitrypsin-Mangel 783
– Aszites, therapierefraktärer 751
– Budd-Chiari-Syndrom 771
– Caroli-Syndrom 762
– Cholangitis, primär sklerosierende 783, 806
– bei cholestatischer Lebererkrankung 671
– Crigler-Najjar-Syndrom 665, 783
– hepatische Enzephalopathie 745
– hepatorenales Syndrom 751, 1399
– Hämochromatose idiopathische 764
– Indikation 754, 781
– Infektion 785, 1790
– – Risikofaktoren 1788
– Karzinom, hepatozelluläres 778, 783
– Kontraindikation 775, 781
– Langzeittherapie 784
– Lebererkrankung, angeborener 783

– Lebertumor, maligner 780
– Leberzirrhose 669, 715, 734
– – kongenitale 762
– Nachsorge 783
– bei Niemann-Pick-Krankheit 333
– orthotope 783
– Ösophagusvarizenblutung, rezidivierende 742
– Pilzinfektion, posttransplantäre 1790f
– Prognosestellung 678
– Therapie, immunsuppressive 783
– Transthyretin-Typ-Amyloidose 725
– Wilson-Krankheit 767, 783
– Zirrhose, primär biliäre 755, 758, 783
Lebertumor 676
– arzneimittelbedingter 718
– benigner 776ff
– maligner 778ff
– – Chemoembolisation 780
– – Chemotherapie 780
– – paraneoplastisches Syndrom 779
– mesenchymaler 778, 780
Lebervenendarstellung 458, 771
Lebervenenflußmuster 740
Lebervenenthrombose
– arzneimittelbedingte 719
– Polycythaemia vera rubra 891
Lebervenenverschluß 771
Lebervenenverschlußdruck 674
Lebervenenverschlußkrankheit s. Budd-Chiari-Syndrom
Leberverfettung (s. auch Fettleber) 712, 722f
– alkoholbedingte 711
– arzneimittelbedingte 718
– feintropfige 722, 724
– großtropfige 722f
– medikamentös bedingte 723
Lebervergrößerung s. auch Hepatomegalie
– Adipositas 337
– Amöben-Leberabszeß 1875
Leberversagen
– akutes 675, 772ff
– – Antibiose, prophylaktische 774
– – Begleitpankreatitis 773
– – Differentialdiagnose 774
– – Hepatitis, fulminante 684
– – Hepatitis E 697
– – Immunsystems 773
– – intoxikationsbedingtes 772, 774
– – Knollenblätterpilzvergiftung 720
– – Lebertransplantation 782
– – metabolisch bedingtes 773
– – Paracetamol-bedingtes 715
– – Prognose 775
– – Reye-Syndrom 724f
– – Therapie 774
– – toxisch bedingtes 773
– – vaskulär bedingtes 773
– – Virushepatitis-bedingtes 772
– – Wilson-Krankheit 766
– fulminantes s. Leberversagen, akutes
– Gelbfieber 1840
Leberzelladenom 776, 778
– hormoninduziertes 718
Leberzelldegeneration, Paracetamol-bedingte 2131
Leberzelle, virusinfizierte, Interferon-α-Wirkung 701
Leberzellkarzinom s. Karzinom, hepatozelluläres
Leberzellnekrosen
– akute 716
– Enzymmarker 676
– Fettleberhepatitis, alkoholische 713
– medikamentös bedingte 715ff
– Paracetamol-bedingte 717
– Tetrachlorkohlenstoff-bedingte 721
– zentrilobuläre 721
Leberzellschädigung
– Fibroseentstehung 736
– Labordiagnostik 676
– Zirrhoseentstehung 735
Leberzellverfettung 712
– alkoholbedingte 712
Leberzerfallskoma s. Leberversagen, akutes
Leberzirrhose (s. auch Zirrhose) 330, 669, 696, 734ff
– alkoholische 714, 786
– – Lebertransplantation 783
– – Prognose 711
– α_1-Antitrypsin-Mangel 768
– arzneimittelbedingte 719
– Aszites (s. auch Aszites) 654
– atrophische 734
– Biotransformationsstörung 735
– Dekompensation 735, 751, 779
– Diagnostik 735, 738
– Differentialdiagnose 714, 738, 1499
– endokrine Störungen 735f
– Ernährung 738f
– Ernährungstherapie 746, 2005
– Fettstoffwechsel 736
– floride 734
– frühkindliche 2043
– Gallensäurenstoffwechsel 736
– Gerinnungsstörung 736
– Hämochromatose, idiopathische 763
– Hepatitis, chronische 684, 699
– Hepatitis B, chronische 690, 703
– Hepatitis C, chronische 704
– Hypercholesterinämie 759
– Hypertension, portale 671, 673
– hypertrophische 734
– Hypogonadismus 238
– Hypokaliämie 390
– Hyponatriämie 381
– beim Kind 768
– kongenitale 762
– Laboruntersuchungen 737
– Laparoskopie mit Biopsie 738
– Letalität, stadiumsabhängige 738
– makronoduläre 734
– metabolische Störungen 735f
– mikronoduläre 734
– Mortalität 734
– Mukoviszidose 1495
– neurologische Störungen 737
– Osteoporose 354
– pathologische Anatomie 734
– Pathophysiologie 735f
– Peritonitis 654
– Porphyrie, hepatische, chronische 347
– bei primär sklerosierender Cholangitis 619
– Prognose 734, 738
– Skelettveränderungen 736
– Sonographie 737
– Stoffwechsel, kataboler 2005
– Substitutionstherapie 739
– Syntheseleistungsstörung 735
– Therapie 738
– Vitamin-D-Metabolismus 403
– Wilson-Krankheit 765f
– Zirkulationsstörung 737
Leberzyste 761f
Leberzysten, multiple 1360, 1371
Lecithin s. Lezithin
Leck
– alveolopleurales 1595
– paravalvuläres 1179
Leflunomid 1091
Left ventricular assist device 1082
Legionella
– micdadei 1524
– pneumoniae 1520
– pneumophila 1524, 1776
Legionellen, Nachweis 941
Legionellenpneumonie 1524f
– beim älteren Menschen 1776f
– Antibiotikumwahl 1527
– Diagnostik, serologische 1746
– Erythromycin-Kurzinfusion 1761
– Gebäude-assoziierte 2057
– Letalität 1528
Legionellose, Antibiotikumwahl 1527, 1751
Leichennierenentnahme 1434f
Leichennierentransplantation 1434ff
Leichtketten (s. auch L-Ketten) 1327, 1329
Leichtkettenausscheidung im Urin 1301
Leichtkettenexpression 818
Leichtkettenrestriktion 908, 921
Leiomyom
– intestinales 589
– ösophageales 525
Leiomyomatose 1359, 1362
Leiomyosarkom
– duodenales 559
– intestinales 589
– kolorektales 601
– ösophageales 531
Leishmania
– braziliensis 1877
– chagasi 1876
– donovani 727, 1876
– infantum 1876
Leishmania-donovani-Körperchen 727
Leishmaniasis s. Leishmaniose
Leishmanien 1876
– Hautbefall 1877
– Knochenmarkbefall 1877
– Nachweis 1877
– Übertragung 1876
Leishmaniose 1876f
– Antikörpernachweis 1877
– kutane 1876f
– viszerale 727, 1876f
– – Diagnose 1877
Leistenaneurysma 78
Leistendruckschmerz 99
Leistenhoden 224
Leistenregion, druckschmerzhafte 1676f
Leistungsbedarf, Energie 1965
Leistungsfähigkeit
– funktionelle, arbeitsbezogene 1698f
– Minderung
– – Anämie 834, 852
– – Diabetes mellitus 291
– – bei drastischer Kalorienbegrenzung 340
– – Herzinsuffizienz, chronische 1077
– – HIV-Infektion, fortgeschrittene 1897
– – kardial bedingte 1033
– – Leukodystrophie, metachromatische 333
– – Lupus erythematodes, systemischer 1633
– – Mischkollagenose 1642
– Trainingseffekt 25
Leistungssport 1981f
– Knochenmasse 351
Leistungssteigerung 25
Leitsubstanz 2029
Leitungsbahn, kardiale, akzessorische 1245
– – – Katheterablation 1247
– – – verborgene 1239
Leitungsstörung, intraventrikuläre, Virusmyokarditis 1192
Leitveneninsuffizienz 99
Leitvenenobliteration, persistierende 121
Leitvenenstenosierung, persistierende 121
Leitzmann-Vollwerternährung 1982
Lendenwirbelkörperfraktur, Osteoporose 355
Lendenwirbelsäule
– Bewegungseinschränkung 1654f
– Röntgenaufnahme 1655
– Schmerzsyndrom, lokales 1706
Lendenwirbelsäulenlordose, Abflachung 1654f
Lennert-Lymphom 898f, 917
Lenograstim 939
Lentikonus 1359, 1363
Leptin 335f
Leptin-Plasmakonzentration 336
Leptinresistenz 336
Leptospira
– icterohaemorrhagiae 732
– interrogans 1822f
Leptospirämie 1822
Leptospiren-Meningitis 1822f
Leptospirose 732, 1817, 1822f, 1863
– Begleithepatitis 732
– Blutbild 1822f
– Diagnostik, serologische 1746
– Differentialdiagnose 1842
– Meldepflicht 1822
Leptospirosis s. Leptospirose
Lernfähigkeit
– Blutbleispiegel 2055
– verminderte, alkoholbedingte 2080
Lesch-Nyhan-Syndrom 346, 849
Lesetest, Gelenkpunktatuntersuchung 1616
Lethargie 2014
Letrozol 996
Leukämie 945
– adulte 916
– akute
– – Durchflußzytometrie 820
– – Knochenmarkdiagnostik 818
– – lymphatische 813, 819, 871ff
– – – Antibiotikaprophylaxe 878f
– – – CD10-positive 820
– – – Chemotherapie 871, 875f, 879
– – – Differentialblutbild 873
– – – Differentialdiagnose 875
– – – Erhaltungstherapie 875f
– – – FAB-Klassifikation 873
– – – Frührezidiv 878f
– – – Genetik 871
– – – Immunphänotypisierung 873
– – – Induktionstherapie 875, 879
– – – Klassifikation 873
– – – Knochenmarkbefund 873
– – – Knochenmarktransplantation 876, 879
– – – Koexpression, myeloische 873
– – – Konsolidationstherapie 875f
– – – Laborbefunde 873
– – – Langzeitverlauf 878f
– – – Molekulargenetik 873
– – – Organbeteiligung 873
– – – Prognose 871f, 878
– – – Reinduktionstherapie 876
– – – Rezidiv 878f
– – – Stammzelltransplantation 947, 952f
– – – Therapie 875ff, 879
– – – Therapiestudie, kontrollierte 875
– – – Verlaufskontrolle 872f, 879
– – – Vollremission, erste 952f
– – – ZNS-Prophylaxe 879
– – – Zytogenetik 873
– – lymphoblastische s. Leukämie, akute, lymphatische
– – myeloische 819, 865ff
– – – Benzolbelastung, langzeitige 2051
– – – Blutbild 867
– – – Chemotherapie 868ff
– – – Chloracetat-Esterase-Reaktion 819
– – – Chromosomenanalyse 825
– – – Definition 866f
– – – Differentialdiagnose 862, 867
– – – FAB-Subtypisierung 865
– – – genetisches Risiko 865
– – – Gewebeinfiltrationen 867
– – – nach Immunsuppression 854f
– – – Klassifikation 865f
– – – Klonalität 866
– – – Knochenmarkbefund 867
– – – Knochenmarktransplantation 868f
– – – M4-Eo 819, 825, 866f
– – – bei multiplem Myelom 926
– – – bei myelodysplastischem Syndrom 859
– – – bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie 858
– – – Postremissionstherapie 868f
– – – Prognose 865f, 869
– – – Stammzelltransplantation 947, 952
– – – strahleninduzierte 865
– – – Symptomatik 867
– – – Therapie 868, 952
– – – Überleben, rezidivfreies 869
– – – Vollremission, erste 952
– – – ZNS-Beteiligung 867
– – nichtlymphatische s. Leukämie, akute, myeloische
– – bei Polycythaemia vera rubra 891
– – Polymerase-Kettenreaktion 822
– – sekundäre 881
– Chromosomenanalyse 824
– chronische
– – lymphatische 899, 920ff
– – – Antikörpermangel 1785
– – – Basisdiagnostik 922
– – – Binet-Klassifikation 920

– – – Blutbild 922
– – – B-Symptome 922
– – – B-Zell-Typ 901, 920
– – – Diagnose 920, 922f
– – – Immunologie 901, 921ff
– – – IWCLL-Diagnose-Kriterien 922
– – – Knochenmarkinfiltrationsmuster 921
– – – Leitsymptome 920, 922
– – – Lymphozyten-Morphologie 922f
– – – NCI-Diagnose-Kriterien 922
– – – Rai-Klassifikation 920
– – – Stadieneinteilung 920
– – – Therapie 920, 923
– – – Therapierefraktärität 923
– – – Transformation, maligne 923
– – – T-Zell-Typ 899, 901, 920, 922f
– – – Zytogenetik 901, 921
– – myeloische 813, 819, 881, 883ff
– – – Akzelerationsphase 885f, 889
– – – atypische 885
– – – Basisdiagnostik 886
– – – bcr/abl-negative 885
– – – Blastenphase 883, 885f, 889
– – – Chemotherapie 888
– – – Differentialdiagnose 862, 875, 882, 886, 893, 895
– – – Hauptbruchpunktregion, chromosomale 884
– – – Hochdosistherapie mit Stammzellersatz 888
– – – Knochenmarktransplantation 883, 886, 888
– – – Knochenmarkuntersuchung 886
– – – Milzbestrahlung 889
– – – Molekularbiologie 883
– – – Philadelphia-Chromosom-negative 885
– – – Philadelphia-Chromosom-positive 819, 883
– – – Prognosefaktoren 883
– – – Splenektomie 889
– – – stabile Phase 883, 885
– – – Stammzellersatz 888
– – – Stammzelltransplantation 947, 952f
– – – Symptomatik 885
– – – Therapie 883, 886ff, 952f
– – – Überlebenszeit 883, 885
– – – Zytogenetik 883
– – myelomonozytäre 859f
– – – juvenile, Stammzelltransplantation 947
– – – Therapie 863f
– Knochenmarkdiagnostik, zytochemische 819
– Minimal-change-Glomerulonephritis 1313
– Risiko nach Knochenmarkbestrahlung 2041
– Shwachman-Diamond-Syndrom 625
– strahleninduzierte 2041
Leukämie-Retroviren 916
Leukämietochterzelle, klonale 872
Leukämiezellen, residuelle 876
Leukämoide Reaktion 1631
Leukapherese 889
– Blutstammzellgewinnung 946
Leukenzephalopathie, multifokale, progressive 1910f
– – – AIDS 1889, 1910f
Leukodystrophie, metachromatische 333
Leukostase 11
Leukostasesyndrom 886f, 889
– zerebrales 867
Leukotrien(e) 1477
– Arthritis, rheumatoide 1623
– Asthma bronchiale 1477, 1486
– bronchokonstriktorisch wirkende 1479
Leukotrien-Rezeptor-Antagonismus 1486
Leukotriensynthese
– Hemmung 1350
– Modulation, pharmakologische 1486
Leukotrienwirkung, Modulation 1486
Leukozoospermie 221
Leukozyten
– Adhäsionsmoleküle 1477
– im Stuhl 492, 1869
Leukozytenantigene, humane 1434
Leukozytendysfunktion 413
Leukozytenfilter 942f, 1789, 1837
Leukozytenphosphatase, alkalische 819
– – Aktivitätsminderung 883, 886
– – myeloproliferative Erkrankung 881
Leukozytenreaktion 1298
Leukozytenzahl 813
– Cyclophosphamid-Therapie 1635
– Gelenkpunktat 1616
– Urin 1291
Leukozytenzylinder 1300f
Leukozytopenie
– AIDS 1900
– Benzolintoxikation, chronische 2051
– Brucellose 1821
– Felty-Syndrom 1630
– Flucytosin-bedingte 1771, 1817
– Interferon-α-bedingte 701
– Knochenmarkdiagnostik 818
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– Penicillin-bedingte 1754f
– Rifampicin-bedingte 1765
– Sepsis 1808
– systemisches inflammatorisches Syndrom 1807
– Typhus 1818f
– Zytomegalievirus-Infektion 1789
Leukozytose 2143
– Arthritis, rheumatoide 1626
– nach Blutverlust 836
– Hyperkaliämie 394
– Knochenmarkdiagnostik 818
– Legionellenpneumonie 1524
– mit Linksverschiebung 1523f
– Mikrozirkulationsstörung 10f
– Pneumokokkenpneumonie 1523
– reaktive 886
– Sepsis 1808
– systemisches inflammatorisches Syndrom 2159
Leukozyturie 1297, 1299f, 1302, 1342
– beim älteren Menschen 1777
– ohne Bakteriurie 1300
– Pyelonephritis 1344
– sterile 1349
– Zystitis 1344
Leuprorelinacetat 996
Leuzin 1965
Leuzinaminopeptidase 677
– erhöhte 787
Leuzin-arylamidase s. Leuzinaminopeptidase
Le-Veen-Shunt 751
Levofloxacin 1759
Levomethadon 2085
Levopromazin 1953
Levothyroxin 159, 163, 170f
– Dosierung 171
– – Neugeborenes 171
Leydig cell hypoplasia s. Leydig-Zell-Hypoplasie
Leydig-Zell-Agenesie 235
Leydig-Zellen 219
Leydig-Zell-Hyperplasie, fokale 227
Leydig-Zell-Hypoplasie 222, 235
Lezithinase 1856
Lezithin-Cholesterin-Acyltransferase 323f
– Aktivitätsminderung 670, 736
Lezithinsekretion 792
L-Glutamat 2078
LH (luteinisierendes Hormon) 245
LH/FSH-Quotient 250
LHCDD (light and heavy chain deposition disease) 926f
LH-Rezeptor-Defekt 235
LH-RH-Mangel, isolierter 155
LH-Sekretion, vermehrte, beim Mann 232
Libidostörung 154, 242
– Leberzirrhose 735f
– Methadon-bedingte 2087
– Opiat-bedingte 2083
– Prolaktinom 150
Lichtdermatose 346f
Lichtempfindlichkeit 1760, 2039
– Migräne 1928f
Lichtmikroskopie 1742
Lichtreflexionsrheographie 125
– Venendiagnostik 99
Lichtschutzmittel 2039
Lichttransmissions-Plethysmographie, akrale 84f
Lidamidin 447
Lidocainmetabolisierung 678
Lidödem nach Insulintherapieeinleitung 298
Li-Fraumeni-Syndrom 1009
Ligamentansatz, Druckdolenz 1695
Ligamentose 1613f, 1705
– Hyperostose, skelettale, diffuse, idiopathische 1699
– Injektionstherapie 1701
– Periarthropathie 1702
Ligamentum
– arteriosum 1148, 1164
– flavum, Verdickung 1699
– patellae 1710
Ligamentum-arcuatum-Syndrom 613
Ligamentverkalkung 1684
Ligamentverknöcherung 1699
Ligandin 662, 664
Light and heavy chain deposition disease 926f
Light-chain-deposition disease 926f, 1327ff
Lignin 1972
Limbisches System 2073
Limited care 1403
Lincomycin 1762
– Ateminsuffizienz 1601
– nekrotisierende Fasziitis 1857
Lindanvergiftung 2127
Lindau-Tumor 1370
Linea pectinata 594
Lining cells 351
Linitis plastica 555f
Linksherzdilatation, Dialysepatient 1406
Linksherzendokarditis, Antibiotika-Applikation 1752
Linksherzfehler mit Trikuspidalklappenstenose 1142
Linksherzhypertrophie 1446, 1592
– Adipositas 337
– Aortenisthmusstenose 1150
– Aortenklappeninsuffizienz 1135
– Aortenklappenstenose 1133
– Diabetes mellitus 307
– Dialysepatient 1406
– Ductus arteriosus, persistierender 1165
– exzentrische 1158, 1407
– Fabry-Krankheit 333
– Hämodialyse 1418
– Inspektionsbefund 1034
– konzentrische 1407
– Palpationsbefund 1035
– Ventrikelseptumdefekt 1158
Linksherzinsuffizienz
– akute 1077, 1083
– – Akutversorgung 1085
– Aortenklappeninsuffizienz, akute 1136
– Auskultationsbefund 1035
– Ductus arteriosus, persistierender 1165
– Herzklappenfehler 1126
– hypertoniebedingte 1446
– myogene 1112
– Myokardinfarkt 1108, 1112, 1117
– Pneumonie beim älteren, Menschen 1776f
– respiratorische Insuffizienz 2145
– Symptome 1033, 1077
– Vorhofseptumdefekt 1155
Linksherz-Katheteruntersuchung 1063, 1065
– Aortenklappeninsuffizienz 1135
– Aortenklappenstenose 1129, 1134
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1215
– Mitralklappeninsuffizienz 1140
– Mitralklappenprolaps 1142
– Mitralklappenstenose 1138
Linksherzsondierung 1063
Links-rechts-Shunt
– Ductus arteriosus, persistierender 1164
– Herzfehler, azyanotischer 1145
– intrakardialer 1064, 1113
– Transposition der großen Gefäße 1173
– auf Ventrikelebene 1160
– Ventrikelseptumdefekt 1156
– Vorhofseptumdefekt 1153, 1160
– – Schwangerschaft 1282
Linksschenkelblock 1230
– Virusmyokarditis 1192
– vorbestehender, Myokardinfarkt, akuter 1109
γ-Linolensäure 1630
Linolsäure 1971
Linsenkatarakt s. Katarakt
Linsentrübung 331
Linton-Linie 95, 98f
Linton-Nachlas-Sonde 741
Lipacidogenese 1968, 1971
Lipase 564
– gastrale 563
– hepatische 736
Lipaseaktivität im Serum
– – Niereninsuffizienz, chronische 1414
– – Pankreatitis, akute 627
Lipaseinaktivierung 571
Lipaseinhibitor 341
Lipasemangel, kongenitaler 571
Lipid apheresis s. Lipidapherese
Lipidablagerung
– Basalganglien 332
– retinale 304
– vaskuläre 324, 333
Lipidadsorption, direkte 1432
Lipidapherese 1430ff
– Bewertung 1432
– Dextransulfat-Adsorption 1431
– Immunadsorption 1431
– LDL-Cholesterin-Wiederanstieg 1432
– Plasmaaustausch 1431
– Therapieziel 1431
Lipidkonzentration im Plasma, Schwangerschaft 264
Lipidperoxidation 712, 830
Lipidpneumonitis 2155f
Lipidprofil, nüchtern gemessenes 322
Lipidsenker 1118, 1334f
Lipidspeicherkrankheit 332ff
Lipidstoffwechsel 317ff
– Insulineinfluß 336
– Insulinresistenz 316f
– Leberzirrhose 736
– Östrogeneinfluß 328
Lipidstoffwechselstörung 322ff
– Diabetes mellitus 329, 1334
– Gallenerkrankung 330
– Hirnischämierisiko 1918
– Hyperthyreose 329
– koronare Herzkrankheit 1098
– Lebererkrankung 330
– Lipidapherese 1430
– Nierenerkrankung 329f, 1408
– Therapie 322f
– – antihypertensive 1452
– – bei chronischer Niereninsuffizienz 1403
Lipidsynthese aus Glukose 336
Lipidtransport 323f
Lipocidogenese 1965
Lipödem 125, 133
Lipodystrophie, intestinale s. Whipple-Krankheit
Lipofuscinosis 600
Lipohypertrophie, insulininduzierte 298
Lipoide 1968
Lipoidol-Chemoembolisation 778, 780
Lipolyse 336, 564, 1969
– Insulinwirkung 289
Lipolysestörung 571
Lipom
– kardiales 1254
– ösophageales 525
– renales 1376
Lipome, multiple, MEN-I-Syndrom 276
α-Liponsäure 306f
Lipopolysaccharid gramnegativer Bakterien 2159, 2162
Lipoprotein(e) 323, 1969
– Atheroskleroseentstehung 7
– triglyzeridreiche 317

Lipoprotein A 8f
– fehlendes 332
Lipoprotein(a) 318, 1100, 2016
Lipoprotein(a)-Spiegel
– erhöhter 1408
– erniedrigter 759
Lipoproteinbildung, verminderte 331
Lipoproteinkonzentration im Plasma 1988
– – Auswirkung von Gewichtsveränderung 1990
Lipoproteinlipase 323f, 336, 1969
Lipoproteinlipaseaktivität
– Steigerung, medikamentöse 327
– verminderte 329f
Lipoproteinlipasedefekt 327
Lipoproteinlipasemangel 328, 1990
– familiärer 326
Lipoproteinprofil bei Frauen 328
Lipoproteinstoffwechsel 1970
– Leberkrankheit, chronische 2006
Lipoprotein X 330, 757
– abnormes 677
Lipoxygenasehemmung 1486
Lippen, Pigmentflecken 609
Liquifizierungsstörung 222
Liquor cerebrospinalis
– – Eiweißgehalt 1845, 1847, 1947
– – frisch blutiger 1925
– – Glukosekonzentration, niedrige 1845, 1847
– – Laktatkonzentration, erhöhte 1845
– – pH-Wert-Veränderungen 419
– – Pleozytose 1845
– – Pufferkapazität 419
– – Tropheryma-whippelii-Nachweis 504
– – Untersuchung 1845, 1847
– – – bei Lymphom 486
– – zytoalbuminäre Dissoziation 1947
Liquorazidose, paradoxe 419
Liquordrainage 1802
Liquorraum
– Erweiterung, Alkoholkrankheit 2080
– Säure-Basen-Haushalt 419
Liquorshuntinfektion 1802f
Liquorshuntobstruktion 1803
Liquorshuntwechsel, einzeitiger 1803
Liquorzirkulationsstörung, hirnblutungsbedingte 1923
– tumorbedingte 987
Lisinopril, Dosierung 1081
Lispro-Insulin 295ff
Listeria monocytogenes 1819ff
Listerien-Bakteriämie 1820f
Listerieninfektion, diaplazentare 1819
Listerienmeningitis 1819f, 1844f
– Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Kombination 1764f
Listeriose 1817, 1819ff
– gefährdete Personen 1819
– Meldepflicht 1819
– posttransplantäre 1790f
Listeriosis s. Listeriose
Lisurit 152
Lithium
– ADH-Antagonisierung 385
– Diabetes insipidus, nephrogener 146f
– Kalziumstoffwechselbeeinflussung 407
– Plasmakonzentration 2128
– Überdosierung 2128
Lithiumkarbonat, Kardiomyopathie 1210f
Lithiumvergiftung 2113, 2128
– Detoxikation, extrakorporale 2107
Lithocholsäure 566, 2004
Litholyse, orale 797f
Lithotripsie s. auch Stoßwellenlithotripsie
– laparoskopische 797
– mechanische 800
Lithotriptor 1356
Livedo 9ff
– racemosa 70f
– reticularis 1618f, 1649
Livedosyndrom 125
Liver cirrhosis s. Leberzirrhose
Liver cyst s. Leberzyste
Liver flukes s. Leberegel
L-Ketten (s. auch Leichtketten) 1327, 1329
L-Ketten Plasmozytom 1327
L-Ketten-Nephropathie 1328f
L-Ketten-Plasmozytom 1327f
L-Ketten-Polymerisation 1328
L-Ketten-Präzipitation, intratubuläre 1328
L-Ketten-Proteinurie 1298f, 1301f, 1327f
L-Ketten-Synthese, überschießende 1329
LKM-Antikörper 694, 707
L-Methionin 1357
Loa loa 1880f
– Therapie 1774f
LOAEL-Wert 2063
Lobärblutung
– parietale 1923
– temporale 1923
Lobärpneumonie 1523
Lobektomie, pulmonale 1566
Lobucavir 1910
Lobulärpneumonie 1523
Local vascular fault-Theorie 83
Löffelnägel 832f
Löffler-Endokarditis 1218
Löffler-Syndrom 1650
Löfgren-Syndrom 1512
Loge-de-Guyon-Syndrom 1706, 1711
Löhlein-Herdnephritis 1326
Loin-pain-hematuria-Syndrom 1364
Lokalanästhetika bei Arthrose 1671
Lokomotivgeräusch, intrathorakales, ohrnahes 1197
Lone-Vorhofflimmern 1256f
– Antikoagulation 1258
Longitudinalstudie 2066
Looser-Umbauzonen 271, 363, 405
Loperamid 447, 1869
Loperamid-N-Oxide 447
Lophophora williamsii 2094
Losartan 1081, 1451
Loslaßschmerz 441
Lösungsmittel, chemische 1946
Low cardiac output, Gegenpulsation, intraaortale 1087
Low output failure 1076
Low renin-hypertension 191
Low-density-Lipoproteine s. LDL
Low-dose-Heparinisierung, Prä-DIC-Phase 2163
Lowenberg-Test 99
Lower urinary tract symptoms 1382
Lowest observed adverse effect level s. LOAEL-Wert
Lowe-Syndrom 1361, 1368f
Lown-Ganong-Levine-Syndrom 1265
Lown-Klassifikation, ventrikulärer Extrasystolen 1243
Low-T3-Syndrom 170
Low-turnover-Osteopathie 1411
Low-turnover-Osteoporose 351
– senile 350
Lp(a) s. Lipoprotein(a)
LPL s. Lipoproteinlipase; s. Lamina-propria-Lymphozyten
LP-X s. Lipoprotein X
LRR s. Lichtreflexionsrheographie
LSD 2093f
LSD-Rausch 2094
LSD-Vergiftung 2094f, 2129
– akzidentelle 2107
L-Thyroxin 156
L-Thyroxin-Therapie, Knochenmasseverlust 354f
L-Tyrosin 210
Lücke, osmotische 446
– – Stuhl 571
Lues 1746, 1882ff
– Antibiotikatherapie 1754
– connata 1882f
– Erregernachweis 1883
– Meldepflicht 1882
– Serologie 1746, 1883
– Therapie 1883ff
– Thyreoiditis 185
Lues I 1883
Lues II 1883
Luesreaktion, falsch positive 1633
Luft 2045, 2047f
– freie, subdiaphragmale 553, 628, 655
– intraabdominelle 451
– Partikelbelastung 2047, 2053
– retroperitoneale 628
Luftbefeuchtung 2058f
Luftdruck 2036f
Luftembolie 1581
Luftschadstoff, Kombinationseffekt mit Ozon 2050
Luftschall 2035
Luftsterilfilter 1791
Luftwechselrate, Innenraum 2057
Lumbalpunktion 1845
– Kopfschmerzen 1934
– Subarachnoidalblutung 1925
Lumbalwirbelsäule s. Lendenwirbelsäule
Lumboradikuläres Syndrom 1689, 1706
Lumbospondylogenes Syndrom 1706, 1710
Lumbovertebral-Syndrom 1689
Lundh-Test 460, 633
Lung cancer s. Bronchialkarzinom
Lung tumor s. Lungentumor
Lunge
– Diagnostik 1467ff
– Elastizitätsverlust 1467
– Gesamtoberfläche 1463
– Methotrexat-Toxizität 1630f
– Schadstoffbelastung 2045
– steife 2145
– weiße 2152, 2155
Lungenabszeß 1542f, 1549
– Amöbeninfektion 1875
– Antibiotikatherapie 1543
– aspirationsbedingter 1542f
– Drainage 1543
– Erregerdiagnostik 1543
– bei intravenösem Drogenkonsum 1794, 1813
– Perforation 1875
– peripherer 1543
– bei persistierendem Ductus arteriosus 1164
– Punktion 1543
– Sekretmobilisation 1543
Lungenarteriolenwiderstand 1128
– AV-Kanal, kompletter 1163
– Ductus arteriosus, persistierender 1166
– Ventrikelseptumdefekt 1159
– Vorhofseptumdefekt 1155
Lungen-Aspergillose, AIDS 1898
Lungenbiopsie, offene 1509, 1531, 1535
Lungenblutung 1319
Lungencompliance s. Compliance, pulmonale
Lungendurchblutung 1464f
– Umverteilung 1078
– Vorhofseptumdefekt 1153
Lungenegel, Therapie 1774f
Lungenembolie 108, 112, 115, 970, 1581ff
– akut lebensbedrohliche 1581f
– Angiosarkom, kardiales 1254
– Antikoagulation 1584f
– Blutgaskonstellation 2144
– chronisch rezidivierende 1582
– Dekompensation bei Herzinsuffizienz 1077
– Diagnostik 1582ff
– Differentialdiagnose 796, 1102
– Embolektomie 1586
– Fibrinolyse, therapeutische 979
– fulminante 1581
– hämodynamisch wirksame 1583
– Heparintherapie 1581, 1584f
– Hypoxämieausgleich 1584f
– bei intravenösem Drogenkonsum 1794
– Katheter-Embolusdefragmentierung 1586
– Langzeittherapie 1585
– Letalität 1581, 1586f
– massive 1581
– – Behandlung 1586
– – Fibrinolyse, therapeutische 977
– nach Myokardinfarkt 1114
– bei Nierenvenenthrombose 1337
– Perfusionsszintigraphie 1584f
– Pneumonie 1526, 1530, 1532
– Prävention 1586f
– Prognose 1586f
– Prophylaxe 115
– Pulmonalisangiographie 1581, 1583, 1586
– Reanimation, kardiopulmonale 1586f
– Rechtsherzversagen, akutes 1083
– rezidivierende 1587
– Risikofaktoren 1582, 1587
– septische 1144
– Symptome 113, 1581f
– Synkope 1243
– Therapie 1584f
– Thorax-CT 1583, 2144
– Thrombolyse 1584ff
– Thrombophilie-Screening 101
– bei Varikophlebitis 109
– Ventilations-Perfusionsszintigraphie 1581, 1583
Lungenemphysem 1489ff
– α_1-Antitrypsin-Mangel 767, 1490
– Atemantrieb 422
– Azidose 421
– bullöses 1492
– Computertomographie 1470, 1492
– Destruktion des pulmonal-arteriellen Gefäßbettes 1590
– Differentialdiagnose 1482f, 1492
– Kind 768
– Lungentransplantation 1604
– Mukoviszidose 1496
– panazinäres 1490
– panlobuläres 1489f
– – frühes 1490
– – beim jungen Menschen 1492
– paraseptales 1492
– respiratorische Insuffizienz 1466
– Säure-Basen-Haushalts-Störung 419
– zentroazinäres 1490
– zentrolobuläres 1489f
Lungenerkrankung
– AIDS 1898
– α_1-Antitrypsin-Mangel 767
– chronisch-obstruktive, Hypertonie, pulmonale 1591
– destruktive, progressive 767
– granulomatöse 1506, 1512ff
– interstitielle 1470, 1505ff, 1532
– – Diagnostik 1507
– – hereditäre 1506
– – Klassifikation 1506
– – Kollagenose 1510
– – medikamenteninduzierte 1511, 1514
– – Pathophysiologie 1507
– – rheumatische Erkrankung 1510
– – bei Systemerkrankung 1506, 1510
– nichterregerbedingte 1526
– obstruktive, chronische 1466
– parenchymale 1466
Lungenfibrose 1505, 1507
– asbestinduzierte 1515
– Blutgaskonstellation 2144
– chronische 1510
– idiopathische 1508ff
– – Differentialdiagnose 1510
– – Häufigkeit 1505
– interstitielle 1640
– – basale, symmetrische 1632, 1638
– Lungentransplantation 1604
– medikamenteninduzierte 1514
– Methotrexat-bedingte 1630f
– Mischkollagenose 1641f
– Paraquat-bedingte 2132
– progrediente 2132
– respiratorische Insuffizienz 1466
– Sarkoidose 1512
– Sjögren-Syndrom 1643
– Spondylitis ankylosans 1654f
– systemische Sklerose 1638
– toxisch bedingte 2155
Lungenfunktion 1467
– Adipositas 337
– Asthma bronchiale 1481
– Mukoviszidose 1497
– Ozoneffekt 2048f
– – Kindesalter 2048f
– Schwebfeinstaubeinfluß 2053

– Schwefeldioxideindfluß 2047
– Stickstoffdioxidbelastung 2048
Lungenfunktionsprüfung 1467, 2144
– Interpretation 1467
– bei rheumatoider Arthritis 1630f
Lungengefäße
– Kalibersprung 1163, 1165
– zentrale, erweiterte 1078
Lungengefäßerkrankung, obstruktive
– – bei atrioventrikulärem Septumdefekt 1160
– – bei persistierendem Ductus arteriosus 1164
– – progrediente, nach operativer Herzfehlerbehandlung 1145
– – bei Ventrikelseptumdefekt 1156
Lungengefäßkompression, mediastinaltumorbedingte 1575
Lungengefäßwiderstand, erhöhter 2152
Lungengefäßzeichnung 1054
– vermehrte 1165
– verminderte 1144, 1147, 1491
Lungenhamartom, chondromatöses 1555
Lungenhämosiderose, idiopathische 1319
Lungenhypoplasie 1371
Lungeninfarkt 1549
Lungeninfektion
– nach Stammzelltransplantation 949
– T-Zell-Lymphom, adultes 917
Lungeninfiltrat 1522f, 1549, 2144
– alveoläres, fleckförmiges 1525
– Antibiotika-resistentes 940ff
– beim beatmeten Patienten 1532
– Busulfan-bedingtes 887
– Churg-Strauss-Syndrom 1650
– eosinophiles 1510
– fleckförmiges, wanderndes 1523
– Hyperkortizismus 1784
– Immunindefizienz 1535
– Immunsuppression 940f
– Lavage, bronchoalveoläre 940f
– lobäres 1524
– retikulonoduläres 1511, 1901
– Sarkoidose 1512
– Therapie, antimykotische 942f
– tuberkulöses 1549
Lungenkapazität, totale 1468f
Lungenkarzinom s. auch Bronchialkarzinom
– metastasierendes 986
– Radon-bedingtes 2040
Lungenkontusion 2145
Lungenkrebs s. Bronchialkarzinom; s. Lungenkarzinom
Lungenkreislauf 1464f
– Linksherzfehler-Rückwirkung 1128
– Normalwerte 1591
Lungenlappenüberblähung, Fremdkörperaspiration 2155
Lungenmetastasen 1023
– Herztumor 1252
– Keimzelltumor, maligner, des Mannes, 1002f
– Osteosarkom 1012
– Primärtumor 1023
– Weichteilsarkom 1010
Lungenödem 1463, 2106f
– akutes 1077, 1404
– alveoläres 1078, 2142, 2151
– Aortenklappeninsuffizienz, akute 1136
– ARDS 2151
– Flüssigkeitsbilanzierung 2144f
– Hämodialyse 1418
– Herzinsuffizienz, akute 1083f
– interstitielles 379, 381, 1391, 2151
– kardiales 2144f
– Malaria 1872
– Mitralklappenstenose 1136
– Niereninsuffizienz 381, 1391, 1407
– Paraquat-bedingte 2132
– Pyrethroidvergiftung 2134
– respiratorische Insuffizienz 2145
– Therapie bei akuter Niereninsuffizienz 1394
– toxisches 2106
– – aspirationsbedingtes 2155
– – inhalationstraumabedingtes 2156
Lungenparenchym, Keiminvasion 1521
Lungenparenchymverlust 1591
Lungenparenchymversagen, hypoxämisches 2141ff
Lungenreexpansionsödem 1597
Lungenrundherd
– benigner 1566
– Differentialdiagnose 1549, 1555, 1566
– entzündlicher 1566
– Kaplan-Syndrom 1511
– maligner 1566
– peripherer, Dignitätsbeurteilung 1563
– Tuberkulose 1549
– verkalkter 1549
Lungensegmentresektion 1566
Lungenstauung 379, 1074, 1132f
– akute 1084
– Herzinsuffizienz, akute 1083
– Mitralklappeninsuffizienz 1139f
– Myokardinfarkt, akuter 1113
Lungenszintigraphie 1078
Lungentransplantatabstoßung 1536, 1605f
Lungentransplantation 1489, 1604ff
– Basis-Immunsuppression 1606
– bilaterale 1604f
– bei chronisch-obstruktiver Bronchitis 1494
– Diagnostik, präoperative 1605
– bei Eisenmenger-Reaktion 1155, 1159
– bei idiopathischer Lungenfibrose 1509
– Infektion, bakterielle, posttransplantäre 1790
– Infektionsprophylaxe 1536
– Infektionsrisikofaktoren 1788
– 1-Jahres-Überlebensrate 1604
– bei Mukoviszidose 1495, 1501
– Pneumonie 1536
– Prophylaxen, medikamentöse 1606
– bei pulmonaler Hypertonie 1589, 1593
– Therapie 1605ff
– Zytomegalievirus-Infektion 1788f
Lungentuberkulose 1905
– AIDS 1889
– Alkoholiker 1793
– bei intravenösem Drogenkonsum 1795
– Symptome 1547
Lungentumor 1555ff
– Abtragung, bronchoskopische 1556
– epithelialer, gutartiger 1555
– mit fakultativer Malignität 1556
– gutartiger 1555f
– – Inoperabilität 1556
– maligner 1558
– nichtepithelialer, gutartiger 1555
– Onkogen-exprimierender 1560
– Resektion 1556
– semimaligner 1556
Lungenüberblähung, Asthma bronchiale 1481
Lungenüberperfusion
– Ductus arteriosus, persistierender 1164
– Ventrikelseptumdefekt 1156
Lungenveränderung
– infiltrative s. Lungeninfiltrat
– noduläre 1514
Lungenversagen, akutes s. ARDS
Lungenverschattung
– Differentialdiagnose 1532
– lobäre 1523
– milc lasartige 1524
– segmentale 1549
– Segment-kongruente 1523
Lungenvolumenreduktion, operative 1493
Lungenvolumina, statische 1467
Lungenzylindrom 1556
Lupus erythematodes
– – chronicus discoides 2039
– – kutaner, subakuter 1617
– – medikamentös induzierter 1634
– – subakuter 1634
– – systemischer 898, 1317, 1322f, 1511, 1618f, 1633ff, 1786f
– – – ACR-Klassifikationskriterien 1633
– – – Anämie 827
– – – ANA-negativer 1617
– – – Antikörper 1617, 1632
– – – Ätiopathogenese 1322, 1633
– – – C3-Mangel 1322f
– – – Diagnostik 1322f, 1634
– – – Differentialdiagnose 1323, 1634
– – – Gelenkbefallsmuster 1612
– – – Geschlechtsverteilung 1612, 1633
– – – Glomerulonephritis 1317, 1322f
– – – Laboruntersuchungen 1617
– – – Langzeitbehandlung 1635f
– – – Leitsymptom 1613
– – – Lungenerkrankung 1510f
– – – Manifestationsalter 1612
– – – Nierenbeteiligung 1392
– – – Pleuraerkrankung 1510
– – – Prognose 1636f
– – – Schwangerschaft 1322f, 1636f
– – – Symptome 1322f, 1632f
– – – Therapie 1634
– – – Überlebensdauer 1636f
– – – UV-Strahlungs-Wirkung 2039
Lupus nephritis s. Lupus-Nephritis
Lupusantikoagulans 116, 1634
– Thromboseentstehung 111
Lupus-Inhibitor 975
Lupus-Nephritis 1317, 1322f
Lupuspneumonitis, akute 1511
Lusitropie 1205
Lust-Zeichen 272f
Luteinisierendes Hormon 245
LUTS (lower urinary tract symptoms) 1382
LVZ (Lymphozyten-Verdopplungszeit) 921
LWS-Syndrom 1689
Lyell-Syndrom 1864
Lyme disease s. Lyme-Borreliose
Lyme-Arthritis 1627, 1715
Lyme-Borreliose 1612f, 1618f, 1823ff
– Differentialdiagnose 1849
– Gelenkpunktatuntersuchung 1616f, 1824f
– Leitsymptom 1613
– neurologische Manifestation 1824
– Serologie 1746
– Stadieneinteilung 1193, 1823
Lyme-Enzephalitis 1824f
Lyme-Enzephalopathie, chronische 1824f
Lyme-Karditis 1193
Lymphabflußstörung 131, 571, 583
– Aszites 747
– Pleuraerguß 1598f
Lymphadenektomie
– pelvine 1380
– retroperitoneale 1003
Lymphadenitis
– Filariose 1879
– mesenteriale 498f
– Mononucleosis infectiosa 1835
– Yersinienenterokolitis 498f
– zervikale 1835
Lymphadenopathie
– angioimmunoblastische, mit Dysproteinämie 918
– Erysipel 1855
– Filariose 135
– generalisierte, persistierende 1895
– Gingivostomatitis, aphthöse 1859
– Haarzell-Leukämie 906
– HIV-Infektion 1888
– immunoblastische 918
– Katzenkratzkrankheit 1826f
– Leukämie, chronische, lymphatische 920, 922
– Lymphogranuloma venereum 1884f
– Mantelzell-Lymphom 909
– Mischkollagenose 1642
– persistierende 1895
– Phlegmone 1856
– Q-Fieber, chronisches 1826f
– regionale 1826
– Still-Krankheit 1631
– Tangier-Krankheit 331
– Toxoplasmose 1828f
– T-Zell-Lymphom, lymphoblastisches 914f
– Ulcus molle 1884
– Whipple-Krankheit 1662
– zervikale 1828f
Lymphadenopathiesyndrom 1895
Lymphadenosis cutis benigna 1823
Lymphangiektasie 134f
– intestinale 582, 2002
– – genuine 571
– – Immundefekt 483
Lymphangioendotheliom, benignes 135f
Lymphangioleiomyomatose 1492, 1506f, 1509
– Lungentransplantation 1604
Lymphangiom 135f
– progressives 135f
Lymphangioma
– cavernosum 135
– circumscriptum
– – naeviforme 135
– – simplex 135
Lymphangiosarkom 136f
Lymphangiose 135
Lymphangiosis carcinomatosa 135, 1507
– – Häufigkeit 1505
Lymphangitis 134f
– Diabetes mellitus 60
– Differentialdiagnose 107, 135
– Erysipel 1855
– Filariose 1879
– sklerosierende, des Penis 134
Lymphdrainage, manuelle 134
Lymphe, periphere 130f
Lymphfistel 2002
Lymphfollikel 477
– intestinale 561
– mukosale 477
Lymp efäßaplasie 135
Lymp efäßdysplasie 135
Lymp efäße 130
– intestinale, erweiterte 582
– intraabdominelle, Leck 656
Lymp efäßhypoplasie 135
Lymp efäßthrombose 134
Lymp efäßumbau, fibrosierender 135
Lymp efäßverschluß 131
Lymphkapillaren s. Lymp efäße
Lymphknoten 130f
– biopsierter, Mykobakteriennachweis 505
– HIV-Gehalt 511
– mesenteriale, Plasmazelleninfiltrat 485, 487
Lymphknotenbiopsie 900f
Lymphknotendissektion, mediastinale 1569
Lymphknotengröße 1562
Lymphknotenmetastasen 1023
– axilläre 1023, 1025
– Bronchialkarzinom, nichtkleinzelliges 1559
– inguinale 1023
– Plattenepithelkarzinom, ösophageales 526f
– supraklavikuläre 1023
– Therapie, lokoregionäre 1025
– zervikale 1023
Lymphknotenpunktion 1562
Lymphknotenschwellung (s. auch Lymphknotenvergrößerung) 852f
– Brucellose 1821
– generalisierte 1821
– Katzenkratzkrankheit 1827
– Leishmaniose, viszerale 1877
– Lues II 1883
– Mononucleosis infectiosa 1836
– okzipitale 1866
– retroaurikuläre 1866
– Röteln 1866
– supraklavikuläre 1561
– Trypanosomiasis, afrikanische 1878f
– zervikale 1561
Lymphknotenstaging
– Bronchialkarzinom 1562
– mediastinales 1563
Lymphknoten-Syndrom, mukokutanes 1317
Lymphknotentuberkulose 1905
– mediastinale 1541
– Symptome 1547
Lymphknotenvergrößerung (s. auch Lymphknotenschwellung) 900f, 934

– generalisierte 728
– HIV-Infektion 1890, 1895
– Leukämie, akute
– – – lymphatische 873
– – – myeloische 867
– Non-Hodgkin-Lymphom 900
– Schistosomiasis 728
– schmerzlose 932f
– Whipple-Krankheit 504
Lymphknotenwachstum, T-Zell-Lymphom, lymphoblastisches 914f
Lymphoblastom, Nierenbeteiligung 1376
Lymphocytic colitis s. Kolitis, lymphozytäre
Lymphödem 15, 130ff
– akutes 132
– chronisches, Hautveränderungen 132
– Diagnostik 133
– Differentialdiagnose 114, 125, 133
– Filariose 135, 1879
– im frühen Kindesalter 133
– infektiös verursachtes 131
– irreversibles 132
– Kaposi-Sarkom 1912
– nach Mastektomie 132
– phlebodynamisches 123
– Physiotherapie 134
– primäres 131f, 135
– Prognose 134f
– sekundäres 131f, 135
– spontan reversibles 132
– Symptomatik 131
– Therapie 133
– tumorbedingtes 132
– Verhaltensregeln 134f
Lymphoedema
– praecox 131
– tardum 131
Lymphogranuloma venereum 1884f
Lymphogranulomatose s. Hodgkin-Lymphom
Lymphogranulomatosis X 918
Lymphographie 133
Lymphokinsynthese 480
Lymphom 813
– angiozentrisches 901, 919
– Diagnostik, histopathologische 900f
– gastrointestinales 484ff
– – Ann-Arbor-Klassifikation 486
– – assoziierte Erkrankung 484f
– – Chemotherapie 487
– – bei HIV-Infektion 485
– – hochmalignes 487
– – Operationsindikation 487
– – primäres 484
– – Prognose 487
– großzellig anaplastisches 899f
– – – CD 30-positives 911
– hochmalignes 487, 1025
– immunoblastisches 899, 911
– intestinales 589
– – mediterraner Typ 487
– – Sprue 577, 579
– lymphoblastisches 486, 899
– lymphoepitheloides 898f, 917
– lymphoplasmozytisches 901
– malignes 945, 1022, 1786f
– – Differentialdiagnose 862
– – bei erworbener Hypogammaglobulinämie 482
– – extranodales 484
– – HIV-assoziiertes 1912
– – Hyperkalzämie 407
– – immunoblastisches 485
– – kardiales Infiltrat 1254
– – Knochenmarkdiagnostik 818
– – posttransplantäres 1787, 1789
– – Stadiendiagnostik 818
– – Staging, apparatives 1913
– – Symptome 1913
– – Therapie 1913
– mediterranes 487
– pulmonales 1507
– zentroblastisches 899, 911
– – hochmalignes, sekundäres 909
– zentroblastisch-zentrozytisches 899, 907ff
– zentrozytisches 909
Lymphomzellen im Blut 953
Lymphopoese 813, 815
– Regeneration nach Blutstammzelltransplantation 946f
Lymphoproliferative Erkrankung
– – Chromosomenanalyse 824
– – bei Immunsuppression 1439
– – Minimal-change-Glomerulonephritis 1313
Lymphoproliferative Störung, posttransplantäre 1787, 1789
Lymphorrhoe 131
Lymphozele 131, 133
Lymphozyten 813, 871
– CD30-positive 911
– Darm-assoziiertes Immunsystem 478
– Einwanderung in Zielorgan 478
– immunologisch inkompetente 920f
– intraepitheliale 477f, 480
– – Lymphom 485
– – verminderte 483
– Morphologie, Leukämie, chronische, lymphatische 922f
– neoplastische 920
– – CD5-positive 909
– – Oberflächenmarker 921
– Subpopulationen 1471
Lymphozyteninfiltrat, Autoimmunerkrankung 280
– Autoimmunsyndrom, polyglanduläres 282
Lymphozyten-Interferon γ 503
Lymphozytenkern, nackter 922f
Lymphozytenkultur, gemischte 945
Lymphozyten-Leukämie, azurgranulierte, großzellige 899
Lymphozytenproduktion bei betagten Menschen 1775
Lymphozytenproliferation
– Blockierung 1091
– HIV-infiziertes Kind 1894f
Lymphozyten-Verdopplungszeit 921
Lymphozytenzahl 1984
– periphere 2014f
Lymphozytopenie 482, 2143
– Legionellenpneumonie 1524
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
Lymphozytose
– reaktive 923
– Toxoplasmose 1828f
Lymphstauung 1615
Lymphsystem 130
– intestinales 324
Lymphszintigraphie, quantitative 133
Lymphzyste 131, 135
– Diagnostik 133
Lynch-Syndrom 601ff, 608
– Familienanamnese 604
– Überwachungsprogramm 604
Lysergid s. LSD
Lysergsäurediäthylamid s. LSD
Lysin 1965
Lysodren 200
Lysolezithin 545
Lys-Plasmin 977
Lys-Plasminogen 978
Lyssa s. Tollwut
Lysyloxidase 764

M

Main aorto-pulmonary collateral arteries 1167
Macrophage inflammatory protein 1476
Macrovascular renal diseases s. Nierenerkrankung, makrovaskuläre
Macula densa 1289, 1292
Magen
– Barrierefunktionsstörung 581
– distendierter, luftgeblähter 532
– Doppelkonstrastdarstellung 548, 556
– Funktionsdiagnostik 458
– Pankreasgewebe, heterotopes 554, 624f
– Polypektomie, endoskopische 553
– Röntgen-Kontrastmitteluntersuchung 470, 457
– Sonographie 451
Magenanteil, herniierter, Inkarzeration 518f
Magenanteilverlagerung in den Thorax 517
Magenatonie, postoperative 533f
Magenatresie 532
Magenausgangsstenose 533
– Doppelkontrastdarstellung 548
– funktionelle 468, 547
– karzinombedingte 555
– pankreaskarzinombedingte, Palliation 637
– ulkusbedingte 547, 553
Magenblase 566
– fehlende 462
Magenblutung 544
Magen-Darm-Motilität 565
Magen-Darm-Motilitätsstörung 2099
Magen-Darm-Passage, verlängerte, Vergiftung 2104f
Magendivertikel 532
Magenduplikation 532
Magendysrhythmie 533f
Magenentleerung
– beschleunigte 470, 545
– Feedbackmechanismus 467
– Giftelimiantion 2104f
– Real-time-Sonographie 534
– überstürzte 536
– verzögerte 467ff, 519, 533f
– – Diagnostik 468
– – Dopaminagonisten-bedingte 468
– – Kontrastmitteluntersuchung 534
– – Real-time-Sonographie 534
– – Symptomatik 468, 533
– – Szintigraphie 534
– – Therapie 469, 534
– – Ulkusentstehung 547
Magenentleerungsmessung, sonographische 468
Magenentleerungsstörung
– Bariumbreischluck 521
– bei chronischer Niereninsuffizienz 1414
Magenentleerungsszintigraphie 469
Magenepithelschädigung, Helicobacter-pylori-bedingte 540f
Magenfrühkarzinom 555
– Laserkoagulation 557
– R0-reseziertes, 5-Jahres-Überlebensrate 558
– Schlingenabtragung 557
Magenfundus, Silikonband-Einschnürung 341
Magenfundusrelaxation 467
– gestörte 461
Magenfundusvarizen 674, 740
Magenfundusvarizenblutung 444
– Ballontamponade 741
Magengeschwür s. Ulcus ventriculi
Magenhinterwanddivertikel 532
Magenkapazität, verminderte 536
Magenkarzinogenese, Helicobacter pylori 553
Magenkarzinoid 539
Magenkarzinom 482, 554ff
– adenomuzinöses 555
– Ätiologie 2001
– Biopsie 556
– Blutung, okkulte 555
– Borrmann-Einteilung 555
– Bürstenzytologie 556
– Chemotherapie 557f
– Diagnostik 556f
– diffuses 554f
– Doppelkontrastuntersuchung 556
– Endosonographie 556
– Frühdiagnose 556
– Häufigkeit, Ernährungseinfluß 2000
– Helicobacter-pylori-Gastritis, atrophische, multifokaler 541
– infiltrierendes 555
– inoperabeles 556
– intestinales 555
– 5-Jahres-Überlebensrate 558
– Laserkoagulation, palliative 558
– Laurén-Klassifikation 555
– Leberhilusinfiltration 558
– Lebermetastasierung 556
– Lokalrezidiv 557
– Metastasierung 555f, 1341
– Mortalität 554
– muzinöses 555
– Nachbarorganinfiltration 557
– Nitratgehalt des Trinkwassers 2043
– Ösophagogastroduodenoskopie 556
– polypöses 555
– Präkanzerose 553f
– Prävention 2000
– Radiotherapie, palliative 558
– Rezidiv 535, 557
– Risikofaktoren 554, 556
– R0-resektables 558
– Stadieneinteilung 557
– stenosierendes 555
– Therapie, chirurgische 557
– TNM-Klassifikation 557
– ulzerierendes 555
– undifferenziertes 555
– Wachstum 556
Magen-Luftblase 566
– fehlende 462
Magenlymphom 486f
– Gastrektomie 487
– Helicobacter-pylori-Eradikationstherapie 487
– hochmaligens 487
– niedrigmaligens 485
Magenmetastase 558
Magenmotilität 467, 473
– retrograde 469, 533
– Taktgeber 533
Magenmotilitätsstörung 472
– Ulkusentstehung 547
Magenperforation
– Laugenverätzung 2127
– Säureverätzung 2135
Magen-pH 1534
Magenpolypen 553f, 556
– Karzinomentstehung 553
– adenomatöse 553f
– hyperplastische 554
– Zelldysplasien 553
Magenpolyposis 607
Magenpräkanzerose 553
Magenresektion 535f
– Anastomosenstenose 535
– distale, Gastropathie, reaktive 542
– Dumping-Syndrom 536
– Gallereflux 536
– Intrinsic-factor-Mangel 847
– bei Karzinom 557
– Körpergewichtsverlust, postoperativer 2001
– Magensaftsekretionsanalyse 459
– Maldigestion 568
– Osteoporoseentwicklung 354
– Syndrom der zuführenden Schlinge 535
Magensaft
– Kaliumkonzentration 388, 390
– Natriumkonzentration 380
Magensaftaspiration 2154, 2156
– ARDS 2156
Magensaftreflux 1999
Magensaftsekretionsanalyse 459
Magensarkom 558
Magensäure 563
Magensäurehypersekretion 643
Magensäuresekretion 545, 565
– nächtliche, gesteigerte 545
– Quantifizierung 459
– verminderte 538
Magensäuresekretionshemmung 568
Magenschleimhaut
– Blutungen, subepitheliale, petechiale 543
– ektope 533
– Gastrineffekt, trophischer 538
– Helicobacter-pylori-Kolonisation 540
– Spray-Färbung, endoskopische 542
– Zellhyperplasie, neuroendokrine 649
Magenschleimhautatrophie 546
Magenschleimhautektopie, kolorektale 601
Magenschleimhauterosion 541
Magenschleimhauterosionen, akute, multiple 543
Magenschleimhauthyperplasie, foveoläre 543
Magenschleimhauthypoxie, Gastropathie 542

– generalisierte 728
– HIV-Infektion 1890, 1895
– Leukämie, akute
– – – lymphatische 873
– – – myeloische 867
– Non-Hodgkin-Lymphom 900
– Schistosomiasis 728
– schmerzlose 932f
– Whipple-Krankheit 504
Lymphknotenwachstum, T-Zell-Lymphom, lymphoblastisches 914f
Lymphoblastom, Nierenbeteiligung 1376
Lymphocytic colitis s. Kolitis, lymphozytäre
Lymphödem 15, 130ff
– akutes 132
– chronisches, Hautveränderungen 132
– Diagnostik 133
– Differentialdiagnose 114, 125, 133
– Filariose 135, 1879
– im frühen Kindesalter 133
– infektiös verursachtes 131
– irreversibles 132
– Kaposi-Sarkom 1912
– nach Mastektomie 132
– phlebodynamisches 123
– Physiotherapie 134
– primäres 131f, 135
– Prognose 134f
– sekundäres 131f, 135
– spontan reversibles 132
– Symptomatik 131
– Therapie 133
– tumorbedingtes 132
– Verhaltensregeln 134f
Lymphoedema
– praecox 131
– tardum 131
Lymphogranuloma venereum 1884f
Lymphogranulomatose s. Hodgkin-Lymphom
Lymphogranulomatosis X 918
Lymphographie 133
Lymphokinsynthese 480
Lymphom 813
– angiozentrisches 901, 919
– Diagnostik, histopathologische 900f
– gastrointestinales 484ff
– – Ann-Arbor-Klassifikation 486
– – assoziierte Erkrankung 484f
– – Chemotherapie 487
– – bei HIV-Infektion 485
– – hochmalignes 487
– – Operationsindikation 487
– – primäres 484
– – Prognose 487
– großzellig anaplastisches 899f
– – – CD 30-positives 911
– hochmalignes 487, 1025
– immunoblastisches 899, 911
– intestinales 589
– – mediterraner Typ 487
– – Sprue 577, 579
– lymphoblastisches 486, 899
– lymphoepitheloides 898f, 917
– lymphoplasmozytisches 901
– malignes 945, 1022, 1786f
– – Differentialdiagnose 862
– – bei erworbener Hypogammaglobulinämie 482
– – extranodales 484
– – HIV-assoziiertes 1912
– – Hyperkalzämie 407
– – immunoblastisches 485
– – kardiales Infiltrat 1254
– – Knochenmarkdiagnostik 818
– – posttransplantäres 1787, 1789
– – Stadiendiagnostik 818
– – Staging, apparatives 1913
– – Symptome 1913
– – Therapie 1913
– mediterranes 487
– pulmonales 1507
– zentroblastisches 899, 911
– – hochmalignes, sekundäres 909
– zentroblastisch-zentrozytisches 899, 907ff
– zentrozytisches 909
Lymphomzellen im Blut 953
Lymphopoese 813, 815
– Regeneration nach Blutstammzelltransplantation 946f
Lymphoproliferative Erkrankung
– – Chromosomenanalyse 824
– – bei Immunsuppression 1439
– – Minimal-change-Glomerulonephritis 1313
Lymphoproliferative Störung, posttransplantäre 1787, 1789
Lymphorrhoe 131
Lymphozele 131, 133
Lymphozyten 813, 871
– CD30-positive 911
– Darm-assoziiertes Immunsystem 478
– Einwanderung in Zielorgan 478
– immunologisch inkompetente 920f
– intraepitheliale 477f, 480
– – Lymphom 485
– – verminderte 483
– Morphologie, Leukämie, chronische, lymphatische 922f
– neoplastische 920
– – CD5-positive 909
– – Oberflächenmarker 921
– Subpopulationen 1471
Lymphozyteninfiltrat, Autoimmunerkrankung 280
– Autoimmunsyndrom, polyglanduläres 282
Lymphozyten-Interferon γ 503
Lymphozytenkern, nackter 922f
Lymphozytenkultur, gemischte 945
Lymphozyten-Leukämie, azurgranulierte, großzellige 899
Lymphozytenproduktion bei betagten Menschen 1775
Lymphozytenproliferation
– Blockierung 1091
– HIV-infiziertes Kind 1894f
Lymphozyten-Verdopplungszeit 921
Lymphozytenzahl 1984
– periphere 2014f
Lymphozytopenie 482, 2143
– Legionellenpneumonie 1524
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
Lymphozytose
– reaktive 923
– Toxoplasmose 1828f
Lymphstauung 1615
Lymphsystem 130
– intestinales 324
Lymphszintigraphie, quantitative 133
Lymphzyste 131, 135
– Diagnostik 133
Lynch-Syndrom 601ff, 608
– Familienanamnese 604
– Überwachungsprogramm 604
Lysergid s. LSD
Lysergsäurediäthylamid s. LSD
Lysin 1965
Lysodren 200
Lysolezithin 545
Lys-Plasmin 977
Lys-Plasminogen 978
Lyssa s. Tollwut
Lysyloxidase 764

M

Main aorto-pulmonary collateral arteries 1167
Macrophage inflammatory protein 1476
Macrovascular renal diseases s. Nierenerkrankung, makrovaskuläre
Macula densa 1289, 1292
Magen
– Barrierefunktionsstörung 581
– distendierter, luftgeblähter 532
– Doppelkonstrastdarstellung 548, 556
– Funktionsdiagnostik 458
– Pankreasgewebe, heterotopes 554, 624f
– Polypektomie, endoskopische 553
– Röntgen-Kontrastmitteluntersuchung 470, 457
– Sonographie 451
Magenanteil, herniierter, Inkarzeration 518f
Magenanteilverlagerung in den Thorax 517
Magenatonie, postoperative 533f
Magenatresie 532
Magenausgangsstenose 533
– Doppelkontrastdarstellung 548
– funktionelle 468, 547
– karzinombedingte 555
– pankreaskarzinombedingte, Palliation 637
– ulkusbedingte 547, 553
Magenblase 566
– fehlende 462
Magenblutung 544
Magen-Darm-Motilität 565
Magen-Darm-Motilitätsstörung 2099
Magen-Darm-Passage, verlängerte, Vergiftung 2104f
Magendivertikel 532
Magenduplikation 532
Magendysrhythmie 533f
Magenentleerung
– beschleunigte 470, 545
– Feedbackmechanismus 467
– Giftelimiantion 2104f
– Real-time-Sonographie 534
– überstürzte 536
– verzögerte 467ff, 519, 533f
– – Diagnostik 468
– – Dopaminagonisten-bedingte 468
– – Kontrastmitteluntersuchung 534
– – Real-time-Sonographie 534
– – Symptomatik 468, 533
– – Szintigraphie 534
– – Therapie 469, 534
– – Ulkusentstehung 547
Magenentleerungsmessung, sonographische 468
Magenentleerungsstörung
– Bariumbreischluck 521
– bei chronischer Niereninsuffizienz 1414
Magenentleerungsszintigraphie 469
Magenepithelschädigung, Helicobacter-pylori-bedingte 540f
Magenfrühkarzinom 555
– Laserkoagulation 557
– R0-reseziertes, 5-Jahres-Überlebensrate 558
– Schlingenabtragung 557
Magenfundus, Silikonband-Einschnürung 341
Magenfundusrelaxation 467
– gestörte 461
Magenfundusvarizen 674, 740
Magenfundusvarizenblutung 444
– Ballontamponade 741
Magengeschwür s. Ulcus ventriculi
Magenhinterwanddivertikel 532
Magenkapazität, verminderte 536
Magenkarzinogenese, Helicobacter pylori 553
Magenkarzinoid 539
Magenkarzinom 482, 554ff
– adenomuzinöses 555
– Ätiologie 2001
– Biopsie 556
– Blutung, okkulte 555
– Borrmann-Einteilung 555
– Bürstenzytologie 556
– Chemotherapie 557f
– Diagnostik 556f
– diffuses 554f
– Doppelkontrastuntersuchung 556
– Endosonographie 556
– Frühdiagnose 556
– Häufigkeit, Ernährungseinfluß 2000
– Helicobacter-pylori-Gastritis, atrophische, multifokaler 541
– infiltrierendes 555
– inoperabeles 556
– intestinales 555
– 5-Jahres-Überlebensrate 558
– Laserkoagulation, palliative 558
– Laurén-Klassifikation 555
– Leberhilusinfiltration 558
– Lebermetastasierung 556
– Lokalrezidiv 557
– Metastasierung 555f, 1341
– Mortalität 554
– muzinöses 555
– Nachbarorganinfiltration 557
– Nitratgehalt des Trinkwassers 2043
– Ösophagogastroduodenoskopie 556
– polypöses 555
– Präkanzerose 553f
– Prävention 2000
– Radiotherapie, palliative 558
– Rezidiv 535, 557
– Risikofaktoren 554, 556
– R0-resektables 558
– Stadieneinteilung 557
– stenosierendes 555
– Therapie, chirurgische 557
– TNM-Klassifikation 557
– ulzerierendes 555
– undifferenziertes 555
– Wachstum 556
Magen-Luftblase 566
– fehlende 462
Magenlymphom 486f
– Gastrektomie 487
– Helicobacter-pylori-Eradikationstherapie 487
– hochmaligne 487
– niedrigmalignes 485
Magenmetastase 558
Magenmotilität 467, 473
– retrograde 469, 533
– Taktgeber 533
Magenmotilitätsstörung 472
– Ulkusentstehung 547
Magenperforation
– Laugenverätzung 2127
– Säureverätzung 2135
Magen-pH 1534
Magenpolypen 553f, 556
– Karzinomentstehung 553
– adenomatöse 553f
– hyperplastische 554
– Zelldysplasien 553
Magenpolyposis 607
Magenpräkanzerose 553
Magenresektion 535f
– Anastomosenstenose 535
– distale, Gastropathie, reaktive 542
– Dumping-Syndrom 536
– Gallereflux 536
– Intrinsic-factor-Mangel 847
– bei Karzinom 557
– Körpergewichtsverlust, postoperativer 2001
– Magensaftsekretionsanalyse 459
– Maldigestion 568
– Osteoporoseentwicklung 354
– Syndrom der zuführenden Schlinge 535
Magensaft
– Kaliumkonzentration 388, 390
– Natriumkonzentration 380
Magensaftaspiration 2154, 2156
– ARDS 2156
Magensaftreflux 1999
Magensaftsekretionsanalyse 459
Magensarkom 558
Magensäure 563
Magensäurehypersekretion 643
Magensäuresekretion 545, 565
– nächtliche, gesteigerte 545
– Quantifizierung 459
– verminderte 538
Magensäuresekretionshemmung 568
Magenschleimhaut
– Blutungen, subepitheliale, petechiale 543
– ektope 533
– Gastrineffekt, trophischer 538
– Helicobacter-pylori-Kolonisation 540
– Spray-Färbung, endoskopische 542
– Zellhyperplasie, neuroendokrine 649
Magenschleimhautatrophie 546
Magenschleimhautektopie, kolorektale 601
Magenschleimhauterosion 541
Magenschleimhauterosionen, akute, multiple 543
Magenschleimhauthyperplasie, foveoläre 543
Magenschleimhauthypoxie, Gastropathie 542

Magenschleimhautinseln, ösophageale, Karzinomentstehung 530
Magenschleimhautischämie 542
Magenschleimhautmetaplasie
– intestinale 538f, 541, 546
– – inkomplette 556
– – Karzinomentstehung 555
– pseudopylorische 538, 541
Magenschleimhautschädigung, Antiphlogistika-bedingte 542f
Magenschleimhautwachstum, fokal überschießendes, gastrininduziertes 538
Magenschleimhautzellen
– gastrinproduzierende, Hyperplasie 538
– histaminproduzierende, Hyperplasie 538
– somatostatinproduzierende 545
Magenschrittmacher 467, 533
– Funktionsstörung 468
Magensonde bei akuter Pankreatitis 630
Magenspülung 2104f
Magenstumpfkarzinom 535, 553
Magenteratom 532
Magentumor
– benigner 554
– maligner 554ff
– mesenchymaler 558
– neuroendokriner 649
Magenulkus s. Ulcus ventriculi
Magenverätzung
– Lauge 2127
– Säure 2135
Magersucht s. Anorexia nervosa
Magic Wallstent 1121
Magnesium 1975
– Antagonisierung 400
– ATP-gebundenes 397
– als Begleitmedikation 399
– Ernährung, künstliche 2019
– freies 397
– Migräneprophylaxe 1931
– bei Präeklampsie 400
Magnesiumabsorption 397
Magnesiumammoniumphosphat-Stein 1354
Magnesiumausscheidung 397f
Magnesiumbedarf 397
Magnesiumchlorid bei Bartter-Syndrom 194
Magnesiumkonzentration
– Serum 397f, 400
– Urin 397
Magnesiummangel 391, 394f, 397ff, 1975
– akuter 399
– chronischer 399
– EKG-Veränderungen 398
– Parathormonsekretionshemmung 403
– relativer 398
– Symptome 398
– Tetanieschwelle 404
Magnesiumphosphatstein 1354
Magnesiumprophylaxe bei parenteraler Ernährung 399
Magnesiumreabsorption, renale 397
Magnesiumsalze 399
Magnesiumshift 398
Magnesiumstoffwechsel 397
Magnesiumsubstitution 399
Magnesiumsulfat 399, 2105
– hochdosiertes 1245
Magnesiumtherapie bei akutem Myokardinfarkt 1115
Magnesiumüberschuß 400
Magnesiumverlust 397
Magnesiumverteilung im Serum 397
Magnetfeld 2041f
Magnetfeld-Gradienten 1057
Magnetresonanzangiographie 20
– Arterien, extrakranielle, hirnversorgende 50
Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie 794f, 799
Magnetresonanztomograph, Flußdichte, magnetische 2042
Magnetresonanztomographie 1057f
– abdominelle 458
– Arthrose 1671
– Bronchialkarzinom 1561
– funktionelle 1691
– Gradienten-Echo-Sequenz 1057
– Halswirbelsäule 1625
– Herztumor 1252
– Hirninfarkt, ischämischer 1921
– Hirnmetastasennachweis 987
– Hüftgelenk 1627
– bei Ikterus 788
– kardiologische 1057f
– Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1221
– kardiovaskuläres System 1057
– Kontraindikation 680, 1058
– Koronarstenosennachweis 1102f
– kranielle, bei AIDS 1898, 1903, 1911
– Lebererkrankung 680
– Nierenuntersuchung 1020, 1304
– Osteosarkom 1009
– bei Querschnittssymptomatik 986f
– Rückenschmerzen 1690f
– Sellaregiondarstellung 151
– Sinusvenenthrombose 1926
– bei Speicheldrüsenschwellung 1643
– Spin-Echo-Technik, EKG-getriggerte 1057
– thorakale, Lymphknotenstaging 1562
– Weichteilsarkom 1009
– Wirbelsäule 1717, 1719
Mahaim-Fasern 1239
MAIS-Komplex 1552
Major basic protein 1475
Major histocompatibility complex 480, 1545, 1622
Major stroke s. Schlaganfall, schwerer
Makroadenom, hypophysäres 147
Makroalbuminurie 305, 1333
– Nephropathie, diabetische 58
Makroamylasämie 627
Makroangiopathie, diabetische 58, 303, 307ff
Makrobiotik 1982
α_2-Makroglobulin 978f
Makroglobulinämie 923, 927ff, 1327
Makroglossie
– Akromegalie 148f
– Amyloidose 1330
– Hypothyreose 169
Makrohämaturie (s. auch Hämaturie) 1297, 1309
– Blutungsquellenlokalisierung 1378
– Diabetes mellitus 1305
– IgA-Nephropathie 1309
– Nephrosklerose, sekundär maligne 1340
– Pyelonephritis 1344
– rezidivierende 1309
– schmerzlose 1378
– Urothelkarzinom 1378
– Zystitis 1344
Makrolid-Antibiotika 939, 1751, 1759ff
– Erregerspektrum 1760
– Wirkung, klinische 1760f
Makrolidresistenz 1761
Makroovalozytose 848f
Makrophagen
– mukosale, Hyporeaktivität 616
– Mycobacterium-tuberculosis-infizierte 1545
– PAS-positive 503f, 1662f
Makrophagenfunktionsstörung 480
– Granulomatose, septische 483
– Whipple-Krankheit 503
Makroprolaktinom 150, 152
Makro-Reentry-Mechanismus 1220, 1238
Makrothrombosen, generalisierte, Neugeborenes 974
Makrothrombozytopenie 1362
Makrozyten 828
Makrozytose 836f, 846
Makulopathie 303ff
MAK-Wert 2031, 2063, 2045
Malabsorption 42, 564, 568
– AIDS 2011
– Amyloidose 586f
– Cronkhite-Canada-Syndrom 611
– Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 621
– Differentialdiagnose 634
– Gastroenteritis, eosinophile 582
– globale 576f, 580
– bei HIV-Infektions-Frühstadium 514
– Hypothyreose 586
– Kapillariasis 509
– Kurzdarmsyndrom 576
– Lambliasis 506
– Osteomalazie, Therapie 364
– postnatale 483
– Sklerodermie 586f
– Sprue 577
– – tropische 580
– Ursache 568f
– Whipple-Krankheit 504
– Zirrhose, primär biliäre 756
Malabsorption syndroms s. Malassimilation
Malabsorptionssyndrom
– Diarrhoe 447
– Dünndarmerkrankung, immunoproliferative 485, 488
– Giardiasis 1873
– HIV-Infektion 483
– Magnesiummangel 397f
– Magnesiumverlust 397f
– Phosphatmangel 412
– Vitamin-D-Mangel 363, 403, 406
Malaria 727, 837, 841, 845, 1868, 1870ff
– Chloroquin-Resistenz 1872
– chronische 1872
– Diagnose 1872
– Differentialdiagnose 1834f, 1840f, 1873
– Erregerübertragung 1870f
– Fieberverlauf 1871
– Kombinationstherapie 1873
– Leberbeteiligung 727
– Organbefall 1872
– Plasmodienentwicklungszyklus 1870f
– Prophylaxe 1873
– quartana 1870, 1872
– Reiserückkehrer 1870
– Resistenz 1871
– tertiana 1870, 1872
– Therapie 1873
– tropica 1868, 1870ff
– – Differentialdiagnose 1842
– – Komplikation 1868
– – schwere 1872ff
– zerebrale 1871f
Malariaanfall, Laboruntersuchungsbefund 1873
Malassimilation 568ff
– Dünndarmüberbesiedlung, bakterielle 580
– Anamnese 573
– Diagnostik 460, 568, 573ff
– Differentialdiagnose 575
– dysregulativ bedingte 569
– entzündlich bedingte 569
– genetisch bedingte 569
– globale 568, 573
– H_2-Atemtest 459
– klinische Zeichen 573
– mechanisch bedingte 569
– medikamentenbedingte 569f
– neoplasmabedingte 569
– partielle 568
– Substitutionstherapie 575
– Testverfahren 573
– Therapie 575
– toxisch bedingte 569
– vaskulär bedingte 569
Maldescended testis s. Maldescensus testis
Maldescensus testis 222, 224f
– – Malignomrisiko 229
Maldigestion 563, 568
– Differentialdiagnose 634
– Leberzirrhose 735
– nach Magenresektion 537
– Pankreatitis, chronische 632
– Ursache 568
Male germ cell cancer s. Keimzelltumor, maligner, des Mannes
Malformation
– anorektale 591
– arteriovenöse, intrakranielle 1924, 1933
Malformations of the lymphatic system s. Lymphgefäßdysplasie
Malignancy-associated hypercalcemia s. Hyperkalzämie maligner Erkrankungen
Malignant hypertension s. Nephrosklerose, sekundär maligne
Malignant liver mass s. Lebertumor, maligner
Maligne Erkrankung
– – bei Adipositas 337
– – Anämie 834
– – Betreuung, psychosoziale 943f
– – gastrointestinale, Eisenmangel 832
– – Gerinnungsstörung 988
– – bei gluteninduzierter Enteropathie 2013
– – bei Immunsuppression 1439
Mallet-Guy-Zeichen 626
Mallory-Weiss-Syndrom 741
Malnutrition 1404f
– Anämie, renale 1409
– Leberzirrhose 739
– Niereninsuffizienz, chronische 1404
Malrotation 532, 591
MALT (mucosa associated lymphoid tissue; mukosaasoziiertes Immunsystem) 477, 616
Maltafieber s. Brucellose
MALT-Lymphom 484ff, 898, 901
– Chemotherapie 487
– Helicobacter-pylori-Eradikationstherapie 487
– hochmalignes, Kombinations-Chemotherapie 487
– Klassifikation 484
– niedrigmalignes, Magen 485
– Operationsindikation 487
Malum perforans 60f
Malzarbeiterlunge 1508
Mamilleneinziehung 991
Mamillensekretion 991
Mammafibroadenomatose, progrediente 610
Mammakarzinom 986, 990ff, 1025
– bei Adipositas 337
– Cowden-Syndrom 610
– Erstsymptome 991
– Exzisionsbiopsie 990
– familiäre Belastung 991
– Fernmetastasen 990ff
– genetische Disposition 991
– Grading, histopathologisches 990
– Herzmetastase 1254
– Hormonrezeptorstatus 990, 992f
– inflammatorisches 999
– invasives 991
– Klassifikation 990f
– Lymphknotenmetastasen 990f, 995
– mamillennahes 991
– metastasierendes 992f
– – Hyperkalzämie 407
– – osteolytische Prozesse 996
– – Palliativbehandlung 996
– Metastasierungsmuster 993
– multizentrisches 991
– Nachsorge 990, 993, 998
– nichtinvasives 991
– Operation 990
– – brusterhaltende 993
– Peutz-Jeghers-Syndrom 609
– Prognose 993
– Rezidivtherapie 953
– Risikoanalyse 361
– Risikofaktoren 990
– Rückfallrisiko 994
– Stadieneinteilung 990
– Stammzelltransplantation 947, 953
– Therapie 990, 993f
– – hormonelle 996
– – myeloablative, adjuvante 953
– – zytostatische 997
– UICC-Stadieneinteilung 991
Mammawiederaufbauplastik 993
Mammographie 992
Mandibulakondylen, Knochenresorption 1638
Mangan 1976
Manganmangel 1976
Mangelernährung 2014ff

– Alkoholkrankheit 1942, 2080
– im Alter 1980f
– chronische 1942
– Darmkrankheit, chronisch entzündliche 2002
– bei Dialyse 1998
– Ernährungstherapie 2014f
– generalisierte 2014f
– bei HIV-Infektion 2010
– Hodenfunktionsstörung 237
– isolierte 2015f
– Kurzdarmsyndrom 2002
– Laborbefund 1405
– Masernletalität 1865
– Phosphatmangel 412
– Tumorkrankheit 2009
– Ursache 2014
– bei verzögerter Magenentleerung 533
– Zeichen 1984
Mangelgeburt 1281
Mannit 1292
– Kaliumverlust 390
– Kombination mit Schleifendiuretikum 385
Mannitol 1393
Mann-zu-Frau-Transsexualität 236
Manometrie 456
– anorektale 448, 593
– antroduodenale 468
– antroduodenojejunale 467
– intestinale 472
– ösophageale 461f, 464f
Manöver
– abdomino-juguläres 1035
– vagales
– – AV-Überleitung 1230
– – bei Tachykardie 1238, 1244
Mantelzell-Lymphom 488, 898f, 909f
– B-Symptomatik 909
– Hochdosis-Chemotheraphie 909
– Immunphänotypisierung 901, 909
– Therapie 909f
Manualmedizin 1694
MAO (Monoaminooxydase) 210
MAO-Hemmer 1953
MAPCA (main aorto-pulmonary collateral arteries) 1167
Mapping, endokardiales 1246, 1249
Mapuchofieber 1839
Marasmus 1967, 2014
Marburgfieber 1839, 1842
Marchiafava-Micheli-Syndrom s. Hämoglobinurie, nächtliche, paroxysmale
Marfan-Syndrom
– Mitralklappenprolaps 1141
– Pulmonalklappeninsuffizienz 1144
– mit weiter Aortenwurzel, Schwangerschaft 1279
Marginalzonen-B-Zell-NHL der Milz 901
Marginalzonen-Lymphom 899
Marihuana 2088
Marihuanavergiftung 2119
Mariske 595
Markerchromosom 824
Markermoleküle, neuroendokrine 642
Markfibrose 859
Markschwammniere 1371
Markumar s. Phenprocoumon
Marmorknochenkrankheit s. Osteopetrose
Marschalko-Plasmazellentyp 929
Marschanämie 841
Marschhämoglobinurie 841
Maschinenwaschmittel 2136
Masern 1730f, 1865
– Impfung 1730f
– Komplikation 1865
– Letalität bei Mangelernährung 1865
– Reiserückkehrer 1863, 1865
– Schwangerschaft 1866
Masern-Immunglobulin 1731
Masern-Mumps-Röteln-Impfkombination 1730ff
Masernvirus 1865
Massage 28
– detonisierende 1710
Massenblutung, zerebrale 47, 1446, 1924
Massenverlagerung, intrakranielle 2164
Massivtransfusion 943
– Alkalose 428
Mastdarmlähmung 986f
Mastektomie
– Lymphödem 132
– modifiziert radikale 999
– radikale, eingeschränkte 993
Mastitis 1812
Mastozytose, systemische 354f
Mastzellenproliferation 1475
Matratzenstaub, Milbenallergengehalt 2055
Matrix, extrazelluläre 324
Matrixsynthese, gesteigerte, Nephritis, interstitielle 1348
Maturity-onset diabetes of the young 289
Maul-und-Klauen-Seuche 1843
Mäusekot-Geruch 343
Mayo-Robson-Zeichen 626
MBP (major basic protein) 1475
McBurney-Punkt 440
McCune-Albright-Syndrom 371
MCH (mittleres korpuskuläres Hämoglobin) 813, 815, 828ff
MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration) 815, 828ff
M-cholinerges Syndrom 2099
MCP-1 (monocyte chemotactic peptide) 1348, 1476, 1623
MCS (multiple chemical sensitivity) s. Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit
MCT s. Triglyzeride, mittelkettige
MCTD (mixed connective tissue disease) s. Mischkollagenose
MCT-Diät 739
MCU (Miktionszystourethrographie) 1304
MCV (mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen) 813, 815, 828ff
MDCK (medulläre zystische Nierendegeneration) 1367
MDMA (Ecstasy) 2074f, 2092f, 2121
MDS s. Myelodysplastisches Syndrom
Meatus acusticus internus, Erweiterung 1938
Mebendazol 508ff, 728, 730, 1773
– Enterobiasis 509
– Hakenwurminfektion 510
Mechanical ileus s. Ileus, mechanischer
Mechanical ventilation s. Beatmung, mechanische
Mechanikerhände 1639
Meckel-Divertikel 444, 567
– Pankreasgewebe, ektopes 624f
– Schleimhautektopie 567
Meckel's diverticulum s. Meckel-Divertikel
Media, koronare 1051
Mediahypertrophie 1448, 1588
Mediainfarkt 1920
Medianekrose
– fibrinoide, präglomeruläre 1339
– zystische 72
Mediasklerose 18
Mediastinal tumor s. Mediastinaltumor
Mediastinalemphysem 1541, 1597
Mediastinales Syndrom 1575
Mediastinalfibrose 1540f
Mediastinalsilhouette, verbreiterte 462
Mediastinaltumor 1575f
– Diagnostik 1575f
– Differentialdiagnose 1576f
– Downhill-Varizen 518f
– gutartiger 1576f
– Hodgkin-Lymphom 934
– Leukämie, akute, lymphatische 873
– maligner 1575
Mediastinitis 1540f
– akute 1540f
– chronische 1540f
– granulomatöse 1541
Mediastinoskopie 1541, 1562
– Tumordiagnostik 1575ff
Mediastinotomie, parasternale, Tumordiagnostik 1576f
Mediastinum 1540, 1575
Mediasyndrom 49
Mediatoren
– mit Parathormon-ähnlicher Wirkung 407
– proinflammatorische 1306
– Schock, septischer 2160
Mediatorenkaskadeninitiation 1813
Mediatorenkaskadenunterbrechung 1809
Mediaverschluß, embolischer 1922f
Medikamente s. auch Arzneimittel
Medikamentenabhängigkeit 2071
Medikamentenentzug 1934f
Mediterranean spotted fever s. Rickettsiose
MEDOS-System 1094
Medroxyprogesteronacetat 996, 1021
Medulla oblongata 1461
Medullakompression 1694
Medulla-oblongata-Läsion 2163
Medulloblastom 608f
Mefloquine 1873
Mefrusid 384
Megacolon congenitum 592f
Megajoule 1964
Megakaryoblastenkrise 886
Megakaryoblasten-Leukämie, akute 896f
Megakaryozyten, pathologische 892
Megakaryozytopoese, Üersegmentierung 847
Megakolon 592f
– akutes 593
– Colitis ulcerosa 619f
– erworbenes 593
– idiopathisches 592
– kongenitales 592f
– toxisches 592f
– Trypanosomiasis, amerikanische 593, 1879
Megaloblasten 830
Megaloblastic anemia s. Anämie, megaloblastäre
Megalozyten 828
Megaösophagus 461f
– Trypanosomiasis, amerikanische 1879
Megarektum 592
Megestrolacetat 996
MegX-Test 678, 736
Mehlstaub, Sensibilisierungsindex 1479
Mehretagenverschlüsse 24, 34, 308
Mehrfacharterienverschluß, viszeraler 43
Mehrgefäßkrankheit, koronare 1101, 1103ff
– – Bypass-Chirurgie 1105
Mekoniumileus 1497
Meläna 443, 740
– Blutungsquelle 443
– Denguefieber 1840
– hämorrhagisches Fieber 1839
– Ulkuskrankheit 547
– von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 966f
– Wiskott-Aldrich-Syndrom 483
Melanom 2039
– malignes 1014ff
– – Blutuntersuchung 1016f
– – Chemotherapie 1017
– – Diagnostik 1015ff
– – Disposition, genetische 1015
– – Extremitätenperfusion, zytostatische 1017
– – Fernmetastasen 1014f
– – – Behandlung 1017
– – Herzmetastase 1254
– – Hirnmetastasen 1017
– – Invasionstiefe 1015
– – kolorektales 601
– – Lymphadenektomie 1017
– – Magenmetastasen 558
– – Metastasen, regionale 1017
– – Metastasierung 1014f
– – Nachuntersuchung 1016f
– – Operation 1015f
– – ösophageales 531
– – Prognose 1014f , 1017
– – Therapie 1015ff
– – TNM-Klassifikation 1014
– – Tumorantigene 1017
– – Tumordicke 1015
– – UV-assoziiertes 1015
Melanosis coli 600
Melanozyten-stimulierendes Hormon 154
Melanozytentransformation, maligne 1014f
Melarsoprol 1878f
Melatonin 157
Meldepflicht
– Brucellose 1820
– Diphtherie 1194
– Gasbrand 1854
– Gasödem 1854
– Gonorrhoe 1881
– Lassafieber 1841
– Leptospirose 1822
– Listeriose 1819
– Lues 1882
– Meningitis 1844f
– Toxoplasmose 1828
– Tuberkulose 1544, 1552
– Typhus 1818
– Vergiftung 2100f
Melkerknötchen 1843
Melkphänomen 1215
Melnick-Fraser-Syndrom 1368
Melphalan 954f
– Extremitätenperfusion 1017
– Plasmozytomtherapie 929
Membran 532
– alveolo-kapilläre 1463
– – toxische Schädigung 2155
– peritoneale 1427
– semipermeable 1417
Membrandefekt, erythrozytärer 837, 842
Membranen, hyaline, alveoläre 2151
Membranoproliferative glomerulonephritis s. Glomerulonephritis, membranoproliferative
Membranous glomerulonephritis s. Glomerulonephritis, membranöse
Membranoxygenierung, extrakorporale 2153
Membranruhepotential 387
– negatives, verstärktes 391
– Senkung 394
Membranseparation 1429f
MEN 186, 212, 274ff, 312
– Diagnostik 277
– Molekulargenetik 211
– Prognose 279
– Symptomatik 276
– Therapie 278f
MEN-I 274f, 312
– Behandlung 278
– Diagnostik 277
– Familienscreening 277
– Hypophysentumor 148
– Langzeitscreening 278
– Operationsindikation 279
– Symptomatik 276
– Tumor, neuroendokriner 640, 643, 648
MEN-II 210, 274f
– Familienscreening 277f
– Genträger 278
– Leittumor 274
– Symptomatik 276
MEN-IIa 274
– Schilddrüsenkarzinom 186
– Symptomatik 276
MEN-IIb 274
– Aspekt 277
– Schilddrüsenkarzinom, 186
– Symptomatik 276
– Therapie 279
Mendel-Mantoux-Test 1547
Mendelson-Syndrom 1510, 2154, 2156
Ménétrier-Krankheit 483
Mengenelemente 1975
Menière-Attacke, Vorbeugung 1938
Menière-Krankheit 1938
Menin-Gen 274
Menin-Gen-Defekt 640
Meningeosis
– carcinomatosa 987
– leucaemica 987
– lymphomatosa 916
– Therapie 988
Meningismus 1845ff, 2163
– Sonnenstich 2033
– Subarachnoidalblutung 1925
Meningitis 1844ff, 1849
– Antibiotika-Applikation 1752
– aseptische 732, 1898

– bakterielle 1844f
– – Antibiotikatherapie, empirische 1755
– – Liquoruntersuchung 1845
– – Reiserückkehrer 1868
– Brucellose 1821
– cerebrospinalis epidemica 1846
– chronische, Liquorbefund 1845
– Differentialdiagnose 745, 1845
– Erregernachweis 1845
– HIV-Infektion, akute 1895, 1898
– bei intravenösem Drogenkonsum 1795
– Kryptokokkeninfektion 1908
– Leptospirose 1822f
– Listeriose 1819f
– Lues II 1883
– lymphozytäre 1822f
– Meldepflicht 1844f
– Mononucleosis infectiosa 1836
– nosokomiale 1844ff
– Pneumokokkenbakteriämie 1814
– posttransplantäre 1790f
– tuberkulöse 1844ff
– – Liquoruntersuchung 1847
– – Symptome 1547, 1845
– – Therapie 1847
– virale 1845f
– Zeichen 1820
Meningitis-Gürtel 1846
Meningococcal meningitis s. Meningokokkenmeningitis
Meningoenzephalitis 1848, 2163
– Differentialdiagnose 1926, 2166
– Herpes-simplex-Virus-Typ-1-Infektion 1859
– Kryptokokkose 1815
– Listeriose 1819f
– Lyme-Borreliose 1823
– Mononucleosis infectiosa 1836
– Q-Fieber 1826
– Trypanosomiasis, afrikanische 1878f
Meningoenzephalomyelitis 1849
Meningokokken 1731
– Kolonisation, nasopharyngeale 1846f
– Rifampicin-Wirksamkeit 1761
– Übertragung 1731, 1846f
Meningokokkenbakteriämie 1810f
– Arthritis 1713, 1717
– chronische 1811
Meningokokkenimpfstoff 1846
– polyvalenter 1785
Meningokokkeninfektion 1731
– disseminierte 1810
– Exanthem 1863f
– Impfung 1731
– bei Komplementmangel 1785, 1845
Meningokokkenmeningitis 1844ff
– Antibiotikatherapie 1754
– Arthritis, polyartikuläre 1714
– Epidemie 1846
– Massenprophylaxe 1847
– Prophylaxe bei Kontaktpersonen 1846f
– rezidivierende 1845
– Schutzimpfung 1846
– Therapie 1846
Meningokokkensepsis 1810f, 1845ff
– Differentialdiagnose 1842
– Hautmanifestationen 1846
– Letalität 1811
– Prophylaxe bei Kontaktpersonen 1811
Meningomyelitis 1849
Meningoradikuloneuritis 1947
Meniskektomie, totale 1675
Meniskusschaden 1710
– Magnetresonanztomographie 1671
Menkes-Krankheit 765, 1976
Mennell-Test 1655, 1659
Menopause, Definition 258
Menorrhagie
– Thrombozytopathie, kongenitale 955
– von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 966f
Menstruationszyklus 245f
Meralgia paraesthetica nocturna 1706, 1711
Mercaptane 744
Mercapto-Acetyl-Triglycin, ^{99m}Tc-markiertes 1303
6-Mercaptopurin s. Azathioprin
Meriéux-Test 1547
Meropenem 1756
– bei Fieber unklarer Genese 941
Merozoiten 727
Mesalazin 621f
Mesangialzellenproliferation 1322f
Mesangiolyse 1339
Mesangium 1289
Mesangiumkollaps 1315
Mesaortitis luica 1883
Mesenteriagefäßverschluß 1649
Mesenterialarterienembolie 32f
– bei infektiöser Endokarditis 1184
Mesenterialinfarkt 613
– Schmerzen 442
Mesenterialischämie 612f
Mesenterialvenenthrombose 110, 892
– akute 612
Mesenterikographie 567
– Indikation 458
Mesenterium 439
– Crohn-Krankheit 617
Meskalin 2093f
Mesna 1635
Mesotheliom 1515
– Erionitbelastung 2045
– malignes
– – kardiales 1254
– – perikardiales 1254
– peritoneales 655, 1572
– pleurales s. Pleuramesotheliom
Mesothelioma s. Mesotheliom
Mesotheliomzellen, immunhistochemische Reaktionsmuster 1573
Mestranol 257
Meta-Analyse 2067
Metabolic syndrome s. Metabolisches Syndrom
Metabolisches Syndrom 307, 316f
– – Atherosklerose 7, 9
– – Bewegungstherapie 319, 321
– – Diagnose 316ff
– – Entspannungstherapie 319
– – Ernährungsumstellung 319
– – Gefäßkomplikationen 316, 318ff
– – Hyperurikämie 344
– – Lebensstiländerung 319
– – Prognose 320f
– – Sekundärprävention 320f
– – Therapie 319ff
Metagonimus yokogawai 510
Metakarpalköpfchenprominenz 1625
Metalle, Trinkwasser 2043
Metallgitterstent 453
– Ösophaguskarzinom 528, 530
– selbstexpandierender 528
Metalloide, Trinkwasser 2043
Metallstent 1571
Metamizol 1951f
Metamphetaminvergiftung 2112
Metaplasie
– gastrale 545
– intestinale 538, 541, 546, 555f
– – inkomplette 556
– myeloische 881, 894
– pseudopylorische 538, 541
Metastase s. Tumormetatase
Metastasektomie 1011
Metastasenleber 648, 779
Metastasis of unknown primary s. CUP-Syndrom
Metatarsalefraktur, rezidivierende 366
Metatarsalgie 1706, 1711
Meteorismus 441, 566
– Acarbose-bedingter 300f
– Mukoviszidose 1497
Metformin 300f, 321
Methadon 2086f
– Arzneimittelinteraktionen 2087
– Kontraindikationen 2087
– Überdosierungssymptome 2086
– unerwünschte Wirkung 2087
Methadonentzug 2084f
Methadonintoxikationen 2086
Methadon-Razemat 2086f
Methadonsubstitution 1794, 2083, 2085f
– Beigebrauch 2085
– Kostenregelung 2087
– palliative 2085
– rechtliche Grundlage 2086
Methämoglobin 2037
Methämoglobinbildner 2107
Methämoglobinbildung, toxische, Säugling 2043
Methamphetamin 2092
Methan, Zigarettenrauch 2058
Methanabbau 2051
Methanal 2051
Methanausgasung 2045
Methanolvergiftung 2129
– Antidot 2107, 2108
– Detoxikation, extrakorporale 2107
Methicillin, Erregerresistenz 1734, 1746, 1753
Methimazol 176
Methionin 1965
– Ernährung, künstliche 2020
– Harnansäuerung 1999
Methotrexat 1625, 1630f
– Arteriitis temporalis 1648f
– Arthritis
– – reaktive 1665
– – rheumatoide 1622, 1629
– Dermatomyositis 1641
– Erhaltungstherapie, bei ALL 876
– Felty-Syndrom 1631
– GvHD-Prophylaxe 950f
– nach Herztransplantation 1091
– hochdosiertes 879
– Komplikation, pulmonale 1514
– Mischkollagenose 1642f
– Osteosarkombehandlung 1013
– Polymyalgia rheumatica 1645
– Polymyositis 1641
– Psoriasisarthropathie 1661
– Spondylarthropathie 1653
– Spondylitis ankylosans 1657
– Takayasu-Arteriitis 1649
– Toxizität, pulmonale 1630f
– unerwünschte Wirkung 1629ff
– Urinflußerhöhung 1395
– Vaskulitis, systemische 1646
– Wegener-Granulomatose 1646
3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglykol 210
Methyldigoxin 1082
Methyldopa, Lupus-erythematodes-Auslösung 1634
α-Methyldopa 151
– Schwangerschaft 1444
Methylenblau 1742
Methylenblaufärbung, intravitale 542
Methylendioxydamphetamin 2121
Methylendioxyethylamphetamin 2121
Methylendioxymethamphetamin 2074f, 2092f, 2121
Methylguanidin 1402f, 1415
3-Methyl-Histidin-Ausscheidung 1984
Methylmorphin 2083
Methylnaphthalin, Zigarettenrauch 2058
α-Methylparatyrosin 215
Methylprednisolon 1635
Methylquecksilber 2134
Methyl-tert.-Butylether 798
Methylzellulose 447, 1972
Metoclopramid 151
– Gastroparese 469
– Kontraindikation 1930
– Migräneattacke 1930
– unerwünschte Wirkung 1930
Metoclopramidtest 247
Metolazon 384
Metopirontest 155
Metoprolol 1082
– Migräneprophylaxe 1931
– Schwangerschaft 1444
Metoprololvergiftung 2117
Metronidazol 727, 1543, 1757, 1762f, 1773, 1904
– Amöbenkolitis 1876
– Amöben-Leberabszeß 1876
– Dosierung 1762f
– Helicobacter-pylori-Eradikation 549f
– Hirnabszeß 1851
– Indikation 1762f
– Kolitis, pseudomembranöse 502
– Kombinationstherapie 1762f
– Monotherapie 1762f
– Peritonitis 654f, 754
– Tetanus 1856f
– Trichomoniasis 1885
– Ulkus, Helicobacter-pylori-positives 549
Metrorrhagie 966f
Meyer-Druckpunkte 99
Mezlocillin 1754f
M-Gradient 1327f
MGUS s. Gammopathie, monoklonale, unbestimmter Signifikanz
MHC-Klasse-II-Moleküle, Expressionsstörung 480
MHC-Komplex 480, 1545, 1622
– Immunreaktion bei Tuberkulose 1545
MIBG-Szintigraphie 1557
– Phäochromozytom, malignes 213
Miconazol 1770
Microangiopathic hemolytic anemia s. Anämie, hämolytische, mikroangiopathische
Microangiopathic nephropathy s. Nierenerkrankung, mikrovaskuläre
Microangiopathy s. Mikroangiopathie
Microcirculation disorders s. Mikrozirkulationsstörung
Microvascular atheroembolic nephropathy s. Nierenerkrankung, atheroembolische
Microvascular disease of the kidney s. Nierenerkrankung, mikrovaskuläre
Midgut neuroendocrine tumor s. Mitteldarmtumor, neuroendokriner
Midline-Tumor-Syndrom 1001
Migräne 1106, 1928ff
– mit Aura 1928f
– – Differentialdiagnose 1920f
– Ausdauersportarten 1954f
– Begleitsymptome, vegetative 1929
– Differentialdiagnose 1926, 1929
– einfache 1928f
– kindliche 1930f
– ophthalmologische 1928f
– Prophylaxe 1930f
– retinale 1928f
– Therapie 1930
– Triggerfaktoren 1929
– Vasokontriktionstraining 1955
– zyklusgebundene 1930f
Migräneattacke 1930
Migränegenerator 1928
Migränemittel 1930
– Migräneattackenauslösung 1934
MIHA (medikamenteninduzierte hämolytische Anämie) 837, 839ff
Mikroadenokarzinom, Pankreas 637
Mikroadenom, hypophysäres 147
Mikroalbuminurie 305, 318f, 1298f
– Blutdrucksenkung, medikamentöse 305
– Definition 1291, 1332
– Nachweis 1302, 1333
– Nephropathie, diabetische 58, 1331f
– Screening 305
Mikroaneurysmen 59
– Panarteriitis nodosa 70f
– retinale 304
Mikroangiopathie
– diabetische 12f, 58f, 303
– – myokardiale 307
– – Nachweis 61
– – retinale 303
– embolische 11
– gefäßwandbedingte 12
– obliterierende 9, 11
– rheologisch verursachte 11
– thrombotische 12f
– venöse 12f
Mikroatelektasen 2144f
– ARDS 2151
Mikrobiologie, Diagnostik 1739
Mikroemboli, cholesterinhaltige 1336
Mikroembolien, septische 1326, 1864
Mikroembolisierung, disseminierte 11
Mikrofilarien 1879ff
Mikrofrakturen 270
Mikrogliazellen 945
β_2-Mikroglobulin 1329, 1617
– HIV-Infektions-Verlaufsdiagnostik 1891
β_2-Mikroglobulin-Amyloidose 1329, 1412f

– dialyseassoziierte 1328, 1419
– Karpaltunnelsyndrom 1415
– Therapie 1413
α_1-Mikroglobulin-Ausscheidung im Urin 1301
β_2-Mikroglobulin-Konzentration im Serum 900
– – Leukämie, chronische, lymphatische 921
– – Mantelzell-Lymphom 909
– – multiples Myelom 928f
Mikrohämaturie (s. auch Hämaturie) 1309
– Alport-Genträgerin 1362
– Alport-Syndrom 1362f
– IgA-Nephropathie 1309
– Nephrolithiasis 1355
– Nephropathie, diabetische 1332
– Nephrosklerose
– – benigne 1446
– – sekundär maligne 1340
– Nierenarterienembolie 1335
– persistierende 1309
– Uratnephrolithiasis 345
Mikromegakaryozyten 860
Mikroorganismen, Tropismus, zur Haut 1863
Mikrophallus
– Leydig-Zell-Hypoplasie 235
– 5α-Reduktase-Defekt 234
– Reifenstein-Syndrom 232
Mikropille 256f
Mikroprolaktinom 150, 152
Mikroproteinurie 1446
Mikro-Reentry-Kreise 1220
Mikroshunt 81
Mikrosporidiasis 507
Mikrosporidien 1904
– im Gallengangsystem 512
Mikrosporidieninfektion, gastrointestinale 507, 512
Mikrothromben 1808
– disseminierte 2161f
– – eneralisierte, Neugeborenes 974
Mikrotrauma, wiederholtes 1619
Mikrotubuläre Strukturen, glomeruläre 1316
Mikrovilli 561, 1025
Mikrowellen 2042f
Mikrozephalie 1866
Mikrozirkulation 9
– Thrombosierung 988
– vertebrale 1718
Mikrozirkulationsstörung 9ff
– Angiopathie, diabetische 59
– Durchblutungsstörung, arterielle, chronische 36
– Hämolyse, mikroangiopathische 840
– hyperämische 10f
– hyptotone 10
– Ileuskrankheit 587
– rheologisch bedingte 10f
– Schock 2158
– Sichelzellanämie 844
– Thrombozythämie, essentielle 891f
– venuläre 10f
– Verschlußkrankheit, arterieller 5
Mikrozyten 828
Mikrozytose 837, 846
Miktion
– Keimelimination 1343
– stotternde 1383
Miktionsbeschwerden beim Mann 1383, 1385
Miktionszystourethrographie 1304
MIK-Wert 2031, 2063
Milben, Rickettsienübertragung 1825
Milbenallergen 2055
Milbenallergen-Exposition, frühkindliche 2055
Milbenallergen-Konzentration, Sensibilisierungsrisiko 2055
Milbengänge 1886
Milbensensibilisierung 1473, 2055
Milch, Phosphatgehalt 414
Milch-Alkali-Syndrom 407
– Alkalose 428
Milchallergie 2013
Milc angskarzinom 991
Milchintoleranz, Osteoporose 354f
Milchschorf 1473
Milchsekretion 150
Milchzähne, Verlust 366
Miliartuberkulose 1546f
– Differentialdiagnose 1549
– Leberbeteiligung 733
– Peritoneumbeteiligung 505
Milien 363
Milrinon 1086
Milz, Sonographie 451
Milzbestrahlung 895, 902f
– bei chronischer myeloischer Leukämie 889
Milzblutung nach Punktion 681
Milzentfernung, partielle 332
Milzexstirpation s. Splenektomie
Milzfunktion, Purpura, thrombozytopenische, idiopathische 958
Milzinfarkt 894
– Sichelzellanämie 844
Milzruptur
– Malaria 1872
– spontane1836f
– – Mononucleosis infectiosa 1836f
Milzvenenthrombose 673, 890
Minderdurchblutung s. auch Durchblutungsstörung
– bulbäre 49
– periphere 1070, 1074, 1077
– – Herzinsuffizienz 1077, 1084
– renale, schockbedingte 2157
– uteroplazentare 1441
– zerebrale 1084
– – Aortenklappenstenose 1132f
– – vorübergehende 1033
Minderwuchs 369
– hypophysärer 155ff
– McCune-Albright-Syndrom 371
– Osteopetrose
– – maligne 370
– – mit renaltubulärer Azidose 1361
– proportionierter 156
– Rachitis 363
– Vitamin-D-Mangel 352
– X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis 365
Mineralokortikoide 93
– Funktion 190
Mineralokortikoidexzeß
– Alkalose 427f
– Diagnose 428
– Hypokaliämie 390
Mineralokortikoidmangel 381
Mineralokortikoidsekretion, Kaliumhomöostase 388
Mineralokortikoidsubstitution 205, 207
Mineralokortikoidsynthese 190
Mineralstoffe 1963, 1975, 2016
– Dickdarmkarzinomprävention 2005
– Funktion 1975
Mineralstoffmangel 1962, 2016
Mini-Cholezystektomie, offene 797
Minimal residual disease 876, 879
Minimal-change-Glomerulonephritis 1313ff
– idiopathische 1313
– medikamentös bedingte 1313
– Pathogenese 1306, 1314
– Progredienz zur FSGS 1315
– Proteinausscheidung 1301f
– sekundäre 1313
– Steroidresistenz 1314
Minimata-Syndrom 2044f
Minipille 257
Minirin 387
Minisonde 453
Minisonden-Endosonographie 453, 455
Minithorakotomie 1573
Minor stroke s. Schlaganfall, leichter
Minutenvolumenhypertonie 1448
Miosis
– Alkylphosphatvergiftung 2112
– Carbamatvergiftung 2120
– Koma 2164
– M-cholinerges Syndrom 2099
– Methadon-bedingte 2087
– narkotisches Syndrom 2099
– Nikotinvergiftung 2130
– Opiat-bedingte 2084
– Opioidintoxikation 2131
– Raumforderung der hinteren Schädelgrube 2164
MIP (macrophage inflammatory protein) 1476
MIP-1a 1475
Mischintoxikation 2100, 2103, 2115, 2132
– Polytoxikomanie 2131
Mischkollagenose 1641ff
– Antikörper 1323, 1617, 1632
– Lungenbeteiligung 1510
– Symptome 1632, 1641f
Mischkost
– drastisch kalorienreduzierte 339f
– fettsparende 339
– mäßig kalorienreduzierte 339
Mismatch 1463
Misoprostol 550
Mißbildungsrisiko bei diabetischer Mutter 302
Mißempfindung, brennende 1945
Mitoxantron 868, 870
Mitral insufficiency s. Mitralklappeninsuffizienz
Mitral stenosis s. Mitralklappenstenose
Mitral valve prolapse s. Mitralklappenprolaps
Mitralbäckchen 1126
Mitralklappe
– Anuloplastie 1130
– Doppler-Signal-Analyse 1201ff
– Echokardiographie, transösophageale 1140
– E-Wellen-Geschwindigkeit 1201ff
– Kommisssurenverschmelzung, angeborene 1136
– Kommissurotomie 1130
– Regurgitationsjet, exzentrischer 1113
– Spaltbildung 1160
– Valvuloplastie 1130
Mitralklappenapparat, abnormer 1211f
Mitralklappen-Bioprothese, Antikoagulation 1178
Mitralklappenendokarditis, rheumatische 1124f
Mitralklappenersatz 1114, 1124
– bei hypertrophischer Kardiomyopathie 1217
– Indikation 1130
– Prognose 1131
– Training, körperliches 1271
Mitralklappenfehler
– kombinierter 1136
– mit Trikuspidalklappenstenose 1142
Mitralklappeninsuffizienz 1124f, 1139f
– akute 1140
– angeborene 1125
– Auswurffraktion, linksventrikuläre 1139f
– AV-Kanal, partieller 1160
– chronische 1139
– degenerative 1124
– Farb-Doppler-Echokardiographie 1048
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1211f, 1215
– Mitralklappenprolaps 1141, 1261
– mit Mitralklappenstenose 1136
– nach Myokardinfarkt 1113
– Nachlast 1125
– Operation, nichtkardiale 1276
– Operationsindikation 1130
– Prognose 1131, 1140
– relative 1125, 1128, 1135
– rheumatische 1188
– Schweregrad 1139
– sekundäre 1125, 1139
– Therapie, medikamentöse 1129
– Ursache 1125, 1139
– Volumenindex, endsystolischer 1140
– bei Vorhofseptumdefekt 1160
Mitralklappenöffnungsfläche 1128, 1136
– Bestimmung 1138
– Operationsindikation 1130
Mitralklappenprolaps 463, 1125, 1129, 1139, 1141f, 1265, 1371
– Auskultationsbefund 1139, 1141, 1261
– Definition 1261
– Differentialdiagnose 1128
– Echokardiographie 1141, 1261
– Elektrokardiographie 1141
– Embolierisiko 1261
– Herzkatheteruntersuchung 1142
– Herztod, plötzlicher 1241
– idiopathischer 1141
– Mitralklappeninsuffizienz 1141
– Pharmakotherapieeinfluß 1141
– Schlaganfallrisiko 1141
– sekundärer 1141
Mitralklappenprolaps-Syndrom
– Definition 1141
– Therapie, medikamentöse 1129
Mitralklappenprothese 1130
– Antikoagulation 1180
– biologische, Echokardiographie, transösophageale 1181
– Echokardiographie 1180
– Thromboserisiko 1179
Mitralklappenrekonstruktion 1130f
Mitralklappenstenose 1081, 1136ff
– angeborene 1125, 1136
– Aspekt 1126
– Ballondilatation 1131
– Dekompensation 1137
– Druckgradient 1136
– Druckmessung 1128
– Echokardiographie 1126, 1138
– Elektrokardiogramm 1138
– erworbene 1136
– funktionelle 1135
– Herzkatheteruntersuchung 1138
– Herzkonfiguration 1137
– Herzzeitvolumen 1136
– Kompensation, hämodynamische 1136
– Lungenkreislauf 1138
– Operation, nichtkardiale 1276
– Operationsindikation 1130
– Prognose 1131, 1138
– relative 1125
– – Auskultationsbefund 1139
– rheumatische 1123f, 1136
– – mit Aortenklappeninsuffizienz 1124f
– Schwangerschaft 1280f
– Schweregradbestimmung 1138
– Therapie, medikamentöse 1129
– Ursache 1125, 1136
– Vorhofmyxom 1253
Mitralklappenströmungsgeräusch, frühdiastolisches 1165
Mitralklappenvegetation 1185
Mitralklappenverkalkung 1137
Mitralöffnungston 1137
Mitralringverkalkung 1124, 1139
– degenerative 1136
– Nachweis 1137
Mitralsegel
– Dorsalbewegung, holosystolische 1141
– Schließungsbewegung, frühdiastolische 1138
– vorderes
– – abnorm verlängertes 1215
– – Oszillationen, hochfrequente 1135
– – Vorwärtsbewegung, systolische 1214
Mitralsegeldegeneration, myxomatöse 1141
Mitralsegelperforation 1139
Mitralsegelschrumpfung 1136
Mitralsegelumschlag, systolischer 1137
Mitralsegelverkalkung 1136
Mittelbauchtumor, palpabler 1020
Mitteldarmtumor, neuroendokriner 640, 642, 649f
Mitteldruck
– arterieller 90
– – Schwangerschaft 1441
– postthrombotischer 54
– pulmonalarterieller s. Pulmonalarteriendruck, mittlerer
Mittellappen-Syndrom 1547
Mittelliniengranulom, letales 901, 919
Mittellinienretikulose, maligne 901, 919
Mittellinienverlagerung 1920
Mittelmeer-Anämie s. Thalassämie
Mittelmeerfieber, familiäres 1329
Mittelmoleküle 1402f

– Clearance bei Filtrationsverfahren 1425
Mittelstaub 2053
Mittelstrahlurin 1297, 1741
– Prostatitis-Differentialdiagnostik 1386
Mixed angina 1098
Mixed asthma 1474
Mixed connective tissue disease s. Mischkollagenose
Mixed leukemia 875
Mixed lymphocyte culture 945
Mizellen 564, 1969
– gemischte 666
Mizellenbildungsstörung 571
MLC (mixed lymphocyte culture) 945
MLD (metachromatische Leukodystrophie) 333
M-Modus-Echokardiographie 1046
Mobilfunkgerät 2042f
MODY (maturity-onset diabetes of the young) 289
Molekularbiologie 815, 820
Molekulardiagnostik 1748
Molekulargenetik 226
Molgramostim 939
Molluscum contagiosum 1900
Molsidomin 1080f, 1103
– bei Achalasie 463
Monarthritis 1617
– akute 1712
– Chondrokalzinose 1683
– chronische 1824
– Gichtanfall 344
– Lyme-Borreliose 1824
– Rheumafaktor-seronegative 1658
Mönckeberg-Mediasklerose 307
Mondor-Krankheit 107
– Prognose 109
Monitoring, kardiopulmonales 2169ff
Monoaminooxydase 210
Monoaminooxydase-Hemmer 1953
Monobactame 1757
Monoblastenleukämie 867
Monocyte chemoattractant protein 1623
Monocyte chemotactic peptide 1348, 1476, 1623
Monoethylglycinxylidid 678, 736
Monofluorophosphat 359f, 362
Mononeuritis
– Lyme-Borreliose 1823f
– multiplex 1945
– – AIDS 1898
– – Panarteriitis nodosa 70f
– – Wegener-Granulomatose 1649
Mononeuropathien, multiple 1649
Mononitrate 1103
Mononucleosis infectiosa 698, 1835f, 1838
– – Begleithepatitis 698
– – Komplikation 1836
– – Therapie 1836
Mononucleosis-like illness 1890
Mononukleose
– CMV-bedingte 1838
– infektiöse s. Mononucleosis infectiosa
Monosaccharide 564, 1967
Monosaccharidtransport 564
Monosomie 823
Monosomie 7 860
Mono-Tridin 362
Monozyten 813, 945, 1835
– Atheroskleroseentstehung 7
Montelukast 1486
Moraxella catarrhalis, Resistenzentwicklung 1527
Morbus (s. auch Eigenname) 732
– haemolyticus fetalis 839
Morgensteifigkeit 1622f, 1629, 1632, 1634, 1644
– Arteriitis temporalis 1648
– Arthritis, rheumatoide 1623, 1628, 1674
– Chondrokalzinose 1684
– Fibromyalgie-Syndrom, generalisiertes 1702f
– Fingerpolyarthrose 1627
– Lupus erythematodes, systemischer 1634
– Polymyalgia rheumatica 1632, 1644f
– Spondylitis ankylosans 1654
– zirkadiane Rhythmik 1629
Morgenurin 1297
Morphin 447, 1952, 2083
– unerwünschte Wirkung 1952
Morphinanaloga 630
Morphin-Gabe
– epidurale, kontinuierliche 1954
– intrathekale, kontinuierliche 1954
Morphinhydrochlorid 1953, 2083
Morphinvergiftung 2131
Morphium 1953
Morphologisch-statische Störung 1692
Mortalität 2066
Morton-Metatarsalgie 1706, 1711
Moschcowitz-Syndrom 840, 943
Moskitos, Enzephalitiserregerübertragung 1849
MÖT (Mitralöffnungston) 1137
Motilide 469
Motilin 461, 469, 565
Motilität, antroduodenale
– – Erythromycin-Wirkung 469
– – Koordinationsstörung 545
Motilitätsstörung
– gastrointestinale 461
– – Reizdarmsyndrom 475
– ösophageale 1632, 1637ff
– ösophago-gastrointestinale 1642
Motoraktivität, interdigestive, verminderte 533
Motorkomplex, migrierender 467
MOTT (ubiquitäre Mykobakterien) 1544, 1552
Mövenflügel-Deformation 1674f
Moxonidin 1451
MPE s. Myeloproliferative Erkrankung
MPGN s. Glomerulonephritis, membranoproliferative
MRCP (Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie) 794f, 799
MRD (minimal residual disease) 876, 879
M-Rezeptoren 549f
MRP (multidrug resistance protein) 662, 666f
MRSA s. Staphylokokken, Methicillin-resistenten
MRT s. Magnetresonanztomographie
MS (multiple Sklerose) 1939
MSA (multiple Systematrophie) 215
MTX s. Methotrexat
Muckle-Wells-Syndrom 1329
Mucoraceae 1815
Mucosa associated lymphoid tissue s. Immunsystem, mukosaassoziiertes
Mucosal-defense-Mechanismus, ösophagealer 519
Müdigkeit 1645, 1704
– Arteriitis temporalis 1648
– Arthritis, rheumatoide 1623
– Chronic-fatigue-syndrome 1704
– bei drastischer Kalorienbegrenzung 340
– Eisenmangel 832
– Fibromyalgie-Syndrom, generalisiertes 1703f
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– Mischkollagenose 1642
– Polymyalgia rheumatica 1644f
– Polymyositis 1639
– Sjögren-Syndrom 1643
– Takayasu-Arteriitis 1648f
Mukoepidermoidkarzinom, bronchiales 1556f
Mukolytika 1493
Mukopolysaccharid-Polyschwefelsäureester 1673
Mukormykose 1815
– rhino-fazio-zerebrale 1791f
Mukosa, gastrale, pH-Bestimmung 2171
Mukosaschädigung, HIV-bedingte 483
Mukositis
– chemotherapiebedingte 522
– nach Stammzelltransplantation 949
– strahlentherapiebedingte 522
Mukoviszidose 222, 624, 1495, 1497ff
– Alkalose 428
– Blutgasanalyse 1498
– Bronchialtoilette 1500
– Diabetes mellitus 290, 1497f
– Erbgang 1495
– Ernährung 1499, 2007
– – künstliche 2022
– gastrointestinaler Verlaufstyp 1497
– Genotypisierung 1495, 1498
– Gentherapie 1501
– Gespräch mit dem Patienten 1502
– Glukokortikoidanwendung 1501
– Glukosestoffwechsel 1498
– Grundumsatz 1499
– Häufigkeit 624, 1495
– Infekt, bronchopulmonaler, chronischer 1501
– Inhalationsbehandlung 1500
– Kalorienbedarf 1499
– Komplikation, Behandlung 1500
– Lagerungsdrainage 1500
– Langzeittherapie 1495, 1499
– Lebenserwartung 1502
– Lungentransplantation 1501, 1604
– Mutationsklassen 1497
– Organbeteiligung 1498
– Pankreasinsuffizienz 1496
– Pharmakokinetik 1501
– Pneumothorax 1596
– Prognose 1502
– respiratorische Insuffizienz 1501
– Röntgenuntersuchung 1498
– Samenleiteraplasie 238
– Sauerstoff-Langzeittherapie 1501
– Sekretmobilisation 1500
– Substitutionsbehandlung 1500
– Therapie 1498f, 1501
Mukus 564f
Müllverbrennung 2029
Multi drug resistance protein 668
Multi drug resistant tuberculosis 1736
Multidrug resistance protein 662, 666f
Multigated radionuclide angiography s. Radionuklidventrikulographie
Multiinfarktsyndrom 48
Multilink stent 1121
Multimorbidität im Alter 1700
Multiorganerkrankung 1649
Multiorganversagen 1423, 2159, 2161
– Candidainfektion 1790f
– Lassafieber 1841
– Leptospirose 1822
– Paraquatvergiftung 2133
– Pneumonie, nosokomiale 1533
– nach Stammzelltransplantation 949
Multiple endokrine Neoplasie s. MEN
Multiple Sklerose, Schwindel 1939
Multiple chemical sensitivity s. Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit
Multiple endokrine Neoplasie 186, 312
Multiples Myelom (s. auch Plasmozytom) 899, 925ff, 986, 1327
– – asekretorisches 925
– – Basisdiagnostik 927
– – Blutersatz 931
– – Chemotherapie 929ff
– – Differentialdiagnose 928f
– – Hyperkalzämie 407
– – Immundefizienz 925f
– – Infektionsneigung 925f
– – Knochenmarkbefund 818, 929
– – Knochenmarkdysfunktion 926
– – Knochenprotektion 931
– – Laboruntersuchungen 928
– – Lebenserwartung 929
– – Nierenbeteiligung 925, 1328
– – operatives Vorgehen 931
– – Osteopathie 925f
– – Remission 930
– – Schmerzbehandlung 931
– – Serumelektrophorese 928
– – Stadieneinteilung 925, 929
– – Stammzelltransplantation 947, 953
– – Strahlentherapie 929f
– – Symptomatik 927
– – Therapie 925, 929f
– – – myeloablative 953
– – Tumorzellmasse 925, 929
– – Verlaufskontrolle 930
– – Vollremission 953
Mumps 1731
Mumpsorchitis 228
Münchhausen-Syndrom 830
Mundabstrich 1740
Mundbodenkarzinom 527
Mundfäule 1859
Mundflora 1740f
Mundhöhlensoor 1815
Mundhygiene bei Granulozytopenie 1783
Mund-Nasen-Maske, Sauerstoffapplikation 2144f
Mundöffnung, eingeschränkte 1638
Mundschleimhaut, Pigmentflecken 609
Mundschleimhautulkus, idiopathisches 1899
Mundtrockenheit 1642ff
– Antihistaminikumvergiftung 2113
– Atropinvergiftung 2114
– Behandlung 1644f
– Clonidin-bedingte 2086
– Methadon-bedingte 2087
– Neuroleptikumvergiftung 2130
– Tumorpatient 2009
Mündungsklappeninsuffizienz 98f, 101, 103
Mundverschlußdruck, inspiratorischer 2144
Mundwinkelrhagaden 737
– Eisenmangel 832
– Scharlach 1866f
MUP (metastasis of unknown primary) s. CUP-Syndrom
Muscular rheumatism s. Weichteilrheumatismus
Musculus(i)
– abductor pollicis brevis, motorische Schwäche 1710
– cricopharyngeus 515
– infraspinatus
– – Atrophie 1708f
– – Sehnenruptur 1708
– interossei, Atrophie 1624f
– latissimus, dorsi, Kardiomyoplastie 1082, 1089, 1209
– scaleni, Anspannung, inspiratorische 1491
– sternocleidomastoideus, Anspannung, inspiratorische 1491
– supraspinatus 1702, 1707ff
– – Atrophie 1708f
– – Sehnenruptur 1708
– – Verkalkung 1707, 1709
Mushroom poisoning s. Knollenblätterpilzvergiftung
Muskarin 2093f
Muskarin-Rezeptoren 1479
Muskelabbau 1984
Muskelansatz, Druckschmerz 1706
Muskelatrophie 1613, 1670
– Anorexia nervosa 2016
– Arthrose 1669
– bulbospinale 223
– Einschlußkörpermyositis 1640f
– Hyperkortisolismus 196
– Lebererkrankung, chronische 676, 737
– Polymyositis 1639
– Polyneuropathie, alkoholische 1943
– spinale 1601, 1640
– systemische Sklerose 1638
Muskelbiopsie 1640
Muskelblutung, Hämophilie 968
Muskeldystrophie
– Atmungsbeeinflussung 1601, 2142
– progressive, Dünndarmbeteiligung 471
Muskeleigenreflexe
– abgeschwächte 306
– asymmetrische, Bewußtseinsstörung 2164
– pathologische 986f
Muskelfaszikulation 2134
Muskelgewebe, Fibrosierung 1639
Muskelglykogen 1968
Muskelhartspann 1695
– Behandlung 1697
Muskelhypotrophie 1669
Muskelkoordination 36
Muskelkraft
– Messung, instrumentelle 1640f
– verminderte, im Alter 1699
Muskelkrafttraining 1270

Muskelkrämpfe
– bei Hämodialyse 1422f
– Hypernatriämie 387
– progrediente 1856f
Muskelmasse 1405, 1983f
Muskelnekrose 1854
Muskelödem, entzündliches, symmetrisches 1640f
Muskelpumpe
– Aktivierung 105, 126
– Aktivität, verminderte 111
– Funktion 95f
– – Steigerung 92f
– Insuffizienz 122f
Muskelrelaxantien 1697, 1939
– Ateminsuffizienz 1601
Muskelriß 114
Muskelschmerzen 1627, 1644, 1702
– Chronic-fatigue-Syndrom 1704
– diffuse 1704
– Endokarditis, infektöse 1183
– generalisierte 1702
– hämorrhagisches Fieber 1839
– Hypophosphatämie 413
– Influenza 1833
– Katayama-Fieber 1878
– Leptospirose 1822
– Lyme-Borreliose 1823
– Malaria 1872
– Polymyositis 1639
– Toxoplasmose 1828f
– Vaskulitis, systemische 1647
– Virusinfektion 1645
Muskelschwäche 1613
– AIDS 1898
– akute 1415
– Benzodiazepin-bedingte 2082
– Dermatomyositis 1640
– Hyperkaliämie 395
– Hyperkalzämie 408
– Hyperkortisolismus 196
– Hypokaliämie 391, 428, 600
– Hypophosphatämie 414
– Laxantienabusus 600
– Neuropathie, diabetische 306
– periphere, symmetrische 1415
– Polymyositis 1639
– progrediente 414
– proximale 272f, 1412, 1639f, 1898
– Rachitits 363
– systemische Sklerose 1638
Muskelsteifigkeit 1856f
Muskeltätigkeit, Kaliumkonzentrationsgefälle 387
Muskeltremor, feinschlägiger, β_2-Sympathomimetikum-bedingter 1486
Muskelverkürzung 1670
Muskelverspannung 1694f
Muskelzellen
– glatte
– – arterielle, Atheroskleroseentstehung 7ff
– – Varikoseentstehung 102f
– Kaliumeinstrom 392
Muskulatur
– Druckdolenz, diffuse 1644
– glatte, Defekt 463
– Glukoseverwertung 289
– Hypophosphatämieauswirkung 413
– Ischämietoleranzzeit 54
Muskulaturdehnung, manuelle 1698
Musset-Zeichen 1126, 1134, 1165
Mustard-Operation 1175, 1177
Mutation
– schadstoffbedingte 2030
– strahlenbedingte 2040f
Mutter-Kind-Beziehung 1263
Muttermundsverschluß, operativer 256
Muzin, Faktor-X-Aktivierung 2162
Myalgie, Leptospirose 732
Myalgien s. Muskelschmerzen
Myastenia gravis 1640
– – Ateminsuffizienz 1601
Myasthenie 1575
Myasthenisches Syndrom, paraneoplastisches 1561
Mycobacteria other than tubercle bacilli s. Mykobakterien, ubiquitäre
Mycobacterium
– africanum 1544
– avium-intracellulare 492f, 1552, 1906
– bovis 1544
– genavense 1906
– scrofulaceum 1552
– tuberculosis 492, 504, 1713, 1844
– – multiresistentes 1736
– – Nachweis beim älteren Menschen 1778f
– – Pyrazinamid-Wirkung 1765
Mycobacterium-avium-intracellulare-Infektion
– Arzneimittelinteraktion 1761
– disseminierte 1552f
– bei HIV-Infektion 1761
Mycobacterium-avium-Komplex-Infektion
– intestinale, bei HIV-Infektion 512
– Prophylaxe 1535
Mycobacterium-kansasii-Infektion
– AIDS 1899
– Antibiotikatherapie 1765
Mycobacterium-tuberculosis-Infektion
– Prophylaxe 1535
– Rifabutin-Wirkung 1766
Mycobacterium-tuberculosis-Komplex 1544
Mycobacterium-tuberculosis-Menge, inhalierte 1545f
Mycophenolat 1091, 1093
Mycophenolsäure 1438
Mycoplasma pneumoniae (s. auch Mykoplasmen) 1520
– – Antibiotikaresistenz 1527
Mycoplasma-pneumoniae-Infektion
– Anämie 827
– Kälteautoantikörper 840
Mycosis fungoides 899
Mydriasis 2129
– anticholinerges Syndrom 2099
– Antihistaminikumvergiftung 2113
– Atropinvergiftung 2114
– Cannabis-bedingte 2089
– Carbamazepinvergiftung 2120
– einseitige 2164
– Entzugssyndrom 2099
– Kokainvergiftung 2126
– bei Koma 2164
– Neuroleptikumvergiftung 2130
– Nikotinvergiftung 2130
Myektomie
– bei hypertrophischer Kardiomyopathie 1216
– septale, transaortale 1217
Myelin, Antikörper 1946
Myelinmetabolismusstörung 333
Myelinolyse, pontine 383
Myelitis 1861
Myeloablative Therapie 945ff
Myelodysplasie 827
– nach Immunsuppression 854f
– Knochenmarkdiagnostik 818f
– paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie 858
Myelodysplastic syndrome s. Myelodysplastisches Syndrom
Myelodysplastisches Syndrom 859ff, 867, 886
– – Anämie 849
– – FAB-Subtypisierung 859f
– – bei Kindern 859
– – Prognose 862f
– – Risikogruppen 863
– – Stammzelltransplantation 947, 953
– – Therapie 859, 862ff, 864
– – Todesursache 859ff
Myelofibrose 859, 881, 890
– Frühform 886
– idiopathische 881, 894ff
– – akute 896
– – Differentialdiagnose 882, 894f
– Polycythaemia vera rubra 891
– primäre, Stammzelltransplantation 954f
– sekundäre 895
Myelographie 986f, 1690f
Myelom
– multiples s. Multiples Myelom
– Osteoporose 354
Myelomniere 926f, 1328f
Myelopathie
– Hyperostose, skelettale, diffuse, idiopathische 1699
– vakuoläre, AIDS 1898
– zervikale 1625
Myelophthise 370
Myelopoese 813
– Vorläuferzellen 815
Myeloproliferative Erkrankung 881ff
– – Differentialdiagnose 862, 882
– – Knochenmarkbefund 881f
Myeloproliferatives Syndrom, Polymerase-Kettenreaktion 823
Myelose, funikuläre 737, 1974
– – bei chronisch atrophischer Gastritis 539
– – nach Gastrektomie 537
Myelosklerose s. Myelofibrose
Myelosuppression 938, 1904
Myelosuppressive Therapie 947
Myelotoxizität
– Cephalosporine 1756
– Ganciclovir 1768
Mykobakterien 1544
– atypische
– – Differenzierung von PAS-positiven Makrophagen 504
– – Ösophagusinfektion 492f
– Chinolon-Wirksamkeit 1760
– Darminfektion 494
– Direktpräparat 1548f
– dormant persisters 1545, 1550
– Lyse 1545
– multiresistente 1746
– Nachweis 941, 1548, 1905
– nichttuberkulöse 1906
– – Makrolid-Wirksamkeit 1760
– Phagozytose 1545
– Resistenztestung 1548
– ubiquitäre 1544, 1552
Mykobakterien-DNA, Nachweis 1548
Mykobakterieninfektion
– AIDS 512, 1888
– Antibiotikatherapie 1764ff
– intestinale 512
Mykobakterien-Makrophagen-Gleichgewicht 1545
Mykobakterienpneumonie 1534
Mykobakteriose 1552
– atypische 1905ff
– – AIDS 1889, 1899, 1906f
– – Lymphangitis 135
– – Prognose bei AIDS 1907
– nichttuberkulöse
– – Antibiotikatherapie 1765
– – Rifabutin-Wirkung 1766
– Therapie 1552, 1907
Mykoplasmen s. auch Mycoplasma
Mykoplasmeninfektion 1524
– Prostatitis 1386
Mykoplasmenpneumonie 1524
– Antibiotikumwahl 1527
– Diagnostik, serologische 1746
Mykose 939
Mykotoxin 1352f
– kanzerogenes 2029
– Leberschädigung 720f
Myocardial perfusion scintigraphy s. Myokard-Perfusionsszintigraphie
Myocardial stunning 1098
Myocarditis s. Myokarditis
Myofascial pain syndrome s. Schmerzsyndrom, myofasziales
Myogelose 1699
– Injektionstherapie 1701
Myoglobin 1640
Myoglobinkonzentration, im Serum 1109
Myoglobinurie 1390
– Alkoholismus, chronischer 1944f
– Nierenprotektionsprophylaxe 1396
Myoglobinzylinder 1300
Myoinositol 1415, 1946f
Myokard s. auch Herzmuskel
– Arbeitsdiagramm 1072
– nichtinfarziertes, Überlastung 1210
– SPECT 1060
Myokardabszeß 1193
Myokardatrophie 1200
Myokardbiopsie 1078, 1190, 1193
– Kardiomyopathie
– – hypertrophische 1215
– – rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1221
– Komplikationsrate 1193
Myokarddilatation 1191
– Chagas-Myokarditis, chronische 1195
– Toxoplasmose 1194
– Virusmyokarditis 1193
Myokarddurchblutung 1059
Myokardfibrose 1190, 1638
Myokardhypertrophie 1072ff, 1211, 1214
– septale 1211
Myokardinfarkt 970, 1096f, 1445f
– ACE-Hemmer-Wirkung 1079, 1114f
– Adipositas 337
– akuter 324, 1104, 1108ff
– – Acetylsalicylsäure-Dosierung 1115
– – Allgemeinmaßahmen 1114
– – Antimyosin-Szintigraphie 1111
– – belastungsbedingter, Triggermechanismen 1269
– – bei Belastungs-EKG 1041
– – Betarezeptorenblocker-Wirkung 1114f
– – Blutversorgung, myokardiale 1112
– – Diagnostik 1109ff
– – – nuklearmedizinische 1111
– – Differentialdiagnose 796
– – Echokardiographie 1111, 1113
– – Elektrokardiographie 1109
– – Größenbestimmung 1109
– – Heparin-Dosierung 1115
– – Herzrhythmusstörung 1112
– – Kammerflimmern 1112
– – Katheterintervention 1108, 1117
– – Komplikation 1108, 1112f
– – – thromboembolische 1114
– – Kreislaufunterstützung, mechanische 1117
– – Laboruntersuchungen 1109
– – Lagebestimmung 1109
– – Latenzzeit bis zur Krankenhausaufnahme 1112
– – Leitsymptome 1108
– – Letalität 1108
– – – Prähospitalphase 1112
– – – Thrombolysetherapie-Wirkung 1115
– – Linksherzinsuffizienz 1112
– – Linksschenkelblock, vorbestehender 1109
– – Magnesiumtherapie 1115
– – Mitralinsuffizienz 1113
– – Monitoring, hämodynamisches 1116
– – Myokardwandruptur 1113
– – Nitratwirkung 1114
– – Perikarditis 1114
– – Prognoseverbesserung 1114
– – Pumpversagen 1087
– – Rechtsherz-Katheteruntersuchung 1113
– – Schmerzcharakter 1108
– – Sofortdiagnostik 1108
– – Therapie 1114ff
– – – antithrombotische 1115
– – – medikamentöse 1108, 1114f
– – – Prähospitalphase 1114
– – Thrombolysetherapie 977, 1115f
– – transmuraler 1109
– – Vasodilatatoren 1114
– – vegetative Zeichen 1108
– – Ventrikelaneurysma 1114
– – Ventrikelseptumdefekt 1113
– – Verlauf, elektrokardiographischer 1109
– Altersbestimmung 1109
– asymptomatischer 306, 1108
– AV-Block 1229
– chronisches Stadium 1117ff
– – – Herztod, plötzlicher 1241
– Dekompensation bei Herzinsuffizienz 1077
– Depression, reaktive 1271
– Dialysepatient 1406f
– Differentialdiagnose 1102
– Fibrinolyse, therapeutische 977, 979f, 1115f
– Häufigkeit 1102f

– Heilungsphase 1098
– Herzrhythmusstörung 1045
– Hypercholesterinämie, familiäre 326
– Hyperlipidämie, kombinierte, familiäre 325
– ^{123}J-MIBG-Szintigraphie 1062
– Kind 326
– bei Kokaingebrauch 2091
– koronarspasmusbedingter 1106
– Mortalität, Belastungs-EKG 1101
– Myokardischämie, asymptomatische 1107
– Myokard-Perfusionsszintigraphie 1060f
– nichttransmuraler 1109, 1111
– Panarteriitis nodosa 70f
– Pathogenese 973, 1098
– perioperativer 1276
– Polyarteriitis nodosa 1649
– Polycythaemia vera rubra 890
– posteriorer 1104
– rechts-links-ventrikulärer, kombinierter 1112
– rechtsventrikulärer 1111
– Rehabilitation 1118, 1268
– Remodeling, ventrikuläres 1115
– Reperfusion 981
– Risiko bei instabiler Angina pectoris 1105
– Risikofaktoren 1045, 1991
– Schock 1083
– Signalmittelungs-EKG 1045
– stummer 306, 1108
– Symptomatik 1033
– ^{99m}Tc-Pyrophosphat-Szintigraphie 1062
– Thrombozythämie, essentielle 892
– Thrombus, linksventrikulärer 1259
– Training, körperliches 1270
– transmuraler 1116
– – Perikarditis 1199
– Ursache 1115
Myokardinfarktexpansion 1115
Myokardinfarktgefäß
– Reokklusion 1116
– Wiedereröffnung 1116
Myokardinfarktzone 1098
Myokardinfiltrat
– leukozytäres 1190
– lymphoplasmazelluläres 1190
Myokardinsuffizienz
– Diabetes mellitus 307
– myokarditisbedingte 1190f
– Pneumonieletalität 1523
Myokardischämie 1096
– asymptomatische 1099, 1106
– – Angina-pectoris-Patient 1107
– – nach Myokardinfarkt 1107
– komplett asymptomatische 1106
– Koronarangiographie 1102
– nach Myokardinfarkt 1118
– Nachweis 1101, 1106
– Pathogenese 1097
– Perfusionsszintigraphie 1059
– ST-Strecken-Veränderung 1041
– stumme 306f, 1096, 1407
– – Langzeit-EKG 1043
– subendokardiale 1097
– Syndrom X 1107
– ^{99m}Tc-Tracer-Szinitigraphie 1060
– Therapie, medikamentöse 1102
Myokarditis 1190ff, 1204, 1210
– akute 1192
– – Herzinsuffizienz 1083
– autoimmunpathogenetische Vorgänge 1191
– autoreaktive 1210
– bakterielle 1190, 1193
– – prädisponierende Faktoren 1193
– chronische 1190
– Dallas-Klassifikation 1190
– Definition 1190
– Dekompensation bei Herzinsuffizienz 1077
– diphtherische 1190, 1194
– Einteilung, histopathologische 1190
– Erreger 1190
– fulminante 1193
– Häufigkeit 1190
– immunpathogenetische 1191
– Immunsuppression 1193
– infektiöse 1191
– infektiös-toxische 1190, 1194
– Komplikation 1190
– Leptospirose 1822f
– lymphozytäre, AIDS 1901
– Mononucleosis infectiosa 1836
– nichtinfektiöse 1191
– persistierende 1190, 1193
– bei Pilzerkrankung 1194
– durch Protozoen 1194
– rheumatische 1188
– Therapie 1190
– Trypanosomiasis, amerikanische 1879
– Varizellen beim Erwachsenen 1861
– virale 1190
– WHO-Kriterien 1190
– nach Yersinienenterokolitis 498f
Myokardkontraktilität 1071, 1097
Myokard-Kontrast-Echokardiographie 1045
Myokardläsion, Autoantikörper-vermittelte 1192
Myokardlipomatose, interstitielle 1220
Myokardnekrose 1098, 1115
– Chagas-Myokarditis, chronische 1195
– entzündlich bedingte 1193
– ^{99m}Tc-Pyrophosphat-Szintigraphie 1062
Myokard-Perfusionsszintigraphie 1059
– Ausbelastung, ergometrische 1059
– Belastung, pharmakologische 1059
– nach Myokardinfarkt 1117
Myokardrevaskularisation, operative 1119
– – Prognose 1272f
– – Rehabilitation 1268
Myokardschädigung
– Adriamycin-bedingte 1210f
– degenerative, hypertoniebedingte 1446
Myokardszintigraphie 1059
Myokardverdickung 1211
– apikal zunehmende 1215
Myokardvitalität
– Positronen-Emissions-Tomographie 1062
– ^{99m}Tc-Tracer-Szintigraphie 1060f
– ^{201}Tl-Myokardszintigraphie 1059
Myokardwandruptur 1113
Myoklonien 2164
– Enzephalopathie, urämische 1414
– Therapie 1946f
Myolyse, myokardiale 1092
Myome, multiple 1362
Myopathie
– AIDS 1898
– alkoholische 1941, 1944
– Atmungsstörung 1601
– endokrine 1640
– generalisierte, Fettsäureszintigraphie, myokardiale 1061
– glukokortikoidbedingte 1493
– hypokalzämische 272f
– Ösophagusbeteiligung 465
– proximale, Aluminiumüberdosierung 417
– systemische Sklerose 1638
– toxische 1640
– urämische 1415
– viszerale 471
Myosarkom, Harntrakt 1379
Myose 1702
Myosin, Antikörper, monoklonale, ^{111}In-markierte 1111
β-Myosin-Schwerketten-Gen 1212
Myositis
– akute 1641
– Antikörper-assoziierte 1640f
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– medikamentös-induzierte 1639
– Mischkollagenose 1641f
– Ösophagusbeteiligung 465
– paraneoplastische 1640f
Myotom 1694f
Myotomie, Ösophagussphinkter
– – oberer 466, 516
– – unterer 461, 463, 516
Myozytenersatz, fibro-lipomatöser, rechtsventrikulärer 1219f
Myozytenhypertrophie 1208, 1210
Myozytenverlust, rechtsventrikulärer 1219
Myozytolyse 1190f, 1207
– Corynebacterium-diphtheriae-Toxin 1194
Myxödem 1615
– prätibiales 173
Myxödemkoma 169
Myxom 1251
– atriales 1253, 1647
– kardiales 1253
– – Embolie 1259
– linksatriales 1127
– ventrikuläres 1253
M-Zellen 478

N

Nabelstoma, kontinentes 1380
N-Acetylcystein 774, 2108
Nachblutung 968
Nachlast 1071, 1097, 1125
– Einflußfaktoren 2157
– gesteigerte, Herzmuskelanpassung 1074
– rechtsventrikuläre, vergrößerte 1590
Nachlastreduktion, Gegenpulsation, intraaortale 1087f
Nachlastsenker 1070, 1074, 1079, 1081
– bei akuter Herzinsuffizienz 1085
– bei myokardialem Pumpversagen 1117
Nachlaststeigerung 1073
– Adrenalin-bedingte 2168
– inadäquate 1071, 1073
– medikamentöse 1071
Nachpotential, depolarisierendes 1228
Nachtblindheit 569, 573, 1973
– Refsum-Syndrom 333
Nachtschmerzen 1619
– Arm-Schultergürtel-Region 1706f
– Arthrose, aktivierte 1670
– Gelenkerkrankung 1614
– Polymyalgia rheumatica 1644
– Schulter 1708
– vertebrale 1691
Nachtschweiß 1544, 1549, 1599
– Endokarditis, infektöse 1183
– HIV-Infektion 1897
– Hodgkin-Lymphom 932f
– Leukämie, chronische, lymphatische 922
– Non-Hodgkin-Lymphom 900
– Tuberkulose 1547, 1904
– Wegener-Granulomatose 1650
Nackensteifigkeit 987, 2164
Nadelbiopsie
– endosonographische 455
– perthorakale 1531
– transbronchiale 1531
Nadelelektromyographie 1690f
Nadelstanzbiopsie, Sarkom 1009
Naevus flammeus 82
Nageldystrophie 951
Nagelfalzgefäße, pulsierende 1135
Nagelfalzinfarkt 1627
Nagelfalzkapillarenanomalie 12
Nagelfalz-Kapillarmikroskopie 1637
Nagelhypoplasie 1359
Nagelveränderungen, psoriatische 1652, 1658f
Nagetiere
– Hantavirenübertragung 1839, 1842
– Lassafieber-Virus-Reservoir 1841
Na^+/H^+-Antiporter 1292f
Na^+/H^+-ATPase 1293
Nährstoffabsorption, Lokalisationen 563
Nährstoffbedarf 1978
– bei Krankheit 1982
Nährstoffdichte 1978f
– im Alter 1980f
Nährstoffe 1962ff
– Austauschbarkeit als Energiequelle 1965
– Bioverfügbarkeit 1963
– Bruttoenergie 1964
– energiehaltige 1963
– Funktionen, essentielle 1965
– Therapeutika 1962
Nährstoffmangel 568, 1983
Nährstofftransport 1963
Nährstoffumsatz, erhöhter 449
Nährstoffverbrauch, erhöhter 2014
Nährstoffverlust, erhöhter 2014
Nährstoffverwertung, gestörte 449
Nährstoffzufuhr 1961
– Empfehlung 1978
– unzureichende 2014
Nahrung, Energiegehalt 1964
Nahrungsassimilation 563
Nahrungsaufnahmeverweigerung 2016
– beim alten Menschen 2021
Nahrungscholesterin 323f, 1969, 1989
– Serumcholesterinspiegel 1098, 1990
Nahrungseiweiß, biologische Wertigkeit 1967
Nahrungsfett 335, 1968
– Dickdarmkarzinogenese 2004
– Fettsäurengehalt 1970
– unsichtbares 1991
Nahrungskalorien, Nährstoffzusammensetzung 1118
Nahrungskarenz 2007
Nahrungskette, Quecksilberaufnahme 2044f
Nahrungsmittel s. auch Lebensmittel
– glutenhaltige 580
– kaliumreiche 388, 394
– kalziumreiche 406
– magnesiumreiche 397, 399
– Phosphatgehalt 417
– phosphatreiche 411, 417
– – Interaktion mit anderen Nahrungsmitteln 412
– purinreiche 345
Nahrungsmittelallergen, Antikörper 481, 2012f
Nahrungsmittelallergie s. Lebensmittelallergie
Nahrungsmittelpräferenzen 336f
Nahrungsmittelunverträglichkeit 584f
– immunologisch vermittelte 584
Nahrungsmittelvergiftung 502, 2011
– Toxin, bakterielles 502
Nahrungstriglyzeride 336
Nahrungszusammensetzung, Darmmotilität 562
Nail-Patella-Syndrom 1359, 1365
Na^+-Ionen-Kanal 1495
Na^+-K^+-ATPase s. Natrium-Kalium-ATPase
Naldolol 675
Nalidixinsäurederivat 1759
Naloxon 2085, 2105, 2107, 2108, 2131, 2145
Naloxon-Provokationstest 2084
Naltrexon 671, 2083, 2087f
Nandrolol 360
Nandrolondecanoat 360
2-Naphthylamin, Zigarettenrauch 2058
Naproxen 1653, 1930f
Narbenbildung, Porphyrie, hepatische, chronische 347
Narbenemphysem 1515
Narbenkarzinom, pulmonales 1558
Narbenplatte, supramalleoläre 123
Narkolepsie 1580
Narkosestadien 2115
Narkotikavergiftung 2117
– Pupillenuntersuchungsbefund 2164
Narkotisches Syndrom 2099
Nasal positive pressure ventilation s. Positivdruckbeatmung, nasale
Nasenabstrich 1740
Nasenbluten s. Epistaxis
Nasenflügelatmung 1522, 2143
Nasennebenhöhlensonographie 940f
Nasenschleimhaut, Potentialdifferenzmessung, transepitheliale 1498f
Nasopharyngealsekret 1740
Nativklappenendokarditis 1798
Nativpräparat, ungefärbtes 1742
Natrium 375, 1975
– Ernährung, künstliche 2019
– intrazelluläres 375
Natriumausscheidung
– fraktionelle 385, 1392

– Heilungsphase 1098
– Herzrhythmusstörung 1045
– Hypercholesterinämie, familiäre 326
– Hyperlipidämie, kombinierte, familiäre 325
– ^{123}J-MIBG-Szintigraphie 1062
– Kind 326
– bei Kokaingebrauch 2091
– koronarspasmusbedingter 1106
– Mortalität, Belastungs-EKG 1101
– Myokardischämie, asymptomatische 1107
– Myokard-Perfusionsszintigraphie 1060f
– nichttransmuraler 1109, 1111
– Panarteriitis nodosa 70f
– Pathogenese 973, 1098
– perioperativer 1276
– Polyarteriitis nodosa 1649
– Polycythaemia vera rubra 890
– posteriorer 1104
– rechts-links-ventrikulärer, kombinierter 1112
– rechtsventrikulärer 1111
– Rehabilitation 1118, 1268
– Remodeling, ventrikuläres 1115
– Reperfusion 981
– Risiko bei instabiler Angina pectoris 1105
– Risikofaktoren 1045, 1991
– Schock 1083
– Signalmittelungs-EKG 1045
– stummer 306, 1108
– Symptomatik 1033
– ^{99m}Tc-Pyrophosphat-Szintigraphie 1062
– Thrombozythämie, essentielle 892
– Thrombus, linksventrikulärer 1259
– Training, körperliches 1270
– transmuraler 1116
– – Perikarditis 1199
– Ursache 1115
Myokardinfarktexpansion 1115
Myokardinfarktgefäß
– Reokklusion 1116
– Wiedereröffnung 1116
Myokardinfarktzone 1098
Myokardinfiltrat
– leukozytäres 1190
– lymphoplasmazelluläres 1190
Myokardinsuffizienz
– Diabetes mellitus 307
– myokarditisbedingte 1190f
– Pneumonieletalität 1523
Myokardischämie 1096
– asymptomatische 1099, 1106
– – Angina-pectoris-Patient 1107
– – nach Myokardinfarkt 1107
– komplett asymptomatische 1106
– Koronarangiographie 1102
– nach Myokardinfarkt 1118
– Nachweis 1101, 1106
– Pathogenese 1097
– Perfusionsszintigraphie 1059
– ST-Strecken-Veränderung 1041
– stumme 306f, 1096, 1407
– – Langzeit-EKG 1043
– subendokardiale 1097
– Syndrom X 1107
– ^{99m}Tc-Tracer-Szinitigraphie 1060
– Therapie, medikamentöse 1102
Myokarditis 1190ff, 1204, 1210
– akute 1192
– – Herzinsuffizienz 1083
– autoimmunpathogenetische Vorgänge 1191
– autoreaktive 1210
– bakterielle 1190, 1193
– – prädisponierende Faktoren 1193
– chronische 1190
– Dallas-Klassifikation 1190
– Definition 1190
– Dekompensation bei Herzinsuffizienz 1077
– diphtherische 1190, 1194
– Einteilung, histopathologische 1190
– Erreger 1190
– fulminante 1193
– Häufigkeit 1190
– immunpathogenetische 1191
– Immunsuppression 1193
– infektiöse 1191
– infektiös-toxische 1190, 1194
– Komplikation 1190
– Leptospirose 1822f
– lymphozytäre, AIDS 1901
– Mononucleosis infectiosa 1836
– nichtinfektiöse 1191
– persistierende 1190, 1193
– bei Pilzerkrankung 1194
– durch Protozoen 1194
– rheumatische 1188
– Therapie 1190
– Trypanosomiasis, amerikanische 1879
– Varizellen beim Erwachsenen 1861
– virale 1190
– WHO-Kriterien 1190
– nach Yersinienenterokolitis 498f
Myokardkontraktilität 1071, 1097
Myokard-Kontrast-Echokardiographie 1045
Myokardläsion, Autoantikörper-vermittelte 1192
Myokardlipomatose, interstitielle 1220
Myokardnekrose 1098, 1115
– Chagas-Myokarditis, chronische 1195
– entzündlich bedingte 1193
– ^{99m}Tc-Pyrophosphat-Szintigraphie 1062
Myokard-Perfusionsszintigraphie 1059
– Ausbelastung, ergometrische 1059
– Belastung, pharmakologische 1059
– nach Myokardinfarkt 1117
Myokardrevaskularisation, operative 1119
– – Prognose 1272f
– – Rehabilitation 1268
Myokardschädigung
– Adriamycin-bedingte 1210f
– degenerative, hypertoniebedingte 1446
Myokardszintigraphie 1059
Myokardverdickung 1211
– apikal zunehmende 1215
Myokardvitalität
– Positronen-Emissions-Tomographie 1062
– ^{99m}Tc-Tracer-Szintigraphie 1060f
– ^{201}Tl-Myokardszintigraphie 1059
Myokardwandruptur 1113
Myoklonien 2164
– Enzephalopathie, urämische 1414
– Therapie 1946f
Myolyse, myokardiale 1092
Myome, multiple 1362
Myopathie
– AIDS 1898
– alkoholische 1941, 1944
– Atmungsstörung 1601
– endokrine 1640
– generalisierte, Fettsäureszintigraphie, myokardiale 1061
– glukokortikoidbedingte 1493
– hypokalzämische 272f
– Ösophagusbeteiligung 465
– proximale, Aluminiumüberdosierung 417
– systemische Sklerose 1638
– toxische 1640
– urämische 1415
– viszerale 471
Myosarkom, Harntrakt 1379
Myose 1702
Myosin, Antikörper, monoklonale, ^{111}In-markierte 1111
β-Myosin-Schwerketten-Gen 1212
Myositis
– akute 1641
– Antikörper-assoziierte 1640f
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– medikamentös-induzierte 1639
– Mischkollagenose 1641f
– Ösophagusbeteiligung 465
– paraneoplastische 1640f
Myotom 1694f
Myotomie, Ösophagussphinkter
– – oberer 466, 516
– – unterer 461, 463, 516
Myozytenersatz, fibro-lipomatöser, rechtsventrikulärer 1219f
Myozytenhypertrophie 1208, 1210
Myozytenverlust, rechtsventrikulärer 1219
Myozytolyse 1190f, 1207
– Corynebacterium-diphtheriae-Toxin 1194
Myxödem 1615
– prätibiales 173
Myxödemkoma 169
Myxom 1251
– atriales 1253, 1647
– kardiales 1253
– – Embolie 1259
– linksatriales 1127
– ventrikuläres 1253
M-Zellen 478

N

Nabelstoma, kontinentes 1380
N-Acetylcystein 774, 2108
Nachblutung 968
Nachlast 1071, 1097, 1125
– Einflußfaktoren 2157
– gesteigerte, Herzmuskelanpassung 1074
– rechtsventrikuläre, vergrößerte 1590
Nachlastreduktion, Gegenpulsation, intraaortale 1087f
Nachlastsenker 1070, 1074, 1079, 1081
– bei akuter Herzinsuffizienz 1085
– bei myokardialem Pumpversagen 1117
Nachlaststeigerung 1073
– Adrenalin-bedingte 2168
– inadäquate 1071, 1073
– medikamentöse 1071
Nachpotential, depolarisierendes 1228
Nachtblindheit 569, 573, 1973
– Refsum-Syndrom 333
Nachtschmerzen 1619
– Arm-Schultergürtel-Region 1706f
– Arthrose, aktivierte 1670
– Gelenkerkrankung 1614
– Polymyalgia rheumatica 1644
– Schulter 1708
– vertebrale 1691
Nachtschweiß 1544, 1549, 1599
– Endokarditis, infektöse 1183
– HIV-Infektion 1897
– Hodgkin-Lymphom 932f
– Leukämie, chronische, lymphatische 922
– Non-Hodgkin-Lymphom 900
– Tuberkulose 1547, 1904
– Wegener-Granulomatose 1650
Nackensteifigkeit 987, 2164
Nadelbiopsie
– endosonographische 455
– perthorakale 1531
– transbronchiale 1531
Nadelelektromyographie 1690f
Nadelstanzbiopsie, Sarkom 1009
Naevus flammeus 82
Nageldystrophie 951
Nagelfalzgefäße, pulsierende 1135
Nagelfalzinfarkt 1627
Nagelfalzkapillarenanomalie 12
Nagelfalz-Kapillarmikroskopie 1637
Nagelhypoplasie 1359
Nagelveränderungen, psoriatische 1652, 1658f
Nagetiere
– Hantavirenübertragung 1839, 1842
– Lassafieber-Virus-Reservoir 1841
Na^+/H^+-Antiporter 1292f
Na^+/H^+-ATPase 1293
Nährstoffabsorption, Lokalisationen 563
Nährstoffbedarf 1978
– bei Krankheit 1982
Nährstoffdichte 1978f
– im Alter 1980f
Nährstoffe 1962ff
– Austauschbarkeit als Energiequelle 1965
– Bioverfügbarkeit 1963
– Bruttoenergie 1964
– energiehaltige 1963
– Funktionen, essentielle 1965
– Therapeutika 1962
Nährstoffmangel 568, 1983
Nährstofftransport 1963
Nährstoffumsatz, erhöhter 449
Nährstoffverbrauch, erhöhter 2014
Nährstoffverlust, erhöhter 2014
Nährstoffverwertung, gestörte 449
Nährstoffzufuhr 1961
– Empfehlung 1978
– unzureichende 2014
Nahrung, Energiegehalt 1964
Nahrungsassimilation 563
Nahrungsaufnahmeverweigerung 2016
– beim alten Menschen 2021
Nahrungscholesterin 323f, 1969, 1989
– Serumcholesterinspiegel 1098, 1990
Nahrungseiweiß, biologische Wertigkeit 1967
Nahrungsfett 335, 1968
– Dickdarmkarzinogenese 2004
– Fettsäurengehalt 1970
– unsichtbares 1991
Nahrungskalorien, Nährstoffzusammensetzung 1118
Nahrungskarenz 2007
Nahrungskette, Quecksilberaufnahme 2044f
Nahrungsmittel s. auch Lebensmittel
– glutenhaltige 580
– kaliumreiche 388, 394
– kalziumreiche 406
– magnesiumreiche 397, 399
– Phosphatgehalt 417
– phosphatreiche 411, 417
– – Interaktion mit anderen Nahrungsmitteln 412
– purinreiche 345
Nahrungsmittelallergen, Antikörper 481, 2012f
Nahrungsmittelallergie s. Lebensmittelallergie
Nahrungsmittelpräferenzen 336f
Nahrungsmittelunverträglichkeit 584f
– immunologisch vermittelte 584
Nahrungsmittelvergiftung 502, 2011
– Toxin, bakterielles 502
Nahrungstriglyzeride 336
Nahrungszusammensetzung, Darmmotilität 562
Nail-Patella-Syndrom 1359, 1365
Na^+-Ionen-Kanal 1495
Na^+-K^+-ATPase s. Natrium-Kalium-ATPase
Naldolol 675
Nalidixinsäurederivat 1759
Naloxon 2085, 2105, 2107, 2108, 2131, 2145
Naloxon-Provokationstest 2084
Naltrexon 671, 2083, 2087f
Nandrolol 360
Nandrolondecanoat 360
2-Naphthylamin, Zigarettenrauch 2058
Naproxen 1653, 1930f
Narbenbildung, Porphyrie, hepatische, chronische 347
Narbenemphysem 1515
Narbenkarzinom, pulmonales 1558
Narbenplatte, supramalleoläre 123
Narkolepsie 1580
Narkosestadien 2115
Narkotikavergiftung 2117
– Pupillenuntersuchungsbefund 2164
Narkotisches Syndrom 2099
Nasal positive pressure ventilation s. Positivdruckbeatmung, nasale
Nasenabstrich 1740
Nasenbluten s. Epistaxis
Nasenflügelatmung 1522, 2143
Nasennebenhöhlensonographie 940f
Nasenschleimhaut, Potentialdifferenzmessung, transepitheliale 1498f
Nasopharyngealsekret 1740
Nativklappenendokarditis 1798
Nativpräparat, ungefärbtes 1742
Natrium 375, 1975
– Ernährung, künstliche 2019
– intrazelluläres 375
Natriumausscheidung
– fraktionelle 385, 1392

– hepatorenales Syndrom 1398
– renale 378ff, 1448
– – exzessive 146
– – Feinregulation 1293
– – gesteigerte 376f
– verminderte 1398
Natriumbestand, des Körpers 379
Natriumbikarbonat 1404
– bei akuter Niereninsuffizienz 1393
– bei metabolischer Azidose 427
Natriumbilanz 379, 387
Natriumchlorid s. auch Kochsalz
Natriumchloridinfusion
– bei Hypernatriämie 387
– hypertone 385
– bei metabolischer Alkalose 429
Natriumchloridlösung, hyperonkotische, hypertone 2159
Natriumchloridtransport, aktiver 375
Natriumchloridzufuhr
– bei Aszites 750
– inadäquate 386
Natrium-Cl-Carrier 1292f
Natrium-2Cl-K-Transporter 1292
Natrium-EDTA 409
Natriumexzeß 380
Natriumfluorid 359f, 362
Natrium/Glukose-Kotransport, carrier-vermittelter 1292
Natriumhaushalt 374ff
Natriumhydrochlorid, Kaliumanstieg 395
Natrium-Kalium-ATPase 59, 303, 375, 387f, 1290, 1292f, 1495
– Hemmung 377, 395, 1080
– sarkolemmale 1080
Natriumkalziumedetat 2108
Natriumkanal 1292f
– Funktionsstörung 392
Natriumkanalblocker 385, 393ff, 1292f
Natriumkonzentration
– Darmsaft 380
– Dialysat 1420
– extrazelluläre 374f
– Galle 380
– intrazelluläre 375, 1290
– Magensaft 380
– Pankreassaft 380
– Schweiß 380
– Serum 378ff
– – Korrektur bei Hyponatriämie 383
– – Notfall 382, 387
– – Volumensubstitution 378f
– Speichel 380
– Stuhl 446, 571
– Urin 382
Natriumkonzentrationsgradient, intra-extra-zellulärer 375, 1291
Natrium-Kotransport-System 1292
Natriummangel 380f, 1975
Natriumnitroprussid 73, 1117
Natriumpumpe 2032
Natriumrestriktion 746, 750, 1997f
– bei Aszites 2006
– bei hepatorenalem Syndrom 1399
Natriumretention 380, 1073
– hepatorenales Syndrom 1397
– Niereninsuffizienz, akute 1391
– renale 190f, 746, 748
– Schwangerschaft 1441
Natriumrückresorption
– intestinale 446
– renal-tubuläre 385, 1291ff
Natriumselenit 134
Natriumstoffwechsel 379ff
Natriumsubstitution 378f
– Berechnung 383
– orale 383
Natriumsulfat 2118
Natriumsulfat-10-Hydrat 2104ff
Natriumthiosulfat 2108
Natriumtransport 380f
Natriumüberschuß 385, 387
Natriumverlust 380
– ADH-Sekretion, inadäquate 381
– langsamer 382
– metabolisch bedingter 381
Natriumverteilungsstörung 380
Natriumzufuhr
– chronisch erhöhte 380
– inadäquate 385
Natriurese 191, 376f
Natriuretisches System 376f
Natriuretisches Hormon 1448
Nausea s. Übelkeit
Nävi, depigmentierte 1360
Nävus 1015
– dysplastischer 1015
Nävuszellnävus 1014
n-Butyrat 2005
N-cholinerges Syndrom 2099
NDI s. Diabetes insipidus, renaler
Nebenmilz 842f
Nebenniere
– fetale 263
– Zytomegalievirus-Infektion 1909
Nebennierenadenom 202
Nebennierenblutung 1811
Nebenniereninsuffizienz s. auch Nebennierenrindeninsuffizienz
– AIDS 1900
– akute, bei Meningokokkensepsis 1811
– Itraconazol-bedingte 1772f
– Waterhouse-Friderichsen-Syndrom 1846f
Nebennierenkarzinom 198
Nebennierenmark 210f
Nebennierenmarktumor 1455
Nebennierenrinden-Adenom 191ff
– Therapie 193, 200
Nebennierenrindenantikörper 281
Nebennierenrindendysfunktion, Ovarialinsuffizienz 247
Nebennierenrindenerkrankung 190f, 193
Nebennierenrinden-Funktionsstörung 190
Nebennierenrindenhyperplasie 191
– bilaterale 193
– Therapie 200
Nebennierenrindeninsuffizienz (s. auch Nebenniereninsuffizienz) 178, 202ff, 381
– akute 202
– Hyperkaliämie 395
– Hyperkalzämie 407
– Hypermagnesiämie 400
– Hypoglykämie 312
– iatrogene 202, 621
– primäre 202
– relative, bei septischem Schock 2161
– sekundäre 154, 156, 202
– Symptomatologie 204
– Testosteronsynthesestörung 233
– Therapie 156, 204
– Ursache 203
Nebennierenrindenkarzinom 200f
Nebennierenrindenmetastase 201
Nebennierenrindenüberfunktion 190
Nebennierentumor, gutartiger 202
Nebennierenüberfunktion 429
Nebennierenvenenkatheter 193
Nebenschilddrüse 401
– Funktionsstörung 398
Nebenschilddrüsenadenom 1576
Nebenschilddrüsenhyperplasie 274
Nebenschilddrüsenhypoplasie 483
Nebenschilddrüsenreplantation, partielle 269, 271, 278
Nebenschilddrüsenüberfunktion s. Hyperparathyreoidismus
Nebenschilddrüsenunterfunktion s. Hypoparathyreoidismus
Necator americanus 510
Nedocromil 1483, 1485
Needling 1687, 1709
Negativ pressure ventilation s. Negativdruckbeatmung
Negativdruckbeatmung 2146
Neglect 1918, 1923
– halbseitiger 1923
Nehb-EKG-Ableitungen 1037
Neisseria
– gonorrhoeae s. Gonokokken
– meningitidis s. Meningokokken
Neisserieninfektion bei Komplementmangel 1785
Nekrolyse, großflächige, medikamentös bedingte 1864
Nekrose
– akrale 16
– eitrige 11
– ischämische 919
– mischinfizierte 24f
– renal-tubuläre, akute 752
– tubuläre, akute, Nierentransplantat 1439
– umschriebene 11
Nekrosektomie 629, 631
Nekroseszintigraphie, myokardiale 1059
Nekrozoospermie 221
Nelfinavir 1892f
Nelson-Syndrom 147, 200
Nematoden, intestinale, Therapie 1773
Nematodenlarven 510f, 1879
Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser 1570
Neointima 28
Neomycin 746, 1758
– Dünndarmfunktionsstörung 572
Neoplasie
– AIDS-definierende 1897
– hämatologische 813
– HIV-assoziierte 1911ff
– intraepitheliale
– – testikuläre 1001, 1003
– – zervikale 1885, 1894f
– maligne
– – AIDS 1890
– – nach Herztransplantation 1093
– multiple endokrine s. MEN
– Phlebothromboseinzidenz 109
– polyglanduläre 274
– Rückenschmerzen 1691
– Thromboseentstehung 112
Neoplastische Erkrankung, Lungenerkrankung, interstitielle 1506
Neoplastische Systemerkrankung, Perikarditis 1199
Neopterin 1891
Neostigmin 2114
Nephrektomie 1337
– der Eigenniere, bei Nierentransplantation 1436
– radikale 1020
– bei Zytenniere 1373
Nephritis
– Alport-Syndrom 1359
– hereditäre 1362
– interstitielle 1347f, 1643
– – akute 1348f
– – chronische 1348ff, 1352
– – granulomatöse 1351
– – hereditäre 1347
– – immunallergische 1348
– – immunologisch bedingte 1347f
– – – nichtallergische 1348
– – infektallergische 1349
– – ischämisch bedingte 1347
– – mechanisch-physikalisch bedingte 1347
– – Medikamentenanamnese 1349
– – medikamenteninduzierte 1349
– – metabolisch bedingte 1347
– – nichtbakterielle 1347
– – NSAR-bedingte 1349
– – physikalisch-chemisch bedingte 1347
– – Rifampicin-bedingte 1765
– – schmerzmittelinduzierte, chronische 1347
– – toxisch bedingte 1347
– – Urinsedimentbefund 1300
– – Virusinfektion 1351
– Lues II 1883
– Schoenlein- Henoch-Purpura 1651
– tubulointerstitielle s. Nephritis, interstitielle
Nephritisches Syndrom, akutes 1308
Nephroangiosklerose
– benigne 1338f
– maligne 1338
Nephroblastom s. Wilms-Tumor
Nephrokalzinose 271, 403
– Milch-Alkali-Syndrom 407
– multiples Myelom 1328
– phosphattherapiebedingte 365
Nephrolithiasis 271, 1353ff, 1994
– Akutbehandlung 1356
– Diagnostik 1355
– Differentialdiagnose 796
– Ernährung 1994
– familiäre 1357
– Flüssigkeitszufuhr 1994
– Genort 1361
– hyperkalziurische 1358f
– Kristallurie 1300f
– Markschwammniere 1371
– monogene 1357
– Osteopetrose mit renaltubulärer Azidose 1358, 1361
– phosphattherapiebedingte 365
– Therapie 1356, 1994f
– Xanthinurie 346
– X-chromosomale 1357
– – rezessive 1358f
Nephrolitholapaxie, perkutane 1356
Nephrom, zystisches, benignes 1369
Nephron(e) 1290ff
– distales, ADH-Resistenz 1367
– Entwicklung 374
– juxtamedulläre, Ischämie 1339
Nephronabschnitte, Diuretikatherapie 385
Nephronophthise, juvenile 1370f
– – familiäre 1360, 1367
– – Genort 1370
Nephropathia epidemica 1842
– – Hantavirus-induzierte 1351
Nephropathie
– diabetische 58, 304f, 1302, 1331
– – beginnende, Zielblutdruck 1333
– – Blutdruckkontrolle 305
– – Diagnostik 305, 1332
– – Differentialdiagnose 1333
– – Eiweißzufuhr 299, 1334, 1403, 1992
– – Epidemiologie 58, 1331
– – genetische Prädisposition 1332
– – Gespräch mit dem Patienten 306, 1334f
– – Kooperationsmodell 1333
– – Manifestationsalter 305
– – Niereninsuffizienz, chronische 1400
– – im Nierentransplantat 1439
– – Prädisposition, genetische 304f
– – Prävention 1333
– – Prognose 305, 1331
– – Risikofaktoren 1331, 1333
– – Stadieneinteilung 304f, 1331
– – Symptomatik 305, 1332
– endemische, Urothelkarzinom 1378
– HIV-bedingte 1901
– hypokaliämische 391
– multiples Myelom 925f
Nephroprotektion 1403
Nephrose, kongenitale, Finnischer Typ 1359, 1364
Nephrosklerose 1338ff
– benigne 1338f, 1446
– hypertoniebedingte 43, 46
– maligne 1339f, 1446
– nach Poststreptokokken-Glomerulonephritis 1308
– primär maligne 1340
– sekundär maligne 1339f
Nephrostomie, perkutane 1356
Nephrotisches Syndrom 1310ff
– – akutes 1315
– – Amyloidose 1329
– – Bewußtseinsstörung 2165
– – Diuretikatherapie 384f
– – Ernährung 1999
– – Glomerulonephritis
– – – membranoproliferative 1313
– – – membranöse 1310f
– – Glomerulosklerose, fokal-segmentale 1314f
– – Hyperlipoproteinämie 329
– – Hypokaliämie 390
– – Hypokalzämie 404
– – Hyponatriämie 381
– – kongenitales 1359
– – Lipidstoffwechselstörung 329f
– – Minimal-change-Glomerulonephritis 1313
– – Nierenbeteiligung bei rheumatoider Arthritis 1327
– – nach Nierenvenenthrombose 1337
– – Säuglingsalter 1365

Nephrotomie, perkutane 1390
Nephrotoxin 1352f, 1389f
– Hypomagnesiämie 397
– Urinflußerhöhung 1395
Nephrotoxizität
– Aminoglykoside 1759
– Foscarnet 1769
– Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Kombination 1764f
Nephroureterektomie 1374, 1379
Nervenblockade
– lokale 1954
– neurolytische 1954
Nervenendigung
– schmerzübertragende, Hohlorgan 439
– sympathische, myokardiale, szintigraphische Darstellung 1062
Nervenfasern
– autonome, jejunale, Schädigung bei HIV-Infektion 514
– Ischämietoleranzzeit 54
Nervenirritation, mediastinaltumorbedingte 1575
Nervenkompression 1702
– fibröse Dysplasie 371
– Hyperostose, skelettale, diffuse, idiopathische 1699
– Paget-Krankheit 367
– retroperitoneale Fibrose 656f
Nervenkompressionssyndrom 1702
– peripheres 1710f
Nervenleitgeschwindigkeit 1945
Nervenstimulation, elektrische, transkutane 27, 1698f, 1954f
Nervensystem
– Bleiwirkung 2055
– enterales 571
– sympathisches 215
– – Aktivierung, schockbedingte 2157
– – Amphetaminwirkung 2093
– – Kokainwirkung 2090
– – peripheres, Degeneration 216
– – zentrale Kontrolle 141
– zentrales s. Zentralnervensystem; s. ZNS
Nervenwurzelentlastung, operative 1694f
Nervenwurzelkompression 1689, 1699
– Diskushernie 1694
– multisegmentale 1699
– Schmerzausstrahlung in das Bein 1696
Nervus(i)
– abducens, Läsion 1918
– acusticus 2035
– axillaris, Läsion 1708f
– cutaneus femoris lateralis, Kompression 1711
– laryngeus recurrens, Ösophaguskarzinominfiltration 527
– medianus, Kompression 1702, 1710
– – – Arthritis, rheumatoide 1624
– – – Pronator-teres-Syndrom 1706
– oculomotorius
– – Läsion 1918, 2164
– – Neuropathie, diabetische 1945
– phrenici 1461
– – Läsion 1601
– splanchnici 562
– suprascapularis, Läsion 1708f
– tibialis, Kompression 1706, 1711
– trigeminus, Dekompression nach Janetta 1935
– ulnaris, Kompression 1711
– vagus
– – Magenfunktion 468
– – Ösophaguskarzinominfiltration 527
– vestibularis, Entmarkungsherde 1939
Nervus-sympathicus-Tumor, mediastinaler 1576
Nervus-vestibulocochlearis-Tumor 1938
Nesidioblastose 1497
Netilmicin 1501, 1758
– bei Fieber unklarer Genese 941
Nettosäurenausscheidung, renale 1296
Nettowasserverlust 1392
Netz, großes 439
Netzhautablösung 59, 304
– traktionsbedingte 304f
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1365
Netzhautarterienengstellung 1446
Netzhautblutung 1340
– hypertoniebedingte 1446
Netzhautödem 1446
– generalisiertes 304
Neugeborenen-Hypothyreose 168
Neugeborenenikterus 664
Neugeborenes, HB_S-Antigen-positive Mutter 1730f
Neuralgie 1949
– postherpetische 1767, 1857, 1861
– Therapie 1862, 1953
Neuralrohrdefekt 2015
– Diagnostik, pränatale 265
Neuraminidase 1832f
Neuritis
– multiplex 1320
– vestibularis 1938
Neurobrucellose 1845
Neurodermitis 1477
Neurofibromatose 212, 611
– Typ I 210, 1009
Neurofibrome, multiple 611
Neuroglukopenie 298, 313
Neurohormone
– Hämodynamikregulation 1072
– Ödem, chronisches 1077
Neurohypophyse s. Hypophysenhinterlappen
Neuroleptika 151
– Antidot 2108
– Schmerztherapie 1953
Neuroleptikumvergiftung 2130
Neurologische Erkrankung
– – AIDS 1898
– – Arthrose 1668
– – Raynaud-Phänomen, sekundäres 87
Neuromuskuläre Erkrankung
– – Ateminsuffizienz 1601
– – Beatmung, posturale Methode 2146
– – Blutgasanalyse 1602
– – Blutgaskonstellation 2144
– – Diagnostik 1602
– – Lungenfunktion 1602
– – Negativdruckbeatmung 2147
– – NPPV 2147
– – Prognose 1602f
– – Schlaflabor 1602f
– – Selbstbeatmung, intermittierende 2147
Neurone
– nozizeptive 1950f
– spinale, Sensibilisierung 1950f
– Spontanaktivität, ektope 1950f
– zentrale, Sensibilisierung 1950f
Neuropathia vestibularis 1938
Neuropathie 1618f, 1949
– AIDS 1898
– autonome 59, 1242, 1266
– – Amyloidose 1329
– – diabetische 306, 468, 571
– – kardiale 306f, 461
– diabetische 58f, 303, 306, 1106
– – biochemische Veränderungen 59
– – sensomotorische 306
– distale
– – chronische 1898
– – symmetrische 1898
– periphere 10f
– – Amyloidose 1329
– – Isoniazid-bedingte 1765
– – bei Malassimilation 569
– sensomotorische 306f
– – distal betonte, symmetrische 1415
Neuropeptide, hypothalamische 141
Neuropeptidfreisetzung, Tumor 640
Neuropeptid Y 211, 336
Neurostimulation, elektrische, transkutane 27, 1698f, 1954f
Neurosyphilis 1883f
Neurotensin 461, 565
Neurotische Störung, Suchtmittelkonsum 2074
Neurotisierung 475
Neurotoxin 494, 743, 1856f
– Clostridium, botulinum 503
Neurotransmission
– exzitatorische 744
– inhibitorische 744
Neurotransmissionsstörung 743
Neurotransmitter
– erregender 2078
– falscher 744
– Insulinsekretionsregulation 290
Neurotransmitterfreisetzung, Tumor 640
Neurozystizerkose 509, 1879
Neutraceuticals 1962f
Neutronenbestrahlung, Weichteilsarkom 1010f
Neutropenie s. Neutrozytopenie
Neutrophilenhypersegmentierung 849
Neutrophilenphosphatase, alkalische 857
Neutrozytopenie 1779
– Cephalosporin-bedingte 1756
– Chemotherapie-induzierte 1779, 1782
– Denguefieber 1840
– febrile 1779ff
– – Aminoglykosid-Wirkung 1758
– – Antibiotikatherapie 941, 1754f, 1757
– – Infektionsfokussuche 1781
– – Therapie 1782
– – Untersuchung 939, 1781
– Felty-Syndrom 1631
– – Diagnostik
– Fieber unklarer Genese 1781f
– Fieberepisodenabklärung 1781
– unter Ganciclovir-Dauertherapie 1768
– hereditäre 859
– Hirnabszeß 1852f
– Infektion 1779
– Infektionsprophylaxe 938f, 1783
– nach Knochenmarktransplantation 888
– Komplikation, infektiöse 1781f
– kongenitale 862
– kritische 1779
– kurzzeitige 942
– Malariaanfall 1873
– myelodysplastisches Syndrom 859f
– Patientenunterbringung 1736
– Pilzinfektion 1770, 1815
– Pneumonie 1534, 1536
– – nosokomiale 1735
– Risikogruppen 1782
– Überwachung, mikrobiologische 939f
Nevirapin 1893
New York Heart Association s. NYHA
Newcastle-Krankheit 1843
n-3-Fettsäuren, langkettige 1989
NHL s. Non-Hodgkin-Lymphom
Niacin 1974
– Reservekapazität 2015
Nichtrauchertraining 1271
Nichtseminom 229, 1000ff, 1003
Nickel, Zigarettenrauch 2058
Niclosamid 509
Nicoladoni-Branham-Test 82
Nicolau-Syndrom 87
Nicotinamid s. Niacin
Niemann-Pick-Krankheit 333
Niemann-Pick-Zelle 333
Niere
– Feinstruktur 1289f
– Granularatrophie, rote 1339
– große 1344
– Hypertonieauswirkung 1446
– Ischämietoleranz, warme 1336
– sonographisch große 1325
– stumme 1336
– vergrößerte 1371
– verkleinerte 1350
Nierenabszeß 1344
Nierenadenom 1376
Nierenagenesie 1371
– unilaterale 1361
Nierenangiographie 1304, 1336
– Tumordiagnostik 1375
Nierenarterienangioplastie 46
Nierenarterien-Duplexsonographie 1455
Nierenarteriendysplasie, fibröse 1454
Nierenarterienembolie 1335f
– Angiographie 1392
– bei infektiöser Endokarditis 1184
Nierenarterienrarefizierung 1339
Nierenarterienrekonstruktion 46
Nierenarterienresektion 46
Nierenarterienrevaskularisierung 1336
Nierenarterienstenose 43ff, 1081, 1332
– angeborene 1454
– Angiographie 44f, 1304
– arteriosklerotische 1454
– Behandlung 45f
– doppelseitige 43
– Doppler-Sonographie 1455
– hochdruckinduzierte 8f
– revaskularisierende Maßnahmen 45
– Takayasu-Krankheit 67
Nierenarterien-Subtraktionsangiographie, digitale 1454
Nierenarterienthrombose 1335f
Nierenarterientotalverschluß, embolischer 1335
Nierenarterienverschluß 32f, 1336
Nieren-Autotransplantation 1377, 1379
Nierenbecken 1289
Nierenbeckenausgußstein 1356
Nierenbecken-Blutkoagel 1378
Nierenbeckenkarzinom 1377ff
– Ausscheidungsurogramm 1379
– TNM-Klassifikation 1378
Nierenbiopsie 1304ff
– bei akuter Niereninsuffizienz 1392
– Alport-Syndrom 1362f
– Amyloidnachweis 1330
– IgA-Nephropathie 1309
– Indikation 1305f
– Minimal-change-Glomerulonephritis 1314
– Nephritis, interstitielle 1347f
– offene 1305
– perkutane 1304
– Wegener-Granulomatose 1320
Nierendegeneration
– polyzystische 1359f
– zystische, medulläre 1367
Nieren-Duplexsonographie, farbkodierte 1304
Nierendurchblutung 1289ff, 1335
– Autoregulation, gestörte 1389
– Drosselung 1335
– Glomerulusfunktion 1291f
– Instabilität, vasomotorische 1398
– Regulation 1292
Nierendurchblutungsstörung
– hepatorenales Syndrom 751, 1398
– makrovaskuläre 1335
– Niereninsuffizienz, akute 1389f
Nierendysplasie
– branchio-oto-renales Syndrom 1361
– zystische 1369, 1371
Nierenerkrankung
– AIDS 1901
– atheroembolische 1336
– hereditäre 1359f, 1362
– – Diagnostik 1359
– – primär tubuläre Beteiligung 1360, 1367
– – vorwiegend glomeruläre Beteiligung 1359, 1362f
– – vorwiegend tubulo-interstitielle Beteiligung 1360, 1365ff
– Hyperlipoproteinämie 329
– Lipidstoffwechselstörung 330
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– makrovaskuläre 1335
– mikrovaskuläre 1338f
– polyzystische, autosomal dominante s. Zystennierenerkrankung, autosomal dominante
– Schmerzausstrahlung 1691
– Schwangerschaft 1441, 1443ff
– zystische 1369ff
– – Befundbewertung, altersabhängige 1372
– – Diagnostik 1372f
– – erworbene 1369
– – Therapie 1373
Nierenersatztherapie 305
bei chronischer Niereninsuffizienz 1400
bei Diabetes mellitus 1331
Nierenersatzverfahren 1403, 1417
Nierenfibrosierung, interstitielle 1347, 1400
Nierenfunktion
– Diagnostik 1302

– endokrine 1289
– exkretorische 1289
– Phosphateinfluß 412
– Quantifizierung 1403
– Überwachung 2171
Nierenfunktionsstörung
– Hyperkalzämie 408
– Hypermagnesiämie 400
– kontrastmittelbedingte 22f
– Panarteriitis nodosa 70f
– Prostatahyperplasie, benigne 1383
– tubuläre, multiples Myelom 926f
Niereninfarkt 1335f
Niereninfektion, hämatogene 1343
Niereninsuffizienz (s. auch Nierenversagen) 198, 1389ff
– AIDS 1901
– akute 1389ff
– – Allgemeinmaßnahmen 1392
– – Anamnese 1391
– – Angiographie 1392
– – Diagnostik 1391f
– – Dialysebehandlung 1395
– – Eliminationsverfahren, Indikationsstellung 1425
– – Ernährung 1392, 1395
– – Flüssigkeitszufuhr 1392, 1395
– – Hämodynamik 1391
– – Hyperkaliämieprophylaxe 1394
– – intrarenale 1389, 1391
– – Isotopen-Nephrographie 1392
– – Komplikation 1391, 1394
– – Laboruntersuchungen 1391
– – Lungenbeteiligung 1392
– – neurologischer Status 1391
– – Nierenbiopsie 1392
– – Nierenersatzverfahren 1394
– – normourische 1390
– – oligo-anurisches Stadium 1391
– – polyurische 1390, 1395
– – postrenale 1389f
– – prärenale 1389
– – – Differentialdiagnose 1398
– – Prophylaxe 1395
– – Pyelographie, retrograde 1392
– – renale 1398
– – schockbedingte 2157
– – Therapie 1392, 1394
– – Thorax-Röntgenaufnahme 1391
– – Überwachung 1395
– – Urinosmolalität 1303
– – Volumenstatus 1391
– bei akuter Pankreatitis 627, 629f
– Anionenlücke im Serum 424
– Bikarbonat-Dauerbehandlung, orale 427
– chronische 382, 1400ff
– – Anämie s. Anämie, renale
– – Bardet-Biedl-Syndrom 1361
– – Clostridium-difficile-Infektion 1414
– – Compliance, myokardiale 1406
– – Diabeteseinstellung, optimale 1403
– – Diagnostik 1403
– – Differentialdiagnose 405
– – Eiweißbedarf 1404f
– – Eiweißzufuhr 1403, 1996
– – Elektrolythaushaltsstörung 1404
– – Energiezufuhr 1997
– – Enzephalopathie 1414, 2164
– – Ernährung 1996ff
– – Ernährungszustand 1405
– – Fettstoffwechselstörung 1408
– – – Therapie 1403
– – Flüssigkeitszufuhr 1404
– – Gastritis 1413
– – gastrointestinale Störung 1413f
– – hämatologische Störung 1409f
– – Hyperkaliämie 1997
– – Hyperphosphatämie 415f
– – Hypogonadismus 238
– – hypokaliämiebedingte 391
– – Hypokalzämie 403f
– – immunologische, Störung 1408
– – Impferfolg, verminderter 1409
– – Inaktivität, körperliche 1405
– – Infektion 1405, 1414
– – Kalorienbedarf 1404f
– – Kardiomyopathie 1406f
– – Katabolismus 1405
– – Lipidstoffwechselstörung 329f
– – Lowe-Syndrom 1361
– – Lungenödem 1407
– – Magenentleerungsstörung 1414
– – Malnutrition 1404f
– – Myopathie 1415
– – Nail-Patella-Syndrom 1359
– – Nephronophthise, juvenile, familiäre 1360, 1367
– – Nephroprotektion 1403
– – neuromuskuläre Störung 1414
– – Nierendegeneration, polyzystische 1360
– – Nierenersatztherapie 1400, 1403
– – Ösophagitis 1413
– – Osteopathie s. Osteopathie, renale
– – Perikarditis 1199, 1406
– – Phosphatzufuhr 1998
– – Polyneuropathie 1402f, 1415
– – präterminale 1400, 1402
– – Progressionshemmung 1403
– – Progressionsratenbestimmung 1403
– – Proteinuriereduktion 1403
– – Retention, kompensierte 1400f
– – Säure-Basen-Haushalts-Störung 1404
– – Schweregrade 1996f
– – Stadieneinteilung 1400f
– – Therapie 1400, 1403
– – Thrombozytenfunktionsstörung 1410
– – Trinkmenge 1997
– – tuberöse Sklerose 1360
– – Vitamin-D-Gabe 406
– – Vitaminzufuhr 1997
– – Wasserbilanz 1997
– – Wasserhaushaltsstörung 1404
– Cidofovir-bedingte 1769
– Diagnostik, szintigraphische 1303
– dialysepflichtige 1417
– Digitalisglykosiddosierung 1082
– Eiweißzufuhr 1966
– Ethylenglykolvergiftung 2123
– Fabry-Krankheit 333
– Glomerulonephritis, rasch progrediente 1325
– Hantafieber 1842
– Hyperkaliämie 394
– Hyperparathyreoidismus, tertiärer 270
– Hyperphosphatämie 416
– Hyponatriämie 381
– Kaliumspiegel 389
– Kreatinin-Clearance 1302
– langsam progrediente, Alport-Genträgerin 1362
– bei Leberzirrhose s. Hepatorenales Syndrom
– Lesch-Nyhan-Syndrom 346
– Malaria 1872
– bei maligner Hypertonie 1446
– Medikamentendosierung 1394
– Milch-Alkali-Syndrom 407
– Nephritis, interstitielle, akute 1349
– Nephropathie, diabetische 304f, 1331f
– oligurische 1303, 1398
– Phosphattherapie 414
– Pneumonieletalität 1523
– postglomeruläre 1328
– prärenale, Urinosmolalität 1303
– progrediente 1362, 1400
– – Säuglingsalter 1365
– Schistosomiasis 1878
– Standardbikarbonat 420
– subklinische 1400f
– systemische Sklerose 1638
– terminale 381, 1400, 1402
– – Alport-Syndrom 1362
– – Analgetika-Nephropathie 1350
– – Balkannephropathie 1352f
– – bei collapsing fokal-segmentaler Glomerulosklerose 1315
– – Hypermagnesiämie 400
– – nach IgA-Nephropathie 1309
– – nach membranoproliferativer Glomerulonephritis 1313
– – nach membranöser Glomerulonephritis 1312f
– – Nail-Patella-Syndrom 1365
– – Nephropathie, diabetische 1331
– – Neugeborenes 1371
– – Nierendegeneration, zystische, medulläre 1367
– – Nierenerkrankung, zystische 1369
– – 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3-Spiegel 405
– – Prognose 1403
– – von-Hippel-Lindau-Syndrom 1366
– – Wegener-Granulomatose 1320
– – Therapie, antihypertensive 1452
Nierenischämie
– kortikale 751
– regionale 1390
Nierenkapillarbett 1289f
Nierenkapselruptur 1337
Nierenkonservierung, intraoperative 1377
Nierenlager, klopfschmerzhaftes 1344
Nieren-Lebendspende 1434, 1436
Nierenmark 1289f
– Acetylsalicylsäureanreicherung 1350
– ischämische Schädigung 1390
– Osmolarität 1294
Nierenmarkfunktion, Diagnostik 1297
Nierenmetastase 1376
Nierenminderdurchblutung 43
Nierenödem, interstitielles 1348
Nierenonkozytom 1019f
Nieren-Pankreas-Transplantation, simultane 297
Nierenpapille 1289
Nierenpapillennekrose 1332, 1350f
Nierenpapillenverkalkung 1350f
– Harnsteinbildung 1353
Nierenparenchym 1289
Nierenparenchymdegeneration, zystische 762
Nierenparenchymschädigung, glukosebedingte 1332
Nierenparenchymschwellung 1336, 1344
Nierenrinde 1289
Nierenrindenischämie 1398
Nierensarkom 1376
Nierenschädigung
– kontrastmittelbedingte 1390
– schockbedingte 2157
– toxische 1389f
Nierenschrumpfung 1335
– Balkannephropathie 1352
Nierenschwellung 1336f
Nierensonographie 1344
– bei akuter Niereninsuffizienz 1391
– Tumordiagnostik 1375
Nierenspende 1434ff
Nierenstein s. Harnstein
Nierenszintigraphie 1303
Nierenteilresektion 1379
Nierentransplantat
– Anastomosierung 1436
– Funktionsverlust 1438
– Glomerulonephritis, fokalsegmentale, rekurrierende 1439
– Glomerulosklerose, rekurrierende 1439
– Goodpasture-Syndrom 1318
– Grundkrankheit, rekurrierende 1439
– Implantationsort 1436
– Ischämiezeit 1434
– Nephropathie, diabetische 1439
– Widerstandsindex 1439
Nierentransplantatabstoßung 1434, 1436, 1439
– chronische 1438
– CMV-assoziierte 1789
– hämolytisch-urämisches Syndrom 1341
– hyperakute 1439
– Therapie 1439
– zelluläre, akute 1439
Nierentransplantatempfänger 1435
Nierentransplantation 305, 1081, 1413, 1434ff
– AB0-Blutgruppen-Kompatibilität 1434
– Abstoßungsreaktion s. Nierentransplantatabstoßung
– bei Alport-Syndrom 1364
– Anastomosierung 1436
– Co-Trimoxazol-Prophylaxe, postoperative 1790f
– Dialysebehandlung, präoperative 1436
– Eigennieren-Nephrektomie 1436
– Empfängerauswahl 1434
– gesetzliche Regelung 1436
– hämolytisch-urämisches Syndrom 1341
– HLA-Kompatibilität 1434
– Hyperlipoproteinämie 329
– Hypertonie, arterielle, postoperative 1437
– Immunsuppression 1408, 1434, 1436
– Indikation 1434
– Infektion, bakterielle, posttransplantäre 1790
– Infektionsreaktivierung 1437
– Infektionsrisikofaktoren 1788
– Komplikation 1437
– Kontraindikation 1434f
– nach kurativ behandeltem Malignom 1435
– Langzeitnachsorge 1438
– Lipidstoffwechselstörung 329f
– Organentnahme 1435
– Organspende 1434ff
– Organvergabe 1434
– Phosphatstoffwechsel 413
– Prophylaxe, antibiotische 1436
– Therapie 1436, 1438
– bei zystischer Nierenerkrankung 1373
– Zytomegalievirus-Infektion, spätpostoperative 1437
Nierentransplantationszentrum 1436
Nierentransplantatversagen, akutes 1439
Nierentubulus s. Tubulus
Nierentumor 1375ff
– benigner 1376
– Embolisation, arterielle 1377
– embryonaler 1365
– Freilegung, operative 1379
– reninproduzierender 1376
– Resektion, nierenerhaltende 1377
– Schnellschnittuntersuchung, intraoperative 1377
– Vaskularisierung 1304
Nierenvenen-Reninaktivität im Serum, seitengetrennte 1455
Nierenvenenthrombose 1311, 1336f
– akute 1337
– beidseitige 1311, 1337
Nierenvenenthrombus, Magnetresonanztomographie 1375
Nierenvenenverschluß
– langsam progredienter 1337
– thrombotischer, akuter 1337
Nierenvernarbung 1345
Nierenversagen (s. auch Niereninsuffizienz) 1389
– akutes
– – Differentialdiagnose 1399
– – Kaliumanstieg 396
– – Kaliumspiegel 394
– – Leptospirose 1822f
– – oligurische Phase, Hyperphosphatämie 415
– – polyurische Phase, Hypophosphatämie 413
– nach Arteriendesobliteration 54
– chronisches s. Niereninsuffizienz, chronische
– Ernährung, künstliche 2021
– Gelbfieber 1840
– hepatorenales Syndrom 751
– Hyperkalzämie 983
– Paracetamolvergiftung 2132
– prärenales
– – bei akuter Pankreatitis 629f
– – Ileuskrankheit 588
– terminales 305
Nierenzelldegeneration, Paracetamolbedingte 2131
Nierenzellkarzinom 1019ff, 1374ff
– bilaterales 1375
– chromophiles 1019f
– chromophobes 1019f
– Diagnostik 1020, 1366, 1374f
– – präoperative 1377
– Embolisation, arterielle 1377
– familiäres 1019, 1374

– Feinnadelpunktion 1375
– Fernmetastasen 1019f
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1360
– Histologie 1020, 1375
– Hormontherapie 1021
– Immuntherapie, adjuvante 1377
– klarzelliges 1019f, 1374f
– Magnetresonanztomographie 1375
– Metastasierung 1020, 1374f
– papilläres, hereditäres 1020
– paraneoplastisches Syndrom 1376
– Prognose 1019, 1021, 1377
– Sonographie 1375
– Strahlentherapie, adjuvante 1377
– Therapie 1020f, 1366, 1377
– TNM-Klassifikation 1019, 1375
– tuberöse Sklerose 1366
– Tumorresektion, nierenerhaltende 1020, 1374, 1377
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1365, 1370
– zystisches 1369
Nierenzellkarzinome, multiple 1375
Nierenzellparenchymtumor 1376
Nierenzyste(n) 1369
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1365
– multilokuläre 1369
– multiple 1367, 1369
– tuberöse Sklerose 1366
Nifedipin 193, 447, 1589
– hypertensiver Notfall 1452
– systemische Sklerose 1638f
Nikotin 1099, 2058
– Endothelstimulation 8f
Nikotinbelastung, Kotininausscheidung im Urin 2029
Nikotinkarenz 66, 1118
Nikotinkonsum (s. auch Rauchen) 1099
– Bronchitis, chronische 1489
– Ösophaguskarzinomrisiko 526
– ras-Mutation 1560
– Thrombangiitis obliterans 63
Nikotinsäure 323, 327, 331, 665
– unerwünschte Wirkung 327
Nikotinsäurederivat 320
Nikotintest 144
Nikotinvergiftung 2130
NIPD (nächtliche intermittierende Peritonealdialyse) 1428
NIPPV (noninvasive intermittent positive airway pressure) 2147
Nitrat(e) 1080f , 2001, 2008
– Achalasie 463
– Angina pectoris 1102, 1105f
– Applikation, intravenöse 1114
– Dosierung 1081
– Grundwasser 2043
– Herzinsuffizienz, akute 1086
– Myokardinfarkt, akuter 1114
– Toleranzentwicklung 1080f
– Trinkwasser 2043
– Wirkung
– – pharmakologische 1080
– – unerwünschte 1081, 1114
Nitrat-Betarezeptorenblocker-Kombination 1103
Nitrat-Katecholamin-Kombination 1086
Nitrit 554, 2001, 2008
– Trinkwasser 2043
Nitritreaktion 1298
Nitroglyzerin 84, 1102f, 1105
– Applikation
– – intravenöse, kontinuierliche 1105
– – lokale 24f
– Dosierung 1086
– Myokardinfarkt, akuter 1114
Nitroimidazol 1762f ,1773
– Amöbiasis 1876
– Unverträglichkeit 1773
Nitrolingual
– bei hypertensivem Notfall 1452
– bei Ösophagusspasmus 464
Nitropräparat, transdermales 1103
Nitroprussid 1085
Nitrosamine 2001, 2008, 2043
– Ösophaguskarzinom 526
Nizatidin 549
NKCM (nichtklassifizierbare Kardiomyopathie) 1205
NK-Zell-Neoplasie, periphere 899
N-Methyl-D-Aspartat-Antagonist 1951
nm23-Gen 602
NMR-Tomographie s. Magnetresonanztomographie
N-Nitrosamide 554
N-Nitrosamine 554
N-Nitrosodiethanolamin, Zigarettenrauch 2058
N-Nitrosodiethylamin, Zigarettenrauch 2058
N-Nitrosodimethylamin, Zigarettenrauch 2058
N-Nitrosopyrrolidin, Zigarettenrauch 2058
No observed adverse effect level 2029, 2063
NOAEL-Wert 2029, 2063
Nocardia asteroides 1899
Nocardia-asteroides-Pneumonie 1899
Nokardieninfektion, zentralnervöse 1849
Nokardiose 1849
– Therapie 1764f , 1849
Non cardiac chest pain s. Thoraxschmerz, nichtkardialer
Non-A/Non-B/Non-C-Hepatitis 697
Non-A-E-Hepatitis 684
Non-A-E-Virus 697
Non-functional neuroendocrine pancreatic tumor s. Pankreastumor, neuroendokriner, nichtfunktioneller
Non-Hodgkin-Lymphom (s. auch Lymphom) 897f, 900f
– angiozentrisches 899
– Ausbreitungsdiagnostik 897, 900f
– Befallsmuster 898, 912f
– blastisches 897
– B-Symptomatik 902f
– Chemotherapie 897, 902f
– chirurgische Intervention 902
– Diagnose 897, 900f
– diffuses 899
– extranodales 486, 900
– follikuläres 899
– gastrointestinales 484, 486
– Generalisation 911
– großzelliges 897
– – anaplastisches 899
– hochmalignes 897ff, 901, 947, 953
– – Chemotherapie 911ff
– – HIV-assoziiertes 1912
– – Molekularbiologie 912
– – peripheres 911ff
– – primär zerebrales 1912
– – Rezidiv 913
– – Therapie 912f
– höchstmalignes 898, 901
– Immunphänotypisierung 901
– Klassifikation 897ff
– kleinzelliges 897
– langsam proliferierendes 898
– leukämisches 923
– lymphoblastisches 875, 898
– lymphoepitheloides 898
– lymphoplasmozytisches 899
– lymphozytisches 899, 906
– – kleinzelliges 901
– malignes 484f, 487
– Manifestation, extranodale 484, 897
– niedrigmalignes 897ff, 906f, 947, 953
– – generalisiertes 902f
– – Knochenmarkdiagnostik 818
– Null-Zell-Typ 912
– plasmozytisches 899
– Prognose 900, 905
– Radio-Chemotherapie 902
– Risikofaktoren 898, 905
– Staging-Laparotomie 902
– Stammzelltransplantation 947, 953
– Strahlentherapie 897, 902
– Symptome 912f
– Therapie 902, 986f
– zentrozytisches 899
– zytisches 897
– Zytogenetik 901
Noninvasive intermittent positive pressure ventilation 2147
Non-Q-wave infarction 1109, 1111
Non-small cell lung cancer s. Bronchialkarzinom, nichtkleinzelliges
Noonan-Syndrom 133, 222
– Pulmonalstenose 1145
Noradrenalin 210, 1086, 2169
– Indikation 1086
– bei septischem Schock 2161, 2169
– Wirkung 2169
Noradrenalinfreisetzung, Herzinsuffizienz, akute 1084
Noradrenalinspiegel, extrem hoher 215
Noradrenalin-Reuptake-Hemmer 341
Noradrenalinvorstufen 93
Nordamerikareise, Infektionsrisiko 1868
Norfenefrin 93
Norfloxacin 754, 1759
Normaldruckhydrozephalus 1923
Normalgewicht 334
Normalinsulin 295, 297
Normalinsulindosen, kleine, vor den Hauptmahlzeiten 302
Normalinsulin-Verzögerungsinsulin-Kombination 295, 297
Normoblasten, periphere 840
Normozoospermie 221
Normozyten 828
Normurie 1297
Norwalk-Virus-Infektion, intestinale 511
Nosocomial pneumonia s. Pneumonie, nosokomiale
Notfall
– hämatologischer 982f
– hypertensiver 1452
Notfalldialyse 381
Notfall-Endoskopie 444, 452
Notfallkoffer, Vergiftungsbehandlung 2109
Notfallkoloskopie 599
Notfall-Krossektomie 108
Notfall-Ösophagogastroduodenoskopie 452
Notfall-Ösophagogastroskopie 740
Notfallpapillotomie 800
Notfall-TIPS bei Ösophagusvarizenblutung 741
Notstand, rechtfertigender 2104
NOVACOR-System 1094
Noxe
– chemische, Gastropathie, reaktive 542
– exogene, psychiatrische Erkrankung 2062
– inhalative
– – Bronchitis, chronisch-obstruktive 1489
– – Lungenerkrankung, interstitielle 1506
– nichtinhalative, Lungenerkrankung, interstitielle 1506
Noxe-Krankheit-Beziehung 2029
Nozizeptoren 1949f
Nozizeptorenaktivierung 439f
NPH (familiäre juvenile Nephronophthise) 1367
NPM/ALK-Fusionsgen 911f
NPPV (nasal positive pressure ventilation; nasale Positivdruckbeatmung) 2147
NPV (negativ pressure ventilation; Negativdruckbeatmung) 2146
NREM-Schlaf, Atmungsregulation 1461
NSAIDs gastropathy s. NSAIDs-Gastropathie
NSAIDs-Gastropathie 543
NSAR s. Antirheumatika, nichtsteroidale
NSCLC (non-small cell lung cancer) s. Bronchialkarzinom, nichtkleinzelliges
Nüchternblutzuckerwert 291, 317f
Nüchterngastrin 643
Nüchternhypoglykämie 310
– MEN-I-Syndrom 277
Nüchternschmerzen 547
Nüchternzustand, Dünndarmmotilität 470
Nucleus accumbens 2073
– – Dopamindefizit 2078f
Nukelarmedizin, Diagnostik 1058
Nukleation, Cholesterinkristalle 792
Nukleosidanaloga 1892f
– CLL-Therapie 924
5'-Nukleotidase 677
Nukleotide 1946f
Nukleotid-Nukleosidgemisch, ATP-haltiges 24
Nulldiät 339
Null-Linien-EEG 1435
Null-Zell-Adenom 146
Nußknacker-Ösophagus s. Ösophagus, hyperkontraktiler
Nutcracker esophagus s. Ösophagus, hyperkontraktiler
Nutzpflanzen
– chemische Belastung 2044
– Schwermetallbelastung 2045
NYHA-Klassifikation
– Herzinsuffizienz 1070
– Herzkrankheit 1034
– Kardiomyopathie, dilatative 1205
– Leistungsfähigkeitseinschränkung, bei Herzklappenfehler 1123
Nykturie 1077, 1404
Nyquist-Limit 1047
Nystagmus 1937
– Durchblutungsstörung, vertebrobasiläre 1938
– Labyrinthausfall, akuter 1938
– Leukodystrophie, metachromatische 333
– Phencyclidin-Psychose 2094f
– Phenytoinvergiftung 2133
– rotatorischer 1938
– vertikaler 2094f
Nystatin 939

O

O157 496
OAS s. Osteoblastenaktivierender Faktor
OATP s. Anionentransporter, organischer
Oberarmfistel, arteriovenöse 1421
Oberarmmuskulatur, Druckempfindlichkeit 1644, 1632
Oberbauchbeschwerden
– Rechtsherzinsuffizienz 1077
– rechtsseitige 791
– Trikuspidalklappenstenose 1142
Oberbauch-Computertomographie 794
– bei Bronchialkarzinom 1564
Oberbaucherkrankung, organische 474
Oberbauchschmerzen 440, 633
– Amöben-Leberabszeß 1875
– Candidiasis, disseminierte, chronische 1782
– Duodenaldivertikel 567
– Duodenaltumor, maligner 559
– Gastroparese 467
– gürtelförmige 632
– Hodgkin-Lymphom 933
– Magenduplikation 532
– Magenlymphom 486
– in den Rücken ausstrahlende 632
– Schwangerschaft 1442
– Ulkusperforation 553
Oberbauchsonographie 318f, 451, 794, 1078
– bei funktioneller Dyspepsie 474
– Indikation 548
– Pylorusstenose 470
Oberflächenantigen 478, 819
Oberflächenkolonisation 1854
Oberflächenmarkeranalyse 819
Oberflächenmykose 1770
Oberflächenschmerz 1949
Oberflächensensibilitätsstörung
– Polyneuritis, demyelinisierende, inflammatorische, chronische 1947
– Polyneuropathie, alkoholische 1943
Oberflächenwasser, Nitratbelastung 2043
Oberlappenpneumonie beim älteren Menschen 1778f
Oberlidretraktion 179
Oberschenkelarterienverschluß, Waden-Stufenoszillogramm 19
Oberschenkel-Beckenvenen-Thrombose, Antikoagulationsdauer 119
Oberschenkelschmerz 39
– nächtlicher 1711
– Verschlußkrankheit, arterielle 38
Obesitas s. Adipositas

– Feinnadelpunktion 1375
– Fernmetastasen 1019f
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1360
– Histologie 1020, 1375
– Hormontherapie 1021
– Immuntherapie, adjuvante 1377
– klarzelliges 1019f, 1374f
– Magnetresonanztomographie 1375
– Metastasierung 1020, 1374f
– papilläres, hereditäres 1020
– paraneoplastisches Syndrom 1376
– Prognose 1019, 1021, 1377
– Sonographie 1375
– Strahlentherapie, adjuvante 1377
– Therapie 1020f, 1366, 1377
– TNM-Klassifikation 1019, 1375
– tuberöse Sklerose 1366
– Tumorresektion, nierenerhaltende 1020, 1374, 1377
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1365, 1370
– zystisches 1369
Nierenzellkarzinome, multiple 1375
Nierenzellparenchymtumor 1376
Nierenzyste(n) 1369
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1365
– multilokuläre 1369
– multiple 1367, 1369
– tuberöse Sklerose 1366
Nifedipin 193, 447, 1589
– hypertensiver Notfall 1452
– systemische Sklerose 1638f
Nikotin 1099, 2058
– Endothelstimulation 8f
Nikotinbelastung, Kotininausscheidung im Urin 2029
Nikotinkarenz 66, 1118
Nikotinkonsum (s. auch Rauchen) 1099
– Bronchitis, chronische 1489
– Ösophaguskarzinomrisiko 526
– ras-Mutation 1560
– Thrombangiitis obliterans 63
Nikotinsäure 323, 327, 331, 665
– unerwünschte Wirkung 327
Nikotinsäurederivat 320
Nikotintest 144
Nikotinvergiftung 2130
NIPD (nächtliche intermittierende Peritonealdialyse) 1428
NIPPV (noninvasive intermittent positive airway pressure) 2147
Nitrat(e) 1080f , 2001, 2008
– Achalasie 463
– Angina pectoris 1102, 1105f
– Applikation, intravenöse 1114
– Dosierung 1081
– Grundwasser 2043
– Herzinsuffizienz, akute 1086
– Myokardinfarkt, akuter 1114
– Toleranzentwicklung 1080f
– Trinkwasser 2043
– Wirkung
– – pharmakologische 1080
– – unerwünschte 1081, 1114
Nitrat-Betarezeptorenblocker-Kombination 1103
Nitrat-Katecholamin-Kombination 1086
Nitrit 554, 2001, 2008
– Trinkwasser 2043
Nitritreaktion 1298
Nitroglyzerin 84, 1102f, 1105
– Applikation
– – intravenöse, kontinuierliche 1105
– – lokale 24f
– Dosierung 1086
– Myokardinfarkt, akuter 1114
Nitroimidazol 1762f ,1773
– Amöbiasis 1876
– Unverträglichkeit 1773
Nitrolingual
– bei hypertensivem Notfall 1452
– bei Ösophagusspasmus 464
Nitropräparat, transdermales 1103
Nitroprussid 1085
Nitrosamine 2001, 2008, 2043
– Ösophaguskarzinom 526
Nizatidin 549
NKCM (nichtklassifizierbare Kardiomyopathie) 1205
NK-Zell-Neoplasie, periphere 899
N-Methyl-D-Aspartat-Antagonist 1951
nm23-Gen 602
NMR-Tomographie s. Magnetresonanztomographie
N-Nitrosamide 554
N-Nitrosamine 554
N-Nitrosodiethanolamin, Zigarettenrauch 2058
N-Nitrosodiethylamin, Zigarettenrauch 2058
N-Nitrosodimethylamin, Zigarettenrauch 2058
N-Nitrosopyrrolidin, Zigarettenrauch 2058
No observed adverse effect level 2029, 2063
NOAEL-Wert 2029, 2063
Nocardia asteroides 1899
Nocardia-asteroides-Pneumonie 1899
Nokardieninfektion, zentralnervöse 1849
Nokardiose 1849
– Therapie 1764f , 1849
Non cardiac chest pain s. Thoraxschmerz, nichtkardialer
Non-A/Non-B/Non-C-Hepatitis 697
Non-A-E-Hepatitis 684
Non-A-E-Virus 697
Non-functional neuroendocrine pancreatic tumor s. Pankreastumor, neuroendokriner, nichtfunktioneller
Non-Hodgkin-Lymphom (s. auch Lymphom) 897f, 900f
– angiozentrisches 899
– Ausbreitungsdiagnostik 897, 900f
– Befallsmuster 898, 912f
– blastisches 897
– B-Symptomatik 902f
– Chemotherapie 897, 902f
– chirurgische Intervention 902
– Diagnose 897, 900f
– diffuses 899
– extranodales 486, 900
– follikuläres 899
– gastrointestinales 484, 486
– Generalisation 911
– großzelliges 897
– – anaplastisches 899
– hochmalignes 897ff, 901, 947, 953
– – Chemotherapie 911ff
– – HIV-assoziiertes 1912
– – Molekularbiologie 912
– – peripheres 911ff
– – primär zerebrales 1912
– – Rezidiv 913
– – Therapie 912f
– höchstmalignes 898, 901
– Immunphänotypisierung 901
– Klassifikation 897ff
– kleinzelliges 897
– langsam proliferierendes 898
– leukämisches 923
– lymphoblastisches 875, 898
– lymphoepitheloides 898
– lymphoplasmozytisches 899
– lymphozytisches 899, 906
– – kleinzelliges 901
– malignes 484f, 487
– Manifestation, extranodale 484, 897
– niedrigmalignes 897ff, 906f, 947, 953
– – generalisiertes 902f
– – Knochenmarkdiagnostik 818
– Null-Zell-Typ 912
– plasmozytisches 899
– Prognose 900, 905
– Radio-Chemotherapie 902
– Risikofaktoren 898, 905
– Staging-Laparotomie 902
– Stammzelltransplantation 947, 953
– Strahlentherapie 897, 902
– Symptome 912f
– Therapie 902, 986f
– zentrozytisches 899
– zytisches 897
– Zytogenetik 901
Noninvasive intermittent positive pressure ventilation 2147
Non-Q-wave infarction 1109, 1111
Non-small cell lung cancer s. Bronchialkarzinom, nichtkleinzelliges
Noonan-Syndrom 133, 222
– Pulmonalstenose 1145
Noradrenalin 210, 1086, 2169
– Indikation 1086
– bei septischem Schock 2161, 2169
– Wirkung 2169
Noradrenalinfreisetzung, Herzinsuffizienz, akute 1084
Noradrenalinspiegel, extrem hoher 215
Noradrenalin-Reuptake-Hemmer 341
Noradrenalinvorstufen 93
Nordamerikareise, Infektionsrisiko 1868
Norfenefrin 93
Norfloxacin 754, 1759
Normaldruckhydrozephalus 1923
Normalgewicht 334
Normalinsulin 295, 297
Normalinsulindosen, kleine, vor den Hauptmahlzeiten 302
Normalinsulin-Verzögerungsinsulin-Kombination 295, 297
Normoblasten, periphere 840
Normozoospermie 221
Normozyten 828
Normurie 1297
Norwalk-Virus-Infektion, intestinale 511
Nosocomial pneumonia s. Pneumonie, nosokomiale
Notfall
– hämatologischer 982f
– hypertensiver 1452
Notfalldialyse 381
Notfall-Endoskopie 444, 452
Notfallkoffer, Vergiftungsbehandlung 2109
Notfallkoloskopie 599
Notfall-Krossektomie 108
Notfall-Ösophagogastroduodenoskopie 452
Notfall-Ösophagogastroskopie 740
Notfallpapillotomie 800
Notfall-TIPS bei Ösophagusvarizenblutung 741
Notstand, rechtfertigender 2104
NOVACOR-System 1094
Noxe
– chemische, Gastropathie, reaktive 542
– exogene, psychiatrische Erkrankung 2062
– inhalative
– – Bronchitis, chronisch-obstruktive 1489
– – Lungenerkrankung, interstitielle 1506
– nichtinhalative, Lungenerkrankung, interstitielle 1506
Noxe-Krankheit-Beziehung 2029
Nozizeptoren 1949f
Nozizeptorenaktivierung 439f
NPH (familiäre juvenile Nephronophthise) 1367
NPM/ALK-Fusionsgen 911f
NPPV (nasal positive pressure ventilation; nasale Positivdruckbeatmung) 2147
NPV (negativ pressure ventilation; Negativdruckbeatmung) 2146
NREM-Schlaf, Atmungsregulation 1461
NSAIDs gastropathy s. NSAIDs-Gastropathie
NSAIDs-Gastropathie 543
NSAR s. Antirheumatika, nichtsteroidale
NSCLC (non-small cell lung cancer) s. Bronchialkarzinom, nichtkleinzelliges
Nüchternblutzuckerwert 291, 317f
Nüchterngastrin 643
Nüchternhypoglykämie 310
– MEN-I-Syndrom 277
Nüchternschmerzen 547
Nüchternzustand, Dünndarmmotilität 470
Nucleus accumbens 2073
– – Dopamindefizit 2078f
Nukelarmedizin, Diagnostik 1058
Nukleation, Cholesterinkristalle 792
Nukleosidanaloga 1892f
– CLL-Therapie 924
5'-Nukleotidase 677
Nukleotide 1946f
Nukleotid-Nukleosidgemisch, ATP-haltiges 24
Nulldiät 339
Null-Linien-EEG 1435
Null-Zell-Adenom 146
Nußknacker-Ösophagus s. Ösophagus, hyperkontraktiler
Nutcracker esophagus s. Ösophagus, hyperkontraktiler
Nutzpflanzen
– chemische Belastung 2044
– Schwermetallbelastung 2045
NYHA-Klassifikation
– Herzinsuffizienz 1070
– Herzkrankheit 1034
– Kardiomyopathie, dilatative 1205
– Leistungsfähigkeitseinschränkung, bei Herzklappenfehler 1123
Nykturie 1077, 1404
Nyquist-Limit 1047
Nystagmus 1937
– Durchblutungsstörung, vertebrobasiläre 1938
– Labyrinthausfall, akuter 1938
– Leukodystrophie, metachromatische 333
– Phencyclidin-Psychose 2094f
– Phenytoinvergiftung 2133
– rotatorischer 1938
– vertikaler 2094f
Nystatin 939

O

O157 496
OAS s. Osteoblastenaktivierender Faktor
OATP s. Anionentransporter, organischer
Oberarmfistel, arteriovenöse 1421
Oberarmmuskulatur, Druckempfindlichkeit 1644, 1632
Oberbauchbeschwerden
– Rechtsherzinsuffizienz 1077
– rechtsseitige 791
– Trikuspidalklappenstenose 1142
Oberbauch-Computertomographie 794
– bei Bronchialkarzinom 1564
Oberbaucherkrankung, organische 474
Oberbauchschmerzen 440, 633
– Amöben-Leberabszeß 1875
– Candidiasis, disseminierte, chronische 1782
– Duodenaldivertikel 567
– Duodenaltumor, maligner 559
– Gastroparese 467
– gürtelförmige 632
– Hodgkin-Lymphom 933
– Magenduplikation 532
– Magenlymphom 486
– in den Rücken ausstrahlende 632
– Schwangerschaft 1442
– Ulkusperforation 553
Oberbauchsonographie 318f, 451, 794, 1078
– bei funktioneller Dyspepsie 474
– Indikation 548
– Pylorusstenose 470
Oberflächenantigen 478, 819
Oberflächenkolonisation 1854
Oberflächenmarkeranalyse 819
Oberflächenmykose 1770
Oberflächenschmerz 1949
Oberflächensensibilitätsstörung
– Polyneuritis, demyelinisierende, inflammatorische, chronische 1947
– Polyneuropathie, alkoholische 1943
Oberflächenwasser, Nitratbelastung 2043
Oberlappenpneumonie beim älteren Menschen 1778f
Oberlidretraktion 179
Oberschenkelarterienverschluß, Waden-Stufenoszillogramm 19
Oberschenkel-Beckenvenen-Thrombose, Antikoagulationsdauer 119
Oberschenkelschmerz 39
– nächtlicher 1711
– Verschlußkrankheit, arterielle 38
Obesitas s. Adipositas

Obesity s. Adipositas
Obidoxim 2107, 2108
– Kontraindikation 2108, 2112, 2120
Obstbauerlunge 1508
Obstipation 448, 2003
– akute 448
– chronische
– – aganglionäres Darmsegment 593
– – Kolonelongation 593
– – Megakolon, erworbenes 593
– – Therapie 448
– – Ulcus recti simplex 622
– Crohn-Krankheit 617
– Dialysepatient 1414
– bei drastischer Kalorienbegrenzung 340
– Enteropathie, diabetische 472f
– Ernährungsberatung 448
– Ernährungstherapie 2003
– funktionell bedingte 448, 2003
– Hyperkaliämie 1404
– Hyperkalzämie 408
– Hypokaliämie 389, 391
– Hypothyreose 169
– Methadon-bedingte 2087
– Mukoviszidose 1497
– Thalliumvergiftung 2136
– Tumorpatient 2009
– Typhus 1818
– Ursache 448, 2003
– im Wechsel mit Diarrhoe 476
Obstruction of seminal ducts s. Samenwegsobstruktion
Obstruktion
– bronchiale 1476
– gastrointestinale, Peutz-Jeghers-Syndrom 610
– intrakardiale 1251, 1253
Occupational lung disease s. Pneumokoniose
Occupational-overuse-syndrome s. Überlastungssyndrom, repetitives
Ochronose 342
Octopamin 744
Octreotid 150, 447
– Insulinom 315
– Karzinoidkrise 652f
– Ösophagusvarizenblutung 741
– Spätdumping 536
Octreotid-Szintigraphie, Phäochromozytom, malignes 213
Odansetron 671
Ödem 133, 380, 1034
– angioneurotisches, ACE-Hemmer-bedingtes 1081
– eiweißreiches 123, 130
– Gastroenteropathie, exsudative 582
– generalisiertes 15, 1391
– Glomerulonephritis, membranöse 1311
– hepatorenales Syndrom 1397
– Herzinsuffizienz 1073, 1076
– holziges 115
– Hyperaldosteronismus 193
– Hyponatriämie 381
– hypostatisches 123
– hypoxisches 125
– idiopathisches 428
– kardial bedingtes 125, 1034, 1077
– lokales 15
– Mikrozirkulationsstörung, hyperämische 10f
– nichtkardial bedingtes 1034
– Niereninsuffizienz, chronische 1400
– onkotisches, Differentialdiagnose 125
– pathologisches 133
– perimalleoläres 98f, 103
– periorbitales 1639f
– peripheres 379
– – bei Aszites 748
– – renal bedingtes 1997
– – Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
– – Trikuspidalklappenstenose 1142
– – Ursache 1079
– – Vorhofseptumdefekt 1154
– physiologisches 133
– Präeklampsie 1441f
– renal bedingtes 125, 381
– sakrales 1077
– Schwangerschaft 1441
– subkutanes 98f
– tubulo-interstitielles 1339
– Ursache 130
Ödemausschwemmung 1077
Ödembildung 130
– nach Arteriendesobliteration 54
– Diabetes mellitus 60
– Proteinmalassimilation 569
Ödemneigung
– aldosteronbedingte 264
– insulinbedingte 298
– Schwangerschaft 264
Ödemprotektiva 126, 128
Odontohypophosphatasie 366
Odynophagie 515
– gastrointestinale Erkrankung 442f
– Plattenepithelkarzinom, ösophageales 527
Ofloxacin 1501, 1759
– Prophylaxe bei intensiver Chemotherapie 938
– bei Typhus 1818f
Ogilvie-Syndrom 593
oGTT s. Glukosetoleranztest, oraler
3β-OH-Dehydrogenase-Störung 201
18-OH-Kortikosteron 193
Ohm-Gesetz 34
Ohnmacht 6f, 91f
Ohrensausen 48
Ohrgeräusche 1134
Ohrmuschelerfrierung 2035
Ohrmuscheltophus 1680f
1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 401, 403
– Endorganresistenz 363
– erniedrigtes 413
– Phosphat-Diabetes 413
– Phosphatstoffwechsel 411f
– Rezeptormangel 404
1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3-Produktion 403f
– verminderte 416
25-OH-Vitamin-D_3 403
– Hydroxylierung, gesteigerte 407, 415
25-OH-Vitamin-D_3-Spiegel 405
OKT3 1438
– Malignomrisiko 1439
OKT3-Antikörper 1092
Oktreotid s. Octreotid
Okulo-zerebro-renales Syndrom 1361, 1368f
Okzipitalarterien, druckschmerzhafte 1648
Olfaktorisches System, Lähmung, schwefelwasserstoffbedingte 2051
Ölflecken der Nägel 1658f
Oligämie, zerebrale, Migräne 1928
Oligo-Anurie 1389, 1391f
Oligoarthritis 1617, 1652
– asymmetrische 1627, 1652, 1658f, 1667
– – akute 1652
– – mit Erythema nodosum 1662
– – reaktive 1663
– – transiente 1661
– Chondrokalzinose, chronische 1684
– chronische
– – beim Kind 1654f
– – Lyme-Borreliose 1824
– Enteropathie 1652, 1661
– – chronisch-entzündliche 1661
– Psoriasisarthropathie 1652, 1658f
– Rheumafaktor-seronegative 1658
– SAPHO-Syndrom 1665, 1667
– Still-Krankheit 1631
Oligoasthenoteratozoospermie 221, 240
Oligoasthenozoospermie, orchitisbedingte 228
Oligomenorrhoe 246
– Hyperprolaktinämie 151
– Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz 154
– PCO-Syndrom 251
Oligopeptide 564
Oligophrenia phenylpyruvica 343
Oligospermie 240
Oligozoospermie 221, 226, 254
– Androgenresistenz, minimale 232
– Kontrazeption 244
Oligurie
– Definition 1291, 1297, 1391
– Differentialdiagnose 1392
– Gelbfieber 1840
– hepatorenales Syndrom 752, 1398
– Herzinsuffizienz, akute 1084
– Schock 2157
– – septischer 1807
Olivenöl 1990, 2008
Oliver-Cardarelli-Zeichen 76
Ölsäure 1990
Omeprazol 549, 1638f
– bei Refluxösophagitis 523
Ommaya-Reservoir 987
Omsk-hämorrhagisches-Fieber 1839
Onchocerca volvulus 1880
Onchozerkose 1880
– Therapie 1774
Ondansetron 758
Onkogen 872f
– Bronchialkarzinom 1560
– rezessives 274
Onkogenese 1002
Onkogeninduktion 1378
Onko-PET 1562
Onkozytom 1019f, 1376
Onycholyse 1658f
Oophoritis, Gonorrhoe 1881
OÖS s. Ösophagussphinkter, oberer
o,p'-DDD 200f
Operation, antitachykarde 1249
Operationsfähigkeit 1274ff
Operationsrisiko, kardiales 1276
Ophthalmopathie, endokrine s. Orbitopathie, endokrine
Ophthalmoskopie 304
Opiat
– Angriffsort 1949
– Applikation, peridurale 1954
– Darmmotilitätshemmung 447
– endogenes 27
– Indikation 1951
– Interaktion mit Rifampicin 1761
– Toleranzbildung 2083
– Wirkung 2083
Opiatabhängigkeit 2083ff
– Entzugssymptome 2084
– Entzugstherapie 2085f
– Komorbidität, psychiatrische 2073, 2084
– Letalität 2088
– Prognose 2088
– Rehabilitation, soziale 2085
– Rückfallprophylaxe 2083, 2087f
– Rückfallrate 2088
– Substitutionsbehandlung 2071
– Therapie 2083, 2085f
– – bei Schwangerschaft 2085
– Turbo-Entzug 2085
Opiatagonist 2085
– bei funktioneller Dyspepsie 474
Opiatantagonist 2083
Opiatentgiftung
– Methadondosierung 2087
– Schwangerschaft 2086
Opiatentzugssyndrom 2083ff
Opiatgebrauch, schädlicher 2083
Opiatsucht 2083
Opiatüberdosierung 2083f, 2131
– potentiell tödliche 2107
Opiatvergiftung 2083, 2103, 2107, 2131, 2145
– akute 2085
Opioidanalgesie, lokale, ganglionäre 1954
Opioid-Antagonist 2107
Opioide 2072f, 2083
– Antidot 2107
– Entzugssyndrom 2131
– Toleranz, pharmakodynamische 2072f
Opioidsekretion, Phäochromozytom 211
Opioidvergiftung 2099, 2131
– Pupillenuntersuchungsbefund 2164
Opisthorchiasis 730
Opisthorchis
– felineus 730
– viverrinae 730
Opium 2083
OPO s. Osteoporose
Opportunistische Erkrankung, AIDS-definierende 1552
Oppressionsgefühl, präkordiales 1205
OPSI-Syndrom 842f
Optikusatrophie 146f
– Leukodystrophie, metachromatische 333
– Onchozerkose 1880
– Thalliumvergiftung 2136
Optikusneuritis, Ethambutol-bedingte 1766
O_2-Radikale 545
Oral contraception s. Kontrazeption, orale
Orangenhaut, Mamma 991
Orbitadekompression, operative 159, 180
Orbitaregion
– Kernspintomographie 164
– Sonographie 163
Orbitaschwellung 1879
Orbitopathie, endokrine 173, 179ff
– – Diagnostik 159, 179f
– – lokale Maßnahmen 180
– – Prognose 181
– – Retrobulbärbestrahlung 180
– – Sonographie 163
– – Therapie 159, 180f
Orchidopexie 225, 1001
Orchiektomie 230, 1001f
– subkapsuläre 1386
Orchitis 222, 228
– Brucellose 1820
– virale 228
Orf 1843
Organblutung
– Hämophilie 968
– hämorrhagisches Fieber 1839
Organdurchblutungsstörung
– Sepsis 1807
– vasospastische 1638
Organkomplikation, diabetische 303
Organkonservierung 1090
Organochlorverbindungen 2044
Organschaden, schockbedingter 2157, 2160
Organspender
– Anti-HCV-positiver 1789
– CMV-positiver 1789
Organspenderausweis 1436
Organtransplantation
– Abstoßungstherapie 1738
– Antibiotikaprophylaxe 1738
– Infektion 1787ff
– Komplikation, pulmonale 1537
– Pilzinfektion 1790f
– Virusinfektion 1787ff
– Zytomegalieprophylaxe 1789
– Zytomegalievirus-Infektion, postoperative 1769
Organtuberkulose 1546
Organverkalkung 403, 409
Organversagen 2156
Orientbeule s. Leishmaniose
Orientierung im Raum 1937
Orientierungsstörung
– Alkoholintoxikation 1941
– Wernicke-Enzephalopathie 1943
Orlistat 341
Ormond-Krankheit 656, 1541, 1691
Ornidazol 1762f, 1773
– bei Amöbenkolitis 1876
– bei Amöben-Leberabszeß 1876
Ornithose 1524
Oropharyngeal dysphagia s. Ösophagussphinkter, oberer, Fehlfunktion
Orotazidurie 849
Oroya fever 1826
Orthese 1672
Ortho-Jod-Hippursäure 1303
Orthophosphat 410
Orthopnoe 1033, 1077
– Aortenklappeninsuffizienz 1134
– Herzinsuffizienz, akute 1084
– Kardiomyopathie, dilatative 1209
– Mukoviszidose 1497
– Virusmyokarditis 1192
Orthostase 215
Orthostasereaktion, pathologische 89f
Orthostasesyndrom 89f, 92f
Ortner-Syndrom 1137, 1589
Osler-Knötchen 1184f, 1326, 1864
Osmodiuretika 1292f

Osmolalität 375, 381
– extazelluläre 375
– Regulation 143, 377
– Serum s. Serumosmolalität
– Sollwertverstellung 385, 387
– Urin s. Urinosmolalität
Osmolalitätsänderung, Gegenregulation 376
Osmorezeptoren 375, 377, 1294
Osmotherapie 1922
Ösophagitis 519ff
– Candidainfektion 491
– chemotherapiebedingte 522
– Endoskopie 521
– Ernährung 1999
– erosive 1413
– hämorrhagische 520
– Herpesvireninfektion 1857, 1859
– medikamentenbedingte 522
– Niereninsuffizienz, chronische 1413
– bei Plattenepithelkarzinom 527
– strahlentherapiebedingte 522
– Zytomegalievirus-Infektion 1909
Ösophagogastraler Übergang 518
Ösophagogastrektomie 530
Ösophagogastroduodenoskopie 452f, 521
– Magenentleerungsverzögerung 534
– Magenkarzinom 556
Ösophago-Gastroenterokolitis, ulzeröse 785
Ösophagogastroskopie
– nach Aspiration 2156
– notfallmäßige 740
Ösophagographie 2156
Ösophagojejunostomie 535
Ösophagoskopie 516, 1576
Ösophagus 515
– Adenokarzinom s. Adenokarzinom, ösophageales
– Beteiligung bei systemischer Erkrankung 465
– Candida-Infektion 491
– Endosonographie 456
– Ganglienverlust 461
– Herpes-simplex-Virus-Infektion 491
– HIV-Infektion 492
– hyperkontraktiler 464
– irritabler 464
– Langzeitmanometrie 461
– Motilitätsstörung 1637ff
– Mykobakterieninfektion 492f
– parasitäre Erkrankung 492
– Plattenepithelkarzinom s. Plattenepithelkarzinom, ösophageales
– Röntgen-Kontrastmitteluntersuchung 457, 465, 516f
– Sonographie 451
– Zytomegalievirus-Infektion 492
Ösophagusatresie 591
Ösophagusbiopsie, endoskopische 521
Ösophagus-Bougierung 464
Ösophagusdivertikel 515f, 522, 2155
– epibronchiales 515
– epiphrenisches 515
Ösophaguserkrankung
– entzündliche 519f
– Kardinalsymptome 515
– Symptome, pulmonale 443
– Thoraxschmerz 443
Ösophagusinfektion 491
Ösophaguskarzinom (s. auch Adenokarzinom, ösophageales; s. auch Plattenepithelkarzinom, ösophageales) 522, 526ff
– bei Achalasie 461
– adenoidzystisches 530
– bei Barrett-Ösophagus 523ff
– Differentialtherapie, operative 528
– Endoskopie, palliative 529
– Endosonographie 456
– Frühdiagnose, endoskopische 526
– kardianahes 528
– kleinzelliges 530
– Prognose 529
– Radio-Chemotherapie, palliative 529
– R0-Resektion 528f
– stenosierendes 528
– Strahlentherapie, perkutane 529
– Therapie 529
Ösophaguskinematographie 466
Ösophaguskontraktion, Steuerung 515
Ösophagusleiomyom 525
Ösophagusleiomyosarkom 531
Ösophaguslipom 525
Ösophaguslumenerweiterung, prästenotische 527
Ösophagusmanometrie 443, 461f, 464f
Ösophagusmelanom, malignes 531
Ösophagusmißbildung 517
Ösophagusmotilität 519
Ösophagusmotilitätsstörung 443, 461f, 519, 522
– Divertikelentstehung 515
Ösophaguspapillom 525
Ösophagusperforation
– Laugenverätzung 2127
– Säureverätzung 2135
Ösophagusperistaltik, fehlende 465
Ösophagus-pH-Metrie 458
Ösophagusplattenepithel 523
Ösophaguspräkanzerose 519, 524, 526
Ösophaguspseudosarkom 531
Ösophagusresektion 524f
– Letalität 529
– primäre, bei Karzinom 529
– radikale 531
– subtotale, mit Magenhochzug 529
Ösophagusruhedruck, positiver 462
Ösophagusruptur 1540
Ösophagusspasmus 461, 2000f
– diffuser 463f
– – Anfallskupierung 464
– – sekundärer 463
Ösophagussphinkter
– Funktionssteuerung 515
– oberer 2154
– – Fehlfunktion 466
– – Myotomie 466, 516
– – Relaxation, gestörte 466, 515
– unterer 461, 2154
– – Botulinus-Toxin-Injektion, endoskopische 463
– – Dauerkontraktion 461
– – Dilatation, pneumatische 461f
– – Druck 519
– – Insuffizienz 517, 519
– – Myotomie 463, 516
– – Physiologie 519
– – Relaxation, unvollständige 515
Ösophagusstenose 519, 523
– asymmetrische 527
– distale, maligne 530
– Ernährung 2000f
– karzinombedingte 526f
– peptische 462f
– unpassierbare 530
Ösophagusstriktur 519, 522ff, 643
Ösophagustumor 525ff, 1576f
– benigner 525
– exophytisch-ulzerierender 527
– maligner 525f, 528
– szirrhös-stenosierender 527
– zirkulär wachsender, stenosierender 530
Ösophagusulkus 524f
Ösophagusummauerung 1573
Ösophagusvarizen 674, 739f, 2105
– Gradeinteilung 739
– Ligatur, endoskopische 741
– Sklerosierung 522, 741
– Verödung, perkutan transhepatische 741
Ösophagusvarizenblutung 444, 518, 671, 734f, 739ff
– Ballontamponade 741
– Behandlung, endoskopische 741
– Endoskopie, notfallmäßige 740
– Enzephalopathieprophylaxe 740
– Hepatitis B, chronische 703
– Kreislaufstabilisierung 740
– Leberzirrhose, kongenitale 762
– Letalität 742
– Notfall-Laboruntersuchungen 740
– Notfall-TIPS 741
– Primärprophylaxe 675
– Rezidivprophylaxe 739, 741
– bei Schistosomiasis 1878f
– Sklerosierungstherapie, endoskopische 741
Ösophagusverätzung 522
– Karzinomrisiko 524
– Lauge 2127
– Säure 2135f
Ösophagusvideographie 466
Ossikel 1686
Osteitis
– deformans s. Paget-Krankheit
– fibrosa cystica 267, 408, 416
Osteoarthritis s. Arthrose
Osteoarthropathie
– Diabetes mellitus 309
– diabetische 61
– hypertrophe, pulmonale 1561
Osteoarthrose s. Arthrose
Osteoarthrosis s. Arthrose
Osteoblasten 351
Osteoblastenaktivierender Faktor 407
Osteoblastenaktivität, reduzierte, im Alter 352
Osteoblastenstimulation 350
Osteoblastentätigkeitsmarker 358
Osteodensitometrie 350, 357
Osteodystrophia deformans s. Paget-Krankheit
Osteodystrophie
– hepatisch bedingte 670, 736
– renale 269, 1411
– – Röntgenbefund 271
Osteofluorose 371
Osteogenesis imperfecta 355, 368
– – Frakturprophylaxe 369
– – Plättchenfunktionsstörung 956
Osteogenic sarcoma s. Sarkom, osteogenes
Osteoid 1012
– fehlendes 1412
Osteoidose 1411
Osteoid-Osteom, vertebrales 1691
Osteokalzin 351, 358
Osteoklasie 269
Osteoklasten 351, 945
Osteoklastenaktivierung 411
– bei Östrogenmangel 352
Osteoklastenaktivität, Hemmung 350, 410, 983
Osteoklastendefekt 370
Osteoklastenmarker 928f
Osteoklastom 354
Osteolyse 416, 927
– akrale 1638
– lokale, Stimulation 982
– Psoriasisarthropathie 1658f
– SAPHO-Syndrom 1652, 1666f
Osteolysis circumscripta 367
Osteom, benignes 607
Osteomalacia s. Osteomalazie
Osteomalazie 269, 352, 363ff, 405, 413, 1411, 1973
– Aluminiumüberdosierung 417
– antiepileptikabedingte 354f
– Epileptiker 403
– kalzipenische 363f
– Leberzirrhose 736
– onkogene 364f
– phosphopenische 363ff
– – Therapie 365
– bei primär biliärer Zirrhose 758
– Vitamin-D-Gabe 406
Osteomyelitis 1812f
– Candidainfektion 1815f
– Chinolontherapie 1759
– bei Diabetes mellitus 61
– Gelenkinfektion 1712f
– infektiöse 1666
– Q-Fieber, chronisches 1826f
– SAPHO-Syndrom 1665
– vertebrale 1717f, 1851
Osteomyelofibrose s. Myelofibrose
Osteomyelosklerose s. Myelofibrose
Osteonectin 351, 1348
Osteo-Onychodysplasie, hereditäre 1359, 1365
Osteopathie
– adyname 1411, 1413
– aluminiumassoziierte 271, 1411f
– Diagnostik 416
– hepatische 671
– intestinale 1995
– multiples Myelom 925f
– renale 415, 1410ff
– – Diagnostik 1412f
– – Hämodialyse 1418
– – Knochenbiopsiebefund 1413
– – Prognose nach Nierentransplantation 1439
– – Röntgenbefund 1413
Osteopenie 350f
– Aromatasemangel 235
– malassimilationsbedingte 569
– radiologischer Befund 355
Osteopetrose 370f
– autosomal-dominant vererbte 370
– autosomal-rezessiv vererbte 370
– benigne 370
– intermediäre 370
– maligne 370
– mit renaltubulärer Azidose 1361
– – Genort 1361
– – Nephrolithiasis 1358
Osteopetrosis s. Osteopetrose
Osteophyt 1613, 1625, 1670f
– Fingerpolyarthrose 1674f
– Hüftgelenkarthrose 1677
– Hyperostose, skelettale, diffuse, idiopathische 1699
– Kniegelenkarthrose 1676
– Periarthropathia humeroscapularis tendopathica 1708
– vertebraler 1699
Osteophytäre Reaktion 1699
Osteophytose 1670
Osteopontin 1348
Osteoporose 350ff, 1699f, 1995
– Anamnese 355
– antiepileptikabedingte 355
– Basistherapie 362
– bei Cholestase 670
– Cushing-Krankheit 353
– bei Diabetes mellitus 61
– Diagnostik 355ff
– Epidemiologie 350f
– Ernährung 1995
– Fraktur 355, 357
– Gammopathie, monoklonale 1328
– nach Gastrektomie 537
– gastrointestinale Erkrankung 354
– glukokortikoidbedingte 69, 353ff, 1486, 1630
– heparinbedingte 355
– Hyperkortisolismus 196
– Hyperparathyreoidismus, primärer 354
– Hyperthyreose 353
– hypogonadale 353
– Knochenhistologie 357
– Knochenneubildungsanregung, medikamentöse 359
– Krankheitskosten 351
– Laboruntersuchungen 358
– Laktasemangel 354f
– Lebererkrankung 354
– L-Thyroxin-bedingte 354f
– nach Magenresektion 537
– bei männlichem Hypogonadismus 223
– Mastozytose, systemische 354f
– postmenopausale 259
– Prävention 350, 358f, 362
– bei primär biliärer Zirrhose 758
– Prognose 361
– Prophylaxe
– – bei Glukokortikoid-Langzeittherapie 1630, 1645, 1648f
– – bei rheumatischer Krankheit 2008
– Schmerzanamnese 355
– Schmerztherapie 358f
– senile 350f
– – Kalziumzufuhr 1995
– Stadien 350
– steroidbedingte s. Osteoporose, glukokortikoidbedingte
– Symptomatik 355, 1700
– Therapie 358f, 361
– – antiresorptive 350, 359
– Trainingsprogramm 1700
– transitorische 1706
– Tumor, maligner 354
– Ursache 353ff
– Wirbelfraktur 1691

Osteoporosis s. Osteoporose
Osteosarkom s. Sarkom, osteogenes
Osteosklerose, symmetrische 370
Osteotomie, korrektive 1671
Osteozyten 351
Österreicher-Turner-Syndrom 1359, 1365
Ostitis fibrosa 1411
– – generalisata cystica 267, 408, 416
Ostium-primum-Defekt 1153, 1160
Ostium-secundum-Defekt 1153ff
– Echokardiographie 1155
– Elektrokardiographie 1154
– Herzkatheterdiagnostik, Indikation 1155
– Lebenserwartung 1154
– Patchverschluß 1155
– Schwangerschaft 1282
Östradiol 245, 1410
– Bestimmung in der Schwangerschaft 265
– Einfluß auf den Lipidstoffwechsel 328
– plazentares 262
– Skelettdifferenzierungssteuerung 351
17β-Östradiol 218, 220
Östradiolproduktion, ovarielle 244
Östriol
– Bestimmung in der Schwangerschaft 265
– plazentares 262
Östrogen(e) 325, 1410
– Cholestaseauslösung 669
– Einfluß
– – auf die Hämatopoese 836
– – auf den Lipidstoffwechsel 328
– Kontrazeption, hormonale 256
– bei Mann-zu-Frau-Transsexualität 236
– niedrigdosiertes 1100
– physiologische Bedeutung beim Mann 235
– synthetisches 257
– Thromboseentstehung 111
– Wirkung, urikosurische 344
Östrogenausfall, Symptome 246
Östrogenexposition, Mammakarzinom 991
Östrogen-Gestagen-Substitution 156
– Einfluß auf das KHK-Risiko 1119
– bei metabolischem Syndrom 320f
– postmenopausale s. Hormonsubstitution, postmenopausale
Östrogenmangel
– Knochenstoffwechsel 352
– postmenopausaler 258
Östrogenresistenz 223, 235
Östrogenrezeptordefekt 235
Östrogenrezeptoren 1025
– Mammakarzinom 992f
Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, selektive 359
Östrogenspiegel, erhöhter, beim Mann 237
Östrogensubstitution, Einfluß auf das koronare Risiko 328
Östrogensynthese, fetale 262
Östrogen/Testosteron-Relation 1382
Östron, plazentares 262
Oszillographie, mechanische 19
Oszillopsien 2082
Otitis
– chronische 1646, 1650
– externa maligna 1791f
– media 1786
– – Antibiotikatherapiebeginn 1752
– – bei Masern 1865
Otopharynx-Eingriff, Endokarditisprophylaxe 1187
Ototoxizität
– Aminoglykoside 1759
– Vancomycin 1763
Ott-Zeichen 1655
Ouabain-like Hormon 377
Ovalozytose 842
– melanesische, Malariaresistenz 1871
Ovarialinsuffizienz 244ff, 248, 254
– Antikörpernachweis 282
– Ätiologie 246
– diagnostisches Vorgehen 246
– Differentialdiagnose 248
– endokrinologische Parameter 246
– Hormonkonzentrationen im Serum 247
– physiologische 246
– sekundäre 246f
– Therapie 248
– Untersuchung 247
Ovarialkarzinom 655
– hormonaktives 260
– bei Peutz-Jeghers-Syndrom 609
– Stammzelltransplantation 947, 953
– Tumormarker 1024f
Ovarialtumor 253
– hormonaktiver 244, 260f
Ovarialzyste, malignitätsverdächtige 655
Ovariektomie 261
Ovarien, polyzystische 206, 244, 248, 251f
Overwhelming post splenectomy infection s. OPSI-Syndrom
Oviduktpersistenz 222, 235
Ovotestes 231
Ovulation 245
Ovulationshemmer
– Einfluß auf die Triglyzeridsynthese 328
– bei Ovarialinsuffizienz 248
– bei prämenstruellem Syndrom 253
Ovulationsinduktion 244
– Indikation 255
Oxacillin 1755
Oxacillinresistenz 1755
Oxalsäurekonzentration im Kolon 570f
Oxidase-Test 1744f
Oxidationswasser, endogenes 1392
Oxitocin 141
Oxitropium, Asthmatherapie 1484
ox-LDL 8f
Oxygenation
– intravaskuläre 2153
– pulmonalkapillare, ungenügende 1463
Oxygenationsstörung 2147
Oxygenationsversagen 2142, 2144
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 2145
Oxygenierungsverfahren, extrakorporales 2153
Oxyhämoglobin 2050, 2171
Oxyuriasis s. Enterobiasis
Oxyuris oxyura 508
Ozon 2046ff
– Atemwegsempfindlichkeit 2049
– Grenzwerte 2065
– Kombinationseffekt
– – mit Allergen 2050
– – mit Luftschadstoffen 2050
– Toleranzentwicklung 2049
– Wirkungsmechanismus 2048f
Ozonbelastung 2049
– Lungenfunktion, Kindesalter 2048f
– Sommersmog 2057
– wiederholte 2049
Ozonentstehung 2048f
Ozonisierung 1487
Ozonkonzentration 2048f
– Arbeitsplatz 2048f
Ozonschichtschädigung 2032

P

P
– dextroatriale 1039, 1168
– mitrale 1138
– pulmonale 1142
– sinistroatriale 1039, 1159, 1165
PA s. Plasminogenaktivator
PABA-Test 574
Pace-Mapping 1247
PAF (pure autonomic failure) 215
Paget's disease s. Paget-Krankheit
Paget-Knochen 366
Paget-Krankheit 366ff
– Differentialdiagnose 367, 1666
– Knochenabbaumarker 367
– Knochenanbaumarker 367
– monostotische 366
– polyostotische 366
Paget-von-Schroetter-Syndrom 116
PAI-1 s. Plasminogenaktivator-Inhibitor-1
Painful arc 1707
PAK (polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) 2053
Palimpsest 2079
Pallhypästhesie 306
Palliation 1025
Palma-Operation 101
Palmarerythem 675, 737, 786
Palpation, rektale
– – Prostatahyperplasie, benigne 1383
– – Prostatitis 1386
Palpitationen 1033
– Aortenklappeninsuffizienz 1134
– Ductus arteriosus, persistierender 1165
– Herzschrittmacherpatient 1234
– Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1219f
– Mitralklappenprolaps 1141
– Tachykardie, ventrikuläre 1239
– Virusmyokarditis 1192
– Vorhofseptumdefekt 1154
Pamidronat 359, 362, 366ff, 372f, 983
PAN s. Polyarteriitis nodosa
Panarteriitis
– mikroskopische s. Polyangiitis, mikroskopische
– nodosa s. Polyarteriitis nodosa
p-ANCA 805, 1303, 1617, 1650f
– Arthritis, rheumatoide 1323
– Felty-Syndrom 1323
– Lupus erythematodes, systemischer 1323
– Polyangiitis, mikroskopische 1321
– Polymyositis 1323
– Sjögren-Syndrom 1323
– Spondarthritis 1323
– Zielantigen 1320f
Pancoast-Tumor 112
– radiologische Merkmale 1562
– Therapie 1569
Pancreas s. auch Pankreas
– anulare 623
– divisum 623
Pancreatic cancer s. Pankreaskarzinom
Pan-Endoskopie, intraoperative 444
Panenzephalitis, subakut sklerosierende 1865
Pangastritis, antral betonte 540
Panikattacke 1264, 1940
– Ecstasy-bedingte 2093
Panikstörung 1264
Pankolitis 619
Pankreas (s. auch Pancreas) 623
– Bikarbonatsekretion 565
– Flüssigkeitssaum 628
– Raumforderung 636
– Sonographie 450f, 627, 1498
Pankreasabszeß 629, 631
Pankreasadenom-Pankreaskarzinom-Sequenz 636
Pankreasagenesie 624f
Pankreasaplasie 624f
Pankreas-Apoplex 627
Pankreasdegeneration, Mukoviszidose 625
Pankreasenzyme 627
– Ausscheidung im Stuhl 633
– magensaftresistente, mikroverkapselte 1500
– Substitution 634, 2007
Pankreaserkrankung
– Diabetes mellitus 293
– genetisch bedingte 624
– parenchymatöse, Computertomographie 458
– Schmerzlokalisation 440
Pankreas-Esterase 459
Pankreasfibrose 1496
– narbige 631
Pankreasfunktion, exokrine 459f
Pankreasfunktionstest 574
Pankreasgang, Ascaris lumbricoides 508
Pankreasgananomalie 623
Pankreasgangerweiterung 633
Pankreasgangpapillotomie, endoskopische 635
Pankreasgangstein
– ERCP 634
– Extraktion, endoskopische 635
Pankreasgangstenose
– karzinombedingte 637
– Stenteinlage 453
Pankreasgangstriktur 635
Pankreasgewebe, ektopes 624f
– – extraintestinales 624f
– – im Magen 554
Pankreashyperplasie, kongenitale 624f
Pankreasinfarzierung 70f
Pankreasinsuffizienz
– chronische, Magnesiumverlust 397
– endogene 1497
– exokrine 571, 1495
– – Diagnostik 633
– – Diarrhoe 447
– – Ernährung 2007
– Mukoviszidose 625, 1495, 1497, 1500, 2007
– Pankreatitis
– – chronische 631f
– – hereditäre 625
– Pathogenese 1496
– Shwachman-Diamond-Syndrom 625
Pankreaskarzinom 635ff, 786
– Abdominalschmerzen 439
– Chemotherapie 635, 638
– ERCP 637
– familiär gehäuftes 636
– Fernmetastasen 637
– Gefäßbeteiligung 637
– bei hereditärer Pankreatitis 625
– Inoperabilität 637
– 5-Jahres-Überlebensrate 638f
– molekulargenetische Veränderungen 636
– Palliation 635, 637
– Plexus-coeliacus-Neurolyse 638f
– Punktion, sonographisch gesteuerte 636
– Resektabilität 637
– Resektion mit kurativer Absicht 637
– Risikofaktoren 635f
– Schmerztherapie 638
– stenosierendes 637
– Thrombophlebitis migrans 106f
– TNM-Klassifikation 635
– Tumormarker 636
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1365
Pankreaskopf, Endosonographie 455
Pankreaskopfkarzinom 636
– Duodenuminfiltration 559
Pankreaskopfresektion 635
Pankreaskopftumor
– Angiographie 637
– neuroendokriner 648
Pankreasnekrose
– akute, vollständige 627
– fokale 631
– infizierte 629
Pankreasparameter, Ikterus 788
Pankreaspseudotumor, entzündlicher 632, 635
Pankreaspseudozyste 624f, 632f
– Computertomographie 628
– Drainage 633f
– verkalkte 634
Pankreaspunktion, sonographisch gesteuerte 633
Pankreasresektion
– Diabetes mellitus 290
– Maldigestion 568
– subtotale, bei Insulinom 315
Pankreasruhigstellung 2007
Pankreassekret
– Abflußbehinderung 803
– Enzymbestimmung 633
– Gewinnung, endoskopische 637
– Kaliumkonzentration 388
– Natriumkonzentration 380
Pankreassekretion 565
Pankreastransplantation 297
Pankreastumor
– benigner 635
– MEN-I-Syndrom 276ff
– neuroendokriner 641ff
– – Hypersekretionssyndrom 643
– – nichtfunktioneller 648f
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1360
Pankreasverkalkung 628, 633
Pankreaszellen, exokrine, Ersatz durch Fettgewebe 625

Osteoporosis s. Osteoporose
Osteosarkom s. Sarkom, osteogenes
Osteosklerose, symmetrische 370
Osteotomie, korrektive 1671
Osteozyten 351
Österreicher-Turner-Syndrom 1359, 1365
Ostitis fibrosa 1411
– – generalisata cystica 267, 408, 416
Ostium-primum-Defekt 1153, 1160
Ostium-secundum-Defekt 1153ff
– Echokardiographie 1155
– Elektrokardiographie 1154
– Herzkatheterdiagnostik, Indikation 1155
– Lebenserwartung 1154
– Patchverschluß 1155
– Schwangerschaft 1282
Östradiol 245, 1410
– Bestimmung in der Schwangerschaft 265
– Einfluß auf den Lipidstoffwechsel 328
– plazentares 262
– Skelettdifferenzierungssteuerung 351
17β-Östradiol 218, 220
Östradiolproduktion, ovarielle 244
Östriol
– Bestimmung in der Schwangerschaft 265
– plazentares 262
Östrogen(e) 325, 1410
– Cholestaseauslösung 669
– Einfluß
– – auf die Hämatopoese 836
– – auf den Lipidstoffwechsel 328
– Kontrazeption, hormonale 256
– bei Mann-zu-Frau-Transsexualität 236
– niedrigdosiertes 1100
– physiologische Bedeutung beim Mann 235
– synthetisches 257
– Thromboseentstehung 111
– Wirkung, urikosurische 344
Östrogenausfall, Symptome 246
Östrogenexposition, Mammakarzinom 991
Östrogen-Gestagen-Substitution 156
– Einfluß auf das KHK-Risiko 1119
– bei metabolischem Syndrom 320f
– postmenopausale s. Hormonsubstitution, postmenopausale
Östrogenmangel
– Knochenstoffwechsel 352
– postmenopausaler 258
Östrogenresistenz 223, 235
Östrogenrezeptordefekt 235
Östrogenrezeptoren 1025
– Mammakarzinom 992f
Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, selektive 359
Östrogenspiegel, erhöhter, beim Mann 237
Östrogensubstitution, Einfluß auf das koronare Risiko 328
Östrogensynthese, fetale 262
Östrogen/Testosteron-Relation 1382
Östron, plazentares 262
Oszillographie, mechanische 19
Oszillopsien 2082
Otitis
– chronische 1646, 1650
– externa maligna 1791f
– media 1786
– – Antibiotikatherapiebeginn 1752
– – bei Masern 1865
Otopharynx-Eingriff, Endokarditisprophylaxe 1187
Ototoxizität
– Aminoglykoside 1759
– Vancomycin 1763
Ott-Zeichen 1655
Ouabain-like Hormon 377
Ovalozytose 842
– melanesische, Malariaresistenz 1871
Ovarialinsuffizienz 244ff, 248, 254
– Antikörpernachweis 282
– Ätiologie 246
– diagnostisches Vorgehen 246
– Differentialdiagnose 248
– endokrinologische Parameter 246
– Hormonkonzentrationen im Serum 247
– physiologische 246
– sekundäre 246f
– Therapie 248
– Untersuchung 247
Ovarialkarzinom 655
– hormonaktives 260
– bei Peutz-Jeghers-Syndrom 609
– Stammzelltransplantation 947, 953
– Tumormarker 1024f
Ovarialtumor 253
– hormonaktiver 244, 260f
Ovarialzyste, malignitätsverdächtige 655
Ovariektomie 261
Ovarien, polyzystische 206, 244, 248, 251f
Overwhelming post splenectomy infection s. OPSI-Syndrom
Oviduktpersistenz 222, 235
Ovotestes 231
Ovulation 245
Ovulationshemmer
– Einfluß auf die Triglyzeridsynthese 328
– bei Ovarialinsuffizienz 248
– bei prämenstruellem Syndrom 253
Ovulationsinduktion 244
– Indikation 255
Oxacillin 1755
Oxacillinresistenz 1755
Oxalsäurekonzentration im Kolon 570f
Oxidase-Test 1744f
Oxidationswasser, endogenes 1392
Oxitocin 141
Oxitropium, Asthmatherapie 1484
ox-LDL 8f
Oxygenation
– intravaskuläre 2153
– pulmonalkapillare, ungenügende 1463
Oxygenationsstörung 2147
Oxygenationsversagen 2142, 2144
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 2145
Oxygenierungsverfahren, extrakorporales 2153
Oxyhämoglobin 2050, 2171
Oxyuriasis s. Enterobiasis
Oxyuris oxyura 508
Ozon 2046ff
– Atemwegsempfindlichkeit 2049
– Grenzwerte 2065
– Kombinationseffekt
– – mit Allergen 2050
– – mit Luftschadstoffen 2050
– Toleranzentwicklung 2049
– Wirkungsmechanismus 2048f
Ozonbelastung 2049
– Lungenfunktion, Kindesalter 2048f
– Sommersmog 2057
– wiederholte 2049
Ozonentstehung 2048f
Ozonisierung 1487
Ozonkonzentration 2048f
– Arbeitsplatz 2048f
Ozonschichtschädigung 2032

P

P
– dextroatriale 1039, 1168
– mitrale 1138
– pulmonale 1142
– sinistroatriale 1039, 1159, 1165
PA s. Plasminogenaktivator
PABA-Test 574
Pace-Mapping 1247
PAF (pure autonomic failure) 215
Paget's disease s. Paget-Krankheit
Paget-Knochen 366
Paget-Krankheit 366ff
– Differentialdiagnose 367, 1666
– Knochenabbaumarker 367
– Knochenanbaumarker 367
– monostotische 366
– polyostotische 366
Paget-von-Schroetter-Syndrom 116
PAI-1 s. Plasminogenaktivator-Inhibitor-1
Painful arc 1707
PAK (polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) 2053
Palimpsest 2079
Pallhypästhesie 306
Palliation 1025
Palma-Operation 101
Palmarerythem 675, 737, 786
Palpation, rektale
– – Prostatahyperplasie, benigne 1383
– – Prostatitis 1386
Palpitationen 1033
– Aortenklappeninsuffizienz 1134
– Ductus arteriosus, persistierender 1165
– Herzschrittmacherpatient 1234
– Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1219f
– Mitralklappenprolaps 1141
– Tachykardie, ventrikuläre 1239
– Virusmyokarditis 1192
– Vorhofseptumdefekt 1154
Pamidronat 359, 362, 366ff, 372f, 983
PAN s. Polyarteriitis nodosa
Panarteriitis
– mikroskopische s. Polyangiitis, mikroskopische
– nodosa s. Polyarteriitis nodosa
p-ANCA 805, 1303, 1617, 1650f
– Arthritis, rheumatoide 1323
– Felty-Syndrom 1323
– Lupus erythematodes, systemischer 1323
– Polyangiitis, mikroskopische 1321
– Polymyositis 1323
– Sjögren-Syndrom 1323
– Spondarthritis 1323
– Zielantigen 1320f
Pancoast-Tumor 112
– radiologische Merkmale 1562
– Therapie 1569
Pancreas s. auch Pankreas
– anulare 623
– divisum 623
Pancreatic cancer s. Pankreaskarzinom
Pan-Endoskopie, intraoperative 444
Panenzephalitis, subakut sklerosierende 1865
Pangastritis, antral betonte 540
Panikattacke 1264, 1940
– Ecstasy-bedingte 2093
Panikstörung 1264
Pankolitis 619
Pankreas (s. auch Pancreas) 623
– Bikarbonatsekretion 565
– Flüssigkeitssaum 628
– Raumforderung 636
– Sonographie 450f, 627, 1498
Pankreasabszeß 629, 631
Pankreasadenom-Pankreaskarzinom-Sequenz 636
Pankreasagenesie 624f
Pankreasaplasie 624f
Pankreas-Apoplex 627
Pankreasdegeneration, Mukoviszidose 625
Pankreasenzyme 627
– Ausscheidung im Stuhl 633
– magensaftresistente, mikroverkapselte 1500
– Substitution 634, 2007
Pankreaserkrankung
– Diabetes mellitus 293
– genetisch bedingte 624
– parenchymatöse, Computertomographie 458
– Schmerzlokalisation 440
Pankreas-Esterase 459
Pankreasfibrose 1496
– narbige 631
Pankreasfunktion, exokrine 459f
Pankreasfunktionstest 574
Pankreasgang, Ascaris lumbricoides 508
Pankreasgangagnomalie 623
Pankreasgangerweiterung 633
Pankreasgangpapillotomie, endoskopische 635
Pankreasgangstein
– ERCP 634
– Extraktion, endoskopische 635
Pankreasgangstenose
– karzinombedingte 637
– Stenteinlage 453
Pankreasgangstriktur 635
Pankreasgewebe, ektopes 624f
– – extraintestinales 624f
– – im Magen 554
Pankreashyperplasie, kongenitale 624f
Pankreasinfarzierung 70f
Pankreasinsuffizienz
– chronische, Magnesiumverlust 397
– endogene 1497
– exokrine 571, 1495
– – Diagnostik 633
– – Diarrhoe 447
– – Ernährung 2007
– Mukoviszidose 625, 1495, 1497, 1500, 2007
– Pankreatitis
– – chronische 631f
– – hereditäre 625
– Pathogenese 1496
– Shwachman-Diamond-Syndrom 625
Pankreaskarzinom 635ff, 786
– Abdominalschmerzen 439
– Chemotherapie 635, 638
– ERCP 637
– familiär gehäuftes 636
– Fernmetastasen 637
– Gefäßbeteiligung 637
– bei hereditärer Pankreatitis 625
– Inoperabilität 637
– 5-Jahres-Überlebensrate 638f
– molekulargenetische Veränderungen 636
– Palliation 635, 637
– Plexus-coeliacus-Neurolyse 638f
– Punktion, sonographisch gesteuerte 636
– Resektabilität 637
– Resektion mit kurativer Absicht 637
– Risikofaktoren 635f
– Schmerztherapie 638
– stenosierendes 637
– Thrombophlebitis migrans 106f
– TNM-Klassifikation 635
– Tumormarker 636
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1365
Pankreaskopf, Endosonographie 455
Pankreaskopfkarzinom 636
– Duodenuminfiltration 559
Pankreaskopfresektion 635
Pankreaskopftumor
– Angiographie 637
– neuroendokriner 648
Pankreasnekrose
– akute, vollständige 627
– fokale 631
– infizierte 629
Pankreasparameter, Ikterus 788
Pankreaspseudotumor, entzündlicher 632, 635
Pankreaspseudozyste 624f, 632f
– Computertomographie 628
– Drainage 633f
– verkalkte 634
Pankreaspunktion, sonographisch gesteuerte 633
Pankreasresektion
– Diabetes mellitus 290
– Maldigestion 568
– subtotale, bei Insulinom 315
Pankreasruhigstellung 2007
Pankreassekret
– Abflußbehinderung 803
– Enzymbestimmung 633
– Gewinnung, endoskopische 637
– Kaliumkonzentration 388
– Natriumkonzentration 380
Pankreassekretion 565
Pankreastransplantation 297
Pankreastumor
– benigner 635
– MEN-I-Syndrom 276ff
– neuroendokriner 641ff
– – Hypersekretionssyndrom 643
– – nichtfunktioneller 648f
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1360
Pankreasverkalkung 628, 633
Pankreaszellen, exokrine, Ersatz durch Fettgewebe 625

Pankreaszyste 624f
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1365
Pankreatiko-Duodenektomie 559
Pankreatiko-Duodenostomie 804
Pankreatikographie, endoskopisch-retrograde 623
Pankreatin 634
Pankreatitis 803
– akute 625ff
– – Abdomenleeraufnahme 628
– – alkoholinduzierte 625
– – Basistherapie, standardisierte 629
– – Computertomographie 628
– – Differentialdiagnose 628, 796
– – EKG-Veränderungen 628
– – Elektrolytverschiebung 629f
– – nach endoskopisch-retrograder Cholangio-Pankreatikographie 454
– – Ernährung 2007
– – Flüssigkeitssubstitution 628, 630
– – Gallenstein-induzierte 625ff
– – – Papillotomie, endoskopische 631
– – – Rezidivprophylaxe 631
– – Gastritis-Prophylaxe 630
– – Gerinnungsstörung 629, 631
– – Glukosetoleranz 630
– – hämorrhagisch-nekrotisierende 627
– – Hautveränderungen 629
– – bei Hypertriglyzeridämie, Lipidapherese 1431
– – Hypokalzämie 403, 405
– – infektiös bedingte 626
– – Intensivüberwachung 629
– – Komplikation 627ff
– – – extrapankreatische 628
– – – systemische 627
– – – Verlaufsparameter 629
– – Kostaufbau 2007
– – – oraler 630
– – Letalität 625
– – Magensonde 630
– – medikamentös bedingte 626
– – Nahrungskarenz 630
– – nekrotisierende 627
– – – Antibiotikatherapie 631
– – – Nierenversagen 629
– – ödematöse 627
– – Prognose-Scores 627
– – Ranson-Score 627
– – Retinaveränderung 629
– – Schmerzen 442
– – Schmerztherapie 630
– – Schock, hypovolämischer 628
– – Symptome 626
– – – zentralnervöse 629
– – Therapie 631
– – Ulkusprophylaxe 630
– – Verlaufsparameter 627
– bei akutem Leberversagen 773
– chronische 631ff
– – akuter Schub 627, 632
– – alkoholbedingte 632
– – Cambridge-Klassifikation 633
– – Computertomographie 633
– – Diabetes mellitus 290
– – Diagnostik 633
– – diätetische Maßnahmen 634
– – Differentialdiagnose 42, 633
– – ERCP 633
– – Ernährung 2007
– – hereditäre 632
– – idiopathische 625
– – Maldigestion 568
– – obstruktive 632
– – Schmerztherapie 634
– – Schmerzursache 634
– – Sonographie 628, 633
– – Stadieneinteilung 633
– – Therapie 634
– – Vitamin-D-Reosorptionsstörung 403
– Dialysepatient 1414
– Differentialdiagnose 1499
– bei Duodenaldivertikel 533
– Ernährung, künstliche 2021
– hereditäre 625
– – Karzinomrisiko 636
– obstruktive 1496
– Risiko bei Hypertriglyzeridämie 327
– tropische 632
Pankreolauryltest 459, 633
Panmyelopathie s. Anämie, aplastische
Pannikulitis 629
Pannus 1623, 1625f
– Arthritis, septische 1712f
– destruktiver 1716
– Halswirbelsäule 1625f
Panphlebitis, lymphoplasmohistiozytäre 107
Pansystolikum 1139
Pantherina-Syndrom 2123
Pantherpilzvergiftung 2123
Pantoprazol 522, 549
Pantoprazol l 549
Pantothensäure 1974
Panzerherz 1199
Panzytopenie (s. auch Zytopenie) 851, 942f
– Busulfan-bedingte 887
– Differentialdiagnose 853
– Haarzell-Leukämie 906
– Leishmaniose, viszerale 1877
– bei maligner Osteopetrose 370
– Methotrexat-bedingte 1630f
– Myelofibrose, idiopathische 894
– bei Polycythaemia vera rubra 891
Papain 534
Papaver somniferum 2083
Papaverin, Schwellkörperinjektionstest 242
Papeln, bowenoide, pigmentierte 1885
Papierarbeiterlunge 1508
Papillarmuskelabriß 1125, 1139
Papillarmuskeldysfunktion
– Auskultationsbefund 1139
– ischämisch bedingte 1113
– Mitralklappendysfunktion 1125
– Mitralklappeninsuffizienz 1113
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
Papillarmuskelinsuffizienz 1139
Papillarmuskelruptur 1113f, 1125
Papillarmuskelverdickung 1215
Papillary stenosis s. Papillenstenose
Papille (s. auch Duodenalpapille, s. auch Nierenpapille) 1350
Papillenadenom 554
Papillenkarzinom 559, 636, 760, 803, 806f
– Therapie 559
Papillenödem 1339, 1446
– bei Hyperkapnie 422
– Meningitis, bakterielle 1845
Papillenstenose 760, 803f
Papillom
– bronchiales 1556f
– ösophageales 525
Papillomatose, laryngo-tracheo-bronchopulmonale 1556f
Papillomatosis cutis lymphostatica 132
Papillomaviren, humane 1556f, 1885, 1894f
– – Condylomata acuminata 595
Papillotomie 453f
– endoskopische 533, 628, 760, 800
– – bei akuter biliärer Pankreatitis 631
PAPP-A (pregnancy-associated placental protein A) 263
Pappenheim-Färbung 819
Paraaminohippursäure 1303
Paraaminosalicylsäure, Dünndarmfunktionsstörung 572
Paracetamol 1951f
– Antidot 717, 2107
– Kontraindikation 1930, 1952
– Leberversagen, akutes 773
– maximale Tagesdosis 1951
– bei Migräne 1930
– Wirkung 1951
– – unerwünschte 1930, 1952
Paracetamolmetaboliten 1350
Paracetamolüberdosierung 715f
Paracetamolvergiftung 717, 774, 2131f
Parachute-Mitralklappe 1125, 1136
Paracoccidioides brasiliensis 506
Paraffinvergiftung 2116
Paragangliom 210
– Diagnostik 213
– Prognose 215
– Symptomatik 212
Parainfluenzaviren 1830f
Parakokzidioidomykose, gastrointestinale 506
Paralyse
– hyperkaliämische, periodische 392, 395
– hypokaliämische, periodische 392
– – – familiäre 392
– N-cholinerges Syndrom 2099
– normokaliämische, periodische 392
– progressive 1883
Paralytic ileus s. Ileus, funktioneller
Paramyxovirus 1865
Paraneoplastic endocrine syndrome s. Endokrinopathie, paraneoplastische
Paraneoplastic endocrinopathy s. Endokrinopathie, paraneoplastische
Paraneoplastic growth hormone production s. Akromegalie, paraneoplastische
Paraneoplastisches Syndrom 283, 285, 1645
– – Bronchialkarzinom 1561
– – Dermatomyositis 1640f
– – Lebertumor, maligner 779
– – Nierenzellkarzinom 1376
– – Raynaud-Phänomen, sekundäres 87
– – Urothelkarzinom 1378
Paranoia 2080
Paraparese 986
– spastische 1898
Paraprotein 925, 927, 1316
– monoklonales 1328
Paraproteinämie 11, 1651
– Diagnostik 1298f
– Mikrozirkulationsstörung 10f
Paraproteinkonzentration im Serum 930
Paraproteinurie 1298f
Paraquatvergiftung 2132
– Detoxikation, extrakorporale 2107
Parasitäre Erkrankung 1741, 1743
– – Ösophagus 492
Parasiteninfektion, bei HIV-Infektion 512
Parasitennachweis 1743
Parasitic diseases of the liver s. Parasitose der Leber
Parasitose
– Erregernachweis 726
– der Leber 726ff
Parästhesien 38f, 55, 573, 1975
– AIDS 1898
– Alkalose, respiratorische 423
– Anämie, perniziöse 847
– distal betonte 1945
– Druckfallkrankheit, chronische 2037
– Hyperkaliämie 394f
– Hypophosphatämie 414
– periorale 395
– plantare 1711
– Porphyrie, akute, intermittierende 348
– Pyrethroidvergiftung 2133
– Takayasu-Arteriitis 1648f
Parasympathische Stimulation, Synkope 1242
Parasympatholytikavergiftung 2114f
Parasyndesmophyten
– Psoriasisarthropathie 1652, 1660
– Spondylarthropathie, reaktive 1652, 1664
Parathion, Grenzwerte 2031
Parathionvergiftung 2112
Parathormon 267, 401, 1292f, 1409
– Phosphatstoffwechsel 411
– Toxizität 1402f
– Wirkung, verminderte 403
Parathormondegradation, renale 1411
Parathormone-related peptide 284, 286, 407, 982
– – Phäochromozytom 211
– – Sekretion, ektope 284
Parathormonmangel 272, 403
Parathormonresistenz 403, 415, 1411
Parathormonsekretion, Phäochromozytom 211
Parathormonspiegel 407f
– Osteopathie, renale 1412
Parathyreoidea-Volumen, erhöhtes 1411
Parathyreoidektomie 269, 271, 1409, 1413
– subtotale 278
Parathyreotoxikose 408
Paratyphus 1818
– Epidemiologie 1818
Paraumbilikalvenen, dilatierte 740
Parazentese 750
Parazinamid 1551
Parese
– distal beginnende, progrediente 1946
– distal betonte 1945
– Polyneuropathie 1945
– progrediente 1849, 1946
– symmetrische 1947
Parietalzellatrophie 539
Parietalzellenverlust 538, 546
Parietalzellmasse, erhöhte 545
Parinaud-Syndrom 1827
Parkinsonismus, arteriosklerotischer 48
Parkinson-Krankheit
– Differentialdiagnose 1923
– Dysphagie 466
– Gastroparese 468
Parodontitis 1995
Parodontoseprophylaxe 1995
Paromomycin 746, 1758, 1773, 1904
– Amöbiasis 1876
– Kryptosporidieninfektion 512
Parotisschwellung 737
– Heerfordt-Syndrom 1512
Parotitis epidemica s. Mumps
Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria s. Hämoglobinurie, nächtliche, paroxysmale
Partialinsuffizienz, respiratorische 2141
– – Lungenfibrose, idiopathische 1509
– – Mukoviszidose 1501
Parvovirus-B12-Infektion 1866f
– bei chronischer hämolytischer Anämie 1866f
– persistierende 1867
PAS-Färbung, Darmbiopsie 504
Pasmin 972f
Pasqualini-Syndrom 222
PAS-Reaktion 819
Passivrauchbelastung 1490, 2057, 2059
– Bronchialkarzinom 1558, 2059
Passivrauchempfindlichkeit, gesteigerte 2059
Patchverschluß
– Ventrikelseptumdefekt 1159, 1163, 1172
– Vorhofseptumdefekt 1163
Patella, tanzende 1616
Patellaaplasie 1365
Patellahypoplasie 1359, 1365
Patellarsehnenreflex 1696
Patellaverschiebeschmerz 1675
Patent ductus arteriosus s. Ductus arteriosus, persistierender
Paterson-Brown-Kelly-Syndrom 516, 524
Patientencompliance, Steigerung 1272
Patientenfragebogen, Krankheitsauswirkungen 1614
Patiententestament 2103
Patiententransport, Blutdruckmessung 2169
Paul-Bunnell-Test 1835
Pause, postextrasystolische 1243
PAV (proportional assist ventilation; proportional assistierte mechanische Beatmung) 2150
pAVK s. Verschlußkrankheit, arterielle, periphere
Payr-Zeichen 99
PBC s. Zirrhose, primär biliäre
p185c-erb-B2-Protein-Überexpression 1560
pCO_2/HCO_3-Puffersystem 418
PCO-Syndrom 206, 244, 248, 251
PCP s. Pentachlorphenol; s. Verschlußdruck, pulmonalkapillärer
PCR s. Polymerase-Kettenreaktion
PCWP s. Verschlußdruck, pulmonalkapillärer
PD s. Peritonealdialyse
PDA s. Ductus arteriosus, persistierender
PDE-Hemmer s. Phosphodiesterasehemmer
PDGF s. Platelet derived growth factor
Peak bone mass 351

Peak concentration hypothesis 1424f
Peak expiratory flow 1480
Peak-flow-Messung 1467, 2171
– Asthma bronchiale 1481
Peak-to-peak-Gradient 1123, 1128
Pedalergometrie 17, 25
Pediculosis pubis 1887
PEEP 2144ff, 2148
– bei ARDS 2146f
– intrinsischer 2149
– Komplikation 2148
PEF (peak expiratory flow) 1480
Pefloxacin 1759
PEG s. Gastrostomie, perkutane, endoskopische
Peitschenwurm 508f
Pektin 470, 536, 1972, 1989, 2000f
Pektinkost 2004
Pelger-Huëtsche Kernanomalie 860
Peliosis hepatis 1826ff
– – arzneimittelbedingte 719
Pellagra 1974
– Karzinoid-Syndrom 649
Pelveoperitonitis, Gonorrhoe 1881
Penciclovir 1766, 1768, 1910f
Pencil-in-cup-Zeichen 1652, 1659
Pendelblutvolumen 1125
Pendelfluß, venöser 123
Pendelhoden 224
Penicillamin 1629, 1327
Penicillin 1754f
– Diphtherie 1194
– Erysipel 1855
– Gasbrand 1856
– hochdosiertes, Alkalose 428
– Kaliumverlust 390f
– Kreuzallergie 1754f
– Penicillinase-feste 1754
– – Erregerresistenz 1812
– – bei Furunkel 1855
– – bei Hirnabszeß 1851
– Scharlach 1866f
– Tetanus 1856f
– unerwünschte Wirkung 1754f
Penicillinallergie 1754f
– Cephalosporineinsatz 1755f
– Clindamycineinsatz 1762
– Endokarditisprophylaxe 1187
– Fusidinsäureeinsatz 1764
– Makrolideinsatz 1761
– Prophylaxe des rheumatischen Fiebers 1189
Penicillin-Carbapenem-Kreuzallergie 1757
Penicillin-Cephalosporin-Kreuzallergie 1756
Penicillin G 1754f
– Arthritis, septische 1717
– Erregerresistenz 1755
– Gelenkprothese, infizierte 1806
– Knollenblätterpilzvergiftung 721, 2125
– Leptospirose 1822f
– Lyme-Borreliose 1824f
– Meningokokkensepsis 1811
– Penicillinase-resistentes 1751
– Syphilis 1884
– Weil-Krankheit 733
Penicillinresistenz 1752ff
Penicillintherapie, drug fever 1187
Penicillinunverträglichkeit, Endokarditisprophylaxe 1187
Penicillin V 939, 1754
Penisdeformation 222
Penislymphangitis, sklerosierende 134
Penisulzeration bei Foscarnet-Therapie 1769
Pentachlorphenol 1064, 2052f, 2094
– Grenzwerte 2065
– umweltmedizinische Bedeutung 2052f
– Wirkung 2052f
– – karzinogene 2052f
Pentachlorphenol-Aufnahme, tägliche 2053
Pentachlorphenol-Exposition, berufsbedingte 2052f
Pentagastrintest 276, 278
Pentamidin 727, 1535, 1901, 1903
– afrikanische Trypanosomiasis 1878f
– Leishmaniose 1877
– Pneumocystis-carinii-Pneumonie 1538
Pentamidin-Inhalation 1903
Pentosephosphatweg 843
Pentoxiphyllin 2154
Pepsin 563f
Pepsinogen 539
Pepsinogen I 539
Pepsinogen-Isoenzyme 539
Pepsinogen-I\ II-Ratio 539, 548
Pepsinogen-I-Spiegel
– erhöhter 556
– im Serum 539
Pepsinogensekretion 540f
Peptid
– natriuretisches, atriales 376f, 1073, 1292f
– – – Nierendurchblutung 1292
– vasoaktives, intestinales 151, 211, 565, 646
– – – Migräne 1928f
– – – Normalwert 461
– – – Plasmaspiegel 646
– – – Sekretion, ektope 284
Peptide, regulatorische, gastroenteropankreatische 564
Peptidhormonsekretion, Phäochromozytom 211
Peptid YY 565
Perchlorat 178
Perfluorcarbone 2153
Perforansvarikose 97
Perforansvenen 95
Perforansvenendissektion 101, 106
Perforansveneninsuffizienz 99, 103, 122f
Perforansvenenligatur 101, 106
Perforation bei Endoskopie 453
Perforationsperitonitis 496f
Perfusionsdruck
– kritischer 10
– myokardialer, effektiver 1097
Perfusionsdruckerhöhung 40
Perfusionsmarker 1062
Perfusions-Myokardszintigraphie 1100f
Perfusionsstörung, vertebro-basiläre 1625
Perfusionsszintigraphie, Lungenembolie 1584f
Perfusions-Ventilations-Verhältnis, gestörtes, ARDS 2152
Perianale, Erkrankung 594
Perianalphlegmone, Neutrozytopenie 1781f
Periarteriitis nodosa 70
Periarthritis, akute 1412
Periarthropathia
– coxae 1676f, 1706, 1709
– genu 1675, 1710
– humeri lateralis 1613
– humeroscapularis 1706ff
– – ankylosans 1620, 1708f
– – calcarea acuta 1708f
– – pseudoparetica 1708f
– – tendopathica 1707
Periarthropathie 1613f, 1702, 1707ff
– Chondrokalzinose 1682
– der Hüfte 1676f, 1706, 1709
– des Knies 1675, 1710
– der Schulter 1685, 1702, 1707ff
– – Hydroxyapatitkrankheit 1685
– Therapie 1702
Pericardial diseases s. Perikarderkrankung
Pericarditis
– calcarea 1199
– constrictiva 1197, 1199ff
– – Aszites 747
– – Computertomographie 1201
– – Differenzierung von restriktiver Kardiomyopathie 1201
– – Echokardiographie 1200
– – Herzkatheteruntersuchung 1201
– – Mitralklappen-Doppler-Signal-Analyse 1201
– – okkulte 1201
– – Spiral-CT 1056
– – Trikuspidalklappen-Doppler-Signal-Analyse 1201
Peridivertikulitis 597
Periduralanalgesie bei akuter Pankreatitis 630
Perihepatitis 732
– Chlamydia-trachomatis-Infektion 1882
– Gonorrhoe 1881
Periinfarktzone 1045
Perikard 1197
– hämodynamische Funktion 1197
– Nichtanlage 1202f
Perikardanomalie, kongenitale 1202
Perikarddicke 1201
Perikarddrainage 1196, 1198f
Perikardektomie 1198f, 1201, 1406
Perikarderguß 1196ff, 1627
– Angiosarkom, perikardiales 1254
– chronischer 1199, 1201, 1209
– – idiopathischer 1200
– Differenzierung vom Pleuraerguß 1198
– Echokardiographie 1198
– Elektrokardiographie 1197
– gekammerter 1198f
– hämodynamisch wirksamer 1199, 1406
– hämorrhagischer 1197ff
– Herztumor, metastatischer 1252, 1255
– maligner 1199
– milchigtrüber 1197
– nach Myokardinfarkt 1114
– Myokardwandruptur 1113
– serös-hämorrhagischer 1198f
– serös-sanguinolenter 1197
– systemische Sklerose 1638
– Tumor, perikardialer 1251
Perikardergußmenge, Schätzung 1198
Perikarderkrankung 1196
Perikardfensterung 1196, 1406
Perikardiozentese 1255
Perikarditis 1102, 1196
– akute 1196ff
– chronische 1199
– Dialysepatient 1406
– effusiv-konstriktive 1199
– eitrige 1198f
– exsudative 1197
– fibrinöse 1197
– idiopathische 1198f
– Kollagenose 1199
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– nach Myokardinfarkt 1114, 1199
– Panarteriitis nodosa 70f
– rheumatische 1188
– bei Stoffwechselerkrankung 1199
– Symptome 1406
– tuberkulöse 1198f
– urämische 1199, 1406
– Ursache 1196
Perikardpunktion 1196, 1198f, 1202f
– echokardiographisch kontrollierte 1198f
Perikardreiben 1197
– Myokardinfarkt, akuter, transmuraler 1109
Perikardschrumpfung 1197
Perikardtamponade 1196f, 1201ff
– Echokardiographie 1202f
– Herzinsuffizienz, akute 1083
– Herztumor, metastatischer 1252
– Mitralklappen-Doppler-Signal-Analyse 1202f
– Pulsamplitude 1035
– Symptome 1196, 1201
– Therapie 1085
Perikardton 1200
Perikardverdickung 1201
Perikardverkalkung 1197, 1199f
Perikardverschwielung 1197
Perikardzyste 1202
Perimenopause 258f
Perimyokarditis 1190, 1192, 1210
Periodic-acid-Schiff-Färbung 504
Periostitis
– Lues II 1883
– ossifizierende, bei Bronchialkarzinom 1561
Peripheral obliterative arterial disease s. Verschlußkrankheit, arterielle, periphere
Periphlebitis 107
Peritendinitis 1702
– berufliches Risiko 1705
– Gicht 1680f
Peritendopathie 1705
Peritoneal dialysis s. Peritonealdialyse
Peritonealdialysat, Zellzahl 1804
Peritonealdialyse 305, 1403, 1426
– ambulante, kontinuierliche 1403, 1426f
– – – Peritonitis 653
– automatisierte 1403, 1426ff
– Dialysatzusammensetzung 1427
– Durchführung 1427
– Effizienz 1428
– Eiweißverlust 1405
– Ernährung 1429, 1998f
– Flüssigkeitsentzug 1426
– Gespräch mit dem Patienten 1429
– Harnstoff-Clearance 1425, 1428
– bei Hyperkaliämie 396
– Indikation 1426
– intermittierende 1426, 1428
– Katheteraustrittsinfektion 1428
– Katheteraustrittsstelle 1427
– Katheterinfektion 1428, 1803f
– Kathetertunnel 1427f
– klassische 1427
– Kleinkind 1426
– Komplikation 1428
– Kontraindikation 1426
– Kreatinin-Harnstoff-Clearance, kombinierte 1428
– metabolische Veränderung 1429
– nächtliche intermittierende 1428
– Peritonitisprophylaxe 1428
– Peritonitisrate 1428
– Prinzip 1426
– Proteinverlust 1429
– Stoffaustausch 1426
– therapiebegleitende Maßnahmen 1426
– Tidal-Verfahren 1428
– Verfahrenswahl 1426
– zyklische, kontinuierliche 1426, 1428
Peritonealdialyseflüssigkeit, trübe 654
Peritonealdialysemembran 1426
Peritonealgefäße, Permeabilitätssteigerung 747
Peritonealkarzinose 455, 557, 637, 655
Peritonealmesotheliom 655, 1572
Peritonealmetastasen, Primärtumor 1023f
Peritoneum
– parietale 439
– – Reizung 440
– viscerale 439
Peritoneumbiopsat, Tuberkelbakteriennachweis 505
Peritonismus 654
Peritonitis 653f
– beim älteren Menschen 1777
– Amöbenkolitis 1874f
– bakterielle
– – spontane 653, 734, 750, 753f
– – – Definition 753
– – – Diagnostik 753, 654
– – – Differentialdiagnose 754
– – – Primärprophylaxe 754
– – – Rezidivprophylaxe 654f
– – – Rezidivrate 754
– – – Sekundärprophylaxe 754
– – – Therapie 754
– chemische 653
– Diagnostik 654
– dialysebedingte, Eiweißbedarf 1998f
– Differentialdiagnose 654f, 754
– Divertikelperforation 598
– eitrige, akute, sekundäre 654
– granulomatöse 505
– Histoplasmose 506
– infektiöse 1428
– nach Lebertransplantation 1790
– Letalität 653
– bei Peritonealdialyse 1428
– Peritonealkatheter-assoziierte 1803f
– sekundäre 653, 754
– tuberkulöse 504f
Perivaskulitis der Aorta, Schmerzausstrahlung 1691

Perkussion, abdominale 441
Perkussionstest 103
Permeabilität, mikrovaskuläre, Entzündungsmediatoren 1477
Pernicious anemia s. Anämie, perniziöse
Perniones 2035
Peroxiacetylnitrat 2057
– Kombinationseffekt, mit Ozon 2050
Peroxibenzoylnitrat 2057
Peroxidase-Nachweis 819
Peroxide 2008
Persönlichkeit, Ich-strukturell gestörte 2074
Persönlichkeitsentkernung 2084
Persönlichkeitsstörung 2072ff
– antisoziale 2073
– Opiatabhängigkeit 2084
– Trypanosomiasis, afrikanische 1878f
Persönlichkeitsveränderung
– Enzephalopathie, hepatische 743
– Leukodystrophie, metachromatische 333
– Opiat-bedingte 2084
– Schlafapnoe, obstruktive 1579
Persorption 1963
Perspiratio
– insensibilis 374, 1392
– sensibilis 1392
Perthes-Krankheit 1676
Pertussis 1731
– Impfung 1727, 1731
Pertussisantigene 1731
Pes anserinus 1702, 1710
Pestizide, Trinkwasser 2043
PET Positronenemissionstomographie
Petechien
– Denguefieber 1840
– Endokarditis 1864
– Gelbfieber 1840
– Gerinnung, intravasale, disseminierte 2162
– hämorrhagisches Fieber 1839
– Hantafieber 1842
– palpable 1317
– Purpura, thrombozytopenische, idiopathische 958
– Thrombozytopathie, kongenitale 955
– Waterhouse-Friderichsen-Syndrom 1846f
Peutz-Jeghers-Syndrom 553f, 609
Peyer-Plaques 477ff, 561
– Immunantwort, Antigen-spezifische 478f
– Yersinienvermehrung 498
Peyote-Kaktus 2094
Pfeifenstielfibrose 728
Pfeiffersches Drüsenfieber s. Mononucleosis infectiosa
Pflanzenöl, Vitamin-E-reiches 2008
Pflanzenschutzmittel 2132
Pflanzenstoffe, sekundäre 1962
Pflanzenteil, Vergiftung 2100
Pflastersteinrelief, Darmschleimhaut 617f
Pfortader 659, 671, 674
– Flußgeschwindigkeit, Hypertension, portale 740
– Flußumkehr 740, 745
Pfortaderäste 659
– Transformation, kavernöse 673
Pfortaderdruck 672, 674
– Aszitesbildung 747
Pfortaderdurchmesser, Hypertonie, portale 740
Pfortadererweiterung 674
Pfortaderhochdruck s. Hypertension, portale
Pfortaderkreislauf, Duplexsonographie 740
Pfortader-Lebervenen-Druckgradient 740
Pfortaderthrombose 673, 749, 890
– arzneimittelbedingte 719
– Ursache 672
Pfötchenstellung der Hände 423
Pfropfgestose 1441, 1443
PGAS s. Autoimmunsyndrom, polyglanduläres
p16-Gen-Mutation 1015
p53-Gen, HBx-Antigen-Interaktion 690
p53-Gen-Mutation 1009
– Bronchialkarzinom 1560
– Pankreaskarzinom 636
p53-Gen-Verlust 602
PGL (persistierende generalisierte Lymphadenopathie) 1895
Ph/bcr-abl-Rearrangement 871, 873
Phagozytosestörung, urämische 1402f
Phagozytosetest 1471
Phakomatose, Nierenzellkarzinom 1374
Phalloides-Syndrom 2125
Phänotyp, sexueller 231
Phänotypisierung 819
Phäochromozytom 202, 210ff
– assoziierte Erkrankungen 210, 212
– bilaterales 210
– Diagnostik 213, 277
– Differentialdiagnose 214
– extraadrenales 210
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1360, 1365
– Lokalisationsdiagnostik 213
– malignes 213, 215
– Malignitätsrisiko 210
– MEN-II-Syndrom 274, 276
– Neurofibromatosis 611
– Operationsvorbereitung 214
– Therapie 210, 214
Pharyngitis 1813
– akute 1520
– Mononucleosis infectiosa 1836
– Neutrozytopenie 1781
– rheumatisches Fieber 1188
– Still-Krankheit 1631
Pharynxfunktion 1462f
Pharynxobstruktion 1462f
Phased-array-Schallkopf 1046
Phase-I-Metabolismus, Schadstoffwirkung, toxische 2030
Phase-II-Metabolismus, Schadstoffwirkung, toxische 2030
Phasenkontrastmikroskopie 1742
3-Phasen-Technetium-Szintigraphie 1719
Ph-Chromosom s. Philadelphia-Chromosom
Phenacetin, Nephropathie s. Analgetika-Nephropathie
Phencyclidin-Psychose 2094f
Phenobarbital 665, 768
– bei Pruritus 758
Phenobarbitalvergiftung 2115
– Diurese, forcierte 2106f
Phenol(e) 1402f
– unvollständig chlorierte 2052f
– Zigarettenrauch 2058
Phenothiazin, Kardiomyopathie 1210f
Phenothiazinvergiftung 2130
Phenoxybenzamin 214f
Phenoxypenicilline 1754
Phenprocoumon 52, 114, 1585
– Dosierung 974
– bei primärer pulmonaler Hypertonie 1589
Phentolamin 214
– Schwellkörperinjektionstest 242
Phenylalanin 1965
Phenylalanin-Hydroxylase 343
Phenylethanolamin 744
Phenylketonurie 343
Phenytoin 1952f, 2133
– Trigeminusneuralgie-Prophylaxe 1935
Phenytoin-Fluconazol-Interaktion 1772
Phenytoin-Itraconazol-Interaktion 1772f
Phenytoinvergiftung 2133
Pheochromocytoma s. Phäochromozytom
Philadelphia-Chromosom 819, 823, 866, 873, 881ff, 893, 952f
– Nachweis 883
– Vorkommen 885
Philadelphia-Translokation 813, 822, 883f
– Polymerase-Kettenreaktion 822
Phimose 222
Phlebektasie, kompensatorische 122
Phlebektomie, lokale 101, 106
Phlebitis 97
– bei intravenösem Drogenkonsum 1794
– migrans 65
– saltans 65
– bei Vancomycin-Behandlung 1763
Phlebitisch-thrombotische Erkrankung, Beinvenensysteme 107
Phlebodynamometrie 100f, 125
Phlebographie 100f, 114
– aszendierende 100f
Phlebo-Lymphödem 133
Phlebopathie s. Venenerkrankung
Phlebothrombose 6f, 95, 97, 106, 109ff, 970, 973, 1582f
– akute 97, 112, 119
– – Differentialdiagnose 1855
– – Embolieprophylaxe 101
– aszendierende 110f, 113
– Basistherapie 114
– Definition 973
– deszendierende 110f, 113
– Diagnosekriterien, phlebographische 100f
– Diagnostik 99, 113
– Differentialdiagnose 107, 114
– Druckschmerzpunkte 113
– Duplexsonographie 113
– Fibrinolysetherapie 115, 118, 977, 979, 981
– Heparintherapie 114, 117, 1585
– Immobilisierung 115, 118
– Inspektion 96
– Komplikation 115
– Kompressionstherapie 114f, 117
– Nachweis beim ischämischen zerebralen Insult 1259
– Prävention 116
– Prognose 115
– Rezidivrate 115
– Schwangerschaft 120
– Sekundärprophylaxe 115f
– Therapie 114f
– Thrombektomie 115
– Thrombophilie-Screening 101
– Tumorsuche 114
Phlebotominae 1876
Phlegmasia coerulea, dolens 12, 110f, 115
Phlegmone 1812, 1854ff
– Therapie 24f, 1855f
pH-Metrie 458
– ösophageale 458
Phobie 2073
– Schwindel 1940
Phonokardiogramm 1126, 1137
Phonophorese 1707
Phosgenvergiftung 2106
Phosphat
– anorganisches, im Plasma 410
– extrazelluläres 410
– intrazelluläres 410
– organisches, im Plasma 410
Phosphatase
– alkalische 1683
– – Paget-Krankheit 367
– – AIDS-Cholangiopathie 1900
– – Begleitreaktion der Leber 732
– – Candidämie 1816
– – Cholestase 663, 666, 670
– – Defekt 365
– – Fettleberhepatitis, alkoholische 713
– – fibröse Dysplasie 372f
– – hepatobiliäre Erkrankung 677
– – Ikterus 787
– – Isoenzyme 670
– – knochenspezifische 358
– – – Osteomalazie, kalzipenische 363
– – Leberzirrhose 737
– – Mononukleose, infektiöse 698
– – Osteopathie, renale 1413
– – Osteosarkom 1012
– – plazentare, Seminom 1002
– – Zirrhose, primär biliäre 756
– – Zytomegalievirus-Mononukleose 1838
– saure, nichttartrathemmbare 332
Phosphataufnahme 411, 415
– mangelhafte 364
Phosphatausscheidung 411
– fraktionelle, erhöhte 415
– renale 411ff, 414ff
– – vermehrte 268, 412f
– – verminderte 415
– – Wachstumshormoneinfluß 415
Phosphatbinder 417, 1997f
– aluminiumhaltige 417, 1413f
– kalziumhaltige 417, 1414
– orale 417
– unerwünschte Wirkung 417, 1414
Phosphat-Clearance 411
Phosphatdiabetes 364f, 413
Phosphateinlauf 983
Phosphatelimination, Hämodialyse 1420
Phosphatfreisetzung, vermehrte 415
Phosphatgehalt in Nahrungsmitteln 417
Phosphatgicht s. Chondrokalzinose
Phosphatide 1968
Phosphatinfusion 409, 414f
Phosphatkapseln 983
Phosphatkinetik, intradialytische 1420
Phosphatkonzentration
– Serum 410, 416
– – Bestimmung 408, 411
– – Beurteilung 414
– – erhöhte 411
– – – beim Kind 415
– – erniedrigte 411
– – Osteopathie, renale 1412
– Urin 410
Phosphatleck, renales 413
Phosphatmangel 365, 410, 412f
– chronischer 413
Phosphatprophylaxe bei parenteraler Ernährung 414
Phosphatpuffer 418
Phosphatresorption, intestinale 412, 417
Phosphatrestriktion 411, 417
Phosphatretention 269
– renale 416
Phosphatrückresorption, renale
– – erhöhte 403, 413, 415
– – Störung
– – tubuläre 413
– – – gestörte 364, 413
– – – prozentuale 411
Phosphatsteinbildung, Flüssigkeitszufuhr 1994
Phosphatstoffwechsel 410ff
– Glukokortikoideinfluß 413
– nach Nierentransplantation 413
Phosphattherapie
– intravenöse 414
– bei Niereninsuffizienz 414
– orale 410, 413f
Phosphattransport, carriervermittelter 1292
Phosphatüberschuß 415ff
Phosphaturie 413f
Phosphatverschiebung
– in den Extrazellulärraum 415
– in die Zellen 412f
– – bei Glukoseinfusion 417
Phosphatverteilung im Organismus 410
Phosphatzufuhr
– bei chronischer Niereninsuffizienz 1998
– orale, Anhebung 414
Phosphoäthanolamin 365
Phosphodiesterasehemmer 1080f, 1085f
– bei akuter Herzinsuffizienz 1085f
– bei myokardialem Pumpversagen 1117
– Nebenwirkungen 1086
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor 307
Phospholipase A2 545
Phospholipid-Antikörper 1322f
Phospholipide
– Galle 666
– Plasma 330
Phospholipidresynthese 564
Phosphor 1975
– Ernährung, künstliche 2019
Phosphormangel 1975
Photoallergen wirksame Substanz 2039
Photoallergie 2039
Photosensitivität
– Chinolon-bedingte 1760
– gesteigerte 2039
– – Migräne 1928f
– – Porphyrie, hepatische, chronische 347

Phototherapie 665
Phototoxizität 2039
pHPT s. Hyperparathyreoidismus, primärer
Phthirus pubis 1887
pH-Wert 418f, 1977
– arterieller 1461
– – Abhängigkeit von der Kaliumkonzentration 389
– – Aufrechterhaltung 418f
– – Einfluß auf die Kaliumkonzentration im Serum 388
– intragastraler 1534
– – H_2-Rezeptor-Antagonisten-Wirkung 549
– Liquor cerebrospinalis 419
– Mukosa, gastrale 2171
– Urin 420, 1294, 1296
– – rezidivierender Harnwegsinfekt 1999
– Ventilationseinfluß 418
Phyllochinon s. Vitamin K
Physiotherapie
– Arthritis, rheumatoide 1628
– chronische venöse Insuffizienz 126
– Lungenabszeß 1543
– Lymphödem 134
– Spondylitis ankylosans 1657
– Varikose 105
Physostigmin 2107, 2108, 2114
– Antidepressivumvergiftung 2113
– Neuroleptikumvergiftung 2130
Phytansäure-α-Hydroxylase-Mangel 333
Phytat 413
Phytinsäure 1962
Phytomenadion 2108, 2114
Phytoöstrogene 1962
Phytosterine 1962
Phytotherapie bei benigner Prostatahyperplasie 1382, 1384
PI (Protease-Inhibitor) s. α_1-Antitrypsin
Pick-Herxheimer-Krankheit 125
Pickwick-Syndrom 337
Pierre-Marie-Bamberger-Syndrom 1561
Piezokristalle 1046
PIG-A-Gen-Mutation 856f
Pigmentablagerung, schwärzliche 342
Pigmentation, orofaziale 609
Pigmentepithel, retinales, Hypertrophie, kongenitale 607
Pigmentflecken 609
Pigmentgallenstein 791f, 799
Pigmentstörung, Onchozerkose 1880
Pilocarpin-Iontophorese-Schweißtest 1498f
Pilzantigennachweis 1816
Pilzarbeiterlunge 1508
Pilze
– Cadmiumakkumulation 2045
– Resistenzprüfung 1746
Pilzendokarditis 1183ff
Pilzenzym, Exposition, berufsbedingte 1479
Pilzinfektion
– gastrointestinale 505f
– invasive 1770
– Mediastinitis 1541
– bei Neutrozytopenie 1779f
– nach Nierentransplantation 1437
– opportunistische 1815
– Ösophaguskarzinomrisiko 526
– posttransplantäre 1790f
– Prophylaxe 1535
– pulmonale 940f
– Reiseanamnese 1770
– sexuell übertragbare 1881
– Spondylodiszitis 1718f
– systemische 1815f
– Therapie 1770f
Pilzkultur 1744
Pilzmyokarditis 1194
Pilzpneumonie 1538
Pilzsporen 1477
Pilzvergiftung 2125
– Differentialdiagnose 2120
Pimozidvergiftung 2130
Pinealozyten 157
Pink Fallot 1167
Pink puffer 1491, 2141
Piperacillin 1501, 1754f
Piperacillin-Tazobactam-Kombination 1754f, 1757f
Piperazinderivat, filarizides 1774f
Pirbuterol 1483
Pirenzepin 550
Piretanid 384, 1081
Piroxicam 1653
Pistolenschußhänomen 1165
Pituitary dwarfism s. Minderwuchs, hypophysärer
Pityrosporon ovale 1899
Pit-Zellen 659
PIVKA (proteins induced by vitamin K absence) 962
Pizotifen, Migräneprophylaxe 1931
PKD (polycystic kidney disease) s. Nierenerkrankung, zystische
PKU (Phenylketonurie) 343
Plantago 2004
Plantaraponeurose, schmerzhafte
– – Arthritis, reaktive 1663
– – bei Enteropathie 1661
– – Psoriasisarthropathie 1659
– – Spondylitis ankylosans 1654f
Plantarflexionsschwäche 1696
Plantaris-Kompressionssyndrom 1706, 1711
PLAP (plazentare alkalische Phosphatase) 1002
Plaque, atherosklerotische 6, 323f, 329, 1051ff
– – aortale 1262f
– – Dissektion 1053
– – instabile 324f
– – IVUS-Bild 1051
– – koronare 324, 1096
– – – Stabilisierung 1105
– – lipidreiche 1052
– – stabile 324f
– – verkalkte 1052f
Plaqueruptur 1096ff
Plaques muqueuses 1883
Plasmin, freies, Hemmung 978f
Plasma, thrombozytenreiches 943
Plasmaaustausch
– Lipidapherese 1431
– bei Refsum-Syndrom 334
– therapeutischer 1429f
Plasmabestandteile, großmolekulare, pathogene 1429
Plasmabestandteilsubstitution 943
Plasmacell myeloma s. Multiples Myelom
Plasmafluß, renaler 1291, 1303
Plasmahyperosmolarität 1404
Plasmahypoosmolalität 146
Plasmaosmolalität 143
Plasmapherese s. Plasmaseparation
Plasmaprotein, Passivsekretion 582
Plasmaseparation 10ff, 1429ff
– Blutzellengewinnung 1429
– Goodpasture-Syndrom 1319
– Guillain-Barré-Syndrom 1947
– Komplikation 1430
– Kryoglobulinämie 1324
– Lipidapherese 1431f
– multiples Myelom 931
– Panarteriitis nodosa 71
– Plasmaaustausch, therapeutischer 1429f
– Refsum-Syndrom 334
– thyreotoxische Krise 178
Plasmasubstitution 943
Plasmaviskosität 24f
– erhöhte 10f
Plasmavolumen
– effektives, vermindertes, Niereninsuffizienz, akute 1389
– Schwangerschaft 1278, 1441
– vermindertes, hepatorenales Syndrom 1397
Plasmawasser 375
Plasmazelldyskrasie 1329
Plasmazellen 1327
– maligne 925
– vermehrte
– – im Knochenmark 818
– – Röteln 1866
Plasmazelleninfiltrat, Dünndarm 485, 487
Plasmazellenleukämie 925
Plasmazellen-Proliferationsindex 928f
Plasmazellerkrankung 1327
Plasmazelltyp, gut differenzierter 929
Plasmin 977
Plasminogen 977
Plasminogenaktivator 977f
– exogener 979
– Fibrinspezifität 979
Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 318, 977ff
– Konzentration, erhöhte 111, 979
Plasminogenaktivierung, Hemmung 978f
Plasminogenkonzentration
– Aszites 751
– Blut 977
Plasminogenmangel 975
Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex, azetylierter 979f
Plasminwirkung 978
Plasmodien
– Chloroquinresistenz 1873
– Entwicklungszeit, erythrozytäre 1870
– Entwicklungszyklus 1870f
– Nachweis 1872
– Resistenzentwicklung 1873
– Übertragung 1870f
Plasmodieninfektion 727, 841, 1868, 1870
Plasmodienrezeptoren, erythrozytäre 1871
Plasmodium
– falciparum 1870ff
– malariae 1870, 1872
– ovale 1870, 1872
– vivax 1870, 1872
Plasmozytom (s. auch Multiples Myelom) 925, 1327
– solitäres 925
Platelet-activating-Factor, Helicobacter pylori 545
Platelet derived growth factor 894, 1636f
– Atherombildung 8
Platinsalz, Exposition, berufsbedingte 1479
Plättchen s. auch Thrombozyten
Plättchenaktivierender Faktor, Asthma bronchiale 1477
Plättchentest 1745f
Plättchenthrombenlyse, spontane 1341
Plättchenthrombus, primärer 971
Plattenepithel, ösophageales 523
– – Mucosal-defense-Mechanismus 519
Plattenepithelkarzinom
– Analkanal 596
– bronchiales 1559ff
– – Lasertherapie 1571
– – Tumormarker 1561
– ösophageales (s. auch Ösophaguskarzinom) 526ff
– – Bariumbreischluck 527
– – Bestrahlung, palliative 529
– – Biopsien 527
– – Computertomographie 528
– – Differenzierungsgrad 526
– – Einbruch in Mediastinalorgane 527
– – Endoskopie, palliative 529
– – Endoskopiebefund 527
– – Endosonographie 527
– – Karzinom, assoziiertes 527
– – Metastasierung 526ff
– – Ösophagusresektion, primäre 529
– – Präkanzerose 524
– – Prognose 528f
– – Radio-Chemotherapie 529
– – R0-Resektion 528
– – Staging 527
– – Strahlentherapie, perkutane 529
– – Therapie 529
– – TNM-Klassifikation 526
– – Vorzugslokalisation 526
– vesikales 1379
Platzangst 1940
Platzhalter, endobronchialer 1571
Plazenta 262
– endokrine Produkte 262
– Sekretionsproduktebestimmung 265
Plazentafunktionstests 265
Plazentainsuffizienz 265, 1442
Plazentalaktogen, humanes 263ff
Plesiomonas shigelloides 500
Plethora 737, 890, 985
Plethysmographie, ateminduzierte 2171
Pleura
– mediastinalis 1575
– viszerale, Infiltration bei Bronchialkarzinom 1559, 1561
Pleurabiopsie 1549
Pleuradrainage 1539
Pleuraempyem 1523, 1538ff, 1543
– abgekapseltes 1539
– nach Aspiration 2156
– Drainage 1600
– Frühdekortikation 1540
– Spätdekortikation 1540
Pleuraerguß 1034, 1522f, 1597ff
– abgekapselter 1539
– bei Aszites 1598
– chemische Zusammensetzung 1597
– Diagnostik 1539
– – bildgebende 1599
– Differentialdiagnose 1539, 1600f
– – zum Perikarderguß 1198
– Drainage 1597, 1600
– eiweißreicher 1601
– Entlastungspunktion 1597, 1600
– exsudativer 1538f
– Fibrinolyse 1600
– Haemophilus-influenzae-Pneumonie 1524
– Herzinsuffizienz, chronische 1078
– Klassifikation 1597
– Lupus erythematodes, systemischer 1511
– lymphozytenreicher 1549, 1600
– maligner 1597f, 1600
– – Behandlung 1570, 1600
– Mesotheliom, malignes 1573
– pankreatogener 627, 629f
– parapneumonischer 1538, 1597
– Pericarditis constrictiva 1200
– Pleuramesotheliom, malignes 1572
– Pleurastanzbiopsie, perthorakale 1600f
– Pleurodese 1597
– Prognose 1601
– Punktion 1539, 1597, 1600
– rezidivierender 1600
– bei rheumatoider Arthritis 1627
– Röntgenbild 1539
– Sonographie 1599
– Symptome 1599
– Therapie 1600
– therapierefraktärer 1597
– Thorakoskopie 1600
– Thoraxübersichtsaufnahme 1599
– Tuberkulose 1549
– Untersuchung, körperliche 1599
– Zytologie 1511
Pleuraergußlinie 1599
Pleuraergußmenge 1599
Pleuraexsudat
– Glukosegehalt 1549
– lymphozytenreiches 1549
Pleurafibrom 1572
Pleuraflüssigkeit 1598
Pleurainfiltration, tumoröse 1599
Pleuraknarren 1599
Pleurakuppenschwiele 1548
Pleural effusion s. Pleuraerguß
Pleuraläsion, Reparaturmechanismen 1598
Pleuramesothel 1598
Pleuramesotheliom 1572ff
– benignes 1572f
– diffuses 1572
– malignes 1572ff
– – Diagnostik 1573f
– – Diaphragmapenetration 1573
– – Immunhistologie 1573
– – Impfmetastasen 1573
– – Ösophagusummauerung 1573
– – sarkomatoider Subtyp 1574
– – Schmerzcharakter 1573
– – Therapie 1574
Pleurametastase 1574
– Primärtumor 1023
Pleurapunktat, Differentialdiagnostik 1600

Pleurapunktion 1523, 1562
– sonographisch kontrollierte 1599
Pleuraschmerzen bei AIDS 1907
Pleuraschwarte 1539, 1600
Pleurasonographie 1599
Pleurastanzbiopsie 1562, 1572f
– perthorakale 1600f
Pleuratumor 1572f
Pleurektomie 1600
– palliative 1574
Pleuritis 1538f
– calcarea 1548, 1552, 1601
– Erregerspektrum 1539
– fibrinöse 1601
– Kollagenose 1510
– Lassafieber 1841
– Lupus erythematodes, systemischer 1511, 1633
– rheumatische Erkrankung 1510
– sicca 1539
– Symptomatik 1539
– tuberculosa 1547
Pleurodese 1574
– medikamentöse 1570
– bei Pleuraerguß 1597, 1600
– bei Pneumothorax 1597
Pleuroperikarditis bei rheumatoider Arthritis 1627
Pleuropneumonie 1538f
Pleuropulmonary infection s. Pleuropneumonie
Plexus
– coeliacus 562
– – Neurolyse bei Pankreaskarzinom 638f
– haemorrhoidalis 561
– hypogastricus 562
– mesentericus superior 562
– myentericus 461, 465, 469
– pampiniformis 230
Plexus-brachialis-Infiltration, Bronchialkarzinom 1561
Plexusneuritis, Lyme-Borreliose 1824
Plexusneuropathie, lumbosakrale 306
Plicamycin 410, 984f
Plummer-Vinson-Syndrom 832f
– Karzinomrisiko 524
– Ösophagus-Webs 516
PME (Protein-Energie-Malnutrition) 2014
PMR s. Polymyalgia rheumatica
PMS (prämenstruelles Syndrom) 252
Pneumatisationskammer 1595
Pneumatosis
– coli 655
– cystoides intestinalis 655
– intestinalis 655
Pneumaturie 598
Pneumobelt 2146
Pneumococcal meningitis s. Pneumokokkenmeningitis
Pneumocystis carinii, Nachweis 941, 1901
Pneumocystis-carinii-Infektion 1888
– bei Glukokortikoidtherapie 1784
– Prophylaxe 1535, 1903
– – bei intensiver Chemotherapie 938f
– – posttransplantäre 1791
– – bei Prednison-Therapie 1785
– Therapie 942
Pneumocystis-carinii-Pneumonie 1534ff, 1889, 1901ff
– Antibiotikatherapie 1762, 1764f
– Erregernachweis 1536
– nach Knochenmarktransplantation 1780
– Letalität 1535
– posttransplantäre 1791
– Prophylaxe 1737f, 1764f
– Röntgenbefund 1536
– Symptomatik 1901
– Therapie 942f, 1537, 1902
– Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Kombination 1764f
Pneumokokken
– Kulturbefund 1744f
– Makrolidresistenz 1761
– Penicillinresistenz 1754, 1814f, 1847
– Postinfluenza-Pneumonie 1834
– Reservoir 1812f
– Resistenzentwicklung 1527, 1752
Pneumokokkenbakteriämie 1812, 1814
Pneumokokken-Impfung 1731, 1814f
– beim älteren, Menschen 1777
– bei chronisch-obstruktiver Bronchitis 1493
– bei HIV-Infektion 1894
– Indikation 1528, 1814f
– bei Komplementmangel 1785
– vor Splenektomie 959, 1786
Pneumokokkeninfektion 1731
– Antikörpermangel 1786
– bakteriämische, Letalität 1777
– Komplementmangel 1786
– Pneumonie beim älteren, Menschen 1776
– Postsplenektomiesepsis 1786
– Risikofaktoren 1847
– nach Splenektomie 959, 1814
Pneumokokkenkapsel 1813
Pneumokokkenmeningitis 1844, 1847
– Antibiotikatherapie 1754
Pneumokokkenpneumonie 1523
– AIDS 1907
– ambulant erworbene 1520
– Antibiotikatherapie 1527, 1754
– Begleitreaktion der Leber 732
– Differentialdiagnose 1902
– Immundefekt 1534
– bei Influenza 1835
– Letalität 1524
– Röntgenbild 1524
– nach Splenektomie 1524, 1534
Pneumokokkensepsis 1812, 1814f
Pneumokoniose 1514
– Häufigkeit 1505
– bei rheumatoider Arthritis 1627
Pneumomassage 134
Pneumonektomie
– bei Bronchialkarzinom 1565
– Empyem 1540
– extrapleurale 1574
Pneumonia s. Pneumonie
Pneumonie 1463, 1517, 1520ff, 2144f
– abszedierende 1812, 2155
– beim älteren Menschen 1522, 1776ff
– alveoläre 1522
– ambulant erworbene 1517, 1520ff
– – – Antibiotikatherapie, kalkulierte 1526
– – – Antibiotikumwahl 1527
– – – Beatmung 1528
– – – Diagnostik 1522f
– – – Differentialdiagnose 1526
– – – Erreger 1517
– – – Letalität 1528
– – – Prävention 1528
– – – Therapie 1526f
– Antibiotikatherapie, empirische 1761
– Antikörpermangel 1786
– unter Antiobiotikatherapie, Erreger 1529
– aspirationsbedingte 2155
– atypische 1522f
– – nosokomiale 1529
– bakterielle 1521, 1529
– – AIDS 1907
– – Alkoholismus 1793
– – Differentialdiagnose 1902
– – bei Influenza 1832ff
– Chinolontherapie 1760
– chronische, AIDS 1899
– Diagnostik 1519
– – mikrobiologische 1740
– eosinophile 1506
– Erregersicherung 1523
– bei HIV-Infektion 1535
– bei Immuninkompetenz 1520, 1534f
– – Differentialdiagnose 1535, 1537
– – Immunserologie 1535
– – Prävention 1538
– – Therapie 1537
– interstitielle 1522
– – desquamative 1506
– – lymphozytäre 1506
– – nach Stammzelltransplantation 949
– bei intravenösem Drogenkonsum 1794
– kavernenbildende 1781, 1907
– Komplementmangel 1786
– im Krankenhaus erworbene s. Pneumonie, nosokomiale
– Laboruntersuchung 1522f
– Letalität, erhöhte 1523
– nach Lungentransplantation 1536
– lymphoide, interstitielle 1902
– – – Kind, AIDS 1889
– Masern 1865
– nekrotisierende 1542, 1781
– Neugeborenes 1524
– Neutrozytopenie 1536, 1782
– nosokomiale 1520, 1529ff, 1533, 1733f
– – Antibiotikatherapie 1532f, 1752, 1757
– – Beatmung 1533
– – Blutgasanalyse 1533
– – Bronchoskopie 1530
– – Diagnostik 1530f
– – Erreger 1517, 1529f
– – Erregerpersistenz 1533
– – fulminante 1533
– – Infektionsweg 1529
– – Multiorganversagen 1533
– – Patientenlagerung 1534
– – Prävention 1534, 1734f
– – Prognose 1534
– – schwere 1530
– – – protrahierte 1533
– – Sekretprobengewinnung 1740
– – Therapie 1532
– Ösophaguskarzinom 527
– Pathophysiologie 1521, 1529
– Pneumokokkenbakteriämie 1814
– poststenotische 1522f, 1526
– – Bronchialkarzinom 1561, 1570
– posttransplantäre 1790
– Q-Fieber 1826
– rechtsbasale 796
– rezidivierende 1497
– – AIDS 1889
– – Bronchuskarzinoid 1556
– – Immunglobulinbestimmung 1522f
– Ribavarin-Aerosol 1769
– Röntgenuntersuchung 1522f, 1530
– Säure-Basen-Haushalts-Störung 421
– Schmerzausstrahlung 1691
– Sepsis, gramnegative 1810
– Symptome 1522
– Therapie, unterstützende Maßnahmen 1526
– tuberkulöse 1546
– Varizellen beim Erwachsenen 1861
– Zytomegalievirus-Infektion s. Zytomegalievirus-Pneumonie
Pneumonitis 1532
– fibrosierende, chronische 1511
– bei Immunsuppression 785
– interstitielle, Methotrexat-bedingte 1630f
Pneumotachograph 1469
Pneumothorax 1595ff, 2144
– Blutgasanalyse 1596
– Differentialdiagnose 1102, 1596
– Drainage 1597
– geschlossener 1595
– iatrogener 1595f
– Komplikation 1597
– Mukoviszidose 1496f
– offener 1595
– Pleurodese 1597
– Reexpansionsödem 1597
– Rezidiv 1509, 1595, 1597
– Risikofaktoren 1595
– Röntgenübersichtsaufnahme 1596
– Sauerstoffapplikation 1596
– Säure-Basen-Haushalts-Störung 421
– sekundärer 1595
– Thorakoskopie 1600f
– traumatischer 1595
– Vanderschueren-Stadieneinteilung 1595
Pneumovac-23-Impfung nach Herztransplantation 1093
Pneumozystose, extrapulmonale 1901
PNH s. Hämoglobinurie, nächtliche, paroxysmale
PNL s. Nephrolitholapaxie, perkutane
PNP s. Polyneuropathie
PNP (Purin-Nucleosid-Phosphorylase) 480, 483
POAD (peripheral obliterative arterial disease) s. Verschlußkrankheit, arterielle, periphere
Pockenimpfung 1726
Podagra 344, 1680f
Podophyllin 600
– bei Condylomata acuminata 1885
Podozyten 1314f
Poikilozytose 828, 846, 848, 860
Pokalfieber s. Denguefieber
Polidocanol 741
Poliomyelitis 1732
– Ateminsuffizienz 1601
Pollakisurie 1344
Pollen 1477
Pollenallergiker, Lebensmittelallergie 2012
Pollinose 1477
Polonium-210, Zigarettenrauch 2058
Polyacrylamidgel-Elektrophorese, Proteinurienachweis 1302
Polyamine 1402f
Polyarteriitis
– Hepatitis B 691
– mikroskopische 70, 1317, 1321, 1650f
– – ANCA-Nachweis 1321
– – Glomerulonephritis 1317
– nodosa 70f, 614, 1317, 1646f, 1649
– – Altersgipfel 1649
– – ANCA-Nachweis 1321
– – Antikörper 1617
– – Biopsie 70f, 1649
– – Diagnostik 70f, 1646, 1649
– – Dünndarmbeteiligung 585
– – Durchblutungsstörung, zerebrale 1926f
– – Geschlechtsverteilung 1649
– – Glomerulonephritis 1317
– – Mesenterialinfarkt, akuter 613
– – Prognose 71
– – Symptome 1646, 1649
– – Therapie 71, 1646, 1649
Polyarthritis
– akute 1124f
– chronische s. Arthritis, rheumatoide
– Mischkollagenose 1641
– nichterosive 1632
– purulente, akute 1713
– rheumatische (s. auch Arthritis, rheumatoide) 1188f
– – Differentialdiagnose 1674
– – Salizylatwirkung 1189
– Röntgenuntersuchung 1617
– symmetrische 1622, 1624, 1663
– – transiente 1662f
– Wegener-Granulomatose 1320
– Whipple-Krankheit 1662f
Polyarthrose der Fingergelenke 1671
Polycarbophil 447
Polychromasie, erythrozytäre 815
Polycyclic aromatic compounds s. Verbindungen, aromatische, polyzyklische
Polycyclic aromatic hydrocarbons s. Kohlenwasserstoffe, aromatische, polyzyklische
Polycystic kidney disease s. Nierenerkrankung, zystische
Polycystic liver disease s. Zystenleber
Polycystic ovaries s. Ovarien, polyzystische
Polycystin 1370f
Polycythaemia vera rubra 881, 889ff
– – – Differentialdiagnose 882, 890, 895
– – – Knochenmarkbefund 890
– – – Komplikation, thromboembolische 890f
– – – Therapie 889, 891
– – – Thromboseentstehung 111
Polydaktylie 1361
Polydipsie 379, 382, 1294
– Diabetes
– – insipidus 142f, 1361
– – mellitus 291
– Hyperkalzämie 268
– Nephronophthise, juvenile, familiäre 1360, 1367
Polyglobulie 422, 889f, 2143
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1491

– Hirninfarkt, ischämischer 1921
– Knochenmarkdiagnostik 818
– Mikrozirkulationsstörung 10f
– reaktive 890
– respiratorische Insuffizienz, chronische 2143
Poly-Ig-Rezeptor 479
Polymerase chain reaction s. Polymerase-Kettenreaktion
Polymerase-Gen-Mutation 690
Polymerase-Kettenreaktion 678, 821, 1616f, 1664f, 1748
– bcr/abl-Transkript-Nachweis 884
– Borreliennachweis 1194
– Dengue-Virus-Nachweis 1840
– EIEC-Nachweis 497
– Gelbfiebervirusnachweis 1840
– Gonokokken-DNA-Nachweis 1881
– HBV-DNA-Nachweis 691
– HCV-RNA-Nachweis 695
– Herpes-simplex-Virus-Nachweis 1848
– HIV-Nachweis 1891
– – Neugeborenes 1894f
– Influenza-spezifische 1833
– Leukämiezellennachweis 866f
– Mykobakterien-DNA-Nachweis 1548, 1847
– Tropheryma-whippelii-Nachweis 503f
– Zytomegalievirus-Nachweis 1789, 1839
Polymyalgia rheumatica 69, 1317, 1627, 1644f, 1648
– – chronische 1645
– – Differentialdiagnose 1640, 1645
– – Gelenkbefallsmuster 1612
– – Geschlechtsverteilung 1612
– – Manifestationsalter 1612, 1644
– – Symptome 1632, 1644
– – Therapie 69, 1645
Polymyositis 1639ff
– Aktivitätsbeurteilung 1640f
– Antikörper 1617, 1632
– Differentialdiagnose 1634, 1640, 1645
– Elektromyographie 1640
– Komplikation 1640
– Langzeittherapie 1641
– Lungenbeteiligung 1510f
– Prognose 1641
– Symptome 1632, 1639
– Therapie 1641
Polymyxin B 938
Polyneuritis 1945f
– demyelinisierende 1947
– – inflammatorische, chronische 1947
– erregerbedingte 1946
– HIV-Infektion 1947
– idiopathische 1946
– Lyme-Borreliose 1823
– Optikusneuritis bei Thalliumvergiftung 2136
– sensomotorische, distal betonte 1947
Polyneuropathie 1945f
– alkoholische 1941, 1943, 1946, 1973
– aufsteigende 725
– autonome 1945
– – diabetische 1945
– – HIV-Infektion 1947
– axonale 1945
– demyelinisierende 1945
– diabetische 1945
– Differentialdiagnose 1945
– distal symmetrische 1945
– entzündliche s. Polyneuritis
– hereditäre 1945f
– Katzenkratzkrankheit 1827
– Leitsymptome 1945
– medikamentenbedingte 1947
– metabolische 1945f
– motorisch-sensible, hereditäre 1946
– multiples Myelom 927
– Pathophysiologie 1945
– periphere 333
– Polyarteriitis nodosa 70f
– sensibel-autonome, hereditäre 1946
– Sjögren-Syndrom 1643
– Therapie 1946f
– toxische 1945f
– urämische 1402f, 1415
Polyneuropathy s. Polyneuropathie
Polyolmetabolismus 1332
Polyp(en) 601
– adenomatöse, gastrale 554
– hyperplastische, gastrale 554
– juvenile, multiple 610
– kolorektale, Klassifikation 601
– stielgedrehte, hämorrhagisch infarzierte 610
– villöse, duodenale, Adenokarzinom 553
Polypektomie, endoskopische 452ff
– – Duodenum 554
– – Letalität 453
– – Magen 553
Polypeptid
– pankreatisches 565
– vasoaktives, intestinales s. Peptid, vasoaktives, intestinales
Polyphenole 1962
Polyposis
– adenomatöse, hereditäre 554, 606ff
– – – Augenhintergrundveränderungen 607
– – – Familienscreening 607
– – – Manifestationen, extraintestinale 607
– – – Nachsorgeuntersuchungen 608
– – – Untersuchung, humangenetische 608
– coli, adenomatöse, familiäre 602
– entzündlich-ödematöse s. Gastroenteritis, eosinophile
– gastrointestinale, diffuse 611
– hamartomatöse, hereditäre 606, 609f
– hyperplastische, gastrointestinale 611
– intestinale, Weichteilsarkom 1009
– juvenile, Karzinomrisiko 610
– lymphoide, benigne 611
– lymphomatöse, multiple 488
– – – Ursprungszellen 484
– nasi 1478, 1646
– – et sinuum 1497
– ventriculi 554
Polyposis-Gen, familiäres, Mutation 555
Polyposis-Syndrom
– gastrointestinales 606f
– nichthereditäres 606, 611
Polyradikulitis 1945
– sakrale 1859
Polyradikuloneuritis 1946
– idiopathische 1945
Polyradikulopathie, chronische 1700
Polysaccharide 1967
– Ballaststoffe 1972
Polyserositis, urämische 1406
Polysomnographie 1602f
Polystyrol-Sulfonat-Ionenaustauscher 396
Polytoxikomanie 2071, 2084
– Amphetaminabhängigkeit 2092
– Komorbidität, psychiatrische 2073
– Provokation durch Flashback-Psychose 2094f
Polyurie 379
– Bartter-Syndrom 1361
– Definition 1291, 1297
– Diabetes
– – insipidius 142f, 1361, 1367
– – mellitus 291
– Hyperkalzämie 268, 408
– Krise, hyperkalzämische 408
– Nephronophthise, juvenile, familiäre 1360, 1367
– Niereninsuffizienz, akute 1389, 1395
– Urinosmolalitätsbestimmung 1303
– Ursache 143
Polyvinylchlorid-Erkrankung 1638
Polyzythämie s. auch Polycythaemia
– Thromboseentstehung 111f
Ponsblutung 1923
Pooling, venöses 90, 92
Popliteagabelverschluß, Grenzzone 55
Popliteavenenthrombose 118
Porine 540f
Porogiafieber 1839
Porphobilinogen 348
Porphobilinogen-Synthase-Defekt 346
Porphyria
– cutanea tarda 346f
– variegata 348
Porphyrie 346ff
– akute 346
– – intermittierende 348f
– – toxische 346
– chronische 346f
– erythropoetische 346
– hepatische 346
– – akute 346, 348f
– – chronische 346f
– toxogenetische 346
Porphyrinämie, sekundäre 346
Porphyrinbiosynthese 662
Porphyrinmetabolitenausscheidung 348
Porphyrinstoffwechselstörung 346ff
Porphyrinurie, sekundäre 346
Portal hypertension s. Hypertension, portale
Portalvene, Gasansammlung 655
Portographie 681
– transhepatische 458, 681
Porzellangallenblase 802
– Karzinominzidenz 807
Positiv inotrope Substanzen 1081, 2167
– – – bei akuter Herzinsuffizienz 1083, 1086
– – – bei chronischer Herzinsuffizienz 1070, 1074, 1079f
Positivdruckbeatmung
– intermittierende 2146, 2148
– nasale 2147
Positive end-exspiratory pressure s. PEEP
Positron emission tomography s. Positronenemissionstomographie
Positronenemissionstomographie
– Bronchialkarzinomlokalisierung 1562
– Hypopyhsentumor 152
– myokardiale 1059, 1062
– Pankreaskarzinom 637
Postantibiotischer Effekt 1757
Postcholezystektomiesyndrom 804
Post-DIC-Phase 2161
– Therapie 2163
Postdilution 1423
Postdysenteriesyndrom 1874f
Posterior bridging leaflet 1160
Postgastrektomiesyndrom, Ernährung 2001
Posthepatitissyndrom 684, 691
Postinfarkt-Angina 1103, 1111, 1117
Postinfarktbehandlung 307
Postinfarktdepression 1271
Postinfluenzapneumonie 1834
– beim älteren, Menschen 1776
Postkardiotomiesyndrom 1197, 1199
Postmastektomiesyndrom 132
Postmenopause 244
– Knochenmasseverlust 352
Postpartumthyreoiditis 184
Postsplenektomiesepsis 1786f
Poststimulant-mood-dysfunction 2091
Poststreptokokken-Glomerulonephritis 1392
– akute 1307f
Postthrombotisches Frühsyndrom 122
Postthrombotisches Syndrom 10f, 99, 110f, 115, 121f, 970, 981
– – Dekompensationsstadium 122
– – Invalidisierung 121
– – kompensiertes 122
– – Varizen 102f
Posttransplantationshepatitis 697
Postzosterneuralgie 1778
– Therapie 1953
Potentialdifferenz, extra-intra-zelluläre 1226
Potentialdifferenzmessung, transepitheliale 1498f
Potentiale, sensorisch evozierte 1691
Potenz, toxische, eines Stoffes 2029
Potenzstörung 39
– Hypophysenvorderlappeninsuffizienz 154
– Leberzirrhose 735f
– Prolaktinom 150
Pott-Krankheit 1547
Pott-Shunt 1169
Pouch 341
– ileoanaler 608
Pouchitis 622
Power-Analyse 2028
Poxvirus 1843
pp65-Antigen 949
PPH s. Hypertonie, pulmonale, primäre
p53-Protein, inaktives 1560
p53-Protein-Expression, gesteigerte 555
PQ-Zeit
– verkürzte 1039, 1239, 1265
– verlängerte 1039
Präalbuminkonzentration im Serum, Mangelernährung 1405
Prä-B-Zellen 482
Prädelir bei Alkoholentzug 1942
Prader-Labhart-Willi-Syndrom 222
– Adipositas 338f
Prädialysestadium, Blutungskomplikation 1410
Prä-DIC-Phase 2161
– Therapie 2163
Prädilution 1423
Präeklampsie 724, 1441
– Differentialdiagnose 1443
– kindliches Risiko 1443
– Prognose 1443
– Therapie 1443
Präexzitationssyndrom 1239
– Katheterablation 1247
– Symptome 1235
Präinfarkt-Angina 1103
Präkallikrein 977
Präkanzerose
– Analkanal 596
– duodenale 553, 558
– gastrale 553f
– Kolon 619
– kolorektale 602
– obligate 606
– ösophageale 519, 524, 526
– Polyposis, adenomatöse, hereditäre 606
– Polyposis-Syndrom 606
Präkollektoren 130f
Präkoma, ketoazidotisches 291
Präleukämie 867
Prämelanosomen 1025
Prämenstruelles Syndrom 244, 252f
Pränataldiagnostik
– Gangliosidose 332
– Phenylketonurie 343
p21ras-Überexpression 1560
Präsynkope
– AV-Block II. Grades 1230
– Herzschrittmacherpatient 1234
Präthrombotischer Zustand 970
Pratt-Warnvenen 97
Pratt-Zeichen 99
Prävalenz 1739, 2066
Pravastatin 1119
Prävention
– Ernährung 1961
– primäre 1100, 1700
– sekundäre 1100, 1700
Präzipitationstest, Proteinurienachweis 1302
Praziquantel 509, 729ff, 1774f
– Schistosomiasis 510, 1878f
Prazosin 214
Pre-C/C-Gen 689
Pre-C/C-Gen-Mutanten 690
Precancerosis s. Präkanzerose
Prednisolon
– ARDS 2154
– Autoimmunhepatitis 709
– Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 620
– CLL-Therapie 924
– Gastroenteritis, eosinophile 582
– GvHD-Prophylaxe 950f
– ITP-Behandlung 959
– Schock, anaphylaktischer 2159
– Spondylarthropathie 1653
Prednison
– Arteriitis temporalis 1648f
– Arthritis, rheumatoide 1629
– Churg-Strauss-Syndrom 1650f
– Clusterkopfschmerz-Prophylaxe 1933
– Leukämie, chronische myelomonozytäre 864
– Plasmozytomtherapie 929
– Polymyalgia rheumatica 1645

– Polyneuritis, demyelinisierende, inflammatorische, chronische 1947
– Sjögren-Syndrom 1644
– Lupus erythematodes, systemischer 1635
– Vaskulitis, systemische 1646
– Meningitis, tuberkulöse 1847
– unerwünschte Wirkung 1629
Pregnancy-associated placental protein A 263
Pregnantriol, im Urin, erhöhtes 207
Pregnenolon 262
PR3-ELISA 1320
Premalignant conditions s. Präkanzerose
Pre-S1/pre-S2/S-Gen-Mutanten 690
Pre-S/S 689
Preß-Klopf-Test 98
Pressorezeptoren 5
Preßphlebographie
– aszendierende 103
– retrograde 100f
Preßstrahlgeräusch, Ventrikelseptumdefekt 1158
Pressure support ventilation s. Beatmung, mechanische, druckunterstützte
Prethrombotic state s. Hyperkoagulabilität
PRF (Pulsrepetitionsfrequenz) 1047
Priapismus 889
Primaquin 1903
– Malaria 1873f
– Pneumocystis-carinii-Pneumonie 1538
Primäraffekt, syphilitischer 1883
Primärgalle 668
Primärharn 1290
Primärinfekt, tuberkulöser 1545f, 1549
Primärinfiltrat, tuberkulöses 1546
Primärkaverne, tuberkulöse 1546
Primärkomplex
– syphilitischer 1883
– tuberkulöser 1546, 1548
Primärprävention 1100, 1700
Primary biliary cirrhosis s. Zirrhose, primär biliäre
Primary hyperaldosteronism s. Hyperaldosteronismus, primärer
Primary lymphedema s. Lymphödem, primäres
Primary myelofibrosis s. Myelofibrose, idiopathische
Primary pulmonary hypertension s. Hypertonie, pulmonale, primäre
Primary sclerosing cholangitis s. Cholangitis, primär sklerosierende
Primer 822, 1748
PRIND (prolongiert reversibles ischämisches neurologisches Defizit) 47
Prinzmetal-Angina 1106
PRL s. Prolaktin
Proabsorptive Substanzen 447
Probebiopsie, Sarkom 1009
Probelaparatomie, bei Lymphomverdacht 486
Probenecid 1769
Probiotika 1962
Problemlöseverhalten, Alkoholkranker 2080
Procainamid 1245
– Lupus-erythematodes-Auslösung 1634
Procainhydrochlorid-Infusion bei akuter Pankreatitis 630
Procain-Penicillin 77
Processus
– spinosi, Klopfschmerzhaftigkeit 1700
– styloideus ulnae 1625
Progenitoren 813
Progenitorzellen 945
Progenitorzellentransplantation 945
Progesteron 245, 262f
– Schwangerschaft 265
Progesteronrezeptoren 1025
– Mammakarzinom 992f
Progesteronsynthese 245
Proglottiden 509
Projektionsschmerz 1704
– gastrointestinal bedingter 1709
– kardial bedingter 1709
– pulmonal bedingter 1709
– Schulter 1706, 1709
Prokalzitonin 1329
Prokarzinogen 2054
Prokinetika 306f, 448, 473
– Dyspepsie, funktionelle 474
– Magenentleerungsverzögerung 534
– Refluxkrankheit, gastroösophageale 521
– unerwünschte Wirkung 534f
Prokollagen-III-Peptid 737
Proktitis 619
– Gonorrhoe 1881
– Herpes-simplex-Viren-Infektion 1857, 1859
Proktokolektomie 601
– Colitis ulcerosa 619, 622
– Krebsnachsorgeprogramm 608
– Polyposis
– – adenomatöse, hereditäre 608
– – juvenile 610
– bei Turcot-Syndrom 609
Prolactinoma s. Prolaktinom
Prolaktin 141
– Funktion 150, 248
Prolaktinhemmer 253
Prolaktinkonzentration im Serum, Schwangerschaft 263
Prolaktinom 146, 150ff
– MEN-I-Syndrom 276
– Schwangerschaft 150, 152
– Therapie 152
Prolaktin-Releasing-Faktor 151
Prolaktinsekretion 150f, 244
– ektope 284
Prolaktinsenkerintoleranz 248
Prolaktinspiegel 151
Prolaktin-Zell-Adenom 147
Proliferationsindex, Plasmazellen 928f
Prolymphozytenleukämie 899, 922f
Promyelozytenleukämie 866f
– Gerinnungssystemaktivierung 2162
– Therapie 870
Pronator-teres-Syndrom 1706, 1711
Propafenon 1245
Propanololvergiftung 2117
Prophylaxe
– antibiotische s. Antibiotikaprophylaxe
– antimikrobielle, selektive, orale 938f
Propicillin 1754
Propionibacterium acnes, Hirnabszeß 1850
Proportional assist ventilation s. Beatmung, mechanische, proportional assistierte
Propranolol 73, 675
– bei hypertrophischer Kardiomyopathie 1217
– Migräneprophylaxe 1931
– nach Ösophagusvarizenblutung 741
Proptosis 1649
Propylthiouracil 175
Prostaglandin 5, 752
– Arthritis, rheumatoide 1623
– Asthma bronchiale 1477
– bronchodilatatorisch wirkende 1479
– Corpus-luteum-Regression 245
– Nierendurchblutung 1291
Prostaglandin-Analoga, Rezidivulkus-Prophylaxe 551
Prostaglandin D_2 1477
Prostaglandin E, Osteoklastenstimulation 407
Prostaglandin E_1 24, 62, 1073, 1477
– Schwellkörperinjektionstest 242
Prostaglandin E_2 751
Prostaglandin-E-Analoga 550
Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 1477
Prostaglandin-Kinin-System, renales 1448
Prostaglandinproduktion, duodenale, verminderte 545
Prostaglandinstoffwechsel, thrombozytärer 956f
Prostaglandinsynthesehemmung 1350, 1367, 1951
– Diarrhoe 447
– Nierenversagen 1291
Prostaglandinüberproduktion 194
Prostanoide 66
Prostata 1382
– Elektroresektion, transurethrale 1384
– Gößenbestimmung, sonographische 1383
– Indikation 1383
Prostataabszeß 1386f
Prostatabiopsie 1385
– Indikation 1383
Prostataepithelzellproliferation 1382
Prostataexprimat, Kryptokokkennachweis 1908
Prostatahyperplasie 1777
– benigne 1382ff
– – Blasenspiegelung 1383
– – Frühsymptome 1383
– – Hormonentzug 1384
– – Phytotherapie 1382, 1384
– – Restharnstadium 1382f
– – Sonographie 1383
– – Therapie 1383f
– – – antihypertensive 1452
Prostata-Induration, digital suspekte 1383
Prostatakarzinom 986, 1025, 1383, 1385f
– bei Adipositas 337
– Androgenentzug, adjuvanter 1385
– Ausschluß bei Prostatavergrößerung 1383
– Fernmetastasierung 1385
– lokales 1385
– lokoregionäres 1385
– metastasiertes 1385f
– Nitratgehalt des Trinkwassers 2043
– organbegrenztes 1385
– organüberschreitendes 1386
– Tumormarker 1024f
Prostatastromazellproliferation 1382
Prostatektomie, radikale 1385
Prostatic cancer s. Prostatakarzinom
Prostatic carcinoma s. Prostatakarzinom
Prostatitis 1386f
– akute, abszedierende 1387
– Antibiotikatherapie 1764f
– bakterielle 1386
– Chlamydia-trachomatis-Infektion 1882
– chronische 1386f
– Gonorrhoe 1881
– Mittelstrahlurinuntersuchung 1386
– nichtbakterielle 1386
– rezidivierende 1387
– Tastbefund, rektaler 1386
– Therapie 1387
– tuberkulöse 1386
Prostatodynie 1386f
Prostazyklin 5, 8, 24, 1073
– Nierendurchblutung 1292
Prostazyklinanaloga bei NSAR-Therapie 1630f
Prostazyklindauerinfusion 1589
Prostazyklingabe
– inhalative 1533, 1589
– intravenöse 1589
Prosthetic valve endocarditis s. Prothesenendokarditis
Protein(e) s. auch Eiweiß
– C-reaktives 1623
– – Angina pectoris, instabile 1104
– – Arteriitis temporalis 69
– – Arthritis, rheumatoide 1622, 1625
– – erhöhtes 1102, 1834
– – – beim älteren Menschen 1776f
– – Influenza-Virus-Infektion 1834
– – Lupus erythematodes, systemischer 1634
– – Myokardinfarkt, akuter 1111
– – Polymyalgia rheumatica 1645
– – rheumatische Erkrankung 1617
– – Sepsis 1808
– – Still-Krankheit 1631
– – Takayasu-Krankheit 68
– eisenbindendes 762, 764
– granulozyteninhibierendes 1402f
– kationisches, eosinophiles 1475, 1480
– Kupfer-assoziiertes 767
– Lipopolysaccharid-bindendes 2160
– 5-Lipoxygenase-aktivierendes, Hemmung 1486
– neutrophileaktivierendes 540f
– parathormonverwandtes 284, 286, 407, 982
– Penicillin-bindendes 1754, 1757
– schwangerschaftsspezifische 263
Proteinase-Inhibitor 767, 972, 1892f, 1962
– Medikamentenwechselwirkungen 1893
– Tagesdosis 1893
– Wirkung 1893
– – unerwünschte 1893
α_1-Proteinase-Inhibitor s. α_1-Antitrypsin
Proteinase-Inhibitor-Mangel 1489
Proteinausscheidung im Urin 1291, 1301
Proteinbiosynthese
– Alkoholkonsum, chronischer 712
– Insulinfunktion 289
Protein C 973
– aktiviertes 972f
– – Aktivität, verminderte 973
– – antikoagulatorisches, Resistenz 1582
– – Resistenz 973ff
Protein Catabolic Rate 1405
Protein-C-Mangel 101, 116, 943, 973
– homozygoter 974
– Lebertransplantation 783
Protein-C-System 972f
Protein-4.2-Defekt 842
Protein-Energie-Malnutrition 2014
Proteinmangel, Thromboseentstehung 111
Proteinmangelernährung, Leberfibrose 734
Protein-Pyrolyse-Produkte 2008
Proteinrestriktion
– Enzephalopathie, hepatische 745f
– Nephropathie, diabetische 1334
– Niereninsuffizienz, chronische 1403
Proteinrückresorptionsstörung, tubuläre 1301
Protein S 973f
Proteins induced by vitamin K absence 962
Protein-S-Mangel 101, 943, 974
– hereditärer 974
Protein-S-System 972f
Proteinsystem, kalziumbindendes 402
Proteinthrombus 1324
Proteinurie 1291, 1332
– akute 1307
– AL-Amyloidose 926f
– Alport-Syndrom 1362
– Balkannephropathie 1352
– Cidofovir-bedingte 1769
– Diagnostik 1297, 1301, 1306
– Ernährung 1999
– Fabry-Krankheit 333
– glomeruläre 1297, 1301
– – selektive 1301f
– – unselektive 926f, 1301f
– Glomerulosklerose, fokal-segmentale 1315
– große 1298, 1305
– – Glomerulonephritis, membranöse 1311
– – Nephropathie, diabetische 1332
– – nach Nierentransplantation 1439
– – bei rheumatoider Arthritis 1327
– IgA-Nephropathie 1309
– beim Kind 1365
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– Minimal-change-Glomerulonephritis 1313
– Nachweis 1298f, 1302
– Nephritis, interstitielle 1349
– Nephropathie, diabetische 304f
– Nephrosklerose, benigne 1339
– – sekundär maligne 1340
– Niereninsuffizienz, akute 1392
– pathologische 1301
– persistierende 1306, 1311
– physiologische 1298, 1301
– postrenale 1301
– Präeklampsie 1441f
– prärenale 1301
– sekretorische 1297, 1301
– Selektivitätsindex 1302
– Teststreifenuntersuchung 1301
– tubuläre 1297, 1301, 1352
Proteinverlust, Peritonealdialyse 1429

Proteinzufuhr
– Enzephalopathie, hepatische 745f
– Leberzirrhose 739
– Mukoviszidose 1499
– Nephropathie, diabetische 299
Proteinzylinder 1328
Protein loosing gastroenteropathy s. Gastroenteropathie, exsudative
Proteoglykane, Knochenmatrix 351
Proteolyse, Insulinwirkung 289
Proteolysesteigerung 1405
Prothese, endovaskuläre, Dacron-ummantelte 77
Prothesenbypass bei Aortenisthmusstenose 1152
Prothesenendokarditis 1130, 1179, 1197f, 1813
– Erregerspektrum 1183, 1797
– frühe 1797
– infektiöse 1183
– Inzidenz 1797
– späte 1797
– Therapie 1798f
– – ohne Keimnachweis 1186
Prothesenringendokarditis 1179
Prothrombin 961
Prothrombinase 968
Prothrombinasekomplex 962
Prothrombinfragment 972
Prothrombin-Gen-Mutation 974
Prothrombinkomplex 119
Prothrombinkomplexkonzentrat 965
Prothrombinumwandlungsfaktor 962
Prothrombinzeit 677
– erniedrigte 670
Protonenausscheidung, renale 418, 420
Protonenpumpe 549
Protonenpumpenhemmer 549f
– Applikation, intravenöse 553
– Dosierung 549
– Dyspepsie, funktionelle 474
– Gastrinom 278
– NSAIDs-Gastropathie 543
– bei NSAIDs-Therapie 544, 1630f
– Refluxösophagitis 522
– Rezidivulkus 535
– Rezidivulkus-Prophylaxe 551
– Streßulkusprophylaxe 552
– Therapiekosten 551
– Ulkus
– – Helicobacter-pylori-positives 549
– – NSAID-induzierte 551
– Zollinger-Ellison-Syndrom 645
Protonensekretion, renale 1295f
Protonenverlust
– gastrointestinaler 427f
– renaler 427f
Protoonkogen 636, 911
Protoonkogenaktivierung 602
Protoporphyrinämie, sekundäre 346
Protoporphyrine, erythrozytäre, freie, erhöhte 832f
Protoporphyrinogen-Oxidase-Defekt 348
Protozoal myocarditis s. Myokarditis durch Protozoen
Protozoeninfektion
– bei AIDS 512, 1903f
– Antibiotikatherapie 1762f
– gastrointestinale 506f
– sexuell übertragbare 1881
Protozoennachweis 1743
Protrusio bulbi 179
Prourokinase 977, 979f
– Fibrinspezifität 980
Provitamine 1973
Provokationstest
– bronchialer 1470, 1481
Pruritus 327
– AIDS 1899
– ani 508, 595
– Cholangitis, primär sklerosierende 805
– Cholestase 666, 669
– – kanalikuläre, arzneimittelbedingte 718
– generalisierter 890
– Hyperparathyreoidismus, sekundärer 1412
– Nikotinsäure-bedingter 327
– Onchozerkose 1880
– Schistosomiasis 1878
– Skabies 1886
– Therapie 671, 758, 806
– Zirrhose, primär biliäre 755f
PSA s. Antigen, prostataspezifisches
PSC s. Cholangitis, primär sklerosierende
Pseudoallergie 2013
Pseudoappendizitis 498f
Pseudo-Bartter-Syndrom 392, 427
Pseudobulbärparalyse 48
Pseudocholinesterase 677
– Leberzirrhose 737
Pseudo-Cushing-Syndrom 195, 198
Pseudodiarrhoe 445
Pseudodivertikel 597
Pseudofraktur 271
– Phosphat-Diabetes 413
Pseudogicht s. Chondrokalzinose
Pseudo-Hepatorenales-Syndrom 1398
Pseudohermaphroditismus 235, 1360, 1365
– femininus 206
– masculinus 222, 231f
– – Geschlechtszuordnung 234
Pseudo-Hirschsprung-Krankheit, kolorektale 592
Pseudohyperaldosteronismus 191
Pseudohyperkaliämie 394, 396
Pseudohyperparathyreoidismus 405
Pseudohypoparathyreoidismus 272f, 405f, 415f
– Ellsworth-Harvard-Test 405
– Therapie 406
Pseudomelanosis coli 600
Pseudomembranous colitis s. Kolitis, pseudomembranöse
Pseudomonas aeruginosa
– – Bronchiektasenbesiedlung 1502
– – Carbapenemresistenz 1757
– – Chinolonresistenz 1759f
– – Resistenzentwicklung 941, 1753
Pseudomonas-aeruginosa-Infektion
– Antibiotikatherapie 1754ff, 1758f
– Arthritis 1713f
– bronchopulmonale, bei Mukoviszidose 1501
– diabetischer Fuß 1792
– Meningitis, nosokomiale 1844
– Therapie 1501
Pseudomonas-aeruginosa-Pneumonie 1531f
– nosokomiale 1529, 1532
Pseudomonas-aeruginosa-Sepsis 1811
Pseudomonas-Betalaktam 1758
Pseudomyxoma peritonei 655
Pseudoobstruktion, intestinale 470f, 592
– – akute 471
– – chronische 468, 471
Pseudoperitonitis 291
Pseudopolyglobulie 890
Pseudopolypen
– Colitis ulcerosa 611, 620
– Crohn-Krankheit 618
– intestinale, Schistosomiasis 1878f
Pseudoprolaktinom 150f
Pseudo-Pseudo-Hypoparathyreoidismus 273
Pseudopubertas praecox 206
– – isosexuelle 260
Pseudosarkom, ösophageales 531
Pseudospondylolisthesis 1699
Pseudothrombozytopenie 815
Pseudotumor
– cerebri 153, 1933
– hämophiler 968
– renaler 1376
Pseudovagina 223
– Pseudohermaphroditismus masculinus 233
– 5-α-Reduktase-Defekt 234
Pseudoxanthoma elasticum 956
Pseudozyste, myokardiale 1194
Psilocybin 2093f
Psoasblutung 968
Psoaszeichen 654
Psoriasis 1658ff
– arthropathica s. Psoriasisarthropathie
– Exazerbation 1653
– – goldtherapiebedingte 1653, 1660
– HLA-Assoziation 1658
– NSAR-Einfluß 1653, 1660
– Prävalenz 1658
Psoriasisarthropathie 1612, 1658ff
– Aktivitätsbeurteilung 1660
– Differentialdiagnose 1660, 1665, 1674, 1681
– Gelenkbefallsmuster 1612, 1658f
– HIV-Infektion 1658f
– HLA-Assoziation 1658
– juvenile 1658
– Leitsymptome 1652
– Nagelveränderungen 1658f
– Prognose 1661
– radiologische Zeichen 1652, 1659
– Skelettszintigraphie 1660
– systemische Manifestation 1652
– Wirbelsäulenbeteiligung 1658, 1660
Psoriasisspondylarthropathie 1658ff
Psoriatic arthritis s. Psoriasisarthropathie
PSV (pressure support ventilation; druckunterstützte mechanische Beatmung) 2149
Psychiatrische Erkrankung
– – Differentialdiagnose 476
– – umweltassoziierte 2061ff
Psychische Störung
– – Cannabisabhängigkeit 2089
– – suchtmittelbedingte 2072
Psychopharmaka
– Einfluß auf die ADH-Sekretion 381
– unerwünschte Wirkungen 1643
Psychopharmakavergiftung, Darmentleerung 2106
Psychose
– Cannabisabhängigkeit 2088f
– Designerdrogenvergiftung 2121
– drogeninduzierte 2094f
– exogene 2104
– Halluzinogenkonsum 2093f
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– paranoide, Kokain-bedingte 2090
– schizophrene, drogeninduzierte 2089
– Stimulantienkonsum 2092
– Typhus 1818
– umweltassoziierte 2062
Psychosyndrom
– endokrines
– – Hyperparathyreoidismus 268f
– – Hypoparathyreoidismus 272
– hirnorganisches 2117
– organisches 200
Psychotherapie
– bei Alkoholabhängigkeit 2080
– Cannabisabhängigkeit 2090
– einsichtsorientierte 2076
– Halluzinogenabhängigkeit 2095
– Kokainabhängigkeit 2092f
– lerntheoretisch orientierte 2080
– Sucht 2071, 2076
Psychotrope Substanz, Intoxikation 2107
Psyllium 447, 2004
Psylliumsamenschalen 477
6P-Symptomatik 55
PTA s. Angioplastie, perkutane, transluminale
PTC (perkutane transhepatische Cholangiodrainage) 454, 671, 807
PTCA s. Koronarangioplastie, perkutane, transluminale
PTH s. Parathormon
PTHrP (parathormone related protein) 284, 286, 407, 982
PTT s. Thromboplastinzeit, partielle
p53-Tumorsuppressorgen s. p53-Gen
P-Typ-ATPase 540f
– Inhibitoren 542
Pubertas
– praecox 147, 157
– – Behandlung 372f
– – heterosexuelle 260
– – Hodentumor 229
– – McCune-Albright-Syndrom 371
– tarda 218
– – peak bone mass 351
Pubertät, Knochenwachstum 351
Pubertätsentwicklung
– ausbleibende
– – beim Knaben 218
– – beim Mädchen 234
– verzögerte, Mukoviszidose 239
Puerperalsepsis 1812f
Puffer, Kontraindikation 422
Pufferkapazität 1977
Puffersystem 418, 1977
Pufferung, intrazelluläre 423
Pulmonal cylindroma s. Lungenzylindrom
Pulmonal mucoepidermoid tumor s. Mukoepidermoidkarzinom, bronchiales
Pulmonalarterienatresie 1090
Pulmonalarterienbanding 1163, 1174
Pulmonalarteriendilatation 1593
– poststenotische 1147
Pulmonalarteriendruck 378f, 1591
– Bestimmung, dopplersonographische 1593
– erhöhter 1590
– Messung 1064
– mittlerer 1464f, 1591
– – erhöhter 1587
– Normwert 2170
– systolischer, pathologischer 1590
– Volumensubstitution 378f
Pulmonalarterienkompression, Tumor, perikardialer 1252
Pulmonalarterienpulsation, verstärkte 1144
Pulmonales Syndrom, febriles 1842
Pulmonalgefäßwiderstand 1590f
Pulmonalisangiographie 1078, 1470
– Lungenembolie 1581, 1583, 1586
Pulmonalisbändelung 1163, 1174
Pulmonalishauptstammstenose 1146
Pulmonaliskatheter 1064, 2170
– ARDS 2153
– Sepsiszeichen 1808
Pulmonalissegment, prominentes 1137, 1144, 1147
Pulmonalisstammhypoplasie 1167
Pulmonalklappe
– Kommissurotomie 1148
– Reststenose nach Fallot-Tetralogie-Korrekturoperation 1169
Pulmonalklappenanulus, hypoplastischer 1167
Pulmonalklappenatresie 1167
Pulmonalklappendysplasie 1145
Pulmonalklappenendokarditis, infektiöse 1144
Pulmonalklappenersatz 1170
Pulmonalklappenfehler, kombinierter 1143
Pulmonalklappeninsuffizienz 1123, 1147
– nach Fallot-Tetralogie-Korrekturoperation 1169
– Operationsindikation 1130
– relative 1125, 1144
– – Auskultationsbefund 1137
– sekundäre 1125
– Ursache 1125
Pulmonalklappenring-Dilatation 1125, 1144
Pulmonalklappenschluß 1158, 1162
Pulmonalklappenstenose (s. auch Pulmonalstenose) 1143, 1145, 1147f
– angeborene 1145
– Ballondilatation 1131, 1148
– Operationsindikation 1130
– Rechtsherz-Katheteruntersuchung 1064
– relative 1153f
– Schwangerschaft 1279, 1281
– Spitzengradient 1123
– Synkope 1243
– Ursache 1125
Pulmonalklappenvalvulotomie 1168
Pulmonalklappenverkalkung 1147
Pulmonalklappenwölbung, domartige 1147
Pulmonalkreislauf s. Lungenkreislauf
Pulmonalokklusionsdruck s. Verschlußdruck, pulmonalkapillärer
Pulmonalstenose (s. auch Pulmonalklappenstenose) 1145ff
– Auskultationsbefund 1147, 1168
– Ballonvalvuloplastie 1148
– Druckgradient 1143, 1146f
– Fallot-Tetralogie 1146, 1166

– infundibuläre 1145, 1147
– kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße 1170
– Palpationsbefund 1035, 1147
– periphere 1146f, 1167
– Röntgenbefund 1147
– Schweregradeinteilung 1146
– subvalvuläre 1145, 1147
– supravalvuläre 1146f
– Therapie 1148, 1172
– Todesursache 1147
– Untersuchungsbefund, klinischer 1147
– valvuläre s. Pulmonalklappenstenose
– Williams-Beuren-Syndrom 1146
Pulmonary abscess s. Lungenabszeß
Pulmonary artery stenosis s. Pulmonalstenose
Pulmonary embolism s. Lungenembolie
Pulmonary stenosis s. Pulmonalstenose
Pulmonic insufficiency s. Pulmonalklappeninsuffizienz
Pulmonic stenosis s. Pulmonalklappenstenose
Pulmorenales Syndrom, foudroyantes 1649
Puls, arterieller 1035
Pulsabschwächung 16
Pulsamplitude, bei Inspiration abnehmende 1035
Pulsanstieg, peripherer, verlangsamter 1132f
Pulsation
– arterielle 1034
– epigastrische 1583
– hebende, linksparasternale 1209
– rechtsventrikuläre, hebende 1158, 1162, 1167
– venöse 1034
Pulsdefizit 16
Pulsed-wave-Doppler s. pw-Doppler
Pulsionsdivertikel, ösophageales 515f
Pulskurve 20
Pulsless disease s. Takayasu-Krankheit
Pulslosigkeit 1649
– Riesenzellarteriitis 1644
Pulsoxymetrie 2171
Pulspalpation 16, 55, 1035
Pulsrepetitionsfrequenz 1047
Pulsstatus 38
Pulsus
– altus 16
– celer et altus 1134, 1165
– – – Herzsyndrom, hyperkinetisches 1265
– durus 16
– irregularis 16
– mollis 16
– paradoxus 1035, 1480
– – Asthmaanfall 2145
– – Perikarderguß 1406
– – Perikardtamponade 1196, 1202
– – Spannungspneumothorax 1596
– – totaler 1202
– regularis 16
– tardus et parvus 1132f
Pulswelle, retrograde 1087f
Pulswellenverspätung 20
Pumpfehler, systolischer 1205
Pumpfunktion
– linksventrikuläre
– – nach Herzklappenersatz 1131
– – Herztod, plötzlicher 1241
– myokardiale 1070, 1083
– – Linksherz-Katheteruntersuchung 1065
Pumpkraft, myokardiale 1071
Pumpsystem, parakorporales 1094
Pumpversagen
– diastolisches, Schock 2158
– Gegenpulsation, intraaortale 1087
– myokardiales 1070, 1116
– – bei chronischer Herzinsuffizienz 1082
– – postoperatives 1087
Punctio sicca 853
– – Haarzell-Leukämie 906
Punktblutungen, retinale 304
Punktion, sonographisch gezielte 450, 452
Punktionsschallkopf 450
– Pankreasgewebegewinnung 636
Pupillen
– enge s. Miosis
– symmetrische, seitengleiche, bei Koma 2163
– weite s. Mydriasis
Pupillendifferenz, Koma 2164
Pupillenstarre 503
Puppenaugenphänomen 2164
Pure autonomic failure 215
Pure red cell anemia, Stammzelltransplantation 954f
Purging 888, 946f, 952f
Purinanaloga, Haarzell-Leukämie-Behandlung 906f
Purinantimetabolit 1091
Purin-Nukleosid-Phosphorylase-Mangel 480, 483
Purinstoffwechsel 344, 984
– Enzymdefekt 1680
Purinstoffwechselstörung 344ff, 1679
– Harnsteinbildung 1354
Purinzufuhr, Gicht 1993
Purkinje-Fasern, Depolarisation, diastolische 1227
Purpura 12, 1317
– fulminans 1814, 1864, 2161
– – Neugeborenes 974
– Hypersensitivitätsvaskulitis 1650f
– palpable 1324, 1613, 1618f
– – distalbetonte 1651
– Paraproteinämie 1651
– Polyarteriitis nodosa 1649
– Schoenlein-Henoch s. Schoenlein-Henoch-Purpura
– thrombotisch-thrombozytopenische 840f, 943, 1340
– thrombozytopenische, idiopathische 943, 958f
– Wegener-Granulomatose 1320, 1649
Purtscher-Retinopathie 629
Pustulose
– palmoplantare 1652, 1665
– SAPHO-Syndrom 1665
Putrescin 1402f
Puumalafieber 1839
Puumala-Virus 1842
PV s. Polycythaemia vera rubra
PVE s. Prothesenendokarditis
pw-Doppler 679, 1047
pw-Doppler-Echokardiographie 1047
P-Welle 1037, 1039
– abnorm konfigurierte, frühzeitige 1238
– doppelgipflige 1138
– fehlende 1228, 1239
– Verschmelzung mit der T-Welle 1236
– vorzeitig einfallende 1243
Pyelitis 1379
Pyelographie
– intravenöse, bei Verdacht auf Harnwegsanomalie 1344
– retrograde 1392
Pyelonephritis 1300f, 1342ff
– akute 1345
– Alkoholismus 1793
– aszendierende 1343
– bakterielle 1342
– – der Frau 1345
– – Infektionsweg 1342
– chronische 1345
– Diabetes mellitus 1343, 1791
– Differentialdiagnose 796, 1344
– Kind 1345
– xanthogranulomatöse 1376
– xanthomatöse 1793
Pygmäen 157
Pyknodysostose 371
Pyloromyotomie 470
Pyloroplastik 468ff, 532, 535, 553
Pylorushypertrophie 469
Pyloruskanalulkus, stenosierendes 553
Pyoderma gangraenosum 1652
– – Colitis ulcerosa 619
– – Crohn-Krankheit 617
– – Divertikulitis 598
– – Spondylarthropathie, enteropathische 1661
Pyogenic liver abscess s. Leberabszeß, bakterieller
Pyramidenbahnzeichen 2164
Pyrantel 730
Pyrantelembonat 508, 510
Pyrazinamid 492f, 1550, 1764f, 1906
Pyrazionchinolin 1774f
Pyrazolonderivat 1350
Pyrethroidvergiftung 2133
Pyridin, Zigarettenrauch 2058
Pyridinolin 358
Pyridinolin-Crosslinks 358
Pyridinolinkonzentration im Urin 367
Pyridostigmin 2107, 2114
Pyridoxal-5-Phosphat 365
Pyridoxin s. Vitamin B_6
Pyrimethamin 1904
– vor Herztransplantation 1791
– Toxoplasma-gondii-Myokarditis 1194
– Toxoplasmoseprophylaxe 1904
– unerwünschte Wirkung 1904
Pyrimethamin-Sulfadoxin 1873
Pyrimethamin-Sulfonamid-Kombination 1764
– Toxoplasmose 1829
Pyrimidinstoffwechselstörung 344ff
Pyrogallol-Rot 1302
Pyrogenfreisetzung 2160
Pyrophosphatkonzentration im Serum 365, 1683
Pyrophosphatkristalle, Gelenkpunktat 1617
Pyrophosphat-Metabolismus 1683
Pyropoikilozytose 842
Pyrosis s. Sodbrennen
Pyruvatkinase 843
Pyruvatkinasemangel 843
Pyrviniumembonat-Suspension 509
PYY (Peptid YY) 565
PZA s. Pyrazinamid

Q

QCT (quantitative Computertomographie) 355, 357
Q-Fieber 1825ff
– chronisches 1825ff
– Serologie 1746
QRS-Dauer, verlängerte 1221
QRS-Komplex 1037, 1039
– Konfiguration, M-förmige 1230
– schmaler, Tachykardie 1235, 1239
– Transposition der großen, Gefäße, kongenital korrigierte 1171
– verbreiterter 1230
– – Extrasystolen, ventrikuläre 1243
– – Kammerflattern 1239
– – SA-Block 1229
– – Tachykardie 1235, 1238
– – Torsade-de-pointes-Tachykardie 1240
– – Wolff-Parkinson-White-Syndrom 1239
– δ-Welle 1239
5q-Syndrom 860
QT-Intervall 1043
QT-Syndrom 1214
– angeborenes 1233, 1240
– Herzschrittmacher 1232f
QT-Zeit
– angeboren verlängerte 1240
– verkürzte 408, 982
– verlängerte 272f, 398, 405, 1228
– – medikamentös bedingte 1233
– – Torsade-de-pointes-Tachykardie 1240
Quadrantensyndrom 135
Quadratwurzel-Phänomen 1201
Quadrizepsatrophie 1675
Quadrizepsschwäche 1696
Qualitative platelet disorders s. Thrombozytopathie, kongenitale
Qualitätssicherung, Krankenhaushygiene 1735
Quartalsäufer 2078f
Quarzstaubinhalation 1514
– Autoimmunerkrankung 1511
Quecksilber
– Antidot 2108
– Seewasser 2044f
Quecksilberdämpfe 2134
Quecksilbervergiftung 2134
Querbypass
– femoro-femoraler, subkutaner 33
– veno-venöser 101
Quermassage, tiefe 1707
Querschnittslähmung 986
Querschnittsstudie 2066
Querschnittssyndrom 986f
– Epiduralabszeß 1851
– Notfalldiagnostik 986f
– Soforttherapie 986f
Quick-Wert 121, 677, 964
Quinacrin-Mustard 824
Quinagolid 152
Quincke-Kapillarpuls 1135
Quotient
– rechts-/linksventrikulärer Druck 1146
– respiratorischer 1462, 1471
QUS (quantitative Ultraschalldensitometrie) 355, 357
Q-Zacke 1039
– abnorm tiefe 1214

R

RA s. Anämie, refraktäre
RAAS s. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Rabies s. Tollwut
Rachenabstrich 1740
– Streptokokken der Gruppe A 1189
Rachitis 363ff, 1973
– hypophosphatämische, X-chromosomale 364
– – – rezessive 1358f
– Phosphat-Diabetes 413
– Vitamin-D-abhängige 363f, 403f
– – Typ I 363, 404
– – Typ II 363f, 404
– Vitamin-D-Gabe 406
– Vitamin-D-resistente 406, 414
– – Lowe-Syndrom 1361
Radialislähmung 2119
Radialispuls, schwacher 1035
Radiation enteritis s. Dünndarm, Strahlenschaden
Radiergummiphänomen 100f
Radikalbildung, intermediäre 2057
Radikale, freie 712, 1991
– – Atemwegsflüssigkeit 2047
Radikuläres Syndrom 1696ff
– – Elektrotherapie 1698f
– – Schmerztherapie, epidurale 1698f
Radikulitis
– Lyme-Borreliose 1824
– Zytomegalievirus-Infektion 1909
Radikulopathie 1691
Radioaktive Stoffe
– – medizinische Anwendung 2040
– – natürliche, Boden 2045
Radioaktivität 2040
Radio-Allergo-Sorbent-Test 1470, 1481
Radioimmunoassay, Anti-dsDNA-Antikörper-Nachweis 1322f
Radiojodtest 177
Radiojodtherapie 159, 164, 175ff
– perkutane 188
– Phäochromozytom, malignes 215
– postoperative 188
– Schilddrüsenautonomie 177
– Schilddrüsenkarzinom 188
Radiokontrastmittel, Nierenschädigung 1390
Radiolyse 2039
Radionuklidangiographie 1253
Radionuklidsynoviorthese 1628ff
– Arthrose 1673
– Psoriasisarthropathie 1660
– Spondylitis ankylosans 1657
Radionuklidventrikulographie 1059, 1061
Radiophosphor 891
Radiowellen 2042f
Radon 2040
– Boden 2045
Radonaktivität 2040
Radonexposition
– Bronchialkarzinom 1558
– p53-Mutation 1560

– infundibuläre 1145, 1147
– kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße 1170
– Palpationsbefund 1035, 1147
– periphere 1146f, 1167
– Röntgenbefund 1147
– Schweregradeinteilung 1146
– subvalvuläre 1145, 1147
– supravalvuläre 1146f
– Therapie 1148, 1172
– Todesursache 1147
– Untersuchungsbefund, klinischer 1147
– valvuläre s. Pulmonalklappenstenose
– Williams-Beuren-Syndrom 1146
Pulmonary abscess s. Lungenabszeß
Pulmonary artery stenosis s. Pulmonalstenose
Pulmonary embolism s. Lungenembolie
Pulmonary stenosis s. Pulmonalstenose
Pulmonic insufficiency s. Pulmonalklappeninsuffizienz
Pulmonic stenosis s. Pulmonalklappenstenose
Pulmorenales Syndrom, foudroyantes 1649
Puls, arterieller 1035
Pulsabschwächung 16
Pulsamplitude, bei Inspiration abnehmende 1035
Pulsanstieg, peripherer, verlangsamter 1132f
Pulsation
– arterielle 1034
– epigastrische 1583
– hebende, linksparasternale 1209
– rechtsventrikuläre, hebende 1158, 1162, 1167
– venöse 1034
Pulsdefizit 16
Pulsed-wave-Doppler s. pw-Doppler
Pulsionsdivertikel, ösophageales 515f
Pulskurve 20
Pulsless disease s. Takayasu-Krankheit
Pulslosigkeit 1649
– Riesenzellarteriitis 1644
Pulsoxymetrie 2171
Pulspalpation 16, 55, 1035
Pulsrepetitionsfrequenz 1047
Pulsstatus 38
Pulsus
– altus 16
– celer et altus 1134, 1165
– – – Herzsyndrom, hyperkinetisches 1265
– durus 16
– irregularis 16
– mollis 16
– paradoxus 1035, 1480
– – Asthmaanfall 2145
– – Perikarderguß 1406
– – Perikardtamponade 1196, 1202
– – Spannungspneumothorax 1596
– – totaler 1202
– regularis 16
– tardus et parvus 1132f
Pulswelle, retrograde 1087f
Pulswellenverspätung 20
Pumpfehler, systolischer 1205
Pumpfunktion
– linksventrikuläre
– – nach Herzklappenersatz 1131
– – Herztod, plötzlicher 1241
– myokardiale 1070, 1083
– – Linksherz-Katheteruntersuchung 1065
Pumpkraft, myokardiale 1071
Pumpsystem, parakorporales 1094
Pumpversagen
– diastolisches, Schock 2158
– Gegenpulsation, intraaortale 1087
– myokardiales 1070, 1116
– – bei chronischer Herzinsuffizienz 1082
– – postoperatives 1087
Punctio sicca 853
– – Haarzell-Leukämie 906
Punktblutungen, retinale 304
Punktion, sonographisch gezielte 450, 452
Punktionsschallkopf 450
– Pankreasgewebegewinnung 636
Pupillen
– enge s. Miosis
– symmetrische, seitengleiche, bei Koma 2163
– weite s. Mydriasis
Pupillendifferenz, Koma 2164
Pupillenstarre 503
Puppenaugenphänomen 2164
Pure autonomic failure 215
Pure red cell anemia, Stammzelltransplantation 954f
Purging 888, 946f, 952f
Purinanaloga, Haarzell-Leukämie-Behandlung 906f
Purinantimetabolit 1091
Purin-Nukleosid-Phosphorylase-Mangel 480, 483
Purinstoffwechsel 344, 984
– Enzymdefekt 1680
Purinstoffwechselstörung 344ff, 1679
– Harnsteinbildung 1354
Purinzufuhr, Gicht 1993
Purkinje-Fasern, Depolarisation, diastolische 1227
Purpura 12, 1317
– fulminans 1814, 1864, 2161
– – Neugeborenes 974
– Hypersensitivitätsvaskulitis 1650f
– palpable 1324, 1613, 1618f
– – distalbetonte 1651
– Paraproteinämie 1651
– Polyarteriitis nodosa 1649
– Schoenlein-Henoch s. Schoenlein-Henoch-Purpura
– thrombotisch-thrombozytopenische 840f, 943, 1340
– thrombozytopenische, idiopathische 943, 958f
– Wegener-Granulomatose 1320, 1649
Purtscher-Retinopathie 629
Pustulose
– palmoplantare 1652, 1665
– SAPHO-Syndrom 1665
Putrescin 1402f
Puumalafieber 1839
Puumala-Virus 1842
PV s. Polycythaemia vera rubra
PVE s. Prothesenendokarditis
pw-Doppler 679, 1047
pw-Doppler-Echokardiographie 1047
P-Welle 1037, 1039
– abnorm konfigurierte, frühzeitige 1238
– doppelgipflige 1138
– fehlende 1228, 1239
– Verschmelzung mit der T-Welle 1236
– vorzeitig einfallende 1243
Pyelitis 1379
Pyelographie
– intravenöse, bei Verdacht auf Harnwegsanomalie 1344
– retrograde 1392
Pyelonephritis 1300f, 1342ff
– akute 1345
– Alkoholismus 1793
– aszendierende 1343
– bakterielle 1342
– – der Frau 1345
– – Infektionsweg 1342
– chronische 1345
– Diabetes mellitus 1343, 1791
– Differentialdiagnose 796, 1344
– Kind 1345
– xanthogranulomatöse 1376
– xanthomatöse 1793
Pygmäen 157
Pyknodysostose 371
Pyloromyotomie 470
Pyloroplastik 468ff, 532, 535, 553
Pylorushypertrophie 469
Pyloruskanalulkus, stenosierendes 553
Pyoderma gangraenosum 1652
– – Colitis ulcerosa 619
– – Crohn-Krankheit 617
– – Divertikulitis 598
– – Spondylarthropathie, enteropathische 1661
Pyogenic liver abscess s. Leberabszeß, bakterieller
Pyramidenbahnzeichen 2164
Pyrantel 730
Pyrantelembonat 508, 510
Pyrazinamid 492f, 1550, 1764f, 1906
Pyrazionchinolin 1774f
Pyrazolonderivat 1350
Pyrethroidvergiftung 2133
Pyridin, Zigarettenrauch 2058
Pyridinolin 358
Pyridinolin-Crosslinks 358
Pyridinolinkonzentration im Urin 367
Pyridostigmin 2107, 2114
Pyridoxal-5-Phosphat 365
Pyridoxin s. Vitamin B_6
Pyrimethamin 1904
– vor Herztransplantation 1791
– Toxoplasma-gondii-Myokarditis 1194
– Toxoplasmoseprophylaxe 1904
– unerwünschte Wirkung 1904
Pyrimethamin-Sulfadoxin 1873
Pyrimethamin-Sulfonamid-Kombination 1764
– Toxoplasmose 1829
Pyrimidinstoffwechselstörung 344ff
Pyrogallol-Rot 1302
Pyrogenfreisetzung 2160
Pyrophosphatkonzentration im Serum 365, 1683
Pyrophosphatkristalle, Gelenkpunktat 1617
Pyrophosphat-Metabolismus 1683
Pyropoikilozytose 842
Pyrosis s. Sodbrennen
Pyruvatkinase 843
Pyruvatkinasemangel 843
Pyrviniumembonat-Suspension 509
PYY (Peptid YY) 565
PZA s. Pyrazinamid

Q

QCT (quantitative Computertomographie) 355, 357
Q-Fieber 1825ff
– chronisches 1825ff
– Serologie 1746
QRS-Dauer, verlängerte 1221
QRS-Komplex 1037, 1039
– Konfiguration, M-förmige 1230
– schmaler, Tachykardie 1235, 1239
– Transposition der großen, Gefäße, kongenital korrigierte 1171
– verbreiterter 1230
– – Extrasystolen, ventrikuläre 1243
– – Kammerflattern 1239
– – SA-Block 1229
– – Tachykardie 1235, 1238
– – Torsade-de-pointes-Tachykardie 1240
– – Wolff-Parkinson-White-Syndrom 1239
– δ-Welle 1239
5q-Syndrom 860
QT-Intervall 1043
QT-Syndrom 1214
– angeborenes 1233, 1240
– Herzschrittmacher 1232f
QT-Zeit
– angeboren verlängerte 1240
– verkürzte 408, 982
– verlängerte 272f, 398, 405, 1228
– – medikamentös bedingte 1233
– – Torsade-de-pointes-Tachykardie 1240
Quadrantensyndrom 135
Quadratwurzel-Phänomen 1201
Quadrizepsatrophie 1675
Quadrizepsschwäche 1696
Qualitative platelet disorders s. Thrombozytopathie, kongenitale
Qualitätssicherung, Krankenhaushygiene 1735
Quartalsäufer 2078f
Quarzstaubinhalation 1514
– Autoimmunerkrankung 1511
Quecksilber
– Antidot 2108
– Seewasser 2044f
Quecksilberdämpfe 2134
Quecksilbervergiftung 2134
Querbypass
– femoro-femoraler, subkutaner 33
– veno-venöser 101
Quermassage, tiefe 1707
Querschnittslähmung 986
Querschnittsstudie 2066
Querschnittssyndrom 986f
– Epiduralabszeß 1851
– Notfalldiagnostik 986f
– Soforttherapie 986f
Quick-Wert 121, 677, 964
Quinacrin-Mustard 824
Quinagolid 152
Quincke-Kapillarpuls 1135
Quotient
– rechts-/linksventrikulärer Druck 1146
– respiratorischer 1462, 1471
QUS (quantitative Ultraschalldensitometrie) 355, 357
Q-Zacke 1039
– abnorm tiefe 1214

R

RA s. Anämie, refraktäre
RAAS s. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Rabies s. Tollwut
Rachenabstrich 1740
– Streptokokken der Gruppe A 1189
Rachitis 363ff, 1973
– hypophosphatämische, X-chromosomale 364
– – – rezessive 1358f
– Phosphat-Diabetes 413
– Vitamin-D-abhängige 363f, 403f
– – Typ I 363, 404
– – Typ II 363f, 404
– Vitamin-D-Gabe 406
– Vitamin-D-resistente 406, 414
– – Lowe-Syndrom 1361
Radialislähmung 2119
Radialispuls, schwacher 1035
Radiation enteritis s. Dünndarm, Strahlenschaden
Radiergummiphänomen 100f
Radikalbildung, intermediäre 2057
Radikale, freie 712, 1991
– – Atemwegsflüssigkeit 2047
Radikuläres Syndrom 1696ff
– – Elektrotherapie 1698f
– – Schmerztherapie, epidurale 1698f
Radikulitis
– Lyme-Borreliose 1824
– Zytomegalievirus-Infektion 1909
Radikulopathie 1691
Radioaktive Stoffe
– – medizinische Anwendung 2040
– – natürliche, Boden 2045
Radioaktivität 2040
Radio-Allergo-Sorbent-Test 1470, 1481
Radioimmunoassay, Anti-dsDNA-Antikörper-Nachweis 1322f
Radiojodtest 177
Radiojodtherapie 159, 164, 175ff
– perkutane 188
– Phäochromozytom, malignes 215
– postoperative 188
– Schilddrüsenautonomie 177
– Schilddrüsenkarzinom 188
Radiokontrastmittel, Nierenschädigung 1390
Radiolyse 2039
Radionuklidangiographie 1253
Radionuklidsynoviorthese 1628ff
– Arthrose 1673
– Psoriasisarthropathie 1660
– Spondylitis ankylosans 1657
Radionuklidventrikulographie 1059, 1061
Radiophosphor 891
Radiowellen 2042f
Radon 2040
– Boden 2045
Radonaktivität 2040
Radonexposition
– Bronchialkarzinom 1558
– p53-Mutation 1560

RAEB s. Anämie, refraktäre, mit Blastenexzeß
RAEB-T s. Anämie, refraktäre, mit Blastenexzeß in Transformation zur Leukämie
Raffinose 2011
RAG1-Defekt 480
Rahmenwirbel 356f
Rai-Klassifikation, Leukämie, chronische, lymphatische, 920
Raily-Day-Syndrom 215
Raloxifen 359
Ramipril 1081
Ranitidin 549
Rankenangiom 79
Ranson-Score, Pankreatitis, akute 627
RANTES 1475
Rapamycin 1091, 1093
Rapsöl 1988ff, 2008
RAR (renal aorta ratio) 45
RARS s. Anämie, refraktäre, mit Ringsideroblasten
Rashkind-Atrioseptostomie 1174f
Rashkind-Schirmchen 1166
ras-Onkogen, Mutation 555, 859, 1560
Rasselgeräusche
– diskontinuierliche, ohrnahe 1522f
– feuchte 1084
RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test) 1470, 1481
Rastelli-Einteilung, AV-Kanal, kompletter 1160
Rastelli-Operation 1174, 1177
Ratschow-Lagerungsprobe 17
Rattenbißnekrosen 1637
Rattenfloh, Rickettsienübertragung 1825
Rattengift 2114
Rauch 2053
Rauchen (s. auch Nikotinkonsum) 2054, 1269, 1490
– Angina pectoris, vasospastische 1106
– Asbestexposition 1515
– Atherosklerose 7, 1099
– Benzolbelastung 2051
– Bronchialkarzinom 1558
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1489
– als Confounder 2028
– Formaldehydbelastung 2052
– Hauptstromrauch 2057
– Hirnischämierisiko 1918
– Histiozytose X 1513
– koronare Herzkrankheit 1099
– Leukämierisiko 866
– Lungenkrebsrisiko 2054
– Nebenstromrauch 2057
– Nephropathie, diabetische 1333
– Nierenzellkarzinom 1019
– Partikeldeposition 2057
– Schwangerschaft 2050, 2059
– Wirkung auf die Ulkusheilung 548
Rauc asentschwefelung 2046
Rauc asvergiftung 2118, 2125, 2155f
– Blutgasanalyse 2155
Raum, interstitieller 375
Raumforderung
– intrakranielle 987, 1851, 2164
– intrazerebrale 1903
– – Therapie 988
– mediastinale 985, 1575f
– retroorbitale 164
– Schädelgrube, hintere 2164
– spinale 986
– submuköse, Endosonographie 455
Rausch 1941f
– atypischer 2089
– Cannabis-bedingter 2089
– Ethylenglykolvergiftung 2123
– Isopropanolvergiftung 2124
– LSD-bedingter 2094
– pathologischer 1941f, 2080
– schwerer 1941
Rausc iftintoxikation 2100
Raynaud-Krankheit 1106
Raynaud-Phänomen 10f, 65, 83ff, 87, 1618f, 1637
– CREST-Syndrom 1637
– Kollagenose 1632
– Kryoglobulinämie 1324
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– medikamentenbedingtes 87
– Mischkollagenose 1632, 1641
– Polymyositis 1639
– posttraumatisches 87
– primäres 15, 83ff
– sekundäres 83, 86f
– Sjögren-Syndrom 1643
– systemische Sklerose 1632, 1637f
– Therapie 24f
rBAT 1368
Reactive arthritis s. Arthritis, reaktive
Reagibilität, bronchiale, Entzündungsmediatoren 1477
R.E.A.L.-Klassifikation, Non-Hodgkin-Lmyphom 898
Real-time-Sonographie 450
Reanimation, kardiopulmonale 1245
– – Adrenalin 2168
Recessus laterales, Einengung 1699
Recht auf freie Entfaltung der Persönlichkeit 2103
Rechtsherzbelastung
– akute, Diagnostik 1470
– Lungenembolie 1581
– Schweregrad 1593
Rechtsherzdekompensation 1077
Rechtsherzdilatation 1137
– Mitralklappenstenose 1138
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1123
Rechtsherzendokarditis s. Endokarditis, rechtsseitige
Rechtsherzhypertrophie 1034
– AV-Kanal, kompletter 1163
– Ductus arteriosus, persistierender 1165
– Eisenmenger-Reaktion bei Ventrikelseptumdefekt 1159
– Fallot-Tetralogie 1166f
– Mitralklappenstenose 1138
– Palpationsbefund 1035
– Pulmonalklappenstenose 1144
Rechtsherzinfarkt 1083
Rechtsherzinsuffizienz 664, 1034f
– akute 1084
– Angiosarkom, kardiales 1254
– Eisenmenger-Reaktion 1158, 1165
– Fallot-Tetralogie 1167
– Herzklappenfehler 1126
– Hypertension, portale 673
– Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1219f
– Mikrozirkulationsstörung 10f
– bei Mitralklappeninsuffizienz 1139
– Mitralklappenstenose 1137
– Prognose 1594
– Pulmonalklappeninsuffizienz 1144
– Pulmonalstenose 1147
– mit relativer Trikuspidalinsuffizienz 1137
– Symptome 1077, 1591
– Thromboseentstehung 110
– Trikuspidalklappenstenose 1142
Rechtsherzkatheterisierung 1063f , 1470, 1593
– Druckmessungen 1064
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1215
– Linksherzfehler 1128
– Linksherzinsuffizienz, nach Myokardinfarkt 1113
– Mitralinsuffizienz, nach Myokardinfarkt 1113
– Mitralklappenstenose 1138
– präoperative, bei Bronchialkarzinom 1566
Rechtsherzsondierung 1063
Rechtsherzversagen
– akutes 1077, 1083
– – Untersuchungsbefund 1583
– Ballongegenpulsation, pulmonalarterielle 1088
– Hypertonie, pulmonale, primäre 1589
– Spannungspneumothorax 1597
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
– Vorhofseptumdefekt 1154
Rechts-Links-Shunt 1034, 1462f
– anatomischer 2142
– Ductus arteriosus, persistierender 1164
– embryonaler, physiologischer 1164
– Herzfehler, zyanotischer 1145
– intrakardialer 2142
– intrapulmonaler 737
– – ARDS 2152
– offenes Foramen ovale 1259
– physiologischer 2142
– Pulmonalstenose 1147
– Schwangerschaft 1282f
– Transposition der großen Gefäße 1173
– Ventrikelseptumdefekt 1156
– auf Vorhofebene 1154, 1259
– Vorhofseptumdefekt 1154
Rechtsschenkelblock 1230
– Chagas-Myokarditis 1195
– EKG-Befund 1230
– inkompletter 1143, 1230
– kompletter 1230
– Pulmonalklappenstenose 1144
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
von Recklinghausen's syndrome s. Neurofibromatose
Recklinghausen-Krankheit s. Neurofibromatose; s. Ostitis fibrosa generalisata cystica
Red spots 740
Red-eye-Syndrom 408, 416
Redistribution, Myokard-Perfusionsszintigraphie 1059
Red-man-Syndrom, Vancomycin-bedingtes 1763
5α reductase deficiency s. 5α-Reduktase-Defekt
5α-Reduktase 220
5α-Reduktase-Defekt 234
5α-Reduktase-Hemmer 1382
5α-Reduktase-Mangel 223
5α-Reduktase-in-vitro-Aktivität 234
Reduktionsdiät 1987
Reed-Sternberg-Zellen 932
Reentry-Mechanismus 1226ff, 1238
– Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1220, 1223
– Tachykardieentstehung 1228
– Vorhofflattern 1237
– Zone langsamer Erregungsleitung 1247
Reentry-Tachykardie 1228, 1238f
– Allgemeinsymptome 1238
– junktionale, permanente, Katheterablation 1247
– Leitungsbahn, akzessorische 1239
– Symptome 1238
Referred pain 1619, 1691
Reflex(e)
– neuromuskuläre 1698
– rektoanaler, inhibitorischer 593
– vestibulookulärer 1937, 2164
Reflexabschwächung 1945
Reflexausfall 1945
– Diabetes mellitus 59
Reflexbronchokonstriktion, Schwefeldioxid-bedingte 2047
Reflexdystrophie, sympathische 1950f, 1954
– – Schmerztherapie 1954
Reflexsteigerung 744, 848
– Bewußtseinsstörung 2164
– Cannabis-bedingte 2089
Reflexstörung, radikuläres Syndrom 1696
Reflux
– alkalischer 522, 557
– biliärer 536
– chylöser 135
– duodenogastraler 547
– gastroösophagealer 443, 464, 491, 519ff, 1999, 2155
– – Langzeit-pH-Metrie 521
– – bei Mukoviszidose 1500
– – Ösophagusulzera 524f
– – pathologischer 473, 519f
– – – Therapie 464
– – pH-Metrie, ösophageale 458
– – physiologischer 519
– – protektive Faktoren 519
– hepatojugulärer 1034f, 1142
– vesikoureteraler 1343
– – Harnwegsinfektions-Prophylaxe 1345
– – Kind 1345
Refluxgeräusch, diastolisches, Herzbasis 1168
Refluxkrankheit, gastroösophageale 519ff
– – Antirefluxoperation 523
– – Barrett-Ösophagus s. Barrett-Ösophagus
– – Beschwerdenauslösung 520
– – Eisberg-Prinzip 521
– – Hiatushernie 517
– – Komplikation 519, 523
– – Lebensführungsanpassung 521
– – Sklerodermie 465
– – Therapie 521, 523
Refluxösophagitis 518ff
– akute 523
– chronische 523
– Definition 519
– Differentialdiagnose 741
– Endoskopie 520f
– nach Gottstein-Heller-Operation 463
– bei Hiatusgleithernie 518
– nach Magenresektion 536
– Rezidiv 523
– Stadieneinteilung, endoskopische 520
– systemische Sklerose 1638
– Therapie 522, 1638f
– Zollinger-Ellison-Syndrom 643
Refraktärität, absolute, Herzmuskelzelle 1227
Refraktärphase, relative, Herzmuskelzelle 1227
Refraktionsanomalie nach Insulintherapieeinleitung 298
Refsum-Syndrom 333
Regelimpfung 1726
Regelkreis, hypothalamisch-hypophysär-testikulärer 219
Regression, orale 2074
Regressionsmodell 2028
Regulation, neuroendokrine, gastrointestinale 564
Regulationsstörung, orthostatische, bei α-Blocker-Therapie 212
Regurgitation 462, 515
– beim Kind 520
– mitrale 1139, 1261
– – Doppler-Echokardiographie, farbkodierte 1140
– nächtliche 462, 516
– Ösophagusdivertikel 516
– Plattenepithelkarzinom, ösophageales 527
– transvalvuläre, neu aufgetretene 1185
– Zenker-Divertikel 466
Regurgitationsfraktion 1128
Regurgitationsvolumen, venöses 122
Rehabilitation
– funktionelle, bei rheumatischer Erkrankung 1620
– kardiologische 1118, 1268f
– – aktive Einbeziehung des Patienten 1272
– – nach Myokardinfarkt 1270
– – psychologische Unterstützung 1271
– – Risiko zukünftiger akuter kardialer Ereignisse 1268f
– – Training, körperliches 1269, 1271
Re-Herzklappenersatz, Operationsletalität 1262
Rehydrierung 2033
– bei Hyperkalzämie 409
– bei hyperkalzämischer Krise 409
Reibegeräusch, pleuritisches 1599
Reid-Klassifikation, Bronchiektasen 1502
Reifenstein-Syndrom 223, 232
Reimplantation 946
Reinfarkt, myokardialer 1113
Reis, cadmiumhaltiger 2044f
Reisediarrhoe 1868ff
– Aeromonasinfektion 500
– Erreger 1868
– ETEC-Infektion 497
– Prophylaxe 1870f
– Selbsttherapie 1870

Reiseimpfung 1726
Reisekrankheit, Hepatitis A 686
Reiserückkehrer
– Exanthem 1863
– Fieber s. Fieber, Reiserückkehrer
– Infektionskrankheit 1868ff
Reisethrombose 110
Reiswasserstuhl 499
Reiter-Syndrom 1618f, 1663
– AIDS 1901
– Gelenkbefallsmuster 1612
– nach Yersinienenterokolitis 498f
Reithosenanästhesie 1654f
Reizdarmsyndrom 472, 475ff, 1702f, 2004
– Alarmsymptome 476
– Definition 476
– Prognose 477
Reizgase 2135
Reizgasexposition 2106
Reizgasvergiftung 2100, 2135
– Lungenödemprophylaxe 2135
Reizhusten
– Mediastinaltumor 1575
– Sarkoidose 1512
Reizleitung s. Erregungsleitung
Reizmagen s. Dyspepsie, funktionelle
Reizstromtherapie 1707
Rekompression 2037
Rekonditionierung 1268
Rektalsaft
– Kaliumkonzentration 388
– Natriumkonzentration 380
Rektosigmoideoskopie 453
Rektoskopie 599
Rektum 561
– Colitis ulcerosa 619
– Endosonographie 604
– Lymphabfluß 594
Rektumatresie 591
Rektumbiopsie 725
– Amyloidnachweis 1330
Rektumkarzinoid 650
Rektumkarzinom 601, 2004f
– Diagnostik 604
– hereditäre adenomatöse Polyposis 608f
– Therapie 604f
Rektummukosa, nervale Versorgung 594
Rektumprolaps 509
Rektumstumpf 608f
Rektumtumor, neuroendokriner 649f
Rektumulkus, solitäres 622
Rekurrensparese
– Karzinom, parathyreoidales 268f
– Schilddrüsenkarzinom 165, 186
Relaxation, muskuläre, bei Spannungskopfschmerz 1932f
Relaxationstraining bei Schmerzen 1955
Relaxationszeit, isovolumetrische, linksventrikuläre, Atemvariabilität 1201
Relaxin 263f
Reliever 1483, 1485
Remnants 326, 1408
Remodeling, ventrikuläres 1115
REM-Schlaf
– Apnoephasen 1578
– Atmungsregulation 1461
Remyelinisierung, axonale, nach Nierentransplantation 1415
Renal aorta ratio 45
Renal cell carcinoma s. Nierenzellkarzinom
Renal vein thrombosis s. Nierenvenenthrombose
Renin 1073, 1289, 1449
Reninaktivität 192f
– erhöhte 190, 207
– im Nierenvenenblut 44f
– im Plasma 44f, 1449
– im Serum
– – Captopril-Test 1455
– – Hypertonie, arterielle, renovaskuläre 1454
– – renalvenöse, seitengetrennte 1455
– verminderte 190
Renin-Aldosteron-System 751
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 43, 190f, 376f, 1073, 1289, 1448f, 1454
– ACE-Hemmer-Wirkung 1079
– Aktivierung
– – Herzinsuffizienz, akute 1084
– – nach Myokardinfarkt 1112
– Angiotensin-II-Antagonisten-Einfluß 1080
– Aszitesbildung 748
– lokales 1079, 1291
– Lokalisation 1448
– Medikamenteneinfluß 192, 394
– Stimulation 377
– – extraadrenal bedingte 193
– Suppression 377
– Wirkung körperlichen Trainings 1270
Reninfreisetzung 1291, 1454
– VIP-stimulierte 646
Reninom 1376
Reninsekretion
– Einflußfaktoren 1449
– Hemmung 190
Repellents 1873
Reperfusion 54
Reperfusionsarrhythmie 1112
Reperfusionsschaden 11
Repetitive strain-syndrome s. Überlastungssyndrom, repetitives
Reproterol 1487
Reserpin 151
– Schwangerschaft 1443
Reservevolumen, exspiratorisches 1468f
Residualkapazität, funktionelle 1468f, 2171
– – Asthma bronchiale 1481
– – Bestimmung 1469
– – Bronchitis, chronisch-obstruktive 1491
– – erhöhte 1476
Residualvolumen 1468f
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1491
Resistenzmodulator 905
Resonanzfrequenzen, harmonische, Ultraschall 1050
Resonium A 396, 1394
Resorption 563
– Energieverlust 1964
– intestinale 571, 1963
– lymphvaskuläre 130
– tubuläre 1297
Resorptionsfieber 1336
Resorptionskapazität, tubuläre 1291
Resorptionskoeffizient 1963
Resorptionsprüfung 574
Resorptionsstörung 564
Respirationstrakt
– Erregernachweis 1740
– oberer
– – granulomatöse Entzündung 1649
– – Ulzera 1319
Respirationstrakteingriff, Endokarditisprophylaxe 1187
Respiratoreinstellung 2148
Respiratorentwöhnung 2149, 2151
Respiratorische Erkrankung, Schwebfeinstaubeinfluß 2053
Respiratorische Insuffizienz 1466, 1491, 2141ff
– – akut exazerbierte 2143, 2145
– – akute 1494, 2141, 2143
– – bei akuter Pankreatitis 627, 629f
– – Aufrechterhaltung, der Lungenfunktion 2144f
– – Beatmungsindikation 422
– – Bronchiektasen 1503
– – chronische 422, 2141, 2145
– – – Kompensationsmechanismus 2141
– – – kompensierte 2143
– – Diagnostik 2143f
– – Flugreise 2038f
– – intoxikationsbedingte 2145
– – kombinierte 2143
– – Laboruntersuchungen 2143
– – latente 2143
– – bei metabolischer Alkalose 428
– – Mukoviszidose 1495ff
– – postoperative 2145
– – posttraumatische 2145
– – Röntgenthoraxaufnahmen 2144
– – Spannungspneumothorax 1597
– – Symptome 1497, 2143
– – Therapie 422, 1501, 2144ff
– – Wegener-Granulomatose 1320, 1649
Respiratorischer Quotient 1964
Respirator-Patient-Asynchronie 2149
Respiratortherapie, experimentelle 2153
Respiratory failure s. Respiratorische Insuffizienz
Respiratory-syncytial-Viren s. RS-Viren
Resterkrankung, neoplastische, minimale 821
Restharn 1343
– Bestimmung, sonographische 306f, 1383
Restless-legs-Syndrom 96, 1580
– Urämie 1415
Restmagen, Gallereflux 536
Restmagenulkus 535
– benignes 551
Restnephrone, Hyperperfusion 1301
Restriction fragment length polymorphism s. Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus-Analyse 608, 1748
Restriktionsuntersuchung 1748
Retardierung
– mentale 1365
– – Bardet-Biedl-Syndrom 1361
– – Lowe-Syndrom 1361
– – Phenylketonurie 343
– – tuberöse Sklerose 1360, 1366
– psychomotorische 272f
Retentionsazidose 423f
Retentionspneumonie 1547
Reteplase 977, 979ff
Rethrombosierung 54
Retikuloendotheliales System, Bilirubinstoffwechsel 661
Retikulose, polymorphe 901, 919
Retikulozyten 815
Retikulozytenausschwemmung 836f
Retikulozytenzahl 813, 815
– absolute 815
– Anämiedifferenzierung 828f, 851
– inadäquat niedrige 835
Retikulozytose 664
– Anämie, autoimmunhämolytische 839
– nach Blutverlust 836
– Sphärozytose, hereditäre 842f
Retinablutung 1442
Retinadegeneration 332
Retinapigmentierung 1363
Retinitis
– pigmentosa
– – Refsum-Syndrom 333
– – Senior-Løken-Syndrom 1367
– Zytomegalievirus-Infektion 1909
Retinoblastom, familiäres 1009
Retinol 1973
Retinopathie 117, 212
– Antimalarika-bedingte 1627, 1635
– Bardet-Biedl-Syndrom 1361
– Chloroquin-bedingte 347
– diabetische 58, 303ff, 1332
– – Epidemiologie 58
– – Laserkoagulation 304
– – proliferative 303
– nichtproliferative 58
– proliferative 58, 303ff
– – progressive 304f
– Sichelzellanämie 844
RET-Mutation 592
RET-Proto-Onkogen 274f
Retrobulbärbestrahlung 159, 180
Retrokardialraum, verengter 1078
Retroperitoneal fibrosis s. Retroperitonealfibrose
Retroperitonealfibrose 656, 1541, 1691
Retrosternalraum, eingeengter 1055, 1078, 1144
Revaskularisation
– koronare, präoperative 1277
– transmyokardiale 1120
Reveresterung, enterozytäre, gestörte 571
Reverse-Transkriptase-Inhibitoren 1892f
– nichtnukleosidische 1893
Reversibles ischämisches neurologisches Defizit 47, 1917
Reye-Syndrom 724f, 1834f, 1860
– Leberversagen, akutes 773
Reynold-Pentade 803
Rezeptoren
– adrenerge, Klassifikation 211
– dopaminerge 1086
– elektrolyt-sensitive, renal-tubuläre 376
α-Rezeptoren 211, 1086, 2167
– vaskuläre 1084
β-Rezeptoren, myokardiale 1084
β1-Rezeptoren
– Down-Regulation 1073, 1086, 2167
– myokardiale 1073
β3-Rezeptoren 211, 1086, 2167
μ-Rezeptoren
– Naltrexon-Wirkung 2087
– Opiatwirkung 2083
μ-Rezeptoren-Antagonist, kompetetiver 2088
α-Rezeptoren-Blocker 2161
– postsynaptische 1451
– Regulationsstörung, orthostatische 212
α_1-Rezeptoren-Blocker 214, 320, 1382, 1384
– Einfluß auf die Risikofaktoren des metabolischen Syndroms 320
α_{1a}-Rezeptoren-Blocker 1384
α_2-Rezeptoren-Blocker bei Diarrhoe 447
α_1/α_2-Rezeptoren-Blocker 214
β-Rezeptoren-Blocker s. Betablocker
α1-Rezeptoren-Stimulation 211, 2167f
β1-Rezeptoren-Stimulation 212, 2167f
β2-Rezeptoren-Subsensitivität 1486
Rezeptorszintigraphie, kardiale 1059
Rezidivblutung, gastrointestinale 445
Rezidivtachykardie nach Katheterablation 1247
Rezidivthrombose, Antikoagulationsdauer 119
Rezidivulkus 551f
Rezidivulkusblutung 552
Rezirkulationskreis, venöser, kompensierter 122
RF s. Rheumafaktor
Rhabdomyolyse 115, 1390
– Ecstasy-bedingte 2093
– hypokaliämiebedingte 391
– Hypokalzämie 403
– bei Hypophosphatämie 413
Rhabdomyom, kardiales 1253, 1366
Rhabdomyosarkom, kardiales 1254
Rhagaden 1974
Rheumafaktor 1617, 1622f, 1626
– hochtitriger 1630
– Sjögren-Syndrom 1643
Rheumaknoten 1622, 1625
– pulmonale 1627
Rheumatic heart disease s. Karditis, rheumatische
Rheumatische Erkrankung 1611ff
– – ANCA 1323
– – Antikörperbestimmung 1617
– – ätiologische Zuordnung 1612
– – Behandlungsergebnis 1620
– – Behandlungskonzept 1620
– – Behandlungsplan, phasenorientierter 1620
– – chronische, Anämie 834
– – Entzündungsbehandlung 1620
– – Ernährung 2008
– – Expression, klinische 1612f
– – funktionelle Veränderungen 1613
– – Instruktion des Patienten 1620
– – Komplexfunktion, eingeschränkte 1613
– – Kräftigung 1620
– – Krankheitsauswirkungen 1613f
– – Krankheitsmodell 1613
– – Laboruntersuchungen 1617
– – Leitsymptom 1613
– – Lungenbeteiligung 1510
– – Manifestationsalter 1612
– – Mobilisierung 1620
– – physikalisch-medizinische Maßnahmen 1620
– – Problemdefinition 1620

– – Rehabilitation 1619f
– – – funktionelle 1620
– – Röntgenuntersuchung 1617f
– – Schmerzanamnese 1614
– – Therapie 1611, 1619f
– – Verlaufskontrolle 1617
Rheumatisches Fieber 1124f, 1188f, 1866f
– – Herzklappenfehler 1123
– – Nierenbeteiligung 1392
– – Prophylaxe 1188f
– – Rezidiv-Prophylaxe 1189
– – Sekundärprophylaxe 1754
– – Symptome 1189
– – Therapie 1188f
Rheumatoid arthritis s. Arthritis, rheumatoide
Rhinitis
– allergische 1646, 2055
– – Abgas-Allergen-Kombinationswirkung 2056
– – Churg-Strauss-Syndrom 1650
– Influenza 1833
– Kokaingebrauch 2091
– Masern 1865
– Pyrethroidvergiftung 2133
Rhinokonjunktivitis 1473
Rhinophym 737
Rhinoviren 1830f
r-Hirudin 117
Rhizarthrose 1668, 1673f
Rhizopus
– arrhizus 506
– oryzae 1792
Rhodanid 2107
Rhodococcus equi 1907
Rhombenzephalitis, Listeriose 1820
Rhythmus, zirkadianer
– – Gelenkbeschwerden 1624
– – Kortisolproduktion 198
– – rheumatische Beschwerden 1629
– – Schmerzen bei Spondylitis ankylosans 1657
Ribavirin 1313, 1769
– Hantavirusinfektion 1842
– Koreafieber 1842
– Lassafieber 1839, 1841
Ribavirin-Aerosol 1769, 1834f
Riboflavin s. Vitamin B_2
Ribosomen 1025
Richtkonzentration, technische 2063
Rickettsia
– akari 1825
– australis 1825
– conorii 1825
– mooseri 1825
– prowazekii 1825
– rickettsii 1825, 1869
– sibirica 1825
– tsutsugamushi 1825
Rickettsien 1825
– Übertragung 1825
Rickettsienpocken 1825
Rickettsiose 1825ff, 1863
– Differentialdiagnose 1842
– Serologie 1746
– Therapie 1826f
Riedel-Thyreoiditis 184
Rielander-Zeichen 99
Riesenhämangiom 82
Riesenstabkernige 847
Riesenwuchs 146f
– disproportioniert-elephantiastischer 82
– hypophysärer 148
– proportionierter 82
Riesenzellarteriitis 67ff, 613, 1317, 1644, 1647f, 1926f
– ANCA-Nachweis 1321
– Differentialdiagnose 52
– Glomerulonephritis 1317
– Kopfschmerzen 1933
Riesenzellastrozytom, subependymales, verkalkendes 1366
Riesenzellen 1319
Riesenzellkarzinom, Pankreas 637
Rifabutin 492f, 1535, 1765f, 1907
Rifabutin-Clarithromycin-Interaktion 1761
Rifampicin 492f, 671, 1550, 1751, 1761, 1764f, 1906
– Arzneimittelinteraktion 1761, 1765, 1798f
– Bioverfügbarkeit 1761
– Dosierung 1765
– Gelenkprothese, infizierte 1806
– Infektion, Implantat-assoziierte 1797
– Liquorshuntinfektion 1803
– Meningokokkeninfektionsprophylaxe bei Kontaktpersonen 1811, 1847
– Meningokokkenresistenz 1847
– Nephritis, interstitielle, akute 1349
– Pneumonie, ambulant erworbene 1527
– Resistenzentwicklung 1761
– unerwünschte Wirkung 1551, 1761, 1765
Rifampicin-Chinolon-Kombination 1761
Rifampicin-Doxycyclin-Kombination 1761, 1820f
Rifampicin-Itraconazol-Interaktion 1772f
Rifampicin-Methadon-Interaktion 2087
Rigor 766
Rimantadin 1834f
RIND (reversibles ischämisches neurologisches Defizit) 47, 1917
Rinderbandwurmbefall 509
Rinderperikardklappe 1178
Ring, ösophagealer 516f
Ringchromosom 824
Ringelröteln 1866f
Ringpankreas 623
Ringsideroblasten 819, 859ff, 863
Ringstruktur, zerebrale 1903
Riolan-Anastomose 41
Rippen-Beckenkamm-Abstand 355
Rippenfellentzündung s. Pleuritis
Rippenunterrandusur 1151
Risiko 2030
– Definition 2066
– relatives 2066
– zuschreibbares 2066
Risikofaktoren, kardiovaskuläre 1269f
– – bilogische, nicht modifizierbare 1269
– – biochemische, modifizierbare 1269
– – physiologische, modifizierbare 1269
– – psychosoziale 1269
– – Wirkung körperlichen Trainings 1270
Risikokalkulation, Umwelttoxikologie 2030
Risikokommunikation 2068f
Risikoverhalten, Ernährung 1985
Ristocetin 956
Ristocetin-Kofaktor 966
Ritonavir 1892f
Riva-Rocci-Blutdruckbestimmung 2169
RMP s. Rifampicin
RNVG (Radionuklidventrikulographie) 1059, 1061
Robertsonsche Translokation 226
Rochalimea
– henselae 1899
– quintana 1899
Rocky mountain spotted fever s. Rickettsiose
Rohkost 1963
Röhrenknochen, lange, Osteomalazienachweis 363
Röhrenknochendeformierung 363, 366
Romana's Zeichen 1879
Romano-Ward-Syndrom 1240
Römerkrankheit 845
Rom-Kriterien 443
Röntgenabsorptiometrie 357
Röntgenaufnahme
– Fuß 1617f, 1625, 1659
– Hand 1617, 1625, 1659
– Kniegelenk 1710
– Schulter 1708f
Röntgendiagnostik, Strahlenexposition 2040
Röntgenkontrastmittel (s. auch Kontrastmittel) 456f
– intravenöses 985
– – Myelom-Patient 926f
Röntgenstrahlen 2039
– Äquivalentdosis 2040
Röntgen-Thorax s. Thorax-Röntgenaufnahme
Röntgen-Videographie, Hypopharynx 516
Rosenkranz, rachitischer 363
Roseola infantum 1858, 1862
Roseolen 1818f
– AIDS 1899
– HIV-Infektion, akute 1895
– Lues II 1883
Rosettenbildung 1871
Roßkastanienextrakt 128
Rostellum 509
Rotablationsatherektomie 1121
– koronare 1053
Rotablationskatheter 1121
Rota-Stenting 1121
Rotationsbett 2153
Rotationskatheter nach Vallbracht 29
Rotatorenmanschette
– Funktionsprüfung, isometrische 1708
– Impingement 1699
Rotatorenmanschettendestruktion 1627
Rotatorenmanschettenläsion 1702, 1708f
Rotatorenmanschettenruptur 1707ff
Rotatorenmanschettenverkalkung, apatitbedingte 1685
Rotavireninfektion, intestinale 511
Röteln 1732, 1865f
– Blutbild 1866
– Exanthem 1866
– Impfung 1732f, 1866
– Schwangerschaft 1866
– Übertragungsmodus 1732
Rötelnembryopathie 1865
– Prophylaxe 1732f
Rötelnimpfstoff 1866
Röteln-Syndrom, Pulmonalstenose 1146
Rötelnvirus 1865
Rotor-Syndrom 664, 666f
Routinedaten 2068
Roux-en-Y-Ösophagojejunostomie 557
Roux-Y-Gastrojejunostomie 536
Roxatidin 549
Roxithromycin 1501, 1760
– Borrelien-Myokarditis 1194
– Pneumonie, ambulant erworbene 1527
RPF (renaler Plasmafluß) 1291, 1303
RPGN s. Glomerulonephritis, rasch progrediente
RQ (respiratorischer Quotient) 1964
RSV-Bronchiolitis, Ribavarin-Aerosol 1769
RS-Viren 1740, 1789, 1830f
RS-Viren-Infektion nach Knochenmarktransplantation 1789
rt-PA s. Gewebe-Plasminogenaktivator, rekombinanter
Rubeosis faciei 1332
Rubinstein-Taybi-Syndrom 1368f
Rückatmung in einen Plastikbeutel 423
Rückenerkrankung
– Befunderhebung 1619
– rheumatische 1611, 1618f
Rückenmarkkompression
– maligne Erkrankung 986
– metastasenbedingte 1024
– operatives Vorgehen 987
– Soforttherapie 986f
– Strahlentherapie 987
– zervikale 1625
Rückenmarkläsion, Dysfunktion, erektile 242
Rückenmuskulatur, autochthone, Verspannung 1694f
Rückenschmerzen 1613, 1688ff
– im Alter 1688, 1698f
– Arbeitsanamnese 1698
– Arbeitsunfähigkeit 1693
– Auslösung 1619
– Behandlungsmethoden 1689
– Behandlungsziel 1689, 1692
– Belastbarkeit, Austestung 1698
– Chronifizierung 1695
– chronische 1688, 1693
– – EMG-Biofeedback 1955
– Computertomographie 1690f
– Diagnostik 1689ff
– Entstehung 1694
– entzündliche Erkrankung 1691
– Erwerbstätige 1693
– generalisierte 1694f
– Intervention, ergonomische 1698
– Jugendliche 1688, 1691
– Klassifikation 1689
– Knochenszintigraphie 1691
– Kofaktoren 1688, 1694
– lokalisierte 1718f
– Magnetresonanztomographie 1690f
– morgendliche 1691
– Nadelelektromyographie 1690f
– Neoplasie 1691
– Osteoporose 350
– Patientengruppe, angeleitete 1697
– posttraumatische 1691
– Potentiale, sensorische evozierte 1691
– psychosoziale Faktoren 1694f
– Reaktion, problemverstärkende 1695
– Sekundärprävention 1691
– Spondylitis 1718f
– tiefsitzende 1874f
– Warnzeichen 1618f
Rückstrom, venöser 90
Rückwärtsversagen
– kardiales 1076f
– linksventrikuläres 1076, 1084
– – infarktbedingtes 1113
Ruhe-Dehnungs-Kurve 1071
Ruhedyspnoe 1077
Ruheenergieumsatz 335
Ruheinsuffizienz, kardiale 1070
Ruhemembranpotential, Herzmuskelzelle 1226
Ruheschmerzen 34, 38
– Arthrose, aktivierte 1670
– Gelenkerkrankung 1614
– vertebrale 1691, 1718f
Ruheszintigramm, myokardiales 1059f
Ruhetachykardie
– Neuropathie, diabetische 306
– Pericarditis constrictiva 1200
– Virusmyokarditis 1192
Ruhr 496
Ruhrrheumatismus 496f
Rumpfstabilisierung 1700
Rundherd, pulmonaler
– – Computertomographie 1470
– – Wegener-Granulomatose 1649
Rundrückenbildung 1497
Rüttelschmerz 1619, 1718f
RV (Residualvolumen) 1468f, 1491
Rye-Klassifikation, Hodgkin-Lymphom 934
R-Zacken-Torsionsbewegung 1240

S

SAA (schwere aplastische Anämie) 851, 853
SAB s. Subarachnoidalblutung
Sabin-Poliomyelitisimpfstoff 1732
SA-Block 1228f
– Kalziumantagonistenvergiftung 2124
Saccharomyces boulardii 502
Saccharose 299
– Einfluß auf die Plasmatriglyzeridkonzentration 1990
Safer sex 1891
Sakralblock 1698f
Sakroiliitis s. Iliosakralgelenkarthritis
Sakrum
– Längsfraktur 1710
– – Schmerzsyndrom, lokales 1706
Salbutamol 1483, 1487
Salizylate 2012
– Magenschleimhautschädigung, direkte 543
– Polyarthritis, rheumatische 1189
Salizylatvergiftung
– Detoxikation, extrakorporale 2107
– Diurese, forcierte 2106f
Salk-Poliomyelitisimpfstoff 1732
Salmeterol 1483ff
Salmonella
– enteritidis 494
– paratyphi 493, 1818
– typhi 493, 1818
– typhimurium 494

– – Rehabilitation 1619f
– – – funktionelle 1620
– – Röntgenuntersuchung 1617f
– – Schmerzanamnese 1614
– – Therapie 1611, 1619f
– – Verlaufskontrolle 1617
Rheumatisches Fieber 1124f, 1188f, 1866f
– – Herzklappenfehler 1123
– – Nierenbeteiligung 1392
– – Prophylaxe 1188f
– – Rezidiv-Prophylaxe 1189
– – Sekundärprophylaxe 1754
– – Symptome 1189
– – Therapie 1188f
Rheumatoid arthritis s. Arthritis, rheumatoide
Rhinitis
– allergische 1646, 2055
– – Abgas-Allergen-Kombinationswirkung 2056
– – Churg-Strauss-Syndrom 1650
– Influenza 1833
– Kokaingebrauch 2091
– Masern 1865
– Pyrethroidvergiftung 2133
Rhinokonjunktivitis 1473
Rhinophym 737
Rhinoviren 1830f
r-Hirudin 117
Rhizarthrose 1668, 1673f
Rhizopus
– arrhizus 506
– oryzae 1792
Rhodanid 2107
Rhodococcus equi 1907
Rhombenzephalitis, Listeriose 1820
Rhythmus, zirkadianer
– – Gelenkbeschwerden 1624
– – Kortisolproduktion 198
– – rheumatische Beschwerden 1629
– – Schmerzen bei Spondylitis ankylosans 1657
Ribavirin 1313, 1769
– Hantavirusinfektion 1842
– Koreafieber 1842
– Lassafieber 1839, 1841
Ribavirin-Aerosol 1769, 1834f
Riboflavin s. Vitamin B_2
Ribosomen 1025
Richtkonzentration, technische 2063
Rickettsia
– akari 1825
– australis 1825
– conorii 1825
– mooseri 1825
– prowazekii 1825
– rickettsii 1825, 1869
– sibirica 1825
– tsutsugamushi 1825
Rickettsien 1825
– Übertragung 1825
Rickettsienpocken 1825
Rickettsiose 1825ff, 1863
– Differentialdiagnose 1842
– Serologie 1746
– Therapie 1826f
Riedel-Thyreoiditis 184
Rielander-Zeichen 99
Riesenhämangiom 82
Riesenstabkernige 847
Riesenwuchs 146f
– disproportioniert-elephantiastischer 82
– hypophysärer 148
– proportionierter 82
Riesenzellarteriitis 67ff, 613, 1317, 1644, 1647f, 1926f
– ANCA-Nachweis 1321
– Differentialdiagnose 52
– Glomerulonephritis 1317
– Kopfschmerzen 1933
Riesenzellastrozytom, subependymales, verkalkendes 1366
Riesenzellen 1319
Riesenzellkarzinom, Pankreas 637
Rifabutin 492f, 1535, 1765f, 1907
Rifabutin-Clarithromycin-Interaktion 1761
Rifampicin 492f, 671, 1550, 1751, 1761, 1764f, 1906
– Arzneimittelinteraktion 1761, 1765, 1798f
– Bioverfügbarkeit 1761
– Dosierung 1765
– Gelenkprothese, infizierte 1806
– Infektion, Implantat-assoziierte 1797
– Liquorshuntinfektion 1803
– Meningokokkeninfektionsprophylaxe bei Kontaktpersonen 1811, 1847
– Meningokokkenresistenz 1847
– Nephritis, interstitielle, akute 1349
– Pneumonie, ambulant erworbene 1527
– Resistenzentwicklung 1761
– unerwünschte Wirkung 1551, 1761, 1765
Rifampicin-Chinolon-Kombination 1761
Rifampicin-Doxycyclin-Kombination 1761, 1820f
Rifampicin-Itraconazol-Interaktion 1772f
Rifampicin-Methadon-Interaktion 2087
Rigor 766
Rimantadin 1834f
RIND (reversibles ischämisches neurologisches Defizit) 47, 1917
Rinderbandwurmbefall 509
Rinderperikardklappe 1178
Ring, ösophagealer 516f
Ringchromosom 824
Ringelröteln 1866f
Ringpankreas 623
Ringsideroblasten 819, 859ff, 863
Ringstruktur, zerebrale 1903
Riolan-Anastomose 41
Rippen-Beckenkamm-Abstand 355
Rippenfellentzündung s. Pleuritis
Rippenunterrandusur 1151
Risiko 2030
– Definition 2066
– relatives 2066
– zuschreibbares 2066
Risikofaktoren, kardiovaskuläre 1269f
– – bilogische, nicht modifizierbare 1269
– – biochemische, modifizierbare 1269
– – physiologische, modifizierbare 1269
– – psychosoziale 1269
– – Wirkung körperlichen Trainings 1270
Risikokalkulation, Umwelttoxikologie 2030
Risikokommunikation 2068f
Risikoverhalten, Ernährung 1985
Ristocetin 956
Ristocetin-Kofaktor 966
Ritonavir 1892f
Riva-Rocci-Blutdruckbestimmung 2169
RMP s. Rifampicin
RNVG (Radionuklidventrikulographie) 1059, 1061
Robertsonsche Translokation 226
Rochalimea
– henselae 1899
– quintana 1899
Rocky mountain spotted fever s. Rickettsiose
Rohkost 1963
Röhrenknochen, lange, Osteomalazienachweis 363
Röhrenknochendeformierung 363, 366
Romana's Zeichen 1879
Romano-Ward-Syndrom 1240
Römerkrankheit 845
Rom-Kriterien 443
Röntgenabsorptiometrie 357
Röntgenaufnahme
– Fuß 1617f, 1625, 1659
– Hand 1617, 1625, 1659
– Kniegelenk 1710
– Schulter 1708f
Röntgendiagnostik, Strahlenexposition 2040
Röntgenkontrastmittel (s. auch Kontrastmittel) 456f
– intravenöses 985
– – Myelom-Patient 926f
Röntgenstrahlen 2039
– Äquivalentdosis 2040
Röntgen-Thorax s. Thorax-Röntgenaufnahme
Röntgen-Videographie, Hypopharynx 516
Rosenkranz, rachitischer 363
Roseola infantum 1858, 1862
Roseolen 1818f
– AIDS 1899
– HIV-Infektion, akute 1895
– Lues II 1883
Rosettenbildung 1871
Roßkastanienextrakt 128
Rostellum 509
Rotablationsatherektomie 1121
– koronare 1053
Rotablationskatheter 1121
Rota-Stenting 1121
Rotationsbett 2153
Rotationskatheter nach Vallbracht 29
Rotatorenmanschette
– Funktionsprüfung, isometrische 1708
– Impingement 1699
Rotatorenmanschettendestruktion 1627
Rotatorenmanschettenläsion 1702, 1708f
Rotatorenmanschettenruptur 1707ff
Rotatorenmanschettenverkalkung, apatitbedingte 1685
Rotavireninfektion, intestinale 511
Röteln 1732, 1865f
– Blutbild 1866
– Exanthem 1866
– Impfung 1732f, 1866
– Schwangerschaft 1866
– Übertragungsmodus 1732
Rötelnembryopathie 1865
– Prophylaxe 1732f
Rötelnimpfstoff 1866
Röteln-Syndrom, Pulmonalstenose 1146
Rötelnvirus 1865
Rotor-Syndrom 664, 666f
Routinedaten 2068
Roux-en-Y-Ösophagojejunostomie 557
Roux-Y-Gastrojejunostomie 536
Roxatidin 549
Roxithromycin 1501, 1760
– Borrelien-Myokarditis 1194
– Pneumonie, ambulant erworbene 1527
RPF (renaler Plasmafluß) 1291, 1303
RPGN s. Glomerulonephritis, rasch progrediente
RQ (respiratorischer Quotient) 1964
RSV-Bronchiolitis, Ribavarin-Aerosol 1769
RS-Viren 1740, 1789, 1830f
RS-Viren-Infektion nach Knochenmarktransplantation 1789
rt-PA s. Gewebe-Plasminogenaktivator, rekombinanter
Rubeosis faciei 1332
Rubinstein-Taybi-Syndrom 1368f
Rückatmung in einen Plastikbeutel 423
Rückenerkrankung
– Befunderhebung 1619
– rheumatische 1611, 1618f
Rückenmarkkompression
– maligne Erkrankung 986
– metastasenbedingte 1024
– operatives Vorgehen 987
– Soforttherapie 986f
– Strahlentherapie 987
– zervikale 1625
Rückenmarkläsion, Dysfunktion, erektile 242
Rückenmuskulatur, autochthone, Verspannung 1694f
Rückenschmerzen 1613, 1688ff
– im Alter 1688, 1698f
– Arbeitsanamnese 1698
– Arbeitsunfähigkeit 1693
– Auslösung 1619
– Behandlungsmethoden 1689
– Behandlungsziel 1689, 1692
– Belastbarkeit, Austestung 1698
– Chronifizierung 1695
– chronische 1688, 1693
– – EMG-Biofeedback 1955
– Computertomographie 1690f
– Diagnostik 1689ff
– Entstehung 1694
– entzündliche Erkrankung 1691
– Erwerbstätige 1693
– generalisierte 1694f
– Intervention, ergonomische 1698
– Jugendliche 1688, 1691
– Klassifikation 1689
– Knochenszintigraphie 1691
– Kofaktoren 1688, 1694
– lokalisierte 1718f
– Magnetresonanztomographie 1690f
– morgendliche 1691
– Nadelelektromyographie 1690f
– Neoplasie 1691
– Osteoporose 350
– Patientengruppe, angeleitete 1697
– posttraumatische 1691
– Potentiale, sensorische evozierte 1691
– psychosoziale Faktoren 1694f
– Reaktion, problemverstärkende 1695
– Sekundärprävention 1691
– Spondylitis 1718f
– tiefsitzende 1874f
– Warnzeichen 1618f
Rückstrom, venöser 90
Rückwärtsversagen
– kardiales 1076f
– linksventrikuläres 1076, 1084
– – infarktbedingtes 1113
Ruhe-Dehnungs-Kurve 1071
Ruhedyspnoe 1077
Ruheenergieumsatz 335
Ruheinsuffizienz, kardiale 1070
Ruhemembranpotential, Herzmuskelzelle 1226
Ruheschmerzen 34, 38
– Arthrose, aktivierte 1670
– Gelenkerkrankung 1614
– vertebrale 1691, 1718f
Ruheszintigramm, myokardiales 1059f
Ruhetachykardie
– Neuropathie, diabetische 306
– Pericarditis constrictiva 1200
– Virusmyokarditis 1192
Ruhr 496
Ruhrrheumatismus 496f
Rumpfstabilisierung 1700
Rundherd, pulmonaler
– – Computertomographie 1470
– – Wegener-Granulomatose 1649
Rundrückenbildung 1497
Rüttelschmerz 1619, 1718f
RV (Residualvolumen) 1468f, 1491
Rye-Klassifikation, Hodgkin-Lymphom 934
R-Zacken-Torsionsbewegung 1240

S

SAA (schwere aplastische Anämie) 851, 853
SAB s. Subarachnoidalblutung
Sabin-Poliomyelitisimpfstoff 1732
SA-Block 1228f
– Kalziumantagonistenvergiftung 2124
Saccharomyces boulardii 502
Saccharose 299
– Einfluß auf die Plasmatriglyzeridkonzentration 1990
Safer sex 1891
Sakralblock 1698f
Sakroiliitis s. Iliosakralgelenkarthritis
Sakrum
– Längsfraktur 1710
– – Schmerzsyndrom, lokales 1706
Salbutamol 1483, 1487
Salizylate 2012
– Magenschleimhautschädigung, direkte 543
– Polyarthritis, rheumatische 1189
Salizylatvergiftung
– Detoxikation, extrakorporale 2107
– Diurese, forcierte 2106f
Salk-Poliomyelitisimpfstoff 1732
Salmeterol 1483ff
Salmonella
– enteritidis 494
– paratyphi 493, 1818
– typhi 493, 1818
– typhimurium 494

Salmonella-paratyphi-Infektion, Begleitreaktion der Leber 732
Salmonella-typhi-Dauerausscheider 1818f
Salmonella-typhi-Infektion, Begleitreaktion der Leber 732
Salmonellen 1493, 1495
– enteritische 493
Salmonellenausscheidung 495, 1818f
Salmonellenbakteriämie 1810
Salmonellenenteritis beim älteren Menschen 1778
Salmonellengastroenteritis 494f
– Infektionsquellen 494
– Komplikation 495
– Therapie 495
– tödliche 495
Salmonelleninfektion 494f, 732, 2011
– Antibiotikatherapie 1759
– Arthritis, reaktive 1663
– Disseminierung 495
– bei HIV-Infektion 512
– Myokardbeteiligung 1193
– Spondylodiszitis 1718f
– Vermeidung 495
Salmonellensepsis 495
– AIDS 1889
Salmonellose s. Salmonellengastroenteritis
Salpetersäurenebel-Exposition 2050
Salpingitis 1881
Saluretika 127
Salvage-Operation 1568
Salzaufnahme 374
Salzgeschmack der Haut 1497
Salzhaushalt 375
Salzhunger 204
Salzresorption, renale 377
Salzretention, renale 376
Salzverarmung, hitzebedingte 2033
Salzverlust 195
– renaler 382
Salzverlustkrise 206f
Salzverlustsyndrom, 21-Hydroxylase-Defekt 206
SAM (systolic anterior motion) 1214
Samenbläschen 1382
Samendepositionsstörung 218
Samenleiteraplasie 239
Samentransportstörung 218
Samenwegsinfektion 241
Samenwegsobstruktion 218, 222
– entzündungsbedingte 241
– iatrogene 241
Sammelrohr 1289f, 1293, 1295
– Diuretikawirkung 1294
– Transportprozesse 1292f
Sammelurin 1297
Samter-Syndrom 1478f
San-Antonio-Programm 1709
Sanarelli-Shwartzman-Phänomen, generalisiertes 2161
Sandmücken 727
– Leishmanienübertragung 1876
Saphena-magna-Phlebitis mit Thrombus 115
Saphenaresektion 106
SAPHO-Syndrom 1652, 1665ff
– Knochenbiopsie 1665
– Leitsymtpome 1652, 1665
– radiologische Zeichen 1652, 1666f
– Skelettszintigraphie 1666f
– systemische Manifestation 1652
Saponine 1962
Sappey-Venen 674
Sapsonin B 333
Saquinavir 1892
– Tagesdosis 1893
– unerwünschte Wirkung 1893
SAR-Basisgrenzwert 2042f
Sarcocystis hominis 507
Sarcoidosis s. Sarkoidose
Sarcoptes scabiei hominis 1886
Sarkoidose 1512f, 1618f
– akute 1512
– Arthritis, Gelenkbefallmsuter 1612
– BAL-Befund 1512
– Befall des Bewegungsapparates 1662
– Computertomographie 1512
– Differentialdiagnose 1512, 1643
– extrapulmonale 1512
– Häufigkeit 1505
– Hyperkalzämie 407
– Lungentransplantation 1604
– Pathophysiologie 1507
– pulmonale 1512, 1549
– Screening, organbezogenes 1512
– Thyreoiditis 184
Sarkom
– gastrales 558
– intestinales 589
– kardiales 1253f, 1259
– osteogenes 367, 1008f
– – Chemotherapie 1008, 1013
– – chondroblastisches 1012
– – Diagnostik 1009, 1012
– – Dissemination 1013
– – extraskeletales 1012
– – fibroblastisches 1012
– – juxtakortikales 1012
– – kardiales 1254
– – kleinzelliges 1012
– – kraniofaziales 1012
– – Lokalisation 1008, 1012
– – Metastasierung 1012
– – multizentrisches 1009
– – Nachsorge 1013
– – Operation 1012
– – – extremitätenerhaltende 1008, 1013
– – osteoblastisches 1012
– – parossales 1012
– – periostales 1012
– – Probebiopsie 1009
– – Röntgenmorphologie 1012
– – sekundäres 1009
– – Strahlentherapie 1013
– – Subtypen 1012
– – teleangiektatisches 1012
– – Therapie 1008
– – zentrales 1012
– perikardiales 1199
– renales 1376
Sarkomer-Erkrankung 1211
Sarkozystiasis 507
Saruplase 979f
Sattheitsfaktor 336
Sättigung, vorzeitige
Sättigungsgefühl, vorzeitiges 467f, 473, 533
– – nach Magenresektion 536
Sättigungsregulation 335
Sauerstoff
– im Blut gelöster 1464
– an Hämoglobin gebundener 1464
Sauerstoffabgabe ins Gewebe 413
Sauerstoffangebot 1097, 2157
Sauerstoffaufnahme 1471
Sauerstoffbedarf
– myokardialer 1097
– – Nitratwirkung 1114
– Zunahme, Herzfunktion 1071
Sauerstoffbindungskurve 1463f
Sauerstoffdiffusionsstörung 1462
Sauerstoffdissoziationskurve, Linksverschiebung, kältebedingte 2034f
Sauerstoffdruckdifferenz
– arterioalveoläre 1462f
– – Bestimmung 1463
– – erhöhte 2142, 2152
– arteriovenöse 1034
Sauerstoffextraktion, erhöhte 36, 1034
Sauerstoffgabe (s. auch Sauerstofftherapie) 2142, 2144f
– Asthmaanfallbehandlung 1487
– Clusterkopfschmerz 1933
– hochkonzentrierte, Alveolarschaden 1514
– Myokardinfarkt, akuter 1114
– Pneumonie 1526
– bei Pneumothorax 1596
– Schock 2159
Sauerstoffkonzentration, inspiratorische 2144f
Sauerstoff-Langzeittherapie
– Indikation 1492
– bei Mukoviszidose 1501
– bei primärer pulmonaler Hypertonie 1589
Sauerstoffmangel, Atemantrieb 422
Sauerstoffpartialdruck
– alveolärer 1462, 2038
– – bei Hypoxie 2038
– arterieller 1461f, 2038, 2141, 2144f, 2157
– – erniedrigter 1462, 2036f, 2142
– – – Höhenaufenthalt 2036
– – höhenabhängiger 2038
– – bei Hypoxie 2038
– Messung, transkutane 10
– Sauerstoff-Langzeittherapie 1492
– transkutan meßbarer, erniedrigter 123
Sauerstoffradikale 2008
– freie, Schock 2158
– bei Hyperglykämie 303
Sauerstoffsättigung 2038
– arterielle 2144f, 2157
– gemischtvenöse 1591
– Hypoxie 2038
– Pulmonalkreislauf 1064
– zentralvenöse 1084
Sauerstofftherapie (s. auch Sauerstoffgabe) 1463, 2144f
– hyperbare 308, 1856
– – bei Kohlenmonoxidvergiftung 2126
– niedrig dosierte, kontinuierliche 422
– Pneumonie, nosokomiale 1533
Sauerstofftoxizität 656, 2151
Sauerstofftransitstrecke, verlängerte 123
Sauerstofftransport 1464
– Phosphatfunktion 410, 412
– Überwachung 2171
Sauerstofftransportblockade, Kohlenmonoxid-bedingte 2125
Sauerstofftransportkapazität, herabgesetzte 2037
Sauerstoffverbrauch 1964f
– myokardialer 1062
– Schwangerschaft 1278
– Überwachung 2171
Sauerstoffversorgung
– Einflußfaktoren 2144f
– myokardiale 1097
– – Hypertonie, arterielle 1446
Sauerstoffversorgungsstörung, subendokardiale 1446
Sauerstoffverwertungsstörung, Blausäurevergiftung 2118
Säuglingsbotulismus 503
Säuglingskoxitis 1676
Saugwurmbefall 510
Säureanfall, gesteigerter 423f
Säureanhydrid, Exposition, berufsbedingte 1479
Säureäquivalente
– Anstieg, primärer 423
– Ausscheidung, renale 420
Säureaufnahme, orale 2135
Säureausscheidung, renale 1296
– – verminderte 412, 423f
Säure-Basen-Gleic ewicht, Kaliumhomöostase 387f
Säure-Basen-Haushalt 418ff
– Atemregulation 418
– Liquorraum 419
– Meßgrößen 418
– Pathophysiologie 419
– Physiologie 418, 420, 1295f
– Puffersysteme 418
– Störung
– – Elektrolytveränderung 419
– – metabolische 419f, 423ff
– – Niereninsuffizienz, chronische 1404
– – primäre, erwartete, Kompensation 421
– – respiratorische 419f
– Urindiagnostik 1297
Säure-Basen-Status
– Hyperkalzämie 409
– Hypokaliämie 391
Säureblocker
– bei Analgetikatherapie 1953
– bei Ösophagusinfektion 491
Säureclearance, ösophageale 519
Säuren
– fixe 1295
– freie, Ausscheidungsstörung 1404
– nichtflüchtige, endogene, vermehrte 423
– organische, vermehrte 424
Säurenvergiftung 2135f
Saure-Phosphatase-Reaktion, tartratresistente 906
Säuresekretionshemmer 548f
– Dünndarmüberbesiedlung, bakterielle 581
– Refluxkrankheit, gastroösophageale 522
– Streßulkusprophylaxe 552
– Ulkuskrankheit 548
Säuresektretionsanalyse 548
Säureserumtest 857
Säuresubstitution, intravenöse 429
Säureverätzung, ösophageale 522
SBAS s. Atmungsstörung, schlafbezogene
SBP s. Peritonitis, bakterielle, spontane
Scabies
– crustosa 1886f
– discreta 1886f
– norvegica 1886f
Scavenger-Rezeptoren 325
Schädelbasisosteomyelitis 1791f
Schädelbestrahlung, prophylaktische
– – bei kleinzelligem Bronchialkarzinom 1568
– – bei Non-Hodgkin-Lymphom 902f
Schädeldachaufsplitterung 368
Schädelgrube, hintere, Raumforderung 2164
Schädel-Hirn-Trauma 117
– Kopfschmerzen 1933
Schädelröntgenbefund, Hyperparathyreoidismus 271
Schadstoff
– anthropogener 2029
– Dosis-Wirkungs-Beziehung 2027, 2029
– natürlicher 2029
Schadstoffaufnahme, tägliche, annehmbare 2063
Schadstoffgrenzwert 2029ff, 2063f
Schadstoffrichtwert 2064
Schadstoffwirkung 2030
Schall 2035f
Schallausbreitung 2035
Schalldruck 2035
Schallenergie 2036
Schallereignisse, impulsartige 2035
Schallfrequenz 2035
Schallfrequenzübertragung 2036
Schallgeschwindigkeit 2035
Schallintensität 2035
Schallkopf 450, 1046, 1049
Schallkopf-Zielobjekt-Strecke 1046
Schallwellen 449
Schallwinkel 1046
Schaltstück 1292f
Schaltzellen 1293
Schambehaarung, fehlende 232
Schambeinastfraktur 1710
Schanker
– harter 1883
– weicher 1884
Scharlach 1813, 1866f
Schatzki-Ring 516, 520
Schaukelbett 2146
Schaumbildner 2136
– Antidot 2108
Schaumzellen 329
– Niemann-Pick-Krankheit 333
Schellong-Test 92
– nach Thulesius modifizierter 92
Schenkelblock 1231
– EKG-Befund 1231
– Herzschrittmacherimplantation 1232
– hyperkaliämiebedingter 395
– kompletter 1231
– Myokarditis, diphtherische 1194
Schenkelblock-Reentry-Tachykardie, Katheterablation 1247
Schenkelhals, Knochenmasseverlust, L-Thyroxin-bedingter 354f
Schenkelhalsfraktur
– eingekeilte 1710
– osteoporosebedingte 350f, 355
– – Prognose 361
– – Vorhersage 358f
– pertrochantäre 355

Schenkelhalsosteoporose 357
Scheuermann-Krankheit 1613, 1692
Schilddrüse
– Aspirationszytologie 159, 164f
– Feinnadelpunktion 164
– fetale 263
– Funktionsdiagnostik 161
– schwangerschaftsbedingte Veränderung 263
Schilddrüsenabszeß 182
Schilddrüsenadenom 1576
– autonomes, dekompensiertes 174
– toxisches, Kardiomyopathie 1210f
Schilddrüsenantikörper 701
Schilddrüsenaplasie 168
Schilddrüsenatrophie 183
Schilddrüsenautoantikörper 161
Schilddrüsenautonomie 166, 172
– funktionelle 159
– Jodexposition 178
– Nachweis 159, 174
– Operationsindikation 177
– Radiojodbehandlung 177
– Therapie, medikamentöse 176
Schilddrüsenektopie 168
Schilddrüsenentzündung s. Thyreoiditis
Schilddrüsenerkrankung
– Anämie 827
– Ausschlußdiagnostik 159, 161
– autoimmune 1786f
– Autoimmunsyndrom, polyglanduläres, Typ II 281
– Diagnostik 159ff
– Hodenfunktionsstörung 238
Schilddrüsenfehlanlage 168
Schilddrüsenfibrosierung 183
Schilddrüsenfunktionskontrolle, postoperative 176
Schilddrüsenfunktionsstörung
– Ausschlußdiagnostik 159
– Nachweis 161
– Ovarialinsuffizienz 247
– Stufendiagnostik 160
– subklinische 171
– Therapie 255
Schilddrüsengewebe
– Echogenität 163
– Zytologie 164
Schilddrüsenhormonbehandlung 166
Schilddrüsenhormonbestimmung
– Hyperthyreosenachweis 173
– Hypothyreosenachweis 170
– bei Mediastinaltumor 1576
– nach Radiojodtherapie 178
– Therapiekontrolle 175
– Thyreoiditis 181
Schilddrüsenhormone
– Autoantikörper 162
– Einfluß
– – auf die Bilirubinkonjugation 664
– – auf die Hämatopoese 835
– freie 161
– Thermoregulation 2032
Schilddrüsenhormonmangel, pränataler 169
Schilddrüsenhormonsubstitution 159, 166, 170
– postoperative 167
– probatorische 171
– Schwangerschaft 266f
– Therapiekontrolle 171
– nach Thyreoidektomie 188
Schilddrüsenkarzinom 185ff
– anaplastisches 186
– – Prognose 159
– – Therapie 188
– Chemotherapie 188
– Cowden-Syndrom 610
– differenziertes 185
– – Nachsorge 159
– – Tumormarker 161
– Feinnadelpunktion 187
– Laboruntersuchung 187
– Lokalisationsdiagnostik 164
– medulläres 185, 1329
– – Diagnostik 277
– – familiäres 186, 275
– – MEN-II-Syndrom 274, 276
– – Therapie 279
– – Tumormarker 162
– Metastasierung 186
– Nachsorge 189
– okkultes 185
– onkozytäres 186
– Operationsvorbereitung 188
– Prognose 186, 189
– Radiojodtherapie 188
– Rezidiv 189
– Spätsymptome 186
– Strahlenexposition 185
– Therapie 188
– undifferenziertes 186
– Zytologie 187
Schilddrüsenknoten
– autonomer 165
– Differentialdiagnose 165, 187
– Feinnadelpunktion 164
– solitärer 186
– szintigraphisch heißer 165
– szintigraphisch kalter 165, 187
Schilddrüsenkomplikation, kontrastmittelbedingte 22f
Schilddrüsenperoxidase, Antikörper 162, 173
Schilddrüsenregion
– Palpation 161
– Schmerz 181
Schilddrüsenrestvolumen 176
Schilddrüsensonographie 159, 163, 165
– Autoimmunthyreoiditis 183
– Hyperthyreose 174
– Hypothyreose 170
Schilddrüsenstoffwechselstörung, angeborene 168
Schilddrüsenstruktur
– echoarme 163
– echoreiche 163
Schilddrüsen-Suppressionsszintigraphie 163
Schilddrüsenszintigraphie 159, 162f, 165
– Autonomienachweis 174
– Indikation 163
– quantitative 162
– nach Thyreoidektomie 188
Schilddrüsentumor 159
Schilddrüsenüberfunktion s. Hyperthyreose
Schilddrüsenunterfunktion s. Hypothyreose
Schilddrüsenveränderung, morphologische 159
Schilddrüsenvergrößerung 159
– Beschwerden 165
– Downhill-Varizen 518f
– Thorax-Röntgenaufnahme 163
Schilddrüsenvolumen 163, 165
Schildzecken 1823
Schilling-Test 460, 574, 848f
Schimmelpilzinfektion
– bei Neutrozytopenie 1780f
– posttransplantäre 1790f
– Prophylaxe 1783
– – nach Knochenmarktransplantation 1791
– zerebrale, bei intravenösem Drogenkonsum 1795
Schimmelpilzmyzelien im Sputum 1781
Schimmelpilzpneumonie 1782
Schimmelpilzwachstum 2055
Schirmer-Test 1642f
Schistosoma
– haematobium 1877
– intercalatum 510, 1877
– japonicum 510, 1877
– mansoni 510, 1877
– mekongi 1877
Schistosomenentwicklungszyklus 729
Schistosomennachweis 729
Schistosomiasis 510, 728, 1877ff
– akute 728
– Blasenkarzinom 1379
– chronische 729
– Hypertension, portale 673
– intestinale 1878f
– Leberbefall, chronischer 1878f
– Leberfibrose 734
– Morbidität 491
– Mortalität 491
– Prophylaxe 1878f
– Symptome, gastrointestinale 510
– Therapie 1774f, 1878f
Schistozyten 828
Schizogonie 1870
Schizomanische Störung 2062
Schizonten 727
Schlaf
– Atmungsregulation 1461
– Lärmwirkung 2036f
Schlafanamnese 1579
Schlafapnoe, obstruktive 1578ff
– – kardiovaskuläre Erkrankung 1578
– – Prognose 1580f
– – Screening, ambulantes 1579
– – Therapie 1580
Schlafapnoe-Syndrom 337, 1471
– Akromegalie 148f
– Osteopetrose 370
– zentrales 148f
Schlafarchitekturstörung 216
Schlaffragmentierung 1578f
Schlafkrankheit 1878f
Schlaflabor 1471, 1579
– bei neuromuskulärer Erkrankung 1602f
Schlaflosigkeit
– Thalliumvergiftung 2136
– theophyllinbedingte 1486
Schlafmohn 2083
Schläfrigkeit 1465, 1578
Schlafstadien 1461
Schlafstörung
– Benzodiazepinabhängigkeit 2081
– Schmerzen 1953
Schlagadergeschwulst s. Aneurysma, arterielles
Schlaganfall 47, 1445, 1917ff
– blutungsbedingter 1923
– Computertomographie 1917
– Fibrinolyse, therapeutische 977
– ischämiebedingter 1918f
– leichter 1917
– – wiederholter 1926f
– bei Mitralklappenprolaps 1141
– Rezidivrisiko 1917, 1922f
– schwerer 1918
Schlagvolumen 1071, 2170
– herabgesetztes 1076
– Quantifizierung 1050, 2170
– Regulation 1073
Schlangengift 40
Schlankheitsmittel 341
Schleiersenkung 839
Schleifendiuretika 384f, 1080f, 1292f, 1997
– bei akuter Herzinsuffizienz 1085f
– bei Aszites 750
– Dosierung 1081
– bei Hyperkaliämie 396
– bei Hyperkalzämie 409
– Kaliumverlust 390
– Kombination
– – mit osmotischem Diuretikum 385
– – mit Thiazid 385, 397
– Magnesiumverlust 397
– therapeutische Wertigkeit 1081
– Wirkung 1294
– – auf den tubulo-glomerulären Feedback-Mechanismus 1292f
– – unerwünschte 1081
Schleimhautblutung
– Denguefieber 1840f
– Gerinnung, intravasale, disseminierte 2162
– Leptospirose 1822f
– Thrombozytopathie, kongenitale 955
– von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 966f
Schleimhautentzündung 1974
– gastrointestinale, nach Stammzelltransplantation 949
Schleimhauthypoxie, Ulkusentstehung 546
Schleimhaut-Leishmaniose 1877
Schleimhautleukoplakie 524
Schleimhautmelanom 1014
Schleimhautnekrose, formaldehydbedingte 2052
Schleimhautneurome, multiple 276
Schleimhautoberflächenrelief, Darstellung, röntgenologische 456
Schleimhautulzeration
– Eiweißverlust-Syndrom 583
– genitale 1662
– HIV-Infektion, akute 1895
– orale 1652, 1662
Schleudertrauma 1697
– Kopfschmerzen 1933
– Schwindel 1937
Schlingenbiopsie bei Magenlymphomverdacht 486
Schluckakt 466, 2154f
Schluckimpfung, gegen Poliomyelitis 1732
Schluckstörung
– anticholinerges Syndrom 2099
– Eisenmangel 832f
– Schilddrüsenvergrößerung 165
– Tetanus 1856f
– Tumorpatient 2009
Schluckzentrum 466
Schlundmuskulatur, Steuerung 466
Schlundmuskulaturlähmung 503
Schlüsselbeinauflagerung, periostale 1652
Schlußleisten, parazelluläre, tubuläre 1292
Schmalspektrum-Antibiotikum 1752
Schmerzanamnese 355
– Gelenkerkrankung 1614
Schmerzarten 440
Schmerzattacke, Fabry-Krise 333
Schmerzausstrahlung
– dermatombezogene 1689, 1697
– in die Extremitäten 1695, 1700
– nicht-dermatombezogene 1697
– segmentale 1696
– Vertebralsyndrom 1689
– viszerale 1691
– in die Wirbelsäule 1688, 1691
Schmerzbehandlungsprogramm, kontinuierliches 1949
Schmerzbestrahlung 1377
– multiples Myelom 930
Schmerzempfindlichkeit, erhöhte 1943
Schmerzempfindung 440
Schmerzen 439, 1949
– akute 439, 1949
– Antriebsminderung 1953
– chronische 439, 1949
– – Einflußfaktoren 442, 1953
– – Lebensqualität 1949, 1953
– – tumorbedingte 1949
– epigastrische
– – Dyspepsie, funktionelle 473
– – Endoskopieindikation 548
– – Magenanteilinkarzeration 518f
– – nahrungsabhängige 547
– – Pankreatitis, akute 626
– – Sonographie 548
– – ulkusbedingte 547
– HIV-Infektion, akute 1895
– interskapuläre 72, 76
– kardiale, Virusmyokarditis 1192
– kolikartige, Karzinom, kolorektales 603
– neuralgiforme
– – im Dermatom 1861
– – Therapie 1946f
– neurogene, chronische 1953
– Neuropathie, sensomotorische, diabetische 306
– neuropathische 1953
– Nomenklatur 1949
– orofaziale, persistierende 1935
– parietale 440
– periartikuläre 1702
– pleurale 1582
– postherpetische 1861
– postoperative, Wasserdiuresestörung 381
– präherpetische 1861
– pseudoradikuläre 1694f, 1706f
– radikuläre
– – Ausbreitung 1950f
– – Therapie 1953
– retrosternale 1197, 1264
– – Aortenaneurysma, thorakales 76
– – Aortendissektion 72
– – Mediastinitis, akute 1541
– – Ösophaguserkrankung 515

– – Ösophagusspasmus, diffuser 463
– – Perikarditis 1196f
– – Refluxkrankheit, gastroösophageale 520
– – Ursache 521
– Schilddrüsenregion 181
– Schlafstörung 1953
– Synkope 1242
– thorakale, Pneumonie 1522
– übertragene 440
– viszerale 440
– – Pankreatitis, akute 630
– zentrale 1950
– Zoster-assoziierte 1861
Schmerzentstehung 440
Schmerzfasern, viszerale 440
Schmerzfortleitung 440
Schmerzhemmsystem, Aktivierung, medikamentöse 1952
Schmerzhemmung 1951
– endogene 1949
Schmerzintensität 1949
Schmerzkontrollsystem, körpereigenes, Aktivierung 1954f
Schmerzmittel s. Analgetika
Schmerzperzeption, viszerale 475
Schmerzprovokationszeichen bei Venenerkrankung 99
Schmerzreiz, Überspielung 1698f
Schmerzrezeptoren 439f, 1949f
Schmerzrhythmik, zirkadiane 1657
Schmerzsignalübertragung, Hemmung 1952
Schmerzstoffe, chemische 1949
– – Bildungshemmung, medikamentöse 1951
Schmerzsyndrom
– lokales 1702, 1705ff
– – Therapie 1707
– myofasziales 1704
– der unteren Extremität 360
Schmerztherapie 1949
– additive 1953
– Pankreatitis 630, 634
– epidurale 1698f
– lokale 1954
– medikamentöse 1951, 1953
– – Ziel 1949
– operative 1954f
– Osteoporose 358f
– Pankreaskarzinom 638
– physikalische Verfahren 1954f
– psychotherapeutische 1955
– Spondylitis ankylosans 1657
– Stimulationsverfahren 1954f
– Vertebralsyndrom 1697
– WHO-Schema 638
Schmerzübertragung 440, 1949
Schmerzursache 1949
Schmerzverarbeitung, zentrale 440
Schmerzwahrnehmung 1949
– somatische, verminderte 1106
Schmerzwahrnehmungsstörung 1106f
Schmetterlingsexanthem 1322f, 1613, 1632ff
Schnarchen 1578f
Schnee s. Kokain
Schnellkraftleistung, Ernährungsergänzung 1981
Schnüffelsucht 722
Schober-Zeichen 1655
Schock 2156ff
– Abdomen, akutes 441
– Allgemeinmaßnahmen 2158
– anaphylaktischer 2157ff
– – Echinokokkuszystenruptur 728
– Beatmung, mechanische 2159
– Bluttransfusion 2159
– bei Darmwanddistension 586
– Dekompensationsphase 2158
– Gastrointestinaltraktschädigung 2157
– hämorrhagischer 836, 1840f
– – Denguefieber 1840f
– Hyperpyrexie, graue 2034
– hypovolämischer 2156ff
– – nach Arteriendesobliteration 54
– – Blutverlust, akuter 836
– – Lagerung 2158
– – Ösophagusvarizenblutung 740
– – Pankreatitis, akute 628
– – Phlegmasia coerulea dolens 115
– – Symptome 2158
– – Ursache 2157
– hypovolämisch-toxisch-septischer 586
– irreversibler 2157
– kardiogener 108f, 1244, 1581f, 2156ff
– – Azidosebehandlung 427
– – Herzinsuffizienz, akute 1083
– – Lagerung 2158
– – Letalität 1112
– – Myokardinfarkt 1083, 1112
– – Perikardtamponade 1196
– – Symptome 2158
– – Ursache 2157
– Kompensationsphase 2157
– Leberschädigung 2157
– Lungenschädigung 2157
– Malaria 1872
– medikamentös-therapierefraktärer 1088
– bei Metamizol-Applikation 1951
– Mikrozirkulationsstörung 10, 2158
– Nierenschädigung 2157
– Organschädigung 2157, 2160
– Prognose 2159
– Sauerstoffgabe 2159
– septischer 1807ff, 2159ff
– – Antibiotikatherapie 2160
– – ARDS 2157
– – Definition 1807, 2159
– – Fasziitis, nekrotisierende 1857
– – Flüssigkeitssubstitution 2161
– – Häufigkeit 1808
– – Hydrokortisonwirkung 2161
– – Kreislauffunktion 2160f
– – Laborwerte 1809
– – Letalität 1808, 2161
– – Mediatoren 2160
– – Noradrenalinwirkung 1086
– – Organmanifestation 2160
– – Pathophysiologie 1808, 2159
– – Prognose 2161
– – Symptome 1809, 2160
– – Thermoregulationsstörung 2160
– – Typhus 1818f
– – Zeckenbißfieber 1826
– – zerebrale Störung 2160
– Symptome 2158
– Therapie 2158, 2167
– Volumenzufuhr 2158
– Zentralnervensystem-Schädigung 2157
Schockindex 2158
Schocklagerung 2158
Schocklunge s. ARDS
Schockniere 1389
Schock-Syndrom
– Streptokokken-toxisches s. Streptokokken-Syndrom, toxisches
– toxisches 1812f, 1899
– – Begleitreaktion der Leber 732
– – Hautschuppung 1866f
Schockwellenlithotripsie, extrakorporale 797
Schoenlein-Henoch-Purpura 614, 1618f, 1651
– ANCA-Nachweis 1321
– Dünndarmbeteiligung 585
– Glomerulonephritis 1317, 1325
Schrittmacher s. Herzschrittmacher
Schrittmacher-Syndrom 1234
Schrumpfgallenblase 802
Schrumpfleber s. Leberzirrhose
Schrumpfniere 1403, 1455
Schulter
– Projektionsschmerz 1706, 1709
– Röntgenaufnahme 1708f
– Schmerzsyndrom, lokales 1706
– Ultraschalluntersuchung 1708f
– verkalkende 1708
Schulteramyotrophie, neuralgische 1708f
Schulter-Arm-Schmerzen 1705
Schulter-Arm-Schmerzsyndrom, lokales 1705
Schulterbeweglichkeit 1707ff
– Einschränkung, progrediente 1708f
Schultergelenk
– Apatitkristallablagerung 1685
– Arthritis, rheumatoide 1627
– Arthroskopie 1709
– Erguß 1627
– Periarthropathie 1685, 1702, 1707ff
Schultergelenkkapsel, Schrumpfung 1707ff
Schultergürtel-Kompressionssyndrom 1706
Schultergürtelschmerzen 1648
Schultergürtelsyndrom, Raynaud-Phänomen, sekundäres 87
Schulterhochstand 1708
Schultermobilisation, arthroskopische 1709
Schultermuskulaturparese 1918
Schulterschmerzen 1632
– beidseitige 1644f
– berufliches Risiko 1705
– Differentialdiagnose 1708f
Schultersteife 1620, 1708f
Schulteruntersuchung, Druckpunkte 1707
Schüttelfrost
– bei Amphotericin-B-Infusion 1771
– Endokarditis, infektiöse 1034
– Gichtanfall 1680f
– Influenza 1833
– Kalzium-Pyrophosphat-Arthritis, akute 1684
– Katayama-Fieber 1878
– Leptospirose 1822
– Malaria 1872
– Pyelonephritis 1344
– Vancomycin-bedingter 1763
Schutzimpfung s.Impfung
Schwanenhalsdeformität 1625
Schwangerenvorsorge 1442
Schwangerschaft 262ff, 293
– Addison-Krankheit, Therapie 205
– ADPKD-Genträgerin 1372f
– Antihypertensiva, kontraindizierte 1443
– Antikoagulation 120
– Arthritis, rheumatoide 1623, 1630
– Auskultationsbefund, kardiologischer 1279ff
– Bakteriurie, fetales Risiko 1345
– Beschwerden, bei Herzerkrankung 1278
– Blutdruck 1441f
– Brucellose 1821
– Diabetes mellitus 293
– Diphtherie-Tetanus-Impfung 1728f
– Diuretikatherapie 1444
– Duplexsonographie 450
– Echokardiographie 1279
– Eisenmenger-Reaktion, Operation, nichtkardiale 1276
– EKG-Befund 1279
– Endokrinologie 263
– Ernährung 1979
– Erythema, infectiosum 1866f
– Exanthem 1866
– Folsäuremangel 2015
– geplante, Vitamin-D_3-Therapie 406
– Gewichtszunahme 1979
– Hämodynamik 1278
– Harnwegsinfektion, bakterielle 1342f, 1345
– Hepatitis E 697
– Herpes-simplex-Typ-2-Infektion 1884
– Herzerkrankung 1278ff
– – Endokarditisprophylaxe 1279
– – Gefährdungsphasen 1280f
– – Vorsorgeuntersuchungen 1280
– Herzklappenprothese 1181
– HIV-Infektion 1894
– HIV-Screening 1894
– Hormonbestimmung 262, 264
– Hormonsubstitution 266
– Hormonwirkungen 264
– Hyperthyreose 175, 266f
– Hypertonie
– – arterielle 1441ff
– – – kindliches Risiko 1443
– – – NaCl-Zufuhr 1443
– – – Sedierung 1443
– – – Therapie 1443f, 1452
– – – vorbestehende 1442, 1444
– – pulmonale, primäre 1589
– Hypophysenvolumen 150
– Insulinbedarf 302
– Jodbedarf 266
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1217
– Kontraindikation, kardiologische, absolute 1283
– Langzeit-Heparinisierung 1280f
– Letalität, mütterliche, NYHA-Klassifikation 1279
– Listerien-Bakteriämie 1820f
– Lupus erythematodes, systemischer 1322f, 1617, 1636f
– Masern 1866
– Meningokokkenmeningitis-Prophylaxe bei Kontaktpersonen 1847
– Natriumretention 1441
– Nierenerkrankung 1441, 1443f
– – vorbestehende 1444
– Oberbauchschmerzen 1442
– Opiatabhängigkeit 2085
– Opiatentgiftung 2086
– Parvovirus-B12-Infektion 1866f
– Phlebothrombose 109, 120
– Physiologie 1441
– Pneumonietherapie 1526
– Prolaktinombehandlung 150, 152
– Purpura, thrombozytopenische, idiopathische 959
– Rauchen 2050, 2059
– Reflux, gastroösophagealer 520
– Röteln 1866
– Stoffwechselumstellung 1981
– Therapie, endokrine, Indikationsstellung 266
– Thorax-Röntgenbefund 1279
– Thromboseprophylaxe 1280
– Toxoplasmoseinfektion 1828f, 1866
– Typ-1-Diabetikerin 302f
– Varizellen 1861, 1866
– – Postexpositionsprophylaxe 1861
– Wasserretention 1441
– Zytomegalievirus-Infektion 1837
Schwangerschaftsabbruch 243, 1279
Schwangerschaftscholestase, idiopathische 668
Schwangerschaftsfettleber 722, 724, 773f
Schwangerschaftshypertonie, passagere 1441
Schwangerschaftsprotein, plazentares 263
Schwartz-Bartter-Syndrom s. ADH-Sekretion, inadäquate
Schwebstaub 2046f, 2053
– Wintersmog 2056
Schwedendiät 1997f
Schwefeldioxid 2045ff
– Atemwegsreaktion 2046f
– Emission, anthropogene 2045
– Grenzwerte 2031, 2065
– Kombination, mit Allergen 2050
– – mit Ozon 2050
– Smogentwicklung 2047
– Wintersmog 2056
Schwefeldioxidexposition
– arbeitsbedingte 2046
– Asthmatiker 2047
Schwefeldioxid-Immissionskonzentration 2047
Schwefeldioxidresorption 2046
Schwefelsäure
– ATP-aktivierte 716
– freie 2053
Schwefelverbindung, Kombinationseffekt mit Ozon 2050
Schwefelwasserstoff 2051
– Grenzwerte 2065
– MAK-Wert 2051, 2065
Schwefelzufuhr 1965
Schweigepflicht, ärztliche, bei Vergiftung 2104
Schweineaortenklappe 1178
Schweinebandwurm 509, 1879
Schweineinsulin 295
Schweinepest s. Brucellose
Schweiß
– Kaliumkonzentration 388
– Natriumkonzentration 380
– Salzkonzentration 2033
Schweißabgabe 2032f

– Dehydratation 2033
Schweißinhaltsstoffe, Osmolalitätsbestimmung 1499
Schweißneigung
– Methadon-bedingte 2087
– Myokardinfarkt, akuter 1108
– nächtliche 1077
– Phäochromozytom 212
Schweißproduktion, aufgehobene 59
Schweißtest 1495, 1498f
Schweißverdunstung, Energieverbrauch 2032
Schwellenpotential 1226
Schwellkörper-Autoinjektionstherapie 307
Schwellkörperinjektion bei erektiler Dysfunktion 243
Schwellkörperinjektionstest 242
Schwellkörperprothese 243
Schwellung 130
– periartikuläre 1616f
– posttraumatische 114
– sternokostoklavikuläre 1665
Schwerarbeit, hitzebelastete 2033
Schwerhörigkeit s. auch Innenohrschwerhörigkeit
– Alport-Syndrom 1359, 1362f
– kongenitale, Zytomegalievirus-Infektion 1837
– Vaskulitis, systemische 1618f
Schwerkettenerkrankung 1327
Schwermetalle, Flußwasser 2044
– Nutzpflanzen 2045
– Polyneuropathie 1946
– Verbreitung 2029
Schwermetallemission, industrielle 2029
Schwermetallexposition 2029
Schwermetallvergiftung, Antidot 2107, 2108
Schwimmbadwasser 2044
Schwindel
– Alkalose, respiratorische 423
– bei Aminoglykosidtherapie 1759
– Aortenklappenstenose 1132f
– attackenweiser 48f, 1938
– AV-Block II. Grades 1230
– Begleiterscheinungen, vegetative 1937
– Benzodiazepin-bedingter 2082
– bei drastischer Kalorienbegrenzung 340
– Herzschrittmacherpatient 1234
– Hyperkapnie 2143
– Karotissinus-Syndrom 1242
– lageabhängiger 91
– medikamentenbedingter 1939
– Mitralklappenprolaps 1141
– Pathophysiologie 1937
– phobischer 1940
– Raumforderung der hinteren Schädelgrube 2164
– Schenkelblock 1231
– Sick-Sinus-Syndrom 1229
– systematischer 1937
– Tachykardie, ventrikuläre 1239
– Takayasu-Arteriitis 1648f
– ungerichteter 49
– unsystematischer 1937
– vestibulärer 49
Schwirren
– Arterie 16
– Fossa jugularis 1126, 1133
– über der Herzspitze 1126
– links parasternales 1147
– parasternales 1126, 1133
– präkordiales 1035, 1113
– systolisch-diastolisches, links oben parasternal 1165
– systolisches, links parasternales 1158
Schwitzen s. Schweißneigung
SCID (severe combined immunodeficiency; schwerer kombinierter Immundefekt) 480, 482, 1785
SCLC (small cell lung cancer) s. Bronchialkarzinom, kleinzelliges
Scleroderma s. Systemische Sklerose
SCO-Syndrom 222, 238f
Scrotum bifidum 232ff
– – präpeniles 223
– – Reifenstein-Syndrom 232
Scrub typhus s. Rickettsiose
scu-PA (Single-chain-urokinase-Plasminogenaktivator) s. Prourokinase
Seborrhoe 1974
Secondary biliary cirrhosis s. Zirrhose, sekundär biliäre
Secondary hyperparathyroidism s. Hyperparathyreoidismus, sekundärer
Secondary lymphedema s. Lymphödem, sekundäres
Sectio caesarea bei HIV-Infektion 1894
Sedativa 1939
Sedierung
– alkoholbedingte 2077ff
– Benzodiazepin-bedingte 2081f
– Cannabis-bedingte 2089
– Clonidin-bedingte 2086
– Methadon-bedingte 2087
– Opiat-bedingte 2083
Seefisch 1989, 2008
Seewasser
– Organochlorverbindungen 2044
– Quecksilberbelastung 2044f
– Schwermetallbelastung 2044
Segelabriß 1124f
Segelkommissurfusion 1124f
Segelprolaps 1124f
SeHCAT-Retentionstest 574
Sehen, räumliches 1918
Sehnenansatz, Druckdolenz 1695
Sehnenansatzschmerzen s. Enthesiopathie
Sehnenansatzverkalkung, apatitbedingte 1685
Sehnenansatzverknöcherung 1699
Sehnenfadenabriß 1124f, 1139
Sehnenfädenretraktion 1136
Sehnenfadenruptur 1141
Sehnenfädenschrumpfung 1124f
Sehnenfädenverkalkung 1136
Sehnenknötchen 1624
Sehnenreiben 1624, 1637
Sehnenruptur, spontane 1412
Sehnenverkalkung 1684
– Phosphat-Diabetes 413
Sehnenxanthome 326
Sehstörung
– Antimalarika-bedingte 1629
– Basilarismigräne 1929
– bilaterale 1918
– digitalisglykosidbedingte 1080, 1082
– Eklampsie, drohende 1442
– Empty-Sella-Syndrom 153
– Enzephalopathie, hypertonische 1446
– hemianopische 1929
– Hypophysenvorderlappenadenom 147
– Ischämie, vertebrobasiläre 1918
– Karotisstenose 48
– Mikroangiopathie, thrombotische 12f
– Mikrozirkulationsstörung, rheologisch bedingte 10f
– Nephrosklerose, sekundär maligne 1339
– Orbitopathie, endokrine 179
– Prolaktinom 150
Seitenastvarizen 97, 99
Seitenstrangveränderung, Anämie, perniziöse 848
Sekalealkaloide 93
Sekret, hochvisköses 1495
Sekretansammlung, alveoläre 2142
Sekretaspiration, transtracheale 1530
Sekretdrainage, autogene 1500
Sekretin 548, 565, 668
Sekretin-Pankreozymin-Test 460, 633
Sekretintest 643, 645
Sekretion, intestinale 562, 571, 573
Sekretionsdefekt, thrombozytärer 955
Sekretionsprodukte, endokrine
– – fetale 265
– – plazentare 265
Sekretmobilisation 1532
– Mukoviszidose 1500
Sekretretention, bronchiale 1503
Sekundärbehaarungsausfall 154, 736
Sekundärprävention 1100, 1700
Sekundärthrombose 54, 56
Sekundenherztod 1241
Selbstbeatmung, intermittierende 2147
Selbsthilfegruppe, Sucht 2071, 2076f
Selbstverstümmelung 346
Selbstwertkonflikt 2074
Seldinger-Technik 22, 2170
– Ballonpumpeneinbringung, perkutane 1087
– Herzkatheteruntersuchung 1064
Selektionsbias 2028
Selektivitätsindex 1302
Selen 1962
Selenmangel 1976
Self control training 2076
Sellavergrößerung 147
Seminom 229, 1000ff
– Onkogenese 1002
– Therapie 1003f
Semiorchiektomie 230
Sengstaken-Blakemore-Sonde 741
Senior-Løken-Syndrom 1367
Senium 258
Senkungsabszeß 1718
– tuberkulöser 1547
Senning-Operation 1177
Sensibilisierbarkeit, familiär gesteigerte 1473
Sensibilisierung 1477
Sensibilisierungshäufigkeit, Westdeutschland-Ostdeutschland-Vergleich 2056
Sensibilisierungsmuster, individuelles 1477
Sensibilitätsprüfung 1695
Sensibilitätsstörung
– bilaterale 1918
– dermatombezogene 1696f
– distal betonte 1945
– halbseitige 1929
– Ischämie, vertebrobasiläre 1918
– Neuropathie, diabetische 306
– nicht-dermatombezogene 1695, 1697
– palmare 1710
– radikuläres Syndrom 1696
– strumpfförmige 1415
Sensitivität eines Tests 1739, 2067
Sensitivitätsstörung, viszerale 472
Seoulfieber 1839
Sepsis (s. auch Systemisches inflammatorisches Syndrom) 1807f, 2159ff
– bei akutem Leberversagen 773
– Antibiotikatherapie 1757, 2160
– Antibiotikawahl 1811
– bakterielle, Begleitreaktion der Leber 732
– Blutbildveränderung 2160
– Defibrillator, implantierter 1799
– Definition 1807, 2159
– Diagnose 1808
– Ernährung, künstliche 2022
– Gerinnungsstatus 2160
– gramnegative 1808, 1810f
– – Erregerspektrum 1810
– – Gerinnung, intravasale, disseminierte 2162
– – nosokomiale 1811
– grampositive 1812ff
– – Diagnostik 1814
– – Erreger 1812
– – nosokomiale 1812f
– Herzschrittmacher, permanenter 1799
– Hypophosphatämie 413
– intensivmedizinische Maßnahmen 1809
– Laborparameter 2160
– metabolische Veränderungen 2160
– Pneumonie, nosokomiale 1533
– Prothesenendokarditis 1798f
– bei Schock 2157
– schwere 1807
– Stadieneinteilung 1807
– Symptome 2160
– Therapie 1807, 1809, 1811, 1814f, 2160
Sepsis syndrome s. Sepsis
Septata, intestinalis 512
Septata intestinalis 507
Septic arthritis s. Arthritis, septische
Septikämie 2159
– Differentialdiagnose 1842
– katheterassoziierte 108f
Septumdefekt, atrioventrikulärer 1153, 1160, 1162
Septumhypertrophie, Ablation, transkoronare 1217
Sequenziermethode 1748
Sequenzszintigraphie, nephrologische 1303
Serienkompressionsstrumpf 127
Serin/Threonin-Kinase-Gen 609
SERMs (selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren) 359
Serologie, Prinzip 1747
Serositis 1633
– Lupus erythematodes, systemischer 1511, 1634
– Mischkollagenose 1642
Serotonerges System 2072f
Serotonin 744
Serotoninfreisetzung 641
Serotonin-5-HT4-Rezeptoragonisten 469
Serotonin-Metaboliten im 24h-Urin 1557
Serotonin-Reuptake-Hemmer s. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Serotoninverfügbarkeit, verminderte 2072f
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer 341, 1953
– Hypertonie, pulmonale, primäre 1588
Sertoli-Cell-Only-Syndrom 222, 238f
Sertoli-Zellen 219
Serum, Notfalldepots 2110
Serum-Amyloid A 1326, 1328f
Serumeisenhaushalt 763
Serumeisenstatus, pathologischer 763
Serumeiweißfraktionen, erniedrigte 582
Serumelektrophorese, M-Gradient 928
Serumenzymaktivität, Eiweißhaushalt 1967
Serumkrankheit 1317
Serumkrankheit-ähnliches Syndrom 691, 695
Serumosmolalität 374, 376ff, 381f
– Regulation 377
– Volumensubstitution 378f
Serumosmolalitätsstörung 381
Serumtransaminasen 676, 1640
– Autoimmunhepatitis 707
– Candidiasis, disseminierte, chronische 1782
– Cholestase 670
– Erhöhung, Cholesterinsynthesehemmer-bedingte 327
– Fettleber 723
– Fettleberhepatitis, alkoholische 713
– Gelbfieber 698
– HAV-Infektion 686
– Hepatitis, chronische 700
– Hepatitis B 690
– Hepatitis C 694
– – chronische 705
– Hepatitis E 697
– Leberfibrose 677
– Leberversagen, akutes 774
– Leberzellnekrosen, akute, medikamentös bedingte 716
– Leberzirrhose 737
– – floride 734
– Wilson-Krankheit 766
– Zeckenbißfieber 1826
– Zytomegalievirus-Infektion 1789
– Zytomegalievirus-Mononukleose 1838
Servelle-Martorell-Syndrom 81f
Severe combined immunodeficiency s. Immundefekt, kombinierter, schwerer
Sex-determinierender Faktor 226
Sexualanamnese 242
Sexually transmitted diseases s. Sexuell übertragbare Krankheit
Sexualsteroide, Einfluß auf den Fetus 266f
Sexuell übertragbare Krankheit 1881ff
– – – Erregerspektrum 1881
– – – bei intravenösem Drogenkonsum 1794
Sézary-Syndrom 899, 922f
– Knochenmarkbefund 818
Sézary-Zellen 922f

SGA (Subjective Global Assessment) 1405, 1418
Shared epitope 1623
SHBG s. Globulin, Sexualhormon-bindendes
Sheehan-Syndrom 154
Sherman-Perforansvene 95
Shigatoxin 496
Shigella
– boydii 496
– dysenteriae 496
– flexneri 496
– sonnei 496
Shigella-like toxin 497
Shigellen 496f
Shigelleninfektion (s. auch Dysenterie) 493
– Arthritis, reaktive 1663
– bei HIV-Infektion 512
Shigellosis s. Dysenterie
Shock s. Schock
Short segment Barrett 524
Shoshin, akuter 1973
sHPT s. Hyperparathyreoidismus, sekundärer
Shunt 78
– arteriovenöser, pulmonaler 1465, 2151
– neurochirurgischer 1802
– – Infektion s. Liquorshuntinfektion
– peritoneovenöser 751
– portokavaler 743, 771
– auf Ventrikelebene 1156f
– ventrikulo-atrialer 1802
– – infizierter 1307
– ventrikulo-peritonealer 1802
– – infizierter 1326
– zentraler 1169
Shuntnephritis 1307, 1326, 1803
Shuntstrom bei Transposition der großen Gefäße 1173
Shuntumkehr
– Ductus arteriosus, persistierender 1164
– Schwangerschaft 1282
– Ventrikelseptumdefekt 1156
– Vorhofseptumdefekt 1154
Shuntvolumen 2142
– Bestimmung bei Angiodysplasie 82
Shwachman-Diamond-Syndrom 625
Shy-Drager-Syndrom 10f
SIADH s. ADH-Sekretion, inadäquate
Sialomucin 539
Sialorrhoe 527
Sibutramin 341
Sicca-Syndrom 1618f, 1642
– Graft-versus-host-disease, chronische 951
Sichelzellanämie 844, 2037
– Gallensteinbildung 797
– Malariaresistenz 1871
– Stammzelltransplantation 947
Sichelzellen 828
Sichelzellenkrise 797
Sichelzell-Erkrankung 844ff
Sick-Building-Syndrom 2057
Sickle cell disease s. Sichelzell-Erkrankung
Sick-Sinus-Syndrom 1228f
Siderämie 347
Sideroachrestische Störung 860
Siderose 347
Sieben-Tage-Fieber s. Denguefieber
Siebkoeffizient 1424
Siegelringzell-Karzinom 555
Sievert 2040
sIgA s. Immunglobulin A, sekretorisches
Si -Zeichen 99
Sigmadivertikel 597
Sigmadivertikulitis 598
Sigma-Rektum-Pouch 1380
Signalmittelungs-EKG 1045
Signalübermittlung
– adrenerge, Defekt 1073
– neuroendokrine 640
SIH s. Hypertonie, arterielle, schwangerschaftsinduzierte
Silberfärbung 1742
Silbernitratlösung 342
Sildenafil 243, 307
Silibinin 2108, 2125
Silikonband-Technik nach Kuzmak 341
Silikon-Stent 1571
Silikose 1514f, 1549
– akute 1506
– ILO-Klassifikation 1515
– Polyarthritis, chronische 1511
Silikoseknötchen 1515
Silikotuberkulose 1548f
7-S-Immunglobulin 959
Simon-Spitzenherde 1546, 1548
Simvastatin 1119
Singh-Index 357
Single-chain-urokinase-Plasminogenaktivator s. Prourokinase
Single-breath-Version, Diffusionskapazitätsbestimmung 1464
Single-Photon-Emissions-Computertomographie 1059
Singultus
– Ösophaguskarzinom 527
– Urämie 1413
Sinusarrest 1228
Sinusbradykardie 1228
– Digitalisvergiftung 2121
– Myokardinfarkt, akuter 1112
– Sick-Sinus-Syndrom 1229
Sinus-cavernosus-Kompression 151
Sinus-cavernosus-Thrombose, septische 1855
Sinus-coronarius-Defekt 1153
Sinusitis 1618f, 1812
– akute 1519
– Antikörpermangel 1786
– chronische 1320, 1646, 1650
– Diabetes mellitus 1792
– Differentialdiagnose zur Migräne 1929
– eitrige, chronische, Mukoviszidose 1497
– eitrig-granulomatöse 1319
– frontalis 1929
– Komplementmangel 1786
– maxillaris 1929
– rezidivierende 1518
Sinusknoten 1226f
Sinusknotendysfunktion
Sinusknotenfibrosierung 1229
Sinusknotenfunktionsstörung 1229, 1232
– AAI-Schrittmacher 1232f
Sinusknoten-Syndrom 1228f
Sinusoide 659
– Kapillarisierung 736
Sinus-petrosus-Katheterisierung 197, 199
Sinustachykardie 1077, 1235ff
– mit aufgehobener respiratorischer Arrhythmie 1266
– Differentialdiagnose 1266
– funktionelle 1265
– genußmittelbedingte 1236
– katecholaminbedingte 2167
– medikamentös bedingte 1236
– Perikardtamponade 1196
– physiologische 1236
Sinusvenenthrombose 387, 1917, 1926
– Kopfschmerzen 1933
Sinus-venosus-Defekt 1153f
Sipple-Syndrom s. MEN-II
SIRS (systemic inflammatory response syndrome) s. Systemisches inflammatorisches Syndrom
Sirupus Ipecacuanhae 2104f
Situs inversus 1518
Sitzbeinhöcker, schmerzhafter 1652, 1654f
Sjögren-Syndrom 898, 1618f, 1642ff, 1786f
– Antikörper 1323, 1617, 1632
– Lungenbeteiligung 1510
– sekundäres 1642ff
– Symptome 1632, 1643
– Therapie 1644
Skabies s. Scabies
SKAT s. Schwellkörper-Autoinjektionstherapie
Skelettaffektion, schmerzhafte 1012
Skelettalterung 352
Skelettdeformität
– fibröse Dysplasie 371
– Hypophosphatasie 366
– Osteogenesis imperfecta 368
– rachtisbedingte 363
Skelettdifferenzierung, sexuelle 351
Skelettmetastase s. Knochenmetastase
Skelettszintigraphie
– Arthrose 1671
– Osteoporose 357
– Osteosarkom 1009
– Psoriasisarthropathie 1660
– SAPHO-Syndrom 1666f
Skelettuberkulose 1547
Skip-lesions 617
Sklerenikterus 838
– Gilbert-Syndrom 665
– phasenweiser 847
– Sphärozytose, hereditäre 842
Skleritis 1627
Sklerodaktylie 1637
Sklerödem 1638
Sklerodermie 12, 87, 1632, 1636f
– Antikörpernachweis 1323
– Dünndarmbeteiligung 471
– Gastroparese 468
– Hypertonie, pulmonale 1590
– Kapillarveränderung 12
– Malabsorption 586f
– Ösophagusbeteiligung 465
– Refluxkrankheit, gastroösophageale 519
– systemische s. Systemische Sklerose
Skleromyxödem 1638
Sklerose
– subchrondale, Druckfallkrankheit, chronische 2037
– systemische, progressive s. Systemische Sklerose
– tuberöse s. Tuberöse Sklerose
Sklerosierung 1636f
– bei Lymphödem 130
Sklerosierungstherapie, endoskopische 741
Skoliose 1692f
– respiratorische Insuffizienz 1601
Skrotumthermographie 221, 231
Slim disease 1900
SLE s. Lupus erythematodes, systemischer
Sleep related breathing disorders s. Atmungsstörung, schlafbezogene
Sleeping sickness s. Trypanosomiasis, afrikanische
Slow-calcium-channel 1228
Slow-reacting substance of anaphylaxis 1486
Slow-Virus-Erkrankung 366
SLT (shigella like toxin) 497
SLTx s. Einzel-Lungentransplantation
SM s. Streptomycin
Small cell lung cancer s. Bronchialkarzinom, kleinzelliges
Small intestinal diverticula s. Dünndarmdivertikel
Small vessel disease 463, 1407
Small vessel vasculitis 70
Smog 2047, 2050, 2056
SOAP (selective orale antimikrobielle Prophylaxe) 938f
Social skill training 2076
Sodbrennen 463, 473, 515, 519f
– gastrointestinale Erkrankung 442f
– Tumorpatient 2009
– Urämie 1413
Sofortblutung, postoperative 955
Sofortreaktion, allergische, IgE-vermittelte 2012
Soforttyp-Allergie auf Penicillin 1754f, 1757
Soft chancre s. Ulcus molle
Soft tissue rheumatism s. Weichteilrheumatismus
Soft tissue sarcoma s. Weichteilsarkom
Soft-tissue-Tumor, pulmonaler 1555
Solitary rectal ulcer syndrome s. Ulcus recti simplex
Sollgewicht 1987
Solvent drag 1291f
Somatisierung 442, 475, 2062
Somatomedin 156
Somatostatin 461, 545, 565, 668
– Diarrhoe 447
– Ösophagusvarizenblutung 741
Somatostatinanaloga 147
– Karzinoidsyndrom 652
– Verner-Morrison-Syndrom 646
– unerwünschte Wirkung 652
Somatostatinantagonisten 149
Somatostatinproduktion, verminderte 545
Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie 643
– Gastrinomnachweis 644
– Pankreastumor, neuroendokriner, nichtfunktioneller 648
Somatostatinsekretion, ektope 284
Somatotrope Achse, Funktionsdiagnostik 155
Somatotropin 141
Sommersmog 2050, 2056f
Somnolenz
– Enzephalopathie, hepatische 743
– Hyperkapnie 2143
– Schock, septischer 1807
– Typhus 1818
Sonde
– nasobiliäre 453
– nasogastrale 1499, 2019
– nasojejunale 2019
Sondenernährung 2017
– bei Kachexie 2009
Sondennahrung, Osmolarität 2018
Sonnenbestrahlung
– Hauttumorentstehung 2038
– intensive, direkte 2033
– malignes Melanom 1014
Sonnenbrand 2038f
Sonnenempfindlichkeit 1633
Sonnenlicht, Ozonentstehung 2048f
Sonnenstich 2033
Sonnenstrahlung, kurzwellige 2032
Sonographie 449f
– abdominelle 449f
– – Bewertung 450
– – Bronchialkarzinom 1563
– – Ikterus 788
– – Immunsuppression 940f
– Aszitesnachweis 749
– Bauchaortenaneurysma 76f
– B-mode 450
– Budd-Chiari-Syndrom 771
– Cholestase 671
– Crohn-Krankheit 618
– endobronchiale 1562
– endorektale 1387
– Gallenblasensteinnachweis 795
– Harnsteinnachweis 1356
– Harnwege, obere 1344, 1383
– Hypertension, portale 674
– intraoperative, Gastrinomnachweis 644f
– Kontrastmittel 450
– Lebererkrankung 678
– Leberpforte 679
– Lebertumor, benigner 776
– methodische Vorteile 450
– Mukoviszidose 1498
– Nachteile 450
– Niere 1344
– – Tumordiagnostik 1020, 1375
– Niereninsuffizienz, akute 1391
– Oberbauch 794
– Ösophagusvarizenblutung 740
– Pankreaskarzinom 636
– Pankreatitis 627f, 633
– Pleuraerguß 1599
– Pleuramesotheliom, malignes 1573
– Schallauslöschung, dorsale 796
– thorakale 1470, 1539, 1561, 1599
– transrektale, beim Mann 1383
– transvesikale, beim Mann 1383
– Tumordiagnostik 1002, 1020, 1375
Sonophorese 1707, 1710
Soor 491
– Mundhöhle 1815
Soor-Ösophagitis 530
Sorbinil 1332
Sorbinsäure 2012
Sorbisterit 396, 1394
Sorbit 1968
Sorbitanreicherung 59

Sorbitol 1332
– bei Vergiftung 2105f
Sorbitol-Stoffwechselweg 303
Sotalol 1209, 1245
South african tickbite fever s. Rickettsiose
SP1 263
Spaghetti-Diät 1998
– bei chronischer Niereninsuffizienz 1997
Spaltimpfstoff 1730f
Spannungskopfschmerz 1928, 1931ff
– akuter 1932
– chronischer 1931ff
– episodischer 1931
– Therapie 1932f, 1953
Spannungspneumothorax 1595ff
Sparfloxacin 1759
Spasmolytika 634
Spasmolytikavergiftung 2114
Spastik 986f
– Wilson-Krankheit 766
Spätdumping 536, 2000
Spätleselunge 1508
Spätpotential, elektrokardiographisches 1045
Spätreaktion, allergische, IgE-unabhängige 2012
Spätsyphilis 1882f
SPECT (Single-Photon-Emissions-Computertomographie) 1059
Spectinomycin 1758, 1882f
Speed-Vergiftung 2112
Speichel
– Kaliumkonzentration 388
– Natriumkonzentration 380
– Orange-rot-Färbung, Rifampicin-bedingte 1761
Speicheldrüsen, Lymphozyteninfiltrat 1643
Speicheldrüsenbiopsie 1643
Speicheldrüsenschwellung 1643
Speicheldrüsenviruskrankheit 1837
Speicheldrüsenzylindrom 1556f
Speichelfluß, M-cholinerges Syndrom 2099
Speicherdefekt, thrombozytärer 955ff
Speichereisen 831ff
Speichereisengehalt, erhöhter, im Knochenmark 860
Speichereisenmangel 831
Speicherkrankheit, myokardiale 1215ff
Speisemilben 1477
Speiseröhrenkrampfaderblutung s. Ösophagusvarizenblutung
Speisesalz, jodiertes 1963, 2016
Spektrin-Defekt 842
Spektringehalt, erythrozytärer 842f
Spenderlymphozyten-Empfängerlymphozyten-Gewebeverträglichkeit 945
Spenderlymphozytentransfusion 888
Spenderniere, Ischämiezeit 1341
Spendernierenangebot 1436
Spermatogenese
– fehlende 227
– Sulfasalazin-Einfluß 1653, 1657
Spermatogenesearrest 222
– antibiotikabedingte 238
Spermatogeneseregulation 219
Spermatogenesestörung 218f, 239f
– genetisch bedingte 226
– Tumorerkrankung 239
– Varikozele 231
Spermatozoengewinnung 240
Spermidin 1402f
Spermien, immotile 239
Spermienaspiration 241
Spermieninjektion, intrazytoplasmatische 240
Spermienkonzentration 221
Spermienkopfdefekt 240
Spermienkryokonservierung 230, 239
Spermienmotilität 221
Spermienschwanzdefekt 240
Spermienstrukturdefekt 240
Spermienzahl 221
Spermine 1409
Spezifische Erkrankung 1549
Spezifizität eines Tests 1739, 2067
Sphärozyten 828
Sphärozytose 664, 842
– hereditäre 842f
– sekundäre 839
Sphincter Oddi, funktionelle Störung 804
Sphingolipide, Akkumulation 332
Sphingomyelinase, saure 333
Sphingomyeline 1968
Sphingomyelinspeicherung 333
Sphinkterachalasie, anale 592
Sphinkterkontrollverlust, AIDS 1898
Sphinkter-Manometrie 804
Sphinkteromyotomie, anale 592
Sphinkterschwäche 306
Spiegeltrinker 2078
Spielplatzboden 2044
Spider naevi 675, 735, 737, 786
Spinalkanal, enger 1688, 1699ff
Spindelgeräusch, systolisch-diastolisches, kontinuierliches 1165
Spin-Gitter-Relaxation 1057
Spin-Spin-Relaxation 1057
Spiral-Computertomographie 21, 1056
– thorakale 1056, 1470, 1583
Spiramycin 1829, 1904
Spirochätämie 1883
Spiroergometrie 1471
Spirometrie 1467, 1491
Spironolacton 384, 429
– vor Adrenalektomie 193
– bei Aszites 750
– Dauertherapie 193
– Dosierung 1081
– Kaliumanstieg 395
– Late-onset-AGS 207
Spitzengradient, transvalvulärer 1123, 1128
Spitzenknochenmasse 351
Spitzenumkehr-Tachykardie s. Torsade-de-pointes-Tachykardie
Spitzfuß, fixierter 126
Spitzfußstellung 123
Splenektomie 836f, 934
– AIDS 1901
– Anämie, autoimmunhämolytische 839
– Felty-Syndrom 1631
– Infektion 1787
– Infektionsrisiko, postoperatives 842f
– Leukämie, chronische 889, 923
– Myelofibrose, idiopathische 895
– Niemann-Pick-Krankheit 333
– Pneumokokkenpneumonie 1524
– Pneumokokkenvakzine-Impfung, präoperative 959, 1731
– Pneumonie 1523, 1534
– Purpura
– – thrombotisch-thrombozytopenische 841
– – thrombozytopenische, idiopathische 959
– Sphärozytose, hereditäre 842f
– Thalassämie 846f
Splenomegalie 674, 700
– Anämie
– – autoimmunhämolytische 839
– – perniziöse 848
– Budd-Chiari-Syndrom 770
– Endokarditis, infektiöse 1184f
– Gaucher-Krankheit 332
– Haarzell-Leukämie 906
– Hämochromatose, idiopathische 763
– Leishmaniase 727
– Leukämie
– – akute 873
– – chronische 859, 883
– Lymphom, zentroblastisch-zentrozytisches 908
– myelodysplastisches Syndrom 859
– Myelofibrose, idiopathische 894
– myeloproliferative Erkrankung 882
– Non-Hodgkin-Lymphom 900, 902f
– Polycythaemia vera rubra 890
– Pyruvatkinasemangel 843
– Sphärozytose, hereditäre 842
– Tangier-Krankheit 331
– α-Thalassämie 846
– T-Zell-Lymphom, lymphoblastisches 914f
Splenoportographie 681
– direkte 458
Splint, innerer 1356
Splinter-Nails 1326
Splitterblutung, subunguale 1864
Splitterhämorrhagien 1184f
Spondarthritis, enteropathische s. Spondylarthropathie, enteropathische
Spondarthropathie 1691, 1699
Spondylarthritis 1652
– ankylopoetica s. Spondylitis ankylosans
– seronegative, Lungenbeteiligung 1510
– zervikale 1625, 1660
Spondylarthropathie 1611ff, 1627, 1652f, 1699
– Antikörper 1617
– enteropathische 1661f
– – HLA-Assoziation 1661
– – systemische Manifestationen 1661
– Merkmale 1652
– Psoriasis 1658
– reaktive 1663f, 1699
– seronegative 1618f
– systemische Manifestationen 1652
– Therapie 1653
– undifferenzierte 1652
Spondylarthropathy s. Spondylarthropathie
Spondylarthrose s. Spondylarthropathie
Spondylitis 1652
– ankylosans 1653ff
– – Balneologie 1657
– – Basistherapie 1657
– – Beckenübersichtsaufnahme 1655
– – chirurgisch-orthopädische Maßnahmen 1657
– – Colitis ulcerosa 619
– – Differentialdiagnose 1656
– – Entzündungshemmung 1657
– – Gelenkbefallsmuster 1612
– – Geschlechtsverteilung 1612, 1653
– – HLA-Assoziation 1653
– – Hüftgelenkbeteiligung 1655
– – juvenile 1654f, 1657
– – Komplikation, neurologische 1654f
– – Leitsymptome 1652, 1654
– – Manifestationsalter 1612
– – Physiotherapie 1657
– – Prognose 1657
– – Röntgendiagnostik 1652, 1655
– – Schmerztherapie 1657
– – systemische Manifestation 1652, 1654f
– – Therapie 1656f
– anterior 1655
– Antibiotikatherapie, gezielte 1752
– bakterielle 1717
– – Erreger 1718f
– – Operationsindikation 1719
– – postinterventionelle 1717ff
– – Risikofaktoren 1719
– – Schmerzcharakteristik 1718f
– – Therapie 1719
– Befallsmuster 1718f
– Erregerspektrum 1717
– infektiöse 1656, 1717
– Magnetresonanztomographie 1717, 1719
– postoperative 1717
– Psoriasisarthropathie 1658
– purulenta s. Spondylitis, bakterielle
– Röntgenaufnahme 1719
– tuberkulöse 1547, 1612, 1717, 1719
– zervikale 1625
Spondylodese 1698f
Spondylodiscitis s. Spondylodiszitis
Spondylodiszitis 1619, 1652, 1691, 1717
– abszedierende 1851
– bakterielle 1717ff
– – Erreger 1718f
– – postinterventionelle 1717ff
– Brucellose 1820f
– Candidainfektion 1816
– Diagnostik 1719, 1851
– Erregerspektrum 1717
– infektiöse 1666
– Komplikation 1717
– Magnetresonanztomographie 1717, 1719
Spondylolisthesis 1692
Spondylolyse 1692
Spondylophyten 1699
Spondylose s. Spondylarthropathie
Spondylosis alcaptonurica 342
Spondylosklerose 1652
Spontanaborte 1281
Spontanatmung
– fehlende 2143
– intermittierende 2151
Spontanblutung 962, 964
Spontanblutzuckermessung 291
Spontaneous bacterial peritonitis s. Peritonitis, bakterielle, spontane
Spontanfraktur 270
– Osteopathie, renale 1412
Spontanhypoglykämie 312
Spontanmesotheliom 1572
Spontannystagmus 1918, 1938
Spontanpneumothorax 1596
Sporotrichose 135
Sporozoiten 727
Sportarten bei Arthrose 1673
Sportlerherz 1216f
Sporttauchen 2037
Sporttherapie 27
Spotty necrosis 699
Sprachstörung, Dialysepatient 1415
Spreading depression 1928
Spring-summer encephalitis s. Frühsommer-Meningoenzephalitis
Spritzen-Sharing 1891
Sprue 1786f
– einheimische 480, 571, 577ff, 2013
– – assoziierte Krankheiten 578
– – Glutenentzug-refraktäre 488
– – HLA-Assoziation 577
– – Hypophosphatämie 412
– – IgA-Mangel 481
– – latente 578
– – Lymphom 484, 488
– – Schleimhauttransformation 578
– – Screening 578
– – Therapie 579
– – T-Zell-Lymphom 485
– – untypische 578
– glutensensitive 489
– Immundefekt 483
– kollagene 579
– tropische 580
Sprue-Syndrom
– nichtgluteninduziertes, Lymphom 488
– primär atypisches 488
Sprueverdacht, Diagnostik 578
Sprühdesinfektion, Formaldehydbelastung 2052
Sprunggelenkfraktur 354
Spülmaschinenreiniger 2136
Spülmittelvergiftung 2136
Spül-Saug-Drainage, pleurale 1600
Spulwurm (s. auch Askariasis) 508, 729f
Spülzytologie, Urothelkarzinom 1378
Spurenelemente 1962f, 1975, 2016
– Mangel 1962, 2016
– Resorption 564
– Substitution bei primär biliärer Zirrhose 758
Sputum
– dreischichtiges 1502f
– eitriges, zähes 1497
– glasig-zähes 1479
– rostfarbenes 1523
– Schimmelpilzmyzelien 1781
– übelriechendes 1542
Sputumgewinnung 1470, 1740f
Sputum-Grampräparat 1523
Sputumkonversion bei Tuberkulose 1549
Sputummenge, große 1502
Sputumuntersuchung 1470
– Asthma bronchiale 1481
– mikrobiologische 1740f
– mikroskopische 1740f
Sputumviskosität, erhöhte 1496
Sputumzytologie
– Bronchialkarzinom 1561
– positive, Tumorlokalisierung 1562
SPV (selektive proximale Vagotomie) 535f, 551
Squamous cell carcinoma s. Plattenepithelkarzinom

SS-A 1617
SS-B 1617
SSV-Analoga 641
St. Louis encephalitis 1849
Stäbchen
– gramnegative
– – Arthritis 1717
– – Peritonealkatheterinfektion 1803
– – Resistenz 1810
– grampositive 1812
– – Endokarditis 1183
– – Sepsis 1812f
– säurefeste
– – Direktpräparat 1548
– – im Sputum 1546
Stable angina pectoris s. Angina pectoris, stabile
Stachyose 2011
Stadtboden 2044
Stagnationshypoxie 2037
Stammarterien, Riesenzellarteriitis 1648
Stammfettsucht 197
– Lebererkrankung, chronische 676
Stammganglienblutung 1923ff
Stammganglienverkalkung 405
Stammvarikose 97
– Behandlungsindikation 104f
– chronische venöse Insuffizienz 122
– primäre 104
Stammvenenexhairese 101, 104ff
Stammveneninsuffizienz 99
– Diagnostik 103
Stammvenenthrombophlebitis 109
Stammzellen
– hämatopoetische 813
– – Autotransplantation 888
– – Gewinnung 888
– – Kryokonservierung 886
– – Proliferation 881
– – Selbstreduplikationsfähigkeit 813
– – Transformation, klonale 889, 892
– pluripotente 945
Stammzellerkrankung, klonale 857, 859
Stammzell-Transfusion, periphere 1567
Stammzelltransplantation 945
– Infektionsrisikofaktoren 1788
Standardbikarbonat 418, 420
Standard-EKG 1037
Standard-Oberflächen-Elektrokardiogramm 1037
Standardthoraxaufnahme, röntgenologische 1054
Standataxie
– Kleinhirnvorderlappenatrophie 1943
– Raumforderung der hinteren Schädelgrube 2164
Stanford-Klassifikation, Aortendissektion 72
Stanozolol 360
Staphylococcus
– aureus 1812
– – Adhärenz 1751
– – Antibiotikaresistenz 1734
– – Bronchiektasenbesiedlung 1502
– – Chinolonresistenz 1759f
– – Endokarditis 1182, 1186
– – Epiduralabszeß 1850
– – Fasziitis, nekrotisierende 1856f
– – Furunkel 1855
– – Gefäßprotheseninfektion 1800
– – Gelenkinfektion 1713f
– – Gelenkprotheseninfektion 1713, 1717
– – Hautflora 1854
– – Hirnabszeß 1850
– – Infektion, Fremdkörper-assoziierte 1804
– – Kulturbefund 1744f
– – Liquorshuntinfektion 1802
– – Oxacillinresistenz 1755
– – Penicillinresistenz 1755
– – Peritonealkatheterinfektion 1803
– – Postinfluenza-Pneumonie 1834
– – – beim älteren, Menschen 1776
– – Reservoir 1812f
– – Resistenzlage, klinikinterne 941
– – im Urin 1813
– – Virulenz 1813
– epidermidis 1854
– – Oxacillin-resistenter, Endokarditis 1186
– – Peritonealkatheterinfektion 1803
Staphylococcus-aureus-Bakteriämie 1813
Staphylococcus-aureus-Infektion
– bronchopulmonale, Mukoviszidose 1501
– Drogenkonsum, intravenöser 1794
– Therapie 1501, 1717, 1835
Staphylococcus-aureus-Osteomyelitis, Clindamycin-Wirksamkeit 1762
Staphylococcus-aureus-Pneumonie
– ambulant erworbene 1521
– Antibiotikatherapie 1532
– bei Influenza 1835
– nosokomiale 1529
Staphylococcus-aureus-Sepsis 1812f
– Aminoglykosidwirkung 1758
Staphylococcus-aureus-Stämme, Oxacillin-resistente 940f
Staphylococcus-aureus-Toxin 502
Staphylococcus-epidermidis-Infektion, nosokomiale 1813
Staphylokinase 979f
– Fibrinspezifität 980
Staphylokinase-Plasminogen-Komplex 979
Staphylokokken
– Cephalosporinresistenz 1756
– Chinolon-resistente 1759f
– Darminfektion 494
– Fusidinsäure-Resistenzentwicklung 1764
– Katalase-Test 1744f
– Koagulase-negative 940f, 1812f
– – Adhäsionsfähigkeit 1812f
– – Bakteriämie 1813
– – Fusidinsäure-Prophylaxe 1764
– – Gefäßprotheseninfektion 1800
– – Gelenkprotheseninfektion 1717
– – Hirnabszeß 1850
– – Infektion
– – – Fremdkörper-assoziierte 1804
– – – Katheter-assoziierte 1801
– – Liquorshuntinfektion 1802
– – Meningitis 1845
– – Oxacillinresistenz 1755
– – Reservoir 1812f
– – Sepsis 1813
– Meningitis, nosokomiale 1844
– Methicillin-resistente 940f, 1734, 1746, 1814f
– – Antibiotikatherapie 1758
– – Antibiotikumwahl 1751
– – Clindamycin-Resistenz 1762
– – Glykopeptidwirksamkeit 1763
– – Nachweis 1736
– – Pneumonie, nosokomiale 1529, 1532
– – Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Kombination 1764f
– Oxacillin-resistente 1186
– Oxacillin-sensible 1186
– Resistenzentwicklung 1751
– Teicoplanin-Resistenz 1763
Staphylokokken-Arthritis 1717
Staphylokokken-Endokarditis 1183
– Antibiotikumwahl 1763
Staphylokokkeninfektion, AIDS 1899
Staphylokokken-Osteomyelitis 1612
Staphylokokkenpenicillin 1751, 1754
Staphylokokken-Pneumonie 1523
– Lungenabszeß 1543
– bei Masern 1865
Staphylokokken-Prothesenendokarditis 1799
Staphylokokkensepsis 1813ff
– Antibiotika-Applikation 1753
– Arthritis, polyartikuläre 1714
Staphylokokkentoxin, Lebensmittelvergiftung 2011
Stärke 1967
– resistente 1972, 2005
Starr-Edwards-Kugel-Käfig-Prothese 1178
Stase 973
Statine 320
Statisch-dynamische Störung 1691f
Status
– asthmaticus 1479
– febrilis 1836
– kleiner Anfälle 2166
Staub 2053
– Grenzwerte 2065
Staubanteil, einatembarer 2053
Staubniederschlag 2047, 2053
Stauchungsschmerz 1619
Stauffer-Syndrom 1376
Stauung
– gastroenterale, Medikamentenresorptionsstörung 1079
– lymphovaskuläre 135
– pulmonalvenöse, bei chronischer Niereninsuffizienz 1407
Stauungsdermatitis 98f
Stauungsekzem 98f
Stauungsinduration 98f
Stauungsleber 735
Stauungsödem 127
Stauungspapille 987, 2164
– bilaterale 1933
– Sinusvenenthrombose 1933
Stauungssyndrom
– arthrogenes 123
– venöses, chronisches 123
Stavudin 1892f
STD (sexually transmitted diseases) s. Sexuell übertragbare Krankheit
Steal-Phänomen 51
– intrazerebrales 48
Stearinsäure 1990
Steatorrhoe 445, 447, 570, 2002
– Abetalipoproteinämie 332
– Enteropathie, gluteninduzierte 2013
– Ernährung 2007
– β-Karotin im Serum 459
– Kurzdarmsyndrom 576
– Magnesiumverlust 397f
– Mukoviszidose 1497
– Vitamin-D-Resorptionsstörung 403
– Zirrhose, primär biliäre 756, 759
Steatosis hepatis s. Fettleber
Stechapfelvergiftung 2114
Stechmücken 1843
– Dengue-Virus-Übertragung 1840f
– Gelbfiebervirusübertragung 1729, 1840
– Plasmodienübertragung 1870
– Schutzmaßnahmen 1873
Steifigkeit 1615
– morgendliche 1622
Stemmersches Zeichen 132f
Stenokardie 1147
Stenose, subglottische 1649
Stenoseströmung, arterielle 34
Stenosesymptomatik, abdominelle 650f
Stenotrophomonas maltophilia 1756, 1764f
Stent
– dynamischer 1571
– endobronchialer 1571
– intragastraler 557
– intraureteraler 1391
– intravasaler 29, 1120f
Stentexpansion 1054
Stentfilamente 1053
Stentimplantation
– endobronchiale 1571
– koronare 1053f
– nach Rotablationsatherektomie 1121
Stent-Shunt, portosystemischer, intrahepatischer, transjugulärer s. TIPS
Stentthrombose, subakute 1054
Sterilität 244, 254f
– Anamnesepunkte 255
– Chlamydia-trachomatis-Infektion 1882
– Gonorrhoe 1881
– primäre 254
– Prolaktinom 150
– sekundäre 254
– nach Stammzelltransplantation 952
– strahlenbedingte 2040
Sterkobilin 662
Sternalvorwölbung 1497
Sternotomie, explorative 1541
Sternuminfektion nach Herztransplantation 1790
Sternumpunktion 817
Steroide s. Glukokortikoide
Steroidglykoside 128
Stevens-Johnson-Syndrom 1902
– Sulfonamid-bedingtes 1764
Stewart-Slutsky-Formel 2153
Stewart-Treves-Syndrom 136f
STH (Somatotropin) 141
Stibogluconat-Natrium 727
Stickoxid 5, 2048f
– inhalatives 1589
– Zigarettenrauch 2058
Stickoxiddonator 24f
Stickoxidfreisetzung, endogene, nitratbedingte 1080
Stickoxidinhalation
– beim ARDS 2153
– bei nosokomialer Pneumonie 1533
Stickoxidsynthese 5
– thrombozytäre 1410
Stickoxidvergiftung 2106
Stickstoff
– gelöster, Tauchvorgang 2037
– Umrechnungsfaktor auf Eiweiß 1965
Stickstoffbedarf 1967
Stickstoffbilanz
– ausgeglichene 1967
– negative 1405, 1984, 1995
– – Darmkrankheit, chronisch entzündliche 2002
Stickstoffdioxid 2047ff
– gesundheitliche Relevanz 2048
– Grenzwerte 2031, 2065
– Innenraumbelastung 2047f
– Kombination
– – mit Allergen 2050
– – mit Ozon 2050
Stickstoffdioxidbelastung 2046f
– arbeitsbedingte 2047
– Asthmatiker 2048
– Kindesalter 2048
– Lungenfunktionsparameter 2048
Stickstoffdioxidmessung mit Passivsammlern 2029
Stickstoffmonoxid s. Stickoxid
Stickstoffverbindung, Kombinationseffekt mit Ozon 2050
Stickstoffverlust, obligatorischer 1967
Stickstoffzufuhr 1965
Sticky platelet syndrome 111
Stillen, Allergieprävention 2013
Still-Krankheit 1631
Stillzeit 1979
– Ernährung 1979
– Pneumonietherapie 1526
Stimmfremitus
– abgeschwächter 1522f
– fehlender 1596, 1599
– verstärkter 1522f
Stimmungsschwankungen, LSD-bedingte 2094f
Stimulantien, Suchtentwicklung 2093
Stimulantienabhängigkeit 2092f
Stimulantiengebrauch, schädlicher 2092
Stimulantienintoxikation 2092
Stimulation, zentrale, adrenerges Syndrom 2099
Stoffe
– anthropogene 2029
– aspirierte 2154
– inhalierte 2154
Stoffwechsel
– Alkoholwirkung 1977
– anaerober, respiratorischer Quotient 1471
– bei genereller Mangelernährung 2015
– kataboler, Leberzirrhose 2005
Stoffwechseleinstellung, normnahe 1269
Stoffwechselentgleisung
– diabetische 295
– Pankreatitis, akute 627
Stoffwechselerkrankung
– bei Adipositas 337
– Begleitperikarditis 1199
– Bewußtseinsstörung 2163f
– Ösophagusbeteiligung 465
Stoffwechselmarker 1062
Stoffwechselselbstkontrolle, Diabetiker 293
Stoffwechselstörung
– bei drastischer Kalorienbegrenzung 340

– Ernährungstherapie 1986
– Nephrolithiasis 1353
Stoffwechselumstellung bei arterieller Durchblutungsstörung 36
Stoma, intestinales 472f
Stomatitis 569
– Candida-albicans-Infektion 1908
– Ernährung 1999
– Neutrozytopenie 1781
– Sublimatvergiftung 2134
– Tumorpatient 2009
– ulcerosa
– – bei reaktiver Arthritis 1664
– – Spondylarthropathie, enteropathische 1661
– Vitamin-B_2-Mangel 1974
Stomatozytose 842
Storage-pool-disease 956f
Stoßwellenlithotripsie, extrakorporale 798, 800, 1353, 1356
Strahlenexposition
– diagnostische 357, 1055, 1063
– Leukämie akute
– – – lymphatische 871
– – – myeloische 865
– medizinische 2040
– multiples Myelom 925
– natürliche 357, 1055, 2040
– Osteodensitometrie 357
– Schilddrüsenkarzinom 185
– Thorax-Röntgenuntersuchung 1055
– in utero 2040
– zivilisatorische 2040
Strahlenfolgen, akute, gastrointestinale 583
Strahlenkrankheit, akute 2040
Strahlenkrebsrisiko 2041
Strahlenpathologie 2040
Strahlenpneumonitis 1574
Strahlenrisiko 2040f
– genetisches 2041
Strahlenschaden 2040f
– biologischer 2040
– Darmfunktionsstörung 572
– deterministischer 2040
– Dünndarm 583
– genetischer 2041
– stochastischer 2040
– teratogener 2040
Strahlenschutz 2041
Strahlensensibilisierung 1569
Strahlenspätschaden
– Dünndarm 583
– nichtkanzeröser 2040
Strahlentherapie
– abdominale, Dünndarmschädigung 583
– myeloablative 945ff
– – Komplikation 948
– Ösophagitis 522
– bei Schmerzen 1955
– Spermatogenesearrest 239
– unerwünschte Wirkung 935
Strahlenthyreoiditis 184
Strahlung
– elektromagnetische, hochfrequente 2042f
– infrarote 2032
– ionisierende 2039f
– – Äquivalentdosis 2039
– – Dosis, effektive 2040
– – Energiedosis 2039
– – Ganzkörperexposition 2041
– – – natürliche 2040
– – Schwellendosis 2040
– – Teilkörperexpositionen 2040
– kosmische 2039f
– natürliche 2040f
– – Risiko, genetisches 2041
– terrestrische 2039f
– ultraviolette 2038f
Strahlungs-Wichtungsfaktor 2039
Strang-Gonaden 234
Stratifikation 2028
Streifentest
– Erregerresistenzprüfung 1745
– Harnwegsinfektions-Screening 1742
Streptococcus
– agalactiae 1813
– bovis 1813
– – Endokarditis 1184f
– pyogenes 1813
– – Fasziitis, nekrotisierende 1856f
– viridans 939
Streptococcus-pneumoniae-Pneumonie 1535
Streptococcus-pyogenes-Sepsis 1812
Streptokinase 977, 979f, 1115, 1923
– Antikörperbildung 979
– Dosierung 1586
– – ultrahohe 118, 981
– Dosis-Wirkungs-Beziehung 979
– Kontraindikation 1115
– unerwünschte Wirkung 1115
Streptokinaselyse 118f
Streptokokken
– β-hämolysierende 1124f
– – Antibiotikatherapie 1754
– – Erysipel 1855
– – Gruppe A 1188f, 1307, 1813
– – – Antigen-Suchtest 1740
– – – Atemwegsinfektion, Therapie 1520
– – – Fasziitis, nekrotisierende 1856f
– – – Postinfluenza-Pneumonie 1834
– – – Scharlach 1866
– – – Sepsis 1813
– – – Virulenz 1813
– – Gruppe B 1813
– – Pneumonie bei Influenza 1835
– Gruppe D 1813
– Hautflora 1854
– Hirnabszeß 1850
– Katalase-Test 1744f
– Makrolidresistenz 1761
– nephritogene 1308
– Penicillin-empfindliche, Endokarditisbehandlung 1186
– vergrünende 1812
Streptokokken-Antikörpertiter 1189
Streptokokkenarthritis, Therapie 1717
Streptokokken-Bakteriämie bei Varizellen 1860
Streptokokkenendokarditis 1183
– Antibiotikatherapie 1758
– Therapie 1186
Streptokokkeninfektion 1308
Streptokokkenpharyngitis
– endemische 1188
– rheumatisches Fieber 1188
Streptokokken-Prothesenendokarditis 1799
Streptokokkensepsis 1813ff
Streptokokken-Syndrom, toxisches 1812f, 1857
Streptokokken-toxisches Schock-Syndrom s. Streptokokken-Syndrom, toxisches
Streptolysin-O-Antikörpertiter 1188
Streptomycin 1550, 1758, 1765
– unerwünschte Wirkung 1551
Streß
– chronischer 195, 319
– oxidativer 1991, 2030
Stress management 2076
Streßbewältigungstraining bei Schmerzen 1955
Streß-Echokardiographie 1045, 1049f, 1101
– Belastung, pharmakologische 1049
– Sensitivität 1101
– Spezifität 1101
Streßfraktur 351, 363
Streßulkus 546, 552
Streßulkusblutung 552
Streßulkusprophylaxe 548, 552, 1735
Stretching 1698
Striae
– abdominale 737
– distensae 247
– rubrae distensae 197
Stridor 1462f
– Bronchialkarzinom 1561
– inspiratorischer, bei Erkältung 1519
Strikturoplastik 622
Stripping 101, 104f
– radikales, generelles 106
Strombahnhindernis 34
Strömungsdruck, bronchialer 1468f
Strömungsgeräusch, periumbilikales 1454
Strömungsgesetze 34
Strömungswiderstand 34
– poststenotischer 40
Strongyloides stercoralis 510f
Strongyloidiasis 510f
– Therapie 1774f
Struma 164ff, 2016
– Akromegalie 149
– diffusa 164, 174
– – euthyreote 166
– eisenharte 184
– endemische 165
– maligne 186
– medikamentenbedingte 164
– nodosa 167, 174
– – Karzinomdiagnostik 186
– ovarii 260
– Pathogenese 174
– schmerzlose 184
– sporadische 165
Strumaresektion
– beidseitige 176
– funktionskritische 177
Strumigene Substanz, Trinkwasser 2043
Struvit-Stein 1354
ST-Strecke 391, 1037
– aszendierende 1041
ST-Strecken-Analyse, Langzeit-EKG 1107
ST-Strecken-Hebung 1039, 1104
– Angina pectoris, vasospastische 1106
– Belastungs-EKG 1041
– Hinterwandinfarkt 1109
– Myokardinfarkt, akuter 1116
– Perikarditis, akute 1197
– spontan reversible 1104
ST-Strecken-Senkung 391, 405, 1039
– Angina pectoris, instabile 1104
– Belastungs-EKG 1041
– deszendierende 1041
– horizontale 1041
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1214
– Myokardinfarkt 1104f
– Wolff-Parkinson-White-Syndrom 1239
Studie 2066f
– Qualitätsbewertung 2067
– toxikologische 2027
– umweltepidemiologische 2027, 2066
Studiendesign 2066
Stufenkatheter 286
Stufenoszillographie, mechanische 38
Stuhl
– Amöbennachweis 1875f
– Anionen, obligate 571
– α_1-Antitrypsin-Konzentration 460
– Bakterienfloraanteil 566
– Blut, okkultes s. Blut, okkultes, im Stuhl
– Chymotrypsin-Aktivität 459
– Elastasebestimmung 459
– Kaliumkonzentration 446
– Leukozytennachweis 1869
– Natriumkonzentration 446
– Osmolalität 446, 571
– osmotische Lücke 571
– Pankreasenzymausscheidung 633
– saurer 566
– schafskotartiger 476
– Schistosomeneiernachweis 1878f
– Wasserverlust 1392
Stuhlabgang, M-cholinerges Syndrom 2099
Stuhlausräumung, manuelle 593
Stuhldiagnostik, mikrobiologische, bei erworbener Hypogammaglobulinämie 482
Stuhldrang
– imperativer 476
– Myokardinfarkt, akuter 1108
– nächtlicher 619
Stuhlentleerung
– Frequenz 445, 448, 2003
– – Colitis ulcerosa 619
– inkomplette 476, 594
Stuhlfarbe 662
Stuhlfettanalyse 459
Stuhlfettbestimmung 568, 573, 2007
Stuhlgewicht 445, 459, 574
Stuhlimpaktation 593
Stuhlinkontinenz 445, 2004
– Megakolon, erworbenes 593
Stuhlkonsistenz-beeinflussende Substanzen 447
Stuhluntersuchung, mikrobiologische 574, 940f
Stuhlverhalten, alternierendes 476
Stuhlwassermenge 562
Stupor, episodischer 744
Sturge-Weber-Krankheit 210
Sturzprävention 360
Stützstrümpfe 105
Styloiditis radii 1706
Subactam 1758
Subaortenstenose, hypertrophische, infundibuläre 1205
Subarachnoidal hemorrhage s. Subarachnoidalblutung
Subarachnoidalblutung 1917, 1924ff, 2163
– Bewußtlosigkeit, initiale 1925
– Bewußtseinsstörung 2164
– Computertomographie 1925
– Differentialdiagnose 1926, 2166
– – zur Migräne 1929
– Komplikation 1924
– Lumbalpunktion 1925
– Nachblutung 1924, 1926
– Sekundärkomplikation 1917
– Stadieneinteilung 1925
– Vasospasmus 1924
– – Prävention 1926f
Subclavian flap repair 1152
Subclavian-steal-Syndrom 50
– Synkope 1243
Subdural abscess s. Subduralabszeß
Subduralabszeß 207, 1850
Subileus 617
Subjective Global Assessment 1405, 1418
Subklaviaaneurysma 78f
Subklaviaplastik 1152
Subklaviathrombose 116
Subklaviaverschluß 50
– proximaler, Anzapfsyndrom 36
Sublimatvergiftung 2134
Subluxation
– atlanto-axiale 1625
– metakarpophalangeale, volare 1624
Substanz P 565
– Asthma bronchiale 1477
– Migräne 1928f
Substanztransport
– diffusionsgetriebener 1417
– konvektiver 1417, 1422f
– Peritonealdialyse 1426f
Subtraktionsalkalose 427
Subtraktionsangiographie, digitale 458
– – Aortenaneurysma, thorakales 75
– – Bauchaortenaneurysma 77
– – Halsgefäße 50
– – intraarterielle 21, 50
– – Nierenarterie 45, 1454
Subtraktionsazidose 423
Sucht (s. auch Abhängigkeit) 2071ff
– Anamnese 2071, 2075, 2078f, 2084
– – soziale 2075, 2078f
– Behandlungsplan, individueller 2075
– Diagnostik 2071, 2075
– Disposition 2073
– Entgiftung 2075f
– Hilfe, niedrigschwellige 2076
– Laboruntersuchungen 2075
– Pharmakotherapie 2076
– Präventionsprogramm 2074f
– Prognose 2076f
– Psychotherapie 2076
– Rehabilitation 2076
– Rückfall, Ursachenanalyse 2077
– Rückfallprophylaxe 2076f
– Sichtweise
– – entwicklungspsychologische 2073
– – lerntheoretische 2074
– – psychodynamische 2074
– Therapie 2071, 2075ff
– Therapieplan, individueller 2071
– Therapieziel 2071, 2075
– Überlebenshilfe 2076
– Verleugnungstendenz 2075
Suchtberatungsstelle 2071, 2076f
Suchtentwicklung 2071

Suchtfolgeerkrankung 2075
Suchtmittel 2071ff
– Dosissteigerung 2071ff
– Toleranz 2071ff
Suchtmittelabhängigkeit s. Abhängigkeit
Suchtmittelabstinenz 2076
Suchtmittelentwöhnung 2075
Suchtmittelintoxikation 2074f
Suchtmittelkonsum 2071, 2073ff
– Abhängigkeitsphase 2075
– Bedingung, soziokulturelle 2074
– Benzodiazepineinnahme 2082
– chronischer, zerebraler neuroadaptiver Prozeß 2072f
– Mißbrauchsphase 2074f
– Probierphase 2074f
– Problemlösungsstrategie 2074
– schädlicher 2071
Suchtmittelkonsummuster 2075
Suchtmittelrezeptoren 2072f
Suchtmittelwirkung 2074f
Sucralfat 536, 548f, 1735
– Streßulkusprophylaxe 552
Sucrose-Hämolyse-Test 857
Sudden death s. Herztod, plötzlicher
Sudomotorenparese 59
Sugillationen 675
Suizid, protrahierter 2080
Suizidalität, Alkoholkrankheit 2080
Suizidversuch 2109, 2164
– Analyse, klinisch-toxikologische 2102
– mit Medikamenten 2100
– rechtliche Besonderheiten 2103
– Vergiftung 2101
Sulbactam 1527, 1757f
Sulcus-ulnaris-Syndrom 1706
Sulfadiazin 1904
Sulfamethoxazol 1501, 1764f
Sulfasalazin
– Arthritis, rheumatoide 1622, 1629, 1665
– Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 621, 1662
– Psoriasisarthropathie 1660
– Spondylarthropathie 1653
– Spondylitis ankylosans 1657
– unerwünschte Wirkung 1629
Sulfatkonzentration, Außenluft 2053
Sulfattransport, carriervermittelter 1292
Sulfide 1962, 2012
Sulfomycin 539
Sulfonamid 1764
– Exanthemauslösung 1864
– ZNS-Nokardiose 1849
Sulfonamidallergie 1194
Sulfonamid-Amikacin-Kombination 1764
Sulfonamid-Pyrimethamin-Kombination 1764, 1829
Sulfonylharnstoffe 300f, 321
– Kontraindikation 301
– kurzwirksame 321
– unerwünschte Wirkung 301
– Wechselwirkung 301, 312
Sumatriptan 1930
– Clusterkopfschmerz 1933
– Migräneattackenauslösung 1934
Superantigen 1813
Superinfektion 1753
– unter Carbapenem-Behandlung 1757
Superior-Sulcus-Tumor s. Pancoast-Tumor
Superoxiddismutase 764, 2030
Supervisionsgruppe, patientenzentrierte 944
Supraklavikulargrube, Einziehung, inspiratorische 1491
Supraklavikularregion, Schwellung 1541
Supravitalfärbung 815
Suramin 1878f
Surfactant 1509
Surfactant-Applikation 2153
Surfactant-Produktion, insuffiziente 2151
Süßstoff 1992f
Süßwasserschnecken 1877
Swan-Ganz-Katheter s. Pulmonaliskatheter
Swinging heart 1198
Switch-Operation, arterielle 1174
Swyer-James-Syndrom 1492
SXA (Einenergie-Röntgenstrahlabsorptiometrie) 357
Sydenham-Chorea 1188
Sympathektomie, thorakale 86
Sympathikoadrenales System, Aktivierung 1448
Sympathikolyse 1082
Sympathikotonus, erhöhter 1073, 1077
– – Herzfunktion 1073, 1264
– – Herzinsuffizienz, akute 1084
– – Synkopenauslösung 1242
Sympathikus
– Autoregulation, renale 1291f
– Blutdruckregulation 1448
– Reaktion bei Volumenmangel 376
Sympathikusaktivierung
– hypoglykämiebedingte 313
– psychogene 1264
Sympathoadrenerge Aktivität, Wirkung körperlichen Trainings 1270
Sympatholytikum 192
Sympathomimetikum 93, 2167f
– bei Apomorphingabe 2105
– bei Kalziumantagonistenvergiftung 2124
α-Sympathomimetikum 128
β_2-Sympathomimetikum 2049
– Applikation, orale 1485
– Asthmaanfallbehandlung 1487
– Asthmatherapie 1483ff
– Bronchodilatationstest 1481
– bei chronisch-obstruktiver Bronchitis 1493
– inhalative 1484, 1493
– kurz wirkende 1485
– lang wirkende 1485
– unerwünschte Wirkung 1486
β2-Sympathomimetikum-Inhalation 1478
Synaptische-Vesikel-Analoga, kleine 641
Synaptophysin 642
Synästhesie 2129
Syndesmophyten 1652, 1654f
Syndrom
– der dünnen Basalmembran s. Hämaturie, familiäre, benigne
– der ektopen ACTH-Sekretion s. Cushing-Syndrom, paraneoplastisches
– der hyperdynamen Zirkulation 737
– des hyperkinetischen Herzens 1210f, 1236, 1264ff
– der immotilen Spermien 240
– der immotilen Zilien 222, 238
– der inadäquaten, ADH-Sekretion s. ADH-Sekretion, inadäquate
– des irritablen Darms s. Reizdarmsyndrom
– des kranken Sinusknotens 1228f
– der langen QT-Dauer s. Torsade-de-pointes-Tachykardie
– der polyzystischen Ovarien 206, 244, 248, 251f
– der testikulären Feminisierung 223, 232
– der zuführenden Schlinge 535
9+0-Syndrom 240
Syndrome
– of apparent mineralocorticoid excess 191
– of inappropriate ADH secretion s. ADH-Sekretion, inadäquate
Syndrom X (s. auch Metabolisches Syndrom) 316, 1096, 1107
Synkope 1033, 1241ff, 1625
– Aortenklappenstenose 1130, 1132f
– atypische 1265
– AV-Block III. Grades 1230
– Eisenmenger-Reaktion 1158, 1165
– Hypertonie, pulmonale, primäre 1589
– kardiale 1033f, 1242
– kardioinhibitorische 1242
– Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1219
– kardiovaskuläre 1242
– Karotissinus-Syndrom 1242
– konversionsneurotische 1264f
– metabolisch bedingte 1242
– Mitralklappenprolaps 1141
– neurologische 1242
– nichtkardial bedingte 1034
– nichtkardiovaskuläre 1243
– orthostatische 1242
– Pulmonalklappenstenose 1143
– Pulmonalstenose 1147
– Reentry-Tachykardie 1238
– reflektorische 1242
– rezidivierende, Langzeit-EKG 1043
– rhythmogene 1223
– Schenkelblock 1231
– Sick-Sinus-Syndrom 1229
– Tachykardie, ventrikuläre 1239
– Takayasu-Krankheit 67, 1648f
– Tumor, kardialer 1251
– Ursache 1132f
– vaskulär bedingte 1242
– vasodepressorische 1242
– vasovagale 92, 1242, 1264f
– Vorhofmyxom 1253
Synovektomie, chirurgische 1628ff
Synovialis 1623
Synovialisbiopsie 1671
– arthroskopische 1715
Synovialispannus s. Pannus
Synovialitis 1613, 1615, 1622
– Arthritis, rheumatoide 1623
– Arthrose 1669
– derbe 1612
– Hämophilie 968
– kristallinduzierte 1671
– SAPHO-Syndrom 1665
– weiche sulzige 1612, 1624
Synovialitis-Akne-Pustulosis-Hyperostose-Osteomyelitis-Syndrom s. SAPHO-Syndrom
Synovialpunktat 1616
Synoviorthese 1628ff, 1657, 1660, 1673
Synoviozyten 945
Synovitis s. Synovialitis
Synzytiotrophoblastzellen 262
– Antikörper 282
Syphilis s. Lues
Syringomyelie 1601
Systematrophie, multiple 215
Systemerkrankung
– Gastroparese 468
– Lungenerkrankung, interstitielle 1506, 1510
– maligne, Herzbeteiligung 1251
Systemic
– inflammatory response syndrome s. Systemisches inflammatorisches Syndrom
– lupus erythematosus s. Lupus erythematodes, systemischer
– mycosis s. Pilzinfektion, systemische
– sclerosis s. Systemische Sklerose
Systemische Sklerose 1618f, 1636ff, 1641
– – Antikörper 1617, 1632, 1637
– – Differentialdiagnose 1634, 1638, 1647
– – diffuse 1637
– – Gelenkbefallsmuster 1612
– – limitierte 1636f
– – Lungenbeteiligung 1510f
– – Manifestationsalter 1612, 1636
– – Organmanifestation 1611, 1637f
– – Prognose 1637, 1639
– – Symptome 1632
– – Therapie 1638f
Systemisches inflammatorisches Syndrom (s. auch Sepsis) 1807, 2159
Systemmykose s. Pilzinfektion, systemische
Systolic anterior motion 1214
Systolikum
– Aortenklappeninsuffizienz 1135
– AV-Kanal, kompletter 1163
– Herzklappenfehler 1127
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1211
– – – obstruktive 1213
– linksparasternales 1113, 1143
– Mitralklappeninsuffizienz 1139
– neu aufgetretenes 1113, 1192
– Pulmonalklappenstenose 1143
– Pulmonalstenose 1147
– rechtsparasternales 1143
– spindelförmiges 1143
– Transposition der großen Gefäße mit Ventrikelseptumdefekt 1174
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
– Ventrikelseptumdefekt 1158
Szintigraphie
– Blutungsquellenlokalisierung 599
– Magenentleerungsstörung 468, 534
– Mediastinaltumor 1576f
– Nachweis ektoper Hormonsekretion 284
– Ösophagusspasmus, diffuser 463
– Phäochromozytom, malignes 213

T

TA Lärm 2036f
TA Luft 2064
TAA (thorakales Aortenaneurysma) 74, 76f
Tabakvergiftung 2130
Tabes dorsalis 1883
Tablettenmischintoxikation 717
Tache noire 1825f
Tachyarrhythmie
– Mitralklappenprolaps 1141
– ventrikuläre 1244, 1249
Tachykardie (s. auch Herzrhythmusstörung, tachykarde) 1235ff
– adrenerges Syndrom 2099
– Amphetamin-bedingte 2093
– Anämie, autoimmunhämolytische 839
– anticholinerges Syndrom 2099
– antidrome 1239
– atriale 1235
– – ektope 1237, 1247
– blutverlustbedingte 836
– Cannabis-bedingte 2089
– Definition 1226, 1235
– Differentialdiagnose 1237
– Entzugssyndrom 2099
– Herzinsuffizienz, akute 1084
– Hyperthyreose 174
– Kardioversion 1245
– Krise, thyreotoxische 178
– Leitungsbahn, akzessorische 1239
– Myokardinfarkt, akuter 1112
– N-cholinerges Syndrom 2099
– Opiatentzug 2084
– orthodrome 1239
– paroxysmale, EKG-Befund 1235
– Perikardtamponade 1201
– Phäochromozytom 212
– QRS-Komplex 1235, 1239
– Reentry-Mechanismus 1228
– reflektorische, nitratbedingte 1081, 1114
– Schock 2158
– schrittmacherinduzierte 1234
– Sepsis 1808
– supraventrikuläre 1033, 2124
– – Antiarrhythmika-Applikation, intravenöse 1244
– – Katheterablation 1244, 1247
– – Reentry-Mechanismus s. Reentry-Tachykardie
– – mit Schenkelblock 1235
– – Therapie, medikamentöse 1244
– β_2-Sympathomimetikum-bedingte 1486
– systemisches inflammatorisches Syndrom 1807, 2159
– unaufhörliche 1247
– Ursprungsort 1235
– ventrikuläre 1223, 1238
– – Akutbehandlung 1245
– – anhaltende 1238
– – Defibrillator-Therapie 1246
– – digitalisglykosidbedingte 1082
– – EKG-Befund 1235, 1238
– – Herzinsuffizienz, chronische 1082
– – Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1221
– – Katheterablation 1223, 1247
– – Langzeit-EKG 1044
– – monomorphe 1238, 1245, 1249
– – Myokardinfarkt, akuter 1112
– – nichtanhaltende 1238

Suchtfolgeerkrankung 2075
Suchtmittel 2071ff
– Dosissteigerung 2071ff
– Toleranz 2071ff
Suchtmittelabhängigkeit s. Abhängigkeit
Suchtmittelabstinenz 2076
Suchtmittelentwöhnung 2075
Suchtmittelintoxikation 2074f
Suchtmittelkonsum 2071, 2073ff
– Abhängigkeitsphase 2075
– Bedingung, soziokulturelle 2074
– Benzodiazepineinnahme 2082
– chronischer, zerebraler neuroadaptiver Prozeß 2072f
– Mißbrauchsphase 2074f
– Probierphase 2074f
– Problemlösungsstrategie 2074
– schädlicher 2071
Suchtmittelkonsummuster 2075
Suchtmittelrezeptoren 2072f
Suchtmittelwirkung 2074f
Sucralfat 536, 548f, 1735
– Streßulkusprophylaxe 552
Sucrose-Hämolyse-Test 857
Sudden death s. Herztod, plötzlicher
Sudomotorenparese 59
Sugillationen 675
Suizid, protrahierter 2080
Suizidalität, Alkoholkrankheit 2080
Suizidversuch 2109, 2164
– Analyse, klinisch-toxikologische 2102
– mit Medikamenten 2100
– rechtliche Besonderheiten 2103
– Vergiftung 2101
Sulbactam 1527, 1757f
Sulcus-ulnaris-Syndrom 1706
Sulfadiazin 1904
Sulfamethoxazol 1501, 1764f
Sulfasalazin
– Arthritis, rheumatoide 1622, 1629, 1665
– Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 621, 1662
– Psoriasisarthropathie 1660
– Spondylarthropathie 1653
– Spondylitis ankylosans 1657
– unerwünschte Wirkung 1629
Sulfatkonzentration, Außenluft 2053
Sulfattransport, carriervermittelter 1292
Sulfide 1962, 2012
Sulfomycin 539
Sulfonamid 1764
– Exanthemauslösung 1864
– ZNS-Nokardiose 1849
Sulfonamidallergie 1194
Sulfonamid-Amikacin-Kombination 1764
Sulfonamid-Pyrimethamin-Kombination 1764, 1829
Sulfonylharnstoffe 300f, 321
– Kontraindikation 301
– kurzwirksame 321
– unerwünschte Wirkung 301
– Wechselwirkung 301, 312
Sumatriptan 1930
– Clusterkopfschmerz 1933
– Migräneattackenauslösung 1934
Superantigen 1813
Superinfektion 1753
– unter Carbapenem-Behandlung 1757
Superior-Sulcus-Tumor s. Pancoast-Tumor
Superoxiddismutase 764, 2030
Supervisionsgruppe, patientenzentrierte 944
Supraklavikulargrube, Einziehung, inspiratorische 1491
Supraklavikularregion, Schwellung 1541
Supravitalfärbung 815
Suramin 1878f
Surfactant 1509
Surfactant-Applikation 2153
Surfactant-Produktion, insuffiziente 2151
Süßstoff 1992f
Süßwasserschnecken 1877
Swan-Ganz-Katheter s. Pulmonaliskatheter
Swinging heart 1198
Switch-Operation, arterielle 1174
Swyer-James-Syndrom 1492
SXA (Einenergie-Röntgenstrahlabsorptiometrie) 357
Sydenham-Chorea 1188
Sympathektomie, thorakale 86
Sympathikoadrenales System, Aktivierung 1448
Sympathikolyse 1082
Sympathikotonus, erhöhter 1073, 1077
– – Herzfunktion 1073, 1264
– – Herzinsuffizienz, akute 1084
– – Synkopenauslösung 1242
Sympathikus
– Autoregulation, renale 1291f
– Blutdruckregulation 1448
– Reaktion bei Volumenmangel 376
Sympathikusaktivierung
– hypoglykämiebedingte 313
– psychogene 1264
Sympathoadrenerge Aktivität, Wirkung körperlichen Trainings 1270
Sympatholytikum 192
Sympathomimetikum 93, 2167f
– bei Apomorphingabe 2105
– bei Kalziumantagonistenvergiftung 2124
α-Sympathomimetikum 128
β_2-Sympathomimetikum 2049
– Applikation, orale 1485
– Asthmaanfallbehandlung 1487
– Asthmatherapie 1483ff
– Bronchodilatationstest 1481
– bei chronisch-obstruktiver Bronchitis 1493
– inhalative 1484, 1493
– kurz wirkende 1485
– lang wirkende 1485
– unerwünschte Wirkung 1486
β2-Sympathomimetikum-Inhalation 1478
Synaptische-Vesikel-Analoga, kleine 641
Synaptophysin 642
Synästhesie 2129
Syndesmophyten 1652, 1654f
Syndrom
– der dünnen Basalmembran s. Hämaturie, familiäre, benigne
– der ektopen ACTH-Sekretion s. Cushing-Syndrom, paraneoplastisches
– der hyperdynamen Zirkulation 737
– des hyperkinetischen Herzens 1210f, 1236, 1264ff
– der immotilen Spermien 240
– der immotilen Zilien 222, 238
– der inadäquaten, ADH-Sekretion s. ADH-Sekretion, inadäquate
– des irritablen Darms s. Reizdarmsyndrom
– des kranken Sinusknotens 1228f
– der langen QT-Dauer s. Torsade-de-pointes-Tachykardie
– der polyzystischen Ovarien 206, 244, 248, 251f
– der testikulären Feminisierung 223, 232
– der zuführenden Schlinge 535
9+0-Syndrom 240
Syndrome
– of apparent mineralocorticoid excess 191
– of inappropriate ADH secretion s. ADH-Sekretion, inadäquate
Syndrom X (s. auch Metabolisches Syndrom) 316, 1096, 1107
Synkope 1033, 1241ff, 1625
– Aortenklappenstenose 1130, 1132f
– atypische 1265
– AV-Block III. Grades 1230
– Eisenmenger-Reaktion 1158, 1165
– Hypertonie, pulmonale, primäre 1589
– kardiale 1033f, 1242
– kardioinhibitorische 1242
– Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1219
– kardiovaskuläre 1242
– Karotissinus-Syndrom 1242
– konversionsneurotische 1264f
– metabolisch bedingte 1242
– Mitralklappenprolaps 1141
– neurologische 1242
– nichtkardial bedingte 1034
– nichtkardiovaskuläre 1243
– orthostatische 1242
– Pulmonalklappenstenose 1143
– Pulmonalstenose 1147
– Reentry-Tachykardie 1238
– reflektorische 1242
– rezidivierende, Langzeit-EKG 1043
– rhythmogene 1223
– Schenkelblock 1231
– Sick-Sinus-Syndrom 1229
– Tachykardie, ventrikuläre 1239
– Takayasu-Krankheit 67, 1648f
– Tumor, kardialer 1251
– Ursache 1132f
– vaskulär bedingte 1242
– vasodepressorische 1242
– vasovagale 92, 1242, 1264f
– Vorhofmyxom 1253
Synovektomie, chirurgische 1628ff
Synovialis 1623
Synovialisbiopsie 1671
– arthroskopische 1715
Synovialispannus s. Pannus
Synovialitis 1613, 1615, 1622
– Arthritis, rheumatoide 1623
– Arthrose 1669
– derbe 1612
– Hämophilie 968
– kristallinduzierte 1671
– SAPHO-Syndrom 1665
– weiche sulzige 1612, 1624
Synovialitis-Akne-Pustulosis-Hyperostose-Osteomyelitis-Syndrom s. SAPHO-Syndrom
Synovialpunktat 1616
Synoviorthese 1628ff, 1657, 1660, 1673
Synoviozyten 945
Synovitis s. Synovialitis
Synzytiotrophoblastzellen 262
– Antikörper 282
Syphilis s. Lues
Syringomyelie 1601
Systematrophie, multiple 215
Systemerkrankung
– Gastroparese 468
– Lungenerkrankung, interstitielle 1506, 1510
– maligne, Herzbeteiligung 1251
Systemic
– inflammatory response syndrome s. Systemisches inflammatorisches Syndrom
– lupus erythematosus s. Lupus erythematodes, systemischer
– mycosis s. Pilzinfektion, systemische
– sclerosis s. Systemische Sklerose
Systemische Sklerose 1618f, 1636ff, 1641
– – Antikörper 1617, 1632, 1637
– – Differentialdiagnose 1634, 1638, 1647
– – diffuse 1637
– – Gelenkbefallsmuster 1612
– – limitierte 1636f
– – Lungenbeteiligung 1510f
– – Manifestationsalter 1612, 1636
– – Organmanifestation 1611, 1637f
– – Prognose 1637, 1639
– – Symptome 1632
– – Therapie 1638f
Systemisches inflammatorisches Syndrom (s. auch Sepsis) 1807, 2159
Systemmykose s. Pilzinfektion, systemische
Systolic anterior motion 1214
Systolikum
– Aortenklappeninsuffizienz 1135
– AV-Kanal, kompletter 1163
– Herzklappenfehler 1127
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1211
– – – obstruktive 1213
– linksparasternales 1113, 1143
– Mitralklappeninsuffizienz 1139
– neu aufgetretenes 1113, 1192
– Pulmonalklappenstenose 1143
– Pulmonalstenose 1147
– rechtsparasternales 1143
– spindelförmiges 1143
– Transposition der großen Gefäße mit Ventrikelseptumdefekt 1174
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
– Ventrikelseptumdefekt 1158
Szintigraphie
– Blutungsquellenlokalisierung 599
– Magenentleerungsstörung 468, 534
– Mediastinaltumor 1576f
– Nachweis ektoper Hormonsekretion 284
– Ösophagusspasmus, diffuser 463
– Phäochromozytom, malignes 213

T

TA Lärm 2036f
TA Luft 2064
TAA (thorakales Aortenaneurysma) 74, 76f
Tabakvergiftung 2130
Tabes dorsalis 1883
Tablettenmischintoxikation 717
Tache noire 1825f
Tachyarrhythmie
– Mitralklappenprolaps 1141
– ventrikuläre 1244, 1249
Tachykardie (s. auch Herzrhythmusstörung, tachykarde) 1235ff
– adrenerges Syndrom 2099
– Amphetamin-bedingte 2093
– Anämie, autoimmunhämolytische 839
– anticholinerges Syndrom 2099
– antidrome 1239
– atriale 1235
– – ektope 1237, 1247
– blutverlustbedingte 836
– Cannabis-bedingte 2089
– Definition 1226, 1235
– Differentialdiagnose 1237
– Entzugssyndrom 2099
– Herzinsuffizienz, akute 1084
– Hyperthyreose 174
– Kardioversion 1245
– Krise, thyreotoxische 178
– Leitungsbahn, akzessorische 1239
– Myokardinfarkt, akuter 1112
– N-cholinerges Syndrom 2099
– Opiatentzug 2084
– orthodrome 1239
– paroxysmale, EKG-Befund 1235
– Perikardtamponade 1201
– Phäochromozytom 212
– QRS-Komplex 1235, 1239
– Reentry-Mechanismus 1228
– reflektorische, nitratbedingte 1081, 1114
– Schock 2158
– schrittmacherinduzierte 1234
– Sepsis 1808
– supraventrikuläre 1033, 2124
– – Antiarrhythmika-Applikation, intravenöse 1244
– – Katheterablation 1244, 1247
– – Reentry-Mechanismus s. Reentry-Tachykardie
– – mit Schenkelblock 1235
– – Therapie, medikamentöse 1244
– β_2-Sympathomimetikum-bedingte 1486
– systemisches inflammatorisches Syndrom 1807, 2159
– unaufhörliche 1247
– Ursprungsort 1235
– ventrikuläre 1223, 1238
– – Akutbehandlung 1245
– – anhaltende 1238
– – Defibrillator-Therapie 1246
– – digitalisglykosidbedingte 1082
– – EKG-Befund 1235, 1238
– – Herzinsuffizienz, chronische 1082
– – Kardiomyopathie, rechtsventrikuläre, arrhythmogene 1221
– – Katheterablation 1223, 1247
– – Langzeit-EKG 1044
– – monomorphe 1238, 1245, 1249
– – Myokardinfarkt, akuter 1112
– – nichtanhaltende 1238

– – Operation, antitachykarde 1246, 1249
– – polymorphe 1238, 1240, 1245
– – QRS-Komplex-Form 1238
– – Reentry-Mechanismus s. Reentry-Tachykardie
– – Therapie 1244ff
– – Ursache 1238
– Volumenmangel 378
Tachyphylaxie gegen Kokain 2090
Tachypnoe 2143
– ARDS 2152
– mit Hypokapnie 1602
– Lungenfibrose, idiopathische 1508
– Mukoviszidose 1497
– Pneumonie 1522
– Schock 2157f
– systemisches inflammatorisches Syndrom 2159
Tacrolimus 783
– Medikamentenwechselwirkung 784
– bei Nierentransplantation 1438
– unerwünschte Wirkung 784
– Wirkungsmechanismus 1438
Taenia
– saginata 509
– solium 509, 1879
Taeniasis 509, 1879
Tagesmüdigkeit 1578
TAH (total artificial heart; totales Kunstherz) 1095
Taillendreieck, asymmetrisches 1692
Taillen-Hüftumfang-Quotient 317f , 1987
Takayasu arteritis s. Takayasu-Krankheit
Takayasu-Krankheit 67f, 1317, 1647ff
– Diagnostik 68, 1646, 1649
– Differentialdiagnose 52, 68
– Frühphase 1648f
– Glomerulonephritis 1317
– Langzeitprognose 68
– Standardbehandlung 68
– Symptome 67, 1646, 1648f
– Synkope 1243
– Therapie 1646, 1649
Takrolimus s. Tacrolimus
Talking down
– Cannabisrausch 2090
– Halluzinogenintoxikation 2093, 2095
Talkum-Pleurodese 1570, 1601
T-ALL 872f
Tamm-Horsfall-Protein 1297, 1300, 1328, 1344
– Ausscheidung im Urin 1301
Tamoxifen 359, 996, 1541
Tamsulosin 1384
Tandemstenosen 47, 51
Tangier-Krankheit 331
Tannenbaumphänomen 355, 1700
Taq-Polymerase 822
Targetzellen 828, 845
Tarsaltunnelsyndrom 1706, 1711
Taubheitsgefühl 306
Tauchen 2037
Taucherflöhe 2037
Tauchnährboden, Urinuntersuchung 1344
Tauchreflex 1244
Tauchtiefe 2037
Tawara-Schenkel 1226
– Erregungsausbreitungsstörung 1231
– kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße 1170
Tazobactam 1754f, 1757f
TBC s. Tuberkulose
^{99m}Tc-Anreicherung, fixierte 1060
^{99m}Tc-DTPA-Clearance 1303
TCI-System 1094
T-CLL 899, 901, 920, 922f
^{99m}Tc-MAG3 1303
^{99m}Tc-MAG3-Funktionsszintigraphie, nephrologische 1303
^{99m}Tc-MAG3-Sequenzszintigraphie, nephrologische 1303
^{99m}Tc-Mercaptoacetyltriglycin s. ^{99m}Tc-MAG3
^{99m}Tc-Pertechnetat, Schilddrüsenszintigraphie 162
^{99m}Tc-Pyrophosphat 1059
^{99m}Tc-Pyrophosphat-Szintigraphie, myokardiale 1062
TCR (T-Zell-Rezeptor) 871
^{99m}Tc-Sestamibi/^{125}I-Radionuklidszintigraphie 268
^{99m}Tc-Tracer 1060
TcU (^{99m}Tc-Uptake) 163
^{99m}Tc-Uptake 163
Technetium-299 (s. auch ^{99m}Tc) 1060
Technische Anleitung zum Schutz
– – – gegen Lärm 2036f
– – – der Luft 2064
TEE s. Echokardiographie, transösophageale
TEE-guided cardioversion 1258
Teer, Zigarettenrauch 2058
Teerstuhl s. Melaena
T-Effektorzellen 871
Tegmentum 2073
Teicoplanin 502, 1763
– Fieber unklarer Genese 941
Teicoplaninresistenz 1763
Teicoplanintherapie, intraventrikuläre 1803
Teleangiektasien 483, 1618f
– CREST-Syndrom 1637
– Mischkollagenose 1642
– systemische Sklerose 1637f
– venöse 735
Telomer 823
Telomerase 813
Temperatur
– Einfluß anthropogener Spurenstoffe 2032
– höhenabhängige 2038
Temperaturerhöhung, dauerhafte 2032
Temperaturregulation 141
Temperatursinnstörung 60
Temporal arteritis s. Arteriitis temporalis
Temporalarterien, druckschmerzhafte 1648
Temporalarterienbiopsie 1648f
Temporallappen-Herdbefund, Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis 1849
Tendinitis 1702, 1705
Tendinose 1613f, 1694f, 1699
– Hyperostose, skelettale, diffuse, idiopathische 1699
– Injektionstherapie 1701
Tendinosis calcarea, Schulter 1708
Tendomyopathie, generalisierte s. Weichteilrheumatismus
Tendomyose 1702, 1705
Tendosynovitis 1624, 1713
– Gicht 1680f
Tendovaginitis 1624
– Differentialdiagnose 107
– stenosans 1706f
Tenesmen 447
– Amöbenkolitis 1874f
– Colitis ulcerosa 619
– Dysenterie 496f
– Trichuriasis 509
Tennisellenbogen 1613, 1619, 1706f
Tender points 1702f
– – Palpation 1703
– – Periarthropathie der Hüfte 1709
TENS (transkutane elektrische Neurostimulation) 27, 1698f, 1954f
Tenside 2136
Tensidvergiftung 2136
Teratom 1002
– gastrales 532
– mediastinales 1576
– perikardiales 1253
Teratozoospermie 221
Terazosin 1384
Terbutalin, Asthmaanfallbehandlung 1487
– Asthmatherapie 1483
Terfenadin-Itraconazol-Interaktion 1772f
Terlipressin 741
Terpene 1962
Tertiary hyperparathyroidism s. Hyperparathyreoidismus, tertiärer
Tesla 2041
Test
– Sensitivität 1739
– Spezifität 1739
– Voraussagewert 1739
Testicular cancer s. Keimzelltumor, maligner, des Mannes
Testicular infections s. Orchitis
Testicular tumor s. Hodentumor
Testikuläre intraepitheliale Neoplasie 1001, 1003
Testmahlzeit, radioaktiv markierte 463, 468, 534
Testosteron 218, 1382
– bei der Frau 250
– freies 250, 318f
– Skelettdifferenzierungssteuerung 351
Testosteron-Abkömmlinge bei Osteoporose 360
Testosteronanstieg 206
Testosteronbildung 220
Testosteronenanthat 223
Testosteronkonzentration im Serum der Frau 247, 250
Testosteronmangel, Adipositas 338
Testosteronmetabolismus 223
Testosteronsubstitution 218, 221
– lebenslange 225, 227
Testosteronsynthese 232
Testosteronsynthesestörung 231f
Testosterontransport im Blut 220
Testosteron-Undecanoat 223
Testoviron-Depot 156
Teststreifen
– Blutzuckerselbstkontrolle 294
– Harnzuckerselbstkontrolle 294
– Ketonkörperselbstkontrolle 294
– Mikroalbuminurienachweis 305
– Urinuntersuchung 1297f
– – mikrobiologische 1344
Testsystem, biologisches, Umwelttoxikologie 2030
Testverfahren, psychometrisches 745
Tetanie 404, 573, 1975, 2164
– hyperventilationsbedingte 272f
– Malassimilation 569
– normokalzämische 273, 404
– parathyreoprive 188
Tetaniestar 272
Tetanospasmin 1856f
Tetanus 1732f, 1856f
– Aktiv-/Passiv-Simultanimpfung 1732f
– Immunisierung 1726, 1732f, 1856f
– – aktive 1856f
– – passive 1732f, 1856f
– Inkubationszeit 1856f
Tetanus-Antitoxin-Titer 1856f
Tetanus-Immunoglobulin, humanes 1856f
Tetanusprophylaxe 1856f
Tetanus-Toxoid 1856f
Tetrachloräthylen, Leberschädigung 721
Tetrachloräthylenintoxikation 722
Tetrachlorkohlenstoff, Leberschädigung 721
Tetracyclin s. Tetrazyklin
Tetrahydrocannabinol 2088
Tetrahydroisochinole 2078f
Tetralogy of Fallot s. Fallot-Tetralogie
Tetramethylhexadekansäure-Speicherung 333
Tetraparese 49, 1918
– spastische 333
Tetraplegie 1923
Tetrazyklin 1751, 1760
– Amöbenkolitis 1876
– Arthritis, reaktive, Chlamydien-induzierte 1665
– Arzneimittelinteraktion 1760
– Cholera 499
– Dünndarm-Überbesiedlung, bakterielle 581
– Kontraindikation 1760
– Pneumonie, ambulant erworbener 1527
– Rickettsiose 1825ff
– Sprue, tropische 580
– Ulkus, Helicobacter-pylori-positivem 549
– Whipple-Krankheit 504
Tetrazyklin-Pleurodese 1601
TFPI (tissue factor pathway inhibitor) 972
TGA s. Transposition der großen Gefäße
TGF s. Transforming growth factor
T/H s. Taillen-Hüftumfang-Quotient
Thalamusblutung 1923ff
Thalamusstimulation 1955
Thalassaemia
– intermedia 845f
– major 845
– minima 845
– minor 846
Thalassämie 845ff
– genetische Beratung 846f
– Gesichtsschädelveränderung 845
– Hb-Elektrophorese 845
– heterozygote 845
– Malariaresistenz 845
– Therapie 846f
α-Thalassämie 845f
β-Thalassämie 845f
– Blutbild 846
– heterozygote 845f
– homozygote 845
– – Stammzelltransplantation 947
– Malariaresistenz 1871
– Serumeisenspiegel 846
Thalassämiepatienten, Anti-HCV-Prävalenz 693
Thalassemia s. Thalassaemia; s. Thalassämie
Thalidomid 1900
Thallium
– Antidot 2108
– Plasmaeliminationshalbwertszeit 2136
Thallium-201 (s. auch ^{201}Tl) 1059, 2136
Thalliumverbindung, lösliche 2136
Thalliumvergiftung 2136
– Detoxikation, extrakorporale 2107
THC (Tetrahydrocannabinol) 2088
Thebesius-Gefäße 2142
T-Helferzellen 871, 1890
– Bestimmung 1471
– CD4-positive (s. auch CD4^{+}-Lymphozyten) 1658f
– – Verminderung, Purinanaloga-bedingte 907
T-Helferzellen-Mangel 921
T-Helferzellen-Neoplasie 916
T-Helferzellen-Zahl, HIV-Infektion 1535
Thenar-Handgelenk-Schmerzen 1674
Thenarmuskulatur, Atrophie 1613
Theophyllin 1059, 1293, 1483ff
– Asthmatherapie 1483ff, 1487
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1493
– Serumkonzentrationsbestimmung 1485, 1493
– unerwünschte Wirkung 1486
Theophyllin-Infusion 1487
Theophyllinvergiftung 2107
Therapie
– antiarrhythmische 1244f
– antihypertensive, präoperative 1275
– antimykotische 1770, 1817
– antiparasitäre 1773ff
– myeloablative 945ff
– – Komplikation 948
– myelosuppressive 947
Thermodilutionsmethode 2170
Thermogenese, postprandiale 1965
Thermokoagulation, Ganglion Gasseri 1954f
Thermoregulation 5, 2032
– autonome 2032
Thermoregulationsstörung, Arzneimittelüberdosierung 2145
– Schock, septischer 2160
Thermorezeptoren 5
Thermotherapie 28
Thiabendazol 510f, 729, 1774
Thiamazol 175
Thiamin s. Vitamin B_1
Thiamphenicol 1764f
Thiazidanaloga 384
– Wirkungsmechanismus 1294
Thiazide 320, 384, 387, 983, 1080f, 1292f
– Dosierung 1081
– Einfluß auf die Risikofaktoren des metabolischen Syndroms 320
– Kaliumverlust 390
– Kalziumstoffwechselbeeinflussung 405, 407
– Kombination mit Schleifendiuretikum 385, 397

– Magnesiumverlust 397
– bei Osteoporose 358f
– therapeutische Wertigkeit 1081
– Wirkung 1294
– – unerwünschte 1081
Thiazidtest 409
TH1-Immunantwort 479
Thin-basement-membrane disease s. Hämaturie, familiäre, benigne
Thioctsäure 1946f
6-Thioguanin 868, 870, 985
Thiosulfat 2107
TH-Lymphozyten 1476f
TH2-Lymphozyten, Zytokinfreisetzung 1474ff
Thoracic aortic aneurysm s. Aortenaneurysma, thorakales
Thoracic-outlet-Syndrom 112
Thorakoplastik 1551, 1601
Thorakoradikuläres Syndrom 1689
Thorakoskopie 1562, 1573
– Mediastinaltumor 1575
– Pleuraerguß 1597, 1600
– Pleuramesotheliom 1572f
– Sensitivität 1600f
– videoassistierte 1540
Thorakospondylogenes Syndrom 1706
Thorakotomie
– diagnostische 1549, 1562, 1573
– Mediastinaltumor 1575
Thorakovertebral-Syndrom 1689
Thoraxbeweglichkeit 1655
Thoraxchirurgie, videoassistierte 1597
Thorax-Computertomographie 1470, 1602f
– Tumordiagnostik 985, 1002
Thoraxdeformität
– Ateminsuffizienz 1601
– Blutgasanalyse 1602
– Lungenfunktion 1602
– Röntgenaufnahme 1602f
Thoraxdrainage 1597
Thoraxdurchleuchtung, Herzfehlerdiagnostik 1126
Thoraxdurchmesser, anteroposteriorer, verminderter 1054
Thoraxexkursion 2171
Thoraxkompressionsschmerz 1700
Thorax-Röntgenaufnahme 1054f, 1469
– Alveolitis, exogen-allergische 1507
– Aortenisthmusstenose 1151
– ARDS 2152
– Aspergillose, pulmonale, invasive 1537
– Aspiration 2155
– AV-Kanal, kompletter 1163
– Bronchialkarzinom 1561
– Bronchiektasen 1503
– bei chronischer Herzinsuffizienz 1078
– Cor pulmonale 1592
– Ductus arteriosus, persistierender 1165
– Einflußstauung, obere 985
– Fallot-Tetralogie 1168
– Herzklappenfehler-Diagnostik 1126
– Herztumor 1252
– Hypertonie, pulmonale, primäre 1589
– bei Immunsuppression 940f
– kardiologische 1054f
– Komplikation 1055
– Legionellenpneumonie 1525
– Lungenabszeß 1543
– Lungendosis 2041
– Lungenembolie 1583
– Lungenfibrose, idiopathische 1508
– Lungentumor, gutartiger 1555
– Mediastinaltumor 1575
– Mediastinitis, akute 1541
– Mukoviszidose 1498
– Niereninsuffizienz, akute 1391
– Pankreatitis, akute 628f
– Pleuraerguß 1539
– Pneumokokkenpneumonie 1524
– Pneumonie 1522f, 1530
– bei respiratorischer Insuffizienz 2144
– Schilddrüsendiagnostik 163
– Schwangerschaft 1279
– Strahlenbelastung 1055
– Transposition der großen Gefäße 1175
– Urothelkarzinom-Nachsorge 1380f
– Ventrikelseptumdefekt 1159
– Virusmyokarditis 1192
Thoraxschmerz
– akuter 1102f, 1595f
– atemabhängiger 1599
– atypischer 1141
– belastungsabhängiger 1100
– Bronchialkarzinom 1560
– Diagnostik 1100
– Elektrokardiographie 1038f
– gürtelförmiger 1654f
– kardial bedingter 1034, 1096
– Mitralklappenprolaps-Syndrom 1141
– Myokardinfarkt, akuter 1108
– nichtkardialer 442f, 515, 1034, 1096
– – Diagnosestellung 464
– – Diagnostik 521
– – Differentialdiagnose 463
– – Ursache 521
– Ösophaguskarzinomeinbruch in Mediastinalorgane 527
– Pleuraerguß 1599
– Pleuramesotheliom, malignes 1572f
– pleuritischer 1539
– Pneumothorax 1595
– in Ruhe 1103
– Virusmyokarditis 1192
– Vorhofseptumdefekt 1154
Thorax-Sonographie 1561
Thorax-Tiefendurchmesser, sagittaler 1491
Thoraxtrauma 2145
Thoraxwand, vordere, Hebung, systolische 1034
Thoraxwanddeformität, Beatmung, nichtinvasive 2147
Thoraxwandinstabilität 2145
Thorotrast 778
THP s. Tamm-Horsfall-Protein
tHPT s. Hyperparathyreoidismus, tertiärer
Threonin 1965
Thrombangiitis obliterans 15, 54, 63ff, 87
– – Diagnostik 65
– – Gespräch mit dem Patienten 67
– – Pathogenese 63
– – Prognose 66
– – Symptomatik 65
– – Thrombophlebitis 106f
Thrombapheresekonzentrat 943
Thrombektomie 12, 108, 114
– Hämodialyse-Shunt 1421
– bei Phlebothrombose 115
Thrombembolie s. Embolie
Thrombendarteriektomie, chirurgische 1586
– Nierenarterie 46
Thrombin 968
Thrombinbildung 972
Thrombininaktivierung 973
Thrombin-Thrombomodulin-Komplex 972f
Thromboembolie s. Embolie
Thrombogenese 110ff, 977
Thrombolyse 24, 52, 56, 114, 308, 977ff, 1585, 1917, 1922f
– Angiopathie, diabetische 62
– Behandlungsanleitung 981
– Blutung, zerebrale 1923
– endogene s. Fibrinolyse
– Heparinisierung, begleitende 118
– Herzklappenprothesen-Thrombosierung 1262
– Hirninfarkt, ischämischer 1922f
– Indikation 977, 979
– Kontraindikation 56, 119, 1586
– koronare 1115f
– lokale 28, 56, 118
– – Hämodialyse-Shunt 1421
– Lungenembolie 1581, 1584f
– Myokardinfarkt, akuter 1115
– Phlebothrombose 114f, 118
– systemische 118
– Venenthrombose 101
Thrombolyseschema 1586
Thrombolytika s. Fibrinolytika
Thrombomodulin 972f
Thrombomodulin-Gen-Mutation 974
Thrombophilia s. Thrombophilie
Thrombophilie 972f
– angeborene 972f
– Definition 970
– Diagnostik 116, 975
– erworbene 972
– familiäre 970
– hereditäre 101, 116, 973
– – Thromboseentstehung 112
– Phlebothrombose 110
– Screening 101
– sekundäre 770
Thrombophlebitis 95, 97, 106ff, 1710
– Adipositas 337
– akute 107f
– Definition 106, 973
– Differentialdiagnose 99
– eitrige 106f
– migrans 106ff
– paraneoplastische 106f
– rezidivierende 108
– saltans 106ff
– septische 106ff
– – bei intravaskulärem Verweilkatheter 1802
– – Komplikation 109
– – Therapie 108
– thorakale, anterolaterale 107
– traumatisch bedingte 106f
– Tumorsuche 101
Thromboplastinzeit, partielle 964
– – aktivierte 968
Thrombopoese, Dysplasie 860
Thrombose 970ff, 979
– Antiphospholipid-Antikörper 975, 1613
– Antithrombinmangel 973
– arterielle 53ff, 116, 970, 973
– – Definition 973
– – femoro-popliteale 53
– – iatrogene 54
– – Kollateralenbildung 54
– – Lyse s. Thrombolyse
– – Prognose 56
– – Prophylaxe 970
– – Risikofaktoren 970
– – traumatisch bedingte 54
– atypisch lokalisierte 974
– Embolisationsrisiko 1581
– Faktor-XII-Mangel 974
– Fibrinogendefekt 975
– FVL-Mutation 974
– Glykoprotein, histidinreiches, erhöhtes 974
– Hämoglobinurie, nächtliche, paroxysmale 856f
– Hämostasefaktor-Gen-Mutation 974
– Heparin-Kofaktor-II-Defekt 975
– Herzklappenprothese 1179
– Hyperhomozysteinämie 974
– lokale, Panarteriitis nodosa 70
– Multigendefekt 974
– par effort 110, 116
– Protein-C-Mangel 973
– Protein-S-Mangel 974
– septische 59, 1794
– Therapie 858
– Thrombozythämie, essentielle 891f
– venöse s. Venenthrombose
– Vorzugslokalisationen 973
Thrombosealter 981
Thromboseneigung s. Thrombophilie
Thromboseprävention 975
– bei Hämodialyse 1420
Thromboseprophylaxe 116, 120, 975, 1586f
– Herzinsuffizienz, chronische 1079
– perioperative 24
– Schwangerschaft 1280
Thromboseprophylaxe-Strümpfe 121
Thromboserisiko, erhöhtes, Kontrazeption 1280
Thrombotic thrombocytopenic purpura s. Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische
Thromboxan A_2 8, 751, 960
– Asthma bronchiale 1477
– Mikroangiopathie, diabetische 59
Thromboxan-A_2-Produktion, überschießende 892
Thromboxan-A_2-Prostazyklin-Gleichgewicht 8
Thromboxaninhibitoren 752
Thrombozyten s. auch Plättchen
– Atheroskleroseentstehung 7
– HLA-getestete 943
– Überlebenszeit, verkürzte 958
Thrombozytenabbau 958
Thrombozytenadhäsion 960, 971
– gesteigerte 111
Thrombozytenadhäsionsstörung 956f
Thrombozytenaggregation 24f, 815, 962f, 971, 1340
– Agonisten, induzierende 956
– gesteigerte 111
– intravasale 5
– Passivrauchen 2059
– Ristocetin-induzierte, gestörte 956f
– Untersuchung 956
– von-Willebrand-Faktor-Funktion 966
– von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 966
Thrombozytenaggregationshemmer (s. auch Thrombozytenfunktionshemmer) 40, 51f, 308
– metabolisches Syndrom 320f
– Polycythaemia vera rubra 891
– Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische 841
– Thrombozythämie, essentielle 893
Thrombozyten-Aggregationshemmer, bei zerebraler arterieller Verschlußkrankheit 308
Thrombozytenaktivierung 971
Thrombozytenanomalie 892
Thrombozytenfunktion
– gesteigerte 111
– Nierenerkrankung, mikrovaskuläre 1338
Thrombozytenfunktionshemmer 23, 1917, 1923
– Karotisstenose 1919
Thrombozytenfunktionshemmung, medikamentenbedingte 957
Thrombozytenfunktionsstörung (s. auch Thrombozytopathie) 955
– Niereninsuffizienz, chronische 1410
– NSAIDs-bedingte 543
Thrombozytenfunktionstest 956f
Thrombozytenkonzentrat 943, 956f
– gepooltes 943
– Verbrauchskoagulopathie 2163
Thrombozytenmembrandefekt 955
Thrombozytenmembranstabilisierung, medikamentenbedingte 957
Thrombozytensubstitution 864, 943
– Allo-Immunisierung 923
– Hämoglobinurie, paroxysmale nächtliche 858
– Kontraindikation 841, 943
– Leukämie, chronische, lymphatische 923
– Myelofibrose, idiopathische 895
– wiederholte 864, 943
Thrombozytenzahl 813, 815
– Anämie, aplastische 851
– bei Heparintherapie 117, 121
Thrombozythämie
– essentielle 881, 891ff
– – Differentialdiagnose 882, 892, 895
– – Stammzelltransplantation 954f
– – Therapie 891, 893
– neoplastische 893
– primäre s. Thrombozythämie, essentielle
Thrombozytopathie (s. auch Thrombozytenfunktionsstörung) 954ff
– Differentialdiagnose 964
– erworbene 955, 957
– kongenitale 955ff
– – Palliativmaßnahmen 955
Thrombozytopenie 840, 955f
– AIDS 1900
– akute 841
– allergisch bedingte 117
– amegakaryozytäre 862
– – mit Radiusaplasie 862
– Antiphospholipd-Syndrom 1634
– Benzolintoxikation, chronische 2051
– Brucellose 1821
– Carbapenem-bedingte 1757

– Denguefieber 1840
– Differentialdiagnose 958, 964
– Flucytosin-bedingte 1771
– Gaucher-Krankheit 332
– Haarzell-Leukämie 906
– heparinassoziierte 1585
– heparininduzierte 115, 117
– HIV-assoziierte 1898
– Interferon-a-bedingte 701
– Knochenmarkdiagnostik 818
– Leukämie
– – akute 873
– – chronische 921
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
– Malariaanfall 1873
– myelodysplastisches Syndrom 859f
– Myelofibrose, idiopathische 894
– Penicillin-bedingte 1754f
– Phosphodiesterasehemmer-bedingte 1086
– Purpura
– – thrombotisch-thrombozytopenische 1340
– – thrombozytopenische, idiopathische 958
– γ-δ-T-Zell-Lymphom, hepatolienales 918
– Wiskott-Aldrich-Syndrom 483
– Zeckenbißfieber 1826
– Zytomegalievirus-Infektion 1789
Thrombozytose 891
– Bronchialkarzinom 1561
– Arthritis, rheumatoide 1626f
– nach Blutverlust 836
– Differentialdiagnose 893, 895
– Hyperkaliämie 394
– Knochenmarkdiagnostik 818
– Mikrozirkulationsstörung 10f
– reaktive 891, 893
– Thromboseentstehung 111
Thrombus 977
– atrialer s. Vorhofthrombus
– flottierender 118
– Lyse s. Thrombolyse
– IVUS-Bild 1052
– linksventrikulärer 1259
– roter 960
Thrombusaspiration 29
Thrombusauflösung s. Thrombolyse
Thrombusautolyse 122
Thrombusbildung
– intrakardiale 1114
– koronare 1097f
– lokale 5
– mikroangiopathische 1340
Thrombusretraktion 122
Thrombusschrumpfung 122
Thrombuszerstäuber 29
Thumbprint-Zeichen 613
Thymektomie 278
Thymidinkinase-Serumspiegel 921
Thymoleptika 1939, 1953
Thymom 1575
Thymusaplasie 483
Thymushyperplasie 1576f
Thymushypoplasie 483
Thyreoglobulin 161, 188
Thyreoglobulinantikörper 162
Thyreoglobulinbestimmung 187f
Thyreoglobulinspiegel, falsch-niedriger 161
Thyreoidektomie 159, 164, 187
– MEN-II-Gen-Träger 278
– totale 188, 279
Thyreoiditis 182ff
– AIDS 185
– akute 159, 181
– atrophische 183
– bakterielle 182
– begleitende 182
– Feinnadelpunktion 164, 182
– invasiv-sklerosierende 184
– Lues 185
– Sarkoidose 184
– nach Strahlenexposition 184
– subakute 181ff
– Therapie 159
– traumatisch bedingte 184
– Tuberkulose 185
– Zytokin-bedingte 185
Thyreostatika 159, 174f
Thyreotoxikose, Dekompensation bei Herzinsuffizienz 1077
Thyreotropes Hormon s. TSH
Thyreotropin s. TSH
Thyreotropin-Releasing-Hormon s. TRH
Thyroid carcinoma s. Schilddrüsenkarzinom
Thyroiditis s. Thyreoiditis
Thyroxin
– Autoantikörper 162
– freies 159, 161, 170, 173
Th1-Zellen
– CD4-positive 616
– Tuberkulose 1545
TIA s. Transiente ischämische Attacke
T-IB-Non-Hodgkin-Lymphom 898
Ticarcillin 1754f, 1757
Ticarcillin-Clavulansäure-Kombination 1757
Tick-borne encephalitis s. Frühsommer-Meningoenzephalitis
Ticlopidin 23, 40, 51
– Angina pectoris, instabile 1105
– Verschlußkrankheit, arterielle, zerebrale 308
Tidal-Volumen 1468f, 2148
Tiefenrausch 2037
Tiefschlafstadien 1461
Tierexposition, Pneumonie 1521
Tierfuttersterilisation 495
Tierseuche, virale s. Zoonose, virale
Tierstudie 2027
Tierversuch, Umwelttoxikologie 2030
Tight junctions 564f
Tilidin 1952f
– plus Naloxon 1952f
Tiludronat 368
Timetable of tuberculosis 1546, 1549
TIN (testikuläre intraepitheliale Neoplasie) 1001
Tinnitus
– bei Aminoglykosidtherapie 1759
– pulssynchroner 1933
– Vancomycin-bedingter 1763
TIPS 664, 742f
– Aszites 751
– Budd-Chiari-Syndrom 771
– Komplikation 743
TIPS-Okklusion 743
Tissue factor 961, 988
Tissue factor pathway inhibitor 972
Tissue-factor-FVIIa-Komplex 968
Tissue-type-Plasminogenaktivator s. Gewebe-Plasminogenaktivator
TLC (totale Lungenkapazität) 1468f
^{201}Tl-Chlorid 1059
T-Linien-ALL 877
^{201}Tl-Schilddrüsenszintigraphie 163
^{201}Tl-Wash-out 1059
T-Lymphozyten 871
– aktivierte 933
– autoreaktive
– – CD4-positive 1639
– – Goodpasture-Syndrom 1318
– im Blut fehlende 482
– CD4-positive s. CD4-Lymphozyten
– CD8-positive 1639
– – Stimulation 479
– Entwicklungsstörung 480
– Graft-versus-host-Reaktion 950
– HIV-Befall 1890
– IgA-spezifische 1308
– intraepitheliale 478, 480
– – Lymphom 485
– – verminderte 483
– Minimal-change-Glomerulonephritis 1313
– verminderte, bei betagten Menschen 1775
– zytotoxische, CD8-positive 1639
TM-Modus-Echokardiographie 1045
TNF s. Tumor-Nekrose-Faktor
TNM-Klassifikation
– malignes Melanom 1014
– Mammakarzinom 990
– Nierenzellkarzinom 1019
Tobramycin 1501, 1758
– Fieber unklarer Genese 941
– Gelenkprothese, infizierte 1806
Tod, kardialbedingter, perioperativer 1276
TOF s. Fallot-Tetralogie
Tokopherol s. Vitamin E
Tolbutamid 301
Toleranz
– pharmakodynamische 2072f
– pharmakokinetische 2072f
Toleranzentwicklung, Suchtmittel 2071ff
Tollkirschenvergiftung 2100, 2114
– Antidot 2108
Tollwut 1842, 1849
– Immunisierung 1849
– Letalität 1849
Toloniumchlorid 2108
Tolrestat 1332
Toluidinblau-Färbung 1742
Toluol
– Grenzwerte 2031
– Zigarettenrauch 2058
Toluolvergiftung 2116
Tonsillektomie, Nachblutung 967
Tonsillen, orangefarbene 331
Tonsillitis
– rheumatisches Fieber 1188
– ulzeröse 1841
Tonsillopharyngitis 1754
Tophus 317, 344, 1680f
Torasemid 384
– Dosierung 1081
– bei Hyperkaliämie 396
Torsade-de-pointes-Tachykardie 1240
– EKG-Befund 1240
– Herzschrittmacher 1232f
Total artificial heart s. Kunstherz, totales
Totenstille, intraabdominelle 586, 588
Totimpfstoff 1725f
Totraumreduzierung 1466f
Totraumventilation, erhöhte 2142, 2171
Tourniquet-Syndrom 11
Toxic shock syndrome s. Schocksyndrom, toxisches
Toxic-shock-syndrome-Toxin 1 1812f
Toxikodynamik 2100
Toxikokinetik 2100
Toxikologie
– experimentelle 2029
– Fallberichte 2101
– klinische 2101
– regulatorische 2029f
– umweltorientierte 2027
Toxikopie 2062f
Toxin
– bakterielles, in Nahrungsmitteln 502
– Clostridium
– – botulinum 502
– – difficile 501
– endogenes 743
– erythrogenes 1863, 1866
– mikrobielles 1863
– zelltoxisches 497
Toxinschock, Clostridium-perfringens-Typ-F-Toxin 503
Toxische Substanz
– – Dosis-Wirkungs-Beziehung 2029
– – im Wasser 2043
Toxocara
– canis 510f, 729
– cati 510f, 729
Toxokariasis 510f
– Leberbeteiligung 729
– Therapie 1774f
Toxoplasma gondii 1828
Toxoplasma-gondii-Enzephalitis s. Toxoplasmose-Enzephalitis
Toxoplasma-gondii-Infektion
– chronische, symptomlose 1828f
– posttransplantäre 1787
– Prophylaxe 1535
Toxoplasma-gondii-Myokarditis 1194
Toxoplasma-gondii-Übertragung mit dem Transplantat 1791, 1828
Toxoplasma-gondii-Zyste, zerebrale 1903
Toxoplasmen, persistierende 1828
Toxoplasmose 1828f
– AIDS 1889, 1898, 1903
– Antibiotikatherapie 1764
– nach Knochenmarktransplantation 1780
– konnatale 1829
– Meldepflicht 1828
– posttransplantäre 1791
– Primärprophylaxe 1904
– Reaktivierung nach Knochenmarktransplantation 1791
– Reinfektion, endogene 1828
– Schwangerschaft 1866
– Sekundärprophylaxe 1904
– Therapie 1829
– zerebrale 1888, 1903f
Toxoplasmose-Enzephalitis 1762
– AIDS 1829
– Antibiotikatherapie 1752, 1761
– Differentialdiagnose 1849
– Erregernachweis 1848
Toxoplasmosis s. Toxoplasmose
t-PA (Tissue-type-Plasminogenaktivator) s. Gewebe-Plasminogenaktivator
TPHA (Treponema-pallidum-Hämagglutinations-Test) 1883
Tracer 1058
– lipophiler 1060
Tracheakompression, tumorbedingte 1571
Trachealkatheter, Sauerstoffapplikation 2144f
Trachealsekretkultur 1530
Trachealsekretuntersuchung, mikrobiologische 1530, 1740
Trachealtubus 2147
Tracheobronchitis 1517ff
– akute 1519
– Herpesvireninfektion 1859
– Influenza 1833
– nekrotisierende, hämorrhagische 1834
Tracheotomie 2147
Training
– körperliches 28, 1269ff
– – aerobes 1270
– – Anstrengungsgrad, subjektiver 1270
– – EKG-Monitoring 1271
– – Wirkung 1270
– rückenspezifisches 1697
Trainingsintensität 1270
Trainingslehre, medizinische 26f
Trainingsmangel, Herzfunktionsstörung, hyperdyname 1264
Trainingsmittel 1697
Trainingsprogramm
– aktivierendes, bei Arthrose 1672
– für ältere Menschen 1699f
– bei chronisch-obstruktiver Bronchitis 1494
– körperliches 340
Trainingspulsfrequenz 1270
Trainingstherapie, medizinische 1693, 1698
Traktion, manuelle 1698f
Traktionsdivertikel, ösophageales 515f
Tramadol 1952f
Tramadolvergiftung 2131
Tränendrüsenaktivität 1643
Tränenfluß 2099
Tränenflüssigkeit, Orange-rot-Färbung, Rifampicin-bedingte 1761, 1765
Tränenmangel 1642
Tranquilizervergiftung 2117
Transaminasen im Serum s. Serumtransaminasen
Transdermales System, Testosteronapplikation 223
Transducer s. Schallkopf
Transferrin 763, 830, 2079
– kohlenhydratdefizientes 676
Transferrinausscheidung im Urin 1301
Transferrinkonzentration im Serum 1996
– – Mangelernährung 1405
Transferrinrezeptor-Spiegel im Serum 832f
Transferrinsättigung 763, 832f, 1409
trans-Fettsäuren 1971, 1990
Transformation
– kavernöse, Pfortaderäste 673
– prolymphozytäre 922f
Transforming growth factor 1476

– Nierenzellkarzinom 1374
– Tuberkulose 1545
Transforming growth factor α 547
Transforming growth factor β 479, 1636f
Transfusionsreaktion, hämolytische 839
Transglutaminase 577
Trans-Golgi-Netzwerk 641
Transiente ischämische Attacke 46, 48, 1917f
– – – Definition 1917
– – – Differentialdiagnose 1929
– – – Hirnischämierisiko 1918
– – – Karotisdissektion 1933
– – – Karotiskreislauf 49
– – – Schlaganfallrisiko 1917, 1922f
– – – Sekundärprävention 1917
– – – Thrombozythämie, essentielle 892
– – – vertebrobasiläres System 49
Transkobalamin II 849
Transkuprein 764
Translokation, chromosomale 824
– – Burkitt-Lymphom 915
– – Diagnose 821
– – Leukämie, akute 866f , 872f
– – Lymphom, zentroblastisch-zentrozytisches 907
– – Mantelzell-Lymphom 909
– – Non-Hodgkin-Lymphom 898
– – Tumordiagnostik 1025
Transmission, neuronale 2073
Transplantat, Toleranzinduktion 1091
Transplantatabstoßung 784, 1438f
– CMV-assoziierte 1789
– hyperakute 1439
– Therapie 1439
– zelluläre, akute 1439
– Zytomegalievirus-Infektion, persistierende 1838
Transplantatabstoßungskrise, steroidrefraktäre 1438
Transplantatabstoßungsreaktion, akute 1606
Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion s. Graft-versus-host-Reaktion
Transplantation
– allogene 945
– autologe 945
– Nachsorge 783
Transplantationsgesetz 1089
Transplantationsimmunologie 783
Transplantationsmedizin 1604
Transplantationszentrum 1436
Transplantatkonservierung 783
Transplantatniere s. Nierentransplantat
Transplantatvaskulopathie 1093
Transplantatzerstörung 1091
Transport
– carriervermittelter 1291
– sekundär aktiver 1291
Transportarterienverschluß, akuter 55
Transportprotein 677
– für Bilirubin 661
Transportproteinsynthese, verminderte 735
Transportsystem
– ATP-abhängiges, hepatozytäres 662
– renal-tubuläres, Defekt, angeborener 413
Transposition der großen Gefäße 1173ff
– – – kongenital korrigierte 1170
– – – – assoziierte Fehlbildungen 1170
– – – – Erregungsleitungssystem 1170
– – – – Herzkatheterdiagnostik 1172
– – – – Korrekturoperation 1172
– – – mit Kurzschlußverbindung 1173
– – – mit linksventrikulärer Ausflußbahnobstruktion 1174
– – – Röntgenbefund 1175
– – – Synkope 1243
– – – mit Ventrikelseptumdefekt 1174
– – – mit Vorhofseptumdefekt 1173
Transsexualism s. Transsexualität
Transsexualität 236f
Transsexuellengesetz 236
Transsudat 747, 1600f
– Aszites 747
– pleurales 1597f
Transthyretin 725, 1329
Traube-Doppelton 1135, 1165
Trauma 1619
Traumasyndrom, kumulatives 1704
Travafloxacin 1759
Treibgas-Dosieraerosol 1484
Treibhauseffekt 2032, 2051
Treibhausgase 2032
Treitz-Band 443, 456, 460
– Lage rechts der Mittellinie 532
T_1-Relaxation 1057
Trematodiasis 510
Tremor, lateraler, beim Knie-Haken-Versuch 1943
Trench fever 1826
Trendelenburg-Lagerung 1244
Trendelenburg-Zeichen 1676f
Treponema pallidum 1882f
Treponema-pallidum-Hämagglutinations-Test 1883
TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon) 161
TRH-Test 155, 161, 170, 247
Triamcinolon
– Gichtarthritis 1682f
– Spondylarthropathie 1653
Triamcinolon-Acetonid 1701
Triamteren 193, 384, 393
– Dosierung 1081
– Kaliumanstieg 395
Triazolderivat 1771f
Triazole 1816
Trichinella spiralis 510f
Trichinose 510f
Trichlormethiazid 384
Trichomonas vaginalis 1885
– – Nachweis im Urin 1299, 1344
Trichomonas-vaginalis-Infektion 1762f
Trichomoniasis 1885
– aszendierende, Prostatitis 1386
Trichuriasis 509
– Therapie 1773ff
Trichuris trichiura 508f
Tricuspid insufficiency s. Trikuspidalklappeninsuffizienz
Tricuspid stenosis s. Trikuspidalklappenstenose
Trigeminus 1243
Trigeminusneuralgie 1928, 1934f
– idiopathische 1934
– Prophylaxe 1935
– symptomatische 1934
– systemische Sklerose 1638
– Therapie 1935, 1953ff
– Triggermechanismen 1935
Trigeminusneurinom 1934
Trigeminusneuropathie 1642f
Triggerpunkt 27, 1704
Triggerpunktmassage 1710
Triglyzeridablagerung, hepatische 723
Triglyzeride 1968f
– Abbau im Dickdarm 566
– endogene 1969
– Ernährung, künstliche 2020
– exogene 1969
– Metabolismus
– – bakterieller, intestinaler 581
– – postprandialer 318
– mittelkettige 671, 1990
– – Enzephalopathie, hepatische 746
– – Kurzdarmsyndrom 576
– – Leberzirrhose 739
– – Pankreasinsuffizienz 2007
– – Pankreatitis, chronische 634
– – unerwünschte Wirkung 2007
Triglyzeridfreisetzung 336
Triglyzeridresynthese 564
Triglyzeridspeicherung 335f
Triglyzeridspiegel 317f, 322, 327
– Alkoholeinfluß 327, 1989
– Antihypertensivaeinfluß 320
– erhöhter 317
– erniedrigter 332
– Senkung, medikamentöse 327
– Therapieziel 329
Triglyzeridsynthese, Ovulationshemmereinfluß 328
Triglyzeridumsatz 317
Trihalogenmethane 2044
Trijodthyronin 173
– Autoantikörper 162
– freies 159, 161
Trijodthyroninpräparat 170
Trikolore-Phänomen 84
Trikuspidalklappe
– Ballonvalvuloplastie 1130
– Druckgradient 1130
– Echokardiographie, transösophageale 1143
– Kommissurotomie 1130
– myxomatöse 1143
Trikuspidalklappenanuloplastie 1170, 1172
Trikuspidalklappenatresie 1142
Trikuspidalklappenendokarditis, bakterielle 1143
Trikuspidalklappenersatz 1130
Trikuspidalklappenhypoplasie 1142
Trikuspidalklappeninsuffizienz 1123, 1143, 1583
– angeborene 1143
– AV-Kanal, kompletter 1162
– Diagnose 1794
– Echokardiographie 1126
– Endokarditis, bei intravenösem Drogenkonsum 1794
– Myokardinfarkt, rechtsventrikulärer 1111
– Operationsindikation 1130
– bei Pulmonalstenose 1147
– relative 1125, 1137
– Therapie 1172
– Transposition der großen Gefäße, kongenital korrigierte 1170f
– Ursache 1125
– Ventrikelseptumdefekt 1158
Trikuspidalklappen-Öffnungsfläche 1142
– Operationsindikation 1130
Trikuspidalklappenprolaps 1125, 1128, 1143
Trikuspidalklappenprothese 1179
Trikuspidalklappenrekonstruktion 1170
Trikuspidalklappensegel, septales, Spaltbildung 1160
Trikuspidalklappenstenose 1142
– Aspekt 1126
– erworbene 1142
– Operationsindikation 1130
– relative 1154
– Rechtsherz-Katheteruntersuchung 1064
– rheumatische 1142
– Ursache 1125
– Vorhofmyxom 1253
Trikuspidalöffnungston 1142
Trikuspidalsegel, Flatterbewegungen 1144
Trimethoprim 1501, 1751, 1764f
– Pneumocystis-carinii-Pneumonie 1538
Trimethoprim-Dapson-Kombination 1764f
Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Kombination 1501, 1535, 1630f, 1764f, 1899, 1902f
– nach Blasenverweilkatheter-Entfernung 1777
– EHEC-Infektion 497
– Exanthemauslösung 1864
– Listeriose 1819ff
– Nebenwirkung 1345
– Pneumocystis-carinii-Pneumonie 1538, 1902
– Prophylaxe
– – bei intensiver Chemotherapie 938
– – nach Nierentransplantation 1790f
– – der Pneumocystis-carinii-Pneumonie 1738
– – posttransplantäre 1791
– Toxoplasmoseprophylaxe 1904
– unerwünschte Wirkung 1902
– Wegener-Granulomatose 1650
– Whipple-Krankheit 504, 1662f
– ZNS-Nokardiose 1850
– Zystitis 1344f
Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Rifampicin-Kombination 1821
Trinknahrung 2017
– bedarfsadaptierte 1499
Trinkverhalten 2074, 2078f
Trinkwasser 2043f
– Arsen-belastetes 2043
– Asbestfasern 2044
– Bleiaufnahme 2043, 2055
– Grenzwerte 2043
– Nitritbelastung 2043
– übersäuertes 2043
Trinkwasserchlorierung 2044
Trinkwasserfluorierung 2044
Trinkwasserverordnung 2043
Triphosphatnukleotide 1500
Triple-Therapie
– französische 549
– italienische 549
Tripper s. Gonorrhoe
Trismus 1856f
Trisomie 823
Trisomie 8 860, 901
Trisomie 12 921
Trisomie 21
– Leukämie, akute, lymphatische 871
– Pancreas anulare 623
– Septumdefekt, atrioventrikulärer 1160
Trisomie D 624f
Trisomie 8q 901
TRK-Wert (technische Richtkonzentration) 2063
Trochanter major, Schmerzsyndrom, lokales 1706
Trockengewicht 1421
Trockenheitssymptome 1632, 1642f
– Behandlung 1644f
Trockenpulver-Dosieraerosol 1484
Trommelfellzerreißung 2036
Trommelschlegelfinger 737, 1034, 1465, 2143
– Bronchialkarzinom 1561
– Bronchiektasen 1503
– chronische respiratorische Insuffizienz 422
– Dünndarmerkrankung, immunoproliferative 488
– Eisenmenger-Reaktion 1158
– Laxantienabusus 600
– Mukoviszidose 1497
Trommelschlegelzehen bei normalen Fingern 1165
Tropenkoller 2033
Tropenkrankheit 1868
Tropfen, dicker, Plasmodiennachweis 1872
Tropheryma whippelii 494, 503, 1662
Trophische Störung 38
Trophoblastzellen 262, 264
Trophozoiten 727, 1873f
Tropical sprue s. Sprue, tropische
Tropokollagen 351
Troponin T 1104, 1109
Trousseau-Phänomen 107, 405
Trousseau-Zeichen 272f, 573
Trovafloxacin 1759
TRP (prozentuale renal-tubuläre Phosphatrückresorption) 411
Truncus
– brachiocephalicus 46
– pulmonalis, prominenter 1155, 1159, 1165
Truncus-brachiocephalicus-Verschluß 50
Truncus-coeliacus-Stenose 41
Truncus-intermedius-Durchmesser, vergrößerter 1593
Trypanosoma
– brucei 1878
– – gambiense 1878
– – rhodesiense 1878
– cruzi 593, 1879
– – Ösophagusinfektion 492f
Trypanosomiasis
– afrikanische 1878f
– amerikanische 461, 492f, 1879, 1879
– – Megakolon 593, 1879
– – Myokarditis 1194
Trypsin 564
Trypsinogen-Gen-Defekt 625
Tryptophan 1965
Tryptophanmetaboliten, endogene, Urothelkarzinom 1378
Tschmarke-Zeichen 99

Tsetse-Fliegen 1878
TSH (thyreotropes Hormon) 141, 151, 165
TSH-Freisetzung, Schwangerschaft 263
TSH-Mangel, isolierter 155
TSH-Rezeptor 173
TSH-Rezeptor-Antikörper 159, 173
– Bestimmung bei thyreostatischer Langzeittherapie 175
TSH-Rezeptor-Autoantikörper 162, 173
TSH-Screeninguntersuchung, postnatale 169f
TSH-Spiegel 161, 165
– Hyperthyreose 173
– Hypothyreose 169
TSH-Zell-Adenom 146
TSST-1 (Toxic-shock-syndrome-Toxin 1) 1812
TTP s. Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische
Tubenverschluß 1882
Tuberculosis s. Tuberkulose
Tuberculous meningitis s. Meningitis, tuberkulöse
Tuberin 1366f
Tuberkel 1544f
– peritoneale 505
Tuberkulin, gereinigtes 1547
Tuberkulin-Intrakutantest 1544, 1547, 1904
Tuberkulinreaktion 1546f
Tuberkulose 1544ff, 1778, 1847, 1904f
– abgeheilte 1548
– AIDS 1904f
– Aktivitätskontrolle 1549
– allgemeine Maßnahmen 1550
– alte spezifische Veränderungen 1548
– bei älteren Menschen 1775, 1778
– Anfangsbehandlung, intensivierte 1550
– Ansteckungsgefahr 1549
– Ansteckungsquelle 1546
– Antibiotikumwahl 1766
– Antigenkonzentration, lokale 1545
– Aussaat 1546
– Basistherapeutika 1550
– Behandlung, Tabelle 1906
– CD4-Lymphozyten 1545
– CD8-Lymphozyten-Aktivität, überschießende 1545
– Chemoprävention 1551
– Chemoprophylaxe 1551
– Diagnosesicherung 1548
– Diagnostik 1547f, 1904
– Differentialdiagnose 1549
– disseminierte 1549, 1905
– Entwicklung 1544
– Erreger, multiresistente 1904
– Erregerausbreitung 1544, 1546
– Erregernachweis 1548, 1905
– Frühinfiltrat 1546ff
– gastrointestinale 504
– Gelenkpunktat 1616f
– generalisierte, Leberinfektion 733
– Glukokortikoidwirkung 1550
– Granulombildung 1545
– Immunität 1544f
– Immunpathogenese 1545
– Immunstatusverbesserung 1550
– Impfung 1726
– Inaktivität 1549
– Infektionsweg 1546
– Initialsymptome 1546
– Initialtherapie 1905
– Inkubationszeit 1546
– Kalziumstoffwechsel 407
– kavernöse 1545, 1548
– Kombinations-Chemotherapie 1550, 1552, 1765
– Meldepflicht 1544, 1552
– Meningitis s. Meningitis, tuberkulöse
– Nebennierenrindenzerstörung 203
– offene 1549
– – Ansteckungsprophylaxe 1551
– Organmanifestationen 1546
– Ösophagusbefall 492
– Pathogenese 1544
– Pathophysiologie 1545
– Perikarditis, akute 1197
– Pneumothorax 1596
– postprimäre 1546, 1549
– Primärinfekt 1545f, 1549
– Primärinfiltrat 1546
– Primärkaverne 1546
– Primärkomplex 1546
– – Nachweis 1548
– Prognose 1552
– – bei AIDS 1905
– Prophylaxe 1551
– radiologische Veränderungen 1549
– reaktive 505
– Reaktivierung 1545, 1547
– – bei HIV-Infektion 1904
– Reinfektion
– – endogene 1547, 1552
– – exogene 1547
– Röntgenverlaufsaufnahmen 1549
– Spondylitis 1547, 1612, 1717, 1719
– Sputumkonversion 1549
– Symptome 1547, 1904
– Therapie 1544, 1550f, 1847, 1906
– – operative 1551
– Therapiedauer 1550
– Therapieverweigerung 1552
– Thyreoiditis 185
– T-Zell-Aktivierung 1545
– urogenitale s. Urogenitaltuberkulose
– Verlauf 1549f
– – bei HIV-Infektion 1550
– Zeittafel 1546, 1549
Tuberkulostatika 492f, 1764ff, 1905f
Tuberöse Sklerose 1253, 1360, 1366f
– – Diagnostik 1360, 1367
– – Genetik 1360, 1366f, 1371
– – Nierenbeteiligung 1366f, 1370
– – Symptome 1360, 1366, 1371
– – Therapie 1360
– – Weichteilsarkom 1009
Tuberous sclerosis s. Tuberöse Sklerose
Tuboovarialabszeß 1882
Tubuli-seminiferi-Fibrose 227
Tubulopathie 390f
Tubulus
– distaler 1289f
– – Diuretikawirkung 1294
– – Transportprozesse 1293
– Parathormonresistenz 415
– proximaler 1289ff
– – Diuretikawirkung 1294
– – Funktion 1292f
Tubulusatrophie 1309, 1339, 1348
– Niereninsuffizienz, chronische 1400
Tubulusbasalmembran-Antikörper 1348f
Tubulusdestruktion 1328
Tubulusepithelnekrose, fokale 1351
Tubulusflüssigkeit, Osmolalität 1292
Tubulusnekrose, Ethylenglykolvergiftung 2123
Tubulusschädigung
– ischämiebedingte 1390
– Niereninsuffizienz, akute 1389, 1391
– toxische 1390
Tubulussystem, Funktion 1291
Tubuluszelle, Kaliumanreicherung 391
Tularämie 1869
Tumor
– ACTH-produzierender 285
– ADH-sezernierender 145
– Ätiologie 2008
– bilateraler 274
– bronchopulmonaler s. Lungentumor
– endokardialer 1251f
– endokriner, gastrointestinaler, Hormonbestimmung 461
– Epidemiologie 2010
– Erythropoetin-produzierender 890
– gastrinproduzierender 283
– gastrointestinaler, maligner, Screening bei Streptococcus-bovis-Endokarditis 1184f
– Größenbestimmung 451
– hormonproduzierender 283, 285
– Immuntherapie 1560
– Initiation 2008
– intraabdominaler, pulsierender 76f
– kardialer s. Herztumor
– Katecholamin-produzierender 210
– Knochenmarkdiagnostik 818
– maligner
– – Hyperkalzämie s. Hyperkalzämie maligner Erkrankungen
– – bei Immunsuppression 851, 854f
– – nach Knochenmarktransplantation 851, 854f, 952
– – kurativ behandelter, Nierentransplantation 1435
– – Osteoporose 354
– – Parathormon-produzierender 408
– – PTHrP-produzierender 408
– – sekundärer 851, 854f, 952
– – von-Hippel-Lindau-Syndrom 1366
– mediastinaler s. Mediastinaltumor
– MEN-Syndrom 274
– metastasierter, unbekannter Lokalisation 1022
– multizentrischer 274
– myokardialer 1251f
– – maligner 1254
– neuroendokriner 640ff
– – funktioneller 640, 649
– – im gastroenteropankreatischen System 640ff
– – intestinaler 649ff
– – Lokalisierung 645
– – nichtfunktioneller 640f, 649
– östrogenabhängiger, bei Adipositas 337
– paraspinaler 986
– perikardialer 1199, 1251f
– – EKG-Veränderung 1252
– – maligner 1254
– – metastatischer 1255
– Produktion einer phosphaturischen Substanz 364
– Promotion 2008
– retroorbitaler 180
– Schmerzen, chronische 1949
– sellanaher 146f
– Spontanhypoglykämie 312
– STH-produzierender 276
– strahleninduzierter 2038, 2040
– Vaskulitis 1651
Tumoranalyse, zytogenetische 1025
Tumoranämie 834f
Tumorantigene 1017
Tumorausbreitung, mediastinale, Vena-cava-superior-Kompression 985
Tumorbettbestrahlung, konsolidierende 1568
Tumorblutung, okkulte 555
Tumordekortikation 1570
Tumordiagnostik
– bronchoskopische 1561f
– Duplexsonographie 680
– Positronen-Emissions-Tomographie 1562
– systemische 1009
Tumordissemination, Herzbeteiligung 1254
Tumorembolie 1581
Tumorerkrankung s. auch Tumorkrankheit
– Antikoagulation 1585
– disseminierte 1558
– Hyperkalzämie s. Hyperkalzämie maligner Erkrankungen
– Infertilität, therapiebedingte 239
– Körpergewichtsverlust 449
Tumorhyperkalzämie 408f
– Behandlung 409
– Ösophaguskarzinom 527
Tumorkachexie 2021
Tumorkrankheit (s. auch Tumorkrankheit) 2008
Tumorlysesyndrom 878, 984
– Prophylaxe 984
Tumormarker 1024f
– Bronchialkarzinom 1561
– Keimzelltumor, maligner, des Mannes 1000
– Pankreaskarzinom 636
– Pleurapunktat 1600
– Schilddrüsenkarzinom 161f
Tumormasse, periumbilikale 1024
Tumormetastase(n) 1022ff
– Diagnostik 1024f
– Histologie 1022
– perikardiale 1199
– Primärtumorsuche 1022f
– unbekannter Primärtumor s. CUP-Syndrom
– vorwiegend lymphonodale 1022
– zerebrale s. Hirnmetastase
Tumor-Nekrose-Faktor 1623
– Malaria 1871
– Rezeptoren, lösliche 1844
– Sepsis 1808
Tumor-Nekrose-Faktor α 1623
– Melanombehandlung 1017
– Meningitis 1844
– Schock, septischer 2160
– Tuberkulose 1545
Tumornephrektomie, radikale 1374, 1377
Tumorpleurektomie 1570
Tumorschmerzen 1953ff
Tumorscreening 1560
– bei Hyperkalzämie 408
– bei Thrombose 101, 114
Tumorstaging
– Computertomographie 458
– Endosonographie 455
Tumorsuppressorgen 274, 636, 872
– Inaktivierung 602, 1378
Tumorsuppressorprotein p53 s. p53-Gen
Tumortargeting 1560
Tumorvakzine 1017
Tumorzapfen, Nierenveneneinengung 1336
Tumorzellbelastung 879
Tumorzellen
– chromaffine, Metastasierung 215
– Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung 820
– Gerinnungssystemaktivierung 988
– Immunphänotypisierung 819
Tumorzellkontamination
– Blutstammzellentransplantat 946f
– kompartmentüberschreitende, Probebiopsie-bedingte 1009
– Schätzung, quantitative 820
Tumorzerfall, Gewebe-Plasminogenaktivator-Freisetzung 977
Tunnelinfektion bei intravaskulärem Verweilkatheter 1802
Tüpfelnägel 1658f
TUR (transurethrale Elektroresektion) 1379, 1384
Turbulenzbildung, artrielle 16
Turcot-Syndrom 604, 608
Turmschädel 838
Turner-Kieser-Syndrom 1359, 1365
Turner-Syndrom 133, 234
Tuschefärbung 1742
TU-Verschmelzungswelle 1039
TV (Atemzugsvolumen) 1468f, 2153
TVI (tissue velocity imaging; Gewebe-Doppler-Echokardiographie) 1045, 1050
T-Welle 391, 1037, 1039
– hohe 1039
– isoelektrische 1039
– negative 398, 405, 1039
– – Kardiomyopathie, hypertrophische 1211f, 1214
– – spitze 1197
– – Wolff-Parkinson-White-Syndrom 1239
– zum QRS-Komplex diskordante 1200
– Verschmelzung mit P-Welle 1236
T-Wellen-Abflachung 405, 1039
T-Wellen-Inversion 391, 1104
– Myokardinfarktrisiko 1105
Tylosis 524
– Ösophaguskarzinomrisiko 524
Typ-1-Diabetes-mellitus (s. auch Diabetes mellitus) 288ff, 1992
– Autoantikörper 291
– Autoimmunsyndrom, polyglanduläres, Typ II 281
– Dawn-Phänomen 296f
– Differenzierung, vom Typ-2-Diabetes 292
– Disposition, genetische 289
– Ernährung 298, 1992f
– Gespräch mit dem Patienten 299
– Osteoporoserisiko 354
– Pathogenese 290
– Stoffwechseleinstellung 293

– Symptomatik 291
– Therapie 294ff, 299ff
– – antihypertensive 1452
– – Schwangerschaft 266f
– Therapieziel 293
– verzögerter 302f
Typ-2-Diabetes-mellitus (s. auch Diabetes mellitus) 288ff
– Adipositas 337
– Allgemeinmaßnahmen 299
– Epidemiologie 288
– Ernährungstherapie 299
– Insulintherapie 302f
– Insulinwirkungsstörung 316
– Komaprophylaxe 293
– Leberverfettung 723f
– metabolisches Syndrom 316
– Morbidität, kardiovaskuläre 299
– Nephropathie 1331
– prädiabetische Phase 290
– Therapie, medikamentöse 300f
– – – Pseudosekundärversagen 301
– – – Sekundärversagen 295, 301
– Therapieziel 299
– Verlauf 293
Typ-1-Diabetiker(in)
– Aktivität, körperliche 297
– Betreuung, perioperative 297
– Infekt 297
– Schulung 294, 300
– Schwangerschaft 302f
Typ-2-Diabetiker(in)
– Aktivität, körperliche 299f
– Energiezufuhr 299
– Lebensführung 299
Typhlitis 1781f
Typhoid fever s. Typhus
Typhus 1817ff
– Akutbehandlung 1819
– Differentialdiagnose 1841
– Meldepflicht 1818
– Reiserückkehrer 1868
Typ-I-Allergie, Nahrungsmittelunverträglichkeit 584
Typ-III-HLP, familiäre 326
Typ-III-Hyperlipoproteinämie s. Dysbetalipoproteinämie
Typ-I-Hypersensitivitätsreaktion, Gastroenteritis, eosinophile 582
Typisierungsmethode, molekulare 1748
Typ-IV-Kollagen 1319
Typ-I-Kollagen-Synthesedefekt 368
Typ-II-Pneumozyten, Aktivierung 1509
Typ-I-Prokollagen 358
Typ-I-Sensibilisierung, Allergen, inhalatives 2055
Typ-V-Syndrom, familiäres 326
Tyramin 2011
Tyrosin 1966
Tyrosinhydroxylase 343
Tyrosinkatabolismus 342
Tyrosinkinaseaktivität, bcr/abl-Fusionsprotein 884
Tyrosinkinasedefekt 482
Tyrosinkinaserezeptor, RET-Proto-Onkogen-kodierter 275
Tyrosin-Phosphatase IA-2, Autoantikörper 291
Tzanck-Test 1858
T-Zell-Aktivierung, eingeschränkte 1408
– Tuberkulose 1545
T-Zell-Antikörper, Malignomrisiko 1439
– bei Nierentransplantation 1438
T-Zellen
– alloreaktive 950f
– antigenspezifische 479
– autoreaktive 950f
– CD4-positive s. CD4$^+$-Lymphozyten
– Entwicklung 813
– aus den Peyer-Plaques 479
– regulatorische 479
– – zirkulierende 479
– supprimierende 480
T-Zellen-Depletion
– Blutstammzellentransplantat 950f
– Knochenmarktransplantat 950f
T-Zell-Funktionsstörung 480f
– mit B-Zell-Funktionsstörung 482
– DiGeorge-Syndrom 483
– Wiskott-Aldrich-Syndrom 483
T-Zell-Immunität, defiziente, Spondylodiszitis-Erreger 1718f
T-Zell-Leukämie, akute 871, 898
T-Zell-Lymphom 484, 899ff
– adultes 899, 916
– angioimmunoblastisches 899, 918
– Enteropathie-assoziiertes 484f, 488f
– – Morphologie 485
– – Therapie 489
– – Ursprungszellen 484
– HTLV-I-positives 916
– intestinales 899, 901
– Klassifikation 484, 899
– kleinzelliges
– – pleomorphes 899, 916
– – zerebriformes 899
– lymphoblastisches 914
– der Nase 919
– pannikulitisches, subkutanes 918
– peripheres 898, 901, 917f
– pleomorphes 898, 917f
γ-δ-T-Zell-Lymphom 901
– hepatolienales 918
T-Zell-Mangel, Leukämie, chronische, lymphatische 921
T-Zell-Neoplasie, periphere 899
T-Zell-Rezeptor 871
T-Zell-Subpopulationen, Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 616
T-Zonen-Lymphom 898f, 917

U

Übelkeit
– Acamprosat-bedingte 2081
– bei Aminoglykosidtherapie 1759
– Azidose, metabolische, chronische 1404
– Clindamycin-bedingte 1762f
– digitalisglykosidbedingte 1080, 1082
– Dyspepsie, funktionelle 473
– Fluconazol-bedingte 1772
– bei Hämodialyse 1422f
– Itraconazol-bedingte 1772f
– postprandiale 467
– Rifampicin-bedingte 1761
– Tumorpatient 2009
– Urämie 1413
Überbesiedlung, bakterielle, intestinale s. Dünndarm, Überbesiedlung, bakterielle
Überdruck 2037
Überdruckbeatmung, kontinuierliche 2144ff, 2149
– – nächtliche 2146
Überdruckkammer, Rekompression nach Dekompressionsunfall 2037
Überernährung 334, 1963
– Alkohol 1977
– Erfassung 1983
– Hodenfunktionsstörung 237
– Leberverfettung 723f
Übererregbarkeit, neuromuskuläre 394
Überflutung 2032
Überfunktion, endokrine, Diabetes mellitus 293
Übergangsepithelkarzinom s. Urothelkarzinom
Übergerinnbarkeit s. Hyperkoagulabilität
Übergewicht (s. auch Adipositas) 334, 1269, 1961, 1965
– Bulimia nervosa 2017
– Diagnose 1987
– Gicht 1993
– Hirnischämierisiko 1918
– Hypertonie, arterielle 1448, 1993
– Kniegelenkarthrose 1675
– Koronarskleroserisiko 1100
– Magensaftreflux 2000
– Ovarialinsuffizienz 247
– Zwerchfellhernie 2000f
Überlastung, mechanische 1705
Überlastungssyndrom, repetitives 1704
Überlaufbikarbonaturie 428
Überlaufblase 1383
Überlaufproteinurie 1297, 1301
Überlauf-Stuhlinkontinenz 593
Überleitungsstörung, kardiale, hyperkaliämiebedingte 394f
Übersäuerung 1977
Übersichtsangiographie 22
– extrakranielle 51
Übersterblichkeitsrate, Influenza 1833
Überwachung
– intensivmedizinische s. Monitoring, kardiopulmonales
– mikrobiologische 939
Überwässerung s. Hyperhydratation
UDP-Glukuronsäure 664
UDP-Glukuronyltransferase, Isoenzyme 662
UGT1-Gen 663, 665
Uhrglasnägel 1034, 2143
– Bronchialkarzinom 1561
– Bronchiektasen 1503
– Eisenmenger-Reaktion 1158
– Lungenfibrose, idiopathische 1508
– Mukoviszidose 1497
– der Zehen 1165
– – bei normalen Fingernägeln 1165
UIP (usual interstitial pneumonia) 1506
Ulcerative colitis s. Colitis ulcerosa
Ulcus
– cruris 1618f
– – bei Adipositas 337
– – Differentialdiagnose 125
– – Superinfektion 126
– – therapierefraktäres 1627
– – venosum 98f, 123
– – – Kompressionsverband 126, 128
– – – plastische Deckung 128
– duodeni 544ff
– – bei antral betonter Pangastritis 540
– – blutendes 552, 741
– – Diagnostik 547
– – Differentialdiagnose 42
– – Endoskopie, Indikation 548
– – Epidemiologie 544
– – Ernährung 2000
– – G-Zell-Hyperplasie, antrale 645
– – Heilungsrate 551
– – Helicobacter pylori 544
– – Helicobacter-pylori-unabhängige Faktoren 546
– – Histologie 547
– – Hyperkalzämie 408
– – Labordiagnostik 548
– – Lokalisation 547
– – Mortalität 552
– – Operation 535
– – Penetration 552
– – Perforation 552
– – Prognose 551
– – psychische Faktoren 547
– – rezidivierendes 533, 551
– – Rezidivprophylaxe 551
– – Säuresekretion 545
– – Schmerzlokalisation 547, 1691
– – Spontanheilungsrate 551
– – Symptomatik 547
– – Therapie 548f, 551
– – Vagotonus 546
– – Zollinger-Ellison-Syndrom 546, 643
– molle 1884f
– pepticum jejuni 535f
– recti simplex 622
– ventriculi 544ff
– – antiphlogistikabedingtes 546
– – blutendes 552, 741
– – Diagnostik 547
– – Endoskopie, Indikation 548
– – entzündlicher Randwall 547
– – Ernährung 2000
– – Heilungsrate 551
– – Helicobacter pylori 544f, 550
– – Johnson-Typ 547
– – kleinkurvaturseitiges 546
– – Labordiagnostik 548
– – Lokalisation 547
– – Magen-Doppelkonstrastdarstellung 548
– – Mortalität 552
– – Motilitätsstörung 547
– – bei multifokaler atrophischer Helicobacter-pylori-Gastritis 541
– – Operation 535
– – präpylorisches 545, 547
– – Prognose 551
– – psychische Faktoren 547
– – im Restmagen 551
– – rezidivierendes 551
– – Rezidivprophylaxe 551
– – Schmerzlokalisation 547, 1691
– – Spontanheilungsrate 551
– – Symptomatik 547
– – Therapie 548f, 551
– – verzögert heilendes 556
– – Zollinger-Ellison-Syndrom 546
Ulkus
– arterielles 125
– gastrointestinales
– – ausschließlich säurebedingtes 546
– – blutendes 444, 552
– – florides 117
– – Zytomegalievirus-Infektion 1789
– Helicobacter-pylori-positives 548ff
– ischämisches, Therapie 309
– medikamentenbedingtes, im Ösophagusdivertikel 516
– neuropathisches 308f
– neuropathisch-ischämisches 308
– bei NSAID-Therapie 551
– oropharyngeales, Methotrexat-bedingtes 1630f
– primär ischämisches 308
– Rezidivprophylaxe 551
– bei Steroidtherapie 551
– superinfiziertes, bei Diabetes mellitus 60
– venöses 13
Ulkusblutung 444f, 547, 552
– Blutstillung 552
– Differentialdiagnose 741
– duodenale 547
– Endoskopie 552
– Forrest-Klassifikation 552
– Helicobacter-pylori-Nachweis 552
– Letalität 445, 552
– okkulte, chronische 552
– Schockbehandlung 552
– Symptome 548
Ulkusheilung 547
– unter NSAID-Therapie 551
– verzögernde Faktoren 551
Ulkuskrankheit
– Komplikation 552f
– Pathogenese 544
– – durch NSAID 546
– Prognose 551
– rezidivierende 551
– Schmerzen 547
– Therapie 548f
Ulkuspenetration 552
Ulkusperforation 441, 547, 552f
– gedeckte 553
– ins Peritoneum 553
– Schmerzen 442
– bei Zollinger-Ellison-Syndrom 643
Ulkusprophylaxe bei akuter Pankreatitis 630
Ulkusrezidivblutung 552
Ulkusrezidivprophylaxe 548
Ulnaköpfchensubluxation, dorsale 1625
Ulnardeviation der Langfinger 1624f
Ulnariskompressionssyndrom, proximales 1706
Ultrafast-CT 1102f
Ultrafeinstaub 2053
Ultrafiltration 1417, 1419
– Peritonealdialyse 1427
– Volumenentzug 1421
Ultrafiltrationskoeffizient 1419
Ultraschall
– Definition 1045
– intrakoronarer 325
– intravaskulärer 1051ff, 1102f
– – Indikation 1052f
– – Vorteil gegenüber der Angiographie 1052f
– Resonanzfrequenzen, harmonische 1050
Ultraschalldensitometrie, quantitative 355, 357
Ultraschalldiagnostik 1045f
– A-Modus 1045
– Auflösung 1046
– B-Modus 1045
– Hüftgelenk 1627
– Kniegelenk 1710

Aus THIEMEs INNERE MEDIZIN – TIM (ISBN 3-13-112361-3) © Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

– Symptomatik 291
– Therapie 294ff, 299ff
– – antihypertensive 1452
– – Schwangerschaft 266f
– Therapieziel 293
– verzögerter 302f
Typ-2-Diabetes-mellitus (s. auch Diabetes mellitus) 288ff
– Adipositas 337
– Allgemeinmaßnahmen 299
– Epidemiologie 288
– Ernährungstherapie 299
– Insulintherapie 302f
– Insulinwirkungsstörung 316
– Komaprophylaxe 293
– Leberverfettung 723f
– metabolisches Syndrom 316
– Morbidität, kardiovaskuläre 299
– Nephropathie 1331
– prädiabetische Phase 290
– Therapie, medikamentöse 300f
– – – Pseudosekundärversagen 301
– – – Sekundärversagen 295, 301
– Therapieziel 299
– Verlauf 293
Typ-1-Diabetiker(in)
– Aktivität, körperliche 297
– Betreuung, perioperative 297
– Infekt 297
– Schulung 294, 300
– Schwangerschaft 302f
Typ-2-Diabetiker(in)
– Aktivität, körperliche 299f
– Energiezufuhr 299
– Lebensführung 299
Typhlitis 1781f
Typhoid fever s. Typhus
Typhus 1817ff
– Akutbehandlung 1819
– Differentialdiagnose 1841
– Meldepflicht 1818
– Reiserückkehrer 1868
Typ-I-Allergie, Nahrungsmittelunverträglichkeit 584
Typ-III-HLP, familiäre 326
Typ-III-Hyperlipoproteinämie s. Dysbetalipoproteinämie
Typ-I-Hypersensitivitätsreaktion, Gastroenteritis, eosinophile 582
Typisierungsmethode, molekulare 1748
Typ-IV-Kollagen 1319
Typ-I-Kollagen-Synthesedefekt 368
Typ-II-Pneumozyten, Aktivierung 1509
Typ-I-Prokollagen 358
Typ-I-Sensibilisierung, Allergen, inhalatives 2055
Typ-V-Syndrom, familiäres 326
Tyramin 2011
Tyrosin 1966
Tyrosinhydroxylase 343
Tyrosinkatabolismus 342
Tyrosinkinaseaktivität, bcr/abl-Fusionsprotein 884
Tyrosinkinasedefekt 482
Tyrosinkinaserezeptor, RET-Proto-Onkogen-kodierter 275
Tyrosin-Phosphatase IA-2, Autoantikörper 291
Tzanck-Test 1858
T-Zell-Aktivierung, eingeschränkte 1408
– Tuberkulose 1545
T-Zell-Antikörper, Malignomrisiko 1439
– bei Nierentransplantation 1438
T-Zellen
– alloreaktive 950f
– antigenspezifische 479
– autoreaktive 950f
– CD4-positive s. CD4⁺-Lymphozyten
– Entwicklung 813
– aus den Peyer-Plaques 479
– regulatorische 479
– – zirkulierende 479
– supprimierende 480
T-Zellen-Depletion
– Blutstammzellentransplantat 950f
– Knochenmarktransplantat 950f
T-Zell-Funktionsstörung 480f
– mit B-Zell-Funktionsstörung 482
– DiGeorge-Syndrom 483
– Wiskott-Aldrich-Syndrom 483
T-Zell-Immunität, defiziente, Spondylodiszitis-Erreger 1718f
T-Zell-Leukämie, akute 871, 898
T-Zell-Lymphom 484, 899ff
– adultes 899, 916
– angioimmunoblastisches 899, 918
– Enteropathie-assoziiertes 484f, 488f
– – Morphologie 485
– – Therapie 489
– – Ursprungszellen 484
– HTLV-I-positives 916
– intestinales 899, 901
– Klassifikation 484, 899
– kleinzelliges
– – pleomorphes 899, 916
– – zerebriformes 899
– lymphoblastisches 914
– der Nase 919
– pannikulitisches, subkutanes 918
– peripheres 898, 901, 917f
– pleomorphes 898, 917f
γ-δ-T-Zell-Lymphom 901
– hepatolienales 918
T-Zell-Mangel, Leukämie, chronische, lymphatische 921
T-Zell-Neoplasie, periphere 899
T-Zell-Rezeptor 871
T-Zell-Subpopulationen, Darmerkrankung, chronisch-entzündliche 616
T-Zonen-Lymphom 898f, 917

U

Übelkeit
– Acamprosat-bedingte 2081
– bei Aminoglykosidtherapie 1759
– Azidose, metabolische, chronische 1404
– Clindamycin-bedingte 1762f
– digitalisglykosidbedingte 1080, 1082
– Dyspepsie, funktionelle 473
– Fluconazol-bedingte 1772
– bei Hämodialyse 1422f
– Itraconazol-bedingte 1772f
– postprandiale 467
– Rifampicin-bedingte 1761
– Tumorpatient 2009
– Urämie 1413
Überbesiedlung, bakterielle, intestinale s. Dünndarm, Überbesiedlung, bakterielle
Überdruck 2037
Überdruckbeatmung, kontinuierliche 2144ff, 2149
– – nächtliche 2146
Überdruckkammer, Rekompression nach Dekompressionsunfall 2037
Überernährung 334, 1963
– Alkohol 1977
– Erfassung 1983
– Hodenfunktionsstörung 237
– Leberverfettung 723f
Übererregbarkeit, neuromuskuläre 394
Überflutung 2032
Überfunktion, endokrine, Diabetes mellitus 293
Übergangsepithelkarzinom s. Urothelkarzinom
Übergerinnbarkeit s. Hyperkoagulabilität
Übergewicht (s. auch Adipositas) 334, 1269, 1961, 1965
– Bulimia nervosa 2017
– Diagnose 1987
– Gicht 1993
– Hirnischämierisiko 1918
– Hypertonie, arterielle 1448, 1993
– Kniegelenkarthrose 1675
– Koronarskleroserisiko 1100
– Magensaftreflux 2000
– Ovarialinsuffizienz 247
– Zwerchfellhernie 2000f
Überlastung, mechanische 1705
Überlastungssyndrom, repetitives 1704
Überlaufbikarbonaturie 428
Überlaufblase 1383
Überlaufproteinurie 1297, 1301
Überlauf-Stuhlinkontinenz 593
Überleitungsstörung, kardiale, hyperkaliämiebedingte 394f
Übersäuerung 1977
Übersichtsangiographie 22
– extrakranielle 51
Übersterblichkeitsrate, Influenza 1833
Überwachung
– intensivmedizinische s. Monitoring, kardiopulmonales
– mikrobiologische 939
Überwässerung s. Hyperhydratation
UDP-Glukuronsäure 664
UDP-Glukuronyltransferase, Isoenzyme 662
UGT1-Gen 663, 665
Uhrglasnägel 1034, 2143
– Bronchialkarzinom 1561
– Bronchiektasen 1503
– Eisenmenger-Reaktion 1158
– Lungenfibrose, idiopathische 1508
– Mukoviszidose 1497
– der Zehen 1165
– – bei normalen Fingernägeln 1165
UIP (usual interstitial pneumonia) 1506
Ulcerative colitis s. Colitis ulcerosa
Ulcus
– cruris 1618f
– – bei Adipositas 337
– – Differentialdiagnose 125
– – Superinfektion 126
– – therapierefraktäres 1627
– – venosum 98f, 123
– – – Kompressionsverband 126, 128
– – – plastische Deckung 128
– duodeni 544ff
– – bei antral betonter Pangastritis 540
– – blutendes 552, 741
– – Diagnostik 547
– – Differentialdiagnose 42
– – Endoskopie, Indikation 548
– – Epidemiologie 544
– – Ernährung 2000
– – G-Zell-Hyperplasie, antrale 645
– – Heilungsrate 551
– – Helicobacter pylori 544
– – Helicobacter-pylori-unabhängige Faktoren 546
– – Histologie 547
– – Hyperkalzämie 408
– – Labordiagnostik 548
– – Lokalisation 547
– – Mortalität 552
– – Operation 535
– – Penetration 552
– – Perforation 552
– – Prognose 551
– – psychische Faktoren 547
– – rezidivierendes 533, 551
– – Rezidivprophylaxe 551
– – Säuresekretion 545
– – Schmerzlokalisation 547, 1691
– – Spontanheilungsrate 551
– – Symptomatik 547
– – Therapie 548f, 551
– – Vagotonus 546
– – Zollinger-Ellison-Syndrom 546, 643
– molle 1884f
– pepticum jejuni 535f
– recti simplex 622
– ventriculi 544ff
– – antiphlogistikabedingtes 546
– – blutendes 552, 741
– – Diagnostik 547
– – Endoskopie, Indikation 548
– – entzündlicher Randwall 547
– – Ernährung 2000
– – Heilungsrate 551
– – Helicobacter pylori 544f, 550
– – Johnson-Typ 547
– – kleinkurvaturseitiges 546
– – Labordiagnostik 548
– – Lokalisation 547
– – Magen-Doppelkonstrastdarstellung 548
– – Mortalität 552
– – Motilitätsstörung 547
– – bei multifokaler atrophischer Helicobacter-pylori-Gastritis 541
– – Operation 535
– – präpylorisches 545, 547
– – Prognose 551
– – psychische Faktoren 547
– – im Restmagen 551
– – rezidivierendes 551
– – Rezidivprophylaxe 551
– – Schmerzlokalisation 547, 1691
– – Spontanheilungsrate 551
– – Symptomatik 547
– – Therapie 548f, 551
– – verzögert heilendes 556
– – Zollinger-Ellison-Syndrom 546
Ulkus
– arterielles 125
– gastrointestinales
– – ausschließlich säurebedingtes 546
– – blutendes 444, 552
– – florides 117
– – Zytomegalievirus-Infektion 1789
– Helicobacter-pylori-positives 548ff
– ischämisches, Therapie 309
– medikamentenbedingtes, im Ösophagusdivertikel 516
– neuropathisches 308f
– neuropathisch-ischämisches 308
– bei NSAID-Therapie 551
– oropharyngeales, Methotrexat-bedingtes 1630f
– primär ischämisches 308
– Rezidivprophylaxe 551
– bei Steroidtherapie 551
– superinfiziertes, bei Diabetes mellitus 60
– venöses 13
Ulkusblutung 444f, 547, 552
– Blutstillung 552
– Differentialdiagnose 741
– duodenale 547
– Endoskopie 552
– Forrest-Klassifikation 552
– Helicobacter-pylori-Nachweis 552
– Letalität 445, 552
– okkulte, chronische 552
– Schockbehandlung 552
– Symptome 548
Ulkusheilung 547
– unter NSAID-Therapie 551
– verzögernde Faktoren 551
Ulkuskrankheit
– Komplikation 552f
– Pathogenese 544
– – durch NSAID 546
– Prognose 551
– rezidivierende 551
– Schmerzen 547
– Therapie 548f
Ulkuspenetration 552
Ulkusperforation 441, 547, 552f
– gedeckte 553
– ins Peritoneum 553
– Schmerzen 442
– bei Zollinger-Ellison-Syndrom 643
Ulkusprophylaxe bei akuter Pankreatitis 630
Ulkusrezidivblutung 552
Ulkusrezidivprophylaxe 548
Ulnaköpfchensubluxation, dorsale 1625
Ulnardeviation der Langfinger 1624f
Ulnariskompressionssyndrom, proximales 1706
Ultrafast-CT 1102f
Ultrafeinstaub 2053
Ultrafiltration 1417, 1419
– Peritonealdialyse 1427
– Volumenentzug 1421
Ultrafiltrationskoeffizient 1419
Ultraschall
– Definition 1045
– intrakoronarer 325
– intravaskulärer 1051ff, 1102f
– – Indikation 1052f
– – Vorteil gegenüber der Angiographie 1052f
– Resonanzfrequenzen, harmonische 1050
Ultraschalldensitometrie, quantitative 355, 357
Ultraschalldiagnostik 1045f
– A-Modus 1045
– Auflösung 1046
– B-Modus 1045
– Hüftgelenk 1627
– Kniegelenk 1710

– M-Modus 1045
– Schulter 1708f
– TM-Modus 1045
Ultraschallfrequenz 1046f
– Doppler-Echokardiographie 1047
– Ultraschall, intravaskulärer 1051
Ultraschallgerät 450
Ultraschallkopf 455
Ultraschall-Rohsignale 1050
Ultraschallstrahl 1046
– reflektierter 1045
Ultraschalltherapie 1710
Ultraschallvernebler 1484f
Ultraviolettbestrahlung, Lupus erythematodes, systemischer 1633
Ulzeration
– anogenitale 1881
– Colitis ulcerosa 619
– Crohn-Krankheit 617
– Diabetes mellitus 60, 62
– enterale, Zytomegalievirus-Infektion 1909
– ischämische, akrale 1638
– nasopharyngeale 1633
– orale 1633
– – rezidivierende 613
– rektale 622
– Respirationstrakt, oberer 1319
Umgehungskreislauf, portosystemischer 736f, 740
Umkehrisolation 939
Umkehrosmoseanlage 1420
Umstellungsosteotomie 1673, 1676
Umweltängste 2062f
Umweltassoziierte Erkrankung 2061
Umweltbegriff 2027
Umweltbelastung, bewußt erlebte 2062f
Umweltbezogener Inhalt, psychopathologische Ausgestaltung 2062f
Umweltepidemiologie 2027f
– Beobachtungspraxen 2068
Umweltfaktoren
– Assoziation zu Krankheitsvariablen 2028
– Asthma bronchiale 1473
– Leukämie, akute, myeloische 865
Umwelt-Intoleranz, idiopathische, chemische Form 2060
Umweltmedizin 2027
– Grenzen 2060
Umweltrisiko 2028
Umwelttoxikologie 2029f
Umweltwirkung
– Population, potentiell sensitive 2029
– Risikogruppe, kleine 2029
Umweltzerstörung, Realängste 2062f
Undervirilized-fertile-male-Syndrom 223
Undulant fever s. Brucellose
Ungleic ewicht, muskuläres f. Dysbalance, muskuläre
Unglücksfall, Suizidversuch 2103
Unit risk 2063
Unruhe
– Atropinvergiftung 2114
– Designerdrogenvergiftung 2121
– Kokainvergiftung 2126
– theophyllinbedingte 1486
Unstable angina pectoris s. Angina pectoris, instabile
Unstirred layer 564f
Unterarmfistel, arteriovenöse 1421
Unterbauchdruckschmerz, linksseitiger 598
Unterbauchschmerzen 440
– Colitis ulcerosa 619
– Crohn-Krankheit 617
– Divertikulitis 598
– linksseitige 619
– Pneumatosis intestinalis 655
– rechtsseitige 617
– retroperitoneale Fibrose 656
Unterbauchsonographie 450
– bei Zyklusstörung 247
Unterernährung
– Bronchitis, chronisch-obstruktive 1493
– Feststellung 1983, 2017
– Niereninsuffizienz, chronische 1998
– Pneumonieletalität 1523
Untergewicht 2014
– Darmkrankheit, chronisch entzündliche 2002
– Leberzirrhose 737
– Ovarialinsuffizienz 247
Unterhautfettgewebe 1968, 1983
Unterkühlung 2034f
Unterschenkelarterienverschluß, Kollateralenbildung 36
Unterschenkelekzem 124
– Superinfektion 126
Unterschenkelerysipel 1855
Unterschenkelfasziitis, nekrotisierende 1857
Unterschenkelvenenthrombose
– Embolisationsrisiko 1581
– isolierte 118
– – segmentale 117
Unterstützungskontraktions-Kurve 1071
Untersuchung, körperliche, präoperative 1274
Unterzuckerung s. Hypoglykämie
UÖS s. Ösophagussphinkter, unterer
Upper respiratory tract infection s. Atemwege, obere, Infektion
Upside-down-Magen 517
Urämie 1391, 1400, 1402f
– Bewußtseinsstörung 2163f
– Differentialdiagnose 2166
– Erythropoesestörung 835
– Nephrosklerose, sekundär maligne 1340
– Symptome, gastrointestinale 1413
Urämietoxin 1400, 1402f
– Enzephalopathie 1414
– Perikarditis 1406
– Polyneuropathie 1415
– Thrombozytenfunktionsstörung 1410
Urämisches Syndrom 1400, 1402
Urapidil 1452
Uratablagerung 344
Uratkristalle 344
– Synoviapunktat 345
– Urin 985
Uratnephrolithiasis 344
Uratnephropathie 344f, 984f
– multiples Myelom 1328f
Uratstein 1353
Ureaplasmeninfektion, Prostatitis 1386
Urease-Aktivität, Helicobacter pylori 540f
Urease-Schnelltest 548
Ureidopenicilline 1754f
Uremia s. Urämie
Ureterkarzinom, Stumpfrezidiv 1379
Ureterenkatheter 1356
Ureteritis 1379
Ureterkarzinom 1378ff
– TNM-Klassifikation 1378
Ureterkolik, Blutkoagelabgang 1378
Ureterobstruktion
– blutkoagelbedingte 1378
– Niereninsuffizienz, akute 1390
Ureterorenoskopie 1356
– Tumordiagnostik 1378
Ureterschienung 1356
Ureterstein 1344
– Nachweis, sonographischer 1356
– Schlingenextraktionen 1356
Uretert eilresektion 1379
Uretertumorfreilegung, operative 1379
Urethra, männliche
– – Fehlbildung 218
– – Mündungsektopie 222
Urethralsyndrom 1302, 1342f
Urethrastein, Entfernung, endoskopische 1356
Urethritis 1342f, 1612
– Arthritis 1618f
– – reaktive 1652, 1664
– der Frau 1882
– beim Mann 241
– – Chlamydia-trachomatis-Infektion 1882
– – Gonorrhoe 1881
– – sexuell übertragbare Krankheit 1881
– – Trichomoniasis 1885
– Reiter-Syndrom 1663
– Spondylitis ankylosans 1652, 1654f
Urethrozystoskopie 1378
Urikostatika 345, 1682f
Urikosurika 345, 1682f
Urin
– alkalischer 1293, 1298, 1999
– – Alkalose 428
– – Harnsteinbildung 1355
– – Kristalle 1300f
– Ammoniumkonzentration 425
– Anionenlücke 425, 1296
– Ansäuerung 1999
– azidotischer 425
– Bakteriengehalt 1742
– bakteriostatische Wirkung 1343
– bikarbonathaltiger 1293
– Braunfärbung 342, 1297
– Chloridkonzentration 428
– Drogenscreening 2075, 2084
– Dunkelfärbung 687
– Erythrozytengehalt 1291
– Glukosenachweis 1298f
– H^+-Jonen, freie 1296
– Harnsäureausscheidung 1354
– Hefennachweis 1742
– hochkonzentrierter 378f
– isotoner 382
– Kalziumkonzentration 401
– Keimzahlbestimmung 1302
– Kreatiningehalt 1332
– Kristalle 1300f, 1355
– kristallisationshemmende Substanzen 1353
– Leukozytengehalt 1291
– L-Ketten-Nachweis 1327
– Magnesiumkonzentration 397
– Natriumkonzentration 382
– Orange-rot-Färbung, Rifampicin-bedingte 1761, 1765
– Osmolarität 1293
– Pankreolauryltest 459
– pH-Wert 420, 1293f, 1355, 1977
– – Bestimmung 1298f
– – Harnsteinart 1355
– Proteingehalt 1291
– rotbrauner 1390
– roter 839, 1297, 2119
– – nachdunkelnder 348
– saurer
– – Harnsteinbildung 1354f
– – Kristalle 1300f
– spezifisches Gewicht 144
– Staphylococcus-aureus-Nachweis 1813
– Teststreifenuntersuchung 1297f
– Trichomonadennachweis 1344
– Vitamin-B_{12}-Ausscheidung 460
– wasserheller 1298
– Xyloseausscheidung 460
– Zellausscheidung 1297ff
Urinalkalisierung 985, 1328, 1357
– bei Harnsäurestein 1356
– bei Sulfonamidtherapie 1764
Urinanalyse, toxikologische, bei Alkalose 428
Urinansäuerung 1293f, 1357
Urinary lithiasis s. Nephrolithiasis
Urinary tract infection s. Harnwegsinfektion
Urindiagnostik 1297ff
– mikrobiologische 940f, 1302, 1741
– – Tauchnährboden 1344
– – Teststreifen 1344
– mikroskopische 1297ff, 1302
Urinfarbe 1297
Uringewinnung 1297
Urinkonzentrierungsfähigkeit, eingeschränkte, hypokaliämiebedingte 391
Urinmenge 1291, 1293
– konstant große 1404
– tägliche 143
– wechselnde 428
Urinosmolalität 144, 374, 376, 378f, 382, 1303
– Bestimmung 1303
– erhöhte 387
Urin/Plasma-Harnstoff-Quotient, hepatorenales Syndrom 752
Urinsammelfehler 1302
Urinsediment 1297ff
– nephritisches 1650
Urinstatus bei Ikterus 788
Urintransport 1291
Urintrübung 1297
Urinuntersuchung
Urinzytologie, Karzinomnachsorge 1380f
Urobilin 662
Urobilinogen 662, 827
– enterohepatische Zirkulation 662
Urobilinogen-Ausscheidung im Urin 662
Urodilatin 377
Urogenitalsyndrom, vegetatives 1386
Urogenitaltrakteingriff, Endokarditisprophylaxe 1187
Urogenitaltraktfehlbildung, Harnwegsinfektion, bakterielle 1342
Urogenitaltuberkulose 1547
– Prostatabeteiligung 1386
Urogramm, negatives 1336
Urographie
– Harnsteinnachweis 1356
– intravenöse 1304
– Nierentumornachweis 1020
– Nierenvenenthrombose 1337
Urokinase 977ff
– Dosierung 1586
– Dosis-Wirkungs-Beziehung 980
Urokinaselyse 118
Urokinase-Typ-Plasminogenaktivator 992f
Urolithiasis s. Nephrolithiasis
Uropathie, obstruktive 1382
Uroporphyrinogen-Dekarboxylase-Defekt 347
Uroporphyrinogen-Synthase-Defekt 348
Urosepsis 1342, 1344, 1353, 1355
– Prognose 2161
Urostoma 1380
Urothelial carcinoma s. Urothelkarzinom
Urothelkarzinom 1374, 1377ff
– Chemotherapie 1380
– Diagnostik 1374, 1378f
– genetische Disposition 1378
– Karzinogen 1377
– Lokalisationsverteilung 1377
– Metastasierung 1374, 1378
– Nachsorge 1380f
– Spülzytologie 1378
– Symptome 1378
– Therapie 1374
– TNM-Klassifikation 1378
Urothelkarzinome, multifokale 1350
Ursodeoxycholsäure 671, 707, 758
– Cholangitis, primär sklerosierende 805f
– Litholyse 797f
– Mukoviszidose 1500
– Zirrhose, primär biliäre 755, 758
Urtikaria 1618f
– kälteinduzierte 2035
Usual interstitial pneumonia 1506f
Uta s. Leishmaniose
UV-A-Strahlung 2038
UV-B-Strahlung 2038
– Hautreaktion 2039
– Wirkung, karzinogene 2038
UV-C-Strahlung 2038
Uveitis 1618f
– anterior
– – Colitis ulcerosa 619
– – Leptospirose 732
– – Spondylarthropathie, enteropathische 1661
– – Spondylitis ankylosans 1652, 1654f
– Arthritis, reaktive 1652, 1665
– Kryoglobulinämie 1324
– Psoriasisarthropathie 1652, 1658
– Rifabutin-bedingte 1761, 1766
– Wegener-Granulomatose 1320
– Whipple-Krankheit 1662f
– Yersinienenterokolitis 498f
UV-Licht-Exposition
– langzeitige 2038
– malignes Melanom 1015
U-Welle 391, 1037
– biphasische, negative 1039
– positive, hohe 1039
– Überhöhung 405

V

VacA 540f, 545
Vagina, blind endende
– – – Feminisierung, testikuläre 232
– – – Pseudohermaphroditismus masculinus 233
– – – 5-α-Reduktase-Defekt 234
Vagotomie 533, 535
– Dumping-Syndrom 470
– Gastrinbestimmung 461
– Indikation 551
– Magenentleerung, verzögerte 468
– Magensaftsekretionsanalyse 459
– proximale, selektive 535f, 551
– Rezidivulkus-Rate 551
Vagotonus, erhöhter, Ulcus-duodeni-Entstehung 546
Vagovasale Reaktion 92
Valaciclovir 1768, 1860, 1910f
– Dosierung 1766
– Herpes zoster 1861
– Indikation 1766
Valgusfehlstellung, gonarthrosebedingte 1675
Validitätskriterium, epidemiologisches 2066
Valin 1965
Valproatvergiftung 2137
Valproinsäure 2137
– Migräneprophylaxe 1931
Valsalva-Manöver 1244
Valvular strands 1261
Valvuloplastie 1123
– Mitralklappe 1130
– Pulmonalklappe 1148
– Trikuspidalklappe 1130
Valvulotomie, Pulmonalklappe 1168
Vancomycin 1763
– Endokarditisprophylaxe 1180, 1187
– Erregerresistenz 1734, 1746, 1763
– Fieber unklarer Genese 941
– Gelenkprothese, infizierte 1806
– Liquorshuntinfektion 1803
– Kolitis, pseudomembranöse 502
– Toxizität 1763
Vancomycin-Rifampicin-Kombination 1846
Vanderschueren-Stadieneinteilung, Pneumothorax 1595
Vanillinmandelsäure 210
– Urin 213
Vapreotid 447
Vaquez-Osler-Krankheit
Vaquez-Osler-Krankheit s. Polycythaemia vera rubra
Variceal hemorrhage s. Ösophagusvarizenblutung
Varicocele s. Varikozele
Varicosis s. Varikose
Varikographie 104
Varikophlebitis 97, 104ff
– Behandlung 108
– Lungenembolierisiko 109
Varikose 95, 102ff
– Adipositas 337
– aktive Maßnahmen 104f
– essentielle s. Varikose, primäre
– Kompressionstherapie 105
– konstitutionelle 102
– Physiotherapie 105
– postthrombotische 102
– primäre 102ff
– – Beschwerden 103
– – Diagnostik 103f
– – disponierende Faktoren 102
– – Komplikation 104f
– sekundäre 102
– Therapie 104, 106
– Verhaltensmaßregeln 105
Varikozele 222, 230, 1020
Varixknoten, inguinaler 103
Varizella-Zoster-Virus 1857f, 1860f
– Reaktivierung 1861
– Übertragung 1858
Varizella-Zoster-Virus-Impfstoff 1861
Varizella-Zoster-Virus-Infektion 1860ff
– AIDS 1910
– Aktivierung nach Knochenmarktransplantation 1780
– posttransplantäre 1789f
– Reaktivierung 1910
Varizellen 1857f, 1860f
– beim Erwachsenen 1857, 1860
– – Therapie 1766f
– peripartale 1861
– Postexpositionsprophylaxe 1861
– Schwangerschaft 1861, 1866
Varizellenpneumonie
– beim Erwachsenen 1861
– Schwangerschaft 1861
Varizen 96f
– retikuläre 97
– – Behandlung 104f
– sekundäre 126
Varizenentfernung, operative 106
Varizenligatur, endoskopische 741
Varizenruptur 104f
Varizensklerosierung 101, 103ff
– bei chronischer venöser Insuffizienz 126
– Komplikation 106
Varusfehlstellung, gonarthrosebedingte 1675
Vas(a)
– afferens 1289ff
– efferens 1289ff
– – Widerstandsverhalten 1291f
– recta 1289f, 1294
Vascular anomaly s. Angiodysplasie
Vasculitis of the splanchnic circulation s. Vaskulitis, Gastrointestinaltraktbeteiligung
Vasektomie 241, 243
Vaskulitis 12, 107, 1618f
– ANCA-assoziierte 613, 1647
– Ätiopathogenese 613
– Bakteriämie, chronische 1326
– Differentialdiagnose 125, 1645
– disseminierte 1822
– Dünndarmbeteiligung 585
– Durchblutungsstörung, zerebrale 1917, 1926f
– fulminante 1634
– Gastrointestinaltraktbeteiligung 613
– generalisierte 1325
– granulomatöse, nekrotisierende 1649
– immunologisch vermittelte 1647, 1864
– kutan betonte 1650f
– Laboruntersuchungen 614f
– leukozytoklastische 1317, 1319, 1650f, 1863
– – Symptome 12
– Lungenerkrankung, interstitielle 1506
– lymphomatoide 919
– nekrotisierende 1323, 1650f
– – systemische 70
– parainfektiöse 1326
– paraneoplastische 1651
– primäre 1645, 1926f
– rheumatoide 1627
– sekundäre 12, 1651, 1926f
– Sjögren-Syndrom 1643
– Symptome 614
– systemische 1618f, 1645ff, 1650f
– – Glomerulonephritis 1317f
– – nekrotisierende 1649
– Therapie 614f, 1648
– T-Zell-vermittelte 1647
– undifferenzierte 1646
– zerebrale, HIV-bedingte 1898
Vaskulitis-ähnliches Krankheitsbild 1326
Vasoaktive Substanzen 24, 2167
– – Frühdumping 536
– – Lebenmittelintoleranz 2011
– – Schock 2158
Vasodilatantien
– Akuttestung 1589
– Herzinsuffizienz, akute 1085f
– Myokardinfarkt, akuter 1114
– bei primärer pulmonaler Hypertonie 1589
Vasodilatation 376f, 565
– ANP-bedingte 377
– Dobutamin-bedingte 2168
– periphere
– – bei Leberzirrhose 737, 748
– – Synkope 1242
– pulmonale 737
– Schock 2158
– – septischer 2160
– zerebrale, bei Hyperkapnie 422
Vasodilatatoren 1079
Vasodilatierende Stoffe, endotheliale 5
Vasokonstriktion 211, 960, 1073, 1077
– ADH-bedingte 377
– Dobutamin-bedingte 2168
– Herzinsuffizienz 1073
– hypoxische 1591
– kritische 1073
– Myokardinfarkt, akuter 1112
– Noradrenalin-bedingte 2169
– periphere 1112
– präglomeruläre 1291
– renale 1398
– – bei systemischer Vasodilatation 1397
– α-Rezeptor-vermittelte 1086
– Schock 2158
– Volumenmangel 376
– zerebrale, bei Hypokapnie 423
Vasokonstriktoren-Reflex, orthostatischer, gestörter 10f
Vasokonstriktorische Stoffe, endotheliale 5
Vasokontriktionstraining 1955
Vasomotorenzentrum 5
Vasoparalyse 54
Vasopressin (s. auch ADH; s. auch Antidiuretisches Hormon) 741
– Divertikelblutung 599
Vasopressinanalogon (s. auch Desmopressin) 752, 967
Vasopressoren bei Sepsis 1809
Vasopressin resistent diabetes insipidus s. Diabetes insipidus renalis
Vasopressin sensitive diabetes insipidus s. Diabetes insipidus centralis
Vasospasmus 10, 53f, 84f
– Hirninfarkt 1924
– koronarer 1106
– nach Subarachnoidalblutung 1924
– – Prävention 1926f
– zerebraler 1926f
VC s. Vitalkapazität
VDD-Schrittmacher 1232ff
VDRL-Reaktion 1883
Vegetarier 1118
Vegetation, Herzklappe 1183
Vektoren 1842
Vena(-ae)
– azygos, Ausflußblock 518f
– cava
– – inferior 111
– – – Druckmessung 1064
– – – Thromboseentstehung 111
– – – Verschluß, kompletter 673
– – Membranbildung 770f
– – superior
– – – Druckmessung 1064
– – – Kompression 985, 1667
– – – Obstruktion 1034
– – – Thrombosierung 112, 985
– gastrica sinistra 518
– gastricae breves 518
– gastroepiploicae 518
– jugularis, pulsierende 1034
– portae s. Pfortader
– saphena
– – magna 95
– – – Arterienrekonstruktion 33
– – – Palpation 98
– – – Varikose 102
– – parva, Varikose 102
– subclavia, Kompression, hyperostosebedingte 1667
Vena-axillaris-Thrombose 116
Vena-cava-inferior-Syndrom beim Mann 1002
Vena-cava-superior-Syndrom 76, 985
– B-Zell-Lymphom, mediastinales 913
– Keimzelltumor, maligner, des Mannes, 1002
– Mediastinaltumor 1575
Vena-cava-Verschluß 771
Vena-ovarica-Thrombose, Nierenvenenbeteiligung 1336
Vena-saphena-magna-Mündung 125
– insuffiziente 103
Vena-spermatica-Embolisation 231
Vena-spermatica-Ligatur 231
Venen-Bypaß, aortokoronarer 1407
Venendehnbarkeit, Hormoneinfluß 102f
Venendilatation, Thromboseentstehung 111
Venendruck, zentraler 374, 378f, 2170
– – erhöhter 1084, 2158
– – erniedrigter 2158
– – Herzinsuffizienz, akute 1084
– – Messung 2170
– – Schock 2158
– – Volumensubstitution 378f
Venendruckanstieg, peripherer, akuter 110f
Venenentzündung, thrombosierende, oberflächliche s. Thrombophlebitis
Venenerkrankung 95ff
– Diagnostik 96, 99
– – laborchemische 101
– Differentialdiagnose 96f
– Druckschmerzpunkte 99
– Hautkonsistenz 98f
– Hauttemperatur 98f
– Palpation 97
– Therapie 101
– Thromboserisiko 109
– Unterhautgewebekonsistenz 98f
Venenfüllung
– fehlende 2158
– Zunahme bei Inspiration 1200
Veneninsuffizienz
– akute 122
– chronische 6f, 95ff, 104f, 121ff, 1785
– – Beschwerden 124
– – Diagnostik 124f
– – Differentialdiagnose 125
– – Funktionsdiagnostik, präinterventionelle 126
– – Hautveränderungen 98f
– – Inspektionsbefund 124
– – Kompressionstherapie 126f
– – Minderung der Erwerbsfähigkeit 126
– – Pharmakotherapie 126f
– – Physiotherapie 126
– – postthrombotische, sekundär-variköse 122
– – primäre 10f, 102f, 121
– – primär-varikös bedingte 122
– – Refluxstrecke 125
– – Schweregrade 124
– – sekundäre 121f
– – Symptomatik 124
– – Therapie 125f
– – Varizenausschaltung 126
– extrafasziale 126
– postthrombotische, sekundär-variköse 126
– primär-varikös bedingte 126
Veneninsuffizienzgrad nach Hach 125
Veneninsuffizienzpunkt, distaler 122, 125
Venenkatheter, zentraler 2019
– – Antibiotika-imprägnierter 1738f
– – Hämodialyse 1422
– – Komplikation 2019, 2170
Venenkathetereinlage 1734
Venenkatheterinfektion 941
Venenkathetermaterial, entferntes, Untersuchung, mikrobiologische 940f
Venenklappen 95
Venenklappenagenesie 121
Venenklappenfunktion, Diagnostik 99
Venenklappeninsuffizienz s. Veneninsuffizienz
Venenkollaps, doppelter 1200
Venenkompression 110
Venenkonvolut, periumbilikales 737
Venenokklusions-Test 979
Venenpulskurve, zweifache negative Welle 1200
Venenrekanalisation, unvollständige 122
Venenschlängelung, retinale 1446
Venensystem 95
Venenthrombose 97, 99ff, 970ff
– akute 10f, 122
– Ätiopathogenese 973
– D-Dimer-Konzentration 978f
– Fibrinolyse, therapeutische 981

– gastrointestinale 612
– periphere, Embolie, paradoxe 1256
– Polycythaemia vera rubra 890
– rezidivierende 979
– Risikofaktoren 970
– Therapie 101, 970
– tiefe s. Phlebothrombose
– Tumorsuche 101
– zerebrale 1917
Venenthrombus
– Embolie, arterielle 54
– flottierender 113, 118
– Wachstum, appositionelles 109ff, 113
Venentonika 126
Venentonisierung 101, 105
Venenverschlußplethysmographie 20, 100f, 125
Venenverschlußrankheit 840
Venenwandschädigung 110
Venenwandschwäche 102f
Venenwandtraumatisierung, chronische 103
Venenzugang, Ernährung, parenterale 2019
Veneral Disease Research Laboratory Test 1883
Venereal wart s. Condylomata acuminata
Venerische Krankheit s. Sexuell übertragbare Krankheit
Veno occlusive disease s. Budd-Chiari-Syndrom
Venolen 9
Venolymphatische Insuffizienz 128
Venous disease s. Venenerkrankung
Venous occlusive disease s. Budd-Chiari-Syndrom
Venous pooling, Synkope 1242
Ventilation
– alveoläre 418
– – Körperhaltung 2146
– assistiert-kontrollierte 2149
– mandatorische, intermittierende 2149
– mechanische s. Beatmung, mechanische
– peripher stimulierte 423
– zentral stimulierte 423
Ventilations-Oxygenations-Versagen, kombiniertes 2144
– – Bronchitis, chronisch-obstruktive 2145
Ventilations-Perfusions-Szintigraphie 1470
– Lungenembolie 1581, 1583
Ventilations-Perfusions-Verhältnis 1463, 2142
– Asthma bronchiale 1482
– gestörtes 421, 1462f , 2142
Ventilationsstörung
– alveoläre 2141, 2147
– obstruktive 1466, 2142, 2144
– – Atemmechaniküberwachung 2171
– – Bronchiektasen 1504f
– – Bronchitis, akute 1518
– – Histiozytose X 1513
– – Hypertonie, pulmonale 1593
– – Mukoviszidose 1496f
– – reversible s. Asthma bronchiale
– – Schwefeldioxidbelastung 2047
– – schwefelwasserstoffbedingte 2051
– – Silikose 1515
– – Therapie, antihypertensive 1452
– restriktive 1601f, 2144
– – akute 421
– – Asbestose 1515
– – Hypertonie, pulmonale 1593
– – Lungenfibrose, idiopathische 1509
Ventilationsversagen 2144
– Asthmaanfall 2145
– hyperkapnisches 2142
Venting enterostomy 472f
Ventricular septal defect s. Ventrikelseptumdefekt
Ventrikel
– linker
– – Druck-Volumen-Beziehung 1071
– – vergrößerter 1055
– rechter
– – dilatierter 1583, 1590
– – Druckmessung 1064
– – hyperdynamer 1154
– – hypertrophierter 1590
– – vergrößerter 1055
Ventrikelaneurysma 1109, 1114
Ventrikeldilatation (s. auch Dilatation, linksventrikuläre; s. auch Dilatation, rechtsventrikuläre) 1075, 1125, 1139
– Virusmyokarditis 1193
Ventrikeldruck
– enddiastolischer 1125, 1132
– systolischer 1125
Ventrikelhypertrophie (s. auch Hypertrophie, linksventrikuläre; s. auch Hypertrophie, rechtsventrikuläre) 1125
– exzentrische 1125, 1134, 1139
– konzentrische 1125, 1132
Ventrikelinversion 1170
Ventrikellängsachsenabwinkelung 1215
Ventrikelreduktionsplastik 1209
Ventrikelseptum, Patchverschluß 1172
Ventrikelseptumbewegung, paradoxe 1143, 1155
Ventrikelseptumdefekt 1156ff
– Definition 1156
– Einteilung 1156
– Endokarditis 1158
– Fallot-Tetralogie 1166
– Herzinsuffizienz 1157
– infundibulärer 1156
– – Aortenklappeninsuffizienz 1158
– mit infundibulärer Pulmonalstenose 1146
– Malalignment-Typ 1166
– muskulärer 1156
– nach Myokardinfarkt 1113
– Operationsindikation beim Erwachsenen 1159
– Operationsletalität 1159
– Palpationsbefund 1035, 1158
– Patchverschluß 1155
– perimembranöser 1156
– Qp/Qs 1156, 1159
– Röntgenbefund 1159
– Sauerstoffsättigung 1158
– Schwangerschaft 1282
– Shuntvolumen 1156
– Spontanverschlußrate 1157
– Symptome 1158
– Therapie 1113, 1159
– Todesursache 1157
– Transposition der großen Gefäße 1173f
– – – – kongenital korrigierte 1170
Ventrikelseptumhypertrophie 1214
– Ablation, transkoronare 1216
Ventrikelspitzendeformierung, diastolisch trichterförmige 1215
Ventrikelvolumen, endsystolisches
– – Aortenklappeninsuffizienz 1135
– – Herzklappeninsuffizienz 1125
Ventrikulographie 1063, 1065
Verapamil 1103, 1245
– Clusterkopfschmerz-Prophylaxe 1933
– Kardiomyopathie
– – arrhythmogene rechtsventrikuläre 1223
– – hypertrophische 1217
– Schwangerschaft 1444
Verapamil-Betablocker-Kombination 1103
Verätzung
– Lauge 2127
– Maschinenwaschmittel 2136
– Säure 2135f
Verbindungen
– aromatische, polyzyklische 2054
– organische, flüchtige 2057, 2059
Verbrauchskoagulopathie 629, 965, 988, 2161f
– Gerinnungsfaktorenverminderung 962
– Therapie 2162
Verbrauchsthrombozytopenie 1836
Verbrennung 386
Verbrennungsmotor, Kohlenmonoxidabgabe 2050
Verdauung 563, 1963
– Energieverlust 1964
Verdauungsfermente, Substitution 634
Verdünnungshypervolämie 381
Verdünnungshyponatriämie 381, 385, 737, 748, 1399, 2006
Verfall, geistiger 332
Verfolgungswahn, Kokain-bedingter 2091
Vergiftung (s. auch Giftstoff) 2073, 2099ff
– Differentialdiagnose 745
– Erwachsenenalter 2100
– Aktivkohleanwendung 2105
– akute 2099
– – respiratorische Insuffizienz 2144f
– akzidentielle 2107
– Analyse, klinisch-toxikologische 2101
– Anamneseerhebung 2100f
– Antidottherapie 2107
– Aspirationsrisiko 2104
– Befunddokumentation 2104
– Behandlungsziel, primäres 2104
– Bewertungsgrundlagen, klinisch-toxikologische 2100f
– Darmentleerung 2106
– Detoxikation, extrakorporale 2106f
– Diagnostik 2099ff
– Diurese, forcierte 2106f
– Erstversorgung 2104
– Fundortinspektion 2100f
– Giftelimination s. Giftelimination
– Hämodialyse 2106f
– Hämoperfusion 2106f
– Hautdekontamination 2106
– homozidale 2107
– Leberversagen, akutes 772, 774
– Letalität 2100
– Magen-Darm-Passage, verlängerte 2104f
– Magenentleerung 2104f
– Meldepflicht 2100f
– Patiententransport 2104
– psychiatrische Mitbehandlung 2107
– Raynaud-Phänomen 87
– rechtliche Besonderheiten 2103
– respiratorische, Insuffizienz 2145
– Schweregrad 2100, 2102
– suizidale 2100f, 2107
– – vital nicht gefährdende 2107
– Therapie 2099, 2103ff
– – Notfallkoffer 2109
– Untersuchung
– – klinisch-chemische 2099, 2102
– – körperliche 2100
– Ursache 2099
– – vor Ort gesicherte 2104
Vergiftungssyndrom 2099
Verhaltensänderung
– Kokain-bedingte 2091
– schmerzbezogene 1949
Verhaltensmodifikationstraining bei Adipositas 340
Verhaltensmuster, gesundheitsrelevantes 1271
Verhaltenssteuerung, emotionale 2073
Verhaltenstherapie
– Kokainabhängigkeit 2092f
– Phobie 1940f
– Schmerzen 1955
– Suchterkrankung 2076
Verhaltensweise, ergonomisch günstige 1697
Verkalkung
– ektope 272
– periartikuläre 1687, 1702
– zerebrale 1837
Verkäsung 1544f, 1549
Verkennung, illusionäre 2093
Verkürzungshinken 1676f
Verlangsamung, psychomotorische 1898
Verletzung mit HIV-kontaminiertem Instrument 1890f
Verlustkoagulopathie 111
Verner-Morrison-Syndrom 646f
Vernichtungsschmerz 1084
– Aortendissektion 72
– Kolik, harnsteinbedingte 1355
Verotoxin 497
Verschattung, pulmonale s. Lungenverschattung
Verschlußazoospermie 254
Verschlußdruck, pulmonalkapillärer 1064, 2170
– – ARDS 2151, 2153
– – erhöhter, Schock 2158
Verschlußhydrozephalus 1933
Verschlußikterus 636
Verschlußkrankheit, arterielle 34ff
– – Beckentyp 34
– – Diagnostik 38
– – Differentialdiagnose 38
– – Druckmessung, systolische, dopplersonographische 18
– – extrakranieller hirnversorgender Arterien 46, 52
– – femoroiliakale 1087
– – Hautfarbe 15
– – Hauttemperatur 15
– – Kompensationsmechanismen 36
– – Mikrozirkulationsstörung 5
– – Nierenarterie 43
– – Oberschenkeltyp 34, 39
– – Perfusionsverbesserung 40
– – periphere 34, 39
– – – Diabetes mellitus 58, 307f
– – – Diagnostik 308
– – – Hirnischämierisiko 1918
– – Prognose 41
– – Risikofaktorenprofil 38
– – Schmerzlokalisation 38
– – Schultergürtel-Armtyp 34, 39
– – Symptomatik 38
– – Therapie 38, 308, 325, 979
– – Trainingsbehandlung 40
– – Viszeralarterien 41
– – zerebrale 307f
Verschütteter, Hyperkaliämie 395
Verspannung, muskuläre 1694
Verstimmung, depressive
– – nach Absetzen von Amphetaminen 2093
– – Arteriitis temporalis 1648
– – Kokain-bedingte 2090
– – Polymyalgia rheumatica 1644f
Versuchstier 2030
Vertebral osteomyelitis s. Spondylitis, bakterielle
Vertebralis-Anzapfsyndrom s. Subclavian-steal-Syndrom
Vertebralisstenose 48, 1938
Vertebralisverschluß, rasch progredienter 49
Vertebralsyndrom 1613, 1689
– abgeschwächte Muskulatur 1698
– Alltagsaktivitäten 1697
– im Alter 1699ff
– – Hilfsmittel 1701
– – Injektionsbehandlung 1701
– – physikalische Maßnahmen 1701
– – Rumpfstabilisierung 1700
– – Therapie 1700f
– mit Ausstrahlung 1689, 1694ff
– – Differentialdiagnose 1697
– Chronifizierungsrisiken 1695
– Differentialdiagnose 1691
– ergonomische Maßnahmen 1698
– Erwerbstätige 1693
– Jugendliche 1691f
– Klassifikation 1689
– psychosoziale Faktoren 1694f
– Schmerzausstrahlung 1689
– Sekundärpävention 1697
– subakute Phase 1697
– Symptome 1695, 1700
– Therapie 1697
Vertebrobasiläre Insuffizienz 48f
– – Synkope 1243
Vertebrobasiläres System, Aneurysma 1924
Verteilungsstörung
– ventilatorische 1476f
– ventilatorisch-zirkulatorische 1482
Vertigo s. Schwindel
Verweilkatheter
– intravaskulärer 1801f
– – Tunnelinfektion 1802f
– peritonealer, Infektion 1803
Verwirrtheit
– Azidose, metabolische, dekompensierte 425
– Enzephalitis 1848

– Hyperkalzämie 408
– Hypernatriämie 387
– Hypokalzämie 405
– Hyponatriämie 381
– Hypophosphatämie 414
– Insulinom 643
– Kokain-bedingte 2091
– Schock, septischer 1807
– Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit 2060f
– Volumenmangel 378
– Volumenüberschuß 379
Very-low-density-Lipoproteine s. VLDL
Verzögerungsinsulin 295ff
– Dosierung, feste 297
– Wirkdauer 295
Vesikel, konstitutive 641
Vesikelinhalt, freigesetzter 641
Vestibularapparatstörung 1937
Vestibuläres System, Störung 1937
VHF s. Vorhofflimmern
Vibrationsempfindensstörung 60, 306, 1945
Vibrationsmassage 1500
Vibrio
– cholerae 494, 499, 1727
– El Tor 499, 1727
Vibrio-parahaemolyticus-Infektion, bei HIV-Infektion 512
Vidarabin 1860
Videoendoskop 452
Videotechnik, Ultraschall, intravaskulärer 1051
Vielfach-Chemikalien-Unverträglichkeit 2060ff
Viergläserprobe 1386
Vimentin 1025
Vinblastin 1021
Vinca-Alkaloide 924, 959
Vincristin 1567
Vinylchloridexposition 778, 1636
VIP s. Peptid, vasoaktives, intestinales
Vipom 619, 646
– Größenreduktion, chirurgische 647
– Häufigkeit 641
– Lebermetastasen, Embolisation 647
– Metastasierung 641, 643, 646
– Resektion mit kurativem Ansatz 647
– Symptomatik 643, 646
Viral myocarditis s. Virusmyokarditis
Virämie 1807
– zellassoziierte 1837
Virchow-Trias 106, 109, 973
Viren s. auch Virus
– arthritogene 1720
– Endotheltropismus 1839
– hepatotrope 685
– kardiotrope, Persistenz 1208
– latente 1745
– Reservoir, tierisches 1839, 1842
– Resistenzprüfung 1746
– zytopathischer Effekt 1745
Virenkultur 1739, 1744
Viridans-Streptokokken 1812f
– Kulturbefund 1744f
Viridans-Streptokokken-Bakteriämie 1814
Viridans-Streptokokken-Endokarditis 1754, 1758
Virilisierung 151, 231, 250
– anabolikabedingte 360
– 21-Hydroxylase-Defekt 206
– Nebennierenrindenkarzinom 201
– Ovarialtumor 260
Virilisierungsdefizit 232, 234
Virostatika 1860
Virus s. auch Viren
– Kaposi-Sarkom-assoziiertes 1858
δ-Virus-Infektion s. HDV-Infektion
Virusdiagnostik 1739
– bei akuter Niereninsuffizienz 1392
Viruselimination 1766
Virusenzephalitis 1848
– Steroidtherapiewirkung 1850f
– Therapie 1850f
Viruserkrankung
– Impfstoff 1726
– Serologie 1746
Virushepatitis (s. auch Hepatitis) 669, 684ff, 786
– akute 684, 686
– chronische 699f
– – Leberzirrhose 734
– – Therapie 700
– Differentialdiagnose 738, 757, 789
– Lipidveränderungen 330
– Serologie 678
Virusinfektion 1753, 1830, 1832f
– Antikörpermangel 1786
– Atemwege, obere 1518
– bei antineoplastischer Therapie 939
– Blutbild 1834
– Diagnostik 1739
– Differentialdiagnose 1640
– durch Gerinnungsfaktorkonzentrat 964
– nach Herztransplantation 1093
– Immunantwort 1745
– intestinale 510f
– – bei AIDS 512
– bei intravenösem Drogenkonsum 1794
– latente 1857
– myokardiale, Immunreaktion 1191
– Nephritis, interstitielle 1351
– Non-Hodgkin-Lymphom 898
– Pneumonie, ambulant erworbene 1520
– posttransplantäre 1787ff
– prätransplantäre 1787ff
– Purpura, thrombozytopenische, idiopathische 958
– sexuell übertragbare 1881
– systemische, Begleithepatitis 698
– Thyreoiditis de Quervain 182
– Vaskulitis, systemische 1646
Viruskultur 1743, 1745
– Blutprobe 1742
Virusmeningitis 1845f
Virusmyokarditis 1190ff, 1210
– akute 1190, 1192
– Auskultationsbefund 1192
– autoimmunpathogenetische Vorgänge 1191
– fulminante 1190, 1193
– Prognose 1193
– Therapie 1193
Virusnachweis 1192, 1742
Virusperikarditis 1198f
Virusperimyokarditis 1198f
Viruspneumonie 1525
Virusreplikationsblockierung 1766
Virusserologie bei Ikterus 788
Visceral larva migrans s. Toxokariasis
Viskosupplementation 1673
Visusverlust
– Arteriitis temporalis 69
– von-Hippel-Lindau-Syndrom 1365
Viszeralarterien, Verschlußkrankheit, arterielle 41
Viszeralarterienaneurysma 77
Viszeralarterienstenose 41f
Viszeralarterienverschluß, chronischer 42
Viszeralartienabgangsanomalie 41
Vitalfunktionen, Überwachung 2169
Vitalitätsmarker 1062
Vitalkapazität 1467ff
– Aspiration 2155
– Inhalationstrauma 2155
– Ozoneffekt 2048f
Vitamin A 1973, 1997
– Kalziumstoffwechselbeeinflussung 407
– Reservekapazität 2015
Vitamin-A-Malabsorption, klinische Zeichen 573
Vitamin-A-Mangel 398, 1973
– cholestasebedingter 670
Vitamin B_1
– Reservekapazität 2015
– Wernicke-Enzephalopathie 1943
Vitamin B_2 1974
Vitamin B_6 bei prämenstruellem Syndrom 253
Vitamin B_{12} 847, 1941, 1973f, 1976
– ^{57}Co-markiertes 460
Vitamin-B_{12}-Bindungskapazität, Polycythaemia vera rubra 890
Vitaminbedarf 2015
– erhöhter 2015
Vitamin-B-Komplex 1946f
Vitamin-B_{12}-Malabsorption
– klinische Zeichen 573
– Laborbefunde 573
Vitamin-B_1-Mangel 1941f, 1973f
– Alkoholkrankheit 1941, 2080
– Enzephalopathie 2165
– Kardiomyopathie 1210f
Vitamin-B_2-Mangel 1983
Vitamin-B_{12}-Mangel 827, 830, 847ff, 942, 1946, 1984
– Dünndarmüberbesiedlung, bakterielle 580
– bei chronisch atrophischer Gastritis 539
– nach Magenresektion 537
– Postgastrektomiesyndrom 2001
– Ursache 847
Vitamin-B_{12}-Metabolismus, bakterieller, intestinaler 581
Vitamin-B_{12}-Resorption 564
– pathologische 566
Vitamin-B_{12}-Resorptionsstörung
– Crohn-Krankheit 617
– Gastritis, chronisch atrophische 539
– Whipple-Krankheit 504
– Zollinger-Ellison-Syndrom 643
Vitamin-B_{12}-Speicher 847
Vitamin-B_{12}-Spiegel 848, 861
– Myelofibrose, idiopathische 894
– myeloproliferative Erkrankung 881
– Polycythaemia vera rubra 890
Vitamin-B_{12}-Stoffwechsel 847
Vitamin-B_{12}-Substitution 848f
– bei Leberzirrhose 739
– parenterale 537, 539
Vitamin C 1974
– Dosierung, antioxidativ wirksame 1991
Vitamin D 352, 401, 403, 1973, 2039
– bei Glukokortikoid-Langzeittherapie 1630, 1645
– Phosphatstoffwechsel 411
– bei renalem Phosphatverlust 414
– Reservekapazität 2015
Vitamin D_3 406f, 1289, 2039
– bei chronischer Hypokalzämie 406
– therapeutische Breite 407
Vitamin-D_3-Bildung, in der Haut 2039
Vitamin-D-Empfindlichkeit 406
Vitamin-D-Gabe 406
– bei Osteoporose 358f, 362
– unerwünschte Wirkungen 406
Vitamin-D-Intoxikation 364, 407
Vitamin-D-Malabsorption 363, 403
– klinische Zeichen 573
– nach Magenresektion 537
Vitamin-D-Mangel 268f, 352, 398, 403, 1973
– Differentialdiagnose 405
– Therapie 406
– Ursache 363
Vitamin-D-Mangel-Rachitis 363
Vitamin-D-Metabolismus 403f
Vitamindosen
– antioxidativ wirksame 1991
– präventiv wirksame 1975
Vitamin-D-Präparat, therapeutische Breite 406
Vitamin-D-Produktion 352
Vitamin-D-Stoffwechselstörung 363
Vitamin-D_3-Synthese 403
Vitamin-D_3-Tagesmaximaldosis 406
Vitamin-D-Therapie, Nebenwirkungen 364
Vitamin-D_3-Therapie 362, 406
– Schwangerschaft, geplante 406
Vitamin-D-Überdosierung 407ff
– Differentialdiagnose 416
Vitamin-D-Zufuhr
– bei chronischer Niereninsuffizienz 1997
– Phosphatkonzentration im Serum 415
– bei seniler Osteoporose 1995
Vitamin E 768, 1962, 1973
– Dosierung, antioxidativ wirksame 1991
– Mangelsymptome 1973
– Reservekapazität 2015
– Substitution 1500
Vitamine 1962f, 1973ff
– antikanzerogene 555
– antioxidativ wirksame 1962f, 1975, 1991, 2000f
– – bei rheumatischer Krankheit 2008
– Dickdarmkarzinomprävention 2005
– Ernährung, künstliche 2019
– fettlösliche 1968, 1973, 1975
– – Mangel 398, 669, 756
– – Resorptionsstörung 735
– Resorption 564
– wasserlösliche 1973, 1975
Vitamin K 962, 973, 1973, 2108
– Antikoagulations-Antagonisierung 119
Vitamin K_1 2108, 2114
Vitamin-K-Antagonisten 11
Vitamin-K-Malabsorption 573
Vitamin-K-Mangel 398, 791, 964, 1973
– cholestasebedingter 669
– Leberzirrhose 736
Vitamin-K-Substitution 739, 1500
Vitaminmangel 1962, 2015
– Leberzirrhose 736, 2006
Vitaminquellen 1973f
Vitaminresorptionsstörung 2015
Vitaminsubstitution
– Empfehlungen 1973f
– bei Fieber 1983
– Leberzirrhose 739
– Mukoviszidose 1500
– Niereninsuffizienz, chronische 1997
– Polyneuropathie, alkoholische 1943
– Schwangerschaft 1979
– Stillzeit 1979
– Zirrhose , primär biliäre 758
– zu geringe 2015
Vitiligo, Graft-versus-host-disease, chronische 951
Vitrektomie 304f
VLDL 323f, 1969, 1990
– erhöhte 326f
– – Diabetes mellitus 329
– – bei Hypertriglyzeridämie 328
– – Niereninsuffizienz, chronische 330, 1408
– Zusammensetzung bei Diabetes mellitus 329
VLDL-Abbau, verminderter 329
VLDL-Produktionssenkung, medikamentöse 327
VLDL-Remnant-Partikel 328
VLDL-Triglyzeride 1988
– Abbausteigerung, medikamentöse 327
– Einfluß mehrfach ungesättigter Fettsäuren 1990
VLDL-Überproduktion 325, 329
VOD (veno occlusive disease) s. Budd-Chiari-Syndrom
Vogelhalterlunge 1507f
Volarflexionsschmerz 1624
Volatile organic compounds s. Verbindungen, organische, flüchtige
Vollbluttransfusion 942
Völlegefühl 533
– retrosternales 527
Vollei-Eiweiß 1966
Vollheparinisierung 52
– Basilaristhrombose 1922
– Hirninfarkt, ischämischer 1921, 1923
– Sinusvenenthrombose 1926
Vollkost 1986f
– leichte 1999
Vollmondgesicht 197
Vollwerternährung nach Leitzmann 1982
Vollwertkost 1963
Volumen, intravaskuläres 1072
– – effektives, vermindertes 381
Volumen pulmonum auctum 1481
Volumenarbeit, kardiale 1125
Volumenbelastung
– akute, Herzinsuffizienz 1084
– AV-Kanal, kompletter 1160
– Ductus arteriosus, persistierender 1164
– Herzinsuffizienz 1071
– Herzklappenfehler 1125
– linksatriale 1139

– linksventrikuläre 1134f, 1139
– rechtsventrikuläre 1144
– – Pulmonalklappeninsuffizienz 1144
– – Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
– Stauung, pulmonalvenöse 1407
– Ventrikelseptumdefekt 1156
– ventrikuläre
– – Anpassung, myokardiale 1071
– – chronische 1075
– Vorhofseptumdefekt 1153, 1160
Volumenentlastung bei urämischer Kardiomyopathie 1407
Volumenentzug, Hämodialyse 1421
Volumenersatz s. Volumensubstitution
Volumenexpansion, Aszitesbildung 748
Volumenhaushalt 374
Volumenindex, endsystolischer 1140
Volumenkontraktion 380
Volumenmangel 378f, 383, 1293
– akuter 378
– Alkalose 427
– chronischer 378
– Gegenregulation 376
– Hyperkaliämie 394
– intravasaler, nach Myokardinfarkt 1113
Volumenplethysmographie
– akrale 19, 38
– lichtelektrische 19
Volumenregulation 376f
Volumenretention 380, 385, 1073
– renale 376
Volumenrezeptoren 375
Volumensubstitution 378f, 383, 983
– Gehirnzellenschädigung 386
– orale 378f, 383
– Ösophagusvarizenblutung 740
– parenterale 378f, 2167
– bei Schock 2158
Volumenüberschuß 379
Volumenverlust
– extrarenaler 382
– Hyperaldosteronismus, sekundärer 194
– nach innen 378
– intestinaler 378
– renaler 378
Volumenzufuhr, probatorische 1399
Volvulus 532
Vomito negro 1840
Voraussagewert
– negativer, eines Tests 1739
– positiver eines Tests 1739, 2067
Vorderarm, Schmerzsyndrom, lokales 1706
Vorderdarmtumor, neuroendokriner 640ff
Vorderwandinfarkt
– akuter, Herzinsuffizienz 1083
– AV-Block 1230
– Embolie, periphere 53
– Herzrhythmusstörung 1112
– ^{123}J-Fettsäuren-Szintigraphie 1062f
– ^{99m}Tc-Tracer-Szintigraphie 1062f
– Thrombusbildung 1114
– – linksventrikuläre 1259
– ^{201}Tl-SPECT 1062f
– Ventrikelaneurysma 1114
– Ventrikelseptumdefekt 1113
Vorfußgangrän 65
Vorhof
– linker
– – Druckbestimmung, indirekte 1064
– – vergrößerter 1055
– rechter
– – Druckmessung 1064
– – vergrößerter 1055
Vorhofarrhythmie
– Mitralklappenprothese 1180
– Mitralklappenstenose 1137
– Vorhofseptumdefekt 1154
Vorhofdehnung 377
Vorhofflattern 1237
– Digitalisglykosidwirkung 1080
– EKG-Befund 1235, 1237
– Katheterablation 1247
– Reentry-Mechanismus 1227, 1237
– Symptome 1235
Vorhofflimmern 1079, 1132f, 1236, 1256
– Digitalisglykosidwirkung 1080
– Aortenklappenstenose 1134f
– chronisches 1257
– EKG-Befund 1235, 1237
– Embolie 1137, 1256
– Emboliеprophylaxe 1257
– Herzschrittmacher 1234
– Hyperthyreose 1256
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1216f
– Kardioversion 1245
– – externe 1246
– Katheterablation 1247
– Komplikation 1237
– – thromboembolische 1257
– Langzeit-Antikoagulation 1258
– Mitralklappenstenose 1129, 1137
– Myokardinfarkt, akuter 1112
– neu aufgetretenes 1128
– nichtvalvuläres 1256
– – Antikoagulation 1258
– – Thromboembolieprophylaxe-Studien 1257
– Nierenarterienembolie 1336
– paroxysmales 1257
– – nächtliches, alkoholbedingtes 1210
– Pericarditis constrictiva 1200
– Prävalenz 1256
– Reentry-Mechanismus 1227
– rheumatisches 1256
– – Antikoagulation, orale 1258
– Schlaganfallprävention, primäre 1919
– Schlaganfallrisiko 1919
– Symptome 1235, 1237
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
– Ursache 1237, 1256
Vorhofflimmerwellen 1237
Vorhofmyxom 1252f
Vorhofohr
– Echokardiogramm, transösophageales 1048
– vergrößertes 1137
Vorhofohrthrombus 1048, 1127
Vorhofrhythmusstörung, intermittierende 1234
Vorhofringelektrode, frei flottierende 1234
Vorhofseptum 1254
Vorhofseptumaneurysma 1128, 1260
Vorhofseptumdefekt 1153ff, 1160, 1463
– Druckverhältnisse 1153
– Fossa-ovalis-Typ s. Ostium-secundum-Defekt
– Hypertonie, pulmonale 1154
– Kathetertechnik, interventionelle 1155
– Lungenarteriolenwiderstand 1155
– Palpationsbefund 1035, 1154
– Primumtyp 1153, 1160
– Qp/Qs 1155
– Sauerstoffsättigung 1153
– Schwangerschaft 1282
– Shuntmenge 1153
– Spontanverschluß 1154
– Therapie 1155f
– tiefsitzender 1160
– Todesursache 1154
– Transposition der großen Gefäße 1173
– bei Transposition der großen Gefäße 1173
– mit Ventrikelseptumdefekt 1160
Vorhofseptumhypertrophie, lipomatöse 1254
Vorhofthrombus 1257
– Diagnostik vor Ballonvalvuloplastie 1131
– Echokardiographie 1138, 1257
Vorhofton 1135
– rechtsseitiger 1147
Vorhoftumor
– Echokardiographie 1252
– Synkope 1243
Vorhofumkehroperation 1174f, 1177
Vorlast 1071, 1125, 2157
Vorlastreserve 1071, 1074
Vorlastsenker 1070, 1074, 1079ff
– bei akuter Herzinsuffizienz 1085
– Kontraindikation 1083
Vorlastsenker-Diuretika-Kombination 1079
Vorlaststeigerung 1073
– Adrenalin-bedingte 2168
– inadäquate 1073
Vorläufer-B-Zell-Neoplasie 899
Vorläuferprotein, Amyloidose 1329
Vorläufer-T-Zell-Neoplasie 899
Vorratsmilben 1477
Vorwärtsversagen
– kardiales 1076, 1078
– linksventrikuläres 1084, 1113
Voussure 1034, 1158, 1162
Vox cholerica 499
V/Q-Verhältnis s. Ventilations-Perfusions-Verhältnis
VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken) 1746
V1-Rezeptor 1293
VRP1-Desitin 1500
VSAA (sehr schwere aplastische Anämie) 851
VSD s. Ventrikelseptumdefekt
Vulvitis 1866f
Vulvovaginitis 1886
VVI-Schrittmacher 1232f
VVP (Venenverschlußplethysmographie) 100
vWJ-Syndrom s. von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
VZV s. Varizella-Zoster-Virus

W

Wabenlunge 1366, 1506ff
– Lungentransplantation 1604
– Mukoviszidose 1496
Wachstumsfaktor
– epidermaler, verminderter 546
– hämatopoetischer 939, 942f
– – Anämie, aplastische 854
– – Blutstammzellenmobilisierung 888, 946
– – Bronchialkarzinom, kleinzelliges 1567
– – Leukämie akute 868, 878
– – Haarzell-Leukämie-Behandlung 907
– – Hodgkin-Lymphom-Behandlung 936
– – Indikation 864
– – NHL-Behandlung 904
– – Stammzelltransplantation 946f
– Hyperostose, skelettale, diffuse, idiopathische 1699
– Nephritis, interstitielle 1348
– Neutrozytopenie 1783
– Niereninsuffizienz, akute 1393
– Nierenzellkarzinom 1374
– Strumawachstum 165
– Urothelkarzinom 1378
Wachstumshormon
– biologisch inaktives 156
– Einfluß auf die Phosphatausscheidung 415
– humanes, rekombinantes 157, 1406
– Reaktion bei Hypoglykämie 312
Wachstumshormon-freisetzender Faktor 648f
Wachstumshormonmangel 155f
– isolierter 155
– Übergewicht 338
Wachstumshormon-Releasing-Hormon, Sekretion, ektope 284
Wachstumshormonsekretion
– ektope 284
– Schwangerschaft 263
– vermehrte 147
Wachstumshormonspiegel 148
– Bestimmung bei autonomer Dysregulation 216
Wachstumshormonsubstitution 156f
– beim Erwachsenen 156
Wachstumsphase
– Energiebedarfsberechnung 1981
– Ernährung 1980
Wachstumsretardierung 1360
– Bartter-Syndrom 1361
– fetale, Intervention, endokrine 266
Wachstumsstörung
– Abetalipoproteinämie 332
– Debré-De-Toni-Fanconi-Syndrom 413
– Hypoparathyreoidismus 272f
– Hypothyreose 169
Wachstumsverzögerung
– Jodmangel 2016
– Mangelernährung 2014
Wachszylinder 1300
Wadendruckschmerz 99
Wadenkrämpfe, nächtliche 96, 124
Wadenmuskelpumpe s. Muskelpumpe
Wadenschmerz 38f, 113
Wadenvenenthrombose
– isolierte 112
– Wachstum, appositionelles 110f
WAGR-Syndrom 1360, 1365
Wahrnehmung, visuelle 1937
Wahrnehmungsstörung
– Alkoholintoxikation 1941
– bei Benzodiazepinentzug 2082
– Halluzinogenintoxikation 2093
– LSD-bedingte 2094f, 2129
Waist-hip ratio s. Taillen-Hüftumfang-Quotient
Waldbrand 2029
Waldenström-Krankheit 923, 927ff, 1327
Waldeyer-Rachenring, Lymphknotenschwellung 1836
Walk-through-Phänomen 1101
Wandspannung, intramyokardiale 1097
Wanzenexkremente, Trypanosoma-cruzi-Übertragung 1879
Wärmeabgabe 2032
Wärmeagglutinine 900
Wärmeanwendung 1620
Wärmeaustausch 84
Wärmeautoantikörper 837, 839
Wärmebildung 1965, 2032
Wärmetest 1034
Wärmezentrum, hypothalamisches 5
Warnvenen 97, 113
Wash-out 1059
Wasser 1976, 2043f
– Ernährung, künstliche 2019
– freies, Defizit 378f
– Reservekapazität 2015
– stabil markiertes 1964f
– – Gesamtkörperwasserbestimmung 1983
– verkeimtes 2043
Wasserabsorption 562
Wasseraufnahme 374
– im Alter 1980f
– extreme 382
– Regulation 375
Wasserausscheidung, renale 378f , 1448
Wasserbilanz 374, 379, 387, 1976
– Niereninsuffizienz, chronische 1997
Wasserdiuresestörung, postoperative 381
Wasserexzeß 375
Wasserfasten 339
Wasserhammerpuls 1134
Wasserhaushalt 374ff
Wasserhaushaltsstörung 1404
Wasserintoxikation
– Bewußtseinsstörung 2165
– Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion 286f
Wasserkanal, ADH-sensitiver 1367
Wassermangel 385f
Wasserpermeabilität, tubuläre 1293
Wasserresorption
– intestinale 374
– renale 377
Wasserrestriktion
– bei Aszites 2006
– bei hepatorenalem Syndrom 1399
Wasserretention 380, 1073
– ADH-Sekretion, inadäquate 381
– hepatorenales Syndrom 1397
– Niereninsuffizienz, akute 1391
– renale 191
– Schwangerschaft 1441
Wasserrückresorption
– intestinale 446
– tubuläre 1291, 1293
Wassersekretion, intestinale 571
Wasserstoffatemtest s. H_2-Atemtest
Wasserstoffutilisation, bakterielle 566
Wassersubstitution, orale 387

– linksventrikuläre 1134f, 1139
– rechtsventrikuläre 1144
– – Pulmonalklappeninsuffizienz 1144
– – Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
– Stauung, pulmonalvenöse 1407
– Ventrikelseptumdefekt 1156
– ventrikuläre
– – Anpassung, myokardiale 1071
– – chronische 1075
– Vorhofseptumdefekt 1153, 1160
Volumenentlastung bei urämischer Kardiomyopathie 1407
Volumenentzug, Hämodialyse 1421
Volumenersatz s. Volumensubstitution
Volumenexpansion, Aszitesbildung 748
Volumenhaushalt 374
Volumenindex, endsystolischer 1140
Volumenkontraktion 380
Volumenmangel 378f, 383, 1293
– akuter 378
– Alkalose 427
– chronischer 378
– Gegenregulation 376
– Hyperkaliämie 394
– intravasaler, nach Myokardinfarkt 1113
Volumenplethysmographie
– akrale 19, 38
– lichtelektrische 19
Volumenregulation 376f
Volumenretention 380, 385, 1073
– renale 376
Volumenrezeptoren 375
Volumensubstitution 378f, 383, 983
– Gehirnzellenschädigung 386
– orale 378f, 383
– Ösophagusvarizenblutung 740
– parenterale 378f, 2167
– bei Schock 2158
Volumenüberschuß 379
Volumenverlust
– extrarenaler 382
– Hyperaldosteronismus, sekundärer 194
– nach innen 378
– intestinaler 378
– renaler 378
Volumenzufuhr, probatorische 1399
Volvulus 532
Vomito negro 1840
Voraussagewert
– negativer, eines Tests 1739
– positiver eines Tests 1739, 2067
Vorderarm, Schmerzsyndrom, lokales 1706
Vorderdarmtumor, neuroendokriner 640ff
Vorderwandinfarkt
– akuter, Herzinsuffizienz 1083
– AV-Block 1230
– Embolie, periphere 53
– Herzrhythmusstörung 1112
– ^{123}J-Fettsäuren-Szintigraphie 1062f
– ^{99m}Tc-Tracer-Szintigraphie 1062f
– Thrombusbildung 1114
– – linksventrikuläre 1259
– ^{201}Tl-SPECT 1062f
– Ventrikelaneurysma 1114
– Ventrikelseptumdefekt 1113
Vorfußgangrän 65
Vorhof
– linker
– – Druckbestimmung, indirekte 1064
– – vergrößerter 1055
– rechter
– – Druckmessung 1064
– – vergrößerter 1055
Vorhofarrhythmie
– Mitralklappenprothese 1180
– Mitralklappenstenose 1137
– Vorhofseptumdefekt 1154
Vorhofdehnung 377
Vorhofflattern 1237
– Digitalisglykosidwirkung 1080
– EKG-Befund 1235, 1237
– Katheterablation 1247
– Reentry-Mechanismus 1227, 1237
– Symptome 1235
Vorhofflimmern 1079, 1132f, 1236, 1256
– Digitalisglykosidwirkung 1080
– Aortenklappenstenose 1134f
– chronisches 1257
– EKG-Befund 1235, 1237
– Embolie 1137, 1256
– Embolieprophylaxe 1257
– Herzschrittmacher 1234
– Hyperthyreose 1256
– Kardiomyopathie, hypertrophische 1216f
– Kardioversion 1245
– – externe 1246
– Katheterablation 1247
– Komplikation 1237
– – thromboembolische 1257
– Langzeit-Antikoagulation 1258
– Mitralklappenstenose 1129, 1137
– Myokardinfarkt, akuter 1112
– neu aufgetretenes 1128
– nichtvalvuläres 1256
– – Antikoagulation 1258
– – Thromboembolieprophylaxe-Studien 1257
– Nierenarterienembolie 1336
– paroxysmales 1257
– – nächtliches, alkoholbedingtes 1210
– Pericarditis constrictiva 1200
– Prävalenz 1256
– Reentry-Mechanismus 1227
– rheumatisches 1256
– – Antikoagulation, orale 1258
– Schlaganfallprävention, primäre 1919
– Schlaganfallrisiko 1919
– Symptome 1235, 1237
– Trikuspidalklappeninsuffizienz 1143
– Ursache 1237, 1256
Vorhofflimmerwellen 1237
Vorhofmyxom 1252f
Vorhofohr
– Echokardiogramm, transösophageales 1048
– vergrößertes 1137
Vorhofohrthrombus 1048, 1127
Vorhofrhythmusstörung, intermittierende 1234
Vorhofringelektrode, frei flottierende 1234
Vorhofseptum 1254
Vorhofseptumaneurysma 1128, 1260
Vorhofseptumdefekt 1153ff, 1160, 1463
– Druckverhältnisse 1153
– Fossa-ovalis-Typ s. Ostium-secundum-Defekt
– Hypertonie, pulmonale 1154
– Kathetertechnik, interventionelle 1155
– Lungenarteriolenwiderstand 1155
– Palpationsbefund 1035, 1154
– Primumtyp 1153, 1160
– Qp/Qs 1155
– Sauerstoffsättigung 1153
– Schwangerschaft 1282
– Shuntmenge 1153
– Spontanverschluß 1154
– Therapie 1155f
– tiefsitzender 1160
– Todesursache 1154
– Transposition der großen Gefäße 1173
– bei Transposition der großen Gefäße 1173
– mit Ventrikelseptumdefekt 1160
Vorhofseptumhypertrophie, lipomatöse 1254
Vorhofthrombus 1257
– Diagnostik vor Ballonvalvuloplastie 1131
– Echokardiographie 1138, 1257
Vorhofton 1135
– rechtsseitiger 1147
Vorhoftumor
– Echokardiographie 1252
– Synkope 1243
Vorhofumkehroperation 1174f, 1177
Vorlast 1071, 1125, 2157
Vorlastreserve 1071, 1074
Vorlastsenker 1070, 1074, 1079ff
– bei akuter Herzinsuffizienz 1085
– Kontraindikation 1083
Vorlastsenker-Diuretika-Kombination 1079
Vorlaststeigerung 1073
– Adrenalin-bedingte 2168
– inadäquate 1073
Vorläufer-B-Zell-Neoplasie 899
Vorläuferprotein, Amyloidose 1329
Vorläufer-T-Zell-Neoplasie 899
Vorratsmilben 1477
Vorwärtsversagen
– kardiales 1076, 1078
– linksventrikuläres 1084, 1113
Voussure 1034, 1158, 1162
Vox cholerica 499
V/Q-Verhältnis s. Ventilations-Perfusions-Verhältnis
VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken) 1746
V1-Rezeptor 1293
VRP1-Desitin 1500
VSAA (sehr schwere aplastische Anämie) 851
VSD s. Ventrikelseptumdefekt
Vulvitis 1866f
Vulvovaginitis 1886
VVI-Schrittmacher 1232f
VVP (Venenverschlußplethysmographie) 100
vWJ-Syndrom s. von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
VZV s. Varizella-Zoster-Virus

W

Wabenlunge 1366, 1506ff
– Lungentransplantation 1604
– Mukoviszidose 1496
Wachstumsfaktor
– epidermaler, verminderter 546
– hämatopoetischer 939, 942f
– – Anämie, aplastische 854
– – Blutstammzellenmobilisierung 888, 946
– – Bronchialkarzinom, kleinzelliges 1567
– – Leukämie akute 868, 878
– – Haarzell-Leukämie-Behandlung 907
– – Hodgkin-Lymphom-Behandlung 936
– – Indikation 864
– – NHL-Behandlung 904
– – Stammzelltransplantation 946f
– Hyperostose, skelettale, diffuse, idiopathische 1699
– Nephritis, interstitielle 1348
– Neutrozytopenie 1783
– Niereninsuffizienz, akute 1393
– Nierenzellkarzinom 1374
– Strumawachstum 165
– Urothelkarzinom 1378
Wachstumshormon
– biologisch inaktives 156
– Einfluß auf die Phosphatausscheidung 415
– humanes, rekombinantes 157, 1406
– Reaktion bei Hypoglykämie 312
Wachstumshormon-freisetzender Faktor 648f
Wachstumshormonmangel 155f
– isolierter 155
– Übergewicht 338
Wachstumshormon-Releasing-Hormon, Sekretion, ektope 284
Wachstumshormonsekretion
– ektope 284
– Schwangerschaft 263
– vermehrte 147
Wachstumshormonspiegel 148
– Bestimmung bei autonomer Dysregulation 216
Wachstumshormonsubstitution 156f
– beim Erwachsenen 156
Wachstumsphase
– Energiebedarfsberechnung 1981
– Ernährung 1980
Wachstumsretardierung 1360
– Bartter-Syndrom 1361
– fetale, Intervention, endokrine 266
Wachstumsstörung
– Abetalipoproteinämie 332
– Debré-De-Toni-Fanconi-Syndrom 413
– Hypoparathyreoidismus 272f
– Hypothyreose 169
Wachstumsverzögerung
– Jodmangel 2016
– Mangelernährung 2014
Wachszylinder 1300
Wadendruckschmerz 99
Wadenkrämpfe, nächtliche 96, 124
Wadenmuskelpumpe s. Muskelpumpe
Wadenschmerz 38f, 113
Wadenvenenthrombose
– isolierte 112
– Wachstum, appositionelles 110f
WAGR-Syndrom 1360, 1365
Wahrnehmung, visuelle 1937
Wahrnehmungsstörung
– Alkoholintoxikation 1941
– bei Benzodiazepinentzug 2082
– Halluzinogenintoxikation 2093
– LSD-bedingte 2094f, 2129
Waist-hip ratio s. Taillen-Hüftumfang-Quotient
Waldbrand 2029
Waldenström-Krankheit 923, 927ff, 1327
Waldeyer-Rachenring, Lymphknotenschwellung 1836
Walk-through-Phänomen 1101
Wandspannung, intramyokardiale 1097
Wanzenexkremente, Trypanosoma-cruzi-Übertragung 1879
Wärmeabgabe 2032
Wärmeagglutinine 900
Wärmeanwendung 1620
Wärmeaustausch 84
Wärmeautoantikörper 837, 839
Wärmebildung 1965, 2032
Wärmetest 1034
Wärmezentrum, hypothalamisches 5
Warnvenen 97, 113
Wash-out 1059
Wasser 1976, 2043f
– Ernährung, künstliche 2019
– freies, Defizit 378f
– Reservekapazität 2015
– stabil markiertes 1964f
– – Gesamtkörperwasserbestimmung 1983
– verkeimtes 2043
Wasserabsorption 562
Wasseraufnahme 374
– im Alter 1980f
– extreme 382
– Regulation 375
Wasserausscheidung, renale 378f , 1448
Wasserbilanz 374, 379, 387, 1976
– Niereninsuffizienz, chronische 1997
Wasserdiuresestörung, postoperative 381
Wasserexzeß 375
Wasserfasten 339
Wasserhammerpuls 1134
Wasserhaushalt 374ff
Wasserhaushaltsstörung 1404
Wasserintoxikation
– Bewußtseinsstörung 2165
– Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion 286f
Wasserkanal, ADH-sensitiver 1367
Wassermangel 385f
Wasserpermeabilität, tubuläre 1293
Wasserresorption
– intestinale 374
– renale 377
Wasserrestriktion
– bei Aszites 2006
– bei hepatorenalem Syndrom 1399
Wasserretention 380, 1073
– ADH-Sekretion, inadäquate 381
– hepatorenales Syndrom 1397
– Niereninsuffizienz, akute 1391
– renale 191
– Schwangerschaft 1441
Wasserrückresorption
– intestinale 446
– tubuläre 1291, 1293
Wassersekretion, intestinale 571
Wasserstoffatemtest s. H_2-Atemtest
Wasserstoffutilisation, bakterielle 566
Wassersubstitution, orale 387

Wasserüberschuß 381
– Gegenregulation 375
– Hypernatriämie 385f
Wasserumsatz, gastrointestinaler 374
Wasserverarmung, hitzebedingte 2033
Wasserverlust 374, 380, 385, 1293
– intrazellulärer, zerebraler 386
– extrarenaler 386
– gastrointestinaler 378, 2001
– Gegenregulation 375
– Ileuskrankheit 588
– renaler 378, 386
– täglicher 374
Wasserverteilung im Körper 375
Wasting syndrome 449, 511
Waterhouse-Friderichsen-Syndrom 1846f, 2161
Waterston-Cooley-Shunt 1169
Watery-diarrhea-hypokalemic-and-achlorhydric-Syndrom s. WDH-Syndrom
Watschelgang 363
WDHA-Syndrom 646
– MEN-I 277
Web 516
Weber-Ramstedt-Operation 470
Weber-Syndrom 79, 81f, 121
Wechselfelder
– elektrische, niederfrequente 2042
– elektromagnetische 2042f
– magnetische, niederfrequente 2042
Wechselverband 127
Weddelit-Stein 1354
Wedge pressure s. Verschlußdruck, pulmonalkapillärer
Wedgedruck, pulmonalkapillärer s. Verschlußdruck, pulmonalkapillärer
Wegener's granulomatosis s. Wegener-Granulomatose
Wegener-Granulomatose 1317, 1319ff, 1392, 1647, 1649
– ANCA-Nachweis 1321
– Antikörper 1617
– α1-Antitrypsin-Mangel 1320
– Diagnostik 1320, 1646
– Durchblutungsstörung, zerebrale 1926f
– Generalisationsstadium 1320
– Glomerulonephritis 1317, 1319f
– Prognose 1321, 1650
– Symptome 1320, 1646, 1649
– Therapie 1320, 1646, 1650
Weic ewebstumor 1009
Weichteilbeschwerden 1613
Weichteilblutung, Hämophilie 968
Weichteilinfektion 1812
– anaerobe 1854
– bakterielle 1854ff
– Diabetes mellitus 1792
– Gasbildung 1854, 1856
– bei intravenösem Drogenkonsum 1794
– virale 1857
Weichteilmelanom 1015
Weichteilrheumatismus 1611, 1702, 1704f
– Differentialdiagnose 1619
– generalisiserter 1702
– Warnzeichen 1618
Weichteilsarkom 1008ff
– Chemotherapie 1008, 1011
– Dissemination 1010
– Fernmetastasen 1010
– hochmalignes 1008
– Lokalrezidiv 1010
– Malignitätsgrad 1009
– metastasiertes 1011
– Nachsorge 1011
– niedrigmalignes 1008
– primär inoperables 1010f
– primär resektables 1010
– Probebiopsie 1009
– Prognose 1008, 1011f
– retroperitoneales 1010
– Stammzelltransplantation 953
– Therapie 1008, 1010f
Weichteiltophus 1681
Weichteilverkalkung 403, 1412
Weight loss s. Körpergewichtsverlust
Weil-Krankheit s. Leptospirose
Weir-Mitchell-Syndrom 10f
Weißasbestfasern 1572
Weißfleckung 737
Weißnägel 675
Weizenkeimöl 2008
δ-Welle 1239
Werlhof-Krankheit 943, 958f
Wermer-Syndrom 274
Wernicke-Enzephalopathie 1941f, 2080, 2165
– Differentialdiagnose 745
– Prophylaxe 2111
Wernicke-Korsakow-Syndrom 1973
Wesensveränderung, alkoholbedingte 2080
– Dialysepatient 1415
– Enzephalitis 1848
– Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis 1849
– Hirnmetastasen 987
– organische, alkoholbedingte 2079
Western equine-encephalomyelitis 1849
Wetterlage, austauscharme 2056
Wettkampfernährung 1981
Whewellit-Stein 1354
Whipple-Krankheit 503f, 1618f, 1662
– Computertomographie 504
– Endoskopiebefund 504
– extraintestinale Manifestation 503
– Immundefekt 483
– Spondylarthropathie 1662
– Symptome 504, 1662
– Therapie 504
Whipple-Operation 554, 804
– Indikation 559
– bei Pankreaskarzinom 637
Whipple's disease s. Whipple-Krankheit
White clot-Syndrom 115
White matter lesions 1911
WHO-Lösung 2001
WHR (waist-hip ratio) s. Taillen-Hüftumfang-Quotient
Widal-Agglutination 498f
Widerstand
– arterieller, peripherer 36, 1071
– bronchialer 1462
– pulmonalarterieller 2170
– – Lungenembolie 1581
Widerstandserhöhung, präglomeruläre 1291f
Widerstandsgefäße
– pCO_2-Einfluß 47
– periphere 5
Widerstandshypertonie 1448
Widerstandsindex, Nierentransplantat 1439
Widmer-Schweregrade der chronisch venösen Insuffizienz 124
Wiedemann-Beckwith-Syndrom 624f
Wiederbelebung, ABC 2104
Wiedererwärmung 2034f
Wiedererwärmungskrise 2034f
von-Willebrand-Faktor 318, 956f, 960f, 966f
– Bindungsdomänen 966
– Substitution 967
von-Willebrand-Faktor-Mangel 966f
– erworbener 892
von-Willebrand-Faktor-Multimere 966f
von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 960f, 965ff
– Diagnose 967
– Differentialdiagnose zur Hämophilie A 966
– Erbgang 966
– Inzidenz 960
– Substitutionstherapie 967
v. Willebrand's disease s. von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
Williams-Beuren-Syndrom 1146
Wilms-Tumor
– mit Denys-Drash-Syndrom 1360, 1365
– Diagnostik 1376
– Neurofibromatose 611
– Therapie 1365
– mit WAGR-Syndrom 1360, 1365
Wilms-Tumor-Gen, Mutation 1365
Wilson's disease s. Wilson-Krankheit
Wilson-Krankheit 764ff, 2006
– Behandlung 767
– Diagnosesicherung 766
– Differentialdiagnose 738, 745, 766
– Genlokalisation 765
– Haplotyp-Analyse 767
– Leberhistologie 766
– Lebertransplantation 767, 783
– Leberversagen, akutes 773
– psychiatrische Störungen 766
– Symptome 766
Windpocken s. Varizellen
Winiwarter-Bürger-Krankheit s. Thrombangiitis obliterans
Winkel
– kostovertebraler, linksseitiger, Schmerzen 626
– phrenikokostaler
– – linksseitiger, Schmerzen 626
– – Verschattung 1539
Wintersmog 2045, 2056
Wirbeldruckschmerzhaftigkeit 355
Wirbelfraktur 1691
Wirbelgleiten s. Spondylolisthesis
Wirbelknochendichte, Fluorideinfluß 360
Wirbelkompressionsfraktur 356f
Wirbelkörper
– Bilderrahmen-Phänomen 356f
– klopfschmerzhafter 1718f
Wirbelkörperbiopsie, offene transkutane 1719
Wirbelkörperdeformierung, osteoporosebedingte 356f
Wirbelkörperfraktur 1700
– Hyperparathyreoidismus, primärer 354
– osteoporosebedingte 355, 361
– – Kalzitonin-Therapie 359
Wirbelkörperhöhe 356f
Wirbelkörperinfektion, bakterielle 1717
Wirbelkörperosteoporose 355ff, 359, 361
– Prävalenz 350f
Wirbelkörperpunktion, CT-gesteuerte 1719
Wirbelmetastase 1656, 1691
Wirbelsäule
– Arthritis, rheumatoide 1626
– Bambusstabform 1652, 1655f
– Bewegungseinschränkung 1654, 1657
– Bewegungsumfang, angulärer, physiologischer 1698
– Fehlform 1692
– Funktionsprüfung 1655
– Funktionsstörung, segmentale 1688f, 1694f, 1698f
– Infektion 1717
– klopfschmerzhafte 986f
– Magnetresonanztomographie 1690f, 1719
– Röntgenaufnahme 1690f
– – laterale, Strahlenbelastung 357
– – bei Querschnittssymptomatik 986f
– Schmerzauslösung 1619
– Untersuchung 355
– Zusammensinterung 1699
Wirbelsäulenbeschwerden
– Adipositas 337
– Diagnostik 355, 357
Wirbelsäulenerkrankung
– degenerative 1656
– Raynaud-Phänomen, sekundäres 87
Wirbelsäulenfraktur bei Spondylitis ankylosans 1654f
Wirbelsäulengelenk, degenerative Veränderung 1688f, 1699
Wirbelsäuleninstabilität, segmentale 1625
Wirbelsäulenosteoporose 350, 355ff, 359, 361
Wirbelsäulensteifigkeit, morgendliche 1654
– – Psoriasisspondylarthropathie 1658f
Wirbelsäulenstörung
– funktionell-dynamische 1692
– morphologisch-statische 1692
– statisch-dynamische 1688, 1692, 1695
Wirbelsäulentuberkulose 1547
Wirbelsäulentumor 1656
Wirtsabwehrstärkung bei Virusinfektion 1766
Wiskott-Aldrich-Syndrom 483, 898
Wismut 447
Wismut-Salizylat 1870f
Wismutsalz 550
– Helicobacter-pylori-Eradikation 549
Wochenbett, Hämodynamik 1278
Wohlstandssyndrom s. Metabolisches Syndrom
Wolff-Parkinson-White-Syndrom 1227, 1235, 1239
– mit antidromer Leitung 1235
– Differentialdiagnose 2124
– EKG-Befund 1239
– kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße 1171
Wolhynisches Fieber 1826
Wortfindungsstörung, Enzephalopathie, hepatische, 744
Wuchereria bancrofti 135, 1774f, 1879
Wundabstrich 940f
Wundabszeß 1812
Wunddehiszenz nach Gefäßprothesenimplantation 1800f
Wundentzündung bei orthopädischem Fremdkörper 1804
Wundheilungsstörung 1974
– Diabetes mellitus 291
Wundinfektion
– Aeromonas 500
– nach Gefäßprothesenimplantation 1800f
– bei Immunsuppression 785
– postoperative 1733ff
– – Risikofaktoren 1735
– posttransplantäre 1790
Wundversorgung, Tetanusprophylaxe 1856f
Wurmerkrankung 508
– Eisenmangel 832
– Nachweis 1743
– Therapie 1773
Wurmparasiten 1773

X

x-ANCA, Zielantigen 1320
Xanthelasmen 669, 756f, 1430
Xanthin 984
Xanthinoxidase 984, 1991
– Aktivitätshemmung 345, 985
Xanthinoxidasemangel 346
Xanthinstein 346, 1354
Xanthinurie 346
Xanthom 1430
Xanthoma striatum palmaris 328
Xanthome 317, 326, 330
– eruptive 330
– palmare 328
– planare 326, 330f
– tuberoeruptive 327f
– tuberöse 328
Xenobiotika 2100
– Bioverfügbarkeit 2030
Xenon-Clearance-Messung 10
Xeroderma pigmentosum 859, 2039
Xerodermie 1899
Xerophthalmie 569, 1643, 1973
Xerostomie s. Mundtrockenheit
Xerostomie-Xerophthalmie-Syndrom 1899
Xerotrachea 1643
X-Gen-Mutanten 690
Xipamid 384, 750
45,X-Karyotyp 234
XX male syndrome s. XX-Mann
46,XX-Karyotyp 226
XX-Mann 222, 228
XXY-Karyotyp 226
46,XY-Karyotyp 226
Xylit 1968
Xyloseabsorptionstest 460, 568
Xyloseausscheidung im Urin 460
Xylose-H_2-Atemtest 574
Xylosetest 574
XYY-Mann 222, 228

Wasserüberschuß 381
– Gegenregulation 375
– Hypernatriämie 385f
Wasserumsatz, gastrointestinaler 374
Wasserverarmung, hitzebedingte 2033
Wasserverlust 374, 380, 385, 1293
– intrazellulärer, zerebraler 386
– extrarenaler 386
– gastrointestinaler 378, 2001
– Gegenregulation 375
– Ileuskrankheit 588
– renaler 378, 386
– täglicher 374
Wasserverteilung im Körper 375
Wasting syndrome 449, 511
Waterhouse-Friderichsen-Syndrom 1846f, 2161
Waterston-Cooley-Shunt 1169
Watery-diarrhea-hypokalemic-and-achlorhydric-Syndrom s. WDH-Syndrom
Watschelgang 363
WDHA-Syndrom 646
– MEN-I 277
Web 516
Weber-Ramstedt-Operation 470
Weber-Syndrom 79, 81f, 121
Wechselfelder
– elektrische, niederfrequente 2042
– elektromagnetische 2042f
– magnetische, niederfrequente 2042
Wechselverband 127
Weddelit-Stein 1354
Wedge pressure s. Verschlußdruck, pulmonalkapillärer
Wedgedruck, pulmonalkapillärer s. Verschlußdruck, pulmonalkapillärer
Wegener's granulomatosis s. Wegener-Granulomatose
Wegener-Granulomatose 1317, 1319ff, 1392, 1647, 1649
– ANCA-Nachweis 1321
– Antikörper 1617
– α1-Antitrypsin-Mangel 1320
– Diagnostik 1320, 1646
– Durchblutungsstörung, zerebrale 1926f
– Generalisationsstadium 1320
– Glomerulonephritis 1317, 1319f
– Prognose 1321, 1650
– Symptome 1320, 1646, 1649
– Therapie 1320, 1646, 1650
Weic ewebstumor 1009
Weichteilbeschwerden 1613
Weichteilblutung, Hämophilie 968
Weichteilinfektion 1812
– anaerobe 1854
– bakterielle 1854ff
– Diabetes mellitus 1792
– Gasbildung 1854, 1856
– bei intravenösem Drogenkonsum 1794
– virale 1857
Weichteilmelanom 1015
Weichteilrheumatismus 1611, 1702, 1704f
– Differentialdiagnose 1619
– generalisiserter 1702
– Warnzeichen 1618
Weichteilsarkom 1008ff
– Chemotherapie 1008, 1011
– Dissemination 1010
– Fernmetastasen 1010
– hochmalignes 1008
– Lokalrezidiv 1010
– Malignitätsgrad 1009
– metastasiertes 1011
– Nachsorge 1011
– niedrigmalignes 1008
– primär inoperables 1010f
– primär resektables 1010
– Probebiopsie 1009
– Prognose 1008, 1011f
– retroperitoneales 1010
– Stammzelltransplantation 953
– Therapie 1008, 1010f
Weichteiltophus 1681
Weichteilverkalkung 403, 1412
Weight loss s. Körpergewichtsverlust
Weil-Krankheit s. Leptospirose
Weir-Mitchell-Syndrom 10f
Weißasbestfasern 1572
Weißfleckung 737
Weißnägel 675
Weizenkeimöl 2008
δ-Welle 1239
Werlhof-Krankheit 943, 958f
Wermer-Syndrom 274
Wernicke-Enzephalopathie 1941f, 2080, 2165
– Differentialdiagnose 745
– Prophylaxe 2111
Wernicke-Korsakow-Syndrom 1973
Wesensveränderung, alkoholbedingte 2080
– Dialysepatient 1415
– Enzephalitis 1848
– Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis 1849
– Hirnmetastasen 987
– organische, alkoholbedingte 2079
Western equine-encephalomyelitis 1849
Wetterlage, austauscharme 2056
Wettkampfernährung 1981
Whewellit-Stein 1354
Whipple-Krankheit 503f, 1618f, 1662
– Computertomographie 504
– Endoskopiebefund 504
– extraintestinale Manifestation 503
– Immundefekt 483
– Spondylarthropathie 1662
– Symptome 504, 1662
– Therapie 504
Whipple-Operation 554, 804
– Indikation 559
– bei Pankreaskarzinom 637
Whipple's disease s. Whipple-Krankheit
White clot-Syndrom 115
White matter lesions 1911
WHO-Lösung 2001
WHR (waist-hip ratio) s. Taillen-Hüftum-fang-Quotient
Widal-Agglutination 498f
Widerstand
– arterieller, peripherer 36, 1071
– bronchialer 1462
– pulmonalarterieller 2170
– – Lungenembolie 1581
Widerstandserhöhung, präglomeruläre 1291f
Widerstandsgefäße
– pCO_2-Einfluß 47
– periphere 5
Widerstandshypertonie 1448
Widerstandsindex, Nierentransplantat 1439
Widmer-Schweregrade der chronisch venösen Insuffizienz 124
Wiedemann-Beckwith-Syndrom 624f
Wiederbelebung, ABC 2104
Wiedererwärmung 2034f
Wiedererwärmungskrise 2034f
von-Willebrand-Faktor 318, 956f, 960f, 966f
– Bindungsdomänen 966
– Substitution 967
von-Willebrand-Faktor-Mangel 966f
– erworbener 892
von-Willebrand-Faktor-Multimere 966f
von-Willebrand-Jürgens-Syndrom 960f, 965ff
– Diagnose 967
– Differentialdiagnose zur Hämophilie A 966
– Erbgang 966
– Inzidenz 960
– Substitutionstherapie 967
v. Willebrand's disease s. von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
Williams-Beuren-Syndrom 1146
Wilms-Tumor
– mit Denys-Drash-Syndrom 1360, 1365
– Diagnostik 1376
– Neurofibromatose 611
– Therapie 1365
– mit WAGR-Syndrom 1360, 1365
Wilms-Tumor-Gen, Mutation 1365
Wilson's disease s. Wilson-Krankheit
Wilson-Krankheit 764ff, 2006
– Behandlung 767
– Diagnosesicherung 766
– Differentialdiagnose 738, 745, 766
– Genlokalisation 765
– Haplotyp-Analyse 767
– Leberhistologie 766
– Lebertransplantation 767, 783
– Leberversagen, akutes 773
– psychiatrische Störungen 766
– Symptome 766
Windpocken s. Varizellen
Winiwarter-Bürger-Krankheit s. Thrombangiitis obliterans
Winkel
– kostovertebraler, linksseitiger, Schmerzen 626
– phrenikokostaler
– – linksseitiger, Schmerzen 626
– – Verschattung 1539
Wintersmog 2045, 2056
Wirbeldruckschmerzhaftigkeit 355
Wirbelfraktur 1691
Wirbelgleiten s. Spondylolisthesis
Wirbelknochendichte, Fluorideinfluß 360
Wirbelkompressionsfraktur 356f
Wirbelkörper
– Bilderrahmen-Phänomen 356f
– klopfschmerzhafter 1718f
Wirbelkörperbiopsie, offene transkutane 1719
Wirbelkörperdeformierung, osteoporosebedingte 356f
Wirbelkörperfraktur 1700
– Hyperparathyreoidismus, primärer 354
– osteoporosebedingte 355, 361
– – Kalzitonin-Therapie 359
Wirbelkörperhöhe 356f
Wirbelkörperinfektion, bakterielle 1717
Wirbelkörperosteoporose 355ff, 359, 361
– Prävalenz 350f
Wirbelkörperpunktion, CT-gesteuerte 1719
Wirbelmetastase 1656, 1691
Wirbelsäule
– Arthritis, rheumatoide 1626
– Bambusstabform 1652, 1655f
– Bewegungseinschränkung 1654, 1657
– Bewegungsumfang, angulärer, physiologischer 1698
– Fehlform 1692
– Funktionsprüfung 1655
– Funktionsstörung, segmentale 1688f, 1694f, 1698f
– Infektion 1717
– klopfschmerzhafte 986f
– Magnetresonanztomographie 1690f, 1719
– Röntgenaufnahme 1690f
– – laterale, Strahlenbelastung 357
– – bei Querschnittssymptomatik 986f
– Schmerzauslösung 1619
– Untersuchung 355
– Zusammensinterung 1699
Wirbelsäulenbeschwerden
– Adipositas 337
– Diagnostik 355, 357
Wirbelsäulenerkrankung
– degenerative 1656
– Raynaud-Phänomen, sekundäres 87
Wirbelsäulenfraktur bei Spondylitis ankylosans 1654f
Wirbelsäulengelenk, degenerative Veränderung 1688f, 1699
Wirbelsäuleninstabilität, segmentale 1625
Wirbelsäulenosteoporose 350, 355ff, 359, 361
Wirbelsäulensteifigkeit, morgendliche 1654
– – Psoriasisspondylarthropathie 1658f
Wirbelsäulenstörung
– funktionell-dynamische 1692
– morphologisch-statische 1692
– statisch-dynamische 1688, 1692, 1695
Wirbelsäulentuberkulose 1547
Wirbelsäulentumor 1656
Wirtsabwehrstärkung bei Virusinfektion 1766
Wiskott-Aldrich-Syndrom 483, 898
Wismut 447
Wismut-Salizylat 1870f
Wismutsalz 550
– Helicobacter-pylori-Eradikation 549
Wochenbett, Hämodynamik 1278
Wohlstandssyndrom s. Metabolisches Syndrom
Wolff-Parkinson-White-Syndrom 1227, 1235, 1239
– mit antidromer Leitung 1235
– Differentialdiagnose 2124
– EKG-Befund 1239
– kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße 1171
Wolhynisches Fieber 1826
Wortfindungsstörung, Enzephalopathie, hepatische, 744
Wuchereria bancrofti 135, 1774f, 1879
Wundabstrich 940f
Wundabszeß 1812
Wunddehiszenz nach Gefäßprothesen-implantation 1800f
Wundentzündung bei orthopädischem Fremdkörper 1804
Wundheilungsstörung 1974
– Diabetes mellitus 291
Wundinfektion
– Aeromonas 500
– nach Gefäßprothesenimplantation 1800f
– bei Immunsuppression 785
– postoperative 1733ff
– – Risikofaktoren 1735
– posttransplantäre 1790
Wundversorgung, Tetanusprophylaxe 1856f
Wurmerkrankung 508
– Eisenmangel 832
– Nachweis 1743
– Therapie 1773
Wurmparasiten 1773

X

x-ANCA, Zielantigen 1320
Xanthelasmen 669, 756f, 1430
Xanthin 984
Xanthinoxidase 984, 1991
– Aktivitätshemmung 345, 985
Xanthinoxidasemangel 346
Xanthinstein 346, 1354
Xanthinurie 346
Xanthom 1430
Xanthoma striatum palmaris 328
Xanthome 317, 326, 330
– eruptive 330
– palmare 328
– planare 326, 330f
– tuberoeruptive 327f
– tuberöse 328
Xenobiotika 2100
– Bioverfügbarkeit 2030
Xenon-Clearance-Messung 10
Xeroderma pigmentosum 859, 2039
Xerodermie 1899
Xerophthalmie 569, 1643, 1973
Xerostomie s. Mundtrockenheit
Xerostomie-Xerophthalmie-Syndrom 1899
Xerotrachea 1643
X-Gen-Mutanten 690
Xipamid 384, 750
45,X-Karyotyp 234
XX male syndrome s. XX-Mann
46,XX-Karyotyp 226
XX-Mann 222, 228
XXY-Karyotyp 226
46,XY-Karyotyp 226
Xylit 1968
Xyloseabsorptionstest 460, 568
Xyloseausscheidung im Urin 460
Xylose-H_2-Atemtest 574
Xylosetest 574
XYY-Mann 222, 228

Y

Yellow fever s. Gelbfieber
Yellow-Nail-Syndrom 1598f
Yersinia
– enterocolitica 494, 498
– pseudotuberculosis 494, 498
Yersinia outer protein 498
Yersinienantigennachweis 1654
Yersinienenterokolitis 498
Yersinieninfektion 498
– Arthritis, reaktive 1663f
Yersinieninfektionsquelle 498
Yersinien-Serotypisierung 498
Yersininienpersistenz 498
Yersiniose 498
Yohimbin 307
Yolk-sac-Tumor 1002
Young-Laplace-Gesetz 598
Young-Syndrom 222, 238
Y-Protein 662
Y-Prothese 32f

Z

Zafirlukast 1486
Zahnabszeß 365
Zahnausfall
– Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I 363
– vorzeitiger 365
Zahnbehandlung
– Bakteriämie 1183
– Endokarditisprophylaxe 1187
Zahnbildungsstörung 272f, 370
Zahnfleischbluten 1974
– hämorrhagisches Fieber 1839
– Thrombozythämie, essentielle 892
Zahnschäden, Bulimie 391
Zahnschmelzbildung, gestörte 404
Zahnschmelzhypoplasie 365
Zalcitabin 1893
Zaldaride 1870f
Zaldaridmaleat 447
Zangenbiopsie, endobronchiale 1562
Zecken
– Borrelienübertragung 1823, 1947
– Frühsommer-Meningoenzephalitis-Erregerübertragung 1729, 1849
– Krim-Kongo-Fieber-Übertragung 1842
– Rickettsienübertragung 1825
Zeckenbiß 1824f
– Antibiotikatherapie, prophylaktische 1824f
Zeckenbißfieber 1825f
Zehenkuppenulzeration 60
Zeitgefühlverlust 2094f
Zeit-Kontrastmitteldichte-Kurve 1056
Zellausscheidung, Urin 1297
Zelldifferenzierung 872f
– terminale 866f
Zellen
– Antigen-präsentierende 479
– – Fehlfunktion 1408
– CD34-positive 945
– dendritische 945
– Entartung, maligne 872f
– Immunphänotypisierung 819
– laktrotrophe 150
– – Hypertrophie 151
– lipidbeladene 332
– neoplastische, Typisierung, immunologische 819
– neuroendokrine 640
– plazentare 262
Zellfunktionsstörung, urämisches Syndrom 1403
Zellgranulomatose s. Histiozytose X
Zellhyperplasie, neuroendokrine, Magen 649
Zellhypoxie, Schock 2156
Zellkultur
– Bakterienwachstum 1744
– Virenwachstum 1745
Zellmembranschädigung, medikamentös bedingte 716
Zellproliferation 872f
Zellschrumpfung 376f
Zellschwellung 376f
Zellsystem
– endokrines, diffuses 564
– neuroendokrines, Mucosa-assoziiertes 562
Zelltod
– programmierter s. Apoptose
– strahlenbedingter 2040
Zellulase, Bezoarauflösung 534
Zellulitis 1812f
– Aeromonasinfektion 500
– anaerobe 1856
– diabetischer Fuß 1792
Zellulose 1967, 1972
Zelluntergang, genetisch determinierter 1219
– Hyperkaliämie 394, 1404
Zenker-Divertikel 466, 515f
Zentraleuropäische Enzephalitis s. Frühsommer-Meningoenzephalitis
Zentralnervensystem (s. auch ZNS) 2163
– Infektion 1844
– Schädigung, schockbedingte 2157
– Tropheryma-whippelii-Infektion 504
– T-Zell-Lymphom, lymphoblastisches 914f
Zentralnervöse Störung, Hyperkalzämie 408
Zentralvenen, hepatische 659
Zentromer 823
Zentrumsdialyse 1403
Zerebrosidspeicherung 332
Zerebrosidsulfat-Aktivator-Protein 333
Zerebrosidsulfatase 333
Zerebrovaskuläre Erkrankung, AIDS 1898
Zerkarien 1877
Zervikale intraepitheliale Neoplasie 1885
– – – HIV-Infektion 1894f
Zervikoradikuläres Syndrom 1689, 1706, 1711
Zervikovertebral-Syndrom s. HWS-Syndrom
Zervikozephaler Übergang, Vertebralsyndrom 1694f
Zervixbefund 255
Zervixinsuffizienz 256
Zervixkarzinom, AIDS 1889
Zervixschleimbestimmung 246
Zervixschleimpenetration 255
Zervixzytologie bei HIV-Infektion 1896
Zervizitis
– Gonorrhoe 1881
– sexuell übertragbare Krankheit 1881
ZES s. Zollinger-Ellison-Syndrom
Zestodiasis 509f
Zidovudin 1892f
Zidovudin-Foscarnet-Kombination 1768
Ziehl-Neelsen-Färbung 1548, 1742
Zielblutdruck 1269
Zieve-Syndrom 836f
Zigarettenrauch, Bestandteile 2057f
Zigarettenrauchen s. Rauchen
Ziliendysfunktion 1499, 1518, 1521
Zink 1962, 1976
Zinkleimdauerverband 126f
Zinkmangel 736, 739, 758, 1976
Zinksulfat 767
Zirkulation, hyperdyname 79, 737
Zirkulationsstillstand, zerebraler 1435
Zirrhose (s. auch Leberzirrhose) 759
– biliäre 668, 805
– – arzneimittelbedingte 719
– – Form 734
– – Hyperlipidämie 330
– – Mukoviszidose 1497
– primär biliäre 707, 755ff, 1643
– – – Diagnostik 757
– – – Differentialdiagnose 738, 757
– – – Ernährung 759
– – – Geschlechterverteilung 755
– – – Hypertension, portale 673
– – – Laboruntersuchungen 757
– – – Leberbiopsie 757
– – – Lebertransplantation 758, 783
– – – Osteoporoserisiko 354
– – – Overlap-Syndrom 708, 757f
– – – Prognose 759
– – – Therapie 758f
– – – Untersuchung, immunologische 678
– sekundär biliäre 759f
– – – Caroli-Syndrom 762
– – – Differentialdiagnose 738
ZNS s. auch Zentralnervensystem
ZNS-Bestrahlung 879
ZNS-Lymphom 914f
– AIDS 1889
– primäres 988
ZNS-Metastasen 987
– Keimzelltumor, maligner, des Mannes, 1002f
– Primärtumor 987, 1023f
– Strahlentherapie 987
ZNS-Nokardiose 1849
– Differentialdiagnose 1845
ZNS-Schädigung
– verkalkende 1828f
– Wilson-Krankheit 765
ZNS-Tumor, maligner
– – hereditäre adenomatöse Polyposis 608f
– – Turcot-Syndrom 608
Zökumtumor, neuroendokriner 650
ZOLA 1354
Zöliakie (s. auch Sprue) 577, 2013
– Adenokarzinom, duodenales 553, 558
– Arthropathie 1663
– Differentialdiagnose 476
Zöliakographie 458
Zollinger-Ellison-Syndrom 641, 643
– Tumorlokalisierung 278
– Ulkuslokalisationen 546
Zona s. Herpes zoster
Zoonose, virale 1839
– – Endemiegebiete 1843
Zoster (s. auch Herpes zoster) 1778
– ophthalmicus 1861
– – im Alter 1778
– oticus 1861
– – im Alter 1778
Zotten 561
– verplumpte 485
Zottenabflachung 577
Zottenatrophie 482, 488
– bei HIV-Infektion 514
– partielle 643
Zottenauftreibung 504
Zottendestruktion 577
Z-Protein 662
Zucker, Einfluß auf die Plasmatriglyceridkonzentration 1989
Zuckeralkohol 1968
Zuckeraustauschstoff 1968, 1992f
– Einfluß auf die Plasmatriglyzeridkonzentration 1989
Zuckerkandl-Organ-Phäochromozytom 210f
Zuckerkrankheit s. Diabetes mellitus
Zuckungen, fibrilläre
– – Alkylphosphatvergiftung 2112
– – Carbamatvergiftung 2120
Zugang
– intraarterieller 2169
– zentralvenöser 2170
Zungenbrennen
– Anämie, perniziöse 847
– Eisenmangel 832
Zungenmuskulaturlähmung 503
Zwang 2073
Zweienergien-Röntgenstrahlabsorption 355, 357
– Strahlenbelastung 357
Zwei-Phasen-Skelettszintigraphie 1625
Zweizugstrumpf 127
Zwerchfellbewegung, passive 2146
Zwerchfellhernie, Ernährung 2000
Zwerchfellhochstand 750
Zwerchfellparese 1541
– Atempumpenversagen 2142
Zwerchfell-Rippen-Winkel s. Winkel, phrenikokostaler
Zwerchfelltiefstand 1491
Zwergbandwurmbefall 509
Zwergwuchs 156, 625
Zwillingsschwangerschaft, Präeklampsierisiko 1441
Zwölffingerdarmgeschwür s. Ulcus duodeni
Zyanid, Antidot 2107, 2108
Zyanidvergiftung s. Blausäurevergiftung
Zyankalivergiftung s. Blausäurevergiftung
Zyanose 9, 38, 422, 1034, 1465
– Alveolitis, exogen-allergische 1507
– ARDS 2152
– Asbestose 1515
– Aspiration chemisch-irritativer Substanzen 2155
– AV-Kanal, kompletter 1162
– Eisenmenger-Reaktion 1158, 1165
– Fallot-Tetralogie 1167
– Mitralklappenstenose 1137
– Mukoviszidose 1497
– Pericarditis constrictiva 1200
– periphere 1034
– Pulmonalklappenstenose 1143
– Pulmonalstenose 1147
– Transposition der großen Gefäße 1174
– zentrale 1034, 1167, 1491
Zyanwasserstoffvergiftung s. Blausäurevergiftung
Zygomykose 506
Zyklooxygenase 543
Zyklooxygenase-Inhibitor 2161
Zyklosporiasis 507
Zyklus
– anovulatorischer 151
– menstrueller 245f
Zyklusstörung 244f
– Akromegalie 148f
– Hyperandrogenämie 250
– Hyperprolaktinämie 249
– Ovarialinsuffizienz 246
Zyklusunregelmäßigkeit 245
– perimenopausale 258
Zylinder
– granulierte 1300, 1344
– hyaline 1300
Zylinderzell-Metaplasie, ösophageale 519f, 523
Zylindrom 1556f
Zylindrurie 1297, 1300
– Lupus erythematodes, systemischer 1633
Zystadenokarzinom, muzinöses, Pankreas 637
Zyste(n) 1369
– dysontogenetische, multiple 761
– epidermale 363
– multiple, von-Hippel-Lindau-Syndrom 1360
– parapelvine 1369
– submukosale, Kolon 622
Zystektomie 1374
– radikale 1380
Zystenleber 761f
Zystenniere 1360, 1369, 1414
– Blutung, traumatisch bedingte 1373
– erworbene 1369
– hämodialysebedingte 1369
– tuberöse Sklerose 1360, 1366f, 1371
Zystennierenerkrankung
– autosomal dominante 1359, 1369ff
– – Diagnose 1371ff
– – Genträgerin, Schwangerschaft 1372f
– – Häufigkeit 1370
– – Molekulargenetik 1370, 1372f
– autosomal rezessive 1370f
– medulläre 1369, 1371
Zystinanhäufung, intrazelluläre 1368
Zystinkristalle 1299, 1368
– Urin 1300f, 1368
Zystinose 1300f, 1368
Zystinstein 1353f, 1361, 1368
– Flüssigkeitszufuhr 1994
Zystintransporter 1368
Zystinurie 1300f, 1354, 1361, 1368
– Diagnostik 1361
– Genort 1361, 1368
Zystische Fibrose s. Mukoviszidose
Zystische-Fibrose-Transmembran-Regulations-Protein s. CFTR-Gen
Zystitis 1342ff
– chronische, Urothelkarzinom 1378
– Differentialdiagnose 1379
– hämorrhagische, Cyclophosphamid-bedingte 949
– Symptome 1344

– unkomplizierte 1344f
Zystizerken 509
Zystizerkose 1879
Zystoskopie
– Blasenkarzinomnachsorge 1380f
– beim Mann 1383
– Tumordiagnostik 1378
Zystostomie 1384
Zytogenetik 226, 823f
– hämatologische Systemerkrankung 815
– Nomenklatur 823
– Tumordiagnostik 1025
Zytokinbildung, Lamina-propria-T-Lymphozyten 480
Zytokine 1623
– Allergie 1475
– Arthritis, rheumatoide 1623
– Asthma bronchiale 1474ff
– Entzündung 1476
– Gerinnungssystemaktivierung 988, 2162
– Graft-versus-host-disease, chronische 950f
– Graft-versus-host-Reaktion 950
– Granulozytopenie 1783
– Helicobacter-pylori-Gastritis, akute 541
– Hypothyreoseinduktion 169
– Immunreaktion bei Tuberkulose 1545
– immunstimulierende 1475
– immunsupprimierende 1475
– Melanombehandlung 1014, 1017
– Meningitis, bakterielle 1844
– Myelomwachstum 926f
– proinflammatorische 834, 1545, 1844
– – Tumorlysesyndrom 984
– systemische Sklerose 1636f
– zell-linienspezifische 813
– zytotoxische, Sprue 577
Zytokinnetzwerk 702
Zytokintherapie
– adjuvante, Nierenzellkarzinom 1377
– Felty-Syndrom 1631
– Non-Hodgkin-Lymphom 904
– Thyreoiditis 185
Zytologie
– Pleurapunktat 1600
– Schilddrüsenkarzinom 187
– Urin 1380f
Zytomegalie 698
– Begleithepatitis 698
– nach Knochenmarktransplantation 1780
Zytomegalievirus (s. auch CMV) 698, 1788f, 1837, 1858
– Durchseuchung 1837
– Early-Antigen 1192, 1437, 1745
– Matrixprotein-Nachweis 698
– Nachweis 949, 1192, 1839
– Peristenz 1838, 1909
– Übertragung 1837, 1858
– Virämie
– – persistierende 1838
– – zellassoziierte 1837
Zytomegalievirus-Ausscheidung 1839
Zytomegalievirus-Enterokolitis 512
Zytomegalievirus-Enzephalitis 1789
– Differentialdiagnose 1849
Zytomegalievirus-Infektion 1788f, 1837f
– AIDS 1889, 1909
– Antibiotikatherapie 1766
– Diagnostik 1789, 1837f
– gastrointestinale 1789
– bei Immunkompetenz 1838f
– bei Immunsuppression 785, 1769, 1838
– intestinale 512
– Komplikation 1838
– konnatale 1837
– Leberbeteiligung 1838
– Organbeteiligung 1837
– ösophageale 492
– persistierende 1837f, 1909
– posttransplantäre 1093, 1437, 1536, 1606, 1787ff
– prätransplantäre 1787ff
– Prognose, bei AIDS 1910
– Prophylaxe 939, 1789
– Reaktivierung 1838, 1909
– – nach Transplantation 1788f
– Risikokonstellation 1789
– Schwangerschaft 1837
– nach Stammzelltransplantation 949
– Symptome 1788, 1838, 1909
– symptomlose 1909
– Therapie 1437, 1789, 1837, 1909
– vertikale 1837
Zytomegalievirus-Kolitis 512
Zytomegalievirus-Meningoenzephalitis 1848, 1850f
Zytomegalievirus-Mononukleose 1838
Zytomegalievirus-Myokarditis, Therapie 1193
Zytomegalievirus-Pneumonie 1535, 1789
– Diagnostik 1789
– bei Immundefekt 1534
– Prophylaxe nach Organtransplantation 1738
– Therapie 1538
Zytomegalievirus-Retinitis 1766, 1768f
– Rezidivprophylaxe 1737f
– – lokale 1738f
– Sekundärprophylaxe 1768
Zytopenie s. auch Panzytopenie
– akute, medikamentenbedingte 852
– antikörpervermittelte 862
– myelodysplastisches Syndrom 859
– periphere 836
– Therapie 858
Zytostatika(um)
– antimykotisches 1771
– Einfluß auf die ADH-Sekretion 381
– Instillation, intraperikardiale 1199
– Osteoklastenhemmung 984f
– Polyneuropathie 1946
– synergistisch wirkende 875
Zytostatikatherapie, Kardiomyopathie 1210f
Zytotoxin 492f
– Campylobacter 500
– Clostridium difficile 501
Zytotrophoblastzellen 262

Abkürzungsverzeichnis TIM

2,3-DPG	2,3-Diphosphoglycerat
6-MP	6-Mercaptopurin

A

AA	aplastische Anämie
$AaDO_2$	alveolo-arterieller Sauerstoff-Gradient
AA-Protein	Amyloid-A-Protein
AAT	Aminopyrin-Atemtest
ABDM	ambulante Langzeit-Blutdruckmessung
ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
ACD	anemia of chronic disease / Tumor-Infektanämie
ACE	angiotensin converting enzyme
ACR	anti-constipation regimen / konstipationverhindernde Diät
ACT	activated clotting time / aktivierte Gerinnungszeit
ACTH	adrenocorticotrophic hormone / adrenokortikotropes Hormon (Corticotropin)
ACV	assist-control ventilation
ADA	Adenosin-Desaminase
ADC	AIDS dementia complex
ADH	Alkoholdehydrogenase oder antidiuretisches Hormon
ADI	acceptable daily intake / höchstzulässige Tagesdosis (in mg/kg KG) für Schadstoffe
ADP	Adenosindiphosphat oder Adenosindiphosphorsäure
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease / autosomal dominante Zystennierenerkrankung
AEL	akute Erythroleukämie
AFP	α-Fetoprotein
AGE	advanced glycosylation end products
AGS	adrenogenitales Syndrom
AHG A	antihämophiles Globulin A, Faktor VIII
AHG B	antihämophiles Globulin B, Faktor IX
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AIAH	autoimmunhämolytische Anämien
AICD	automatic implantable cardioverter-defibrillator / implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
AIDS	acquired immune deficiency syndrome / erworbenes Immundefektsyndrom
AIHA	autoimmunhämolytische Anämie
AIP	akute intermittierende Porphyrie
AK	Antikörper
AL	amyloid light chain
ALIP	atypical localization of immature precursors
ALL	akute lymphatische Leukämie
ALP	alkalische Leukozytenphosphatase
AL-Protein	Amyloid-L-Protein
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMegaL	akute Megakaryozyten-Leukämie
AMI	akute Mesenterialischämie
AML	akute myeloische Leukämie
AMLA	antimyolemmale Antikörper
AMMoL	akute myelo-monozytäre Leukämie
AMP	Amphetamin oder Adenosinmonophosphat
AMoL	akute monozytäre Leukämie
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
ANF (= ANP)	atrialer natriuretischer Faktor (= atriales natriuretisches Peptid)
AP	alkalische Phosphatasen
APAAP	alkalische Phosphatase anti alkalische Phosphatase
APC	antigen presenting cells, antigen processing cells / antigenpräsentierende Zellen
APD	automatisierte Peritonealdialyse
APL	akute Promyelozyten-Leukämie
APRV	airway pressure release ventilation
APS	Adenosinphosphosulfat
APSAC	azetylierter Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex
APTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
APUD	amine and precursor uptake and decarboxylation
ARA	American Rheumatism Association
ARAC	Cytosin-Arabinosid
ARD	AIDS-related dementia
ARDS	acute respiratory distress syndrome / akutes Lungenversagen
ARVCM	arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AS	Aortenklappenstenose
ASA	antisarkolemmale Antikörper
ASD	atrial septal defect / Vorhofseptumdefekt
ASP	Asparaginase
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartatamino-Transferase
ATG	Antithymozytenglobulin
ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatase
ATRA	All-trans-Retinsäure
AV	atrioventrikulär
AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
AVK	arterielle Verschlußkrankheit

B

B_{12}	Vitamin B_{12}
BAA	Bauchaortenaneurysma
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BAT	biologischer Arbeitsstofftoleranzwert
BCG	Bacille-Calmette-Guérin
bcr	Bruchpunkt-Cluster-Region
BE	Bethesda-Einheit
BFH	benigne familiäre Hämaturie
BFUe	burst forming units (erythrozytär)
BiPAP	bi-level positive airway pressure
BMI	Body-Mass-Index
BOOP	Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
BPH	benigne Prostatahyperplasie
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
BSR	Blutsenkungsreaktion
BWS	Brustwirbelsäule

C

CAD	akzelerierter Ultraschall
c-ALL	chromosomale Transaktion
cAMP	cyclo-(zyklisches) Adenosinmonophosphat (auch: zAMP)
c-ANCA	Antiproteinase-3-AK
CAPD	kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CAVH	kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration
CAVHD	kontinuierliche arteriovenöse Hämodialyse
CAVHDF	kontinuierliche arteriovenöse Hämodiafiltration
CBG	Kortisolbindungsglobulin
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CCT	congenitally corrected transposition / kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße
CD	cluster of differentiation
CDT	carbohydrate-deficient transferrin / kohlenhydratdefizientes Transferrin
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CEE	Central European Encephalitis / Frühsommer-Meningoenzephalitis
CF	zystische Fibrose
CFTR	cystic-fibrosis-transmembrane-conductance-regulator
CFUe	colony forming unit (erythrozytär)
CGPR	calcitonin gene-related peptide
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
CHP	chronische hepatische Porphyrie
CIDP	chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis
CIIPO	chronische intestinale idiopathische Pseudoobstruktion
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasie
CIPD	chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis
CIIPO	chronische intestinale idiopathische Pseudoobstruktion
CIPO	chronische intestinale Pseudoobstruktion
CK	Kreatinkinase

CLA	common leukocyte antigen
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CMC	karpometakarpal
CML	chronische myeloische Leukämie
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
cMOAT	canalicular multi-organic anion transporter
CMPE	chronische myeloproliferative Erkrankung
CMV	controlled mechanical ventilation oder Zytomegalievirus
COPD	chronisch obstruktive Bronchitis
COX	Isoenzyme der Zyklooxygenase
CPAP	continuous positive airway pressure / kontinuierliche Überdruckbeatmung
CPH	chronisch-paroxysmale Hemikranie
CPPD-Kristalle	Kalzium-Pyrophosphat-Dihydrat-Kristalle
CR	komplette Remission
CREST	Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, ösophageale Dysfunktion, Sklerodaktylie, Teleangiektasien
CRF (=CRH)	Corticotropin-releasing-factor (= Corticotropin releasing hormone)
CRP	C-reaktives Protein
CS	clinical staging
CSE	Cholesterin-Synthese-Enzym
CSF	colony stimulating factor
CT	Computertomographie
CUP	cancer of unknown primary
CVI	chronische venöse Insuffizienz
CVID	common variable immunodeficiency / erworbene Hypogammaglobulinämie
CVVH	kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
CVVHD	kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
CVVHDF	kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
CW	cardiac work / Herzarbeit
CYCLO	Cyclophosphamid
CYFRA	Zytokeratin-Fragment

D

DALI	direkte Lipidadsorption
DAS	disease activity score
DC	dendritic cells / dendritische Zellen
DCC	deleted in colorectal cancer
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DDAVP	Desmopressin
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DHSG	Deutsche Hodgkin Studiengruppe
DHT	Dihydrotestosteron
DIC	disseminated intravascular coagulation / Verbrauchskoagulopathie, disseminierte intravasale Gerinnung
DIP-Gelenk	distales Interphalangealgelenk
DISH	diffuse idiopathische skelettale Hyperostose
DLCO	Diffusionskapazität
DMPS	Dimercaptopropansulfonat
DNA	desoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure
DNCG	Dinatriumchromoglicinat
DNR	Daunorubicin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DREZ	dorsal root entry zone coagulation
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
DSPA	Desmodus rotundus salvary plasminogen activator
D-TGA	Diskordanz der Transposition der großen Gefäße
DXA	Zweienergien-Röntgenstrahlabsorption

E

eALAS	erythrozytäre Aminolävulinsäure-Synthetase
EATL	enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
EBNA	Epstein-Barr-Nucleotid-Antigen
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECL	enterochromaffin like cells
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
ECP	eosinophil cationic protein oder external counterpulsation / externe pneumatische Gegenpulsation
EDCF	endothelian derived constricting factor
EDRF	endothelium derived relaxing factor
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalographie
EF	extended field
EHEC	enterohämorrhagische E. coli
EIEC	enteroinvasive E. coli
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay / Verfahren zur Bestimmung von Immunogenen und Antikörpern
EMB	Ethambutol
EMK	Erythema-migrans-Krankheit
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPEC	enteropathogene E. coli
EPH-Syndrom	edema, proteinuria, hypertension-syndrome
EPO	Erythropoetin
EPT	endoskopische Papillotomie
ERC	endoskopisch-retrograde Cholangiographie
ERCP	endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie
ERV	exspiratorisches Reservevolumen
ESBLA	extended spectrum betalactamase
EST	Elektronenstrahl-Tomographie
ESWL	extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
ET	essentielle Thrombozythämie
ETEC	enterotoxische E. coli
EUS	endoscopic ultrasound / Endosonographie

F

FAB	French-American-British-Klassifikation
FAP	hereditäre adenomatöse Polyposis
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoff
FDG	Fluordeoxyglucose
Fe	Eisen
FEV_1	forciertes Exspirationsvolumen in der 1. Sekunde
FFP	fresh frozen plasma
FII	Prothrombin
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FK	Fieberkrampf oder Fremdkörper oder Fruktokinase
FMS	fat mobilising substance / fettmobilisierende Substanz oder fibromuskuläre Stenose
FNH	fokal noduläre Hyperplasie
FRC	funktionelle Residualkapazität entspricht dem ITGV endexspiratorisch bei Normalatmung
FSGS	fokal-segmentale Glomerulosklerose
FSH	follikelstimulierendes Hormon
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
Ft	Ferritin
FTA-abs	Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test
FUO	fever of undetermined (unknown) origin / Fieber unklarer Genese
FVC	forced vital capacity / forcierte Vitalkapazität (Sekundenkapazität)
FVII	Proconvertin
FVL	Faktor-V-Leiden

G

G-6-PDH	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GABA	γ-Aminobuttersäure
GAD	Glutamat-Decarboxylase
GALT	gut associated immune system / darmassoziiertes Immunsystem
GBM	glomeruläre Basalmembran
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
GEP	gastroenteropankreatisch
GERD	gastroösophageale Refluxkrankheit
GFR	glomerular-filtration-rate / glomeruläre Filtrationsrate
GH	growth hormone / Wachstumshormon (Somatotropin)
GHRH	growth hormone releasing hormone (= GRF, = SRH)
GIP	gastric inhibitory polypeptide
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GLOA	ganglionäre lokale Opioidanalgesie
GM	Granulozyten-Makrophagen
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
GnRH-A	gonadotropin releasing hormone-agonists
GO	Gonorrhö
GOT	Aspartat-Aminotransferase AST (früher: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
GP	Glykoprotein
GPT	Alanin-Aminotransferase ALT (früher: Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
GRF	growth hormone releasing factor (= GHRH, = SRH)
GRP	gastrin releasing peptide
γ-GT	γ-Glutamyltransferase
GT	Glutamyl-Transpeptidase

GvHD	graft-versus-host-disease
GvHR	Graft-versus-host-Reaktion
GvL	Graft-versus-Leukämie-Effekt
GvT	Graft-versus-Tumor-Effekt
Gy	Gray

H

HAART	high active antiretroviral therapy
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBc-AG	Hepatits-B-core-Antigen
HBDH	Hydroxybutyrat-Dehydrogenase
HBIG	Hepatitis-B-Immunglobulin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCG	menschliches Choriongonadotropin
HCM	hypertrophische Kardiomyopathie
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	high density lipoproteins / Lipoproteine hoher Dichte
HDMTX	Hochdosis-Methotrexat
HDV	Hepatitis-l-Virus
HE	hepatische Enzephalopathie
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
HELP	heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation
HEV	Hepatitis-E-Virus
HF	high frequency
HFJV	high frequency jet ventilation
HFV	high frequency ventilation
HGV	Hepatitis-G-Virus
HHM	humoral hypercalcemia of malignancy
HII	hepatic iron index
HIV	human immunodeficiency virus
HLA	human leukocyte antigen / Histokompatibilitätsantigen
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A
HMSN	hereditäre motorische und sensible Neuropathie
HMV	Herzminutenvolumen
HNCM	hypertrophe nichtobstruktive Kardiomyopathie
HNPCC	hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma
HOCM	hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
HPFH	hereditäre Persistenz fetalen Hämoglobins
HPL	human placental lactogen / laktogenes Hormon der Plazenta
HPRT	Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase
HRG	histidinreiches Glykoprotein
HRS	hepatorenales Syndrom
H-RS-Zellen	Hodgkin/Reed-Sternberg-Zellen
HTLV	human T-cell leukemia virus oder human T-cell lymphoma virus
HTX	Herztransplantation
HUS	hämolytisches urämisches Syndrom
HWF	hämatopoetischer Wachstumsfaktor
HWS	Halbwertsschicht oder Halswirbelsäule

I

IABP	intraaortale Ballonpumpe
ICAM	intercellular adhesion molecule
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IDL	intermediate density lipoproteins / Lipoproteine mittlerer Dichte
IE	infektiöse Endokarditis
IEL	intraepitheliale Lymphozyten
IF	intrinsic factor oder involved field
Ig	Immunglobulin
IHSS	idiopathische hypertrophische subaortale Stenose
IL	Interleukin
ILD	interstitial lung disease
ILE	interstitielle Lungenerkrankung
ILO	International Labour Organization
IM	idiopathische Myelofibrose
IMEG	intramyokardiales Elektrogramm
IMV	intermittierende mandatorische Ventilation
INH	Isoniazid
INR	International Normalized Ratio
IPD	intermittierende Peritonealdialyse
IPPV	intermittent positive pressure ventilation / intermittierende positive Druckbeatmung
IPSID	immunoproliferative Dünndarmerkrankung
IRV	inspiratorisches Reservevolumen oder inverse ratio Ventilation
ISB	intermittierende Selbstbeatmung
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
ISG	Ileosakralgelenke
ISN	interstitial nephritis / nichtbakterielle interstitielle Nephritis
ITP	idiopathische thrombozytopenische Purpura
IVDU	infections occurring with intravenous drug abuse / Infektionen bei intravenösem Drogenkonsum
IVOX	intravaskuläre Oxygenation
IVUS	intraluminaler Ultraschall
IWCLL	International Workshop on CLL

J

JC	joining chain
JNC	Joint National Committee

K

KHK	koronare Herzkrankheit
KMT	Knochenmarktransplantation
KRK	kolorektales Karzinom
KSHV	Kaposi-Sarkom-assoziiertes Virus

L

LADA	latent autoimmune diabetes in adults
LAP	Leucinarylamidase
LAS	lung alveolar surfactant / lungenoberflächenaktive Substanz
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase
LCDD	light chain deposition disease
LCR	ligase chain reaction / Ligase-Kettenreaktion
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	low density lipoproteins / Lipoproteine niedriger Dichte
LH	Linksherzhypertropie oder luteinisierendes Hormon
LHCDD	light and heavy chain deposition disease
LK	Lymphknoten
LMP	latentes Membranprotein
LOAEL	lowest observed adverse effect level
LPB	lipopolysaccharidbindendes Protein
LPL	Lipoproteinlipase
LPS	Lipopolysaccharid
Lp-X	atypisches Lipoprotein X
LRR	Lichtreflexionsrheographie
LSD	least significant difference / Grenzdifferenz oder Lysergsäurediethylamid
LUTS	lower urinary tract symptoms
LVZ	Lymphozyten-Verdopplungszeit
LWS	Lendenwirbelsäule

M

MAIS	Mycobacterium avium-intracellulare scrofulaceum
MAK	maximale Arbeitsplatzkonzentration oder mikrosomale Antikörper oder monoklonale Antikörper
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
MAO	maximal acid output / maximaler Säureausstoß oder Monoaminooxidase
MAPCA	main aorto-pulmonary collateral arteries
MBP	Magen-Brei-Passage oder major basic protein oder mean blood pressure / mittlerer Blutdruck
MCH	mean corpuscular hemoglobin / mittleres korpuskuläres Hämoglobin oder Methylcyclohexan
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration / mittlere Hämoglobinkonzentration in einem Blutkörperchen
MCP	metakarpophalangeal
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
MCS	multiple chemical sensitivity
MCT	durchschnittliche Zelldicke oder mittlere Zirkulationszeit oder mittelkettige Triglyceride
MCTD	mixed connective tissue diseases / Bindegewebskrankheiten mit unbekannter Ursache
MCU	Miktionszystourethrogramm
MCV	mittleres Zellvolumen oder durchschnittliches Erythrozytenvolumen
MDCK	medulläre zystische Nierendegeneration
MDMA	Methylendioxymethamphetamin (Ecstasy)

MDS	myelodysplastisches Syndrom
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MetHb	Methämoglobin
MGUS	monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
MHC	major histocompatibility complex
MIBG	131J-Metajodbenzylguanidin
MIK	maximale Immissionskonzentration oder maximale Inhibitorkonzentration
MIP	macrophage inflammatory protein
MITOX	Mitoxantron
MLC	mixed lymphocyte culture / Lymphozytenmischkultur
MLD	metachromatische Leukodystrophie oder minimale letale Dosis
MMC	migrierender Motorkomplex
MMS	Monozyten-Makrophagen-System
MODY	maturity-onset-diabetes in the young / Diabetes bei Kindern und Jugendlichen
MÖT	Mitralöffnungston
MOTT	mycobacteria other than tubercle bacilli / atypische Mykobakterien
MPE	höchstzulässige Strahlenbelastung oder mittlerer wahrscheinlicher Fehler
MPGN	membranoproliferative Glomerulonephritis
MPO	Myeloperoxidase
MPS	myeloproliferatives Syndrom
MRCP	mean pulmonary capillary pressure / mittlerer Pulmonalkapillardruck
MRD	minimal residual disease
MRI	magnetic resonance imaging / Kernspinresonanztomographie
MRP	multidrug resistance protein
MRSA	methicillinresistente Staphylokokken
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Milchsäure oder Mitralstenose oder Mittelstrahl oder molare Lösung oder Morphium sulfuricum
MSA	multiple Systematrophie
MTP	metatarsophalangeal
MTX	Methotrexat
MUP	metastasis of unknown primary

N

NCI	National Cancer Institute (USA)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIPPV	noninvasive intermittent positive pressure ventilation / nicht invasive intermittierende Positivdruckbeatmung
NKCM	nicht klassifizierbare Kardiomyopathien
NMR	nuclear magnetic resonance/ Kernspinresonanz
NOAEL	no observed adverse effect level
NOMI	non-occlusive mesenteric ischemia
NPH	familiäre juvenile Nephronophthise
NPPV	nasal positive pressure ventilation / nasale Positivdruckbeatmung
NPV	negative pressure ventilation / Negativdruckbeatmung
NPY	Neuropeptid Y
NREM	non-rapid eye movement / Schlafphase ohne rasche Augenbewegung
NSAIDs	nichtsteroidale Antiphlogistika
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NSCLC	non small cell lung cancer
NYHA	New York Heart Association

O

OAS	oberflächenaktive Substanzen oder overall survival / Überlebensquote
OATP	organischer Anionentransporter
OKT3-Antikörper	orthoklone T3-Antikörper
OMF	Osteomyelofibrose
OMS	Osteomyelosklerose
OÖS	oberer Ösophagussphinkter
OPO	Osteoporose

P

P. vera	Polycythaemia vera
PA	Alveolardruck oder Plasminogenaktivator oder Pulmonalarterie
PABA	*p*-Aminobenzoesäure
PAF	plättchneaktivierender Faktor oder pure autonomic failure
PAI	Porphyria acuta intermittens
PAK	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PAN	Periarteriitis nodosa oder Polyacrylnitril oder Pyridinazohydroxynaphthalin
PAP	pulmonalarterieller Druck
PAPP	*p*-Aminopropiophenon
PAS	Perjodsäure-Schiff-Reaktion
PAV	proportional assist ventilation / proportional assistierte Beatmung
pAVK	periphere arterielle Verschlußkrankheit
PBC	primär biliäre Zirrhose
PCO	Syndrom der polyzystischen Ovarien
PCP	Pneumocystis-carinii-Pneumonie pulmonalkapillärer Verschlußdruck
PCR	Phosphocreatine oder polymerase chain reaction / Polymerase-Kettenreaktion
PCV	Polycythaemia rubra vera
PCWP	pulmonalkapillärer Wedgedruck, pulmonalkapillärer Verschlußdruck
PD	Peritonealdialyse
PDA	patent ductus arteriosus / offener Ductus Botalli oder Periduralanästhesie
PDE	paroxysmal dyspnoea exertion / paroxysmale Belastungsdyspnoe
PDGF	platelet derived growth factor
PEEP	positive end-exspiratory pressure
PEF	peak exspiratory flow / maximaler exspiratorischer Fluß
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFO	offenes Foramen ovale
PGAS	polyglanduläres Autoimmunsyndrom
PGL	persistierende generalisierte Lymphadenopathie
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PI	Protease-Inhibitor
PIP	proximal interphalangeal
PIVKA	prothrombin induced in vitamin K absence
PKD	polycystic kidney diseases
PKU	Phenylketonurie
PLAP	plazentare alkalische Phosphatase
PME	polymorphonuclear eosinophil leucocytes / polymorphkernige eosinophile Granulozyten
PMR	perinatal mortality rate / Perinatalsterblichkeit oder Pulmomentalreflex
PMS	prämenstruelles Syndrom
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PNL	perkutane Nephrolitholapaxie
PNP	Purin-Nucleosid-Phosphorylase
POAD	peripheral obliterative arterial disease / periphere arterielle Verschlußkrankheit
POX	Peroxidase-Reaktion
PPG	Photoplethysmographie
PPH	post partum hemorrhage / Nachgeburtsblutung oder primäre pulmonale Hypertonie
PPSB	gefriergetrockneter Prothrombinkomplex
PR 3	partielle Remission oder Proteinase 3
PRED	Prednison
PRIND	prolongiert reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PRL	Prolactin
PS	pathologisches Staging
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PSV	pressure support ventilation
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PTH	Parathormon oder Infusionshepatitis oder Prothionamid
PTHrP	parathormone related protein / parathormonverwandtes Peptid
PTT	partial thromboplastin time / partielle Thromboplastinzeit
PV	Plasmavolumen oder Polycythaemia vera rubra Polyomavirus
PVE	prosthetic valve endocarditis / Endokarditis nach Herzklappenersatz
PW	peripherer Widerstand
PYY	Peptid YY
PZA	Pyrazinamid

Q

QCT quantitative Computertomographie
QRS Kammeranfangsgruppe im EKG
QT Quick-Test oder Intervall im Elektrokardiogramm
QUS quantitative Ultraschalldensitometrie

R

RA rheumatoide Arthritis
RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RADAI rheumatoid arthritis disease activity
RAEB refraktäre Anämie mit Exzeß an Blasten
RAG rekombinationsaktivierende Gene
RANTES regulated on activation, normal T-cells expressed and secreted
RAR renal aorta ratio
RAS rheumatoid-arthritis-serum oder
rapid atrial stimulation / schnelle Vorhofreizung
RAST Radio-Allergen-Sorbent-Test
RCM restriktive Kardiomyopathien
RDW red cell distribution width
REAL revidierte europäisch-amerikanische Klassifikation lymphatischer Neoplasien
REM rapid eye movement / schnelle Augenbewegung oder Rasterelektronenmikroskop
RF Rheumafaktor
rHuEPO rekombinantes menschliches Erythropoetin
RIND reversibler ischämischer neurologischer Defekt
RMP Rifampicin
RNP Ribonukleoprotein
RNVG Radionuklidventrikulographie
RPF relaxed pelvic floor / Beckenboden entspannt oder
renal plasma flow / Nierenplasmadurchfluß
RPGN rasch progrediente Glomerulonephritis
RQ recovery quotient / Erholungsquotient oder
respiratory quotient / respiratorischer Quotient
RSV respiratory syncytial virus oder
Rous-Sarkom-Virus
RV Residualvolumen

S

SAA schwere aplastische Anämie
SAB Serumalbumin oder
sinuatrialer Block oder
Subarachnoidalblutung
SAM S-Adenosylmethionin oder
systolic anterior motion / systolische Ventralverlagerung
SAPHO Synovitis, Akne-Pustulosis, Hyperostose, Osteomyelitis
SAR search and rescue / Suchen und Retten
SBAS schlafbezogene Atemstörungen
SBP spontane bakterielle Peritonitis
SCID severe combined immunodeficiency
SCLC small cell lung cancer
SCO sertoli-cell-only
scu-PA single chain urokinase-Plasminogenaktivator
SERM selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator
SGA subjective global assessment
SHBG sexualhormonbindendes Globulin
sHPT sekundärer Hyperparathyreoidismus
SIADH Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
sIgA sekretorisches Immunglobulin A
SIH somatotropin inhibiting hormone / somatotropinhemmendes Hormon
SIRS systemic inflammatory response syndrome
SKAT Schwellkörper-Autoinjektionstherapie
SLA Antikörper gegen lösliches Leberantigen
SLE systemischer Lupus erythematodes
SLTs Shigella-like Toxin
SLTx Einzel-Lungentransplantation
SM Streptomycin
SMA smooth muscle antibodies / Antikörper gegen die glatte Muskulatur
SOAP selektive orale antimikrobielle Prophylaxe
SP plazentares Schwangerschaftsprotein oder
Systemdruck
SPA seronegative Spondylarthritis
SPECT single-photon-emissions-computertomography
SPV selektive proximale Vagotomie
SRS Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
SSO sequenzspezifische Oligonukleotidproben
SSV Strahlenschutzverordnung
ST hitzestabiles Toxin
STD sexually transmitted diseases
STH somatotropes Hormon, Somatotropin
SXA Einenergie-Röntgenstrahlabsorptiometrie

T

TA technische Anleitung
TAA Thioacetamid oder
tumorassoziiertes Antigen
TAH totales Kunstherz
TASH transkoronare Ablation der Septumhypertrophie
TBC Tuberkulose
TCR T-cell receptor / thymusabhängiger Lymphozytenrezeptor
TcU Technetium uptake
TD Tagesdosis
TEE transösophageale Echokardiographie
TENS transkutane elektrische Nervenstimulation
Tf Transferrin
TFPI tissue factor pathway inhibitor
TfR Transferrin-Rezeptor
TGA Transposition der großen Arterien
TGF transforming growth factor
TH Tetrahydrocortisol oder
Thyroxin oder
Thyrosin-Hydroxylase
THC Tetrahydrocannabinol
THP thrombohämorrhagisches Phänomen
tHPT tertiärer Hyperparathyreoidismus
TIA transitorische ischämische Attacke oder
turbidimetrischer Immuntest
TIN testikuläre intraepitheliale Neoplasie
TIPS transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt
TLC totale Lungenkapazität
TMR transmyokardiale Laserrevaskularisation
TNF Tumornekrosefaktor
TNM Tumor, Nodulus, Metastase
TOF tetralogy of Fallot / Fallot-Tetralogie
t-PA tissue plasminogen activator / Gewebeaktivator, der Plasminogen zu Plasmin aktiviert
TPHA Tetrazol-Probe im Harn oder
Treponema-pallidum-Hämagglutination
TPO Thyreoperoxidase
TRH thyreotropin releasing hormone
TRK technische Richtkonzentration
TRP Tryptophan
TSH thyreoid stimulating hormone / thyreoideastimulierendes Hormon
TSST toxic-shock-syndrome-toxin
TTP thrombotische thrombozytopenische Purpura
TU Tumor
TUR transurethrale (Elektro-)Resektion
TV tidal volume / Atemzugsvolumen
TVI tissue velocity imaging
TXA_2 Thromboxan A_2
TZM Tumorzellmasse

U

UDP Uridindiphosphat
UGT Urogenitaltrakt oder
Urogenitaltuberkulose
UICC unio internationalis contra cancrum – Internationale Gesellschaft für Krebsbekämpfung
UIP usual interstitial pneumonia / klassische interstitielle Lungenfibrose
UÖS unterer Ösophagussphinkter
UV Ultraviolett oder
Unfallversicherung oder
Urinvolumen

V

VacA vakuolisierendes Antigen
VC Vitalkapazität, Summe aus TV, IRV und ERV
VCA virales Capsidantigen
VCR Vincristin VM26 (= Etoposid)
VDRL venereal diseases research laboratories
VHF Vorhofflimmern
VIP vasoaktives intestinales Peptid (Polypeptid)

VLDL	very low density lipoproteins / Lipoproteine sehr niedriger Dichte
VM26	Etoposid
VOD	venous occlusive disease / Venenverschlußkrankheit
VRE	vancomycinresistente Enterokokken
VSAA	sehr schwere aplastische Anämie
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VVP	Venenverschlußplethysmographie
vWF	von-Willebrand-Faktor
vWJ	von-Willebrand-Jürgens
VZV	Varizella-Zoster-Virus

W

WAGR	Wilms-Tumor, Aniridie, Gonadoblastom, Retardierung
WDHA	watery diarrhea hypokalaemia achlorhydria / wäßrige Diarrhö, Hypokaliämie, Achlorhydrie
WHO	World Health Organization / Weltgesundheitsorganisation
WHR	waist-hip ratio
WPW	Wolff-Parkinson-White

Z

ZES	Zollinger-Ellison-Syndrom
ZNS	Zentralnervensystem
ZOLA	Zystin, Ornithin, Lysin, Arginin